アジョビ皮下注 225 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2

略号一覧.....5

薬物動態パラメーター一覧表.....6

2.5　臨床に関する概括評価.....7

2.5.1　製品開発の根拠.....7

2.5.1.1　片頭痛の概要.....7

2.5.1.2　片頭痛の予防療法に現在使用されている主な治療法.....7

2.5.1.3　カルシトニン遺伝子関連ペプチド.....9

2.5.1.4　フレマネズマブの薬理学的分類.....9

2.5.1.5　開発を支持する科学的根拠.....9

2.5.1.6　臨床試験計画.....9

2.5.1.7　規制当局による助言.....12

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....13

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....15

2.5.3.1　薬物動態.....15

2.5.3.1.1　吸収.....15

2.5.3.1.2　分布.....15

2.5.3.1.3　代謝.....15

2.5.3.1.4　排泄.....15

2.5.3.1.5　用量比例性.....15

2.5.3.1.6　健康成人と患者での違い.....15

2.5.3.1.7　内因性要因の影響.....16

2.5.3.1.8　外因性要因の影響.....18

2.5.3.2　薬力学的作用.....19

2.5.3.2.1　曝露反応解析.....19

2.5.3.2.2　QTc 間隔に対する影響.....19

2.5.3.3　免疫原性.....20

2.5.3.3.1　抗薬物抗体（ADA）反応.....20

2.5.3.3.2　ADA の薬物動態への影響.....21

2.5.4　有効性の概括評価.....22

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験.....22

2.5.4.2　評価試験の概略.....23

2.5.4.2.1 主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）.23
2.5.4.2.2 日韓長期試験（406-102-00003）.....26
2.5.4.2.3 国際共同長期試験（30051）.....26
2.5.4.3 評価試験の結果.....27
2.5.4.3.1 試験対象集団.....27
2.5.4.3.2 有効性成績.....28
2.5.4.4 部分集団解析.....35
2.5.4.5 効果の持続，耐薬性.....35
2.5.4.6 推奨用法・用量.....36
2.5.5 安全性の概括評価.....37
2.5.5.1 安全性成績の評価.....38
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性.....39
2.5.5.2.1 曝露状況.....39
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性.....40
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象.....40
2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象.....42
2.5.5.4.1 死亡.....42
2.5.5.4.2 重篤な有害事象.....42
2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象.....43
2.5.5.5 注目すべき有害事象.....44
2.5.5.5.1 注射部位反応.....44
2.5.5.5.2 中等度以上の眼科有害事象.....44
2.5.5.5.3 薬物性肝障害.....45
2.5.5.5.4 アナフィラキシー及び重度の過敏性反応.....46
2.5.5.5.5 心血管系有害事象.....46
2.5.5.6 臨床検査.....47
2.5.5.7 バイタルサイン，体重，心電図，eC-SSRS.....47
2.5.5.8 免疫原性.....47
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性.....48
2.5.5.9.1 内因性要因及び外因性要因.....48
2.5.5.9.2 妊婦及び授乳時の使用.....48
2.5.5.9.3 薬物相互作用.....49
2.5.5.9.4 過量投与.....49
2.5.5.10 製造販売後の使用経験.....49

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 50
2.5.6.1 治療の背景 50
2.5.6.1.1 疾患又は症状 50
2.5.6.1.2 現行の治療 50
2.5.6.2 ベネフィット 50
2.5.6.3 リスク 51
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 53
2.5.6.5 補遺 54
2.5.7 参考文献 55

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Antidrug antibody　抗薬物抗体
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
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
CM	Chronic migraine　慢性片頭痛
CrCL	Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス
CTD	Common technical document　コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
eC-SSRS	Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale
EM	Episodic migraine　反復性片頭痛
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension, 5 response level version　EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
hERG	Human ether-a-go-go related gene
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders，3rd edition
IFN	Interferon　インターフェロン
IgG	Immunoglobulin G　免疫グロブリン G
IL	Interleukin　インターロイキン
IHS	International Headache Society　国際頭痛学会
ISS	Integrated summary of safety
kDa	KiloDalton　キロダルトン
LS	Least squares 最小二乗
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
MSQOL	Migraine-Specific Quality of Life
NCA	Non-compartmental analysis　ノンコンパートメント解析
PLC	Placebo プラセボ
PT	Preferred term　基本語
QOL	Quality of life　生活の質
QT	QT interval　QT 間隔
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT 間隔
QTcB	QT interval as corrected by Bazett’s formula　Bazett の式で補正した QT 間隔

QTcF	QT interval as corrected by Fridericia's formula　Fridericia の式で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　器官別大分類
TNF	Tumor necrosis factor　腫瘍壊死因子
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

薬物動態パラメーター一覧表

略号及び用語	測定単位	定義
AUC_{∞}	h*μg/mL	投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t AUC_{last}	h*μg/mL	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CL	L/day	血漿全身クリアランス
C_{av}	μg/mL	平均血漿中濃度
E_{max}		最大のプラセボ反応
K_a	day^{-1}	皮下投与時の吸収速度定数
t_{max}	day	最高血漿中濃度到達時間
V	L	分布容積
V_c	L	中央コンパートメントの分布容積
V_p	L	末梢コンパートメントの分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　片頭痛の概要

片頭痛は有病率の高い神経疾患で，世界中で 10%を超える成人が罹患している [1]。国内の片頭痛の有病率は，15 歳以上を対象とした全国調査では 8.4%と報告されている。性別，年齢別の有病率をみると 30 歳代女性（約 20%）が最も高く，次に，40 歳代女性（約 18%），20 歳代女性（約 13%）と続く [2]。

片頭痛は，悪心，嘔吐，光過敏，音過敏などの随伴症状を伴う頭痛発作（治療せず放置した場合，最長 72 時間持続する）の反復を特徴とする。多くの場合，頭痛は片側性で，程度は中等度～高度，拍動性であり，体を動かすと悪化する [3]。また，片頭痛発作は職場，学校，自宅での活動に支障をきたすことが多い [4,5,6]。さらに，片頭痛の有病率は，働き盛りの年齢層で高いため，患者のみならず家族や社会への影響が大きい [5,6,7,8]。Global Burden of Disease Survey 2016 によると，片頭痛は世界的にみて，日常生活に支障をきたす原因の第 2 番目として位置づけられており，15～49 歳に限れば第 1 番目の原因となっている [9]。

国内の片頭痛の診断は，国際頭痛分類（The International Classification of Headache Disorders）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るが，反復性の片頭痛の発作頻度が増加すると，慢性片頭痛（chronic migraine，CM）に進展する。国際頭痛分類では，反復性片頭痛（episodic migraine，EM）から発作頻度の極めて高い片頭痛を独立させ，慢性片頭痛と定義している。その定義によると，CM は頭痛が月に 15 日以上の頻度で 3 ヵ月を超えて起こり，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 [3]。なお，Lipton らによる片頭痛診断のアルゴリズムでは，1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日未満を EM，1 ヵ月当たりの頭痛日数が 15 日以上を CM と分類している [10]。

2.5.1.2　片頭痛の予防療法に現在使用されている主な治療法

片頭痛の薬物治療には急性期治療（対症療法）と予防療法がある。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必要となる。すなわち，発作頻度が高く急性期治療のみでは十分に治療できない患者，急性期治療を禁忌や副作用のために行うことができない患者などが予防療法の対象になると考えられる。予防療法の目標には，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 [11]（などがある。現時点の国内での予防療法に関しては，少なくとも効果判定に 2 ヵ月かかり，有害事象がなければ 3～6 ヵ月は予防療法を継続することが勧められている [11]。

国内で，片頭痛の予防療法に保険適応上使用できる薬剤は，β 遮断薬のプロプラノロール，抗てんかん薬のバルプロ酸，Ca 拮抗薬のロメリジンとベラパミル，抗うつ薬のアミトリプチリンである（ベラパミルとアミトリプチリンは保険診療での片頭痛に対する適応外使用が認められている）。しかしながら，これら薬剤には，1 日 2～3 回の投与や煩雑な漸増投与が必要なため，服薬コンプライアンスが低下する可能性がある。また，片頭痛は 20～40 歳代の女性に多い疾患であるが，片頭痛の予防薬の中には催奇形性を示す可能性がある薬剤もあり（表 2.5.1.2-1 参照），妊婦

又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とされている。以上のことから，片頭痛の予防療法に対しては，高い服薬コンプライアンスが期待でき，かつ安全に使用できる有効な片頭痛の予防薬の上市が期待されている。

表 2.5.1.2-1　　国内で，片頭痛予防療法に保険適応上使用できる薬剤の投与方法と片頭痛患者に投与する際に特に関連すると考えられる禁忌

薬剤名	投与方法	片頭痛患者に投与する際に特に関連すると考えられる禁忌（各薬剤の添付文書より）
プロプラノロール	1 日 2 回又は 3 回	リザトリプタン安息香酸塩を投与中の患者
バルプロ酸	1 日 2 回又は 3 回	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（催奇形性が認められている）
ロメリジン	1 日 2 回	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（動物実験で催奇形作用が報告されている）
ベラパミル	1 日 2 回	妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（動物実験で胎児毒性（死胚）が報告されている）
アミトリプチリン	低用量から開始し，漸増する（1 日 1 回）	-

プロプラノロール：インデラル錠®10 mg 添付文書
バルプロ酸：デパケン錠®100 mg 200 mg 添付文書
ロメリジン：ミグシス錠®5 mg 添付文書
ベラパミル：ワソラン錠®40 mg 添付文書
アミトリプチリン：アミトリプチリン塩酸塩錠 10 mg 25 mg 「サワイ」添付文書より抜粋

2.5.1.3　カルシトニン遺伝子関連ペプチド

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide，CGRP）は 37 個のアミノ酸からなるペプチドで，強力な血管拡張作用を示す以外に，侵害性刺激の受容に重要な小型～中型三叉神経節ニューロンに強く発現しており，片頭痛の様態に深く関与していると考えられている[12]。実際に CM 患者及び EM 患者ともに，発作中の末梢血中 CGRP 濃度は片頭痛歴のない健康女性より高く，さらに EM 患者に比べ発作頻度が高く，支障度も高い CM 患者の末梢血中 CGRP 濃度は EM 患者よりも高いことは重要な所見である[13]。また，片頭痛発作中には CGRP 濃度が上昇する，外因性 CGRP は遅発性片頭痛様頭痛を誘発する，スマトリプタンなどの片頭痛に効果を有する薬剤は CGRP の放出を抑制することも報告されている[14]。これらデータは，CGRP が片頭痛の発生機序に重要な役割を果たしていることを示している。

2.5.1.4　フレマネズマブの薬理学的分類

フレマネズマブは，マウス前駆体由来のヒト化 IgG2Δa/kappa モノクローナル抗体であり，強力かつ選択的に CGRP と結合することにより，CGRP の両異性体（α-及び β-CGRP）と CGRP 受容体との結合を阻害する。フレマネズマブが片頭痛を抑制する正確な作用は不明であるが，CGRP 経路の遮断が三叉神経系の活性化を抑制していると考えられる。

2.5.1.5　開発を支持する科学的根拠

フレマネズマブは現在使用されている片頭痛予防薬と異なる作用機序を有し，本剤の薬理作用を検討した結果，片頭痛の予防薬として，有効性と安全性が強いエビデンスで示される可能性があると考え，臨床開発を開始した。また，本剤はモノクローナル抗体であることから，長い半減期を有し，投与間隔も 4 又は 12 週間に 1 回の可能性もあるため，アドヒアランスの向上も期待できる。さらに，モノクローナル抗体は主に蛋白異化経路で代謝されるため，薬物間相互作用や肝酵素値上昇のリスクが低いことも期待できる[15]。

2.5.1.6　臨床試験計画

海外で実施したフレマネズマブの健康成人に対するいくつかの第 I 相試験では，フレマネズマブ 0.2～2000 mg 静脈内投与時の忍容性が認められた。第 I 相試験は静脈内投与で実施したが，片頭痛患者を対象とした場合は，長期にわたる投与が予想されるため，使用の利便性を考慮し，フレマネズマブは静脈内投与でなく，皮下投与することとし，皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験を実施することとした。

片頭痛患者を対象とする試験を開始する前に，皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティと静脈内投与時と皮下投与時の忍容性及び安全性を検討するため，健康成人を対象とした LBR-101-011 試験（海外試験）を計画した。本試験の投与量は，カニクイザルを用いた前臨床試験成績（8225-772 試験）から決定した。カニクイザルの皮膚にカプサイシンを塗布して CGRP を介した血管拡張又は皮膚血流量増加を誘発し，フレマネズマブ 1，10，及び 100 mg/kg 単回静脈内投与時の効果を検討した。フレマネズマブはカプサイシン誘発性皮膚フレア反応を用量依存的に阻害した。阻害作用の強さと効果持続期間を考慮するとフレマネズマブ 10 及び 100 mg/kg で有意

な阻害作用を示すと考えられた。これらの用量を体表面積で換算すると，ヒトにそれぞれ約 225 mg 及び 2000 mg を単回静脈内投与した場合とほぼ同等であると考えられた。そこで LBR-101-011 試験では，225 mg を効果が期待できる最低用量とした。また，LBR-101-011 試験は，最初の皮下投与試験であったことから，静脈内投与で忍容性が認められている最大用量の 2000 mg の約 1/2 の 900 mg を最大用量とした。健康成人にフレマネズマブ 225 mg と 900 mg を単回静脈内又は皮下投与した結果，フレマネズマブ皮下投与の静脈内投与に対する絶対的バイオアベイラビリティ（AUC_{last} の平均値の比）は 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 53.8%及び 57.2%であった。また，フレマネズマブ 225 mg と 900 mg の単回静脈内及び皮下投与時の忍容性が認められた。

次に第 II 相試験として，CM 患者を対象とした LBR-101-021 試験と高頻度の EM 患者を対象とした LBR-101-022 試験を計画した（いずれも海外試験）。

CM 患者を対象とした LBR-101-021 試験では，フレマネズマブ 225 mg，900 mg，又はプラセボを 4 週ごとに 1 回，計 3 回（12 週間）二重盲検下で投与することにした。なお，フレマネズマブの消失半減期が長いため，225 mg 群では 3 ヵ月間では定常状態に到達しないと予想された。CM 患者の CGRP 濃度は EM 患者よりも高い所見がある [13] ことから，定常状態時に到達したときに予想される血漿中濃度に類似させるため，225 mg 群では，loading dose として初回に 675 mg を投与し，2 及び 3 回目は 225 mg を投与した。フレマネズマブ 225 mg 群（初回のみ 675 mg 投与）と 900 mg 群は，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た。また，フレマネズマブ 225 mg 群（初回のみ 675 mg 投与）と 900 mg 群は，CM 患者に対して同等の有効性と忍容性を有していた。

EM 患者を対象とした LBR-101-022 試験では，EM 患者に対する有効性は，CM 患者よりも低い用量で期待できると予想し，loading dose を設定せずフレマネズマブ 225 mg，675 mg，又はプラセボを 4 週ごとに 1 回，計 3 回（12 週間）二重盲検下で投与することにした。フレマネズマブ 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た。また，フレマネズマブ 225 mg 群と 675 mg 群は，EM 患者に対して同等の有効性と忍容性を有していた。

次に，日本を含む第 III 相国際共同治験を計画した。しかし，これまで日本人患者にフレマネズマブを投与した経験がないため，第 III 相国際共同治験に先立ち，日本人と白人の健康成人のフレマネズマブ単回皮下投与時の薬物動態プロファイルを比較し，日本人に対する忍容性を確認する TV48125-PK-10078 試験を計画した。TV48125-PK-10078 試験では，日本人と白人の健康成人にフレマネズマブ 225 mg，675 mg，900 mg，又はプラセボを単回皮下投与することにした。試験は 4 コホートから成り，コホート 1 では，漸増法を用いて，日本人健康成人にフレマネズマブの低用量の 225 mg から投与を開始し，忍容性を確認した後に 675 mg，900 mg と順に次の用量の投与を開始することにした。コホート 1 終了後，コホート 2 では白人健康成人に，コホート 3 では日本人健康成人に，コホート 4 では白人健康成人に，それぞれフレマネズマブ 225 mg，675 mg，900 mg，又はプラセボを単回皮下投与した。コホート 1 で，日本人に対してフレマネズマブの忍容性が投与後 1 ヵ月間認められ，コホート 1 の日本人とコホート 2 の白人の投与後 2 週間の薬物動態の類似性が認められれば，日本人患者を第 III 相国際共同治験に登録することにした。その結果，日本人健康成人に対するフレマネズマブ皮下投与時の忍容性，及び日本人と白人の薬物動態

の類似性が認められたため，日本人患者を第 III 相国際共同治験に登録することとした。試験全体の結果としても，日本人と白人に対する忍容性及び薬物動態の類似性が認められた。

日本を含む第 III 相国際共同治験としては, CM 患者を対象とした TV48125-CNS-30049 試験, EM 患者を対象とした TV48125-CNS-30050 試験，及び CM 及び EM 患者を対象とした長期投与試験 TV48125-CNS-30051 試験を計画した。

TV48125-CNS-30049 試験では, LBR-101-021 試験の低用量群であった 225 mg（初回のみ 675 mg）を 4 週ごとに計 3 回（12 週間）投与する群，もう一つの実薬群として 675 mg を 1 回（12 週間）投与する群，及びプラセボ群の 3 群を選択し，二重盲検法を用いて投与した。

TV48125-CNS-30050 試験では, LBR-101-022 試験の低用量群であった 225 mg を 4 週ごとに計 3 回（12 週間）投与する群，もう一つの実薬群として 675 mg を 1 回（12 週間）投与する群，及びプラセボ群の 3 群を選択し，二重盲検法で投与した。

長期投与試験である TV48125-CNS-30051 試験では， TV48125-CNS-30049 試験と TV48125-CNS-30050 試験を完了した患者及びこれらの試験に参加していない新規患者を対象とした。先行する試験でフレマネズマブを投与された患者に対しては同様の用量を（225 mg を 4 週間ごと又は 675 mg を 12 週ごと）12 ヵ月間投与した。先行する試験でプラセボが投与されていた患者及び新規患者に対しては，CM 患者では 225 mg（初回のみ 675 mg）を 4 週ごとに，又は 675 mg を 12 週ごとに 12 ヵ月間投与した。EM 患者では 225 mg を 4 週ごとに，又は 675 mg を 12 週ごとに 12 ヵ月間投与した。

さらに，日本人患者での有効性の再現性を示すため，日韓の第 IIb/III 相試験として，CM 患者を対象とした 406-102-00001 試験，EM 患者を対象とした 406-102-00002 試験，及び CM 及び EM 患者を対象とした長期投与試験 406-102-00003 試験を計画した。

406-102-00001 試験は TV48125-CNS-30049 試験と，406-102-00002 試験は TV48125-CNS-30050 試験と投与期間，用法用量，及び試験デザインは同様とした。長期投与試験である 406-102-00003 試験（非盲検試験）は，406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験の継続投与試験とはせず，新規の CM 及び EM 患者を対象とした。CM 患者には 225 mg（初回のみ 675 mg）を 4 週ごとに，又は 675 mg を 12 週ごとに 12 ヵ月間投与することにした。EM 患者には 225 mg を 4 週ごとに，又は 675 mg を 12 週ごとに 12 ヵ月間投与することにした。さらに，406-102-00003 試験では，406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験を完了又は中止した患者も対象として，治験薬は投与しないものの 406-102-00001 試験及び 406-102-00002 試験での最終投与 225 日後に ADA の評価を行うこととした。

フレマネズマブの有効性と安全性を評価するために計画した主な試験の投与量を表 2.5.1.6-1 に示す。

表 2.5.1.6-1　　フレマネズマブの有効性と安全性を評価するために計画した片頭痛患者を対象としたプラセボ対照試験

海外の第 IIb 相試験：LBR-101-021/LBR-101-022

試験	投与群	投与スケジュール		
		0 週	4 週	8 週
対象：CM LBR-101-021	900 mg/1 ヵ月	900 mg	900 mg	900 mg
	675/225 mg/1 ヵ月	675 mg	225 mg	225 mg
	プラセボ	0 mg	0 mg	0 mg
対象：EM LBR-101-022	675 mg/1 ヵ月	675 mg	675 mg	675 mg
	225 mg/1 ヵ月	225 mg	225 mg	225 mg
	プラセボ	0 mg	0 mg	0 mg

日本を含む第 III 相国際共同治験：TV48125-CNS-30049/TV48125-CNS-30050

日本と韓国で実施した第 IIb//III 相試験：406-102-00001/406-102-00002

試験	投与群	投与スケジュール		
		0 週	4 週	8 週
対象：CM TV48125-CNS-30049 406-102-00001	675/225 mg/1 ヵ月	675 mg	225 mg	225 mg
	675 mg/3 ヵ月	675 mg	0 mg	0 mg
	プラセボ	0 mg	0 mg	0 mg
対象：EM TV48125-CNS-30050 406-102-00002	225 mg/1 ヵ月	225 mg	225 mg	225 mg
	675 mg/3 ヵ月	675 mg	0 mg	0 mg
	プラセボ	0 mg	0 mg	0 mg

2.5.1.7　規制当局による助言

日本人と白人健康成人を対象としてフレマネズマブ皮下投与時の薬物動態と忍容性を検討する TV48125-PK-10078 試験，CM 及び EM 患者を対象としてフレマネズマブの有効性と安全性を検討する日本を含む第 III 相国際共同治験である TV48125-CNS-30049 試験，TV48125-CNS-30050 試験，TV48125-CNS-30051 試験，及び日本と韓国で実施する第 IIb/III 相試験である 406-102-00001 試験と 406-102-00002 試験の実施に際しては，医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]），医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）及び医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行い，助言を受けた後に実施した。相談記録は 1.13.2 に添付した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

表 2.5.2-1 に製剤開発の経緯を示す。

Phase 1 試験に使用された治験薬（以下，製剤 1）は，フレマネズマブ（遺伝子組換え）を 1 mL あたり 50 mg 含有し，[redacted] mM のヒスチジン（[redacted]），[redacted] w/v%の[redacted]（安定剤及び等張化剤），[redacted] mg/mL のエデト酸ナトリウム水和物（[redacted]），[redacted] mg/mL の[redacted]（[redacted]），[redacted] w/v%のポリソルベート 80（[redacted]）が配合され，pH 5.5 に調整された注射液である。この注射液は，[redacted]mL または [redacted] mL ガラス製バイアルへ，[redacted] mL または [redacted] mL 充填・密封され，静脈注射用製剤として供給された。製剤 1 の治験薬のロット番号:[redacted] 及びロット番号:[redacted] は，それぞれ 42 ヶ月及び 60 ヶ月まで安定性が確認されている。

Phase 2 試験に使用された治験薬（以下，製剤 2）は，高用量のフレマネズマブ（遺伝子組換え）を皮下注射で投与可能となるように，1 mL あたり 150 mg のフレマネズマブ（遺伝子組換え）を含有する処方へ変更された。同時に，[redacted]を除去し，安定剤及び等張化剤として添加していた[redacted]を精製白糖へ変更した。[redacted] mL 採取可能な薬液を [redacted]mL ガラス製バイアルへ充填し，13 mm のブチルゴム製ゴム栓で打栓し，アルミニウム製キャップを巻締めしている。製剤 2 の治験薬のロット番号：[redacted] は，36 ヶ月まで安定性が確認されている。

市販製剤の製剤形態を意図して，Phase 3 試験に使用された治験薬（以下，製剤 3）では，一次容器を [redacted] mL ガラス製バイアルから 2.25mL 針付ガラス製シリンジに変更したが，製剤組成は製剤 2 と同一である。原薬の製造工程のうち，[redacted]([redacted])工程中の[redacted]を回避するため，[redacted] 工程後に[redacted]を添加するように，製造工程の変更が行われたが，3.2.S.2.6.1.2 に示すように，製剤品質への影響は見られず，製剤 3 のロット番号：[redacted] は，36 ヶ月まで安定性が確認されている。

表 2.5.2-1　　臨床試験に使用された製剤と製剤開発の経緯

製剤	臨床試験 試験番号	製剤処方	容器及び施栓系	製造所
製剤 1	Phase 1 B0141001 B0141002 B0141006 B0141007 B0141008 (LBR-101-008)	静脈注射用製剤 50 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） [redacted] mM ヒスチジン，[redacted] w/v%[redacted]，[redacted] mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，[redacted] mg/mL [redacted]，[redacted] w/v% ポリソルベート 80，pH 5.5	[redacted] mL ガラス製バイアル及び 13 mm ブチルゴム製ゴム栓，または [redacted] mL ガラス製バイアル及び 20 mm ブチルゴム製ゴム栓	[redacted]
製剤 2	Phase 2, Phase 1 LBR-101-011 LBR-101-021 LBR-101-022	静脈注射/皮下注射用製剤 150 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） 16 mM ヒスチジン，6.6 w/v%精製白糖，0.136 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，0.02 w/v% ポリソルベート 80，pH 5.5	[redacted] mL ガラス製バイアル及び 13 mm ブチルゴム製ゴム栓	[redacted]
製剤 3	Phase 3, Phase 1 TV48125-PK-10078 406-102-00001 406-102-00002 406-102-00003 TV48125-CNS-30049 TV48125-CNS-30050 TV48125-CNS-30051	皮下注射用製剤 150 mg/mL フレマネズマブ（遺伝子組換え） 16 mM ヒスチジン，6.6 w/v%精製白糖，0.136 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物，0.02 w/v% ポリソルベート 80，pH 5.5	2.25mL 針付ガラス製シリンジ	[redacted]

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

フレマネズマブ 225, 675 及び 900 mg 単回皮下投与時のフレマネズマブの t_{max} の中央値は 5～7 日（表 2.7.2.2-1 参照）であった。フレマネズマブ皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値 ± 標準偏差は 55 ± 23%（NCA 解析，AUC_t で計算）及び 66 ± 26%（母集団薬物動態解析，AUC_∞で計算）であった（2.7.2.3.1.2 参照）。なお，投与部位による曝露量への影響については 2.5.3.1.7.7 参照。

2.5.3.1.2　分布

フレマネズマブはモノクローナル抗体であり，血漿蛋白結合や組織分布を評価する試験は実施していない。母集団薬物動態解析の結果，典型的な被検者（体重：71 kg）での皮下投与時の中央コンパートメントの分布容積（$V_{c(sc)}$）及び末梢コンパートメントの分布容積（V_p）の母集団平均値はそれぞれ 1.95 L 及び 1.72 L で，分布容積（V）は 3.67 L であった。このことから，フレマネズマブの分布容積は小さく，血管外組織への分布は限定的であることが示唆された。

2.5.3.1.3　代謝

フレマネズマブは一般的な抗体と同様に，主に蛋白異化経路で分解されると考えられる。

2.5.3.1.4　排泄

フレマネズマブは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る [16]。母集団薬物動態解析の結果，典型的な被検者（体重：71 kg）での全身クリアランス（CL）の母集団平均値は 0.0996 L/day であった。また，母集団薬物動態パラメータから算出した半減期は約 30 日であった。TV48125-PK-10078 試験での血中濃度推移（図 2.7.2.2-2 参照）を踏まえると，225 mg 以上の用量かつ投与後 225 日（7.5 ヵ月）までの範囲では，CL は線形であり，標的との結合を介する CL は飽和しており，主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられた。

2.5.3.1.5　用量比例性

TV48125-PK-10078 試験での少数例での探索的な検討では，用量比例性が示されなかった。一方，母集団薬物動態解析では，最終モデルにおいていずれの薬物動態パラメータ（CL，V_c，K_a）に対しても用量は共変量をモデルに組込む基準に合致せず，顕著な影響を与えないと考えられた。解析に含まれる 225～900 mg の用量範囲で用量比例性が示唆された（2.7.2.3.1.6 参照）。

2.5.3.1.6　健康成人と患者での違い

母集団薬物動態解析において，健康成人の割合は 2.3%と低く，Patient status（健康成人，患者）は共変量としては評価できなかった（2.7.2.3.1.1(3)参照）。そこで，最終モデルから推定した定常状態のフレマネズマブの曝露量について健康成人と患者で視覚的な比較を行った。フレマネズマ

ブの曝露量は，健康成人と患者間で大きな差はなかった（図 2.7.2.3-6 参照）。

2.5.3.1.7　内因性要因の影響

2.5.3.1.7.1　体重による影響

体重は母集団薬物動態解析で唯一影響のある共変量として認められ，CL 及び V_c に対する影響因子としてモデルに組込まれた（2.7.2.3.1.1(3)参照）。体重の増加に応じて CL 及び $V_{c(sc)}$が増加することが示された（図 2.7.2.3-7 参照）。また，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量は体重の増加に応じて低下することが示された（図 2.7.2.3-8 参照）。

2.5.3.1.7.2　年齢による影響

(1)　年齢

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，年齢はモデルに組込まれず（2.7.2.3.1.1(3)参照），年齢はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

(2)　年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）

年齢区分について共変量探索は実施していない。ただし，65 歳以上の被験者が 73 例（2.3%）いたことから，最終モデルから得られた各被験者の個別推定パラメータについて，CM 患者及び EM 患者での年齢区分（65 歳未満/65 歳以上）別に集計を行った。65 歳以上の CL 及び $V_{c(sc)}$の平均値は 65 歳未満と比較して小さかったが，その差は 20%未満であった。65 歳以上では 65 歳未満と比べて平均体重が小さかったことから，CL 及び $V_{c(sc)}$の年齢区分間の差は体重差に起因すると推察された（表 2.7.2.3-6 参照）。また，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について視覚的な比較も行ったが，年齢区分によって大きな差はなかった（図 2.7.2.3-9 参照）。

2.5.3.1.7.3　性別による影響

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，性別はモデルに組込まれず（2.7.2.3.1.1(3)参照），性別はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた。

2.5.3.1.7.4　人種又は民族による影響

(1)　人種

母集団薬物動態解析での共変量探索の結果，人種（白人，黒人，アジア人，その他）はモデルに組込まれなかった（2.7.2.3.1.1(3)参照）。ただし，黒人，その他の割合はそれぞれ 7.6%，1.6%と低かったことから，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について人種別の視覚的な比較も行った。フレマネズマブの曝露量は人種によって大きな差はなかった（図 2.7.2.3-10 参照）。

(2)　日本人と白人の薬物動態比較

TV-48125-PK-10078 試験より，日本人及び白人の健康成人において，フレマネズマブの薬物動態の類似性が示された（2.7.2.2.2.1(1)参照）。

(3)　国（日本，韓国，その他の国）

母集団薬物動態解析の最終モデルに対して，国（日本，韓国，その他の国）が CL へ及ぼす影響を探索的に検討した結果，その他の国と比較して，日本の被験者の CL は約 1.1 倍であったのに対し，韓国の被験者の CL は約 1.3 倍であった（表 2.7.2.3-7 参照）。ただし，韓国の被験者の割合が 3.0%と低かったことから，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について国別の視覚的な比較も行った。フレマネズマブの曝露量は国によって大きく異ならなかった（図 2.7.2.3-11 参照）。日本，韓国の被験者の CL はその他の国の被験者と比べて高かったものの，日本，韓国の被験者ではその他の国の被験者と比べて体重が軽いために曝露量としては大きな差が生じなかったものと考えられた。

2.5.3.1.7.5　腎機能低下による影響

FDA のガイダンスによると，分子量 69 kDa 以下の蛋白質では，腎機能低下によって腎クリアランスが低下する場合もあるが [17]，フレマネズマブは 148 kDa の大きな分子量であり，未変化体のまま腎排泄される可能性は低いと考えられる [16]。また，フレマネズマブは主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。このため，フレマネズマブの薬物動態に対する腎機能低下の影響はないと考え，腎機能低下者の臨床薬理試験は実施してない。

腎機能低下が与えるフレマネズマブの薬物動態への影響については母集団薬物動態解析の共変量探索にて検討した。その結果，腎機能分類（CrCL に基づく分類）はモデルに組込まれず（2.7.2.3.1.1(3)参照），腎機能低下によりフレマネズマブの薬物動態に影響を受けないと考えられた。ただし，中等度腎機能低下者の割合が 1.2%と低かったことから，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について腎機能分類別の視覚的な比較も行った。フレマネズマブの曝露量の中央値が腎機能正常者と比較して，軽度腎機能低下者，中等度腎機能低下者でやや高い傾向にあるものの（図 2.7.2.3-12 参照），体重は腎機能正常者と比べて軽度腎機能低下者，中等度腎機能低下者は小さかったことから，この曝露量の差は体重の影響である可能性が示唆された。

2.5.3.1.7.6　肝機能低下による影響

フレマネズマブは一般的な抗体と同様に，主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。このため，フレマネズマブの薬物動態に対する肝機能低下の影響はないと考え，肝機能低下者の臨床薬理試験は実施していない。

肝機能低下が与えるフレマネズマブの薬物動態への影響については母集団薬物動態解析にて検討することとしたが，肝機能分類の軽度～中等度肝機能低下者の割合は 4.0%と低く，母集団薬物動態解析で共変量としては評価できなかった（2.7.2.3.1.1(3)参照）。そこで，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について肝機能分類別に視覚的な比較を行った。フレマネズマブの曝露量は肝機能正常者と比較して軽度肝機能低下者，中等

度肝機能低下者それぞれで大きな差はなかった（図 2.7.2.3-13 参照）。

2.5.3.1.7.7　投与部位による影響

CM 患者及び EM 患者での投与部位（腹部，腕，大腿，臀部）別の血漿中フレマネズマブ濃度の実測値プロットから，投与部位によって曝露量が異なる傾向は認められなかった（図 2.7.2.3-14 参照）。また，母集団薬物動態解析（部分集団解析）の結果，投与部位（腹部，腕）は共変量をモデルに組込む基準に合致せず，K_a に顕著な影響を与えないと考えられた（2.7.2.3.2.7 参照）。

2.5.3.1.8　外因性要因の影響

2.5.3.1.8.1　薬物相互作用

フレマネズマブは分子量の大きいモノクローナル抗体である。一般的な抗体と同様に，フレマネズマブは主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。そのため，ヒトで直接的な薬物代謝酵素との相互作用が起きる可能性や薬物代謝酵素に影響を与える可能性は低いと考え[18]，薬物相互作用試験は実施していない。

(1)　フレマネズマブが他剤に与える影響

上述に加え，フレマネズマブが間接的に薬物代謝酵素に影響する可能性について考察した。

一般に，炎症性サイトカインは薬物代謝酵素の発現を抑制し，CYP の基質となる低分子化合物のクリアランスを低下させる[19]。よって，炎症性サイトカインを標的とする蛋白製剤の投与により，間接的に薬物代謝酵素が影響を受ける可能性がある。しかしながら，フレマネズマブは免疫系以外の可溶性（細胞に結合していない）標的をターゲットとする IgG2 アイソタイプであるため，臨床におけるサイトカイン遊離リスクは低いと考えられる。さらに，フレマネズマブについて，ベースのサイトカイン濃度が低値であるヒト全血を用いた炎症性サイトカイン遊離刺激作用の有無を検討した。フレマネズマブは 100 μg/mL までの濃度でどの血液提供者でも炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6 及び IFN-γ）の顕著な遊離は誘発されなかった（2.7.2.2.1.1 参照）。

したがって，フレマネズマブが間接的に薬物代謝酵素に影響する可能性は低いと考えられ，低分子化合物の薬物動態に影響する可能性は低いと考えられる。

(2)　他剤がフレマネズマブに与える影響

上述に加え，他剤がフレマネズマブに与える影響について母集団薬物動態解析で検討した。第Ⅱ/Ⅲ相試験で用いられた併用薬［1）急性期片頭痛治療薬（トリプタン，エルゴタミン），2）予防薬（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），3）鎮痛薬（オピオイド，バルビツール酸誘導体）］について共変量探索を行った結果，いずれもモデルに組込まれず，併用薬はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないと考えられた（2.7.2.3.3.1(2)参照）。ただし，鎮痛薬については，併用有の割合が 7.7%と低かったことから，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について鎮痛薬の併用有無別の視覚的な比較も行った。フレマネズマブの曝露量は鎮痛薬の併用有無によって大きな差はなかった（図 2.7.2.3-15 参照）。

2.5.3.2　薬力学的作用

2.5.3.2.1　曝露反応解析

(1)　EM

EM 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（LBR-101-022，TV48125-CNS-30050 及び 406-102-00002）の計 3 試験のデータを用いて曝露反応解析を行った。EM 患者において，1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数とフレマネズマブの C_{av} の関係は E_{max} モデルを用いた曝露反応モデルでよく表現された。共変量解析の結果，ベースライン時の片頭痛日数に対して，ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数及び人種の影響が認められた（2.7.2.3.4.1(3)(a)参照）。また，構築したモデルによるシミュレーションの結果，体重による反応性の違いは予測されなかった（2.7.2.3.4.1(4)(a)参照）。

(2)　CM

CM 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（LBR-101-021，TV48125-CNS-30049 及び 406-102-00001）の計 3 試験のデータを用いて曝露反応解析を行った。CM 患者において，1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数とフレマネズマブの C_{av} の関係はパワーモデルを用いた曝露反応モデルでよく表現された。共変量解析の結果，ベースライン時の中等度以上の頭痛日数に対して，ベースライン時の急性期片頭痛治療薬の使用日数の影響が認められた（2.7.2.3.4.1(3)(b)参照）。また，構築したモデルによるシミュレーションの結果，体重による反応性の違いは予測されなかった（2.7.2.3.4.1(4)(b)参照）。

2.5.3.2.2　QTc 間隔に対する影響

フレマネズマブは分子量 148 kDa のモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体は 140 kDa 以上の高分子であり，細胞膜を透過することはできず，hERG カリウムイオンチャネルを阻害する可能性は非常に低い[20]。したがって，フレマネズマブに曝露しても QT 延長を引き起こすイオンチャネル阻害の可能性は低いと考えられる。

非臨床試験において臨床的に重要な血行動態又は心電図の変化は認められなかった。また，第 I 相試験及び第 IIb 相試験において，臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった。このため，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q＆A[21]に基づき，フレマネズマブでは through QT 試験は実施していない。

標準的な心電図評価を行った国際共同第Ⅲ相試験及び日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験では，心電図パラメータのベースラインからの平均変化量で臨床的に重要な傾向は認められなかった。TV48125-CNS-30049，406-102-00001，406-102-00002 及び 406-102-00003 試験では，いずれかの時点で QTc 間隔（QTcB，QTcF）が 500 msec 以上であった被験者はいなかった。TV48125-CNS-30050 試験でもいずれかの時点で QTcF が 500 msec 以上であった被験者はいなかった。いずれかの時点で QTcB が 500 msec 以上であった被験者は 2 例で，このうち 1 例はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で，QTcB が投与後（Visit 5/end of treatment）に 500 msec 超であった。他の 1 例はプラセボ群で，スクリーニング及びベースラインを含むすべての時点で QTcB が 500 msec 超であった。TV48125-

CNS-30051 試験でもいずれかの時点で QTcF が 500 msec 以上であった被験者はいなかった。いずれかの時点で QTcB が 500 msec 以上であった被験者はフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例で，この 1 例では投与後（Visit 14/end of treatment）に QTcB が 500 msec 超となったが，ベースラインでも 500 msec 超であった。

また，第 I 相試験及び第 IIb 相試験において臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかったことを踏まえると，CGRP は刺激伝導系や心室期外収縮に直接影響しないと考えられた。

以上より，フレマネズマブ投与による QTc 間隔延長の懸念はないと考えられた。

2.5.3.3 免疫原性

2.5.3.3.1 抗薬物抗体（ADA）反応

第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与に関連する ADA 反応及び中和抗体が認められた被験者数及び割合について表 2.5.3.3-1 に示した。

表 2.5.3.3-1 第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与に関連する ADA 反応及び中和抗体の結果のまとめ

試験の種類	試験 （解析対象集団）	対象例数 （実薬群のみ）	投与に関連する ADA 反応が認められた被験者数 （割合）	中和抗体が認められた被験者数 （割合）
第 IIb 相試験	LBR-101-021	173	0 (0%)	NA
	LBR-101-022	192	0 (0%)	NA
国際共同第Ⅲ相試験	TV48125-CNS-30049	754	2 (0.3%)	0 (0%)
	TV48125-CNS-30050	579	4 (0.7%)	1 (0.2%)
	TV48125-CNS-30051	1888	43 (2.3%)	18 (0.95%)
日韓第Ⅱ/Ⅲ相試験	406-102-00001 (IGS)	377	4 (1.1%)	2 (0.5%)
	406-102-00002 (IGS2)	239	3 (1.3%)	1 (0.4%)
	406-102-00003 (IGS2)	587[a]	14[b] (2.4%)	12[c] (2.0%)

[a]：新規例 N = 50，ADA 評価のみのための移行例 N = 537

[b]：新規例 N = 3，ADA 評価のみのための移行例 N = 11

[c]：新規例 N =2，ADA 評価のみのための移行例 N = 10

＜資料番号 5.3.5.1-06：LBR-101-021-ADA-SAR-00，資料番号 5.3.5.1-07：12.5.4，資料番号 5.3.5.1-03：12.5.4.4，資料番号 5.3.5.1-04：12.5.4.4，資料番号 5.3.5.1-05：12.5.4.1，資料番号 5.3.5.1-01：11.5.5，資料番号 5.3.5.1-02：11.5.5，資料番号 5.3.5.2-01：11.5.5＞

2.5.3.3.2　　ADA の薬物動態への影響

ADA が陽性であったポイント数の割合は 1.9%と低く，ADA status（陽性，陰性）について母集団薬物動態解析で共変量としては評価できなかった。そこで，最終モデルから推定した CM 患者及び EM 患者での定常状態のフレマネズマブの曝露量について ADA status 別に視覚的な比較を行った。視覚的な比較を行う際は，投与後に 1 点でも ADA 陽性となった被験者を陽性，それ以外を陰性として取り扱った。フレマネズマブの曝露量は ADA 陰性と陽性で大きな差はなかった（図 2.7.2.4-1 参照）。

有効性及び安全性に対する ADA の影響については，2.5.5.8 参照。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

有効性の概括評価では，CM 患者及び EM 患者を対象に日本及び韓国で実施した 3 試験（評価資料）及び国際共同治験として実施した 3 試験（評価資料）の成績に基づいてフレマネズマブの有効性を評価した。これらの試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。日韓で実施した試験は CM 患者を対象とした日韓 CM 短期試験（406-102-00001），EM 患者を対象とした日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び片頭痛患者（CM 患者及び EM 患者）を対象とした日韓長期試験（406-102-00003）で，国際共同治験として実施した試験は CM 患者を対象とした国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049，以下 30049），EM 患者を対象とした国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050，以下 30050）及び片頭痛患者（CM 患者及び EM 患者）を対象とした国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051，以下 30051）である。

なお，海外で CM 患者及び高頻度の EM 患者を対象に実施した第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の 2 試験（参考資料）の概略及び結果の要約は 2.7.3.1.3 及び 2.7.3.2.2 に記載した。

表 2.5.4.1-1　　CM 患者及び EM 患者を対象とした有効性評価試験一覧（評価資料）

評価/参考資料番号	対象患者	試験略名 試験番号	投与方法 投与量	投与期間	有効性解析対象例数
評価資料 5.3.5.1-01	CM 患者	日韓 CM 短期試験 406-102-00001	675/225 mg/1 ヵ月[a], 675 mg/3 ヵ月, プラセボ	3 ヵ月	675/225 mg/1 ヵ月：187 例, 675 mg/3 ヵ月：189 例, プラセボ：190 例
評価資料 5.3.5.1-02	EM 患者	日韓 EM 短期試験 406-102-00002	225 mg/1 ヵ月, 675 mg/3 ヵ月, プラセボ	3 ヵ月	225 mg/1 ヵ月：121 例, 675 mg/3 ヵ月：117 例, プラセボ：116 例
評価資料 5.3.5.2-01	CM 患者 EM 患者	日韓長期試験 406-102-00003	CM： 675/225 mg/1 ヵ月[a], 675 mg/3 ヵ月 EM： 225 mg/1 ヵ月, 675 mg/3 ヵ月	13 ヵ月	225 mg/1 ヵ月：25 例, 675 mg/3 ヵ月：25 例
評価資料 5.3.5.1-03	CM 患者	国際共同 CM 短期試験 30049	675/225 mg/1 ヵ月[a], 675 mg/3 ヵ月, プラセボ	3 ヵ月	675/225 mg/1 ヵ月：375 例, 675 mg/3 ヵ月：375 例, プラセボ：371 例
評価資料 5.3.5.1-04	EM 患者	国際共同 EM 短期試験 30050	225 mg/1 ヵ月, 675 mg/3 ヵ月, プラセボ	3 ヵ月	225 mg/1 ヵ月：287 例, 675 mg/3 ヵ月：288 例, プラセボ：290 例

評価/参考資料番号	対象患者	試験略名 試験番号	投与方法 投与量	投与期間	有効性解析対象例数
評価資料 5.3.5.1-05	CM 患者 EM 患者	国際共同長期試験 30051	CM： 675/225 mg/1 ヵ月[b], 675 mg/3 ヵ月 EM： 225 mg/1 ヵ月, 675 mg/3 ヵ月	12 ヵ月	CM： 225 mg/1 ヵ月：554 例, 675 mg/3 ヵ月：549 例 EM： 225 mg/1 ヵ月：382 例, 675 mg/3 ヵ月：393 例

[a] 初回のみ 675 mg，その後は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した。

[b] 新規例及び国際共同 CM 短期試験のプラセボ群からの継続例は初回のみ 675 mg, その後は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した。国際共同 CM 短期試験の 675/225 mg/1 ヵ月群からの継続例は投与していた用量（225 mg）を継続して投与した。

＜表 2.7.3.1.1-1 より作成＞

2.5.4.2 評価試験の概略

2.5.4.2.1 主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001），日韓 EM 短期試験（406-102-00002），国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の 4 試験を主な短期試験とした。

2.5.4.2.1.1 試験デザイン

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）は，いずれも多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験で，4 週間のスクリーニング期及び 12 週間の二重盲検治療期で構成された。

投与群は，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）でフレマネズマブ 675/225/225 mg 群（以下，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群），675 mg/プラセボ/プラセボ群（以下，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群），プラセボ群の 3 群，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び国際共同 EM 短期試験（30050）でフレマネズマブ 225/225/225 mg 群（以下，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群），675 mg/プラセボ/プラセボ群（以下，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群），プラセボ群の 3 群であった。なお，主な短期試験で用いた用法及び用量は，海外で実施した第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の結果等を参考に選択した（2.7.3.2.2，2.7.3.4.1 参照）。

いずれの試験でも被験者を 3 つの投与群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為に割付けた。1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とし，フレマネズマブ又はプラセボを月 1 回 3 ヵ月間，計 3 回皮下投与した。日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群では，フレマネズマブ 675 mg を 1 回投与した後にフレマネズマブ 225 mg を 2 回投与し，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群では，フレマネズマブ 675 mg を 1 回投与した後にプラセボを 2 回投与し，プラセボ群では，プラセボを 3 回投与した。日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び国際共同 EM 短期試験（30050）のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群では，フレマネズマブ 225 mg を 3 回投与し，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群では，フレマネズマブ

675 mg を 1 回投与した後にプラセボを 2 回投与し，プラセボ群では，プラセボを 3 回投与した。

2.5.4.2.1.2　対象患者

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）ではいずれも，スクリーニングの 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[3]による）の病歴を有する又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない）が示唆され，28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で，治験実施計画書で定められた CM 又は EM の基準に合致した 18 歳以上 70 歳以下の男女を対象とした。ベースライン情報は電子頭痛ダイアリーを用いてプロスペクティブに収集した。

また，主な短期試験ではすべての試験で特定の片頭痛予防薬の使用を 1 剤のみ許容した。これは米国頭痛コンソーシアム及び日本神経学会・日本頭痛学会のガイドライン[22,11]で，急性期治療のみでは障害度が高い場合や頭痛が高頻度の場合などに予防療法が推奨されていることに基づいており，主な短期試験の選択基準に合致する CM 患者及び EM 患者に対しては予防療法が推奨されると考えたためである。ただし，特定の片頭痛予防薬の用法及び用量がスクリーニング前 2 ヵ月以上の期間，一定である場合に限り引き続き併用することを許容し，併用する被験者が各試験の総被験者数の 30%を超えないこととした（2.7.3.1.2.1(2)参照）。

2.5.4.2.1.3　有効性評価項目

片頭痛の予防療法は，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必要とされる。予防療法の目的は 1) 発作の頻度，重症度と頭痛持続時間の軽減，2) 急性期治療の反応の改善，3) 生活機能の向上と生活への支障の軽減であり，これらの目的が達成された場合に片頭痛予防薬の減量や中止が検討される[11]。

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）では，発作頻度の軽減に関連した項目を主要評価項目として設定した。

CM 患者を対象とした日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の主要評価項目は，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量とした。CM 患者では頭痛の頻度が高く慢性的な頭痛を訴え，片頭痛発作がない場合にも緊張型頭痛と同様の頭痛を認めるようになるなど性状の変化が生じ，必ずしも典型的な片頭痛の性質を呈さないことが知られている[11]。そのため，IHS の分類委員会による成人 CM 患者の予防治療対照試験ガイドライン[23]で推奨されている中等度以上の頭痛日数を主要評価項目とした。

EM 患者を対象とした日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の主要評価項目は，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量とした。片頭痛日数は EM 患者を対象とした多くの臨床試験で従来から使用されてきた評価項目であり，IHS の分類委員会による片頭痛予防薬の比較試験に関する勧告[24]で推奨されていることから選択した。

副次的評価項目及び探索的評価項目では，片頭痛の様々な側面に関連した評価項目を設定した（2.7.3.1.2.1(3)(b)及び(c)参照）。また，CM 患者を対象とした試験と EM 患者を対象とした試験で，ほぼ同一の質問票及び手順，並びに評価項目を用いることとし，一連の片頭痛患者（CM 患者及

び EM 患者）を反映する集団に対するフレマネズマブの効果を検討できるようにした。ただし，各評価項目の重要性（主要評価項目，副次的評価項目及び探索的評価項目）は CM 及び EM のそれぞれの特性に基づいて設定した。

以上より，フレマネズマブの片頭痛予防薬としての有効性を包括的に評価することが可能になると考えた。

2.5.4.2.1.4　統計解析

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）では，すべての有効性評価項目で，「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象集団とした。データの収集方法及びベースライン値の算出方法については 2.7.3.1.2.1(3)に記載した。

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の主要評価項目はベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の主要評価項目はベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数の平均変化量とし，いずれも ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルには，投与群，性別，国及びベースラインでの片頭痛予防薬使用の有無を固定効果，ベースライン値及び片頭痛の罹病年数を共変量として含めた。各フレマネズマブ投与群とプラセボ群の差の最小二乗平均値について，両側 95%信頼区間と p 値を求めた。いずれの試験でも多重性を考慮し，閉手順を用いた。日韓 CM 短期試験では，両側有意水準 5%でフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合に，日韓 EM 短期試験では，両側有意水準 5%でフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合に，それぞれ両側有意水準 5%でフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群とプラセボ群の検定を実施することとした。主要評価項目の主要な解析以外の解析でも p 値を算出するが，p 値は群間差の指標の参考値とし，多重性の調整は行わないこととした。

国際共同 CM 短期試験（30049）の主要評価項目はベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量，国際共同 EM 短期試験（30050）の主要評価項目はベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数の平均変化量とし，いずれも ANCOVA モデルを用いて解析した。モデルには，投与群，性別，地域及びベースラインでの片頭痛予防薬使用の有無を固定効果，ベースライン値及び片頭痛の罹病年数を共変量として含めた。Shapiro-Wilk の正規性検定で ANCOVA の残差の正規性が 0.01 以下の p 値を示した場合，Wilcoxon rank-sum 検定を主要な解析方法とし，ANCOVA を補足的な解析方法とすることとした。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の各フレマネズマブ投与群とプラセボ群の比較に対する第一種の過誤の確率を 0.05 に制御するために固定順序手順を用いることとし，主要評価項目及び副次的評価項目の各フレマネズマブ投与群とプラセボ群の比較を，あらかじめ定めた順序（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.9 及び資料番号 5.3.5.1-04，16.1.9 参照）に従い，有意水準 0.05 で判断し，事前の比較の両側 p 値が 0.05 以下の場合，次回の比較は有意水準 0.05 で判断した。比較の両側 p 値が 0.05 を超えるまで，この手順を繰り返し，両側 p 値が 0.05 を超えた後の比較については，統計学的有意性を判断しなかった。なお，いずれの評価項目も Wilcoxon rank-sum 検定と ANCOVA で結論に相違がなかったことから，本概要では日韓試験との比較のために，ANCOVA による解析結果を記載した。

また，すべての主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）で MMRM 解析を用い，3 ヵ月間全体及び各月間の，中等度以上の頭痛日数（406-102-00001 及び 30049）又は片頭痛日数（406-102-00002 及び 30050）のベースラインからの平均変化量を算出し主要な解析を補足した。MMRM 解析では投与群，性別，国（30049 及び 30050 では地域），ベースラインでの片頭痛予防薬使用の有無，来院時期及び投与群－来院時期の交互作用を固定効果，ベースライン値及び片頭痛の罹病年数を共変量とした。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。

2.5.4.2.2　　日韓長期試験（406-102-00003）

日韓長期試験（406-102-00003）は，多施設共同，無作為化，非盲検試験で，4 週間のスクリーニング期，52 週間の治療期及び治験薬最終投与 225 日後のフォローアップ期で構成された。投与群は CM 患者及び EM 患者ともにフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群の 2 群であった。被験者を疾患別に 2 つの投与群に 1：1 の比で無作為に割付け，各 225 mg/1 ヵ月群はフレマネズマブ 225 mg（CM 患者は初回のみ 675 mg）を 4 週間ごとに計 13 回，各 675 mg/3 ヵ月群はフレマネズマブ 675 mg を 12 週間ごとに計 5 回投与した。

対象は同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[3]による）の病歴を有する又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない）が示唆され，28 日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で，治験実施計画書で定められた CM 又は EM の基準に合致した 18 歳以上 70 歳以下の男女とした。

有効性評価項目については，2.7.3.1.2.3(3)に記載した。すべての有効性評価項目で，「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象集団とし，投与群ごとに要約した。連続変数については記述統計量（例数，平均値，標準偏差，標準誤差，中央値，最小値，及び最大値），カテゴリー変数については頻度（例数，割合）をそれぞれ算出した。

なお，日韓長期試験には ADA 評価のみを目的として，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）を完了又は中止した被験者も組入れた（以下，ADA 評価のみのための継続例）。ADA 評価のみのための継続例には治験薬を投与せず，日韓短期試験の治験薬最終投与 225 日後に ADA 評価のために再来院させた。

2.5.4.2.3　　国際共同長期試験（30051）

国際共同長期試験（30051）は，多施設共同，無作為化，二重盲検試験であり，国際共同短期試験（30049，30050）を完了した被験者（以下，国際共同短期試験からの継続例）では，12 ヵ月の投与期と 6.5 ヵ月のフォローアップ期，新規の被験者（以下，新規例）では，28 日間のスクリーニング期，12 ヵ月の投与期及び 6.5 ヵ月のフォローアップ期で構成された。投与群は CM 患者及び EM 患者ともにフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群の 2 群であった。国際共同 CM 短期試験（30049）のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群からの継続例又は国際共同 EM 短期試験（30050）のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群からの継続例は，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回皮下投与を，国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群からの継続例は，フレマネズマブ 675 mg の 3 ヵ月に 1 回皮下投与を継続した。国際共同 CM 短期試験のプラセボ群からの継続例及び新規の CM 患者は，2 つの投与群に 1：1 の比で無作為割付けされた。フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群はフレマネズマブ 675 mg を 1 回投与した後にフレ

マネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回,フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回，皮下投与した。国際共同 EM 試験のプラセボ群からの継続例及び新規の EM 患者は，2 つの投与群に 1 :1 の比で無作為割付けされた。フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群はフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回，皮下投与した。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

新規例は，スクリーニングの 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[3]による）の病歴を有する又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準により他の疾病に適合しない）が示唆され，治験実施計画書で定められた CM 又は EM の基準に合致した 18 歳以上 70 歳以下の男女とした。

有効性評価項目については，2.7.3.1.2.4(3)に記載した。すべての有効性評価項目で，「最大の解析対象集団（FAS）」を解析対象集団とし，国際共同短期試験からの継続例及び新規例ごとに，疾患別及び投与群別に要約した。連続変数は記述統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，及び最大値），カテゴリー変数については頻度（例数，割合）をそれぞれ算出した。

なお，国際共同長期試験でも ADA 評価のみを目的として，国際共同短期試験（30049，30050）を完了又は中止した被験者も組入れた。ADA 評価のみのために移行した被験者には治験薬を投与せず，国際共同短期試験の治験薬最終投与約 7.5 ヵ月後に ADA 評価のために再来院させた。

2.5.4.3　評価試験の結果

本項では，フレマネズマブの有効性を検証した日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002），国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の結果を中心に記載した。日韓長期試験（406-102-00003）及び国際共同長期試験（30051）の結果は「2.5.4.5 効果の持続，耐薬性」に記載した。

2.5.4.3.1　試験対象集団

2.5.4.3.1.1　被験者の内訳

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）では 571 例が無作為割付けされ，569 例に治験薬が投与された。日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では 357 例が無作為割付けされ，356 例に治験薬が投与された。国際共同 CM 短期試験（30049）では 1130 例が無作為割付けされ，1130 例に治験薬が投与された。国際共同 EM 短期試験（30050）では 875 例が無作為割付けされ，874 例に治験薬が投与された。いずれの試験でも中止割合は低く（406-102-00001 :5.3%, 406-102-00002 :3.9%, 30049 : 8%，30050 :10%），大部分の被験者が試験を完了した。最も多かった中止理由は，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）では両試験ともに治験実施計画書からの逸脱，国際共同短期試験（30049，30050）では両試験ともに被験者の同意撤回であった（2.7.3.3.1.1 参照）。

2.5.4.3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）の人口統計学的及び他の基準値については，平均体重及び人種を除いて，試験間で類似していた（表 2.7.3.3.1-4，表 2.7.3.3.1-6 参照）。主な短期試験で組入れられた被験者集団の平均年齢は 41.3～43.5 歳で，大半（84.6%～88%）

が女性であったことから，典型的な片頭痛患者を代表する集団と一致していたと考えられる。

ベースライン時の片頭痛日数は日韓 CM 短期試験（406-102-00001）で 15.6 日，国際共同 CM 短期試験（30049）で 16.2 日，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）で 8.8 日，国際共同 EM 短期試験（30050）で 9.1 日，中等度以上の頭痛日数は日韓 CM 短期試験で 13.4 日，国際共同 CM 短期試験で 13.1 日，日韓 EM 短期試験で 7.7 日，国際共同 EM 短期試験で 7.0 日であり，片頭痛日数，中等度以上の頭痛日数ともに，CM 患者及び EM 患者を対象としたそれぞれ 2 試験間（406-102-00001 と 30049，406-102-00002 と 30050）で大きく異ならなかった。主な短期試験でベースライン時に特定の片頭痛予防薬を使用していた被験者の割合は 19.3%～21%であり，いずれの試験でも事前に規定した総被験者数の 30%の範囲内であった（表 2.7.3.3.1-4，表 2.7.3.3.1-6 参照）。

2.5.4.3.1.3　治験薬の曝露

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）のほとんどの被験者（90%超）が規定されていた 3 回の治験薬投与を受けており，治験薬の曝露に関して試験間の違いは認められなかった（2.7.3.3.1.3 参照）。

2.5.4.3.2　有効性成績

いずれの主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）でも，主要評価項目の結果はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で統計学的に有意であった（2.7.3.2.1.1(1)，(2)，2.7.3.2.1.2(1)，(2)参照）。

2.5.4.3.2.1　片頭痛日数

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量を解析した結果，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して片頭痛日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.11 日（−3.10，−1.12），675 mg/3 ヵ月群：−1.28 日（−2.27，−0.29），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−2.98 日（−3.74，−2.23），675 mg/3 ヵ月群：−3.00 日（−3.76，−2.24），ANCOVA］（表 2.5.4.3.2.1-1）。同様に，国際共同短期試験（30049，30050）でも，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が減少した［プラセボ群との差（95%信頼区間），30049 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.8 日（−2.61，−1.09），675 mg/3 ヵ月群：−1.7 日（−2.48，−0.97），30050 試験：225 mg/1 ヵ月群：−1.5 日（−2.01，−0.93），675 mg/3 ヵ月群：−1.3 日（−1.79，−0.72），ANCOVA］（表 2.5.4.3.2.1-2）。

また，片頭痛日数の減少は主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）のすべてのフレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.5.4.3.2.1-1，図 2.5.4.3.2.1-2，図 2.7.3.3.2-3，図 2.7.3.3.2-4 参照）。さらに治験薬初回投与後 4 週までの 1 週あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量を解析すると，主な短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，初回投与後 1 週から減少が認められた（2.7.3.3.2.2(1)参照）。

表 2.5.4.3.2.1-1　ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量－ANCOVA（FAS)：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
406-102-00001									
Baseline	Placebo	190	15.4	5.0					
	675 mg/3 months	189	15.2	5.0					
	675/225 mg/1 month	187	16.3	5.3					
Overall	Placebo	190	12.9	6.0	190	−2.79 (0.49)			
	675 mg/3 months	189	11.4	6.5	189	−4.07 (0.49)	−1.28 (0.50)	(−2.27, −0.29)	0.0111
	675/225 mg/1 month	187	11.5	6.4	187	−4.90 (0.50)	−2.11 (0.51)	(−3.10, −1.12)	<0.0001
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	9.0	2.8					
	675 mg/3 months	117	8.8	2.5					
	225 mg/1 month	121	8.6	2.5					
Overall	Placebo	116	8.2	3.7	116	−1.02 (0.38)			
	675 mg/3 months	117	5.0	3.3	117	−4.02 (0.38)	−3.00 (0.39)	(−3.76, −2.24)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	4.9	3.0	121	−4.00 (0.37)	−2.98 (0.39)	(−3.74, −2.23)	<0.0001

[a] Overall is monthly average during the 12-week treatment period.

[b] The number of subjects with assessment at each visit.

[c] The number of subjects with both baseline and assessment at each visit.

[d] The ANCOVA model for change from baseline includes treatment, sex, country, and baseline preventive medication use (yes/no) as fixed effects and baseline value and years since onset of migraines as covariates.

＜表 2.7.3.3.2-1 ＞

表 2.5.4.3.2.1-2　ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量－ANCOVA（FAS)：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Statistic	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
	Monthly (N=371)	675 mg quarterly (N=375)	675/225 mg monthly (N=375)	Monthly (N=290)	675 mg quarterly (N=288)	225 mg monthly (N=287)
LS mean (SE)	-3.2 (0.35)	-4.9 (0.35)	-5.0 (0.35)	-2.2 (0.24)	-3.4 (0.25)	-3.7 (0.25)
95% CI	-3.86, -2.47	-5.59, -4.20	-5.70, -4.33	-2.68, -1.71	-3.94, -2.96	-4.15, -3.18
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.7 (0.39)	-1.8 (0.39)	--	-1.3 (0.27)	-1.5 (0.28)
95% CI	--	-2.48, -0.97	-2.61, -1.09	--	-1.79, -0.72	-2.01, -0.93
p-value	--	<0.0001	<0.0001	--	<0.0001	<0.0001

Note: p-values were obtained from ANCOVA. The model included treatment, sex, region, and baseline preventive medication use as fixed effects and baseline number of migraine days and years since onset of migraines as covariates.

＜表 2.7.3.3.2-2 ＞

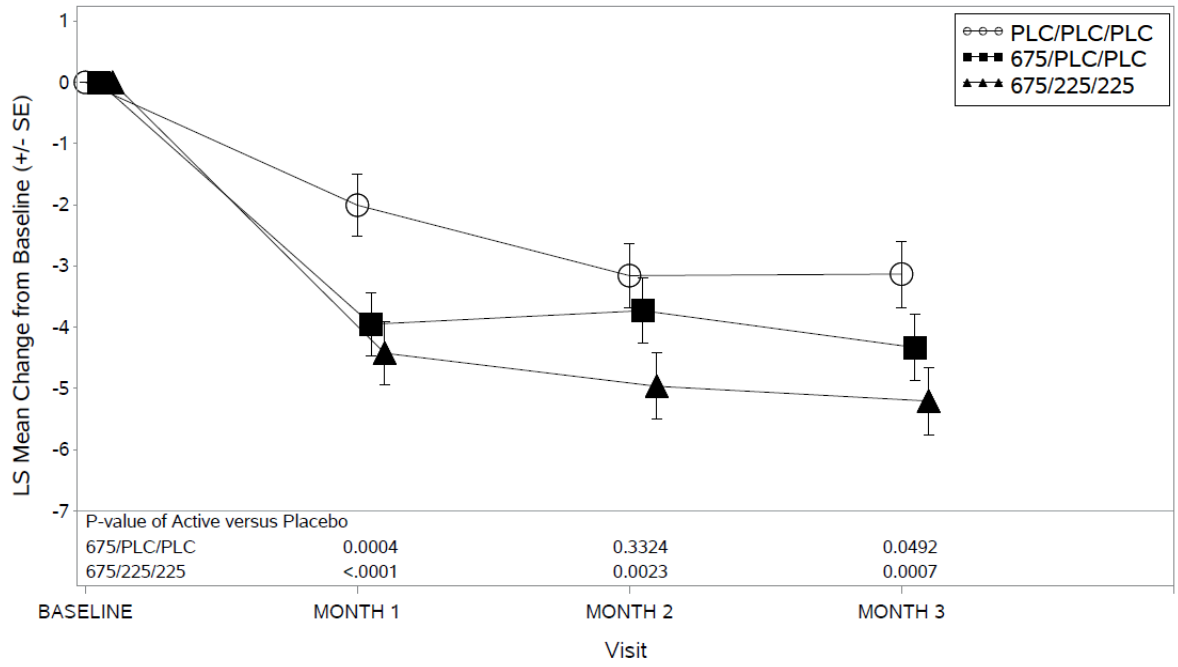


図 2.5.4.3.2.1-1　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

＜図 2.7.3.3.2-1 ＞

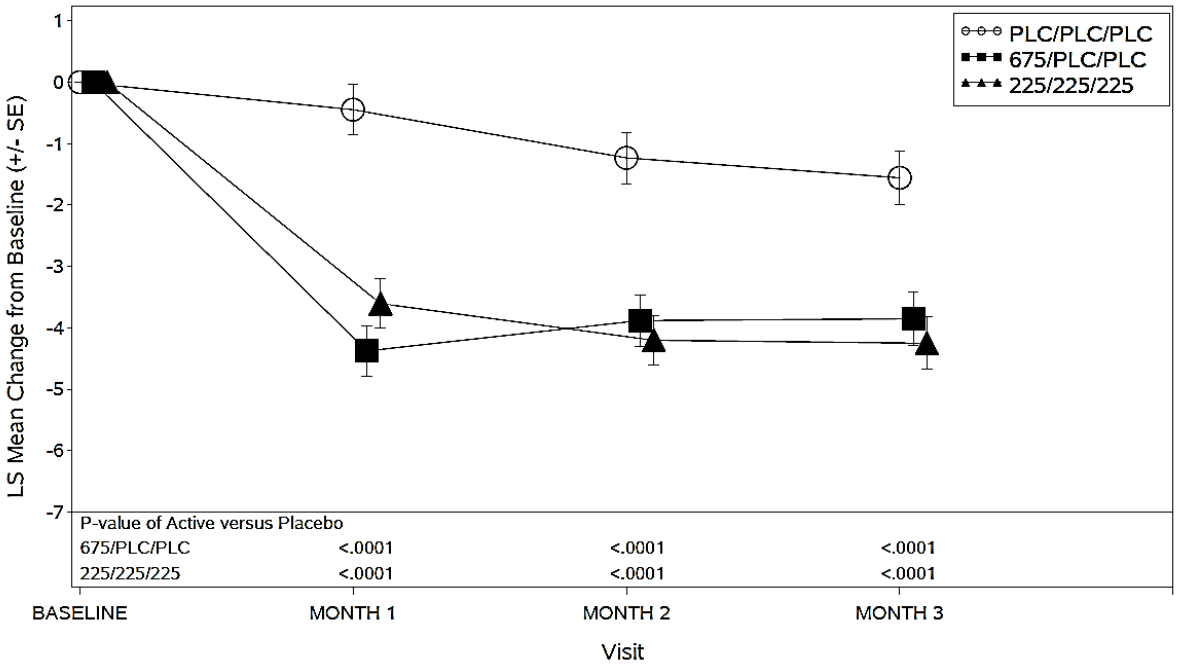


図 2.5.4.3.2.1-2　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 EM 短期試験

＜図 2.7.3.3.2-2 ＞

治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少し

た被験者の割合は，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して高かった（406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 28.3%，675 mg/3 ヵ月群 22.8%，プラセボ群 11.6%，406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群 41.3%，675 mg/3 ヵ月群 45.3%，プラセボ群 11.2%）。同様に，国際共同短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合が高かった（2.7.3.3.2.2(2)参照）。

以上，フレマネズマブの 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（CM 患者では初回のみ 675 mg）及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与で，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が減少した。また，片頭痛日数の減少は初回投与後 1 週から認められ，初回投与後 3 ヵ月まで維持された。さらに，フレマネズマブ投与で治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合はプラセボ投与の場合と比較して高かった。

2.5.4.3.2.2　片頭痛の随伴症状

片頭痛日数の減少に加え，悪心，嘔吐，光過敏，音過敏などの随伴症状の軽減も片頭痛患者には重要である。

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数の平均変化量を解析した結果，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して悪心又は嘔吐が認められた日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.18 日（−1.94，−0.42），675 mg/3 ヵ月群：−0.73 日（−1.49，0.02），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−1.10 日（−1.60，−0.59），675 mg/3 ヵ月群：−1.38 日（−1.89，−0.87），ANCOVA］。また，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの光過敏及び音過敏が認められた日数も，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−0.99 日（−1.81，−0.17），675 mg/3 ヵ月群：−0.25 日（−1.07，0.56），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−1.21 日（−1.79，−0.64），675 mg/3 ヵ月群：−1.65 日（−2.23，−1.07），ANCOVA］。

同様に，国際共同短期試験（30049，30050）でも，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数，並びに光過敏及び音過敏が認められた日数の減少が認められた（2.7.3.3.2.2(3)参照）。

以上，フレマネズマブの投与により，片頭痛の随伴症状（悪心，嘔吐，光過敏，音過敏）が軽減することが示された。

2.5.4.3.2.3　中等度以上の頭痛日数

「2.5.4.2.1.3 有効性評価項目」に記載したとおり，CM 患者では頭痛の慢性化に伴い，頭痛の性質が緊張型頭痛様に変化して典型的な片頭痛の性質を呈さなくなる。IHS の分類委員会による成人 CM 患者の予防治療対照試験ガイドライン[23]でも CM 患者に対しては中等度以上の頭痛日数を評価することが推奨されていることから，中等度以上の頭痛日数については，CM 患者を対象とした日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の結果に着目した。

日韓 CM 短期試験の両フレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較してベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.67 日（−2.54，−0.80），675 mg/3 ヵ月群：−1.69 日（−2.55，−0.82），ANCOVA］。同様に，国際共同 CM 短期試験（30049）でも，両フレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が減少した［プラセボ群との差（95%信頼区間），フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.1 日（−2.76，−1.45），675 mg/3 ヵ月群：−1.8 日（−2.46，−1.15），ANCOVA］（2.7.3.3.2.3(1)参照）。

また，中等度以上の頭痛日数の減少は日韓 CM 短期試験及び国際共同 CM 短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.5.4.3.2.3-1，図 2.7.3.3.2-6 参照）。さらに治験薬初回投与後 4 週までの 1 週あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量を解析すると，いずれの CM 短期試験でもフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，初回投与後 1 週から減少が認められた（2.7.3.3.2.3(1)参照）。

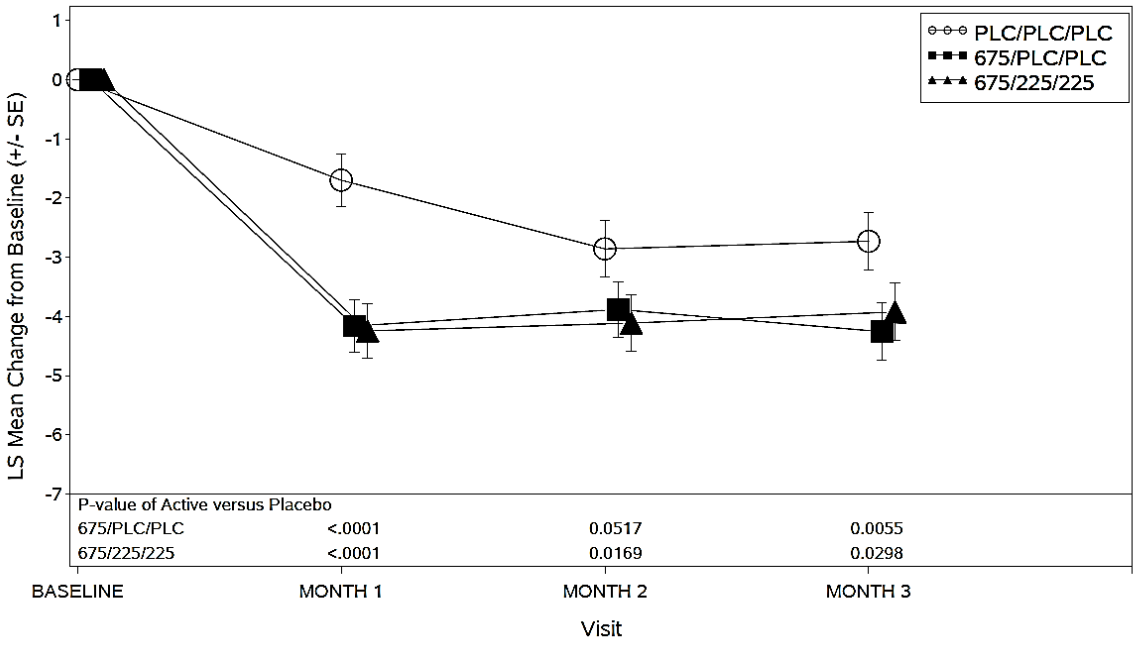


図 2.5.4.3.2.3-1　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

＜図 2.7.3.3.2-5 ＞

治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合は，日韓 CM 短期試験の両フレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して高かった（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 29.0%，675 mg/3 ヵ月群 29.1%，プラセボ群 13.2%）。同様に，国際共同 CM 短期試験の両フレマネズマブ投与群でもプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%

以上減少した被験者の割合が高かった（2.7.3.3.2.3(2)参照）。

以上，CM 患者に対するフレマネズマブの 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与で，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が減少した。また，中等度以上の頭痛日数の減少は初回投与後 1 週から認められ，初回投与後 3 ヵ月まで維持された。さらに，フレマネズマブ投与で治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合はプラセボ投与の場合と比較して高かった。

なお，EM 患者を対象とした日韓 EM 短期試験（406-102-00002）及び国際共同 EM 短期試験（30050）でもベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量を評価し，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，中等度以上の頭痛日数の減少が認められた（2.7.3.3.2.3(1)参照）。

2.5.4.3.2.4　急性期頭痛治療薬の使用日数

片頭痛治療では頭痛発作が発生すれば発作に対処する必要があり，片頭痛予防薬併用の有無にかかわらず，急性期頭痛治療薬を使用するのが一般的である。そのため，いずれの主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）でも急性期頭痛治療薬の使用を認めた。急性期頭痛治療薬の使用日数は頭痛発作の頻度と関連して変動する指標であり，片頭痛予防薬の有効性を評価するうえで重要な評価項目になると考えた。

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数の平均変化量を解析した結果，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して急性期頭痛治療薬使用日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.30 日（−2.18，−0.43），675 mg/3 ヵ月群：−1.43 日（−2.30，−0.56），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−2.84 日（−3.55，−2.14），675 mg/3 ヵ月群：−2.83 日（−3.54，−2.12），ANCOVA］。同様に，国際共同短期試験（30049，30050）でも，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数が減少した（2.7.3.3.2.4(1)参照）。

さらに，急性期頭痛治療薬の中でも片頭痛による頭痛に適応をもつ急性期片頭痛治療薬（以下，トリプタン系薬剤又は麦角誘導体）にも着目した。日韓短期試験で，ベースライン時にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用していた被験者のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりのトリプタン系薬剤又は麦角誘導体の使用日数の平均変化量を解析した結果，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較してトリプタン系薬剤又は麦角誘導体の使用日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.65 日（−2.51，−0.80），675 mg/3 ヵ月群：−1.64 日（−2.48，−0.79），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−2.66 日（−3.34，−1.99），675 mg/3 ヵ月群：−2.68 日（−3.36，−2.00），ANCOVA］。同様に，国際共同短期試験でも，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりのトリプタン系薬剤又は麦角誘導体の使用日数が減少した（2.7.3.3.2.4(2)参照）。

以上，フレマネズマブの投与により，急性期頭痛治療薬及び急性期片頭痛治療薬（トリプタン

系薬剤又は麦角誘導体）の使用日数が減少した。

2.5.4.3.2.5　QOL

片頭痛発作は職場や学校，自宅での活動に支障を来すことが多い（2.5.1.1 参照）。慢性頭痛の診療ガイドライン[11]では，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予防療法を必要とするとされており，また予防療法の目的の 1 つに，生活機能の向上と生活への支障の軽減がある（2.5.4.2.1.3 参照）。このため，QOL の評価は片頭痛予防薬の有効性を評価する上で重要であると考えた。

(1)　支障度スコア

CM 患者では HIT-6, EM 患者では MIDAS 質問票を用いて片頭痛に関連した支障度を評価した。

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の支障度スコアの平均変化量を解析した結果，日韓短期試験のすべてのフレマネズマブ投与群で，プラセボ群と比較して支障度スコアの減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），406-102-00001 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.57（−2.94，−0.19），675 mg/3 ヵ月群：−1.53（−2.91，−0.15），406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−5.24（−8.14，−2.33），675 mg/3 ヵ月群：−5.14（−8.09，−2.20），ANCOVA］。同様に，国際共同短期試験（30049，30050）でも，すべてのフレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，支障度スコアが減少した（2.7.3.3.2.5(1)参照）。

以上，フレマネズマブの投与により，片頭痛に関連した支障度の改善が認められた。

(2)　患者報告アウトカム

MSQOL で被験者の生活の質に対する片頭痛及び片頭痛治療の影響，EQ-5D-5L で全般的健康状態，WPAI で仕事や日常活動の生産性を評価した。

ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL を評価した結果，両日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の両フレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，すべてのドメイン（Role Function-Restrictive ドメイン，Role Function-Preventive ドメイン，Emotional Function ドメイン）のスコアの増加が認められた。両国際共同短期試験（30049，30050）の両フレマネズマブ投与群でも，すべてのドメインでプラセボ群と比較して，スコアの増加が認められた（2.7.3.3.2.5 (2)(a)参照）。

ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の EQ-5D-5L を評価した結果，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群，及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の両フレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，EQ-5D-5L 質問票 VAS スコアの増加が認められた。国際共同短期試験では，両試験の両フレマネズマブ投与群でプラセボ群と比較して，EQ-5D-5L 質問票 VAS スコアの増加が認められた（2.7.3.3.2.5 (2)(b)参照）。

ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI を評価した結果，日韓短期試験では，percent work item missed due to health ドメインは日韓 CM 短期試験のみ，percent impairment while working due to health ドメイン，percent overall work impairment due to health ドメイン，percent activity impairment due to health ドメインは両試験で，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投

与群でのスコアの減少が認められた。国際共同短期試験でも同様に，percent work item missed due to health ドメインは国際共同 CM 短期試験（30049）のみ，それ以外のドメインは両試験でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群でのスコアの減少が認められた（2.7.3.3.2.5 (2)(e)参照）。

以上，片頭痛患者の生活の質，全般的健康状態，及び仕事や日常活動の生産性を評価することで，フレマネズマブ投与による QOL の改善が示唆された。

2.5.4.4　部分集団解析

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）を対象に，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数について，部分集団（年齢，性別，人種，国別，片頭痛予防薬の併用の有無別）で解析した。

主な短期試験のすべての部分集団で，両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群と比較して片頭痛日数のベースラインからの平均変化量が大きかった。また，CM 患者を対象とした試験（406-102-00001，30049）のすべての部分集団で，両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群と比較して中等度以上の頭痛日数のベースラインからの平均変化量が大きかった。一部の部分集団では被験者数が少なく，得られた結果の分析には限界があるものの，フレマネズマブの有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えた（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.5　効果の持続，耐薬性

日韓長期試験（406-102-00003）及び国際共同長期試験（30051）の結果を記載した。日韓長期試験の目標症例数は 40 例と少なかったことから，効果の持続，耐薬性については国際共同長期試験の結果を中心に考察した（2.7.3.5 参照）。提示する有効性データは，最初の 3 ヵ月を国際共同短期試験（30049 及び 30050 の FAS）の結果，続く 12 ヵ月を国際共同長期試験（継続例のみ）の結果で，合計 15 ヵ月のデータとし，国際共同長期試験の時期は国際共同短期試験の 3 ヵ月を加算して表示した（例えば，国際共同長期試験の治験薬初回投与後 1 ヵ月を治験薬初回投与後 4 ヵ月と示した）。国際共同長期試験の結果は EMA 提出時のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）のデータとしたが，データカットオフ以降に新たな治験薬の投与はなかった。

国際共同長期試験では，1890 例が組入れられ，1888 例に治験薬が投与された。投与中止例（データカットオフ時点）は 393 例で，最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（8%）であった。全体での平均曝露期間（データカットオフ時点）は 305.4 日であった。1671 例が 6 回以上，1491 例が 12 回の治験薬投与を受けた（2.7.3.5.1 参照）。国際共同短期試験（30049，30050）のフレマネズマブ投与群からの継続例では，治験薬初回投与後 1 ヵ月に認められた片頭痛日数の減少が，治験薬初回投与後 15 ヵ月まで維持された。また国際共同 CM 短期試験（30049）のフレマネズマブ投与群からの継続例では，治験薬初回投与後 1 ヵ月に認められた中等度以上の頭痛日数の減少が，治験薬初回投与後 15 ヵ月まで維持された（2.7.3.5.3.1，2.7.3.5.3.2 参照）。

日韓長期試験では 50 例が無作為割付けされ，全例に治験薬が投与され，そのうち 44 例が治験を完了した。治験を中止した被験者は 6 例で，最も多かった中止理由は被験者による同意撤回［2 例（4.0%）］及び有害事象［2 例（4.0%）］であった。全体での平均曝露期間は 343.9 日であった。225 mg/1 ヵ月群の 23 例（92.0%）が規定された 13 回，675 mg/3 ヵ月群の 22 例（88.0%）が規定

された 5 回の治験薬投与を受けた（2.7.3.5.1 参照）。日韓長期試験でもフレマネズマブ投与により，治験薬初回投与後 1 ヵ月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，その効果は治験薬初回投与後 12 ヵ月まで悪化することなく維持された（2.7.3.5.3.1，2.7.3.5.3.2 参照）。

以上，フレマネズマブを長期投与した場合でも有効性の減弱は認められず，効果が維持されることが示唆された。

2.5.4.6　推奨用法・用量

「2.5.4.3.2.1 片頭痛日数」及び「2.5.4.3.2.3 中等度以上の頭痛日数」に示したとおり，いずれの日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）でも，プラセボ群と比較してすべてのフレマネズマブ投与群でベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数の減少が認められた。有害事象の発現割合は，いずれの試験でもフレマネズマブ投与群とプラセボ群で大きな差はなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，フレマネズマブ投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された（2.5.5.3(1) 参照）。部分集団解析の結果から，いずれの部分集団も有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示された（2.5.4.4，2.5.5.9.1 参照）。さらに日韓長期投与試験（406-102-00003）の結果から，長期投与時も悪化することなく有効性が維持され，良好な忍容性を示すことが確認された（2.5.4.5，2.7.6.3.8.3 (7)参照）。

CM 患者に対する 1 ヵ月に 1 回投与に関して，フレマネズマブの米国及び欧州での申請時には，国際共同 CM 短期試験（30049）で投与した用法・用量と同様，初回のみ 675 mg を投与する推奨用法・用量としたものの，審査の過程で実施した追加解析の結果，675 mg の初回投与を設定せずに 225 mg で開始した場合でも同様の有効性及び安全性が示されたことから，675 mg の初回投与は不要とした。日韓試験成績を用いて同様の追加解析を実施したところ，海外と同様の結果が得られ，日本人 CM 患者でも，1 ヵ月に 1 回投与時に，225 mg で開始しても十分な有効性及び安全性が期待できると考えられた（2.7.3.6.2 参照）。

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

2.5.5　安全性の概括評価

フレマネズマブの安全性は，片頭痛患者を対象に日韓で実施した 3 試験（評価資料），国際共同治験として実施した 3 試験（評価資料），米国で実施した 2 試験（参考資料），及び健康成人を対象とした臨床薬理試験 7 試験（評価資料 1 試験，参考資料 6 試験）の成績に基づいて検討した。

片頭痛患者を対象とした試験一覧を表 2.5.5-1 に示した。片頭痛患者を対象とした日韓試験は，CM 患者を対象とした短期試験［以下，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）］，EM 患者を対象とした短期試験［以下，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）］，CM 及び EM 患者を対象とした長期試験［以下，日韓長期試験（406-102-00003）］であった。国際共同治験は，CM 患者を対象とした短期試験［以下，国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049，以下，30049）］，EM 患者を対象とした短期試験［以下，国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050，以下，30050）］，CM 及び EM 患者を対象とした長期試験［以下，国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051，以下，30051）］であった。米国で実施した試験は，CM 患者を対象とした第 IIb 相試験［以下，第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）］，高頻度の EM 患者を対象とした第 IIb 相試験［以下，第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）］であった。

表 2.5.5-1　　片頭痛患者を対象とした試験一覧

評価/参考資料番号	対象患者	試験略名 試験番号	投与方法 投与量	投与期間
評価資料 5.3.5.1-01	CM 患者	日韓 CM 短期試験 406-102-00001	675/225 mg/1 ヵ月 [a]，675 mg/3 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月
評価資料 5.3.5.1-02	EM 患者	日韓 EM 短期試験 406-102-00002	225 mg/1 ヵ月，675 mg/3 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月
評価資料 5.3.5.2-01	CM 患者 EM 患者	日韓長期試験 406-102-00003	CM：675/225 mg/1 ヵ月 [a]，675 mg/3 ヵ月 EM：225 mg/1 ヵ月，675 mg/3 ヵ月	13 ヵ月
評価資料 5.3.5.1-03	CM 患者	国際共同 CM 短期試験 30049	675/225 mg/1 ヵ月 [a]，675 mg/3 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月
評価資料 5.3.5.1-04	EM 患者	国際共同 EM 短期試験 30050	225 mg/1 ヵ月，675 mg/3 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月
評価資料 5.3.5.1-05	CM 患者 EM 患者	国際共同長期試験 30051	CM：675/225 mg/1 ヵ月 [b]，675 mg/3 ヵ月 EM：225 mg/1 ヵ月，675 mg/3 ヵ月	12 ヵ月
参考資料 5.3.5.1-06	CM 患者	第 IIb 相 CM 試験 LBR-101-021	675/225 mg/1 ヵ月 [a]，900 mg/1 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月
参考資料 5.3.5.1-07	高頻度の EM 患者	第 IIb 相 EM 試験 LBR-101-022	225 mg/1 ヵ月，675 mg/1 ヵ月， プラセボ	3 ヵ月

[a] 初回のみ 675 mg，その後は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した。

[b] 新規例及び国際共同 CM 短期試験のプラセボ群からの継続例は初回のみ 675 mg，その後は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した。国際共同 CM 短期試験の 675/225 mg/1 ヵ月群からの継続例は投与していた用量（225 mg）を継続して投与した。

＜表 2.7.4.1.1-1＞

2.5.5.1　安全性成績の評価

本概括評価では，片頭痛患者を対象に実施した日韓試験 3 試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）及び国際共同治験を含む海外試験 5 試験（30049，30050，30051，LBR-101-021，LBR-101-022）の安全性成績を示した。健康成人を対象とした臨床薬理試験 7 試験での安全性成績は，2.7.4 及び 2.7.6 に示した。健康成人で，片頭痛患者と異なる安全性上の懸念は認められなかった。

本概括評価で示した安全性の解析対象例数を表 2.5.5.1-1 に示した。

片頭痛患者を対象とした日韓試験の結果は併合せず，各試験の安全性成績を示した。日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の安全性は，治験再開後の被験者を対象に評価した。日韓長期試験（406-102-00003）では，日本の施設で新規の CM 及び EM 患者を対象にフレマネズマブを投与した（以下，新規例）。当該試験には，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）を完了又は中止した被験者も免疫原性評価のみを目的として組入れたが，日韓長期試験ではこれらの継続例にはフレマネズマブを投与しなかった。したがって，日韓長期試験ではフレマネズマブを投与された新規例を安全性解析対象として評価し，継続例の結果は「2.5.5.4.2 重篤な有害事象」及び「2.5.5.8 免疫原性」でのみ示した。また，1 年投与例 100 例以上の日本人データを用いた長期投与時の安全性を検討するため，日韓長期試験の新規例のデータと，国際共同長期試験（30051）のうち日本の施設で登録された被験者でのフレマネズマブ投与開始後のデータ（先行試験を含む）を併合解析した（以下，日本人長期投与）。

片頭痛患者を対象とした国際共同治験を含む海外試験の成績は，欧州での審査で提出した「Integrated Summary of Safety」（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出，以下，ISS）から併合解析の結果を引用して示した。この ISS では，国際共同治験として実施した 3 試験（30049，30050，30051）及び米国で実施した 2 試験（LBR-101-021，LBR-101-022）の計 5 試験を対象とし，7 つのコホートに併合し解析を行った。プラセボ対照試験を併合したコホートのうち，CM 患者のみでの安全性成績（コホート 2）と EM 患者のみでの安全性成績（コホート 3）は，CM 患者と EM 患者を併せた安全性成績（コホート 1）と同様の傾向であった。したがって，片頭痛患者を対象としたプラセボ対照試験 4 試験（30049，30050，LBR-101-021，LBR-101-022）のデータを併合したコホート 1 の安全性成績を用いて，フレマネズマブ投与時の安全性をプラセボ投与時と比較検討した。さらに，国際共同長期試験（30051）を含む，片頭痛患者を対象とした試験 5 試験でフレマネズマブを投与された全被験者のデータを併合したコホート 4 の安全性成績を用いて，長期投与を含むフレマネズマブ投与時の安全性を評価した。ISS のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）で，5 試験のうち国際共同長期試験を除く 4 試験は治験を完了しており，国際共同長期試験でもデータカットオフ以降に新たな治験薬の投与はなかった。なお，本申請時には国際共同長期試験も完了しており，その最終試験成績から，長期投与による安全性に，コホート 4 と比較して新たな懸念は認められなかった（2.7.4，2.7.6.3.5 参照）。

表 2.5.5.1-1　　安全性の解析対象例数

試験略名/併合名 （試験番号）	安全性解析対象	
	フレマネズマブ群	プラセボ群
日韓試験		
日韓 CM 短期試験 （406-102-00001）	675/225 mg/1 ヵ月群:188 例 675 mg/3 ヵ月群:190 例	191 例
日韓 EM 短期試験 [a] （406-102-00002）	225 mg/1 ヵ月群:121 例 675 mg/3 ヵ月群:118 例	117 例
日韓長期試験 （406-102-00003）	225 mg/1 ヵ月群 [b]:25 例 675 mg/3 ヵ月群:25 例	−
日本人長期投与 （406-102-00003，30051 日本人併合）	225 mg/1 ヵ月群 [b]:111 例 675 mg/3 ヵ月群:115 例	−
国際共同治験を含む海外試験		
コホート 1 （LBR-101-021，LBR-101-022，30049，30050 併合）	225 mg/1 ヵ月群：386 例 675 mg/3 ヵ月群：667 例 675/225 mg/1 ヵ月群：467 例 675 mg/1 ヵ月群：96 例 900 mg/1 ヵ月群：86 例	861 例
コホート 4 （LBR-101-021，LBR-101-022，30049，30050，30051 フレマネズマブ投与例併合）	225 mg/1 ヵ月群：551 例 675 mg/3 ヵ月群：1086 例 675/225 mg/1 ヵ月群 [c]：712 例 675 mg/1 ヵ月群：96 例 900 mg/1 ヵ月群：86 例	−

[a] 治験再開後の例数。本概括評価では，治験再開後の被験者の安全性成績を評価した。治験中断前の被験者の安全性は 2.7.4 及び治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-02）に示した。

[b] CM 患者には初回のみ 675 mg，その後は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した。

[c] 30049 試験で 675/225 mg/1 ヵ月の投与を受け，30051 試験に継続した被験者は，675/225 mg/1 ヵ月群とした。

Notes: There were 48 patients from the 2 Phase 2b studies (Studies LBR-101-021 and LBR-101-022) who participated and received treatment in the Phase 3 long-term Study 30051. Some of these patients received a different dose in the Phase 2b studies compared with the dose they received in Study 30051. When summarized by dose, these patients were counted under each respective treatment group; however, when summarized in total, they were counted only once.

＜表 2.7.4.1.1-2，表 2.7.4.1.1-3＞

2.5.5.2　曝露状況及び人口統計学的特性

2.5.5.2.1　曝露状況

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，フレマネズマブを 1 回以上投与された被験者は日韓 CM 短期試験で 378 例（675/225 mg/1 ヵ月群 188 例，675 mg/3 ヵ月群 190 例），日韓 EM 短期試験で 239 例（225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 118 例），プラセボのみを投与された被験者は日韓 CM 短期試験で 191 例，日韓 EM 短期試験で 117 例であった。日韓長期試験（406-102-00003）でフレマネズマブを 1 回以上投与された被験者は 50 例（225 mg/1 ヵ月群 25 例，675 mg/3 ヵ月群 25 例），1 年投与を完了した治験完了例は 44 例であり，被験者あたりの最長曝露期間は 380 日であった。なお，日本人長期投与（406-102-00003，30051 日本人併合）でフレマネズマブを投与された被験者は 226 例，このうち 1 年以上の投与を完了した治験完了例は 153 例であり，被験者あたりの最長曝露期間は 455 日であった。

国際共同治験を含む海外試験の併合解析で，ISS のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）までにフレマネズマブを 1 回以上投与された被験者（コホート 4）は 2512 例，プラセボのみを投与された被験者（コホート 1 のプラセボ群）は 861 例であった。フレマネズマブを 1 回以上投与された被験者（コホート 4）のうち，1449 例が 12 ヵ月以上投与され，被験者あたりの最長曝露期間は 664 日であった（2.7.4.1.2.1，2.7.4.1.2.2 参照）。

2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験での人口統計学的特性及びその他の特性は，各試験の投与群間で大きく異ならなかった。

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，被験者の多くは女性（日韓 CM 短期試験 86.0%，日韓 EM 短期試験 84.6%，以下同順）であった。各試験の被験者の平均年齢はそれぞれ 42.8 歳及び 43.5 歳であり，いずれの試験でも 65 歳以上の被験者の割合は低かった（1.8%，2.5%）。治験実施国は日本の被験者の割合が高かった（83.9%，84.3%）。日韓長期試験（406-102-00003）の被験者（新規例）の性別及び年齢は日韓短期試験と類似していた。治験実施国は全例が日本であった。日本人長期投与（406-102-00003，30051 日本人併合）の人口統計学的特性及びその他の特性は，日韓長期試験と大きく異ならなかった。

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 で，被験者の多くは女性であり（フレマネズマブ群，プラセボ群で各 87%，以下同順），平均年齢は約 41 歳で，65 歳以上の被験者の割合は低かった（各 2%）。人種は白人の被験者の割合が高く（各 80%），治験実施地域は北米の被験者の割合が高かった（82%，81%）。治験実施地域が日本の被験者の割合はフレマネズマブ群，プラセボ群のいずれも 7%であった。コホート 4 の人口統計学的特性及びその他の特性は，コホート 1 と類似していた（2.7.4.1.3 参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

(1)　日韓試験

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）での有害事象の発現割合は，投与群間で大きく異ならなかった（日韓 CM 短期試験 675/225 mg/1 ヵ月群 61.7%，675 mg/3 ヵ月群 61.1%，プラセボ群 61.8%；日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群 57.0%，675 mg/3 ヵ月群 62.7%，プラセボ群 65.8%）。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

事象ごとにみると，発現割合が高かった主な有害事象は，両試験のいずれの群でも注射部位反応に関連する事象及び上咽頭炎であった。

日韓 CM 短期試験で，いずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した有害事象は，注射部位硬結（675/225 mg/1 ヵ月群 17.6%，675 mg/3 ヵ月群 12.1%，プラセボ群 12.6%，以下同順），上咽頭炎（16.0%，21.1%，18.8%），注射部位紅斑（15.4%，12.1%，11.0%），注射部位疼痛（7.4%，12.6%，8.9%），注射部位そう痒感（5.3%，1.6%，2.6%）であった。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群での発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かったのは，注射部位そう痒感であった。

日韓 EM 短期試験で，いずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した有害事象は，注

射部位紅斑（225 mg/1 ヵ月群 15.7%，675 mg/3 ヵ月群 11.9%，プラセボ群 12.8%，以下同順），注射部位硬結（14.9%，11.9%，10.3%），上咽頭炎（14.0%，12.7%，13.7%），注射部位疼痛（9.1%，13.6%，6.0%），注射部位そう痒感（5.8%，1.7%，0.0%），インフルエンザ（5.0%，1.7%，0.9%）であった。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群での発現割合がプラセボ群より 2 倍以上高かったのは，注射部位疼痛，注射部位そう痒感，インフルエンザであった。

注射部位反応関連有害事象について，詳細は 2.5.5.5.1 に記載した。

治験薬との関連性がある有害事象（副作用）の発現割合は，日韓 CM 短期試験では 675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%，675 mg/3 ヵ月群 32.1%，プラセボ群 28.3%，日韓 EM 短期試験では 225 mg/1 ヵ月群 26.4%，675 mg/3 ヵ月群 31.4%，プラセボ群 23.9%であった。発現割合が高かった副作用は，両試験のいずれの群でも注射部位反応に関連する事象であった。

日韓長期試験（406-102-00003）で，フレマネズマブ群 50 例での有害事象の発現割合は，90.0%（45 例）であった。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

事象ごとにみると，発現割合が高かった主な有害事象は上咽頭炎及び注射部位反応に関連する事象であった。フレマネズマブ群で 10%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎［64.0%（32 例）］，注射部位紅斑［24.0%（12 例）］，注射部位硬結［10.0%（5 例）］であった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群で 34.0%（17 例）であった。発現割合が高かった副作用は，注射部位反応に関連する事象であった。

日本人長期投与（406-102-00003，30051 日本人併合）のフレマネズマブ群での有害事象の発現割合は 92.9%であった。事象ごとにみると，発現割合が高かった主な有害事象は上咽頭炎及び注射部位反応に関連する事象であった。フレマネズマブ群で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎（55.8%），注射部位紅斑（22.1%），注射部位硬結（15.5%），注射部位疼痛（12.8%），注射部位そう痒感（9.3%），インフルエンザ（7.5%），胃腸炎（7.1%），背部痛（5.8%），齲歯（5.3%），気管支炎（5.3%）であった。

日韓短期試験，日韓長期試験，及び日本人長期投与のいずれでも，発現割合が高かった有害事象は主に上咽頭炎及び注射部位反応に関連する事象であり，フレマネズマブ投与群で比較的よくみられる有害事象の種類は，長期投与により変化しないと示唆される。

初回発現時期別にみると，日韓短期試験のフレマネズマブ各投与群で，1 ヵ月ごとの初回発現時期別の有害事象の発現割合は初回投与後 1～28 日に最も高かった。また，日本人長期投与のフレマネズマブ群で，3 ヵ月ごとの初回発現時期別の有害事象の発現割合は初回投与後 1～84 日に最も高く，85 日以降は低下した。曝露期間の増加に伴い発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

以上より，フレマネズマブの 1 年間の長期投与で，特に注意すべき安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1 参照）。

(2)　国際共同治験を含む海外試験

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 での有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群とプラセボ群とで大きく異ならなかった（フレマネズマブ群 65%，プラセボ群 59%）。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

発現割合が高かった主な有害事象は，フレマネズマブ群，プラセボ群のいずれも注射部位反応に関連する事象であり，フレマネズマブ群で 5%以上に発現した有害事象は，注射部位疼痛（フレマネズマブ群 24%，プラセボ群 22%，以下同順），注射部位硬結（17%，13%），注射部位紅斑（16%，12%）であった。注射部位反応に関連する有害事象に次いで発現割合が高かった有害事象は上気道感染及び上咽頭炎であり，発現割合はフレマネズマブ群とプラセボ群とで大きく異ならなかった（上気道感染及び上咽頭炎ともに各群 4%）。

コホート 1 のフレマネズマブ群での比較的よくみられる有害事象の発現プロファイルは，国際共同長期試験（30051）の結果を含むコホート 4 でも一貫しており，フレマネズマブの有害事象プロファイルは長期投与により変化しないと示唆される（2.7.4.2.1.1 参照）。

2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.1 死亡

日韓試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）で，死亡の報告はなかった。

国際共同治験を含む海外試験で死亡が 3 例（30049，30050，30051 で各 1 例）報告され，いずれも治験薬との関連性はないと判定された。3 例ともフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群であった。

国際共同 CM 短期試験（30049）の 1 例は，Day 69 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。国際共同 EM 短期試験（30050）の 1 例は，Day 110 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は死亡（MedDRA PT）であった。被験者はジフェンヒドラミンの企図的過量投与のために死亡した。国際共同長期試験（30051）の 1 例は，Day 603 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は脳血管発作及び頭蓋内動脈瘤であった。これら 3 例の死亡は，いずれも治験薬との関連性はないと判定され，類似性はなかったことから，フレマネズマブが死亡リスクを高める懸念はないと考えた（2.7.4.2.1.2 参照）。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で大きく異ならなかった。重篤な有害事象は日韓 CM 短期試験ではフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 1.6%（3 例），675 mg/3 ヵ月群 0.5%（1 例），プラセボ群 0.5%（1 例）に発現し，日韓 EM 短期試験ではいずれの投与群でも発現はなかった。

事象ごとにみると，日韓 CM 短期試験のいずれかのフレマネズマブ投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。フレマネズマブ各投与群で発現した重篤な有害事象は，675/225 mg/1 ヵ月群で腸出血，脳挫傷，喘息が各 1 例，675 mg/3 ヵ月群でインフルエンザが 1 例であった。このうち治験薬との関連性があると判定された事象はなく，いずれも回復又は軽快が確認された。重篤な有害事象の種類及び発現時期に偏りは認められなかった。なお，日韓短期試験でフレマネズマブを投与され日韓長期試験（406-102-00003）へ移行した被験者で，移行後に発現した重篤な有害事象は，片頭痛，自己免疫性肝炎，弾発指，浸潤性乳管癌，消化管間質性腫瘍が各 1 例であった。このうち，治験薬との関連性があると判定された事象は自己免疫性肝炎（症例報告書名：Exacerbation of autoimmune hepatitis）であった。浸潤性乳管癌は未回復で調査を終了し，そのほかの事象はいずれも回復又は軽快が確認された。

日韓長期試験の新規例でも重篤な有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ群で 4.0%（2 例）であった。発現した重篤な有害事象は，裂孔原性網膜剥離及びくも膜下出血が各 1 例であった。治験薬との関連性があると判定された事象はなく，くも膜下出血は未回復，裂孔原性網膜剥離は回復が確認された。日本人長期投与（406-102-00003，30051 日本人併合）のフレマネズマブ群で，重篤な有害事象の発現割合は 5.8%（13 例）であった。フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。肺腫瘤の 1 例を除き，治験薬との関連性があると判定された事象はなかった。また，日韓長期試験のくも膜下出血を除き，いずれも回復又は軽快が確認された。重篤な有害事象の種類及び発現時期に偏りは認められなかった。

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 での重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群間で大きく異ならなかった［フレマネズマブ群 1%（21 例），プラセボ群 2%（14 例）］。フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎で，2 例（1%未満）に発現した。重篤な有害事象に特定のパターンは認められなかった。コホート 4 でも重篤な有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ群 5%（129 例）であった。発現が最も多かった重篤な有害事象は肺炎，基底細胞癌，片頭痛，片頭痛発作重積で，各 4 例（1%未満）に発現した。重篤な有害事象に特定のパターンは認められず，多くの事象は各 1 例に発現した（2.7.4.2.1.3 参照）。

2.5.5.4.3　　投与中止に至った有害事象

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，投与群間で大きく異ならなかった。投与中止に至った有害事象は日韓 CM 短期試験ではいずれのフレマネズマブ投与群でも発現はなく，プラセボ群 1.0%（2 例）に発現し，日韓 EM 短期試験ではフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 0.8%（1 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0 例），プラセボ群 0.9%（1 例）に発現した。日韓 EM 短期試験の 225 mg/1 ヵ月群で発現した投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑であった。

日韓長期試験（406-102-00003）でも投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ群で 4.0%（2 例）であった。投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑及びくも膜下出血が各 1 例であった。日本人長期投与（406-102-00003，30051 日本人併合）のフレマネズマブ群で，投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.3%（3 例）であった。フレマネズマブ群で投与中止に至った有害事象は，日韓長期試験で発現したくも膜下出血を除き，注射部位反応に関連する事象であった。

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 での投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，投与群間で大きく異ならなかった［フレマネズマブ群 2%（35 例），プラセボ群 2%（14 例）］。フレマネズマブ群で最も多かった投与中止に至った有害事象は注射部位反応に関連する有害事象であり，注射部位紅斑 6 例（1%未満），次いで注射部位発疹 5 例（1%未満）であった。コホート 4 でも投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ群 4%（111 例）であった。コホート 4 で最も多かった投与中止に至った有害事象は，コホート 1 と同様に注射部位反応に関連する有害事象であり，注射部位紅斑 11 例（1%未満），次いで注射部位発疹 9 例（1%未満）であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.5.5.5　注目すべき有害事象

抗 CGRP モノクローナル抗体の class effect は特定されていない。フレマネズマブの生物学的性質，非臨床試験で認められた所見，低分子 CGRP 受容体拮抗薬の安全性プロファイルを考慮して，以下に着目した。

- 注射部位反応
- 中等度以上の眼科有害事象
- 薬物性肝障害
- アナフィラキシー及び重度の過敏性反応
- 心血管系有害事象

本項では日韓で実施したプラセボ対照試験である日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の結果を中心に考察した。

2.5.5.5.1　注射部位反応

本剤は注射剤であることから，注射部位反応を評価した。

治験責任医師等が注射部位反応と判断した事象を，注射部位反応関連有害事象として集計した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で注射部位反応関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群とで大きく異ならなかった（日韓 CM 短期試験 675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%，675 mg/3 ヵ月群 26.8%，プラセボ群 25.1%；日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群 25.6%，675 mg/3 ヵ月群 29.7%，プラセボ群 21.4%）。

事象ごとにみると，日韓 CM 短期試験のいずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した事象は，注射部位硬結（675/225 mg/1 ヵ月群 17.6%，675 mg/3 ヵ月群 12.1%，プラセボ群 12.6%，以下同順），注射部位紅斑（15.4%，12.1%，11.0%），注射部位疼痛（7.4%，12.6%，8.9%），注射部位そう痒感（5.3%，1.6%，2.6%）であった。日韓 EM 短期試験のいずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した事象は，注射部位紅斑（225 mg/1 ヵ月群 15.7%，675 mg/3 ヵ月群 11.9%，プラセボ群 12.8%，以下同順），注射部位硬結（14.9%，11.9%，10.3%），注射部位疼痛（9.1%，13.6%，6.0%），注射部位そう痒感（5.8%，1.7%，0.0%）であった。

両試験のフレマネズマブ各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は 1 例と少なく（日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑），回復が確認された（2.7.4.2.1.5(1)(a)参照）。

以上，日韓短期試験で注射部位反応は最もよくみられる有害事象であったが，フレマネズマブ各投与群での注射部位反応関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と大きく異ならなかった。発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象は 1 例であり，回復が確認された。さらに，国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 及びコホート 4 での注射部位反応関連有害事象からも，フレマネズマブ投与による安全性上の大きな問題は認められなかった（2.7.4.2.1.5(2)(a)参照）。

2.5.5.5.2　中等度以上の眼科有害事象

サルを用いた 3 ヵ月反復投与毒性試験で，軽度の毛様体周囲動脈炎症が認められたことから，

中等度以上の眼科有害事象を評価した。ただし，この所見は，同等の用量及び曝露量で週 1 回皮下投与したサルを用いた 6 ヵ月慢性毒性試験では再現性をもって確認できなかったことから，この所見とフレマネズマブ投与の関連性は明らかではないと考える。

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例で中等度の麦粒腫が発現し，治験実施計画書で緊急報告事象と規定された中等度以上の眼科有害事象と判断された。本事象は非重篤と判断され，回復が確認された。また，日韓長期試験（406-102-00003）のフレマネズマブ群の 1 例で中等度の裂孔原性網膜剥離が発現し，治験実施計画書で緊急報告事象と規定された中等度以上の眼科有害事象と判断された。本事象は重篤と判断され，回復が確認された。

また，日韓試験では MedDRA SOC「眼障害」に含まれる PT のうち重症度が中等度以上の有害事象を集計した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，MedDRA SOC「眼障害」に該当する中等度以上の有害事象の発現はなかった（2.7.4.2.1.5(1)(b)参照）。

以上，日韓短期試験のフレマネズマブ各投与群での中等度以上の眼科有害事象の発現は少なかった。さらに，国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 及びコホート 4 で緊急報告事象とされた中等度以上の眼科有害事象からも，フレマネズマブ投与による安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.2.1.5(2)(b)参照）。

2.5.5.5.3　薬物性肝障害

低分子 CGRP 受容体拮抗薬の安全性プロファイルから，薬物関連の肝酵素増加のリスクの可能性があることが示されているため [15,25]，薬物性肝障害を評価した。なお，モノクローナル抗体は主に蛋白異化経路で分解され消失するため，フレマネズマブによる薬物関連の肝酵素上昇のリスクは低いことが期待できる [15]。

日韓試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）及び国際共同治験を含む海外試験（コホート 1，4）で，Hy’s Law の基準に該当する肝障害はなかった。

日韓試験では，MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害」を薬物性肝障害関連有害事象と定義して集計した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で薬物性肝障害関連有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群とで大きく異ならなかった［日韓 CM 短期試験 675/225 mg/1 ヵ月群 0.5%（1 例），675 mg/3 ヵ月群 1.1%（2 例），プラセボ群 1.0%（2 例）；日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群 2.5%（3 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0 例），プラセボ群 1.7%（2 例）］。

事象ごとにみると，いずれかのフレマネズマブ投与群で 2 例以上に発現した事象は，日韓 CM 短期試験ではフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），日韓 EM 短期試験では 225 mg/1 ヵ月群の肝機能異常（2 例）であった。

両試験のフレマネズマブ各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5(1)(c)参照）。

以上，日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験で Hy’s Law の基準に該当する肝障害はなかった。また，日韓短期試験のフレマネズマブ各投与群での薬物性肝障害関連有害事象（MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害」）の発現割合は低く，プラセボ群と大きく異ならなかった。臨床検査値で，臨床的に意味のあるフレマネズマブ投与の影響は認められなかった（2.7.4.3 参照）。さらに，国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 及びコホート 4 で発現した薬物性肝障害が疑われ

る事象から，フレマネズマブ投与による安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.2.1.5(2)(c)参照）。

2.5.5.5.4　　アナフィラキシー及び重度の過敏性反応

フレマネズマブは抗体薬であり，蛋白質製剤は一般的に過敏反応を起こす可能性があることから，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応を評価した。

日韓試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）及び国際共同治験を含む海外試験（コホート 1，4）で，アナフィラキシー診断の臨床基準[26]に合致した事象はなかった。

日韓試験で，薬物過敏症の発現はなかった。さらに，MedDRA SMQ「過敏症」をアナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象と定義して集計した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）でのアナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象の発現割合は，日韓 CM 短期試験のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，日韓 EM 短期試験の 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群での発現割合がプラセボ群より高い傾向が認められた［日韓 CM 短期試験 675/225 mg/1 ヵ月群 7.4%（14 例），675 mg/3 ヵ月群 5.3%（10 例），プラセボ群 3.1%（6 例）；日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群 9.9%（12 例），675 mg/3 ヵ月群 3.4%（4 例），プラセボ群 1.7%（2 例）］。

事象ごとにみると，いずれかのフレマネズマブ投与群で 2 例以上に発現した事象は，日韓 CM 短期試験ではフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群の喘息，湿疹（各 2 例），675 mg/3 ヵ月群の喘息（4 例），日韓 EM 短期試験では 225 mg/1 ヵ月群の湿疹（3 例），注射部位発疹，アレルギー性鼻炎（各 2 例）であった。

両試験のフレマネズマブ各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であった。日韓 CM 短期試験の 675/225 mg/1 ヵ月群で発現した中等度の喘息（症例報告書名：asthma aggravated）1 例は重篤と判断され，回復が確認された。投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5(1)(d)参照）。

以上，日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験でアナフィラキシー診断の臨床基準[26]に合致した事象はなかった。日韓試験では薬物過敏症の発現もなかった。日韓短期試験のフレマネズマブ各投与群でのアナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象（MedDRA SMQ「過敏症」）の発現割合が，プラセボ群より高い傾向が認められたが，フレマネズマブ各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な事象は 1 例であり，回復が確認された。投与中止に至った事象はなかった。さらに，国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 及びコホート 4 で発現した薬物過敏症から，フレマネズマブ投与による安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.2.1.5(2)(d)参照）。

また，ADA の評価から，フレマネズマブ投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は低く，これらの被験者でアナフィラキシーなど ADA 又は中和抗体産生に関連すると考えられる有害事象の発現はなかった（2.5.5.8 参照）。

2.5.5.5.5　　心血管系有害事象

CGRP は血管拡張作用を持ち，フレマネズマブが 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られたため，心血管系の有害事象を評価した。なお，非臨床試験の結果から，フレマネズマブの心血管系に関する懸念は認められなかった。

日韓試験では，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」，及び SOC「血管障害」を心血管系有害事象と定義して集計した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）での心血管系有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群とで大きく異ならなかった［日韓 CM 短期試験 675/225 mg/1 ヵ月群 3.7%（7 例），675 mg/3 ヵ月群 2.6%（5 例），プラセボ群 2.1%（4 例）；日韓 EM 短期試験 225 mg/1 ヵ月群 1.7%（2 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0 例），プラセボ群 2.6%（3 例）］。

事象ごとにみると，いずれかのフレマネズマブ投与群で 2 例以上に発現した事象は，日韓 CM 短期試験ではフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群の動悸，失神（各 2 例），675 mg/3 ヵ月群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血圧上昇（各 2 例）であり，日韓 EM 短期試験では認められなかった。

両試験のフレマネズマブ各投与群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度であり，重篤な事象，投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5(1)(e)参照）。

以上，日韓短期試験のフレマネズマブ各投与群での心血管系有害事象の発現割合は低く，プラセボ群と大きく異ならなかった。また，心電図及びバイタルサインで，臨床的に意味のあるフレマネズマブ投与の影響は認められなかった（2.5.5.7 参照）。さらに，国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 及びコホート 4 で発現した心血管系に関連する有害事象から，フレマネズマブ投与による安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.2.1.5(2)(e)参照）。

2.5.5.6　臨床検査

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験で，各臨床検査項目のベースラインからの変化はいずれの投与群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合はフレマネズマブ各投与群でプラセボ群と大きく異ならず，安全性上の懸念はないと考えた（2.7.4.3 参照）。

2.5.5.7　バイタルサイン，体重，心電図，eC-SSRS

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験で，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，呼吸数），体重，心電図パラメータのベースラインからの変化はいずれの投与群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合及び QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を踏まえても，安全性上の懸念はないと考えた（2.7.4.4.1，2.7.4.4.2 参照）。eC-SSRS を用いた自殺念慮又は自殺行動の評価で陽性スコアが認められた被験者の割合に，フレマネズマブ各投与群で，臨床的に意味のあるプラセボ群との差は認められなかった（2.7.4.4.4 参照）。

2.5.5.8　免疫原性

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験のフレマネズマブ投与例で，免疫原性を評価した。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）で，フレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は日韓 CM 短期試験 1.1%（4/377 例），日韓 EM 短期試験 1.3%（3/239 例）であり，このうち中和抗体が認められたのはそれぞれ 2 例及び 1 例であった。日韓長期試験

（406-102-00003，日韓短期試験からの継続例を含む）で投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は 2.4%（14/587 例）であり，このうち中和抗体が認められたのは 12 例であった。国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 で，投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は 0.4%（6/1701 例）であり，このうち中和抗体が認められたのは 1 例であった。国際共同長期試験（30051）の最終試験成績で投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は 2.3%（43/1888 例）であり，このうち中和抗体が認められたのは 18 例であった。

以上，日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験でフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は低かった。また，投与に関連する ADA 反応が認められた被験者で，アナフィラキシーなど ADA 又は中和抗体産生に関連すると考えられる有害事象は認められず，治療効果への明らかな影響も認められなかった（2.7.4.4.3 参照）。

2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1　内因性要因及び外因性要因

以下の内因性要因及び外因性要因に関して，サブグループ解析により有害事象発現への影響を検討した。

- 内因性要因：年齢（65 歳未満，65 歳以上），性別，人種（国際共同治験を含む海外試験のみ：白人，黒人，アジア人，その他），ベースライン後の ADA 発現（国際共同治験を含む海外試験のみ：有無），ベースライン後の中和抗体発現（国際共同治験を含む海外試験のみ：有無）
- 外因性要因：ベースライン時の片頭痛予防薬使用（有無），地域（日韓試験：日本，韓国；国際共同治験を含む海外試験：北米，欧州，日本）

サブグループ間で例数に偏りが認められ結果の解釈に限界があるものの，これらの内因性要因及び外因性要因がフレマネズマブ投与による有害事象発現に影響を及ぼすことを示唆する一貫した結果は認められず，フレマネズマブの安全性に影響を及ぼさないと考える（2.7.4.5.1，2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.9.2　妊婦及び授乳時の使用

非臨床試験では，フレマネズマブの生殖及び発生毒性に関するピボタル試験が，ラット及びウサギを用いて実施されている。さらに，ピボタル毒性試験でげっ歯動物及びヒト以外の霊長類を用いて試験したところ，生殖器官に異常は認められなかった。

本申請に際し，妊婦及び授乳中の女性を対象とする臨床試験は実施していない。また，すべての臨床試験で妊婦，授乳中の女性，妊娠している可能性のある女性は対象から除外し，臨床試験に参加中の被験者は適切な避妊を実施することとした。

日韓試験では，フレマネズマブが投与された被験者で 1 例の妊娠が報告された。また，欧州での審査で提出した ISS に含まれる試験では，データカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）までに，フレマネズマブ投与例で 12 例の妊娠が報告された。さらに，国際共同長期試験（30051）の最終試験成績では，データカットオフ時点以降に，フレマネズマブ投与群で 3 例の新たな妊娠が報告された。これらの妊娠例から，フレマネズマブに関連する安全性上の問題は認められていない

（2.7.4.5.4 参照）。

2.5.5.9.3　　薬物相互作用

フレマネズマブの薬物相互作用を検討する臨床試験は実施していない。フレマネズマブは，一般的な抗体と同様，主に蛋白異化経路で分解され，消失すると考えられる。したがって，ヒトで直接的な薬物代謝酵素との相互作用が起こる可能性や，薬物代謝酵素に影響を与える可能性は低いと考えられる[18]。なお，フレマネズマブは炎症性サイトカインの顕著な遊離を誘発せず，間接的に薬物代謝酵素に影響する可能性も低いと考えられた。

母集団薬物動態解析での検討の結果，併用薬はフレマネズマブの薬物動態に影響を与えないことが示された（2.5.3.1.8.1 参照）。また，片頭痛予防薬の使用は，有害事象の発現に影響を及ぼさなかった（2.5.5.9.1 参照）。

2.5.5.9.4　　過量投与

現在までに報告されている非臨床試験で投与したフレマネズマブの最高用量は，カニクイザルへの 300 mg/kg 皮下投与の最長 6 ヵ月間投与であり，用量を制限する副作用は認められなかった。

健康成人に投与した最高用量は 2000 mg の 1 時間静脈内単回投与であり，用量制限毒性は認められなかった。片頭痛患者に投与した最高用量は，CM 患者では第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）での 900 mg/1 ヵ月，EM 患者では第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）での 675 mg/1 ヵ月であり，いずれも安全性に関する懸念は認められなかった。

フレマネズマブの過量投与に対する特異的な解毒薬はない。過量投与の場合には，有害事象の徴候及び症状について患者をモニタリングし，適切な対症療法を行うことが推奨される（2.7.4.5.5 参照）。

2.5.5.10　製造販売後の使用経験

フレマネズマブの最初の承認は，2018 年 9 月 14 日（国際誕生日）に，成人の片頭痛の予防的治療を適応として米国で取得された。市販後（集積期間：国際誕生日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のフレマネズマブの累計曝露量は 104430 人・年と推定された。この期間に報告された重篤な副作用は，自発報告では 336 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では 28 件であった。報告が最も多かった事象は，自発報告では過敏症，呼吸困難が各 7 件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では悪心，嘔吐，呼吸困難が各 2 件であった（2.7.4.6 参照）。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

片頭痛は，悪心，嘔吐，光過敏，音過敏などの随伴症状を伴う頭痛発作の反復を特徴とする。多くの場合，頭痛は片側性で，程度は中等度～高度，拍動性であり，体を動かすと悪化する[3]。また，片頭痛発作は職場，学校，自宅での活動に支障をきたすことが多い[4,5,6]。さらに，片頭痛の有病率は，働き盛りの年齢層で高いため，患者のみならず家族や社会への影響が大きい。Global Burden of Disease Survey 2016 によると，片頭痛は世界的にみて，日常生活に支障をきたす原因の第 2 番目として位置づけられており，15～49 歳に限れば第 1 番目の原因となっている[9]。

2.5.6.1.2　現行の治療

国内で，片頭痛の予防療法に保険適応上使用できる薬剤は，β 遮断薬のプロプラノロール，抗てんかん薬のバルプロ酸，Ca 拮抗薬のロメリジンとベラパミル，抗うつ薬のアミトリプチリンである（ベラパミルとアミトリプチリンは保険診療での片頭痛に対する適応外使用が認められている）。しかしながら，これら薬剤には，1 日 2～3 回の投与や煩雑な漸増投与が必要なため，服薬コンプライアンスが低下する可能性がある。また，片頭痛は 20～40 歳代の女性に多い疾患であるが，片頭痛の予防薬の中には催奇形性を示す可能性がある薬剤もあり（表 2.5.1.2-1 参照），妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とされている。以上のことから，片頭痛の予防療法に対しては，高い服薬コンプライアンスが期待でき，かつ安全に投与できる有効な片頭痛の予防薬の上市が期待されている。

2.5.6.2　ベネフィット

片頭痛予防療法の目標（2.5.1.2 参照）を鑑み，プラセボ対照二重盲検試験である日韓 CM 及び EM 短期試験及び日本を含む国際共同 CM 及び EM 短期試験の成績からフレマネズマブの主要なベネフィットを以下の 4 つの項目とした。

(1)　片頭痛日数の減少

フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月 1 回投与（CM 患者では初回のみ 675 mg）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与は，CM 患者及び EM 患者の片頭痛日数をプラセボと比較して有意に減少させた。フレマネズマブの片頭痛日数減少効果は，初回投与 1 週後から認められた。また，フレマネズマブ群では，片頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合はプラセボと比較して高かった。さらに，フレマネズマブは，片頭痛の随伴症状である悪心，嘔吐，光過敏，及び音過敏も軽減させた。

(2)　中等度以上の頭痛日数の減少

フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月 1 回投与（初回のみ 675 mg）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与は，CM 患者の中等度以上の頭痛日数をプラセボと比較して有意に減少させた。フレマネズマブの中等度以上の頭痛日数減少効果は，初回投与 1 週後から認められた。また，フレマネズマブ群では，

中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合はプラセボと比較して高かった。

(3) 急性期頭痛治療薬の使用日数の減少

フレマネズマブは，急性期頭痛治療薬の使用日数をプラセボと比較して減少させた。

(4) QOL の改善

フレマネズマブは，プラセボと比較して CM 患者及び EM 患者の支障度スコアを減少させ，QOL の改善が示唆された。

(5) 主要なベネフィットのまとめ

フレマネズマブはプラセボと比較して，片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数を有意に減少させた。また，急性期頭痛治療薬の使用日数も減少させ，患者の QOL も改善した。これらの結果は，日韓短期試験及び国際共同短期試験の成績間で類似していた。なお，長期投与試験成績では，最長 15 ヵ月の投与でも効果の減弱はみられておらず，安全性にも問題はなかった。フレマネズマブは片頭痛の主な治療目標を達成すると考え，片頭痛の予防薬としてのベネフィットがあると考えた。

2.5.6.3 リスク

フレマネズマブの投与によって理論的又は生物学的に起こる可能性がある反応，非臨床試験でみられた所見（再現性をもって確認されていない），及び低分子 CGRP 受容体拮抗薬の開発中にみられた所見を元に設定した下記の項目を，フレマネズマブの CM 又は EM 患者を対象とした日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験（コホート 1 及び 4，2.5.5.1 参照）の結果を用いて検討し，フレマネズマブの主要なリスクを特定することにした。その結果，フレマネズマブの安全性と忍容性に影響を与えるシグナルはみとめられなかった。

- 注射部位反応

  フレマネズマブの臨床試験で最もよく報告される有害事象であるため

- 薬物性肝障害

  低分子 CGRP 受容体拮抗薬の安全性プロファイルから，薬物性肝障害がリスクになる可能性があることが示されている [25]。肝酵素による肝代謝は抗体薬の消失に直接関与していないと考えられることから，フレマネズマブが薬物性肝障害を引き起こす可能性は低いが，予防的措置の必要性を検討するため

- 心血管系有害事象

  CGRP は強力な血管拡張作用を示すことが知られていることから，フレマネズマブが CGRP を阻害すると，理論的に血管収縮性の有害事象が発現する可能性があるため

- アナフィラキシー及び重度の過敏性反応

  フレマネズマブが抗体薬であるため

- ADA の発現

  フレマネズマブが抗体薬であるため

- 中等度以上の眼科有害事象

  サルを用いた 3 ヵ月反復投与毒性試験の所見として軽度な毛様体周囲動脈炎症が認められたため。ただし，この所見は，同等の用量及びより高い曝露量で週 1 回皮下投与したサルを用いた 6 ヵ月慢性毒性試験では再現性をもって確認できていない。

(1) 注射部位反応

日韓試験でよくみられた有害事象は注射部位反応関連有害事象であった。日韓 CM 及び EM 短期試験でフレマネズマブ群の 5%以上に発現した注射部位反応関連有害事象は，注射部位疼痛（CM 試験：フレマネズマブ群 10.1%，プラセボ群 8.9%，EM 試験：フレマネズマブ群 11.3%，プラセボ群 6.0%，以下同順），注射部位硬結（CM 試験：14.8%，12.6%，EM 試験：13.4%，10.3%），注射部位紅斑（CM 試験：13.8%，11.0%，EM 試験：13.8%，12.8%）であった（2.7.4.2.1.5 (1) (a)参照）。

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1（プラセボ対照試験）及びコホート 4 でよくみられた有害事象は注射部位反応関連有害事象であった。コホート 1 でフレマネズマブ群の 5%以上に発現した注射部位反応関連有害事象は，注射部位疼痛（フレマネズマブ群 24%，プラセボ群 22%），注射部位硬結（それぞれ 17%，13%），注射部位紅斑（それぞれ 16%，12%）であった（2.7.4.2.1.5 (2) (a)参照）。これらの事象の多くは治験薬の投与中止で改善した。

また，日韓短期試験と国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 で発現した注射部位反応関連有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはなかった。

(2) 薬物性肝障害

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験の薬物性肝障害を精査したところ（2.5.5.5.3 参照），薬物性肝障害に関する安全性上の問題は認められず，Hy's law の基準に該当する事象もなかった。

(3) 心血管系有害事象

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験の心血管系有害事象を精査したところ（2.5.5.5.5 参照），プラセボ群に比べフレマネズマブ群で心血管系有害事象が増加することはなかった。また，フレマネズマブが血圧や心拍数に臨床的に意味のある影響を及ぼさないという結果も踏まえ，フレマネズマブは，試験の対象となった患者集団の心血管系有害事象の発現リスクを増加させることはないと考えられた。

(4) アナフィラキシー及び重度の過敏性反応

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験のアナフィラキシー及び重度の過敏性反応を精査したところ（2.5.5.5.4 参照），アナフィラキシー及び重度の過敏性反応は発現しなかったが，これらの事象はフレマネズマブの潜在的リスクと考えた。

(5) ADA の発現

日韓短期試験で，フレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は，日韓 CM 試験で 1.1%（4/377 例），EM 試験で 1.3%（3/239 例）と低かった。日韓長期試験（日

韓短期試験からの継続例を含む）でも，2.4%（14/587 例）と低かった（2.7.4.4.3.1 参照）。

国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 で（プラセボ対照試験），フレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められた被験者の割合は 0.4%（6/1701 例）と低かった。国際共同長期試験でも，ADA 反応が認められた被験者の割合は 2.3%（43/1888 例）と低く（2.7.4.4.3.2 参照），日韓短期及び長期試験の結果と同様であった。

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験ともに，ADA 陽性患者でもフレマネズマブの安全性と有効性は影響を受けなかった。以上から，フレマネズマブの ADA 発現によるリスクは低いと考える。

(6)　中等度以上の眼科有害事象

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験の中等度以上の眼科有害事象を精査したところ（2.5.5.5.2 参照），フレマネズマブが中等度以上の眼科有害事象の発現リスクを増加させることはなかった。

(7)　主要なリスクのまとめ

以上から，フレマネズマブの主要なリスクは注射部位反応と考えた。しかし，フレマネズマブ群の注射部位反応に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。また，重篤な事象はなく，多くが軽度から中等度で，投与中止で回復した。また，注射部位反応で投与を中止した患者も少なかったことから，注射部位反応が生じるリスクは許容できると考える。なお，アナフィラキシー及び重度な過敏症は，臨床試験では発現しなかったものの，発現すると重大なリスクに繋がるおそれがあるため，添付文書で注意喚起する。フレマネズマブのリスクは許容できるもので，フレマネズマブの安全性プロファイルは良好であると考える。

(8)　フレマネズマブのリスクに対する不確実性

＜妊婦への投与＞

妊婦のフレマネズマブ使用に関するデータは限られている。前臨床試験結果からは，生殖毒性に関する直接的及び間接的な有害作用は認められていない。しかし，予防措置として，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとする。

＜授乳婦への投与＞

フレマネズマブがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。乳児へのリスクは否定できない。授乳中にフレマネズマブ投与を継続するかどうかについては，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こととする。

2.5.6.4　　ベネフィット・リスク評価

日韓試験及び国際共同治験の結果から，フレマネズマブを 1 ヵ月又は 3 ヵ月に 1 回投与すると，片頭痛日数と中等度以上の頭痛日数の減少，急性期頭痛治療薬の使用日数の減少，患者の QOL の改善が認められ，フレマネズマブは片頭痛予防薬として高いベネフィットを有していた。一方，フレマネズマブの主要なリスクである注射部位反応は許容できるもので，安全に使用できると考える。なお，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応は臨床試験では発現しなかったが，発疹，

そう痒症，薬物過敏症，蕁麻疹を含む過敏反応に対する注意喚起を添付文書に記載する。

以上，フレマネズマブのベネフィットはリスクを上回ると判断した。フレマネズマブは，新しい作用機序をもつ片頭痛予防薬で，高い服薬コンプライアンスが期待でき，安全に使用できる有効な片頭痛予防薬として，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。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.7　参考文献

1 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Migraine Information Page. Available at: https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Migraine-Information-Page Last updated December 31, 2019. Accessed March 2, 2020.（資料番号 5.4-01）

2 Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17 :15-22.（資料番号 5.4-02）

3 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).（資料番号 5.4-03）

4 D'Amico D, Tepper SJ. Prophylaxis of migraine: General principles and patient acceptance. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:1155-67.（資料番号 5.4-04）

5 Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: Data from the American Migraine Study II. Headache. 2001;41:646-57.（資料番号 5.4-05）

6 Lipton RB, Bigal, ME, Diamond et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-49.（資料番号 5.4-06）

7 Buse DC, Manack AN, Fanning KM, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American migraine prevalence and prevention study. Headache. 2012;52:1456-70.（資料番号 5.4-07）

8 Roncolato M, Fabbri L, Recchia G, et al. An epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. Eur Neurol. 2000;43:102–6.（資料番号 5.4-08）

9 Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice?. J Headache Pain. 2018;19(1):17.（資料番号 5.4-09）

10 Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache. 2015;55:103-22.（資料番号 5.4-10）

11 日本神経学会・日本頭痛学会慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会．慢性頭痛の診療ガイドライン 2013．医学書院；2013．（資料番号 5.4-11）

12 柴田 護．片頭痛治療のすべて－病態から見た新しい治療のへの展望．神経治療．2018；35：313-18．（資料番号 5.4-12）

13 Silberstein SD, Edvinsson L. Is CGRP a marker for chronic migraine?. Neurology. 2013;81:1184-5.（資料番号 5.4-13）

14 Melo-carrillo A, Noseda R, Nir RR, et al. Selective Inhibition of Trigeminovascular Neurons by Fremanezumab: A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody. J Neurosci. 2017;37(30):7149-7163.（資料番号 5.4-14）

15 Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017;6(6):534-47.（資料番号 5.4-15）

16 Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Pharm Sci 2004;93(11):2645–68.（資料番号 5.4-16）

17 Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Food and Drug Administration (FDA); 2010.（資料番号 5.4-17）

[18] Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11:81-8.（資料番号 5.4-18）

[19] Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(4):434-8.（資料番号 5.4-19）

[20] Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, Feldman HS, Gintant GA, Harmer AR, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. J Pharmacol Toxicol Methods. 2008;58(2):72-6.（資料番号 5.4-20）

[21] 「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について（事務連絡 平成 29 年 5 月 23 日）（資料番号 5.4-21）

[22] Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology. Neurology. 2000;55:754-62.（資料番号 5.4-22）

[23] Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, Limmroth V, Lipton RB, Pascual J, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia. 2008;28:484-95.（資料番号 5.4-23）

[24] Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener HC, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012;32(1):6-38.（資料番号 5.4-24）

[25] 根来 清．トリプタンおよび CGRP 受容体アンタゴニスト．臨床神経．2012；52：971-2.（資料番号 5.4-25）

[26] Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.（資料番号 5.4-26）