# 審議結果報告書

令 和 3 年 6 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　アジョビ皮下注225 mgシリンジ
［一　般　名］　フレマネズマブ（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和２年７月 29 日

［審 議 結 果］
令和３年５月 26 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。

# 審査報告書

令和 3 年 5 月 10 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］　アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
［一　般　名］　フレマネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 7 月 29 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（1.5 mL）中にフレマネズマブ（遺伝子組換え）225 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］　フレマネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる。H 鎖の Ala331 及び Pro332 がそれぞれ Ser に置換されている。フレマネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フレマネズマブは、448 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 148,000）である。

Fremanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, Ala331 and Pro332 are substituted by Ser each. Fremanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Fremanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

鎖内ジスルフィド結合：実線

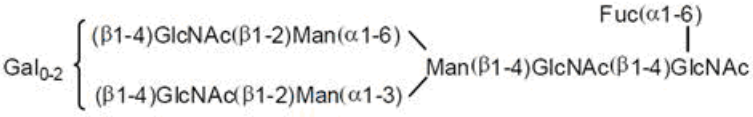
鎖間ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C136、H 鎖 C224－H 鎖 C224、H 鎖 C225－H 鎖 C225、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231、
L 鎖 C214－H 鎖 C136、L 鎖 C214－H 鎖 C224、H 鎖 C136－H 鎖 C224、H 鎖 C225－H 鎖 C225、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231、
又は
L 鎖 C214－H 鎖 C224、H 鎖 C136－H 鎖 C225、H 鎖 C228－H 鎖 C228、H 鎖 C231－H 鎖 C231

部分的ピログルタミン酸：L 鎖 E1、H 鎖 E1

糖鎖結合：H 鎖 N298

部分的プロセシング：H 鎖 K448

主な糖鎖構造の推定構造




Gal：ガラクトース、GlcNAc：*N*-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：$C_{6470}H_{9952}N_{1716}O_{2016}S_{46}$（タンパク質部分、4 本鎖）

分子量：約 148,000

［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

［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、重篤な過敏症反応及び心血管系事象の発現状況、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、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する、又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。

［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 3 年 3 月 12 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］　アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
［一　般　名］　フレマネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 7 月 29 日
［剤形・含量］　1 シリンジ（1.5 mL）中にフレマネズマブ（遺伝子組換え）225 mg を含有する注射剤

［申請時の効能・効果］
片頭痛発作の発症抑制

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与するか、又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。ただし、月に 15 日以上頭痛が認められる場合は、4 週間に 1 回投与においても、初回用量のみ 675 mg を投与する。

［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.....7
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.....11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....14
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.17
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.....24
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.....73
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....73

［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 Rinat Neuroscience 社により創製された、CGRP に対する遺伝子組換えヒト化 IgG2Δa/kappa 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、Rinat Neuroscience 社により 20[redacted] 年より開始され、20[redacted] 年に米国 Pfizer 社、2014 年にイスラエル Teva Pharmaceutical Industries 社に開発が引き継がれ、片頭痛の予防に係る効能・効果で 2018 年 9 月に米国で承認されて以降、2021 年 2 月現在、欧米を含む 40 以上の国又は地域で承認されている。

本邦においては、2016 年からテバファーマスーティカル株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、申請者により、国際共同試験成績等に基づき、「片頭痛発作の発症抑制」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 並びに [redacted] を結合した[redacted]CGRP で免疫した[redacted]を単離し、[redacted]させることにより[redacted]が作製され、抗 CGRP 抗体を分泌する[redacted]が選択された。[redacted]から得られた相補性決定領域の配列を基に重鎖及び軽鎖の可変領域がヒト化され、[redacted]を目的として[redacted]が導入された。[redacted]の重鎖及び軽鎖の可変領域をコードする遺伝子断片並びにヒト IgG2 の重鎖及び軽鎖の定常領域をコードするプラスミドから、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。なお、重鎖の定常領域にはエフェクター機能を制限するために 2 つの変異が導入されている。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に適切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 EPC 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、WCB 融解、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]処理、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ろ過、[redacted]、添加剤追加、最終ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、生産培養、[redacted]処理及び[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 EPC 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ハーベスト前の未精製バルクについて、エンドトキシン、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、マウス微小ウイルス試験を除くハーベスト前の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（$log_{10}$） | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 異種指向性マウス白血病ウイルス | マウス微小ウイルス | 仮性狂犬病ウイルス | レオウイルス 3 型 |
| [redacted]処理 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]クロマトグラフィー | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted]ろ過 | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 総ウイルスクリアランス指数 | ＞18.89 | 7.21 | ＞16.89 | ＞7.58 |

### 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（それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする）。なお、評価資料として提出された海外第Ⅰ相試験、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験では、申請製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B：製造所、製造スケール及び処方
- 製法 B から申請製法：[redacted] の導入、製造所、製造スケール、[redacted]、精製工程及び[redacted]

これらの製法変更に伴う品質特性に関する同等性／同質性評価において、製法変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

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（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、N 末端及び C 末端不均一性）、[redacted]、ジスルフィド結合、ジスルフィドアイソフォーム、[redacted]、二次構造、三次構造、[redacted]、[redacted] |
| 物理的化学的性質 | 分子量、電荷バリアント、吸光係数、サイズバリアント |
| 糖鎖構造 | N 結合型糖鎖プロファイル |
| 生物学的性質 | [redacted]CGRP 結合活性、CGRP 阻害活性 |
| | Fcγ 受容体（Ⅰ、Ⅱa、[redacted]、Ⅲa 及びⅢb）結合活性、FcRn 結合活性、[redacted]結合活性、CDC 活性 |

生物学的性質については、以下のように検討された。

- CGRP に対する結合活性は、表面プラズモン共鳴アッセイ（「3.1.1.1　本薬のヒト、ラット及びウサギ CGRP に対する結合親和性」の項参照）及び[redacted]により確認された。
- CGRP 阻害活性は、CGRP1 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、αCGRP 誘導による cAMP 産生に対する阻害作用により確認された（「3.1.1.4　本薬の αCGRP 誘導 cAMP 産生に対する阻害作用」の項参照）。
- Fcγ 受容体への結合活性は表面プラズモン共鳴アッセイ、[redacted]への結合活性は[redacted]により検討され、本薬では IgG2 対照抗体[1)] と比べて Fcγ 受容体への結合親和性が同様又は低く、[redacted]への結合活性が低かった（Fcγ 受容体への結合活性については「3.1.1.6　本薬のヒト Fcγ 受容体に対する結合親和性」の項参照）。また、本薬の FcRn への結合活性は表面プラズモン共鳴アッセイにより検討され、IgG2 対照抗体[1)] と類似していた。
- CDC 活性は、ターゲット細胞を[redacted]細胞とし補体源を[redacted]とする試験系において検討され、本薬は CDC 活性を示さなかった。

### 2.1.5.2　目的物質関連物質／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＊、関連物質C＊、関連物質D＊、関連物質E＊、関連物質F＊、関連物質G＊及び関連物質H＊が目的物質関連物質とされた。また、サイズバリアント（[redacted]、凝集体及び切断体）、脱アミド体及び[redacted]が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

### 2.1.5.3　製造工程由来不純物

不純物A＊、不純物B＊、不純物C＊、HCP、残留宿主 DNA、不純物D＊、バイオバーデン、エンドトキシン、不純物E＊、不純物F＊及び不純物G＊が製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、HCP、残留宿主 DNA、不純物D＊、バイオバーデン及びエンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により管理される。

### 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（cIEF 及び ELISA）、pH、浸透圧、[redacted]、純度試験（SEC、CE-SDS（[redacted]及び[redacted]）、HCP、残留[redacted]及び残留宿主 DNA）、電荷不均一性（cIEF）、[redacted]（RP-HPLC）、エンドトキシン、生物活性（CGRP 阻害活性）、バイオバーデン及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

### 2.1.7　原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

1) 定常領域に変異が導入されていない IgG2 抗体

表 3：原薬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 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 4 | −40±5℃ | 36 カ月[b] | [redacted]スクリューキャップ及び[redacted]容器 |
| 加速試験 | 3 | −20±5℃ | 12 カ月 | |
| | 3 | 5±3℃ | 6 カ月 | |

a：申請製法で製造された原薬
b：3 ロットは 36 カ月、1 ロットは 24 カ月まで実施、[redacted] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験（−20±5℃）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。

加速試験（5±3℃）では、[redacted]の増加傾向及び[redacted]の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]スクリューキャップ及び[redacted]容器を用いて、−40℃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（1.5 mL）あたり本薬 225 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が充填された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、精製白糖、エデト酸ナトリウム水和物、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、混合、無菌ろ過、無菌充填、組立て及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過及び無菌充填工程とされている。

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ている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤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（それぞれの製法を製法 1、製法 2 及び申請製法とする）。これらの変更は、原薬の製法変更と同時に実施された。なお、評価資料として提出された海外第Ⅰ相試験、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験では申請製法の製剤が使用された。

- 製法 1 から製法 2：[redacted]、処方、[redacted]及び[redacted]
- 製法 2 から申請製法：[redacted]、[redacted]及び剤形

これらの製法変更に伴う品質特性に関する同等性／同質性評価において、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。

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（cIFF、ELISA 及びペプチドマップ）、pH、浸透圧、純度試験（SEC、CE-SDS（[redacted]及び[redacted]））、電荷不均一性（cIEF）、[redacted]（RP-HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（CGRP 阻害活性）及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

なお、確認試験（ペプチドマップ）は審査の過程において設定された。

### 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。

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 |
|---|---|---|---|---|
| 長期保存試験 | 3 | 5±3℃ | 36 カ月 | ステンレス製針付きガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム製ゴム栓 |
| 加速試験 | 3 | 25±2℃/60±5%RH | 12 カ月 | |
| 苛酷試験 | 3 | 40±2℃/75±5%RH | 6 カ月 | |
| 光安定性試験 | 1 | 総照度 120 万 lux･h、<br>総近紫外光 200 W･h/m$^2$ | | |

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

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[redacted]及び[redacted]、cIEF における[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]並びに[redacted]が認められた。

苛酷試験では、[redacted]における[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]における[redacted]、[redacted]が認められた。また、いずれのロットにおいても最終測定時点の生物活性は測定不能であった。

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製針付きガラス製シリンジ及びブロモブチルゴム製ゴム栓を用いて、紙箱による遮光下、2～8℃で保存するとき、36 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　目的物質関連物質／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。

➢ 性状、タンパク質濃度、pH、浸透圧、[redacted]、同一性、純度（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、生物活性、残留宿主 DNA、[redacted]、HCP、バイオバーデン、エンドトキシン、ウイルス安全性、採取容量、無菌、不溶性微粒子、容器完全性、初期摺動性及び摺動性

・　工程の特性解析：

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　目的物質関連物質／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、ラット及びウサギ CGRP に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-03（参考資料）、4.2.1.1-04（参考資料））**

ヒト及びラット α 及び βCGRP に対する本薬の結合親和性について、表面プラズモン共鳴アッセイにより検討した。ヒト及びラット α 及び βCGRP を固定したセンサーチップに本薬の Fab を作用させたときの各 CGRP に対する本薬の $K_D$（平均値[2)]）は、それぞれ 63（ヒト αCGRP）、155（ヒト βCGRP）、2570（ラット αCGRP）及び 152 pmol/L（ラット βCGRP）であった。

本薬に対するヒト α 及び βCGRP の結合親和性について、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 α 及び βCGRP を作用させたときの本薬に対するヒト α 及び βCGRP の $K_D$（平均値）は、それぞれ 159 及び 112 pmol/L であった。

ヒト、ラット及びウサギ αCGRP に対する本薬の結合親和性について、結合平衡除外法により検討した。ヒト、ラット及びウサギ αCGRP に対する本薬の $K_D$（平均値）は、それぞれ 2.2、889 及び 537 pmol/L であった。

**3.1.1.2　CGRP における本薬の結合部位（CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-04（参考資料）、CTD 4.2.1.1-05（参考資料））**

本薬の CGRP に対する結合部位について、断片化したヒト及びラット CGRP のペプチドを固定したセンサーチップに本薬及び本薬の Fab を作用させて検討した結果、CGRP の C 末端残基に本薬の結合部位が位置することが示された。

アラニンスキャニング変異導入解析によりヒト αCGRP の C 末端（25-37）のアラニン置換ペプチドを作成し、表面プラズモン共鳴アッセイを用いて本薬の Fab との結合に及ぼす影響を検討した結果、本薬とヒト αCGRP の結合には G33 及び F37 が重要であることが示された。

本薬の Fab と、ヒト αCGRP の C 末端に位置する 9 アミノ酸残基からなるペプチドの複合体の X 線回折による共結晶構造解析の結果、本薬の Fab とヒト αCGRP の C 末端との相互作用が確認され、特に本薬 Fab とヒト αCGRP の F37 の間には 3 つの水素結合と多数の van der Waals 結合が確認された。

**3.1.1.3　本薬による αCGRP の CGRP1 受容体への結合阻害作用（CTD 4.2.1.1-06（参考資料））**

ヒト CGRP1 受容体を発現する SK-N-MC 細胞膜画分に、$^{125}$I-標識ヒト αCGRP（10 pmol/L）を添加して 90 分間インキュベートした後、本薬及び非標識ヒト αCGRP を添加して 90 分間インキュベートし、本薬

2) αCGRP は 2～4 回、βCGRP は 1 回の試験結果に基づく値

によるαCGRPのCGRP1受容体への結合阻害作用を検討した結果、本薬は濃度依存的にαCGRPのCGRP1受容体への結合を阻害し、$IC_{50}$（幾何平均値±標準誤差）は18.9±8.2 nmol/Lであった。

#### 3.1.1.4　本薬のαCGRP誘導cAMP産生に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-06（参考資料））

ヒトCGRP1受容体を発現するSK-N-MC細胞に本薬又は対照抗体（各0.5～3000 nmol/L）とヒトαCGRP（17 nmol/L）の混和物を添加し、30分間インキュベートした後、細胞中cAMP量を測定した。また、ラットCGRP1受容体を発現するL6細胞及びラットαCGRPを用いて同様の検討を実施した。その結果、本薬はヒト及びラットαCGRP誘導cAMP産生を濃度依存的に阻害し、$EC_{50}$（幾何平均値±標準誤差）はそれぞれ71.0±19.6及び102.2±38.8 nmol/Lであった。

#### 3.1.1.5　本薬のカルシトニンペプチドファミリーに対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-04（参考資料））

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テルメジンに対する本薬の結合親和性について、CGRP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。

ヒトαCGRPを固定したセンサーチップに、本薬のFabと過剰量のアミリン、カルシトニン、アドレノメデュリン、ヒトCGRP又はラットCGRPを混和して作用させた結果、ヒト及びラットCGRPは本薬のヒトαCGRPへの結合を完全に阻害した一方で、アミリン、カルシトニン及びアドレノメデュリンは本薬のヒトαCGRPへの結合に影響しなかった。

本薬を固定したセンサーチップに、ヒトαCGRP（500 nmol/L）、アミリン、カルシトニン、アドレノメデュリン及びインテルメジン（各2.5 μmol/L）を作用させた結果、本薬はヒトαCGRPとは結合性を示した一方で、アミリン、カルシトニン及びインテルメジンとは結合性を示さず、アドレノメデュリンとは一過性の結合性を示した。同様の試験系でアドレノメデュリン（9 nmol/L～1.25 μmol/L）の本薬との結合親和性を検討した結果、$K_D$は2.7～3.1 μmol/Lであった。

#### 3.1.1.6　本薬のヒトFcγ受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-02（参考資料））

本薬のFcγ受容体との結合による免疫活性化作用を検討する目的で、ヒトFcγ受容体に対する本薬の結合親和性について、表面プラズモン共鳴アッセイにより評価した。ヒトFcγ受容体Ⅰ、ⅡA（131His、131Arg）、ⅢA（158Phe、158Val）又はⅢBを固定したセンサーチップに、本薬、抗KLH IgG1抗体及び抗KLH IgG2抗体を作用させた結果、ヒト抗KLH IgG1抗体はいずれの分子に対しても結合性を示した一方で、本薬は概ね抗KLH IgG2抗体と同様の挙動を示し、ヒトFcγ受容体Ⅰ、ⅢA（158Phe、158Val）及びⅢBにはほとんど結合性を示さず、Fcγ受容体ⅡA（131His、131Arg）に対する結合性は抗KLH IgG1抗体より低かった。

### 3.1.2　*In vivo* 試験

#### 3.1.2.1　ラットにおける硬膜表面の電気刺激による中硬膜動脈拡張の抑制作用（CTD 4.2.1.1-08（参考資料））

閉鎖式頭窓処置を施した雄ラット（各群6～8例）に本薬（1、3、10 mg/kg）又は溶媒（0.01% Tween20含有PBS）を単回静脈内投与した7日後に、硬膜表面の電気刺激による神経性血管拡張に対する影響を

刺激前後の中硬膜動脈径の変化率に基づき検討した。その結果、溶媒群と比較して本薬 3 mg/kg 群及び 10 mg/kg 群で中硬膜動脈径の変化率が有意に小さかった。

#### 3.1.2.2　カニクイザルにおけるカプサイシン刺激による皮膚血流量増加の抑制作用（CTD 4.2.1.1-09）

雌カニクイザル（各群 6 例）に本薬（1、10、100 mg/kg）を単回静脈内投与した 1、14、28、42 及び 56 日後に前腕をカプサイシン溶液（100 mg/mL）により刺激し、刺激の 1 時間後まで 5 分毎に皮膚血流量をレーザードップラー法により測定し、刺激前の皮膚血流量に対する増加率を検討した。また、ベースラインとして、本薬投与 14 日前にカプサイシン刺激による皮膚血流量の増加率を測定した。本薬 10 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群では、カプサイシン刺激による皮膚血流量の増加率がベースラインと比較して有意に小さく、その作用は投与 56 日後まで持続した。

### 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（mg/kg） | 投与経路 | 所見 | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | ラット（SD）（雌雄 1 群各 6 例） | Irwin 試験 | 0 [a]、100、300 | 皮下 | 中枢神経系への影響なし | 4.2.1.3-02 |
| 心血管系 | カニクイザル（雄 8 例） | 血圧、心拍数、心電図（テレメトリー） | 0 [b]、100 | 静脈内 | 血圧低下、心拍数低下、RR 間隔延長、PR 間隔延長、QRS 間隔延長、QT 間隔延長 | 4.2.1.3-01 |
| 呼吸系 | ラット（SD）（雌雄 1 群各 8 例） | 呼吸数、一回換気量、分時換気量（全身プレチスモグラフィー） | 0 [a]、100、300 単回投与 | 皮下 | 呼吸系への影響なし | 4.2.1.3-03 |

a：16 mmol/L ヒスチジン、6.6%スクロース、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 及び 0.136 mg/mL EDTA を含有する溶液
b：20 mmol/L L-ヒスチジン、84 mg/mL トレハロース二水和物、0.2 mg/mL ポリソルベート 80、0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物及び 0.1 mg/mL L-メチオニンを含有する溶液

### 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並びに本薬の作用について、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属する神経ペプチドであり、三叉神経終末、三叉神経節、末梢感覚神経終末等に主に発現する αCGRP、及び腸管神経に主に発現する βCGRP の 2 つのアイソフォームが存在する（Physiol Rev 2014; 94: 1099-142）。末梢で CGRP が放出されると血管拡張や神経性の炎症を生じること（Expert Rev Mol Med 2011; 13: e36、Neurology 2013; 81: 1184-5）、中枢シナプスでは CGRP が痛みの伝達の調節に関与していること（Nat Rev Neurol 2010; 6: 573-82、Expert Rev Mol Med 2011; 13: e36）等が報告されている。特に、侵害性刺激の受容に重要な三叉神経終末及び三叉神経節に発現する CGRP が、片頭痛の病態生理に重要な役割を果たしていると考えられている（神経治療 2018; 35: 313-18）。また、片頭痛患者の頸静脈血では血漿中 CGRP 濃度が上昇していること（Neurology 2013; 81; 1184-5）、片頭痛患者への CGRP 投与により頭痛や片頭痛が誘発されること（Cephalalgia 2002; 22: 54-61）等が報告されている。

*In vitro* 試験において、本薬はラット及びヒト CGRP の C 末端に結合して CGRP と CGRP 受容体の結合を阻害し、CGRP による cAMP 産生を阻害した。また、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、本薬はアミリン、カルシトニン及びインテルメジンには結合性を示さなかった。本薬はアドレノメデュリンとは一過性の結合性を示したが、アドレノメデュリンの本薬に対する $K_D$ は 2.7～3.1 μmol/L であり、ヒト α 及び βCGRP の本薬に対する $K_D$（159 及び 112 pmol/L）の約 2 万倍であった。さらに、ヒトに本薬 225 mg を 4 週間に 1 回又は 675 mg を 12 週間に 1 回投与したときの定常状態における $C_{max}$ の推定値はそれぞれ 0.46 及び 0.74 μmol/L であり、アドレノメデュリンの本薬に対する $K_D$ と比較して低値であることから、臨床使用時に本薬とアドレノメデュリンの結合に起因する影響は想定されないと考える。

*In vivo* 試験において、ヒトの片頭痛と類似の症状を呈する病態モデルは存在しないが、神経への電気刺激により血管拡張亢進を誘導したラット及び皮膚へのカプサイシン塗布により皮膚血流量増加を誘導したサルの動物モデルを用いて、本薬の薬理作用を検討した結果、ラットでは本薬 3 mg/kg、サルでは本薬 10 mg/kg で血管拡張及び血流量増加を抑制することが示された。当該用量投与時のラット及びサルにおける本薬の曝露量（$AUC_{0\text{-}28d}$）はそれぞれ 8960 及び 102400 μg･h/mL と推定され、ヒトに本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの定常状態における曝露量（$AUC_{0\text{-}28d}$）（43125.4 μg･h/mL）と著しく異ならない曝露量（ラットで約 0.2 倍、サルで約 2.4 倍）で薬理作用が示された。特に、片頭痛の病態生理の一部と考えられる硬膜血管系の血管拡張に対し、本薬は単回静脈内投与 7 日後まで有意な抑制作用を示した。なお、ラットの αCGRP に対する本薬の結合親和性はヒトと比べて低かったものの、本薬のヒト及びラット αCGRP 誘導 cAMP 産生に対する阻害作用を検討した結果、$EC_{50}$ に種間で大きな違いはなく、*in vivo* 試験においてはヒトよりも低い曝露量で薬理作用を示した。また、ヒトとサルの αCGRP のアミノ酸配列は同一である（Nucleic Acids Res 2019; 47: D506-15）ことから、サル及びラットを用いた検討によりヒトにおける本薬の効力を推定することは可能であると考える。

以上より、本薬は CGRP に選択的に結合して CGRP 受容体への結合を阻害することで CGRP 機能を阻害し、硬膜血管拡張及びそれに伴う痛みに関与する神経線維の活性化を抑制することで片頭痛発作の発症を抑制すると考える。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験において本薬が CGRP に選択的に結合して CGRP 受容体への結合を阻害し、CGRP による作用を阻害することが示された。また、*in vivo* 試験においても、硬膜血管拡張亢進又は皮膚血流量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が推定された。以上に加えて、CGRP 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を抑制する作用を示すことが期待できると判断する。

**3.R.2　安全性薬理試験について**

申請者は、心血管系に及ぼす本薬の影響について、以下のように説明した。溶媒の単回静脈内投与 6 日後に、本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬投与 1、3、7、10 及び 14 日目に経時的に血圧、心拍数、心電図及び活動性について検討した結果、本薬投与時に溶媒投与時に比べ統計学的に有意な血圧低下、心拍数低下、RR 間隔延長、PR 間隔延長、QRS 間隔延長が認められた。しかしながら、血圧低下の程度はいずれも 5 mmHg を超えておらず、$t_{max}$ 付近と考えられる投与 1 日目に収縮期血圧及び平均血圧に有意な変動は認められなかったことから、生物学的に重要な変化であるとは判断していない。血圧以外のパラメータについては、いずれの測定日においても測定 1～3.75 時間後に活動性の低下と一致して心拍数の低下及び RR 間隔の延長が認められたこと、溶媒投与日に初回の投与操作に伴う活動性及び心拍数の上昇等が認められたことから、本薬投与後の対応する測定時点において見かけ上の変化がみられ

たと考えた。また、心電図及び血行動態パラメータの最大の変動が観察された時点は、本薬の最大の影響が予想される本薬の $t_{max}$ に一致していないことからも、本薬投与による影響とは考えにくい。なお、心拍数で補正した QTc 間隔については、本薬投与時に溶媒投与時と比較して有意な影響は認められなかった。

サルを用いた 12 週間及び 26 週間反復投与毒性試験（「5.2　反復投与毒性試験」の項参照）では、ヒトに本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの定常状態における曝露量（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$）（38640 μg·h/mL）の約 217 倍の用量まで、血圧、心電図パラメータ及び心拍数に本薬投与に関連する所見は認められなかった。また、本薬は心血管組織との交差反応性は認められず、心臓に病理組織学的所見も認められなかった。

以上より、安全性薬理試験で認められた心電図及び血行動態パラメータの変化が、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、安全性薬理試験において認められた心血管系の所見に関する申請者の説明は妥当であり、当該所見に関連した臨床上の問題が生じる可能性は低いと判断する。

## 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

本薬の血漿中濃度は ELISA 又は ECL により測定され、定量下限はマウス、ラット、ウサギ及びサルでそれぞれ 0.039、0.039～0.1、0.039～0.25 及び 0.039～0.25 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 4.2.2.2-01～04）

雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄ウサギ及び雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

| 動物種 | 投与量（mg/kg） | 例数 | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}\infty}$（μg·h/mL） | $t_{1/2}$（h） | CL（L/h/kg） | $V_{ss}$（L/kg） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス | 10 | 6/時点 | 93.1 | 62530 | 478.815 | 0.000174315 | 0.119529 |
| | 30 | 6/時点 | 448.8 | 186665 | 470.982 | 0.000173573 | 0.117363 |
| | 100 | 6/時点 | 1829.2 | 600210 | 446.648 | 0.000179937 | 0.114832 |
| ラット | 10 | 6 | 210±42 | 43951±11587 | 423±93 | 0.0002675±0.00009113 | 0.142585±0.028903 |
| | 30 | 6 | 702±86 | 145105±13232 | 389±26 | 0.0002253±0.00002060 | 0.121147±0.007873 |
| | 100 | 6 | 2190±352 | 450276±49474 | 372±35 | 0.0002424±0.00002766 | 0.127877±0.009240 |
| ウサギ | 10 | 6 | 148±25 | 21740±6168 | 226±89 | 0.00033366±0.000089 | 0.091775±0.015970 |
| | 30 | 5 | 442±54 | 57069±12065 | 186±54 | 0.00036734±0.000077 | 0.092052±0.014411 |
| | 100 | 6 | 1448±175 | 196167±68147 | 185±82 | 0.00037835±0.000133 | 0.086425±0.009399 |
| サル | 10 | 2 | 163, 254[b] | 30560, 41378[b] | 250, 271[b] | 0.000261, 0.000353[b] | 0.101, 0.123[b] |
| | 30 | 2 [a] | 663, 688[b] | 110338, 117166[b] | 38, 217[b] | 0.000277, 0.000294[b] | 0.0665, 0.0965[b] |
| | 100 | 2 [a] | 1851, 2090[b] | 335819, 449507[b] | 26, 45[b] | 0.000240, 0.000322[b] | 0.0693, 0.0736[b] |

a：30 mg 群の 1 例、100 mg 群の 2 例は、ADA の産生が原因と考えられる本薬濃度の減少が認められた。
b：2 例の個別値を記載

### 4.1.2　反復投与（CTD 4.2.3.2-02、4.2.3.2-05、4.2.3.5.2-04、4.2.3.5.3-01）

雌雄ラットに本薬を反復静脈内又は皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：ラットに本薬を 1 週間に 1 回反復投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与経路 | 投与量（mg/kg） | 性別 | 例数 | 測定時点（日目） | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}168h}$（μg·h/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内 | 30 | 雄 | 4 | 1 | 500±59.9 | 24400±1640 |
| | | | 4 | 91 | 1100±342 | 100000±12700 |
| | | 雌 | 4 | 1 | 528±86.7 | 22700±2570 |
| | | | 3 | 91 | 1070±294 | 75900±9330 |
| | 100 | 雄 | 4 | 1 | 1700±611 | 92700±10500 |
| | | | 4 | 91 | 2960±222 | 216000±24400 |
| | | 雌 | 4 | 1 | 2800±1990 | 76700±6180 |
| | | | 4 | 91 | 2670±362 | 208000±70800 |
| | 300 | 雄 | 4 | 1 | 5210±824 | 223000±16500 |
| | | | 4 | 91 | 4430±660 | 351000±37700 |
| | | 雌 | 4 | 1 | 4270±453 | 178000±53800 |
| | | | 4 | 91 | 5050±765 | 343000±47900 |
| 皮下 | 300 | 雄 | 4 | 1 | 696±116 | 92300±15200 |
| | | | 4 | 91 | 1060±64.9 | 164000±17100 |
| | | 雌 | 4 | 1 | 1670±638 | 176000±65000 |
| | | | 4 | 91 | 1930±439 | 284000±62700 |

雌雄サルに本薬を反復静脈内又は皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：サルに本薬を 1 週間に 1 回反復投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与経路 | 投与量（mg/kg） | 性別 | 例数 | 測定時点（日目） | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}168h}$（μg·h/mL） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 静脈内 | 10 | 雄 | 6 | 1 | 96.8±3.25 | 9780±756 |
| | | | 6 | 91 | 311±77.6 | 40200±6930 |
| | | 雌 | 6 | 1 | 105±7.74 | 10900±957 |
| | | | 6 | 91 | 267±41.9 | 34200±6450 |
| | 100 | 雄 | 6 | 1 | 916±250 | 87300±20100 |
| | | | 6 | 91 | 2710±242 | 345000±34300 |
| | | 雌 | 6 | 1 | 1160±82.6 | 120000±8950 |
| | | | 6 | 91 | 2360±334 | 284000±63300 |
| | 300 | 雄 | 6 | 1 | 2990±175 | 276000±14800 |
| | | | 6 | 91 | 3810±169 | 479000±12800 |
| | | 雌 | 6 | 1 | 2800±122 | 279000±26900 |
| | | | 6 | 91 | 4460±660 | 504000±33000 |
| 皮下 | 100 | 雄 | 6 | 1 | 574±62.7 | 76400±6650 |
| | | | 6 | 91 | 1650±778 | 239000±117000 |
| | | 雌 | 6 | 1 | 708±105 | 91500±8530 |
| | | | 6 | 91 | 1940±126 | 274000±21300 |
| | 300 | 雄 | 6 | 1 | 1560±204 | 198000±21400 |
| | | | 6 | 91 | 2980±434 | 411000±61600 |
| | | 雌 | 6 | 1 | 2150±141 | 258000±16600 |
| | | | 6 | 91 | 3390±228 | 468000±18500 |

妊娠ウサギに本薬を妊娠 6、12 及び 18 日目に反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 9 のとおりであった。

表 9：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） | 測定時点 | 例数 | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 10 | 妊娠 6 日目 | 4 | 147±13.9 | 16700±641 |
| | 妊娠 18 日目 | 4 | 246±77 | 27000±12000 |
| 50 | 妊娠 6 日目 | 2 | 618, 757 [a] | 74600, 92400 [a] |
| | 妊娠 18 日目 | 6 | 1030±174 | 86500±38500 |
| 100 | 妊娠 6 日目 | 4 | 1350±139 | 163000±13000 |
| | 妊娠 18 日目 | 8 | 2430±581 | 215000±104000 |

a：2 例の個別値を記載

妊娠ラットに本薬を妊娠 6、12 及び 17 日目、並びに出生後 4、10、17 及び 21 日目に反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10：妊娠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） | 例数 | 測定時点 | $C_{max}$（μg/mL） | $AUC_{0\text{-}last}$（μg·h/mL） |
|---|---|---|---|---|
| 50 | 3/時点 | 妊娠 6 日目 | 433 | 42500 |
| | 3/時点 | 出生後 4 日目 | 339 | 32500 |
| | 3/時点 | 出生後 21 日目 | 430 | 46900 |
| 100 | 3/時点 | 妊娠 6 日目 | 906 | 81700 |
| | 3/時点 | 出生後 4 日目 | 525 | 49600 |
| | 3/時点 | 出生後 21 日目 | 846 | 91600 |
| 200 | 3/時点 | 妊娠 6 日目 | 1570 | 142000 |
| | 3/時点 | 出生後 4 日目 | 988 | 92900 |
| | 3/時点 | 出生後 21 日目 | 1410 | 147000 |

### 4.2 分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、本薬は IgG 抗体であり分子量が大きい（約 148 kDa）こと、並びにラット及びサルを用いた単回静脈内投与試験において、本薬の $V_{ss}$ はそれぞれ 0.12～0.14 及び 0.09～0.11 L/kg であり、それぞれの血漿量（0.0312 及び 0.0448 L/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5）と大きな違いは認められなかったことから、他の IgG 抗体と同様に本薬の分布は血管系に限定されると考えると説明している。

#### 4.2.1 胎盤通過性（CTD 4.2.3.5.2-01）

妊娠ラット（各群 8 例）に本薬 10、30 又は 100 mg/kg を妊娠 6 及び 12 日目に静脈内投与したとき、妊娠 21 日目における胎児の血漿中本薬濃度は母動物の血漿中本薬濃度の 0.14～1.95 倍であった。

### 4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、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、他の IgG 抗体と同様にタンパク質の異化作用により分解されて体内から消失すると考える（J Pharm Sci 2004; 93: 2645-68、J Clin Pharmacol 2007; 47: 553-65）。また、本薬の乳汁移行については、ヒト IgG はヒト乳汁中に移行すること（Curr Pediatr Rep 2013; 1: 222-8、Acta Paediatr Scand 1983; 72: 671-7）を踏まえると、IgG 抗体である本薬も同様にヒト乳汁中に移行する可能性は否定できないと考える。以上より、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、本薬の胎盤移行性以外の分布、代謝及び排泄について、これらを検討した非臨床試験は実施されていないものの、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は適切に評価されていると判断した。

## 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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激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

ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 11）。本試験で死亡及び本薬投与に関連した所見は認められなかった。

表 11：単回投与毒性試験

| 試験系 | 投与経路 | 用量<br>（mg/kg） | 主な所見 | 概略の致死量<br>（mg/kg） | 添付資料<br>CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| 雄ラット<br>（SD） | 静脈内 | 0 [a]、10.7、32、107 | 急性毒性なし | ＞107 | 4.2.3.1-01<br>（参考資料） |

a：25 mmol/L 酢酸ナトリウム、275 mmol/L ソルビトール及び 0.02%ポリソルベート 20 を含有する溶液

### 5.2　反復投与毒性試験

ラット（4 及び 12 週間）及びサル（4、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 12）。本薬投与に起因した変化として、サルで投与部位の炎症が認められたが、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）。サルを用いた 12 週間反復投与毒性試験では眼の毛様体血管周囲に炎症が認められ、本所見が認められた眼の免疫組織化学的検査により本薬、サル IgG 及び IgM、補体因子 C3 及びアルブミンを含む免疫複合体の形成が確認された。本所見について申請者は、サルにヒト化モノクローナル抗体を投与したことで生じた免疫原性応答による種特有の反応である可能性はあるが、所見の程度は軽微であり、サルを用いた 4 週間及びより長期間の 26 週間試験で本所見は認められていないことから、本薬投与との関連性は低いと説明した。なお、ラット（12 週間）及びサル（26 週間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット静脈内及び皮下投与：300 mg/kg、サル皮下投与：300 mg/kg）における曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$）は、それぞれ 347000（ラット静脈内投与）及び 224000（ラット皮下投与）並びに 2100000 μg·h/mL（サル皮下投与）であり、ヒトに本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの定常状態における曝露量の推定値（$AUC_{ss(0\text{-}28d)}$）（38640 μg·h/mL）と比較して、ラットで約 36 倍（静脈内投与）及び約 23 倍（皮下投与）並びにサルで約 217 倍であった。

表 12：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） | 静脈内 | 4 週（1 回/週）＋12 週休薬 | 0 [a]、10、30、100 | 毒性所見なし | 100 | 4.2.3.2-01 |
| | 静脈内又は皮下 | 12 週（1 回/週）＋16 週休薬 | 【静脈内】<br>0 [a]、30、100、300<br>【皮下】<br>0 [a]、300 | 死亡：300（静脈内）雌 1/15 例 [c]、30（静脈内、TK 群）雌 1/4 例 [c]、0（皮下・静脈内）雌 1/15 例 [d]<br>≧100（静脈内）：<br>300（皮下）：<br>血清グロブリンの高値、A/G 比の低下、血清総タンパクの高値 [e]<br>回復性：あり | 【静脈内】<br>300<br>【皮下】<br>300 | 4.2.3.2-02 |
| 雌雄カニクイザル | 静脈内 | 4 週（1 回/週）＋12 週休薬 | 0 [a]、10、30、100 | ≧10：<br>注射部位の炎症反応<br>回復性：あり | 100 | 4.2.3.2-03 |
| | 皮下 | 4 週（1 回/週）＋12 週休薬 | 0 [a]、100、300 | ≧100：<br>血清グロブリンの高値、血清総タンパクの高値 [e]、リンパ球数の増加 [f]<br>回復性：あり | 300 | 4.2.3.2-04 |
| | 静脈内又は皮下 | 12 週（1 回/週）＋16 週休薬 | 【静脈内】<br>0 [a]、10、100、300<br>【皮下】<br>0 [a]、100、300 | ≧100（静脈内）：<br>300（皮下）：<br>眼の毛様体血管周囲の炎症<br>回復性：あり | 【静脈内】<br>10<br>【皮下】<br>100 | 4.2.3.2-05 |
| | 皮下 | 26 週（1 回/週）＋16 週休薬 | 0 [b]、10、100、300 | ≧100：<br>注射部位の血管周囲性単核細胞浸潤<br>回復性：あり | 300 | 4.2.3.2-06 |

a：20 mmol/L L-ヒスチジン、84 mg/mL トレハロース二水和物、0.2 mg/mL ポリソルベート 80、0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物及び 0.1 mg/mL L-メチオニンを含有する溶液

b：0.79 mg/mL L-ヒスチジン及び 3.13 mg/mL L-ヒスチジン塩酸塩一水和物、84 mg/mL 低エンドトキシンショ糖、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 並びに 0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物を含有する溶液

c：採血直後の死亡であること、剖検時に胸腔内への暗赤色の液体貯留、縦隔脂肪組織における出血所見が認められたことから、申請者は採血過誤による死亡と判断した。

d：休薬 35 日目に皮膚/皮下腫瘤を認め、休薬 105 日目に瀕死状態となったため安楽殺された。腫瘤は乳腺癌であったが、申請者は、対照群における事象であること及び発現頻度より偶発的所見であると判断した。

e：循環血中に本薬が存在することによるものであり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

f：軽微で一過性の変化であること、本薬投与による免疫反応に関連する二次的な影響と考えられることから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は IgG 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 IgG 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は実施されなかったが、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。
・ 本薬の投与により、血管新生促進作用及び腫瘍増殖促進作用を有する GCRP（Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 3299-303、Respir Res 2009; 10: 1-8）の濃度が低下すると考えられること。
・ CGRP ノックアウトマウスで野生型マウスと比較して血管新生及び腫瘍増殖が抑制されることが報告されていること（Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 13550-5）。

### 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験、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13）。いずれの試験でも本薬投与に関連した所見は認められなかった。

表 13：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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験 | 雌雄ラット（SD） | 皮下 | 雄：交配前 4 週間～交配終了（1 回/週、計 10 回投与）<br>雌：交配前 2 週間～交配期間中（1 回/週）及び妊娠 0、6、12、17 日（計 8 回投与） | 0 [a]、50、100、200 | 親動物：なし<br>受胎能：なし<br>胎児：なし | 親動物（一般毒性）：200<br>（受胎能）：200<br>胚・胎児：200 | 4.2.3.5.1-01 |
| 胚・胎児発生試験 | 雌ウサギ（NZW） | 皮下 | 妊娠 6、12、18 日 | 0 [a]、10、50、100 | 死亡 [c]：100（1/22 例）、50（1/21 例）<br>母動物：なし<br>胎児：なし | 母動物：100<br>胚・胎児：100 | 4.2.3.5.2-04 |
| 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、12、17 日、授乳 4、10、17、21 日 | 0 [b]、50、100、200 | 母動物：なし<br>F1 出生児：なし | 母動物：200<br>F1 出生児（一般毒性）：200<br>（発生）：200 | 4.2.3.5.3-01 |

a：20 mmol/L L-ヒスチジン、84 mg/mL トレハロース二水和物、0.2 mg/mL ポリソルベート 80、0.05 mg/mL EDTA 二ナトリウム二水和物及び 0.1 mg/mL L-メチオニンを含有する溶液
b：16 mmol/L ヒスチジン、6.6%スクロース、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 及び 0.136 mg/mL EDTA を含有する溶液
c：死因は不明であったが、剖検及び病理組織学的検査で異常が認められなかったこと及び死亡発生率は施設背景値の範囲内であったことから、偶発的な事象であると申請者は判断した。

### 5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され、本薬投与に関連する所見は認められなかった（表 14）。サルを用いた反復投与毒性試験では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。

表 14：局所刺激性試験

| 試験系 | 投与経路 | 用量 | 試験方法 | 試験結果 | 添付資料 CTD |
|---|---|---|---|---|---|
| 雄ウサギ（NZW） | 第1群：動脈内又は筋肉内<br><br>第2群：傍静脈、皮下又は静脈内 | 0 [a]、150 | 各投与経路で動物の右側に媒体、左側に本薬を単回投与し、投与24時間又は96時間後に動物を剖検した。 | 影響なし | 4.2.3.6-01 |

a：16 mmol/L ヒスチジン、6.6%スクロース、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 及び 0.136 mg/mL EDTA を含有する溶液

### 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（表 15）、幼若動物に特異的な毒性所見は認められなかった。

表 15：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 28～63 日（1 回/週）<br>＋<br>6 週休薬 | 0 [a]、50、150、450 | ≧50：リンパ球数の減少 [b]<br>≧150：投与部位の皮下水腫及び亜急性炎症 [c]、血清グロブリンの高値及び A/G 比の減少 [d]<br><br>回復性：あり | 450 | 4.2.3.5.4-02 |

a：16 mmol/L ヒスチジン、6.6%スクロース、0.2 mg/mL ポリソルベート 80 及び 0.136 mg/mL EDTA を含有する溶液
b：背景値の範囲内の軽微な変動であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
c：軽度な一過性の変化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。
d：循環血中に本薬が存在することによるものであり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

### 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、並びに製剤の処方及び製造所が変更されたが、いずれの変更の前後でも同等性及び同質性が確認されている（「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）。市販予定製剤は PFS 製剤であり、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）で使用された製剤と同一である。

本薬の血漿中濃度は ELISA により測定され、定量下限は 250 ng/mL であった。血清中の ADA 及び中和抗体は、いずれも ELISA により測定され、検出下限はそれぞれ 38 及び 55 ng/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。

#### 6.1.1　絶対 BA 試験（LBR-101-011 試験、CTD 5.3.1.1-01（参考資料）、実施期間 2013 年 10 月～2014 年 2 月）

外国人健康被験者 36 例（各群 6 例）に、本薬 225、900 mg 又はプラセボを単回皮下投与又は静脈内投与したとき、絶対 BA（$AUC_{0\text{-last}}$ の比（皮下投与/静脈内投与）として算出）は 225 mg 投与時で 53.8%、

900 mg 投与時で 57.2%であった。本薬 225 又は 900 mg を単回静脈内投与したとき、CL は 0.100±0.0375 及び 0.0798±0.0217 mL/min、$V_{ss}$ は 4.89±1.18 及び 5.01±1.22 L であった。

### 6.2 臨床薬理試験

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。

#### 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皮下投与試験（TV48125-PK-10078 試験、CTD 5.3.3.3-01、実施期間 2016 年 2 月～12 月）

健康被験者 64 例（日本人、白人各 32 例）を対象に、本薬 225、675、900 mg 又はプラセボを単回皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16：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 | $C_{max}$（μg/mL） | $t_{max}$ [a]（day） | $t_{1/2}$（day） | $AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL） | CL/F（L/day） | Vz/F（L） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 225 | 日本人 | 8 | 28.56±3.947 | 6.975 | 33.57±5.306 | 42375.1±8095.55 | 0.13179±0.026520 | 6.261±0.8126 |
| | 白人 | 8 | 31.42±4.016 | 7.034 | 36.35±1.495 | 43875.6±7452.41 | 0.12604±0.020177 | 6.598±1.0022 |
| 675 | 日本人 | 8 | 110.54±32.502 | 5.000 | 31.36±6.873 | 145790.0±49553.33 | 0.12234±0.039823 | 5.218±0.8564 |
| | 白人 | 8 | 108.15±32.625 | 5.001 | 33.10±7.361 | 132211.3±39996.12 | 0.13258±0.038838 | 6.203±2.0029 |
| 900 | 日本人 | 8 | 154.10±33.946 | 10.514 | 33.37±6.823 [b] | 198297.6±40516.20 [b] | 0.11225±0.019175 [b] | 5.306±0.9636 [b] |
| | 白人 | 8 | 141.58±59.636 | 7.018 | 38.58±4.730 | 207045.8±64298.27 | 0.11159±0.027648 | 6.216±1.7758 |

a：中央値、b：7 例

本薬皮下投与後に ADA が発現した被験者は認められなかった。

#### 6.2.2 患者における検討

##### 6.2.2.1 PPK 解析（CTD 5.3.3.5-01）

健康被験者を対象とした臨床試験（LBR-101-011 試験及び TV48125-PK-10078 試験）及び CM 又は EM 患者を対象とした臨床試験（LBR-101-021 試験、LBR-101-022 試験、TV48125-CNS-30049 試験、TV48125-CNS-30050 試験、TV48125-CNS-30051 試験（データカットオフ日：2018 年 5 月 30 日）、406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）における被験者 3161 例から得られた 16762 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢 43［18, 71］歳（中央値［最小値, 最大値］、以下、同様）、体重 67.7［40.9, 132］kg、CrCL（Cockcroft-Gault 式による予測値）[3] 114［39.0, 286］mL/min、アルブミン 4.50［3.40, 5.50］g/dL であった。性別は男性 442 例、女性 2719 例、人種は白人 2034 例、黒人 239 例、アジア人 838 例、その他 50 例、患者の状態は健康被験者 72 例、CM 又は EM 患者 3089 例、ADA あり 313 点、なし 16449 点、投与部位[4] は腹部 143 点、上腕部 510 点、臀部 3 点、大腿部 14 点、急性期片頭痛治療薬（トリプタン、エルゴタミン）の併用あり 8074 点、なし 8688 点、片頭痛予防薬[5] の併用あり 3459

[3] CrCL が 160 mL/min 以上の場合は、160 mL/min とした。
[4] CM 又は EM 患者を対象とした臨床試験においてトラフ濃度以外の吸収に関連する PK パラメータが評価可能な血漿中本薬濃度データのうち、来院時投与の際の投与部位がすべて同じであったデータの数。なお、臀部及び大腿部のデータが少なかったことから、腹部及び上腕部のみで検討が実施された。
[5] 急性期片頭痛治療薬／鎮痛薬以外の、片頭痛／頭痛に対して予防的に使用した薬剤

点、なし 13303 点、鎮痛薬（オピオイド、バルビツール酸誘導体）の併用あり 1296 点、なし 15466 点、肝機能障害の分類[6)] はグループ A が 3036 例、グループ B1 が 78 例、グループ B2 が 40 例、グループ C が 7 例、腎機能障害の分類は正常（CrCL 90 mL/min 以上）が 2520 例、軽度（CrCL 60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）が 602 例、中等度（CrCL 30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）が 39 例であった。以上の因子のうち、体重と高い相関を示した CrCL 並びに例数又は採血点数が少ない集団を有する ADA の有無、患者の状態、及び肝機能障害の分類を除いた因子が PK パラメータの共変量の候補とされた。

本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。PPK 解析の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、CL/F 及び $V_c$ に対して体重が選択された。

最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて、以下のシミュレーションを実施した。

CM 及び EM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復投与したとき、体重（四分位区分）別の本薬の PK パラメータは表 17 のとおりであり、体重の増加に応じた本薬の曝露量の低下が認められた。

表 17：本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与したときの体重区分別の本薬の PK パラメータ

| 体重（kg） | 例数 | $C_{max,\ ss(0\text{-}28d)}$ [a]（μg/mL） | $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$ [a]（μg·day/mL） |
|---|---|---|---|
| 40.9～57.7 | 766 | 83.3 | 1980 |
| 57.7～67.8 | 777 | 72.4 | 1720 |
| 67.8～81.2 | 769 | 61.5 | 1460 |
| 81.2～132 | 777 | 48.0 | 1120 |

a：中央値

CM 及び EM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、又は本薬 675 mg を 12 週間に 1 回で 48 週間反復皮下投与したときの $C_{max}$ 及び AUC（225 mg 投与時：$AUC_{0\text{-}28d}$、675 mg 投与時：$AUC_{0\text{-}84d}$）の累積係数（反復投与時/初回投与時の $C_{max}$ 及び AUC）は、225 mg 投与時でそれぞれ 2.20 倍及び 2.28 倍、675 mg 投与時でそれぞれ 1.18 倍及び 1.18 倍であった。

CM 及び EM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与したときの投与部位別の本薬の PK パラメータは表 18 のとおりであり、本薬の PK は、投与部位による大きな違いは認められなかった。

表 18：本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復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 [a] | $C_{max,\ ss(0\text{-}28d)}$（μg/mL） | $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$（μg·day/mL） |
|---|---|---|---|
| 腹部 | 448 | 68.2±20.5 | 1620±523 |
| 上腕部 | 656 | 70.4±17.8 | 1670±457 |
| 大腿部 | 37 | 67.0±21.5 | 1580±556 |

a：試験期間中のいずれの来院時にも同じ投与部位に投与した被験者数

#### 6.2.2.2　EM 患者における ER 解析（CTD 5.3.3.5-02）

EM 患者を対象とした臨床試験（LBR-101-022 試験、TV48125-CNS-30050 試験及び 406-102-00002 試験）の血漿中本薬濃度データ及び片頭痛日数のデータ（ベースライン、本薬投与開始後 4、8 及び 12 週のデータ：1496 例、5845 点）を用いて、本薬の $C_{av}$ と 4 週間あたりの片頭痛日数の関係を検討するための ER 解析が実施された。本薬の $C_{av}$ は、PPK 解析の最終モデル（「6.2.2.1　PPK 解析」の項参照）と上記臨床試験のデータから推定した。

基本モデルは、ベースライン時の 4 週間あたりの片頭痛日数に加えて経時的なプラセボ効果の発現を

6) グループ A は総ビリルビン及び AST が正常値上限以下、グループ B1 は総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超、グループ B2 は総ビリルビンが正常値上限超～1.5 倍以下、グループ C は総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超～3 倍以下とした。

指数関数モデル、ER 関係を $E_{max}$ モデルで表したモデルで記述された。当該モデルの共変量の候補として、年齢、体重、性別、人種（白人、黒人、アジア人、その他）、発症からの期間、片頭痛予防薬[5)]の併用、鎮痛薬（オピオイド、バルビツール酸誘導体）の併用が検討され、最終モデルの共変量として、既に選択されていた「ベースライン時の 4 週間あたりの片頭痛日数」に対する「ベースライン時の 4 週間あたりの片頭痛の急性期治療薬の使用日数」[7)]に加え、「ベースライン時の 4 週間あたりの片頭痛日数」に対して「人種」が選択された[8)]。

#### 6.2.2.3　CM 患者における ER 解析（CTD 5.3.3.5-02）

CM 患者を対象とした臨床試験（LBR-101-021 試験、TV48125-CNS-30049 試験及び 406-102-00001 試験）の血漿中本薬濃度データ及び中等度以上の頭痛日数のデータ（ベースライン、本薬投与開始後 4、8 及び 12 週のデータ：1927 例、7545 点）を用いて、本薬の $C_{av}$ と 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数の関係を検討するための ER 解析が実施された。本薬の $C_{av}$ は、PPK 解析の最終モデル（「6.2.2.1　PPK 解析」の項参照）と上記臨床試験のデータから推定した。

基本モデルは、ベースライン時の 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数に加えて経時的なプラセボ効果の発現を $E_{max}$ モデル、ER 関係をパワーモデルで表したモデルで記述され、共変量の候補として、年齢、体重、性別、人種（白人、黒人、アジア人、その他）、発症からの期間、片頭痛予防薬[5)]の併用、鎮痛薬（オピオイド、バルビツール酸誘導体）の併用が検討され、最終モデルの共変量として、既に選択されていた「ベースライン時の中等度以上の頭痛日数」に対する「ベースライン時の 4 週間あたりの急性期片頭痛治療薬の使用日数」[9)]以外は選択されなかった。

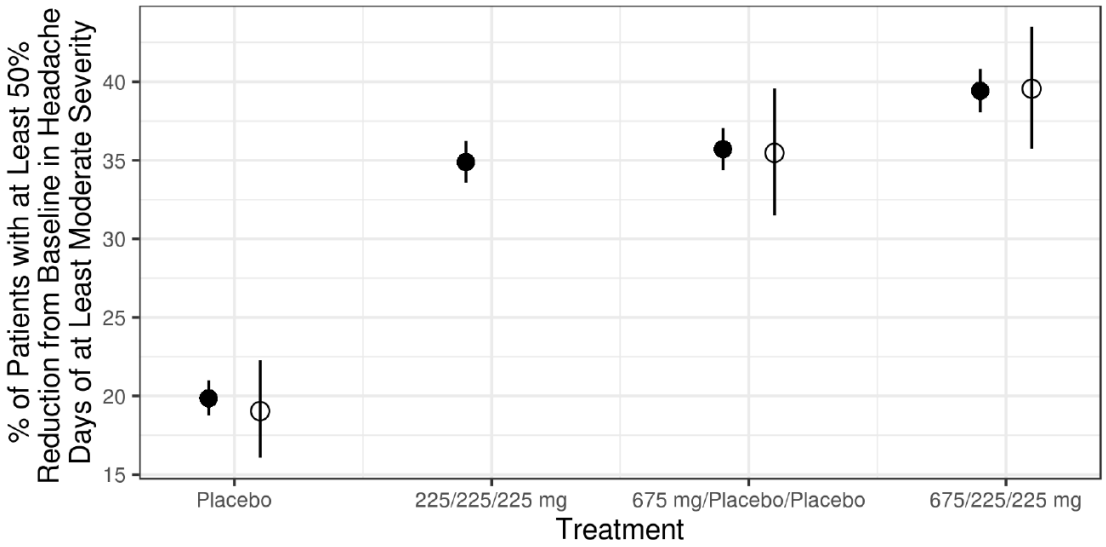
最終モデルを用いて、中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合を推定した結果は図 1 のとおりであり、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回（675 mg の初回投与あり）、675 mg を 12 週間に 1 回及びプラセボを投与したときの場合の推定値は、実測値（LBR-101-021 試験、TV48125-CNS-30049 試験及び 406-102-00001 試験の併合データ）と一致し、225 mg を 4 週間に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）したときの推定値は、675 mg を 12 週間に 1 回投与したときと同程度であった。

---

7) 欧州の承認申請時に実施された LBR-101-022 試験及び TV48125-CNS-30050 試験のデータを用いた ER モデルにおいて選択された共変量。本申請にあたって 406-102-00002 試験のデータを追加して改めて ER 解析を実施した。

8) ベースライン時の片頭痛日数が白人と比較して、アジア人で－13.8%、黒人で＋10.5%であったが、TV48125-CNS-30050 試験（「7.4.2　国際共同第Ⅲ相試験②」の項参照）及び 406-102-00002 試験（「7.3.2　日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験②」の項参照）と比較して、LBR-101-022 試験（「7.2.2　海外第Ⅱ相試験②」の項参照）でより重度な EM 患者が対象となる選択基準が設定されており、ベースライン時の片頭痛日数の人種間での違いは、LBR-101-022 試験に組み入れられた人種の分布（白人 79.4%、黒人 16.1%、アジア人 1.05%）に基づく違いと申請者は判断した。

9) 欧州の承認申請時に実施された LBR-101-021 試験及び TV48125-CNS-30049 試験のデータを用いた ER モデルにおいて選択された共変量。本申請にあたって 406-102-00001 試験のデータを追加して改めて ER 解析を実施した。




●：推定値、○：実測値、縦線：95%CI
Placebo：プラセボを 4 週間に 1 回投与、225/225/225 mg：本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与、675 mg/Placebo/Placebo：初回は本薬 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回投与、675/225/225 mg：初回は本薬 675 mg、以降は 225 mg を 4 週間に 1 回投与

図 1：4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合

### 6.2.3　内因性要因の検討

#### 6.2.3.1　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が本薬の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施されていないが、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た。

- 本薬は IgG 抗体であり、分子量が大きいため、未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられ（J Pharm Sci 2004; 93: 2645-68）、タンパク質の異化経路により体内から消失すると考えられること。
- PPK 解析において、最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復投与したときの $C_{max,ss(0\text{-}28d)}$及び $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$（中央値）を推定した結果、肝機能正常被験者（2964 例）で 66.4 μg/mL 及び 1570 μg·day/mL、軽度肝機能障害患者（118 例）で 67.5 μg/mL 及び 1600 μg·day/mL、中等度肝機能障害患者（7 例）で 63.8 μg/mL 及び 1480 μg·day/mL であり、これらの集団間で大きな違いは認められなかったこと。
- PPK 解析において、腎機能分類が本薬の PK パラメータに及ぼす影響を検討した結果、最終モデルの共変量として組み込まれなかったこと（「6.2.2.1　PPK 解析」の項参照）。

## 6.R　機構における審査の概略

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

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人及び白人の健康被験者を対象とした TV48125-PK-10078 試験において、本薬 225～900 mg 単回投与時の本薬の曝露量に、日本人と白人の間で大きな違い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皮下投与試験」の項参照）。また、PPK 解析での共変量探索の結果、最終モデルにおいて人種（白人、黒人、アジア人及びその他）は本薬の PK パラメータに対する共変量として選択されなかった（「6.2.2.1　PPK 解

析」の項参照）。

さらに、PPK 解析の最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて日本人 CM 患者及び EM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復投与したときの $C_{max, ss(0\text{-}28d)}$及び $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$を推定した結果、日本人 CM 患者では 75.8±18.5 μg/mL 及び 1800±475 μg·day/mL、日本人 EM 患者では 72.9±18.0 μg/mL 及び 1720±465 μg·day/mL であり、CM 患者と EM 患者の間で本薬の PK に明らかな差異は認められなかった。また、日本人及び韓国人の CM 及び EM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復投与したときの $C_{max, ss(0\text{-}28d)}$及び $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$を推定した結果、日本人では 74.6±18.3 μg/mL 及び 1770±472 μg·day/mL、韓国人では 63.5±17.3 μg/mL 及び 1500±451 μg·day/mL であり、日本人と韓国人の間で本薬の PK に明らかな差異は認められなかった。

以上より、日本人と外国人（韓国人を含む）との間や、EM 患者と CM 患者との間で本薬の PK に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 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考える。

### 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。国内外の第Ⅱ/Ⅲ相試験、第Ⅲ相試験及び長期投与試験における本薬群の ADA 陽性[10)] 例及び中和抗体陽性例の割合は表 19 のとおりであった。

表 19：本薬群の ADA 陽性[10)] 例及び中和抗体陽性例の割合（免疫原性解析対象集団）

| 試験名 | ADA 陽性 | 中和抗体陽性 |
|---|---|---|
| 406-102-00001 試験 | 1.1（4/377） | 0.5（2/377） |
| 406-102-00002 試験 [a] | 1.3（3/239） | 0.4（1/239） |
| 406-102-00003 試験 [b] | 2.4（14/587） | 2.0（12/587） |
| TV48125-CNS-30049 試験 | 0.3（2/754） | 0（0/754） |
| TV48125-CNS-30050 試験 | 0.7（4/579） | 0.2（1/579） |
| TV48125-CNS-30051 試験 | 2.3（43/1888） | 0.95（18/1888） |

%（例数）

a：コホート 2 を対象とした免疫原性解析対象集団

b：406-102-00003 試験の新規例、406-102-00001 試験からの移行例、及び 406-102-00002 試験のコホート 2 からの移行例を対象とした免疫原性解析対象集団

PPK 解析の最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回反復投与したときの $C_{max, ss(0\text{-}28d)}$及び $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$（中央値）を推定した結果、ADA なしの被験者（3013 例）で 66.7 μg/mL 及び 1590 μg·day/mL、ADA ありの被験者（76 例）で 59.0 μg/mL 及び 1380 μg·day/mL、中和抗体なしの被験者（3058 例）で 66.6 μg/mL 及び 1580 μg·day/mL、中和抗体ありの被験者（31 例）で 56.0 μg/mL 及び 1290 μg·day/mL であり、ADA 及び中和抗体による本薬の曝露量への明らかな影響は認められなかった。

また、以下のとおり、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果からは、ADA 及び中和抗体による本薬の有効性及び安全性への明らかな影響は認められておらず、添付文書において ADA や

10) 本薬投与前に ADA なし、かつ投与後に ADA ありとなった被験者、及び本薬投与前後ともに ADA ありで投与後に抗体価が上昇した被験者

中和抗体の発現状況を情報提供する必要はないと考える。

- EM 患者における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量や、CM 患者における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量は、ADA 陽性[10)]/陰性や中和抗体の有無によらず同程度であった（「7.R.3.6　長期投与時の有効性について」の項参照）。
- 過敏症関連事象の発現と ADA 陽性[10)]/陰性や中和抗体の有無との明らかな関連性は示されなかった（「7.R.4.1　過敏症関連の有害事象について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、本薬の PK、有効性及び安全性に ADA や中和抗体が大きく影響することを示唆する結果は得られていないと判断するが、少数の ADA 陽性[10)]例や中和抗体陽性例でできる検討は限られており、現時点において、ADA や中和抗体が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。以上より、現時点では ADA の発現に関する注意喚起は不要との申請者の判断は妥当と考えるが、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し、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。

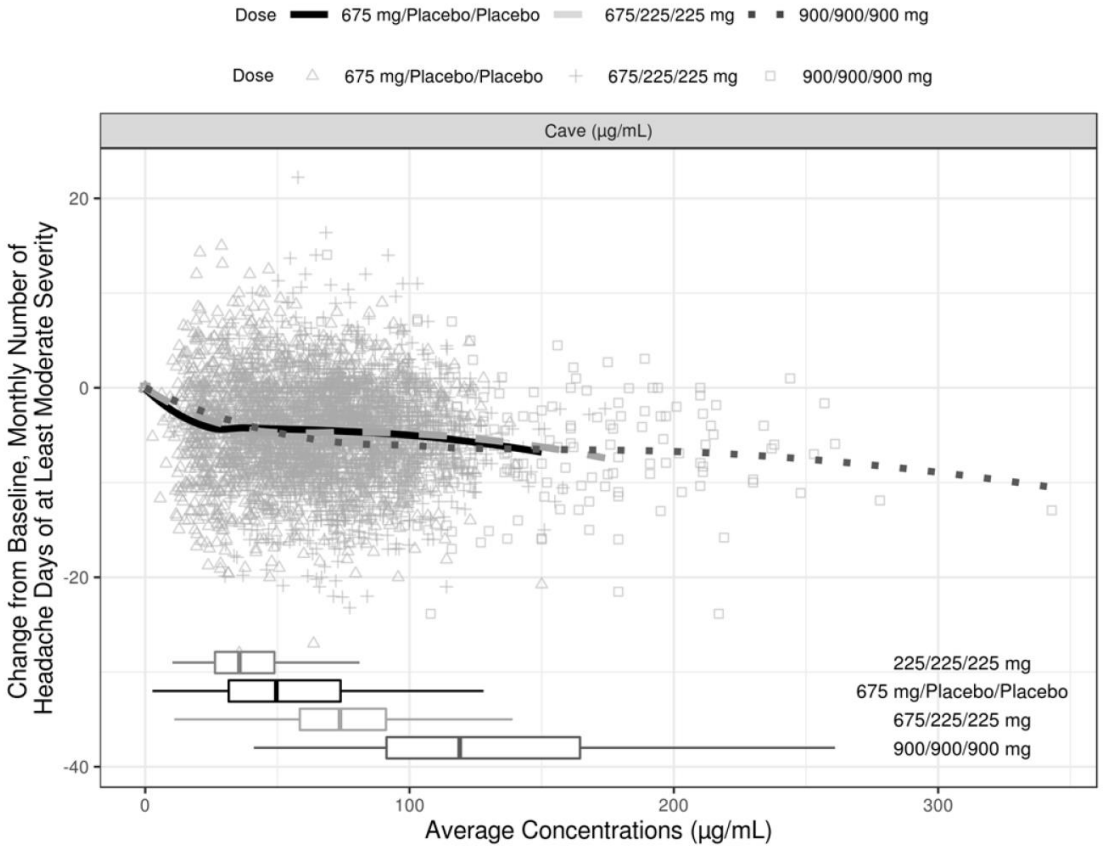
**6.R.3　CM 患者における ER 解析を用いて本薬の用法・用量を検討することの妥当性について**

CM 患者における ER 解析を用いたシミュレーション等に基づき、用法・用量を申請用法・用量から変更する（本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際の 675 mg の初回投与を不要とする）ことが申請後に申請者より提案された（「7.R.6.1　国内外の臨床試験成績に基づく用法・用量の検討について」の項参照）。

申請者は、CM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回皮下投与（初回投与においても 675 mg ではなく 225 mg を投与）したときの 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数を ER モデル（「6.2.2.3　CM 患者における ER 解析」の項参照）に基づき予測することの妥当性について、以下のように説明した。

4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数について、ER モデルの pcVPC により、モデルからの予測値と実測値を比較した結果、実測値の中央値は、本薬投与後のいずれの時点でも概ね予測値の中央値の 95%CI に含まれており、予測値が実測値から大きく乖離する傾向は認められなかった。一方で、実測値の 5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値は、一部でそれぞれの予測値の 95%CI には含まれず、中等度以上の頭痛日数を小さく推定する傾向が認められ、特に本薬 900 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの 95 パーセンタイル値で当該傾向が顕著であった。この原因として、シミュレーションにより予測される中等度以上の頭痛日数が最小値付近では負の値も含むこと、本薬 900 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する用法・用量は LBR-101-021 試験のみで設定されており、当該用法・用量を投与したときに高い曝露量となる症例数や採血ポイント数が少なかった可能性が考えられる。以上より、上記 ER モデルでは、中央値は高い精度での推定が期待できるものの、5 パーセンタイル値及び 95 パーセンタイル値を小さく推定する可能性があり、特に高用量投与時の 95 パーセンタイル値の推定には限界があると考える。

CM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの ER モデルに基づく反応性の予測精度について、当該用法・用量で投与したときの曝露量（$C_{av}$）を予測したところ、675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与したときの $C_{av}$ の範囲と概ね重なり、反応性のデータが十分に得られている領域に分布することが示されている（図 2）。




曲線：各用量での ER 関係の局所に重み付けされた線形回帰を使用した平滑化曲線
箱ひげ：箱の下端、中央、上端はそれぞれ第一四分位点、中央値、第三四分位点、ひげの下端、上端はそれぞれ第一四分位点－1.5×四分位範囲内の最小値、第三四分位点＋1.5×四分位範囲内の最大値
225/225/225 mg：本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与、675 mg/Placebo/Placebo：初回は本薬 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回投与、675/225/225 mg：初回は本薬 675 mg、以降は 225 mg を 4 週間に 1 回投与、900/900/900 mg：本薬 900 mg を 4 週間に 1 回投与

図 2：CM 患者における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量と本薬の $C_{av}$ の関係

以上より、ER モデルに基づき、CM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数を予測することには大きな問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、CM 患者における ER モデルは、本薬 900 mg のような高用量投与時の中等度以上の頭痛日数の予測には適していないものの、CM 患者に 225 mg を 4 週間に 1 回皮下投与したときの中等度以上の頭痛日数を予測することは可能と判断する。CM 患者における用法・用量の妥当性については、「7.R.6　用法・用量について」の項で引き続き検討する。

## 7. 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臨床試験として、表 20 に示す 9 試験が提出された（PK については、「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」の項参照）。

表 20：主な臨床試験の概略

| 資料区分 | 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 治験薬投与例数 | 用法・用量の概略 | 主な評価項目 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価 | 海外 | TV48125-PK-10078 | I | 健康被験者 | 64 例 | プラセボ、本薬 225、675 又は 900 mg を単回皮下投与 | PK<br>安全性 |
| | 日韓共同 | 406-102-00001 | II/III | CM 患者 | 569 例 | プラセボ、本薬 225（初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 日韓共同 | 406-102-00002 | II/III | EM 患者 | 356 例[a] | プラセボ、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 国際共同 | TV48125-CNS-30049 | III | CM 患者 | 1130 例 | プラセボ、本薬 225（初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 国際共同 | TV48125-CNS-30050 | III | EM 患者 | 874 例 | プラセボ、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性 |
| | 日韓共同 | 406-102-00003 | III | CM 及び EM 患者 | 50 例 | 本薬 225（CM 患者の初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、52 週間皮下投与 | 安全性 |
| | 国際共同 | TV48125-CNS-30051 | III | CM 及び EM 患者 | 1888 例 | 本薬 225（新規登録 CM 患者及び TV48125-CNS-30049 試験のプラセボ群から継続の CM 患者の初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回、48 週間皮下投与 | 安全性<br>有効性 |
| 参考 | 海外 | LBR-101-021 | II | CM 患者 | 263 例 | プラセボ、本薬 225（初回のみ 675）又は 900 mg を 4 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性<br>PK |
| | 海外 | LBR-101-022 | II | 高頻度 EM 患者 | 296 例 | プラセボ、本薬 225 又は 675 mg を 4 週間に 1 回、12 週間皮下投与 | 有効性<br>安全性<br>PK |

a：有効性解析の対象とされたコホート 2 の例数を記載

### 7.1 第 I 相試験（TV48125-PK-10078 試験、CTD 5.3.3.3-01、実施期間 2016 年 2 月～12 月）

日本人及び白人健康被験者に本薬を単回皮下投与したときの PK、安全性、忍容性及び免疫原性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された［目標症例数 64 例（日本人、白人各 32 例）］。

プラセボ、本薬 225、675 又は 900 mg を単回皮下投与することとされた。

登録された 64 例（日本人、白人各 32 例）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、日本人 2 例であり、理由は家族の緊急事態であった。

有害事象の発現割合及びいずれかの群で 25%以上に発現した事象は、表 21 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 21：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 日本人 | | | | 白人 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（8 例） | 本薬群 | | | プラセボ群（8 例） | 本薬群 | | |
| | | 225 mg（8 例） | 675 mg（8 例） | 900 mg（8 例） | | 225 mg（8 例） | 675 mg（8 例） | 900 mg（8 例） |
| 発現割合 | 63（5） | 100（8） | 75（6） | 88（7） | 50（4） | 88（7） | 63（5） | 100（8） |
| 主な事象 | | | | | | | | |
| 注射部位紅斑 | 38（3） | 75（6） | 50（4） | 88（7） | 50（4） | 63（5） | 13（1） | 50（4） |
| 注射部位硬結 | 38（3） | 38（3） | 38（3） | 38（3） | 13（1） | 13（1） | 0（0） | 50（4） |
| 注射部位出血 | 13（1） | 38（3） | 0（0） | 13（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 13（1） |
| 頭痛 | 0（0） | 13（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 25（2） |
| 注射部位疼痛 | 25（2） | 0（0） | 25（2） | 25（2） | 0（0） | 13（1） | 13（1） | 0（0） |
| 鼻咽頭炎 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 25（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

%（例数）

### 7.2 第Ⅱ相試験

#### 7.2.1 海外第Ⅱ相試験①（LBR-101-021 試験、CTD 5.3.5.1-06（参考資料）、実施期間 2014 年 1 月～2015 年 1 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 CM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 56 施設で実施された［目標症例数 240 例（各群 80 例）］。

4 週間のスクリーニング期間（ベースライン）に続く 8 週間が二重盲検投与期間、その後 4 週間がフォローアップ期間とされた。試験期間中、被験者は前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力することとされた。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 225（初回のみ 675）又は 900 mg を 4 週間に 1 回（全 3 回）、上腕部、腹部又は大腿部に皮下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 歳以上 65 歳以下の患者とされた。

・IHS の ICHD 第 3 版 β 版の定義による CM の診断を受けており、スクリーニングの 3 カ月以上前から頭痛日数が 15 日/月以上である。
・スクリーニング期間中の頭痛日数が 15 日以上である。
・スクリーニング期間中に、①片頭痛が認められた日、②前兆のある片頭痛が認められた日、③トリプタン系薬剤又は麦角系誘導体で改善が認められた日のいずれかを満たす日が 8 日以上ある。

同意取得 2 カ月以上前から用法・用量が一定の場合、片頭痛予防薬（β 遮断薬、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、カンデサルタン　シレキセチル、抗うつ薬、トリプタン系薬剤、オピオイド、NSAIDs、抗てんかん薬）2 剤まで又は治療介入/機器（計画的神経ブロック、経頭蓋磁気刺激等）は併用することが認められた。

無作為化された 264 例（プラセボ群 89 例、本薬 225 mg 群 88 例、900 mg 群 87 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 263 例（89 例、88 例、86 例）が安全性解析対象集団とされ、そ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 時点での重症度にかかわらない頭痛時間数のデータを有する 261 例（89 例、87 例、85 例）が ITT とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 39 例（12 例、16 例、11 例）であり、主な中止理由は同意撤回（3 例、4 例、5 例）、有害事象（1 例、4 例、3 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬初回投与後 12 週における最後の 4 週間あたりの重症度にかかわらない頭痛時間数のベースラインからの変化量は、表 22 のとおりであった。

表 22：治験薬初回投与後 12 週における最後の 4 週間あたりの
重症度にかかわらない頭痛時間数（時間）のベースラインからの変化量（ITT [a]）

| | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg | 900 mg |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 89 例<br>169.1±131.11 | 87 例<br>159.1±90.77 | 85 例<br>157.7±108.16 |
| 治験薬投与開始後 12 週<br>平均値±標準偏差 | 82 例<br>132.7±146.75 | 77 例<br>94.3±105.02 | 77 例<br>86.4±112.22 |
| ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 89 例<br>－37.10±8.421 | 87 例<br>－59.84±8.618 | 85 例<br>－67.51±8.609 |
| プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | ― | －22.74<br>［－44.28, －1.21］ | －30.41<br>［－51.88, －8.95］ |

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 時点での重症度にかかわらない頭痛時間数のデータを有する被験者

b：投与群、ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無、性別、来院時期（1、2 及び 3 カ月目）、投与群と来院時期の交互作用を固定効果、ベースラインの重症度にかかわらない頭痛時間数及び片頭痛発症後年数を共変量、被験者を変量効果とした MMRM（共分散構造：無構造）

安全性について、治験薬初回投与後 12 週間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 23 のとおりであった。

表 23：治験薬初回投与後 12 週間での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | プラセボ群<br>（89 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg<br>（88 例） | 900 mg<br>（86 例） |
| 発現割合 | 40.4（36） | 53.4（47） | 47.7（41） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位疼痛 | 3.4（3） | 6.8（6） | 9.3（8） |
| 尿路感染 | 1.1（1） | 4.5（4） | 2.3（2） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 4.5（4） | 2.3（2） |
| 副鼻腔炎 | 1.1（1） | 4.5（4） | 0（0） |
| 錯感覚 | 0（0） | 4.5（4） | 0（0） |
| 頭痛 | 0（0） | 1.1（1） | 4.7（4） |
| 背部痛 | 1.1（1） | 1.1（1） | 3.5（3） |
| 注射部位紅斑 | 0（0） | 1.1（1） | 3.5（3） |
| 鼻咽頭炎 | 4.5（4） | 1.1（1） | 1.2（1） |

%（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 1 例（腎結石症）、本薬 225 mg 群に 1 例（肺炎）、900 mg 群に 2 例（過敏性腸症候群、うつ病・自殺企図）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 1 例（副鼻腔炎）、本薬 225 mg 群に 4 例（注射部位疼痛、肺炎、好中球数減少、全身性そう痒症）、900 mg 群に 3 例（胃炎、薬物過敏症、自殺企図）認められた。

### 7.2.2　海外第Ⅱ相試験②（LBR-101-022 試験、CTD 5.3.5.1-07（参考資料）、実施期間 2014 年 1 月～2015 年 2 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、外国人高頻度 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 63 施設で実施された［目標症例数 280 例（完了例として、プラセボ群 100 例、本薬群各 90 例）］。

4 週間のスクリーニング期間（ベースライン）に続く 8 週間が二重盲検投与期間、その後 4 週間がフォローアップ期間とされた。試験期間中、被験者は前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力することとされた。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 225 又は 675 mg を 4 週間に 1 回（全 3 回）、上腕部、腹部又は大腿部に皮下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 歳以上 65 歳以下の患者とされた。

・スクリーニングの 3 カ月以上前から、頭痛日数が 8 日/月超である。
・スクリーニング期間中の頭痛日数が 8 日以上である。
・スクリーニング期間中に、①片頭痛が認められた日、②片頭痛が疑われた日、③トリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した日のいずれかを満たす日が 8～14 日ある。

同意取得 2 カ月以上前から用法・用量が一定の場合、片頭痛予防薬（β 遮断薬、ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、カンデサルタン　シレキセチル、抗うつ薬、トリプタン系薬剤、オピオイド、NSAIDs、抗てんかん薬）1 剤のみ又は治療介入/機器（計画的神経ブロック、経頭蓋磁気刺激等）は併用することが認められた。

無作為化された 297 例（プラセボ群 104 例、本薬 225 mg 群 96 例、675 mg 群 97 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 296 例（104 例、96 例、96 例）が安全性解析対象集団とされ、そ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 時点での片頭痛日数のデータを有する 295 例（104 例、95 例、96 例）が ITT とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 28 例（6 例、13 例、9 例）であり、主な中止理由は同意撤回（0 例、3 例、6 例）、有害事象（0 例、4 例、2 例）、追跡不能（2 例、4 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬初回投与後 12 週における最後の 4 週間あたりの片頭痛日数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：治験薬初回投与後 12 週における最後の 4 週間あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（ITT [a]）

| | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg | 675 mg |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 104 例<br>11.5±2.24 | 95 例<br>11.5±1.99 | 96 例<br>11.3±2.18 |
| 治験薬投与開始後 12 週<br>平均値±標準偏差 | 100 例<br>7.4±4.79 | 85 例<br>4.7±4.20 | 88 例<br>4.9±4.65 |
| ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 104 例<br>−3.46±0.530 | 95 例<br>−6.27±0.553 | 96 例<br>−6.09±0.553 |
| プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −2.81<br>［−4.07，−1.55］ | −2.64<br>［−3.90，−1.38］ |

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 時点での片頭痛日数のデータを有する被験者
b：投与群、ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無、性別、来院時期（1、2 及び 3 カ月目）、投与群と来院時期の交互作用を固定効果、ベースラインの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量、被験者を変量効果とした MMRM（共分散構造：無構造）

安全性について、治験薬初回投与後 12 週間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 25 のとおりであった。

表 25：治験薬初回投与後 12 週間での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | プラセボ群<br>（104 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg<br>（96 例） | 900 mg<br>（96 例） |
| 発現割合 | 55.8（58） | 45.8（44） | 59.4（57） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位疼痛 | 5.8（6） | 9.4（9） | 4.2（4） |
| 上気道感染 | 3.8（4） | 4.2（4） | 2.1（2） |
| 気管支炎 | 0（0） | 4.2（4） | 1.0（1） |
| 注射部位紅斑 | 2.9（3） | 3.1（3） | 4.2（4） |
| 注射部位内出血 | 1.0（1） | 3.1（3） | 1.0（1） |
| レンサ球菌性咽頭炎 | 0（0） | 3.1（3） | 0（0） |
| 疲労 | 1.0（1） | 2.1（2） | 3.1（3） |
| 浮動性めまい | 0（0） | 1.0（1） | 5.2（5） |
| 背部痛 | 1.9（2） | 1.0（1） | 3.1（3） |
| 悪心 | 3.8（4） | 1.0（1） | 0（0） |
| 副鼻腔炎 | 2.9（3） | 0（0） | 5.2（5） |
| 尿路感染 | 2.9（3） | 0（0） | 3.1（3） |
| 四肢痛 | 1.0（1） | 0（0） | 3.1（3） |

%（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、本薬 225 mg 群に 2 例（腓骨骨折、高血圧クリーゼ・片頭痛）、675 mg 群に 2 例（抗リン脂質抗体症候群、振戦）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 225 mg 群に 4 例（尿中アルブミン陽性、そう痒症、注射部位疼痛、高血圧クリーゼ・片頭痛）、675 mg 群に 2 例（霧視・視力障害・硝子体剥離、振戦）認められた。

### 7.3 第Ⅱ/Ⅲ相試験

#### 7.3.1 日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験①（406-102-00001 試験、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 2017 年 11 月～2019 年 11 月）

CM 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日本及び韓国の 67 施設で実施された［目標症例数 540 例（各群 180 例[11)]）］。

4 週間のスクリーニング期間（ベースライン）に続く 12 週間が二重盲検投与期間とされた。試験期間中、被験者は前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力することとされた。二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量は表 26 のとおりであり、推奨注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とされた。

表 26：二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

| | 用法・用量 |
|---|---|
| プラセボ群 | プラセボを 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |
| 本薬 225 mg Q4W 群 | 初回は本薬 675 mg、以降は本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |
| 本薬 675 mg Q12W 群 | 初回は本薬 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 70 歳以下の患者とされた。

・同意取得 12 カ月以上前に片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく）の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾病に適合しない）が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。
・スクリーニング期間中に CM の基準（表 27）を満たす。

表 27：CM の基準

・頭痛日数が 15 日以上ある。
・①～④のいずれかを満たす日が 8 日以上ある。
①ICHD 第 3 版 β 版の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D、②ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C、③片頭痛が疑われる（片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない）、④確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した

片頭痛予防薬のうち、カルバマゼピン、カンデサルタン　シレキセチル、リシノプリル水和物、A 型ボツリヌス毒素、トリプタン系薬剤／麦角誘導体、NSAIDs は、スクリーニング期以前（使用した薬剤の半減期の 5 倍以上前）から試験期間を通じて禁止された。他の片頭痛予防薬（β 遮断薬、ロメリジン塩酸塩、flunarizine、pizotifen、抗うつ薬、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、divalproate）は、同意取得 2 カ月以上前から一定の用法・用量で、1 剤のみ併用することが認められた。また、同意取得前から

[11)] 主要評価項目について、本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群の差を 1.7 日、標準偏差を 4.9 日と想定し、有意水準 0.05（両側）、1 群 176 例で検出力は 90%を上回った。FAS 不採用例を考慮して、目標症例数を 1 群あたり 180 例とした。

服用している片頭痛予防に有効とされている薬剤(漢方薬を含む)及びサプリメントを継続する場合は、可能な限り用法・用量を変更しないこととされた。

＜全体集団＞

無作為化された 571 例（プラセボ群 191 例、本薬 225 mg Q4W 群 189 例、675 mg Q12W 群 191 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 569 例（191 例、188 例、190 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン及び二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のデータを有する 566 例（190 例、187 例、189 例）が FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 30 例（12 例、7 例、11 例）であり、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱（7 例、5 例、4 例）、同意撤回（2 例、2 例、4 例）、有害事象（3 例、0 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 4 週間あたりの中等度以上[12)]の頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 28 のとおりであり、いずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（検定の多重性を調整するために、初めに本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に 675 mg Q12W 群とプラセボ群の比較を行うこととされた）。

表 28：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS、全体集団）

| | プラセボ群（190 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（187 例） | 675 mg Q12W 群（189 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 13.5±5.0 | 13.2±5.4 | 13.4±5.4 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 11.2±5.4 | 9.3±5.9 | 9.5±6.0 |
| ベースラインからの変化量[a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −2.45±0.43 | −4.12±0.43 | −4.14±0.43 |
| プラセボ群との差[a]<br>最小二乗平均値［95%CI］<br>p 値 | — | −1.67<br>［−2.54, −0.80］<br>p＝0.0002 | −1.69<br>［−2.55, −0.82］<br>p＝0.0001 |

a：投与群、性別、国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 2%以上に発現した事象は、表 29 のとおりであった。

12) 電子頭痛ダイアリーに規定された質問に対する被験者の回答に基づき判定

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、全体集団）

| | プラセボ群（191 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（188 例） | 675 mg Q12W 群（190 例） |
| 発現割合 | 61.8（118） | 61.7（116） | 61.1（116） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位硬結 | 12.6（24） | 17.6（33） | 12.1（23） |
| 上咽頭炎 | 18.8（36） | 16.0（30） | 21.1（40） |
| 注射部位紅斑 | 11.0（21） | 15.4（29） | 12.1（23） |
| 注射部位疼痛 | 8.9（17） | 7.4（14） | 12.6（24） |
| 注射部位そう痒感 | 2.6（5） | 5.3（10） | 1.6（3） |
| 背部痛 | 0.5（1） | 2.7（5） | 0.5（1） |
| インフルエンザ | 1.6（3） | 2.1（4） | 1.1（2） |
| 下痢 | 0（0） | 1.6（3） | 2.1（4） |
| 悪心 | 1.0（2） | 1.1（2） | 2.6（5） |
| 喘息 | 0（0） | 1.1（2） | 2.1（4） |
| 膀胱炎 | 0.5（1） | 0（0） | 2.1（4） |

%（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 1 例（乳癌）、本薬 225 mg Q4W 群に 3 例（腸出血、脳挫傷、喘息）、675 mg Q12W 群に 1 例（インフルエンザ）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 2 例（片頭痛、好酸球数増加・白血球数増加）認められた。

＜日本人集団＞

無作為化された 479 例（プラセボ群 161 例、本薬 225 mg Q4W 群 159 例、675 mg Q12W 群 159 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、そのうち 477 例（160 例、158 例、159 例）が FAS とされた。中止例は 20 例（9 例、2 例、9 例）であり、主な中止理由は治験実施計画書からの逸脱（5 例、1 例、4 例）、同意撤回（1 例、1 例、3 例）、有害事象（3 例、0 例、1 例）であった。

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 30 のとおりであった。

表 30：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS、日本人集団）

| | プラセボ群（160 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（158 例） | 675 mg Q12W 群（159 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 13.1±5.0 | 13.3±5.4 | 13.1±5.2 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 11.1±5.4 | 9.4±5.8 | 9.4±6.2 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −1.95±0.42 | −3.76±0.42 | −3.62±0.42 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −1.81<br>［−2.75, −0.87］ | −1.67<br>［−2.61, −0.74］ |

a：投与群、性別及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 2%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、日本人集団）

| | プラセボ群（161 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（159 例） | 675 mg Q12W 群（159 例） |
| 発現割合 | 64.0（103） | 64.2（102） | 62.3（99） |
| 主な事象 | | | |
| 上咽頭炎 | 22.4（36） | 18.9（30） | 23.9（38） |
| 注射部位硬結 | 13.7（22） | 17.6（28） | 11.9（19） |
| 注射部位紅斑 | 11.8（19） | 16.4（26） | 13.8（22） |
| 注射部位疼痛 | 9.3（15） | 6.9（11） | 12.6（20） |
| 注射部位そう痒感 | 3.1（5） | 6.3（10） | 1.9（3） |
| 背部痛 | 0.6（1） | 3.1（5） | 0.6（1） |
| インフルエンザ | 1.9（3） | 2.5（4） | 1.3（2） |
| 下痢 | 0（0） | 1.9（3） | 2.5（4） |
| 喘息 | 0（0） | 1.3（2） | 2.5（4） |
| 悪心 | 0.6（1） | 0.6（1） | 2.5（4） |

%（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 1 例（乳癌）、本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（喘息）、675 mg Q12W 群に 1 例（インフルエンザ）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 2 例（片頭痛、好酸球数増加・白血球数増加）認められた。

### 7.3.2　日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験②（406-102-00002 試験、CTD 5.3.5.1-02、実施期間 2017 年 11 月～2019 年 11 月）

EM 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日本及び韓国の 67 施設で実施された［目標症例数 330 例（各群 110 例[13)]）］。

試験期間、頭痛情報の取得方法、推奨注射部位及び併用薬の規定は、406-102-00001 試験（「7.3.1　日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験①」の項参照）と同様とされた。二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量は表 32 のとおりとされた。

表 32：二重盲検投与期間における治験薬の用法・用量

| | 用法・用量 |
|---|---|
| プラセボ群 | プラセボを 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |
| 本薬 225 mg Q4W 群 | 本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |
| 本薬 675 mg Q12W 群 | 初回は本薬 675 mg、以降はプラセボを 4 週間に 1 回、12 週間（計 3 回）皮下投与 |

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 70 歳以下の患者とされた。

・同意取得 12 カ月以上前に片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく）の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾病に適合しない）が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。
・スクリーニング期間中に EM の基準（表 33）を満たす。

[13)] 主要評価項目について、各本薬群とプラセボ群の差を 1.8 日、標準偏差を 4.1 日と想定し、有意水準 0.05（両側）、1 群 110 例で検出力は 90%を上回った。以上より、目標症例数を 1 群 110 例とした。

表 33：EM の基準

| |
|---|
| ・頭痛日数が 6 日以上 14 日以下である。<br>・①～④のいずれかを満たす日が 4 日以上ある。<br>①ICHD 第 3 版 β 版の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D、②ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C、③片頭痛が疑われる（片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない）、④確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した |

試験開始後に、IRT システムの不備により、本薬 225 mg Q4W 群の被験者において治験実施計画書の規定と異なる用量が投与されていた（治験実施計画書で定められた用量を超える初回用量（本薬 675 mg）が投与された）ことが明らかとなったため、試験が中断された。試験中断までに割り付けられた 96 例がコホート 1、試験再開後に登録された被験者がコホート 2 とされ、主な解析はコホート 2 の被験者対象に実施することとされた。

以降は、コホート 2 における有効性及び安全性の結果を示す。なお、コホート 1 は安全性のみ評価され、安全性に関して特別な有害事象の発現状況ではなかった。

＜全体集団＞

コホート 2 に無作為化された 357 例（プラセボ群 117 例、本薬 225 mg Q4W 群 121 例、675 mg Q12W 群 119 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 356 例（117 例、121 例、118 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン及び二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のデータを有する 354 例（116 例、121 例、117 例）が FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 14 例（5 例、3 例、6 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、1 例、5 例）、同意撤回（3 例、1 例、1 例）、有害事象（1 例、1 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 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 34 のとおりであり、いずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（検定の多重性を調整するために、初めに本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合は、次に 675 mg Q12W 群とプラセボ群の比較を行うこととされた）。

表 34：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS、全体集団）

| | プラセボ群<br>（116 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群<br>（121 例） | 675 mg Q12W 群<br>（117 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 9.0±2.8 | 8.6±2.5 | 8.8±2.5 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 8.2±3.7 | 4.9±3.0 | 5.0±3.3 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −1.02±0.38 | −4.00±0.37 | −4.02±0.38 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］<br>p 値 | — | −2.98<br>［−3.74, −2.23］<br>p＜0.0001 | −3.00<br>［−3.76, −2.24］<br>p＜0.0001 |

a：投与群、性別、国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 2%以上に発現した事象は、表 35 のとおりであった。

表 35：二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、全体集団）

| | プラセボ群（117 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（121 例） | 675 mg Q12W 群（118 例） |
| 発現割合 | 65.8（77） | 57.0（69） | 62.7（74） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位紅斑 | 12.8（15） | 15.7（19） | 11.9（14） |
| 注射部位硬結 | 10.3（12） | 14.9（18） | 11.9（14） |
| 上咽頭炎 | 13.7（16） | 14.0（17） | 12.7（15） |
| 注射部位疼痛 | 6.0（7） | 9.1（11） | 13.6（16） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 5.8（7） | 1.7（2） |
| インフルエンザ | 0.9（1） | 5.0（6） | 1.7（2） |
| 注射部位腫脹 | 0（0） | 3.3（4） | 1.7（2） |
| 湿疹 | 0（0） | 2.5（3） | 0.8（1） |
| 頭痛 | 3.4（4） | 1.7（2） | 1.7（2） |
| 注射部位出血 | 0.9（1） | 0.8（1） | 3.4（4） |
| 上腹部痛 | 0（0） | 0.8（1） | 2.5（3） |
| 悪心 | 2.6（3） | 0.8（1） | 0（0） |
| 筋骨格痛 | 0（0） | 0（0） | 2.5（3） |
| 下痢 | 0（0） | 0（0） | 2.5（3） |
| 浮動性めまい | 2.6（3） | 0（0） | 0.8（1） |
| 片頭痛 | 2.6（3） | 0（0） | 0（0） |

%（例数）

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 1 例（椎間板突出）、本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（注射部位紅斑）認められた。

＜日本人集団＞

コホート 2 に無作為化された 301 例（プラセボ群 98 例、本薬 225 mg Q4W 群 102 例、675 mg Q12W 群 101 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、そのうち 300 例（97 例、102 例、101 例）が FAS とされた。中止例は 8 例（4 例、1 例、3 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、0 例、2 例）、同意撤回（2 例、0 例、1 例）、有害事象（1 例、1 例、0 例）であった。

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 36 のとおりであった。

表 36：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS、日本人集団）

| | プラセボ群（97 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（102 例） | 675 mg Q12W 群（101 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 9.0±2.6 | 8.7±2.5 | 8.7±2.5 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 8.2±3.7 | 5.0±3.0 | 4.9±3.4 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −1.06±0.37 | −3.96±0.36 | −4.10±0.36 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −2.90<br>［−3.74, −2.06］ | −3.04<br>［−3.88, −2.20］ |

a：投与群、性別及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 2%以上に発現した事象は、表 37 のとおりであった。

表 37：二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、日本人集団）

| | プラセボ群（98 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（102 例） | 675 mg Q12W 群（101 例） |
| 発現割合 | 63.3（62） | 61.8（63） | 60.4（61） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位紅斑 | 14.3（14） | 18.6（19） | 12.9（13） |
| 注射部位硬結 | 12.2（12） | 17.6（18） | 12.9（13） |
| 上咽頭炎 | 16.3（16） | 16.7（17） | 14.9（15） |
| 注射部位疼痛 | 6.1（6） | 10.8（11） | 12.9（13） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 6.9（7） | 2.0（2） |
| インフルエンザ | 0（0） | 5.9（6） | 2.0（2） |
| 注射部位腫脹 | 0（0） | 3.9（4） | 2.0（2） |
| 湿疹 | 0（0） | 2.9（3） | 1.0（1） |
| 注射部位発疹 | 0（0） | 2.0（2） | 1.0（1） |
| 肝機能異常 | 1.0（1） | 2.0（2） | 0（0） |
| 肉離れ | 0（0） | 2.0（2） | 0（0） |
| アレルギー性鼻炎 | 0（0） | 2.0（2） | 0（0） |
| 上腹部痛 | 0（0） | 1.0（1） | 3.0（3） |
| 注射部位出血 | 0（0） | 1.0（1） | 2.0（2） |
| 胃炎 | 2.0（2） | 1.0（1） | 0（0） |
| 下痢 | 0（0） | 0（0） | 3.0（3） |
| 貧血 | 1.0（1） | 0（0） | 2.0（2） |
| 副鼻腔炎 | 0（0） | 0（0） | 2.0（2） |
| 胃腸炎 | 2.0（2） | 0（0） | 1.0（1） |
| 片頭痛 | 3.1（3） | 0（0） | 0（0） |
| 浮動性めまい | 2.0（2） | 0（0） | 0（0） |
| 月経困難症 | 2.0（2） | 0（0） | 0（0） |

%（例数）

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群に 1 例（椎間板突出）、本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（注射部位紅斑）認められた。

### 7.4 第Ⅲ相試験

#### 7.4.1 国際共同第Ⅲ相試験①（TV48125-CNS-30049 試験、CTD 5.3.5.1-03、実施期間 2016 年 3 月～2017 年 4 月）

CM 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 132 施設で実施された［目標症例数 1020 例（各群 340 例[14)]）］。

試験期間、用法・用量、頭痛情報の取得方法、推奨注射部位及び主な選択基準は、406-102-00001 試験（「7.3.1 日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験①」の項参照）と同様とされた。

片頭痛予防薬のうち、カルバマゼピン、カンデサルタン シレキセチル、リシノプリル水和物、A 型ボツリヌス毒素、トリプタン系薬剤／麦角誘導体、NSAIDs は、スクリーニング期以前（使用した薬剤の

14) 主要評価項目について、本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群の差を 1.7 日、標準偏差を 6.29 日と想定し、有意水準を 0.05（両側）、1 群 289 例で検出力は 90%以上であった。中止例の割合を 15%と仮定して、目標症例数を 1 群 340 例とした。

半減期の 5 倍以上前）から試験期間を通じて禁止された。他の片頭痛予防薬（β 遮断薬、flunarizine、pizotifen、抗うつ薬、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、divalproate）は、同意取得 2 カ月以上前から一定の用法・用量で、1 剤のみ併用することが認められた。急性片頭痛発作の処置のための急性期治療は必要に応じて許容された。

＜全体集団＞

無作為化された 1130 例（プラセボ群 375 例、本薬 225 mg Q4W 群 379 例、675 mg Q12W 群 376 例、以下、同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされ、そのうち主要評価項目のためのベースライン後の有効性の評価データを 10 日以上有する 1121 例（371 例、375 例、375 例）が FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 96 例（33 例、36 例、27 例）であり、主な中止理由は同意撤回（12 例、11 例、10 例）、追跡不能（8 例、10 例、7 例）、有害事象（8 例、7 例、5 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 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 38 のとおりであり、いずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（検定の多重性を調整するために、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、固定順序手順が用いられた。本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群についての主要評価項目、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量、225 mg Q4W 群と 675 mg Q12W 群の併合とプラセボ群についての主要評価項目、225 mg Q4W 群とプラセボ群についての二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合、675 mg Q12W 群とプラセボ群についての主要評価項目の順に比較を行い、有意になった場合に次の比較を行うこととされた）。

表 38：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS、全体集団）

| | プラセボ群（371 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（375 例） | 675 mg Q12W 群（375 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 13.3±5.8 | 12.8±5.8 | 13.2±5.5 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 10.4±6.4 | 8.0±6.3 | 8.5±6.3 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −2.46±0.31 | −4.56±0.30 | −4.26±0.31 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］<br>p 値 | — | −2.11<br>［−2.76, −1.45］<br>p＜0.0001 | −1.81<br>［−2.46, −1.15］<br>p＜0.0001 |
| p 値 [b] | — | p＜0.0001 | p＜0.0001 |

a：投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

b：Wilcoxon rank-sum 検定（ANCOVA による残差の正規性について Shapiro-Wilk 検定で有意（p=0.0063）であったため、事前の規定に従い Wilcoxon rank-sum 検定を主要な解析とした）

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 2%以上に発現した事象は、表 39 のとおりであった。

表 39：二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、全体集団）

| | プラセボ群（375 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（379 例） | 675 mg Q12W 群（376 例） |
| 発現割合 | 64.0（240） | 71.2（270） | 70.5（265） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位疼痛 | 27.7（104） | 26.1（99） | 30.3（114） |
| 注射部位硬結 | 18.1（68） | 23.7（90） | 19.7（74） |
| 注射部位紅斑 | 16.0（60） | 19.8（75） | 21.3（80） |
| 上気道感染 | 4.0（15） | 4.2（16） | 4.8（18） |
| 鼻咽頭炎 | 5.3（20） | 4.0（15） | 5.1（19） |
| 浮動性めまい | 1.3（5） | 2.9（11） | 2.4（9） |
| 注射部位出血 | 2.7（10） | 2.1（8） | 1.9（7） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 2.1（8） | 1.6（6） |
| 悪心 | 2.9（11） | 1.6（6） | 1.1（4） |
| 副鼻腔炎 | 2.7（10） | 1.1（4） | 2.7（10） |
| 片頭痛 | 2.1（8） | 1.1（4） | 1.1（4） |

%（例数）

死亡は、本薬 675 mg Q12W 群で 1 例（死亡に至った有害事象：慢性閉塞性肺疾患）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 6 例（事故・鎖骨骨折、腎結石症、喘息、呼吸困難・複視・末梢性浮腫・薬物過敏症、子宮平滑筋腫、片頭痛）、本薬 225 mg Q4W 群に 5 例（転倒・橈骨骨折・尺骨骨折、背部痛、自殺念慮、尿路結石、高血圧クリーゼ）、675 mg Q12W 群に 2 例（交通事故・手首関節骨折、肺炎）認められ、プラセボ群の呼吸困難・複視・末梢性浮腫・薬物過敏症を除き、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、プラセボ群に 8 例、本薬 225 mg Q4W 群に 7 例及び 675 mg Q12W 群に 5 例認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は注射部位発疹（225 mg Q4W 群 2 例、675 mg Q12W 群 2 例）、注射部位紅斑（225 mg Q4W 群 1 例、675 mg Q12W 群 2 例）及び片頭痛（プラセボ群 2 例）であった。

＜日本人集団＞

無作為化された 109 例（プラセボ群 36 例、本薬 225 mg Q4W 群 38 例、675 mg Q12W 群 35 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。中止例は、プラセボ群及び本薬 225 mg Q4W 群で各 1 例であり、中止理由はそれぞれ同意撤回及び有害事象（注射部位紅斑）であった。

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 40 のとおりであった。

表 40：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS、日本人集団）

| | プラセボ群（36 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（38 例） | 675 mg Q12W 群（35 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 15.1±5.7 | 12.6±5.9 | 13.9±5.4 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 13.3±5.4 | 8.4±5.7 | 9.4±4.5 |
| ベースラインからの変化量[a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −1.29±0.69 | −4.55±0.66 | −4.38±0.69 |
| プラセボ群との差[a]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −3.26<br>［−4.95, −1.58］ | −3.09<br>［−4.79, −1.39］ |

a：投与群、性別及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

安全性について、二重盲検投与期における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 41 のとおりであった。

表 41：治験薬初回投与後 12 週間での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団、日本人集団）

| | プラセボ群（36 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（38 例） | 675 mg Q12W 群（35 例） |
| 発現割合 | 47.2（17） | 60.5（23） | 68.6（24） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位疼痛 | 8.3（3） | 18.4（7） | 8.6（3） |
| 注射部位紅斑 | 5.6（2） | 13.2（5） | 14.3（5） |
| 上咽頭炎 | 22.2（8） | 13.2（5） | 20.0（7） |
| 注射部位硬結 | 2.8（1） | 10.5（4） | 0（0） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 5.3（2） | 2.9（1） |
| インフルエンザ | 5.6（2） | 2.6（1） | 8.6（3） |
| 胃腸炎 | 8.3（3） | 2.6（1） | 0（0） |
| 結膜炎 | 5.6（2） | 0（0） | 0（0） |
| 皮下出血 | 5.6（2） | 0（0） | 0（0） |
| 胃炎 | 5.6（2） | 0（0） | 0（0） |

%（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、本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（尿路結石）認められたが、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 225 mg Q4W 群に 1 例（注射部位紅斑）認められた。

### 7.4.2　国際共同第Ⅲ相試験②（TV48125-CNS-30050 試験、CTD 5.3.5.1-04、実施期間 2016 年 3 月～2017 年 4 月）

EM 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 123 施設で実施された［目標症例数 768 例（各群 256 例[15)]）］。

試験期間、頭痛情報の取得方法及び推奨注射部位は 406-102-00001 試験（「7.3.1　日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験①」の項参照）、用法・用量及び主な選択基準は 406-102-00002 試験（「7.3.2　日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験②」の項参照）、併用薬の規定は TV48125-CNS-30049 試験（「7.4.1　国際共同第Ⅲ相試験①」の項参照）と同様とされた。

＜全体集団＞

無作為化された 875 例（プラセボ群 294 例、本薬 225 mg Q4W 群 290 例、675 mg Q12W 群 291 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 874 例（294 例[16)]、289 例、291 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち主要評価項目のためのベースライン後の有効性の評価データを 10 日以上有する 865 例（290 例、287 例、288 例）が FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 84 例（29 例、28 例、27 例）であり、主な中止理由は同意撤回（5 例、13 例、8 例）、追跡不能（12 例、4 例、9 例）、有害事象（7 例、4 例、5 例）であった。

15) 主要評価項目について、本薬群とプラセボ群の差を 1.6 日、標準偏差を 5.2 日と想定して、有意水準 0.05（両側）、1 群 225 例で検出力は 90%であった。中止例の割合を 12%と仮定して、目標症例数を 1 群 256 例とした。

16) 1 例はプラセボ群に割り付けられたものの、本薬 225 mg を 1 回投与されたため、安全性については 225 mg Q4W 群として解析された。

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 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 42 のとおりであり、いずれの本薬群でもプラセボ群との間に有意差が認められた（検定の多重性を調整するために、有効性の主要評価項目及び副次的評価項目について、固定順序手順が用いられた。本薬 225 mg Q4W 群とプラセボ群についての主要評価項目、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合、675 mg Q12W 群とプラセボ群についての主要評価項目の順に比較を行い、有意になった場合に次の比較を行うこととされた）。

表 42：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS、全体集団）

| | プラセボ群<br>（290 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群<br>（287 例） | 675 mg Q12W 群<br>（288 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 9.1±2.7 | 8.9±2.6 | 9.2±2.6 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 6.5±3.7 | 4.9±3.7 | 5.3±4.0 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −2.20±0.24 | −3.66±0.25 | −3.45±0.25 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］<br>p 値 | — | −1.47<br>［−2.01, −0.93］<br>p＜0.0001 | −1.25<br>［−1.79, −0.72］<br>p＜0.0001 |
| p 値 [b] | — | p＜0.0001 | p＜0.0001 |

a：投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

b：Wilcoxon rank-sum 検定（ANCOVA による残差の正規性について Shapiro-Wilk 検定で有意（p<0.0001）であったため、事前の規定に従い Wilcoxon rank-sum 検定を主要な解析とした）

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 2%以上に発現した事象は、表 43 のとおりであった。

表 43：二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、全体集団）

| | プラセボ群<br>（293 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群<br>（290 例） | 675 mg Q12W 群<br>（291 例） |
| 発現割合 | 58.4（171） | 66.2（192） | 66.3（193） |
| 主な事象 | | | |
| 注射部位疼痛 | 25.9（76） | 30.0（87） | 29.6（86） |
| 注射部位硬結 | 15.4（45） | 24.5（71） | 19.6（57） |
| 注射部位紅斑 | 14.0（41） | 17.9（52） | 18.9（55） |
| 上気道感染 | 5.1（15） | 5.5（16） | 3.8（11） |
| 鼻咽頭炎 | 3.1（9） | 3.8（11） | 3.8（11） |
| 尿路感染 | 1.4（4） | 2.4（7） | 3.4（10） |
| 気管支炎 | 1.0（3） | 2.1（6） | 1.4（4） |
| 悪心 | 1.7（5） | 1.4（4） | 2.4（7） |
| 副鼻腔炎 | 2.7（8） | 1.4（4） | 0.7（2） |
| 注射部位出血 | 2.0（6） | 1.0（3） | 3.1（9） |
| 疲労 | 1.4（4） | 0.7（2） | 2.1（6） |

%（例数）

死亡は、本薬 675 mg Q12W 群で 1 例（死亡[17]）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群に 7 例（転倒・手首関節骨折、交通事故・浮動性めまい、片頭痛発作重積、薬物過敏症、低血糖、悪性黒子、自然流産）、本薬 225 mg Q4W 群に 3 例（虫垂炎、全身性強直性間代性発作、月経過多）、675 mg Q12W 群に 2 例（腸出血、腱損傷）認められ、プラセボ群の悪性黒子及び 225 mg Q4W 群の全身性強直性間代性発作を除き、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、本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群に各 5 例認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は注射部位紅斑（225 mg Q4W 群 1 例、675 mg Q12W 群 2 例）、下痢（675 mg Q12W 群 2 例）、不安（675 mg Q12W 群 2 例）及びうつ病（675 mg Q12W 群 2 例）であった。

＜日本人集団＞

無作為化された 75 例（プラセボ群 24 例、本薬 225 mg Q4W 群 25 例、675 mg Q12W 群 26 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。中止例は、プラセボ群及び本薬 225 mg Q4W 群で各 1 例であり、中止理由はいずれも同意撤回であった。

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 44 のとおりであった。

表 44：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS、日本人集団）

| | プラセボ群<br>（24 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群<br>（25 例） | 675 mg Q12W 群<br>（26 例） |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 8.7±2.3 | 8.8±3.0 | 8.9±2.5 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 8.2±3.7 | 5.4±3.8 | 5.8±3.8 |
| ベースラインからの変化量 [a]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | −0.55±0.76 | −3.45±0.73 | −2.93±0.72 |
| プラセボ群との差 [a]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −2.90<br>［−4.82，−0.97］ | −2.38<br>［−4.30，−0.46］ |

a：投与群、性別及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 3%以上に発現した事象は、表 45 のとおりであった。

[17] ジフェンヒドラミン塩酸塩の企図的過量投与のために死亡

表 45：二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、日本人集団）

| | プラセボ群（24 例） | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群（25 例） | 675 mg Q12W 群（26 例） |
| 発現割合 | 33.3（8） | 64.0（16） | 53.8（14） |
| 主な事象 | | | |
| 上咽頭炎 | 4.2（1） | 20.0（5） | 11.5（3） |
| 注射部位疼痛 | 8.3（2） | 12.0（3） | 11.5（3） |
| 注射部位紅斑 | 4.2（1） | 12.0（3） | 3.8（1） |
| 注射部位硬結 | 4.2（1） | 8.0（2） | 7.7（2） |
| 胃腸炎 | 4.2（1） | 8.0（2） | 0（0） |
| 気管支炎 | 0（0） | 8.0（2） | 0（0） |
| 咽頭炎 | 0（0） | 4.0（1） | 7.7（2） |
| 注射部位そう痒感 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 注射部位腫脹 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 膀胱炎 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| ウイルス性胃腸炎 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 虫垂炎 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 浮動性めまい | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 変形性関節症 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 血中 CPK 増加 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 角膜炎 | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| インフルエンザ | 8.3（2） | 0（0） | 7.7（2） |
| 疲労 | 0（0） | 0（0） | 3.8（1） |
| 歯牙破折 | 4.2（1） | 0（0） | 3.8（1） |
| 小腸炎 | 0（0） | 0（0） | 3.8（1） |
| 齲歯 | 0（0） | 0（0） | 3.8（1） |
| 上気道感染 | 4.2（1） | 0（0） | 0（0） |
| 胃食道逆流性疾患 | 4.2（1） | 0（0） | 0（0） |

%（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、本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（虫垂炎）認められたが、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認められなかった。

### 7.4.3　日韓共同第Ⅲ相長期投与試験（406-102-00003 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 2017 年 12 月～2020 年 6 月）

①本薬を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討すること、並びに②ADA を評価することを目的として、新規の日本人 CM 及び EM 患者［目標症例数 40 例（各群 20 例）］（目的①及び②）並びに先行試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）の二重盲検投与期を完了又は中止した CM 及び EM 患者（最大 966 例）（目的②）を対象とした非盲検非対照試験が日本及び韓国の 68 施設で実施された。

4 週間のスクリーニング期間（新規に組み入れられた被験者のみが対象）に続く 52 週間が投与期間、その後、治験薬最終投与後 225 日までがフォローアップ期間とされ、目的②のみのために参加した被験者は、先行試験の治験薬最終投与後 225 日にのみ来院することとされた（ADA 評価の結果については「6.R.2　ADA について」の項参照）。

以降は、目的①に関して記載する。

投与期間における治験薬の用法・用量は表 46 のとおりであり、推奨注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とされた。試験期間のうちスクリーニング期間並びに投与期間の 1～12 週、20～24 週及び 44～48 週に、被験者は前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力することとされた。

表 46：投与期間における治験薬の用法・用量

| | 用法・用量 |
|---|---|
| 本薬 225 mg Q4W 群 | 本薬 225（CM 患者の初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、52 週間（計 13 回）皮下投与 |
| 本薬 675 mg Q12W 群 | 本薬 675 mg を 12 週間に 1 回、52 週間（計 5 回）皮下投与 |

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上 70 歳以下の患者とされた。

・同意取得 12 カ月以上前に片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく）の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾病に適合しない）が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。

・スクリーニング期間中に CM の基準（頭痛日数が 15 日以上かつ片頭痛の基準（表 47）のいずれかの条件を満たす日が 8 日以上ある）又は EM の基準（頭痛日数が 4 日以上 14 日以下かつ片頭痛の基準（表 47）のいずれかの条件を満たす日が 4 日以上ある）を満たす。

表 47：片頭痛の基準

| |
|---|
| ① ICHD 第 3 版 β 版の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D |
| ② ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C |
| ③ 片頭痛が疑われる（片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない） |
| ④ 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した |

片頭痛予防薬のうち、カルバマゼピン、カンデサルタン　シレキセチル、リシノプリル水和物、A 型ボツリヌス毒素、トリプタン系薬剤／麦角誘導体、NSAIDs は、スクリーニング期以前（使用した薬剤の半減期の 5 倍以上前）から試験期間を通じて禁止された。他の片頭痛予防薬（β 遮断薬、ロメリジン塩酸塩、抗うつ薬、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム）は、同意取得 2 カ月以上前から一定の用法・用量で、2 剤まで併用することが認められた。また、同意取得前から服用している片頭痛予防に有効とされている薬剤（漢方薬を含む）及びサプリメントを継続する場合は、可能な限り用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された 50 例（各群 25 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。投与期間中の中止例は 6 例（本薬 225 mg Q4W 群 2 例、675 mg Q12W 群 4 例）であり、主な中止理由は同意撤回及び有害事象（いずれも 675 mg Q12W 群の 2 例）であった。

有効性について、治験薬初回投与後 48 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 48 のとおりであった。

表 48：治験薬初回投与後 48 週における 4 週間あたりの
中等度以上の頭痛日数（日）及び片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

| | 中等度以上の頭痛日数 | | 片頭痛日数 | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬 225 mg Q4W 群 | 本薬 675 mg Q12W 群 | 本薬 225 mg Q4W 群 | 本薬 675 mg Q12W 群 |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 25 例<br>11.8±5.8 | 25 例<br>12.8±6.7 | 25 例<br>14.1±5.6 | 25 例<br>13.8±5.5 |
| 治験薬投与開始後 48 週<br>平均値±標準偏差 | 23 例<br>8.0±5.4 | 22 例<br>11.0±7.4 | 23 例<br>8.5±5.6 | 22 例<br>12.4±7.0 |
| ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 | 23 例<br>－4.3±4.1 | 22 例<br>－2.1±4.1 | 23 例<br>－5.9±4.3 | 22 例<br>－1.6±5.7 |

安全性について、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 49 のとおりであった。

表 49：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）

| | 本薬 225 mg Q4W 群（25 例） | 本薬 675 mg Q12W 群（25 例） |
|---|---|---|
| 発現割合 | 92.0（23） | 88.0（22） |
| 主な事象 | | |
| 上咽頭炎 | 72.0（18） | 56.0（14） |
| 注射部位紅斑 | 28.0（7） | 20.0（5） |
| 注射部位硬結 | 12.0（3） | 8.0（2） |
| 胃腸炎 | 12.0（3） | 4.0（1） |
| 注射部位そう痒感 | 8.0（2） | 4.0（1） |
| 月経困難症 | 8.0（2） | 4.0（1） |
| 注射部位疼痛 | 4.0（1） | 12.0（3） |
| 咳嗽 | 4.0（1） | 8.0（2） |
| インフルエンザ | 4.0（1） | 8.0（2） |
| 口腔ヘルペス | 4.0（1） | 8.0（2） |
| 背部痛 | 4.0（1） | 8.0（2） |

%（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、本薬 675 mg Q12W 群に 2 例（裂孔原性網膜剥離、くも膜下出血）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 675 mg Q12W 群に 2 例（注射部位紅斑、くも膜下出血）認められた。

### 7.4.4　国際共同第Ⅲ相長期投与試験（TV48125-CNS-30051 試験、CTD 5.3.5.1-05、実施期間 2016 年 3 月～2018 年 12 月）

①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こと、並びに②ADA を評価することを目的として、先行試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）の二重盲検投与期間を完了した又は新規の CM 及び EM 患者［目標症例数 1842 例］（目的①及び②）、並びに先行試験の二重盲検期を完了又は中止した CM 及び EM 患者（目的②）を対象とした二重盲検試験が国内外 134 施設で実施された。

4 週間のスクリーニング期間（新規に組み入れられた被験者のみが対象）に続く 48 週間が投与期間、その後、治験薬最終投与後 225 日までがフォローアップ期間とされ、目的②のみのために参加した被験者は、先行試験の治験薬最終投与後 225 日にのみ来院することとされた。目的②のみのために参加した被験者は 59 例であった（ADA 評価の結果については「6.R.2　ADA について」の項参照）。

以降は、目的①に関して記載する。

先行試験の本薬群から移行した被験者は、先行試験と同一用量群に、先行試験のプラセボ群から移行した被験者並びに新規に組み入れられた被験者は、本薬 225 mg Q4W 群又は 675 mg Q12W 群に無作為に割り付けられた。投与期間における治験薬の用量・用量は表 50 のとおりであり、推奨注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とされた。試験期間のうちスクリーニング期間（新規に組み入れられた被験者のみ）並びに投与期間の 1～12 週、20～24 週及び 44～48 週に、被験者は前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力することとされた。

表 50：投与期間における治験薬の用法・用量

| | 用法・用量 |
|---|---|
| 本薬 225 mg Q4W 群 | 本薬 225（TV48125-CNS-30049 試験のプラセボ群から移行した CM 患者及び新規の CM 患者の初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回、48 週間（計 12 回）皮下投与 |
| 本薬 675 mg Q12W 群 | 本薬 675 mg を 12 週間に 1 回、48 週間（計 4 回）皮下投与 |

主な選択基準は、先行試験の二重盲検投与期を完了した患者、並びに以下に該当する 18 歳以上 70 歳以下の新規の患者とされた。

・スクリーニングの 12 カ月以上前に片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版に基づく）の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛（IHS の ICHD 第 3 版 β 版により他の疾病に適合しない）が示唆される患者で、かつ片頭痛の発症が 50 歳以下である。

・スクリーニング期間中に CM の基準（頭痛日数が 15 日以上かつ片頭痛の基準（表 51）のいずれかの条件を満たす日が 8 日以上ある）又は EM の基準（頭痛日数が 4 日以上 14 日以下かつ片頭痛の基準（表 51）のいずれかの条件を満たす日が 4 日以上ある）を満たす。

表 51：片頭痛の基準

| |
|---|
| ① ICHD 第 3 版 β 版の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D |
| ② ICHD 第 3 版 β 版の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C |
| ③ 片頭痛が疑われる（片頭痛診断基準のうち、1 つが満たされていない） |
| ④ 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した |

片頭痛予防薬のうち、カルバマゼピン、カンデサルタン　シレキセチル、リシノプリル水和物、A 型ボツリヌス毒素、トリプタン系薬剤／麦角誘導体、NSAIDs は、スクリーニング期以前（使用した薬剤の半減期の 5 倍以上前）から試験期間を通じて禁止された。他の片頭痛予防薬（β 遮断薬、flunarizine、pizotifen、抗うつ薬、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、divalproate）は、同意取得 2 カ月以上前から一定の用法・用量で、1 剤（先行試験から移行した被験者）又は 2 剤（新規に組み入れられた被験者）のみ併用することが認められた。急性片頭痛発作の処置のための急性期治療は必要に応じて許容された。

無作為化又は登録された 1890 例（本薬 225 mg Q4W 群 945 例、675 mg Q12W 群 945 例、以下、同順）のうち、治験薬が投与された 1888 例（944 例、944 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬初回投与後の有効性の評価データを 10 日以上有する 1878 例（936 例、942 例）が FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、投与期 48 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（CM 患者）及び片頭痛日数（EM 患者）のベースラインからの変化量は、表 52 及び表 53 のとおりであった。

表 52：投与期 48 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS）

| | CM 患者 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬 225 mg Q4W 群 | | 本薬 675 mg Q12W 群 | |
| | 新規例＋プラセボ群からの移行例 | 本薬 225 mg Q4W 群からの移行例 | 新規例＋プラセボ群からの移行例 | 本薬 675 mg Q12W 群からの移行例 |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 249 例<br>14.3±6.3 | 305 例<br>12.9±5.7 | 243 例<br>14.2±5.8 | 306 例<br>13.3±5.3 |
| 投与期 48 週<br>平均値±標準偏差 | 192 例<br>7.6±7.6 | 233 例<br>5.7±5.9 | 194 例<br>7.4±6.8 | 230 例<br>7.0±6.5 |
| ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 | 192 例<br>－6.7±6.1 | 233 例<br>－6.9±5.4 | 194 例<br>－6.7±5.9 | 230 例<br>－6.1±5.8 |

表 53：投与期 48 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS）

| | EM 患者 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 本薬 225 mg Q4W 群 | | 本薬 675 mg Q12W 群 | |
| | 新規例＋プラセボ群からの移行例 | 本薬 225 mg Q4W 群からの移行例 | 新規例＋プラセボ群からの移行例 | 本薬 675 mg Q12W 群からの移行例 |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 167 例<br>9.2±2.7 | 215 例<br>9.0±2.7 | 176 例<br>9.2±2.7 | 217 例<br>9.3±2.5 |
| 投与期 48 週<br>平均値±標準偏差 | 124 例<br>4.6±4.4 | 173 例<br>3.5±3.8 | 138 例<br>3.8±3.6 | 173 例<br>3.9±3.8 |
| ベースラインからの変化量<br>平均値±標準偏差 | 124 例<br>−4.5±4.2 | 173 例<br>−5.5±4.0 | 138 例<br>−5.5±3.6 | 173 例<br>−5.0±3.8 |

安全性について、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 54 のとおりであった。

表 54：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）

| | 本薬 225 mg Q4W 群（944 例） | 本薬 675 mg Q12W 群（944 例） |
|---|---|---|
| 発現割合 | 87.0（821） | 83.8（791） |
| 主な事象 | | |
| 注射部位硬結 | 36.1（341） | 29.4（278） |
| 注射部位疼痛 | 32.3（305） | 29.1（275） |
| 注射部位紅斑 | 29.0（274） | 23.6（223） |
| 上気道感染 | 12.4（117） | 14.4（136） |
| 鼻咽頭炎 | 11.9（112） | 11.1（105） |
| 注射部位そう痒感 | 7.8（74） | 4.3（41） |
| 注射部位出血 | 7.6（72） | 6.3（59） |
| 副鼻腔炎 | 6.0（57） | 6.3（59） |
| 尿路感染 | 5.5（52） | 6.5（61） |

%（例数）

死亡は、本薬 675 mg Q12W 群で 1 例（死亡に至った有害事象：脳血管発作・頭蓋内動脈瘤）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本薬 225 mg Q4W 群に 56 例、675 mg Q12W 群に 58 例（以下、同順）認められ、主な事象は片頭痛発作重積（3 例、1 例）、基底細胞癌（2 例、2 例）、片頭痛（3 例、0 例）、変形性関節症（2 例、1 例）、悪性黒色腫及び網膜裂孔（各 1 例、2 例）であった。重篤な有害事象のうち、片頭痛発作重積、肺炎、脱水、自殺念慮、線維筋痛、乳頭様甲状腺癌、一過性全健忘、肺腫瘤を除き、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、本薬 225 mg Q4W 群に 36 例、675 mg Q12W 群に 40 例（以下、同順）認められ、主な事象は注射部位紅斑（4 例、1 例）、注射部位発疹（2 例、2 例）及び注射部位腫脹（1 例、3 例）であった。

## 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。片頭痛の有病率は、働き盛りの年齢層で高く（Cephalalgia 1997; 17: 15-22）、日常生活に大きな支障をきたす疾患として広く認知されている（J Headache Pain 2018; 19: 17）。国内の片頭痛の診断は、ICHD に準拠して行う

ことが推奨されている。片頭痛は頭痛発作を繰り返す反復性の疾患であり、反復性の片頭痛の発作頻度が増加すると、CM に進展する。ICHD において、CM は頭痛が月に 15 日以上の頻度で 3 カ月を超えて起こり、少なくとも月に 8 日の頭痛は片頭痛の特徴を持っている状態と定義される。

片頭痛の薬物治療は急性期治療（対症療法）と予防療法に大別され、予防療法は、急性期治療のみでは片頭痛による生活上の支障を十分に治療できない場合に、発作頻度の軽減、急性期治療薬の過剰な使用の軽減、生活機能の向上等を目的として行われる。国内で、片頭痛の予防療法に使用できる薬剤には、経口剤ではプロプラノロール塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム及びロメリジン塩酸塩等が、注射剤ではガルカネズマブ（遺伝子組換え）がある。片頭痛患者の多くは 20～40 歳代の女性であるにもかかわらず、安全性プロファイルの観点から、バルプロ酸ナトリウム及びロメリジン塩酸塩は妊産婦には使うことができず、プロプラノロール塩酸塩は喘息等の合併症を有する患者には使うことができない等の制限があり、これらの片頭痛患者に使用可能な経口剤の選択肢は限られている。また、既存の経口剤は 1 日 2～3 回の服用が必要なものもあり、長期的な治療では服薬アドヒアランスの不良が懸念される。ガルカネズマブ（遺伝子組換え）と本薬を直接比較した臨床試験は実施されていないが、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）の用法・用量は 1 カ月に 1 回投与のみであるのに対して、本剤は 4 週間に 1 回投与に加え 12 週間に 1 回投与の 2 種類の用法・用量があり、4 週間に 1 回の通院が困難又は容易でない患者等が 12 週間に 1 回投与の用法・用量を選択できることは有益であると考える。

CM 及び EM 患者を対象とした日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の成績から本剤を予防療法として用いることの有効性が示され、安全性及び忍容性にも問題はなかった。本剤は、CGRP を標的とする片頭痛予防薬であり、欧米の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18、J. Headache Pain 2019; 20: 1-52）でも高い服薬アドヒアランスが期待でき、安全に使用できる有効な片頭痛予防薬として推奨されており、片頭痛の予防療法に使用できる薬剤の新たな選択肢の 1 つとなると考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛患者の多くを 20～40 歳代の女性を始めとする働き盛りの世代が占め、片頭痛発作による頭痛や悪心・嘔吐等により日常生活及び社会的活動に支障をきたす場合もあることから、片頭痛発作の発症を抑制する治療の意義は大きい。提出された複数の国際共同試験の成績いずれにおいても本剤の臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性は示されており、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 4 週間に 1 回又は 12 週間に 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副作用の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）。

**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、片頭痛の有病率は、日本では 8.4%（男性：3.6%、女性：12.9%）、韓国では片頭痛の有病率は 6.5%（男性：3.2%、女性：9.7%）と報告されており、20～40 歳代の女性に多い傾向も同様であり、海外における報告と大きな差は認められていない（Cephalalgia 1997; 17: 15-22、Korean J Headache 2000; 1: 57-66）。

また、本薬の PK について、日本人と外国人の間に大きな差は認められなかった（「6.R.1　本薬の PK の国内外差並びに EM 及び CM 患者における PK の異同について」の項参照）。外因性民族的要因について、国内外ともに片頭痛の診断には ICHD が用いられており、国内外の診療ガイドラインに示されている急性期治療と予防療法の推奨及び使用可能な医薬品についても大きく異ならないことから、国内外で大きな違いはないと考えた。

② CM 及び EM 患者を対象に、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験を実施した経緯と適切性について

申請者は、CM 及び EM 患者を対象に、日韓国共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相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。上記①の検討結果に加え、CM 及び EM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において本薬投与時の忍容性、並びに日本人及び白人を対象とした第Ⅰ相試験において日本人と白人の PK の類似性を確認できたこと等から、国際共同第Ⅲ相試験として、CM 患者を対象とした TV48125-CNS-30049 試験と EM 患者を対象とした TV48125-CNS-30050 試験を計画した。加えて、日本人患者での用量反応関係を検討し、かつ有効性の再現性を示すため、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験として、CM 患者を対象とした 406-102-00001 試験と EM 患者を対象とした 406-102-00002 試験を計画した。

機構は、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おらず、第Ⅱ/Ⅲ相試験を日韓共同試験として実施したこと、及び第Ⅲ相試験を国際共同試験として実施したことはいずれも妥当と考える。

### 7.R.3　有効性について

#### 7.R.3.1　406-102-00002 試験で発生した治験薬の交付ミス及び当該試験の解釈について

申請者は、406-102-00002 試験で生じた治験薬の交付ミスについて、以下のように説明した。406-102-00002 試験では、被験者はプラセボ群、本薬 225 mg Q4W 群、675 mg Q12W 群に 1：1：1 の比率で無作為に割付けられ、225 mg Q4W 群の初回投与時には本薬 225 mg 注射剤 1 本とプラセボ注射剤 2 本が払い出されるべきであった。しかしながら、IRT システムの不備により、本薬 225 mg 注射剤 3 本が払い出され、一部の被験者において治験実施計画書で定められた用量を超える初回用量（本薬 675 mg）が投与されたことが判明したため、試験を中断した。その後、IRT システム不備に対する適切な再発防止策を講じるとともに、IRT システムに問題がないことが確認できたため、試験中断までに割付けられた被験者 96 例をコホート 1 と定義して安全性のみを評価する被験者集団とし、新たに当初の目的を達成するためのコホート 2 を設定する治験実施計画書及び同意説明文書の改訂を行い、試験を再開した。有効性解析は試験再開後のデータ（コホート 2）のみを対象に行っていること、施設を層別因子としていないことから、施設において割付順から次の被験者の割付群の予測はできないこと、及び有効性評価は医師ではなく患者自身が評価した頭痛情報に基づいて行っていることから、治験薬の交付ミスの有効性評価への影響はなく、406-102-00002 試験の信頼性は担保されていると考える。

機構は、以下のように考える。検証的試験である 406-102-00002 試験で起きた治験薬の交付ミスは、臨床試験の質に関わる重大な問題であり、本来であれば当該ミスが発見された時点で試験を中止し、適切な試験を新たに実施すべきであった。406-102-00002 試験ではそのような措置まではとられなかったが、交付ミスがあったコホート 1 は有効性解析対象から除外し、改訂後の治験実施計画書に従い、新た

に正しい方法で治験薬が交付されたコホート 2 のみが有効性の解析対象とされたこと、及び治験薬の交付ミスの有効性評価への影響はないことが確認できたことから、406-102-00002 試験を本剤の有効性及び安全性について評価する試験の一つと位置付けることは可能と判断する。

**7.R.3.2　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。406-102-00002 試験及び TV48125-CNS-30050 試験は EM 患者を対象とした試験であり、これらの試験の対象患者は、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、4 週間のスクリーニング期間中の頭痛日数が 6～14 日で、そのうち片頭痛日数が 4 日以上ある患者、また、片頭痛予防薬を使用していない又は使用が 1 剤のみである患者とした。主要評価項目は、IHS の片頭痛予防薬の比較試験に関する勧告（Cephalalgia 2012; 32: 6-38）での推奨に基づき、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量とした。いずれの試験においても、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回又は 675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与することにより、プラセボに対する有意な改善が認められた。また、これらの試験で副次評価項目として設定した、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合及び急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は、それぞれ表 55 及び表 56 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群のいずれにおいても良好な結果が示された。

表 55：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数が
ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（FAS [a]）

| | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 406-102-00002 試験 | 13/116 例<br>11.2% | 50/121 例<br>41.3% | 53/117 例<br>45.3% |
| TV48125-CNS-30050 試験 | 81/290 例<br>27.9% | 137/287 例<br>47.7% | 128/288 例<br>44.4% |

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の片頭痛日数の評価データを 10 日以上有する被験者

表 56：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数（日）のベースラインからの変化量（FAS [a]）

| | | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 406-102-00002 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 116 例<br>8.3±3.1 | 121 例<br>8.0±2.6 | 117 例<br>8.1±3.0 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 116 例<br>7.8±3.7 | 121 例<br>4.8±2.9 | 117 例<br>4.8±3.4 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 116 例<br>－0.46±0.35 | 121 例<br>－3.30±0.34 | 117 例<br>－3.29±0.36 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | ― | －2.84<br>［－3.55, －2.14］ | －2.83<br>［－3.54, －2.12］ |
| TV48125-CNS-30050 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 290 例<br>7.7±3.6 | 287 例<br>7.7±3.4 | 288 例<br>7.9±3.7 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 290 例<br>5.8±3.8 | 287 例<br>4.4±3.3 | 288 例<br>4.6±3.7 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 290 例<br>－1.62±0.21 | 287 例<br>－2.99±0.22 | 288 例<br>－2.91±0.22 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | ― | －1.36<br>［－1.84, －0.89］ | －1.29<br>［－1.76, －0.82］ |

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の片頭痛日数の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、国又は地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの急性期頭痛治療薬の使用日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群で有意な片頭痛日数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%以上の片頭痛日数の減少（Cephalalgia 2012; 32: 6-38、Cephalalgia 2020; 40: 1026-44）が認められた被験者の割合や急性期頭痛治療薬の使用日数についてもプラセボ群と比べ本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 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（発作の頻度の減少）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発作頻度の指標である片頭痛日数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。この主要評価項目について、EM 患者を対象とした 406-102-00002 試験及び TV48125-CNS-30050 試験において、プラセボ群と比較して本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群で試験計画時の想定と同程度の群間差をもって有意差が示されたことは重要であり、上記の予防療法の目的を踏まえればこの群間差に一定の意義があると考える。また、副次評価項目の 50%以上の片頭痛日数の減少及び急性期頭痛治療薬の使用日数でも本薬の有効性を支持する結果が得られたことも踏まえると、臨床試験の結果から本薬が片頭痛による日常生活への支障を軽減することが推定でき、本薬の効果には臨床的な意義があると判断する。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.3.3　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。406-102-00001 試験及び TV48125-CNS-30049 試験は CM 患者を対象とした試験であり、これらの試験の対象患者は、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、4 週間のスクリーニング期間中の頭痛日数が 15 日

以上で、そのうち片頭痛日数が 8 日以上ある患者、また、片頭痛予防薬を使用していない又は使用が 1 剤のみである患者とした。主要評価項目は、IHS の成人 CM 患者の予防治療対照試験ガイドライン（Cephalalgia 2008; 28: 484-95）での推奨に基づき、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量とした。いずれの試験においても、本薬 225 mg（初回のみ 675 mg）を 4 週間に 1 回又は 675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与することにより、プラセボに対する有意な改善が認められた。また、これらの試験で副次評価項目として設定した二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量、中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合及び急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は、それぞれ表 57～表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群のいずれにおいても良好な結果が示された。

表 57：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の
ベースラインからの変化量（FAS [a]）

| | | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 406-102-00001 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 190 例<br>15.4±5.0 | 187 例<br>16.3±5.3 | 189 例<br>15.2±5.0 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 190 例<br>12.9±6.0 | 187 例<br>11.5±6.4 | 189 例<br>11.4±6.5 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 190 例<br>－2.79±0.49 | 187 例<br>－4.90±0.50 | 189 例<br>－4.07±0.49 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | －2.11<br>［－3.10，－1.12］ | －1.28<br>［－2.27，－0.29］ |
| TV48125-CNS-30049 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 371 例<br>16.3±5.1 | 375 例<br>16.0±5.2 | 375 例<br>16.2±4.9 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 371 例<br>12.8±6.6 | 375 例<br>10.7±6.9 | 375 例<br>11.0±6.7 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 371 例<br>－3.17±0.35 | 375 例<br>－5.02±0.35 | 375 例<br>－4.89±0.35 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | －1.85<br>［－2.61，－1.09］ | －1.72<br>［－2.48，－0.97］ |

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、国又は地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの 4 週間あたりの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

表 58：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数が
ベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（FAS [a]）

| | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 406-102-00001 試験 | 25/190 例<br>13.2% | 54/186 例<br>29.0% | 55/189 例<br>29.1% |
| TV48125-CNS-30049 試験 | 67/370 例<br>18.1% | 153/374 例<br>40.8% | 141/375 例<br>37.6% |

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数の評価データを 10 日以上有する被験者

表 59：二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数（日）のベースラインからの変化量（FAS [a]）

| | | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 406-102-00001 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 190 例<br>14.3±6.1 | 187 例<br>14.4±6.1 | 189 例<br>13.9±5.9 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 190 例<br>12.0±5.8 | 187 例<br>10.8±6.5 | 189 例<br>10.3±6.4 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 190 例<br>−2.44±0.43 | 187 例<br>−3.74±0.44 | 189 例<br>−3.87±0.43 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | ― | −1.30<br>［−2.18, −0.43］ | −1.43<br>［−2.30, −0.56］ |
| TV48125-CNS-30049 試験 | ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 371 例<br>13.0±6.9 | 375 例<br>13.1±7.2 | 375 例<br>13.1±6.8 |
| | 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 371 例<br>10.5±7.0 | 375 例<br>8.3±6.9 | 375 例<br>8.8±6.8 |
| | ベースラインからの変化量 [b]<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 371 例<br>−1.88±0.30 | 375 例<br>−4.20±0.30 | 375 例<br>−3.66±0.30 |
| | プラセボ群との差 [b]<br>最小二乗平均値［95%CI］ | ― | −2.32<br>［−2.97, −1.67］ | −1.77<br>［−2.43, −1.12］ |

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、国又は地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの 4 週間あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

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 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群で有意に大きい中等度以上の頭痛日数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%以上の中等度以上の頭痛日数の減少（Cephalalgia 2008; 28: 484-95、Cephalalgia 2018; 38: 815-32）が認められた被験者の割合や急性期頭痛治療薬の使用日数についてもプラセボ群と比べ本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 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義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 患者においては、片頭痛発作だけではなく、慢性的な頭痛の一部として緊張型頭痛と同様の性質を示す頭痛を認めるようになること等で日常生活への支障をきたしていることを踏まえると、日常生活への影響が大きい重症度の頭痛発作の頻度を減少させることが重要である。したがって、主要評価項目として、対象とする頭痛を典型的な片頭痛の性質を示す頭痛に限定しない「中等度以上の頭痛日数」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。この主要評価項目について、CM 患者を対象とした 406-102-00001 試験及び TV48125-CNS-30049 試験において、プラセボ群と比較して本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mgQ12W 群で試験計画時の想定と同程度の群間差をもって有意差が示されたことは重要であり、この群間差に一定の意義があると考える。また、副次評価項目の片頭痛日数、50%以上の中等度以上の頭痛日数の減少及び急性期頭痛治療薬の使用日数でも本薬の有効性を支持する結果が得られたことも踏まえると、臨床試験の結果から本薬が片頭痛による日常生活への支障を軽減することが推定でき、本薬の効果には臨床的な意義があると判断する。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.3.4　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。EM 患者を対象とした 406-102-00002 試験及び TV48125-CNS-30050 試験の主要評価項目である二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量について、日本人集団における本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群とプラセボ群との群間差はそれぞれ全体集団と同様であり、一貫性が示された（表 36 及び表 44 参照）。副次評価項目について、日本人集団における二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、406-102-00002 試験：プラセボ群 10.3%（10/97 例）、本薬 225 mg Q4W 群 41.2%（42/102 例）及び 675 mg Q12W 群 47.5%（48/101 例）（以下、同順）並びに TV48125-CNS-30050 試験：12.5%（3/24 例）、40.0%（10/25 例）及び 38.5%（10/26 例）、急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、406-102-00002 試験：－0.57±0.34、－3.29±0.34 及び－3.37±0.34 日並びに TV48125-CNS-30050 試験：－0.87±0.64、－2.79±0.62 及び－3.36±0.61 日であり、いずれも全体集団（表 55 及び表 56 参照）と類似していた。

CM 患者を対象とした 406-102-00001 試験及び TV48125-CNS-30049 試験の主要評価項目である二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量について、日本人集団における本薬 225 mg Q4W 群及び 675 mg Q12W 群とプラセボ群との群間差はそれぞれ全体集団と同様であり、一貫性が示された（表 30 及び表 40 参照）。副次評価項目について、日本人集団における二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、406-102-00001 試験：プラセボ群－2.06±0.47、本薬 225 mg Q4W－4.35±0.48 及び 675 mg Q12W 群－3.54±0.47 日（以下、同順）並びに TV48125-CNS-30049 試験：－2.11±0.89、－4.55±0.86 及び－4.71±0.90 日、中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は、406-102-00001 試験：11.9%（19/160 例）、29.1%（46/158 例）及び 28.9%（46/159 例）並びに TV48125-CNS-30049 試験：2.8%（1/36 例）、26.3%（10/38 例）及び 28.6%（10/35 例）、急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、406-102-00001 試験：－1.86±0.42、－3.37±0.43 及び－3.38±0.42 日並びに TV48125-CNS-30049 試験：－0.87±0.74、－4.38±0.71 及び－4.33±0.74 日であり、いずれも全体集団（表 57～表 59 参照）と類似していた。

機構は、以下のように考える。日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）のいずれにおいても、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ていると判断できる。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、各試験の全体集団で認められた本薬の有効性は、日本人患者においても期待できると判断する。

**7.R.3.5　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。主な臨床試験を対象に、二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（EM）及び中等度以上の頭痛日数（CM）のベースラインからの変化量について有効性に影響を与えうると推定される患者背景による部分集団解析を実施したところ、年齢及び性別の違いによる大きな影響はなかった。既存の片頭痛予防薬で効果不十分の既往の有無別、ベースライン時の片頭痛予防薬の併用の有無別及び前兆の有無別の片頭痛日数

（EM）又は中等度以上の頭痛日数（CM）の変化量は、それぞれ表 60～表 62 のとおりであり、いずれの部分集団においても一貫した有効性が認められた。以上から、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えた。

表 60：片頭痛予防薬で効果不十分の既往の有無別の二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（EM）又は中等度以上の頭痛日数（CM）のベースラインからの変化量（FAS [a]）

| 対象患者 | 試験名 | 片頭痛予防薬で効果不十分の既往 | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 片頭痛日数の変化量 | | | | | |
| EM | 406-102-00002 試験 [b] | あり | 23 例<br>−0.36±0.89 | 19 例<br>−3.30±0.86 | 22 例<br>−4.83±0.91 |
| | | なし | 93 例<br>−1.32±0.43 | 102 例<br>−4.26±0.42 | 95 例<br>−3.97±0.42 |
| | TV48125-CNS-30050 試験 [b] | あり | 38 例<br>−1.40±0.70 | 38 例<br>−3.77±0.79 | 32 例<br>−3.57±0.76 |
| | | なし | 252 例<br>−2.33±0.26 | 249 例<br>−3.65±0.26 | 256 例<br>−3.45±0.27 |
| 中等度以上の頭痛日数の変化量 | | | | | |
| CM | 406-102-00001 試験 [b] | あり | 54 例<br>−3.13±0.75 | 60 例<br>−4.45±0.73 | 52 例<br>−3.99±0.77 |
| | | なし | 136 例<br>−2.17±0.53 | 127 例<br>−4.04±0.55 | 137 例<br>−4.21±0.53 |
| | TV48125-CNS-30049 試験 [b] | あり | 73 例<br>−2.31±0.69 | 80 例<br>−4.42±0.66 | 71 例<br>−3.79±0.68 |
| | | なし | 298 例<br>−2.50±0.34 | 295 例<br>−4.63±0.34 | 304 例<br>−4.40±0.35 |

最小二乗平均値±標準誤差

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、国又は地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

表 61：ベースライン時の片頭痛予防薬の併用の有無別の二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（EM）又は中等度以上の頭痛日数（CM）のベースラインからの変化量（FAS [a]）

| 対象患者 | 試験名 | ベースライン時の片頭痛予防薬の併用 | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 片頭痛日数の変化量 | | | | | |
| EM | 406-102-00002 試験 [b] | あり | 22 例<br>−0.02±1.13 | 24 例<br>−3.09±1.01 | 23 例<br>−3.88±1.05 |
| | | なし | 94 例<br>−1.40±0.37 | 97 例<br>−4.42±0.36 | 94 例<br>−4.21±0.37 |
| | TV48125-CNS-30050 試験 [b] | あり | 60 例<br>−1.97±0.50 | 62 例<br>−4.00±0.49 | 58 例<br>−3.72±0.53 |
| | | なし | 230 例<br>−2.39±0.26 | 225 例<br>−3.70±0.27 | 230 例<br>−3.53±0.27 |
| 中等度以上の頭痛日数の変化量 | | | | | |
| CM | 406-102-00001 試験 [b] | あり | 41 例<br>−2.35±0.90 | 38 例<br>−4.00±0.92 | 40 例<br>−4.09±0.94 |
| | | なし | 149 例<br>−2.71±0.46 | 149 例<br>−4.36±0.46 | 149 例<br>−4.32±0.45 |
| | TV48125-CNS-30049 試験 [b] | あり | 77 例<br>−2.45±0.61 | 85 例<br>−4.42±0.58 | 77 例<br>−3.77±0.62 |
| | | なし | 294 例<br>−2.64±0.33 | 290 例<br>−4.80±0.33 | 298 例<br>−4.58±0.33 |

最小二乗平均値±標準誤差

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、地域又は国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

表 62：ベースライン時の前兆の有無別の二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（EM）又は中等度以上の頭痛日数（CM）のベースラインからの変化量（FAS [a]）

| 対象患者 | 試験名 | ベースライン時の前兆 | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| 片頭痛日数の変化量 | | | | | |
| EM | 406-102-00002 試験 [b] | あり | 35 例<br>−0.75±0.77 | 37 例<br>−4.51±0.80 | 36 例<br>−3.45±0.82 |
| | | なし | 81 例<br>−1.15±0.42 | 84 例<br>−3.73±0.41 | 81 例<br>−4.14±0.42 |
| | TV48125-CNS-30050 試験 [b] | あり | 182 例<br>−2.49±0.33 | 188 例<br>−3.90±0.33 | 195 例<br>−3.39±0.33 |
| | | なし | 108 例<br>−1.61±0.36 | 99 例<br>−3.24±0.36 | 93 例<br>−3.62±0.38 |
| 中等度以上の頭痛日数の変化量 | | | | | |
| CM | 406-102-00001 試験 [b] | あり | 83 例<br>−2.39±0.62 | 93 例<br>−3.71±0.60 | 83 例<br>−4.08±0.64 |
| | | なし | 107 例<br>−2.65±0.59 | 94 例<br>−4.55±0.63 | 106 例<br>−4.28±0.59 |
| | TV48125-CNS-30049 試験 [b] | あり | 276 例<br>−3.10±0.37 | 277 例<br>−4.57±0.36 | 276 例<br>−4.55±0.37 |
| | | なし | 95 例<br>−0.64±0.55 | 98 例<br>−4.48±0.54 | 99 例<br>−3.55±0.54 |

最小二乗平均値±標準誤差

a：無作為割付された集団のうち、治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後の中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）の評価データを 10 日以上有する被験者

b：投与群、性別、地域又は国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数（CM）又は片頭痛日数（EM）及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

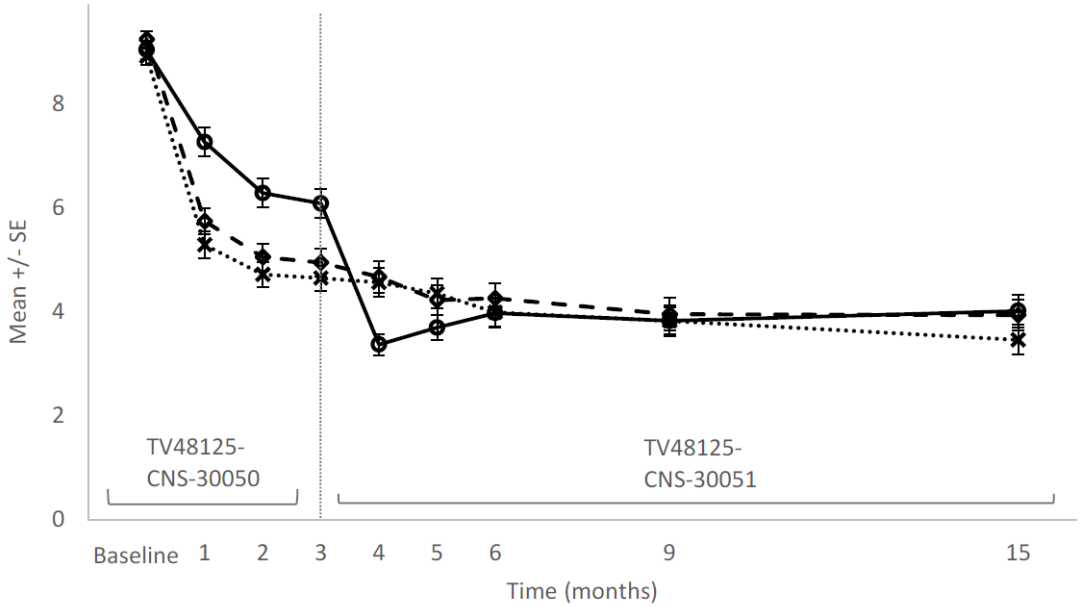


アジョビ皮下注_大塚製薬株式会社_審査報告書

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、既存の片頭痛予防薬による効果不十分の有無、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。

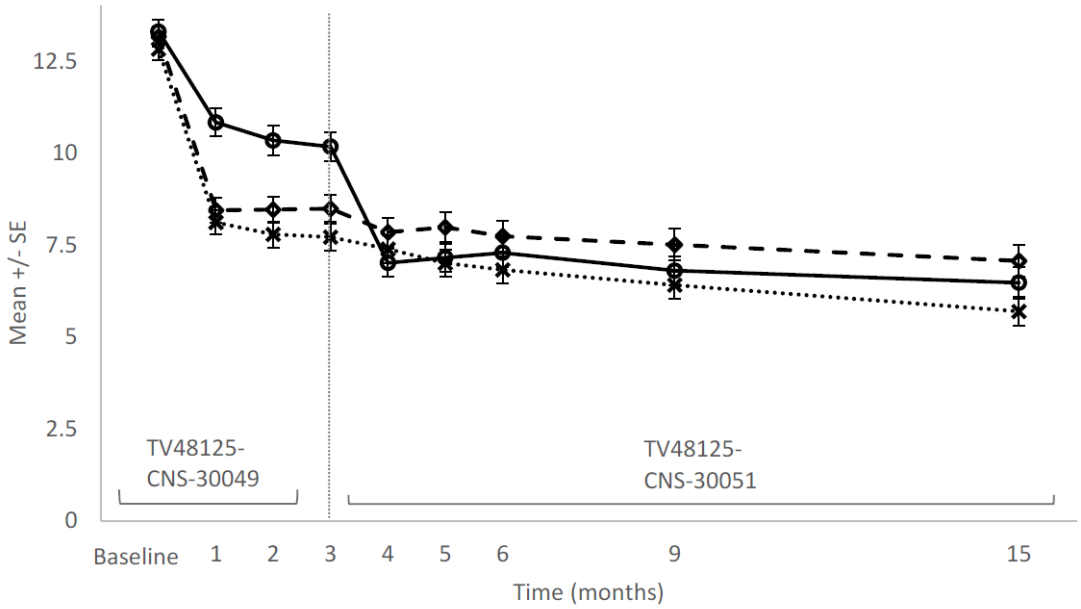
**7.R.3.6　長期投与時の有効性について**

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、国際共同第Ⅲ相長期投与試験（TV48125-CNS-30051 試験）に組み入れられた被験者のうち、先行試験（EM 患者を対象とした TV48125-CNS-30050 試験及び CM 患者を対象とした TV48125-CNS-30049 試験）からの移行例のデータに基づき検討した。当該症例における片頭痛日数（EM）及び中等度以上の頭痛日数（CM）の推移はそれぞれ図 3 及び図 4 のとおりであり、本薬初回投与後 4 週に認められた効果は本薬初回投与後 48 週（先行試験のプラセボ群）又は 60 週（先行試験の本薬群）まで持続した。また、日韓共同第Ⅲ相長期投与試験（406-102-00003 試験）でも本薬初回投与後 4 週に片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数の減少が認められ、その効果は本薬初回投与後 48 週まで悪化することなく維持された。




TV48125-CNS-30050 試験ではプラセボを 4 週間に 1 回、TV48125-CNS-30051 試験では本薬 675 mg を 12 週間に 1 回又は 225 mg を 4 週間に 1 回投与
本薬 675 mg を 12 週間に 1 回投与
本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与

図 3：TV48125-CNS-30050 試験/TV48125-CNS-30051 試験における EM 患者の 4 週間あたりの片頭痛日数（日）の推移（FAS）




TV48125-CNS-30049 試験ではプラセボを 4 週間に 1 回、TV48125-CNS-30051 試験では本薬 675 mg を 12 週間に 1 回又は 225（初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回投与
本薬 675 mg を 12 週間に 1 回投与
本薬 225（初回のみ 675）mg を 4 週間に 1 回投与

図 4：TV48125-CNS-30049 試験/TV48125-CNS-30051 試験における CM 患者の 4 週間あたりの中等度以上の頭痛日数（日）の推移（FAS）

406-102-00003 試験で ADA 陽性 [10] となった被験者の割合は 2.4%（14/587 例）であり、このうち 12 例に中和抗体が認められた。本薬の投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の中等度以上の頭痛日数、片頭痛日数の推移から、治療効果への明らかな影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績からは、本薬の有効性における ADA の影響は認められず、本薬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継続して期待できると判断する。なお、本薬の投与継続・中止の判断については「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、国際共同第Ⅲ相試験及び長期投与試験を含む臨床試験（LBR-101-021 試験、LBR-101-022 試験、TV48125-CNS-30049 試験、TV48125-CNS-30050 試験及び TV48125-CNS-30051 試験）の結果より、EM 及び CM 患者の間、及び本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与と 675 mg を 12 週間に 1 回投与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、日韓共同試験の結果並びに国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験（LBR-101-021 試験、LBR-101-022 試験、TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）の併合解析及び長期投与試験を含む臨床試験（LBR-101-

021 試験、LBR-101-022 試験、TV48125-CNS-30049 試験、TV48125-CNS-30050 試験及び TV48125-CNS-30051 試験）における本薬投与例の併合解析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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）における過敏症関連事象[18)] の発現状況（個別事象についてはいずれかの群で複数例発現したもの）は表 63 のとおりであった。アナフィラキシー診断の臨床基準（J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 391-7、以下、同様）に合致した緊急報告事象はなく、薬物過敏症を発現した被験者も認められなかった。重篤な事象は 406-102-00001 試験の本薬 225 mg Q4W 群に 1 例（喘息）認められたが、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事象は認められなかった。

表 63：日韓共同試験における過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 406-102-00001 試験 | | | 406-102-00002 試験 | | | 406-102-00003 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本薬群 | | | 本薬群 | | 本薬群 | |
| | プラセボ群（191 例） | 225 mg Q4W 群（188 例） | 675 mg Q12W 群（190 例） | プラセボ群（117 例） | 225 mg Q4W 群（121 例） | 675 mg Q12W 群（118 例） | 225 mg Q4W 群（25 例） | 675 mg Q12W 群（25 例） |
| 過敏症関連事象 | 3.1（6） | 7.4（14） | 5.3（10） | 1.7（2） | 9.9（12） | 3.4（4） | 16.0（4） | 12.0（3） |
| 喘息 | 0（0） | 1.1（2） | 2.1（4） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.0（1） | 4.0（1） |
| 湿疹 | 1.0（2） | 1.1（2） | 0.5（1） | 0（0） | 2.5（3） | 0.8（1） | 4.0（1） | 0（0） |
| 接触皮膚炎 | 1.0（2） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.0（1） | 0（0） |
| 注射部位発疹 | 0（0） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 1.7（2） | 0.8（1） | 0（0） | 4.0（1） |
| アレルギー性鼻炎 | 0（0） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 1.7（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 重篤な有害事象 | 0（0） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 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（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

%（例数）

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、アナフィラキシー診断の臨床基準に合致した緊急報告事象はなく、薬物過敏症の事象の発現割合はプラセボ投与集団 0.2%（2/861 例）、本薬投与集団 0.1%（2/1702 例）であり、本薬投与集団で認められた事象はいずれも中等度で非重篤とされた。本薬投与例の 2 例のうち 1 例は治験薬の投与中止に至ったが、いずれも回復した。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、アナフィラキシー診断の臨床基準に合致した緊急報告事象はなく、薬物過敏症の事象は 0.2%（6/2512 例）に認められ、いずれも非重篤とされた。治験薬の投与中止は 2 例に認められたが、いずれも回復した。

海外の製造販売後安全性情報[19)] では、過敏症関連の自発報告は 712 例（1000 人年あたり 4.33 例、うち重篤 60 例）であり、主な事象はそう痒症（191 例、うち重篤 9 例）、発疹（141 例、うち重篤 4 例）及び注射部位発疹（127 例、うち重篤 2 例）であった。重篤な副作用として集積した症例は 57 例であり、本薬との因果関係の否定できないアナフィラキシー、咽喉絞扼感、顔面腫脹等も報告されているが、それぞれ数例であった。

[18)] MedDRA SMQ「過敏症」に該当する有害事象
[19)] 2018 年 9 月 14 日～2020 年 9 月 13 日、推定曝露期間 164361 人年

ADA と過敏症関連事象について、ADA 陽性[10)]例のうち過敏症関連事象を発現した被験者は、406-102-00001 試験で 1/4 例（季節性アレルギー）、406-102-00002 試験で 0/3 例、406-102-00003 試験で 3/14 例（口腔内潰瘍形成、喘息、アレルギー性鼻炎）であり、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。また、ADA 陽性[10)]例のうちアナフィラキシー及び重度の過敏性反応等、ADA 産生に関連すると考えられる有害事象を発現した被験者は、国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析及び長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では認められなかった。

以上より、本薬の過敏症関連事象の発現リスクは高いとは言えず、添付文書ではその他の副作用の項のみに記載して注意喚起することが適切と考え、医療従事者向け資材及び患者向け資材の作成の提供を行うとともに、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動で得られた情報に基づき必要に応じて医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直す予定である。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び海外の製造販売後安全性情報を踏まえると、重篤な過敏症について、十分な注意を払う必要があり、医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起する必要がある。医療従事者向け資材及び患者向け資材により情報提供することは妥当である。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.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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）における注射部位関連事象[20)]の発現状況（個別事象についてはいずれかの群で複数例発現したもの）は表 64 のとおりであり、本薬群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。重篤な事象は認められず、治験薬の投与中止に至った事象は 406-102-00002 試験の本薬 225 mg Q4W 群及び 406-102-00003 試験の本薬 675 mg Q12W 群の各 1 例（注射部位紅斑）に認められた。

表 64：日韓共同試験における注射部位関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 406-102-00001 試験 | | | 406-102-00002 試験 | | | 406-102-00003 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群（191 例） | 本薬群 | | プラセボ群（117 例） | 本薬群 | | 本薬群 | |
| | | 225 mg Q4W 群（188 例） | 675 mg Q12W 群（190 例） | | 225 mg Q4W 群（121 例） | 675 mg Q12W 群（118 例） | 225 mg Q4W 群（25 例） | 675 mg Q12W 群（25 例） |
| 注射部位関連事象 | 25.1（48） | 29.3（55） | 26.8（51） | 21.4（25） | 25.6（31） | 29.7（35） | 40.0（10） | 24.0（6） |
| 注射部位硬結 | 12.6（24） | 17.6（33） | 12.1（23） | 10.3（12） | 14.9（18） | 11.9（14） | 12.0（3） | 8.0（2） |
| 注射部位紅斑 | 11.0（21） | 15.4（29） | 12.1（23） | 12.8（15） | 15.7（19） | 11.9（14） | 28.0（7） | 20.0（5） |
| 注射部位疼痛 | 8.9（17） | 7.4（14） | 12.6（24） | 6.0（7） | 9.1（11） | 13.6（16） | 4.0（1） | 12.0（3） |
| 注射部位そう痒感 | 2.6（5） | 5.3（10） | 1.6（3） | 0（0） | 5.8（7） | 1.7（2） | 8.0（2） | 4.0（1） |
| 注射部位腫脹 | 0（0） | 1.6（3） | 1.1（2） | 0（0） | 3.3（4） | 1.7（2） | 8.0（2） | 0（0） |
| 注射部位出血 | 0（0） | 0.5（1） | 1.6（3） | 0.9（1） | 0.8（1） | 3.4（4） | 0（0） | 0（0） |
| 注射部位内出血 | 1.0（2） | 0（0） | 0（0） | 0.9（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 注射部位発疹 | 0（0） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 1.7（2） | 0.8（1） | 0（0） | 4.0（1） |
| 重篤な有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 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（0） | 0（0） | 0.8（1） | 0（0） | 0（0） | 4.0（1） |

%（例数）

[20)] 治験責任医師等が注射部位反応と判断した有害事象

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、注射部位関連事象[20)]はプラセボ投与集団の31.7%（273/861例）及び本薬投与集団の39.5%（672/1702例）（以下、同順）に認められ、主な事象は注射部位疼痛（22.0%（189例）、24.3%（413例））、注射部位硬結（13.1%（113例）、17.2%（292例））及び注射部位紅斑（12.1%（104例）、16.0%（273例））であった。本薬投与集団では重篤な事象は認められなかった。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、注射部位関連事象[20)]は52.6%（1322/2512例）に認められ、主な事象は注射部位疼痛32.2%（809例）、注射部位硬結30.6%（768例）及び注射部位紅斑26.5%（666例）であり、重篤な事象は認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報[19)]では、注射部位関連の自発報告は1025例（1000人年あたり6.24例、うち重篤14例）であり、主な事象は注射部位紅斑（370例、うち重篤7例）、注射部位疼痛（316例、うち重篤6例）、注射部位そう痒感（285例、うち重篤5例）及び注射部位腫脹（202例、うち重篤7例）であった。

以上より、本薬の注射部位関連事象の発現リスクは高いとは言えず、添付文書ではその他の副作用の項のみに記載して注意喚起を行い、医療従事者及び患者向け資材でも発現する可能性があることを情報提供することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績ではプラセボ群と比較して本薬群で注射部位関連事象が多い傾向が認められているものの、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は多くはないことから、本薬により得られる有効性を踏まえると、本薬による注射部位関連の有害事象は許容可能と判断する。また、現時点では、添付文書のその他の副作用の項で注射部位関連の事象について注意喚起するとともに、医療従事者及び患者向け資材で発現する可能性があることを情報提供するとした申請者の対応は妥当と判断する。

**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。日韓共同試験（406-102-00001試験、406-102-00002試験及び406-102-00003試験）における心血管関連事象[21)]の発現状況について、406-102-00001試験における発現割合はプラセボ群2.1%（4/191例）、本薬225 mg Q4W群3.7%（7/188例）、675 mg Q12W群2.6%（5/190例）（以下、同順）であり、主な事象は動悸（1例、2例、0例）、失神（0例、2例、0例）、血中CPK増加（0例、0例、2例）及び血圧上昇（1例、0例、2例）であった。406-102-00002試験における発現割合は2.6%（3/117例）、1.7%（2/121例）、0%（0/118例）であり、主な事象は末梢性浮腫（1例、0例、0例）、胸痛（1例、0例、0例）、頻脈（0例、1例、0例）、血中CPK増加（0例、1例、0例）及び血圧上昇（1例、0例、0例）であった。406-102-00003試験における発現割合は本薬225 mg Q4W群4.0%（1/25例）、675 mg Q12W群16.0%（4/25例）（以下、同順）であり、主な事象は頻脈（0例、1例）、血圧上昇（0例、1例）、不全片麻痺（1例、0例）、くも膜下出血（0例、1例）及び高血圧（0例、1例）であった。重篤な事象及び治験薬の投与中止に至った事象は、406-102-00003試験の675 mg Q12W群1例（くも膜下出血）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

[21)] MedDRA SOC「血管障害」に含まれるPT及びMedDRA SMQ「中枢神経系血管障害」、「不整脈」、「心不全」、「心筋症」、「虚血性心疾患」、「高血圧」、「トルサード　ド　ポアント／QT延長」に該当する有害事象

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、心血管関連事象[22)]の発現割合はプラセボ投与集団 0.5%（4/861 例）及び本薬投与集団 1.2%（20/1702 例）（以下、同順）であり、主な事象は高血圧（0.5%（4 例）、0.6%（11 例））、頻脈（0.3%（3 例）、0.2%（3 例））、動悸（0.2%（2 例）、0.2%（3 例））、血圧上昇（0.2%（2 例）、0.2%（3 例））、心拍数増加（0.2%（2 例）、0.2%（3 例））及び潮紅（0%（0 例）、0.1%（2 例））であった。本薬投与集団で重篤と判断された事象は、高血圧クリーゼ及び高血圧切迫症（各 1 例）であったが、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事象は、高血圧切迫症及び高血圧（各 1 例）であったが、いずれも回復した。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、心血管関連事象[22)]は 3.6%（90/2512 例）に認められ、主な事象は高血圧 2.1%（53 例）、動悸 0.5%（13 例）、血圧上昇 0.5%（12 例）及びほてり 0.4%（10 例）であった。死亡は TV48125-CNS-30051 試験の治験期間終了後に本薬 675 mg Q12W 群で 1 例（死亡に至った有害事象：脳血管発作・頭蓋内動脈瘤）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、慢性閉塞性肺疾患による死亡 1 例があり、心血管系の合併症が存在していた。重篤な事象は脳血管発作（3 例）、頭蓋内動脈瘤、深部静脈血栓症（各 2 例）、心房細動、洞性頻脈、心膜炎、高血圧、高血圧クリーゼ、高血圧切迫症、血液量減少性ショック及び四肢静脈血栓症（各 1 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外の製造販売後安全性情報[19)]では、心血管関連の自発報告は 390 例（1000 人年あたり 2.37 例、うち重篤 144 例）であり、主な事象は呼吸困難（75 例、うち重篤 19 例）、動悸（45 例、うち重篤 7 例）、胸痛（37 例、うち重篤 11 例）、末梢腫脹（32 例、うち重篤 4 例）、高血圧（26 例、うち重篤 3 例）、意識消失（21 例、うち重篤 21 例）、血圧上昇（20 例、うち重篤 3 例）、心拍数増加（20 例、うち重篤 5 例）、潮紅（19 例、うち重篤 1 例）、低血圧（18 例、うち重篤 7 例）、失神（17 例、うち重篤 17 例）、ほてり（17 例、うち重篤 0 例）、脳血管発作（16 例、うち重篤 16 例）及び失語症（11 例、うち重篤 1 例）であった。

以上より、現時点で本薬投与による心血管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。一方で、本薬の薬理作用を踏まえると心血管系に影響を及ぼす可能性があることから、使用実態下での本薬長期投与時の心血管系事象の発現状況を把握するための製造販売後調査を実施し、当該結果を踏まえて新たなリスク最小化活動の要否等を検討する予定である（「7.R.7　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ていないものの、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本薬を投与した際の心血管リスクについては検討できていないこと、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、現時点で本剤を含む抗 CGRP モノクローナル抗体の安全性情報が十分蓄積されているとは言い難い状況であることを踏まえる

[22)] MedDRA PT「狭心症」、「大動脈弁閉塞不全症」、「不整脈」、「心房細動」、「拡張期血圧上昇」、「血圧上昇」、「収縮期血圧低下」、「左脚ブロック」、「脳血管発作」、「深部静脈血栓症」、「拡張機能障害」、「心電図変化」、「心電図 PR 延長」、「心電図 QT 延長」、「心電図異常 T 波」、「心電図 T 波振幅減少」、「紅潮」、「血腫」、「心拍数増加」、「ほてり」、「高血圧」、「高血圧クリーゼ」、「高血圧切迫症」、「低血圧」、「血液量減少性ショック」、「頭蓋内動脈瘤」、「僧帽弁閉鎖不全症」、「蒼白」、「動悸」、「心膜炎」、「末梢冷感」、「末梢静脈疾患」、「高血圧前症」、「レイノー現象」、「可逆性脳血管収縮症候群」、「洞性不整脈」、「洞性頻脈」、「表在静脈隆起」、「頻脈」、「表在性血栓性静脈炎」、「三尖弁閉鎖不全症」、「四肢静脈血栓症」、「心室性期外収縮」に該当する有害事象

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.7 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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）における神経障害関連事象[23)] の発現状況（個別事象についてはいずれかの群で複数例発現したもの）は表 65 のとおりであり、本薬群での発現割合はプラセボ群と同程度であった。なお、406-102-00003 試験の本薬 675 mg Q12W 群で重篤な事象として認められたくも膜下出血 1 例は、「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項で示した症例と同一である。

表 65：日韓共同試験における神経障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 406-102-00001 試験 | | | 406-102-00002 試験 | | | 406-102-00003 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本薬群 | | | 本薬群 | | 本薬群 | |
| | プラセボ群（191 例） | 225 mg Q4W 群（188 例） | 675 mg Q12W 群（190 例） | プラセボ群（117 例） | 225 mg Q4W 群（121 例） | 675 mg Q12W 群（118 例） | 225 mg Q4W 群（25 例） | 675 mg Q12W 群（25 例） |
| 神経障害関連事象 | 6.3（12） | 8.0（15） | 3.7（7） | 10.3（12） | 4.1（5） | 4.2（5） | 16.0（4） | 16.0（4） |
| 浮動性めまい | 1.6（3） | 1.6（3） | 1.1（2） | 2.6（3） | 0（0） | 0.8（1） | 4.0（1） | 0（0） |
| 頭痛 | 0.5（1） | 1.6（3） | 0.5（1） | 3.4（4） | 1.7（2） | 1.7（2） | 0（0） | 0（0） |
| 失神 | 0（0） | 1.1（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 片頭痛 | 1.0（2） | 0.5（1） | 1.6（3） | 2.6（3） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 傾眠 | 1.0（2） | 0（0） | 0（0） | 0.9（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 重篤な有害事象 | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.0（1） |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象 | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 4.0（1） |

%（例数）

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、神経障害関連事象 [23)] の発現割合はプラセボ投与集団 5.5%（47/861 例）及び本薬投与集団 5.6%（96/1702 例）（以下、同順）であり、主な事象は浮動性めまい（1.0%（9 例）、1.8%（31 例））、片頭痛（1.5%（13 例）、0.9%（15 例））、錯感覚（0.8%（7 例）、1.1%（18 例））及び頭痛（0.5%（4 例）、0.8%（13 例））であった。重篤な事象はプラセボ投与集団で片頭痛、浮動性めまい及び片頭痛発作重積（各 1 例）、本薬投与集団で全身性強直性間代性発作、片頭痛及び振戦（各 1 例）が認められたが、本薬投与集団の全身性強直性間代性発作を除き、治験薬との因果関係は否定された。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、神経障害関連事象 [23)] は 12.3%（310/2512 例）で認められ、主な事象は片頭痛 2.3%（59 例）、浮動性めまい 2.3%（58 例）、錯感覚 1.4%（34 例）、頭痛 1.2%（29 例）及び感覚鈍麻 1.0%（24 例）であった。主な重篤な事象は、片頭痛、片頭痛発作重積（各 4 例）、脳血管発作（3 例）及び頭蓋内動脈瘤（2 例）であったが、このうち、片頭痛発作重積（3 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

海外の製造販売後安全性情報 [19)] では、神経障害関連の自発報告は 1482 例（1000 人年あたり 9.02 例、うち重篤 167 例）であり、主な事象は片頭痛（596 例、うち重篤 16 例）、頭痛（501 例、うち重篤 16 例）、浮動性めまい（149 例、うち重篤 11 例）、錯感覚（46 例、うち重篤 2 例）、感覚鈍麻（39 例、うち重篤 3 例）、傾眠（28 例、うち重篤 1 例）、振戦（27 例、うち重篤 2 例）、灼熱感（26 例、うち重

[23)] MedDRA SOC「神経系障害」に該当する有害事象

篤 1 例）、頭部不快感（26 例、うち重篤 0 例）、意識消失（21 例、うち重篤 21 例）及び会話障害（20 例、うち重篤 2 例）であった。

以上より、現時点で本薬投与による神経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。提出された臨床試験では神経障害関連の有害事象がプラセボ群と比較して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等を踏まえると、現時点では、神経障害関連のリスクに関する注意喚起を行わないとする申請者の方針は妥当と考える。

**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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）における精神障害関連事象[24)] は、406-102-00001 試験ではプラセボ群の 2.1%（4/191 例）、本薬 225 mg Q4W 群の 1.1%（2/188 例）、675 mg Q12W 群の 1.1%（2/190 例）で認められた。406-102-00002 試験ではプラセボ群の 1.7%（2/117 例）、本薬 225 mg Q4W 群の 0%（0/121 例）、675 mg Q12W 群の 0.8%（1/118 例）で認められた。406-102-00003 試験では精神障害関連事象は認められなかった。重篤な事象は日韓共同試験では認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、精神障害関連事象 [24)] はプラセボ投与集団の 2.8%（24/861 例）及び本薬投与集団の 2.4%（41/1702 例）（以下、同順）で認められ、主な事象は不眠症（0.5%（4 例）、0.6%（10 例））、うつ病（0.5%（4 例）、0.5%（9 例））及び不安（0.5%（4 例）、0.5%（8 例））であった。精神障害関連事象による死亡例はなかったものの、TV48125-CNS-30050 試験の本薬 675 mg Q12W 群で自殺を示唆する有害事象（死亡）が 1 例認められた。当該事例は、治験薬投与開始後 110 日目にジフェンヒドラミン塩酸塩の企図的過量投与のために死亡したが、血液から抗うつ薬が検出され、うつ病の既往もあった。重篤な事象は 2 例（うつ病・自殺企図、自殺念慮）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、精神障害関連事象 [24)] は 7.0%（177/2512 例）で認められ、主な事象は不眠症 2.4%（61 例）、不安 1.9%（47 例）及びうつ病 1.2%（31 例）であった。死亡例は前記の症例であり、重篤な事象は 7 例に認められ、主な事象は自殺念慮（3 例）及び自殺企図（2 例）であったが、自殺念慮（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）及び国際共同試験（TV48125-CNS-30049 試験、TV48125-CNS-30050 試験及び TV48125-CNS-30051 試験）におけるベースライン時及び治験薬投与後の自殺念慮及び自殺行動について、eC-SSRS を用いて評価したところ、結果は表 66 のとおりであり、治験薬投与後に自殺念慮及び自殺行動のリスクが高まる傾向は認められなかった。

[24)] MedDRA SOC「精神障害」に該当する有害事象

表 66：臨床試験における自殺念慮・自殺行動の eC-SSRS を用いた評価（安全性解析対象集団）

| 試験名 | 投与群 | ベースライン時に<br>自殺念慮・自殺行動あり | 治験薬投与後に<br>自殺念慮・自殺行動あり |
|---|---|---|---|
| 406-102-00001 試験 | プラセボ群 | 5.8（11/191） | 0.5（1/191） |
| | 本薬 225 mg Q4W 群 | 4.3（8/187） | 0.5（1/188） |
| | 本薬 675 mg Q12W 群 | 5.3（10/190） | 0（0/189） |
| 406-102-00002 試験 | プラセボ群 | 1.7（2/115） | 0.9（1/116） |
| | 本薬 225 mg Q4W 群 | 3.3（4/121） | 0（0/121） |
| | 本薬 675 mg Q12W 群 | 0.8（1/118） | 0（0/118） |
| 406-102-00003 試験 | 本薬 225 mg Q4W 群 | 0（0/25） | 0（0/25） |
| | 本薬 675 mg Q12W 群 | 0（0/25） | 0（0/25） |
| TV48125-CNS-30049 試験 | プラセボ群 | 3.5（13/375） | 0.3（1/375） |
| | 本薬群 | 2.7（31/1130） | 0.3（3/1130） |
| TV48125-CNS-30050 試験 | プラセボ群 | 3.4（10/293） | 0（0/293） |
| | 本薬群 | 2.3（20/874） | 0.2（2/874） |
| TV48125-CNS-30051 試験 | 本薬群 | 2.2（42/1873） | 0.4（8/1888） |

%（例数）

海外の製造販売後安全性情報 [19] では、精神障害関連の自発報告は 321 例（1000 人年あたり 1.95 例、うち重篤 38 例）であり、主な事象は不安（75 例、うち重篤 9 例）、不眠症（73 例、うち重篤 5 例）、うつ病（36 例、うち重篤 3 例）、錯乱状態（20 例、うち重篤 4 例）、抑うつ気分（19 例、うち重篤 1 例）、睡眠障害（19 例、うち重篤 1 例）、パニック発作（15 例、うち重篤 3 例）、易刺激性（14 例、うち重篤 0 例）、ストレス（12 例、うち重篤 0 例）、注射恐怖（11 例、うち重篤 0 例）、悪夢（10 例、うち重篤 0 例）及び気分変化（10 例、うち重篤 1 例）であった。また、自殺関連の自発報告は 12 例（1000 人年あたり 0.07 例、うち重篤 11 例）であり、自殺念慮（8 例、うち重篤 8 例）、自傷念慮（2 例、うち重篤 1 例）、故意の自傷行為（1 例、うち重篤 1 例）及び自殺行為（1 例、うち重篤 1 例）が認められている。

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。提出された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、うつ病等の本薬以外の要因の影響も考えられること、加えて、eC-SSRS 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を踏まえると、現時点では、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わないとする申請者の方針は妥当と考える。

**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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）では、治験実施計画書で緊急報告事象と規定された薬物性肝障害の可能性を示す事象（AST 又は ALT が正常値上限の 3 倍以上、かつ総ビリルビンが正常値

上限の 2 倍以上又は INR＞1.5）に該当する肝障害及び Hy's Law[25] の基準を満たした被験者はいなかった。肝障害関連事象[26] は、406-102-00001 試験ではプラセボ群の 1.0%（2/191 例）、本薬 225 mg Q4W 群の 0.5%（1/188 例）、675 mg Q12W 群の 1.1%（2/190 例）で認められた。406-102-00002 試験ではプラセボ群の 1.7%（2/117 例）、本薬 225 mg Q4W 群の 2.5%（3/121 例）、675 mg Q12W 群の 0%（0/118 例）で認められた。406-102-00003 試験では肝障害関連事象は認められなかった。重篤な事象は日韓共同試験では認められなかった。

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、肝障害関連事象[27] のうち発現例数が最も多かった SOC 別有害事象は臨床検査でプラセボ投与集団の 0.5%（4/861 例）及び本薬投与集団の 0.8%（14/1702 例）（以下、同順）で認められ、事象は AST 増加（0%（0 例）、0.3%（5 例））、ALT 増加（0.1%（1 例）、0.3%（5 例））、血中ビリルビン増加（0.1%（1 例）、0.2%（3 例））、肝酵素上昇（0%（0 例）、0.2%（3 例））、肝機能検査値上昇（0.1%（1 例）、0.1%（2 例））及び INR 増加（0.1%（1 例）、0%（0 例））であった。本薬投与集団では重篤な有害事象は認められなかった。また長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、肝障害関連事象[27] のうち発現例数が最も多かった SOC 別有害事象は臨床検査で 1.8%（46/2512 例）で認められ、主な事象は ALT 増加 1.1%（27 例）、AST 増加 0.5%（12 例）、血中ビリルビン増加及び肝酵素上昇各 0.2%（各 5 例）であった。重篤な事象は 1 例（アルコール性肝炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。いずれの試験においても Hy's Law[25] の基準を満たした被験者はいなかった。

海外の製造販売後安全性情報[19] では、肝障害関連の自発報告は 8 例（1000 人年あたり 0.05 例、うち重篤 1 例）であり、主な事象は肝酵素上昇（3 例、うち重篤 1 例）及び肝機能検査値上昇（2 例、うち重篤 0 例）であった。

以上より、低分子 CGRP 受容体拮抗薬では薬物関連の肝酵素増加のリスクが報告されているものの（臨床神経 2012; 52: 971-2）、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、提出された臨床試験成績及び海外での製造販売後安全性情報を踏まえると、現時点では、肝障害関連のリスクに関する注意喚起を行わないとする申請者の方針は妥当と考える。

### 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。日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-10200002 試験及び 406-10200003 試験）における消化器関連事象[28] の発現状況（個別事象についてはいずれかの群で複数例発現したもの）は表 67 のとおりであり、本薬群で明らかにリスクが高まる傾向は認められなかった。

---

[25] 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

[26] MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する有害事象

[27] 肝酵素増加有害事象（AST 又は ALT が正常値上限の 3 倍以上、総ビリルビンが正常値上限の 2 倍以上又は INR が 1.5 を超える）として報告された緊急報告事象及び Hy's Law の基準に合致し報告された緊急報告事象

[28] MedDRA SOC「胃腸障害」に該当する有害事象

表 67：日韓共同試験における消化器関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

| | 406-102-00001 試験 | | | 406-102-00002 試験 | | | 406-102-00003 試験 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 本薬群 | | | 本薬群 | | 本薬群 | |
| | プラセボ群（191 例） | 225 mg Q4W 群（188 例） | 675 mg Q12W 群（190 例） | プラセボ群（117 例） | 225 mg Q4W 群（121 例） | 675 mg Q12W 群（118 例） | 225 mg Q4W 群（25 例） | 675 mg Q12W 群（25 例） |
| 消化器関連事象 | 6.8（13） | 11.7（22） | 13.2（25） | 8.5（10） | 5.8（7） | 10.2（12） | 24.0（6） | 16.0（4） |
| 下痢 | 0（0） | 1.6（3） | 2.1（4） | 0（0） | 0（0） | 2.5（3） | 4.0（1） | 0（0） |
| 悪心 | 1.0（2） | 1.1（2） | 2.6（5） | 2.6（3） | 0.8（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 胃食道逆流性疾患 | 1.0（2） | 1.1（2） | 1.6（3） | 0（0） | 0.8（1） | 0.8（1） | 0（0） | 0（0） |
| 慢性胃炎 | 0.5（1） | 1.6（3） | 1.1（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 便秘 | 1.0（2） | 1.1（2） | 0.5（1） | 0.9（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 上腹部痛 | 0.5（1） | 0.5（1） | 1.1（2） | 0（0） | 0.8（1） | 2.5（3） | 0（0） | 8.0（2） |
| 胃炎 | 0.5（1） | 0.5（1） | 0.5（1） | 1.7（2） | 0.8（1） | 1.7（2） | 0（0） | 0（0） |
| 歯の脱落 | 0（0） | 1.1（2） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 嘔吐 | 0（0） | 0（0） | 1.1（2） | 0.9（1） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |
| 重篤な有害事象 | 0（0） | 0.5（1） | 0（0） | 0（0） | 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（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） | 0（0） |

%（例数）

国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験の併合解析では、消化器関連事象 [28)] の発現割合はプラセボ投与集団 7.0%（60/861 例）及び本薬投与集団 5.5%（93/1702 例）（以下、同順）であり、主な事象は悪心（2.4%（21 例）、1.4%（24 例））、下痢（1.0%（9 例）、0.8%（13 例））、嘔吐（1.0%（9 例）、0.3%（5 例））、胃食道逆流性疾患（0.5%（4 例）、0.4%（7 例））及び歯痛（0.2%（2 例）、0.5%（8 例））であった。重篤な事象は本薬投与集団に 2 例（腸出血、過敏性腸症候群）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、長期投与試験を含む臨床試験における本薬投与例の併合解析では、消化器関連事象 [28)] は 14.4%（362/2512 例）に認められ、主な事象は悪心 2.8%（71 例）、下痢 2.3%（57 例）、腹痛 1.2%（30 例）、胃食道逆流性疾患 1.1%（28 例）、歯痛 1.1%（28 例）及び便秘 1.1%（27 例）であった。重篤な事象は 8 例に認められ、主な事象は腹痛及び回腸狭窄（各 2 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

海外の製造販売後安全性情報 [19)] では、消化器障害関連の自発報告は 632 例（1000 人年あたり 3.85 例、うち重篤 67 例）であり、主な事象は悪心（211 例、うち重篤 16 例）、便秘（160 例、うち重篤 12 例）、嘔吐（74 例、うち重篤 12 例）、下痢（66 例、うち重篤 2 例）上腹部痛（43 例、うち重篤 5 例）、腹部膨満（41 例、うち重篤 2 例）、腹部不快感（33 例、うち重篤 1 例）及び腹痛（32 例、うち重篤 4 例）であった。

以上より、現時点で本薬投与による消化器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。CGRP 受容体はヒトの消化器全体に分布しており、CGRP 又はその受容体の阻害により消化管機能が影響を受ける可能性があるものの（Neuropeptides 2017; 64: 95-99）、提出された臨床試験では消化器関連の有害事象がプラセボ群と比較して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等を踏まえると、現時点では、消化器関連のリスクに関する注意喚起を行わないとする申請者の方針は妥当と考える。

### 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。ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、本薬投与に関連した所見は認められず、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験においても、生殖器官に異常は認められなかった（「5.2　反復投与毒性試験」及び「5.5　生殖発生毒性試験」の項参照）。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試験期間中及び治験薬最終投与後 225 日間は避妊することとしたが、実施した臨床試験で合計 16 件の妊娠の報告があった。妊娠の転帰は、健康な新生児の分娩 8 例、選択的妊娠中絶 4 例、自然流産 1 例、第 1 三半期中の胎児死亡 1 例、追跡不能 1 例、異常ではない妊娠 1 例であった。

海外の製造販売後安全性情報 [19] では、報告された 43 例の妊娠のうち、6 例は転帰が判明し、37 例は妊娠進行中又は転帰不明であった。妊娠転帰は自然流産 5 例、子宮外妊娠 1 例であったが、この情報のみであり、現時点で本薬投与の安全性上の懸念は明らかでない。

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旨、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項に記載して注意喚起することが適切と考える。また、片頭痛は出産の可能性のある女性で有病率が高く、片頭痛に限らずすべての妊娠の約半数が計画外の妊娠であること（Lancet Glob Health 2018; 6: e380-9）、本薬は半減期が約 31 日と長いことから、妊娠に気づかない間に本薬に曝露される可能性がある。妊娠中又は妊娠を計画している女性への本薬使用における安全性は重要であるが、妊婦を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、医薬品リスク管理計画において重要な不足情報に設定し、通常の医薬品安全性監視活動で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。本薬は胎盤を通過することが示唆されており、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、本薬の臨床試験及び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、片頭痛患者には出産の可能性のある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患者が妊娠し、胎児が本薬に曝露される可能性が想定されることから、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は妥当と判断する。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

機構は、本剤の効能・効果及び投与対象について、臨床試験では臨床上問題ありと判断される心血管関連の疾患を有する患者が除外されていたことや、臨床試験への片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛の既往歴又は合併症を有する患者の組入れ状況も考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。片頭痛（EM 及び CM）患者を対象に本薬を用いて実施した 4 つの主要な臨床試験の成績から、本薬は片頭痛（EM 及び CM）患者における片頭痛発作の発症抑制に有効であることが確認されたため、申請効能・効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。その上で、本剤の投与対象を明確にするため、効能・効果に関連する注意において、「本剤は、片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること」及び「本剤の適用を考慮するにあ

たり、十分な診察を実施し、前兆のある若しくは前兆のない片頭痛の発作がひと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すること」と注意喚起することが適切と考えた。

CGRP は血管拡張作用を持ち、本薬が CGRP を阻害することで、心血管系に影響を及ぼす可能性があると考え、臨床試験では、臨床上問題ありと判断される心血管関連の疾患を有する患者を除外した。しかしながら、臨床試験及び海外の製造販売後に得られた情報から本薬投与による心血管関連の懸念は認められなかったことから（「7.R.4.3　心血管関連の有害事象について」の項参照）、心血管関連の疾患を有する患者に本薬を投与しても、安全性上の大きな問題は生じないと考えた。

本薬の主たる臨床試験において、片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛の既往歴又は合併症を有する患者は除外基準に設定していなかったが、いずれの試験にも組み入れられなかった。本薬の海外の製造販売後安全性情報[19]では、片麻痺性片頭痛の既往歴又は合併症を有する患者が 18 例確認された。これらの患者では 44 件の副作用が認められたが、大部分は非重篤であり、主な副作用は片頭痛 6 例 6 件、悪心 3 例 3 件、脱毛症 2 例 2 件であった。重篤な副作用は 3 例 4 件（呼吸困難、てんかん、COVID-19・免疫不全症）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。血管収縮作用を有するトリプタン系薬剤は片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛の既往歴又は合併症を有する患者は投与対象となっていないが、本薬の作用機序及び上述した海外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛において本薬投与による明確な懸念はないと考える。以上より、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片頭痛の予防療法に用いる既存薬と同様であることから、それら既承認薬の効能・効果と同様である申請効能・効果は適切と判断する。本薬の投与対象について、臨床試験の結果から前治療の有無等にかかわらず本薬の有効性及び安全性が期待できることから、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の同効薬の投与を行う必要はない。本申請の主たる臨床試験で除外された臨床上問題ありと判断される心血管関連の疾患を有する患者及び組み入れられなかった片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、トリプタン系薬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のに対し、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、臨床試験でこれらの患者に本薬を投与したデータがないことを適切に情報提供した上であれば、本薬の投与対象に含めることは可能と判断する。ただし、本薬の長期的投与下の安全性データ等が限られていること、及び本薬が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正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、添付文書の効能・効果に関連する注意において、以下のように注意喚起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］
・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。

**7.R.6　用法・用量について**

**7.R.6.1　国内外の臨床試験成績に基づく用法・用量の検討について**

申請者は、臨床試験の用法・用量について、以下のように説明した。日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の用法・用量は、海外第Ⅱ相試験（LBR-101-021 試験及び LBR-101-022 試験）の結果に基づき設定した。CM 患者を対象とした LBR-101-021 試験では、本薬 225、900 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回、計 3 回（12 週間）二重盲検下で投与することとし、CM 患者の CGRP 濃度は EM 患者よりも高いとの報告があること（Neurology 2013; 81: 1184-5）から、投与期間が 12 週間であっても定常状態に到達したときに予想される血漿中本薬濃度に類似させるため、本薬 225 mg 群では loading dose として初回のみ 675 mg を投与した。本薬 225 mg 群（初回のみ 675 mg 投与）と 900 mg 群はいずれもプラセボ群と比較し、主要評価項目である頭痛時間数を有意に減少させ、各本薬群間の有効性及び安全性は同様であった。高頻度の EM 患者を対象とした LBR-101-022 試験では、EM に対する有効性は CM よりも低い用量で期待できると予想し、loading dose を設定せず本薬 225、675 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回、計 3 回（12 週間）二重盲検下で投与することとし、本薬 225 mg 群と 675 mg 群のいずれもプラセボ群と比較し、主要評価項目である片頭痛日数を有意に減少させ、各本薬群間の有効性及び安全性は同様であった。

EM 及び CM 患者を対象とした日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00002 試験及び 406-102-00001 試験）では日本人における本薬の用量反応関係を評価するために、本薬群として、海外第Ⅱ相試験における低用量群に加えて、本薬 675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与する群を設定した。国際共同第Ⅲ相試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）を含む欧米での申請を目的とした本薬の臨床開発プログラムにおいても、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験と同じ用法・用量が検討され、いずれの用法・用量でも本薬の有効性、忍容性及び安全性が同様であることが確認された。しかしながら、欧米での審査において、CM に対する用法・用量について以下の 3 つの方法に基づく検討がなされ、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際に初回用量を 675 mg とする必要はないと判断された。その結果、欧米を含む海外では、EM、CM を問わず片頭痛に対する用法・用量として「225 mg を 4 週間に 1 回投与」及び「675 mg を 12 週間に 1 回投与」が承認された。

・ 高頻度 EM 患者（ベースラインの 4 週間あたりの頭痛日数が 12 日以上と定義された CM 患者に近い部分集団）に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの有効性の評価
・ CM 患者の ER モデルを用いたシミュレーションによる CM 患者に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの治療効果の推定

・ CM 患者に対する 4 週間に 1 回投与において、本薬 675 mg の初回投与の効果が消失した後に、225 mg の 4 週間に 1 回投与による定常状態到達後の有効性が持続するか否か

本邦における申請時用法・用量では、臨床試験と同様に、CM に本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際の初回用量は 675 mg としたが、日韓共同試験（406-102-00001 試験、406-102-00002 試験及び 406-102-00003 試験）の結果を用いて、海外と同様に初回用量を 675 mg とする必要性について検討したところ、以下のような結果が得られた。

・ 406-102-00002 試験の部分集団（ベースラインの 4 週間あたりの頭痛日数が 12 日以上）での有効性の結果より、CM 患者に近い頭痛頻度が高い EM 患者で本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与したときの有効性が確認され、その効果は 675 mg を 12 週間に 1 回投与したときと同程度であることが示された（表 68）。
・ 欧米での審査の際に実施された PPK 解析及び ER 解析について、406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験のデータを追加し、再度解析を行った結果、日本人 CM 患者でも本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）と 675 mg を 12 週間に 1 回投与の有効性は同様であることが示唆された（図 1）。
・ 406-102-00003 試験の CM 患者（34 例）のうち本薬 225 mg Q4W 群（17 例）について、本薬 675 mg の初回投与の効果が消失すると考えられる初回投与後 6 カ月以降のデータを用いて、欧米の審査において実施した解析と同様に 225 mg の 4 週間に 1 回投与により有効性が維持されるか検討したところ、225 mg Q4W 群における片頭痛日数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、初回投与後 6 カ月で−2.7±5.5 日、12 カ月で−6.6±4.6 日であり、初回投与後 6 カ月以降 12 カ月まで悪化することなく持続することが示された。

表 68：406-102-00002 試験の部分集団（ベースラインの 4 週間あたりの頭痛日数が 12 日以上）での二重盲検投与期 12 週における 4 週間あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

| | プラセボ群 | 本薬群 | |
|---|---|---|---|
| | | 225 mg Q4W 群 | 675 mg Q12W 群 |
| ベースライン<br>平均値±標準偏差 | 53 例<br>10.6±2.7 | 50 例<br>9.8±2.5 | 50 例<br>10.2±2.5 |
| 二重盲検投与期 12 週<br>平均値±標準偏差 | 53 例<br>9.5±4.0 | 50 例<br>5.3±2.9 | 50 例<br>6.0±3.4 |
| ベースラインからの変化量 a<br>最小二乗平均値±標準誤差 | 53 例<br>−1.48±0.62 | 50 例<br>−5.26±0.65 | 50 例<br>−4.76±0.69 |
| プラセボ群との差 a<br>最小二乗平均値［95%CI］ | — | −3.78<br>［−5.02, −2.55］ | −3.28<br>［−4.52, −2.05］ |

a：投与群、性別、国及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした ANCOVA

日本人 CM 患者でも、外国人 CM 患者と同様に、本薬 225 mg の 4 週間に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）により、675 mg の 12 週間に 1 回投与及び 225 mg の 4 週間に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）と同様の有効性が得られることが示唆されたことから、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与する際の 675 mg の初回投与は必ずしも必要ではないと考える。したがって、本邦においても用法・用量は、CM 及び EM に共通となる本薬 225 mg を 4 週間に 1 回、又は 675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与に修正することが妥当と考えた。なお、「225 mg を 4 週間に 1 回投与」と「675 mg を 12 週間に 1 回投与」の有効

性及び安全性に大きな違いはないが、患者の生活習慣や希望に沿った投与方法の選択が可能となるため、投与間隔が異なる 2 種類の用法・用量を設定することは意義があると考える。

機構は、以下のように考える。日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験では、日本人における用量反応関係を評価することも目的として本薬 225 mg を 4 週間に 1 回（CM 患者を対象とした試験では初回のみ 675 mg）及び 675 mg を 12 週間に 1 回皮下投与の用法・用量で実施されたが、試験計画時の申請者の想定と異なり 2 つの用法・用量の間で有効性に差異は認められなかった。しかしながら、いずれの用法・用量でも臨床的に意義のある有効性が示され、かつ安全性に特段の懸念は認められていないことを踏まえると（「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）、用量反応関係を検討する追加の試験を実施する必要まではないと判断する。

EM 患者について、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験で設定された本薬 225 mg を 4 週間に 1 回及び 675 mg を 12 週間に 1 回のいずれの用法・用量においても有効性が確認できており、安全性についても特段の懸念は認められていないことから、試験と同じ用法・用量を設定することは妥当である。

CM 患者について、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の結果から本薬 675 mg を 12 週間に 1 回投与の有効性が確認できており、安全性についても特段の懸念は認められていないことから、試験と同じ用法・用量を設定することは妥当である。本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与における初回用量について、本薬の用法・用量を検討する過程において、CM 患者の CGRP 濃度は EM 患者よりも高いという知見に基づき 225 mg の 4 週間に 1 回投与をする場合に loading dose を設定したことは一定の合理性がある。本薬の CM 患者における有効性が検証されたいずれの臨床試験においても 225 mg を 4 週間に 1 回投与する場合は初回のみ 675 mg が投与され、225 mg で投与開始したときの有効性を直接確認した結果は得られていない。しかしながら、以下の点を踏まえると、CM 患者においても EM 患者と同様、225 mg から投与開始しても有効性は期待でき、loading dose を不要とすることは可能と判断する。

- 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、CM に近いと考えられる頭痛頻度が高い EM 患者集団においても本薬 225 mg から投与開始したときの本薬の有効性が示されていること
- 追加で実施された ER 解析の結果等から、日本人 CM 患者でも外国人 CM 患者と同様に、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した場合に 675 mg を 12 週間に 1 回投与した場合と同様の有効性が得られることが示唆されたこと
- 不必要な曝露を避け、患者負担を避けるという観点から loading dose の投与を行わないことの意義はあると考えられ、また、高用量（675 mg）で投与開始する選択肢は、675 mg の 12 週間に 1 回投与の用法・用量として残されていること

以上より、EM 及び CM のいずれにおいても、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回及び 675 mg を 12 週間に 1 回投与の 2 つの用法・用量を設定することが妥当と判断するが、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

**7.R.6.2　投与の継続・中止について**

申請者は、本薬の投与の継続・中止について、以下のように説明した。

① 治療継続の可否を判断する時期について

抗 CGRP モノクローナル抗体による予防療法のベネフィットの有無に基づき継続の可否を判断する時期について、米国の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18）では、毎月投与する場合は治療開始から 3 カ月後に、3 カ月毎に投与する場合は治療開始から 6 カ月後（2 サイクルの治療が終了した時点）に再評価し、ベネフィットが確認できた場合には治療継続をする旨記載されている。「毎月投与する場合は治療開始から 3 カ月後に再評価する」に関しては、初回の投与後 4 週間で片頭痛日数が投与前の 50%以下に減少しない患者の多くが 2 回目の投与後の 4 週間で反応する可能性があり、同様に、3 回目の投与後 4～8 週間で反応する患者の割合は、2 回目よりも少なくなるが、3 回目投与の 4～8 週間後に反応する可能性があるという抗 CGRP モノクローナル抗体の臨床試験のエビデンスに基づいている。また、「3 カ月毎に投与する場合は治療開始から 6 カ月後（2 サイクルの治療が終了した時点）に再評価する」に関しては、ガイドラインに明確な根拠の記載はないが、毎月投与の場合と同様、複数回の投与及び評価を経て治療継続の要否を決定する必要があるためと考えられる。欧州の診療ガイドライン（J. Headache Pain 2019; 20: 1-33）では、「抗 CGRP モノクローナル抗体の投与については、臨床反応がなくても、少なくとも治療開始から 3 カ月以内には治療を中止はしないことが合理的である」とされており、効果を踏まえて継続可否を判断する時期について投与間隔による違いはない。

本薬を 52 週間投与した日韓共同第Ⅲ相長期投与試験の全体集団における片頭痛減少率（4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの減少率）の推移を確認した結果、投与期 3 カ月目の片頭痛減少率が 50%未満であった被験者 37 例中、投与期 6 カ月目の片頭痛減少率が評価可能であった被験者は 34 例、そのうち投与 6 カ月目の片頭痛減少率が 50%以上であった被験者は 5 例（14.7%）であった。症例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、本薬についても、投与開始後 3 カ月で治療効果が不十分でも治療を継続することにより投与開始後 6 カ月には治療効果がみられる患者が一定数存在することが確認された。

② 治療の中止を考慮する時期について

抗 CGRP モノクローナル抗体による予防療法が継続されている患者において中止を考慮する時期について、欧州の診療ガイドライン（J. Headache Pain 2019; 20: 1-33）では専門家の意見として、EM 及び CM いずれにおいても治療開始から 6～12 カ月後に投与中止を考慮すべきであると記載されている。一方、日韓共同第Ⅲ相長期投与試験の全体集団における 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、投与期 1 カ月目：－4.2±5.3 日、3 カ月目：－2.1±5.9 日、6 カ月目：－3.1±4.6 日、12 カ月目：－3.8±5.4 日で、本薬投与開始後 1 カ月で片頭痛日数の減少が認められ、その効果は投与期間中悪化することなく維持された。安全性については本薬の長期的投与に伴う大きな問題はなく、忍容性が良好であることが示された。国際共同第Ⅲ相長期投与試験においても、1 年以上の長期投与により良好な忍容性及び効果の維持が認められた（「7.R.3.6　長期投与時の有効性について」の項参照）。したがって、本薬の中止時期については、個々の被験者の反応性や日常の生活支障度、本薬の忍容性及び安全性等から判断することが妥当であると考える。

以上、①及び②より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に、本剤投与開始後 3～6 カ月を目安に治療効果を確認し、症状の改善が認められない場合には、漫然と投与を継続しない旨を記載することが適切と考えた。

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。本薬 225 mg を 4 週間に 1 回投与の用法・用量を選択した場合は、本薬の臨床試験における有効性の評価期間が 12 週間であったこと、及び 1 カ月に 1 回投与の既承認の抗 CGRP モノクローナル抗体で投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価するとされていることを踏まえると、本薬においても投与開始後 3 カ月を目処に効果を判定することが妥当と判断する。一方で、本薬 675 mg を 12 週間に 1 回投与の用法・用量を選択した場合は、本薬の長期投与試験において 4 週間あたりの片頭痛日数のベースラインからの減少率が投与開始後 3 カ月では 50%未満であったが、投与開始後 6 カ月に 50%以上となった被験者が一定数認められたこと、及び欧米の診療ガイドラインにおける推奨内容を踏まえ、効果の判定は本薬 2 回投与後の反応が確認できる投与開始後 6 カ月を目処に実施することが適切との申請者の説明は妥当と判断する。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一律に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、例えば、患者を取り巻く環境が大きく変わった後等に片頭痛のコントロールが良好になった場合には、投与継続期間によらず、医師が患者の状態を考慮して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　国内外の臨床試験成績に基づく用法・用量の検討について」及び「7.R.6.2 投与の継続・中止について」における検討結果を踏まえて、用法・用量及び添付文書における用法・用量に関連する注意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、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する、又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］
・4 週間に 1 回の投与から 12 週間に 1 回の投与、又は 12 週間に 1 回の投与から 4 週間に 1 回の投与に変更する場合、変更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行うこと。
・本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、4 週間に 1 回投与の場合は本剤投与開始後 3 カ月、12 週間に 1 回投与の場合は本剤投与開始後 6 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。

**7.R.7　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長期投与時の心血管系事象の発現状況等の検討を目的として、観察期間を 2 年間とした目標症例数 1000 例（安全性解析対象症例として）の特定使用成績調査を実施する。なお、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験）の本薬群における心血管関連の副作用発現率は 0.32%（2/617 例）であることから、1000 例を収集することで心血管関連の副作用頻度に関する検討が可能と考える。過敏症及び妊婦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。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、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対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 4 週間又は 12 週間に 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医療現場に提供する意義があると考える。また機構は、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 3 年 5 月 6 日

**申請品目**

［販　売　名］　アジョビ皮下注 225 mg シリンジ
［一　般　名］　フレマネズマブ（遺伝子組換え）
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 2 年 7 月 29 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　臨床的位置付けについて

提出された複数の国際共同試験の成績いずれにおいても本薬の臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性は示され、また、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等から、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とした機構の判断を含め、審査報告（1）「7.R.1　臨床的位置付けについて」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。

### 1.2　有効性について

提出された各臨床試験成績により、審査報告（1）に記載した EM 及び 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の機構の判断は、専門委員に支持された。また、片頭痛の治療では生活の質（Quality of life（QOL））の改善も重要であるとの意見が出され、機構は、日韓共同第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験における以下の結果から、患者の QOL に関しても本薬投与による改善が示唆されていると説明し、最終的に、本薬の効果には臨床的な意義があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

- 6-Item Headache Impact Test（HIT-6）（CM 患者対象の試験）又は Migraine Disability Assessment（MIDAS）質問票（EM 患者対象の試験）を用いた片頭痛に関連した支障度の評価において、治験薬初回投与後 12 週のスコア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群で大きかった。
- Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL：被験者の QOL に対する片頭痛及び片頭痛治療の影響の評価）、EuroQol-5 Dimension　5 段階反応版（EQ-5D-5L：全般的健康状態の評価）、Work Productivity and Activity Impairment（WPAI：仕事や日常活動の生産性の評価）においても、治験薬初回投与後 12

週の各スコア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群で大きい傾向が認められた。

さらに、専門委員より、片頭痛発作の予防療法は長期投与試験での本薬の投与期間を超えて行われる可能性があることから、臨床試験で本薬を投与した具体的な期間について臨床現場に適切に情報提供すること、及び製造販売後調査では長期投与したときの有効性及び安全性について情報収集することが必要であるとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、臨床試験で日本人に本薬を投与した期間について資材等により医療現場に情報提供すること、及び製造販売後調査における観察期間は日本人を対象とした臨床試験における投与経験を超える期間とすることが適切と判断した（審査報告（2）「1.6　医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

### 1.3　安全性について

①過敏症関連の有害事象について

重篤な過敏症について、十分な注意を払う必要があり、医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

②心血管関連の有害事象について

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とした機構の判断は、専門委員に支持された。

③妊娠への影響について

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とした機構の判断、及び通常の医薬品安全性監視活動において本薬投与中に患者が妊娠した場合の安全性に関する情報を収集することは妥当とした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

### 1.4　本剤の投与対象及び効能・効果について

本剤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片頭痛の予防療法に用いる既存薬と同様であることから、効能・効果は、それら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。

本剤の投与対象について、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等から本申請の主たる臨床試験で除外された臨床上問題ありと判断される心血管関連の疾患を有する患者、及び結果的に臨床試験に組み入れられなかった片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、本薬を投与したデータがない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は、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］
・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。

**1.5　用法・用量について**

EM 及び CM のいずれにおいても、本薬 225 mg を 4 週間に 1 回及び 675 mg を 12 週間に 1 回投与の 2 つの用法・用量を設定することが妥当との判断を含め、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、本薬の投与を中止した後の頭痛日数の変化に関するデータがあれば、医療現場に情報提供することが望ましいとの意見が出された。

以上のこと等を踏まえ、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。また、本薬の臨床試験は本薬の投与を完了又は中止した後の頭痛日数の推移を評価するよう計画されておらず、投与を完了又は中止した後の頭痛の状況を示す情報は限られていたことから、製造販売後調査において本剤の投与中止後の頭痛日数の変化についても可能な限り確認する計画とすることが適切と機構は判断した（審査報告（2）「1.6　医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

［用法・用量］
通常、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する、又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。

［用法・用量に関連する注意］
・4 週間に 1 回の投与から 12 週間に 1 回の投与、又は 12 週間に 1 回の投与から 4 週間に 1 回の投与に変更する場合、変更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行うこと。
・本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、4 週間に 1 回投与の場合は本剤投与開始後 3 カ月、12 週間に 1 回投与の場合は本剤投与開始後 6 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。

**1.6　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.7　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 69

に示す安全性検討事項を設定すること、表 70 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、並びに表 71 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 69：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 |
| ・重篤な過敏症反応 | 該当なし | ・妊婦における安全性<br>・長期投与における安全性<br>・心血管系事象 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| 該当なし | | |

表 70：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<br>・特定使用成績調査（長期） | ・市販直後調査による情報提供<br>・医療従事者向け資材の作成と提供<br>・患者向け資材の作成と提供 |

表 71：特定使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|---|---|
| 目　　的 | 使用実態下における長期投与時の心血管系事象等の副作用の発現状況の確認 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 片頭痛発作の発症抑制に対して、本剤の投与を新たに開始する片頭痛患者 |
| 観察期間 | 2 年間 |
| 予定症例数 | 安全性解析対象症例として 1000 例 |
| 主な調査項目 | 心血管系事象、長期投与における副作用、頭痛日数等 |

## 2.　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

### 2.1　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、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。

### 2.2　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 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.1-02、CTD 5.3.5.1-03、CTD 5.3.5.1-04、CTD 5.3.5.1-05、CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

<u>治験依頼者</u>

・治験薬割付けシステムの不備により、一部の被験者に対し治験実施計画書の規定に従った治験薬投与が実施されなかった

## 3. 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、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として 4 週間に 1 回 225 mg を皮下投与する、又は 12 週間に 1 回 675 mg を皮下投与する。

［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。

以上

［略語等一覧］

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibodies | 抗薬物抗体 |
| A/G | Albumin/globulin | アルブミン/グロブリン |
| ALT | Alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | Analysis of covariance | 共分散分析 |
| 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 plasma concentration-time curve | 血漿中濃度 - 時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ | － | 投与後 0 時間から 168 時間までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}28d}$ | － | 投与後 0 時間から 28 日までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}84d}$ | － | 投与後 0 時間から 84 日までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}last}$ | － | 投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ | － | 投与後 0 時間から無限大時間までの AUC |
| $AUC_{ss(0\text{-}28d)}$ | － | 定常状態における投与後 0 時間から 28 日までの AUC |
| $AUC_{\tau}$ | － | 投与間隔における AUC |
| BA | Bioavailability | バイオアベイラビリティ |
| C1q | Complement component 1, q subcomponent | － |
| cAMP | Cyclic adenosine monophosphate | 環状アデノシン一リン酸 |
| $C_{av}$ | Average plasma concentration | 平均血漿中濃度 |
| CDC | Complement-dependent cytotoxicity | 補体依存性細胞傷害 |
| CE-SDS | Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate | SDS キャピラリー電気泳動 |
| 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 |
| cIEF | Capillary isoelectric focusing | キャピラリー等電点電気泳動 |
| CL | Total body clearance | 全身クリアランス |
| CL/F | Apparent total body clearance | 見かけの全身クリアランス |
| CM | Chronic migraine | 慢性片頭痛 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{max,\ ss(0\text{-}28d)}$ | － | 定常状態における投与後 0 時間から 28 日までの $C_{max}$ |
| CPK | Creatine phosphokinase | クレアチンホスホキナーゼ |
| CQA | Critical quality attribute | 重要品質特性 |
| CrCL | Creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| $EC_{50}$ | 50% effective concentration | 50%有効濃度 |
| ECL | Electrochemiluminescence | 電気化学発光 |
| eC-SSRS | Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale | コロンビア自殺評価スケール電子版 |
| $ED_{50}$ | 50% effective dose | 50%有効量 |
| EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid | エチレンジアミン四酢酸 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素免疫測定法 |
| EM | Episodic migraine | 反復性片頭痛 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |

| | | |
|---|---|---|
| $E_{max}$ | Maximum response | 最大反応 |
| EPC | End of production cell | 培養終了時の細胞 |
| ER | Exposure-response | 曝露反応 |
| Fab | Fragment antigen-binding | － |
| FAS | Full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| Fc | Fragment crystallizable | － |
| FcRn | Neonatal Fc Receptor | 胎児性 Fc 受容体 |
| FDA | United States Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| HCP | Host cell protein | 宿主細胞由来タンパク質 |
| HLT | High level terms | 高位用語 |
| $IC_{50}$ | 50% inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| 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 Q5D ガイドライン | － | 「「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について」（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審発第 873 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 |
| IgM | Immunoglobulin M | 免疫グロブリン M |
| IHS | International Headache Society | 国際頭痛学会 |
| INR | International normalized ratio | 国際標準比 |
| IRT | Interactive response technology | 電子自動応答技術 |
| ITT | Intent-to-treat | 治療意図に基づく |
| $K_D$ | － | 平衡解離定数 |
| KLH | Keyhole limpet hemocyanin | キーホールリンペットヘモシアニン |
| MCB | Master cell bank | マスター・セル・バンク |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MMRM | Mixed models repeated measures | － |
| NSAIDs | Nonsteroidal anti-inflammatory drugs | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| NZW | New Zealand White | － |
| PBS | Phosphate buffered saline | リン酸緩衝生理食塩液 |
| pcVPC | Prediction-corrected visual predictive check | － |
| PFS | Prefilled syringe | プレフィルドシリンジ |
| PK | Pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PPK | Population pharmacokinetics | 母集団薬物動態 |
| PT | Preferred terms | 基本語 |
| Q4W | Quaque 4 weeks | 4 週間に 1 回 |

| | | |
|---|---|---|
| Q12W | Quaque 12 weeks | 12 週間に 1 回 |
| QbD | Quality by design | クオリティー・バイ・デザイン |
| RP-HPLC | Reverse phase-high performance liquid chromatography | 逆相高速液体クロマトグラフィー |
| SD | Sprague-Dawley | － |
| SEC | Size exclusion chromatography | サイズ排除液体クロマトグラフィー |
| SMQ | Standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| $t_{1/2}$ | Elimination half-life | 消失半減期 |
| $t_{max}$ | Time to maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| UV/VIS | Ultraviolet-visible spectrophotometry | 紫外可視吸光度測定法 |
| $V_c$ | Central volume of distribution | 中央コンパートメントの分布容積 |
| $V_{ss}$ | 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 | － | アジョビ皮下注 225 mg シリンジ |
| 本薬 | － | フレマネズマブ（遺伝子組換え） |