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）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 7

2.7.3.1 背景及び概観 7

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 7

2.7.3.1.2 評価試験の概略 8

2.7.3.1.2.1 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002） 8

2.7.3.1.2.2 国際共同短期試験（30049，30050） 15

2.7.3.1.2.3 日韓長期試験（406-102-00003） 16

2.7.3.1.2.4 国際共同長期試験（30051） 19

2.7.3.1.3 参考試験の概略 22

2.7.3.1.3.1 第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021） 22

2.7.3.1.3.2 第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022） 22

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23

2.7.3.2.1 評価試験 23

2.7.3.2.1.1 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002） 23

2.7.3.2.1.2 国際共同短期試験（30049，30050） 24

2.7.3.2.1.3 日韓長期試験（406-102-00003） 26

2.7.3.2.1.4 国際共同長期試験（30051） 26

2.7.3.2.2 参考試験 27

2.7.3.2.2.1 第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021） 27

2.7.3.2.2.2 第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022） 27

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29

2.7.3.3.1 試験対象集団 29

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 29

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 33

2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露 41

2.7.3.3.1.4 まとめ 41

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 41

2.7.3.3.2.1 日韓試験と国際共同試験の結果の比較 41

2.7.3.3.2.2 片頭痛日数 42

2.7.3.3.2.3 頭痛日数 53

2.7.3.3.2.4 他の薬剤の使用状況.....60
2.7.3.3.2.5 QOL.....72
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....79
2.7.3.3.3.1 年齢.....79
2.7.3.3.3.2 性別.....82
2.7.3.3.3.3 人種.....84
2.7.3.3.3.4 国別.....84
2.7.3.3.3.5 片頭痛予防薬の併用の有無.....87
2.7.3.3.3.6 まとめ.....88
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....89
2.7.3.4.1 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の用法及び用量設定の根拠.....89
2.7.3.4.2 推奨用法・用量に関するデータ.....89
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性.....92
2.7.3.5.1 被験者の内訳及び曝露.....92
2.7.3.5.2 国際共同長期試験のデータ提示.....92
2.7.3.5.3 長期投与の結果.....93
2.7.3.5.3.1 片頭痛日数.....93
2.7.3.5.3.2 中等度以上の頭痛日数.....95
2.7.3.6 付録.....97
2.7.3.6.1 付録表.....97
2.7.3.6.2 用法・用量に関する追加検討.....130
2.7.3.6.2.1 1 ヵ月に 1 回投与する方法において，初回用量のみフレマネズマブ 675 mg の loading dose を設定する必要性について.....130
2.7.3.6.2.2 1 ヵ月に 1 回投与する方法で，投与開始後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目にフレマネズマブ 225 mg を投与することが有効性に与える影響について.....145
2.7.3.6.2.3 推奨用法・用量について.....146
2.7.3.7 参考文献.....150

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
BMI	Body mass index　肥満指数
CI	Confidence interval　信頼区間
CM	Chronic migraine　慢性片頭痛
EM	Episodic migraine　反復性片頭痛
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
EOT	End-of-treatment (visit)　投与終了時（来院）
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
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders，3rd edition
IHS	International Headache Society　国際頭痛学会
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
LS	Least squares　最小二乗
Max, max	Maximum　最大値
MIDAS	Migraine Disability Assessment
Min, min	Minimum　最小値
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
MSQOL	Migraine-Specific Quality of Life
NR	Nonrollover patients
PBO, PLC	Placebo　プラセボ
PGIC	Patient Global Impression of Change
PHQ-2	2-Item Patient Health Questionnaire
PHQ-9	9-Item Patient Health Questionnaire
PP	Per protocol　治験実施計画書に適合した
QOL	Quality of life　生活の質
RS	Randomized set　無作為割付けされた集団
SC, sc	Subcutaneous　皮下の
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
TEV-48125	Fremanezumab　フレマネズマブ

USA	United States of America
V	Visit
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment

本概要では，2.7.6 に記載した試験略名及び試験番号を以下のように言い換えて記載した。

評価/参考資料番号	2.7.6 に記載の試験略名及び試験番号	本概要に記載の試験略名及び試験番号
評価資料 5.3.5.1-01	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日韓国際共同：406-102-00001）	日韓 CM 短期試験（406-102-00001）
評価資料 5.3.5.1-02	反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日韓国際共同：406-102-00002）	日韓 EM 短期試験（406-102-00002）
評価資料 5.3.5.2-01	片頭痛患者を対象とした長期試験（投与症例は日本人：406-102-00003）	日韓長期試験（406-102-00003）
評価資料 5.3.5.1-03	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30049）	国際共同 CM 短期試験（30049）
評価資料 5.3.5.1-04	反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30050）	国際共同 EM 短期試験（30050）
評価資料 5.3.5.1-05	片頭痛患者を対象とした二重盲検長期試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30051）	国際共同長期試験（30051）
参考資料 5.3.5.1-06	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LBR-101-021）	第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）
参考資料 5.3.5.1-07	高頻度の反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LBR-101-022）	第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

本剤の有効性を評価した試験は国内外で 8 試験あり，これらの試験概要を表 2.7.3.1.1-1 に示した。有効性の評価資料は，日本及び韓国で実施した 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）の 3 試験，並びに国際共同治験として実施した CM 患者を対象とした国際共同 CM 短期試験（30049），EM 患者を対象とした国際共同 EM 短期試験（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（30051）の 3 試験，計 6 試験とした。海外で実施した CM 患者を対象とした第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び高頻度の EM 患者を対象とした第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の 2 試験は，参考資料とした。

なお，日韓 EM 短期試験はコホート 1 及びコホート 2 で構成されたが，有効性の解析対象はコホート 2 のみとしたことから，本概要ではコホート 2 について記載した。また，国際共同治験として実施した 3 試験については，EMA による審査で提出したデータ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出）を用いることとし，国際共同長期試験は主としてデータカットオフ（2018 年 5 月 30 日）時点の結果で記載した。

有効性評価試験の試験一覧を表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.1.1-1　有効性評価試験の試験概要

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	慢性片頭痛患者	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	反復性片頭痛患者	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	慢性片頭痛患者 反復性片頭痛患者	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/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 5.3.5.1-03	慢性片頭痛患者	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	反復性片頭痛患者	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
評価資料 5.3.5.1-05	慢性片頭痛患者 反復性片頭痛患者	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
参考資料 5.3.5.1-06	慢性片頭痛患者	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	675/225 mg/1 ヵ月：87 例, 900 mg/1 ヵ月：85 例, プラセボ：89 例
参考資料 5.3.5.1-07	高頻度の反復性片頭痛患者	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	225 mg/1 ヵ月：95 例, 675 mg/1 ヵ月：96 例, プラセボ：104 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。

2.7.3.1.2　評価試験の概略

本項では有効性の評価資料である，日韓 CM 短期試験（406-102-00001），日韓 EM 短期試験（406-102-00002），日韓長期試験（406-102-00003），国際共同 CM 短期試験（30049），国際共同 EM 短期試験（30050）及び国際共同長期試験（30051）の試験の概略を記載した。日韓で実施した 3 試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003）はそれぞれ，国際共同治験として実施した 3 試験（30049，30050，30051）と類似したデザインであった。

2.7.3.1.2.1　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

(1)　試験デザイン

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）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あった。投与群は日韓 CM 短期試験（406-102-00001）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）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，日韓短期試験で用いた用法及び用量の根拠は「2.7.3.4.1 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の用法及び用量設定の根拠」に記載した。

治験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-1 及び図 2.7.3.1.2-2 に示した。

いずれの試験も 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。二重盲検治療期の 12 週間は 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[1]で推奨されている期間とした。

両試験ともに被験者を 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）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）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。

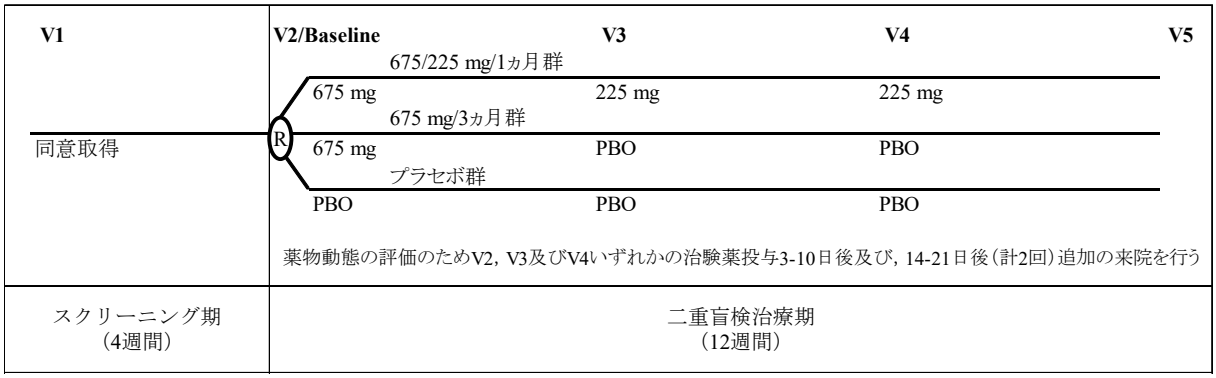


図 2.7.3.1.2-1　　日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の治験デザインの概略

PBO：プラセボ，R：割付け
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 9.1-1 より作成＞

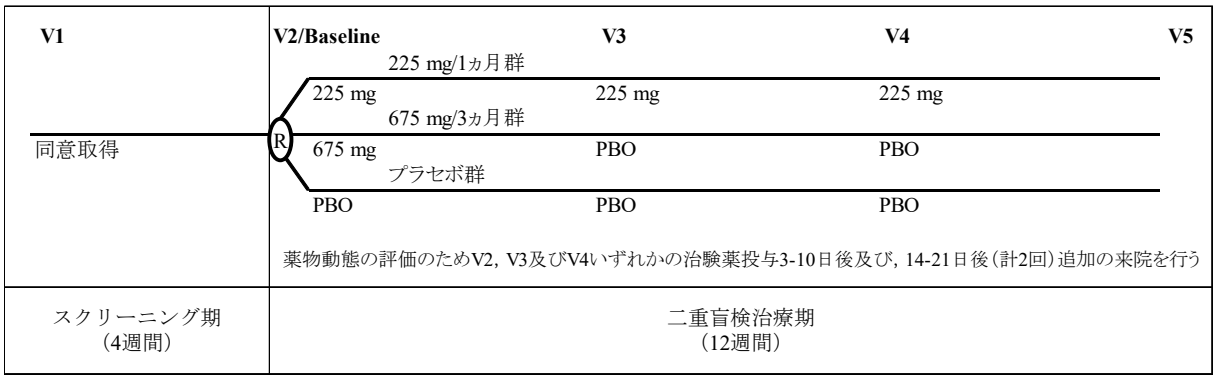


図 2.7.3.1.2-2　　日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の治験デザインの概略

PBO：プラセボ，R：割付け
＜資料番号 5.3.5.1-02：図 9.1-1 より作成＞

(2) 対象患者

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）では，同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[2]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，次の CM の基準をすべて満たす，18 歳以上 70 歳以下の男女を対象とした。

- 頭痛が 15 日以上ある。
- 以下の基準のうちいずれかを満たす日が 8 日以上ある。
  - ICHD-3 beta 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D
  - ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C
  - 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）
  - 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。

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では，同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[2]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，次の EM の基準をすべて満たす，18 歳以上 70 歳以下の男女を対象とした。

- 頭痛が 6 日以上 14 日以下である。
- 以下の基準のうちいずれかを満たす日が 4 日以上ある。
  - ICHD-3 beta 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D
  - ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C
  - 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）
  - 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。

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[3,4]によると，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おり，日韓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られたことから，いずれの試験でも特定の片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.1-21，表 2.7.6.3.2-19 参照）を，1 剤のみ引き続き併用することを許容した。ただし，用法及び用量が同意取得前 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。

(3) 有効性評価項目

有効性評価項目のデータはすべて電子的に収集した。頭痛に関する有効性評価項目は，電子頭

痛ダイアリーを用いて収集した頭痛変数から求めた。全般的な機能評価や身体評価などは電子患者報告アウトカムを用いて収集した。頭痛に関連する有効性評価項目のベースライン値は，スクリーニング期に収集したすべてのデータを用いて算出した。1 ヵ月あたりの変化量を算出する場合のベースライン値は実際の評価日数あたりの回数を 28 日間あたりの回数に換算し，1 週あたりの変化量を算出する場合のベースライン値は実際の評価日数あたりの回数を 7 日間あたりの回数に換算した。全般的な機能評価や身体評価に関する評価項目では，治験薬初回投与前の最終評価時の値をベースライン値とした。

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）又は日韓 EM 短期試験（406-102-00002）で主要評価項目又は副次的評価項目として設定した評価項目の一覧を表 2.7.3.1.2-1 に，その他の評価項目の一覧を表 2.7.3.6-2 に示した。

表 2.7.3.1.2-1　　主な評価項目

項目	日韓CM短期試験 406-102-00001	日韓EM短期試験 406-102-00002
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	○	◎
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50%以上減少した被験者の割合	△	○
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	◎	△
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50%以上減少した被験者の割合	○	△
ベースラインから治験薬初回投与後12週間での急性期頭痛治療薬の1ヵ月あたりの使用日数の平均変化量	○	○
片頭痛予防薬を併用していない被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量	△	○
片頭痛予防薬を併用していない被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量	○	△
治験薬最終投与（3回目）4週後のHIT-6により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量	○	－
治験薬最終投与（3回目）4週後のMIDAS質問票により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量	－	○

◎ 主要評価項目，○ 副次的評価項目，△ 探索的評価項目，－ 評価項目として設定せず

(a)　主要評価項目

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とした。CM 患者では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り，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[4]。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[5]で推奨されている中等度以上の頭痛日

数を日韓 CM 短期試験の主要評価項目として設定することが適切であると考えた。

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[1]で推奨されていることから設定した。

(b) 副次的評価項目

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の副次的評価項目は以下の項目とした。

- ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量
- 治験薬初回投与後 12 週間での中等度以上の 1 ヵ月あたりの頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合
- ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヵ月あたりの使用日数の平均変化量
- 片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.1-21 参照）を併用していない被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量
- 治験薬最終投与（3 回目）4 週後の HIT-6 により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量：頭痛関連障害度を評価するために設定した。自己評価質問票で，痛みの強度，日常生活への影響，社会生活への影響，頭痛による精神的負担などの 6 つの質問に対するスコアを合計した。合計スコアは 36～78 点で，スコアが高いほど障害度が高いことを示している。

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目は以下の項目とした。

- 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 50%以上減少した被験者の割合
- ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヵ月あたりの使用日数の平均変化量
- 片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.2-19 参照）を併用していない被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量
- 治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MIDAS 質問票により測定した支障度スコアのベースラインからの平均変化量：頭痛関連障害度を評価するために設定した。自己評価質問票で，日常生活を仕事・学校，家事，余暇の 3 つの領域に分類し，過去 3 ヵ月の活動不能状態を点数化した合計スコアで障害度を判定した。障害度は I～IV の 4 段階［I（0～5 点）＝「ほとんど，またはまったく支障なし」，II（6～10 点）＝「軽度の支障あり」，III（11～20 点）＝「中等度の支障あり」，IV（21 点以上）＝「重度の支障あり」］で，スコアが高いほど障害度が高いことを示している。

(c) 探索的評価項目

いずれの試験でも探索的評価項目は以下の項目とした（表 2.7.3.6-2 参照）。

- 片頭痛日数
- 中等度以上の頭痛日数
- 重症度にかかわらない頭痛日数
- 頭痛時間数
- 急性期頭痛治療薬使用日数
- 悪心又は嘔吐が認められた日数
- 光過敏及び音過敏が認められた日数
- MSQOL：過去 4 週間の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を評価するために設定した。自己評価質問票で，日常活動の遂行が片頭痛により制限される程度（Role Function-Restrictive ドメイン，7 項目），日常活動の遂行が片頭痛により阻害される程度（Role Function-Preventive ドメイン，4 項目），及び片頭痛の感情面への影響（Emotional Function ドメイン，3 項目）について測定した。各ドメインの点数は 0～100 点で，点数が高いほど健康関連 QOL が良好であることを示している。
- EQ-5D-5L :評価日当日の全般的健康状態を評価するために設定した。2 部構成の自己評価質問票で，パート 1 では，5 つのドメイン（移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，疼痛/不快感，及び不安/うつ）の健康状態を 5 段階（「1＝ 問題なし」～「5＝ 極度の問題あり」）で評価した。パート 2 では，健康状態を 100 mmVAS［0（想像できる最悪の健康状態）～100（想像できる最良の健康状態）の範囲］で評価した。
- PHQ-2/PHQ-9：うつ病，不安及び身体化を検出及びモニタリングするために設定した。9 項目からなる自己評価質問票で，過去 2 週間の症状の頻度に基づき，4 段階（「0＝全くなし）」～「3＝ほとんど毎日」）で評価した。スコアが高いほど状態が悪いことを示している。
- WPAI：仕事や日常活動の生産性を評価するために設定した。自己評価質問票で，過去 7 日間の仕事及び日常生活に関する質問から，仕事時間のうち健康問題（又は特定の健康状態）のため仕事を休んだ時間の割合（percent work item missed due to health），仕事時間のうち健康問題（又は特定の健康状態）があった時間の割合（percent impairment while working due to health），仕事時間のうち健康問題での作業障害の割合（percent overall work impairment due to health），仕事以外の日常活動での障害割合（percent activity impairment due to health）の 4 つのドメインを評価した。各ドメインの割合が高いほど仕事や日常生活の生産性が低いことを示している。
- PGIC：治療後の疾患重症度の全般的変化を評価するために設定した。自己評価質問票で，治験薬投与開始以降，全般的な生活の質及び健康状態で片頭痛及び頭痛がどのように変化したか，7 点法［1＝変化なし（又は病状が悪化），2＝ ほとんど同じでほぼ変化なし，3＝少し良くなったが明らかな変化なし，4＝ いくぶん良くなったが実質的な違いはない，5＝

適度に良くなり，わずかだが明らかな変化あり，6＝ とても良くなり，実質的で有意義な違いが出るような確実な改善がみられた，7＝ 非常に良くなり，大きな違いが出るようなかなりの改善がみられた］で評価した。スコアが 1～4 の被験者を非反応例，スコアが 5～7 の被験者を反応例に分類した。

(4) 統計解析

(a) 解析対象集団

いずれの試験でも，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。FAS は，無作為割付けされた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者で，ベースライン及びベースライン後に主要評価項目に関する有効性評価データが 10 日以上ある被験者と定義した。

(b) 解析方法

i) 主要評価項目

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とし，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，ベースラインでの中等度以上の頭痛日数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。また，MMRM 解析を用いて 3 ヵ月間全体及び各月間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算出し主要な解析を補足した。MMRM 解析では投与群，性別，国，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。

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，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，ベースラインでの片頭痛日数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。また，MMRM 解析を用いて 3 ヵ月間全体及び各月間の片頭痛日数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，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。

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，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。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，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。

ii) 副次的評価項目

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の副次的評価項目のうち，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，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヵ月あたりの使用日数の平均変化量，片頭痛予防薬を併用していない被験者でのベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量，ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後に HIT-6 により測定した支障度スコアの平均変化量は，主要評価項目の解析と同様の方法で ANCOVA モデル及び MMRM（HIT-6 は ANCOVA モデルのみ）を用いて解析した。治験薬初回投与後 12 週間での中等度以上の 1 ヵ月あたりの頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合は, ベースラインでの片頭痛予防薬併用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の検定を用いて各フレマネズマブ投与群とプラセボ群を比較した。

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目のうち，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 50%以上減少した被験者の割合は, ベースラインでの片頭痛予防薬併用の有無で調整した Cochran-Mantel-Haenszel の検定を用いて各フレマネズマブ投与群とプラセボ群を比較した。ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヵ月あたりの使用日数の平均変化量, 片頭痛予防薬を併用していない被験者でのベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量，ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後に MIDAS 質問票により測定した支障度スコアの平均変化量は，主要評価項目の解析と同様の方法で ANCOVA モデル及び MMRM（MIDAS 質問票は ANCOVA モデルのみ）を用いて解析した。

(c) 部分集団の検討

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では，下記の項目別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の平均変化量及び中等度以上の頭痛日数の平均変化量について，それぞれ部分集団解析を行った。

- 年齢（45 歳以下，45 歳超）
- 国別（日本，韓国）
- 性別
- 片頭痛予防薬の併用の有無別

2.7.3.1.2.2 国際共同短期試験（30049，30050）

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）は国際共同短期試験（30049，30050）を参考に計画したため，試験の概略はほぼ同様であった。

本項では国際共同短期試験の解析方法で，日韓短期試験と異なる点を記載した。

(1)　解析方法

国際共同短期試験（30049, 30050）では，有効性評価項目のうち，すべての連続変数は ANCOVA モデル（主要な解析）を用いて，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解析した。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。

(2)　部分集団の検討

国際共同短期試験（30049，30050）では，下記の項目別でもベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量及び中等度以上の頭痛日数の平均変化量について，部分集団解析を行った。

- 人種（白人，非白人）

2.7.3.1.2.3　日韓長期試験（406-102-00003）

(1)　試験デザイン

日韓長期試験（406-102-00003）は多施設共同，無作為化，非盲検試験であった。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。治験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-3 に示した。

試験期間は，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。52 週間の治療期は ICH E1 ガイドライン [6]に準拠して設定した。

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。

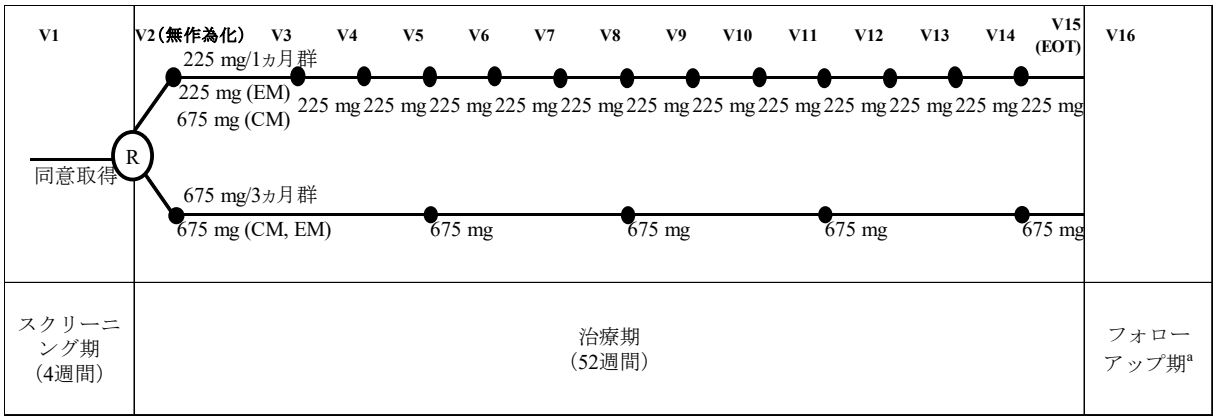


図 2.7.3.1.2-3　　日韓長期試験（406-102-00003）の治験デザインの概略

EOT：End of treatment，R：割付け

[a] EOT から治験薬最終投与 225 日後までの期間をフォローアップ期と定義

＜資料番号 5.3.5.2-01：図 9.1-1 より作成＞

(2)　対象患者

対象は同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[2]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，次の CM の基準をすべて満たす又は EM の基準をすべて満たす，18 歳以上 70 歳以下の男女とした。

- CM
  - 頭痛が 15 日以上ある。
  - 以下の片頭痛の基準のうちいずれかを満たす日が 8 日以上ある。
- EM
  - 頭痛が 4 日以上 14 日以下である。
  - 以下の片頭痛の基準のうちいずれかを満たす日が 4 日以上ある。

片頭痛の基準

- ICHD-3 beta 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D
- ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C
- 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）
- 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。

特定の片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.8-17 参照）を，用法及び用量が同意取得前 2 ヵ月以上の期間，一定である場合に限り，2 剤まで引き続き併用することを許容した。

また，日韓長期試験では 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）。

フレマネズマブは抗体医薬であり，抗原として作用して ADA 産生が誘導される可能性がある。このため，フレマネズマブの免疫原性及び ADA が及ぼす影響を評価する必要があると考えた。なお，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。

(3) 有効性評価項目

有効性評価項目のデータはすべて電子的に収集した。

頭痛に関して以下の有効性評価項目を設定し，電子頭痛ダイアリーを用いて収集した頭痛変数から求めた。ベースライン値は，スクリーニング期に収集したすべてのデータを用い，28 日間あたりの回数に換算した。

- 片頭痛日数
- 中等度以上の頭痛日数
- 重症度にかかわらない頭痛日数
- 急性期頭痛治療薬の使用日数
- 治療期に片頭痛予防薬の併用を中止した被験者数
- 悪心又は嘔吐が認められた日数
- 光過敏及び音過敏が認められた日数

全般的な機能評価や身体評価などのため，以下の評価項目を設定し，電子患者報告アウトカムを用いて収集した。ベースライン値は治験薬初回投与前の最終評価時の値とした。

- HIT-6（CM 被験者のみ）
- MIDAS（EM 被験者のみ）
- MSQOL
- EQ-5D-5L
- PGIC
- PHQ-2/PHQ-9
- WPAI

(4) 統計解析

(a) 解析対象集団

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。FAS は，無作為割付けされた新規被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者で，ベースライン及びベースライン後に電子頭痛ダイアリーに関する有効性評価データが 10 日以上ある被験者と定義した。

(b) 解析方法

すべての有効性評価項目について，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，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。

2.7.3.1.2.4　国際共同長期試験（30051）

(1)　試験デザイン

国際共同長期試験（30051）は多施設共同，無作為化，二重盲検試験であった。国際共同短期試験（30049，30050）を完了した被験者，及び国際共同短期試験に参加していない新規の被験者を含み，投与群は CM 患者及び EM 患者でともにフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群の 2 群であった。治験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-4 及び図 2.7.3.1.2-5 に示した。

試験期間は，国際共同短期試験を完了した被験者では，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。

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。

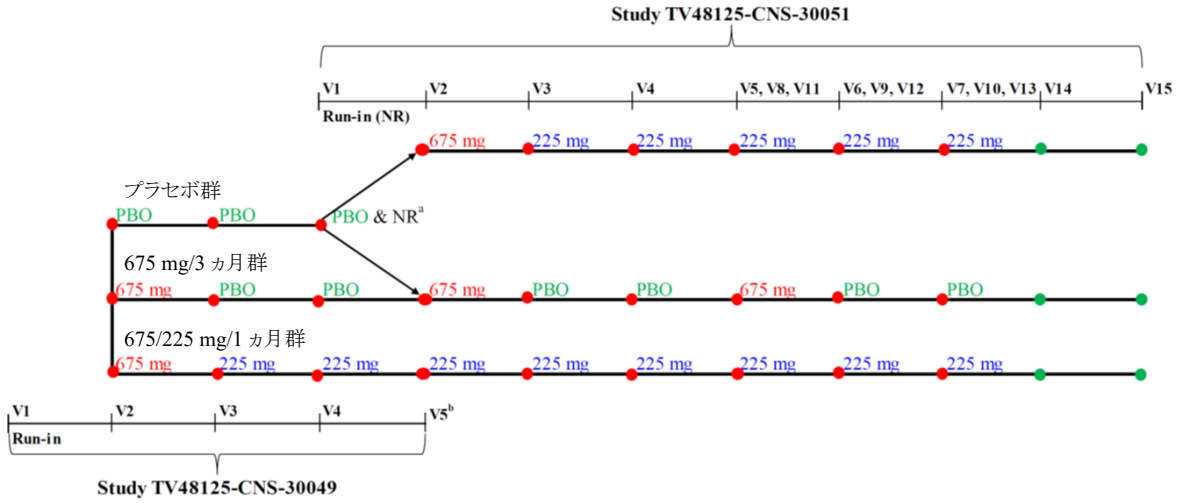


図 2.7.3.1.2-4　　国際共同長期試験（30051）の CM の治験デザインの概略

[a] Patients not rolling over from the pivotal efficacy study who met eligibility criteria after completing a 28-day run-in period and patients rolling over from the pivotal efficacy study who received placebo were randomized in a 1:1 ratio at visit 2 to receive a loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg or quarterly fremanezumab at 675 mg.

[b] For patients who began this study (visit 2) on the same day as the EOT visit (visit 5) of the pivotal efficacy studies, the EOT visit procedures/assessments for the pivotal efficacy study were completed before beginning visit 2 procedures/assessments.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 1 より作成＞

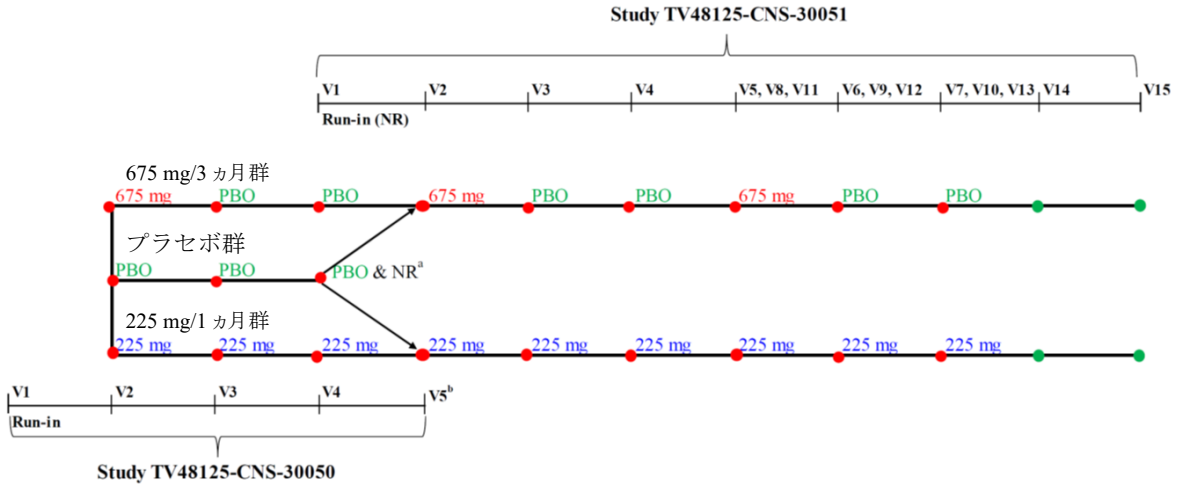


図 2.7.3.1.2-5　　国際共同長期試験（30051）の EM の治験デザインの概略

[a] Patients rolling over from the pivotal efficacy study who received placebo and patients not rolling over from the pivotal efficacy study who met eligibility criteria after completing a 28-day run-in period were randomized in a 1:1 ratio at visit 2 to receive quarterly fremanezumab at 675 mg or monthly fremanezumab at 225 mg.

[b] For patients who began this study (visit 2) on the same day as the EOT visit (visit 5) of the pivotal efficacy study, the EOT visit procedures/assessments for the pivotal efficacy study were completed before beginning visit 2 procedures/assessments.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 2 より作成＞

(2)　対象患者

被験者は以下の 3 集団で構成された。

- 国際共同短期試験（30049 及び 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）
- 国際共同短期試験に参加していない新規の被験者（以下，新規例）
- 国際共同短期試験を完了又は中止し ADA 評価のみのために移行した被験者

新規例では，スクリーニング 12 ヵ月以上前に片頭痛（ICHD-3 beta 診断基準[2]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。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 CM 又は EM を判定した。

新規例に対しては，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，特定の片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix A 参照）を 2 剤まで引き続き併用することを許容した。国際共同短期試験からの継続例で片頭痛予防薬を併用していた被験者には，国際共同長期試験でも同じ片頭痛予防薬を使用することを許容した。

なお，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。

(3) 評価項目

主要評価項目及び副次的評価項目はなく，以下を探索的評価項目とした。

頭痛に関する評価項目は，電子頭痛ダイアリーを用いて収集した頭痛変数から求めた。国際共同短期試験（30049，30050）からの継続例のベースライン値は，国際共同短期試験のベースライン値を用いた。新規例の頭痛に関する評価項目のベースライン値は，スクリーニング期に収集したすべてのデータを用い，28 日間あたりの回数に換算した。新規例のその他の評価項目では治験薬初回投与前の最終評価時の値をベースライン値とした。

- 片頭痛日数
- 中等度以上の頭痛日数
- 重症度にかかわらない頭痛日数
- 急性期頭痛治療薬の使用日数
- 治療期に片頭痛予防薬の併用を中止した被験者の割合
- HIT-6（CM 被験者のみ）
- MIDAS（EM 被験者のみ）
- MSQOL
- EQ-5D-5L
- PGIC
- PHQ-2/PHQ-9
- WPAI

(4) 統計解析

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。FAS はフレマネズマブが 1 回以上投与された被験者のうち，ベースライン及びベースライン後に電子頭痛ダイアリーに関する有効性評価データが 10 日以上ある被験者と定義した。

すべての有効性評価項目について，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。

2.7.3.1.3　参考試験の概略

第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の対象集団及び試験デザインが日韓及び国際共同治験で実施した短期試験（406-102-00001，406-102-00002， 30049，30050）と類似していることから，これらの 2 試験が有効性評価の参考となると判断し，本申請のための参考資料とした。

2.7.3.1.3.1　第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）

第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）は，18 歳以上 65 歳以下の CM 患者を対象として，2 用量のフレマネズマブ［フレマネズマブ 225 mg を月 1 回投与（初回のみ 675 mg を投与）（以下，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群）及びフレマネズマブ 900 mg の月 1 回投与（以下，フレマネズマブ 900 mg/1 ヵ月群）］を皮下投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。治療期は 12 週間で，4 週間ごとに治験薬を投与した。有効性の主目的は，CM 患者での予防的治療に対するフレマネズマブの有効性を，12 週目の 28 日間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平均変化量で評価することであった。

2.7.3.1.3.2　第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）

第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）は，18 歳以上 65 歳以下の高頻度の EM 患者を対象として，2 用量のフレマネズマブ［フレマネズマブ 225 mg の月 1 回投与（以下，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群）及びフレマネズマブ 675 mg の月 1 回投与（以下，フレマネズマブ 675 mg/1 ヵ月群）］を皮下投与した際の有効性及び安全性をプラセボと比較する，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。治療期は 12 週間で，4 週間ごとに治験薬を投与した。有効性の主目的は，高頻度の EM 患者での予防的治療に対するフレマネズマブの有効性を，12 週目の 28 日間の片頭痛日数のベースラインからの平均変化量で評価することであった。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

CM 患者及び EM 患者を対象として，日韓で実施した 3 試験（406-102-00001, 406-102-00002, 406-102-00003），国際共同治験として実施した 3 試験（30049，30050，30051），及び海外で実施した第 IIb 相 2 試験（LBR-101-021，LBR-101-022）の各試験の要約を本項に，詳細を 2.7.6 に記載した。

2.7.3.2.1　評価試験

2.7.3.2.1.1　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

(1)　日韓 CM 短期試験（406-102-00001）

CM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団 571 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 189 例，675 mg/3 ヵ月群 191 例，プラセボ群 191 例）のうち，2 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 1 例）を除く，569 例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である FAS は 566 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 187 例，675 mg/3 ヵ月群 189 例，プラセボ群 190 例）であった。541 例が治験を完了し，中止例は 30 例であった。最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱で 16 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 5 例，675 mg/3 ヵ月群 4 例，プラセボ群 7 例），次いで被験者による同意撤回で 8 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 2 例，675 mg/3 ヵ月群 4 例，プラセボ群 2 例），有害事象で 4 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 0 例，675 mg/3 ヵ月群 1 例，プラセボ群 3 例）であった。

主要評価項目であるベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及びプラセボ群でそれぞれ−4.12 日，−4.14 日及び−2.45 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.67 日（−2.54，−0.80）p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群：−1.69 日（−2.55，−0.82）p = 0.0001，ANCOVA］。中等度以上の頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（MMRM）。副次的評価項目でもプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められ，両フレマネズマブ投与群の有効性を裏付けるものであった（2.7.6.3.1 参照）。

(2)　日韓 EM 短期試験（406-102-00002）

EM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，

並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団 357 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 119 例，プラセボ群 117 例）のうち，フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例を除く 356 例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である FAS は 354 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 117 例，プラセボ群 116 例）であった。343 例が治験を完了し，中止例は 14 例であった。最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱で 7 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 5 例，プラセボ群 1 例），次いで被験者による同意撤回で 5 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 1 例，プラセボ群 3 例），有害事象で 2 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 0 例，プラセボ群 1 例）であった。

主要評価項目であるベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月（28 日）あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.00 日，−4.02 日及び−1.02 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：−2.98 日（−3.74，−2.23）$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群:−3.00 日（−3.76，−2.24）$p < 0.0001$，ANCOVA］。片頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（MMRM）。副次的評価項目でもプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められ，両フレマネズマブ投与群の有効性を裏付けるものであった（2.7.6.3.2 参照）。

2.7.3.2.1.2　国際共同短期試験（30049，30050）

(1)　国際共同 CM 短期試験（30049）

CM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団 1130 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 379 例，675 mg/3 ヵ月群 376 例，プラセボ群 375 例）全例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である FAS は 1121 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 375 例，675 mg/3 ヵ月群 375 例，プラセボ群 371 例）であった。1034 例が治験を完了し，中止例は 96 例であった。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回で 33 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 11 例，675 mg/3 ヵ月群 10 例，プラセボ群 12 例），次いで追跡不能で 25 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 10 例，675 mg/3 ヵ月群 7 例，プラセボ群 8 例），有害事象で 20 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 7 例，675 mg/3 ヵ月群 5 例，プラセボ群 8 例）であった。

ANCOVAによる解析の残差を用いたShapiro-Wilkの検定でp値が0.01以下であったことから，主要評価項目（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変化量）の主要な解析にはWilcoxon rank-sum検定を用い，ANCOVAを補足的な解析方法とした。

ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の変化量で，プラセボ群に対するフレマネズマブ675/225 mg/1ヵ月群及び675 mg/3ヵ月群の差は，統計学的に有意であった（フレマネズマブ675/225 mg/1ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3ヵ月群：$p < 0.0001$，Wilcoxon rank-sum検定）。中等度以上の頭痛日数の変化量［中央値（四分位範囲），以下同様］は，フレマネズマブ675/225 mg/1ヵ月群−4.5日（−7.8，−1.7），675 mg/3ヵ月群−4.2日（−7.7，−1.7），プラセボ群−2.5日（−5.6，0.0）であった。ANCOVAによる補足的な解析結果でも，両フレマネズマブ投与群とプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ675/225 mg/1ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3ヵ月群：$p < 0.0001$，ANCOVA）。中等度以上の頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後1ヵ月から認められ，初回投与後2ヵ月及び3ヵ月でも維持された（MMRM）。副次的評価項目の結果も，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り，両フレマネズマブ投与群の有効性を裏付けるものであった（2.7.6.3.3参照）。

(2) 国際共同EM短期試験（30050）

EM患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1ヵ月1回投与は4週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団875例（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群290例，675 mg/3ヵ月群291例，プラセボ群294例）のうち，フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群の1例を除く全例に治験薬が1回以上投与された。有効性解析対象集団であるFASは865例（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群287例，675 mg/3ヵ月群288例，プラセボ群290例）であった。791例が治験を完了し，中止例は84例であった。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回で26例（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群13例，675 mg/3ヵ月群8例，プラセボ群5例），次いで追跡不能で25例（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群4例，675 mg/3ヵ月群9例，プラセボ群12例），有害事象で16例（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群4例，675 mg/3ヵ月群5例，プラセボ群7例）であった。

ANCOVAによる解析の残差を用いたShapiro-Wilkの検定でp値が0.01以下であったことから，主要評価項目（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変化量）の主要な解析にはWilcoxon rank-sum検定を用い，ANCOVAを補足的な解析方法とした。

ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数の変化量で，プラセボ群に対するフレマネズマブ225 mg/1ヵ月群及び675 mg/3ヵ月群の差は，統計学的に有意であった（フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3ヵ月群：$p < 0.0001$，Wilcoxon rank-sum検定）。片頭痛日数の変化量［中央値（四分位範囲），以下同様］は，フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群−4.2日（−6.2，−2.0），675 mg/3ヵ月群−4.0日（−6.4，−1.9），プラセボ群−2.7日

（−4.7，−0.5）であった。ANCOVA による補足的な解析結果でも，両フレマネズマブ投与群とプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：$p < 0.0001$，ANCOVA）。片頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（MMRM）。副次的評価項目の結果も，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り，両フレマネズマブ投与群の有効性を裏付けるものであった（2.7.6.3.4 参照）。

2.7.3.2.1.3　日韓長期試験（406-102-00003）

CM 又は EM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際の長期的な安全性及び忍容性を評価するため，多施設共同，無作為化，非盲検試験を実施した。

フレマネズマブ 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，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。なお，ADA 評価のみのための継続例には治験薬を投与していない。

無作為割付けされた集団 50 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 25 例，675 mg/3 ヵ月群 25 例）全例に治験薬が 1 回以上投与された。44 例が治験を完了し，中止例は 6 例であった。最も多かった中止理由は被験者による同意撤回 2 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 0 例，675 mg/3 ヵ月群 2 例）及び有害事象 2 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 0 例，675 mg/3 ヵ月群 2 例）であった。

中等度以上の頭痛日数及び片頭痛日数は，全フレマネズマブ群で治験薬初回投与後 1 ヵ月に減少が認められ，その効果は初回投与後 12 ヵ月まで悪化することなく維持された（2.7.6.3.8 参照）。

2.7.3.2.1.4　国際共同長期試験（30051）

CM 又は EM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際の長期的な安全性及び忍容性を評価するため，多施設共同，無作為化，二重盲検試験を実施した。

フレマネズマブ又はプラセボを月 1 回 12 ヵ月間，計 12 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。

データカットオフ日（2018 年 5 月 30 日）時点で，1890 例（CM 患者 1110 例，EM 患者 780 例）が本試験に組入れられた。そのうち，国際共同短期試験（30049 及び 30050）からの継続例が 1578 例（CM 患者 917 例，EM 患者 661 例）であり，新規例が 312 例（CM 患者 193 例，EM 患者 119 例）であった。組入れられた 1890 例中 1888 例に治験薬が 1 回以上投与された。データカットオフ時点で 1491 例が 12 回の治験薬投与を受け，投与中止例は 393 例であった。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（8%）であった。

探索的有効性評価項目（片頭痛日数，中等度以上の頭痛日数，及び急性期頭痛治療薬の使用日数）は，1 ヵ月目に減少が認められ，その効果は 12 ヵ月目まで維持することが示された。また片頭痛による支障度もフレマネズマブ投与により低下した（資料番号 5.3.5.3-01，2.3.3 参照）。

なお，最終データでの有効性はデータカットオフ時点での有効性と大きく異ならず，12 ヵ月目まで効果が維持することが確認された（2.7.6.3.5 参照）。

2.7.3.2.2　参考試験

2.7.3.2.2.1　第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）

CM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団 264 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 88 例，900 mg/1 ヵ月群 87 例，プラセボ群 89 例）のうち，フレマネズマブ 900 mg/1 ヵ月群の 1 例を除く全例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である ITT 解析対象集団は無作為割付けされた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，頭痛時間数のベースラインからの平均変化量のデータを投与後 1 点以上有する被験者とした。ITT 解析対象集団は 261 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 87 例，900 mg/1 ヵ月群 85 例，プラセボ群 89 例）であった。225 例が治験を完了し，中止例は 39 例であった。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回で 12 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 4 例，900 mg/1 ヵ月群 5 例，プラセボ群 3 例），次いで有害事象で 8 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 4 例，900 mg/1 ヵ月群 3 例，プラセボ群 1 例），効果不十分 6 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 2 例，900 mg/1 ヵ月群 2 例，プラセボ群 2 例）及び治験実施計画書からの逸脱 6 例（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 3 例，900 mg/1 ヵ月群 1 例，プラセボ群 2 例）であった。

主要評価項目である 12 週目の 28 日間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の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，900 mg/1 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−59.84 時間，−67.51 時間及び−37.10 時間であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 900 mg/1 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−22.74 時間（−44.28，−1.21）p = 0.0386，900 mg/1 ヵ月群：−30.41 時間（−51.88，−8.95）p = 0.0057，MMRM］。副次的評価項目である 12 週目の 28 日間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最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg 群/1 ヵ月群，900 mg 群/1 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−6.04 日，−6.16 日及び−4.20 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 900 mg/1 ヵ月群で減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.84 時間（−3.54，−0.14）p = 0.0345，900 mg/1 ヵ月群：−1.96 時間（−3.66，−0.26）p = 0.0237，MMRM］。さらに，探索的評価項目である中等度以上の頭痛時間数，重症度にかかわらない頭痛日数，片頭痛日数及び急性期頭痛治療薬の使用日数のいずれの項目でも，プラセボ群と比較してフレマネズマブ投与群（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群又は 900 mg/1 ヵ月群）で投与初期から減少が認められた（2.7.6.3.6 参照）。

2.7.3.2.2.2　第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）

高頻度の EM 患者を対象とした予防的治療を目的として，フレマネズマブを皮下投与した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討するため，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセ

ボ対照，並行群間比較試験を実施した。

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。なお，1 ヵ月 1 回投与は 4 週間ごとの投与とした。

無作為割付けされた集団 297 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 96 例，675 mg/1 ヵ月群 97 例，プラセボ群 104 例）のうち，フレマネズマブ 675 mg/1 ヵ月群の 1 例を除く全例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析対象集団である ITT 解析対象集団は無作為割付けされた被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，頭痛時間数のベースラインからの平均変化量のデータを投与後 1 点以上有する被験者とした。ITT 解析対象集団は 295 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 95 例，675 mg /1 ヵ月群 96 例，プラセボ群 104 例）であった。269 例が治験を完了し，中止例は 28 例であった。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回で 9 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 3 例，675 mg g/1 ヵ月群 6 例，プラセボ群 0 例），次いで有害事象 6 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 4 例，675 mg/1 ヵ月群 2 例，プラセボ群 0 例）及び追跡不能 6 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 4 例，675 mg/1 ヵ月群 0 例，プラセボ群 2 例）であった。

主要評価項目である 12 週目の 28 日間の片頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/1 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−6.27 日，−6.09 日及び−3.46 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/1 ヵ月群で統計学的に有意な減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：−2.81 日（−4.07，−1.55）$p < 0.0001$，675 mg/1 ヵ月群：−2.64 時間（−3.90，−1.38）$p < 0.0001$，MMRM］。両フレマネズマブ投与群ではプラセボ群と比較して 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目での片頭痛日数の減少も認められた（両フレマネズマブ投与群でいずれの時期も $p < 0.05$，MMRM）。副次的評価項目である 12 週目の 28 日間の重症度にかかわらない頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/1 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−6.14 日，−6.10 日及び−3.52 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/1 ヵ月群で減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：−2.63 日（−3.91，−1.34）$p < 0.0001$，675 mg/1 ヵ月群：−2.58 日（−3.87，−1.30）$p < 0.0001$，MMRM］。さらに，探索的評価項目である中等度以上の頭痛日数，中等度又は高度の頭痛時間数，重症度にかかわらない頭痛時間数，光過敏又は音過敏が認められた日数，急性期頭痛治療薬の使用日数のいずれの項目も，プラセボ群と比較してフレマネズマブ投与群で治験期間を通じた減少が認められた。MIDAS で評価された片頭痛による支障度もフレマネズマブ投与により低下した（2.7.6.3.7 参照）。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，本剤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）の結果を記載し，日韓短期試験と国際共同短期試験の試験結果を比較した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に，中止理由を表 2.7.3.3.1-2 に示した。日韓 CM 短期試験では 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。有効性解析対象集団（FAS）は，日韓 CM 短期試験では 566 例，日韓 EM 短期試験で 354 例であった。

両試験ともに大部分の被験者が試験を完了し，中止割合は低かった。中止した被験者は日韓 CM 短期試験の全体で 30 例（5.3%），日韓 EM 短期試験の全体で 14 例（3.9%）であり，いずれの試験も投与群間で中止割合に大きな違いはなかった。最も多かった中止理由は両試験ともに治験実施計画書からの逸脱であり，日韓 CM 短期試験の全体で 16 例（2.8%），日韓 EM 短期試験の全体で 7 例（2.0%）であった。効果不十分による中止は両試験ともに認められなかった。

表 2.7.3.3.1-1　　被験者の内訳（ES）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

	406-102-00001				406-102-00002			
		Fremanezumab				Fremanezumab		
	Placebo	675 mg/ 3 months	675/225 mg/ 1 month	Total	Placebo	675 mg/ 3 months	225 mg/ 1 month	Total
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized Set (RS)	191 (100.0)	191 (100.0)	189 (100.0)	571 (100.0)	117 (100.0)	119 (100.0)	121 (100.0)	357 (100.0)
Randomized But IMP Not Administered	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
IMP Administered	191 (100.0)	190 (99.5)	188 (99.5)	569 (99.6)	117 (100.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	356 (99.7)
Completed	179 (93.7)	180 (94.2)	182 (96.3)	541 (94.7)	112 (95.7)	113 (95.0)	118 (97.5)	343 (96.1)
Discontinued	12 (6.3)	11 (5.8)	7 (3.7)	30 (5.3)	5 (4.3)	6 (5.0)	3 (2.5)	14 (3.9)
Safety Set (SS)[a]	191 (100.0)	190 (99.5)	188 (99.5)	569 (99.6)	117 (100.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	356 (99.7)
Subjects Excluded From SS	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.3)
Full Analysis Set (FAS)[b]	190 (99.5)	189 (99.0)	187 (98.9)	566 (99.1)	116 (99.1)	117 (98.3)	121 (100.0)	354 (99.2)
Subjects Excluded From FAS	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	5 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	3 (0.8)
Pharmacokinetic Analysis Set (PKS)[c]	0 (0.0)	189 (99.0)	188 (99.5)	377 (66.0)	0 (0.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (66.9)
Subjects Excluded From PKS	191 (100.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	194 (34.0)	117 (100.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	118 (33.1)
Immunogenicity Analysis Set (IGS)[d]	0 (0.0)	189 (99.0)	188 (99.5)	377 (66.0)	0 (0.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (66.9)
Subjects Excluded From IGS	191 (100.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	194 (34.0)	117 (100.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	118 (33.1)

[a] Subjects in the RS who received the IMP at least once.

[b] Subjects in the SS who have at least 10 days of baseline and post baseline data on monthly average number of headache days of at least moderate severity (406-102-00001)/migraine days (406-102-00002).

[c] PKS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for plasma drug concentration is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

[d] IGS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for serum ADA assessment is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-2　　中止理由（RS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

	406-102-00001				406-102-00002			
		Fremanezumab				Fremanezumab		
	Placebo (N=191)	675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=571)	Placebo (N=171)	675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=357)
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	191	191	189	571	117	119	121	357
Completed	179 (93.7)	180 (94.2)	182 (96.3)	541 (94.7)	112 (95.7)	113 (95.0)	118 (97.5)	343 (96.1)
Discontinued	12 (6.3)	11 (5.8)	7 (3.7)	30 (5.3)	5 (4.3)	6 (5.0)	3 (2.5)	14 (3.9)
Withdrawal by Subject	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.1)	8 (1.4)	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	5 (1.4)
Withdrawal by Parent/Guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.6)
Protocol Deviation	7 (3.7)	4 (2.1)	5 (2.6)	16 (2.8)	1 (0.9)	5 (4.2)	1 (0.8)	7 (2.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Terminated by Sponsor at Site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(Missing)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-2 より作成＞

(2) 国際共同短期試験（30049，30050）

国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3.3.1-3 に示した。

無作為割付けされた被験者数（ITT 解析対象集団）は国際共同 CM 短期試験で 1130 例，国際共同 EM 短期試験で 875 例であった。有効性解析対象集団（FAS）は，国際共同 CM 短期試験では 1121 例，国際共同 EM 短期試験で 865 例であった。

両試験ともに大部分の被験者が試験を完了し，中止割合は低かった。中止した被験者は国際共同 CM 短期試験の全体で 96 例（8%），国際共同 EM 短期試験の全体で 84 例（10%）であり，いずれの試験も投与群間で中止割合に大きな違いはなかった。最も多かった中止理由は両試験ともに被験者の同意撤回であり，国際共同 CM 短期試験の全体で 33 例（3%），国際共同 EM 短期試験の全体で 26 例（3%）であった。効果不十分による中止は，国際共同 CM 短期試験のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群の 1 例のみで，国際共同 EM 短期試験では効果不十分による中止はなかった。

表 2.7.3.3.1-3　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049				Study 30050			
Analysis group, n %	Placebo Monthly	Fremanezumab 675 mg quarterly	Fremanezumab 675/225 mg monthly	Total	Placebo Monthly	Fremanezumab 675 mg quarterly	Fremanezumab 225 mg monthly	Total
Randomized (ITT population)	375 (100)	376 (100)	379 (100)	1130 (100)	294 (100)	291 (100)	290 (100)	875 (100)
ITT population, not treated	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Safety analysis set	375 (100)	376 (100)	379 (100)	1130 (100)	294 (100)	291 (100)	289 (>99)	874 (>99)
FAS	371 (99)	375 (>99)	375 (99)	1121 (>99)	290 (99)	288 (99)	287 (99)	865 (99)
FAS, not in PP analysis set	50 (13)	54 (14)	58 (15)	162 (14)	43 (15)	43 (15)	32 (11)	118 (13)
Did not complete study	29 (8)	26 (7)	32 (8)	87 (8)	26 (9)	24 (8)	25 (9)	75 (9)
Inclusion criteria violation	12 (3)	18 (5)	19 (5)	49 (4)	12 (4)	13 (4)	2 (<1)	27 (3)
Exclusion criteria violation	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
Study drug violation/omission	7 (2)	10 (3)	6 (2)	23 (2)	5 (2)	4 (1)	3 (1)	12 (1)
PP analysis set	321 (86)	321 (85)	317 (84)	959 (85)	247 (84)	245 (84)	255 (88)	747 (85)
Completed study	342 (91)	349 (93)	343 (91)	1034 (92)	265 (90)	264 (91)	262 (90)	791 (90)
Discontinued study	33 (9)	27 (7)	36 (9)	96 (8)	29 (10)	27 (9)	28 (10)	84 (10)
Death	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0[a]	0	0
Adverse event	8 (2)	5 (1)	7 (2)	20 (2)	7 (2)	5 (2)	4 (1)	16 (2)
Withdrawal by patient	12 (3)	10 (3)	11 (3)	33 (3)	5 (2)	8 (3)	13 (4)	26 (3)
Protocol violation	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	3 (1)	7 (2)	12 (1)
Pregnancy	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
Noncompliance to study procedures	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0	0	0
Lost to follow-up	8 (2)	7 (2)	10 (3)	25 (2)	12 (4)	9 (3)	4 (1)	25 (3)
Lack of efficacy	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Other	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)

Notes: The denominator for calculating percentages was the number of patients in the ITT population. The safety analysis set included all patients who received at least 1 dose of study drug. The ITT population included all randomized patients. The FAS included all patients in ITT population who received at least 1 dose of study drug and had at least 10 days of post-baseline efficacy assessments on the primary endpoint. The PP analysis set included all ITT patients who completed the study without any inclusion/exclusion violations or study drug administration violations.

[a] One patient died 38 days after withdrawal of consent from study participation (110 days after receiving fremanezumab 675 mg [>3 half-lives after dosing]).
The event was considered unrelated to study drug by the investigator and the cause of death was unknown at the time of database lock. Autopsy results were consistent with suicide by overdose of diphenhydramine.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.1 より作成＞

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-4 に，原疾患に関する特性を表 2.7.3.3.1-5 に示した。

日韓 CM 短期試験の平均年齢は 42.8 歳，女性の割合は 86.0%，平均体重は 58.7 kg，人種はアジア人が 100%で，日本人の割合は 83.9%であった。平均罹病期間は 18.6 年であった。ベースライン時の片頭痛日数は 15.6 日，中等度以上の頭痛日数は 13.4 日，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 21.0%であった。

日韓 EM 短期試験の平均年齢は 43.5 歳，女性の割合は 84.6%，平均体重は 59.0 kg，人種はアジア人が 100%で，日本人の割合は 84.3%であった。平均罹病期間は 19.9 年であった。ベースライン時の片頭痛日数は 8.8 日，中等度以上の頭痛日数は 7.7 日，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%であった。

いずれの試験も人口統計学的及び他の基準値の特性，及び原疾患に関する特性に投与群間の偏りはなかった。

表 2.7.3.3.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（RS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Characteristics		406-102-00001				406-102-00002			
			Fremanezumab				Fremanezumab		
		Placebo (N=191)	675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=571)	Placebo (N=117)	675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=357)
Age (years)	n	191	191	189	571	117	119	121	357
	Mean	42.1	43.5	42.7	42.8	44.2	41.9	44.4	43.5
	Median	43.0	44.0	44.0	44.0	46.0	42.0	45.0	45.0
	SD	10.2	10.2	10.2	10.2	10.7	10.1	9.5	10.1
	Min, Max	19, 67	20, 68	19, 67	19, 68	20, 68	21, 67	19, 67	19, 68
Age in Categories	≤45 years	114 (59.7%)	111 (58.1%)	107 (56.6%)	332 (58.1%)	57 (48.7%)	75 (63.0%)	62 (51.2%)	194 (54.3%)
	46≤ - ≤64 years	76 (39.8%)	73 (38.2%)	80 (42.3%)	229 (40.1%)	55 (47.0%)	41 (34.5%)	58 (47.9%)	154 (43.1%)
	65≤ years	1 (0.5%)	7 (3.7%)	2 (1.1%)	10 (1.8%)	5 (4.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	9 (2.5%)
Age in Categories	≤45 years	114 (59.7%)	111 (58.1%)	107 (56.6%)	332 (58.1%)	57 (48.7%)	75 (63.0%)	62 (51.2%)	194 (54.3%)
	45<years	77 (40.3%)	80 (41.9%)	82 (43.4%)	239 (41.9%)	60 (51.3%)	44 (37.0%)	59 (48.8%)	163 (45.7%)
Sex	Male	28 (14.7%)	26 (13.6%)	26 (13.8%)	80 (14.0%)	17 (14.5%)	18 (15.1%)	20 (16.5%)	55 (15.4%)
	Female	163 (85.3%)	165 (86.4%)	163 (86.2%)	491 (86.0%)	100 (85.5%)	101 (84.9%)	101 (83.5%)	302 (84.6%)
Country	Japan	161 (84.3%)	159 (83.2%)	159 (84.1%)	479 (83.9%)	98 (83.8%)	101(84.9%)	102 (84.3%)	301 (84.3%)
	Korea	30 (15.7%)	32 (16.8%)	30 (15.9%)	92 (16.1%)	19 (16.2%)	18 (15.1%)	19 (15.7%)	56 (15.7%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	191 (100.0%)	191 (100.0%)	189 (100.0%)	571 (100.0%)	117 (100.0%)	119 (100.0%)	121 (100.0%)	357 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Detailed Ethnicity	Japanese	161 (84.3%)	159 (83.2%)	159 (84.1%)	479 (83.9%)	98 (83.8%)	101 (84.9%)	102 (84.3%)	301 (84.3%)
	Korean	30 (15.7%)	32 (16.8%)	30 (15.9%)	92 (16.1%)	19 (16.2%)	18 (15.1%)	19 (15.7%)	56 (15.7%)
Race	Asian	191 (100.0%)	191 (100.0%)	189 (100.0%)	571 (100.0%)	117 (100.0%)	119 (100.0%)	121 (100.0%)	357(100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Characteristics		406-102-00001				406-102-00002			
			Fremanezumab				Fremanezumab		
		Placebo (N=191)	675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=571)	Placebo (N=117)	675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=357)
Weight (kg)	n	191	191	189	571	117	119	121	357
	Mean	58.6	57.4	60.1	58.7	59.4	58.6	59.1	59.0
	Median	56.7	55.4	57.5	56.5	57.8	55.9	56.0	57.2
	SD	10.6	9.3	12.5	10.9	11.4	11.6	12.1	11.7
	Min, Max	39.8, 94.0	42.0, 83.6	40.4, 107.6	39.8, 107.6	37.9, 94.4	41.6, 104.6	40.1, 89.7	37.9, 104.6
Height (cm)	n	191	191	189	571	117	119	121	357
	Mean	160.2	160.3	160.2	160.2	161.1	161.0	160.1	160.7
	Median	159.4	159.8	160.0	159.6	160.1	159.8	160.0	160.0
	SD	7.3	7.3	6.6	7.1	7.5	7.3	6.9	7.2
	Min, Max	142.0, 185.5	145.2, 182.6	146.6, 182.0	142.0, 185.5	144.4, 180.3	146.2, 183.5	146.1, 183.5	144.4, 183.5
BMI (kg/m^2)[a]	n	191	191	189	571	117	119	121	357
	Mean	22.8	22.4	23.4	22.8	22.8	22.5	23.0	22.8
	Median	22.0	21.9	22.4	22.1	22.2	21.9	22.1	22.0
	SD	3.4	3.4	4.1	3.7	3.5	3.4	4.0	3.6
	Min, Max	17.5, 34.6	17.5, 33.8	17.5, 36.8	17.5, 36.8	17.5, 33.1	17.6, 35.6	17.7, 35.2	17.5, 35.6
Use of Preventive Migraine Medication at Baseline	Yes	41 (21.5%)	40 (20.9%)	39 (20.6%)	120 (21.0%)	22 (18.8%)	23 (19.3%)	24 (19.8%)	69 (19.3%)
	No	150 (78.5%)	151 (79.1%)	150 (79.4%)	451 (79.0%)	95 (81.2%)	96 (80.7%)	97 (80.2%)	288(80.7%)
Years Since Onset of Migraines	n	191	191	189	571	117	119	121	357
	Mean	19.0	18.7	18.3	18.6	19.4	18.3	22.0	19.9
	Median	18.0	18.0	17.0	17.0	16.0	17.0	22.0	18.0
	SD	11.2	12.2	12.4	11.9	13.3	11.4	12.9	12.6
	Min, Max	1, 47	1, 60	1, 51	1, 60	1, 54	1, 47	1, 49	1, 54

[a] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg)/(Height (m)) ^{2}.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-3.1.1 より作成＞

表 2.7.3.3.1-5　　原疾患に関する特性（RS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Variable		406-102-00001				406-102-00002			
			Fremanezumab				Fremanezumab		
		Placebo (N=191)	675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=571)	Placebo (N=117)	675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=357)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity[a]	n	191	190	188	569	117	118	121	356
	Mean	21.2	21.1	21.6	21.3	11.1	11.0	11.0	11.0
	Median	20.7	20.5	21.2	21.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	SD	4.3	3.9	4.1	4.1	2.5	2.5	2.1	2.3
	Min, Max	14.5, 28.0	14.0, 28.0	13.5, 28.0	13.5, 28.0	6.0, 16.4	6.0, 16.4	6.3, 14.9	6.0, 16.4
Number of Migraine Days[a]	n	191	190	188	569	117	118	121	356
	Mean	15.4	15.2	16.4	15.6	9.0	8.7	8.6	8.8
	Median	15.0	14.5	16.0	15.0	8.7	8.8	8.7	8.7
	SD	5.0	5.0	5.3	5.1	2.8	2.5	2.5	2.6
	Min, Max	5.0, 28.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0	5.0, 28.0	4.0, 15.0	3.7, 14.9	3.9, 14.9	3.7, 15.0
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity[a]	n	191	190	188	569	117	118	121	356
	Mean	13.5	13.4	13.2	13.4	8.0	7.5	7.6	7.7
	Median	13.0	13.0	13.0	13.0	8.0	7.8	7.5	8.0
	SD	5.0	5.4	5.4	5.2	2.8	2.8	2.5	2.7
	Min, Max	3.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	2.0, 14.5	0.0, 14.9	2.0, 13.0	0.0, 14.9
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	191 (100.0%)	189 (99.0%)	186 (98.4%)	566 (99.1%)	117 (100.0%)	117 (98.3%)	120 (99.2%)	354 (99.2%)
	No	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	177 (92.7%)	178 (93.2%)	174 (92.1%)	529 (92.6%)	114 (97.4%)	110 (92.4%)	115 (95.0%)	339 (95.0%)
	No	14 (7.3%)	12 (6.3%)	14 (7.4%)	40 (7.0%)	3 (2.6%)	8 (6.7%)	6 (5.0%)	17 (4.8%)

[a] The baseline value was calculated using all data collected the day from V1/Screening through the day before V2/baseline and normalized to 28 days.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.4.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-3.4.1 より作成＞

(2)　国際共同短期試験（30049，30050）

国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1-6 に，有効性評価項目のベースライン値を表 2.7.3.6-3 に示した。

国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験の平均年齢はそれぞれ 41.3 歳，41.8 歳（以下，同順），女性の割合はそれぞれ 88%，85%，平均体重はそれぞれ 72.5 kg，73.9 kg であった。人種は両試験ともに白人が約 80%，非白人が約 20%（黒人約 10%，アジア人約 10%）であった。平均罹病期間はいずれの試験も約 20 年であった。

ベースライン時の片頭痛日数は国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験でそれぞれ 16.2 日，9.1 日，中等度以上の頭痛日数はそれぞれ 13.1 日，7.0 日，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いずれも 21%であった。

いずれの試験も人口統計学的及び他の基準値の特性，及び有効性評価項目のベースライン値に投与群間の偏りはなかった。

表 2.7.3.3.1-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Demographic variable	Study 30049				Study 30050			
	Placebo	Fremanezumab		Total (N=1130)	Placebo	Fremanezumab		Total (N=875)
	Monthly (N=375)	675 mg quarterly (N=376)	675/225 mg monthly (N=379)		Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=291)	225 mg monthly (N=290)	
Age, years								
n	375	376	379	1130	294	291	290	875
Mean (SD)	41.4 (12.03)	42.0 (12.37)	40.6 (11.95)	41.3 (12.12)	41.3 (12.04)	41.1 (11.41)	42.9 (12.67)	41.8 (12.06)
Median (min, max)	41.0 (19, 70)	43.0 (18, 71)	40.0 (18, 70)	41.0 (18, 71)	41.0 (18, 70)	42.0 (18, 69)	43.0 (18, 70)	42.0 (18, 70)
Age group, n (%)								
18-45 years	229 (61)	218 (58)	248 (65)	695 (62)	184 (63)	178 (61)	163 (56)	525 (60)
46-65 years	143 (38)	149 (40)	123 (32)	415 (37)	102 (35)	110 (38)	120 (41)	332 (38)
>65 years	3 (<1)	9 (2)	8 (2)	20 (2)	8 (3)	3 (1)	7 (2)	18 (2)
Sex, n (%)								
Men	45 (12)	45 (12)	49 (13)	139 (12)	47 (16)	40 (14)	46 (16)	133 (15)
Women	330 (88)	331 (88)	330 (87)	991 (88)	247 (84)	251 (86)	244 (84)	742 (85)
Race, n (%)								
White	303 (81)	293 (78)	297 (78)	893 (79)	225 (77)	232 (80)	243 (84)	700 (80)
Black	29 (8)	33 (9)	37 (10)	99 (9)	40 (14)	28 (10)	18 (6)	86 (10)
Asian	40 (11)	40 (11)	41 (11)	121 (11)	25 (9)	27 (9)	25 (9)	77 (9)
American Indian or Alaskan Native	0	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)
Pacific Islander	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Other	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	8 (<1)	4 (1)	2 (<1)	1 (<1)	7 (<1)
Race group, n (%)								
Caucasian	303 (81)	293 (78)	297 (78)	893 (79)	225 (77)	232 (80)	243 (84)	700 (80)
Non-Caucasian	72 (19)	83 (22)	82 (22)	237 (21)	69 (23)	59 (20)	47 (16)	175 (20)

表 2.7.3.3.1-6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験（続き）

Demographic variable	Study 30049				Study 30050			
	Placebo	Fremanezumab		Total (N=1130)	Placebo	Fremanezumab		Total (N=875)
	Monthly (N=375)	675 mg quarterly (N=376)	675/225 mg monthly (N=379)		Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=291)	225 mg monthly (N=290)	
Ethnicity, n (%)								
Not Hispanic or Latino	343 (91)	352 (94)	338 (89)	1033 (91)	267 (91)	251 (86)	252 (87)	770 (88)
Hispanic or Latino	32 (9)	22 (6)	41 (11)	95 (8)	27 (9)	39 (13)	37 (13)	103 (12)
Unknown	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Missing	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0
Region, n (%)								
USA	264 (70)	265 (70)	267 (70)	796 (70)	224 (76)	229 (79)	226 (78)	679 (78)
Other	111 (30)	111 (30)	112 (30)	334 (30)	70 (24)	62 (21)	64 (22)	196 (22)
Weight (kg)								
n	375	376	377	1128	294	291	290	875
Mean (SD)	72.6 (15.58)	72.4 (15.79)	72.5 (16.36)	72.5 (15.90)	75.3 (16.01)	74.2 (15.42)	72.1 (15.77)	73.9 (15.77)
Median (min, max)	71.2 (45, 119)	70.5 (45, 132)	69.8 (44, 119)	70.4 (44, 132)	74.3 (43, 118)	73.0 (45, 120)	69.3 (45, 119)	72.1 (43, 120)
Time since initial migraine diagnosis (years)								
n	375	376	379	1130	294	291	290	875
Mean (SD)	19.9 (12.86)	19.7 (12.84)	20.1 (11.98)	19.9 (12.55)	19.9 (11.87)	20.0 (12.14)	20.7 (12.85)	20.2 (12.28)
Median (min, max)	17.0 (1, 57)	18.0 (1, 61)	18.0 (1, 55)	18.0 (1, 61)	17.5 (1, 51)	19.0 (1, 65)	19.0 (0, 58)	18.0 (0, 65)
Concomitant preventive medication use, n (%)								
Yes	77 (21)	77 (20)	85 (22)	239 (21)	62 (21)	58 (20)	62 (21)	182 (21)
Topiramate use for migraine in the past, n (%)								
Yes	117 (31)	106 (28)	117 (31)	340 (30)	53 (18)	51 (18)	64 (22)	168 (19)
OnabotulinumtoxinA use for migraine in the past, n (%)								
Yes	49 (13)	66 (18)	50 (13)	165 (15)	9 (3)	15 (5)	16 (6)	40 (5)
Triptans/ergot use for migraine during baseline, n (%)								
Yes	192 (51)	208 (55)	187 (49)	587 (52)	137 (47)	152 (52)	148 (51)	437 (50)

表 2.7.3.3.1-6　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験（続き）

Demographic variable	Study 30049				Study 30050			
	Placebo	Fremanezumab		Total	Placebo	Fremanezumab		Total
	Monthly (N=375)	675 mg quarterly (N=376)	675/225 mg monthly (N=379)	(N=1130)	Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=291)	225 mg monthly (N=290)	(N=875)
Any acute headache medication use, n (%)								
Yes	358 (95)	359 (95)	360 (95)	1077 (95)	280 (95)	281 (97)	279 (96)	840 (96)
No	17 (5)	17 (5)	19 (5)	53 (5)	13 (4)	10 (3)	9 (3)	32 (4)
Missing	0	0	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.2.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.2.1.1 より作成＞

2.7.3.3.1.3　治験薬の曝露

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の被験者のほとんど（90%超）が，規定されていた 3 回の治験薬投与を受けた。平均曝露期間は日韓 CM 短期試験で 82.4～84.2 日，日韓 EM 短期試験で 82.9～84.6 日であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.1，CT-7.2，資料番号 5.3.5.1-02，CT-7.1，CT-7.2 参照）。

(2)　国際共同短期試験（30049，30050）

国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の被験者のほとんど（90%超）が，規定されていた 3 回の治験薬投与を受けた。平均曝露期間は国際共同 CM 短期試験で 83.1～84.6 日，国際共同 EM 短期試験で 83.1～83.8 日であった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.37，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.37 参照）。

2.7.3.3.1.4　まとめ

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）での中止割合は 3.9%～10%で，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）及び国際共同短期試験（30049，30050）のいずれでも低かった。人口統計学的及び他の基準値の特性については，平均体重及び人種を除き，日韓短期試験と国際共同短期試験とで類似していた。ベースライン時の片頭痛日数は，日韓 CM 短期試験及び国際共同 CM 短期試験でそれぞれ 15.6 日，16.2 日，日韓 EM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験でそれぞれ 8.8 日，9.1 日であった。ベースライン時の中等度以上の頭痛日数は，日韓 CM 短期試験及び国際共同 CM 短期試験でそれぞれ 13.4 日，13.1 日であり，片頭痛日数，中等度以上の頭痛日数ともに日韓短期試験と国際共同短期試験で大きく異ならなかった。すべての試験で被験者のほとんど（90%超）が規定されていた 3 回の治験薬投与を受けており，日韓短期試験と国際共同短期試験で曝露に大きな違いはなかった。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1　日韓試験と国際共同試験の結果の比較

(1)　片頭痛の診断基準及び予防療法の適応対象

頭痛の分類及び診断基準には，日本及び欧米いずれでも IHS による診断基準が受け入れられている。主な短期試験（406-102-00001, 406-102-00002, 30049, 30050）では，いずれの試験でも ICHD-3 beta 診断基準[2]を用いて CM 又は EM を診断したことから，診断基準に試験間の差はなかったと考えられる。

片頭痛に対する予防療法について，日本神経学会・日本頭痛学会の「慢性頭痛の診療ガイドライン（2013）」[4]では，片頭痛発作が月に 2 回以上あるいは 6 日以上あり，急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合，急性期治療薬が使用できない場合，永続的な神経障害をきたす恐れがある特殊な片頭痛に対して予防療法が推奨されている。また，米国内科学会が刊行したガイドライン[7]では生活に支障がある頭痛発作が月に 2 回（6 日）以上，急性期治療

が禁忌又は無効で使用できない場合，週 2 回以上の頓挫薬の使用，片麻痺性片頭痛などのまれな片頭痛の場合に予防療法を行うことが推奨されている。さらに欧州神経学会のガイドライン[8]では，日常生活が高度に損なわれる場合，月あたりの発作が 2 回以上の場合，急性期治療薬に反応しない場合，前兆が頻回か，遷延するか，不快な場合に予防療法を行うことが推奨されている。このように予防療法の適応対象は国内外でほぼ同じである。

よって，国内外の診断基準及び片頭痛に対する予防療法の適応対象に大きな違いはないと考えられた。

(2) 被験者背景

主な短期試験（406-102-00001，406-102-00002，30049，30050）では，同様の選択・除外基準を設定した（2.7.6.3.1，2.7.6.3.2，2.7.6.3.3，2.7.6.3.4 参照）。各試験の対象は 18 歳以上 70 歳以下の男女で，スクリーニングの 12 ヵ月以上前に ICHD-3 beta 診断基準[2]による片頭痛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 の基準を満たす者とした。また，片頭痛予防薬を併用している被験者の割合はいずれの試験でも総被験者数の 30%を超えないこととした。

各試験の被験者背景を比較した結果，人種，体重を除いて，大きな違いは認められなかった（2.7.3.3.1.2，2.7.3.3.1.4 参照）。

人種はフレマネズマブ投与時の薬物動態に影響しないと考えられた（2.7.2.3.2.4(1)参照）。また，有効性の部分集団解析の結果から，人種は有効性に影響を及ぼす因子でないと考えられた（2.7.3.3.3.3 参照）。体重については，体重の増加に応じてフレマネズマブの曝露量が低下することが示されたが（2.7.2.3.2.1 参照），曝露反応解析のシミュレーション結果より，CM，EM ともに体重が有効性に与える影響に臨床的意義はないと考えられた（2.7.2.3.4.1(4)参照）。

(3) まとめ

国内外の診断基準及び片頭痛に対する予防療法の位置づけという外因性要因，被験者背景という内因性要因で有効性に影響を及ぼすような大きな違いがなかったことから，日韓試験と国際共同試験の有効性成績を比較することは可能であると考えた。

なお，国際共同試験の有効性評価項目のうち，連続変数については，「2.7.3.1.2.2(1) 解析方法」に記載したとおり，Wilcoxon rank-sum 検定又は ANCOVA を主解析としたが，いずれの解析でも結論が異なる評価項目はなかったことから，以降の比較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。

2.7.3.3.2.2 片頭痛日数

(1) 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

(a) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の副次的評価項目，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の主要評価項目であった，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭

痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-1，図 2.7.3.3.2-1，図 2.7.3.3.2-2 に示した。

解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.90 日，−4.07 日及び−2.79 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で片頭痛日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.11 日（−3.10，−1.12），675 mg/3 ヵ月群：−1.28 日（−2.27，−0.29），ANCOVA］。MMRM 解析による時期別の評価で，片頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（表 2.7.3.6-4 参照）。

日韓 EM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.00 日，−4.02 日及び−1.02 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で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），フレマネズマブ 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］。MMRM 解析による時期別の評価で，片頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（表 2.7.3.6-5 参照）。

表 2.7.3.3.2-1　　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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.1.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.1 より作成＞

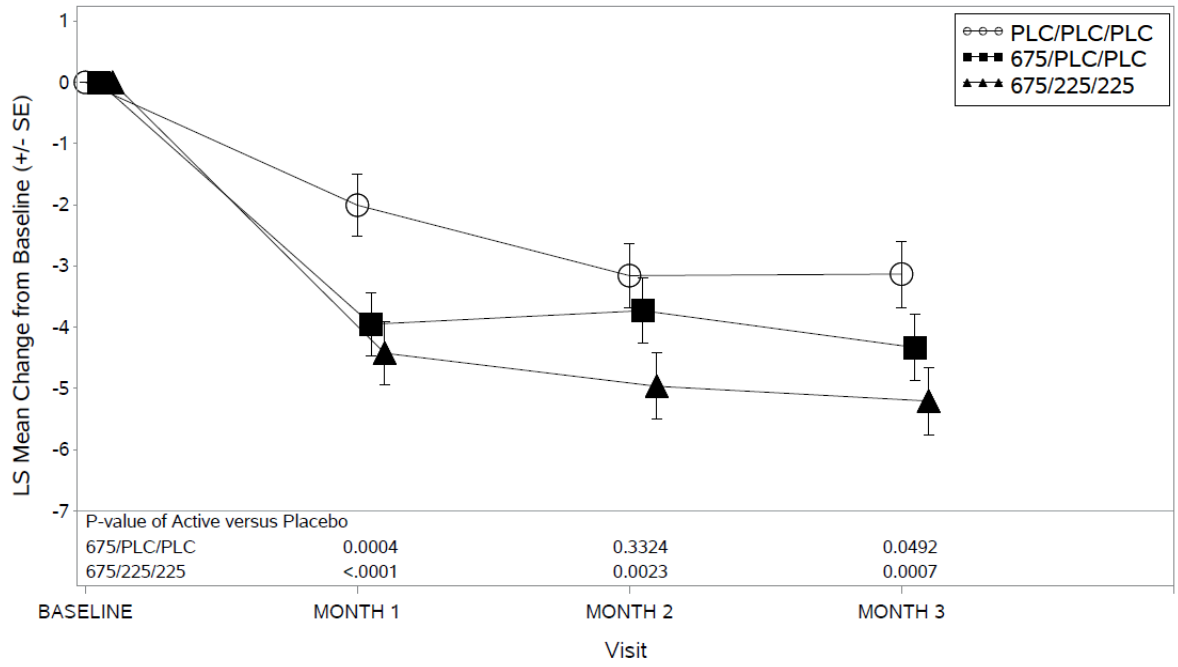


図 2.7.3.3.2-1　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-2＞

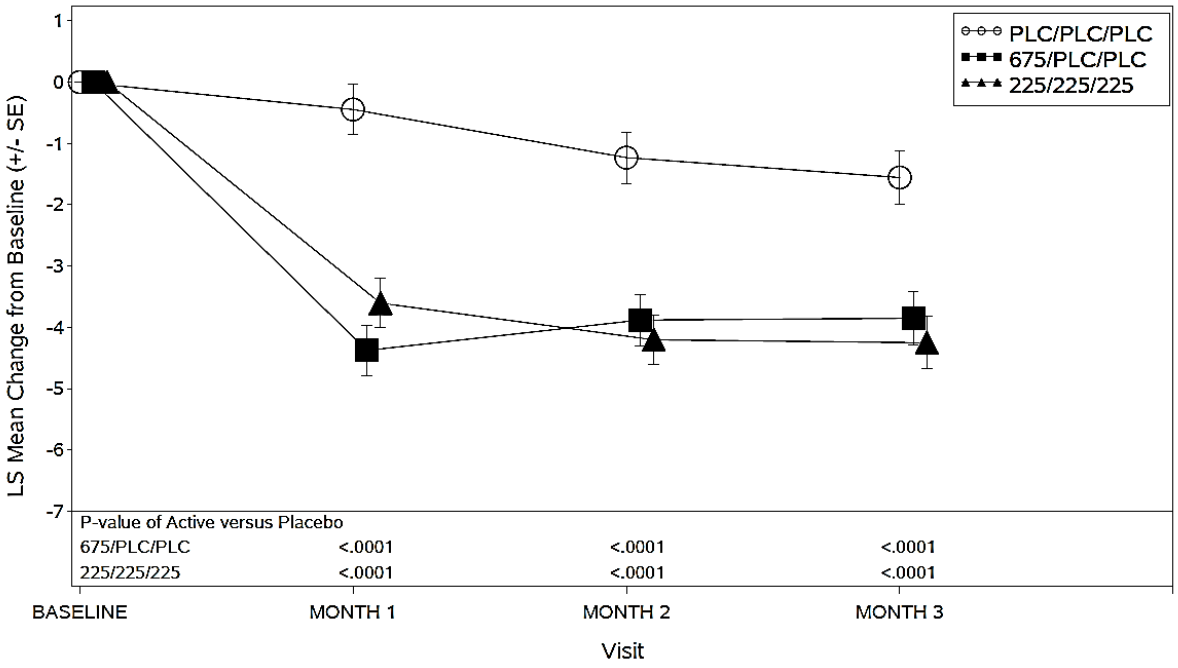


図 2.7.3.3.2-2　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 EM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-02：CF-1＞

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

化量について MMRM 解析を実施した。日韓 CM 短期試験では，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群と 675 mg/3 ヵ月群の両群で初回投与量が 675 mg であったことから，まとめて 1 つの投与群として集計した。

日韓 CM 短期試験の 1 週あたりの片頭痛日数は，初回投与後 1 週からプラセボ群と比較してフレマネズマブ投与群で減少が認められ，初回投与後 4 週まで維持された（表 2.7.3.6-6 参照）。日韓 EM 短期試験の 1 週あたりの片頭痛日数も，初回投与後 1 週からプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少が認められ，初回投与後 4 週まで維持された（表 2.7.3.6-7 参照）。

(b) 国際共同短期試験（30049，30050）

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は国際共同 CM 短期試験（30049）の副次的評価項目，国際共同 EM 短期試験（30050）の主要評価項目であった。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は，両試験ともにプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した［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 2.7.3.3.2-2 参照）。MMRM 解析による時期別の評価では，両試験の両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月からプラセボ群との差が認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.3.3.2-3，資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.9.1.2，図 2.7.3.3.2-4，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.8.1.2 参照）。

表 2.7.3.3.2-2　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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.9.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.8.1.1 より作成＞

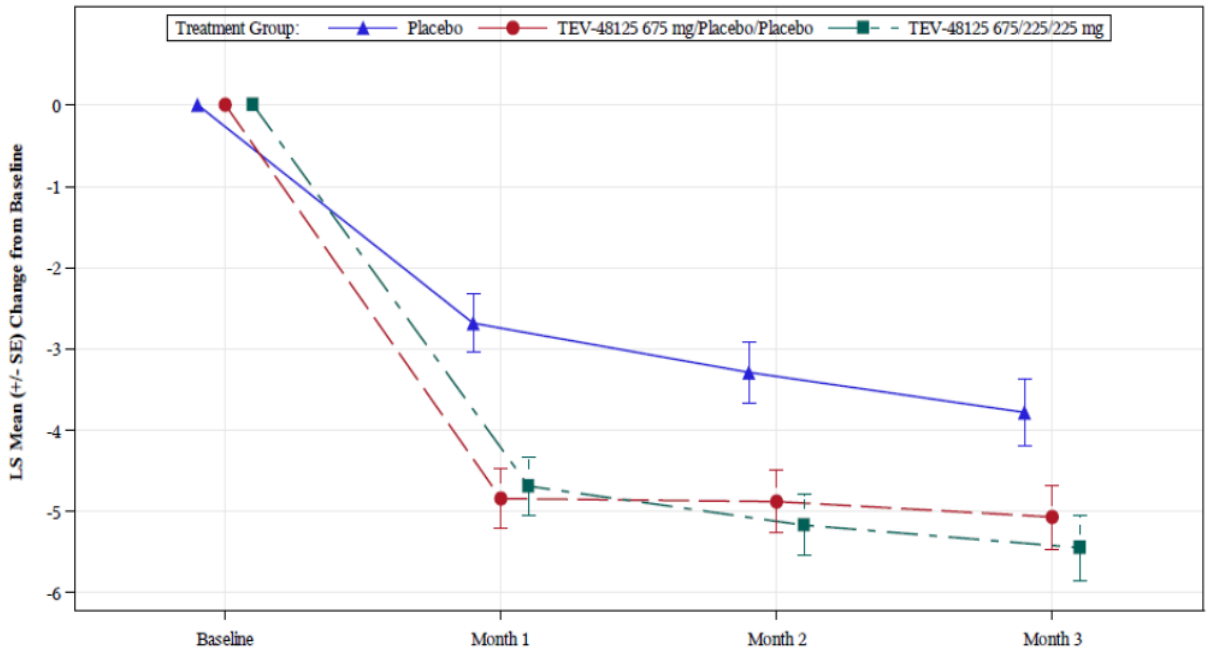


図 2.7.3.3.2-3　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：国際共同 CM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 17.2.1＞

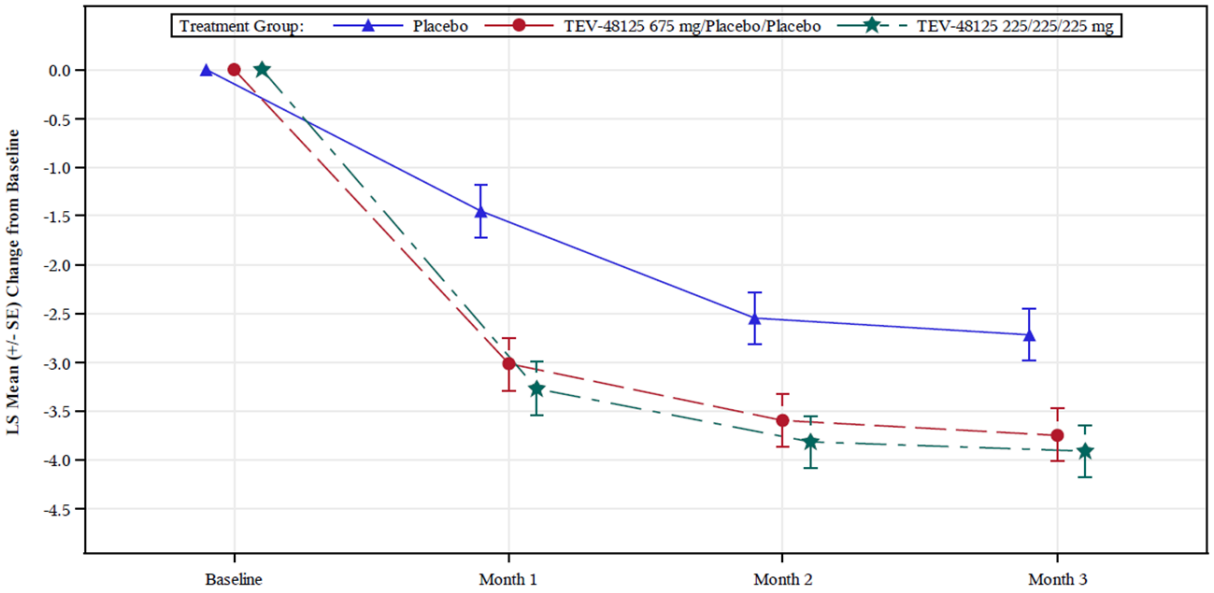


図 2.7.3.3.2-4　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：国際共同 EM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 17.1.1＞

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について MMRM 解析を実施した。国際共同 CM 短期試験では，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群と 675 mg/3 ヵ月群の両群で初回投与量が 675 mg であったことから，まとめて 1 つの投与群として集計した。

1 週あたりの片頭痛日数は，両試験のいずれのフレマネズマブ投与群でも，初回投与後 1 週からプラセボ群より減少し，初回投与後 4 週まで維持された（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.9.3.2，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.8.3.2 参照）。

(c) まとめ

以上，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は，日韓試験及び国際共同試験のいずれの試験でも一貫して，両フレマネズマブ投与群で減少した。また，その効果はいずれの試験でも初回投与後 1 週から認められ，初回投与後 3 ヵ月まで維持された。

(2) 反応率

(a) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の探索的評価項目，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目であった，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を表 2.7.3.3.2-3 に示した。

日韓 CM 短期試験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フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で 28.3%，675 mg/3 ヵ月群で 22.8%，プラセボ群で 11.6%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で高かった（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：$p = 0.0040$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

日韓 EM 短期試験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フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で 41.3%，675 mg/3 ヵ月群で 45.3%，プラセボ群で 11.2%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で高かった（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：$p < 0.0001$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 2.7.3.3.2-3　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 50%以上減少した被験者の割合（FAS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Visit[a]	Treatment Group	Value			Comparisons[c]		
		N	n[b]	Responder Rate (%)	Difference (%)	95% CI	P-value
406-102-00001							
Overall	Placebo	190	22	11.6			
	675 mg/3 months	189	43	22.8	11.2	(3.6, 18.7)	0.0040
	675/225 mg/1 month	187	53	28.3	16.7	(8.8, 24.6)	<0.0001
406-102-00002							
Overall	Placebo	116	13	11.2			
	675 mg/3 months	117	53	45.3	34.1	(23.4, 44.7)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	50	41.3	30.1	(19.6, 40.6)	<0.0001

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

[b] The number of subjects meeting responder criteria.

[c] Comparisons was conducted using Mantel-Haenszel estimator stratified by baseline preventive medication use (yes/no).

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.3.2.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.1.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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国際共同 CM 短期試験（30049）の探索的評価項目，国際共同 EM 短期試験（30050）の副次的評価項目であった。両試験ともに，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 50%以上減少した被験者の割合はプラセボ群よりもフレマネズマブ投与群で高かった（30049 試験：フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：$p = 0.0008$，30050 試験：225 mg/1 ヵ月群：$p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群：$p < 0.0001$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

表 2.7.3.3.2-4　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 50%以上減少した被験者の割合（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Timepoints Responder, n (%)	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)
Overall						
n	371	375	375	290	288	287
Yes, n (%)	74 (19.9)	115 (30.7)	125 (33.3)	81 (27.9)	128 (44.4)	137 (47.7)
p-value	--	0.0008	<0.0001	--	<0.0001	<0.0001

Notes: p-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline preventive medication use. For the overall analysis, patients who discontinued early were considered nonresponders.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.17.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.16.1.1 より作成＞

(3) 片頭痛の随伴症状（悪心，嘔吐，光過敏，音過敏）

(a) 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

i) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の探索的評価項目であった，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-5 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−1.18 日（−1.94，−0.42），675 mg/3 ヵ月群で−0.73 日（−1.49，0.02）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

日韓 EM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で−1.10 日（−1.60，−0.59），675 mg/3 ヵ月群で−1.38 日（−1.89，−0.87）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-5　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－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	6.8	5.9					
	675 mg/3 months	189	6.9	6.6					
	675/225 mg/1 month	187	7.7	6.7					
Overall	Placebo	190	5.6	5.5	190	−1.60 (0.37)			
	675 mg/3 months	189	4.9	5.9	189	−2.34 (0.37)	−0.73 (0.38)	(−1.49, 0.02)	0.0568
	675/225 mg/1 month	187	5.0	5.6	187	−2.79 (0.38)	−1.18 (0.39)	(−1.94, −0.42)	0.0023
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	3.4	3.3					
	675 mg/3 months	117	3.5	3.0					
	225 mg/1 month	121	3.2	3.0					
Overall	Placebo	116	2.9	3.3	116	−0.78 (0.25)			
	675 mg/3 months	117	1.5	2.1	117	−2.15 (0.25)	−1.38 (0.26)	(−1.89, −0.87)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	1.6	2.1	121	−1.87 (0.25)	−1.10 (0.26)	(−1.60, −0.59)	<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.
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.4.5.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.4.5.1 より作成＞

ii) 国際共同短期試験（30049，30050）

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は国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の探索的評価項目であった。両試験ともに，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数の平均変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.2-6 参照）。

表 2.7.3.3.2-6　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－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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)	-2.2 (0.29)	-3.3 (0.29)	-3.2 (0.28)	-1.4 (0.19)	-1.9 (0.19)	-2.1 (0.19)
95% CI	-2.81, -1.68	-3.85, -2.72	-3.78, -2.66	-1.77, -1.03	-2.24, -1.48	-2.48, -1.74
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.0 (0.31)	-1.0 (0.31)	--	-0.5 (0.21)	-0.7 (0.21)
95% CI	--	-1.66, -0.43	-1.59, -0.36	--	-0.87, -0.04	-1.12, -0.29
p-value	--	0.0009	0.0019	--	0.0314	0.0008

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 days with nausea or vomiting and years since onset of migraines as covariates.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.14.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.14.1 より作成＞

(b) 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

i) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の探索的評価項目であった，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の平均変化量を表 2.7.3.3.2-7 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの光過敏及び音過敏が認められた日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−0.99 日（−1.81，−0.17），675 mg/3 ヵ月群で−0.25 日（−1.07，0.56）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

日韓 EM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの光過敏

及び音過敏が認められた日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で−1.21 日（−1.79，−0.64），675 mg/3 ヵ月群で−1.65 日（−2.23，−1.07）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-7　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	6.9	7.2					
	675 mg/3 months	189	6.8	7.7					
	675/225 mg/1 month	187	7.1	7.9					
Overall	Placebo	190	5.5	6.8	190	−1.55 (0.40)			
	675 mg/3 months	189	5.2	6.7	189	−1.81 (0.40)	−0.25 (0.41)	(−1.07, 0.56)	0.5441
	675/225 mg/1 month	187	4.7	6.6	187	−2.54 (0.41)	−0.99 (0.42)	(−1.81, −0.17)	0.0176
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	2.8	3.9					
	675 mg/3 months	117	3.5	3.7					
	225 mg/1 month	121	3.4	3.9					
Overall	Placebo	116	2.8	4.1	116	−0.26 (0.29)			
	675 mg/3 months	117	1.6	2.4	117	−1.91 (0.29)	−1.65 (0.29)	(−2.23, −1.07)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	1.9	3.0	121	−1.48 (0.28)	−1.21 (0.29)	(−1.79, −0.64)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.4.6.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.4.6.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

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の平均変化量は国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の探索的評価項目であった。両試験ともに，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの光過敏及び音過敏が認められた日数の平均変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.2-8 参照）。

表 2.7.3.3.2-8　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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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)	-2.4 (0.32)	-3.5 (0.32)	-3.7 (0.32)	-1.5 (0.21)	-2.2 (0.21)	-2.4 (0.21)
95% CI	-3.02, -1.75	-4.09, -2.82	-4.36, -3.11	-1.94, -1.12	-2.62, -1.79	-2.85, -2.02
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.1 (0.35)	-1.3 (0.35)	--	-0.7 (0.23)	-0.9 (0.23)
95% CI	--	-1.76, -0.37	-2.04, -0.66	--	-1.13, -0.22	-1.36, -0.45
p-value	--	0.0025	0.0001	--	0.0038	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 days with photophobia and phonophobia and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.15.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.15.1 より作成＞

2.7.3.3.2.3　頭痛日数

(1)　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

(a)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の主要評価項目であった，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-9，図 2.7.3.3.2-5 に示した。

解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.12 日，−4.14 日及び−2.45 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で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］。MMRM 解析による時期別の評価で，中等度以上の頭痛日数の減少は，両フレマネズマブ投与群ともに初回投与後 1 ヵ月から認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（表 2.7.3.6-8 参照）。

表 2.7.3.3.2-9　　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－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	13.5	5.0					
	675 mg/3 months	189	13.4	5.4					
	675/225 mg/1 month	187	13.2	5.4					
Overall	Placebo	190	11.2	5.4	190	−2.45 (0.43)			
	675 mg/3 months	189	9.5	6.0	189	−4.14 (0.43)	−1.69 (0.44)	(−2.55, −0.82)	0.0001
	675/225 mg/1 month	187	9.3	5.9	187	−4.12 (0.43)	−1.67 (0.44)	(−2.54, −0.80)	0.0002
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	8.0	2.8					
	675 mg/3 months	117	7.6	2.8					
	225 mg/1 month	121	7.6	2.5					
Overall	Placebo	116	7.2	3.4	116	−0.75 (0.35)			
	675 mg/3 months	117	4.3	3.2	117	−3.36 (0.35)	−2.61 (0.35)	(−3.31, −1.92)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	4.4	2.8	121	−3.30 (0.33)	−2.56 (0.35)	(−3.25, −1.87)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.3.1.1 より作成＞

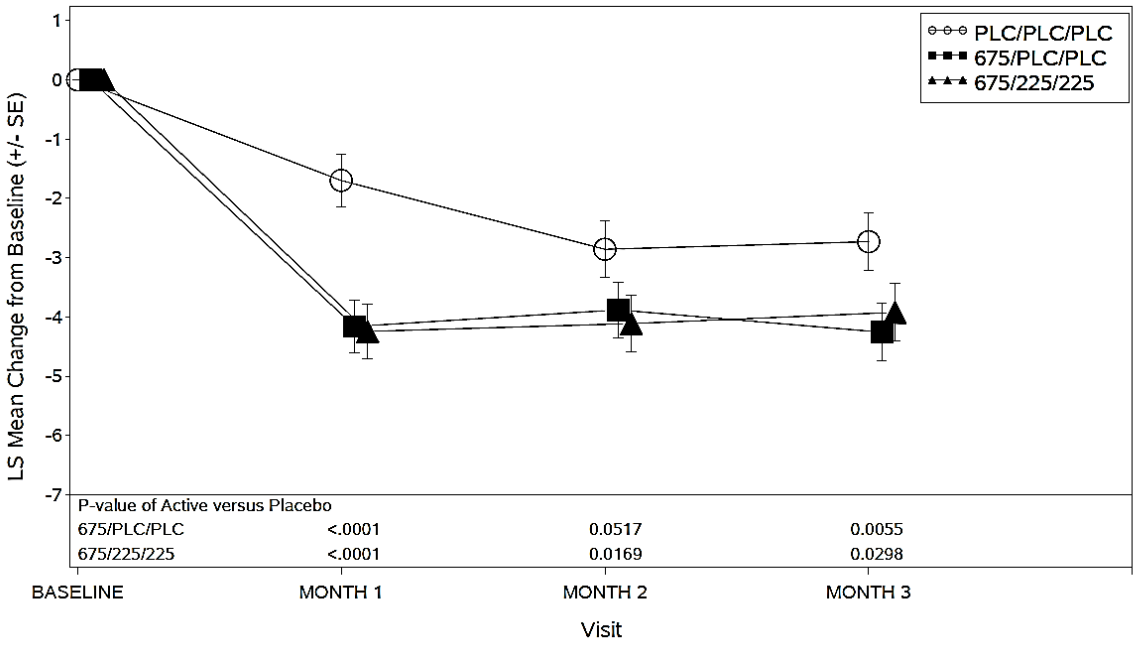


図 2.7.3.3.2-5　　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1＞

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について MMRM 解析を実施した。両フレマネズマブ投与群の初回投与量が 675 mg であったことから，まとめて 1 つの投与群として集計した。

日韓 CM 短期試験の 1 週あたりの中等度以上の頭痛日数は，初回投与後 1 週からプラセボ群と比較してフレマネズマブ投与群で減少が認められ，初回投与後 4 週まで維持された（表 2.7.3.6-9 参照）。

なお，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）でも治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した（表 2.7.3.3.2-9 参照）。

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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は国際共同 CM 短期試験（30049）の主要評価項目であった。国際共同 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した［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］（表 2.7.3.3.2-10 参照）。また，MMRM 解析による時期別の評価では，両フレマネズマブ投与群ともに，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群との差が認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.3.3.2-6，資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.8.1.2 参照）。

表 2.7.3.3.2-10　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－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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)	-2.5 (0.31)	-4.3 (0.31)	-4.6 (0.30)	-1.5 (0.21)	-3.0 (0.22)	-2.9 (0.21)
95% CI	-3.06, -1.85	-4.87, -3.66	-5.16, -3.97	-1.88, -1.06	-3.39, -2.55	-3.34, -2.51
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.8 (0.33)	-2.1 (0.33)	--	-1.5 (0.24)	-1.5 (0.24)
95% CI	--	-2.46, -1.15	-2.76, -1.45	--	-1.96, -1.04	-1.92, -0.99
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 headache days of at least moderate severity and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.8.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.10.1.1 より作成＞

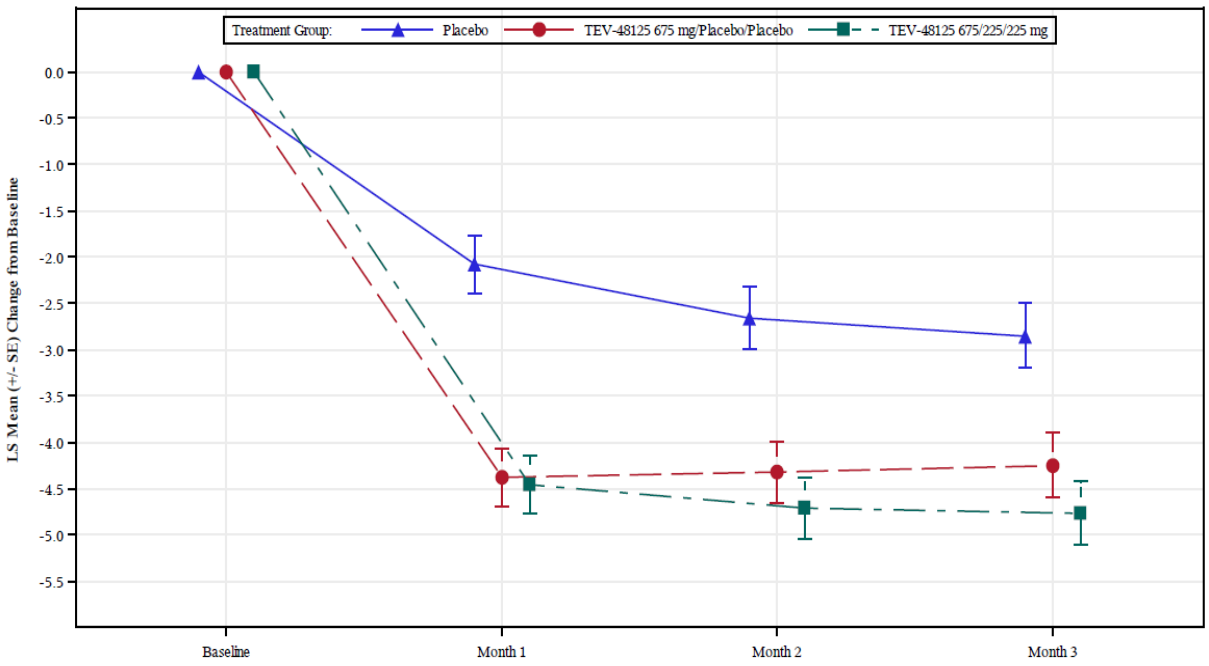


図 2.7.3.3.2-6　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）：国際共同 CM 短期試験

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 17.1.1＞

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について MMRM 解析を実施した。両フレマネズマブ投与群の初回投与量が 675 mg であったことから，まとめて 1 つの投与群として集計した。

1 週あたりの中等度以上の頭痛日数は，初回投与後 1 週からプラセボ群と比較してフレマネズマブ投与群で減少し，初回投与後 4 週まで維持された（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.8.3.2 参照）。

なお，国際共同 EM 短期試験（30050）でも治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した（表 2.7.3.3.2-10 参照）。

(c) まとめ

治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数は，日韓及び国際共同治験で実施した両 CM 短期試験で，プラセボ群と比較し両フレマネズマブ投与群で減少した。また，その効果は初回投与後 1 週より認められ，初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された。

(2) 反応率

(a) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の副次的評価項目であった，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を表 2.7.3.3.2-11 に示した。

日韓 CM 短期試験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フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で 29.0%，675 mg/3 ヵ月群で 29.1%，プラセボ群で 13.2%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で高かった（フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群：p = 0. 0001，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

表 2.7.3.3.2-11　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 50%以上減少した被験者の割合 (FAS) : 日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Visit[a]	Treatment Group	Value			Comparisons[c]		
		N	n[b]	Responder Rate (%)	Difference (%)	95% CI	P-value
406-102-00001							
Overall	Placebo	190	25	13.2			
	675 mg/3 months	189	55	29.1	15.9	(7.9, 24.0)	0.0001
	675/225 mg/1 month	186	54	29.0	15.9	(7.8, 24.0)	0.0002
406-102-00002							
Overall	Placebo	116	16	13.8			
	675 mg/3 months	117	55	47.0	33.2	(22.2, 44.2)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	54	44.6	30.9	(20.0, 41.7)	<0.0001

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

[b] The number of subjects meeting responder criteria.

[c] Comparisons was conducted using Mantel-Haenszel estimator stratified by baseline preventive medication use (yes/no).

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.3.3.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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国際共同 CM 短期試験（30049）の副次的評価項目であった。国際共同 CM 短期試験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群よりもフレマネズマブ投与群で高かった（両フレマネズマブ投与群でいずれも $p < 0.0001$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（表 2.7.3.3.2-12 参照）。

表 2.7.3.3.2-12　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 50%以上減少した被験者の割合（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Timepoints Responder, n (%)	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)
Overall						
n	370	375	374	289	286	286
Yes, n (%)	67 (18.1)	141 (37.6)	153 (40.8)	77 (26.6)	140 (48.6)	140 (48.8)
p-value	--	<0.0001	<0.0001	--	<0.0001	<0.0001

Notes: p-value based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline preventive medication use. For the overall analysis, patients who discontinued early were considered nonresponders.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.16.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.17.1 より作成＞

(3)　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時間数

(a)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の探索的評価項目であった，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛時間数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-13 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛時間数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−6.98 時間（−11.17，−2.80），675 mg/3 ヵ月群で−6.72 時間（−10.89，−2.55）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-13　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時間数の平均変化量－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	41.9	32.7					
	675 mg/3 months	189	43.3	32.0					
	675/225 mg/1 month	187	41.5	36.7					
Overall	Placebo	190	31.7	29.7	190	−9.23 (2.06)			
	675 mg/3 months	189	25.8	28.1	189	−15.94 (2.07)	−6.72 (2.12)	(−10.89, −2.55)	0.0016
	675/225 mg/1 month	187	24.4	32.7	187	−16.21 (2.09)	−6.98 (2.13)	(−11.17, −2.80)	0.0011
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	17.1	11.7					
	675 mg/3 months	117	17.8	15.1					
	225 mg/1 month	121	16.2	11.5					
Overall	Placebo	116	15.8	14.7	116	0.06 (1.29)			
	675 mg/3 months	117	8.5	14.2	117	−7.58 (1.31)	−7.64 (1.32)	(−10.23, −5.05)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	7.9	9.5	121	−7.13 (1.25)	−7.19 (1.31)	(−9.77, −4.61)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.4.3.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.4.3.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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時間数の平均変化量は国際共同 CM 短期試験（30049）の探索的評価項目であった。国際共同 CM 短期試験でのベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛時間数の平均変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.2-14 参照）。

表 2.7.3.3.2-14　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時間数の平均変化量－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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)	-14.1 (2.47)	-24.4 (2.46)	-26.4 (2.43)	-8.1 (1.32)	-14.5 (1.36)	-15.5 (1.33)
95% CI	-18.90, -9.22	-29.24, -19.57	-31.12, -21.59	-10.67, -5.47	-17.14, -11.80	-18.13, -12.89
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-10.3 (2.69)	-12.3 (2.69)	--	-6.4 (1.48)	-7.4 (1.48)
95% CI	--	-15.62, -5.07	-17.57, -7.03	--	-9.31, -3.49	-10.35, -4.52
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 headache hours of at least moderate severity and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.13.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.13.1 より作成＞

2.7.3.3.2.4　他の薬剤の使用状況

(1)　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

(a)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目であった，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-15 に示した。

解析の結果，日韓 CM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−3.74 日，−3.87 日及び−2.44 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で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），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），ANCOVA］。

日韓 EM 短期試験のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬使用日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−3.30 日，−3.29 日及び−0.46 日であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で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），フレマネズマブ 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］。

表 2.7.3.3.2-15　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－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	14.3	6.1					
	675 mg/3 months	189	13.9	5.9					
	675/225 mg/1 month	187	14.4	6.1					
Overall	Placebo	190	12.0	5.8	190	−2.44 (0.43)			
	675 mg/3 months	189	10.3	6.4	189	−3.87 (0.43)	−1.43 (0.44)	(−2.30, −0.56)	0.0013
	675/225 mg/1 month	187	10.8	6.5	187	−3.74 (0.44)	−1.30 (0.44)	(−2.18, −0.43)	0.0034
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	8.3	3.1					
	675 mg/3 months	117	8.1	3.0					
	225 mg/1 month	121	8.0	2.6					
Overall	Placebo	116	7.8	3.7	116	−0.46 (0.35)			
	675 mg/3 months	117	4.8	3.4	117	−3.29 (0.36)	−2.83 (0.36)	(−3.54, −2.12)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	4.8	2.9	121	−3.30 (0.34)	−2.84 (0.36)	(−3.55, −2.14)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.3.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.1.2.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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は国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の副次的評価項目であった。両試験ともに，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で急性期頭痛治療薬使用日数が減少した［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：−2.3 日（−2.97，−1.67），675 mg/3 ヵ月群：−1.8 日（−2.43，−1.12），30050 試験：225 mg/1 ヵ月群：−1.4 日（−1.84，−0.89），675 mg/3 ヵ月群：−1.3 日（−1.76，−0.82），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-16 参照）。

表 2.7.3.3.2-16　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－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	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)	-1.9 (0.30)	-3.7 (0.30)	-4.2 (0.30)	-1.6 (0.21)	-2.9 (0.22)	-3.0 (0.22)
95% CI	-2.48, -1.28	-4.25, -3.06	-4.79, -3.61	-2.04, -1.20	-3.34, -2.48	-3.41, -2.56
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.8 (0.33)	-2.3 (0.33)	--	-1.3 (0.24)	-1.4 (0.24)
95% CI	--	-2.43, -1.12	-2.97, -1.67	--	-1.76, -0.82	-1.84, -0.89
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 days of use of any acute headache medication and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.10.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.9.1.1 より作成＞

(2)　治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの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

(a)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の探索的評価項目であった，ベースライン時に急性期片頭痛治療薬としてトリプタン系薬剤又は麦角誘導体（以下，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使用日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-17 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験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使用日数の平均変化量のプラセボとの差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−1.65 日（−2.51，−0.80），675 mg/3 ヵ月群で−1.64 日（−2.48，−0.79）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

日韓 EM 短期試験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使用日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で−2.66 日（−3.34，−1.99），675 mg/3 ヵ月群で−2.68 日（−3.36，−2.00）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-17　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使用日数の平均変化量－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	176	11.6	5.2					
	675 mg/3 months	177	11.8	5.6					
	675/225 mg/1 month	173	12.0	5.6					
Overall	Placebo	176	10.2	5.5	176	−1.69 (0.41)			
	675 mg/3 months	177	8.6	5.9	177	−3.33 (0.42)	−1.64 (0.43)	(−2.48, −0.79)	0.0002
	675/225 mg/1 month	173	8.8	5.6	173	−3.35 (0.42)	−1.65 (0.43)	(−2.51, −0.80)	0.0001
406-102-00002									
Baseline	Placebo	113	7.6	3.0					
	675 mg/3 months	110	7.3	2.6					
	225 mg/1 month	115	7.4	2.6					
Overall	Placebo	113	7.0	3.5	113	−0.41 (0.34)			
	675 mg/3 months	110	4.2	3.1	110	−3.09 (0.34)	−2.68 (0.35)	(−3.36, −2.00)	<0.0001
	225 mg/1 month	115	4.3	2.9	115	−3.07 (0.33)	−2.66 (0.34)	(−3.34, −1.99)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.4.4.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.4.4.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

ベースライン時に急性期片頭痛治療薬として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使用日数の平均変化量は国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の探索的評価項目であった。両試験ともに，トリプタン系薬剤又は麦角誘導体使用日数のベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.30.1，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.30.1 参照）。

(3) 片頭痛予防薬を併用していない被験者での治療効果

(a) 片頭痛予防薬を併用していない被験者の治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数

i) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の探索的評価項目，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目であった，片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-18 に示した。

解析の結果，日韓 CM 短期試験で片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−5.40 日，−4.53 日及び−3.31 日であった。片頭痛予防薬を併用していない被験者での片頭痛日数は，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で減少した［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：−2.09 日（−3.20，−0.98），675 mg/3 ヵ月群：−1.21 日（−2.32，−0.11），ANCOVA］。

日韓 EM 短期試験で片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.42 日，−4.21 日及び−1.40 日であった。日韓 EM 短期試験で片頭痛予防薬を併用していない被験者でも，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で片頭痛日数は減少した［プラセボ群との差（95%信頼区間），フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：−3.02 日（−3.82，−2.21），675 mg/3 ヵ月群：−2.81 日（−3.62，−2.01），ANCOVA］。

表 2.7.3.3.2-18　片頭痛予防薬を併用していない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	149	15.2	5.0					
	675 mg/3 months	149	15.1	4.9					
	675/225 mg/1 month	149	16.1	5.1					
Overall	Placebo	149	12.5	5.9	149	−3.31 (0.51)			
	675 mg/3 months	149	11.2	6.6	149	−4.53 (0.51)	−1.21 (0.56)	(−2.32, −0.11)	0.0313
	675/225 mg/1 month	149	11.2	6.0	149	−5.40 (0.52)	−2.09 (0.56)	(−3.20, −0.98)	0.0002
406-102-00002									
Baseline	Placebo	94	8.8	2.7					
	675 mg/3 months	94	8.7	2.5					
	225 mg/1 month	97	8.8	2.3					
Overall	Placebo	94	8.0	3.5	94	−1.40 (0.37)			
	675 mg/3 months	94	5.1	3.4	94	−4.21 (0.37)	−2.81 (0.41)	(−3.62, −2.01)	<0.0001
	225 mg/1 month	97	4.9	3.0	97	−4.42 (0.36)	−3.02 (0.41)	(−3.82, −2.21)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.3.4.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.1.3.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量は国際共同 CM 短期試験（30049）の探索的評価項目，国際共同 EM 短期試験（30050）の副次的評価項目であった。両試験の片頭痛予防薬を併用していない被験者での片頭痛日数は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した［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：−2.0 日（−2.86，−1.10），675 mg/3 ヵ月群：−1.8 日（−2.68，−0.93），30050 試験：225 mg/1 ヵ月群：−1.3 日（−1.92，−0.70），675 mg/3 ヵ月群：−1.1 日（−1.75，−0.54），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-19 参照）。

表 2.7.3.3.2-19　片頭痛予防薬を併用していない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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=298)	675/225 mg monthly (N=290)	Monthly (N=230)	675 mg quarterly (N=230)	225 mg monthly (N=225)
LS mean (SE)	-3.3 (0.39)	-5.1 (0.39)	-5.3 (0.39)	-2.4 (0.26)	-3.5 (0.27)	-3.7 (0.27)
95% CI	-4.09, -2.58	-5.90, -4.39	-6.07, -4.56	-2.91, -1.88	-4.06, -3.01	-4.23, -3.17
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.8 (0.45)	-2.0 (0.45)	--	-1.1 (0.31)	-1.3 (0.31)
95% CI	--	-2.68, -0.93	-2.86, -1.10	--	-1.75, -0.54	-1.92, -0.70
p-value	--	<0.0001	<0.0001	--	0.0002	<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.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.24.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.18.1.1 より作成＞

(b)　片頭痛予防薬を併用していない被験者の治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の副次的評価項目であった，片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-20 に示した。

解析の結果，日韓 CM 短期試験で片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.36 日，−4.32 日及び−2.71 日であった。片頭痛予防薬を併用していない被験者での中等度以上の頭痛日数は，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で減少した［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：−1.65 日（−2.63，−0.67），675 mg/3 ヵ月群：−1.62 日（−2.60，−0.63），ANCOVA］。

表 2.7.3.3.2-20　片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの中等度以上の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	149	13.1	4.8					
	675 mg/3 months	149	13.6	5.2					
	675/225 mg/1 month	149	13.1	5.5					
Overall	Placebo	149	10.7	5.2	149	−2.71 (0.46)			
	675 mg/3 months	149	9.5	6.1	149	−4.32 (0.45)	−1.62 (0.50)	(−2.60, −0.63)	0.0013
	675/225 mg/1 month	149	9.1	5.8	149	−4.36 (0.46)	−1.65 (0.50)	(−2.63, −0.67)	0.0010
406-102-00002									
Baseline	Placebo	94	7.8	2.8					
	675 mg/3 months	94	7.4	2.7					
	225 mg/1 month	97	7.7	2.5					
Overall	Placebo	94	6.9	3.2	94	−1.25 (0.34)			
	675 mg/3 months	94	4.3	3.3	94	−3.57 (0.34)	−2.31 (0.38)	(−3.05, −1.57)	<0.0001
	225 mg/1 month	97	4.3	2.7	97	−3.71 (0.33)	−2.46 (0.38)	(−3.19, −1.72)	<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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.4.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.3.5.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量は国際共同 CM 短期試験（30049）の副次的評価項目であった。国際共同 CM 短期試験で片頭痛予防薬を併用していない被験者での中等度以上の頭痛日数は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した［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：−2.2 日（−2.93，−1.41），675 mg/3 ヵ月群：−1.9 日（−2.70，−1.19），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-21 参照）。

表 2.7.3.3.2-21　片頭痛予防薬を併用していない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 ヵ月あたりの中等度以上の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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=298)	675/225 mg monthly (N=290)	Monthly (N=230)	675 mg quarterly (N=230)	225 mg monthly (N=225)
LS mean (SE)	-2.6 (0.33)	-4.6 (0.33)	-4.8 (0.33)	-1.5 (0.22)	-3.0 (0.23)	-2.9 (0.23)
95% CI	-3.29, -1.99	-5.23, -3.93	-5.46, -4.15	-1.99, -1.10	-3.43, -2.53	-3.40, -2.49
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.9 (0.38)	-2.2 (0.39)	--	-1.4 (0.26)	-1.4 (0.27)
95% CI	--	-2.70, -1.19	-2.93 -1.41	--	-1.96, -0.92	-1.92, -0.88
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 headache days of at least moderate severity and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.18.1.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.24.1.1 より作成＞

(4)　片頭痛予防薬を併用している被験者での治療効果

(a)　片頭痛予防薬を併用している被験者の治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の探索的評価項目であった，片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-22 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験で片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−2.09 日（−4.34，0.15），675 mg/3 ヵ月群で−1.43 日（−3.66，0.80）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

日韓 EM 短期試験で片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で−3.07 日（−5.20，−0.94），675 mg/3 ヵ月群で−3.86 日（−5.92，−1.79）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-22　片頭痛予防薬を併用している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	41	16.3	4.7					
	675 mg/3 months	40	15.3	5.5					
	675/225 mg/1 month	38	17.1	6.0					
Overall	Placebo	41	14.4	5.9	41	−1.94 (1.05)			
	675 mg/3 months	40	12.2	6.2	40	−3.37 (1.11)	−1.43 (1.13)	(−3.66, 0.80)	0.2068
	675/225 mg/1 month	38	12.9	7.5	38	−4.03 (1.09)	−2.09 (1.13)	(−4.34, 0.15)	0.0673
406-102-00002									
Baseline	Placebo	22	9.9	2.9					
	675 mg/3 months	23	9.1	2.6					
	225 mg/1 month	24	7.9	2.8					
Overall	Placebo	22	9.1	4.3	22	−0.02 (1.13)			
	675 mg/3 months	23	4.8	2.8	23	−3.88 (1.05)	−3.86 (1.03)	(−5.92, −1.79)	0.0004
	225 mg/1 month	24	5.1	3.3	24	−3.09 (1.01)	−3.07 (1.06)	(−5.20, −0.94)	0.0054

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.3.5.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.2.4.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）ともに，片頭痛予防薬を併用している被験者で，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに，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ベースラインからの平均変化量は大きかった（表 2.7.3.3.2-23 参照）。

表 2.7.3.3.2-23　片頭痛予防薬を併用している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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	Monthly (N=77)	675 mg quarterly (N=77)	675/225 mg monthly (N=85)	Monthly (N=60)	675 mg quarterly (N=58)	225 mg monthly (N=62)
LS mean (SE)	-3.3 (0.67)	-4.8 (0.68)	-4.8 (0.63)	-2.0 (0.50)	-3.7 (0.53)	-4.0 (0.49)
95% CI	-4.63, -2.01	-6.16, -3.49	-6.00, -3.51	-2.96, -0.98	-4.78, -2.67	-4.98, -3.03
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.5 (0.75)	-1.4 (0.72)	--	-1.8 (0.61)	-2.0 (0.60)
95% CI	--	-2.98, -0.03	-2.86, -0.01	--	-2.95, -0.55	-3.21, -0.86
p-value	--	0.0462	0.0483	--	0.0044	0.0008

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.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.24.2.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.18.3.1 より作成＞

(b)　片頭痛予防薬を併用している被験者の治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の探索的評価項目であった，片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量を表 2.7.3.3.2-24 に示した。

ANCOVA 解析の結果，日韓 CM 短期試験で片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量のプラセボ群との差（95%信頼区間）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で−1.65 日（−3.55，0.26），675 mg/3 ヵ月群で−1.74 日（−3.65，0.17）であり，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群より大きかった。

表 2.7.3.3.2-24　片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの中等度以上の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	41	15.0	5.3					
	675 mg/3 months	40	12.6	6.0					
	675/225 mg/1 month	38	13.7	5.3					
Overall	Placebo	41	12.9	5.9	41	−2.35 (0.90)			
	675 mg/3 months	40	9.3	5.7	40	−4.09 (0.94)	−1.74 (0.96)	(−3.65, 0.17)	0.0736
	675/225 mg/1 month	38	10.2	6.5	38	−4.00 (0.92)	−1.65 (0.96)	(−3.55, 0.26)	0.0895
406-102-00002									
Baseline	Placebo	22	9.0	2.6					
	675 mg/3 months	23	8.4	2.8					
	225 mg/1 month	24	7.1	2.6					
Overall	Placebo	22	8.8	3.9	22	0.40 (1.03)			
	675 mg/3 months	23	4.5	2.7	23	−3.42 (0.96)	−3.82 (0.93)	(−5.68, −1.97)	0.0001
	225 mg/1 month	24	4.7	3.1	24	−2.68 (0.91)	−3.08 (0.96)	(−5.00, −1.16)	0.0021

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.2.4.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.3.6.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

国際共同 CM 短期試験（30049）の片頭痛予防薬を併用している被験者で，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに，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ベースラインからの平均変化量は大きかった（表 2.7.3.3.2-25 参照）。

表 2.7.3.3.2-25　片頭痛予防薬を併用している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 ヵ月あたりの中等度以上の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

	Study 30049			Study 30050		
	Placebo	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab	
Statistic	Monthly (N=77)	675 mg quarterly (N=77)	675/225 mg monthly (N=85)	Monthly (N=60)	675 mg quarterly (N=58)	225 mg monthly (N=62)
LS mean (SE)	-2.5 (0.61)	-3.8 (0.62)	-4.4 (0.58)	-1.5 (0.44)	-3.3 (0.46)	-3.2 (0.43)
95% CI	-3.65, -1.25	-4.99, -2.55	-5.56, -3.29	(-2.40, -0.67)	(-4.20, -2.37)	(-4.02, -2.33)
Comparison with placebo						
LS mean (SE)	--	-1.3 (0.68)	-2.0 (0.66)	--	-1.7 (0.53)	-1.6 (0.52)
95% CI	--	-2.66, 0.03	-3.27, -0.67	--	-2.79, -0.71	-2.66, -0.62
p-value	--	0.0549	0.0031	--	0.0011	0.0018

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 headache days of at least moderate severity and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.18.3.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.24.2.1 より作成＞

2.7.3.3.2.5　QOL

(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。HIT-6 及び MIDAS 質問票の詳細は，「2.7.3.1.2.1(3)(b) 副次的評価項目」に記載した。

(a)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目であった，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表 2.7.3.3.2-26（HIT-6）及び表 2.7.3.3.2-27（MIDAS）に示した。

日韓 CM 短期試験でのベースラインの支障度スコア（HIT-6）の平均値はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ 62.9，62.5 及び 62.8 であった。

解析の結果，日韓 CM 短期試験の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の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−8.06，−8.03 及び−6.49 であり，プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で支障度の改善が認められた［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：−1.57（−2.94，−0.19），675 mg/3 ヵ月群：−1.53（−2.91，−0.15），ANCOVA］。

日韓 EM 短期試験でのベースラインの支障度スコア（MIDAS）の平均値はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ 18.8，21.3 及び 17.2 であった。

解析の結果，日韓 EM 短期試験の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の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−12.64，−12.55 及び−7.41 であり，プラセボ群と比較してフレマネズマ

ブ 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で支障度の改善が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間），フレマネズマブ 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］。

表 2.7.3.3.2-26　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の HIT-6 により測定した支障度スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS)：日韓 CM 短期試験

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[b]	Comparisons[c]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Baseline	Placebo	190	62.8	5.3					
	675 mg/ 3 months	189	62.5	4.5					
	675/225 mg/ 1 month	187	62.9	4.7					
V5/ Month 3	Placebo	179	57.4	7.9	179	-6.49 (0.68)			
	675 mg/ 3 months	180	55.8	7.2	180	-8.03 (0.68)	-1.53 (0.70)	(-2.91, -0.15)	0.0297
	675/225 mg/ 1 month	182	56.1	7.3	182	-8.06 (0.70)	-1.57 (0.70)	(-2.94, -0.19)	0.0260

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

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

[c] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.5.1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-27　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS)：日韓 EM 短期試験

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[b]	Comparisons[c]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Baseline	Placebo	116	17.2	17.1					
	675 mg/ 3 months	116	21.3	19.4					
	225 mg/ 1 month	121	18.8	19.7					
V5/ Month 3	Placebo	112	11.6	15.7	112	-7.41 (1.46)			
	675 mg/ 3 months	113	7.8	11.7	112	-12.55 (1.49)	-5.14 (1.50)	(-8.09, -2.20)	0.0007
	225 mg/ 1 month	118	6.6	12.7	118	-12.64 (1.42)	-5.24 (1.48)	(-8.14, -2.33)	0.0004

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

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

[c] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.1.4.1 より作成＞

(b)　国際共同短期試験（30049，30050）

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は国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の副次的評価項目であった。

国際共同 CM 短期試験でのベースラインの支障度スコア（HIT-6) の平均値はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ 64.6，64.3 及び 64.1，国際共同 EM 短期試験でのベースラインの支障度スコア（MIDAS）の平均値はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ 38.0，41.7 及び 37.3 であった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.31.1.2，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.31.1.2 参照）。

支障度スコアは，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減少し，支障度の改善が認められた［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:−2.4 日（−3.32，−1.38），675 mg/3 ヵ月群:−1.9 日（−2.90，−0.96），30050 試験：225 mg/1 ヵ月群：−7.0 日（−10.51，−3.53），675 mg/3 ヵ月群：−5.4 日（−8.90，−1.93），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-28 及び表 2.7.3.3.2-29 参照）。

表 2.7.3.3.2-28　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の HIT-6 により測定した支障度スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験

Statistic	Placebo Monthly (N=371)	Fremanezumab 675 mg quarterly (N=375)	Fremanezumab 675/225 mg monthly (N=375)
LS mean (SE)	-4.5 (0.45)	-6.4 (0.45)	-6.8 (0.44)
95% CI	-5.38, -3.60	-7.31, -5.52	-7.71, -5.97
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	--	-1.9 (0.49)	-2.4 (0.49)
95% CI	--	-2.90, -0.96	-3.32, -1.38
p-value	--	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 HIT-6 score and years since onset of migraines as covariates.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.31.1.1 より作成＞

表 2.7.3.3.2-29　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS）：国際共同 EM 短期試験

Statistic	Placebo Monthly (N=290)	Fremanezumab 675 mg quarterly (N=288)	Fremanezumab 225 mg monthly (N=287)
LS mean (SE)	-17.5 (1.57)	-23.0 (1.60)	-24.6 (1.59)
95% CI	-20.62, -14.47	-26.10, -19.82	-27.68, -21.45
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	--	-5.4 (1.78)	-7.0 (1.78)
95% CI	--	-8.90, -1.93	-10.51, -3.53
p-value	--	0.0023	<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 disability score and years since onset of migraines as covariates.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.31.1.1 より作成＞

(2)　患者報告アウトカム

日韓試験及び国際共同試験ともに，患者報告アウトカムとして，MSQOL，EQ-5D-5L，PGIC，PHQ-2/PHQ-9，及び WPAI を評価した。いずれの患者報告アウトカムも探索的評価項目であった。それぞれの患者報告アウトカムの詳細は，「2.7.3.1.2.1(3)(c)　探索的評価項目」に記載した。

(a)　MSQOL

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

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，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の Role Function-Restrictive ドメイン，Role Function-Preventive ドメイン，Emotional Function ドメインのいずれも，プラセボ

群と比較して両フレマネズマブ投与群でスコアの増加が認められた（表 2.7.3.6-10，表 2.7.3.6-11，表 2.7.3.6-12，表 2.7.3.6-13，表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 参照）。

ii) 国際共同短期試験（30049，30050）

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，国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の Role Function-Restrictive ドメイン，Role Function-Preventive ドメイン，Emotional Function ドメインのいずれも，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群でスコアの増加が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.32.1，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.32.1 参照）。

(b) EQ-5D-5L

i) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

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（表 2.7.3.3.2-30 参照）。

表 2.7.3.3.2-30 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 質問票 VAS スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[b]	Comparisons[c]			
						LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
406-102-00001									
Baseline	Placebo	189	67.3	21.5					
	675 mg/3 months	189	67.0	18.9					
	675/225 mg/1 month	187	67.7	18.7					
V5/Month 3	Placebo	179	73.3	16.9	178	5.45 (1.60)			
	675 mg/3 months	180	73.5	16.7	180	5.88 (1.60)	0.43 (1.66)	(−2.82, 3.69)	0.7938
	675/225 mg/1 month	182	73.3	16.6	182	5.40 (1.64)	−0.05 (1.65)	(−3.30, 3.20)	0.9758
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	73.8	22.7					
	675 mg/3 months	116	73.3	20.0					
	225 mg/1 month	121	75.4	17.7					
V5/Month 3	Placebo	111	77.5	17.3	111	3.39 (2.02)			
	675 mg/3 months	113	78.9	13.8	112	4.80 (2.04)	1.41 (2.06)	(−2.64, 5.47)	0.4929
	225 mg/1 month	118	78.8	16.0	118	4.26 (1.95)	0.87 (2.04)	(−3.14, 4.89)	0.6693

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

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

[c] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.2.2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.2.2 より作成＞

ii) 国際共同短期試験（30049，30050）

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，国際共同短期試験の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（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.33.2，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.33.2 参照）。

(c) PGIC

i) 日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

PGIC 反応例（スコアが 5～7 であった被験者）を解析した結果，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）ともに，すべての来院時点で，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で PGIC 反応例の割合が高かった（表 2.7.3.3.2-31 参照）。

表 2.7.3.3.2-31　PGIC の反応例の割合（FAS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

		Value			Comparisons[b]		
Visit	Treatment Group	N	n[a]	Responder Rate (%)	Difference (%)	95% CI	P-value
406-102-00001							
V3/Month 1	Placebo	188	59	31.4			
	675 mg/3 months	185	79	42.7	11.3	(1.5, 21.0)	0.0246
	675/225 mg/1 month	186	89	47.8	16.3	(6.6, 26.1)	0.0012
V4/Month 2	Placebo	179	73	40.8			
	675 mg/3 months	181	92	50.8	10.1	(−0.2, 20.4)	0.0558
	675/225 mg/1 month	185	90	48.6	7.8	(−2.4, 18.0)	0.1348
V5/Month 3	Placebo	179	68	38.0			
	675 mg/3 months	180	98	54.4	16.3	(6.1, 26.4)	0.0020
	675/225 mg/1 month	182	96	52.7	14.6	(4.4, 24.7)	0.0055
406-102-00002							
V3/Month 1	Placebo	114	24	21.1			
	675 mg/3 months	115	75	65.2	44.1	(32.7, 55.6)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	65	53.7	32.7	(21.1, 44.4)	<0.0001
V4/Month 2	Placebo	111	35	31.5			
	675 mg/3 months	113	83	73.5	41.9	(30.0, 53.8)	<0.0001
	225 mg/1 month	119	81	68.1	36.5	(24.5, 48.6)	<0.0001
V5/Month 3	Placebo	111	38	34.2			
	675 mg/3 months	113	86	76.1	41.9	(30.2, 53.7)	<0.0001
	225 mg/1 month	118	81	68.6	34.5	(22.4, 46.6)	<0.0001

[a] The number of subjects meeting responder criteria.

[b] Comparisons was conducted using Mantel-Haenszel estimator stratified by baseline preventive medication use (yes/no).

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.5.1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.5.1 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

PGIC 反応例（スコアが 5～7 であった被験者）を解析した結果，国際共同 CM 短期試験（30049）及び国際共同 EM 短期試験（30050）ともに，すべての来院時点で，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で PGIC 反応例の割合が高かった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.36，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.36 参照）。

(d)　PHQ-2/PHQ-9

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の PHQ-2/PHQ-9 を評価した結果，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び日韓 EM 短期試験（406-102-00002）ともに，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で PHQ-9 合計スコアの減少が認められた（表 2.7.3.3.2-32 参照）。

表 2.7.3.3.2-32　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の PHQ-9 合計スコアの平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[b]	Comparisons[c]			
						LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
406-102-00001									
Baseline	Placebo	189	4.5	5.6					
	675 mg/3 months	189	4.9	5.3					
	675/225 mg/1 month	187	5.1	6.0					
V5/Month 3	Placebo	179	2.6	4.4	178	−2.02 (0.36)			
	675 mg/3 months	180	2.4	3.9	180	−2.31 (0.37)	−0.30 (0.38)	(−1.03, 0.44)	0.4331
	675/225 mg/1 month	182	2.0	3.5	182	−2.77 (0.38)	−0.76 (0.38)	(−1.49, −0.02)	0.0448
406-102-00002									
Baseline	Placebo	116	2.1	3.1					
	675 mg/3 months	116	1.8	2.8					
	225 mg/1 month	121	2.3	3.3					
V5/Month 3	Placebo	111	1.3	2.5	111	−0.47 (0.28)			
	675 mg/3 months	113	0.8	1.7	112	−0.84 (0.28)	−0.37 (0.29)	(−0.93, 0.19)	0.1973
	225 mg/1 month	118	1.0	2.4	118	−0.81 (0.27)	−0.34 (0.28)	(−0.90, 0.22)	0.2311

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

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

[c] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.3，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.3 より作成＞

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の PHQ-2/PHQ-9 を評価した結果，国際共同 CM 短期試験（30049）では，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群での PHQ-9 スコアの減少が認められた。国際共同 EM 短期試験（30050）ではフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群でプラセボ群と比較して PHQ-9 合計スコアの減少が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.34.1，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.34.1 参照）。

(e)　WPAI

i)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

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 CM 短期試験（406-102-00001）では percent work item missed due to health ドメイン，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 ドメインのいずれも，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群でスコアの減少が認められた。日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では 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 ドメインで，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群でスコアの減少が認められた（表 2.7.3.6-16，表 2.7.3.6-17，表 2.7.3.6-18，表 2.7.3.6-19，表 2.7.3.6-20，表 2.7.3.6-21，表 2.7.3.6-22 及び表 2.7.3.6-23 参照）。

ii)　国際共同短期試験（30049，30050）

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，国際共同 CM 短期試験（30049）では，percent work item missed due to health ドメイン，percent impairment while working due to health ドメイン，percent overall work impairment due to health ドメイン及び percent activity impairment due to health ドメインのいずれもプラセボ群と比較して，両フレマネズマブ投与群でスコアの減少が認められた。一方，国際共同 EM 短期試験（30050）では percent impairment while working due to health ドメイン, percent overall work impairment due to health ドメイン及び percent activity impairment due to health ドメインで，プラセボ群と比較して，両フレマネズマブ投与群でスコアの減少が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.35.1，資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.35.1 参照）。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

日韓短期試験 2 試験（406-102-00001，406-102-00002）と国際共同短期試験 2 試験（30049，30050）について，部分集団解析を実施し，有効性に及ぼす影響を検討した。

2.7.3.3.3.1　年齢

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平均変化量について，18～45 歳と 45 歳超の集団で部分集団解析を行った。その結果を表 2.7.3.3.3-1 及び表 2.7.3.6-24 に示した。

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

両試験ともに，18～45 歳と 45 歳超のいずれの集団でも，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。

また，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.3-1 参照）。

表 2.7.3.3.3-1　　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及び中等度以上の頭痛日数の平均変化量の年齢による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

	406-102-00001						406-102-00002					
			Change From Baseline						Change From Baseline			
			Comparisons[b]						Comparisons[b]			
	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Migraine days												
18-45 years	Placebo	113	−2.24 (0.63)				Placebo	56	−1.21 (0.58)			
	675 mg/3 months	110	−2.56 (0.62)	−0.32 (0.64)	(−1.59, 0.94)	0.6158	675 mg/3 months	73	−3.54 (0.52)	−2.32 (0.55)	(−3.40, −1.25)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	105	−4.82 (0.66)	−2.59 (0.65)	(−3.87, −1.30)	<0.0001	225 mg/1 month	62	−3.64 (0.53)	−2.43 (0.57)	(−3.56, −1.30)	<0.0001
>45 years	Placebo	77	−3.56 (0.73)				Placebo	60	−1.09 (0.53)			
	675 mg/3 months	79	−6.36 (0.75)	−2.81 (0.77)	(−4.32, −1.29)	0.0003	675 mg/3 months	44	−4.95 (0.62)	−3.86 (0.58)	(−5.00, −2.72)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	82	−5.15 (0.73)	−1.59 (0.76)	(−3.09, −0.09)	0.0375	225 mg/1 month	59	−4.60 (0.53)	−3.51 (0.53)	(−4.55, −2.47)	<0.0001
Headache days of at least moderate severity												
18-45 years	Placebo	113	−1.95 (0.56)				Placebo	56	−1.09 (0.51)			
	675 mg/3 months	110	−2.84 (0.55)	−0.90 (0.57)	(−2.01, 0.22)	0.1157	675 mg/3 months	73	−2.90 (0.46)	−1.81 (0.49)	(−2.76, −0.85)	0.0003
	675/225 mg/1 month	105	−3.77 (0.58)	−1.82 (0.57)	(−2.95, −0.70)	0.0016	225 mg/1 month	62	−2.96 (0.47)	−1.87 (0.51)	(−2.87, −0.87)	0.0003
>45 years	Placebo	77	−3.15 (0.65)				Placebo	60	−0.77 (0.50)			
	675 mg/3 months	79	−5.94 (0.68)	−2.79 (0.69)	(−4.15, −1.43)	<0.0001	675 mg/3 months	44	−4.35 (0.58)	−3.59 (0.54)	(−4.64, −2.53)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	82	−4.55 (0.65)	−1.40 (0.68)	(−2.74, −0.06)	0.0400	225 mg/1 month	59	−3.90 (0.49)	−3.13 (0.49)	(−4.10, −2.16)	<0.0001

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

[b] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.6.2.1.1，CT-6.6.2.1.2，CT-6.7.2.1.1，CT-6.7.2.1.2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.6.2.1.1，CT-6.6.2.1.2，CT-6.7.2.1.1，CT-6.7.2.1.2 より作成＞

(2)　国際共同短期試験（30049，30050）

両試験ともに，18～45 歳と 45 歳超のいずれの集団でも，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。

また，国際共同 CM 短期試験（30049）の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.6-24 参照）。

2.7.3.3.3.2　性別

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平均変化量について，男女別に部分集団解析を行った。その結果を表 2.7.3.3.3-2 及び表 2.7.3.6-25 に示した。いずれの試験でも被験者の大部分が女性であり，一般の片頭痛患者集団での分布と一致していた。

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

両試験の両集団で，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はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.3-2 参照）。

表 2.7.3.3.3-2　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及び中等度以上の頭痛日数の平均変化量の性別による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

	406-102-00001						406-102-00002					
			Change From Baseline						Change From Baseline			
			Comparisons[b]						Comparisons[b]			
	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Migraine days												
Male	Placebo	27	−1.07 (0.90)				Placebo	17	−2.17 (0.98)			
	675 mg/3 months	26	−4.52 (0.91)	−3.45 (1.04)	(−5.52, −1.38)	0.0014	675 mg/3 months	18	−4.19 (0.97)	−2.02 (1.08)	(−4.19, 0.14)	0.0667
	675/225 mg/1 month	25	−3.47 (0.95)	−2.41 (1.06)	(−4.51, −0.30)	0.0256	225 mg/1 month	20	−4.49 (0.91)	−2.32 (1.09)	(−4.50, −0.13)	0.0383
Female	Placebo	163	−2.84 (0.48)				Placebo	99	−0.37 (0.37)			
	675 mg/3 months	163	−3.76 (0.48)	−0.92 (0.56)	(−2.01, 0.18)	0.0998	675 mg/3 months	99	−3.51 (0.37)	−3.14 (0.42)	(−3.96, −2.32)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	162	−4.91 (0.48)	−2.07 (0.56)	(−3.17, −0.97)	0.0002	225 mg/1 month	101	−3.48 (0.37)	−3.10 (0.41)	(−3.92, −2.29)	<0.0001
Headache days of at least moderate severity												
Male	Placebo	27	−1.24 (0.92)				Placebo	17	−1.47 (0.88)			
	675 mg/3 months	26	−5.44 (0.94)	−4.20 (1.05)	(−6.28, −2.12)	0.0001	675 mg/3 months	18	−3.37 (0.88)	−1.90 (0.98)	(−3.86, 0.07)	0.0579
	675/225 mg/1 month	25	−4.30 (0.98)	−3.06 (1.08)	(−5.22, −0.90)	0.0062	225 mg/1 month	20	−3.86 (0.82)	−2.40 (0.97)	(−4.35, −0.44)	0.0174
Female	Placebo	163	−2.45 (0.41)				Placebo	99	−0.27 (0.33)			
	675 mg/3 months	163	−3.72 (0.41)	−1.27 (0.48)	(−2.22, −0.32)	0.0088	675 mg/3 months	99	−2.97 (0.34)	−2.69 (0.38)	(−3.44, −1.95)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	162	−3.89 (0.42)	−1.44 (0.48)	(−2.40, −0.49)	0.0030	225 mg/1 month	101	−2.84 (0.33)	−2.57 (0.38)	(−3.32, −1.83)	<0.0001

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

[b] 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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.6.3.1.1，CT-6.6.3.1.2，CT-6.7.3.1.1，CT-6.7.3.1.2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.6.3.1.1，CT-6.6.3.1.2，CT-6.7.3.1.1，CT-6.7.3.1.2 より作成＞

(2)　国際共同短期試験（30049，30050）

両試験の両集団で，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はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，国際共同 CM 短期試験（30049）の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.6-25 参照）。

2.7.3.3.3.3　人種

国際共同短期試験の両試験（30049，30050）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平均変化量の人種別（白人，非白人）部分集団解析を行った。両試験ともに被験者の大部分は白人であった。

両試験のいずれの集団でも，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，国際共同 CM 短期試験（30049）の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.6-26 参照）。

2.7.3.3.3.4　国別

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平均変化量について，国別で部分集団解析を行った。日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）では日本と韓国，国際共同短期試験（30049，30050）では日本と日本以外の集団でそれぞれ解析し，その結果を表 2.7.3.3.3-3 及び表 2.7.3.6-27 に示した。

また，全体と日本の集団での有効性の一貫性を評価するために，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の平均変化量について，全体と日本での結果も比較した。

(1)　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）

両試験ともに，日本と韓国のいずれの集団でも，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の日本と韓国の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.3.3-3 参照）。

なお，人口統計学的及び他の基準値の特性，及び原疾患に関する特性を国別で比較したところ，いずれの日韓短期試験でも日本と比較して韓国で平均罹病期間がわずかに短かった。また，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日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では，日本と比較して韓国で少なかった。しかしながら，両試験のいずれの国でも平均年齢は 40 歳代，大半が女性であり，典型的な片頭痛患者の特徴に日本と韓国との間で大きな差はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-3.1.2，CT-3.1.3，CT-3.4.2，CT-3.4.3，資料番号

5.3.5.1-02，CT-3.1.2，CT-3.1.3，CT-3.4.2，CT-3.4.3 参照）。

表 2.7.3.3.3-3　　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平均変化量の国別（日本，韓国）による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験

	406-102-00001						406-102-00002					
			Change From Baseline						Change From Baseline			
			Comparisons[b]						Comparisons[b]			
	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value	Treatment Group	N[a]	LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Migraine days												
Japan	Placebo	160	−2.06 (0.47)				Placebo	97	−1.06 (0.37)			
	675 mg/3 months	159	−3.54 (0.47)	−1.49 (0.54)	(−2.55, −0.43)	0.0059	675 mg/3 months	101	−4.10 (0.36)	−3.04 (0.43)	(−3.88, −2.20)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	158	−4.35 (0.48)	−2.29 (0.54)	(−3.36, −1.22)	<0.0001	225 mg/1 month	102	−3.96 (0.36)	−2.90 (0.43)	(−3.74, −2.06)	<0.0001
Korea	Placebo	30	−4.02 (1.21)				Placebo	19	−1.20 (0.99)			
	675 mg/3 months	30	−4.69 (1.23)	−0.67 (1.37)	(−3.39, 2.06)	0.6277	675 mg/3 months	16	−3.89 (0.97)	−2.69 (0.97)	(−4.64, −0.74)	0.0079
	675/225 mg/1 month	29	−5.75 (1.24)	−1.73 (1.38)	(−4.46, 1.01)	0.2139	225 mg/1 month	19	−4.58 (0.94)	−3.38 (0.93)	(−5.25, −1.51)	0.0007
Headache days of at least moderate severity												
Japan	Placebo	160	−1.95 (0.42)				Placebo	97	−0.81 (0.34)			
	675 mg/3 months	159	−3.62 (0.42)	−1.67 (0.48)	(−2.61, −0.74)	0.0005	675 mg/3 months	101	−3.44 (0.33)	−2.63 (0.39)	(−3.40, −1.86)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	158	−3.76 (0.42)	−1.81 (0.48)	(−2.75, −0.87)	0.0002	225 mg/1 month	102	−3.27 (0.32)	−2.46 (0.39)	(−3.22, −1.69)	<0.0001
Korea	Placebo	30	−3.60 (1.04)				Placebo	19	−0.74 (0.88)			
	675 mg/3 months	30	−5.52 (1.05)	−1.92 (1.16)	(−4.24, 0.39)	0.1023	675 mg/3 months	16	−3.11 (0.87)	−2.38 (0.86)	(−4.10, −0.65)	0.0080
	675/225 mg/1 month	29	−4.71 (1.07)	−1.12 (1.19)	(−3.49, 1.26)	0.3516	225 mg/1 month	19	−3.80 (0.83)	−3.06 (0.82)	(−4.72, −1.40)	0.0005

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.6.1.1.1，CT-6.6.1.1.2，CT-6.7.1.1.1，CT-6.7.1.1.2，資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.6.1.1.1，CT-6.6.1.1.2，CT-6.7.1.1.1，CT-6.7.1.1.2 より作成＞

(2)　国際共同短期試験（30049，30050）

両試験ともに，日本と日本以外のいずれの集団でも，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，国際共同 CM 短期試験（30049）の日本と日本以外の両集団で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった（表 2.7.3.6-27 参照）。

(3)　全体と日本での比較

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）及び国際共同短期試験（30049，30050）のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の結果は各日韓短期試験の全体と日本，各国際共同短期試験の全体と日本で，同様の傾向であった。また，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）のベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の結果は，各試験の全体と日本で，同様の傾向であった（表 2.7.3.3.2-1，表 2.7.3.3.2-2，表 2.7.3.3.2-9，表 2.7.3.3.2-10，表 2.7.3.3.3-3，表 2.7.3.6-27 参照）。

さらに，「国際共同治験に関する基本的考え方について」（薬食審査発第 0928010 号，平成 19 年 9 月 28 日）を参考に，全体と日本の集団での有効性の一貫性を評価した。

日韓短期試験及び国際共同短期試験のすべての試験で，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の両フレマネズマブ投与群とプラセボ群の差の日本と全体の比（日本/全体）は，いずれも 0.5 以上であった。また，日韓 CM 短期試験及び国際共同 CM 短期試験で，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の両フレマネズマブ投与群とプラセボ群の差の日本と全体の比（日本/全体）は，いずれも 0.5 以上であった（資料番号 5.3.5.3-04，ADHOC-3.1 参照）。

以上より，日韓及び国際共同のいずれの試験でも，全体と日本の集団では同様の傾向を示し，有効性の一貫性が認められた。

2.7.3.3.3.5　片頭痛予防薬の併用の有無

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）及び国際共同短期試験（30049，30050）のいずれの試験でも，片頭痛予防薬を併用している被験者は総被験者の 30%を超えないこととした。片頭痛予防薬の併用の有無別の解析結果は「2.7.3.3.2.4(3) 片頭痛予防薬を併用していない被験者での治療効果」及び「2.7.3.3.2.4(4) 片頭痛予防薬を併用している被験者での治療効果」に記載した。

日韓及び国際共同のいずれの試験でも，片頭痛予防薬の併用の有無にかかわらず，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はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群ともに大きかった。また，中等度以上の頭痛日数に関しても，片頭痛予防薬の併用の有無にかかわらず，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）ともに，ベースラインからの平均変化量は両フレマネズマブ投与群ともプラセボ群と比較して大きかった。

2.7.3.3.3.6　まとめ

年齢（18～45 歳，45 歳超），性別，人種（白人，非白人），国別及び片頭痛予防薬の併用の有無で部分集団解析を実施した結果，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）及び国際共同短期試験（30049，30050）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は大きかった。また，日韓 CM 短期試験及び国際共同 CM 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は大きかった。一部の部分集団で被験者数が少なく，得られた結果の分析には限界があるものの，有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の用法及び用量設定の根拠

第 I 相試験では，フレマネズマブの 0.2～2000 mg の静脈内投与，並びに 225 mg，675 mg 及び 900 mg の皮下投与での薬物動態及び忍容性を確認した（2.7.6.1.1，2.7.6.2.6，資料番号 5.3.3.1-01～5.3.3.1-05 参照）。第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）では，CM 患者を対象にフレマネズマブ 225 mg を月 1 回（初回のみ 675 mg を投与），又はフレマネズマブ 900 mg を月 1 回皮下投与し，いずれのフレマネズマブ投与群もプラセボ群と比較して有効であり，プラセボ群との差は両フレマネズマブ投与群で同程度であること，忍容性が良好であることを確認した（2.7.6.3.6 参照）。第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）では，高頻度の EM 患者を対象にフレマネズマブ 225 mg を月 1 回，又はフレマネズマブ 675 mg を月 1 回皮下投与し，いずれのフレマネズマブ投与群もプラセボ群と比較して有効であり，プラセボ群との差は両フレマネズマブ投与群で同程度であること，忍容性が良好であることを確認した（2.7.6.3.7 参照）。また，日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相試験（TV48125-PK-10078）で，単回投与時の薬物動態及び安全性プロファイルが白人と日本人で相違ないことを確認した（2.7.6.2.6 参照）。

日本人と白人で薬物動態及び安全性プロファイルに大きな違いがなかったことを踏まえ，日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）の用法及び用量は，第 IIb 相試験の結果等を参考に選択した。第 IIb 相試験の 2 試験ともにプラセボ群との差が両フレマネズマブ投与群で同程度であったことから，第 IIb 相試験のいずれの試験でも 2 用量のうちの低用量，すなわち CM 試験ではフレマネズマブ 225 mg の月 1 回投与（初回のみ 675 mg を投与），EM 試験ではフレマネズマブ 225 mg の月 1 回投与を日韓短期試験で検討する 1 つの用法及び用量としてそれぞれ選択した。もう 1 つの用法及び用量は，2 試験ともにフレマネズマブ 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与とし，用法及び用量による違いが有効性に及ぼす影響を評価することとした。

日韓短期試験の用法及び用量は，国際共同短期試験（30049，30050）の用法及び用量と同じであり，有効性及び安全性に相違がないことも示すこととした。

2.7.3.4.2　推奨用法・用量に関するデータ

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）は，フレマネズマブ 225 mg を月 1 回（CM 患者の初回のみ 675 mg を投与），又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回皮下投与する用法及び用量で実施した。なお，日韓短期試験には，日本及び韓国の被験者が含まれていたが，国別の解析の結果，国が有効性（2.7.3.3.3.4(1)）及び安全性（2.7.4.5.2.2(1)参照）に影響を及ぼすものではなかったことから，日韓短期試験の全体集団の結果で日本人の推奨用法・用量を検討した。

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

フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−2.11 日（−3.10，−1.12）p < 0.0001，675 mg/3 ヵ月群：−1.28 日（−2.27，−0.29）p = 0.0111，406-102-00002 試験：225 mg/1 ヵ月群：−2.98 日（−3.74，−2.23）p < 0.0001，675 mg/3 ヵ月群：−3.00 日（−3.76，−2.24）p < 0.0001，ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-1 参照）。MMRM 解析で時期別に評価すると，プラセボ群と比較してすべてのフレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から片頭痛日数の減少が認められ，この効果は初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.3.3.2-1，図 2.7.3.3.2-2，表 2.7.3.6-4，表 2.7.3.6-5 参照）。

ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，日韓 CM 短期試験のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ−4.12 日，−4.14 日及び−2.45 日であった。プラセボ群と比較してフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で中等度以上の頭痛日数の減少が認められた［プラセボ群との差（95%信頼区間）p 値，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：−1.67 日（−2.54，−0.80）p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群：−1.69 日（−2.55，−0.82）p = 0.0001，ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-9 参照）。MMRM 解析で時期別に評価すると，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で，初回投与後 1 ヵ月から中等度以上の頭痛日数の減少が認められ，この効果は初回投与後 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.3.3.2-5，表 2.7.3.6-8 参照）。日韓 EM 短期試験（406-102-00002）でも治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少した（表 2.7.3.3.2-9 参照）。

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 ヵ月群で 61.7%（116/188 例），675 mg/3 ヵ月群で 61.1%（116/190 例），及びプラセボ群で 61.8%（118/191 例），日韓 EM 短期試験のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で 57.0%（69/121 例），675 mg/3 ヵ月群で 62.7%（74/118 例），及びプラセボ群で 65.8%（77/117 例）であった。いずれの試験でもフレマネズマブ投与群での有害事象の発現割合はプラセボ群と比較し大きな差はなかった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，フレマネズマブ投与による安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であることが示された（2.7.4.2.1.1 参照）。

また，部分集団解析の結果から，いずれの部分集団も有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示された（2.7.3.3.3，2.7.4.5 参照）。

さらに，日韓長期投与試験（406-102-00003）では，フレマネズマブ 225 mg を月 1 回（CM 患者の初回のみ 675 mg を投与），又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回，52 週間皮下投与した結果，治験薬初回投与後 1 ヵ月に認められた片頭痛日数の減少が 12 ヵ月を通じて悪化することなく維持されること（2.7.3.5.3.1 参照），安全性及び忍容性に大きな問題がないことが示された（2.7.6.3.8.3 (7)参照）。

以上，CM 患者及び EM 患者に対するフレマネズマブの 1 ヵ月に 1 回投与及び 3 ヵ月に 1 回投与時の有効性が確認された。安全性では大きな問題がなく，忍容性は良好であった。長期投与時も悪化することなく有効性が維持され，良好な忍容性を示すことが確認された。

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。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本項では，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（406-102-00003）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，より症例数の多い国際共同長期試験の結果を中心に考察した。「2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討」に記載のとおり日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）と国際共同短期試験（30049，30050）の結果が大きく異ならなかったこと，「2.7.3.3.3.3 人種」及び「2.7.3.3.3.4 国別」の結果から人種，国が有効性に影響を及ぼす因子ではないと考えられた。以上より，国際共同長期試験の有効性成績で効果の持続，耐薬性を検討することは可能であると考えた。

2.7.3.5.1　被験者の内訳及び曝露

国際共同長期試験（30051）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（資料番号 5.3.5.3-01，2.3.3，5 参照）。

日韓長期試験（406-102-00003）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%）］だった。有効性解析対象集団（FAS）は 50 例であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-1，CT-2 参照）。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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.1，CT-7.2 参照）。

2.7.3.5.2　国際共同長期試験のデータ提示

本申請では国際共同治験として実施した 3 試験（30049，30050，30051）について，EMA による審査で提出したデータ（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出）を用いることにした。EMA 提出時のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）で，国際共同長期試験（30051）は実施中であったことから，データカットオフ時点のデータを用いて，効果の持続，耐薬性について検討した。本申請でも EMA 提出時と同様，国際共同長期試験では，データカットオフ時点のデータに着目することとした。また，国際共同長期試験の結果は国際共同短期試験（30049，30050）からの継続例のみとし，新規例のデータは含めないこととした。提示した有効性データは，最初の 3 ヵ月を国際共同短期試験（各試験の 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）。ベースライン値は国際共同短期試験のベースライン値を用いることとした。国際共同短期試験のプラセボ群から移行した被験者の国際共同長期試験データは投与群別に分けず，1 つの投与群として提示した。

なお，国際共同長期試験の全被験者を対象とした最終の有効性データは資料番号 5.3.5.1-05 参照。

2.7.3.5.3　長期投与の結果

2.7.3.5.3.1　片頭痛日数

国際共同短期試験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。なお，国際共同短期試験のプラセボ群からの継続例でも，フレマネズマブの投与開始後 1 ヵ月（治験薬初回投与後 4 ヵ月）に片頭痛日数の速やかな減少が認められ，その効果はその後も持続した（図 2.7.3.5.3-1，図 2.7.3.5.3-2 参照）。

CM 患者での治験薬初回投与後 15 ヵ月の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± 標準誤差，以下同様）は，国際共同 CM 短期試験のフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群からの継続例で−7.8 ± 0.50 日，675 mg/3 ヵ月群からの継続例で−7.2 ± 0.33 日，プラセボ群からの継続例で−8.2 ± 0.40 日であった（資料番号 5.3.5.3-01，5.1 参照）。EM 患者での治験薬初回投与後 15 ヵ月の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，国際共同 EM 短期試験のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群からの継続例で−4.5 ± 0.38 日，675 mg/3 ヵ月群からの継続例で−5.2 ± 0.21 日，プラセボ群からの継続例で−5.5 ± 0.30 日であった（資料番号 5.3.5.3-01，5.1 参照）。

日韓長期試験（406-102-00003）の全フレマネズマブ群でも治験薬初回投与後 1 ヵ月に片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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.1.1 参照）。

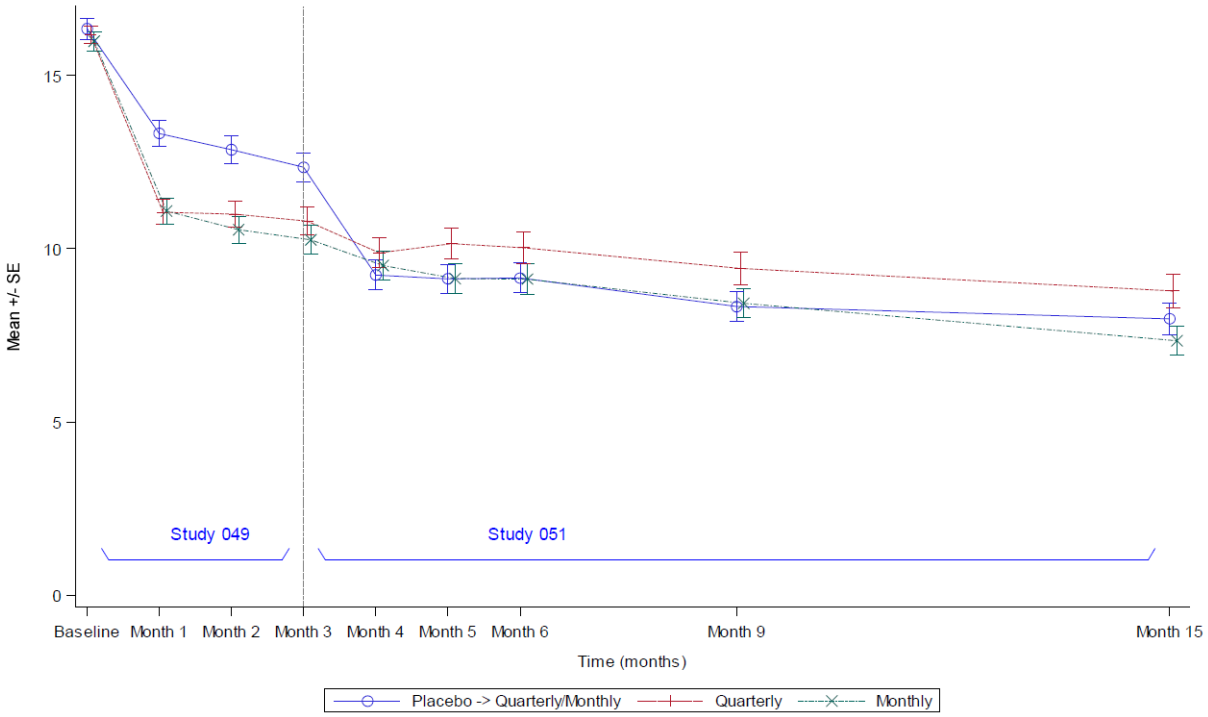


図 2.7.3.5.3-1　投与群別での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の推移（FAS，国際共同 CM 短期試験からの継続例）：国際共同 CM 短期試験，国際共同長期試験

Note: Treatment groups are based on the randomized treatment assignment in the double-blind study, placebo patients took either monthly or quarterly sc dose of fremanezumab after month 3. From baseline to month 3, all treatment group data are from Study 30049, after month 3, all treatment group data are from Study 30051 (data cut-off 30 May 2018).
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure 64＞

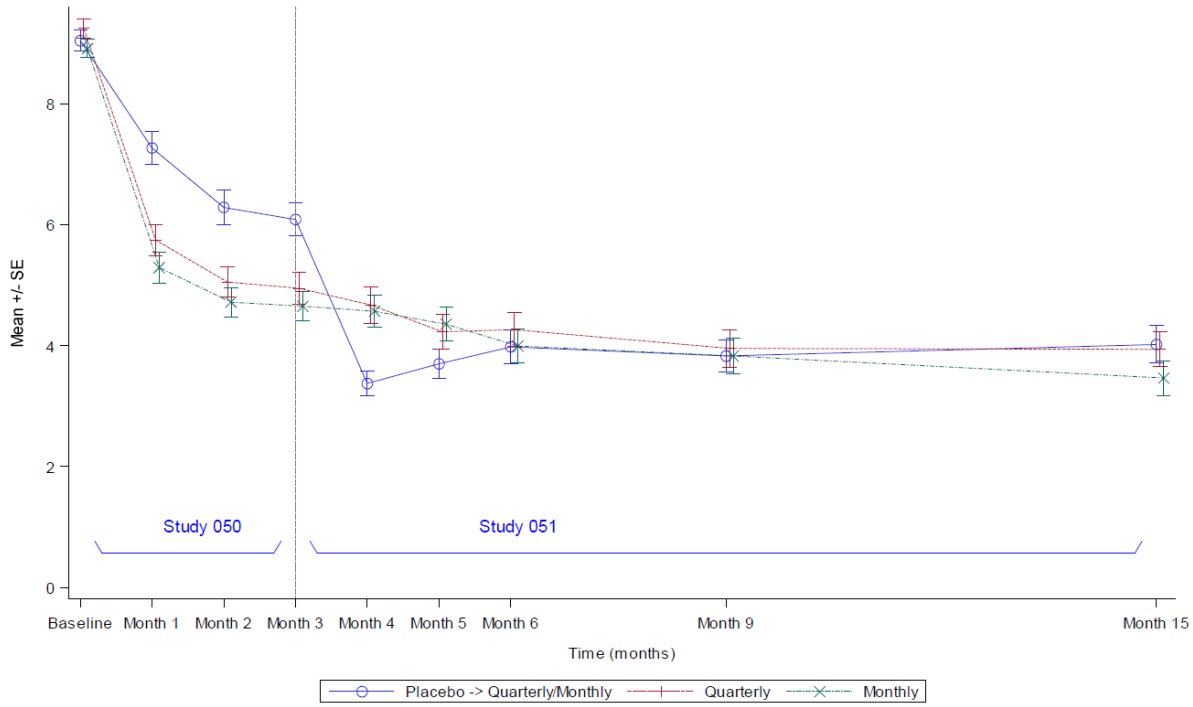


図 2.7.3.5.3-2　投与群別での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の推移（FAS，国際共同 EM 短期試験からの継続例）：国際共同 EM 短期試験，国際共同長期試験

Note: Treatment groups are based on the randomized treatment assignment in the double-blind study, placebo patients took either monthly or quarterly sc dose of fremanezumab after month 3. From baseline to month 3, all treatment group data are from Study 30050, after month 3, all treatment group data are from Study 30051 (data cut-off 30 May 2018).
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure 65＞

2.7.3.5.3.2　中等度以上の頭痛日数

国際共同 CM 短期試験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。なお，国際共同 CM 短期試験のプラセボ群からの継続例も，フレマネズマブの投与開始後 1 ヵ月（治験薬初回投与後 4 ヵ月）に，中等度以上の頭痛日数の速やかな減少が認められ，その効果はその後も持続した（図 2.7.3.5.3-3 参照）。

日韓長期試験（406-102-00003）の全フレマネズマブ群でも初回投与後 1 ヵ月で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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2.1 参照）。

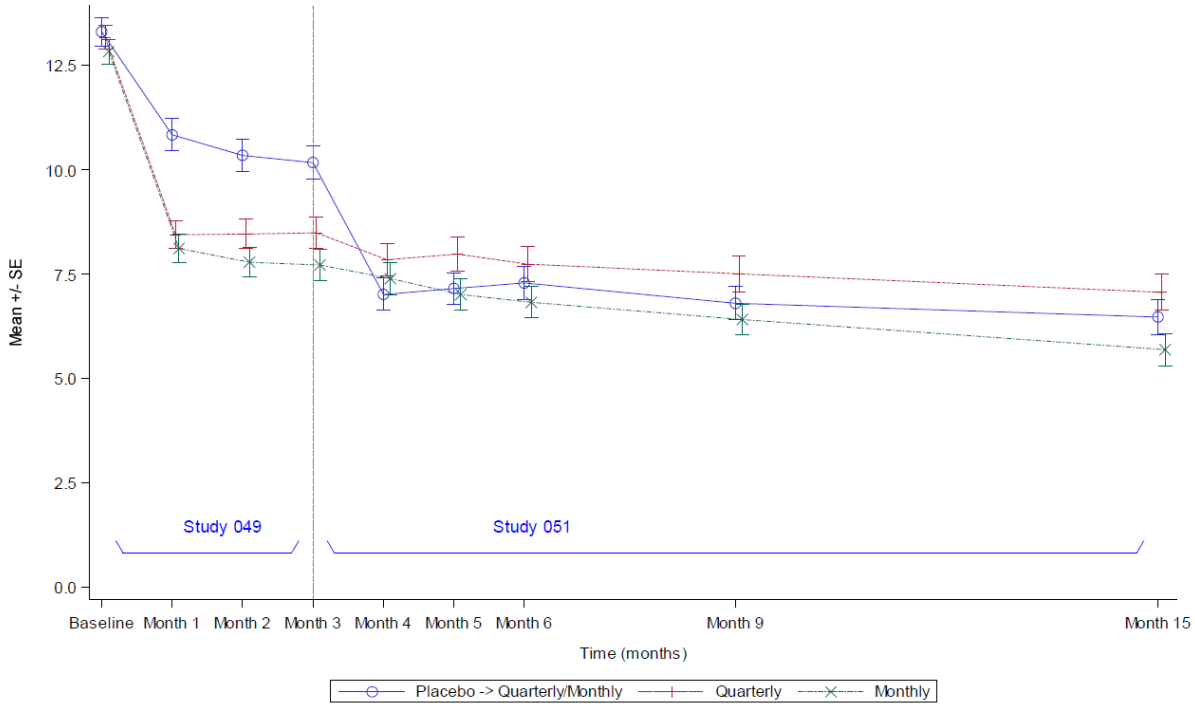


図 2.7.3.5.3-3　投与群別での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の推移（FAS, 国際共同 CM 短期試験からの継続例）：国際共同 CM 短期試験, 国際共同長期試験

Note: Treatment groups are based on the randomized treatment assignment in the double-blind study, placebo patients took either monthly or quarterly sc dose of fremanezumab after month 3. From baseline to month 3, all treatment group data are from Study 30049, after month 3, all treatment group data are from Study 30051 (data cut-off 30 May 2018).
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure 68＞

2.7.3.6　付録

2.7.3.6.1　付録表

表 2.7.3.6-1　有効性評価試験の試験一覧

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	無作為化例数/有効性解析対象例数	試験の進行状況 試験期間	主要評価項目
有効性及び安全性試験							
406-102-00001 5.3.5.1-01 （日本，韓国） （評価資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ675/225/225 mg群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/プラセボ/プラセボ群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与	12週間	571/566例	完了 2017.11.21 ～ 2019.11.30	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
406-102-00002 5.3.5.1-02 （日本，韓国） （評価資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	反復性片頭痛患者	フレマネズマブ225/225/225 mg群： 初回はフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本とプラセボ注射剤2本），2回目からはフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/プラセボ/プラセボ群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与	12週間	357/354例	完了 2017.11.21 ～ 2019.11.22	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

表 2.7.3.6-1　　有効性評価試験の試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	無作為化例数/有効性解析対象例数	試験の進行状況 試験期間	主要評価項目
406-102-00003 [a] 5.3.5.2-01 （日本，韓国） （評価資料）	多施設共同 無作為化 非盲検	慢性片頭痛患者 反復性片頭痛患者	【慢性片頭痛患者】 フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からは，フレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/3ヵ月群： フレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本）を3ヵ月に1回皮下投与 【反復性片頭痛患者】 フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群： フレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/3ヵ月群： フレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本）を3ヵ月に1回皮下投与	52週間	50/50例	進行中 2017.12.07 ～ （データカットオフ日： 2019.11.09）	－
TV48125-CNS-30049 5.3.5.1-03 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ675/225/225 mg群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/プラセボ/プラセボ群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与	3ヵ月	1130/1121例	完了 2016.3.22 ～ 2017.4.11	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

表 2.7.3.6-1　　有効性評価試験の試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	無作為化例数/有効性解析対象例数	試験の進行状況 試験期間	主要評価項目
TV48125-CNS-30050 5.3.5.1-04 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	反復性片頭痛患者	フレマネズマブ225/225/225 mg群： 初回はフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本とプラセボ注射剤2本），2回目からはフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/プラセボ/プラセボ群： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤3本），2回目からはプラセボ（プラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与	3ヵ月	875例/865例	完了 2016.3.23 ～ 2017.4.10	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
TV48125-CNS-30051 5.3.5.1-05 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検	慢性片頭痛患者 反復性片頭痛患者	【慢性片頭痛患者】 フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群[b]： 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本），2回目からは，フレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/3ヵ月群： フレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本）を3ヵ月に1回皮下投与 【反復性片頭痛患者】 フレマネズマブ225 mg/1ヵ月群： フレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg/3ヵ月群： フレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本）を3ヵ月に1回皮下投与	12ヵ月	1890例/1878例	完了 2016.3.25 ～ 2018.12.7	－

表 2.7.3.6-1　　有効性評価試験の試験一覧（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間	無作為化例数/有効性解析対象例数	試験の進行状況 試験期間	主要評価項目
LBR-101-021 5.3.5.1-06 （米国） （参考資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ675/225 mg群: 初回はフレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本とプラセボ注射剤1本），2回目からはフレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本とプラセボ注射剤3本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ900 mg群: フレマネズマブ900 mg（225 mg注射剤4本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群: プラセボ（プラセボ注射剤4本）を1ヵ月に1回皮下投与	12週間	264例/261例	完了 2014.1.10 ～ 2015.1.12	ベースラインから治験薬初回投与後12週目の28日間の重症度にかかわらない頭痛時間数の平均変化量
LBR-101-022 5.3.5.1-07 （米国） （参考資料）	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	高頻度の反復性片頭痛患者	フレマネズマブ225 mg群: フレマネズマブ225 mg（225 mg注射剤1本とプラセボ注射剤3本）を1ヵ月に1回皮下投与 フレマネズマブ675 mg群: フレマネズマブ675 mg（225 mg注射剤3本とプラセボ注射剤1本）を1ヵ月に1回皮下投与 プラセボ群: プラセボ（プラセボ注射剤4本）を1ヵ月に1回皮下投与	12週間	297例/295例	完了 2014.1.9 ～ 2015.2.17	ベースラインから治験薬初回投与後12週目の28日間の片頭痛日数の平均変化量

[a] ADA 評価のみを目的に，日韓 CM 短期試験（406-102-0001）又は日韓 EM 短期試験（406-102-0002）からの継続例 880 例を組入れた（継続例には本試験では治験薬を投与しない）

[b] 新規例及び国際共同 CM 短期試験（30049）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（30049）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 2.7.3.6-2　　その他の評価項目

項目	日韓CM短期試験 406-102-00001	日韓EM短期試験 406-102-00002
ベースラインから治験薬初回投与後4週間での1週あたりの片頭痛日数の平均変化量	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後4週間での片頭痛日数の平均変化量（フレマネズマブ群統合）	○	－
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75%以上減少した被験者の割合	○	○
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100%減少した被験者の割合	○	○
治験薬初回投与後4週間での片頭痛日数が50%以上減少し，12週間通して効果を維持した被験者の割合	○	○
治験薬初回投与後4週間での片頭痛日数が75%以上減少し，12週間通して効果を維持した被験者の割合	○	○
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	○	○
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又は音過敏が認められた日数の平均変化量	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後4週間での1週あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後4週間での中等度以上の頭痛日数の平均変化量（フレマネズマブ群統合）	○	－
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75%以上減少した被験者の割合	○	○
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100%減少した被験者の割合	○	○
治験薬初回投与後4週間での中等度以上の頭痛日数が50%以上減少し，12週間通して効果を維持した被験者の割合	○	○
治験薬初回投与後4週間での中等度以上の頭痛日数が75%以上減少し，12週間通して効果を維持した被験者の割合	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの重症度にかかわらない頭痛日数の平均変化量	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの重症度にかかわらない頭痛時間数の平均変化量	○	○
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時間数の平均変化量	○	○
ベースラインから治験薬初回投与後12週間での急性期片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤又は麦角化合物）の1ヵ月あたりの使用日数の平均変化量	○	○
片頭痛予防薬を併用している被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量	○	○
片頭痛予防薬を併用している被験者での，ベースラインから治験薬初回投与後12週間での1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量	○	○

表 2.7.3.6-2　　その他の評価項目（続き）

項目	日韓CM短期試験 406-102-00001	日韓EM短期試験 406-102-00002
各来院時のMSQOL質問票により測定した生活の質のベースラインからの変化	○	○
治験薬最終投与（3回目）4週後のEQ-5D-5L質問票により測定した健康状態のベースラインからの変化	○	○
治験薬最終投与（3回目）4週後のPHQ-2/PHQ-9により測定したうつ状態のベースラインからの変化	○	○
治験薬最終投与（3回目）4週後のWPAIにより測定した作業生産性及び活動障害のベースラインからの変化	○	○
各来院時のPGIC尺度により測定した患者満足度の評価	○	○

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）又は日韓 EM 短期試験（406-102-00002）で主要評価項目又は副次的評価項目として設定した評価項目以外の評価項目を掲載。

○：評価項目として設定，－：設定せず

表 2.7.3.6-3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Variable Statistic	Study 30049 Placebo Monthly (N=375)	Study 30049 Fremanezumab 675 mg quarterly (N=376)	Study 30049 Fremanezumab 675/225 mg monthly (N=379)	Study 30049 Total (N=1130)	Study 30050 Placebo Monthly (N=294)	Study 30050 Fremanezumab 675 mg quarterly (N=291)	Study 30050 Fremanezumab 225 mg monthly (N=290)	Study 30050 Total (N=875)
Number of headache days of at least moderate severity								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	13.3 (5.82)	13.2 (5.47)	12.8 (5.80)	13.1 (5.70)	6.9 (3.12)	7.2 (3.14)	6.8 (2.90)	7.0 (3.06)
Median (min, max)	12.6 (0, 28)	13.0 (1, 28)	12.0 (0, 28)	12.6 (0, 28)	7.0 (0, 15)	7.0 (0, 16)	6.5 (0, 15)	7.0 (0, 16)
Number of migraine days								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	16.4 (5.15)	16.2 (4.88)	16.0 (5.19)	16.2 (5.07)	9.1 (2.65)	9.3 (2.65)	8.9 (2.63)	9.1 (2.64)
Median (min, max)	15.5 (7, 28)	15.9 (7, 28)	15.4 (5, 28)	15.7 (5, 28)	9.0 (4, 15)	9.0 (4, 17)	9.0 (3, 16)	9.0 (3, 17)
Number of days of use of any acute headache medications								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	13.0 (6.92)	13.1 (6.79)	13.1 (7.20)	13.1 (6.96)	7.7 (3.60)	7.8 (3.74)	7.7 (3.37)	7.8 (3.57)
Median (min, max)	13.5 (0, 28)	14.0 (0, 28)	13.6 (0, 28)	13.8 (0, 28)	8.0 (0, 15)	8.0 (0, 16)	7.7 (0, 15)	8.0 (0, 16)
Number of headache days of any duration and any severity								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	20.3 (4.19)	20.4 (3.93)	20.3 (4.26)	20.3 (4.13)	11.2 (2.45)	11.1 (2.42)	11.0 (2.49)	11.1 (2.45)
Median (min, max)	19.3 (11, 28)	20.0 (13, 28)	19.0 (8, 28)	19.6 (8, 28)	11.7 (6, 16)	11.0 (6, 18)	11.2 (6, 17)	11.4 (6, 18)
Number of headache hours of any severity								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	127.2 (86.03)	119.1 (73.23)	129.0 (88.62)	125.1 (82.95)	55.7 (26.47)	57.1 (29.97)	57.1 (30.04)	56.7 (28.84)
Median (min, max)	103.6 (22, 672)	104.1 (24, 672)	108.0 (21, 672)	105.2 (21, 672)	50.0 (9, 192)	50.0 (8, 206)	51.7 (9, 211)	50.2 (8, 211)
Number of headache hours of at least moderate severity								
n	375	376	379	1130	293	291	288	872
Mean (SD)	68.5 (57.03)	66.4 (58.83)	68.0 (53.88)	67.6 (56.57)	31.6 (23.21)	33.3 (25.41)	31.7 (23.65)	32.2 (24.09)
Median (min, max)	52.0 (0, 454)	54.0 (0, 672)	52.4 (0, 494)	53.0 (0, 672)	26.1 (0, 178)	27.0 (0, 179)	26.2 (0, 190)	26.7 (0, 190)

表 2.7.3.6-3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験（続き）

Variable Statistic	Study 30049				Study 30050			
	Placebo Monthly (N=375)	Fremanezumab 675 mg quarterly (N=376)	Fremanezumab 675/225 mg monthly (N=379)	Total (N=1130)	Placebo Monthly (N=294)	Fremanezumab 675 mg quarterly (N=291)	Fremanezumab 225 mg monthly (N=290)	Total (N=875)
Number of days of use of migraine-specific acute headache medications								
n	192	208	187	587	137	152	148	437
Mean (SD)	10.7 (6.30)	11.3 (6.18)	11.1 (5.99)	11.0 (6.15)	7.1 (2.99)	6.6 (3.07)	6.1 (3.09)	6.6 (3.07)
Median (min, max)	10.0 (1, 28)	11.0 (1, 28)	10.3 (1, 27)	10.3 (1, 28)	7.0 (1, 14)	7.0 (1, 14)	6.0 (1, 14)	6.8 (1, 14)
Baseline for HIT-6								
n	373	370	377	1120	---	---	---	---
Mean (SD)	64.1 (4.80)	64.3 (4.74)	64.6 (4.42)	64.3 (4.65)	---	---	---	---
Median (min, max)	64.0 (48, 78)	65.0 (42, 78)	64.0 (50, 78)	64.0 (42, 78)	---	---	---	---
Baseline for MIDAS								
n	---	---	---	---	290	287	287	864
Mean (SD)	---	---	---	---	37.3 (27.59)	41.7 (32.96)	38.0 (33.19)	39.0 (31.36)
Median (min, max)	---	---	---	---	32.5 (0, 156)	33.0 (0, 206)	33.0 (0, 306)	33.0 (0, 306)
MSQOL Domain: Role Function-Restrictive								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	49.1 (19.82)	48.6 (18.66)	48.1 (19.24)	48.6 (19.23)	56.8 (17.29)	55.6 (16.48)	57.2 (16.63)	56.5 (16.80)
Median (min, max)	51.4 (0, 91)	48.6 (0, 100)	48.6 (0, 100)	48.6 (0, 100)	60.0 (0, 100)	57.1 (3, 100)	60.0 (0, 94)	60.0 (0, 100)
MSQOL Domain: Role Function-Preventive								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	67.3 (22.26)	67.3 (20.78)	65.7 (22.28)	66.8 (21.78)	70.6 (20.02)	70.6 (17.88)	72.0 (17.84)	71.1 (18.61)
Median (min, max)	70.0 (0, 100)	70.0 (0, 100)	70.0 (0, 100)	70.0 (0, 100)	75.0 (0, 100)	75.0 (0, 100)	75.0 (0, 100)	75.0 (0, 100)
MSQOL Domain: Emotional State								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	57.7 (26.43)	57.1 (26.53)	56.9 (26.32)	57.2 (26.41)	63.4 (25.40)	65.1 (23.20)	65.2 (24.72)	64.5 (24.45)
Median (min, max)	60.0 (0, 100)	60.0 (0, 100)	60.0 (0, 100)	60.0 (0, 100)	66.7 (0, 100)	66.7 (0, 100)	66.7 (0, 100)	66.7 (0, 100)

表 2.7.3.6-3　有効性評価項目のベースライン値（ITT 解析対象集団）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験（続き）

Variable Statistic	Study 30049				Study 30050			
	Placebo	Fremanezumab		Total	Placebo	Fremanezumab		Total
	Monthly (N=375)	675 mg quarterly (N=376)	675/225 mg monthly (N=379)	(N=1130)	Monthly (N=294)	675 mg quarterly (N=291)	225 mg monthly (N=290)	(N=875)
EuroQol-5 Dimension (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	72.2 (18.40)	72.0 (18.23)	73.4 (18.14)	72.5 (18.25)	79.5 (14.89)	78.1 (16.53)	80.1 (14.83)	79.2 (15.44)
Median (min, max)	78.5 (18, 100)	76.0 (19, 100)	78.0 (9, 100)	78.0 (9, 100)	81.0 (29, 100)	80.0 (10, 100)	83.0 (15, 100)	81.0 (10, 100)
Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Total Score								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	3.9 (5.65)	4.2 (5.53)	5.0 (6.20)	4.3 (5.82)	2.1 (3.44)	2.0 (3.38)	1.9 (3.01)	2.0 (3.28)
Median (min, max)	2.0 (0, 23)	2.0 (0, 27)	2.0 (0, 27)	2.0 (0, 27)	1.0 (0, 20)	1.0 (0, 21)	1.0 (0, 19)	1.0 (0, 21)
WPAI Domain: Percent work item missed due to health								
n	278	266	266	810	224	226	205	655
Mean (SD)	8.7 (15.05)	10.0 (17.76)	9.8 (17.71)	9.5 (16.85)	6.4 (13.15)	8.3 (15.10)	6.3 (11.96)	7.0 (13.52)
Median (min, max)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 75)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 100)	0.0 (0, 100)
WPAI Domain: Percent impairment while working due to health								
n	276	263	262	801	224	224	204	652
Mean (SD)	37.9 (23.64)	40.3 (23.60)	37.4 (22.71)	38.5 (23.33)	32.3 (23.43)	32.6 (23.42)	30.7 (21.54)	31.9 (22.83)
Median (min, max)	40.0 (0, 100)	40.0 (0, 100)	30.0 (0, 90)	40.0 (0, 100)	30.0 (0, 90)	30.0 (0, 100)	30.0 (0, 80)	30.0 (0, 100)
WPAI Domain: Percent overall work impairment due to health								
n	276	263	262	801	224	224	204	652
Mean (SD)	41.7 (25.25)	44.5 (25.27)	41.5 (24.46)	42.5 (25.01)	35.5 (25.50)	36.8 (25.08)	33.9 (23.27)	35.5 (24.67)
Median (min, max)	40.0 (0, 100)	44.0 (0, 100)	40.0 (0, 95)	40.0 (0, 100)	30.0 (0, 96)	32.1 (0, 100)	30.0 (0, 93)	30.0 (0, 100)
WPAI Domain: Percent activity impairment due to health								
n	374	373	377	1124	293	289	287	869
Mean (SD)	44.6 (24.66)	44.7 (24.43)	45.2 (23.22)	44.8 (24.09)	37.4 (23.90)	37.1 (23.18)	35.2 (22.96)	36.6 (23.35)
Median (min, max)	50.0 (0, 100)	40.0 (0, 100)	50.0 (0, 100)	45.0 (0, 100)	30.0 (0, 90)	30.0 (0, 100)	30.0 (0, 100)	30.0 (0, 100)

Note: Baseline characteristics are presented according to the order of the Study 30049 and Study 30050 endpoints.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.2.2.1, Summary 15.2.2.2，Adhoc Summary 15，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.2.2.1, Summary 15.2.2.2，Adhoc Summary 15 より作成＞

表 2.7.3.6-4　　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－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-6.1.1.2
Change from Baseline in Monthly Number of Migraine Days
MMRM
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
														COMPARISONS[3]		
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLC/PLC/PLC	190	15.4	15.0	5.0	5.0	28.0										
	675/PLC/PLC	189	15.2	14.5	5.0	7.0	28.0										
	675/225/225	187	16.3	16.0	5.3	7.0	28.0										
MONTH 1	PLC/PLC/PLC	190	13.7	13.3	6.4	0.0	28.0	190	-1.8	-1.5	5.1	-18.0	13.0	-2.01 (0.51)			
	675/PLC/PLC	189	11.5	10.8	6.8	0.0	28.0	189	-3.6	-3.6	5.8	-17.0	14.0	-3.95 (0.51)	-1.95 (0.55)	(-3.02,-0.87)	0.0004
	675/225/225	187	12.0	11.7	6.8	0.0	28.0	187	-4.4	-4.5	5.4	-19.0	12.8	-4.42 (0.52)	-2.42 (0.55)	(-3.50,-1.34)	<.0001
MONTH 2	PLC/PLC/PLC	186	12.5	12.0	6.6	0.0	28.0	186	-3.0	-2.8	5.5	-20.8	14.0	-3.16 (0.53)			
	675/PLC/PLC	185	11.7	11.2	7.3	0.0	28.0	185	-3.4	-4.0	6.1	-16.8	19.0	-3.73 (0.53)	-0.57 (0.59)	(-1.73,0.59)	0.3324
	675/225/225	187	11.4	10.0	7.0	0.0	28.0	187	-4.9	-5.2	5.9	-23.0	12.0	-4.96 (0.54)	-1.81 (0.59)	(-2.97,-0.65)	0.0023
MONTH 3	PLC/PLC/PLC	179	12.4	11.4	6.8	0.0	28.0	179	-3.1	-3.0	5.5	-21.0	10.0	-3.13 (0.54)			
	675/PLC/PLC	181	11.1	10.0	7.2	0.0	28.0	181	-4.0	-4.9	6.4	-20.7	16.7	-4.33 (0.54)	-1.20 (0.61)	(-2.39,0.00)	0.0492
	675/225/225	183	11.1	10.0	7.1	0.0	28.0	183	-5.2	-5.1	5.9	-26.0	10.0	-5.21 (0.55)	-2.07 (0.61)	(-3.27,-0.88)	0.0007
OVERALL	PLC/PLC/PLC													-2.77 (0.49)			
	675/PLC/PLC													-4.01 (0.49)	-1.24 (0.50)	(-2.23,-0.25)	0.0142
	675/225/225													-4.87 (0.50)	-2.10 (0.51)	(-3.09,-1.11)	<.0001

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.

FILE: EFF2X1MDY.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:04
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.1.1.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.1.1.2＞

表 2.7.3.6-5　　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－MMRM（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-5.3
Change from Baseline in Monthly Number of Migraine Days
MMRM
(FAS)

									CHANGE FROM BASELINE							
														COMPARISONS[3]		
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	9.0	8.7	2.8	4.0	15.0										
	675/PLC/PLC	117	8.8	9.0	2.5	3.7	14.9										
	225/225/225	121	8.6	8.7	2.5	3.9	14.9										
MONTH 1	PLC/PLC/PLC	116	8.8	8.6	4.2	0.0	22.0	116	-0.2	0.0	3.5	-9.0	14.0	-0.45 (0.41)			
	675/PLC/PLC	117	4.7	3.4	3.8	0.0	17.0	117	-4.1	-4.1	3.8	-13.5	6.2	-4.38 (0.41)	-3.93 (0.45)	(-4.82,-3.04)	<.0001
	225/225/225	121	5.4	5.0	3.6	0.0	16.6	121	-3.3	-3.1	3.4	-9.5	5.5	-3.61 (0.40)	-3.16 (0.45)	(-4.04,-2.28)	<.0001
MONTH 2	PLC/PLC/PLC	114	7.9	7.0	4.1	0.0	20.2	114	-1.1	-1.3	4.0	-10.0	10.6	-1.23 (0.42)			
	675/PLC/PLC	115	5.1	4.0	3.7	0.0	19.7	115	-3.6	-3.8	3.8	-12.5	11.7	-3.88 (0.42)	-2.65 (0.46)	(-3.56,-1.74)	<.0001
	225/225/225	121	4.8	4.0	3.5	0.0	16.8	121	-3.9	-4.0	3.4	-11.0	8.2	-4.20 (0.41)	-2.97 (0.46)	(-3.87,-2.07)	<.0001
MONTH 3	PLC/PLC/PLC	112	7.6	7.0	4.9	0.0	24.8	112	-1.4	-1.9	4.6	-13.9	16.8	-1.56 (0.44)			
	675/PLC/PLC	113	5.1	4.7	3.7	0.0	17.2	113	-3.6	-3.8	3.4	-12.5	7.0	-3.85 (0.44)	-2.29 (0.50)	(-3.28,-1.31)	<.0001
	225/225/225	118	4.8	4.4	3.5	0.0	16.2	118	-3.9	-4.0	3.6	-13.0	6.0	-4.25 (0.43)	-2.69 (0.50)	(-3.67,-1.72)	<.0001
OVERALL	PLC/PLC/PLC													-1.08 (0.38)			
	675/PLC/PLC													-4.04 (0.38)	-2.96 (0.39)	(-3.72,-2.20)	<.0001
	225/225/225													-4.02 (0.37)	-2.94 (0.38)	(-3.70,-2.19)	<.0001

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.

FILE: EFF2X1MDY.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:01
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-5.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-5.3＞

表 2.7.3.6-6　　1 週あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-6.3.6.2
Change from Baseline in Weekly Number of Migraine Days - Combined TEV-48125 Treatment Groups
MMRM
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
														COMPARISONS[3]		
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLACEBO	190	3.9	3.8	1.2	1.3	7.0										
	TEV-48125	376	3.9	3.8	1.3	1.8	7.0										
WEEK 1	PLACEBO	190	3.6	3.0	2.1	0.0	7.0	190	-0.3	-0.2	1.8	-5.1	4.2	-0.28 (0.16)			
	TEV-48125	376	3.1	3.0	2.2	0.0	7.0	376	-0.9	-1.0	1.9	-6.0	4.8	-0.86 (0.13)	-0.58 (0.17)	(-0.90,-0.25)	0.0005
WEEK 2	PLACEBO	190	3.4	3.0	2.1	0.0	7.0	190	-0.4	-0.3	1.8	-5.5	3.8	-0.44 (0.16)			
	TEV-48125	376	2.9	3.0	2.1	0.0	7.0	376	-1.0	-1.0	1.9	-5.0	4.5	-0.99 (0.13)	-0.55 (0.16)	(-0.87,-0.23)	0.0008
WEEK 3	PLACEBO	190	3.4	3.0	2.0	0.0	7.0	190	-0.5	-0.5	1.9	-5.0	4.0	-0.49 (0.16)			
	TEV-48125	376	3.0	3.0	2.1	0.0	7.0	376	-1.0	-1.0	1.9	-6.5	3.9	-0.95 (0.13)	-0.46 (0.16)	(-0.78,-0.13)	0.0057
WEEK 4	PLACEBO	190	3.3	3.0	2.0	0.0	7.0	190	-0.5	-0.5	1.7	-5.0	3.8	-0.52 (0.16)			
	TEV-48125	375	2.8	2.3	2.1	0.0	7.0	375	-1.1	-1.2	1.8	-6.5	4.0	-1.12 (0.13)	-0.60 (0.16)	(-0.91,-0.29)	0.0001

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS
AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.
NOTES: THE FIRST DOSE WAS 675 MG SC FOR BOTH TEV-48125 TREATMENT GROUPS. THEREFORE, THE DATA FROM BOTH GROUPS WERE COMBINED FOR THIS COMPARISON.
FILE: EFF5X11MDYCB.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 13:40; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:04
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.3.6.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.3.6.2＞

表 2.7.3.6-7　　1 週あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量－MMRM（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.2.1.2
Change from Baseline in Weekly Number of Migraine Days
MMRM
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE												
														COMPARISONS[3]	
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	2.2	2.2	0.7	1.0	3.8										
	675/PLC/PLC	117	2.2	2.3	0.6	0.9	3.7										
	225/225/225	121	2.2	2.2	0.6	1.0	3.7										
WEEK 1	PLC/PLC/PLC	116	2.5	2.0	1.8	0.0	7.0	116	0.3	0.1	1.6	-2.5	5.0	0.21 (0.15)			
	675/PLC/PLC	117	1.1	1.0	1.3	0.0	7.0	117	-1.1	-1.3	1.3	-3.4	4.2	-1.16 (0.15)	-1.37 (0.18)	(-1.72,-1.02)	<.0001
	225/225/225	121	1.2	1.0	1.3	0.0	7.0	121	-1.0	-1.0	1.2	-3.1	3.6	-1.02 (0.14)	-1.24 (0.18)	(-1.59,-0.88)	<.0001
WEEK 2	PLC/PLC/PLC	116	2.0	2.0	1.4	0.0	7.0	116	-0.2	-0.3	1.4	-3.0	5.0	-0.26 (0.15)			
	675/PLC/PLC	117	1.2	1.0	1.3	0.0	6.0	117	-1.0	-1.3	1.3	-3.4	3.3	-1.09 (0.15)	-0.83 (0.18)	(-1.17,-0.48)	<.0001
	225/225/225	121	1.4	1.0	1.4	0.0	7.0	121	-0.7	-1.0	1.4	-3.1	5.3	-0.80 (0.14)	-0.54 (0.18)	(-0.88,-0.19)	0.0023
WEEK 3	PLC/PLC/PLC	116	2.2	2.0	1.5	0.0	7.0	116	0.0	-0.2	1.5	-2.5	5.0	-0.07 (0.15)			
	675/PLC/PLC	115	1.2	1.0	1.4	0.0	6.0	115	-0.9	-1.3	1.5	-3.6	3.7	-0.98 (0.15)	-0.91 (0.18)	(-1.27,-0.55)	<.0001
	225/225/225	121	1.3	1.0	1.3	0.0	5.8	121	-0.8	-1.0	1.3	-2.8	3.0	-0.90 (0.15)	-0.84 (0.18)	(-1.19,-0.48)	<.0001
WEEK 4	PLC/PLC/PLC	115	2.0	2.0	1.6	0.0	6.0	115	-0.2	-0.4	1.5	-2.6	3.7	-0.25 (0.15)			
	675/PLC/PLC	115	1.1	0.0	1.5	0.0	7.0	115	-1.1	-1.4	1.5	-3.6	4.0	-1.15 (0.16)	-0.90 (0.19)	(-1.27,-0.52)	<.0001
	225/225/225	121	1.4	1.0	1.5	0.0	6.0	121	-0.8	-1.0	1.5	-3.7	4.0	-0.82 (0.15)	-0.57 (0.19)	(-0.94,-0.20)	0.0029

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.

FILE: EFF2X11MDYW.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:01
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.2.1.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.2.1.2＞

表 2.7.3.6-8　　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－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-5.3
Change from Baseline in Monthly Number of Headache Days of at Least Moderate Severity
MMRM
(FAS)

								CHANGE FROM BASELINE								
														COMPARISONS[3]		
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLC/PLC/PLC	190	13.5	13.0	5.0	3.0	28.0										
	675/PLC/PLC	189	13.4	13.0	5.4	0.0	28.0										
	675/225/225	187	13.2	13.0	5.4	0.0	28.0										
MONTH 1	PLC/PLC/PLC	190	11.9	11.5	5.9	0.0	28.0	190	-1.6	-1.4	4.7	-19.0	11.8	-1.70 (0.45)			
	675/PLC/PLC	189	9.4	8.3	6.3	0.0	28.0	189	-4.0	-3.7	5.2	-17.3	9.0	-4.16 (0.45)	-2.46 (0.48)	(-3.42,-1.51)	<.0001
	675/225/225	187	9.2	8.0	6.3	0.0	28.0	187	-4.1	-4.1	4.7	-16.5	16.4	-4.24 (0.46)	-2.55 (0.49)	(-3.50,-1.59)	<.0001
MONTH 2	PLC/PLC/PLC	186	10.7	10.1	5.9	0.0	28.0	186	-2.8	-3.0	4.9	-16.0	13.0	-2.86 (0.47)			
	675/PLC/PLC	185	9.7	8.6	6.7	0.0	28.0	185	-3.8	-4.7	5.8	-18.4	12.0	-3.88 (0.47)	-1.02 (0.52)	(-2.05,0.01)	0.0517
	675/225/225	187	9.3	8.0	6.4	0.0	28.0	187	-3.9	-4.1	5.1	-19.8	12.0	-4.11 (0.48)	-1.26 (0.52)	(-2.28,-0.23)	0.0169
MONTH 3	PLC/PLC/PLC	179	10.8	9.7	6.3	0.0	28.0	179	-2.8	-2.2	5.5	-20.0	8.9	-2.73 (0.48)			
	675/PLC/PLC	181	9.3	8.0	6.6	0.0	28.0	181	-4.2	-4.2	5.8	-18.7	13.1	-4.26 (0.49)	-1.53 (0.55)	(-2.61,-0.45)	0.0055
	675/225/225	183	9.4	8.6	6.6	0.0	28.0	183	-3.8	-3.7	5.0	-20.9	10.6	-3.92 (0.49)	-1.19 (0.55)	(-2.27,-0.12)	0.0298
OVERALL	PLC/PLC/PLC													-2.43 (0.43)			
	675/PLC/PLC													-4.10 (0.43)	-1.67 (0.44)	(-2.54,-0.80)	0.0002
	675/225/225													-4.09 (0.43)	-1.67 (0.44)	(-2.54,-0.79)	0.0002

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.

FILE: EFF2X5HDYM.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:04
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-5.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.3＞

表 2.7.3.6-9　　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変化量－MMRM（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-6.2.5.2

Change from Baseline in Weekly Number of Headache Days of at Least Moderate Severity - Combined TEV-48125 Treatment Groups

MMRM

(FAS)

									CHANGE FROM BASELINE							
														COMPARISONS[3]		
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE
BASELINE	PLACEBO	190	3.4	3.3	1.2	0.8	7.0										
	TEV-48125	376	3.3	3.3	1.3	0.0	7.0										
WEEK 1	PLACEBO	190	3.1	3.0	2.0	0.0	7.0	190	-0.3	-0.4	1.8	-5.0	5.5	-0.26 (0.15)			
	TEV-48125	376	2.4	2.0	2.0	0.0	7.0	376	-1.0	-1.2	1.8	-5.0	5.1	-0.98 (0.12)	-0.73 (0.16)	(-1.03,-0.42)	<.0001
WEEK 2	PLACEBO	190	3.0	3.0	1.9	0.0	7.0	190	-0.4	-0.3	1.7	-5.3	3.8	-0.38 (0.15)			
	TEV-48125	376	2.3	2.0	1.9	0.0	7.0	376	-1.1	-1.3	1.7	-4.8	5.0	-1.08 (0.12)	-0.70 (0.15)	(-0.99,-0.41)	<.0001
WEEK 3	PLACEBO	190	3.0	3.0	2.0	0.0	7.0	190	-0.4	-0.4	1.8	-5.8	4.8	-0.38 (0.15)			
	TEV-48125	376	2.4	2.0	2.0	0.0	7.0	376	-0.9	-1.2	1.7	-5.8	5.0	-0.91 (0.12)	-0.53 (0.15)	(-0.83,-0.24)	0.0005
WEEK 4	PLACEBO	190	2.8	2.8	1.9	0.0	7.0	190	-0.5	-0.5	1.7	-4.3	4.4	-0.54 (0.14)			
	TEV-48125	375	2.3	2.0	2.0	0.0	7.0	375	-1.0	-1.2	1.6	-5.5	4.0	-1.05 (0.12)	-0.52 (0.15)	(-0.80,-0.23)	0.0004

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] THE MMRM INCLUDES TREATMENT, SEX, COUNTRY, BASELINE PREVENTIVE MEDICATION USE (YES/NO), VISIT, AND TREATMENT*VISIT AS FIXED EFFECTS
AND BASELINE VALUE AND YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES AS COVARIATES.
UNSTRUCTURED COVARIANCE STRUCTURE FOR OBSERVATIONS WITHIN A SUBJECT IS USED.
NOTES: THE FIRST DOSE WAS 675 MG SC FOR BOTH TEV-48125 TREATMENT GROUPS. THEREFORE, THE DATA FROM BOTH GROUPS WERE COMBINED FOR THIS COMPARISON.
FILE: EFF5X12HDYMCB.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 13:40; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 10:04
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.2.5.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.2.5.2＞

表 2.7.3.6-10　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Role Function-Restrictive）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

TEV-48125　　1 OF 1
PROTOCOL 406-102-00001

CT-6.5.1.1.1
Change from Baseline in MSQOL - Role Function - Restrictive
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE														
														COMPARISONS[3]			
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	189	60.8	62.9	16.8	8.6	91.4											
	675/PLC/PLC	189	61.5	60.0	15.2	20.0	94.3											
	675/225/225	187	60.3	60.0	17.2	20.0	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	188	70.3	71.4	17.2	11.4	100.0	187	9.7	8.6	14.2	-28.6	54.3	7.45 (1.35)				
	675/PLC/PLC	185	74.0	77.1	15.7	11.4	100.0	185	12.4	11.4	16.0	-68.6	51.4	10.47 (1.36)	3.02 (1.39)	(0.30,5.75)	0.0299	0.0843
	675/225/225	187	75.1	77.1	15.3	22.9	100.0	187	14.8	11.4	16.2	-28.6	77.1	12.22 (1.37)	4.77 (1.39)	(2.04,7.49)	0.0006	0.0030
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	179	74.1	77.1	17.1	5.7	100.0	178	12.9	11.4	15.5	-34.3	45.7	12.61 (1.43)				
	675/PLC/PLC	181	76.4	77.1	15.2	0.0	100.0	181	15.2	14.3	16.3	-80.0	68.6	14.80 (1.44)	2.19 (1.48)	(-0.72,5.10)	0.1405	0.1873
	675/225/225	186	76.7	80.0	15.9	14.3	100.0	186	16.3	14.3	17.3	-34.3	60.0	15.41 (1.45)	2.80 (1.47)	(-0.10,5.70)	0.0581	0.1477
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	179	73.6	77.1	18.1	5.7	100.0	178	12.4	12.9	16.5	-31.4	57.1	13.24 (1.47)				
	675/PLC/PLC	180	77.0	80.0	15.4	20.0	100.0	180	15.8	14.3	16.9	-60.0	68.6	16.45 (1.47)	3.20 (1.52)	(0.22,6.18)	0.0351	0.0615
	675/225/225	182	77.0	80.0	15.7	17.1	100.0	182	16.4	14.3	16.4	-20.0	62.9	16.88 (1.51)	3.64 (1.51)	(0.66,6.61)	0.0166	0.0621

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A15MSQLREST.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.1　FINAL
＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.1.1.1＞

表 2.7.3.6-11　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Role Function-Restrictive）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.1.1.1
Change from Baseline in MSQOL - Role Function - Restrictive
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS[3]			
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	71.1	72.9	12.6	37.1	100.0											
	675/PLC/PLC	116	68.6	68.6	13.2	37.1	94.3											
	225/225/225	121	69.1	71.4	15.3	11.4	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	114	76.7	77.1	14.1	40.0	100.0	114	5.8	5.7	12.5	-42.9	37.1	6.94 (1.52)				
	675/PLC/PLC	115	84.3	82.9	11.3	54.3	100.0	114	15.7	14.3	15.3	-14.3	54.3	15.71 (1.55)	8.78 (1.57)	(5.69,11.86)	<.0001	<.0001
	225/225/225	121	82.4	82.9	13.7	22.9	100.0	121	13.3	11.4	14.9	-17.1	88.6	13.18 (1.48)	6.24 (1.55)	(3.20,9.28)	<.0001	0.0001
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	111	79.8	80.0	13.1	28.6	100.0	111	9.2	8.6	12.7	-37.1	45.7	9.93 (1.53)				
	675/PLC/PLC	113	83.9	82.9	12.4	37.1	100.0	112	15.1	17.1	15.1	-34.3	54.3	14.90 (1.54)	4.97 (1.55)	(1.92,8.02)	0.0015	0.0007
	225/225/225	119	85.1	85.7	13.5	20.0	100.0	119	16.2	17.1	13.6	-17.1	48.6	15.83 (1.47)	5.90 (1.53)	(2.89,8.91)	0.0001	0.0003
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	111	81.7	82.9	12.7	40.0	100.0	111	11.0	8.6	13.4	-25.7	51.4	10.69 (1.52)				
	675/PLC/PLC	113	85.6	85.7	12.3	40.0	100.0	112	16.8	14.3	13.7	-8.6	54.3	15.37 (1.53)	4.68 (1.55)	(1.64,7.73)	0.0027	0.0032
	225/225/225	118	85.9	85.7	13.3	22.9	100.0	118	16.9	17.1	15.3	-11.4	88.6	15.49 (1.47)	4.80 (1.53)	(1.78,7.82)	0.0019	0.0042

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A15MSQLREST.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.1　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.1.1.1＞

表 2.7.3.6-12　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Role Function-Preventive）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-6.5.1.1.2
Change from Baseline in MSQOL - Role Function - Preventive
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS[3]			
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	189	80.0	85.0	17.8	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	189	79.6	85.0	15.4	20.0	100.0											
	675/225/225	187	78.5	80.0	16.3	20.0	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	188	83.7	87.5	16.2	20.0	100.0	187	3.9	5.0	13.5	-30.0	80.0	2.60 (1.17)				
	675/PLC/PLC	185	87.3	90.0	14.0	15.0	100.0	185	7.5	5.0	15.0	-65.0	50.0	6.08 (1.18)	3.48 (1.21)	(1.10,5.86)	0.0043	0.0054
	675/225/225	187	88.0	90.0	14.0	35.0	100.0	187	9.5	10.0	13.8	-30.0	70.0	7.49 (1.19)	4.89 (1.21)	(2.52,7.27)	<.0001	<.0001
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	179	86.6	90.0	16.4	5.0	100.0	178	6.4	5.0	14.7	-60.0	90.0	5.16 (1.24)				
	675/PLC/PLC	181	88.2	90.0	13.4	10.0	100.0	181	8.7	5.0	15.2	-70.0	55.0	6.95 (1.24)	1.79 (1.29)	(-0.73,4.32)	0.1639	0.0454
	675/225/225	186	88.1	95.0	14.2	15.0	100.0	186	9.5	10.0	14.7	-55.0	65.0	7.25 (1.26)	2.09 (1.28)	(-0.43,4.61)	0.1033	0.0174
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	179	86.5	90.0	16.6	5.0	100.0	178	6.2	5.0	15.1	-45.0	85.0	6.59 (1.22)				
	675/PLC/PLC	180	89.5	95.0	12.5	35.0	100.0	180	9.9	10.0	15.1	-45.0	75.0	9.77 (1.23)	3.17 (1.27)	(0.68,5.66)	0.0126	0.0057
	675/225/225	182	88.9	90.0	13.6	15.0	100.0	182	10.2	10.0	13.8	-30.0	70.0	9.66 (1.26)	3.06 (1.27)	(0.58,5.55)	0.0158	0.0024

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A16MSQLPREV.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.1.1.2＞

表 2.7.3.6-13　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Role Function-Preventive）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.1.1.2
Change from Baseline in MSQOL - Role Function - Preventive
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE														
														COMPARISONS[3]			
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	85.7	87.5	12.5	45.0	100.0											
	675/PLC/PLC	116	83.1	85.0	12.1	45.0	100.0											
	225/225/225	121	85.0	85.0	12.7	40.0	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	114	89.6	95.0	13.1	40.0	100.0	114	3.9	5.0	11.9	-35.0	35.0	3.26 (1.25)				
	675/PLC/PLC	115	94.1	95.0	7.5	70.0	100.0	114	11.1	10.0	12.5	-15.0	55.0	8.91 (1.27)	5.64 (1.29)	(3.10,8.18)	<.0001	<.0001
	225/225/225	121	92.1	95.0	12.1	25.0	100.0	121	7.1	5.0	11.1	-30.0	45.0	6.12 (1.21)	2.85 (1.27)	(0.35,5.35)	0.0254	0.0358
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	111	90.8	95.0	11.1	30.0	100.0	111	5.4	5.0	11.5	-45.0	35.0	5.59 (1.23)				
	675/PLC/PLC	113	94.1	100.0	8.6	55.0	100.0	112	11.1	10.0	13.0	-30.0	55.0	9.71 (1.23)	4.12 (1.25)	(1.67,6.57)	0.0010	0.0003
	225/225/225	119	93.9	100.0	11.0	30.0	100.0	119	8.9	5.0	11.7	-20.0	45.0	8.73 (1.18)	3.15 (1.23)	(0.73,5.56)	0.0108	0.0139
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	111	91.5	95.0	11.2	40.0	100.0	111	6.1	5.0	13.0	-35.0	50.0	4.53 (1.23)				
	675/PLC/PLC	113	93.7	100.0	9.1	50.0	100.0	112	10.8	10.0	12.5	-25.0	45.0	7.71 (1.24)	3.18 (1.26)	(0.70,5.66)	0.0122	0.0043
	225/225/225	118	93.6	100.0	10.9	25.0	100.0	118	8.6	7.5	11.5	-20.0	50.0	6.78 (1.19)	2.25 (1.24)	(-0.20,4.70)	0.0715	0.0977

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A16MSQLPREV.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.1.1.2＞

表 2.7.3.6-14　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Emotional State）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

CT-6.5.1.1.3
Change from Baseline in MSQOL - Emotional Function
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS[3]				
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	189	70.6	73.3	22.2	6.7	100.0											
	675/PLC/PLC	189	71.4	73.3	21.8	0.0	100.0											
	675/225/225	187	69.0	73.3	23.4	0.0	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	188	76.4	80.0	20.6	0.0	100.0	187	5.8	6.7	16.3	-40.0	66.7	4.10 (1.48)				
	675/PLC/PLC	185	82.0	86.7	17.5	0.0	100.0	185	10.4	6.7	18.4	-53.3	66.7	9.00 (1.49)	4.91 (1.53)	(1.90,7.91)	0.0014	0.0196
	675/225/225	187	81.8	86.7	18.1	13.3	100.0	187	12.8	6.7	20.1	-40.0	93.3	10.13 (1.51)	6.04 (1.53)	(3.04,9.04)	<.0001	0.0012
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	179	80.5	86.7	22.0	0.0	100.0	178	9.9	6.7	19.8	-46.7	73.3	8.98 (1.60)				
	675/PLC/PLC	181	83.6	86.7	16.8	13.3	100.0	181	12.4	13.3	19.0	-66.7	73.3	11.60 (1.61)	2.62 (1.67)	(-0.65,5.89)	0.1159	0.1429
	675/225/225	186	82.1	86.7	18.6	13.3	100.0	186	12.8	6.7	19.6	-46.7	93.3	11.06 (1.62)	2.08 (1.66)	(-1.17,5.33)	0.2093	0.1676
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	179	79.3	86.7	22.1	0.0	100.0	178	8.7	6.7	19.5	-53.3	73.3	8.99 (1.61)				
	675/PLC/PLC	180	85.4	93.3	16.5	13.3	100.0	180	14.1	10.0	20.5	-66.7	73.3	14.55 (1.61)	5.56 (1.67)	(2.29,8.83)	0.0009	0.0108
	675/225/225	182	83.9	86.7	17.8	0.0	100.0	182	14.5	13.3	20.0	-60.0	93.3	14.03 (1.66)	5.04 (1.66)	(1.77,8.31)	0.0026	0.0139

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A17MSQLEMO.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.1.1.3＞

表 2.7.3.6-15　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の MSQOL（Emotional State）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.1.1.3
Change from Baseline in MSQOL - Emotional Function
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE														
														COMPARISONS[3]			
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	81.9	86.7	15.0	20.0	100.0											
	675/PLC/PLC	116	76.7	80.0	18.4	13.3	100.0											
	225/225/225	121	79.2	80.0	16.1	20.0	100.0											
V3/MONTH1	PLC/PLC/PLC	114	86.4	93.3	13.4	46.7	100.0	114	4.4	0.0	14.4	-33.3	60.0	5.80 (1.45)				
	675/PLC/PLC	115	91.2	93.3	9.6	60.0	100.0	114	14.5	13.3	17.7	-13.3	86.7	12.24 (1.48)	6.44 (1.50)	(3.48,9.39)	<.0001	<.0001
	225/225/225	121	88.3	93.3	13.3	40.0	100.0	121	9.1	6.7	16.5	-40.0	66.7	8.60 (1.41)	2.80 (1.48)	(-0.10,5.71)	0.0587	0.0079
V4/MONTH2	PLC/PLC/PLC	111	86.7	93.3	14.6	20.0	100.0	111	4.7	0.0	15.5	-60.0	60.0	6.01 (1.52)				
	675/PLC/PLC	113	90.8	93.3	11.2	40.0	100.0	112	14.3	13.3	17.4	-33.3	73.3	11.94 (1.52)	5.92 (1.55)	(2.88,8.97)	0.0002	<.0001
	225/225/225	119	90.9	93.3	12.2	33.3	100.0	119	11.9	6.7	14.6	-13.3	60.0	11.12 (1.45)	5.10 (1.52)	(2.11,8.10)	0.0009	0.0013
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	111	88.5	93.3	13.2	33.3	100.0	111	6.5	6.7	16.0	-46.7	53.3	6.59 (1.40)				
	675/PLC/PLC	113	92.5	93.3	9.3	46.7	100.0	112	16.0	13.3	17.3	-13.3	66.7	12.07 (1.41)	5.48 (1.44)	(2.66,8.31)	0.0002	0.0002
	225/225/225	118	91.6	93.3	12.0	33.3	100.0	118	12.4	13.3	14.8	-26.7	66.7	10.54 (1.35)	3.95 (1.41)	(1.17,6.73)	0.0056	0.0053

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A17MSQLEMO.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.1.1.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.1.1.3＞

表 2.7.3.6-16　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent work item missed due to health）の平均変化量
－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

TEV-48125　　1 OF 1
PROTOCOL 406-102-00001

CT-6.5.4.1
Change from Baseline in WPAI-Percent work item missed due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS³				
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	133	4.5	0.0	12.7	0.0	76.3											
	675/PLC/PLC	126	5.0	0.0	13.5	0.0	100.0											
	675/225/225	129	7.1	0.0	18.6	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	122	5.2	0.0	16.3	0.0	100.0	113	1.1	0.0	15.8	-66.7	92.5	0.00 (1.38)				
	675/PLC/PLC	125	3.2	0.0	12.8	0.0	100.0	112	-1.6	0.0	11.3	-50.0	40.0	-2.33 (1.43)	-2.33 (1.34)	(-4.97,0.31)	0.0837	0.1422
	675/225/225	129	2.1	0.0	6.4	0.0	44.4	117	-3.8	0.0	13.8	-84.9	24.2	-3.05 (1.44)	-3.05 (1.34)	(-5.68,-0.42)	0.0230	0.0078

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A7PTWRKMIS.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.1　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.4.1＞

表 2.7.3.6-17　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent work item missed due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.4.1
Change from Baseline in WPAI-Percent work item missed due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	CHANGE FROM BASELINE COMPARISONS[3] LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	82	4.5	0.0	13.8	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	83	1.5	0.0	5.0	0.0	34.8											
	225/225/225	94	2.4	0.0	8.1	0.0	40.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	78	1.8	0.0	7.4	0.0	51.6	70	-2.9	0.0	11.3	-50.0	33.3	-1.99 (0.90)				
	675/PLC/PLC	81	0.8	0.0	3.8	0.0	28.6	72	-1.1	0.0	5.6	-34.8	14.6	-2.26 (0.88)	-0.26 (0.80)	(-1.85,1.32)	0.7427	0.8229
	225/225/225	93	1.7	0.0	5.9	0.0	40.0	88	-0.8	0.0	7.2	-36.7	20.0	-1.12 (0.77)	0.87 (0.77)	(-0.65,2.40)	0.2600	0.1699

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A7PTWRKMIS.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.1　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.4.1＞

表 2.7.3.6-18　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent impairment while working due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

TEV-48125　　1 OF 1
PROTOCOL 406-102-00001

CT-6.5.4.2
Change from Baseline in WPAI-Percent impairment while working due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE														
														COMPARISONS³			
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	133	35.9	30.0	23.0	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	125	40.7	30.0	23.8	0.0	100.0											
	675/225/225	127	38.5	30.0	25.3	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	121	26.6	20.0	23.4	0.0	100.0	113	-8.3	-10.0	26.4	-90.0	50.0	-13.23 (3.22)				
	675/PLC/PLC	124	27.1	20.0	24.0	0.0	100.0	112	-14.0	-10.0	28.6	-90.0	100.0	-14.49 (3.35)	-1.26 (3.14)	(-7.43,4.91)	0.6880	0.0539
	675/225/225	129	26.4	20.0	25.8	0.0	100.0	116	-11.1	-10.0	28.7	-80.0	90.0	-14.46 (3.38)	-1.23 (3.10)	(-7.33,4.86)	0.6910	0.4368

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A8PTIMPAIR.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.4.2＞

表 2.7.3.6-19　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent impairment while working due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.4.2
Change from Baseline in WPAI-Percent impairment while working due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS[3]				
VISIT	TREATMENT GROUP	N[1]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N[2]	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	81	25.7	20.0	24.0	0.0	90.0											
	675/PLC/PLC	83	29.5	30.0	23.2	0.0	90.0											
	225/225/225	94	28.3	20.0	26.5	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	78	18.7	10.0	19.9	0.0	80.0	69	-7.8	-10.0	23.9	-70.0	60.0	-7.32 (3.63)				
	675/PLC/PLC	81	16.9	10.0	23.0	0.0	100.0	72	-11.7	-10.0	26.7	-80.0	70.0	-8.27 (3.61)	-0.95 (3.28)	(-7.42,5.51)	0.7715	0.2702
	225/225/225	93	16.2	10.0	20.1	0.0	100.0	88	-12.4	-10.0	27.2	-90.0	90.0	-9.31 (3.13)	-1.99 (3.16)	(-8.21,4.23)	0.5288	0.2545

[1] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
[3] 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A8PTIMPAIR.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.2　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.4.2＞

表 2.7.3.6-20　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent overall work impairment due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

TEV-48125　　1 OF 1
PROTOCOL 406-102-00001

CT-6.5.4.3
Change from Baseline in WPAI-Percent overall work impairment due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS³				
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	133	37.6	30.0	24.3	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	125	42.7	40.0	24.3	0.0	100.0											
	675/225/225	127	40.9	40.0	26.3	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	121	29.1	20.0	25.7	0.0	100.0	113	-7.2	-10.0	27.7	-92.0	63.2	-12.05 (3.37)				
	675/PLC/PLC	124	28.2	20.0	25.0	0.0	100.0	112	-14.7	-20.0	29.3	-90.0	100.0	-15.08 (3.51)	-3.03 (3.28)	(-9.48,3.42)	0.3563	0.0171
	675/225/225	129	27.6	20.0	26.4	0.0	100.0	116	-12.2	-10.0	29.4	-80.0	90.0	-14.98 (3.54)	-2.93 (3.24)	(-9.31,3.45)	0.3667	0.1759

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A9PTOVERAL.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.4.3＞

表 2.7.3.6-21　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent overall work impairment due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.4.3
Change from Baseline in WPAI-Percent overall work impairment due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

													CHANGE FROM BASELINE				
														COMPARISONS³			
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	81	27.5	20.0	25.1	0.0	92.9											
	675/PLC/PLC	83	30.3	30.0	23.6	0.0	91.2											
	225/225/225	94	29.2	20.0	27.4	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	78	19.6	10.0	21.3	0.0	81.8	69	-9.0	-10.0	25.7	-70.0	60.0	-8.13 (3.76)				
	675/PLC/PLC	81	17.4	10.0	23.5	0.0	100.0	72	-12.1	-10.0	27.2	-81.1	70.0	-9.16 (3.75)	-1.03 (3.39)	(-7.71,5.64)	0.7613	0.3478
	225/225/225	93	17.2	10.0	21.0	0.0	100.0	88	-12.3	-10.0	27.8	-90.0	90.0	-9.47 (3.25)	-1.33 (3.26)	(-7.75,5.09)	0.6833	0.4847

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A9PTOVERAL.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.3　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.4.3＞

表 2.7.3.6-22　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent activity impairment due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 CM 短期試験

TEV-48125　　1 OF 1
PROTOCOL 406-102-00001

CT-6.5.4.4
Change from Baseline in WPAI-Percent activity impairment due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE														
														COMPARISONS³			
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	189	43.4	40.0	25.1	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	189	45.3	40.0	22.6	0.0	100.0											
	675/225/225	187	46.5	50.0	24.6	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	179	32.4	30.0	25.8	0.0	100.0	178	-11.0	-10.0	30.9	-90.0	70.0	-12.38 (2.41)				
	675/PLC/PLC	180	30.8	30.0	23.9	0.0	80.0	180	-14.1	-10.0	28.1	-100.0	60.0	-14.12 (2.42)	-1.75 (2.50)	(-6.66,3.17)	0.4860	0.2718
	675/225/225	182	29.4	20.0	24.2	0.0	100.0	182	-16.6	-20.0	29.0	-100.0	80.0	-15.88 (2.47)	-3.50 (2.50)	(-8.41,1.42)	0.1625	0.0931

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A10PTACTIMP.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:27; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.4　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.5.4.4＞

表 2.7.3.6-23　ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後の WPAI（Percent activity impairment due to health）の平均変化量－ANCOVA（FAS）：日韓 EM 短期試験

CT-6.5.4.4
Change from Baseline in WPAI-Percent activity impairment due to health
ANCOVA and Wilcoxon Rank Sum Test
(FAS)

			CHANGE FROM BASELINE													
													COMPARISONS³				
VISIT	TREATMENT GROUP	N¹	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	N²	MEAN	MEDIAN	SD	MIN	MAX	LSMEAN (SE)	DIFFERENCE (SE)	DIFFERENCE 95% CI	P-VALUE	P-VALUE§
BASELINE	PLC/PLC/PLC	116	30.4	30.0	25.4	0.0	100.0											
	675/PLC/PLC	116	35.8	30.0	24.3	0.0	90.0											
	225/225/225	121	32.8	30.0	24.4	0.0	100.0											
V5/MONTH3	PLC/PLC/PLC	111	23.2	20.0	22.7	0.0	90.0	111	-6.9	-10.0	28.4	-100.0	70.0	-6.06 (2.78)				
	675/PLC/PLC	113	17.3	10.0	22.0	0.0	90.0	112	-18.5	-10.0	26.6	-90.0	50.0	-13.19 (2.78)	-7.13 (2.83)	(-12.70,-1.55)	0.0124	0.0071
	225/225/225	118	19.2	10.0	21.8	0.0	90.0	118	-13.6	-10.0	27.8	-90.0	70.0	-10.92 (2.67)	-4.86 (2.80)	(-10.37,0.65)	0.0834	0.1149

¹ THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ASSESSMENT AT EACH VISIT.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH BOTH BASELINE AND ASSESSMENT AT EACH VISIT.
³ 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.
§ WILCOXON RANK-SUM TEST.

FILE: EFF2A10PTACTIMP.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:29; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:54
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\EFF2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973　TEV-48125　CT-6.5.4.4　FINAL

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-6.5.4.4＞

表 2.7.3.6-24　　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平均変化量の年齢による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Subgroup	Study 30049				Study 30050			
	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)
Migraine days								
18 to 45 years	placebo	226	-2.9 (0.47)	--	placebo	181	-2.1 (0.33)	--
	675 mg quarterly	217	-4.8 (0.47)	-1.8 (-2.83, -0.84)	675 mg quarterly	175	-3.4 (0.35)	-1.3 (-1.97, -0.59)
	675/225 mg monthly	244	-4.9 (0.46)	-2.0 (-2.97. -1.04)	225 mg monthly	160	-3.4 (0.35)	-1.3 (-2.00, -0.58)
>45 years	placebo	145	-3.5 (0.55)	--	placebo	109	-2.2 (0.37)	--
	675 mg quarterly	158	-5.1 (0.55)	-1.5 (-2.70, -0.33)	675 mg quarterly	113	-3.4 (0.37)	-1.1 (-2.01, -0.28)
	675/225 mg monthly	131	-5.1 (0.54)	-1.5 (-2.77, -0.30)	225 mg monthly	127	-3.9 (0.35)	-1.7 (-2.50, -0.82)
Headache days of at least moderate severity								
18 to 45 years	placebo	226	-2.6 (0.40)	--	placebo	181	-1.3 (0.28)	--
	675 mg quarterly	217	-3.7 (0.40)	-1.2 (-2.03, -0.34)	675 mg quarterly	175	-2.9 (0.29)	-1.6 (-2.15, -0.99)
	675/225 mg monthly	244	-4.5 (0.39)	-2.0 (-2.78, -1.13)	225 mg monthly	160	-2.7 (0.29)	-1.3 (-1.92, -0.75)
>45 years	placebo	145	-2.3 (0.49)	--	placebo	109	-1.7 (0.33)	--
	675 mg quarterly	158	-5.0 (0.49)	-2.7 (-3.75, -1.65)	675 mg quarterly	113	-3.0 (0.34)	-1.3 (-2.10, -0.55)
	675/225 mg monthly	131	-4.7 (0.48)	-2.4 (-3.49, -1.30)	225 mg monthly	127	-3.3 (0.31)	-1.6 (-2.33, -0.83)

Note: The model included treatment, sex, region, and baseline preventive medication use as fixed effects and baseline value and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.21.1, Summary 15.27.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.21.1，Summary 15.27.1 より作成＞

表 2.7.3.6-25　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平均変化量の性別による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Subgroup	Study 30049				Study 30050			
	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)
Migraine days								
Women	placebo	326	-3.1 (0.32)	--	placebo	244	-2.0 (0.24)	--
	675 mg quarterly	330	-5.0 (0.32)	-1.9 (-2.72, -1.11)	675 mg quarterly	249	-3.3 (0.24)	-1.3 (-1.89, -0.74)
	675/225 mg monthly	327	-5.1 (0.32)	-2.0 (-2.84, -1.22)	225 mg monthly	242	-3.5 (0.24)	-1.5 (-2.11, -0.94)
Men	placebo	45	-4.3 (0.88)	--	placebo	46	-2.8 (0.58)	--
	675 mg quarterly	45	-4.6 (0.89)	-0.3 (-2.48, 1.85)	675 mg quarterly	39	-3.6 (0.66)	-0.9 (-2.39, 0.68)
	675/225 mg monthly	48	-4.9 (0.83)	-0.6 (-2.72, 1.54)	225 mg monthly	45	-3.9 (0.60)	-1.1 (-2.61, 0.33)
Headache days of at least moderate severity								
Women	placebo	326	-2.6 (0.28)	--	placebo	244	-1.3 (0.20)	--
	675 mg quarterly	330	-4.6 (0.28)	-2.0 (-2.71, -1.30)	675 mg quarterly	249	-2.9 (0.20)	-1.6 (-2.10, -1.12)
	675/225 mg monthly	327	-4.8 (0.28)	-2.2 (-2.89, -1.48)	225 mg monthly	242	-2.8 (0.20)	-1.5 (-2.04, -1.06)
Men	placebo	45	-2.8 (0.75)	--	placebo	46	-2.1 (0.54)	--
	675 mg quarterly	45	-3.0 (0.76)	-0.2 (-2.10, 1.60)	675 mg quarterly	39	-3.0 (0.62)	-0.9 (-2.29, 0.56)
	675/225 mg monthly	48	-4.4 (0.71)	-1.6 (-3.44, 0.20)	225 mg monthly	45	-3.1 (0.56)	-1.0 (-2.37, 0.36)

Note: The model included treatment, sex, region, and baseline preventive medication use as fixed effects and baseline value onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.23.1, Summary 15.29.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.23.1，Summary 15.29.1 より作成＞

表 2.7.3.6-26　　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平均変化量の人種（白人，非白人）による部分集団解析－ANCOVA（FAS)：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

Subgroup	Study 30049				Study 30050			
	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs placebo (95% CI) (days)
Migraine days								
Caucasian	placebo	301	-3.1 (0.41)	--	placebo	222	-2.2 (0.28)	--
	675 mg quarterly	292	-4.9 (0.41)	-1.8 (-2.65, -0.96)	675 mg quarterly	231	-3.5 (0.29)	-1.3 (-1.86, -0.68)
	675/225 mg monthly	294	-5.3 (0.41)	-2.2 (-3.07, -1.38)	225 mg monthly	240	-3.7 (0.28)	-1.5 (-2.10, -0.93)
Non-Caucasian	placebo	70	-3.9 (0.75)	--	placebo	68	-2.3 (0.56)	--
	675 mg quarterly	83	-5.1 (0.72)	-1.2 (-2.90, 0.51)	675 mg quarterly	57	-3.5 (0.58)	-1.2 (-2.55, 0.11)
	675/225 mg monthly	81	-4.1 (0.69)	-0.3 (-1.97, 1.44)	225 mg monthly	47	-3.6 (0.61)	-1.3 (-2.69, 0.14)
Headache days of at least moderate severity								
Caucasian	placebo	301	-2.5 (0.36)	--	placebo	222	-1.5 (0.24)	--
	675 mg quarterly	292	-4.2 (0.36)	-1.8 (-2.52, -1.04)	675 mg quarterly	231	-3.1 (0.25)	-1.6 (-2.10, -1.11)
	675/225 mg monthly	294	-4.7 (0.36)	-2.2 (-2.97, -1.50)	225 mg monthly	240	-3.1 (0.24)	-1.6 (-2.07, -1.09)
Non-Caucasian	placebo	70	-2.7 (0.65)	--	placebo	68	-1.5 (0.51)	--
	675 mg quarterly	83	-4.5 (0.62)	-1.8 (-3.25, -0.33)	675 mg quarterly	57	-2.6 (0.52)	-1.1 (-2.25, 0.14)
	675/225 mg monthly	81	-4.2 (0.60)	-1.5 (-2.94, 0.00)	225 mg monthly	47	-2.2 (0.54)	-0.7 (-1.99, 0.55)

Note: The model included treatment, sex, region, and baseline preventive medication use as fixed effects and baseline value and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.22.1, Summary 15.28.1，資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.22.1，Summary 15.28.1 より作成＞

表 2.7.3.6-27　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平均変化量の国別（日本，日本以外）による部分集団解析－ANCOVA（FAS）：国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験

	Study 30049				Study 30050			
Subgroup	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs Placebo (95% CI) (days)	Treatment group	n	LS mean (SE) (days)	Treatment difference vs Placebo (95% CI) (days)
Migraine days								
Japan	Placebo	36	-2.1 (0.89)	-	Placebo	24	-0.5 (0.76)	-
	675 mg quarterly	35	-4.7 (0.90)	-2.6 (-4.82, -0.40)	675 mg quarterly	26	-2.9 (0.72)	-2.4 (-4.30, -0.46)
	675/225 mg monthly	38	-4.5 (0.86)	-2.4 (-4.63, -0.25)	225 mg monthly	25	-3.4 (0.73)	-2.9 (-4.82, -0.97)
Other	Placebo	335	-3.4 (0.38)	-	Placebo	266	-2.8 (0.25)	-
	675 mg quarterly	340	-5.1 (0.38)	-1.6 (-2.45, -0.84)	675 mg quarterly	262	-4.0 (0.26)	-1.2 (-1.76, -0.62)
	675/225 mg monthly	337	-5.2 (0.37)	-1.8 (-2.63, -1.02)	225 mg monthly	262	-4.1 (0.26)	-1.4 (-1.94, -0.80)
Headache days of at least moderate severity								
Japan	Placebo	36	-1.3 (0.69)	-	Placebo	24	-1.0 (0.65)	-
	675 mg quarterly	35	-4.4 (0.69)	-3.1 (-4.79, -1.39)	675 mg quarterly	26	-3.3 (0.63)	-2.3 (-3.95, -0.63)
	675/225 mg monthly	38	-4.6 (0.66)	-3.3 (-4.95, -1.58)	225 mg monthly	25	-2.9 (0.63)	-1.9 (-3.52, -0.20)
Other	Placebo	335	-2.7 (0.33)	-	Placebo	266	-1.8 (0.22)	-
	675 mg quarterly	340	-4.3 (0.33)	-1.7 (-2.38, -0.97)	675 mg quarterly	262	-3.2 (0.22)	-1.5 (-1.94, -0.97)
	675/225 mg monthly	337	-4.7 (0.33)	-2.0 (-2.71, -1.29)	225 mg monthly	262	-3.2 (0.22)	-1.4 (-1.93, -0.96)

Note: The model included treatment, sex and baseline preventive medication use as fixed effects and baseline value and years since onset of migraines as covariates.

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table 2＞

2.7.3.6.2　用法・用量に関する追加検討

2.7.3.6.2.1　1 ヵ月に 1 回投与する方法において，初回用量のみフレマネズマブ 675 mg の loading dose を設定する必要性について

2.7.3.6.2.1.1　米国及び欧州での承認申請後に実施された，loading dose を不要とすることをサポートする追加解析の結果

米国及び欧州では，CM 患者に対するフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与における 675 mg の初回投与の必要性を検討するため，承認申請後に以下に関する追加解析を実施した。

1) EM 試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上と定義された CM 患者を代替する集団）での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の有効性
2) 曝露-反応モデリング及びシミュレーションに基づいた CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の治療効果
3) CM 患者での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与による定常状態到達後の有効性の持続

それぞれの結果及び安全性の検討結果を併せて以下に示した。

(1) EM 試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上と定義された CM 患者を代替する集団）での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の有効性

本項では，以下の仮定に基づき行った解析について検討した。

EM と CM は同一疾患に属する異なる患者集団である。臨床的には，CM は EM から進行するのが一般的であり，CM が片頭痛に罹患していない者に新規に発現することはない[9]。頭痛日数が 1 ヵ月あたり 4 日以上の患者は CM 発現リスクが高いと言われており[10]，10～14 日の場合，高頻度 EM から CM に移行するリスクが顕著に増大する[9,10]。さらに，頭痛日数が 1 ヵ月あたり 10～14 日と定義される高頻度 EM 患者は，特に精神的又は機能的な障害度という観点で CM 患者に近いと言われている[11]。これらの知見を踏まえ，EM 患者を対象とした国際共同 EM 短期試験（30050）のデータを用いて，ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上の EM 患者を対象に追加解析を行った。この部分集団は国際共同 EM 短期試験（30050）の EM 患者全体の約 50%（395/875 例）が含まれていたこと（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Table 1，表 2.7.3.3.1-6 参照），また部分集団の患者背景は，CM 患者を対象とした国際共同 CM 短期試験（30049）の CM 患者集団全体の患者背景とも類似していたため［(a)i) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性参照］，CM 患者を代替する評価対象として妥当な患者部分集団であると考えた。さらに，国際共同 EM 短期試験（30050）での追加解析に加え，高頻度 EM 患者（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 8 日以上）に対してフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回，3 ヵ月間投与する群を設定していた第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）のデータを用いて同様の部分集団解析（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上の EM 患者を対象）を行った。

(a)　国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団における有効性の結果

i)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の大部分は，女性（87%）で，平均年齢は 41.1 歳（18～45 歳が 62%）であり，人口統計学的特性は投与群間で概ね類似していた。平均罹病期間は患者全体で約 20 年間，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 22%であり，各投与群ともほぼ同じであった。国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の人口統計学的特性，平均罹病期間及び特定の片頭痛予防薬を使用していた被験者の割合は，国際共同 CM 短期試験（30049）の CM 患者集団とも類似していた（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Table 1，表 2.7.3.3.1-6 参照）。

ii)　主要評価項目

国際共同 EM 短期試験（30050）の主要評価項目であるベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での結果を表 2.7.3.6.2-1 に示した。部分集団のベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群（225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群）で減少し［プラセボ群との差（95%信頼区間），225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群：−1.6 日（−2.49，−0.71），675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：−1.6 日（−2.56，−0.74），ANCOVA］，両フレマネズマブ投与群の有効性は同程度であることが示された。

表 2.7.3.6.2-1　国際共同 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）でのベースラインから治験薬投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量

Statistic	Study TV48125-CNS-30050 in EM with ≥12 Headache Days at Baseline		
	Placebo	Fremanezumab	
	Monthly (N=141)	675mg quarterly (N=123)	225mg monthly (N=131)
LS mean (SE)	-2.3 (0.41)	-3.9 (0.45)	-3.9 (0.43)
95% CI	(-3.11, -1.48)	(-4.82, -3.06)	(-4.75, -3.05)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	--	-1.6 (0.46)	-1.6 (0.45)
95% CI	--	(-2.56, -0.74)	(-2.49, -0.71)
P-value	--	0.0004	0.0004
Comparison with 675 mg quarterly			
LS mean (SE)	--	--	0.0 (0.47)
95% CI	--	--	(-0.88, 0.97)
P-value	--	--	0.9227
Wilcoxon rank-sum test (vs placebo)			
P-value	--	<0.0001	<0.0001

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-1 ＞

なお，国際共同 CM 短期試験（30049）では，国際共同 EM 短期試験（30050）と共通の用量である 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群でベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量において有効性が認められ，その効果は 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群と同様であった［プラセボ群との差（95%信頼区間），225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：−1.8 日（−2.61，−1.09），675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：−1.7 日（−2.48，−0.97），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

以上より，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）は，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与及び 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）と同様に効果が得られることが示唆された。

iii)　副次的評価項目

国際共同 EM 短期試験（30050）の副次的評価項目は，片頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合（以下，片頭痛日数の 50%減少率），急性期頭痛治療薬の使用日数，片頭痛予防薬を併用していない患者の片頭痛日数，支障度スコア（MIDAS）であった。部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での副次的評価項目の結果を表 2.7.3.6.2-2 に示した。部分集団において，片頭痛日数の 50%減少率はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群（225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群）で高く，フレマネズ

マブ投与群間で治療効果は同程度であった。同様に，急性期頭痛治療薬の使用日数，片頭痛予防薬を併用していない患者の片頭痛日数及び MIDAS は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少し，フレマネズマブ投与群間で治療効果は同程度であった。以上の結果は，主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 2.7.3.6.2-2　国際共同 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での副次的評価項目の結果

Efficacy Endpoints and Analysis		Study TV48125-CNS-30050 in EM with ≥12 Headache Days at Baseline		
		Placebo	Fremanezumab	
		Monthly (N=141)	675 mg quarterly (N=123)	225 mg monthly (N=131)
Key secondary endpoints				
Proportion of patients reaching at least 50% reduction in the monthly average number of migraine days during the 12-week period	n (%)	33 (23)	61 (50)	61 (47)
	p-value vs. placebo		<0.0001	<0.0001
Reduction in the monthly average number of days of use of acute headache medication	LS means (SE)	-1.6 (0.36)	-3.0 (0.39)	-3.0 (0.37)
	P-value (Wilcoxon rank sum test) vs. placebo		0.0001	0.0013
monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period in patients not receiving concomitant migraine preventive medication	LS means (SE)	-2.4 (0.45)	-3.9 (0.48)	-4.0 (0.47)
	P-value (Wilcoxon rank sum test) vs. placebo		0.0001	0.0003
mean change from baseline in disability scores (MIDAS) at 4 weeks after the last dose of study drug	LS means (SE)	-16.6 (2.64)	-22.4 (2.87)	-22.4 (2.79)
	p-value (Wilcoxon rank sum test) vs. Placebo		0.0102	0.1794

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-2 ＞

(b)　第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の部分集団における有効性の結果

i)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の人口統計学的特性は，投与群間で概ね類似していた。患者の大部分は女性で，年齢は 40 歳前後であり，国際共同 CM 短期試験（30049）の CM 患者集団とも類似していた（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Table 3 参照，表 2.7.3.3.1-6 参照）。

ii)　有効性評価項目

第Ⅱb 相 EM 試験（LBR-101-022）の主要評価項目はベースラインからフレマネズマブ初回

投与後 12 週目での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量であった。部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での主要評価項目で，プラセボ群に対してフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群で効果が認められた（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Figure 6 参照）。また，副次的評価項目である頭痛日数でも，プラセボ群に対してフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群で効果が認められ，主要評価項目の結果を支持するものであった（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Figure 7 参照）。

(c) 有効性の結果のまとめ

国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での有効性の結果より，CM 患者集団を代替する EM 患者の部分集団でフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した際の有効性が確認され，その効果は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と同程度であることが示された。国際共同 CM 短期試験（30049）の結果より，CM 患者でも 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合の有効性が確認されており，その効果は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）した場合と同様であった。これらの結果より，CM 患者に対して 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した場合でも 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合及び 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）した場合と同様に効果が得られることが示唆された。

また，第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での有効性の結果より，CM 患者集団を代替する EM 患者の部分集団でフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した際の有効性が確認され，国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団における 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した際の有効性の結果を支持するものであった。

(2) 曝露-反応モデリング及びシミュレーションに基づいた CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の治療効果の検討

CM 患者を対象とした第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び国際共同 CM 短期試験（30049）を併合し，CM 患者での中等度以上の頭痛日数に対するフレマネズマブの曝露-反応関係を記述するために曝露-反応モデルを構築した。フレマネズマブの平均血漿中濃度（Cav）と 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の関係はこの曝露-反応モデルでよく表現された。

5000 例の仮想 CM 患者にフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（675 mg の初回投与あり/なし），675 mg を 3 ヵ月に 1 回及びプラセボを投与した時の 3 ヵ月間の反応性を予測するため，母集団薬物動態モデル及び曝露-反応モデルに基づく確率論的シミュレーションを実施した。このシミュレーションでは各仮想患者に対するフレマネズマブの Cav の予測値と 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数を用いた最終モデルを用いた。

シミュレーションで予測した 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の 3 ヵ月平均がベースラインから 50%以上減少した CM 患者の割合（以下，中等度以上の頭痛日数の 50%減少率）を，第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の併合データから得られた実測値と併せて図 2.7.3.6.2-1 に示した。225 mg を 1 ヵ月に 1 回（675 mg の初回投与あり），675 mg を 3 ヵ月に 1 回及びプラセボを投与した場合のシミュレーション結果はそれらの実測値

と一致しており，225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）した時に数値的に最も高い割合を示すことが予測された。シミュレーションで予測した中等度以上の頭痛日数の 50%減少率は，225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した時と 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した時で同程度であった。この結果により，CM 患者に対して 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した場合でも 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と同様に効果があることが示唆された。

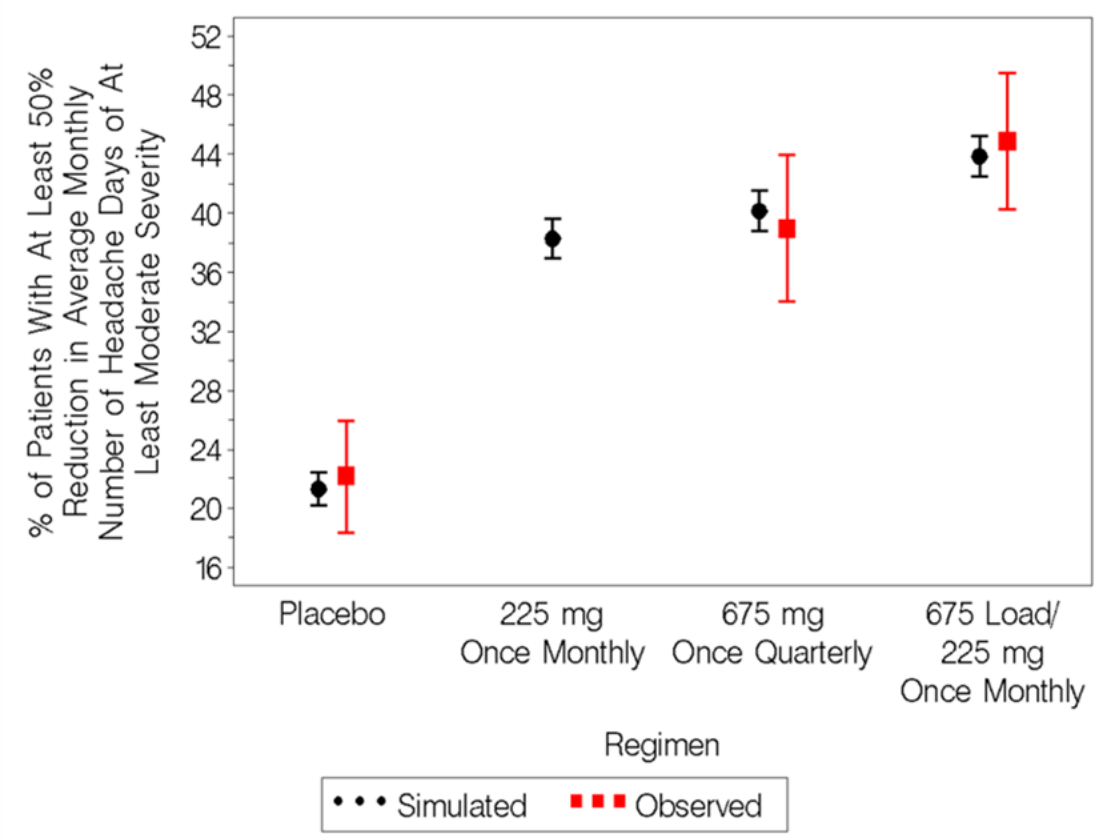


図 2.7.3.6.2-1　米国及び欧州での承認申請後に実施されたシミュレーション結果に基づいた 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の 3 ヵ月平均がベースラインから 50%以上減少した CM 患者の割合（実測値及び推定値）

Load は starting dose を指す
幅は 95%信頼区間を示す
＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure 9＞

(3)　CM 患者での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与による定常状態到達後の有効性の持続の検討

CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与において初回のみ 675 mg を投与する意図は，CM 患者のフレマネズマブ血漿中濃度を可能なかぎり速やかに定常状態へ到達させ，より早期に効果を得ることであった。構築した母集団薬物動態モデルでは，225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与を約 6 ヵ月間実施後に定常状態に到達すると予想されたため，初回投与の影響は投与後 6 ヵ月には消失していると考えられた。以上をもとに，CM 患者に対するフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回

投与時の有効性の維持について，国際共同長期試験（30051，データカットオフ日:2018 年 5 月 30 日）の投与後 6 ヵ月以降のデータを用いて評価した。

CM 患者に 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した際の，1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の減少は投与後 6 ヵ月以降 12 ヵ月まで持続した。この結果は CM 患者に 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した際と類似していた。プラセボとの比較データではないものの，225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与とする事で有効性の低下は認められず，675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と同様，有効性の欠如による試験中止患者の割合も増加することはなかった（資料番号 5.3.5.3-01，Appendix B Figure 10 参照）。

(4) 安全性の検討

安全性を評価する統合解析において，統合データ（2018 年 5 月 30 日カットオフ）の最大コホート［試験を完了したすべての患者（2 例を除く）］で，安全性プロファイルを確認したところ，すべてのフレマネズマブ投与群で全体的な発現割合並びに器官別大分類別及び基本語別の発現割合に関して同程度であった（資料番号 5.3.5.3-02，4.1 参照）。また，全プラセボ対照試験の結果を併合したコホートでみても，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与で安全性プロファイルは同程度であり，さらに CM 患者に初回のみ 675 mg を投与した場合も同様であった（資料番号 5.3.5.3-02，4.1.5.1.1 参照）。

フレマネズマブは，いずれの用法･用量においても概ね安全であり，良好な忍容性を維持した。これらの安全性の結果により，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与に際して，675 mg の初回投与を設定しなかった場合でも，安全性に関する大きな懸念はないと考えられた。

(5) 結論

CM 患者に対するフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）は，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与及び 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）と同様に有効性が期待できると考えられた。また，いずれの用法･用量においても安全性に大きな懸念はなく，各用法･用量における安全性プロファイルは類似していた。以上より，CM 患者の 1 ヵ月に 1 回投与において 675 mg の初回投与を設定しない場合でも，片頭痛の予防におけるフレマネズマブの良好なベネフィット・リスクプロファイルは維持され，追加解析結果は 675 mg の初回投与を不要とすることを支持する結果となった。

この結果を踏まえ，米国及び欧州では，承認申請後に推奨用法･用量が CM 及び EM 患者共に「フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回又は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回」となった。

2.7.3.6.2.1.2　日韓短期試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）及び日韓長期試験（406-102-00003）の成績について，米国及び欧州での追加解析と同様の解析を実施した結果

(1)　日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上と定義された CM 患者を代替する集団）での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の有効性の検討

EM 患者を対象とした日韓 EM 短期試験（406-102-00002）のデータを用いて，海外の追加解析と同様にベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上の EM 患者を対象に解析を行った。この部分集団は，海外の追加解析結果と同様に日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の EM 患者の約 50%（153/357 例）が含まれており（表 2.7.3.6.2-3，表 2.7.3.3.1-4 参照），また部分集団の患者背景は CM 患者を対象とした日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の CM 患者集団全体の患者背景とも類似していたため（(1)(a)i) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性参照），CM 患者を代替する評価対象として妥当な部分集団であると考えた。

(a)　日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の部分集団における有効性の結果

i)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6.2-3 に，原疾患に関する特性を表 2.7.3.6.2-4 に，また，比較のため，国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団の原疾患に関する特性を表 2.7.3.6.2-5 に示した。

部分集団の平均年齢は 44.1 歳，女性の割合は 86.9%，平均体重は 59.5kg，人種はアジア人が 100%で，日本人の割合は 88.2%，平均罹病期間は 20.6 年，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 19.0%であり，投与群間で類似していた。また，人口統計学的特性，平均罹病期間及び特定の片頭痛予防薬を使用していた被験者の割合は，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）（表 2.7.3.3.1-4 参照）及び国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）（資料番号 5.3.5.3-01，2.7.3 Appendix B Table 1）と概ね類似していた。

さらに，原疾患に関する特性として，ベースライン時の片頭痛日数は 10.2 日，中等度以上の頭痛日数は 8.6 日であり，国際共同 EM 短期試験（30050）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）と類似していた。

表 2.7.3.6.2-3　日韓 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

Characteristics		406-102-00002 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline			
			Fremanezumab		
		Placebo (N=53)	675 mg/ 3 months (N=50)	225 mg/ 1 month (N=50)	Total (N=153)
Age (years)	n	53	50	50	153
	Mean	45.2	42.2	45.0	44.1
	Median	46.0	41.5	45.0	45.0
	SD	11.3	10.8	9.1	10.5
	Min, Max	22, 67	21, 67	24, 67	21, 67
Age in Categories	≤45 years	25 (47.2%)	32 (64.0%)	26 (52.0%)	83 (54.2%)
	46≤ - ≤64 years	25 (47.2%)	16 (32.0%)	23 (46.0%)	64 (41.8%)
	65≤ years	3 (5.7%)	2 (4.0%)	1 (2.0%)	6 (3.9%)
Age in Categories	≤45 years	25 (47.2%)	32 (64.0%)	26 (52.0%)	83 (54.2%)
	45<years	28 (52.8%)	18 (36.0%)	24 (48.0%)	70 (45.8%)
Sex	Male	9 (17.0%)	5 (10.0%)	6 (12.0%)	20 (13.1%)
	Female	44 (83.0%)	45 (90.0%)	44 (88.0%)	133 (86.9%)
Country	Japan	45 (84.9%)	46 (92.0%)	44 (88.0%)	135 (88.2%)
	Korea	8 (15.1%)	4 (8.0%)	6 (12.0%)	18 (11.8%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	53 (100.0%)	50 (100.0%)	50 (100.0%)	153 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Detailed Ethnicity	Japanese	45 (84.9%)	46 (92.0%)	44 (88.0%)	135 (88.2%)
	Korean	8 (15.1%)	4 (8.0%)	6 (12.0%)	18 (11.8%)
Race	Asian	53 (100.0%)	50 (100.0%)	50 (100.0%)	153 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)	n	53	50	50	153
	Mean	60.3	58.1	60.1	59.5
	Median	58.4	57.2	57.6	57.8
	SD	11.9	10.8	11.9	11.5
	Min, Max	42.3, 93.5	41.6, 89.1	43.0, 86.4	41.6, 93.5
Height (cm)	n	53	50	50	153
	Mean	161.3	160.1	160.9	160.8
	Median	161.0	159.3	160.3	160.3
	SD	8.1	7.1	6.7	7.3
	Min, Max	144.4, 180.3	146.2, 180.5	150.0, 178.7	144.4, 180.5
BMI (kg/m^2)[a]	n	53	50	50	153
	Mean	23.1	22.6	23.1	22.9
	Median	22.5	22.1	22.9	22.4
	SD	3.4	3.7	4.0	3.7
	Min, Max	17.6, 33.1	17.7, 35.6	17.7, 35.2	17.6, 35.6
Use of Preventive Migraine Medication at Baseline	Yes	11 (20.8%)	8 (16.0%)	10 (20.0%)	29 (19.0%)
	No	42 (79.3%)	42 (84.0%)	40 (80.0%)	124 (81.0%)

Characteristics		406-102-00002 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline			
			Fremanezumab		
		Placebo (N=53)	675 mg/ 3 months (N=50)	225 mg/ 1 month (N=50)	Total (N=153)
Years Since Onset of Migraines	n	53	50	50	153
	Mean	20.3	18.2	23.5	20.6
	Median	16.0	17.0	24.5	18.0
	SD	13.7	11.0	14.5	13.2
	Min, Max	2, 49	1, 43	1, 49	1, 49
	Min, Max	2, 49	1, 43	1, 49	1, 49

[a] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg)/(Height (m)) ^{2}.

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-3 ＞

表 2.7.3.6.2-4　日韓 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の原疾患に関する特性

Variable		406-102-00002 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline			
			Fremanezumab		
		Placebo (N=53)	675 mg/ 3 months (N=50)	225 mg/ 1 month (N=50)	Total (N=153)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity[a]	n	53	50	50	153
	Mean	13.4	13.3	13.1	13.2
	Median	13.1	13.1	13.0	13.0
	SD	1.0	1.1	0.8	1.0
	Min, Max	12.0, 16.4	12.0, 16.4	12.0, 14.9	12.0, 16.4
Number of Migraine Days[a]	n	53	50	50	153
	Mean	10.6	10.2	9.8	10.2
	Median	11.0	11.0	10.2	11.0
	SD	2.7	2.5	2.5	2.6
	Min, Max	4.0, 15.0	3.7, 14.9	5.0, 14.9	3.7, 15.0
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity[a]	n	53	50	50	153
	Mean	9.3	8.4	8.2	8.6
	Median	9.7	8.7	8.6	9.0
	SD	2.9	3.4	2.8	3.0
	Min, Max	3.0, 14.5	0.0, 14.9	2.0, 13.0	0.0, 14.9
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	53 (100.0%)	49 (98.0%)	49 (98.0%)	151 (98.7%)
	No	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (1.3%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	52 (98.1%)	45 (90.0%)	48 (96.0%)	145 (94.8%)
	No	1 (1.9%)	5 (10.0%)	2 (4.0%)	8 (5.2%)

[a] The baseline value was calculated using all data collected the day from V1/Screening through the day before V2/baseline and normalized to 28 days.

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-4 ＞

表 2.7.3.6.2-5　　国際共同 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）の原疾患に関する特性

Variable		TV48125_CNS_30050 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline			
			Fremanezumab		
		Placebo (N=141)	675 mg/ 3 months (N=123)	225 mg/ 1 month (N=131)	Total (N=395)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity	n	141	123	131	395
	Mean	13.2	13.4	13.2	13.3
	Median	13.0	13.4	13.0	13.0
	SD	0.9	1.1	1.1	1.0
	Min, Max	12.0, 15.6	12.0, 18.0	12.0, 17.2	12.0, 18.0
Number of Migraine Days	n	141	123	131	395
	Mean	10.5	10.9	10.3	10.5
	Median	11.0	11.2	10.6	11.0
	SD	2.6	2.5	2.7	2.6
	Min, Max	3.9, 15.2	4.8, 15.7	5.0, 16.3	3.9, 16.3
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity	n	141	123	131	395
	Mean	8.0	8.7	7.3	8.0
	Median	8.0	9.0	7.0	8.0
	SD	3.3	3.2	3.4	3.3
	Min, Max	0.0, 15.2	0.9, 15.7	0.0, 14.5	0.0, 15.7
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	135 (95.7%)	121 (98.4%)	125 (95.4%)	381 (96.5%)
	No	6 (4.3%)	2 (1.6%)	6 (4.6%)	14 (3.5%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	69 (48.9%)	59 (48.0%)	59 (45.0%)	187 (47.3%)
	No	72 (51.1%)	64 (52.0%)	72 (55.0%)	208 (52.7%)

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-5 ＞

ii)　主要評価項目

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の主要評価項目は，ベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量であり，部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での結果を表 2.7.3.6.2-6 に示した。

部分集団でのベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群（225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群）で減少し［プラセボ群との差（95%信頼区間），225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群：−3.8 日（−5.02，−2.55），675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：−3.3 日（−4.52，−2.05），ANCOVA］，両フレマネズマブ投与群の有効性は同程度であることが示された。

表 2.7.3.6.2-6　　日韓 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）でのベースラインから治験薬投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	406-102-00002 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline Change From Baseline N[c]	Comparisons[d] LS mean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
Baseline	Placebo	53	10.6	2.7					
	675 mg/3 months	50	10.2	2.5					
	225 mg/1 month	50	9.8	2.5					
Overall	Placebo	53	9.5	4.0	53	−1.48 (0.62)			
	675 mg/3 months	50	6.0	3.4	50	−4.76 (0.69)	−3.28 (0.62)	(−4.52, −2.05)	<0.0001
	225 mg/1 month	50	5.3	2.9	50	−5.26 (0.65)	−3.78 (0.63)	(−5.02, −2.55)	<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.

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-6 ＞

なお，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）では，日韓 EM 短期試験（406-102-00002）と共通の用量である 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群でベースラインからフレマネズマブ初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量において有効性が認められ，その効果は 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群と同様であった［プラセボ群との差（95%信頼区間），225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：−2.11 日（−3.10，−1.12），675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：−1.28 日（−2.27，−0.29），ANCOVA］（表 2.7.3.3.2-1 参照）。

以上より，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）は，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与及び 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）と同様に効果が得られることが示唆された。この追加解析の結果及び CM 試験の結果は，海外の結果と同様であった。

iii)　副次的評価項目

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の副次的評価項目は，片頭痛日数の 50%減少率，急性期頭痛治療薬の使用日数，片頭痛予防薬を併用していない患者の片頭痛日数，支障度スコア（MIDAS）であり，部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での結果を表 2.7.3.6.2-7 に示した。部分集団において，片頭痛日数の 50%減少率はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群（225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群及び 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群）で高く，フレマネズマブ投与群間で治療効果は同程度であった。同様に，急性期頭痛治療薬の使用日数，片頭痛予防薬を併用していない患者の片頭痛日数及び MIDAS は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で減少し，フレマネズマブ投与群間で治療効果は同程度であった。以上の結果は，主要評価項目の結果を支持するものであった。

表 2.7.3.6.2-7　　日韓 EM 短期試験の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での副次的評価項目の結果

Efficacy Endpoints and Analysis		406-102-00002 in EM with ≥ 12 Headache Days at Baseline		
		Placebo	Fremanezumab	
		Monthly (N=53)	675 mg quarterly (N=50)	225 mg monthly (N=50)
Key secondary endpoints				
Proportion of patients reaching at least 50% reduction in the monthly average number of migraine days during the 12-week period	n (%)	5 (9.4%)	19 (38.0%)	21 (42.0%)
	p-value vs. placebo		0.0005	0.0002
Reduction in the monthly average number of days of use of acute headache medication	LS means (SE)	−0.6 (0.56)	−3.8 (0.63)	−4.0 (0.59)
	P-value (Wilcoxon rank sum test) vs. placebo		<0.0001	<0.0001
monthly average number of migraine days during the 12-week treatment period in patients not receiving concomitant migraine preventive medication	LS means (SE)	−1.7 (0.57)	−4.7 (0.62)	−5.6 (0.60)
	P-value (Wilcoxon rank sum test) vs. placebo		<0.0001	<0.0001
mean change from baseline in disability scores (MIDAS) at 4 weeks after the last dose of study drug	LS means (SE)	−2.5 (2.22)	−6.6 (2.59)	−8.4 (2.41)
	p-value (Wilcoxon rank sum test) vs. Placebo		0.0754	0.0090

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-7 ＞

(b)　有効性の結果のまとめ

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）の部分集団（ベースライン時の頭痛日数が 1 ヵ月あたり 12 日以上）での有効性の結果より，CM 患者集団を代替する EM 患者の部分集団でフレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した際の有効性が確認され，その効果は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と同程度であることが示された。日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の結果より，CM 患者でも 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合の有効性が確認されており，その効果は 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）した場合と同様であった。これらの結果より，海外と同様に，CM 患者に対して 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した場合でも 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合及び 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）した場合と同様に効果が得られることが示唆された。

(2)　曝露-反応モデリング及びシミュレーションに基づいた CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与の治療効果

米国及び欧州での申請の際に実施された解析の母集団薬物動態及び曝露-反応解析(2)について，

日韓短期試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）のデータを追加し，再度解析を行った［406-18-001（資料番号 5.3.3.5-01）及び 406-18-002（資料番号 5.3.3.5-02）］。解析の結果，母集団薬物動態及び CM 患者を対象とした曝露-反応解析のどちらにおいても人種は影響因子として認められず，また国別のモデル診断プロットに基づいて，構築した母集団薬物動態及び CM 患者を対象とした曝露-反応モデルが日本人集団にも適応可能であることが示された。

本モデルを用いて，米国及び欧州での申請の際に実施された解析(2)と同様の確率論的シミュレーションを実施し，中等度以上の頭痛日数の 50%減少率を予測した（図 2.7.3.6.2-2）。米国及び欧州での承認申請後に実施されたシミュレーション結果と同じように，225 mg を 1 ヵ月に 1 回（675 mg の初回投与あり），675 mg を 3 ヵ月に 1 回及びプラセボを投与した場合のシミュレーション結果はそれらの実測値（第 IIb 相 CM 試験，国際共同 CM 短期試験及び日韓 CM 短期試験の併合データ）と一致しており，225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）した時に数値的に最も高い割合を示すことが予測された。225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した時と 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した時では，予測された割合は同程度であった。本結果より，日本人 CM 患者集団でも 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）した場合に 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と同様に有効であることが示唆された。

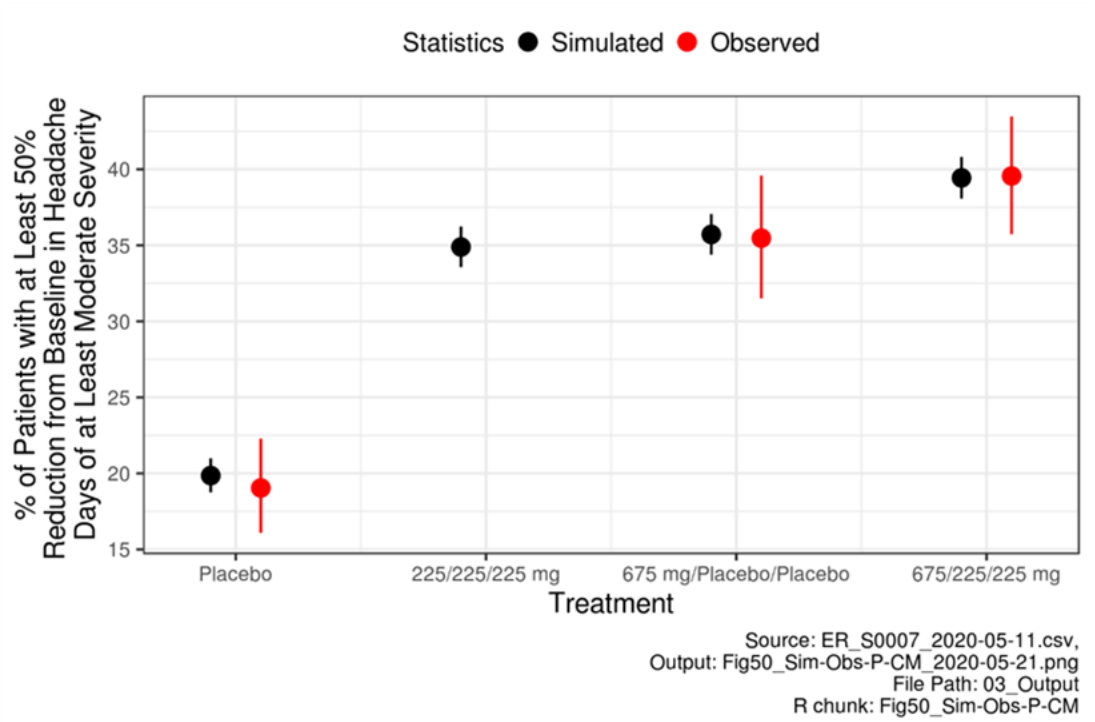


図 2.7.3.6.2-2　日韓短期試験データを追加した解析結果に基づいたシミュレーションにより求めた 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の 3 ヵ月平均がベースラインから 50%以上減少した CM 患者の割合（実測値及び推定値）

幅は 95%信頼区間を示す
＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 9-91＞

(3)　CM 患者での 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与による定常状態到達後の有効性の持続の検討

日韓長期試験（406-102-00003）の CM 患者（34 例）のうち，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群（17 例）での投与後 6 ヵ月以降のデータを用いて，海外と同様に，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与時の有効性の維持について検討した（表 2.7.3.6.2-8）。なお，日韓長期試験（406-102-00003）のみでは検討対象が少数例であったため，日韓長期試験（406-102-00003）の CM 患者（34 例）及び国際共同長期試験（30051）の日本人 CM 患者（104 例）の統合データでも，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与時の有効性の維持について検討した（表 2.7.3.6.2-9，図 2.7.3.6.2-3）。

日韓長期試験（406-102-00003）の CM 患者のフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群における片頭痛日数のベースラインからの平均変化量は，投与後 6 ヵ月で−2.7，12 ヵ月で−6.6 であり，投与後 6 ヵ月以降 12 ヵ月まで悪化することなく持続した。また，投与後 6 ヵ月以降に有効性の欠如による理由で試験を中止した被験者はいなかった。例数が少なく（各群 17 例），結果の解釈には限界があるものの，675 mg の初回投与の効果が消失する投与後 6 ヵ月以降に 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与時の有効性の低下は認められないことが示唆された。

なお，日韓長期試験（406-102-00003）の CM 患者及び国際共同長期試験（30051）の日本人 CM 患者の統合データを用いて検討した結果でも，CM 患者に対してフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与群で，1 ヵ月あたりの片頭痛日数の減少が投与後 6 ヵ月以降 12 ヵ月まで悪化することなく持続した。

(4)　安全性の検討

日韓 CM 及び EM 短期試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）の安全性プロファイルを確認したところ，有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり/なし）群，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群］でも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった（表 2.7.4.2.1-1，表 2.7.4.2.1-2 参照）。また，すべてのフレマネズマブ投与群間で全体的な有害事象発現割合並びに器官別大分類別及び基本語別の発現割合に関して概ね安全性プロファイルは類似していた（表 2.7.4.7.1-6，表 2.7.4.7.1-10 参照）。さらに，投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であったが，発現割合はフレマネズマブ投与群間で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 3-1，Table 3-2 参照）。

日韓長期試験（406-102-00003）と国際共同長期試験（30051）のうち日本施設で登録された被験者のデータを併合解析した日本人長期投与集団での安全性プロファイルを確認したところ，フレマネズマブ投与群間で全体的な有害事象発現割合並びに器官別大分類別及び基本語別の発現割合に関して安全性プロファイルは大きく異ならなかった（表 2.7.4.2.1-9 参照）。

日韓試験の結果及び日本人の併合解析結果からも，フレマネズマブのいずれの用法・用量［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回用量あり/なし），675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与］も安全性に大きな問題はないことが示された。これらの安全性の結果により，CM 患者に対する 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与に際して，675 mg の初回投与を設定しなかった場合でも，安全性に関する大きな懸念はないと考えられた。

(5) 結論

日韓短期試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）及び日韓長期試験（406-102-00003）のデータを用いた追加解析の結果，CM 患者に対するフレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与なし）は，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与及び 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（675 mg の初回投与あり）と同様に有効性が得られることが示唆され，忍容性にも問題はないと考えられた。

2.7.3.6.2.1.3 日本での追加解析の結果に関する考察

日韓試験データに関する結論(5)に記載したとおり，日韓短期試験（406-102-00001 及び 406-102-00002）及び日韓長期試験（406-102-00003）のデータを用いた追加解析の結果，海外での追加解析結果と同様に，CM 患者に対してフレマネズマブ 675 mg の初回投与を設定せずに 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与した場合でも，675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合及び 675 mg の初回投与を設定した 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与と同様に有効性が得られることが示唆され，忍容性にも問題はないことが確認できた。

以上より，日本人 CM 患者に対するフレマネズマブの 1 ヵ月に 1 回投与において，225 mg で開始した場合でも十分な有効性及び安全性が期待できると考えた。

675 mg の初回投与の設定根拠として，CM 患者は EM 患者に比べ発作頻度及び支障度が高く，末梢血中 CGRP 濃度は EM 患者よりも高いことを考慮すると，CM 患者に対して治療を行う場合は速やかな効果発現を確保する必要があると考えられたことから，投与初期から速やかに 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与時の定常状態に近づけ，効果を得ることを目的としていた。CM 患者の 1 ヵ月に 1 回投与において 675 mg の初回投与を設定して試験を行った結果，プラセボ群に対してフレマネズマブ投与群で有効性が示され，忍容性にも問題なかった。しかしながら，米国及び欧州では審査の過程で実施した追加解析の結果をもとに CM 患者に対する 1 ヵ月に 1 回投与での 675 mg の初回投与は不要と判断され，CM 及び EM 患者で同一となる用法・用量（フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回及び 675 mg を 3 ヵ月に 1 回）が推奨用法・用量として設定された。日韓試験データを用いて実施した追加解析結果が海外の結果と同様であったことを考慮すると，日本人 CM 患者でも 675 mg の初回投与が必ずしも必要ではないと考えた。

2.7.3.6.2.2 1 ヵ月に 1 回投与する方法で，投与開始後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目にフレマネズマブ 225 mg を投与することが有効性に与える影響について

1 ヵ月に 1 回投与する方法で，投与開始後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目にフレマネズマブ 225 mg を投与することが有効性に与える影響を，曝露-反応モデルに基づくシミュレーション，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の主要評価項目である中等度以上の頭痛日数及び副次的評価項目である片頭痛日数で評価した。

海外の CM 患者を対象とした第Ⅱb 相 CM 試験（LBR-101-021），国際共同 CM 短期試験（30049）及び日韓 CM 短期試験（406-102-00001）を併合したデータを用いた曝露-反応モデルに基づくシミュレーションで，1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の 3 ヵ月平均がベースライン

から 50%以上減少した CM 患者の割合（以下，50%減少率）を予測した結果（図 2.7.3.6.2-2）より，フレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与した場合と比較して 225 mg を 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）した場合で数値的により高い 50%減少率を示すことが予測された。

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）の主要評価項目であるベースラインからの治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群で−4.12，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群で−4.14，プラセボ群で−2.45 であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められた［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：$p = 0.0002$，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：$p = 0.0001$］（表 2.7.3.3.2-9 参照）。副次的評価項目であるベースラインからの治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群で−4.90，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群で−4.07，プラセボ群で−2.79 であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められた［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：$p < 0.0001$，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：$p = 0.0111$］（表 2.7.3.3.2-1 参照）。

一方，国際共同 CM 短期試験（30049）では，主要評価項目であるベースラインからの治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群で−4.6，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群で−4.3，プラセボ群で−2.5 であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められた［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：$p < 0.0001$，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：$p < 0.0001$］（表 2.7.3.3.2-10 参照）。副次的評価項目であるベースラインからの治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群で−5.0，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群で−4.9，プラセボ群で−3.2 であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ投与群で改善が認められた［225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）群：$p < 0.0001$，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与群：$p < 0.0001$］（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

以上，曝露-反応モデルに基づくシミュレーションの結果では，フレマネズマブ 675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与と比較して 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）において，予測された 50%減少率が数値的により高く，また日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の結果でも，675 mg の 3 ヵ月に 1 回投与と比較して 225 mg の 1 ヵ月に 1 回投与（初回のみ 675 mg）において，中等度以上の頭痛日数及び片頭痛日数の減少が一部数値的に大きい傾向にあったものの，日韓 CM 短期試験（406-102-00001）及び国際共同 CM 短期試験（30049）の結果に一貫性はなく，初回用量として 675 mg を用いた場合，投与後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目に 225 mg を投与することの有効性に与える影響を明確にすることは困難であると考えた。

2.7.3.6.2.3　推奨用法・用量について

本邦の申請時の推奨用法・用量では，臨床試験で設定した用法・用量に基づき，CM 患者（月に 15 日以上頭痛が認められる患者）に対してフレマネズマブを 1 ヵ月に 1 回投与する場合に，初回用量のみ 675 mg を投与すると設定した。2.7.3.6.2.1.1 に示したように，フレマネズマブの米国及び欧州の申請時には，同様に CM 患者（月に 15 日以上頭痛が認められる患者）に対する 1 ヵ月

に 1 回投与時に初回用量のみ 675 mg を投与する用法・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。新たに日韓試験成績を用いて同様の追加解析を実施した結果，米国及び欧州と同様の結果が得られた。

また，CM 患者に対して 3 ヵ月に 1 回投与する場合は，1 回 675 mg を投与すると設定しており，1 ヵ月に 1 回投与する場合と初回用量は同一であった。2.7.3.6.2.2 に示したように，3 ヵ月に 1 回投与と比較して 1 ヵ月に 1 回投与で，675 mg の初回投与後 1 ヵ月目及び 3 ヵ月目に 225 mg を投与することが有効性に与える影響について臨床試験の成績を用いて検討したところ，評価した結果に一貫性はなく，初回用量として 675 mg を用いた場合，投与後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目に 225 mg を投与することの有効性に与える影響を明確にすることはできなかった。

以上の結果より，CM 患者に対してフレマネズマブを 1 ヵ月に 1 回投与する場合，225 mg で開始しても十分な有効性及び安全性が期待でき，また，初回に 675 mg を投与した場合には，初回投与後 1 ヵ月目及び 2 ヵ月目に 225 mg を投与する必要はないと考えられた。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。

表 2.7.3.6.2-8　日韓長期試験の CM 患者における片頭痛日数のベースラインからの平均変化量の記述統計量

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[b]	Mean	SD	Median	Min, Max
	New patients								
Baseline	675 mg quarterly	17	16.3	4.5					
	225 mg monthly	17	16.2	5.4					
Month 1	675 mg quarterly	17	11.5	5.9	17	-4.8	4.3	-5.0	-13.5, 2.7
	225 mg monthly	17	12.7	6.3	17	-3.5	6.1	-4.0	-16.2, 14.8
Month 2	675 mg quarterly	17	10.7	6.2	17	-5.6	4.5	-5.2	-11.9, 4.0
	225 mg monthly	17	14.6	6.1	17	-1.6	6.0	-2.0	-13.9, 11.2
Month 3	675 mg quarterly	17	13.9	7.1	17	-2.4	6.7	-2.9	-16.3, 12.3
	225 mg monthly	17	15.2	6.4	17	-1.0	5.9	-2.2	-13.1, 11.8
Month 6	675 mg quarterly	16	12.9	6.0	16	-3.5	3.6	-3.3	-10.3, 4.0
	225 mg monthly	16	13.8	6.1	16	-2.7	5.5	-2.4	-12.0, 9.5
Month 12	675 mg quarterly	15	14.9	6.5	15	-1.7	5.0	-0.4	-10.5, 7.6
	225 mg monthly	15	10.5	5.8	15	-6.6	4.6	-6.0	-16.2, 1.0

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

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-8 ＞

表 2.7.3.6.2-9　日韓長期試験及び国際共同長期試験の日本人 CM 患者の統合データにおける片頭痛日数のベースラインからの平均変化量の記述統計量

Visit	Treatment Group		N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
						N[b]	Mean	SD	Median	Min, Max
Baseline	Active rollover patients	675 mg quarterly	35	16.2	4.9					
		225 mg monthly	35	15.2	5.6					
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	35	16.2	5.0					
		225 mg monthly	33	17.7	5.4					
Month 1	Active rollover patients	675 mg quarterly	35	11.5	5.6	35	-4.6	6.3	-5.0	-15.5, 10.6
		225 mg monthly	35	10.6	6.9	35	-4.6	5.8	-4.0	-21.2, 8.5
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	35	11.5	7.3	35	-4.7	6.2	-5.0	-16.4, 10.0
		225 mg monthly	33	12.2	6.3	33	-5.5	6.0	-4.3	-18.0, 14.8
Month 2	Active rollover patients	675 mg quarterly	35	12.4	5.8	35	-3.8	5.9	-4.0	-14.0, 7.6
		225 mg monthly	35	10.1	6.1	35	-5.1	5.0	-5.0	-15.0, 5.7
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	35	10.7	6.1	35	-5.5	5.1	-5.4	-17.0, 4.6
		225 mg monthly	33	12.6	6.4	33	-5.1	6.9	-4.5	-21.0, 11.2
Month 3	Active rollover patients	675 mg quarterly	35	13.4	5.5	35	-2.8	5.8	-1.6	-14.4, 9.6
		225 mg monthly	33	11.1	6.7	33	-4.0	5.5	-5.0	-13.2, 7.3
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	34	12.1	6.8	34	-4.1	6.3	-4.4	-17.4, 12.3
		225 mg monthly	32	13.0	6.6	32	-4.7	7.4	-4.4	-21.0, 11.8
Month 6	Active rollover patients	675 mg quarterly	35	12.6	6.5	35	-3.6	6.3	-5.2	-21.0, 9.7
		225 mg monthly	31	10.5	4.9	31	-4.8	5.3	-5.0	-18.4, 9.5
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	33	11.8	5.8	33	-4.5	5.6	-3.8	-19.0, 8.0
		225 mg monthly	30	12.6	6.1	30	-5.5	6.4	-4.6	-18.0, 9.5
Month 12	Active rollover patients	675 mg quarterly	33	12.2	5.7	33	-3.9	6.5	-3.7	-20.0, 7.3
		225 mg monthly	30	7.9	5.5	30	-7.6	5.3	-7.9	-17.5, 7.0
	New/Placebo rollover patients	675 mg quarterly	32	11.3	6.4	32	-5.0	6.9	-5.0	-25.6, 7.6
		225 mg monthly	29	11.8	6.7	29	-6.6	7.0	-5.8	-19.0, 16.0

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

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：表 2.7.3.6.2-9 ＞

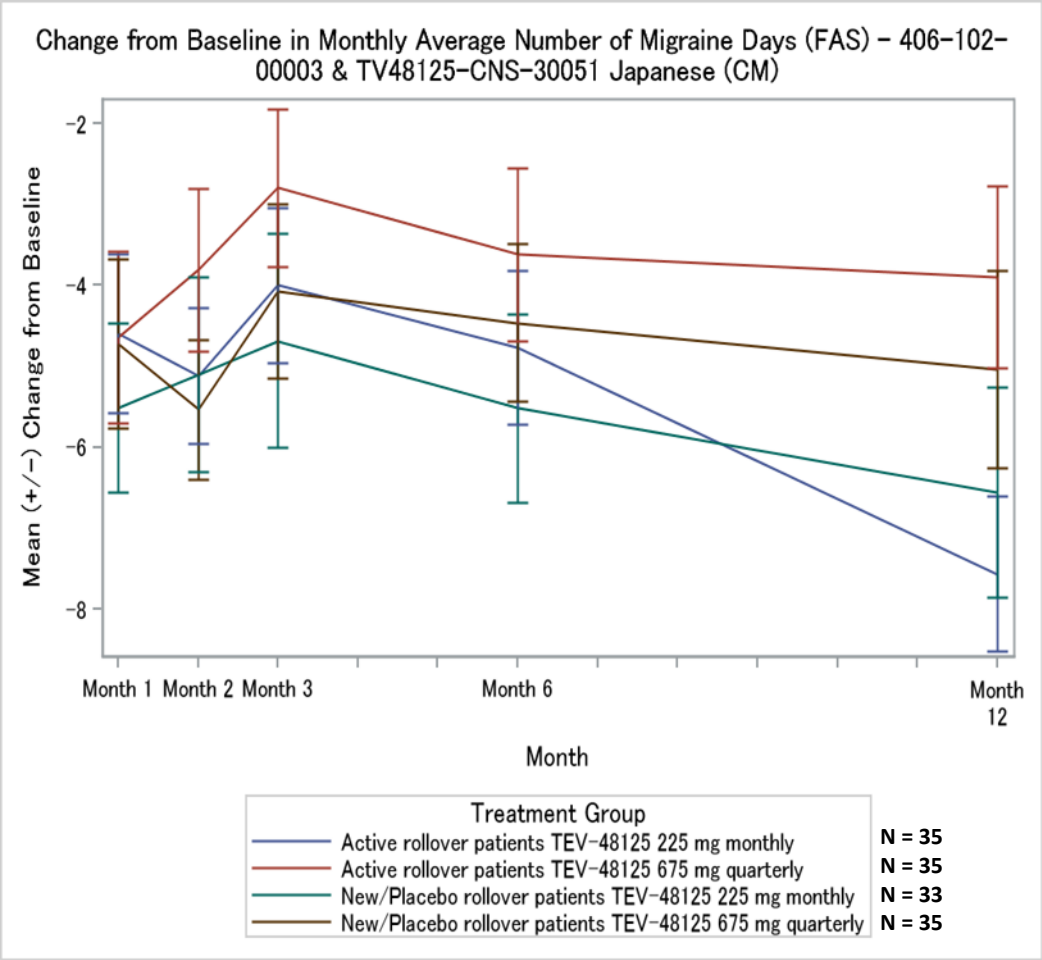


図 2.7.3.6.2-3　　日韓長期試験及び国際共同長期試験の日本人 CM 患者の統合データにおける片頭痛日数のベースラインからの平均変化量

＜資料番号 5.3.5.3-04：図 2.7.3.6.2-3 ＞

2.7.3.7　　参考文献

1 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.

2 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.

3 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.

4 日本神経学会・日本頭痛学会 監修．慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 編．慢性頭痛の診療ガイドライン 2013；第 1 版 東京：医学書院.

5 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.

6 International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: E1. ICH Harmonised Tripartite Guideline; 1994.

7 Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med. 2002;137(10):840-9.

8 Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2009;16(9):968-81.

9 Bigal ME, Lipton RE. Clinical course in migraine Conceptualizing migraine transformation. Neurology. 2008;71:848-55.

10 Aurora SK, Brin MF. Views and Perspectives Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. Headache. 2017;57:109-25.

11 Torres-Ferru´s M, Quintana M, Fernandez-Morales J, Alvarez-Sabin J, Pozo-Rosich P. When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month. Cephalalgia. 2017;37(2):104-13.

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）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 7

2.7.4.1 医薬品への曝露 7

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 7

2.7.4.1.1.2 安全性の評価 15

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 23

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 23

2.7.4.1.2.2 曝露状況 36

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 45

2.7.4.2 有害事象 59

2.7.4.2.1 有害事象の解析 59

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 59

2.7.4.2.1.2 死亡 81

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 84

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 101

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 102

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 116

2.7.4.3 臨床検査値の評価 118

2.7.4.3.1 日韓試験 118

2.7.4.3.1.1 臨床検査値の経時的変化 118

2.7.4.3.1.2 臨床的に重要な臨床検査値の変動 118

2.7.4.3.2 国際共同治験を含む海外試験 119

2.7.4.3.2.1 臨床検査値の経時的変化 119

2.7.4.3.2.2 臨床的に重要な臨床検査値の変動 119

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 121

2.7.4.4.1 バイタルサイン 121

2.7.4.4.1.1 日韓試験 121

2.7.4.4.1.2 国際共同治験を含む海外試験 122

2.7.4.4.2 心電図 123

2.7.4.4.2.1 日韓試験 123

2.7.4.4.2.2 国際共同治験を含む海外試験 124
2.7.4.4.3 免疫原性 125
2.7.4.4.3.1 日韓試験 125
2.7.4.4.3.2 国際共同治験を含む海外試験 128
2.7.4.4.4 eC-SSRS 128
2.7.4.4.4.1 日韓試験 128
2.7.4.4.4.2 国際共同治験を含む海外試験 129
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 131
2.7.4.5.1 内因性要因 131
2.7.4.5.1.1 年齢別 131
2.7.4.5.1.2 性別 132
2.7.4.5.1.3 人種別 133
2.7.4.5.1.4 ベースライン後の ADA 及び中和抗体の有無別 133
2.7.4.5.2 外因性要因 135
2.7.4.5.2.1 ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別 135
2.7.4.5.2.2 地域別 137
2.7.4.5.3 薬物相互作用 141
2.7.4.5.3.1 フレマネズマブが他剤に与える影響 142
2.7.4.5.3.2 他剤がフレマネズマブに与える影響 142
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 142
2.7.4.5.5 過量投与 143
2.7.4.5.6 薬物乱用 143
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 143
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 144
2.7.4.6 市販後データ 145
2.7.4.6.1 推定曝露患者数 145
2.7.4.6.2 報告された重篤な副作用 145
2.7.4.7 付録....146
2.7.4.7.1 日韓試験の図表 146
2.7.4.7.2 海外試験の図表 228
2.7.4.8 参考文献 361

略号一覧

略号	省略していない表現
ADA	Antidrug antibody　抗薬物抗体
AE	Adverse event　有害事象
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index　肥満指数
CM	Chronic migraine　慢性片頭痛
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease 慢性閉塞性肺疾患
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
ES	Enrolled set　登録された集団
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
GGT	Gamma glutamyl transferase　γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G　免疫グロブリン G
IGS	Immunogenicity analysis set　免疫原性解析対象集団
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
INR	International normalized ratio　国際標準化比
IRT	Interactive response technology　電子自動応答技術
Max, max	Maximum　最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
Min, min	Minimum　最小値
NA	Not applicable　該当なし
PKS	Pharmacokinetic analysis set　薬物動態解析対象集団
PLC	Placebo　プラセボ
PT	Preferred term　基本語
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula　Fridericia 式による補正 QT
RS	Randomized set　無作為割付けされた集団
SAE	Serious adverse event　重篤な有害事象
SD	Standard deviation　標準偏差

略号	省略していない表現
SMQ	Standardised MedDRA queries　MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class　器官別大分類
SS	Safety set　安全性解析対象集団
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
TEV-48125	Fremanezumab　フレマネズマブ
ULN	Upper limit of normal　基準値上限
USA	United States of America
V	Visit

本概要では，2.7.6 に記載した試験略名及び試験番号を以下のように言い換えて記載した。

評価/参考資料番号	2.7.6 に記載の試験略名及び試験番号	本概要に記載の試験略名及び試験番号
評価資料 5.3.5.1-01	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日韓国際共同：406-102-00001）	日韓 CM 短期試験（406-102-00001）
評価資料 5.3.5.1-02	反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日韓国際共同：406-102-00002）	日韓 EM 短期試験（406-102-00002）
評価資料 5.3.5.2-01	片頭痛患者を対象とした長期試験（投与症例は日本人：406-102-00003）	日韓長期試験（406-102-00003）
評価資料 5.3.5.1-03	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30049）	国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049）
評価資料 5.3.5.1-04	反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30050）	国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050）
評価資料 5.3.5.1-05	片頭痛患者を対象とした二重盲検長期試験（日本を含む国際共同：TV48125-CNS-30051）	国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）
参考資料 5.3.5.1-06	慢性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LBR-101-021）	第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）
参考資料 5.3.5.1-07	高頻度の反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人：LBR-101-022）	第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

「2.7.4 臨床的安全性」（以下，本概要）でのフレマネズマブの安全性評価は，片頭痛患者を対象に日韓で実施した 3 試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003），国際共同治験として実施した 3 試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051），米国で実施した 2 試験（LBR-101-021，LBR-101-022）及び健康成人を対象とした臨床薬理試験 7 試験（LBR-101-011，B0141001，B0141002，B0141006，B0141007，B0141008，TV48125-PK-10078）の安全性成績に基づいて行った。

片頭痛患者を対象とした試験のうち，安全性の評価資料は日韓で実施した 3 試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003），日本を含む第 III 相国際共同治験 3 試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051）とし，米国で実施した第 IIb 相試験 2 試験（LBR-101-021，LBR-101-022）は参考資料とした。

臨床薬理試験のうち，安全性の評価資料は日本人及び白人を対象とした単回投与時の薬物動態試験（TV48125-PK-10078）とし，その他の 6 試験は参考資料とした。

フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

(1)　日韓試験

CM 及び EM 患者を対象に，日韓で実施した臨床試験（以下，日韓試験）は，日韓 CM 短期試験（406-102-00001），日韓 EM 短期試験（406-102-00002），日韓長期試験（406-102-00003）の 3 試験である。本概要では，これらの 3 試験の成績を，安全性を評価するうえでの評価資料とした。

日韓 CM 短期試験（406-102-00001）では，CM 患者を対象に，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（初回のみ 675 mg）3 ヵ月間，675 mg を 3 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

日韓 EM 短期試験（406-102-00002）では，EM 患者を対象に，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，675 mg を 3 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

日韓長期試験（406-102-00003）では，新規の CM 及び EM 患者を対象に，日本の一部施設で，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回 13 ヵ月間（CM 患者は初回のみ 675 mg を投与），又は 675 mg を 3 ヵ月に 1 回 13 ヵ月間（計 5 回），非盲検下で皮下投与した（新規例）。さらに本治験には，日韓 CM 短期試験及び日韓 EM 短期試験を完了又は中止した被験者を，免疫原性評価のみを目的とした継続例として組入れた。免疫原性評価のみを目的とした継続例には本治験では治験薬を投与しなかった。

(2) 国際共同治験を含む海外試験

海外では，米国で 2018 年 9 月，欧州で翌年 3 月に片頭痛の予防的治療を適応として承認を取得した。

CM 及び EM 患者を対象に実施した臨床試験は，日本を含む国際共同治験として実施した国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049），国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050），及び国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）の 3 試験，米国で実施した第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の 2 試験の計 5 試験である。本概要では，これら 5 試験のうち，国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049），国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050），及び国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）の 3 試験の成績を安全性の評価資料とし，米国で実施した第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の 2 試験の成績は参考資料とした。

国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049）では，CM 患者を対象に，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（初回のみ 675 mg）3 ヵ月間，675 mg を 3 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050）では，EM 患者を対象に，フレマネズマブ 225　mg を 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，675 mg を 3 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）では，国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験から移行した患者，及び新規の CM 及び EM 患者を対象とし，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回 12 ヵ月間，又はフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回 12 ヵ月間（計 4 回），盲検下で皮下投与した。なお，225 mg を月 1 回投与する群に割付けられた，国際共同 CM 短期試験でプラセボを投与された CM 患者，及び新規の CM 患者には，初回のみフレマネズマブ 675 mg を投与した。

第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）では，CM 患者を対象に，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（初回のみ 675 mg）3 ヵ月間，900 mg を 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）では，高頻度の EM 患者を対象に，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，675 mg を 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，又はプラセボを 1 ヵ月に 1 回 3 ヵ月間，盲検下で皮下投与した。

(3) 臨床薬理試験

本概要では健康成人を対象とした臨床薬理試験 7 試験のうち，日本人及び白人でのフレマネズマブ単回投与時の薬物動態プロファイルを検討した単回投与試験（TV48125-PK-10078）の成績を安全性の評価資料とし，その他の試験は参考資料とした。

いずれも本概要では重要な安全性成績のみを示した。

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
406-102-00001 5.3.5.1-01 （日本，韓国） （評価資料）	日韓 CM 短期試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	12 週間	計：569 例 フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：188 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：190 例 プラセボ群：191 例

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
406-102-00002 5.3.5.1-02 （日本，韓国） （評価資料）	日韓 EM 短期試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	反復性片頭痛患者	フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本とプラセボ注射剤 2 本），2 回目からはフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	12 週間	治験中断前 計：96 例 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：33 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：32 例 プラセボ群：31 例 治験再開後 計：356 例 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：121 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：118 例 プラセボ群：117 例

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
406-102-00003[b] 5.3.5.2-01 （日本，韓国） （評価資料）	日韓長期試験	多施設共同 無作為化 非盲検	慢性片頭痛患者，反復性片頭痛患者	【慢性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からは，フレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： フレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本）を 3 ヵ月に 1 回皮下投与 【反復性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： フレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： フレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本）を 3 ヵ月に 1 回皮下投与	52 週間	計：50 例 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：25 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：25 例

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
TV48125-CNS-30049 5.3.5.1-03 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	国際共同 CM 短期試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	3 ヵ月	計：1130 例 フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：379 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：376 例 プラセボ群：375 例
TV48125-CNS-30050 5.3.5.1-04 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	国際共同 EM 短期試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	反復性片頭痛患者	フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本とプラセボ注射剤 2 本），2 回目からはフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： 初回はプラセボ（プラセボ注射剤 3 本），2 回目からはプラセボ（プラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	3 ヵ月	計：874 例 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：290 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：291 例 プラセボ群：293 例

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
TV48125-CNS-30051 5.3.5.1-05 （米国，カナダ，チェコ共和国，フィンランド，イスラエル，日本，ポーランド，ロシア，スペイン） （評価資料）	国際共同長期試験	多施設共同 無作為化 二重盲検	慢性片頭痛患者，反復性片頭痛患者	【慢性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 [c]： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本），2 回目からは，フレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： フレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本）を 3 ヵ月に 1 回皮下投与 【反復性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： フレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： フレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本）を 3 ヵ月に 1 回皮下投与	12 ヵ月	計：1888 例 【慢性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：558 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：550 例 【反復性片頭痛患者】 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：386 例 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群：394 例

表 2.7.4.1.1-1　　フレマネズマブの安全性評価に用いた片頭痛患者対象試験の一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法	投与期間 [a]	安全性解析対象例数
有効性及び安全性試験						
LBR-101-021 5.3.5.1-06 （米国） （参考資料）	第 IIb 相 CM 試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	慢性片頭痛患者	フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群： 初回はフレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本とプラセボ注射剤 1 本），2 回目からはフレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本とプラセボ注射剤 3 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 900 mg/1 ヵ月群： フレマネズマブ 900 mg（225 mg 注射剤 4 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： プラセボ（プラセボ注射剤 4 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	12 週間	計：263 例 フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群：88 例 フレマネズマブ 900 mg/1 ヵ月群：86 例 プラセボ群：89 例
LBR-101-022 5.3.5.1-07 （米国） （参考資料）	第 IIb 相 EM 試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	高頻度の反復性片頭痛患者	フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： フレマネズマブ 225 mg（225 mg 注射剤 1 本とプラセボ注射剤 3 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 フレマネズマブ 675 mg/1 ヵ月群： フレマネズマブ 675 mg（225 mg 注射剤 3 本とプラセボ注射剤 1 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与 プラセボ群： プラセボ（プラセボ注射剤 4 本）を 1 ヵ月に 1 回皮下投与	12 週間	計：296 例 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群：96 例 フレマネズマブ 675 mg/1 ヵ月群：96 例 プラセボ群：104 例

[a] 治験薬投与開始日から治療期終了時点までの期間

[b] ADA 評価のみを目的に，406-102-00001 試験又は 406-102-00002 試験からの継続例 915 例より，同意を取得した（継続例には本治験では治験薬を投与しない）。

[c] 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。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価

(1)　安全性データの表示

(a)　日韓試験

日韓で実施した日韓 CM 短期試験（406-102-00001），日韓 EM 短期試験（406-102-00002），及び日韓長期試験（406-102-00003）の結果は併合せず，各試験の安全性成績を示した。

日韓 EM 短期試験では IRT システムの不備により治験を中断したが，本概要では治験再開後の被験者を対象とした安全性成績を示した。治験中断前の被験者を対象とした安全性成績は，重篤な有害事象と免疫原性の評価のみを示し，その他は治験総括報告書に示した。

日韓長期試験の安全性成績には，日韓 CM 短期試験及び日韓 EM 短期試験からの免疫原性評価のみを目的とした継続例のデータは集計に含めず，日韓長期試験での治験薬投与例（新規例）のデータのみ集計し，CM 患者，EM 患者にかかわらず，全体及び投与群ごとに解析した。日韓長期試験の安全性成績はフレマネズマブ投与群全体での結果を示した。免疫原性評価のみを目的とした継続例を対象とした安全性成績は，重篤な有害事象と免疫原性の評価のみを示し，その他は治験総括報告書に示した。

さらに，ICH E1[1]ガイドラインを参考に，1 年投与例 100 例の日本人データを用いた日本人の長期投与時の安全性を検討するため，重要な安全性成績に関して，日韓長期試験（406-102-00003）の新規例のデータと国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）のうち日本施設で登録された被験者のデータを併合解析し，「日本人長期投与」として結果を示した。本併合解析の際，国際共同長期試験の被験者のうち，国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049）又は国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050）からの移行例については，国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験でのデータも対象とした。ただし，曝露及び有害事象については，フレマネズマブ投与群からの移行例についてのみ国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験のデータを対象とした。日本人長期投与の安全性成績はフレマネズマブ投与群全体での結果を示した。

(b)　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成績は主に，欧州での審査で提出した「Integrated Summary of Safety」（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日提出）から併合解析の結果を引用して示した（資料番号 5.3.5.3-02，5.3.5.3-03 参照）。当該データは，国際共同治験として実施した国際共同 CM 短期試験（TV48125-CNS-30049），国際共同 EM 短期試験（TV48125-CNS-30050），及び国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）の 3 試験，米国で実施した第 IIb 相 CM 試験（LBR-101-021）及び第 IIb 相 EM 試験（LBR-101-022）の 2 試験を含む計 5 試験を対象とし，以下に説明する 7 コホートに併合された。なお，国際共同長期試験（TV48125-CNS-30051）を除き，併合した試験はいずれも欧州での審査のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）までに完了している。国際共同長期試験は，2018 年 12 月 7 日に試験が終了したが，欧州での審査のデータカットオフ時点では試験が進行中であったため，データカットオフ時点での試験成績を元に併合解析を行った。本概要では欧州での審査で提出した併合解析結果を中心に安全性データを提示し

ているが，長期安全性に関する安全性成績に関しては，併合データに加えて国際共同長期試験の重要な最終試験成績も治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-05 参照）を引用して提示した。

- コホート 1：プラセボ対照試験（LBR-101-021，LBR-101-022，TV48125-CNS-30049 及び TV48125-CNS-30050 試験）の結果を併合した。
- コホート 2：プラセボ対照試験のうち CM 患者を対象とした試験（LBR-101-021 及び TV48125-CNS-30049 試験）の結果を併合した。
- コホート 3：プラセボ対照試験のうち EM 患者を対象とした試験（LBR-101-022 及び TV48125-CNS-30050 試験）の結果を併合した。
- コホート 4：全 5 試験（LBR-101-021，LBR-101-022，TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050 及び TV48125-CNS-30051 試験）のうち，フレマネズマブ投与例の結果を併合した。
- コホート 5：CM 患者を対象とした試験［LBR-101-021，TV48125-CNS-30049 及び TV48125-CNS-30051 試験（CM 患者のみ）］のうち，フレマネズマブ投与例の結果を併合した。
- コホート 6：EM 患者を対象とした試験［LBR-101-022，TV48125-CNS-30050 及び TV48125-CNS-30051 試験（EM 患者のみ）］のうち，フレマネズマブ投与例の結果を併合した。
- コホート 7：国際共同治験として実施されたプラセボ対照試験（TV48125-CNS-3049 及び TV48125-CNS-30050 試験）のうち，フレマネズマブ投与例の結果を併合した。

プラセボ対照試験を併合したコホートのうち，申請用量である 225 mg を 1 ヵ月に 1 回，675 mg を 3 ヵ月に 1 回，225 mg を 1 ヵ月に 1 回（初回のみ 675 mg）の用量でフレマネズマブ皮下投与を行った最大のコホートは，コホート 1 である。CM 患者を対象とした結果（コホート 2）及び EM 患者を対象とした結果（コホート 3）はコホート 1 と同様の傾向であった。したがって，本概要ではコホート 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。なお，コホート 1 の安全性成績はフレマネズマブ投与群全体での結果を示した。

また，長期投与時の安全性を評価した国際共同長期試験を含む，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は，コホート 4 である。国際共同長期試験を含む併合データのうち，CM 患者を対象とした結果（コホート 5）及び EM 患者を対象とした結果（コホート 6）はコホート 4 と同様の傾向であった。したがって，本概要ではコホート 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。なお，コホート 4 の安全性成績はフレマネズマブ投与群全体での結果を示した。

コホート 2，コホート 3，コホート 5，及びコホート 6 の結果は，欧州での審査で提出した「Integrated Summary of Safety」（資料番号 5.3.5.3-02 参照）に示した。

(c) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした試験の結果は，死亡及び重篤な有害事象のみを本概要で示し，その他

の安全性成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

(2) 安全性解析対象例数

(a) 日韓試験

いずれの試験も治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。

日韓で実施した 3 試験及び日本人長期投与の安全性の解析対象例数を表 2.7.4.1.1-2 に示した。

なお，フレマネズマブを 1 回以上投与され，フレマネズマブ投与後に 1 点以上の血清中 ADA 評価のための採血日時データを有する被験者を免疫原性解析対象集団とした。

表 2.7.4.1.1-2　　安全性の解析対象例数：日韓試験

試験略名 （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 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 （406-102-00002）	治験中断前 225 mg/1 ヵ月群：33 例 675 mg/3 ヵ月群：32 例 治験再開後 225 mg/1 ヵ月群：121 例 675 mg/3 ヵ月群：118 例	治験中断前 31 例 治験再開後 117 例
日韓長期試験 （406-102-00003）	225 mg/1 ヵ月群：25 例 675 mg/3 ヵ月群：25 例	−
日本人長期投与 （406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）	225 mg/1 ヵ月群：111 例 406-102-00003 試験：25 例 TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験のフレマネズマブ群からの移行例：59 例 TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験のプラセボ群からの移行例：27 例 TV48125-CNS-30051 試験新規例：0 例 675 mg/3 ヵ月群：115 例 406-102-00003 試験：25 例 TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験のフレマネズマブ群からの移行例：60 例 TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験のプラセボ群からの移行例：30 例 TV48125-CNS-30051 試験新規例：0 例	−

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-1，資料番号 5.3.5.1-02：CT-1，資料番号 5.3.5.2-01：CT-1，資料番号 5.3.5.3-05：Table 5 より作成＞

(b) 国際共同治験を含む海外試験

いずれの試験も治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。

統合データの各コホートの安全性解析対象例数は表 2.7.4.1.1-3 に示した。なお，統合データの各試験の安全性解析対象例数の内訳は表 2.7.4.1.1-4 に示した。

表 2.7.4.1.1-3　　安全性の解析対象例数：統合データ

Cohort: studies	Placebo	Fremanezumab					Total
		225 mg/ 1 month	675 mg/ 3 months	675/225 mg/ 1 month[a]	675 mg/ 1 month	900 mg/ 1 month	
1: Studies 021, 022, 30049, and 30050	861	386	667	467	96	86	2563
2: Studies 021 and 30049	464	—	376	467	—	86	1393
3: Studies 022 and 30050	397	386	291	—	96	—	1170
4: Studies 021, 022, 30049, 30050, and 30051	—	551	1086	712	96	86	2512
5: Studies 021, 30049, and 30051	—	—	620	712	—	86	1411
6: Studies 022, 30050, and 30051	—	551	469	—	96	—	1107
7: Studies 30049 and 30050	668	289	667	379	—	—	2003

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

021 = LBR-101-021

022 = LBR-101-022

30049 = TV48125-CNS-30049

30050 = TV48125-CNS-30050

30051 = TV48125-CNS-30051

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 TV48125-CNS-30051. Some of these patients received a different dose in the Phase 2b studies compared with the dose they received in Study TV48125-CNS-30051. When summarized by dose, these patients were counted under each respective treatment group; however, when summarized in total, they were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 4 より作成＞

表 2.7.4.1.1-4　　安全性の解析対象例数：各試験

		Placebo	Fremanezumab				
Phase	Study		225 mg/ 1 month	675 mg/ 3 months	675/225 mg/ 1 month[a]	675 mg/ 1 month	900 mg/ 1 month
3	30049	375	--	376	379	--	--
3	30050	293	289	291	--	--	--
3	30051	--	386[b]	944[c]	558[d]	--	--
2b	021	89	--	--	88	--	86
2b	022	104	96	--	--	96	--
Total		861	771	1611	1025	96	86

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

[b] Includes 168 new/placebo rollover patients and 218 active rollover patients.

[c] Includes 419 new/placebo rollover patients and 525 active rollover patients.

[d] Includes 250 new/placebo rollover patients and 308 active rollover patients.

021 = LBR-101-021

022 = LBR-101-022

30049 = TV48125-CNS-30049

30050 = TV48125-CNS-30050

30051 = TV48125-CNS-30051

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 3 より作成＞

(3) 安全性の評価方法

安全性の評価方法については，安全性評価のための主要な試験である日韓試験（406-102-00001，406-102-00002，406-102-00003），国際共同治験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051）及び第 IIb 相試験（LBR-101-021，LBR-101-022）で用いられた主な安全性評価項目及び評価方法の概略を記載した。なお，国際共同治験及び第 IIb 相試験の評価に用いた試験は，各試験間で投与量は異なるものの，日韓試験とほぼ同じデザインであることから，日韓試験と異なる点のみを記載した。その他の試験で用いた安全性評価項目及び詳細な評価方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書に記載した。

(a) 日韓試験

i) 有害事象

同意取得以降に発現又は悪化した事象を有害事象とした。有害事象の因果関係は，2 分類（関連性はある，関連性はない）で判定した。有害事象の重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。

治験責任医師等により報告された有害事象名は MedDRA/J version 22.0 を用いて読替えた。集計には治験薬投与後に認められた又は悪化した事象（TEAE，以下，有害事象）を用いて，以下に示す事象の発現割合を投与群ごとに求めた。

- 有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 重篤な有害事象
- 治験薬の中止に至った有害事象

治験薬と関連のある有害事象（以下，副作用）についても同様に集計した。また，有害事象の評価では下記の項目も検討した。

- 重症度別の検討：同一被験者で同一事象が 2 回以上発現した場合，重症度の高い方を集計対象とした。
- 初回発現時期別の検討：フレマネズマブの投与開始日を起点として初回発現時期別に集計した。
- 内因性要因の検討：年齢別（65 歳未満，65 歳以上），性別でサブグループ解析した。
- 外因性要因の検討：ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別，地域別でサブグループ解析した。
- 注目すべき有害事象：以下の事象を定義し，発現割合を投与群ごとに求めた。定義は表 2.7.4.7.1-1 に示した。
  - 注射部位反応関連有害事象
  - 中等度以上の眼科有害事象
  - 薬物性肝障害関連有害事象
  - アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象

- 心血管系有害事象

ii) 臨床検査

生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査を中央臨床検査機関で集中測定した。治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-26，表 2.7.4.7.1-27，表 2.7.4.7.1-28 参照）。

iii) バイタルサイン及び体重

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数及び体重を測定した。バイタルサインの治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：表 2.7.4.7.1-35 参照）。

iv) 心電図

治験依頼者が選んだ中央検査機関から提供された 12 誘導心電計を用いて，12 誘導心電図検査を実施した。心電図パラメータは中央検査機関が測定し，心電図結果の臨床評価は治験責任又は分担医師が行った。治験薬投与後の QTcB 及び QTcF について，カテゴリカル解析を行った。

v) eC-SSRS

ベースライン時は eC-SSRS Baseline/Screening 版，それ以外のすべての時点では eC-SSRS Since Last Visit 版を用いて自殺念慮と自殺行動を評価し，ベースライン時及び治験薬投与後に陽性となった被験者数及びその割合を求めた。

vi) 注射部位反応

治験薬投与直後及び投与 1 時間後の注射部位の紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛の有無を評価し，重症度を判定した。重度の注射部位の紅斑，硬結及び斑状出血，又は，Grade 3（高度）又は Grade 4（極度）の注射部位疼痛が治験薬投与終了 1 時間後に認められた場合，以降 1 時間ごとに，それらの反応又は疼痛が中等度以下となるまで再評価した。

軽度以上の注射部位反応は有害事象として報告した。なお，針穿刺による疼痛は評価の対象とはせず，有害事象ともみなさなかった。

vii) ADA

治験薬の免疫原性を評価するため，フレマネズマブに対する抗体産生について解析した。検出方法の詳細は「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した。

(b) 国際共同治験を含む海外試験

心電図検査，eC-SSRS，注射部位反応，及び ADA については日韓試験と評価方法が同じであるため，本項では記載を省略した。なお，eC-SSRS 及び注射部位反応の評価は第 IIb 相 CM 試験，第 IIb 相 EM 試験では実施しなかった。

i)　有害事象

欧州での審査で提出した「Integrated Summary of Safety」では，併合解析に用いた試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，TV48125-CNS-30051，LBR-101-021，LBR-101-022）で発現した有害事象は MedDRA version 18.1 を用いて読替えたが，本概要では MedDRA/J version 22.0 を用いて読替え，再集計した。

有害事象での検討項目は日韓試験と同じである。解析及び集計方法は以下とした。

- 重症度別の検討：同一被験者で同一事象が 2 回以上発現した場合，重症度の高い方を集計対象とした。
- 発現時期別の検討：時期別に発現割合を集計した。
- 併合解析の際，国際共同 CM 短期試験又は国際共同 EM 短期試験で発現した有害事象が，国際共同長期試験で持続している場合は 1 例として集計した。
- 併合解析の際，第 IIb 相試験及び国際共同長期試験の両方に組入れられた被験者で，第 IIb 相試験で認められた有害事象が，国際共同長期試験で再度認められた場合は，1 例として集計した。
- 内因性要因の検討：年齢別（65 歳未満，65 歳以上），性別，人種別，ベースライン後の ADA 及び中和抗体の有無別でサブグループ解析した。
- 外因性要因の検討：ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別，地域別でサブグループ解析した。
- 注目すべき有害事象：以下の事象を定義し，検討した。定義は表 2.7.4.7.2-1 に示した。
  - 注射部位反応関連有害事象
  - 中等度以上の眼科有害事象
  - 薬物性肝障害が疑われる事象
  - 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

ii)　臨床検査

生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査を中央臨床検査機関で集中測定した。治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号 5.3.5.3-02，Table 7 参照）。

iii)　バイタルサイン及び体重

国際共同 CM 短期試験，国際共同 EM 短期試験，国際共同長期試験では日韓試験と同様に収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数，及び体重を測定した。第 IIb 相 CM 試験，第 IIb 相 EM 試験では収縮期血圧，拡張期血圧，体温，及び体重を測定した。バイタルサインの治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号 5.3.5.3-02，Table 8 参照）。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

以降，本概要本文中では，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（初回のみ 675 mg）投与された投与群を 675/225 mg/1 ヵ月群，フレマネズマブ 225 mg，675 mg，又は 900 mg を 1 ヵ月に 1 回投与された投与群を 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/1 ヵ月群，又は 900 mg/1 ヵ月群，フレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与された投与群を 675 mg/3 ヵ月群とした。なお，日韓長期試験及び日本人長期投与では，フレマネズマブ 225 mg を 1 ヵ月に 1 回（CM 患者は初回のみ 675 mg）投与された投与群を 225 mg/1 ヵ月群，フレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月に 1 回投与された投与群を 675 mg/3 ヵ月群とした。

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-1 及び表 2.7.4.1.2-2 に示した。

無作為化例はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 189 例，675 mg/3 ヵ月群 191 例，プラセボ群 191 例，治験薬投与例は 675/225 mg/1 ヵ月群 188 例，675 mg/3 ヵ月群 190 例，プラセボ群 191 例であった。中止例の割合は 675/225 mg/1 ヵ月群 3.7%，675 mg/3 ヵ月群 5.8%，プラセボ群 6.3%で，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と同程度であった。最も多かった中止理由は 675/225 mg/1 ヵ月群では「治験実施計画書からの逸脱」で 2.6%，675 mg/3 ヵ月群では「治験実施計画書からの逸脱」及び「被験者による同意撤回」で各 2.1%，プラセボ群では「治験実施計画書からの逸脱」で 3.7%であった。

表 2.7.4.1.2-1　被験者の内訳：日韓 CM 短期試験（ES）

		Fremanezumab			
	Placebo	675 mg/ 3 months	675/225 mg/ 1 month	Total	Total
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Informed Consent Obtained					879
Screen Failure					308
Randomized Set (RS)	191 (100.0)	191 (100.0)	189 (100.0)	380 (100.0)	571 (100.0)
Randomized But IMP Not Administered	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
IMP Administered	191 (100.0)	190 (99.5)	188 (99.5)	378 (99.5)	569 (99.6)
Completed	179 (93.7)	180 (94.2)	182 (96.3)	362 (95.3)	541 (94.7)
Discontinued	12 (6.3)	11 (5.8)	7 (3.7)	18 (4.7)	30 (5.3)
Safety Set (SS)[a]	191 (100.0)	190 (99.5)	188 (99.5)	378 (99.5)	569 (99.6)
Subjects Excluded From SS	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.4)
Full Analysis Set (FAS)[b]	190 (99.5)	189 (99.0)	187 (98.9)	376 (98.9)	566 (99.1)
Subjects Excluded From FAS	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.1)	4 (1.1)	5 (0.9)
Pharmacokinetic Analysis Set (PKS)[c]	0 (0.0)	189 (99.0)	188 (99.5)	377 (99.2)	377 (66.0)

	Placebo	Fremanezumab			Total
		675 mg/ 3 months	675/225 mg/ 1 month	Total	
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects Excluded From PKS	191 (100.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	194 (34.0)
Immunogenicity Analysis Set (IGS)[d]	0 (0.0)	189 (99.0)	188 (99.5)	377 (99.2)	377 (66.0)
Subjects Excluded From IGS	191 (100.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	194 (34.0)

Note: There were not included subjects who were allocated study EM. Subjects with multiple screening failure reasons were counted for each reason.

[a] Subjects in the RS who received the IMP at least once.

[b] Subjects in the SS who have at least 10 days of baseline and post baseline data on monthly average number of headache days of at least moderate severity.

[c] PKS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for plasma drug concentration is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

[d] IGS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for serum ADA assessment is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-1 より作成>

表 2.7.4.1.2-2　　被験者の内訳及び中止理由：日韓 CM 短期試験（RS）

	Placebo (N=191)	Fremanezumab			Total (N=571)
		675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=380)	
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	191	191	189	380	571
Completed	179 (93.7)	180 (94.2)	182 (96.3)	362 (95.3)	541 (94.7)
Discontinued	12 (6.3)	11 (5.8)	7 (3.7)	18 (4.7)	30 (5.3)
Withdrawal by Subject	2 (1.0)	4 (2.1)	2 (1.1)	6 (1.6)	8 (1.4)
Withdrawal by Parent/Guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
Protocol Deviation	7 (3.7)	4 (2.1)	5 (2.6)	9 (2.4)	16 (2.8)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Terminated by Sponsor at Site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.4)
(Missing)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-2 より作成>

(b)　日韓 EM 短期試験

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-3 及び表 2.7.4.1.2-4 に示した。

無作為化例はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 119 例，プラセボ群

117 例，治験薬投与例は 225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 118 例，プラセボ群 117 例であった。中止例の割合は 225 mg/1 ヵ月群 2.5%，675 mg/3 ヵ月群 5.0%，プラセボ群 4.3%で，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して同程度であった。最も多かった中止理由は 225 mg/1 ヵ月群では「被験者による同意撤回」，「有害事象」，「治験実施計画書からの逸脱」で各 0.8%，675 mg/3 ヵ月群では「治験実施計画書からの逸脱」で 4.2%，プラセボ群では「被験者による同意撤回」で 2.6%であった。

表 2.7.4.1.2-3　　被験者の内訳：日韓 EM 短期試験（ES）

		Fremanezumab			
	Placebo	675 mg/ 3 months	225 mg/ 1 month	Total	Total
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Informed Consent Obtained					453
Screen Failure					0
Cohort 1 Randomized Set (RS1)	31 (100.0)	32 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)	96 (100.0)
Cohort 1 Randomized But IMP Not Administered	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohort 1 IMP Administered	31 (100.0)	32 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)	96 (100.0)
Cohort 1 Completed	2 (6.5)	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	4 (4.2)
Cohort 1 Discontinued	29 (93.5)	30 (93.8)	33 (100.0)	63 (96.9)	92 (95.8)
Cohort 1 Safety Set (SS1)[a]	31 (100.0)	32 (100.0)	33 (100.0)	65 (100.0)	96 (100.0)
Cohort 1 Subjects Excluded From SS1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cohort 1 Pharmacokinetic Analysis Set (PKS1)[c]	0 (0.0)	31 (96.9)	31 (93.9)	62 (95.4)	62 (64.6)
Cohort 1 Subjects Excluded From PKS1	31 (100.0)	1 (3.1)	2 (6.1)	3 (4.6)	34 (35.4)
Cohort 1 Immunogenicity Analysis Set (IGS1)[d]	0 (0.0)	31 (96.9)	30 (90.9)	61 (93.8)	61 (63.5)
Cohort 1 Subjects Excluded From IGS1	31 (100.0)	1 (3.1)	3 (9.1)	4 (6.2)	35 (36.5)
Cohort 2 Randomized Set (RS2)	117 (100.0)	119 (100.0)	121 (100.0)	240 (100.0)	357 (100.0)
Cohort 2 Randomized But IMP Not Administered	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)
Cohort 2 IMP Administered	117 (100.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (99.6)	356 (99.7)
Cohort 2 Completed	112 (95.7)	113 (95.0)	118 (97.5)	231 (96.3)	343 (96.1)
Cohort 2 Discontinued	5 (4.3)	6 (5.0)	3 (2.5)	9 (3.8)	14 (3.9)
Cohort 2 Safety Set (SS2)[a]	117 (100.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (99.6)	356 (99.7)
Cohort 2 Subjects Excluded From SS2	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.3)
Cohort 2 Full Analysis Set (FAS)[b]	116 (99.1)	117 (98.3)	121 (100.0)	238 (99.2)	354 (99.2)
Cohort 2 Subjects Excluded From FAS	1 (0.9)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.8)	3 (0.8)

Number of Subjects:	Placebo n (%)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months n (%)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month n (%)	Fremanezumab Total n (%)	Total n (%)
Cohort 2 Pharmacokinetic Analysis Set (PKS2)[c]	0 (0.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (99.6)	239 (66.9)
Cohort 2 Subjects Excluded From PKS2	117 (100.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	118 (33.1)
Cohort 2 Immunogenicity Analysis Set (IGS2)[d]	0 (0.0)	118 (99.2)	121 (100.0)	239 (99.6)	239 (66.9)
Cohort 2 Subjects Excluded From IGS2	117 (100.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	118 (33.1)

Notes: Cohort 1; Subjects who were randomized prior to trial suspension. Cohort 2; Subjects who were enrolled after trial resumption. The percentage of each cohort is based on subjects who were randomized in each cohort. Subjects for screening failure were entered into the study CM.

[a] Subjects in the RS who received the IMP at least once.

[b] Subjects in the SS who have at least 10 days of baseline and post baseline data on monthly average number of migraine days.

[c] PKS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for plasma drug concentration is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

[d] IGS will include all subjects in whom at least 1 dose of Fremanezumab is administered, and date and time of blood sampling for serum ADA assessment is recorded for at least 1 time point after Fremanezumab dosing.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-1 より作成>

表 2.7.4.1.2-4　　被験者の内訳及び中止理由：日韓 EM 短期試験（RS 2）

Number of Subjects:	Placebo (N=117) n (%)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=119) n (%)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=121) n (%)	Fremanezumab Total (N=240) n (%)	Total (N=357) n (%)
Randomized	117	119	121	240	357
Completed	112 (95.7)	113 (95.0)	118 (97.5)	231 (96.3)	343 (96.1)
Discontinued	5 (4.3)	6 (5.0)	3 (2.5)	9 (3.8)	14 (3.9)
Withdrawal by Subject	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)	5 (1.4)
Withdrawal by Parent/Guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.6)
Protocol Deviation	1 (0.9)	5 (4.2)	1 (0.8)	6 (2.5)	7 (2.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Terminated by Sponsor at Site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(Missing)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-2 より作成>

(c) 日韓長期試験

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-5 及び表 2.7.4.1.2-6 に示した。

無作為化例はフレマネズマブ群で 50 例（フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 25 例，675 mg/3 ヵ月群 25 例）であり，すべての被験者に治験薬が投与された。中止例の割合はフレマネズマブ群で 12.0%（225 mg/1 ヵ月群 8.0%，675 mg/3 ヵ月群 16.0%）であった。最も多かった中止理由は「被験者による同意撤回」及び「有害事象」で各 4.0%であった。

表 2.7.4.1.2-5　　被験者の内訳：日韓長期試験（ES）

	Treatment Group in Phase 2b/3 Trial			Fremanezumab		
Number of Subjects:	Placebo n (%)	675 mg/ 3 months n (%)	675/225 mg/ 1 month or 225 mg/ 1 month n (%)	675 mg/ 3 months n (%)	225 mg/ 1 month n (%)	Total n (%)
Rollover Patients (Enrolled Set for ADA Assessment Only)						915
From 406-102-00001 (Informed Consent Obtained)	170	177	165	NA	NA	512
From 406-102-00002 (Informed Consent Obtained)	134	135	134	NA	NA	403
Follow-up						830
New Patients (Informed Consent Obtained)						52
Screen Failure						2
Randomized Set (RS)	NA	NA	NA	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Randomized But IMP Not Administered	NA	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IMP Administered	NA	NA	NA	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Completed	NA	NA	NA	21 (84.0)	23 (92.0)	44 (88.0)
Discontinued	NA	NA	NA	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
Follow-up	NA	NA	NA	23 (92.0)	25 (100.0)	48 (96.0)
Safety Set (SS)[a]	NA	NA	NA	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Subjects Excluded From SS	NA	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Full Analysis Set (FAS)[b]	NA	NA	NA	25 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Subjects Excluded From FAS	NA	NA	NA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharmacokinetic Analysis Set 1 (PKS1)[c]	NA	26	27	NA	NA	53
Immunogenicity Analysis Set 1 (IGS1)[c]	NA	26	27	NA	NA	53

	Treatment Group in Phase 2b/3 Trial			Fremanezumab		
Number of Subjects:	Placebo n (%)	675 mg/ 3 months n (%)	675/225 mg/ 1 month or 225 mg/ 1 month n (%)	675 mg/ 3 months n (%)	225 mg/ 1 month n (%)	Total n (%)
Pharmacokinetic Analysis Set 2 (PKS2)[d]	NA	278	259	25	25	587
Immunogenicity Analysis Set 2 (IGS2)[d]	NA	278	259	25	25	587

[a] Newly enrolled subjects in the RS who receive the IMP at least once.

[b] Newly enrolled subjects in the SS who have at least 10 days of baseline and post baseline data on e-diary.

[c] Of subjects enrolled in trial 406-102-00002 before trial suspension who rolled over to trial 406-102-00003, those who received ≥1 dose of IMP in trial 406-102-00002 and in whom data and time of plasma drug concentration or serum ADA is recorded at ≥1 postdose time point in trial 406-102-00003.

[d] Of subjects newly enrolled in trial 406-102-00003, enrolled in trial 406-102-00001 and rolled over to trial 406-102-00003, or enrolled in trial 406-102-00002 after trial resumption and rolled over to trial 406-102-00003, those who received ≥1 dose of IMP in any trial and in whom date and time of plasma drug concentration or serum ADA is recorded at ≥1 postdose time point in trial 406-102-00003.

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-1 より作成>

表 2.7.4.1.2-6　　被験者の内訳及び中止理由：日韓長期試験（RS）

	Fremanezumab		
Number of Subjects:	675 mg/ 3 months (N = 25) n (%)	225 mg/ 1 month (N = 25) n (%)	Total (N = 50) n (%)
Randomized	25	25	50
Completed	21 (84.0)	23 (92.0)	44 (88.0)
Discontinued	4 (16.0)	2 (8.0)	6 (12.0)
Withdrawal by Subject	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
Withdrawal by Parent/Guardian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse Event	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (4.0)
Protocol Deviation	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (2.0)
Terminated by Sponsor at Site	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(Missing)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-2 より作成>

(d)　日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-7 に示した。

治験薬投与例はフレマネズマブ群で 226 例（225 mg/1 ヵ月群 111 例，675 mg/3 ヵ月群 115 例）であった。中止例の割合はフレマネズマブ群で 8.0%（225 mg/1 ヵ月群 9.0%，675 mg/3 ヵ月群 7.0%）であり，最も多かった中止理由は「被験者による同意撤回」で 4.0%であった。

表 2.7.4.1.2-7　　被験者の内訳及び中止理由：日本人長期投与

	675 mg/3 months (N=115) n (%)	225 mg/1 month (N=111) n (%)	Total (N=226) n (%)
406-102-00003試験	25	25	50
TV48125-CNS-30049試験及びTV48125-CNS-30050試験のフレマネズマブ群からの移行例	60	59	119
TV48125-CNS-30049試験及びTV48125-CNS-30050試験のプラセボ群からの移行例	30	27	57
TV48125-CNS-30051試験の新規例	0	0	0
完了	107 (93.0)	101 (91.0)	208 (92.0)
406-102-00003試験	21	23	44
TV48125-CNS-30049試験及びTV48125-CNS-30050試験のフレマネズマブ群からの移行例	57	52	109
TV48125-CNS-30049試験及びTV48125-CNS-30050試験のプラセボ群からの移行例	29	26	55
TV48125-CNS-30051試験の新規例	0	0	0
中止	8 (7.0)	10 (9.0)	18 (8.0)
ADVERSE EVENT	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
LACK OF EFFICACY	0 (0.0)	3 (2.7)	3 (1.3)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.4)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	6 (5.2)	3 (2.7)	9 (4.0)

<資料番号 5.3.5.3-05：Table 5>

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-8 に示した。

無作為化例は，フレマネズマブ群 1704 例（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 97 例，900 mg/1 ヵ月群 87 例），プラセボ群 862 例であった。治験薬投与例は，フレマネズマブ群 1701 例（225 mg/1 ヵ月群 385 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），プラセボ群 862 例であった。なお，国際共同 EM 短期試験にて，プラセボ群に割付けられた被験者に誤って 225 mg の治験薬が 1 度投与された。当該被験者の安全性データは 225 mg/1 ヵ月群の安全性データとして取扱ったため，解析対象例数はフレマネズマブ群 1702 例，プラセボ群 861 例であった。中止例の割合は，フレマネズマブ群 10%（225 mg/1 ヵ月群 10%，675 mg/3 ヵ月群 8%，675/225 mg/1 ヵ月群 11%，675 mg/1 ヵ月群 8%，900 mg/1 ヵ月群 11%），プラセボ群 9%で，大きく異ならず，最も多かった中止理由は，フレマネズマブ群では「同意撤回」（フレマネズマブ群 3%，プラセボ群 2%），プラセボ群では「追跡不能」（フレマネズマブ群 2%，プラセボ群 3%）であった。中止理由が「有害事象」であった被験者の割合は，フレマネズマブ群 2%，プラセボ群 2%であった。

表 2.7.4.1.2-8　　被験者の内訳及び中止理由：コホート 1

Analysis group, n (%)	Placebo (N=862)	Fremanezumab						Total (N=2566)
		225 mg/ 1 month (N=386)	675 mg/ 3 months (N=667)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	675 mg/ 1 month (N=97)	900 mg/ 1 month (N=87)	Total (N=1704)	
Randomized	862 (100)	386 (100)	667 (100)	467 (100)	97 (100)	87 (100)	1704 (100)	2566 (100)
Safety population	862[b] (100)	385 (>99)	667 (100)	467 (100)	96 (99)	86 (99)	1701[b] (>99)	2563 (>99)
Completed double-blind study	782 (91)	345 (89)	613 (92)	415 (89)	88 (91)	76 (87)	1537 (90)	2319 (90)
Discontinued double-blind study	80 (9)	40 (10)	54 (8)	52 (11)	8 (8)	10 (11)	164 (10)	244 (10)
Death	0	0	1 (<1)[c]	0	0	0	1 (<1)[c]	1 (<1)[c]
Adverse event	16 (2)	8 (2)	10 (1)	11 (2)	2 (2)	3 (3)	34 (2)	50 (2)
Lack of efficacy	4 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	0	2 (2)	6 (<1)	10 (<1)
Protocol deviation	4 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	0	1 (1)	5 (<1)	9 (<1)
Protocol violation	4 (<1)	7 (2)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	14 (<1)	18 (<1)
Pregnancy	4 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	5 (<1)
Withdrawal by patient	20 (2)	15 (4)	18 (3)	15 (3)	6 (6)	4 (5)	58 (3)	78 (3)
Lost to follow-up	23 (3)	8 (2)	16 (2)	13 (3)	0	0	37 (2)	60 (2)
Non-compliance to study procedures	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)	3 (<1)
Other	5 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)	10 (<1)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg.

[b] One patient in Study TV48125-CNS-30050 was randomized to the placebo group, but received fremanezumab at 225 mg in error at visit 1. Safety data for this patient are included in the 225 mg monthly treatment group for safety summaries.

[c] A total of 2 patients in the 675-mg quarterly treatment group died: 1 patient died from COPD according to the autopsy report, and 1 patient died from an intentional overdose of diphenhydramine according to the autopsy report. The latter patient had withdrawn consent from the study due to a family emergency 38 days earlier.

Note: The denominator for calculating percentages is the number of patients in the randomized set.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 1.1.1 より作成>

(b)　コホート 4

被験者の内訳及び中止理由を，表 2.7.4.1.2-9 に示した。

コホート 4 の安全性解析対象例数は 2512 例であった。なお，このうち 1 例は国際共同 EM 短期試験にてプラセボ群に割付けられたが，誤って 225 mg の治験薬が 1 度投与されたため，当該被験者の安全性データは 225 mg/1 ヵ月群の安全性データとして取扱った。

コホート 4 には国際共同長期試験のデータが含まれる。国際共同長期試験では，国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験から 1578 例（国際共同 CM 短期試験 917 例，国際共同 EM 短期試験 661 例），及び新規患者（新規患者及び第 IIb 相試験を終了した被験者）から 312 例の計 1890 例が無作為化された（資料番号 5.3.5.3-02，「2.1. Patient Disposition」参照）。このうち治験薬投与例は，1888 例であった。欧州での審査のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）では，試験完了例が 666 例，中止例が 371 例，継続例が 851 例であった。最も多かった中止理由は「同意撤回」6%であり，中止理由が「有害事象」であった被験者の割合は 2%であった。なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，試験完了例が 1439 例であった。最も多かった中止理由は「同意撤回」10%であり，中止理由が「有害事象」であった被験者の割合は 3%であった（資料番号 5.3.5.1-05，「10.1.1. Patient Disposition」参照）。

表 2.7.4.1.2-9　　被験者の内訳及び中止理由：コホート 4

Analysis group, n (%)	Placebo (N=862)	Fremanezumab						Total (N=2830)
		225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1087)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=713)	675 mg/ 1 month (N=97)	900 mg/ 1 month (N=87)	Total (N=2516)	
Randomized (overall)	862 (100)	551 (100)	1087 (100)	713 (100)	97 (100)	87 (100)	2516 (100)	2830 (100)
Safety population (overall)	862[b] (100)	550 (>99)	1086 (>99)	712 (>99)	96 (99)	86 (99)	2511[b] (>99)	2827 (>99)
Randomized in Study 021/022	193 (22)	96 (17)	0	88 (12)	97 (100)	87 (100)	368 (15)	561 (20)
Treated in Study 021/022	193 (22)	96 (17)	0	88 (12)	96 (99)	86 (99)	366 (15)	559 (20)
Completed Study 021/022	175 (20)	83 (15)	0	72 (10)	88 (91)	76 (87)	319 (13)	494 (17)
Discontinued Study 021/022	18 (2)	13 (2)	0	16 (2)	8 (8)	10 (11)	47 (2)	65 (2)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse event	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)	2 (2)	3 (3)	13 (<1)	14 (<1)
Lack of efficacy	4 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (2)	5 (<1)	9 (<1)
Protocol deviation	4 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	0	1 (1)	5 (<1)	9 (<1)
Protocol violation	0	0	0	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	0
Withdrawal by patient	3 (<1)	3 (<1)	0	4 (<1)	6 (6)	4 (5)	17 (<1)	20 (<1)
Lost to follow-up	3 (<1)	4 (<1)	0	3 (<1)	0	0	7 (<1)	10 (<1)
Non-compliance to study procedures	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	3 (<1)	0	0	0	0	0	0	3 (<1)
Randomized in Study 30049/30050	669 (78)	290 (53)	667 (61)	379 (53)	0	0	1336 (53)	2005 (71)
Treated in Study 30049/30050	669 (78)	289 (52)	667 (61)	379 (53)	0	0	1335 (53)	2004 (71)
Completed Study 30049/30050	607 (70)	262 (48)	613 (56)	343 (48)	0	0	1218 (48)	1825 (64)
Discontinued Study 30049/30050	62 (7)	27 (5)	54 (5)	36 (5)	0	0	117 (5)	179 (6)
Death	0	0	1 (<1)[c]	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Adverse event	15 (2)	4 (<1)	10 (<1)	7 (<1)	0	0	21 (<1)	36 (1)
Lack of efficacy	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	4 (<1)	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	14 (<1)	18 (<1)
Pregnancy	4 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	5 (<1)
Withdrawal by patient	17 (2)	12 (2)	18 (2)	11 (2)	0	0	41 (2)	58 (2)
Lost to follow-up	20 (2)	4 (<1)	16 (1)	10 (1)	0	0	30 (1)	50 (2)
Non-compliance to study procedures	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)	3 (<1)
Other	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)	7 (<1)

表 2.7.4.1.2-9　　被験者の内訳及び中止理由：コホート 4（続き）

Analysis group, n (%)	Placebo (N=862)	Fremanezumab						Total (N=2830)
		225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1087)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=713)	675 mg/ 1 month (N=97)	900 mg/ 1 month (N=87)	Total (N=2516)	
Randomized in Study 30051	0	386 (70)	945 (87)	559 (78)	0	0	1890 (75)	1890 (67)
Treated in Study 30051	0	386 (70)	944 (87)	558 (78)	0	0	1888 (75)	1888 (67)
Completed Study 30051	0	140 (25)	322 (30)	204 (29)	0	0	666 (26)	666 (24)
Discontinued Study 30051	0	77 (14)	186 (17)	108 (15)	0	0	371 (15)	371 (13)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse event	0	13 (2)	30 (3)	11 (2)	0	0	54 (2)	54 (2)
Lack of efficacy	0	6 (1)	31 (3)	17 (2)	0	0	54 (2)	54 (2)
Protocol deviation	0	0	0	0	0	0	0	0
Protocol violation	0	1 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	8 (<1)	8 (<1)
Pregnancy	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (<1)	6 (<1)
Withdrawal by patient	0	37 (7)	72 (7)	44 (6)	0	0	153 (6)	153 (5)
Lost to follow-up	0	16 (3)	41 (4)	23 (3)	0	0	80 (3)	80 (3)
Non-compliance to study procedures	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)	5 (<1)
Other	0	1 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	0	0	11(<1)	11(<1)
Ongoing in Study 30051	0	169 (31)	436 (40)	246 (35)	0	0	851 (34)	851 (30)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

[b] One patient in Study TV48125-CNS-30050 was randomized to the placebo group but received fremanezumab at 225 mg in error at visit 1. Safety data for this patient are included in the 225 mg monthly treatment group for safety summaries.

[c] A total of 2 patients in the 675 mg quarterly treatment group died: 1 patient died from COPD according to the autopsy report, and 1 patient died from an intentional overdose of diphenhydramine according to the autopsy report. The latter patient had withdrawn consent from the study due to a family emergency 38 days earlier.

021 = LBR-101-021，022 = LBR-101-022

30049 = TV48125-CNS-30049

30050 = TV48125-CNS-30050

30051 = TV48125-CNS-30051

Note: Data from Study TV48125-CNS-30051 are preliminary.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 1.1.4 より作成>

2.7.4.1.2.2　曝露状況

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2-10，曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-11 に示した。

曝露期間は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 84.2 ± 6.8 日（平均値 ± 標準偏差，以下同様），675 mg/3 ヵ月群 82.9 ± 10.7 日，プラセボ群 82.4 ± 10.8 日であり，いずれのフレマネズマブ投与群でも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった。

曝露期間別の被験者の割合をみると，1 ヵ月以上が 675/225 mg/1 ヵ月群 99.5%，675 mg/3 ヵ月群 98.9%，プラセボ群 99.5%，2 ヵ月以上が 675/225 mg/1 ヵ月群 98.9%，675 mg/3 ヵ月群 97.4%，プラセボ群 95.3%，3 ヵ月以上が 675/225 mg/1 ヵ月群 83.5%，675 mg/3 ヵ月群 81.6%，プラセボ群 73.8%であった。

表 2.7.4.1.2-10　　治験薬の曝露状況：日韓 CM 短期試験

Parameter	Visit	Treatment Group	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Duration of Treatment (days)		Placebo	191	82.4	85.0	10.8	5.0	100.0
		675 mg/3 months	190	82.9	85.0	10.7	9.0	92.0
		675/225 mg/1 month	188	84.2	85.0	6.8	8.0	99.0
		Total Fremanezumab	378	83.6	85.0	9.0	8.0	99.0
Extent of Exposure (mg)	Baseline	Placebo	191	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	190	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		675/225 mg/1 month	188	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		Total Fremanezumab	378	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
	V3/Month1	Placebo	188	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	185	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675/225 mg/1 month	187	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
		Total Fremanezumab	372	113.1	225.0	112.6	0.0	225.0
	V4/Month2	Placebo	180	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	181	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675/225 mg/1 month	186	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
		Total Fremanezumab	367	114.0	225.0	112.6	0.0	225.0

Duration of treatment (days) = (date of end of treatment or early withdrawal) - (date of first dose of study drug) + 1.
Exposure is based on the dose of the allocated kit.
For subjects lost to follow-up, end of treatment day is the last study drug dose date + 27.
<資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.1 より作成>

表 2.7.4.1.2-11　　治験薬の曝露期間別の割合：日韓 CM 短期試験

	Placebo (N=191)		Fremanezumab					
			675 mg/ 3 months (N=190)		675/225 mg/ 1 month (N=188)		Total (N=378)	
Duration of Treatment[a]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>0 month	191	(100.0%)	190	(100.0%)	188	(100.0%)	378	(100.0%)

Duration of Treatment[a]	Placebo (N=191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N=188)		Fremanezumab Total (N=378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
≥1 month	190	(99.5%)	188	(98.9%)	187	(99.5%)	375	(99.2%)
≥2 months	182	(95.3%)	185	(97.4%)	186	(98.9%)	371	(98.1%)
≥3 months	141	(73.8%)	155	(81.6%)	157	(83.5%)	312	(82.5%)

[a] 1 month = 28 days.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.3 より作成>

(b) 日韓 EM 短期試験

治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2-12，曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-13 に示した。

曝露期間は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 84.6 ± 4.7 日，675 mg/3 ヵ月群 82.9 ± 11.1 日，プラセボ群 83.0 ± 11.0 日であり，いずれのフレマネズマブ投与群でも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった。

曝露期間別の被験者の割合をみると，1 ヵ月以上が 225 mg/1 ヵ月群 100%，675 mg/3 ヵ月群 98.3%，プラセボ群 98.3%，2 ヵ月以上が 225 mg/1 ヵ月群 99.2%，675 mg/3 ヵ月群 97.5%，プラセボ群 97.4%，3 ヵ月以上が 225 mg/1 ヵ月群 86.8%，675 mg/3 ヵ月群 79.7%，プラセボ群 82.1%であった。

表 2.7.4.1.2-12　治験薬の曝露状況：日韓 EM 短期試験

Parameter	Visit	Treatment Group	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Duration of Treatment (days)		Placebo	117	83.0	85.0	11.0	7.0	89.0
		675 mg/3 months	118	82.9	85.0	11.1	10.0	92.0
		225 mg/1 month	121	84.6	85.0	4.7	54.0	93.0
		Total Fremanezumab	239	83.8	85.0	8.5	10.0	93.0
Extent of Exposure (mg)	Baseline	Placebo	117	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	118	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	121	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
		Total Fremanezumab	239	447.2	225.0	225.5	225.0	675.0
	V3/Month1	Placebo	114	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	115	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		225 mg/1 month	121	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
		Total Fremanezumab	236	115.4	225.0	112.7	0.0	225.0
	V4/Month2	Placebo	112	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		675 mg/3 months	113	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		225 mg/1 month	119	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
		Total Fremanezumab	232	115.4	225.0	112.7	0.0	225.0

Duration of treatment (days) = (date of end of treatment or early withdrawal) - (date of first dose of study drug) + 1.

Exposure is based on the dose of the allocated kit.

For subjects lost to follow-up, end of treatment day is the last study drug dose date + 27.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-7.1 より作成>

表 2.7.4.1.2-13　　治験薬の曝露期間別の割合：日韓 EM 短期試験

Duration of Treatment[a]	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>0 month	117	(100.0%)	118	(100.0%)	121	(100.0%)	239	(100.0%)
≥1 month	115	(98.3%)	116	(98.3%)	121	(100.0%)	237	(99.2%)
≥2 months	114	(97.4%)	115	(97.5%)	120	(99.2%)	235	(98.3%)
≥3 months	96	(82.1%)	94	(79.7%)	105	(86.8%)	199	(83.3%)

[a] 1 month = 28 days.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-7.3 より作成>

(c)　日韓長期試験

治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2-14，曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-15 に示した。

フレマネズマブ群の曝露期間は 343.9 ± 68.5 日であり，最長曝露期間は 380 日であった。

フレマネズマブ群の曝露期間別の被験者の割合をみると，3 ヵ月以上が 100.0%（225 mg/1 ヵ月群 100.0%，675 mg/3 ヵ月群 100.0%），6 ヵ月以上が 94.0%（225 mg/1 ヵ月群 96.0%，675 mg/3 ヵ月群 92.0%），13 ヵ月以上が 72.0%（225 mg/1 ヵ月群 68.0%，675 mg/3 ヵ月群 76.0%）であった。1 年投与を完了した治験完了例は 44 例であった（表 2.7.4.1.2-5 参照）。

表 2.7.4.1.2-14　　治験薬の曝露状況：日韓長期試験

Parameter	Visit	Treatment Group	N	Mean	Median	SD	Min	Max
Duration of Treatment (days)		675 mg/3 months	25	340.6	365.0	75.7	88.0	374.0
		225 mg/1 month	25	347.3	365.0	62.0	118.0	380.0
		Total	50	343.9	365.0	68.5	88.0	380.0
Extent of Exposure (mg)	Baseline	675 mg/3 months	25	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	25	531.0	675.0	214.2	225.0	675.0
	V3/Month 1	225 mg/1 month	25	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V4/Month 2	225 mg/1 month	25	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V5/Month 3	675 mg/3 months	24	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	25	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V6/Month 4	225 mg/1 month	24	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V7/Month 5	225 mg/1 month	24	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V8/Month 6	675 mg/3 months	23	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V9/Month 7	225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V10/Month 8	225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V11/Month 9	675 mg/3 months	22	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V12/Month 10	225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0
	V13/Month 11	225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0

Parameter	Visit	Treatment Group	N	Mean	Median	SD	Min	Max
	V14/Month 12	675 mg/3 months	22	675.0	675.0	0.0	675.0	675.0
		225 mg/1 month	23	225.0	225.0	0.0	225.0	225.0

Duration of treatment (days) = (date of end of treatment or early withdrawal) - (date of first dose of study drug) + 1.
Exposure is based on the dose of the allocated kit.
For subjects lost to follow-up, end of treatment day is the last study drug dose date + 27.
<資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1 より作成>

表 2.7.4.1.2-15　治験薬の曝露期間別の割合：日韓長期試験

	Fremanezumab					
	675 mg/3 months (N = 25)		225 mg/1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
Duration of Treatment[a]	n	(%)	n	(%)	n	(%)
>0 month	25	(100.0%)	25	(100.0%)	50	(100.0%)
≥3 months	25	(100.0%)	25	(100.0%)	50	(100.0%)
≥6 months	23	(92.0%)	24	(96.0%)	47	(94.0%)
≥9 months	23	(92.0%)	23	(92.0%)	46	(92.0%)
≥13 months	19	(76.0%)	17	(68.0%)	36	(72.0%)

[a] 1 month = 28 days.
<資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.3 より作成>

(d)　日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

治験薬の曝露期間及び曝露期間別の割合を表 2.7.4.1.2-16 に示した。

フレマネズマブ群の曝露期間は 373.2 ± 71.2 日であり，最長曝露期間は，455 日であった。

フレマネズマブ群の曝露期間別の被験者の割合をみると，3 ヵ月以上 99.1%（225 mg/1 ヵ月群 99.1%，675 mg/3 ヵ月群 99.1%），6 ヵ月以上が 96.5%（225 mg/1 ヵ月群 95.5%，675 mg/3 ヵ月群 97.4%），13 ヵ月以上が 65.5%（225 mg/1 ヵ月群 63.1%，675 mg/3 ヵ月群 67.8%）であった。1 年以上の投与を完了した治験完了例は 153 例であり，その内訳は日韓長期試験が 44 例，国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験のフレマネズマブ群からの移行例が 109 例であった（表 2.7.4.1.2-7 参照）。

表 2.7.4.1.2-16　治験薬の曝露状況：日本人長期投与

	675 mg/3 months (N=115)	225 mg/1 month (N=111)	Total (N=226)
Duration of Treatment, days			
n	115	111	226
Mean (SD)	376.2 (65.7)	370.2 (76.7)	373.2 (71.2)
Median (min, max)	374.0 (55.0, 441.0)	366.0 (57.0, 455.0)	369.0 (55.0, 455.0)
Duration of Treatment[a]			
>0 Month, n (%)	115 (100.0)	111 (100.0)	226 (100.0)
≥3 Months, n (%)	114 (99.1)	110 (99.1)	224 (99.1)
≥6 Months, n (%)	112 (97.4)	106 (95.5)	218 (96.5)
≥9 Months, n (%)	111 (96.5)	101 (91.0)	212 (93.8)
≥13 Months, n (%)	78 (67.8)	70 (63.1)	148 (65.5)

[a] 1 Month = 28 Days.

<資料番号 5.3.5.3-05：Table 7>

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-17 に示した。

治験薬の曝露期間は，フレマネズマブ群が 83.8 ± 13.60 日，プラセボ群が 83.6 ± 14.34 日であった。フレマネズマブ各投与群で曝露期間は大きく異ならなかった。

曝露期間別の被験者の割合をみると，1 ヵ月以上がフレマネズマブ群 99%超，プラセボ群 99%，2 ヵ月以上がフレマネズマブ群 96%，プラセボ群 95%，3 ヵ月以上がフレマネズマブ群 78%，プラセボ群 82%であり，曝露期間を通して，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。

表 2.7.4.1.2-17　曝露状況：コホート 1

Variable Statistic	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months[a] (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[b] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Duration of treatment (days)							
n	861	386	667	467	96	86	1702
Mean	83.6	83.0	84.2	83.7	84.0	83.8	83.8
SD	14.34	14.58	12.21	14.09	16.06	13.78	13.60
25th percentile	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Median	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0	85.0
75th percentile	88.0	87.0	87.0	88.0	87.0	88.0	87.0
Min, max	1, 154	1, 169	4, 181	1, 147	1, 134	22, 127	1, 181
Duration of treatment, n (%)[c]							
>0 month	861 (100)	386 (100)	667 (100)	467 (100)	96 (100)	86 (100)	1702 (100)
≥1 month	852 (99)	382 (99)	660 (99)	464 (>99)	94 (98)	85 (99)	1685 (>99)
≥2 months	816 (95)	369 (96)	648 (97)	450 (96)	92 (96)	82 (95)	1641 (96)
≥3 months	705 (82)	294 (76)	524 (79)	364 (78)	77 (80)	71 (83)	1330 (78)

[a] Placebo doses at the applicable study visits are included in the number of doses.

[b] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg.

[c] 1 month = 28 days.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 5.1.1 より作成>

(b)　コホート 4

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2-18 に示した。

欧州での審査のデータカットオフ時点で，フレマネズマブ群 2512 例の治験薬の曝露期間は，285.4 ± 145.35 日，最長曝露期間は 664 日であった。曝露期間別の被験者の割合をみると，3 ヵ月以上が 91%，6 ヵ月以上が 69%，12 ヵ月以上が 58%（1449/2512 例）であった。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，治験薬の曝露期間は 305.3 ± 87.33 日，最長曝露期間は 486 日であった。曝露期間別の被験者の割合をみると，6 ヵ月以上が 89%，12 ヵ月以上が 79%（1491/1888 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.1. Extent of Exposure」参照）。

表 2.7.4.1.2-18　曝露状況：コホート 4

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months[a] (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[b] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)[c]	900 mg/ 1 month (N=86)[c]	Total (N=2512)
Duration of treatment (days)						
n	551	1086	712	96	86	2512
Mean	270.5	317.8	293.6	84.0	83.8	285.4
SD	151.33	129.24	142.16	16.06	13.78	145.35
25th percentile	88.0	259.0	120.5	84.0	84.0	96.0
Median	337.0	345.0	342.0	85.0	85.0	339.0
75th percentile	421.0	422.0	422.0	87.0	88.0	421.0
Min, max	1, 552	4, 576	1, 664	1, 134	22, 127	1, 664
Duration of treatment, n (%)[d]						
>0 month	551 (100)	1086 (100)	712 (100)	96 (100)	86 (100)	2512 (100)
≥1 month	547 (>99)	1078 (>99)	709 (>99)	94 (98)	85 (99)	2494 (>99)
≥2 months	528 (96)	1055 (97)	693 (97)	92 (96)	82 (95)	2432 (97)
≥3 months	489 (89)	1013 (93)	655 (92)	77 (80)	71 (83)	2289 (91)
≥6 months	354 (64)	869 (80)	510 (72)	0	0	1733 (69)
≥12 months	294 (53)	726 (67)	429 (60)	0	0	1449 (58)
≥13 months	191 (35)	447 (41)	264 (37)	0	0	902 (36)
≥14 months	181 (33)	424 (39)	246 (35)	0	0	851 (34)
≥15 months	148 (27)	345 (32)	207 (29)	0	0	700 (28)

[a] Placebo doses at the applicable study visits are included in the number of doses.

[b] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

[c] These dose were not administered in the Phase 3 studies. Thus, the maximum number of doses a patient in this treatment group could receive was 3.

[d] 1 month = 28 days.

Note: Data from Study TV48125-CNS-30051 are per the data cut-off 30 May 2018. Duration of treatment (days) = (date of end of treatment or early withdrawal) - (date of 1st dose of study drug) +1. For patients lost to follow-up, end of treatment day is the last study drug dose date + 27. For fremanezumab treatment groups, placebo injections given without fremanezumab at the applicable study visits are included in the number of injections. For the 48 patients treated in Studies LBR-101-021, LBR-101-022, and Study TV48125-CNS-30051, the exposure for

the total column includes the longest exposure from the 2 studies. The longest exposure is summarized under the treatment group if the same treatment was given in both studies. If a different treatment was given in the 2 studies, then the exposure is summarized under each.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 5.1.4 より作成>

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示した。

フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群の平均年齢は 42.1～43.5 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 0.5%～3.7%であった。性別は女性の割合が 85.3%～86.4%であった。ベースライン時の平均体重は 57.4～60.1 kg であった。実施国別は日本の割合が 83.2%～84.3%であった。ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 20.6%～21.5%であった。

人口統計学的特性及びその他の特性は，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群との間で大きく異ならなかった。

表 2.7.4.1.3-1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：日韓 CM 短期試験（RS）

Characteristics		Placebo (N=191)	Fremanezumab			Total (N=571)
			675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=380)	
Age (years)	n	191	191	189	380	571
	Mean	42.1	43.5	42.7	43.1	42.8
	Median	43.0	44.0	44.0	44.0	44.0
	SD	10.2	10.2	10.2	10.2	10.2
	Min, Max	19, 67	20, 68	19, 67	19, 68	19, 68
Age in Categories	≤45 years	114 (59.7%)	111 (58.1%)	107 (56.6%)	218 (57.4%)	332 (58.1%)
	≥46 - ≤64 years	76 (39.8%)	73 (38.2%)	80 (42.3%)	153 (40.3%)	229 (40.1%)
	≥65 years	1 (0.5%)	7 (3.7%)	2 (1.1%)	9 (2.4%)	10 (1.8%)
Age in Categories	≤45 years	114 (59.7%)	111 (58.1%)	107 (56.6%)	218 (57.4%)	332 (58.1%)
	>45 years	77 (40.3%)	80 (41.9%)	82 (43.4%)	162 (42.6%)	239 (41.9%)
Sex	Male	28 (14.7%)	26 (13.6%)	26 (13.8%)	52 (13.7%)	80 (14.0%)
	Female	163 (85.3%)	165 (86.4%)	163 (86.2%)	328 (86.3%)	491 (86.0%)
Country	Japan	161 (84.3%)	159 (83.2%)	159 (84.1%)	318 (83.7%)	479 (83.9%)
	Korea	30 (15.7%)	32 (16.8%)	30 (15.9%)	62 (16.3%)	92 (16.1%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	191 (100.0%)	191 (100.0%)	189 (100.0%)	380 (100.0%)	571 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Detailed Ethnicity	Japanese	161 (84.3%)	159 (83.2%)	159 (84.1%)	318 (83.7%)	479 (83.9%)
	Korean	30 (15.7%)	32 (16.8%)	30 (15.9%)	62 (16.3%)	92 (16.1%)

Characteristics		Placebo (N=191)	Fremanezumab			Total (N=571)
			675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=380)	
Race	Asian	191 (100.0%)	191 (100.0%)	189 (100.0%)	380 (100.0%)	571 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)	n	191	191	189	380	571
	Mean	58.6	57.4	60.1	58.8	58.7
	Median	56.7	55.4	57.5	56.5	56.5
	SD	10.6	9.3	12.5	11.1	10.9
	Min, Max	39.8, 94.0	42.0, 83.6	40.4, 107.6	40.4, 107.6	39.8, 107.6
Height (cm)	n	191	191	189	380	571
	Mean	160.2	160.3	160.2	160.2	160.2
	Median	159.4	159.8	160.0	159.9	159.6
	SD	7.3	7.3	6.6	7.0	7.1
	Min, Max	142.0, 185.5	145.2, 182.6	146.6, 182.0	145.2, 182.6	142.0, 185.5
BMI (kg/m^2)[a]	n	191	191	189	380	571
	Mean	22.8	22.4	23.4	22.9	22.8
	Median	22.0	21.9	22.4	22.2	22.1
	SD	3.4	3.4	4.1	3.8	3.7
	Min, Max	17.5, 34.6	17.5, 33.8	17.5, 36.8	17.5, 36.8	17.5, 36.8
Use of Preventive Migraine Medication at Baseline	Yes	41 (21.5%)	40 (20.9%)	39 (20.6%)	79 (20.8%)	120 (21.0%)
	No	150 (78.5%)	151 (79.1%)	150 (79.4%)	301 (79.2%)	451 (79.0%)
Years Since Onset of Migraines	n	191	191	189	380	571
	Mean	19.0	18.7	18.3	18.5	18.6
	Median	18.0	18.0	17.0	17.0	17.0
	SD	11.2	12.2	12.4	12.3	11.9
	Min, Max	1, 47	1, 60	1, 51	1, 60	1, 60

[a] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg) / [Height (m)]^2.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.1 より作成>

(b) 日韓 EM 短期試験

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-2 に示した。

フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群の平均年齢は 41.9～44.4 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 0.8%～4.3%であった。性別は女性の割合が 83.5%～85.5%であった。ベースライン時の平均体重は 58.6～59.4 kg であった。実施国別は日本の割合が 83.8%～84.9%であった。ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 18.8%～19.8%であった。

人口統計学的特性及びその他の特性は，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群との間で大きく異ならなかった。

表 2.7.4.1.3-2　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：日韓 EM 短期試験（RS）

Characteristics		Placebo (N=117)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=119)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=121)	Fremanezumab Total (N=240)	Total (N=357)
Age (years)	n	117	119	121	240	357
	Mean	44.2	41.9	44.4	43.1	43.5
	Median	46.0	42.0	45.0	44.0	45.0
	SD	10.7	10.1	9.5	9.8	10.1
	Min, Max	20, 68	21, 67	19, 67	19, 67	19, 68
Age in Categories	≤45 years	57 (48.7%)	75 (63.0%)	62 (51.2%)	137 (57.1%)	194 (54.3%)
	≥46 - ≤64 years	55 (47.0%)	41 (34.5%)	58 (47.9%)	99 (41.3%)	154 (43.1%)
	≥65 years	5 (4.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	4 (1.7%)	9 (2.5%)
Age in Categories	≤45 years	57 (48.7%)	75 (63.0%)	62 (51.2%)	137 (57.1%)	194 (54.3%)
	>45 years	60 (51.3%)	44 (37.0%)	59 (48.8%)	103 (42.9%)	163 (45.7%)
Sex	Male	17 (14.5%)	18 (15.1%)	20 (16.5%)	38 (15.8%)	55 (15.4%)
	Female	100 (85.5%)	101 (84.9%)	101 (83.5%)	202 (84.2%)	302 (84.6%)
Country	Japan	98 (83.8%)	101 (84.9%)	102 (84.3%)	203 (84.6%)	301 (84.3%)
	Korea	19 (16.2%)	18 (15.1%)	19 (15.7%)	37 (15.4%)	56 (15.7%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	117 (100.0%)	119 (100.0%)	121 (100.0%)	240 (100.0%)	357 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Detailed Ethnicity	Japanese	98 (83.8%)	101 (84.9%)	102 (84.3%)	203 (84.6%)	301 (84.3%)
	Korean	19 (16.2%)	18 (15.1%)	19 (15.7%)	37 (15.4%)	56 (15.7%)
Race	Asian	117 (100.0%)	119 (100.0%)	121 (100.0%)	240 (100.0%)	357 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)	n	117	119	121	240	357
	Mean	59.4	58.6	59.1	58.9	59.0
	Median	57.8	55.9	56.0	56.0	57.2
	SD	11.4	11.6	12.1	11.8	11.7
	Min, Max	37.9, 94.4	41.6, 104.6	40.1, 89.7	40.1, 104.6	37.9, 104.6
Height (cm)	n	117	119	121	240	357
	Mean	161.1	161.0	160.1	160.5	160.7
	Median	160.1	159.8	160.0	160.0	160.0
	SD	7.5	7.3	6.9	7.1	7.2
	Min, Max	144.4, 180.3	146.2, 183.5	146.1, 183.5	146.1, 183.5	144.4, 183.5
BMI (kg/m^2)[a]	n	117	119	121	240	357
	Mean	22.8	22.5	23.0	22.7	22.8
	Median	22.2	21.9	22.1	22.0	22.0
	SD	3.5	3.4	4.0	3.7	3.6
	Min, Max	17.5, 33.1	17.6, 35.6	17.7, 35.2	17.6, 35.6	17.5, 35.6

Characteristics		Placebo (N=117)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=119)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=121)	Fremanezumab Total (N=240)	Total (N=357)
Use of Preventive Migraine Medication at Baseline	Yes	22 (18.8%)	23 (19.3%)	24 (19.8%)	47 (19.6%)	69 (19.3%)
	No	95 (81.2%)	96 (80.7%)	97 (80.2%)	193 (80.4%)	288 (80.7%)
Years Since Onset of Migraines	n	117	119	121	240	357
	Mean	19.4	18.3	22.0	20.2	19.9
	Median	16.0	17.0	22.0	20.0	18.0
	SD	13.3	11.4	12.9	12.3	12.6
	Min, Max	1, 54	1, 47	1, 49	1, 49	1, 54

[a] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg) / [Height (m)]^2.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-3.1.1 より作成>

(c) 日韓長期試験

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-3 に示した。

フレマネズマブ群の平均年齢は 46.3 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 2.0%であった。性別は女性の割合が 84.0%であり，ベースライン時の平均体重は 57.5 kg であった。ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 46.0%であった。

表 2.7.4.1.3-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：日韓長期試験（RS）

Characteristics		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 25)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 25)	Fremanezumab Total (N = 50)
Age (years)	n	25	25	50
	Mean	45.8	46.8	46.3
	Median	47.0	47.0	47.0
	SD	7.0	7.9	7.4
	Min, Max	32, 60	33, 66	32, 66
Age in Categories	≤45 years	10 (40.0%)	10 (40.0%)	20 (40.0%)
	≥46 - ≤64 years	15 (60.0%)	14 (56.0%)	29 (58.0%)
	≥65 years	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.0%)
Sex	Male	6 (24.0%)	2 (8.0%)	8 (16.0%)
	Female	19 (76.0%)	23 (92.0%)	42 (84.0%)
Country	Japan	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
	Hispanic or Latino	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Characteristics		Fremanezumab		
		675 mg/ 3 months (N = 25)	225 mg/ 1 month (N = 25)	Total (N = 50)
Detailed Ethnicity	Japanese	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
	Korean	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Race	Asian	25 (100.0%)	25 (100.0%)	50 (100.0%)
	Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Weight (kg)	n	25	25	50
	Mean	58.6	56.4	57.5
	Median	55.1	57.9	56.5
	SD	10.6	9.2	9.9
	Min, Max	41.3, 84.0	43.9, 77.3	41.3, 84.0
Height (cm)	n	25	25	50
	Mean	160.7	159.7	160.2
	Median	160.8	158.0	158.5
	SD	7.5	6.7	7.1
	Min, Max	149.4, 175.2	150.4, 178.8	149.4, 178.8
BMI (kg/m^2)[a]	n	25	25	50
	Mean	22.7	22.2	22.5
	Median	22.1	21.1	21.5
	SD	4.1	3.8	3.9
	Min, Max	17.6, 37.1	17.7, 31.5	17.6, 37.1
Use of Preventive Migraine Medication at Baseline	Yes	9 (36.0%)	14 (56.0%)	23 (46.0%)
	No	16 (64.0%)	11 (44.0%)	27 (54.0%)
Years Since Onset of Migraines	n	25	25	50
	Mean	16.5	23.9	20.2
	Median	15.0	23.0	19.0
	SD	8.6	13.3	11.7
	Min, Max	3, 32	2, 55	2, 55

[a] Body Mass Index (kg/m^2) = Weight (kg) / [Height (m)]^2.

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.1 より作成>

(d) 日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-4 に示した。

フレマネズマブ群の平均年齢は 46.0 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 0.9%であった。性別は女性の割合が 80.5%であり，ベースライン時の平均体重は 58.8 kg であった。ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 35.8%であった。

表 2.7.4.1.3-4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：日本人長期投与

Characteristics	Fremanezumab 675 mg/3 months (N=115)	Fremanezumab 225 mg/1 month (N=111)	Total (N=226)
Age (years)			
n	115	111	226
Mean	45.9	46.0	46.0
Median	47.0	47.0	47.0
SD	9.7	9.0	9.4
Min, Max	23, 68	18, 66	18, 68
Age in categories, n (%)			
≤64	114 (99.1)	110 (99.1)	224 (99.1)
65≤	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Sex, n (%)			
Male	24 (20.9)	20 (18.0)	44 (19.5)
Female	91 (79.1)	91 (82.0)	182 (80.5)
Country, n (%)			
Japan	115 (100.0)	111 (100.0)	226 (100.0)
Race, n (%)			
Asian	115 (100.0)	111 (100.0)	226 (100.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	115 (100.0)	111 (100.0)	226 (100.0)
Weight (kg)			
n	115	111	226
Mean	58.7	58.9	58.8
Median	58.1	58.1	58.1
SD	9.5	10.1	9.8
Min, Max	41.3, 85.7	43.9, 83.5	41.3, 85.7
Height (cm)			
n	115	111	226
Mean	161.0	161.2	161.1
Median	160.7	159.6	160.3
SD	7.3	7.2	7.2
Min, Max	145.8, 183.4	147.0, 185.4	145.8, 185.4
BMI			
n	115	111	226
Mean	22.6	22.6	22.6
Median	22.1	22.4	22.3
SD	3.3	3.2	3.2
Min, Max	17.6, 37.1	17.7, 32.6	17.6, 37.1
Use of preventive migraine medication at baseline, n (%)			
Yes	38 (33.0)	43 (38.7)	81 (35.8)
No	77 (67.0)	68 (61.3)	145 (64.2)
Years since onset of migraines (years)			
n	115	111	226
Mean	20.5	22.3	21.4
Median	19.0	22.0	20.0
SD	12.3	13.0	12.7
Min, Max	1, 56	2, 55	1, 56

<資料番号 5.3.5.3-05：Table 6>

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-5 に示した。

フレマネズマブ群の平均年齢は 41.4 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 2%であった。性別は女性の割合が 87%であった。ベースライン時の平均体重は 73.1 kg であった。人種は白人の割合が 80%，民族は非ヒスパニック/ラテン系の割合が 88%，実施国別は米国の割合が 79%，地域別は北米在住の割合が 82%であった。片頭痛の初回診断からの平均経過期間は 19.6 年であった。過去に片頭痛に対してトピラマートを使用した被験者の割合は 20%，onabotulinumtoxin A を使用した被験者の割合は 9%，ベースライン期間中にトリプタン/麦角製剤を使用した被験者の割合は 51%で，トリプタン/麦角製剤の平均使用日数は 4.6 日であった。また，ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 24%であった。

プラセボ群の平均年齢は 41.3 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 2%であった。性別は女性の割合が 87%であった。ベースライン時の平均体重は 73.6 kg であった。人種は白人の割合が 80%，民族は非ヒスパニック/ラテン系の割合が 90%，実施国別は米国の割合が 79%，地域別は北米在住の割合が 81%であった。片頭痛の初回診断からの平均経過期間は 20.1 年であった。過去に片頭痛に対してトピラマートを使用した被験者の割合は 20%，onabotulinumtoxin A を使用した被験者の割合は 7%，ベースライン期間中にトリプタン/麦角製剤を使用した被験者の割合は 51%で，トリプタン/麦角製剤の平均使用日数は 4.7 日であった。また，ベースライン時に片頭痛予防薬使用ありの被験者の割合は 24%であった。

人口統計学的特性及びその他の特性は，フレマネズマブ群とプラセボ群との間で大きく異ならなかった。

表 2.7.4.1.3-5　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 1

Variable Statistic	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Age (years)							
n	861	386	667	467	96	86	1702
Mean	41.3	42.5	41.6	40.5	40.8	41.6	41.4
SD	11.91	12.59	11.96	11.87	12.58	12.94	12.17
Median	42.0	43.0	42.0	41.0	41.0	42.5	42.0
Min, max	18, 70	18, 70	18, 71	18, 70	18, 65	18, 65	18, 71
Age group (years), n (%)							
<65	845 (98)	377 (98)	654 (98)	459 (98)	95 (99)	85 (99)	1670 (98)
≥65	16 (2)	9 (2)	13 (2)	8 (2)	1 (1)	1 (1)	32 (2)
Sex, n (%)							
Men	116 (13)	56 (15)	85 (13)	61 (13)	15 (16)	12 (14)	229 (13)
Women	745 (87)	330 (85)	582 (87)	406 (87)	81 (84)	74 (86)	1473 (87)
Race, n (%)							
White	688 (80)	317 (82)	525 (79)	367 (79)	73 (76)	72 (84)	1354 (80)
Black or African American	91 (11)	37 (10)	61 (9)	49 (10)	18 (19)	9 (10)	174 (10)
Asian	68 (8)	26 (7)	67 (10)	41 (9)	1 (1)	0	135 (8)
American Indian or Alaskan Native	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	11 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
Other	11 (1)	3 (<1)	6 (<1)	8 (2)	3 (3)	5 (6)	25 (1)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	81 (9)	53 (14)	61 (9)	55 (12)	16 (17)	10 (12)	195 (11)
Non-Hispanic and non-Latino	779 (90)	332 (86)	603 (90)	412 (88)	79 (82)	76 (88)	1502 (88)
Not reported	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
Unknown	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
Weight (kg)							
n	861	386	667	465	96	86	1700
Mean	73.6	72.4	73.2	72.8	76.0	73.2	73.1
SD	15.58	15.47	15.64	16.49	15.03	15.80	15.82
Median	72.5	69.7	71.5	69.6	74.3	72.0	70.8
Min, max	43, 119	45, 119	45, 132	44, 122	50, 116	50, 119	44, 132

表 2.7.4.1.3-5　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 1（続き）

Variable Statistic	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Time since initial migraine diagnosis (years)							
n	861	386	667	467	95	86	1701
Mean	20.1	20.4	19.8	19.3	16.9	18.7	19.6
SD	12.68	12.90	12.53	11.95	12.32	12.27	12.44
Median	17.0	18.0	18.0	18.0	14.0	16.5	18.0
Min, max	0, 58	0, 58	1, 65	1, 55	1, 56	0, 48	0, 65
Previous topiramate use for migraine, n (%)[b]							
Yes	170 (20)	64 (17)	157 (24)	117 (25)	0	0	338 (20)
No	498 (58)	226 (59)	510 (76)	262 (56)	0	0	998 (59)
Missing	193 (22)	96 (25)	0	88 (19)	96 (100)	86 (100)	366 (22)
Previous onabotulinumtoxin A use for migraine, n (%)[b]							
Yes	58 (7)	16 (4)	81 (12)	50 (11)	0	0	147 (9)
No	610 (71)	274 (71)	586 (88)	329 (70)	0	0	1189 (70)
Missing	193 (22)	96 (25)	0	88 (19)	96 (100)	86 (100)	366 (22)
Triptans/ergots use during baseline, n (%)							
Yes	439 (51)	191 (49)	360 (54)	227 (49)	45 (47)	39 (45)	862 (51)
No	422 (49)	194 (50)	307 (46)	239 (51)	51 (53)	46 (53)	837 (49)
Missing	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
Triptans/ergots use during baseline (days)							
n	860	384	667	466	96	85	1698
Mean	4.7	3.3	5.0	5.3	3.2	5.4	4.6
SD	5.92	4.09	6.21	6.81	4.22	7.16	5.99
Median	1.0	0.0	2.0	0.0	0.0	0.0	1.0
Min, max	0, 28	0, 14	0, 28	0, 27	0, 14	0, 27	0, 28
Baseline preventive migraine medication use, n (%)							
Yes	205 (24)	94 (24)	135 (20)	120 (26)	26 (27)	32 (37)	407 (24)
No	656 (76)	292 (76)	532 (80)	347 (74)	70 (73)	54 (63)	1295 (76)

表 2.7.4.1.3-5　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 1（続き）

Variable Statistic	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	675 mg/ 3 months (N=667)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Country, n (%)							
Canada	17 (2)	5 (1)	18 (3)	13 (3)	0	0	36 (2)
Czech Republic	30 (3)	12 (3)	26 (4)	16 (3)	0	0	54 (3)
Spain	7 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	6 (1)	0	0	12 (<1)
Finland	15 (2)	1 (<1)	15 (2)	12 (3)	0	0	28 (2)
Israel	12 (1)	4 (1)	12 (2)	5 (1)	0	0	21 (1)
Japan	60 (7)	25 (6)	61 (9)	38 (8)	0	0	124 (7)
Poland	18 (2)	7 (2)	15 (2)	8 (2)	0	0	30 (2)
Russia	22 (3)	9 (2)	21 (3)	14 (3)	0	0	44 (3)
USA	680 (79)	322 (83)	494 (74)	355 (76)	96 (100)	86 (100)	1353 (79)
Geographic region, n (%)							
North America	697 (81)	327 (85)	512 (77)	368 (79)	96 (100)	86 (100)	1389 (82)
Europe[c]	104 (12)	34 (9)	94 (14)	61 (13)	0	0	189 (11)
Japan	60 (7)	25 (6)	61 (9)	38 (8)	0	0	124 (7)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg.

[b] Previous topiramate use for migraine and previous onabotulinumtoxin A use for migraine were not collected in Studies LBR-101-021 and LBR-101-022.

[c] Europe includes Israel.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 2.1.1 より作成>

(b)　コホート 4

人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-6 に示した。

フレマネズマブ群の平均年齢は 42.2 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 2%であった。性別は女性の割合が 87%であった。ベースライン時の平均体重は 73.1 kg であった。人種は白人の割合が 81%，民族は非ヒスパニック/ラテン系の割合が 89%，実施国別は米国の割合が 79%，地域別は北米在住の割合が 81%であった。片頭痛の初回診断からの平均経過期間は 20.4 年であった。過去に片頭痛に対してトピラマートを使用した被験者の割合は 25%，onabotulinumtoxin A を使用した被験者の割合は 12%，ベースライン期間中にトリプタン/麦角製剤を使用した被験者の割合は 54%で，トリプタン/麦角製剤の平均使用日数は 5.0 日であった。ベースライン時の片頭痛予防薬の使用ありの被験者の割合は 24%であった。

表 2.7.4.1.3-6　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 4

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Age (years)						
n	551	1086	712	96	86	2512
Mean	43.1	42.4	41.5	40.8	41.6	42.2
SD	12.56	11.90	11.96	12.58	12.94	12.14
Median	44.0	43.0	42.0	41.0	42.5	43.0
Min, max	18, 70	18, 71	18, 70	18, 65	18, 65	18, 71
Age group (years), n (%)						
<65	537 (97)	1060 (98)	693 (97)	95 (99)	85 (99)	2451 (98)
≥65	14 (3)	26 (2)	19 (3)	1 (1)	1 (1)	61 (2)
Sex, n (%)						
Men	82 (15)	136 (13)	87 (12)	15 (16)	12 (14)	331 (13)
Women	469 (85)	950 (87)	625 (88)	81 (84)	74 (86)	2181 (87)
Race, n (%)						
White	452 (82)	867 (80)	574 (81)	73 (76)	72 (84)	2023 (81)
Black or African American	53 (10)	99 (9)	64 (9)	18 (19)	9 (10)	240 (10)
Asian	37 (7)	103 (9)	59 (8)	1 (1)	0	200 (8)
American Indian or Alaskan Native	4 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	12 (<1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
Other	5 (<1)	9 (<1)	12 (2)	3 (3)	5 (6)	33 (1)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	65 (12)	95 (9)	72 (10)	16 (17)	10 (12)	256 (10)
Non-Hispanic and non-Latino	484 (88)	988 (91)	637 (89)	79 (82)	76 (88)	2247 (89)
Not reported	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
Unknown	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	4 (<1)
Weight (kg)						
n	551	1086	710	96	86	2510
Mean	73.1	73.2	72.5	76.0	73.2	73.1
SD	15.82	15.70	16.08	15.03	15.80	15.80
Median	70.7	71.5	70.4	74.3	72.0	71.2
Min, max	45, 119	45, 132	44, 122	50, 116	50, 119	44, 132

表 2.7.4.1.3-6　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 4（続き）

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Time since initial migraine diagnosis (years)						
n	551	1086	712	95	86	2511
Mean	21.0	20.9	20.0	16.9	18.7	20.4
SD	13.02	12.92	12.13	12.32	12.27	12.71
Median	19.0	19.0	19.0	14.0	16.5	19.0
Min, max	0, 58	1, 65	1, 56	1, 56	0, 48	0, 65
Previous topiramate use for migraine, n (%)[b]						
Yes	112 (20)	310 (29)	216 (30)	0	0	632 (25)
No	343 (62)	776 (71)	408 (57)	0	0	1514 (60)
Missing	96 (17)	0	88 (12)	96 (100)	86 (100)	366 (15)
Previous onabotulinumtoxin A use for migraine, n (%)[b]						
Yes	30 (5)	161 (15)	125 (18)	0	0	313 (12)
No	425 (77)	925 (85)	499 (70)	0	0	1833 (73)
Missing	96 (17)	0	88 (12)	96 (100)	86 (100)	366 (15)
Triptans/ergots use during baseline, n (%)						
Yes	292 (53)	619 (57)	365 (51)	45 (47)	39 (45)	1349 (54)
No	258 (47)	467 (43)	346 (49)	51 (53)	46 (53)	1160 (46)
Missing	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
Triptans/ergots use during baseline (days)						
n	549	1086	711	96	85	2508
Mean	3.7	5.4	5.7	3.2	5.4	5.0
SD	4.20	6.28	7.11	4.22	7.16	6.16
Median	1.5	3.0	1.0	0.0	0.0	2.0
Min, max	0, 14	0, 28	0, 28	0, 14	0, 27	0, 28
Baseline preventive migraine medication use, n (%)						
Yes	132 (24)	240 (22)	185 (26)	26 (27)	32 (37)	610 (24)
No	419 (76)	846 (78)	527 (74)	70 (73)	54 (63)	1902 (76)

表 2.7.4.1.3-6　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性：コホート 4（続き）

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Country, n (%)						
Canada	7 (1)	27 (2)	19 (3)	0	0	53 (2)
Czech Republic	19 (3)	40 (4)	24 (3)	0	0	83 (3)
Spain	2 (<1)	9 (<1)	8 (1)	0	0	19 (<1)
Finland	3 (<1)	23 (2)	17 (2)	0	0	43 (2)
Israel	7 (1)	20 (2)	8 (1)	0	0	35 (1)
Japan	36 (7)	91 (8)	54 (8)	0	0	181 (7)
Poland	10 (2)	25 (2)	12 (2)	0	0	47 (2)
Russia	14 (3)	31 (3)	21 (3)	0	0	66 (3)
USA	453 (82)	820 (76)	549 (77)	96 (100)	86 (100)	1985 (79)
Geographic region, n (%)						
North America	460 (83)	847 (78)	568 (80)	96 (100)	86 (100)	2038 (81)
Europe[c]	55 (10)	148 (14)	90 (13)	0	0	293 (12)
Japan	36 (7)	91 (8)	54 (8)	0	0	181 (7)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

[b] Previous topiramate use for migraine and previous onabotulinumtoxin A use for migraine were not collected in Studies LBR-101-021 and LBR-101-022.

[c] Europe includes Israel.

Note: Data from Study TV48125-CNS-30051 are preliminary.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 2.1.4 より作成>

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　要約

(a)　日韓試験

i)　日韓 CM 短期試験

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-1 に示した。

有害事象の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 61.7%（116/188 例），675 mg/3 ヵ月群 61.1%（116/190 例），プラセボ群 61.8%（118/191 例）であった。副作用の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%（55/188 例），675 mg/3 ヵ月群 32.1%（61/190 例），プラセボ群 28.3%（54/191 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群で 1.6%（3/188 例），675 mg/3 ヵ月群 0.5%（1/190 例），プラセボ群 0.5%（1/191 例）であった。死亡は報告されなかった。投与中止に至った有害事象は，フレマネズマブ投与群での発現はなく，プラセボ群で 1.0%（2/191 例）に発現した。

有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1-1　有害事象及び副作用の要約：日韓 CM 短期試験

	Placebo		Fremanezumab					
			675 mg/ 3 months		675/225 mg/ 1 month		Total	
Number of:	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated With IMP	191	(100.0)	190	(100.0)	188	(100.0)	378	(100.0)
Subjects With Adverse Events	131	(68.6)	131	(68.9)	123	(65.4)	254	(67.2)
Subjects With TEAEs[b]	118	(61.8)	116	(61.1)	116	(61.7)	232	(61.4)
Subjects With Potentially Drug-Related TEAEs	54	(28.3)	61	(32.1)	55	(29.3)	116	(30.7)
Subjects With Serious TEAEs	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.6)	4	(1.1)
Subjects With Serious Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Severe TEAEs	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
Subjects With Severe Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects Discontinued IMP Due to TEAEs	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects Discontinued IMP Due to Potentially Drug-Related TEAEs	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Number of:	Placebo		Fremanezumab 675 mg/ 3 months		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month		Fremanezumab Total	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Deaths	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deaths With Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Percentages are based on the number of subjects treated with IMP.

[b] Treatment-emergent adverse events are defined as the adverse events that started after trial IMP treatment. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events are counted once per MedDRA preferred term.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.1 より作成>

ii) 日韓 EM 短期試験

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-2 に示した。

有害事象の発現割合は，225 mg/1 ヵ月群 57.0%（69/121 例），675 mg/3 ヵ月群 62.7%（74/118 例），プラセボ群 65.8%（77/117 例）であった。副作用の発現割合は，225 mg/1 ヵ月群 26.4%（32/121 例），675 mg/3 ヵ月群 31.4%（37/118 例），プラセボ群 23.9%（28/117 例）であった。

重篤な有害事象の発現，死亡の報告はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，225 mg/1 ヵ月群 0.8%（1/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。

有害事象，副作用，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1-2　有害事象及び副作用の要約：日韓 EM 短期試験

Number of:	Placebo		Fremanezumab 675 mg/ 3 months		Fremanezumab 225 mg/ 1 month		Fremanezumab Total	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated With IMP	117	(100.0)	118	(100.0)	121	(100.0)	239	(100.0)
Subjects With Adverse Events	81	(69.2)	78	(66.1)	78	(64.5)	156	(65.3)
Subjects With TEAEs[b]	77	(65.8)	74	(62.7)	69	(57.0)	143	(59.8)
Subjects With Potentially Drug-Related TEAEs	28	(23.9)	37	(31.4)	32	(26.4)	69	(28.9)
Subjects With Serious TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Serious Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Severe TEAEs	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Severe Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects Discontinued IMP Due To TEAEs	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Number of:	Placebo		Fremanezumab 675 mg/ 3 months		Fremanezumab 225 mg/ 1 month		Fremanezumab Total	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Discontinued IMP Due To Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
Deaths	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deaths With Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Percentages are based on the number of subjects treated with IMP.

[b] Treatment-emergent adverse events are defined as the adverse events that started after trial IMP treatment. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events are counted once per MedDRA preferred term.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.1 より作成>

iii) 日韓長期試験

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-3 に示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 90.0%（45/50 例），副作用の発現割合はフレマネズマブ群で 34.0%（17/50 例）であった。重篤な有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4.0%（2/50 例）であり，死亡は報告されなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4.0%（2/50 例）であった。

表 2.7.4.2.1-3　　有害事象及び副作用の要約：日韓長期試験

Number of:	Fremanezumab 675 mg/ 3 months		Fremanezumab 225 mg/ 1 month		Fremanezumab Total	
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Subjects Treated With IMP	25	(100.0)	25	(100.0)	50	(100.0)
Subjects With Adverse Events	22	(88.0)	23	(92.0)	45	(90.0)
Subjects With TEAEs[b]	22	(88.0)	23	(92.0)	45	(90.0)
Subjects With Potentially Drug-Related TEAEs	6	(24.0)	11	(44.0)	17	(34.0)
Subjects With Serious TEAEs	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
Subjects With Serious Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects With Severe TEAEs	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
Subjects With Severe Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Subjects Discontinued IMP Due to TEAEs	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
Subjects Discontinued IMP Due to Potentially Drug-Related TEAEs	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
Deaths	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Deaths With Potentially Drug-Related TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

[a] Percentages are based on the number of subjects treated with IMP.

[b] Treatment-emergent adverse events are defined as the adverse events that started after trial IMP treatment. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events are counted once per MedDRA preferred term.

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1 より作成>

(b)　国際共同治験を含む海外試験

i)　コホート 1

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-4 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群 65%（1109/1702 例），プラセボ群 59%（505/861 例）であった。フレマネズマブの申請用量群での発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 61%（236/386 例），675 mg/3 ヵ月群 69%（458/667 例），675/225 mg/1 ヵ月群 68%（317/467 例）であった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群 45%（758/1702 例），プラセボ群 36%（307/861 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群 1%（21/1702 例），プラセボ群 2%（14/861 例）であり，死亡はフレマネズマブ群で 2 例報告され，プラセボ群での報告はなかった（「2.7.4.2.1.2(2) 国際共同治験を含む海外試験」参照）。投与中止に至った有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群 2%（35/1702 例），プラセボ群 2%（14/861 例）であった。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群のいずれも，プラセボ群と比較し大きく異ならなかった。フレマネズマブ群及びプラセボ群の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低く，フレマネズマブ群とプラセボ群とで大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1-4　　有害事象及び副作用の要約：コホート 1

	Number of patients (%)						
	Placebo	Fremanezumab					
	(N=861)	225 mg/ 1 month (N=386)	675 mg/ 3 months (N=667)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 AE	505 (59)	236 (61)	458 (69)	317 (68)	57 (59)	41 (48)	1109 (65)
Mild AE	290 (34)	129 (33)	264 (40)	175 (37)	31 (32)	17 (20)	616 (36)
Moderate AE	182 (21)	93 (24)	164 (25)	123 (26)	26 (27)	21 (24)	427 (25)
Severe AE	32 (4)	14 (4)	30 (4)	19 (4)	0	3 (3)	66 (4)
Missing	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
Patients with at least 1 treatment-related AE[b]	307 (36)	164 (42)	323 (48)	219 (47)	24 (25)	28 (33)	758 (45)
Mild treatment-related AE	220 (26)	111 (29)	236 (35)	154 (33)	18 (19)	14 (16)	533 (31)
Moderate treatment-related AE	75 (9)	46 (12)	70 (10)	55 (12)	6 (6)	14 (16)	191 (11)
Severe treatment-related AE	12 (1)	7 (2)	17 (3)	10 (2)	0	0	34 (2)
Patients who discontinued from a clinical study due to an AE	14 (2)	9 (2)	10 (1)	11 (2)	2 (2)	3 (3)	35 (2)
Patients with at least 1 SAE	14 (2)	5 (1)	6 (<1)	6 (1)	2 (2)	2 (2)	21 (1)
Patients with at least 1 treatment-related SAE	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg.

[b] Treatment-related adverse events are those considered related (possibly related) to the study drug according to the investigator and those with unknown relationship to the study drug.

Note: AEs summarized in this table are those events that started on or after starting study drug (ie, treatment-emergent AEs).

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 6.1.1，Summary 6.2.1，Summary 6.3.1，Summary 6.4.1，Summary 6.5.1，Summary 6.7.1，Ad Hoc Summary 1.1 より作成>

ii)　コホート 4

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1-5 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 82%（2058/2512 例）であった。フレマネズマブの申請用量群での発現割合は 225 mg/1 ヵ月群 77%（423/551 例），675 mg/3 ヵ月群 86%（936/1086 例），675/225 mg/1 ヵ月群 86%（613/712 例）であった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群で 58%（1449/2512 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 5%（129/2512 例）であり，死亡はフレマネズマブ群で 3 例報告された（「2.7.4.2.1.2(2) 国際共同治験を含む海外試験」参照）。投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4%（111/2512 例）であった。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。

表 2.7.4.2.1-5　　有害事象及び副作用の要約：コホート 4

	Number of patients (%)					
	Fremanezumab					
	225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 AE	423 (77)	936 (86)	613 (86)	57 (59)	41 (48)	2058 (82)
Mild AE	165 (30)	326 (30)	226 (32)	31 (32)	17 (20)	759 (30)
Moderate AE	210 (38)	499 (46)	308 (43)	26 (27)	21 (24)	1058 (42)
Severe AE	48 (9)	111 (10)	79 (11)	0	3 (3)	241 (10)
Patients with at least 1 treatment-related AE[b]	311 (56)	658 (61)	437 (61)	24 (25)	28 (33)	1449 (58)
Mild treatment-related AE	198 (36)	424 (39)	285 (40)	18 (19)	14 (16)	933 (37)
Moderate treatment-related AE	87 (16)	185 (17)	113 (16)	6 (6)	14 (16)	402 (16)
Severe treatmentrelated AE	26 (5)	49 (5)	39 (5)	0	0	114 (5)
Patients who discontinued from a clinical study due to an AE	27 (5)	49 (5)	30 (4)	2 (2)	3 (3)	111 (4)
Patients with at least 1 SAE	25 (5)	60 (6)	40 (6)	2 (2)	2 (2)	129 (5)
Patients with at least 1 treatment-related SAE	2 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	0	0	10 (<1)

[a] Patients received fremanezumab at 225 mg monthly with a starting dose of 675 mg. Patients who received this dose in Study TV48125-CNS-30049 and rolled over to Study TV48125-CNS-30051 are summarized under this dose for both studies.

[b] Treatment-related adverse events are those considered related (possibly related) to the study drug according to the investigator and those with unknown relationship to the study drug.

Note: AEs summarized in this table are those events that started on or after starting study drug (ie, treatment-emergent AEs).

Note: Data from Study TV48125-CNS-30051 are preliminary.

<資料番号 5.3.5.3-02：Summary 6.1.4, Summary 6.2.4, Summary 6.3.4, Summary 6.4.4, Summary 6.5.4, Summary 6.7.4, Ad Hoc Summary 1.4 より作成>

(2) 基本語別有害事象

(a) 日韓試験

i) 日韓 CM 短期試験

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-6 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.1-6 及び表 2.7.4.7.1-9 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 61.7%（116/188 例），675 mg/3 ヵ月群 61.1%（116/190 例），プラセボ群 61.8%（118/191 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は，675/225 mg/1 ヵ月群では注射部位硬結［17.6%（33/188 例）］，675 mg/3 ヵ月群では上咽頭炎［21.1%（40/190 例）］，プラセボ群では上咽頭炎［18.8%（36/191 例）］であった。

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，上咽頭炎，注射部位紅斑，注射部位疼痛，注射部位そう痒感であった。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群で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［675/225 mg/1 ヵ月群 5.3%（10/188 例），675 mg/3 ヵ月群 1.6%（3/190 例），プラセボ群 2.6%（5/191 例）］であった。

副作用の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%（55/188 例），675 mg/3 ヵ月群 32.1%（61/190 例），プラセボ群 28.3%（54/191 例）であった。発現割合が最も高かった副作用は，675/225 mg/1 ヵ月群では注射部位硬結［17.0%（32/188 例）］，675 mg/3 ヵ月群では注射部位疼痛［12.6%（24/190 例）］，プラセボ群では注射部位硬結［12.6%（24/191 例）］であった。

いずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した副作用は，注射部位硬結，注射部位紅斑，注射部位疼痛，注射部位そう痒感であった。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群で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［675/225 mg/1 ヵ月群 5.3%（10/188 例），675 mg/3 ヵ月群 1.6%（3/190 例）プラセボ群 2.6%（5/191 例）］であった。

表 2.7.4.2.1-6　　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位そう痒感	5	(2.6)	3	(1.6)	10	(5.3)	13	(3.4)
注射部位疼痛	17	(8.9)	24	(12.6)	14	(7.4)	38	(10.1)
注射部位硬結	24	(12.6)	23	(12.1)	33	(17.6)	56	(14.8)
注射部位紅斑	21	(11.0)	23	(12.1)	29	(15.4)	52	(13.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
喘息	0	(0.0)	4	(2.1)	2	(1.1)	6	(1.6)
感染症および寄生虫症								
インフルエンザ	3	(1.6)	2	(1.1)	4	(2.1)	6	(1.6)
上咽頭炎	36	(18.8)	40	(21.1)	30	(16.0)	70	(18.5)
膀胱炎	1	(0.5)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	5	(2.7)	6	(1.6)
胃腸障害								
下痢	0	(0.0)	4	(2.1)	3	(1.6)	7	(1.9)
悪心	2	(1.0)	5	(2.6)	2	(1.1)	7	(1.9)

Note: Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.7.1.1 より作成>

ii)　日韓 EM 短期試験

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-7 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.1-10 及び表 2.7.4.7.1-13 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 57.0%（69/121 例），675 mg/3 ヵ月群 62.7%（74/118 例），プラセボ群 65.8%（77/117 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は，225 mg/1 ヵ月群では注射部位紅斑［15.7%（19/121 例）］，675 mg/3 ヵ月群では注射部位疼痛［13.6%（16/118 例）］，プラセボ群では上咽頭炎［13.7%（16/117 例）］であった。

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，注射部位硬結，上咽頭炎，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。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群で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［225 mg/1 ヵ月群 9.1%（11/121 例），675 mg/3 ヵ月群 13.6%（16/118 例），プラセボ群 6.0%（7/117 例），以下同順］，注射部位そう痒感［5.8%（7/121 例），1.7%（2/118 例），0.0%（0/117 例）］，インフルエンザ［5.0%（6/121 例），1.7%（2/118 例），0.9%（1/117 例）］であった。

副作用の発現割合は，225 mg/1 ヵ月群 26.4%（32/121 例），675 mg/3 ヵ月群 31.4%（37/118 例），プラセボ群 23.9%（28/117 例）であった。発現割合が最も高かった副作用は，225 mg/1 ヵ月群では注射部位紅斑［15.7%（19/121 例）］，675 mg/3 ヵ月群では注射部位疼痛［13.6%（16/118 例）］，プラセボ群では注射部位紅斑［12.8%（15/117 例）］であった。

いずれかのフレマネズマブ投与群で 5%以上に発現した副作用は注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感であった。このうち，いずれかのフレマネズマブ投与群で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［225 mg/1 ヵ月群 8.3%（10/121 例），675 mg/3 ヵ月群 13.6%（16/118 例）プラセボ群 6.0%（7/117 例），以下同順］，注射部位そう痒感［5.8%（7/121 例），1.7%（2/118 例），0.0%（0/117 例）］であった。

表 2.7.4.2.1-7　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：日韓 EM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(1.7)	7	(5.8)	9	(3.8)
注射部位出血	1	(0.9)	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
注射部位疼痛	7	(6.0)	16	(13.6)	11	(9.1)	27	(11.3)
注射部位硬結	12	(10.3)	14	(11.9)	18	(14.9)	32	(13.4)
注射部位紅斑	15	(12.8)	14	(11.9)	19	(15.7)	33	(13.8)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
感染症および寄生虫症								
インフルエンザ	1	(0.9)	2	(1.7)	6	(5.0)	8	(3.3)
上咽頭炎	16	(13.7)	15	(12.7)	17	(14.0)	32	(13.4)
皮膚および皮下組織障害								
湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
神経系障害								
浮動性めまい	3	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
片頭痛	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	4	(3.4)	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
筋骨格系および結合組織障害								
筋骨格痛	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
胃腸障害								
上腹部痛	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
下痢	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
悪心	3	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Note: Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.7.1.1 より作成>

iii)　日韓長期試験

フレマネズマブ群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-8 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.1-14 及び表 2.7.4.7.1-15 に示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 90.0%（45/50 例）［フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 92.0%（23/25 例），675 mg/3 ヵ月群 88.0%（22/25 例）］であった。発現割合が最も高かった有害事象は，上咽頭炎 64.0%（32/50 例）であった。その他，10%以上に発現した有害事象は，注射部位紅斑，注射部位硬結であった。

副作用の発現割合はフレマネズマブ群で 34.0%（17/50 例）［225 mg/1 ヵ月群 44.0%（11/25 例），675 mg/3 ヵ月群 24.0%（6/25 例）］であった。発現割合が最も高かった副作用は注射部位紅斑 24.0%（12/50 例）であった。その他，10%以上に発現した副作用は，注射部位硬結のみであった。

表 2.7.4.2.1-8　　フレマネズマブ群で 5%以上の被験者に発現した有害事象：日韓長期試験

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位そう痒感	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
注射部位硬結	2	(8.0)	3	(12.0)	5	(10.0)
注射部位紅斑	5	(20.0)	7	(28.0)	12	(24.0)
注射部位疼痛	3	(12.0)	1	(4.0)	4	(8.0)
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
胃腸炎	1	(4.0)	3	(12.0)	4	(8.0)
口腔ヘルペス	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
上咽頭炎	14	(56.0)	18	(72.0)	32	(64.0)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
生殖系および乳房障害						
月経困難症	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)

Note: Adverse events are coded in MedDRA 22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.7.1 より作成>

iv)　日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-9 に，すべての有害事

象及び副作用を表 2.7.4.7.1-16 及び表 2.7.4.7.1-17 に示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 92.9%（210/226 例）であった［フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 93.7%（104/111 例），675 mg/3 ヵ月群 92.2%（106/115 例）］。発現割合が最も高かった有害事象は，上咽頭炎 55.8%（126/226 例）であった。その他，5%以上に発現した有害事象は，注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感，インフルエンザ，胃腸炎，背部痛，齲歯，気管支炎であった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群で 38.9%（88/226 例）であった［225 mg/1 ヵ月群 45.0%（50/111 例），675 mg/3 ヵ月群 33.0%（38/115 例）］。発現割合が最も高かった副作用は，注射部位紅斑［21.7%（49/226 例）］であった。その他，5%以上に発現した副作用は，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感であった。

表 2.7.4.2.1-9　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：日本人長期投与

	Adverse Events					
	675 mg/3 months		225 mg/1 month		Total	
MedDRA SOC	(N=115)		(N=111)		(N=226)	
MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
耳および迷路障害	2	1.7	5	4.5	7	3.1
感音性難聴	0	0.0	3	2.7	3	1.3
耳鳴	2	1.7	3	2.7	5	2.2
眼障害	6	5.2	0	0.0	6	2.7
白内障	3	2.6	0	0.0	3	1.3
アレルギー性結膜炎	3	2.6	0	0.0	3	1.3
胃腸障害	31	27.0	21	18.9	52	23.0
腹部不快感	3	2.6	6	5.4	9	4.0
上腹部痛	11	9.6	0	0.0	11	4.9
慢性胃炎	3	2.6	0	0.0	3	1.3
便秘	4	3.5	3	2.7	7	3.1
齲歯	7	6.1	5	4.5	12	5.3
下痢	1	0.9	3	2.7	4	1.8
胃炎	1	0.9	4	3.6	5	2.2
胃食道逆流性疾患	3	2.6	1	0.9	4	1.8
口内炎	2	1.7	4	3.6	6	2.7
歯痛	3	2.6	0	0.0	3	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	35	30.4	48	43.2	83	36.7
注射部位紅斑	19	16.5	31	27.9	50	22.1
注射部位出血	2	1.7	4	3.6	6	2.7
注射部位硬結	12	10.4	23	20.7	35	15.5
注射部位疼痛	13	11.3	16	14.4	29	12.8
注射部位そう痒感	9	7.8	12	10.8	21	9.3
注射部位腫脹	1	0.9	9	8.1	10	4.4
免疫系障害	7	6.1	1	0.9	8	3.5
季節性アレルギー	7	6.1	1	0.9	8	3.5

表 2.7.4.2.1-9　　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：日本人長期投与（続き）

MedDRA SOC MedDRA PT	Adverse Events 675 mg/3 months (N=115) n	 %	 225 mg/1 month (N=111) n	 %	 Total (N=226) n	 %
感染症および寄生虫症	70	60.9	80	72.1	150	66.4
気管支炎	7	6.1	5	4.5	12	5.3
結膜炎	4	3.5	4	3.6	8	3.5
膀胱炎	5	4.3	4	3.6	9	4.0
胃腸炎	8	7.0	8	7.2	16	7.1
インフルエンザ	11	9.6	6	5.4	17	7.5
上咽頭炎	58	50.4	68	61.3	126	55.8
口腔ヘルペス	3	2.6	1	0.9	4	1.8
咽頭炎	5	4.3	3	2.7	8	3.5
副鼻腔炎	1	0.9	3	2.7	4	1.8
扁桃炎	1	0.9	6	5.4	7	3.1
傷害、中毒および処置合併症	5	4.3	3	2.7	8	3.5
挫傷	4	3.5	1	0.9	5	2.2
靭帯捻挫	1	0.9	3	2.7	4	1.8
筋骨格系および結合組織障害	19	16.5	8	7.2	27	11.9
関節痛	5	4.3	1	0.9	6	2.7
背部痛	8	7.0	5	4.5	13	5.8
筋骨格硬直	4	3.5	0	0.0	4	1.8
頚部痛	3	2.6	2	1.8	5	2.2
神経系障害	11	9.6	11	9.9	22	9.7
頚腕症候群	4	3.5	2	1.8	6	2.7
浮動性めまい	4	3.5	4	3.6	8	3.5
感覚鈍麻	4	3.5	5	4.5	9	4.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3.5	3	2.7	7	3.1
喘息	4	3.5	3	2.7	7	3.1
皮膚および皮下組織障害	8	7.0	4	3.6	12	5.3
湿疹	5	4.3	3	2.7	8	3.5
蕁麻疹	3	2.6	1	0.9	4	1.8
血管障害	4	3.5	1	0.9	5	2.2
高血圧	4	3.5	1	0.9	5	2.2

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by alphabetical order in system organ class.

<資料番号 5.3.5.3-05：Table 8-3>

(b)　国際共同治験を含む海外試験

i)　コホート 1

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-10 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.2-2 及び表 2.7.4.7.2-3 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群 65%（1109/1702 例），プラセボ群 59%（505/861 例）であった。フレマネズマブの申請用量群での発現割合は 225 mg/1 ヵ月群 61%（236/386 例），675 mg/3 ヵ月群 69%（458/667 例），675/225 mg/1 ヵ月群 68%（317/467 例）であった。

発現割合が最も高かった有害事象は，フレマネズマブ群，プラセボ群ともに注射部位疼痛［フレマネズマブ群 24%（413/1702 例），プラセボ群 22%（189/861 例）］であった。

その他，フレマネズマブ群で 5%以上に発現した有害事象は，注射部位硬結［フレマネズマブ群 17%（292/1702 例），プラセボ群 13%（113/861 例）］，注射部位紅斑［フレマネズマブ群 16%（273/1702 例），プラセボ群 12%（104/861 例）］であった。

注射部位紅斑及び注射部位硬結の発現割合は，プラセボ群と比較し，フレマネズマブ群でやや高かった。その他の有害事象の発現割合は，プラセボ群，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群 45%（758/1702 例），プラセボ群 36%（307/861 例）であった。フレマネズマブの申請用量群での発現割合は 225 mg/1 ヵ月群 42%（164/386 例），675 mg/3 ヵ月群 48%（323/667 例），675/225 mg/1 ヵ月群 47%（219/467 例）であった。発現割合が最も高かった副作用は，フレマネズマブ群，プラセボ群ともに注射部位疼痛［フレマネズマブ群 23%（390/1702 例），プラセボ群 21%（182/861 例）］であった。

その他，フレマネズマブ群で 5%以上に発現した副作用は，注射部位硬結［フレマネズマブ群 17%（290/1702 例），プラセボ群 13%（112/861 例）］，注射部位紅斑［フレマネズマブ群 16%（269/1702 例），プラセボ群 12%（100/861 例）］であった。

表 2.7.4.2.1-10　　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：コホート 1

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	505 (59)	236 (61)	458 (69)	317 (68)	57 (59)	41 (48)	1109 (65)
心臓障害							
頻脈	3 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
胃腸障害							
歯痛	2 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	8 (<1)
便秘	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (2)	7 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態							
注射部位疼痛	189 (22)	96 (25)	200 (30)	105 (22)	4 (4)	8 (9)	413 (24)
注射部位硬結	113 (13)	71 (18)	131 (20)	90 (19)	0	0	292 (17)
注射部位紅斑	104 (12)	55 (14)	135 (20)	76 (16)	4 (4)	3 (3)	273 (16)
注射部位そう痒感	2 (<1)	4 (1)	10 (1)	12 (3)	2 (2)	2 (2)	30 (2)
注射部位出血	16 (2)	4 (1)	16 (2)	8 (2)	0	0	28 (2)
疲労	10 (1)	4 (1)	9 (1)	4 (<1)	3 (3)	1 (1)	21 (1)
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (2)	4 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
感染症および寄生虫症							
上気道感染	35 (4)	20 (5)	29 (4)	17 (4)	2 (2)	0	68 (4)
上咽頭炎	35 (4)	13 (3)	30 (4)	16 (3)	2 (2)	1 (1)	62 (4)
尿路感染	15 (2)	7 (2)	14 (2)	9 (2)	3 (3)	2 (2)	35 (2)
副鼻腔炎	22 (3)	4 (1)	12 (2)	8 (2)	5 (5)	0	29 (2)
気管支炎	6 (<1)	10 (3)	9 (1)	6 (1)	1 (1)	0	26 (2)
歯膿瘍	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	5 (<1)
傷害、中毒および処置合併症							
靭帯捻挫	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (1)	0	2 (2)	12 (<1)

表 2.7.4.2.1-10　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：コホート 1（続き）

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査							
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1)	5 (1)	8 (1)	3 (<1)	0	2 (2)	18 (1)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	12 (1)	4 (1)	11 (2)	8 (2)	3 (3)	3 (3)	29 (2)
関節痛	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	11 (<1)
頚部痛	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (1)	2 (2)	10 (<1)
四肢痛	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)	1 (1)	10 (<1)
神経系障害							
浮動性めまい	9 (1)	4 (1)	9 (1)	12 (3)	5 (5)	1 (1)	31 (2)
頭痛	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	4 (5)	13 (<1)
振戦	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
精神障害							
うつ病	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	9 (<1)
血管障害							
高血圧	4 (<1)	0	6 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	11 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 17-1>

ii)　コホート 4

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1-11 に，すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7.2-4 及び表 2.7.4.7.2-5 に示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 82%（2058/2512 例）であり，フレマネズマブの申請用量群での発現割合は 225 mg/1 ヵ月群 77%（423/551 例），675 mg/3 ヵ月群 86%（936/1086 例），675/225 mg/1 ヵ月群 86%（613/712 例）であった。発現割合が最も高かった有害事象は，注射部位疼痛 32%（811/2512 例）であった。その他，5%以上に発現した有害事象は，注射部位硬結 31%（768/2512 例），注射部位紅斑 27%（666/2512 例），上気道感染 12%（299/2512 例），上咽頭炎 10%（253/2512 例），注射部位出血 6%（156/2512 例），尿路感染 6%（144/2512 例），注射部位そう痒感 6%（140/2512 例），副鼻腔炎 5%（132/2512 例）であった。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ群で 58%（1449/2512 例）であり，フレマネズマブの申請用量群での発現割合は 225 mg/1 ヵ月群 56%（311/551 例），675 mg/3 ヵ月群 61%（658/1086 例），675/225 mg/1 ヵ月群 61%（437/712 例）であった。発現割合が最も高かった副作用は，注射部位疼痛 31%（777/2512 例）であった。その他，5%以上に発現した副作用は，注射部位硬結 30%（760/2512 例），注射部位紅斑 26%（652/2512 例），注射部位出血 6%（151/2512 例），注射部位そう痒感 6%（140/2512 例）であった。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 85%（1612/1888 例）であり，発現割合が最も高かった有害事象は，注射部位硬結 33%（619/1888 例）であった。副作用の発現割合は，フレマネズマブ群で 56%（1063/1888 例）であり，発現割合が最も高かった副作用は，注射部位硬結 32%（612/1888 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.2. Adverse Events」参照）。

国際共同長期試験の最終試験成績で認められた有害事象及び副作用は，国際共同治験を含む海外試験のコホート 4 で認められた有害事象と大きく傾向が異なるものではなく，新たな安全性の懸念は確認されなかった。

表 2.7.4.2.1-11　　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：コホート 4

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	423 (77)	936 (86)	613 (86)	57 (59)	41 (48)	2058 (82)
心臓障害						
頻脈	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	6 (<1)
胃腸障害						
悪心	21 (4)	30 (3)	19 (3)	0	1 (1)	71 (3)
下痢	10 (2)	26 (2)	20 (3)	1 (1)	0	57 (2)
歯痛	2 (<1)	14 (1)	9 (1)	2 (2)	1 (1)	28 (1)
便秘	4 (<1)	13 (1)	8 (1)	0	2 (2)	27 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位疼痛	175 (32)	391 (36)	236 (33)	4 (4)	8 (9)	811 (32)
注射部位硬結	179 (32)	351 (32)	238 (33)	0	0	768 (31)
注射部位紅斑	141 (26)	306 (28)	213 (30)	4 (4)	3 (3)	666 (27)
注射部位出血	31 (6)	73 (7)	52 (7)	0	0	156 (6)
注射部位そう痒感	38 (7)	50 (5)	48 (7)	2 (2)	2 (2)	140 (6)
疲労	15 (3)	25 (2)	11 (2)	3 (3)	1 (1)	55 (2)
注射部位浮腫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	7 (<1)
注射部位血腫	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	5 (<1)
注射部位反応	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	62 (11)	156 (14)	79 (11)	2 (2)	0	299 (12)
上咽頭炎	61 (11)	121 (11)	68 (10)	2 (2)	1 (1)	253 (10)
尿路感染	30 (5)	73 (7)	36 (5)	3 (3)	2 (2)	144 (6)
副鼻腔炎	19 (3)	64 (6)	45 (6)	5 (5)	0	132 (5)
気管支炎	22 (4)	47 (4)	30 (4)	1 (1)	0	100 (4)
インフルエンザ	15 (3)	40 (4)	35 (5)	1 (1)	1 (1)	92 (4)
胃腸炎	10 (2)	27 (2)	15 (2)	0	0	52 (2)
レンサ球菌性咽頭炎	10 (2)	23 (2)	15 (2)	0	0	48 (2)
歯膿瘍	4 (<1)	9 (<1)	7 (<1)	0	2 (2)	22 (<1)

表 2.7.4.2.1-11　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
傷害、中毒および処置合併症						
靱帯捻挫	9 (2)	18 (2)	16 (2)	0	2 (2)	45 (2)
処置による疼痛	7 (1)	20 (2)	17 (2)	0	0	44 (2)
臨床検査						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1)	27 (2)	17 (2)	0	2 (2)	54 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2)	20 (2)	17 (2)	0	0	50 (2)
体重増加	10 (2)	20 (2)	15 (2)	0	1 (1)	46 (2)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	17 (3)	41 (4)	27 (4)	3 (3)	3 (3)	91 (4)
関節痛	13 (2)	22 (2)	17 (2)	2 (2)	1 (1)	55 (2)
頚部痛	5 (<1)	20 (2)	11 (2)	1 (1)	2 (2)	39 (2)
四肢痛	8 (1)	15 (1)	7 (<1)	3 (3)	1 (1)	34 (1)
筋痙縮	0	6 (<1)	17 (2)	0	0	23 (<1)
神経系障害						
片頭痛	5 (<1)	34 (3)	19 (3)	1 (1)	0	59 (2)
浮動性めまい	7 (1)	24 (2)	21 (3)	5 (5)	1 (1)	58 (2)
頭痛	5 (<1)	12 (1)	7 (<1)	1 (1)	4 (5)	29 (1)
振戦	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	9 (<1)
精神障害						
不眠症	9 (2)	30 (3)	20 (3)	1 (1)	1 (1)	61 (2)
不安	11 (2)	25 (2)	11 (2)	0	0	47 (2)
うつ病	7 (1)	14 (1)	8 (1)	0	2 (2)	31 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	7 (1)	25 (2)	9 (1)	0	0	41 (2)
血管障害						
高血圧	8 (1)	30 (3)	12 (2)	2 (2)	1 (1)	53 (2)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 17-2>

(3) 有害事象の重症度

(a) 日韓試験

i) 日韓 CM 短期試験

重症度別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群では軽度 47.3%（89/188 例），中等度 13.8%（26/188 例），高度 0.5%（1/188 例），675 mg/3 ヵ月群では軽度 48.9%（93/190 例），中等度 12.1%（23/190 例），高度 0.0%（0/190 例），プラセボ群では軽度 52.9%（101/191 例），中等度 8.4%（16/191 例），高度 0.5%（1/191 例）であった。いずれの投与群でも，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

フレマネズマブ各投与群で発現した高度な有害事象は，675/225 mg/1 ヵ月群の片頭痛 1 例のみであった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1.1 参照）。

ii) 日韓 EM 短期試験

重症度別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群では軽度 47.9%（58/121 例），中等度 9.1%（11/121 例），高度 0.0%（0/121 例），675 mg/3 ヵ月群では軽度 55.9%（66/118 例），中等度 6.8%（8/118 例），高度 0.0%（0/118 例），プラセボ群では軽度 55.6%（65/117 例），中等度 9.4%（11/117 例），高度 0.9%（1/117 例）であった。いずれの投与群でも，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

フレマネズマブ各投与群では高度な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.3.1.1 参照）。

iii) 日韓長期試験

フレマネズマブ群での重症度別有害事象の発現割合は，軽度 66.0%（33/50 例），中等度 22.0%（11/50 例），高度 2.0%（1/50 例）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

フレマネズマブ群で発現した高度な有害事象は，くも膜下出血 1 例のみであった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

(b) 国際共同治験を含む海外試験

i) コホート 1

重症度別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群では軽度 36%（616/1702 例），中等度 25%（427/1702 例），高度 4%（66/1702 例）であり，プラセボ群では軽度 34%（290/861 例），中等度 21%（182/861 例），高度 4%（32/861 例）であった。いずれの投与群でも，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

発現割合が最も高かった高度な有害事象は，注射部位疼痛［フレマネズマブ群 2%（28/1702 例），プラセボ群 1%（10/861 例）］であり，その他の高度な有害事象の発現割合はフレマネズマブ群，プラセボ群ともに 1%未満であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

ii) コホート 4

フレマネズマブ群での重症度別有害事象の発現割合は，軽度 30%（759/2512 例），中等度 42%（1058/2512 例），高度 10%（241/2512 例）であり，有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

フレマネズマブ群で発現割合が最も高かった高度な有害事象は，注射部位疼痛 4%（91/2512 例）であり，その他の高度な有害事象の発現割合は 1%未満であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

(4) 有害事象の発現時期

(a) 日韓試験

i) 日韓 CM 短期試験

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であった。また，治験薬投与後 24 時間以内にアナフィラキシーの事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 3-1 参照）。

初回発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも初回投与後 1～28 日に最も高く，その後低下した。

フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群での各時期の有害事象の発現割合は，1～28 日に 38.8%（73/188 例）であり，29 日以降 0.7%～16.6%で推移した。675 mg/3 ヵ月群での各時期の有害事象の発現割合は，1～28 日に 38.4%（73/190 例）であり，29 日以降は 2.2%～16.0%で推移した。

675/225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群で，1～28 日に発現割合が 5%以上であった有害事象は，注射部位硬結［675/225 mg/1 ヵ月 11.2%（21/188 例），675 mg/3 ヵ月群 10.5%（20/190 例），プラセボ群 9.4%（18/191 例），以下同順］，注射部位紅斑［9.0%（17/188 例），9.5%（18/190 例），7.9%（15/191 例）］，注射部位疼痛［6.4%（12/188 例），11.1%（21/190 例），7.9%（15/191 例）］，上咽頭炎［5.3%（10/188 例），7.9%（15/190 例），9.4%（18/191 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 4-1 参照）。

曝露期間の増加に伴い発現割合が高くなる事象は認められなかった。

ii) 日韓 EM 短期試験

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であった。また，治験薬投与後 24 時間以内にアナフィラキシーの事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 3-2 参照）。

初回発現時期別の有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも初回投与後 1～28 日に最も高く，その後低下した。

フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群での各時期の有害事象の発現割合は，1～28 日に 33.9%（41/121 例）であり，29 日以降は 1.1%～13.2%で推移した。675 mg/3 ヵ月群での各時期の有害事象の発現割合は，1～28 日に 46.6%（55/118 例）であり，29 日以降は 2.5%～8.6%で推移

した。

225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群で，1～28 日に発現割合が 5%以上であった有害事象は，注射部位硬結［225 mg/1 ヵ月 9.1%（11/121 例），675 mg/3 ヵ月群 11.0%（13/118 例），プラセボ群 7.7%（9/117 例），以下同順］，注射部位紅斑［6.6%（8/121 例），9.3%（11/118 例），12.0%（14/117 例）］，注射部位疼痛［5.8%（7/121 例），11.9%（14/118 例），4.3%（5/117 例）］，上咽頭炎［5.8%（7/121 例），7.6%（9/118 例），4.3%（5/117 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 4-2 参照）。

曝露期間の増加に伴い，225 mg/1 ヵ月群の注射部位そう痒感の発現割合が高くなったが［1～28 日 0.0%（0/121 例），29～56 日 2.5%（3/121 例），57～84 日 3.3%（4/120 例），85 日以降 0.0%（0/94 例）］，発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.4 参照）。その他，曝露期間の増加に伴い発現割合が高くなる事象は認められなかった。

iii) 日韓長期試験

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であった。また，治験薬投与後 24 時間以内にアナフィラキシーの事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 3-3 参照）。

初回発現時期別の有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で初回投与後 1～84 日に最も高く，その後低下した。

各時期の有害事象の発現割合は，1～84 日に 62.0%（31/50 例），85 日以降は 3.0%～14.0%で推移した。

1～84 日に発現割合が 5%以上であった有害事象は，注射部位紅斑，上咽頭炎が各 16.0%（8/50 例），注射部位疼痛 6.0%（3/50 例）であった。

また，初回投与後 365 日以降に発現し，かつ治験薬の曝露期間中に発現がなかった事象のうち 5%以上に認められた事象は，膀胱炎 6.1%（2/33 例）のみであった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 4-3 参照）。当該事象はいずれも非重篤，重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判定された（表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.7.1-15，資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

曝露期間の増加に伴い，発現割合が高くなる事象は認められなかった。

iv) 日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

初回発現時期別の有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で初回投与後 1～84 日に最も高く，その後低下した。

各時期の有害事象の発現割合は，1～84 日に 60.2%（136/226 例），85 日以降は 2.1%～16.1%で推移した。

1～84 日に発現割合が 5%以上であった有害事象は，上咽頭炎 15.9%（36/226 例），注射部位紅斑 10.2%（23/226 例），注射部位疼痛 9.3%（21/226 例），注射部位硬結 5.3%（12/226 例）であった。

また，初回投与後 365 日以降に発現し，かつ治験薬の曝露期間中に発現がなかった事象のうち 5%以上に認められた事象はなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 4-4 参照）。

曝露期間の増加に伴い，発現割合が高くなる事象は認められなかった。

(b)　国際共同治験を含む海外試験

i)　コホート 1

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であった。また，治験薬投与後 24 時間以内にアナフィラキシーの事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 20-1 参照）。

月ごと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ず，いずれの投与群でも初回投与後 0～1 ヵ月未満が最も高かった（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 6.10.1 参照）。

フレマネズマブ群で，0～1 ヵ月未満に発現割合が 5%以上であった有害事象は，注射部位疼痛［フレマネズマブ群 20%（339/1702 例），プラセボ群 18%（153/861 例），以下同順］，注射部位硬結［13%（224/1702 例），10%（85/861 例）］，注射部位紅斑［13%（219/1702 例），9%（79/861 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 19-1 参照）。

有害事象の発現割合は時間経過とともに低下が認められた。

ii)　コホート 4

治験薬投与後 24 時間以内に発現した有害事象は，大部分が注射部位に関連する事象であった。また，治験薬投与後 24 時間以内にアナフィラキシーの事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 20-2 参照）。

月ごとの有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で初回投与後 0～1 ヵ月未満が 48%，1～2 ヵ月未満が 33%，2～3 ヵ月未満が 29%，3～6 ヵ月未満が 45%，6～12 ヵ月未満が 49%，12 ヵ月以上が 25%であり，有害事象の発現に時間依存的な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 6.10.4 参照）。

フレマネズマブ群で，6～12 ヵ月未満に発現割合が 5%以上であった有害事象は，注射部位硬結 22%（383/1734 例），注射部位疼痛 21%（360/1734 例），注射部位紅斑 15%（267/1734 例），上気道感染 7%（114/1734 例），上咽頭炎 6%（107/1734 例）であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 19-2 参照）。

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　日韓試験

日韓 CM 短期試験（406-102-00001），日韓 EM 短期試験（406-102-00002），日韓長期試験（406-102-00003）の死亡例一覧表を表 2.7.4.2.1-12，表 2.7.4.2.1-13 及び表 2.7.4.2.1-14 に示した。

いずれの試験でも死亡の報告はなかった。

表 2.7.4.2.1-12　死亡例一覧：日韓 CM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)
<資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.3 より作成>

表 2.7.4.2.1-13　死亡例一覧：日韓 EM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)
<資料番号 5.3.5.1-02：CT-9.3，CT-14.9.3 より作成>

表 2.7.4.2.1-14　死亡例一覧：日韓長期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)
<資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.3 より作成>

(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死亡例一覧を表 2.7.4.2.1-15 に示した。

コホート 1 での死亡はフレマネズマブ群で 2 例報告され，プラセボ群での報告はなかった。いずれも治験薬との関連性はないと判定された。詳細は以下に示した。

国際共同 CM 短期試験のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群で死亡した 1 例は，5[redacted] 歳の白人女性であった。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。治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 2.1 参照）。

国際共同 EM 短期試験のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群で死亡した 1 例は，2[redacted] 歳の白人女性であった。Day 110 に死亡が確認され，死亡に至った有害事象は「死亡」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。治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 2.1，「4.1.7. Deaths」参照）。

コホート 4 では上記以外に死亡に至った有害事象が 1 例報告された。

国際共同長期試験のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群で死亡した 1 例は，4[redacted] 歳の黒人又はアフリカ系米国人男性であった。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。治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 2.1，「4.1.7. Deaths」参照）。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，上記以外の死亡に至った有害事象の報告はなかった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.3. Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events」参照）。

表 2.7.4.2.1-15　死亡例一覧：国際共同治験を含む海外試験

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /022 /Placebo		20[redacted]/603		CVA	脳血管発作	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
		20[redacted]/603		BRAIN ANEURYSM	頭蓋内動脈瘤	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675 mg/3 months		20[redacted]/ 69		COPD	慢性閉塞性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /675 mg/3 months	20[redacted]/ 110	20[redacted]/ 110		UKNOWN DEATH	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO

Notes: Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study TV48125-CNS-30049 and rolled over to study TV48125-CNS-30051 are listed under this dose for both studies.　^Day relative to the start of treatment.　Adverse events coded using MedDRA 18.1.

<資料番号 5.3.5.3-02：Listing 6.6 より作成>

(3) 臨床薬理試験

臨床薬理試験で死亡の報告はなかった（2.7.6.1.1，2.7.6.2.1～2.7.6.2.6 参照）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 日韓試験

(a) 日韓 CM 短期試験

重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-16 及び表 2.7.4.2.1-17，重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7.1-18 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 1.6%（3/188 例），675 mg/3 ヵ月群 0.5%（1/190 例），プラセボ群 0.5%（1/191 例）であった。

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 1 例，プラセボ群で乳癌 1 例であった。

投与中止に至った事象はなく，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判定された。転帰は乳癌を除き，いずれも回復又は軽快が確認された。

重篤な有害事象の発現時期は，675/225 mg/1 ヵ月群の喘息が Day 22，腸出血が Day 40，脳挫傷が Day 50，675 mg/3 ヵ月群のインフルエンザが Day 5，プラセボ群の乳癌が Day 63 であった。

675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群での重篤な有害事象の発現割合は，いずれもプラセボ群と比較し，大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1-16　重篤な有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.6)	4	(1.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
脳挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳癌	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were

counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5.1.1 より作成>

表 2.7.4.2.1-17　重篤な副作用：日韓 CM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5.2.1 より作成>

(b)　日韓 EM 短期試験

重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-18 及び表 2.7.4.2.1-19，重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7.1-19 に示した。

重篤な有害事象は認められなかった。

なお，治験中断前の被験者でも追加の安全性確認のための追跡調査期間も含め，重篤な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-14.8.5.1.1 参照）。

表 2.7.4.2.1-18　重篤な有害事象：日韓 EM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.5.1.1 より作成>

表 2.7.4.2.1-19　重篤な副作用：日韓 EM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.5.2.1 より作成>

(c)　日韓長期試験

重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-20 及び表 2.7.4.2.1-21，重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7.1-20 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 4.0%（2/50 例）であった。

重篤な有害事象は，裂孔原性網膜剥離，くも膜下出血が各 1 例であった。

くも膜下出血は投与中止に至った事象であった。いずれの事象も治験薬との関連性はないと判定された。転帰は，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。重篤な有害事象の発現時期は，裂孔原性網膜剥離が Day 267，くも膜下出血が Day 232 であった。

なお，免疫原性評価のみを目的とした継続例のうち，日韓短期試験でフレマネズマブを投与された被験者で認められ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 例であり，いずれも日韓長期試験へ移行した後に発現した。治験薬との関連性は，自己免疫性肝炎はある，その他の事象はないと判定された。また，浸潤性乳

管癌を除きいずれの事象も回復又は軽快が確認された［資料番号 5.3.5.2-01，16.2.7（AE-4）参照］。

表 2.7.4.2.1-20　　重篤な有害事象：日韓長期試験

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
眼障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
裂孔原性網膜剥離	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
神経系障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
くも膜下出血	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the total group. Adverse events are coded in MedDRA 22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.5.1 より作成>

表 2.7.4.2.1-21　　重篤な副作用：日韓長期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.5.2 より作成>

(d)　日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1-22 に，重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7.1-21 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 5.8%（13/226 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。重篤な有害事象のうち投与中止に至った事象は，くも膜下出血（「2.7.4.2.1.3(1)(c) 日韓長期試験」に示した被験者と同一被験者）のみであった。治験薬との関連性は肺腫瘤の 1 例を除き，いずれもないと判定された。転帰は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。

重篤な有害事象の初回投与後の発現時期に傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-22　　重篤な有害事象：日本人長期投与

MedDRA SOC MedDRA PT	Adverse Events 675 mg/3 months (N=115) n	 %	 225 mg/1 month (N=111) n	 %	 Total (N=226) n	 %
Total	7	6.1	6	5.4	13	5.8
耳および迷路障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
突発性難聴	1	0.9	0	0.0	1	0.4
眼障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
裂孔原性網膜剥離	1	0.9	0	0.0	1	0.4
感染症および寄生虫症	1	0.9	1	0.9	2	0.9
虫垂炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
憩室炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
感染性腸炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	2	1.8	2	0.9
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
変形性関節症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
神経系障害	2	1.7	2	1.8	4	1.8
群発頭痛	0	0.0	1	0.9	1	0.4
感覚鈍麻	1	0.9	0	0.0	1	0.4
片頭痛	0	0.0	1	0.9	1	0.4
くも膜下出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
腎および尿路障害	0	0.0	1	0.9	1	0.4
尿路結石	0	0.0	1	0.9	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.7	0	0.0	2	0.9
喉頭浮腫	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肺腫瘤	1	0.9	0	0.0	1	0.4

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within System Organ Class for the Total group.

<資料番号 5.3.5.3-05：Table 8-6>

(2)　国際共同治験を含む海外試験

重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.7.2-6 に示した。また，国際共同長期試験の最終試験成績で認められた重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.7.2-7 に示した。

(a)　コホート 1

コホート 1 で発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-23 及び表 2.7.4.2.1-24 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群 1%（21/1702 例），プラセボ群 2%（14/861 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，肺炎 1%未満（2/1702 例）のみであった。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675　mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

表 2.7.4.2.1-23　　重篤な有害事象：コホート 1

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	14 (2)	5 (1)	6 (<1)	6 (1)	2 (2)	2 (2)	21 (1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
複視	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
腸出血	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
死亡	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
肺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
虫垂炎	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
転倒	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腓骨骨折	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
橈骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
交通事故	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腱損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尺骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
手首関節骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
事故	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1-23　重篤な有害事象：コホート 1（続き）

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
背部痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
悪性黒子	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (1)	0	3 (<1)
全身性強直性間代性発作	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
片頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
振戦	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
片頭痛発作重積	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
自然流産	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
うつ病	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
自殺念慮	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
腎および尿路障害	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿路結石	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎結石症	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
月経過多	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
喘息	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2.1-23　　重篤な有害事象：コホート 1（続き）

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧切迫症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 15-1>

表 2.7.4.2.1-24　　重篤な副作用：コホート 1

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
複視	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
悪性黒子	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 30-1>

(b)　コホート 4

コホート 4 で発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1-25 及び表 2.7.4.2.1-26 に示した。

重篤な有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 5%（129/2512 例）であり，3 例以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎，基底細胞癌，片頭痛，及び片頭痛発作重積が各 1%未満（4/2512 例），虫垂炎，変形性関節症，悪性黒色腫，脳血管発作，及び自殺念慮が各 1%未満（3/2512 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675　mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，重篤な有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 6%（115/1888 例），3 例以上に発現した重篤な有害事象は，基底細胞癌，及び片頭痛発作重積が各 4 例，変形性関節症，悪性黒色腫，脳血管発作，片頭痛，及び網膜裂孔が各 3 例であり，国際共同治験を含む海外試験のコホート 4 で認められた結果と大きく異なることはなく，新たな安全性の懸念は確認されなかった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.3. Deaths, Other Serious Adverse Events, and Other Significant Adverse Events」参照）。

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	25 (5)	60 (6)	40 (6)	2 (2)	2 (2)	129 (5)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
貧血	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
心房細動	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
洞性頻脈	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
先天性嚢胞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
先天性嚢胞性肝疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
遺伝性ヘモクロマトーシス	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
突発性難聴	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
眼障害	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
網膜剥離	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
網膜裂孔	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
黄斑変性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	8 (<1)
腹痛	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
回腸狭窄	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
バレット食道	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
胃潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
痔出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過敏性腸症候群	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
小腸閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC	225 mg/1 month (N=551)	675 mg/3 months (N=1086)	675/225 mg/1 month (N=712)	675 mg/1 month (N=96)	900 mg/1 month (N=86)	Total (N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
胸痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
死亡	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
多臓器機能不全症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
胆石症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0	0	14 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
虫垂炎	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
尿路感染	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腹部膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
憩室炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染性腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腹膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
錐体尖炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
処置後感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
転倒	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
処置後出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
腹部創離開	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
腓骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
企図的過量投与	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨盤骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
処置による疼痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
橈骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
交通事故	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腱損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尺骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
手首関節骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アンモニア増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
脱水	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
低血糖	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	0	0	12 (<1)
変形性関節症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
背部痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
線維筋痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
関節周囲炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
変形性脊椎症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
脊椎痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
脊柱管狭窄症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
滑液嚢腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	14 (1)	5 (<1)	0	0	20 (<1)
基底細胞癌	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
悪性黒色腫	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
乳房の良性新生物	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳癌第3期	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮内膜癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ハイグレードB細胞性バーキット様リンパ腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳管内増殖性病変	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
髄膜腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
葉状腫瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
下垂体腫瘍	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前立腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
神経系障害	10 (2)	8 (<1)	6 (<1)	1 (1)	0	25 (<1)
片頭痛	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	4 (<1)
片頭痛発作重積	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
脳血管発作	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
手根管症候群	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
中枢神経系病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
群発頭痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
感覚鈍麻	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
重症筋無力症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経圧迫	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
パーキンソン病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
パーキンソニズム	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経周囲嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
一過性全健忘	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
振戦	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
自然流産	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎児死亡	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
早産児	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
精神障害	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	7 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
自殺企図	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
不安	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
うつ病	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
尿路結石	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿閉	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	0	8 (<1)
卵巣嚢胞破裂	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
子宮内膜症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
出血性卵巣嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
月経過多	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
卵巣腫瘤	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮出血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
急性呼吸不全	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
喘息	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
気管支痙攣	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
喉頭浮腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺硬化	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
気胸	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肺塞栓症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外科および内科処置	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
卵管卵巣摘除	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.2.1-25　　重篤な有害事象：コホート 4（続き）

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
血管障害	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0	7 (<1)
深部静脈血栓症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高血圧	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
高血圧クリーゼ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧切迫症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血液量減少性ショック	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢静脈血栓症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 15-2>

表 2.7.4.2.1-26　　重篤な副作用：コホート 4

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	2 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	0	0	10 (<1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肺炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脱水	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
線維筋痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (<1)
片頭痛発作重積	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
中枢神経系病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
一過性全健忘	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
精神障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
自殺念慮	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

<資料番号 5.3.5.3-03：Table 30-2>

(3) 臨床薬理試験

カプサイシンフレア反応に対する急性作用検討試験（B0141006）で重篤な有害事象である高度な大動脈瘤が 1 例報告された。当該有害事象は「related」と判定された。当該試験の重篤な有害事象を発現した被験者一覧は表 2.7.4.7.2-8 に示した。

その他の臨床薬理試験で重篤な有害事象の報告はなかった（2.7.6.1.1，2.7.6.2.1，2.7.6.2.2，2.7.6.2.4～2.7.6.2.6 参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

(1) 日韓試験

(a) 日韓 CM 短期試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.1-22 に示した。

投与中止に至った有害事象は，いずれのフレマネズマブ投与群でも発現はなく，プラセボ群では 1.0%（2/191 例）に発現した。

(b) 日韓 EM 短期試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.1-23 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 0.8%（1/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。

フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群での投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑であった。

(c) 日韓長期試験

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.1-24 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4.0%（2/50 例）であった。

投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑 2.0%（1/50 例），くも膜下出血 2.0%（1/50 例）であった。

(d) 日本人長期投与（406-102-00003，TV48125-CNS-30051 日本人併合）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.1-25 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 1.3%（3/226 例）であった。

投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑，注射部位過敏反応，注射部位発疹，くも膜下出血が各 0.4%（1/226 例）（注射部位過敏反応，注射部位発疹は同一被験者）であった（資料番号 5.3.5.3-05，Table 9-3 参照）。

(2) 国際共同治験を含む海外試験

(a) コホート 1

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.2-9 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群 2%（35/1702 例），プラセボ群 2%（14/861 例）であった。

フレマネズマブ群で，発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑［フレマネズマブ群 1%未満（6/1702 例），プラセボ群 0%（0/861 例）以下同順］，次いで注射部位発疹［1%未満（5/1702 例），0%（0/861 例）］であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

(b)　コホート 4

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.7.2-10 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4%（111/2512 例）であった。

発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑 1%未満（11/2512 例），次いで注射部位発疹 1%未満（9/2512 例）であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群，及び 675/225 mg/1 ヵ月群とで大きく異ならなかった。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，投与中止に至った有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 4%（76/1888 例）であった。発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑 1%未満（5/1888 例），次いで注射部位発疹，注射部位腫脹が 1%未満（4/1888 例）であり，国際共同治験を含む海外試験のコホート 4 で認められた結果と大きく異なることはなく，新たな安全性の懸念は確認されなかった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.3.1.3.1. Adverse Events Leading to Discontinuation」参照）。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　日韓試験

日韓試験では，CM 及び EM 患者にフレマネズマブを投与する際に留意が必要な有害事象として，以下を「注目すべき有害事象」とし，集計した。定義は表 2.7.4.7.1-1 に示した。

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

(a)　注射部位反応

i)　日韓 CM 短期試験

注射部位反応関連有害事象を表 2.7.4.2.1-27 に示した。

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 675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%（55/188 例），675 mg/3 ヵ月群 26.8%（51/190 例），プラセボ群 25.1%（48/191 例）であっ

た。

事象ごとにみると，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%（33/188 例），675 mg/3 ヵ月群 12.1%（23/190 例），プラセボ群 12.6%（24/191 例），以下同順］，注射部位紅斑［15.4%（29/188 例），12.1%（23/190 例），11.0%（21/191 例）］，注射部位疼痛［7.4%（14/188 例），12.6%（24/190 例），8.9%（17/191 例）］，注射部位そう痒感［5.3%（10/188 例），1.6%（3/190 例），2.6%（5/191 例）］であった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4 参照）。

表 2.7.4.2.1-27　注射部位反応関連有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	48	(25.1)	51	(26.8)	55	(29.3)	106	(28.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	48	(25.1)	51	(26.8)	55	(29.3)	106	(28.0)
注射部位硬結	24	(12.6)	23	(12.1)	33	(17.6)	56	(14.8)
注射部位紅斑	21	(11.0)	23	(12.1)	29	(15.4)	52	(13.8)
注射部位疼痛	17	(8.9)	24	(12.6)	14	(7.4)	38	(10.1)
注射部位そう痒感	5	(2.6)	3	(1.6)	10	(5.3)	13	(3.4)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.3)
注射部位出血	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
注射部位発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
注射部位内出血	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with injection site AE? = yes on CRF.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.1 より作成>

ii)　日韓 EM 短期試験

注射部位反応関連有害事象を表 2.7.4.2.1-28 に示した。

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 225 mg/1 ヵ月群 25.6%（31/121 例），675 mg/3 ヵ月群 29.7%（35/118 例），プラセボ群 21.4%（25/117 例）であった。

事象ごとにみると，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%（19/121 例），675 mg/3 ヵ月群 11.9%（14/118 例），プラセボ群 12.8%（15/117 例），以下同順］，注射部位硬結［14.9%（18/121 例），11.9%（14/118 例），10.3%（12/117 例）］，注射部位疼痛［9.1%（11/121 例），13.6%（16/118 例），6.0%（7/117 例）］，注射部位そう痒感［5.8%（7/121 例），1.7%（2/118 例），0.0%（0/117 例）］であった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象はなかった。投与中止に至った事象は 225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑 1 例のみであり，回復が確認された（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.4 参照）。

表 2.7.4.2.1-28　　注射部位反応関連有害事象：日韓 EM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	25	(21.4)	35	(29.7)	31	(25.6)	66	(27.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(21.4)	35	(29.7)	31	(25.6)	66	(27.6)
注射部位紅斑	15	(12.8)	14	(11.9)	19	(15.7)	33	(13.8)
注射部位硬結	12	(10.3)	14	(11.9)	18	(14.9)	32	(13.4)
注射部位疼痛	7	(6.0)	16	(13.6)	11	(9.1)	27	(11.3)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(1.7)	7	(5.8)	9	(3.8)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.3)
注射部位出血	1	(0.9)	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
注射部位斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位内出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位熱感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位血腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with injection site AE? = yes on CRF.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.8.1 より作成>

iii)　日韓長期試験

注射部位反応関連有害事象はフレマネズマブ群 50 例中 16 例に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.1 参照）。

(b)　中等度以上の眼科有害事象

i)　日韓 CM 短期試験

フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例で麦粒腫が発現し，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。当該事象は治験薬最終投与後に発現し，非重篤と判断され，重症度は中等度であり，回復が確認された（資料番号 5.3.5.1-01，14.3.4.1.1 参照）。

表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象を表 2.7.4.2.1-29 に示した。表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象は認められなかった。なお，緊急報告事象となった麦粒腫は，MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」であることから表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象には含まれなかった。

表 2.7.4.2.1-29　　中等度以上の眼科有害事象：日韓 CM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)
<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.2 より作成>

ii)　日韓 EM 短期試験

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はなかった。

表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象を表 2.7.4.2.1-30 に示した。

表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-30　　中等度以上の眼科有害事象：日韓 EM 短期試験

(NO ADVERSE EVENTS MEET THESE CRITERIA)
<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.8.2 より作成>

iii)　日韓長期試験

フレマネズマブ群の 1 例で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。当該事象は，重篤と判断され，重症度は中等度であり，回復が確認された（資料番号 5.3.5.2-01，12.3.1.4.1.2 参照）。

表 2.7.4.7.1-1 で定義した中等度以上の眼科有害事象は緊急報告事象となった裂孔原性網膜剥離のみであり，フレマネズマブ群 50 例中 1 例に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.2 参照）。

(c) 薬物性肝障害

i) 日韓 CM 短期試験

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 ≥ 3 × ULN，かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5 と定義），及び Hy's Law の基準に該当する肝障害はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，12.3.1.4.1.3 参照）。

薬物性肝障害関連有害事象を表 2.7.4.2.1-31 に示した。

薬物性肝障害関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 0.5%（1/188 例），675 mg/3 ヵ月群 1.1%（2/190 例），プラセボ群 1.0%（2/191 例）であった。

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，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［675/225 mg/1 ヵ月群 0.5%（1/188 例），675 mg/3 ヵ月群 1.1%（2/190 例），プラセボ群 0.5%（1/191 例）］のみであった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.6 参照）。

表 2.7.4.2.1-31　薬物性肝障害関連有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(1.0)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
臨床検査	2	(1.0)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ = 20000006.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.3 より作成>

ii) 日韓 EM 短期試験

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 ≥ 3 × ULN，かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5 と定義），及び Hy's Law の基

準に該当する肝障害はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，12.3.1.4.1.3 参照）。

薬物性肝障害関連有害事象を表 2.7.4.2.1-32 に示した。

薬物性肝障害関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 2.5%（3/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 1.7%（2/117 例）であった。

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，肝機能異常［225 mg/1 ヵ月群 1.7%（2/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 0.9%（1/117 例）］のみであった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.6 参照）。

表 2.7.4.2.1-32　　薬物性肝障害関連有害事象：日韓 EM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(1.7)	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(1.3)
肝胆道系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
肝機能異常	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ = 20000006.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.8.3 より作成>

iii)　日韓長期試験

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 ≥ 3 × ULN，かつ総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5 と定義），及び Hy’s Law の基準に該当する肝障害はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，12.3.1.4.1.3 参照）。

また，薬物性肝障害関連有害事象も認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.3 参照）。

(d)　アナフィラキシー及び重度の過敏性反応

i)　日韓 CM 短期試験

アナフィラキシー診断の臨床基準[2]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（資料番号 5.3.5.1-01，12.3.1.4.1.4 参照）。

アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象を表 2.7.4.2.1-33 に示した。

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，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 7.4%（14/188 例），675 mg/3 ヵ月群 5.3%（10/190 例），プラセボ群 3.1%（6/191 例）であった。

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，喘息［675/225 mg/1 ヵ月群 1.1%（2/188 例），675 mg/3 ヵ月群 2.1%（4/190 例），プラセボ群 0.0%（0/191 例），以下同順］，湿疹［1.1%（2/188 例），0.5%（1/190 例），1.0%（2/191 例）］であった。

発現した事象のうち，675/225 mg/1 ヵ月群の喘息（症例報告書用語：ASTHMA AGGRAVATED）1 例が重篤と判断された。当該事象による治験薬の投与中止はなく，治験薬との関連性はないと判定された。転帰は回復が確認された。

発現した事象で高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.7 参照）。

表 2.7.4.2.1-33　アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	6	(3.1)	10	(5.3)	14	(7.4)	24	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
注射部位発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	5	(2.6)	3	(1.6)	8	(2.1)
喘息	0	(0.0)	4	(2.1)	2	(1.1)	6	(1.6)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
カポジ水痘様発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	5	(2.6)	3	(1.6)	6	(3.2)	9	(2.4)
湿疹	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
接触皮膚炎	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
発疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ = 20000214.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.4 より作成>

ii) 日韓 EM 短期試験

アナフィラキシー診断の臨床基準[2]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（資料番号 5.3.5.1-02，12.3.1.4.1.4 参照）。

アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象を表 2.7.4.2.1-34 に示した。

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，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 9.9%（12/121 例），675 mg/3 ヵ月群 3.4%（4/118 例），プラセボ群 1.7%（2/117 例）であった。

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，湿疹［225 mg/1 ヵ月群 2.5%（3/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.8%（1/118 例），プラセボ群 0.0%（0/117 例），以下同順］，注射部位発疹［1.7%（2/121 例），0.8%（1/118 例），0.0%（0/117 例）］，アレルギー性鼻炎［1.7%（2/121 例），0.0%（0/118 例），0.0%（0/117 例）］であった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.7 参照）。

表 2.7.4.2.1-34　アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象：日韓 EM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(1.7)	4	(3.4)	12	(9.9)	16	(6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
皮膚および皮下組織障害	2	(1.7)	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ = 20000214.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.8.4 より作成>

iii)　日韓長期試験

アナフィラキシー診断の臨床基準[2]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（資料番号 5.3.5.2-01，12.3.1.4.1.4 参照）。

アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象はフレマネズマブ群 50 例中 7 例に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.4 参照）。

(e)　心血管系有害事象

i)　日韓 CM 短期試験

心血管系有害事象を表 2.7.4.2.1-35 に示した。

心血管系有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 3.7%（7/188 例），675 mg/3 ヵ月群 2.6%（5/190 例），プラセボ群 2.1%（4/191 例）であった。

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，動悸［675/225 mg/1 ヵ月群 1.1%（2/188 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/190 例），プラセボ群 0.5%（1/191 例），以下同順］，失神［1.1%（2/188 例），0.0%（0/190 例），0.0%（0/191 例）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［0.0%（0/188 例），1.1%（2/190 例），0.0%（0/191 例）］，血圧上昇［0.0%（0/188 例），1.1%（2/190 例），0.5%（1/191 例）］であった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.8 参照）。

表 2.7.4.2.1-35　心血管系有害事象：日韓 CM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	4	(2.1)	5	(2.6)	7	(3.7)	12	(3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
動悸	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
プリンツメタル狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
右脚ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.5)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
血圧上昇	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
神経原性ショック	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ in (20000060, 20000049, 20000004, 20000150, 20000043, 20000147, 20000001) or SOC = vascular disorders.

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.5 より作成>

ii)　日韓 EM 短期試験

心血管系有害事象を表 2.7.4.2.1-36 に示した。

心血管系有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 1.7%（2/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 2.6%（3/117 例）であった。

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なかった。

発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象，投与中止に至った事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.8 参照）。

表 2.7.4.2.1-36　心血管系有害事象：日韓 EM 短期試験

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血圧上昇	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total. There were counted only terms with SMQ in (20000060, 20000049, 20000004, 20000150, 20000043, 20000147, 20000001) or SOC = vascular disorders.

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.8.5 より作成>

iii)　日韓長期試験

心血管系有害事象はフレマネズマブ群 50 例中 5 例に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.5 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では，以下の事象を検討した。定義は表 2.7.4.7.2-1 に示した。

- 注射部位反応関連有害事象
- 中等度以上の眼科有害事象

- 薬物性肝障害が疑われる事象
- 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

(a) 注射部位反応

i) コホート 1

注射部位反応関連有害事象を表 2.7.4.7.2-11 に示した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 39%（672/1702 例），プラセボ群で 32%（273/861 例）であった。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 5%以上に発現した事象は，注射部位疼痛［フレマネズマブ群 24%（413/1702 例），プラセボ群 22%（189/861 例），以下同順］，注射部位硬結［17%（292/1702 例），13%（113/861 例）］，注射部位紅斑［16%（273/1702 例），12%（104/861 例）］であった。

フレマネズマブ群で発現した事象はすべて非重篤だった。高度と判定された事象は，注射部位疼痛 28 例，注射部位紅斑 2 例，注射部位出血 1 例であった。投与中止に至った事象は，注射部位紅斑 6 例，注射部位発疹 5 例，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感が各 2 例，注射部位蕁麻疹 1 例であり，注射部位紅斑，注射部位発疹の各 1 例を除き，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.7.2-6，表 2.7.4.7.2-9，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

ii) コホート 4

注射部位反応関連有害事象を表 2.7.4.7.2-12 に示した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で 53%（1322/2512 例）であった。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 5%以上に発現した事象は，注射部位疼痛 32%（809/2512 例），注射部位硬結 31%（768/2512 例），注射部位紅斑 27%（666/2512 例），注射部位出血 6%（156/2512 例），注射部位そう痒感 6%（139/2512 例）であった。

フレマネズマブ群で発現した事象はすべて非重篤だった。高度と判定された事象は，注射部位疼痛 91 例，注射部位紅斑 8 例，注射部位硬結 5 例，注射部位出血，注射部位小水疱が各 1 例であった。投与中止に至った事象は，注射部位紅斑 11 例，注射部位発疹 9 例，注射部位そう痒感 5 例，注射部位腫脹 4 例，注射部位硬結 3 例，注射部位疼痛，注射部位熱感が各 2 例，注射部位浮腫，注射部位蕁麻疹，注射部位小水疱，薬物過敏症が各 1 例であり，注射部位紅斑，注射部位発疹の各 1 例を除き，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.7.2-6，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

(b) 中等度以上の眼科有害事象

i) コホート 1

中等度以上の眼科有害事象を表 2.7.4.7.2-13 に示した。

中等度以上の眼科有害事象のうち，発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は眼障害であり，フレマネズマブ群 1702 例中 8 例，プラセボ群では 861 例中 1 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，結膜炎（フレマネズマブ群 2 例，プラセボ群 0 例）のみであった。

フレマネズマブ群で発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象は，複視，網膜剥離の各 1 例であった。投与中止に至った事象は網膜剥離，硝子体剥離の各 1 例であり，硝子体剥離を除き回復が確認された（表 2.7.4.2.1-23，表 2.7.4.7.2-9，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5，5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

ii) コホート 4

中等度以上の眼科有害事象を表 2.7.4.7.2-14 に示した。

中等度以上の眼科有害事象のうち，発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は眼障害であり，フレマネズマブ群で 2512 例中 23 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，白内障，網膜剥離，霧視，結膜炎が各 3 例，眼瞼炎，複視，ドライアイ，網膜裂孔が各 2 例であった。

フレマネズマブ群で重篤と判断された有害事象は，網膜剥離，網膜裂孔が各 2 例，黄斑変性，重症筋無力症，錐体尖炎が各 1 例であり，高度と判定された有害事象は，網膜剥離 2 例，ドライアイ，複視，錐体尖炎，点状角膜炎が各 1 例（ドライアイ，点状角膜炎は同一被験者）であった。投与中止に至った事象は網膜剥離，硝子体剥離の各 1 例であり，硝子体剥離を除き回復が確認された（表 2.7.4.2.1-25，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5，5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

(c) 薬物性肝障害

i) コホート 1

薬物性肝障害が疑われる事象を表 2.7.4.7.2-13 に示した。

薬物性肝障害が疑われる事象のうち，発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は臨床検査であり，フレマネズマブ群 1702 例中 14 例，プラセボ群では 861 例中 4 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 5 例，血中ビリルビン増加，肝酵素上昇が各 3 例，肝機能検査値上昇 2 例であった。

フレマネズマブ群で発現した事象はすべて非重篤であり，高度と判定された事象及び投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4.2.1-23，表 2.7.4.7.2-9，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5，5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

なお，Hy’s Law の基準に該当した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，「4.1.9.2.2. Events of Possible Drug-Induced Liver Injury/Hy’s Law Events」参照）。

ii)　コホート 4

薬物性肝障害が疑われる事象を表 2.7.4.7.2-14 に示した。

薬物性肝障害が疑われる事象のうち，発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は臨床検査であり，フレマネズマブ群 2512 例中 46 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 27 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12 例，血中ビリルビン増加，肝酵素上昇が各 5 例，肝機能検査値上昇 4 例，薬物性肝障害 2 例であった。

フレマネズマブ群で重篤と判断された有害事象は，アルコール性肝炎 1 例のみであり，高度と判定された事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5 例，肝機能検査値上昇，薬物性肝障害，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は同一被験者）であった。投与中止に至った事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇，トランスアミナーゼ上昇，薬物性肝障害，肝機能異常，血中ビリルビン増加，肝機能検査値上昇が各 1 例（血中ビリルビン増加，肝機能検査値上昇は同一被験者）であり，薬物性肝障害を除き，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.2.1-25，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5，5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

なお，Hy’s Law の基準に該当した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，「4.1.9.2.2. Events of Possible Drug-Induced Liver Injury/Hy’s Law Events」参照）。

(d)　アナフィラキシー及び重度の過敏性反応

i)　コホート 1

アナフィラキシー診断の臨床基準 [2] に合致した緊急報告事象はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5 参照）。

なお，薬物過敏症が発現した被験者の割合は，フレマネズマブ群で 1%未満（2/1702 例），プラセボ群で 1%未満（2/861 例）であった（表 2.7.4.7.2-2 参照）。フレマネズマブ群で発現した薬物過敏症の重症度はいずれも中等度であり，非重篤と判断された。フレマネズマブ群で発現した 2 例のうち 1 例は投与中止に至ったが，回復が確認された（表 2.7.4.2.1-23，表 2.7.4.7.2-9，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

ii)　コホート 4

アナフィラキシー診断の臨床基準 [2] に合致した緊急報告事象はなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.5 参照）。

なお，薬物過敏症が発現した被験者の割合は，フレマネズマブ群で 1%未満（6/2512 例）であった（表 2.7.4.7.2-4）。フレマネズマブ群で発現した薬物過敏症の重症度はいずれも軽度又は中等度であり，非重篤と判断された。フレマネズマブ群で発現した 6 例のうち 2 例は投与中止に至ったが，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.2.1-25，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

(e)　心血管系有害事象

i)　コホート 1

心血管系有害事象のうち，フレマネズマブ群で発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は血管障害であり，フレマネズマブ群 1702 例中 20 例，プラセボ群では 861 例中 4 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，高血圧［フレマネズマブ群 1%未満（11/1702 例），プラセボ群 1%未満（4/861 例），以下同順］，頻脈［1%未満（3/1702 例），1%未満（3/861 例）］，動悸，血圧上昇，心拍数増加［各 1%未満（3/1702 例），1%未満（2/861 例）］，潮紅［1%未満（2/1702 例），0%（0/861 例）］であった（表 2.7.4.7.2-2 参照）。

フレマネズマブ群で重篤と判断された有害事象は，高血圧クリーゼ，高血圧切迫症が各 1 例であり，高血圧クリーゼ，高血圧切迫症を含むすべての事象で，重症度は軽度又は中等度と判定された。投与中止に至った事象は，高血圧切迫症，高血圧が各 1 例であったが，いずれも回復が確認された（表 2.7.4.2.1-23，表 2.7.4.7.2-9，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-1 参照）。

ii)　コホート 4

心血管系有害事象のうち，発現例数が最も多かった器官別大分類別有害事象は血管障害であり，フレマネズマブ群 2512 例中 90 例に発現した。

事象ごとにみると，フレマネズマブ群で 2 例以上に発現した事象は，高血圧 2%（53/2512 例），動悸 1%未満（13/2512 例），血圧上昇 1%未満（12/2512 例），ほてり 1%未満（10/2512 例），心拍数増加 1%未満（8/2512 例），頻脈 1%未満（6/2512 例），レイノー現象 1%未満（4/2512 例），脳血管発作，潮紅，血腫，低血圧各 1%未満（3/2512 例），狭心症，心房細動，僧帽弁閉鎖不全症，洞性頻脈，頭蓋内動脈瘤，深部静脈血栓症，高血圧クリーゼ，末梢冷感，末梢静脈疾患が各 1%未満（2/2512 例）であった（表 2.7.4.7.2-4 参照）。

フレマネズマブ群で発現した重篤と判断された有害事象は，脳血管発作 3 例，頭蓋内動脈瘤，深部静脈血栓症が各 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，四肢静脈血栓症が各 1 例であり，高度と判定された事象は脳血管発作，頭蓋内動脈瘤が各 2 例，心房細動，心膜炎，血液量減少性ショックが各 1 例であった。投与中止に至った事象は，高血圧 2 例，狭心症，心房細動，心電図 QT 延長，脳血管発作，頭蓋内動脈瘤，高血圧切迫症，四肢静脈血栓症，大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症が各 1 例（大動脈弁閉鎖不全症，僧帽弁閉鎖不全症，三尖弁閉鎖不全症は同一被験者）であったが，高血圧，狭心症，心房細動，脳血管発作，頭蓋内動脈瘤，高血圧切迫症，四肢静脈血栓症の各 1 例は回復が確認された（表 2.7.4.2.1-25，表 2.7.4.7.2-10，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.4，5.3.5.3-03，Table 12-2 参照）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

いずれの試験も，死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は，各試験の治験総括報告書に示し

た。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査として，生化学検査，血液学的検査，凝固検査，尿検査を実施した。

2.7.4.3.1　日韓試験

2.7.4.3.1.1　臨床検査値の経時的変化

(a)　日韓 CM 短期試験

いずれの投与群でも，各臨床検査項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.4 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

いずれの投与群でも，各臨床検査項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.4 参照）。

(c)　日韓長期試験

フレマネズマブ群で，各臨床検査項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.4 参照）。

2.7.4.3.1.2　臨床的に重要な臨床検査値の変動

(a)　日韓 CM 短期試験

生化学検査，血液学的検査及び凝固検査，及び尿検査の臨床的に重要な臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.1-26，表 2.7.4.7.1-27，表 2.7.4.7.1-28 に示した。

フレマネズマブ各投与群で，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が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目は，男性でのヘマトクリット 37%未満［フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 7.7%（2/26 例），675 mg/3 ヵ月群 3.8%（1/26 例），プラセボ群 3.6%（1/28 例）］であった。

なお，ヘマトクリットに関連する有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-6 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

生化学検査，血液学的検査及び凝固検査，及び尿検査の臨床的に重要な臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.1-29，表 2.7.4.7.1-30，表 2.7.4.7.1-31 に示した。

フレマネズマブ各投与群で，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が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目はなかった。

(c)　日韓長期試験

生化学検査，血液学的検査及び凝固検査，及び尿検査の臨床的に重要な臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.1-32，表 2.7.4.7.1-33，表 2.7.4.7.1-34 に示した。

フレマネズマブ群で，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が 10%以上であった項目は，女性でのヘマトクリット 32%未満 11.9%（5/42 例），好酸球 10%以上 10.0%（5/50 例），ベースラインからの尿潜血の 2 単位以上の増加 42.0%（21/50 例）であった。

なお，ヘマトクリット，好酸球，尿潜血に関連する有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-14 参照）。

2.7.4.3.2　国際共同治験を含む海外試験

2.7.4.3.2.1　臨床検査値の経時的変化

(a)　コホート 1

フレマネズマブ群で，各臨床検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各臨床検査項目の平均値は，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（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 7.1.1，Summary 7.2.1，Summary 7.3.1，Summary 7.4.1 参照）。

(b)　コホート 4

フレマネズマブ群で，各臨床検査項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 7.1.4，Summary 7.2.4，Summary 7.3.4，Summary 7.4.4 参照）。

2.7.4.3.2.2　臨床的に重要な臨床検査値の変動

(a)　コホート 1

生化学検査，血液学的検査，凝固検査，及び尿検査の臨床的に重要な臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.2-15，表 2.7.4.7.2-16，表 2.7.4.7.2-17，及び表 2.7.4.7.2-18 に示した。

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を，フレマネズマブ群とプラセボ群とを比較し，安全性上問題となる違いは認められなかった。

フレマネズマブ群で，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が各分類で最も高かった項目は，生化的検査では GGT が基準範囲の上限の 3 倍以上［フレマネズマブ群 2%（27/1314 例），プラセボ群 2%（11/651 例）］，血液学的検査では女性でのヘマトクリット 0.32 L/L 未満［フレマネズマブ群 2%（29/1668 例），プラセボ群 2%（14/841 例）］，凝固検査では INR1.5 超［フレマネズマブ群 1%未満（5/1650 例），プラセボ群 1%未満（4/828 例）］，尿検査では潜血のベースラインからの 2 単位以上の増加［フレマネズマブ群 9%（120/1315 例），プラセボ群 10%（62/650 例）］であった。

その他の臨床検査項目でも，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，いずれの投与群でも低かった。また，フレマネズマブ各投与群とプラセボ群とを比較して，臨

床的に重要な臨床検査値の変動が認められた検査項目の種類及び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に安全性上問題となる違いは認められなかった。

なお，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。有害事象として報告された薬剤に関連する肝障害は，「2.7.4.2.1.5(2)(c) 薬物性肝障害」に示した。

(b) コホート 4

生化学検査，血液学的検査，凝固検査，及び尿検査の臨床的に重要な臨床検査値の変動を表 2.7.4.7.2-19，表 2.7.4.7.2-20，表 2.7.4.7.2-21，及び表 2.7.4.7.2-22 に示した。

臨床的に重要な臨床検査値の変動の発現割合や有害事象の検討の結果，安全性上問題となる傾向は認められなかった。

フレマネズマブ群で，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が各分類で最も高かった項目は，生化学検査では GGT が基準範囲の上限の 3 倍以上 3%（58/2134 例），血液学的検査では，好酸球 10%以上 3%（72/2460 例）及び女性でのヘマトクリット 0.32 L/L 未満 3%（71/2461 例），凝固検査では INR1.5 超 1%未満（10/2443 例），尿検査では潜血のベースラインからの 2 単位以上の増加 18%（374/2135 例）であった。

なお，Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。有害事象として報告された薬剤に関連する肝障害は，「2.7.4.2.1.5(2)(c) 薬物性肝障害」に示した。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　日韓試験

(1)　バイタルサイン及び体重の経時的変化

(a)　日韓 CM 短期試験

いずれの投与群でも，バイタルサインの各項目及び体重のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

いずれの投与群でも，バイタルサインの各項目及び体重のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-11.1 参照）。

(c)　日韓長期試験

フレマネズマブ群で，バイタルサインの各項目及び体重のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.1 参照）。

(2)　臨床的に重要なバイタルサインの変動

(a)　日韓 CM 短期試験

臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.7.1-35 に示した。

フレマネズマブ各投与群で，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が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目はなかった。

(b)　日韓 EM 短期試験

臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.7.1-36 に示した。

フレマネズマブ各投与群で，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が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目はなかった。

(c)　日韓長期試験

臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.7.1-37 に示した。

フレマネズマブ群で，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が 10%以上であった項目は，呼吸数毎分 10 回未満 10.0%（5/50 例）であった。

なお，呼吸数に関連する有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-14 参照）。

2.7.4.4.1.2　国際共同治験を含む海外試験

(1)　バイタルサイン及び体重の経時的変化

(a)　コホート 1

フレマネズマブ群で，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，呼吸数，及び体重のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。各検査項目の平均値は，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（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 8.1.1 参照）。

(b)　コホート 4

フレマネズマブ群で，脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，呼吸数，及び体重のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 8.1.4 参照）。

(2)　臨床的に重要なバイタルサインの変動

(a)　コホート 1

臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.7.2-23 に示した。

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は低く，フレマネズマブ群とプラセボ群とを比較し，安全性上問題となる違いは認められなかった。フレマネズマブ群で，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が最も高かった項目は，収縮期血圧 90 mmHg 以下及びベースラインから 20 mmHg 以上の低下［フレマネズマブ群 1%未満（14/1670 例），プラセボ群 1%未満（3/842 例），以下同順］，次いで拡張期血圧 105 mmHg 以上及びベースラインから 15 mmHg 以上の上昇［1%未満（10/1670 例），プラセボ群 1%未満（2/842 例）］であった。

なお，心血管系有害事象は「2.7.4.2.1.5(2)(e) 心血管系有害事象」に示した。

(b)　コホート 4

臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.7.2-24 に示した。

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は低く，安全性上問題となる傾向は認められなかった。

フレマネズマブ群で，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が最も高かった項目は，収縮期血圧 90 mmHg 以下及びベースラインから 20 mmHg 以上の低下 2%（54/2472 例），次いで呼吸数毎分 10 回未満 1%（32/2144 例）であった。

なお，心血管系有害事象は「2.7.4.2.1.5(2)(e) 心血管系有害事象」に示した。

2.7.4.4.2　心電図

2.7.4.4.2.1　日韓試験

(1)　心電図パラメータの経時的変化

(a)　日韓 CM 短期試験

いずれの投与群でも，心電図パラメータの各項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.1 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

いずれの投与群でも，心電図パラメータの各項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-12.1 参照）。

(c)　日韓長期試験

フレマネズマブ群で，心電図パラメータの各項目のベースラインからの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1 参照）。

(2)　臨床的に重要な心電図パラメータの変動

QTc 間隔は QTcF，QTcB の 2 種類の補正方法を用い，それぞれについてカテゴリカル解析を行った。

(a)　日韓 CM 短期試験

QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.7.1-38 に示した。

いずれかの時点で QTcF が 480 msec 超であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められなかった。QTcB については，いずれかの時点で QTcB が 500 msec 超であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められず，QTcB が 480 msec 超であった被験者の割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/187 例），675 mg/3 ヵ月群 0.5%（1/189 例），プラセボ群 0.0%（0/191 例）であった。

ベースラインからの変化量では，QTcF の変化量が 60 msec 超の増加であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群ともに認められず，QTcF の変化量が 30 msec 超の増加であった被験者の割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 1.1%（2/187 例），675 mg/3 ヵ月群 2.1%（4/189 例），プラセボ群 0.0%（0/191 例）であった。QTcB の変化量では，60 msec 超の増加であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められず，QTcB の変化量が 30 msec 超の増加であった被験者の割合は，675/225 mg/1 ヵ月群 5.3%（10/187 例），675 mg/3 ヵ月群 3.2%（6/189 例），プラセボ群 2.1%（4/191 例）であった。

これらの測定値は有害事象として報告されなかった（表 2.7.4.7.1-6 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.7.1-39 に示した。

いずれかの時点で QTcF が 480ec 超であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められなかった。QTcB については，いずれかの時点で QTcB が 500 msec 超であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められず，QTcB が 480 msec 超であった被験者の割合は，225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 0.9%（1/117 例）であった。

ベースラインからの変化量では，QTcF の変化量が 60 msec 超の増加であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群ともに認められず，QTcF の変化量が 30 msec 超の増加であった被験者の割合は，225 mg/1 ヵ月群 2.5%（3/121 例），675 mg/3 ヵ月群 3.4%（4/118 例），プラセボ群 0.0%（0/117 例）であった。QTcB の変化量では，60 msec 超の増加であった被験者は，フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれにも認められず，QTcB の変化量が 30 msec 超の増加であった被験者の割合は，225 mg/1 ヵ月群 4.1%（5/121 例），675 mg/3 ヵ月群 5.1%（6/118 例），プラセボ群 3.4%（4/117 例）であり，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。

これらの測定値は有害事象として報告されなかった（表 2.7.4.7.1-10 参照）。

(c) 日韓長期試験

QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.7.1-40 に示した。

いずれかの時点で QTcF が 480 msec 超であった被験者は認められなかった。QTcB の結果は QTcF と同様であった。

ベースラインからの変化量では，QTcF の変化量が 60 msec 超の増加であった被験者は認められず，QTcF の変化量が 30 msec 超の増加であった被験者の割合は，フレマネズマブ群で 2.0%（1/49）であった。QTcB の結果は QTcF と同様であった。

これらの測定値は有害事象として報告されなかった（表 2.7.4.7.1-14 参照）。

2.7.4.4.2.2 国際共同治験を含む海外試験

(1) 心電図パラメータの経時的変化

(a) コホート 1

心電図パラメータの各項目のベースラインからの平均変化量は，フレマネズマブ群とプラセボ群とで大きく異ならず，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02, Summary 9.1.1 参照）。

(b) コホート 4

フレマネズマブ群で，心電図パラメータの各項目のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Summary 9.1.4 参照）。

(2) 臨床的に重要な心電図パラメータの変動

QTc 間隔は QTcF，QTcB の 2 種類の補正方法を用い，それぞれについてカテゴリカル解析を行った。

(a)　コホート 1

QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.7.2-25 に示した。

いずれかの時点で QTcF が 500 msec 超であった被験者の割合は，フレマネズマブ群 0%（0/1622 例），プラセボ群 1%未満（1/819 例）であった。QTcF が 480 msec 超であった被験者の割合はフレマネズマブ群 1%未満（7/1622 例），プラセボ群 1%未満（2/819 例）であり，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。QTcB については，いずれかの時点で QTcB が 500 msec 超であった被験者の割合は，フレマネズマブ群 1%未満（2/1280 例），プラセボ群 1%未満（1/638 例）であり，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。また，QTcB が 480 msec 超であった被験者の割合は，フレマネズマブ群 1%（15/1280 例），プラセボ群 1%（7/638 例）であり，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。

フレマネズマブ群で QTc 間隔が 500 msec 以上となった被験者は，225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 1 例であった。225 mg/1 ヵ月群での測定値は有害事象として「心電図 QT 延長」と報告され，重症度は軽度，非重篤，治験薬との関連性はあると判定された。なお，当該事象は国際共同 EM 短期試験終了時に未回復であったが，国際共同長期試験実施中に回復した（資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.1，資料番号 5.3.5.3-02，「4.1.11.1.1. Cardiovascular Effects of CGRP Inhibition」参照）。

(b)　コホート 4

QTc 間隔カテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.7.2-26 に示した。

いずれかの時点で QTcF が 500 msec 超であった被験者はなく，480 msec 超であった被験者の割合はフレマネズマブ群で 1%未満（10/2370 例）であった。QTcB については，いずれかの時点で QTcB が 500 msec 超であった被験者の割合はフレマネズマブ群で 1%未満（4/2054 例），480 msec 超であった被験者の割合はフレマネズマブ群で 1%（24/2054 例）であった。

新たに QTc 間隔が 500 msec 以上となった被験者は，675 mg/3 ヵ月群 1 例，675/225 mg/1 ヵ月群 1 例であった。この測定値は有害事象として報告されなかった（表 2.7.4.7.2-4 参照）。

2.7.4.4.3　免疫原性

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での有害事象の発現状況は「2.7.4.5.1.4 ベースライン後の ADA 及び中和抗体の有無別」に記載した。

2.7.4.4.3.1　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

日韓 CM 短期試験の免疫原性解析対象集団は 377 例であった（表 2.7.4.1.2-1 参照）。このうち，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（フレマネズマブ投与前に ADA 陰性かつ投与後に ADA 陽性となった被験者，及びフレマネズマブ投与前後ともに ADA 陽性で投与後に抗体価が増加した被験者）の割合は 1.1%（4/377 例）であり，1 例はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群，3 例は 675 mg/3 ヵ月群であった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0.590～1.75 であった。これら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

4 例中 2 例で中和抗体が陽性となった（資料番号 5.3.5.1-01，「11.5.5 免疫原性の結果」参照）。

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では，アナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象はなく，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象も認められなかった。なお，日韓 CM 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，かつ日韓長期試験に移行した 3 例中 1 例に，日韓長期試験で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して季節性アレルギーが認められた。当該事象はアナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象ではなく，非重篤，重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判定され，投与中止に至った事象でもなかった。また季節性アレルギーはフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められていない被験者でも認められていることから，当該事象は ADA 又は中和抗体産生に関連する有害事象ではないと考えられた［資料番号 5.3.5.1-01，16.2.7（AE-1），5.3.5.2-01，16.2.7（AE-3），5.3.5.3-05，Table ADA-1，Table ADA-5 参照］。

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中等度以上の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（資料番号 5.3.5.3-04，Table 3 参照）。

以上，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数が少ないため結果の解釈には限界があるものの，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では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。

(b)　日韓 EM 短期試験

日韓 EM 短期試験の治験再開後に登録された被験者を対象とした免疫原性解析対象集団は 239 例であった（表 2.7.4.1.2-3 参照）。このうち，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 1.3%（3/239 例）であり，2 例はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群，1 例は 675 mg/3 ヵ月群であった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0.541～0.973 であった。これら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 3 例中 1 例で中和抗体が陽性となった（資料番号 5.3.5.1-02，「11.5.5 免疫原性の結果」参照）。

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では，アナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象はなく，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象も認められなかった。なお，日韓 EM 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，かつ日韓長期試験に移行した 2 例には，日韓長期試験でもアナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象，及びアナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-2，Table ADA-5 参照）。

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（資料番号 5.3.5.3-04，Table 4 参照）。

以上，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数が少ないため結果の解釈には限界があるものの，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では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。

なお，日韓 EM 短期試験の治験中断までに割付けられた被験者を対象とした免疫原性解析対象集団 61 例では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はいなかった（資料番号 5.3.5.1-02，「11.5.5 免疫原性の結果」参照）。

(c) 日韓長期試験

日韓長期試験の新規例，日韓 CM 短期試験からの継続例，及び日韓 EM 短期試験の治験再開後に登録された被験者からの継続例を対象とした免疫原性解析対象集団は 587 例であった（表 2.7.4.1.2-5 参照）。このうち，日韓長期試験で，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 2.4%（14/587 例）であった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0.174～1.86 であった。これら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 14 例中 12 例で中和抗体が陽性となった（資料番号 5.3.5.2-01，「11.5.5 免疫原性の結果」参照）。

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では，日韓 CM 短期試験及び日韓 EM 短期試験で認められた有害事象も含め，アナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象はなかった。アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象は口腔内潰瘍形成 1 例，喘息 1 例，アレルギー性鼻炎 1 例が認められた。いずれの事象もアナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象ではなく，非重篤であり，治験薬との関連性はないと判定され，投与中止に至った事象でもなかった。重症度は口腔内潰瘍形成が中等度，喘息及びアレルギー性鼻炎は軽度だった。また，いずれの事象もフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められていない被験者でも認められていることから，ADA 又は中和抗体産生に関連する有害事象ではないと考えられた（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-1，Table ADA-2，Table ADA-4，Table ADA-5，資料番号 5.3.5.3-03，Table 26-2 参照）。

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（資料番号 5.3.5.3-04，Table 3，Table 4，Table 6 参照）。

以上，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数が少ないため結果の解釈には限界があるものの，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では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。

なお，日韓 EM 短期試験の治験中断までに割付けられた被験者からの継続例を対象とした免疫原性解析対象集団 53 例でも，日韓長期試験で 1 例にフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められたが，中和抗体は陰性であった（資料番号 5.3.5.2-01，「11.5.5 免疫原性の結果」参照）。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では，日韓 EM 短期試験で認められた有害事象も含め，アナフィラキシー診断の臨床基準[2]に合致した緊急報告事象はなく，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象も認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-3，Table ADA-5 参照）。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（資料番号 5.3.5.3-04，Table 5 参照）。

2.7.4.4.3.2　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

フレマネズマブ群 1702 例のうち，1701 例から免疫原性評価用検体が得られた。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）であり，3 例は 225 mg/1 ヵ月群，3 例は 675 mg/3 ヵ月群であった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0.306～1.13 であった。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 6 例中 1 例（225 mg/1 ヵ月群）で中和抗体が陽性となった。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 6 例のいずれにも，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応など ADA 産生に関連すると考えられる有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，「6.3. Immunogenicity」，Summary 11.1.1，Listing 6.1 参照）。

(b)　コホート 4

欧州での審査のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）では，免疫原性の評価は国際共同長期試験でも実施中であった。本項には国際共同長期試験での結果を示す。

欧州での審査のデータカットオフ時点で，1888 例（新規例 312 例，国際共同 CM 短期試験及び国際共同 EM 短期試験からの移行例 1576 例）から免疫原性評価用検体が得られた。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，2.0%（38/1888 例）であり，このうち，5 例は新規例であり，33 例は移行例であった。なお，移行例のうち 3 例は国際共同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，国際共同長期試験でもフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められたままであった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0.137～3.80 であった。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 38 例中 18 例で中和抗体が陽性となった。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には，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応など，ADA 産生に関連すると考えられる有害事象は認められず，治療効果への影響も認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，6.3. Immunogenicity」，Listing 6.1 参照）。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，1888 例から免疫原性評価用検体が得られた。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，2.3%（43/1888 例）であり，16 例は 225 mg/1 ヵ月群（CM 患者は初回のみ 675 mg を投与），27 例は 675　mg/3 ヵ月群であった。抗体価は $\log_{10}$ スケールで 0～3.80 であった。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 43 例中 18 例で中和抗体が陽性となった。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には，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応など，ADA 産生に関連すると考えられる有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05,「12.5.4.1 Immunogenicity Results」参照）。

2.7.4.4.4　eC-SSRS

2.7.4.4.4.1　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

ベースライン時の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は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 4.3%（8/187 例），675 mg/3 ヵ月群 5.3%（10/190 例），プラセボ群 5.8%（11/191 例）であり，いずれのフレマネズマブ投与群でもプラセボ群と比較し大きく異ならなかった。また治験薬投与後に陽性スコアが認められた被験者の割合はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 0.5%（1/188 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/189 例），プラセボ群 0.5%（1/191 例）であり，いずれのフレマネズマブ投与群でもプラセボ群と比較し大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.5.1 参照）。

(b) 日韓 EM 短期試験

ベースライン時の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は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 3.3%（4/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.8%（1/118 例），プラセボ群 1.7%（2/115 例）であり，いずれのフレマネズマブ投与群でもプラセボ群と比較し大きく異ならなかった。また治験薬投与後に陽性スコアが認められた被験者の割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0/118 例），プラセボ群 0.9%（1/116 例）であり，いずれのフレマネズマブ投与群でもプラセボ群と比較し大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.5.1 参照）。

(c) 日韓長期試験

治験薬投与後の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はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.5.1 参照）。

2.7.4.4.4.2 国際共同治験を含む海外試験

(a) 国際共同 CM 短期試験

ベースライン時の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は，フレマネズマブ群で 3%（31/1130 例），プラセボ群で 3%（13/375 例）であり，フレマネズマブ群はプラセボ群と比較し大きく異ならなかった。また治験薬投与後に陽性スコアが認められた被験者の割合はフレマネズマブ群で 1%未満（3/1130 例），プラセボ群で 1%未満（1/375 例）であり，フレマネズマブ群はプラセボ群と比較し大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Ad Hoc Summary 5.1 参照）。

(b) 国際共同 EM 短期試験

ベースライン時の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は，フレマネズマブ群で 2%（20/874 例），プラセボ群で 3%（10/293 例）であり，フレマネズマブ群はプラセボ群と比較し大きく異ならなかった。また治験薬投与後に陽性スコアが認められた被験者の割合はフレマネズマブ群で 1%未満（2/874 例），プラセボ群では認められなかった（資料番号 5.3.5.3-02，Ad Hoc Summary 5.2 参照）。

(c) 国際共同長期試験

国際共同長期試験の最終試験成績では，治験薬投与後の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はフレマネズマブ群で 8 例であった（資料番号 5.3.5.1-05 , 「12.5.4.2. Results for the Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale」参照）。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　年齢別

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

年齢別の検討は，各投与群での 65 歳以上の被験者数が少なく検討できなかった。

なお，年齢別有害事象の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で 65 歳未満 61.8%（115/186 例），65 歳以上 50.0%（1/2 例），675 mg/3 ヵ月群で 65 歳未満 62.3%（114/183 例），65 歳以上 28.6%（2/7 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.7.3.1，CT-8.7.3.2 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

年齢別の検討は，各投与群での 65 歳以上の被験者数が少なく検討できなかった。

なお，年齢別有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で 65 歳未満 57.5%（69/120 例），65 歳以上 0.0%（0/1 例），675 mg/3 ヵ月群で 65 歳未満 64.3%（74/115 例），65 歳以上 0.0%（0/3 例）であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.7.3.1，CT-8.7.3.2 参照）。

(c)　日韓長期試験

年齢別の検討は，65 歳以上の被験者数が少なく検討できなかった。

なお，年齢別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 65 歳未満 89.8%（44/49 例），65 歳以上 100.0%（1/1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.7.3.1，CT-8.7.3.2 参照）。

(d)　日韓試験のまとめ

日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験，日韓長期試験のいずれの試験でも，65 歳以上の被験者数が少なく年齢別の検討はできなかった。

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

年齢別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 65 歳未満 65%（1084/1670 例），65 歳以上 78%（25/32 例），プラセボ群で 65 歳未満 59%（499/845 例），65 歳以上 38%（6/16 例）であった。65 歳未満の被験者で発現割合が高かった事象と 65 歳以上の被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 21-1 参照）。

(b)　コホート 4

年齢別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で 65 歳未満 82%（2004/2451 例），65 歳以上 89%（54/61 例）であり，65 歳未満の被験者で発現割合が高かった事象と 65 歳以上の被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 21-2 参照）。

2.7.4.5.1.2　性別

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

性別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で男性 57.7%（15/26 例），女性 62.3%（101/162 例），675 mg/3 ヵ月群で男性 50.0%（13/26 例），女性 62.8%（103/164 例）であった。性別の検討では，各投与群での男性被験者数が女性被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合はいずれのフレマネズマブ投与群でも女性の方が高かった。プラセボ群での性別有害事象の発現割合は，男性 46.4%（13/28 例），女性 64.4%（105/163 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，女性で男性に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象は，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

男性で女性に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.7.3.3，CT-8.7.3.4 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

性別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で男性 55.0%（11/20 例），女性 57.4%（58/101 例），675 mg/3 ヵ月群で男性 55.6%（10/18 例），女性 64.0%（64/100 例）であった。性別の検討では，各投与群での男性の被験者数が女性の被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合はいずれのフレマネズマブ投与群でも女性の方が高かった。プラセボ群での性別有害事象の発現割合は，男性 41.2%（7/17 例），女性 70.0%（70/100 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，女性で男性に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑［男性 0.0%（0/20 例），女性 18.8%（19/101 例），以下同順］であった。男性で女性に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，225 mg/1 ヵ月群の頭痛［10.0%（2/20 例），0.0%（0/101 例）］，675 mg/3 ヵ月群の上咽頭炎［22.2%（4/18 例），11.0%（11/100 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.7.3.3，CT-8.7.3.4 参照）。

(c)　日韓長期試験

性別の検討は，男性の被験者数が少なく検討できなかった。

なお，性別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で男性 62.5%（5/8 例），女性 95.2%（40/42 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.7.3.3，CT-8.7.3.4 参照）。

(d)　日韓試験のまとめ

性別の検討では，日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験のいずれの試験でも，有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも女性の方が高かったが，プラセボ群でも同様の傾向が認められたため，フレマネズマブ投与による影響ではないと考えられた。日韓長期試験

では，男性の被験者数が少なく性別の検討はできなかった。

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

性別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で男性 54%（124/229 例），女性 67%（985/1473 例），プラセボ群で男性 53%（61/116 例），女性 60%（444/745 例）であった。男性被験者で発現割合が高かった事象と女性被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 22-1 参照）。

(b)　コホート 4

性別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で男性 75%（249/331 例），女性 83%（1809/2181 例）であった。男性被験者で発現割合が高かった事象と女性被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 22-2 参照）。

2.7.4.5.1.3　人種別

(1)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

人種別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で白人 67%（903/1354 例），黒人 55%（96/174 例），アジア人 64%（86/135 例），その他 62%（24/39 例）であり，プラセボ群では，白人 61%（421/688 例），黒人 52%（47/91 例），アジア人 43%（29/68 例），その他 57%（8/14 例）であった。白人，黒人，その他の人種で発現割合が高かった事象は同様であった。アジア人では，発現割合が最も高かった事象は上咽頭炎であったが，次いで発現割合が高かった事象は白人，黒人，その他の人種と同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 23-1 参照）。

(b)　コホート 4

人種別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で白人 82%（1661/2023 例），黒人 73%（175/240 例），アジア人 94%（187/200 例），その他 71%（35/49 例）であった。白人，黒人，その他の人種で発現割合が高かった事象は同様であった。アジア人では，発現割合が最も高かった事象は上咽頭炎であったが，次いで発現割合が高かった事象は白人，黒人，その他の人種と同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 23-2 参照）。

2.7.4.5.1.4　ベースライン後の ADA 及び中和抗体の有無別

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

日韓 CM 短期試験の免疫原性解析対象集団のうち，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は，377 例中 4 例，中和抗体陽性となった被験者は 2 例と少なかった（「2.7.4.4.3.1(a)　日韓 CM 短期試験」参照）。

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では，日韓 CM 短期試験及び日韓長期試験中に，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象を含め，安全性上問題となる有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-1，Table ADA-5 参照）。

(b) 日韓 EM 短期試験

日韓 EM 短期試験の治験再開後に登録された被験者を対象とした免疫原性解析対象集団のうち，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は 239 例中 3 例，中和抗体陽性となった被験者は 1 例と少なかった（「2.7.4.4.3.1(b) 日韓 EM 短期試験」参照）。

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では，日韓 EM 短期試験及び日韓長期試験中に，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はなく，安全性上問題となる有害事象も認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-2，Table ADA-5 参照）。

(c) 日韓長期試験

日韓長期試験の新規例，日韓 CM 短期試験からの継続例，及び日韓 EM 短期試験の治験再開後に登録された被験者からの継続例を対象とした免疫原性解析対象集団のうち，日韓長期試験で，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は 587 例中 14 例，中和抗体陽性となった被験者は 12 例と少なかった（「2.7.4.4.3.1(c) 日韓長期試験」参照）。

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では，日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験，及び日韓長期試験中に，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象を含め，安全性上問題となる有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-05，Table ADA-1，Table ADA-2，Table ADA-4，Table ADA-5 参照）。

(d) 日韓試験のまとめ

ベースライン後の ADA 及び中和抗体の有無別の検討では，日韓 CM 短期試験，日韓 EM 短期試験，日韓長期試験のいずれの試験でも，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で，安全性上問題となる有害事象は認められなかった。

(2) 国際共同治験を含む海外試験

本項にはコホート 4 の結果を示す。

欧州での審査のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）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は 40 例であり，投与群ごとの内訳は 225 mg/1 ヵ月群で 11 例，675 mg/3 ヵ月群で 21 例，675/225 mg/1 ヵ月群で 8 例であった。なお，中和抗体陽性となった被験者は 19 例であった。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で，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 95%（38/40 例），認められなかった被験者 82%（2009/2451 例）であった。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で発現割合が高かった事象とフレマネズマブの投与に関連する ADA 反応が認められなかった被験者で発現割合が高かった

事象は同様であった。さらに，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での基本語別の有害事象では，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応など，ADA 産生に関連すると考えられる有害事象は認められず，ADA 産生に関連すると考えられる免疫原性反応も認められなかった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 26-2，Table 27-2，資料番号 5.3.5.3-02，Listing 6.1 参照）。

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で使用あり 57.9%（22/38 例），なし 62.7%（94/150 例），675 mg/3 ヵ月群で使用あり 72.5%（29/40 例），なし 58.0%（87/150 例）であった。ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別の検討では，各投与群での使用ありの被験者数がなしの被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合は 675/225 mg/1 ヵ月群では使用なしの方が高く，675 mg/3 ヵ月群では使用ありの方が高く，一貫した傾向は認められなかった。プラセボ群でのベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合は，使用あり 53.7%（22/41 例），なし 64.0%（96/150 例）であった。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，使用ありで，なしに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，675 mg/3 ヵ月群の注射部位硬結［使用あり 20.0%（8/40 例），なし 10.0%（15/150 例），以下同順］であった。使用なしで，ありに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，675/225 mg/1 ヵ月群の上咽頭炎［7.9%（3/38 例），18.0%（27/150 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.7.3.5，CT-8.7.3.6 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別の有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で使用あり 50.0%（12/24 例），なし 58.8%（57/97 例），675 mg/3 ヵ月群で使用あり 56.5%（13/23 例），なし 64.2%（61/95 例）であった。ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別の検討では，各投与群での使用ありの被験者数がなしの被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合はいずれのフレマネズマブ投与群でも使用なしの方が高かった。プラセボ群でのベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合は，使用あり 59.1%（13/22 例），なし 67.4%（64/95 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，使用ありで，なしに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，

225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑［使用あり 29.2%（7/24 例），なし 12.4%（12/97 例），以下同順］，注射部位硬結［25.0%（6/24 例），12.4%（12/97 例）］であった。使用なしで，ありに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，675 mg/3 ヵ月群の注射部位疼痛［4.3%（1/23 例），15.8%（15/95 例）］，上咽頭炎［0.0%（0/23 例），15.8%（15/95 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.7.3.5，CT-8.7.3.6 参照）。

(c) 日韓長期試験

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で使用あり 91.3%（21/23 例），なし 88.9%（24/27 例）であり，使用ありの方が高かった。

有害事象の発現割合を事象ごとにみると，使用ありで，なしに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象は上咽頭炎［使用あり 73.9%（17/23 例），なし 55.6%（15/27 例），以下同順］であった。使用なしで，ありに比べて発現割合が 10%以上高い有害事象は，注射部位紅斑［17.4%（4/23 例），29.6%（8/27 例）］，咳嗽［0.0%（0/23 例），11.1%（3/27 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.7.3.5，CT-8.7.3.6 参照）。

(d) 日韓試験のまとめ

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別の検討では，日韓 CM 短期試験での有害事象の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群では使用なしの方が高く，675 mg/3 ヵ月群では使用ありの方が高く，一貫した傾向は認められなかった。日韓 EM 短期試験での有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも使用なしの方が高かった。日韓長期試験での有害事象の発現割合は，使用ありの方が高かった。以上の試験結果から，ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無により，フレマネズマブ投与による有害事象の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なかった。

(2) 国際共同治験を含む海外試験

(a) コホート 1

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で，使用あり 64%（260/407 例），なし 66%（849/1295 例），プラセボ群で使用あり 55%（112/205 例），なし 60%（393/656 例）であった。使用ありの被験者で発現割合が高かった事象と使用なしの被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 24-1 参照）。

(b) コホート 4

ベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無別有害事象の発現割合は，フレマネズマブ群で使用あり 80%（488/610 例），なし 83%（1570/1902 例）であった。使用ありの被験者で発現割合が高かった事象と使用なしの被験者で発現割合が高かった事象は同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 24-2 参照）。

2.7.4.5.2.2　地域別

(1)　日韓試験

(a)　日韓 CM 短期試験

すべての有害事象を表 2.7.4.7.1-6，日本で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-7，韓国で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-8 にそれぞれ示した。なお，日本及び韓国での人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.7.1-2 及び表 2.7.4.7.1-3 にそれぞれ示した。

地域別の有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 61.7%（116/188 例），日本 64.2%（102/159 例），韓国 48.3%（14/29 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 61.1%（116/190 例），日本 62.3%（99/159 例），韓国 54.8%（17/31 例）であった。地域別の検討では，各投与群での韓国の被験者数が日本の被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも日本の方が高かった。プラセボ群での地域別の有害事象の発現割合は，全体 61.8%（118/191 例），日本 64.0%（103/161 例），韓国 50.0%（15/30 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で韓国に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，675 mg/3 ヵ月群の注射部位紅斑［日本 13.8%（22/159 例），韓国 3.2%（1/31 例），以下同順］であった。韓国で日本に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象はなかった。

地域別の副作用の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 29.3%（55/188 例），日本 30.2%（48/159 例），韓国 24.1%（7/29 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 32.1%（61/190 例），日本 34.0%（54/159 例），韓国 22.6%（7/31 例）であった。地域別の検討では，各投与群での韓国の被験者数が日本の被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，副作用の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも日本の方が高かった。プラセボ群での地域別の副作用の発現割合は，全体 28.3%（54/191 例），日本 30.4%（49/161 例），韓国 16.7%（5/30 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で韓国に比べて発現割合が 10%以上高い副作用のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった副作用は，675 mg/3 ヵ月群の注射部位紅斑［13.8%（22/159 例），3.2%（1/31 例）］であった。韓国で日本に比べて発現割合が 10%以上高かった副作用はなかった（表 2.7.4.7.1-9，資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.2.2.2，CT-8.2.2.3 参照）。

(b)　日韓 EM 短期試験

すべての有害事象を表 2.7.4.7.1-10，日本で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-11，韓国で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-12 にそれぞれ示した。なお，日本及び韓国での人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.4.7.1-4 及び表 2.7.4.7.1-5 にそれぞれ示した。

地域別の有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 57.0%（69/121 例），日本 61.8%（63/102 例），韓国 31.6%（6/19 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 62.7%（74/118 例），

日本 60.4%（61/101 例），韓国 76.5%（13/17 例）であった。地域別の検討では，各投与群での韓国の被験者数が日本の被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，有害事象の発現割合は 225 mg/1 ヵ月群では日本の方が高く，675 mg/3 ヵ月群では韓国の方が高く，一貫した傾向は認められなかった。プラセボ群での地域別の有害事象の発現割合は，全体 65.8%（77/117 例），日本 63.3%（62/98 例），韓国 78.9%（15/19 例）であった。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で韓国に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑［日本 18.6%（19/102 例），韓国 0.0%（0/19 例），以下同順］，注射部位疼痛［10.8%（11/102 例），0.0%（0/19 例）］であった。韓国で日本に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった有害事象は，675 mg/3 ヵ月群の筋骨格痛［1.0%（1/101 例），11.8%（2/17 例）］，胃炎［0.0%（0/101 例），11.8%（2/17 例）］であった。

地域別の副作用の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 26.4%（32/121 例），日本 30.4%（31/102 例），韓国 5.3%（1/19 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 31.4%（37/118 例），日本 30.7%（31/101 例），韓国 35.3%（6/17 例）であった。地域別の検討では，各投与群での韓国の被験者数が日本の被験者数と比較して少なかったことに留意する必要があるが，副作用の発現割合は 225 mg/1 ヵ月群では日本の方が高く，675 mg/3 ヵ月群では韓国の方が高く，一貫した傾向は認められなかった。

プラセボ群での地域別の副作用の発現割合は，全体 23.9%（28/117 例），日本 25.5%（25/98 例），韓国 15.8%（3/19 例）であった。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で韓国に比べて発現割合が 10%以上高い副作用のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった副作用は，225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑［18.6%（19/102 例），0.0%（0/19 例）］であった。韓国で日本に比べて発現割合が 10%以上高い副作用のうち，プラセボ群で同様の傾向が認められなかった副作用は，675 mg/3 ヵ月群の注射部位出血［1.0%（1/101 例），11.8%（2/17 例）］であった（表 2.7.4.7.1-13，資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.2.2，CT-8.2.2.3 参照）。

(c)　日韓試験のまとめ

地域別の検討では，日韓 CM 短期試験での有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも日本の方が高かった。日韓 EM 短期試験での有害事象発現割合は 225 mg/1 ヵ月群では日本の方が高く，675 mg/3 ヵ月群では韓国の方が高く，一貫した傾向は認められなかった。以上の試験結果から，地域により，フレマネズマブ投与による有害事象の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なかった。

(2)　国際共同治験を含む海外試験

(a)　コホート 1

地域別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で北米 65%（898/1389 例），ヨーロッパ 71%（134/189 例），日本 62%（77/124 例）であり，プラセボ群では，北米 60%（420/697 例），

ヨーロッパ 58%（60/104 例），日本 42%（25/60 例）であった。北米及びヨーロッパで発現割合が高かった事象は同様であった。日本では，発現割合が最も高かった事象は上咽頭炎であったが，次いで発現割合が高かった事象は北米及びヨーロッパと同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 25-1 参照）。

(b) コホート 4

地域別有害事象の発現割合はフレマネズマブ群で北米 82%（1663/2038 例），ヨーロッパ 77%（226/293 例），日本 93%（169/181 例）であった。北米及びヨーロッパで発現割合が高かった事象は同様であった。日本では，発現割合が最も高かった事象は上咽頭炎であったが，次いで発現割合が高かった事象は北米及びヨーロッパと同様であった（資料番号 5.3.5.3-03，Table 25-2 参照）。

(3) 全体と日本の比較

(a) 日韓 CM 短期試験

すべての有害事象を表 2.7.4.7.1-6，日本で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-7 にそれぞれ示した。

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 61.7%（116/188 例），日本 64.2%（102/159 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 61.1%（116/190 例），日本 62.3%（99/159 例）であった。有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも全体と日本とで同程度であった。プラセボ群での有害事象の発現割合は，全体 61.8%（118/191 例），日本 64.0%（103/161 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象はなく，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い有害事象もなかった。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 29.3%（55/188 例），日本 30.2%（48/159 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 32.1%（61/190 例），日本 34.0%（54/159 例）であった。副作用の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも全体と日本とで同程度であった。プラセボ群での副作用の発現割合は，全体 28.3%（54/191 例），日本 30.4%（49/161 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い副作用はなく，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い副作用もなかった（表 2.7.4.7.1-9，資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.2.2.2 参照）。

(b) 日韓 EM 短期試験

すべての有害事象を表 2.7.4.7.1-10，日本で発現したすべての有害事象を表 2.7.4.7.1-11 にそれぞれ示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 57.0%（69/121 例），日本 61.8%（63/102 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 62.7%（74/118 例），日本 60.4%（61/101 例）で

あった。有害事象の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも全体と日本とで同程度であった。プラセボ群での有害事象の発現割合は，全体 65.8%（77/117 例），日本 63.3%（62/98 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象はなく，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い有害事象もなかった。

副作用の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 26.4%（32/121 例），日本 30.4%（31/102 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 31.4%（37/118 例），日本 30.7%（31/101 例）であった。副作用の発現割合はいずれのフレマネズマブ投与群でも全体と日本とで同程度であった。プラセボ群での副作用の発現割合は，全体 23.9%（28/117 例），日本 25.5%（25/98 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い副作用はなく，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い副作用もなかった（表 2.7.4.7.1-13，資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.2.2 参照）。

(c) 国際共同 CM 短期試験

有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 71.2%（270/379 例），日本 60.5%（23/38 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 70.5%（265/376 例），日本 68.6%（24/35 例）であった。有害事象の発現割合は，675/225 mg/1 ヵ月群では日本の方が低く，675 mg/3 ヵ月群では全体と日本とで同程度であった。プラセボ群での有害事象の発現割合は，全体 64.0%（240/375 例），日本 47.2%（17/36 例）であり，日本で低かった。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象は上咽頭炎のみであり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い有害事象は，注射部位反応関連有害事象のみであり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた（資料番号 5.3.5.3-05，ADHOC-2.2.1，ADHOC-2.2.2 参照）。

副作用の発現割合は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群で全体 51.2%（194/379 例），日本 31.6%（12/38 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 49.5%（186/376 例），日本 22.9%（8/35 例）であった。副作用の発現割合は，いずれのフレマネズマブ投与群でも，日本の方が低かった。プラセボ群での副作用の発現割合は，全体 42.4%（159/375 例），日本 11.1%（4/36 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い副作用はなかった。日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い副作用は注射部位反応関連有害事象のみであり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた（資料番号 5.3.5.3-05，ADHOC-2.3.1，ADHOC-2.3.2 参照）。

(d) 国際共同 EM 短期試験

有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 66.2%（192/290 例），日本 64.0%（16/25 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 66.3%（193/291 例），日本 53.8%（14/26 例）であ

った。有害事象の発現割合は，225 mg/1 ヵ月群では全体と日本とで同程度であり，675 mg/3 ヵ月群では日本の方が低かった。プラセボ群での有害事象の発現割合は，全体 58.4%（171/293 例），日本 33.3%（8/24 例）であり，日本で低かった。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い有害事象は上咽頭炎［225 mg/1 ヵ月群全体 3.8%（11/290 例），日本 20.0%（5/25 例）］のみだった。上咽頭炎のプラセボ群での発現割合は全体と日本とで同程度であった。225　mg/1 ヵ月群で発現した上咽頭炎に高度な事象はなかった。日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い有害事象は注射部位反応関連有害事象のみであり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた（資料番号 5.3.5.3-03，Table 12-1，資料番号 5.3.5.3-05，ADHOC-1.2.1，ADHOC-1.2.2 参照）。

副作用の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群で全体 47.6%（138/290 例），日本 16.0%（4/25 例），675 mg/3 ヵ月群で全体 47.1%（137/291 例），日本 23.1%（6/26 例）であった。副作用の発現割合はいずれのフレマネズマブ投与群でも日本の方が低かった。プラセボ群での副作用の発現割合は，全体 37.2%（109/293 例），日本 12.5%（3/24 例）であり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。

フレマネズマブ各投与群での発現割合を事象ごとにみると，日本で全体に比べて発現割合が 10%以上高い副作用はなかった。日本で全体に比べて発現割合が 10%以上低い副作用は，注射部位関連有害事象のみで，プラセボ群でも同様の傾向が認められた（資料番号 5.3.5.3-05, ADHOC-1.3.1，ADHOC-1.3.2 参照）。

(e)　全体と日本の比較のまとめ

日韓短期試験では，有害事象の発現割合及び発現事象の傾向は，全体と日本とで類似していた。

国際共同短期試験では，各投与群での日本の被験者数が少なかったことに留意する必要があるが，日本の有害事象の発現割合は全体と比べて低い投与群もあり，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。発現事象の傾向は，いずれの試験でも日本で発現割合が高い事象として上咽頭炎が認められた投与群があった。国際共同 CM 短期試験ではプラセボ群でも同様の傾向が認められた。国際共同 EM 短期試験では，プラセボ群での上咽頭炎の発現割合は全体と日本とで同程度であったが，フレマネズマブ投与群で認められた上咽頭炎に高度な事象はなく，フレマネズマブの安全性上の懸念はないと考えられた。また，いずれの試験でも日本で発現割合が低い事象として注射部位反応関連有害事象が認められた投与群があったが，プラセボ群でも同様の傾向が認められた。その他，日本と全体とで発現割合が大きく異なる事象はなかった。

2.7.4.5.3　　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られる[3]。したがって，薬物相互作用試験は実施していない。

2.7.4.5.3.1　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[4]。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（腫瘍壊死因子-α，インターロイキン-6 及びインターフェロン-γ）の顕著な遊離は誘発されなかった。

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（2.7.2.3.3.1(1) 参照）。

2.7.4.5.3.2　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。

日韓短期試験（406-102-00001，406-102-00002）及び国際共同治験を含む海外試験のうちプラセボ対象試験（TV48125-CNS-30049，TV48125-CNS-30050，LBR-101-021，LBR-101-022）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。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（2.7.2.3.3.1(2) 参照）。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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，生殖器官には異常は認められなかった。

ヒト乳汁中へのフレマネズマブの移行についての情報は得られていない。

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験ではともに，妊婦及び授乳中の女性を対象とした試験は実施しておらず，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，除外基準に設定した。

日韓試験では，フレマネズマブが投与された被験者のうち，長期試験の免疫原性評価のみを目的とした継続例 1 例から妊娠が報告されたが，異常と判断された妊娠ではなかった（資料番号 5.3.5.1-01，「12.3.1.4.2 妊娠」，5.3.5.1-02，「12 安全性の評価」，5.3.5.2-01，「12 安全性の評価」参照）。

欧州での審査で提出した「Integrated Summary of Safety」に含まれる試験では，フレマネズマブが投与された被験者のうち，欧州での審査のデータカットオフ時点（2018 年 5 月 30 日）で 12 例の妊娠が報告された。1 例が第 1 三半期中の胎児死亡，4 例が健康な新生児の分娩，1 例が妊娠中，1 例が自然流産，4 例が選択的妊娠中絶，1 例が追跡不能であった。国際共同長期試験の中間データで報告された第 1 三半期中の胎児死亡は治験責任医師により治験薬との関連性はないと判定された（資料番号 5.3.5.3-02，「8.4. Use in Pregnancy and Lactation」参照）。

なお，国際共同長期試験の最終試験成績では，欧州での審査のデータカットオフ時点以降に新たな妊娠がフレマネズマブ投与群 3 例から報告され，転帰はいずれも健康な新生児の分娩だった。また，欧州での審査のデータカットオフ時点で妊娠中であった 1 例の転帰は健康な新生児の分娩となった（資料番号 5.3.5.1-05，「12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events」参照）。

2.7.4.5.5　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。

健康成人に単回投与した最高用量は 2000 mg 静脈内投与であり，用量制限毒性は認められなかった（2.7.6.2.5 参照）。

患者を対象とした臨床試験での最高用量は，CM 患者では第 IIb 相 CM 試験での 900 mg/1 ヵ月，EM 患者では第 IIb 相 EM 試験での 675 mg/1 ヵ月であり，安全性に関する懸念は認められなかった（2.7.6.3.6，2.7.6.3.7 参照）。なお，日韓 EM 短期試験にて IRT システムの不備により，17 例の被験者に初回用量 675 mg 及び 2 回目 225 mg の治験薬が投与された。また，7 例の被験者に初回用量 675 mg，2 回目 225 mg 及び 3 回目 225 mg の治験薬が投与された。当該被験者では，重篤な有害事象，緊急報告事象に該当する事象の発現はなく，安全性上大きな懸念は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，「12 安全性の評価」参照）。

フレマネズマブ過量投与に対する特異的な解毒薬はない。したがって，過量投与の場合，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。

2.7.4.5.6　薬物乱用

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験ではともに，薬物乱用に関して観察することを目的とした試験は実施していない。

フレマネズマブの作用機序や分子サイズが大きく血液脳関門を透過しないことを考慮すると，フレマネズマブの乱用の可能性は低いと考えられる。

なお，日韓試験，国際共同治験を含む海外試験，及び国際共同長期試験の最終試験成績のいずれでも，「薬物依存」，「多幸気分」などの薬物乱用を示唆する有害事象は認められなかった（表　2.7.4.7.1-6，表　2.7.4.7.1-10，表　2.7.4.7.1-14，表　2.7.4.7.2-2，表　2.7.4.7.2-4，及び表 2.7.6.3.5-13 参照）。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験ではともに，離脱症状及び反跳現象を観察すること

を目的とした試験は実施していない。

離脱症状及び反跳現象は，フレマネズマブを最高 2000 mg 静脈内投与した健康成人，及び患者を対象に実施した臨床試験では認められていない。

日韓長期試験の新規例では投与終了時から 225 日間，国際共同長期試験では投与終了時から 198 日間安全性を評価することとした。日韓試験，国際共同治験を含む海外試験，及び国際共同長期試験の最終試験成績のいずれでも，フレマネズマブ投与群で有害事象としての「薬剤離脱症候群」は認められなかった［表 2.7.4.7.1-6，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.7.1-14，資料番号 5.3.5.2-01，16.2.7（AE-3），表 2.7.4.7.2-2，表 2.7.4.7.2-4 及び表 2.7.6.3.5-13 参照］。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

日韓試験及び国際共同治験を含む海外試験ではともに，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を観察することを目的とした試験は実施していない。

他のモノクローナル抗体で示されているように，フレマネズマブは中枢神経系に移行しないと考えられる。

自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす可能性のある浮動性めまいの発現割合は，日韓 CM 短期試験では 675/225 mg/1 ヵ月群 1.6%（3/188 例），675 mg/3 ヵ月群 1.1%（2/190 例），プラセボ群 1.6%（3/191 例）であった。日韓 EM 短期試験では 225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/121 例），675 mg/3 ヵ月群 0.8%（1/118 例），プラセボ群 2.6%（3/117 例）であった。日韓長期試験ではフレマネズマブ群で 2.0%（1/50 例）であった。国際共同治験を含む海外試験のコホート 1 では，フレマネズマブ群 2%（31/1702 例），プラセボ群 1%（9/861 例）であった。国際共同治験を含む海外試験のコホート 4 では，フレマネズマブ群 2%（58/2512 例）であった（表 2.7.4.7.1-6，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.7.1-14，表 2.7.4.7.2-2，表 2.7.4.7.2-4 参照）。

以上の結果から自動車運転及び機械操作に対するフレマネズマブの影響又は精神機能障害に対するフレマネズマブの影響は示唆されなかった。

2.7.4.6　市販後データ

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。市販後データは，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に発行された Periodic Safety Update Report [redacted]版（集積期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から，全世界の市販後の安全性情報を示した。

2.7.4.6.1　推定曝露患者数

患者 1 人あたりフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月（年間 12 回）の用法及び用量として，市販後（集積期間：国際誕生日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の累計曝露量は 104430 人・年と推定された（資料番号 5.3.6-01，Table 5 参照）。

2.7.4.6.2　報告された重篤な副作用

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。このうち，報告が多かった重篤な副作用は，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（資料番号 5.3.6-01，Table 17 参照）。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　日韓試験の図表

表 2.7.4.7.1-1 注目すべき有害事象の定義：日韓試験

関連有害事象名	関連有害事象の定義
注射部位反応関連有害事象	治験責任医師等が注射部位反応と判断した有害事象
中等度以上の眼科有害事象	［SOC］10015919/ 眼障害/ Eye disorders に含まれるPTのうち，重症度が中等度以上の事象
薬物性肝障害関連有害事象	［SMQ］20000006/ 薬剤に関連する肝障害－包括的検索/ Drug related hepatic disorders - comprehensive search で抽出される事象
アナフィラキシー及び重度の過敏性反応関連有害事象	［SMQ］20000214/ 過敏症/ Hypersensitivity で抽出される事象
心血管系有害事象	［SOC］10047065/ 血管障害/ Vascular disorders に含まれるPT ［SMQ］20000060/ 中枢神経系血管障害/ Central nervous system vascular disorders , 20000049/ 不整脈/ Cardiac arrhythmias，20000004/ 心不全/ Cardiac failure，20000150/ 心筋症/ Cardiomyopathy， 20000043/ 虚血性心疾患/ Ischaemic heart disease，20000147/ 高血圧/ Hypertension，20000001/ トルサード　ド　ポアント/QT 延長/ Torsade de pointes/QT prolongation

MedDRA/J version 22.0

表 2.7.4.7.1-2

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=161)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=159)	TEV-48125 675/225/225 (N=159)	TEV-48125 TOTAL (N=318)	TOTAL (N=479)
AGE (years)	N	161	159	159	318	479
	MEAN	42.1	43.5	42.6	43.1	42.8
	MEDIAN	43.0	44.0	45.0	44.0	44.0
	SD	10.2	10.5	10.2	10.4	10.3
	MIN,MAX	19,67	20,68	19,67	19,68	19,68
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	98 (60.9%)	90 (56.6%)	89 (56.0%)	179 (56.3%)	277 (57.8%)
	46<=-<=64 years	62 (38.5%)	63 (39.6%)	69 (43.4%)	132 (41.5%)	194 (40.5%)
	65<= years	1 (0.6%)	6 (3.8%)	1 (0.6%)	7 (2.2%)	8 (1.7%)
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	98 (60.9%)	90 (56.6%)	89 (56.0%)	179 (56.3%)	277 (57.8%)
	45< years	63 (39.1%)	69 (43.4%)	70 (44.0%)	139 (43.7%)	202 (42.2%)
SEX	MALE	24 (14.9%)	22 (13.8%)	23 (14.5%)	45 (14.2%)	69 (14.4%)
	FEMALE	137 (85.1%)	137 (86.2%)	136 (85.5%)	273 (85.8%)	410 (85.6%)
COUNTRY	JAPAN	161 (100.0%)	159 (100.0%)	159 (100.0%)	318 (100.0%)	479 (100.0%)
	KOREA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ETHNICITY	NOT HISPANIC OR LATINO	161 (100.0%)	159 (100.0%)	159 (100.0%)	318 (100.0%)	479 (100.0%)
	HISPANIC OR LATINO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	UNKNOWN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=161)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=159)	TEV-48125 675/225/225 (N=159)	TEV-48125 TOTAL (N=318)	TOTAL (N=479)
DETAILED ETHNICITY	JAPANESE	161 (100.0%)	159 (100.0%)	159 (100.0%)	318 (100.0%)	479 (100.0%)
	KOREAN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
RACE	ASIAN	161 (100.0%)	159 (100.0%)	159 (100.0%)	318 (100.0%)	479 (100.0%)
	OTHER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
WEIGHT (kg)	N	161	159	159	318	479
	MEAN	57.9	56.8	59.6	58.2	58.1
	MEDIAN	55.7	55.1	57.5	56.1	56.0
	SD	10.5	9.3	12.4	11.0	10.8
	MIN,MAX	39.8,94.0	42.0,83.6	40.4,107.6	40.4,107.6	39.8,107.6
HEIGHT (cm)	N	161	159	159	318	479
	MEAN	160.0	160.0	160.1	160.0	160.0
	MEDIAN	159.2	159.1	159.8	159.5	159.5
	SD	7.4	7.4	6.6	7.0	7.1
	MIN,MAX	142.0,185.5	145.2,182.6	146.6,182.0	145.2,182.6	142.0,185.5
BMI (kg/m^2)[1]	N	161	159	159	318	479
	MEAN	22.6	22.2	23.1	22.7	22.6
	MEDIAN	21.9	21.5	22.2	21.9	21.9
	SD	3.4	3.4	4.0	3.7	3.6
	MIN,MAX	17.5,34.6	17.5,33.8	17.5,35.7	17.5,35.7	17.5,35.7

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P406102000001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=161)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=159)	TEV-48125 675/225/225 (N=159)	TEV-48125 TOTAL (N=318)	TOTAL (N=479)
USE OF PREVENTIVE MIGRAINE MEDICATION AT BASELINE	YES	35 (21.7%)	35 (22.0%)	32 (20.1%)	67 (21.1%)	102 (21.3%)
	NO	126 (78.3%)	124 (78.0%)	127 (79.9%)	251 (78.9%)	377 (78.7%)
YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES	N	161	159	159	318	479
	MEAN	19.9	20.1	19.5	19.8	19.8
	MEDIAN	20.0	19.0	18.0	19.0	19.0
	SD	11.0	12.3	12.3	12.3	11.9
	MIN,MAX	1,47	1,60	1,51	1,60	1,60

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL
<資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.2>

表 2.7.4.7.1-3

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=30)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=32)	TEV-48125 675/225/225 (N=30)	TEV-48125 TOTAL (N=62)	TOTAL (N=92)
AGE (years)	N	30	32	30	62	92
	MEAN	42.4	43.5	42.9	43.2	42.9
	MEDIAN	43.5	41.5	41.0	41.0	42.0
	SD	10.8	9.0	10.0	9.4	9.8
	MIN,MAX	24,62	26,66	21,66	21,66	21,66
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	16 (53.3%)	21 (65.6%)	18 (60.0%)	39 (62.9%)	55 (59.8%)
	46<=-<=64 years	14 (46.7%)	10 (31.3%)	11 (36.7%)	21 (33.9%)	35 (38.0%)
	65<= years	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (3.3%)	2 (3.2%)	2 (2.2%)
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	16 (53.3%)	21 (65.6%)	18 (60.0%)	39 (62.9%)	55 (59.8%)
	45< years	14 (46.7%)	11 (34.4%)	12 (40.0%)	23 (37.1%)	37 (40.2%)
SEX	MALE	4 (13.3%)	4 (12.5%)	3 (10.0%)	7 (11.3%)	11 (12.0%)
	FEMALE	26 (86.7%)	28 (87.5%)	27 (90.0%)	55 (88.7%)	81 (88.0%)
COUNTRY	JAPAN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	KOREA	30 (100.0%)	32 (100.0%)	30 (100.0%)	62 (100.0%)	92 (100.0%)
ETHNICITY	NOT HISPANIC OR LATINO	30 (100.0%)	32 (100.0%)	30 (100.0%)	62 (100.0%)	92 (100.0%)
	HISPANIC OR LATINO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	UNKNOWN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=30)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=32)	TEV-48125 675/225/225 (N=30)	TEV-48125 TOTAL (N=62)	TOTAL (N=92)
DETAILED ETHNICITY	JAPANESE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	KOREAN	30 (100.0%)	32 (100.0%)	30 (100.0%)	62 (100.0%)	92 (100.0%)
RACE	ASIAN	30 (100.0%)	32 (100.0%)	30 (100.0%)	62 (100.0%)	92 (100.0%)
	OTHER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
WEIGHT (kg)	N	30	32	30	62	92
	MEAN	62.0	60.4	63.2	61.7	61.8
	MEDIAN	59.7	59.3	59.6	59.6	59.7
	SD	10.6	9.0	12.7	11.0	10.8
	MIN,MAX	44.0,92.0	44.1,78.2	44.6,90.2	44.1,90.2	44.0,92.0
HEIGHT (cm)	N	30	32	30	62	92
	MEAN	161.6	161.7	160.7	161.2	161.4
	MEDIAN	161.5	162.3	160.1	161.0	161.0
	SD	6.4	6.2	7.0	6.6	6.5
	MIN,MAX	152.0,180.0	148.0,174.1	150.0,176.5	148.0,176.5	148.0,180.0
BMI (kg/m^2)[1]	N	30	32	30	62	92
	MEAN	23.7	23.0	24.4	23.7	23.7
	MEDIAN	23.1	23.1	23.9	23.3	23.3
	SD	3.3	2.9	4.6	3.8	3.7
	MIN,MAX	18.6,30.1	17.8,28.7	17.8,36.8	17.8,36.8	17.8,36.8

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P406102000001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=30)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=32)	TEV-48125 675/225/225 (N=30)	TEV-48125 TOTAL (N=62)	TOTAL (N=92)
USE OF PREVENTIVE MIGRAINE MEDICATION AT BASELINE	YES	6 (20.0%)	5 (15.6%)	7 (23.3%)	12 (19.4%)	18 (19.6%)
	NO	24 (80.0%)	27 (84.4%)	23 (76.7%)	50 (80.6%)	74 (80.4%)
YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES	N	30	32	30	62	92
	MEAN	14.1	11.7	11.8	11.7	12.5
	MEDIAN	10.0	9.5	7.0	8.5	10.0
	SD	11.4	9.2	10.8	9.9	10.4
	MIN,MAX	1,39	1,32	1,42	1,42	1,42

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:59; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:19
PROGRAM: K:\TEV48125\P406102000001\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL
<資料番号 5.3.5.1-01：CT-3.1.3>

表 2.7.4.7.1-4

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=98)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=101)	TEV-48125 225/225/225 (N=102)	TEV-48125 TOTAL (N=203)	TOTAL (N=301)
AGE (years)	N	98	101	102	203	301
	MEAN	44.2	42.2	44.6	43.4	43.7
	MEDIAN	45.0	43.0	45.0	44.0	45.0
	SD	10.9	9.9	9.1	9.6	10.0
	MIN,MAX	20,68	21,67	19,67	19,67	19,68
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	50 (51.0%)	61 (60.4%)	53 (52.0%)	114 (56.2%)	164 (54.5%)
	46<=-<=64 years	43 (43.9%)	38 (37.6%)	48 (47.1%)	86 (42.4%)	129 (42.9%)
	65<= years	5 (5.1%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (1.5%)	8 (2.7%)
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	50 (51.0%)	61 (60.4%)	53 (52.0%)	114 (56.2%)	164 (54.5%)
	45< years	48 (49.0%)	40 (39.6%)	49 (48.0%)	89 (43.8%)	137 (45.5%)
SEX	MALE	15 (15.3%)	16 (15.8%)	17 (16.7%)	33 (16.3%)	48 (15.9%)
	FEMALE	83 (84.7%)	85 (84.2%)	85 (83.3%)	170 (83.7%)	253 (84.1%)
COUNTRY	JAPAN	98 (100.0%)	101 (100.0%)	102 (100.0%)	203 (100.0%)	301 (100.0%)
	KOREA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ETHNICITY	NOT HISPANIC OR LATINO	98 (100.0%)	101 (100.0%)	102 (100.0%)	203 (100.0%)	301 (100.0%)
	HISPANIC OR LATINO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	UNKNOWN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AB.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=98)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=101)	TEV-48125 225/225/225 (N=102)	TEV-48125 TOTAL (N=203)	TOTAL (N=301)
DETAILED ETHNICITY	JAPANESE	98 (100.0%)	101 (100.0%)	102 (100.0%)	203 (100.0%)	301 (100.0%)
	KOREAN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
RACE	ASIAN	98 (100.0%)	101 (100.0%)	102 (100.0%)	203 (100.0%)	301 (100.0%)
	OTHER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
WEIGHT (kg)	N	98	101	102	203	301
	MEAN	59.2	58.3	58.1	58.2	58.5
	MEDIAN	57.6	55.4	54.7	55.1	56.0
	SD	11.3	11.9	11.7	11.8	11.6
	MIN,MAX	37.9,94.4	41.6,104.6	40.1,89.7	40.1,104.6	37.9,104.6
HEIGHT (cm)	N	98	101	102	203	301
	MEAN	160.8	160.8	159.7	160.2	160.4
	MEDIAN	160.7	159.6	159.5	159.6	159.8
	SD	7.4	7.4	7.0	7.2	7.3
	MIN,MAX	144.4,178.8	146.2,183.5	146.1,183.5	146.1,183.5	144.4,183.5
BMI (kg/m^2)[1]	N	98	101	102	203	301
	MEAN	22.8	22.5	22.7	22.6	22.6
	MEDIAN	22.3	21.8	21.8	21.8	21.9
	SD	3.5	3.5	3.9	3.7	3.6
	MIN,MAX	17.5,33.1	17.6,35.6	17.7,35.2	17.6,35.6	17.5,35.6

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AB.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL

CT-3.1.2
Demographics and Baseline Characteristics
in Japan
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=98)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=101)	TEV-48125 225/225/225 (N=102)	TEV-48125 TOTAL (N=203)	TOTAL (N=301)
USE OF PREVENTIVE MIGRAINE MEDICATION AT BASELINE	YES	21 (21.4%)	21 (20.8%)	22 (21.6%)	43 (21.2%)	64 (21.3%)
	NO	77 (78.6%)	80 (79.2%)	80 (78.4%)	160 (78.8%)	237 (78.7%)
YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES	N	98	101	102	203	301
	MEAN	20.2	19.2	22.7	21.0	20.7
	MEDIAN	17.5	18.0	24.0	20.0	20.0
	SD	13.6	11.3	13.0	12.2	12.7
	MIN,MAX	1,54	1,46	1,49	1,49	1,54

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AB.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.2 FINAL
<資料番号 5.3.5.1-02：CT-3.1.2>

表 2.7.4.7.1-5

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=19)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=18)	TEV-48125 225/225/225 (N=19)	TEV-48125 TOTAL (N=37)	TOTAL (N=56)
AGE (years)	N	19	18	19	37	56
	MEAN	44.4	40.1	43.2	41.7	42.6
	MEDIAN	46.0	38.5	46.0	42.0	42.5
	SD	10.0	11.1	11.5	11.2	10.8
	MIN,MAX	25,61	26,66	22,60	22,66	22,66
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	7 (36.8%)	14 (77.8%)	9 (47.4%)	23 (62.2%)	30 (53.6%)
	46<=-<=64 years	12 (63.2%)	3 (16.7%)	10 (52.6%)	13 (35.1%)	25 (44.6%)
	65<= years	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)	1 (1.8%)
AGE IN CATEGORIES	<=45 years	7 (36.8%)	14 (77.8%)	9 (47.4%)	23 (62.2%)	30 (53.6%)
	45< years	12 (63.2%)	4 (22.2%)	10 (52.6%)	14 (37.8%)	26 (46.4%)
SEX	MALE	2 (10.5%)	2 (11.1%)	3 (15.8%)	5 (13.5%)	7 (12.5%)
	FEMALE	17 (89.5%)	16 (88.9%)	16 (84.2%)	32 (86.5%)	49 (87.5%)
COUNTRY	JAPAN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	KOREA	19 (100.0%)	18 (100.0%)	19 (100.0%)	37 (100.0%)	56 (100.0%)
ETHNICITY	NOT HISPANIC OR LATINO	19 (100.0%)	18 (100.0%)	19 (100.0%)	37 (100.0%)	56 (100.0%)
	HISPANIC OR LATINO	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	UNKNOWN	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AC.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=19)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=18)	TEV-48125 225/225/225 (N=19)	TEV-48125 TOTAL (N=37)	TOTAL (N=56)
DETAILED ETHNICITY	JAPANESE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	KOREAN	19 (100.0%)	18 (100.0%)	19 (100.0%)	37 (100.0%)	56 (100.0%)
RACE	ASIAN	19 (100.0%)	18 (100.0%)	19 (100.0%)	37 (100.0%)	56 (100.0%)
	OTHER	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
WEIGHT (kg)	N	19	18	19	37	56
	MEAN	60.4	60.3	64.4	62.4	61.7
	MEDIAN	59.0	58.5	61.9	60.2	59.9
	SD	12.1	10.1	12.9	11.7	11.7
	MIN,MAX	43.0,93.5	44.5,84.0	43.3,85.0	43.3,85.0	43.0,93.5
HEIGHT (cm)	N	19	18	19	37	56
	MEAN	162.6	162.3	162.0	162.1	162.3
	MEDIAN	160.0	162.7	162.0	162.0	160.5
	SD	8.1	6.6	5.8	6.1	6.8
	MIN,MAX	153.7,180.3	152.7,174.0	153.0,175.0	152.7,175.0	152.7,180.3
BMI (kg/m^2)[1]	N	19	18	19	37	56
	MEAN	22.8	22.8	24.4	23.6	23.3
	MEDIAN	21.6	22.7	22.9	22.9	22.7
	SD	3.7	2.5	4.1	3.5	3.5
	MIN,MAX	17.7,31.8	18.3,27.7	18.2,34.1	18.2,34.1	17.7,34.1

[1] BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AC.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL

CT-3.1.3
Demographics and Baseline Characteristics
in Korea
(RS2)

CHARACTERISTICS		PLACEBO PLC/PLC/PLC (N=19)	TEV-48125 675/PLC/PLC (N=18)	TEV-48125 225/225/225 (N=19)	TEV-48125 TOTAL (N=37)	TOTAL (N=56)
USE OF PREVENTIVE MIGRAINE MEDICATION AT BASELINE	YES	1 (5.3%)	2 (11.1%)	2 (10.5%)	4 (10.8%)	5 (8.9%)
	NO	18 (94.7%)	16 (88.9%)	17 (89.5%)	33 (89.2%)	51 (91.1%)
YEARS SINCE ONSET OF MIGRAINES	N	19	18	19	37	56
	MEAN	15.2	13.3	18.3	15.9	15.6
	MEDIAN	12.0	12.0	17.0	15.0	12.0
	SD	11.1	11.2	12.1	11.8	11.4
	MIN,MAX	3,40	1,47	3,41	1,47	1,47

¹ BODY MASS INDEX (kg/m^2) = WEIGHT (kg) / (HEIGHT (m))^2.

FILE: ADSL2AC.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 12:49; ANALYSIS DATASET CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADSL2.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-3.1.3 FINAL
<資料番号 5.3.5.1-02：CT-3.1.3>

表 2.7.4.7.1-6　TEAEs by MedDRA SOC and PT All Countries (SS) (406-102-00001)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	118	(61.8)	116	(61.1)	116	(61.7)	232	(61.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	49	(25.7)	52	(27.4)	56	(29.8)	108	(28.6)
注射部位硬結	24	(12.6)	23	(12.1)	33	(17.6)	56	(14.8)
注射部位紅斑	21	(11.0)	23	(12.1)	29	(15.4)	52	(13.8)
注射部位疼痛	17	(8.9)	24	(12.6)	14	(7.4)	38	(10.1)
注射部位そう痒感	5	(2.6)	3	(1.6)	10	(5.3)	13	(3.4)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.3)
倦怠感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
注射部位出血	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
注射部位発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
発熱	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
口渇	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位内出血	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
ビタミンD欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
糖尿病合併症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.6)	4	(2.1)	5	(2.7)	9	(2.4)
刺創	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
脳挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
処置による疼痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
外傷後頚部症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯科修復不成功	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋挫傷	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
節足動物刺傷	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(2.6)	8	(4.2)	5	(2.7)	13	(3.4)
喘息	0	(0.0)	4	(2.1)	2	(1.1)	6	(1.6)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
口腔咽頭痛	3	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
咳嗽	1	(0.5)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
逆流性喉頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	2	(1.0)	1	(0.5)	3	(1.6)	4	(1.1)
動悸	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
プリンツメタル狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
右脚ブロック	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
左室肥大	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	48	(25.1)	51	(26.8)	42	(22.3)	93	(24.6)
上咽頭炎	36	(18.8)	40	(21.1)	30	(16.0)	70	(18.5)
インフルエンザ	3	(1.6)	2	(1.1)	4	(2.1)	6	(1.6)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
胃腸炎	1	(0.5)	3	(1.6)	2	(1.1)	5	(1.3)
カポジ水痘様発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
外陰部炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
扁桃炎	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
歯肉炎	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
気管支炎	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
ヘリコバクター感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
単純ヘルペス	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿路感染	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
膀胱炎	1	(0.5)	4	(2.1)	0	(0.0)	4	(1.1)
麦粒腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
月経前症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	6	(3.1)	6	(3.2)	8	(4.3)	14	(3.7)
湿疹	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
接触皮膚炎	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
皮膚乾燥	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
日光皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
爪甲剥離症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
紅斑	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	2	(1.0)	2	(1.1)	4	(2.1)	6	(1.6)
ドライアイ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
乱視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
眼部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
結膜嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
日光網膜症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼瞼痙攣	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
霰粒腫	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	12	(6.3)	7	(3.7)	15	(8.0)	22	(5.8)
浮動性めまい	3	(1.6)	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.3)
頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(1.6)	4	(1.1)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
片頭痛	2	(1.0)	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
過眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
健忘障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋間神経痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
記憶障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(3.1)	6	(3.2)	14	(7.4)	20	(5.3)
背部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	5	(2.7)	6	(1.6)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(0.8)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
頚部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
顎関節症候群	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
変形性関節症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊柱変形	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎すべり症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
関節痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨減少症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	4	(2.1)	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
アルコールによる宿酔	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
パニック障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神疲労	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.5)	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
メニエール病	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	13	(6.8)	25	(13.2)	22	(11.7)	47	(12.4)
下痢	0	(0.0)	4	(2.1)	3	(1.6)	7	(1.9)
慢性胃炎	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.3)
便秘	2	(1.0)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
悪心	2	(1.0)	5	(2.6)	2	(1.1)	7	(1.9)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.5)
胃食道逆流性疾患	2	(1.0)	3	(1.6)	2	(1.1)	5	(1.3)
上腹部痛	1	(0.5)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
消化不良	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
腹部不快感	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
唾液腺腫瘤	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周の炎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
痔核	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃ポリープ	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腰ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
裂肛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
蛋白尿	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血尿	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	7	(3.7)	10	(5.3)	6	(3.2)	16	(4.2)
体重減少	2	(1.0)	2	(1.1)	2	(1.1)	4	(1.1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(1.1)	3	(0.8)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.1)	1	(0.5)	3	(0.8)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
体重増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血圧上昇	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳癌	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	3	(1.6)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
リンパ節炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.5)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経原性ショック	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.1.1＞

表 2.7.4.7.1-7　TEAEs by MedDRA SOC and PT in Japan (SS) (406-102-00001)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 161)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 159)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 159)		Total (N = 318)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	103	(64.0)	99	(62.3)	102	(64.2)	201	(63.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	46	(28.6)	46	(28.9)	48	(30.2)	94	(29.6)
注射部位硬結	22	(13.7)	19	(11.9)	28	(17.6)	47	(14.8)
注射部位紅斑	19	(11.8)	22	(13.8)	26	(16.4)	48	(15.1)
注射部位疼痛	15	(9.3)	20	(12.6)	11	(6.9)	31	(9.7)
注射部位そう痒感	5	(3.1)	3	(1.9)	10	(6.3)	13	(4.1)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(1.9)	5	(1.6)
倦怠感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
注射部位出血	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
注射部位発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
発熱	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
口渇	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位内出血	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
胸痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病合併症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.9)	3	(1.9)	4	(2.5)	7	(2.2)
刺創	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
処置による疼痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
外傷後頚部症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯科修復不成功	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋挫傷	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
節足動物刺傷	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(2.5)	6	(3.8)	5	(3.1)	11	(3.5)
喘息	0	(0.0)	4	(2.5)	2	(1.3)	6	(1.9)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔咽頭痛	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 161)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 159)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 159)		Total (N = 318)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
プリンツメタル狭心症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
動悸	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
右脚ブロック	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
左室肥大	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症	48	(29.8)	47	(29.6)	41	(25.8)	88	(27.7)
上咽頭炎	36	(22.4)	38	(23.9)	30	(18.9)	68	(21.4)
インフルエンザ	3	(1.9)	2	(1.3)	4	(2.5)	6	(1.9)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
胃腸炎	1	(0.6)	3	(1.9)	2	(1.3)	5	(1.6)
カポジ水痘様発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
副鼻腔炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口腔ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
外陰部炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
扁桃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
歯肉炎	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
気管支炎	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
ヘリコバクター感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
レンサ球菌感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
単純ヘルペス	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
尿路感染	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳下腺炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
膀胱炎	1	(0.6)	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.9)
麦粒腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
月経困難症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
月経過多	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
月経前症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	6	(3.7)	5	(3.1)	7	(4.4)	12	(3.8)
湿疹	2	(1.2)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
接触皮膚炎	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
汗疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
皮膚乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
日光皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
爪甲剥離症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 161)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 159)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 159)		Total (N = 318)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紅斑	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼障害	2	(1.2)	2	(1.3)	3	(1.9)	5	(1.6)
ドライアイ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
結膜嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
日光網膜症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
眼瞼痙攣	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼精疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
霰粒腫	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	7	(4.3)	5	(3.1)	11	(6.9)	16	(5.0)
失神	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
浮動性めまい	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
単麻痺	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
失神寸前の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
片頭痛	2	(1.2)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
過眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
健忘障害	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傾眠	2	(1.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経痛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋間神経痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	4	(2.5)	5	(3.1)	13	(8.2)	18	(5.7)
背部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	5	(3.1)	6	(1.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(0.9)
頚部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
筋痙縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
顎関節症候群	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
変形性関節症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊柱変形	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脊椎すべり症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
うつ病	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
アルコールによる宿酔	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 161)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 159)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 159)		Total (N = 318)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不眠症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神疲労	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.6)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
感音性難聴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
メニエール病	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	11	(6.8)	21	(13.2)	17	(10.7)	38	(11.9)
下痢	0	(0.0)	4	(2.5)	3	(1.9)	7	(2.2)
慢性胃炎	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
歯の脱落	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.6)
胃食道逆流性疾患	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
上腹部痛	1	(0.6)	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(0.9)
便秘	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
悪心	1	(0.6)	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.6)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
消化不良	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
腹部不快感	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
嘔吐	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
心窩部不快感	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
歯周の炎症	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
痔核	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃ポリープ	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腰ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
裂肛	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.6)
蛋白尿	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血尿	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	3	(1.9)	4	(2.5)	5	(3.1)	9	(2.8)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.3)	3	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 161)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 159)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 159)		Total (N = 318)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ェラーゼ増加								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
体重減少	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム増加	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
乳癌	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	3	(1.9)	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
リンパ節炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	2	(1.2)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
血管障害	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経原性ショック	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.2.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.1.2＞

表 2.7.4.7.1-8　TEAEs by MedDRA SOC and PT in Korea (SS) (406-102-00001)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 30)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 31)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 29)		Total (N = 60)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	15	(50.0)	17	(54.8)	14	(48.3)	31	(51.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(10.0)	6	(19.4)	8	(27.6)	14	(23.3)
注射部位硬結	2	(6.7)	4	(12.9)	5	(17.2)	9	(15.0)
注射部位疼痛	2	(6.7)	4	(12.9)	3	(10.3)	7	(11.7)
注射部位紅斑	2	(6.7)	1	(3.2)	3	(10.3)	4	(6.7)
注射部位出血	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.9)	2	(3.3)
ビタミンD欠乏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
高血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
脳挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.3)	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.3)
咳嗽	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
咽喉絞扼感	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
逆流性喉頭炎	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
動悸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	4	(12.9)	1	(3.4)	5	(8.3)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
上咽頭炎	0	(0.0)	2	(6.5)	0	(0.0)	2	(3.3)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
腟出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
乱視	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
眼部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
神経系障害	5	(16.7)	2	(6.5)	4	(13.8)	6	(10.0)
頭痛	1	(3.3)	1	(3.2)	2	(6.9)	3	(5.0)
浮動性めまい	3	(10.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
認知障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
片頭痛	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
記憶障害	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(6.7)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
筋肉痛	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 30)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 31)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 29)		Total (N = 60)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
関節痛	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨減少症	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
精神障害	2	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パニック障害	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(6.7)	4	(12.9)	5	(17.2)	9	(15.0)
便秘	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
悪心	1	(3.3)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
慢性胃炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
胃炎	0	(0.0)	1	(3.2)	1	(3.4)	2	(3.3)
腸出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
唾液腺腫瘤	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
嘔吐	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
臨床検査	4	(13.3)	6	(19.4)	1	(3.4)	7	(11.7)
体重減少	1	(3.3)	2	(6.5)	1	(3.4)	3	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
体重増加	1	(3.3)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
血中ビリルビン増加	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
血圧上昇	1	(3.3)	1	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.7)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)
末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	1	(1.7)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.3.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.1.3＞

表 2.7.4.7.1-9　Potentially Drug-related TEAEs by MedDRA SOC and PT All Countries (SS)
(406-102-00001)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	54	(28.3)	61	(32.1)	55	(29.3)	116	(30.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	48	(25.1)	52	(27.4)	54	(28.7)	106	(28.0)
注射部位硬結	24	(12.6)	23	(12.1)	32	(17.0)	55	(14.6)
注射部位紅斑	21	(11.0)	23	(12.1)	29	(15.4)	52	(13.8)
注射部位疼痛	17	(8.9)	24	(12.6)	14	(7.4)	38	(10.1)
注射部位そう痒感	5	(2.6)	3	(1.6)	10	(5.3)	13	(3.4)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.1)	3	(1.6)	5	(1.3)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
注射部位出血	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
注射部位発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
全身性浮腫	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
口渇	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位内出血	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位炎症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
発熱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
咽頭扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害	2	(1.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
傾眠	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
片頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
四肢不快感	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
睡眠障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
便秘	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
虚血性大腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	4	(2.1)	3	(1.6)	1	(0.5)	4	(1.1)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.1)	0	(0.0)	2	(0.5)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)
貧血	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.3)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.2.1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.2.1＞

表 2.7.4.7.1-10 TEAEs by MedDRA SOC and PT All Countries (SS2) (406-102-00002)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
Total[a]	77	(65.8)	74	(62.7)	69	(57.0)	143	(59.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	28	(23.9)	41	(34.7)	33	(27.3)	74	(31.0)
注射部位紅斑	15	(12.8)	14	(11.9)	19	(15.7)	33	(13.8)
注射部位硬結	12	(10.3)	14	(11.9)	18	(14.9)	32	(13.4)
注射部位疼痛	7	(6.0)	16	(13.6)	11	(9.1)	27	(11.3)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(1.7)	7	(5.8)	9	(3.8)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.3)
倦怠感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位出血	1	(0.9)	4	(3.4)	1	(0.8)	5	(2.1)
注射部位斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.3)
発熱	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
冷感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢性浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位内出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位熱感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位血腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
代謝および栄養障害	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
低血糖	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
高脂血症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.6)	1	(0.8)	4	(3.3)	5	(2.1)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
挫傷	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
皮膚擦過傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
靭帯捻挫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.6)	3	(2.5)	3	(2.5)	6	(2.5)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道の炎症	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
過換気	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
外科および内科処置	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腫瘍切除	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	23	(19.7)	25	(21.2)	22	(18.2)	47	(19.7)
上咽頭炎	16	(13.7)	15	(12.7)	17	(14.0)	32	(13.4)
インフルエンザ	1	(0.9)	2	(1.7)	6	(5.0)	8	(3.3)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
細菌性外陰膣炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
上気道感染	2	(1.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
外耳炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
尿路感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
歯周炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肛門膿瘍	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸炎	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
麦粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	3	(2.6)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
不規則月経	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
子宮頚管ポリープ	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(2.6)	2	(1.7)	5	(4.1)	7	(2.9)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	3	(2.5)	4	(1.7)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	2	(1.7)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
ドライアイ	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
緑内障	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
角膜炎	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
霰粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	12	(10.3)	5	(4.2)	5	(4.1)	10	(4.2)
頭痛	4	(3.4)	2	(1.7)	2	(1.7)	4	(1.7)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血管性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
傾眠	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
橈骨神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
浮動性めまい	3	(2.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
片頭痛	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.6)	6	(5.1)	4	(3.3)	10	(4.2)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
顎関節症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板突出	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
滑液嚢腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
背部痛	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	2	(1.7)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
ストレス	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
パニック障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.3)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
突発性難聴	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
肝胆道系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
肝機能異常	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(0.8)
胃腸障害	10	(8.5)	12	(10.2)	7	(5.8)	19	(7.9)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
悪心	3	(2.6)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
歯痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
胃炎	2	(1.7)	2	(1.7)	1	(0.8)	3	(1.3)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
齲歯	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
下痢	0	(0.0)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
便秘	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
消化器痛	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹痛	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腹部不快感	1	(0.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
尿路結石	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	6	(5.1)	3	(2.5)	4	(3.3)	7	(2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重減少	2	(1.7)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)
便潜血陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
血中ブドウ糖減少	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧上昇	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	2	(1.7)	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(1.7)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
リンパ節炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板非減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
貧血	1	(0.9)	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.8)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.1.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.1＞

表 2.7.4.7.1-11 TEAEs by MedDRA SOC and PT in Japan (SS2) (406-102-00002)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 98)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 101)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 102)		Total (N = 203)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	62	(63.3)	61	(60.4)	63	(61.8)	124	(61.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(25.5)	33	(32.7)	33	(32.4)	66	(32.5)
注射部位紅斑	14	(14.3)	13	(12.9)	19	(18.6)	32	(15.8)
注射部位硬結	12	(12.2)	13	(12.9)	18	(17.6)	31	(15.3)
注射部位疼痛	6	(6.1)	13	(12.9)	11	(10.8)	24	(11.8)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(2.0)	7	(6.9)	9	(4.4)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(2.0)	4	(3.9)	6	(3.0)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)
倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
注射部位出血	0	(0.0)	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)
注射部位斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
疲労	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
発熱	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
冷感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位内出血	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位湿疹	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位熱感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
注射部位血腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
胸痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3	(3.1)	1	(1.0)	3	(2.9)	4	(2.0)
肉離れ	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)
熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
関節脱臼	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
挫傷	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肋骨骨折	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
靭帯捻挫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
季節性アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.0)	2	(2.0)	3	(2.9)	5	(2.5)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 98)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 101)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 102)		Fremanezumab Total (N = 203)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)
口腔咽頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
上気道の炎症	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
咳嗽	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
過換気	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外科および内科処置	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腫瘍切除	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
感染症および寄生虫症	20	(20.4)	23	(22.8)	22	(21.6)	45	(22.2)
上咽頭炎	16	(16.3)	15	(14.9)	17	(16.7)	32	(15.8)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(2.0)	6	(5.9)	8	(3.9)
ヘリコバクター感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
細菌性外陰腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
上気道感染	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
単純ヘルペス	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
外耳炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
扁桃炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
歯周炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
気管支炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
肛門膿瘍	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
胃腸炎	2	(2.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
麦粒腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	3	(3.1)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
骨盤痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
不規則月経	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
子宮頚管ポリープ	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(3.1)	2	(2.0)	5	(4.9)	7	(3.4)
湿疹	0	(0.0)	1	(1.0)	3	(2.9)	4	(2.0)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
そう痒症	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 98)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 101)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 102)		Fremanezumab Total (N = 203)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
発疹	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮下出血	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
皮膚乾燥	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(1.0)	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
眼そう痒症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
緑内障	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
角膜炎	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
霰粒腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	8	(8.2)	2	(2.0)	3	(2.9)	5	(2.5)
坐骨神経痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
血管性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
傾眠	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
橈骨神経麻痺	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
浮動性めまい	2	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	3	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(3.1)	4	(4.0)	4	(3.9)	8	(3.9)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
頚部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
顎関節症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
椎間板突出	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
滑液嚢腫	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
背部痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
精神障害	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
ストレス	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
パニック障害	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	0	(0.0)	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)
回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
突発性難聴	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 98)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 101)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 102)		Fremanezumab Total (N = 203)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝機能異常	1	(1.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	2	(1.0)
胃腸障害	6	(6.1)	9	(8.9)	5	(4.9)	14	(6.9)
上腹部痛	0	(0.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	4	(2.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胃炎	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
齲歯	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
下痢	0	(0.0)	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
便秘	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	1	(1.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)
尿路結石	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
頻尿	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
臨床検査	3	(3.1)	1	(1.0)	3	(2.9)	4	(2.0)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
尿中血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
血中ブドウ糖減少	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
子宮平滑筋腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	2	(2.0)	3	(3.0)	0	(0.0)	3	(1.5)
リンパ節炎	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板非減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.5)
貧血	1	(1.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only

once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.2.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.2＞

表 2.7.4.7.1-12 TEAEs by MedDRA SOC and PT in Korea (SS2) (406-102-00002)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 19)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 17)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 19)		Fremanezumab Total (N = 36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	15	(78.9)	13	(76.5)	6	(31.6)	19	(52.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(15.8)	8	(47.1)	0	(0.0)	8	(22.2)
注射部位出血	1	(5.3)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
注射部位疼痛	1	(5.3)	3	(17.6)	0	(0.0)	3	(8.3)
注射部位硬結	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
注射部位紅斑	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
疲労	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
代謝および栄養障害	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
低血糖	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
高脂血症	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
咳嗽	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻閉	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
感染症および寄生虫症	3	(15.8)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
インフルエンザ	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
尿路感染	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
眼障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ドライアイ	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	4	(21.1)	3	(17.6)	2	(10.5)	5	(13.9)
頭痛	3	(15.8)	2	(11.8)	2	(10.5)	4	(11.1)
浮動性めまい	1	(5.3)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
筋骨格痛	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
精神障害	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(21.1)	3	(17.6)	2	(10.5)	5	(13.9)
悪心	2	(10.5)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
消化不良	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 19)		Fremanezumab					
			675 mg/ 3 months (N = 17)		225 mg/ 1 month (N = 19)		Total (N = 36)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
消化器痛	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃炎	0	(0.0)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
腹部不快感	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	3	(15.8)	2	(11.8)	1	(5.3)	3	(8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
体重減少	2	(10.5)	2	(11.8)	0	(0.0)	2	(5.6)
血圧上昇	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(2.8)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.3.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.3＞

表 2.7.4.7.1-13 Potentially Drug-related TEAEs by MedDRA SOC and PT All Countries (SS2) (406-102-00002)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	28	(23.9)	37	(31.4)	32	(26.4)	69	(28.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(22.2)	37	(31.4)	29	(24.0)	66	(27.6)
注射部位紅斑	15	(12.8)	14	(11.9)	19	(15.7)	33	(13.8)
注射部位硬結	12	(10.3)	14	(11.9)	17	(14.0)	31	(13.0)
注射部位疼痛	7	(6.0)	16	(13.6)	10	(8.3)	26	(10.9)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	2	(1.7)	7	(5.8)	9	(3.8)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(1.7)	4	(3.3)	6	(2.5)
注射部位発疹	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.7)	3	(1.3)
倦怠感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
疲労	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)	2	(0.8)
末梢性浮腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位内出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位出血	1	(0.9)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
注射部位湿疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位熱感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位血腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感覚鈍麻	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
関節腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
頻尿	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
好中球減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
好酸球増加症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group.
Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted

once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.2.1.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.2.1＞

表 2.7.4.7.1-14 TEAEs by MedDRA SOC and PT (SS) (406-102-00003)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	22	(88.0)	23	(92.0)	45	(90.0)
胃腸障害	4	(16.0)	6	(24.0)	10	(20.0)
上腹部痛	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
下痢	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
口内炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
歯周病	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
歯痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
消化不良	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
舌炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
腸炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
腹部不快感	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
変色便	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
齲歯	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(24.0)	12	(48.0)	18	(36.0)
注射部位紅斑	5	(20.0)	7	(28.0)	12	(24.0)
注射部位硬結	2	(8.0)	3	(12.0)	5	(10.0)
注射部位疼痛	3	(12.0)	1	(4.0)	4	(8.0)
注射部位そう痒感	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(8.0)	2	(4.0)
胸部不快感	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
注射部位発疹	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
発熱	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
感染症および寄生虫症	16	(64.0)	20	(80.0)	36	(72.0)
上咽頭炎	14	(56.0)	18	(72.0)	32	(64.0)
胃腸炎	1	(4.0)	3	(12.0)	4	(8.0)
インフルエンザ	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
口腔ヘルペス	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
結膜炎	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(4.0)
足部白癬	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(4.0)
膀胱炎	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(4.0)
アデノウイルス感染	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
ヘルペスウイルス感染	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
喉頭炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
細菌性膀胱炎	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
歯周炎	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
歯肉炎	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
手足口病	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
中耳炎	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
麦粒腫	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
副鼻腔炎	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼障害	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
ドライアイ	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
結膜沈着物	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
白内障	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
網膜剥離	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
裂孔原性網膜剥離	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(24.0)	2	(8.0)	8	(16.0)
背部痛	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
筋骨格硬直	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
筋骨格痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
頚部痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
椎間板障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
椎間板突出	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
血管障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
高血圧	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(16.0)	2	(8.0)	6	(12.0)
咳嗽	2	(8.0)	1	(4.0)	3	(6.0)
喘息	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(4.0)
口腔咽頭痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
声帯肥厚	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
耳および迷路障害	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
回転性めまい	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
感音性難聴	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
突発性難聴	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(12.0)	4	(16.0)	7	(14.0)
挫傷	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
骨挫傷	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
歯牙破折	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
上顆炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
足骨折	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
肉離れ	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
靭帯断裂	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
心臓障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
頻脈	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
神経系障害	4	(16.0)	4	(16.0)	8	(16.0)
感覚鈍麻	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(4.0)
くも膜下出血	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
ミオクローヌス	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下肢静止不能症候群	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
三叉神経痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
不全片麻痺	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
橈骨神経麻痺	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
生殖系および乳房障害	1	(4.0)	3	(12.0)	4	(8.0)
月経困難症	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
閉経期症状	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	2	(8.0)	2	(4.0)
高脂血症	0	(0.0)	2	(8.0)	2	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
円形脱毛症	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
食物アレルギー	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
臨床検査	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
血圧上昇	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the total group. Adverse events are coded in MedDRA 22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.1.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.1＞

表 2.7.4.7.1-15 Potentially Drug-Related TEAEs by MedDRA SOC and PT (SS) (406-102-00003)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	6	(24.0)	11	(44.0)	17	(34.0)
胃腸障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
上腹部痛	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(24.0)	10	(40.0)	16	(32.0)
注射部位紅斑	5	(20.0)	7	(28.0)	12	(24.0)
注射部位硬結	2	(8.0)	3	(12.0)	5	(10.0)
注射部位疼痛	3	(12.0)	1	(4.0)	4	(8.0)
注射部位そう痒感	1	(4.0)	2	(8.0)	3	(6.0)
注射部位腫脹	0	(0.0)	2	(8.0)	2	(4.0)
注射部位発疹	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
月経困難症	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)
全身性そう痒症	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(2.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the total group. Adverse events are coded in MedDRA 22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.2.2.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.2＞

表 2.7.4.7.1-16
Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group
(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
Total	106	92.2	104	93.7	210	92.9
血液およびリンパ系障害	4	3.5	3	2.7	7	3.1
リンパ節炎	1	0.9	2	1.8	3	1.3
鉄欠乏性貧血	1	0.9	1	0.9	2	0.9
貧血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
リンパ節症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
心臓障害	1	0.9	3	2.7	4	1.8
動悸	0	0.0	2	1.8	2	0.9
頻脈	1	0.9	1	0.9	2	0.9
耳および迷路障害	10	8.7	7	6.3	17	7.5
耳鳴	2	1.7	3	2.7	5	2.2
感音性難聴	0	0.0	3	2.7	3	1.3
回転性めまい	2	1.7	1	0.9	3	1.3
突発性難聴	2	1.7	0	0.0	2	0.9
難聴	0	0.0	1	0.9	1	0.4
耳不快感	1	0.9	0	0.0	1	0.4
耳管狭窄	1	0.9	0	0.0	1	0.4
メニエール病	1	0.9	0	0.0	1	0.4
頭位性回転性めまい	1	0.9	0	0.0	1	0.4
内分泌障害	1	0.9	2	1.8	3	1.3
甲状腺腫	0	0.0	2	1.8	2	0.9
バセドウ病	1	0.9	0	0.0	1	0.4
眼障害	15	13.0	3	2.7	18	8.0
白内障	3	2.6	0	0.0	3	1.3
アレルギー性結膜炎	3	2.6	0	0.0	3	1.3
眼瞼痙攣	2	1.7	0	0.0	2	0.9
ドライアイ	2	1.7	0	0.0	2	0.9
眼精疲労	1	0.9	0	0.0	1	0.4
霰粒腫	1	0.9	0	0.0	1	0.4
結膜沈着物	0	0.0	1	0.9	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
結膜出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
毛様体炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
眼の炎症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
眼瞼痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
眼瞼下垂	0	0.0	1	0.9	1	0.4
角膜炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
瞼板腺炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
正常眼圧緑内障	1	0.9	0	0.0	1	0.4
網膜剥離	1	0.9	0	0.0	1	0.4
裂孔原性網膜剥離	1	0.9	0	0.0	1	0.4
胃腸障害	34	29.6	26	23.4	60	26.5
齲歯	7	6.1	5	4.5	12	5.3
上腹部痛	11	9.6	0	0.0	11	4.9
腹部不快感	3	2.6	6	5.4	9	4.0
便秘	4	3.5	3	2.7	7	3.1
口内炎	2	1.7	4	3.6	6	2.7
胃炎	1	0.9	4	3.6	5	2.2
下痢	1	0.9	3	2.7	4	1.8
胃食道逆流性疾患	3	2.6	1	0.9	4	1.8
腹痛	2	1.7	1	0.9	3	1.3
慢性胃炎	3	2.6	0	0.0	3	1.3
歯痛	3	2.6	0	0.0	3	1.3
歯肉腫脹	0	0.0	2	1.8	2	0.9
過敏性腸症候群	2	1.7	0	0.0	2	0.9
悪心	1	0.9	1	0.9	2	0.9
歯周病	0	0.0	2	1.8	2	0.9
口角口唇炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
消化不良	1	0.9	0	0.0	1	0.4
小腸炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
腸炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
変色便	0	0.0	1	0.9	1	0.4
胃ポリープ	1	0.9	0	0.0	1	0.4
胃潰瘍	1	0.9	0	0.0	1	0.4
舌炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
痔出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
口の感覚鈍麻	1	0.9	0	0.0	1	0.4
鼠径ヘルニア	1	0.9	0	0.0	1	0.4
大腸ポリープ	0	0.0	1	0.9	1	0.4
転位歯	1	0.9	0	0.0	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	42	36.5	54	48.6	96	42.5
注射部位紅斑	19	16.5	31	27.9	50	22.1
注射部位硬結	12	10.4	23	20.7	35	15.5
注射部位疼痛	13	11.3	16	14.4	29	12.8
注射部位そう痒感	9	7.8	12	10.8	21	9.3
注射部位腫脹	1	0.9	9	8.1	10	4.4
注射部位出血	2	1.7	4	3.6	6	2.7
末梢腫脹	1	0.9	2	1.8	3	1.3
発熱	2	1.7	1	0.9	3	1.3
疲労	2	1.7	0	0.0	2	0.9
注射部位発疹	1	0.9	1	0.9	2	0.9
胸部不快感	0	0.0	1	0.9	1	0.4
胸痛	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位変色	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位血腫	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位過敏反応	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位知覚低下	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位熱感	0	0.0	1	0.9	1	0.4
非心臓性胸痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
末梢性浮腫	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肝胆道系障害	3	2.6	2	1.8	5	2.2

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
脂肪肝	2	1.7	0	0.0	2	0.9
胆嚢炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
薬物性肝障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
胆嚢ポリープ	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肝嚢胞	0	0.0	1	0.9	1	0.4
免疫系障害	7	6.1	4	3.6	11	4.9
季節性アレルギー	7	6.1	1	0.9	8	3.5
食物アレルギー	0	0.0	2	1.8	2	0.9
造影剤反応	0	0.0	1	0.9	1	0.4
感染症および寄生虫症	75	65.2	83	74.8	158	69.9
上咽頭炎	58	50.4	68	61.3	126	55.8
インフルエンザ	11	9.6	6	5.4	17	7.5
胃腸炎	8	7.0	8	7.2	16	7.1
気管支炎	7	6.1	5	4.5	12	5.3
膀胱炎	5	4.3	4	3.6	9	4.0
結膜炎	4	3.5	4	3.6	8	3.5
咽頭炎	5	4.3	3	2.7	8	3.5
扁桃炎	1	0.9	6	5.4	7	3.1
口腔ヘルペス	3	2.6	1	0.9	4	1.8
歯周炎	2	1.7	2	1.8	4	1.8
副鼻腔炎	1	0.9	3	2.7	4	1.8
歯肉炎	2	1.7	1	0.9	3	1.3
上気道感染	2	1.7	1	0.9	3	1.3
憩室炎	2	1.7	0	0.0	2	0.9
ウイルス性胃腸炎	1	0.9	1	0.9	2	0.9
麦粒腫	0	0.0	2	1.8	2	0.9
中耳炎	1	0.9	1	0.9	2	0.9
足部白癬	1	0.9	1	0.9	2	0.9
アデノウイルス感染	1	0.9	0	0.0	1	0.4
虫垂炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
細菌性結膜炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
細菌性膀胱炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
感染性腸炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
ノロウイルス性胃腸炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
手足口病	1	0.9	0	0.0	1	0.4
ヘリコバクター性胃炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
ヘリコバクター感染	1	0.9	0	0.0	1	0.4
ヘルペス眼感染	0	0.0	1	0.9	1	0.4
単純ヘルペス	1	0.9	0	0.0	1	0.4
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	1	0.9	1	0.4
帯状疱疹	0	0.0	1	0.9	1	0.4
喉頭炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
鼻膿瘍	1	0.9	0	0.0	1	0.4
鼻前庭炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
外耳炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
爪囲炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
歯髄炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
腎盂腎炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症	13	11.3	10	9.0	23	10.2
挫傷	4	3.5	1	0.9	5	2.2
靱帯捻挫	1	0.9	3	2.7	4	1.8
歯牙破折	2	1.7	1	0.9	3	1.3
上顆炎	1	0.9	1	0.9	2	0.9
足骨折	0	0.0	2	1.8	2	0.9
靱帯損傷	1	0.9	1	0.9	2	0.9
動物咬傷	1	0.9	0	0.0	1	0.4
骨挫傷	0	0.0	1	0.9	1	0.4
鎖骨骨折	1	0.9	0	0.0	1	0.4
歯科修復不成功	1	0.9	0	0.0	1	0.4
靱帯断裂	0	0.0	1	0.9	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
肉離れ	1	0.9	0	0.0	1	0.4
処置後合併症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
外傷後頚部症候群	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肋骨骨折	0	0.0	1	0.9	1	0.4
上肢骨折	0	0.0	1	0.9	1	0.4
創傷	1	0.9	0	0.0	1	0.4
臨床検査	7	6.1	3	2.7	10	4.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.9	1	0.9	2	0.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.9	1	0.9	2	0.9
Ａ型インフルエンザウイルス検査陽性	2	1.7	0	0.0	2	0.9
血圧上昇	1	0.9	0	0.0	1	0.4
凝固検査異常	0	0.0	1	0.9	1	0.4
Ｂ型インフルエンザウイルス検査陽性	1	0.9	0	0.0	1	0.4
白血球数減少	1	0.9	0	0.0	1	0.4
代謝および栄養障害	3	2.6	4	3.6	7	3.1
高脂血症	1	0.9	2	1.8	3	1.3
脂質異常症	1	0.9	1	0.9	2	0.9
高コレステロール血症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
２型糖尿病	1	0.9	0	0.0	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	27	23.5	15	13.5	42	18.6
背部痛	8	7.0	5	4.5	13	5.8
関節痛	5	4.3	1	0.9	6	2.7
頚部痛	3	2.6	2	1.8	5	2.2
筋骨格硬直	4	3.5	0	0.0	4	1.8
椎間板障害	1	0.9	2	1.8	3	1.3
変形性関節症	0	0.0	2	1.8	2	0.9
関節周囲炎	1	0.9	1	0.9	2	0.9
筋膜炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
椎間板突出	1	0.9	0	0.0	1	0.4
関節可動域低下	1	0.9	0	0.0	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
関節腫脹	0	0.0	1	0.9	1	0.4
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
筋痙縮	0	0.0	1	0.9	1	0.4
筋力低下	1	0.9	0	0.0	1	0.4
筋骨格痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
結節性変形性関節症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
四肢痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
腱炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
弾発指	1	0.9	0	0.0	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	0.9	1	0.4
皮膚乳頭腫	0	0.0	1	0.9	1	0.4
神経系障害	18	15.7	23	20.7	41	18.1
感覚鈍麻	4	3.5	5	4.5	9	4.0
浮動性めまい	4	3.5	4	3.6	8	3.5
頚腕症候群	4	3.5	2	1.8	6	2.7
片頭痛	1	0.9	2	1.8	3	1.3
傾眠	2	1.7	1	0.9	3	1.3
群発頭痛	0	0.0	2	1.8	2	0.9
過眠症	1	0.9	1	0.9	2	0.9
頭痛	0	0.0	1	0.9	1	0.4
不全片麻痺	0	0.0	1	0.9	1	0.4
ミオクローヌス	0	0.0	1	0.9	1	0.4
後頭神経痛	0	0.0	1	0.9	1	0.4
錯感覚	0	0.0	1	0.9	1	0.4
橈骨神経麻痺	1	0.9	0	0.0	1	0.4
下肢静止不能症候群	0	0.0	1	0.9	1	0.4
可逆性脳血管収縮症候群	0	0.0	1	0.9	1	0.4
坐骨神経痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
くも膜下出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
失神	0	0.0	1	0.9	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
三叉神経痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
精神障害	4	3.5	3	2.7	7	3.1
不眠症	2	1.7	2	1.8	4	1.8
不安	1	0.9	1	0.9	2	0.9
不安障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
腎および尿路障害	1	0.9	2	1.8	3	1.3
尿路結石	0	0.0	1	0.9	1	0.4
緊張性膀胱	0	0.0	1	0.9	1	0.4
腎結石症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
生殖系および乳房障害	4	3.5	7	6.3	11	4.9
月経困難症	1	0.9	2	1.8	3	1.3
子宮頚管ポリープ	2	1.7	0	0.0	2	0.9
閉経期症状	0	0.0	2	1.8	2	0.9
乳房腫瘤	0	0.0	1	0.9	1	0.4
機能不全性子宮出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4
子宮内膜症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
月経前症候群	1	0.9	0	0.0	1	0.4
陰部そう痒症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19	16.5	6	5.4	25	11.1
喘息	4	3.5	3	2.7	7	3.1
咳嗽	2	1.7	1	0.9	3	1.3
口腔咽頭痛	2	1.7	1	0.9	3	1.3
鼻出血	1	0.9	1	0.9	2	0.9
アレルギー性鼻炎	2	1.7	0	0.0	2	0.9
上気道の炎症	2	1.7	0	0.0	2	0.9
アレルギー性気管支炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
喉頭浮腫	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肺腫瘤	1	0.9	0	0.0	1	0.4
萎縮性鼻炎	1	0.9	0	0.0	1	0.4
睡眠時無呼吸症候群	1	0.9	0	0.0	1	0.4

Table8-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
声帯の炎症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
声帯肥厚	0	0.0	1	0.9	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	14	12.2	10	9.0	24	10.6
湿疹	5	4.3	3	2.7	8	3.5
蕁麻疹	3	2.6	1	0.9	4	1.8
皮膚乾燥	1	0.9	2	1.8	3	1.3
接触皮膚炎	1	0.9	1	0.9	2	0.9
汗疹	1	0.9	1	0.9	2	0.9
発疹	0	0.0	2	1.8	2	0.9
円形脱毛症	1	0.9	0	0.0	1	0.4
肝斑	1	0.9	0	0.0	1	0.4
寒冷蕁麻疹	1	0.9	0	0.0	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
紅斑	1	0.9	0	0.0	1	0.4
光線過敏性反応	1	0.9	0	0.0	1	0.4
全身性そう痒症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
血管障害	6	5.2	2	1.8	8	3.5
高血圧	4	3.5	1	0.9	5	2.2
低血圧	2	1.7	0	0.0	2	0.9
末梢冷感	0	0.0	1	0.9	1	0.4

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within System Organ Class for the Total group.

[a] 406-102-00003: SS, TV48125-CNS-30051: Japanese subgroup in safety population

＜資料番号5.3.5.3-05：Table 8-1＞

表 2.7.4.7.1-17
Table8-2: Adverse Events related to study drug by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group
(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events related to study drug					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
Total	38	33.0	50	45.0	88	38.9
心臓障害	0	0.0	1	0.9	1	0.4
動悸	0	0.0	1	0.9	1	0.4
胃腸障害	2	1.7	0	0.0	2	0.9
上腹部痛	1	0.9	0	0.0	1	0.4
齲歯	1	0.9	0	0.0	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	35	30.4	49	44.1	84	37.2
注射部位紅斑	19	16.5	30	27.0	49	21.7
注射部位硬結	12	10.4	23	20.7	35	15.5
注射部位疼痛	13	11.3	15	13.5	28	12.4
注射部位そう痒感	9	7.8	12	10.8	21	9.3
注射部位腫脹	1	0.9	9	8.1	10	4.4
注射部位出血	2	1.7	4	3.6	6	2.7
注射部位発疹	1	0.9	1	0.9	2	0.9
注射部位変色	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位血腫	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位過敏反応	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位知覚低下	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位熱感	0	0.0	1	0.9	1	0.4
肝胆道系障害	1	0.9	1	0.9	2	0.9
胆嚢炎	0	0.0	1	0.9	1	0.4
薬物性肝障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
脂肪肝	1	0.9	0	0.0	1	0.4
臨床検査	1	0.9	0	0.0	1	0.4
白血球数減少	1	0.9	0	0.0	1	0.4
神経系障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
傾眠	1	0.9	0	0.0	1	0.4
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	0.9	1	0.4
月経困難症	0	0.0	1	0.9	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4

Table8-2: Adverse Events related to study drug by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events related to study drug					
	675 mg/3 months		225 mg/1 month		Total	
MedDRA SOC	(N=115)		(N=111)		(N=226)	
MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
肺腫瘤	1	0.9	0	0.0	1	0.4
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	0.9	1	0.4
全身性そう痒症	0	0.0	1	0.9	1	0.4

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within System Organ Class for the Total group.

[a] 406-102-00003: SS, TV48125-CNS-30051: Japanese subgroup in safety population

＜資料番号5.3.5.3-05：Table 8-2＞

表 2.7.4.7.1-18 Listing of Serious Adverse Events (SS) (406-102-00001)

Site ID Subject ID Group	Age Sex Race	Start Date/Time End Date/Time Dur[a]: Day[b]	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term[c]	Causality Severity Serious[d]	Action Taken With IMP Outcome Injection Site or Not
[redacted] [redacted] 675/225 mg/ 1 month	3[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 15D : 22	D: Asthma aggravated S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: *喘息	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovered/Resolved No
[redacted] [redacted] 675 mg/ 3 months	2[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 8D : 5	D: Influenza B virus infection S: 感染症および寄生虫症 P: *インフルエンザ	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovered/Resolved No
[redacted] [redacted] Placebo	4[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing - : 63	D: Breast cancer S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: *乳癌	Not related Severe Y(6)	Not applicable Not recovered/Not resolved No
[redacted] [redacted] Placebo	4[redacted] M Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 13D : -11	D: Acute epiglottitis S: 感染症および寄生虫症 P: 喉頭蓋炎	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovered/Resolved No
[redacted] [redacted] 675/225 mg/ 1 month	4[redacted] M Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 21:00 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 4D : 40	D: Enterohemorrhage S: 胃腸障害 P: *腸出血	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovered/Resolved No
[redacted] [redacted] 675/225 mg/ 1 month	3[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing - : 50	D: Cerebral contusion S: 傷害、中毒および処置合併症 P: *脳挫傷	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovering/Resolving No

Note: Adverse events are coded in MedDRA v22.0.

[a] Duration of adverse event. H = hours, D = days.

[b] Study day = AE onset date- study drug start date + 1.

[c] Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of TEAEs.

[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = persistent or significant disability/incapacity, 4 = hospitalization, 5 = congenital anomaly or birth defect, 6 = medically significant condition.

Source: CT-9.1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.1＞

表 2.7.4.7.1-19

CT-9.1
Listing of Serious Adverse Events
(SS2)

(NO ADVERSE EVENTS MEET THIS CRITERIA)

FILE: ADAE1B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:02; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:23
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADAE1.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-9.1 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-9.1>

表 2.7.4.7.1-20 Listing of Serious Adverse Events (SS) (406-102-00003)

Site ID Subject ID Group	Age Sex Race	Start Date/Time End Date Dur[a]: Day[b]: Day[c]	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	Causality Severity Serious[d]	Action Taken With IMP Outcome Injection Site or Not
[redacted] [redacted] 675 mg/3 months	4[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 96D : 267 : -	D: Rhegmatogenous retinal detachment (Left) S: 眼障害 P: 裂孔原性網膜剥離	Not related Moderate Y(4)	Dose not changed Recovered/Resolved No
[redacted] [redacted] 675 mg/3 months	4[redacted] F Asian	20[redacted]-[redacted]-[redacted] Ongoing - : 232 : -	D: Subarachnoid heamorrhage S: 神経系障害 P: くも膜下出血	Not related Severe Y(2)	Drug withdrawn Not recovered/Not resolved No

Note: Adverse events are coded in MedDRA 22.0.

[a] Duration of adverse event. H = hours, D = days.

[b] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[c] Day = AE onset date - end of treatment or withdraw + 1.

[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = persistent or significant disability/incapacity, 4= hospitalization, 5 = congenital anomaly or birth defect, 6 = medically significant condition.

Source: CT-9.1.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.1＞

表 2.7.4.7.1-21
Table9-2: Listing of Serious Adverse Events

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

SiteID SubjectID Group	Age Sex Race	Start Date/Time End Date/Time Dur[b]:Day[c]:SS:Day[d]	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	Causality Severity Serious[e]	Action Taken with IMP Outcome Injection Site or Not
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: RHEGMATOGENOUS RETINAL DETACHMENT(LEFT) S: 眼障害 P: 裂孔原性網膜剥離	NOT RELATED MODERATE Y (4)	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED NO
675 mg/3 months	ASIAN	96D : 267 : Y : -			
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: SUBARACHNOID HEAMORRHAGE S: 神経系障害 P: くも膜下出血	NOT RELATED SEVERE Y (2)	DRUG WITHDRAWN NOT RECOVERED/NOT RESOLVED NO
675 mg/3 months	ASIAN	- : 232 : Y : -			
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: SUDDEN HEARING LOSS(RIGHT EAR) S: 耳および迷路障害 P: 突発性難聴	NOT RELATED MODERATE Y (4)	DOSE NOT CHANGED RECOVERING/RESOLVING NO
675 mg/3 months	ASIAN	- : 301 : Y : -			
[redacted]	2[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 08:00 20[redacted]-[redacted]-[redacted] 08:00	D: DIVERTICULITIS OF COLON S: 感染症および寄生虫症 P: 憩室炎	NOT RELATED MODERATE Y (4)	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED NO
675 mg/3 months	ASIAN	40D : 12 : Y : -			
		20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: ENTERITIS INFECTIOUS S: 感染症および寄生虫症 P: 感染性腸炎	NOT RELATED MILD Y (4)	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED NO
		45D : 364 : Y : 4			
[redacted]	3[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: WORSENING CLUSTER HEADACHE S: 神経系障害 P: 群発頭痛	NOT RELATED MODERATE Y (4)	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED NO
225 mg/1 month	ASIAN	33D : 305 : Y : -			
[redacted]	2[redacted] M	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: LUNG NODULE-LEFT UPPER LOBE S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺腫瘤	RELATED MODERATE Y (4)	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED NO
675 mg/3 months	ASIAN	175D : 366 : Y : 4			
[redacted]	3[redacted] M	20[redacted]-[redacted]-[redacted] 20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: ACUTE APPENDITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 虫垂炎	NOT RELATED SEVERE Y (4,5)	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED NO
225 mg/1 month	ASIAN	13D : 79 : Y : -			
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted]-[redacted]-[redacted]	D: LUMBAR SPINAL STENOSIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 腰部脊柱管狭窄症	NOT RELATED MODERATE Y (4)	DOSE NOT CHANGED RECOVERING/RESOLVING NO
225 mg/1 month	ASIAN	- : 357 : Y : -			

Table9-2: Listing of Serious Adverse Events

(Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

SiteID SubjectID Group	Age Sex Race	Start Date/Time End Date/Time Dur[b]:Day[c]:SS:Day[d]	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	Causality Severity Serious[e]	Action Taken with IMP Outcome Injection Site or Not
[redacted]	5[redacted] F	20[redacted] 20[redacted]	D: RIGHT CALCULUS URINARY S: 腎および尿路障害	NOT RELATED SEVERE	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED
225 mg/1 month	ASIAN	23D : 70 : Y : -	P: 尿路結石	Y (4)	NO
[redacted]	5[redacted] F	20[redacted] 20[redacted]	D: NUMBNESS IN RIGHT HAND S: 神経系障害	NOT RELATED MILD	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED
675 mg/3 months	ASIAN	2D : 95 : Y : -	P: 感覚鈍麻	Y (4)	NO
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted] 20[redacted]	D: EDEMA LARYNX S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	NOT RELATED SEVERE	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED
675 mg/3 months	ASIAN	7D : 405 : Y : -	P: 喉頭浮腫	Y (4)	NO
[redacted]	5[redacted] F	20[redacted] 10:00 20[redacted]	D: L. COXARTHROSIS S: 筋骨格系および結合組織障害	NOT RELATED MILD	DOSE NOT CHANGED RECOVERED/RESOLVED
225 mg/1 month	ASIAN	20D : 184 : Y : -	P: 変形性関節症	Y (4)	NO
[redacted]	4[redacted] F	20[redacted] 20[redacted]	D: WORSENING OF MIGRAINE S: 神経系障害	NOT RELATED MODERATE	NOT APPLICABLE RECOVERED/RESOLVED
225 mg/1 month	ASIAN	9D : 543 : Y : 119	P: 片頭痛	Y (4)	NO

MedDRA Version 22.0

[a] 406-102-00003: SS, TV48125-CNS-30051: Japanese subgroup in safety population

[b] Duration of Adverse Event. H=HOURS, D=DAYS.

[c] Study Day = AE Onset Date - Study Drug Start Date + 1.

[d] Day = AE Onset Date - End of Treatment or Withdraw + 1.

[e] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1=DEATH, 2=LIFE-THREATENING CONDITION, 3=PERSISTENT OR SIGNIFICANT DISABILITY/INCAPACITY 4=HOSPITALIZATION, 5=CONGENITAL ANOMALY OR BIRTH DEFECT, 6=MEDICALLY SIGNIFICANT CONDITION.

＜資料番号5.3.5.3-05：Table 9-2＞

表 2.7.4.7.1-22 TEAEs Leading to Discontinuation of The IMP by MedDRA SOC and PT All Countries (SS) (406-102-00001)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 190)		Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Fremanezumab Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
好酸球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 675/225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.6.1.1.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.6.1.1＞

表 2.7.4.7.1-23 TEAEs Leading to Discontinuation of The IMP by MedDRA SOC and PT All Countries (SS2) (406-102-00002)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the 225 mg/1 month group. Adverse events are coded in MedDRA v22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.6.1.1.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.6.1.1＞

表 2.7.4.7.1-24 TEAEs Leading to Discontinuation of the IMP by MedDRA SOC and PT (SS)
(406-102-00003)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	2	(8.0)	0	(0.0)	2	(4.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
注射部位紅斑	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
神経系障害	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
くも膜下出血	1	(4.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

Note: Preferred terms were sorted by descending order of incidence within system organ class for the total group. Adverse events are coded in MedDRA 22.0. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per system organ class in subject. Multiple occurrences of treatment-emergent adverse events were counted only once per preferred term in subject.

[a] Subjects with treatment-emergent adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

Source: CT-8.6.1.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.6.1＞

表 2.7.4.7.1-25

Table8-7: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group (Studies 406-102-00003 and TV48125-CNS-30051, SS[a])

	Adverse Events					
	675 mg/3 months (N=115)		225 mg/1 month (N=111)		Total (N=226)	
MedDRA SOC MedDRA PT	n	%	n	%	n	%
Total	2	1.7	1	0.9	3	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.9	1	0.9	2	0.9
注射部位紅斑	1	0.9	0	0.0	1	0.4
注射部位過敏反応	0	0.0	1	0.9	1	0.4
注射部位発疹	0	0.0	1	0.9	1	0.4
神経系障害	1	0.9	0	0.0	1	0.4
くも膜下出血	1	0.9	0	0.0	1	0.4

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within System Organ Class for the Total group.

[a] 406-102-00003: SS, TV48125-CNS-30051: Japanese subgroup in safety population

＜資料番号5.3.5.3-05：Table 8-7＞

表 2.7.4.7.1-26

CT-10.2.1
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Serum Chemistry)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=191) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=190) N¹	n²	(%)	675/225/225 (N=188) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=378) N¹	n²	(%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	>=3xULN	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	191	4	(2.1)	189	1	(0.5)	188	2	(1.1)	377	3	(0.8)
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	>=3xULN	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
UREA NITROGEN (mg/dL)	>=30mg/dL	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
CREATININE (mg/dL)	>=2.0mg/dL	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
BILIRUBIN (mg/dL)	>=2.0mg/dL	191	1	(0.5)	189	2	(1.1)	188	1	(0.5)	377	3	(0.8)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.
NOTE: ULN = UPPER LIMIT OF NORMAL.

FILE: ADLB5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 14:54; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:47
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.1 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.2.1>

表 2.7.4.7.1-27

CT-10.2.2
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Hematology and Coagulation)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=191) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=190) N¹	n²	(%)	675/225/225 (N=188) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=378) N¹	n²	(%)
PROTHROMBIN INTL. NORMALIZED RATIO	>1.5	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
HEMATOCRIT (%)	MALE:<37%	28	1	(3.6)	26	1	(3.8)	26	2	(7.7)	52	3	(5.8)
HEMATOCRIT (%)	FEMALE:<32%	163	8	(4.9)	163	12	(7.4)	162	10	(6.2)	325	22	(6.8)
HEMOGLOBIN (g/dL)	MALE:<=11.5g/dL	28	1	(3.6)	26	0	(0.0)	26	1	(3.8)	52	1	(1.9)
HEMOGLOBIN (g/dL)	FEMALE:<=9.5g/dL	163	4	(2.5)	163	3	(1.8)	162	3	(1.9)	325	6	(1.8)
LEUKOCYTES (/uL)	<=3000uL	191	4	(2.1)	189	5	(2.6)	188	5	(2.7)	377	10	(2.7)
LEUKOCYTES (/uL)	>=20000uL	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
EOSINOPHILS/LEUKOCYTES (%)	>=10%	191	8	(4.2)	189	6	(3.2)	188	3	(1.6)	377	9	(2.4)
NEUTROPHILS (/uL)	<=1000uL	191	0	(0.0)	189	3	(1.6)	188	0	(0.0)	377	3	(0.8)
PLATELETS (10^4/uL)	<=7.5 10^4/uL	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
PLATELETS (10^4/uL)	>=70 10^4/uL	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADLB5B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 14:54; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:47
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.2.2>

表 2.7.4.7.1-28

CT-10.2.3
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Urinalysis)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=191) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=190) N¹	n²	(%)	675/225/225 (N=188) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=378) N¹	n²	(%)
URINE OCCULT BLOOD	>=2 INCREASE FROM BASELINE	191	25	(13.1)	189	32	(16.9)	188	28	(14.9)	377	60	(15.9)
URINE GLUCOSE	>=2 INCREASE FROM BASELINE	191	1	(0.5)	189	8	(4.2)	188	5	(2.7)	377	13	(3.4)
URINE KETONES	>=2 INCREASE FROM BASELINE	191	4	(2.1)	189	3	(1.6)	188	0	(0.0)	377	3	(0.8)
URINE PROTEIN	>=2 INCREASE FROM BASELINE	191	7	(3.7)	189	6	(3.2)	188	1	(0.5)	377	7	(1.9)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADLB5C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 14:54; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:47
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-10.2.3>

表 2.7.4.7.1-29

CT-10.2.1
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Serum Chemistry)
(SS2)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=117) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=118) N¹	n²	(%)	225/225/225 (N=121) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=239) N¹	n²	(%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	116	1	(0.9)	118	0	(0.0)	121	1	(0.8)	239	1	(0.4)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	1	(0.8)	239	1	(0.4)
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	>=3xULN	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	116	2	(1.7)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	>=3xULN	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
UREA NITROGEN (mg/dL)	>=30mg/dL	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
CREATININE (mg/dL)	>=2.0mg/dL	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
BILIRUBIN (mg/dL)	>=2.0mg/dL	116	1	(0.9)	118	0	(0.0)	121	1	(0.8)	239	1	(0.4)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.
NOTE: ULN = UPPER LIMIT OF NORMAL.

FILE: ADLB5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 15:07; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:45
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.1 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-10.2.1>

表 2.7.4.7.1-30

CT-10.2.2
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Hematology and Coagulation)
(SS2)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=117) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=118) N¹	n²	(%)	225/225/225 (N=121) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=239) N¹	n²	(%)
PROTHROMBIN INTL. NORMALIZED RATIO	>1.5	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
HEMATOCRIT (%)	MALE:<37%	17	1	(5.9)	18	1	(5.6)	20	0	(0.0)	38	1	(2.6)
HEMATOCRIT (%)	FEMALE:<32%	99	3	(3.0)	100	3	(3.0)	101	6	(5.9)	201	9	(4.5)
HEMOGLOBIN (g/dL)	MALE:<=11.5g/dL	17	0	(0.0)	18	0	(0.0)	20	0	(0.0)	38	0	(0.0)
HEMOGLOBIN (g/dL)	FEMALE:<=9.5g/dL	99	1	(1.0)	100	2	(2.0)	101	2	(2.0)	201	4	(2.0)
LEUKOCYTES (/uL)	<=3000uL	116	6	(5.2)	118	6	(5.1)	121	5	(4.1)	239	11	(4.6)
LEUKOCYTES (/uL)	>=20000uL	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
EOSINOPHILS/LEUKOCYTES (%)	>=10%	116	4	(3.4)	118	2	(1.7)	121	7	(5.8)	239	9	(3.8)
NEUTROPHILS (/uL)	<=1000uL	116	0	(0.0)	118	1	(0.8)	121	2	(1.7)	239	3	(1.3)
PLATELETS (10^4/uL)	<=7.5 10^4/uL	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
PLATELETS (10^4/uL)	>=70 10^4/uL	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.
NOTE: ULN = UPPER LIMIT OF NORMAL.

FILE: ADLB5B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 15:07; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:45
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-10.2.2>

表 2.7.4.7.1-31

CT-10.2.3
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Urinalysis)
(SS2)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=117) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=118) N¹	n²	(%)	225/225/225 (N=121) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=239) N¹	n²	(%)
URINE OCCULT BLOOD	>=2 INCREASE FROM BASELINE	116	20	(17.2)	118	21	(17.8)	121	26	(21.5)	239	47	(19.7)
URINE GLUCOSE	>=2 INCREASE FROM BASELINE	116	1	(0.9)	118	0	(0.0)	121	2	(1.7)	239	2	(0.8)
URINE KETONES	>=2 INCREASE FROM BASELINE	116	4	(3.4)	118	4	(3.4)	121	3	(2.5)	239	7	(2.9)
URINE PROTEIN	>=2 INCREASE FROM BASELINE	116	6	(5.2)	118	3	(2.5)	121	8	(6.6)	239	11	(4.6)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.
NOTE: ULN = UPPER LIMIT OF NORMAL.

FILE: ADLB5C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 15:07; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:45
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-10.2.3>

表 2.7.4.7.1-32

CT-10.2.1
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Serum Chemistry)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	675 QUARTERLY (N=25) N[1]	n[2]	(%)	225 MONTHLY (N=25) N[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=50) N[1]	n[2]	(%)
ALANINE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
ALKALINE PHOSPHATASE (U/L)	>=3xULN	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (U/L)	>=3xULN	25	2	(8.0)	25	2	(8.0)	50	4	(8.0)
LACTATE DEHYDROGENASE (U/L)	>=3xULN	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
UREA NITROGEN (mg/dL)	>=30mg/dL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
CREATININE (mg/dL)	>=2.0mg/dL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
BILIRUBIN (mg/dL)	>=2.0mg/dL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)

[1] THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.
NOTE: ULN = UPPER LIMIT OF NORMAL.

FILE: ADLB5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:02; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 10:31
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200003\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.1 FINAL

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.2.1>

表 2.7.4.7.1-33

CT-10.2.2
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Hematology and Coagulation)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	675 QUARTERLY (N=25) N¹	n²	(%)	225 MONTHLY (N=25) N¹	n²	(%)	TOTAL (N=50) N¹	n²	(%)
PROTHROMBIN INTL. NORMALIZED RATIO	>1.5	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
HEMATOCRIT (%)	MALE:<37%	6	0	(0.0)	2	0	(0.0)	8	0	(0.0)
HEMATOCRIT (%)	FEMALE:<32%	19	2	(10.5)	23	3	(13.0)	42	5	(11.9)
HEMOGLOBIN (g/dL)	MALE:<=11.5g/dL	6	0	(0.0)	2	0	(0.0)	8	0	(0.0)
HEMOGLOBIN (g/dL)	FEMALE:<=9.5g/dL	19	0	(0.0)	23	1	(4.3)	42	1	(2.4)
LEUKOCYTES (/uL)	<=3000uL	25	0	(0.0)	25	2	(8.0)	50	2	(4.0)
LEUKOCYTES (/uL)	>=20000uL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
EOSINOPHILS/LEUKOCYTES (%)	>=10%	25	3	(12.0)	25	2	(8.0)	50	5	(10.0)
NEUTROPHILS (/uL)	<=1000uL	25	0	(0.0)	25	1	(4.0)	50	1	(2.0)
PLATELETS (10^4/uL)	<=7.5 10^4/uL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
PLATELETS (10^4/uL)	>=70 10^4/uL	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADLB5B.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:02; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 10:31
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200003\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.2.2>

表 2.7.4.7.1-34

CT-10.2.3
Incidences of PCS Abnormalities in Laboratory Tests (Urinalysis)
(SS)

PARAMETER(UNIT)	PCS CRITERIA	675 QUARTERLY (N=25) N[1]	n[2]	(%)	225 MONTHLY (N=25) N[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=50) N[1]	n[2]	(%)
URINE OCCULT BLOOD	>=2 INCREASE FROM BASELINE	25	13	(52.0)	25	8	(32.0)	50	21	(42.0)
URINE GLUCOSE	>=2 INCREASE FROM BASELINE	25	0	(0.0)	25	2	(8.0)	50	2	(4.0)
URINE KETONES	>=2 INCREASE FROM BASELINE	25	3	(12.0)	25	0	(0.0)	50	3	(6.0)
URINE PROTEIN	>=2 INCREASE FROM BASELINE	25	2	(8.0)	25	1	(4.0)	50	3	(6.0)

[1] THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADLB5C.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 17:02; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 10:31
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200003\PROGRAM.DEV\ADLB5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-10.2.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.2.3>

表 2.7.4.7.1-35

CT-11.2
Incidences of PCS Abnormalities in Vital Signs
(SS)

PARAMETER	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=191) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=190) N¹	n²	(%)	675/225/225 (N=188) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=378) N¹	n²	(%)
PULSE RATE (beats/min)	>=120 bpm AND INCREASE OF >=15 bpm	191	0	(0.0)	189	1	(0.5)	188	0	(0.0)	377	1	(0.3)
PULSE RATE (beats/min)	<=50 bpm AND DECREASE OF >=15 bpm	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	2	(1.1)	377	2	(0.5)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=180 mmHg AND INCREASE OF >=20 mmHg	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=90 mmHg AND DECREASE OF >=20 mmHg	191	1	(0.5)	189	2	(1.1)	188	2	(1.1)	377	4	(1.1)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=105 mmHg AND INCREASE OF >=15 mmHg	191	0	(0.0)	189	2	(1.1)	188	0	(0.0)	377	2	(0.5)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=50 mmHg AND DECREASE OF >=15 mmHg	191	1	(0.5)	189	0	(0.0)	188	1	(0.5)	377	1	(0.3)
RESPIRATORY RATE (breaths/min)	<10 breaths/min	191	3	(1.6)	189	3	(1.6)	188	1	(0.5)	377	4	(1.1)
TEMPERATURE (C)	>=38.3 C AND CHANGE OF >=1.1 C	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	188	0	(0.0)	377	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADVS5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 11:04; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:56
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADVS5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-11.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-11.2>

表 2.7.4.7.1-36

CT-11.2
Incidences of PCS Abnormalities in Vital Signs
(SS2)

PARAMETER	PCS CRITERIA	PLC/PLC/PLC (N=117) N¹	n²	(%)	675/PLC/PLC (N=118) N¹	n²	(%)	225/225/225 (N=121) N¹	n²	(%)	ALL TEV48125 (N=239) N¹	n²	(%)
PULSE RATE (beats/min)	>=120 bpm AND INCREASE OF >=15 bpm	116	0	(0.0)	118	1	(0.8)	121	0	(0.0)	239	1	(0.4)
PULSE RATE (beats/min)	<=50 bpm AND DECREASE OF >=15 bpm	116	0	(0.0)	118	2	(1.7)	121	1	(0.8)	239	3	(1.3)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=180 mmHg AND INCREASE OF >=20 mmHg	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=90 mmHg AND DECREASE OF >=20 mmHg	116	2	(1.7)	118	0	(0.0)	121	1	(0.8)	239	1	(0.4)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=105 mmHg AND INCREASE OF >=15 mmHg	116	1	(0.9)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=50 mmHg AND DECREASE OF >=15 mmHg	116	1	(0.9)	118	1	(0.8)	121	1	(0.8)	239	2	(0.8)
RESPIRATORY RATE (breaths/min)	<10 breaths/min	116	3	(2.6)	118	4	(3.4)	121	2	(1.7)	239	6	(2.5)
TEMPERATURE (C)	>=38.3 C AND CHANGE OF >=1.1 C	116	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADVS5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 13:03; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 09:55
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADVS5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-11.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-11.2>

表 2.7.4.7.1-37

CT-11.2
Incidences of PCS Abnormalities in Vital Signs
(SS)

PARAMETER	PCS CRITERIA	675 QUARTERLY (N=25) N¹	n²	(%)	225 MONTHLY (N=25) N¹	n²	(%)	TOTAL (N=50) N¹	n²	(%)
PULSE RATE (beats/min)	>=120 bpm AND INCREASE OF >=15 bpm	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
PULSE RATE (beats/min)	<=50 bpm AND DECREASE OF >=15 bpm	25	1	(4.0)	25	0	(0.0)	50	1	(2.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=180 mmHg AND INCREASE OF >=20 mmHg	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)
SYSTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=90 mmHg AND DECREASE OF >=20 mmHg	25	1	(4.0)	25	0	(0.0)	50	1	(2.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	>=105 mmHg AND INCREASE OF >=15 mmHg	25	1	(4.0)	25	1	(4.0)	50	2	(4.0)
DIASTOLIC BLOOD PRESSURE (mmHg)	<=50 mmHg AND DECREASE OF >=15 mmHg	25	0	(0.0)	25	1	(4.0)	50	1	(2.0)
RESPIRATORY RATE (breaths/min)	<10 breaths/min	25	1	(4.0)	25	4	(16.0)	50	5	(10.0)
TEMPERATURE (C)	>=38.3 C AND CHANGE OF >=1.1 C	25	0	(0.0)	25	0	(0.0)	50	0	(0.0)

¹ THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN PARAMETER.
² THE NUMBER OF SUBJECTS WITH A POTENTIALLY CLINICALLY SIGNIFICANT ABNORMALITY AT ANY POST-BASELINE.

FILE: ADVS5A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 18:42; ANALYSIS DATASETS CREATED: [redacted]20[redacted] 11:06
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200003\PROGRAM.DEV\ADVS5.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-11.2 FINAL

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-11.2>

表 2.7.4.7.1-38

CT-12.3
Incidence of Categorical Changes in ECG Parameters
(SS)

			PLC/PLC/PLC			675/PLC/PLC			675/225/225			ALL TEV48125		
PARAMETER	VISIT[3]	CATEGORY	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)	N[1]	n[2]	(%)
QTCB INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCBAG > 450 MSEC	191	20	(10.5)	189	13	(6.9)	187	16	(8.6)	376	29	(7.7)
		QTCBAG > 480 MSEC	191	0	(0.0)	189	1	(0.5)	187	0	(0.0)	376	1	(0.3)
		QTCBAG > 500 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	191	2	(1.0)	189	2	(1.1)	187	5	(2.7)	376	7	(1.9)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
	WORST	QTCBAG > 450 MSEC	191	25	(13.1)	189	25	(13.2)	187	28	(15.0)	376	53	(14.1)
		QTCBAG > 480 MSEC	191	0	(0.0)	189	1	(0.5)	187	0	(0.0)	376	1	(0.3)
		QTCBAG > 500 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	191	4	(2.1)	189	6	(3.2)	187	10	(5.3)	376	16	(4.3)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
QTCF INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCFAG > 450 MSEC	191	5	(2.6)	189	4	(2.1)	187	2	(1.1)	376	6	(1.6)
		QTCFAG > 480 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	191	0	(0.0)	189	1	(0.5)	187	1	(0.5)	376	2	(0.5)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
	WORST	QTCFAG > 450 MSEC	191	8	(4.2)	189	6	(3.2)	187	7	(3.7)	376	13	(3.5)
		QTCFAG > 480 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	191	0	(0.0)	189	4	(2.1)	187	2	(1.1)	376	6	(1.6)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	191	0	(0.0)	189	0	(0.0)	187	0	(0.0)	376	0	(0.0)

[1] THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN ECG PARAMETER.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ECG ABNORMALITY.
[3] ENDPOINT:LAST AVAILABLE POST-BASELINE EVALUATION, INCLUDING EARLY TERMINATION. WORST:THE WORST POSTBASELINE DATA.

FILE: ADEG3A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 10:30
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200001\PROGRAM.DEV\ADEG3.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-12.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-12.3>

表 2.7.4.7.1-39

CT-12.3
Incidence of Categorical Changes in ECG Parameters
(SS2)

PARAMETER	VISIT[3]	CATEGORY	PLC/PLC/PLC N[1]	PLC/PLC/PLC n[2]	PLC/PLC/PLC (%)	675/PLC/PLC N[1]	675/PLC/PLC n[2]	675/PLC/PLC (%)	225/225/225 N[1]	225/225/225 n[2]	225/225/225 (%)	ALL TEV48125 N[1]	ALL TEV48125 n[2]	ALL TEV48125 (%)
QTCB INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCBAG > 450 MSEC	117	8	(6.8)	118	5	(4.2)	121	9	(7.4)	239	14	(5.9)
		QTCBAG > 480 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCBAG > 500 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	117	0	(0.0)	118	2	(1.7)	121	1	(0.8)	239	3	(1.3)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
	WORST	QTCBAG > 450 MSEC	117	15	(12.8)	118	19	(16.1)	121	16	(13.2)	239	35	(14.6)
		QTCBAG > 480 MSEC	117	1	(0.9)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCBAG > 500 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	117	4	(3.4)	118	6	(5.1)	121	5	(4.1)	239	11	(4.6)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
QTCF INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCFAG > 450 MSEC	117	1	(0.9)	118	2	(1.7)	121	2	(1.7)	239	4	(1.7)
		QTCFAG > 480 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	117	0	(0.0)	118	2	(1.7)	121	1	(0.8)	239	3	(1.3)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
	WORST	QTCFAG > 450 MSEC	117	5	(4.3)	118	5	(4.2)	121	5	(4.1)	239	10	(4.2)
		QTCFAG > 480 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	117	0	(0.0)	118	4	(3.4)	121	3	(2.5)	239	7	(2.9)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	117	0	(0.0)	118	0	(0.0)	121	0	(0.0)	239	0	(0.0)

[1] THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN ECG PARAMETER.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ECG ABNORMALITY.
[3] ENDPOINT:LAST AVAILABLE POST-BASELINE EVALUATION, INCLUDING EARLY TERMINATION. WORST:THE WORST POSTBASELINE DATA.

FILE: ADEG3A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 11:16
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200002\PROGRAM.DEV\ADEG3.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-12.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.1-02：CT-12.3>

表 2.7.4.7.1-40

CT-12.3
Incidence of Categorical Changes in ECG Parameters
(SS)

PARAMETER	VISIT[3]	CATEGORY	675 QUARTERLY (N=24) N[1]	n[2]	(%)	225 MONTHLY (N=25) N[1]	n[2]	(%)	TOTAL (N=49) N[1]	n[2]	(%)
QTCB INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCBAG > 450 MSEC	24	1	(4.2)	25	3	(12.0)	49	4	(8.2)
		QTCBAG > 480 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCBAG > 500 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	24	1	(4.2)	25	0	(0.0)	49	1	(2.0)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
	WORST	QTCBAG > 450 MSEC	24	1	(4.2)	25	3	(12.0)	49	4	(8.2)
		QTCBAG > 480 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCBAG > 500 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCBAG INCREASE > 30 MSEC	24	1	(4.2)	25	0	(0.0)	49	1	(2.0)
		QTCBAG INCREASE > 60 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
QTCF INTERVAL, AGGREGATE (msec)	ENDPOINT	QTCFAG > 450 MSEC	24	1	(4.2)	25	1	(4.0)	49	2	(4.1)
		QTCFAG > 480 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	24	1	(4.2)	25	0	(0.0)	49	1	(2.0)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
	WORST	QTCFAG > 450 MSEC	24	1	(4.2)	25	1	(4.0)	49	2	(4.1)
		QTCFAG > 480 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCFAG > 500 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)
		QTCFAG INCREASE > 30 MSEC	24	1	(4.2)	25	0	(0.0)	49	1	(2.0)
		QTCFAG INCREASE > 60 MSEC	24	0	(0.0)	25	0	(0.0)	49	0	(0.0)

[1] THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE POST-BASELINE NUMERIC RESULT FOR THE GIVEN ECG PARAMETER.
[2] THE NUMBER OF SUBJECTS WITH ECG ABNORMALITY.
[3] ENDPOINT:LAST AVAILABLE POST-BASELINE EVALUATION, INCLUDING EARLY TERMINATION. WORST:THE WORST POSTBASELINE FINDING DATA.

FILE: ADEG3A.LIS, RUN: [redacted]20[redacted] 15:08
PROGRAM: K:\TEV48125\P40610200003\PROGRAM.DEV\ADEG3.SAS
OPCJ, NEW DRUG APPLICATION, IND # 112,973 TEV-48125 CT-12.3 FINAL

<資料番号 5.3.5.2-01：CT-12.3>

2.7.4.7.2　海外試験の図表

表 2.7.4.7.2-1 注目すべき有害事象の定義：国際共同治験を含む海外試験

関連有害事象名	関連有害事象の定義
注射部位反応関連有害事象	治験責任医師等が注射部位反応と判断した有害事象
中等度以上の眼科有害事象	中等度以上の眼科有害事象として報告された緊急報告事象
薬物性肝障害が疑われる事象	肝酵素増加有害事象（以下のいずれかの基準値に該当：AST又はALTがULNの3倍以上，総ビリルビンがULN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 Hy's Lawの基準に合致し，報告された緊急報告事象
アナフィラキシー及び重度の過敏性反応	アナフィラキシー診断の臨床基準[a]に基づきアナフィラキシー及び重度の過敏性反応が疑われ，報告された緊急報告事象
心血管系有害事象	以下の基本語（MedDRA/J version 22.0） 狭心症，大動脈弁閉鎖不全症，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，潮紅，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

[a] 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. [reprint in Ann Emerg Med. 2006;47(4):373-80]. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	505 (59)	236 (61)	458 (69)	317 (68)	57 (59)	41 (48)	1109 (65)
血液およびリンパ系障害	10 (1)	0	8 (1)	0	2 (2)	1 (1)	11 (<1)
貧血	4 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	4 (<1)
好中球減少症	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
大球性貧血	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
リンパ節炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
リンパ節症	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	6 (<1)
動悸	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
頻脈	3 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
心房細動	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	8 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	5 (1)	2 (2)	1 (1)	14 (<1)
回転性めまい	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	5 (<1)
耳痛	2 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
耳鳴	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
耳不快感	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳滲出液	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
乗物酔い	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耳閉	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
甲状腺腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
甲状腺腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
眼障害	11 (1)	2 (<1)	6 (<1)	13 (3)	4 (4)	1 (1)	26 (2)
霧視	0	0	0	4 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
ドライアイ	0	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
眼瞼痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
白内障	1 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
眼刺激	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
眼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
視力障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
片側失明	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼脂	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
眼そう痒症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
角膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
網膜剥離	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
強膜変色	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
眼精疲労	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
眼瞼障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
夜盲	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
羞明	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
光視症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	60 (7)	20 (5)	41 (6)	21 (4)	5 (5)	6 (7)	93 (5)
悪心	21 (2)	5 (1)	11 (2)	7 (1)	0	1 (1)	24 (1)
下痢	9 (1)	3 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	13 (<1)
歯痛	2 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	8 (<1)
便秘	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (2)	7 (<1)
胃食道逆流性疾患	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	7 (<1)
腹痛	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	6 (<1)
上腹部痛	1 (<1)	0	5 (<1)	0	0	0	5 (<1)
嘔吐	9 (1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
胃炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	1 (1)	3 (<1)
口の錯感覚	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
齲歯	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
消化不良	6 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
埋伏歯	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
下腹部痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性胃炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
小腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼓腸	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食中毒	3 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
歯肉出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
舌痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
痔核	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
腸出血	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口唇腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
食道炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口内炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
臍ヘルニア	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腹部不快感	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
消化器痛	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃食道括約筋機能不全	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
歯肉退縮	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血栓性痔核	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	284 (33)	153 (40)	319 (48)	201 (43)	19 (20)	14 (16)	706 (41)
注射部位疼痛	189 (22)	96 (25)	200 (30)	105 (22)	4 (4)	8 (9)	413 (24)
注射部位硬結	113 (13)	71 (18)	131 (20)	90 (19)	0	0	292 (17)
注射部位紅斑	104 (12)	55 (14)	135 (20)	76 (16)	4 (4)	3 (3)	273 (16)
注射部位そう痒感	2 (<1)	4 (1)	10 (1)	12 (3)	2 (2)	2 (2)	30 (2)
注射部位出血	16 (2)	4 (1)	16 (2)	8 (2)	0	0	28 (2)
疲労	10 (1)	4 (1)	9 (1)	4 (<1)	3 (3)	1 (1)	21 (1)
注射部位発疹	0	3 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	13 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
注射部位内出血	6 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (1)	1 (1)	9 (<1)
インフルエンザ様疾患	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (<1)
発熱	5 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	6 (<1)
注射部位皮膚炎	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	5 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (2)	4 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
胸部不快感	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胸痛	0	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
悪寒	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
倦怠感	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
非心臓性胸痛	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
口渇	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
無力症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
死亡	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
早期満腹	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
冷感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
びくびく感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歩行障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位炎症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位結節	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
粘膜乾燥	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
薬剤離脱症候群	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
顔面痛	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	6 (<1)
胆石症	0	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
慢性胆嚢炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脂肪肝	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
薬物性肝障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (<1)	0	0	2 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
薬物過敏症	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
季節性アレルギー	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	165 (19)	88 (23)	139 (21)	92 (20)	17 (18)	10 (12)	346 (20)
上気道感染	35 (4)	20 (5)	29 (4)	17 (4)	2 (2)	0	68 (4)
上咽頭炎	35 (4)	13 (3)	30 (4)	16 (3)	2 (2)	1 (1)	62 (4)
尿路感染	15 (2)	7 (2)	14 (2)	9 (2)	3 (3)	2 (2)	35 (2)
副鼻腔炎	22 (3)	4 (1)	12 (2)	8 (2)	5 (5)	0	29 (2)
気管支炎	6 (<1)	10 (3)	9 (1)	6 (1)	1 (1)	0	26 (2)
インフルエンザ	8 (<1)	4 (1)	8 (1)	7 (1)	1 (1)	1 (1)	21 (1)
胃腸炎	6 (<1)	4 (1)	4 (<1)	5 (1)	0	0	13 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
耳感染	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	9 (<1)
ウイルス感染	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	9 (<1)
膀胱炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	0	8 (<1)
レンサ球菌性咽頭炎	4 (<1)	4 (1)	4 (<1)	0	0	0	8 (<1)
肺炎	6 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	0	8 (<1)
咽頭炎	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
歯膿瘍	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	5 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	5 (<1)
結膜炎	5 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
細菌性膣症	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
蜂巣炎	2 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
帯状疱疹	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	0	3 (<1)
口腔ヘルペス	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
レンサ球菌感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
外陰膣真菌感染	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
急性副鼻腔炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
真菌感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯肉炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
A型肝炎	0	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
C型肝炎	0	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
喉頭炎	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
中耳炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
気道感染	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
歯感染	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
気管気管支炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
腟感染	0	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ウイルス血症	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
ウイルス性鼻炎	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ブドウ球菌性創感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
虫垂炎	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
憩室炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
消化管感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性消化管感染	2 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
手足口病	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
B型肝炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
単純ヘルペス	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
麦粒腫	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
咬傷感染	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
感染	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
腎感染	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
シラミ寄生	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性髄膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
爪真菌症	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
急性中耳炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
爪囲炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯周炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯髄炎	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
根管感染	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮下組織膿瘍	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性扁桃炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
カンジダ尿	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
クラミジア感染	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
鼻膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
乳頭腫ウイルス感染	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
細菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
術後創感染	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
トリコモナス症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
子宮感染	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
ガードネレラ菌性膣炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	36 (4)	10 (3)	27 (4)	25 (5)	3 (3)	4 (5)	69 (4)
靭帯捻挫	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (1)	0	2 (2)	12 (<1)
肉離れ	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	7 (<1)
挫傷	3 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	6 (<1)
処置による疼痛	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
交通事故	2 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
節足動物咬傷	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
脳振盪	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
頭部損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
靭帯断裂	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
四肢損傷	5 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
動物咬傷	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
転倒	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
半月板損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
外傷後頚部症候群	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
処置による悪心	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
肋骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
偶発的過量投与	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
足関節部骨折	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
背部損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
第2度熱傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯科修復不成功	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腓骨骨折	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
足骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節脱臼	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
靭帯損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
処置後出血	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
処置後炎症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
橈骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚裂傷	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脊柱損傷	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
腱損傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
熱傷	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯牙破折	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尺骨骨折	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
手首関節骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
事故	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
眼外傷	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
網膜損傷	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	38 (4)	25 (6)	33 (5)	23 (5)	5 (5)	5 (6)	91 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1)	5 (1)	8 (1)	3 (<1)	0	2 (2)	18 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	0	0	11 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
体重増加	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	9 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
肝酵素上昇	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	6 (<1)
肝機能検査値上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)	0	1 (1)	5 (<1)
尿中アルブミン陽性	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	0	4 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
血圧上昇	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
心拍数増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
ヘモグロビン減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
好中球数減少	0	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
尿中蛋白陽性	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
赤血球数増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
体重減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
白血球数増加	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
細菌検査	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌検査陽性	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中カルシウム増加	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血中マグネシウム減少	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血中リン増加	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中カリウム増加	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿中血陽性	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
コルチゾール減少	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
心電図PR延長	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心電図QT延長	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
糸球体濾過率減少	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血液学的検査異常	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
好中球数増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
前癌細胞陽性	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
尿中赤血球陽性	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮頚部スミア異常	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
甲状腺ホルモン減少	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
白血球数減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿中白血球陽性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
抗核抗体陽性	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
心電図変化	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿妊娠反応陽性	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (1)	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	9 (<1)
食欲減退	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
低カリウム血症	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
アルコール不耐性	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脱水	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血糖	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ビタミン過剰症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
低リン酸血症	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ビタミンD欠乏	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
高脂血症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
低血糖	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (4)	23 (6)	36 (5)	24 (5)	9 (9)	9 (10)	101 (6)
背部痛	12 (1)	4 (1)	11 (2)	8 (2)	3 (3)	3 (3)	29 (2)
関節痛	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	11 (<1)
筋骨格痛	0	3 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (1)	1 (1)	11 (<1)
頚部痛	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	1 (1)	2 (2)	10 (<1)
四肢痛	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)	1 (1)	10 (<1)
足底筋膜炎	0	2 (<1)	4 (<1)	0	0	0	6 (<1)
筋痙縮	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
筋肉痛	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	4 (<1)
肋軟骨炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
側腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
筋骨格硬直	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
変形性関節症	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
関節リウマチ	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
脊椎痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
関節炎	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
外骨腫	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
椎間板変性症	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
椎間板障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
関節硬直	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
関節腫脹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
中足骨痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋力低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	2 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
骨減少症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顎痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節周囲炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乾癬性関節症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身性エリテマトーデス	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
滑液包炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (1)	1 (1)	6 (<1)
基底細胞癌	0	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
子宮頚部の良性新生物	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経線維腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚乳頭腫	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
悪性黒子	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	47 (5)	16 (4)	35 (5)	30 (6)	9 (9)	6 (7)	96 (6)
浮動性めまい	9 (1)	4 (1)	9 (1)	12 (3)	5 (5)	1 (1)	31 (2)
錯感覚	7 (<1)	3 (<1)	9 (1)	6 (1)	0	0	18 (1)
片頭痛	13 (2)	2 (<1)	6 (<1)	6 (1)	1 (1)	0	15 (<1)
頭痛	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	4 (5)	13 (<1)
感覚鈍麻	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	7 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
健忘	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
傾眠	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
失神	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
振戦	2 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
注意力障害	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
失神寸前の状態	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
下肢静止不能症候群	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
異痛症	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
平衡障害	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
頚腕症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
認知障害	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
体位性めまい	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ジストニア	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
頭部不快感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経圧迫	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経根痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経根障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
坐骨神経痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鎮静	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
三叉神経痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
視野欠損	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
頚髄神経根障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
言語緩慢	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
片頭痛発作重積	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
自然流産	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
妊娠	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
精神障害	24 (3)	6 (2)	12 (2)	16 (3)	3 (3)	4 (5)	41 (2)
不眠症	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (1)	1 (1)	10 (<1)
うつ病	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	9 (<1)
不安	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	8 (<1)
気分動揺	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
睡眠障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
異常な夢	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感情不安定	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
感情障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嫌悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
錯乱状態	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ディスフェミア	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
軽躁	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
初期不眠症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リビドー亢進	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
悪夢	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
季節性感情障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
涙ぐむ	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注意欠陥多動性障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
双極性障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
境界性パーソナリティ障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
失見当識	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
全般性不安障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
パニック発作	3 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ストレス	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	9 (1)	2 (<1)	6 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	12 (<1)
腎結石症	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	4 (<1)
アルブミン尿	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
尿路結石	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
非感染性膀胱炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
糖尿	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血尿	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
蛋白尿	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
腎仙痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
排尿困難	4 (<1)	0	0	0	0	0	0
頻尿	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
腎盂腎杯拡張症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿管障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿管拡張	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿管結石症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿路の炎症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	12 (1)	1 (<1)	7 (1)	1 (<1)	3 (3)	1 (1)	13 (<1)
乳房痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
乳房圧痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
不規則月経	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
無月経	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
機能不全性子宮出血	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
勃起不全	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
過長過多不規則月経	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
月経過多	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞破裂	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮腫瘤	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
子宮内膜増殖症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
希発月経	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
卵巣嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
子宮頚管狭窄	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
子宮ポリープ	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (3)	10 (3)	23 (3)	14 (3)	1 (1)	2 (2)	50 (3)
咳嗽	7 (<1)	2 (<1)	8 (1)	0	0	0	10 (<1)
口腔咽頭痛	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
喘息	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
呼吸困難	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
副鼻腔うっ血	6 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
鼻出血	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
鼻閉	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (1)	3 (<1)

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
副鼻腔不快感	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胸膜炎	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
鼻漏	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
副鼻腔障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
発声障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
労作性呼吸困難	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼻閉塞	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
咽喉絞扼感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
上気道うっ血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
声帯の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
喘鳴	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
気道うっ血	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
扁桃結石	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (2)	9 (2)	26 (4)	14 (3)	4 (4)	3 (3)	56 (3)
そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	8 (1)	3 (<1)	0	0	12 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (1)	1 (1)	7 (<1)
発疹	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	7 (<1)
接触皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
脱毛症	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	4 (<1)
ざ瘡	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
皮膚乾燥	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
斑状出血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
湿疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
冷汗	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
薬疹	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身紅斑	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
嵌入爪	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
毛孔性角化症	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
網状皮斑	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
酒さ	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚感作	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚嚢腫	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
皮下出血	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7.2-2
Table11-1: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
バニオン手術	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
爪手術	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
色素性母斑切除	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血管障害	4 (<1)	0	7 (1)	8 (2)	3 (3)	1 (1)	20 (1)
高血圧	4 (<1)	0	6 (<1)	2 (<1)	2 (2)	1 (1)	11 (<1)
潮紅	0	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧切迫症	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
低血圧	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
蒼白	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
末梢冷感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
レイノー現象	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在静脈隆起	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 11-1＞

表 2.7.4.7.2-3
Table13-1: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	307 (36)	164 (42)	323 (48)	219 (47)	24 (25)	28 (33)	758 (45)
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
好中球減少症	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
動悸	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
回転性めまい	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
耳鳴	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	5 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (1)	2 (2)	0	10 (<1)
眼刺激	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
霧視	0	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
視力障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
眼瞼痙攣	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
片側失明	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
白内障	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼そう痒症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
強膜変色	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
夜盲	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
光視症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	16 (2)	8 (2)	12 (2)	7 (1)	1 (1)	4 (5)	32 (2)
悪心	8 (<1)	2 (<1)	8 (1)	5 (1)	0	1 (1)	16 (<1)
便秘	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (2)	5 (<1)
下痢	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	0	5 (<1)
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
消化不良	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
口の錯感覚	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
嘔吐	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
大腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼓腸	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
口唇腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口内乾燥	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7.2-3
Table13-1: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	268 (31)	146 (38)	303 (45)	187 (40)	17 (18)	14 (16)	667 (39)
注射部位疼痛	182 (21)	94 (24)	189 (28)	95 (20)	4 (4)	8 (9)	390 (23)
注射部位硬結	112 (13)	71 (18)	130 (19)	89 (19)	0	0	290 (17)
注射部位紅斑	100 (12)	54 (14)	135 (20)	73 (16)	4 (4)	3 (3)	269 (16)
注射部位そう痒感	2 (<1)	4 (1)	10 (1)	12 (3)	2 (2)	2 (2)	30 (2)
注射部位出血	13 (2)	4 (1)	16 (2)	8 (2)	0	0	28 (2)
疲労	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	3 (3)	1 (1)	13 (<1)
注射部位発疹	0	3 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	13 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
注射部位内出血	6 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)	1 (1)	1 (1)	8 (<1)
注射部位皮膚炎	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	5 (<1)
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (2)	4 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
発熱	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	4 (<1)
注射部位反応	0	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
悪寒	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
口渇	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
医薬品副作用	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
無力症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胸痛	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
早期満腹	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
冷感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
びくびく感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位炎症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位結節	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
疼痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (<1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	2 (2)	9 (<1)
インフルエンザ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
気管支炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼感染	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-3
Table13-1: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
帯状疱疹	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
上咽頭炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上気道感染	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (<1)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
挫傷	2 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
処置による悪心	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
臨床検査	9 (1)	6 (2)	11 (2)	6 (1)	0	3 (3)	26 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
体重増加	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
肝機能検査値上昇	0	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
尿中アルブミン陽性	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心電図PR延長	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心電図QT延長	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
好中球数減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿中蛋白陽性	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
食欲減退	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	2 (2)	4 (5)	14 (<1)
背部痛	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
四肢痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	3 (<1)
筋骨格硬直	0	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
筋肉痛	2 (<1)	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
関節痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節硬直	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢不快感	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
関節リウマチ	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-3
Table13-1: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋痙縮	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
悪性黒子	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	19 (2)	9 (2)	18 (3)	16 (3)	5 (5)	2 (2)	50 (3)
浮動性めまい	4 (<1)	1 (<1)	7 (1)	6 (1)	3 (3)	1 (1)	18 (1)
錯感覚	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (1)	0	0	10 (<1)
頭痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	7 (<1)
片頭痛	4 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
感覚鈍麻	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
健忘	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注意力障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
体位性めまい	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ジストニア	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
頭部不快感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
失神寸前の状態	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鎮静	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
傾眠	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
失神	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
振戦	2 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
嗜眠	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
味覚障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
精神障害	5 (<1)	4 (1)	1 (<1)	5 (1)	1 (1)	3 (3)	14 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	4 (<1)
うつ病	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (1)	3 (<1)
不安	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
異常な夢	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感情不安定	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
嫌悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
初期不眠症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リビドー亢進	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
失見当識	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アルブミン尿	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0	1 (1)	3 (<1)
乳房圧痛	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
過長過多不規則月経	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-3
Table13-1: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不規則月経	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無月経	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	9 (<1)
鼻閉	0	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	2 (<1)
喘息	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
咳嗽	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
咽喉刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
咽喉絞扼感	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
声帯の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	6 (<1)	4 (1)	9 (1)	8 (2)	2 (2)	1 (1)	24 (1)
そう痒症	0	1 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	9 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
発疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
ざ瘡	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脱毛症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
冷汗	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
斑状出血	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
毛孔性角化症	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
網状皮斑	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚感作	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
蕁麻疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
潮紅	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
蒼白	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
末梢冷感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在静脈隆起	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 13-1＞

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	423 (77)	936 (86)	613 (86)	57 (59)	41 (48)	2058 (82)
血液およびリンパ系障害	10 (2)	16 (1)	13 (2)	2 (2)	1 (1)	42 (2)
貧血	4 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (1)	1 (1)	12 (<1)
リンパ節症	2 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	0	0	11 (<1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (<1)	4 (<1)	0	0	5 (<1)
リンパ節炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	4 (<1)
好中球減少症	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
大球性貧血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
抗リン脂質抗体症候群	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
白血球減少症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
小球性貧血	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
正球性貧血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脾腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	7 (1)	10 (<1)	12 (2)	2 (2)	0	31 (1)
動悸	3 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	0	0	13 (<1)
頻脈	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	6 (<1)
狭心症	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
洞性頻脈	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
不整脈	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
左脚ブロック	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
拡張機能障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
洞性不整脈	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
心室性期外収縮	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	4 (<1)	0	0	0	5 (<1)
先天性嚢胞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
先天性嚢胞性肝疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮様嚢腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
遺伝性ヘモクロマトーシス	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
5型高脂血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	10 (2)	34 (3)	15 (2)	2 (2)	1 (1)	62 (2)
回転性めまい	7 (1)	13 (1)	2 (<1)	0	1 (1)	23 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
耳鳴	1 (<1)	9 (<1)	6 (<1)	0	0	16 (<1)
耳痛	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	8 (<1)
頭位性回転性めまい	0	4 (<1)	0	0	0	4 (<1)
耳垢栓塞	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
感音性難聴	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
耳不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
メニエール病	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
中耳滲出液	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
難聴	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳管機能障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
聴力低下	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乗物酔い	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
突発性難聴	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼓膜穿孔	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	5 (<1)	15 (1)	5 (<1)	0	0	25 (<1)
甲状腺機能低下症	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	0	0	12 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
バセドウ病	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
甲状腺腫	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
甲状腺機能亢進症	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
甲状腺腫瘤	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
性腺機能低下	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	11 (2)	33 (3)	26 (4)	4 (4)	1 (1)	75 (3)
白内障	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	9 (<1)
霧視	0	4 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	9 (<1)
ドライアイ	0	4 (<1)	4 (<1)	0	0	8 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
眼瞼痙攣	0	2 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
眼刺激	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	4 (<1)
視力障害	0	0	3 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
眼痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
網膜剥離	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
網膜裂孔	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
眼瞼炎	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
結膜出血	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
結膜充血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
複視	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
眼の炎症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
眼瞼下垂	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
角膜炎	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
視力低下	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
硝子体剥離	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
眼精疲労	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乱視	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
一過性失明	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
片側失明	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
毛様体炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
上強膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼瞼紅斑	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼脂	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
眼そう痒症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼瞼痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
緑内障	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
虹彩炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
黄斑変性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
マイボーム腺機能不全	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
瞼板腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
正常眼圧緑内障	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼充血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
翼状片	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
点状角膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
網膜嚢胞	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
強膜変色	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体浮遊物	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
硝子体脱出	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃腸障害	70 (13)	170 (16)	112 (16)	5 (5)	6 (7)	362 (14)
悪心	21 (4)	30 (3)	19 (3)	0	1 (1)	71 (3)
下痢	10 (2)	26 (2)	20 (3)	1 (1)	0	57 (2)
腹痛	5 (<1)	13 (1)	11 (2)	1 (1)	0	30 (1)
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	20 (2)	5 (<1)	0	1 (1)	28 (1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
歯痛	2 (<1)	14 (1)	9 (1)	2 (2)	1 (1)	28 (1)
便秘	4 (<1)	13 (1)	8 (1)	0	2 (2)	27 (1)
上腹部痛	1 (<1)	17 (2)	7 (<1)	0	0	25 (<1)
嘔吐	7 (1)	9 (<1)	7 (<1)	0	0	23 (<1)
齲歯	4 (<1)	10 (<1)	8 (1)	0	0	22 (<1)
腹部不快感	2 (<1)	8 (<1)	5 (<1)	0	0	15 (<1)
胃炎	5 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	0	1 (1)	15 (<1)
消化不良	1 (<1)	8 (<1)	4 (<1)	0	0	13 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	6 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
食中毒	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	9 (<1)
口内乾燥	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	0	7 (<1)
下腹部痛	0	3 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (<1)
胃潰瘍	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)	4 (<1)	0	0	1 (1)	6 (<1)
慢性胃炎	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
口の錯感覚	2 (<1)	3 (<1)	0	0	0	5 (<1)
口内炎	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
アフタ性潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
嚥下障害	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
消化器痛	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
痔核	3 (<1)	0	1 (<1)	0	0	4 (<1)
埋伏歯	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
憩室	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
口の感覚鈍麻	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
臍ヘルニア	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
腹部ヘルニア	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
鼓腸	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
歯肉出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
歯肉退縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
歯肉腫脹	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
血便排泄	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
痔出血	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
回腸狭窄	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
鼠径ヘルニア	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
大腸ポリープ	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
口唇乾燥	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
腹部癒着	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口角口唇炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
バレット食道	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口腔灼熱感症候群	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口唇炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
クローン病	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食道ジスキネジア	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
小腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腸管皮膚瘻	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
好酸球性食道炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心窩部不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃ポリープ	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
舌痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血栓性痔核	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
裂孔ヘルニア	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腸出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腸潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口唇腫脹	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
転位歯	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
食道痙攣	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食道炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性膵炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯周病	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腸壁気腫症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
直腸出血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
小腸閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯の障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
歯の脱落	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	297 (54)	649 (60)	422 (59)	19 (20)	14 (16)	1395 (56)
注射部位疼痛	175 (32)	391 (36)	236 (33)	4 (4)	8 (9)	811 (32)
注射部位硬結	179 (32)	351 (32)	238 (33)	0	0	768 (31)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
注射部位紅斑	141 (26)	306 (28)	213 (30)	4 (4)	3 (3)	666 (27)
注射部位出血	31 (6)	73 (7)	52 (7)	0	0	156 (6)
注射部位そう痒感	38 (7)	50 (5)	48 (7)	2 (2)	2 (2)	140 (6)
疲労	15 (3)	25 (2)	11 (2)	3 (3)	1 (1)	55 (2)
注射部位腫脹	10 (2)	17 (2)	13 (2)	0	0	40 (2)
注射部位発疹	6 (1)	12 (1)	7 (<1)	1 (1)	0	26 (1)
注射部位内出血	5 (<1)	8 (<1)	5 (<1)	1 (1)	1 (1)	20 (<1)
発熱	4 (<1)	5 (<1)	7 (<1)	1 (1)	1 (1)	18 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	11 (1)	4 (<1)	0	0	16 (<1)
インフルエンザ様疾患	6 (1)	6 (<1)	3 (<1)	0	0	15 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	0	15 (<1)
胸痛	3 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0	1 (1)	14 (<1)
無力症	1 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	0	0	11 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0	0	9 (<1)
末梢腫脹	1 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	9 (<1)
疼痛	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
注射部位皮膚炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	7 (<1)
注射部位浮腫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	7 (<1)
非心臓性胸痛	0	4 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
胸部不快感	0	4 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
悪寒	0	1 (<1)	4 (<1)	0	0	5 (<1)
注射部位血腫	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	5 (<1)
倦怠感	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
口渇	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
注射部位不快感	0	2 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
注射部位知覚低下	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位炎症	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
嚢胞	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
早期満腹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
熱感	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位刺激感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位知覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位小水疱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
小結節	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
腋窩痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
BRCA2遺伝子変異	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
捻髪音	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
死亡	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
冷感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
びくびく感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歩行障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位変色	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位蒼白	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位丘疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
医療機器による疼痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
粘膜乾燥	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
多臓器機能不全症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
恥骨上痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	4 (<1)	14 (1)	13 (2)	1 (1)	0	32 (1)
胆石症	1 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	11 (<1)
胆嚢炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
慢性胆嚢炎	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
肝嚢胞	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
脂肪肝	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
薬物性肝障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胆嚢ポリープ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
胆道仙痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肝腫大	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
非アルコール性脂肪性肝疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	5 (<1)	22 (2)	12 (2)	0	1 (1)	40 (2)
季節性アレルギー	3 (<1)	15 (1)	7 (<1)	0	0	25 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
動物アレルギー	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
食物アレルギー	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
過敏症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
造影剤反応	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
角膜移植片拒絶反応	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	233 (42)	507 (47)	326 (46)	17 (18)	10 (12)	1092 (43)
上気道感染	62 (11)	156 (14)	79 (11)	2 (2)	0	299 (12)
上咽頭炎	61 (11)	121 (11)	68 (10)	2 (2)	1 (1)	253 (10)
尿路感染	30 (5)	73 (7)	36 (5)	3 (3)	2 (2)	144 (6)
副鼻腔炎	19 (3)	64 (6)	45 (6)	5 (5)	0	132 (5)
気管支炎	22 (4)	47 (4)	30 (4)	1 (1)	0	100 (4)
インフルエンザ	15 (3)	40 (4)	35 (5)	1 (1)	1 (1)	92 (4)
胃腸炎	10 (2)	27 (2)	15 (2)	0	0	52 (2)
レンサ球菌性咽頭炎	10 (2)	23 (2)	15 (2)	0	0	48 (2)
ウイルス性胃腸炎	6 (1)	20 (2)	14 (2)	0	0	40 (2)
ウイルス性上気道感染	7 (1)	14 (1)	9 (1)	0	0	30 (1)
肺炎	9 (2)	9 (<1)	11 (2)	0	0	29 (1)
ウイルス感染	3 (<1)	14 (1)	5 (<1)	0	1 (1)	23 (<1)
歯膿瘍	4 (<1)	9 (<1)	7 (<1)	0	2 (2)	22 (<1)
膀胱炎	4 (<1)	11 (1)	6 (<1)	0	0	21 (<1)
咽頭炎	3 (<1)	9 (<1)	7 (<1)	0	0	19 (<1)
扁桃炎	8 (1)	6 (<1)	5 (<1)	0	0	19 (<1)
結膜炎	4 (<1)	6 (<1)	8 (1)	0	0	18 (<1)
口腔ヘルペス	2 (<1)	6 (<1)	7 (<1)	0	1 (1)	16 (<1)
耳感染	3 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	15 (<1)
帯状疱疹	6 (1)	5 (<1)	4 (<1)	0	0	15 (<1)
歯感染	2 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	0	13 (<1)
ウイルス性鼻炎	1 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0	0	11 (<1)
外陰腟真菌感染	3 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	11 (<1)
細菌性腟症	3 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
中耳炎	4 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
真菌感染	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	9 (<1)
鼻炎	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	9 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腟感染	0	4 (<1)	5 (<1)	0	0	9 (<1)
急性副鼻腔炎	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	8 (<1)
憩室炎	0	5 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
喉頭炎	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0	0	8 (<1)
蜂巣炎	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	0	6 (<1)
ウイルス性消化管感染	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	0	5 (<1)
麦粒腫	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
外耳炎	0	1 (<1)	4 (<1)	0	0	5 (<1)
気道感染	4 (<1)	1 (<1)	0	0	0	5 (<1)
歯肉炎	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
迷路炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
下気道感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
爪囲炎	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	4 (<1)
歯周炎	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
外陰部腟カンジダ症	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0	4 (<1)
虫垂炎	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
消化管感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
咬傷感染	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
腎感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
腎盂腎炎	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
皮膚感染	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
レンサ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
皮下組織膿瘍	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
気管気管支炎	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
クラミジア性腟炎	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
耳垂感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
眼感染	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
皮膚真菌感染	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
せつ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
ノロウイルス性胃腸炎	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
消化管内細菌過剰増殖	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
A型肝炎	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
C型肝炎	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
単純ヘルペス	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
感染性皮膚嚢腫	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
伝染性単核症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
限局性感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
乳腺炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
爪真菌症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
口腔カンジダ症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
処置後感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
歯髄炎	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
足部白癬	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
ウイルス血症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
創傷感染	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
腹部膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
異型肺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
細菌性敗血症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性外陰腟炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌尿	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
体部白癬	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性気管支炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
よう	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
子宮頚管炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
クラミジア感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
クラミジア性骨盤内炎症性疾患	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
細菌性結膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性結膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染性腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
遊走性紅斑	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
毛包炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
胃感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性胃炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ロタウイルス胃腸炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
陰部ヘルペス	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
淋疾	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
手足口病	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ヘリコバクター感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
B型肝炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ヘルペス眼感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ヒトのエールリッヒア症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染性嚢腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
シラミ寄生	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
リンパ節感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
マイコプラズマ感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
爪床感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼻前庭炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
膿炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口腔感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
急性中耳炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耳管炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳下腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨盤内炎症性疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝周囲膿瘍	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
腹膜炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
扁桃周囲膿瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
錐体尖炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
咽頭扁桃炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ロッキー山紅斑熱	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
根管感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚細菌感染	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ブドウ球菌感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
癜風	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌性扁桃炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
真菌性上気道感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウレアプラズマ感染	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿道炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性咽頭炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外陰部膿瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
トリコモナス外陰腟炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	47 (9)	144 (13)	97 (14)	3 (3)	4 (5)	295 (12)
靭帯捻挫	9 (2)	18 (2)	16 (2)	0	2 (2)	45 (2)
処置による疼痛	7 (1)	20 (2)	17 (2)	0	0	44 (2)
肉離れ	6 (1)	16 (1)	11 (2)	1 (1)	0	34 (1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
挫傷	4 (<1)	13 (1)	8 (1)	1 (1)	0	26 (1)
節足動物咬傷	1 (<1)	12 (1)	6 (<1)	0	0	19 (<1)
転倒	3 (<1)	7 (<1)	7 (<1)	0	0	17 (<1)
交通事故	1 (<1)	8 (<1)	6 (<1)	0	0	15 (<1)
四肢損傷	2 (<1)	4 (<1)	7 (<1)	0	0	13 (<1)
足骨折	2 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	0	0	11 (<1)
動物咬傷	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
脳振盪	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
上顆炎	0	2 (<1)	6 (<1)	0	0	8 (<1)
皮膚裂傷	0	4 (<1)	4 (<1)	0	0	8 (<1)
靱帯断裂	0	5 (<1)	2 (<1)	0	0	7 (<1)
歯牙破折	0	5 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
肋骨骨折	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
皮膚擦過傷	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	5 (<1)
熱傷	0	5 (<1)	0	0	0	5 (<1)
創傷	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
足関節部骨折	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
半月板損傷	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
外傷後頚部症候群	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
処置による悪心	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
手首関節骨折	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
節足動物刺傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (1)	3 (<1)
腓骨骨折	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
頭部損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	3 (<1)
関節脱臼	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
処置後出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
第2度熱傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
鎖骨骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
角膜擦過傷	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
歯科修復不成功	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
手骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
関節損傷	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
靱帯損傷	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
処置後挫傷	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
処置に対する不安	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
橈骨骨折	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
軟部組織損傷	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ストレス骨折	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
サンバーン	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腱損傷	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
上肢骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
腹部創離開	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
偶発的過量投与	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
剥離骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
背部損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨挫傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼部化学熱傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
顔面骨骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尾骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
凍傷	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
切開部位血腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
企図的過量投与	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
顎の骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口唇損傷	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
筋損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
爪裂離	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
頚部損傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨盤骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
処置後合併症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置後炎症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置後浮腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置による頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肩甲骨骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
引っかき傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脊柱損傷	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腱断裂	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尺骨骨折	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ワクチン接種合併症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
創合併症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	65 (12)	120 (11)	88 (12)	5 (5)	5 (6)	283 (11)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (1)	27 (2)	17 (2)	0	2 (2)	54 (2)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (2)	20 (2)	17 (2)	0	0	50 (2)
体重増加	10 (2)	20 (2)	15 (2)	0	1 (1)	46 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (2)	14 (1)	7 (<1)	0	0	30 (1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	16 (1)	6 (<1)	0	0	25 (<1)
血圧上昇	2 (<1)	4 (<1)	6 (<1)	0	0	12 (<1)
肝酵素上昇	5 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	12 (<1)
尿中アルブミン陽性	4 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0	11 (<1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
肝機能検査値上昇	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	10 (<1)
体重減少	1 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	10 (<1)
血中ビリルビン増加	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	9 (<1)
白血球数増加	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0	9 (<1)
心拍数増加	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
尿中蛋白陽性	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	6 (<1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	4 (<1)
血中カリウム増加	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
ヘモグロビン減少	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
白血球数減少	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
細菌検査陽性	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
体温上昇	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
尿中結晶陽性	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
好中球数減少	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
好中球数増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
尿中赤血球陽性	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
尿中血陽性	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
凝固検査異常	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ヘマトクリット減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
血小板数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
赤血球数減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
赤血球数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
ビタミンD減少	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
尿中白血球陽性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
アンモニア増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌検査	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
血中カルシウム減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中カルシウム増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中コレステロール増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中ブドウ糖異常	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血中マグネシウム減少	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血中リン減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中リン増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
拡張期血圧上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
収縮期血圧低下	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血中ナトリウム減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
クラミジア検査陽性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
コルチゾール減少	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
心電図PR延長	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心電図QT延長	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
心電図異常T波	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
心電図T波振幅減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
糸球体濾過率減少	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血液学的検査異常	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
ホルモン値異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
国際標準比増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
リンパ球数減少	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
リンパ球数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
単球数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血小板数増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
前癌細胞陽性	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
プロトロンビン時間延長	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ロンベルグ試験陽性	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血清フェリチン減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮頚部スミア異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ブドウ球菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
レンサ球菌検査陽性	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
甲状腺機能検査異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
甲状腺ホルモン減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尿検査異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	12 (2)	28 (3)	16 (2)	0	0	56 (2)
ビタミンD欠乏	3 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	0	0	12 (<1)
高コレステロール血症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	6 (<1)
食欲減退	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
2型糖尿病	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
脱水	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0	4 (<1)
高脂血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
低カリウム血症	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
糖尿病	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
高血糖	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
低リン酸血症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
食欲亢進	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肥満	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
異常体重減少	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
異常体重増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アルコール不耐性	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脂質異常症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耐糖能障害	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
高カリウム血症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ビタミン過剰症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
低カルシウム血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
低血糖	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
低ナトリウム血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
栄養障害	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ビタミンB12欠乏	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	71 (13)	175 (16)	113 (16)	9 (9)	9 (10)	376 (15)
背部痛	17 (3)	41 (4)	27 (4)	3 (3)	3 (3)	91 (4)
関節痛	13 (2)	22 (2)	17 (2)	2 (2)	1 (1)	55 (2)
頚部痛	5 (<1)	20 (2)	11 (2)	1 (1)	2 (2)	39 (2)
筋骨格痛	6 (1)	16 (1)	13 (2)	1 (1)	1 (1)	37 (1)
四肢痛	8 (1)	15 (1)	7 (<1)	3 (3)	1 (1)	34 (1)
筋痙縮	0	6 (<1)	17 (2)	0	0	23 (<1)
腱炎	5 (<1)	12 (1)	2 (<1)	0	0	19 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
変形性関節症	1 (<1)	10 (<1)	5 (<1)	0	0	16 (<1)
筋肉痛	2 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	1 (1)	1 (1)	15 (<1)
足底筋膜炎	3 (<1)	8 (<1)	2 (<1)	0	0	13 (<1)
筋骨格系胸痛	3 (<1)	5 (<1)	0	1 (1)	0	9 (<1)
関節周囲炎	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
線維筋痛	1 (<1)	5 (<1)	0	0	0	6 (<1)
筋骨格硬直	0	4 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
脊椎痛	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
滑液包炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
椎間板突出	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
関節腫脹	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
関節炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	4 (<1)
肋軟骨炎	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
側腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
顎関節症候群	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0	4 (<1)
外骨腫	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
椎間板変性症	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
関節可動域低下	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
筋力低下	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
骨減少症	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
骨粗鬆症	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
顎痛	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
関節リウマチ	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
滑液嚢腫	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
デュプイトラン拘縮	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
足変形	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
椎間板障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
関節硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
四肢不快感	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
筋緊張	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
筋攣縮	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ミオキミア	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
腋窩腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨萎縮	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
骨障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
軟骨疾患	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨折痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
椎間板圧迫	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
中足骨痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋拘縮	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋不快感	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
筋骨格不快感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋膜疼痛症候群	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
筋炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
頚部腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
結節性変形性関節症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
骨軟化症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リウマチ性多発筋痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乾癬性関節症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
軟部組織腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
変形性脊椎症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
脊柱管狭窄症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脊椎すべり症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
交感神経性後頚部症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身性エリテマトーデス	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腱痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
斜頚	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
弾発指	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
未分化結合組織病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	22 (2)	17 (2)	1 (1)	1 (1)	43 (2)
基底細胞癌	0	3 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	7 (<1)
子宮平滑筋腫	0	3 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	6 (<1)
脂肪腫	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
悪性黒色腫	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
メラノサイト性母斑	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
脂漏性角化症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
血管脂肪腫	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
乳房の良性新生物	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮頚部の良性新生物	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳癌第3期	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
子宮内膜癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝臓血管腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚血管腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ハイグレードB細胞性バーキット様リンパ腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳管内増殖性病変	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
リンパ腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
髄膜腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経線維腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
葉状腫瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
下垂体腫瘍	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前立腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚乳頭腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
扁平上皮癌	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在拡大型黒色腫、病期不明	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	51 (9)	146 (13)	98 (14)	9 (9)	6 (7)	310 (12)
片頭痛	5 (<1)	34 (3)	19 (3)	1 (1)	0	59 (2)
浮動性めまい	7 (1)	24 (2)	21 (3)	5 (5)	1 (1)	58 (2)
錯感覚	4 (<1)	18 (2)	12 (2)	0	0	34 (1)
頭痛	5 (<1)	12 (1)	7 (<1)	1 (1)	4 (5)	29 (1)
感覚鈍麻	6 (1)	10 (<1)	7 (<1)	1 (1)	0	24 (<1)
傾眠	2 (<1)	8 (<1)	3 (<1)	0	0	13 (<1)
坐骨神経痛	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
失神	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	10 (<1)
振戦	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	9 (<1)
神経圧迫	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	7 (<1)
緊張性頭痛	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0	7 (<1)
手根管症候群	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
頚腕症候群	0	4 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
下肢静止不能症候群	1 (<1)	5 (<1)	0	0	0	6 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
失神寸前の状態	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
前兆を伴う片頭痛	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
神経痛	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
片頭痛発作重積	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
健忘	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
脳血管発作	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
群発頭痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
認知障害	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
嗜眠	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
記憶障害	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
神経根痛	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
味覚障害	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
失語症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注意力障害	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
体位性めまい	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
顔面麻痺	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
過眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
末梢性ニューロパチー	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
神経根障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
鎮静	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
動作時振戦	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
異痛症	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
前兆	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
平衡障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
灼熱感	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
中枢神経系病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
小脳性運動失調	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
概日リズム睡眠障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
複合性局所疼痛症候群	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ジストニア	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
脳症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
顔面部神経痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
顔面不全麻痺	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
微細運動機能障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
頭部不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
反射亢進	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
反射減弱	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腰髄神経根障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
重症筋無力症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼振	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
パーキンソン病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
パーキンソニズム	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経周囲嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
可逆性脳血管収縮症候群	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一過性全健忘	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
三叉神経痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
三叉神経炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無痛性片頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尺骨神経炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
視野欠損	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
自然流産	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎児死亡	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
早産児	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神障害	31 (6)	85 (8)	54 (8)	3 (3)	4 (5)	177 (7)
不眠症	9 (2)	30 (3)	20 (3)	1 (1)	1 (1)	61 (2)
不安	11 (2)	25 (2)	11 (2)	0	0	47 (2)
うつ病	7 (1)	14 (1)	8 (1)	0	2 (2)	31 (1)
睡眠障害	0	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
抑うつ気分	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
易刺激性	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
気分動揺	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	0	4 (<1)
感情不安定	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
注意欠陥多動性障害	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
悪夢	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
パニック発作	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
異常な夢	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
激越	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
不安障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
錯乱状態	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
中期不眠症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
持続性抑うつ障害	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
自殺企図	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感情障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
怒り	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無感情	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嫌悪	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
双極1型障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
双極性障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
燃え尽き症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ディスフェミア	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
幻覚	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
軽躁	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
初期不眠症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リビドー亢進	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大うつ病	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
妄想症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心的外傷後ストレス障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
精神症状	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神病性障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
季節性感情障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ストレス	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
涙ぐむ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎および尿路障害	12 (2)	28 (3)	18 (3)	0	1 (1)	59 (2)
腎結石症	4 (<1)	10 (<1)	8 (1)	0	1 (1)	23 (<1)
蛋白尿	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	7 (<1)
血尿	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
アルブミン尿	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
排尿困難	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
腎嚢胞	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
急性腎障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腎仙痛	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
尿異常	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
膀胱脱	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿路結石	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
間質性膀胱炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
非感染性膀胱炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
糖尿	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
頻尿	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎盂腎杯拡張症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿失禁	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尿閉	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
尿路不快感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿路の炎症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	13 (2)	31 (3)	28 (4)	3 (3)	1 (1)	76 (3)
卵巣嚢胞	1 (<1)	6 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
月経過多	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
子宮内膜症	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0	0	6 (<1)
不規則月経	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
卵巣嚢胞破裂	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
乳房痛	0	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
月経困難症	0	1 (<1)	3 (<1)	0	0	4 (<1)
閉経期症状	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
乳房腫瘤	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
無月経	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
乳房圧痛	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
子宮頚管ポリープ	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
機能不全性子宮出血	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
月経障害	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
骨盤痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
多嚢胞性卵巣	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
子宮出血	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
萎縮性外陰腟炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
乳房嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
乳房浮腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
性交困難	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮内膜形成不全	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
勃起不全	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
卵管留血症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
出血性卵巣嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
過長過多不規則月経	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
卵巣腫大	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
卵巣腫瘤	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
早発閉経	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前立腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
陰部そう痒症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
逆行性射精症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮腫瘤	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
子宮ポリープ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟分泌物	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
外陰部障害	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
外陰腟そう痒症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (7)	101 (9)	55 (8)	1 (1)	2 (2)	195 (8)
咳嗽	7 (1)	25 (2)	9 (1)	0	0	41 (2)
口腔咽頭痛	6 (1)	16 (1)	7 (<1)	0	0	29 (1)
副鼻腔うっ血	5 (<1)	7 (<1)	7 (<1)	1 (1)	0	20 (<1)
喘息	2 (<1)	7 (<1)	9 (1)	0	0	18 (<1)
鼻閉	3 (<1)	7 (<1)	7 (<1)	0	1 (1)	18 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0	0	11 (<1)
鼻出血	2 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	0	0	11 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	0	0	11 (<1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
副鼻腔分泌過多	0	4 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
副鼻腔不快感	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
鼻漏	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
労作性呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
上気道うっ血	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
気管支痙攣	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
発声障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
胸膜炎	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
気道うっ血	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
副鼻腔障害	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	2 (<1)
咽喉刺激感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
咽喉絞扼感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
上気道の炎症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
声帯の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
喘鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
急性呼吸不全	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
アデノイド肥大	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性気管支炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
運動誘発喘息	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
カタル	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
咽喉乾燥	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過換気	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
喉頭浮腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺硬化	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
鼻閉塞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼻茸	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻中隔弯曲	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻中隔穿孔	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胸膜痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
気胸	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肺塞栓症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
反応性気道機能不全症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
逆流性喉頭炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼻痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
萎縮性鼻炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
副鼻腔痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
副鼻腔ポリープ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
いびき	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
扁桃肥大	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
上気道咳症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管運動性鼻炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	33 (6)	94 (9)	61 (9)	4 (4)	3 (3)	195 (8)
発疹	7 (1)	11 (1)	12 (2)	1 (1)	0	31 (1)
接触皮膚炎	4 (<1)	12 (1)	4 (<1)	0	0	20 (<1)
そう痒症	2 (<1)	9 (<1)	7 (<1)	0	0	18 (<1)
蕁麻疹	3 (<1)	9 (<1)	5 (<1)	0	0	17 (<1)
ざ瘡	3 (<1)	4 (<1)	7 (<1)	0	0	14 (<1)
湿疹	4 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	0	1 (1)	14 (<1)
脱毛症	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	0	0	10 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	1 (1)	1 (1)	9 (<1)
皮膚乾燥	1 (<1)	6 (<1)	0	0	0	7 (<1)
斑状出血	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
紅斑	0	4 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
多汗症	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	4 (<1)
皮膚炎	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
嵌入爪	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
乾癬	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
全身性皮疹	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
丘疹性皮疹	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
水疱	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
皮膚嚢腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
薬疹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
異汗性湿疹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
汗疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
寝汗	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
そう痒性皮疹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
酒さ	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
脂漏	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
顔面腫脹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
急性熱性好中球性皮膚症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
慢性特発性蕁麻疹	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
冷汗	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
寒冷蕁麻疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身紅斑	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
毛質異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
内方発育毛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ケロイド瘢痕	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
毛孔性角化症	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
網状皮斑	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
機械性蕁麻疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経皮膚炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
爪痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚疼痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
点状出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
光線性皮膚症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-4
Table11-2: Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
光線過敏性反応	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
前癌性皮膚病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚色素過剰	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚硬結	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚のたるみ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚感作	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
日光皮膚炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一過性棘融解性皮膚症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
圧迫性蕁麻疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
外科および内科処置	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	4 (<1)
バニオン手術	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
乳房形成	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
爪手術	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
卵管卵巣摘除	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管障害	17 (3)	44 (4)	25 (4)	3 (3)	1 (1)	90 (4)
高血圧	8 (1)	30 (3)	12 (2)	2 (2)	1 (1)	53 (2)
ほてり	3 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	0	0	10 (<1)
レイノー現象	1 (<1)	0	3 (<1)	0	0	4 (<1)
潮紅	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
血腫	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
低血圧	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
深部静脈血栓症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高血圧クリーゼ	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
末梢冷感	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
末梢静脈疾患	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
高血圧切迫症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
血液量減少性ショック	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
蒼白	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
高血圧前症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
表在静脈隆起	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢静脈血栓症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 11-2＞

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	311 (56)	658 (61)	437 (61)	24 (25)	28 (33)	1449 (58)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
好中球減少症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
貧血	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脾腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0	0	8 (<1)
動悸	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0	6 (<1)
狭心症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心室性期外収縮	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	6 (<1)	0	0	1 (1)	8 (<1)
耳鳴	0	4 (<1)	0	0	0	4 (<1)
回転性めまい	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (1)	4 (<1)
メニエール病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	4 (<1)	9 (1)	2 (2)	0	16 (<1)
霧視	0	3 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
視力障害	0	0	2 (<1)	1 (1)	0	3 (<1)
複視	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
眼刺激	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
片側失明	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
白内障	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
ドライアイ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼そう痒症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
強膜変色	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力低下	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
胃腸障害	9 (2)	30 (3)	18 (3)	1 (1)	4 (5)	62 (2)
悪心	2 (<1)	13 (1)	10 (1)	0	1 (1)	26 (1)
下痢	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	10 (<1)
便秘	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	7 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
	225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=551)	(N=1086)	(N=712)	(N=96)	(N=86)	(N=2512)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
嘔吐	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
腹痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
口内乾燥	0	2 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
腹部膨満	0	3 (<1)	0	0	0	3 (<1)
消化不良	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
口の錯感覚	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
上腹部痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
大腸炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
齲歯	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼓腸	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口の感覚鈍麻	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口唇乾燥	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口唇腫脹	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	286 (52)	609 (56)	390 (55)	17 (18)	14 (16)	1310 (52)
注射部位疼痛	173 (31)	375 (35)	220 (31)	4 (4)	8 (9)	777 (31)
注射部位硬結	178 (32)	348 (32)	234 (33)	0	0	760 (30)
注射部位紅斑	139 (25)	303 (28)	204 (29)	4 (4)	3 (3)	652 (26)
注射部位出血	31 (6)	71 (7)	49 (7)	0	0	151 (6)
注射部位そう痒感	38 (7)	50 (5)	48 (7)	2 (2)	2 (2)	140 (6)
注射部位腫脹	10 (2)	17 (2)	13 (2)	0	0	40 (2)
疲労	9 (2)	12 (1)	5 (<1)	3 (3)	1 (1)	30 (1)
注射部位発疹	5 (<1)	12 (1)	7 (<1)	1 (1)	0	25 (<1)
注射部位内出血	4 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	1 (1)	1 (1)	16 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	0	15 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0	0	9 (<1)
注射部位浮腫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	7 (<1)
注射部位皮膚炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	6 (<1)
無力症	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
疼痛	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
発熱	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	1 (1)	4 (<1)
悪寒	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位不快感	0	2 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
注射部位知覚低下	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位炎症	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
注射部位反応	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
口渇	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
胸痛	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
熱感	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位血腫	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
注射部位刺激感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位知覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位小水疱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
末梢性浮腫	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
末梢腫脹	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
医薬品副作用	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
早期満腹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
冷感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
びくびく感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位変色	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位蒼白	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位丘疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
倦怠感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
胆嚢炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
薬物性肝障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝腫大	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
薬物過敏症	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
感染症および寄生虫症	6 (1)	12 (1)	9 (1)	0	2 (2)	29 (1)
上気道感染	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	6 (<1)
上咽頭炎	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	5 (<1)
気管支炎	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
胃腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
帯状疱疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
インフルエンザ	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
蜂巣炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
結膜炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼感染	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
真菌感染	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
伝染性単核症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肺炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
尿路感染	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
外陰部腟カンジダ症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
挫傷	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
肉離れ	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置による頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置による悪心	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
臨床検査	21 (4)	42 (4)	34 (5)	0	3 (3)	100 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1)	9 (<1)	10 (1)	0	0	25 (<1)
体重増加	5 (<1)	10 (<1)	7 (<1)	0	0	22 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (<1)	8 (<1)	7 (<1)	0	1 (1)	19 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	6 (<1)	3 (<1)	0	0	12 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
肝機能検査値上昇	3 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
肝酵素上昇	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
尿中アルブミン陽性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
C－反応性蛋白増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
凝固検査異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心電図PR延長	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
心電図QT延長	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
心拍数増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
好中球数減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿中蛋白陽性	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
白血球数減少	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	2 (<1)	4 (<1)	0	0	6 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
アルコール不耐性	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
脱水	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高カリウム血症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲亢進	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (<1)	7 (<1)	9 (1)	2 (2)	4 (5)	26 (1)
四肢痛	1 (<1)	0	2 (<1)	1 (1)	1 (1)	5 (<1)
背部痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	4 (<1)
筋肉痛	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	4 (<1)
関節痛	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
筋骨格硬直	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
頚部痛	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
骨障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
滑液包炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
線維筋痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
関節硬直	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
関節腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢不快感	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
筋痙縮	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋攣縮	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
筋骨格痛	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
関節リウマチ	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	14 (3)	48 (4)	28 (4)	5 (5)	2 (2)	97 (4)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
浮動性めまい	1 (<1)	14 (1)	9 (1)	3 (3)	1 (1)	28 (1)
片頭痛	1 (<1)	11 (1)	4 (<1)	0	0	16 (<1)
錯感覚	3 (<1)	5 (<1)	7 (<1)	0	0	15 (<1)
頭痛	3 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	10 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
感覚鈍麻	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
傾眠	0	4 (<1)	0	0	0	4 (<1)
片頭痛発作重積	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
振戦	0	2 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
体位性めまい	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
下肢静止不能症候群	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
失神	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
緊張性頭痛	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
健忘	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
前兆	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
中枢神経系病変	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注意力障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
ジストニア	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
頭部不快感	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
反射亢進	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嗜眠	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
記憶障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鎮静	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
味覚障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一過性全健忘	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
精神障害	8 (1)	16 (1)	9 (1)	1 (1)	3 (3)	37 (1)
不眠症	2 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	1 (1)	1 (1)	15 (<1)
不安	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	6 (<1)
うつ病	3 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (1)	6 (<1)
感情不安定	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
異常な夢	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
激越	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
自殺念慮	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
嫌悪	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
初期不眠症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リビドー亢進	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中期不眠症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
妄想症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
腎および尿路障害	0	3 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
アルブミン尿	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
糖尿	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
蛋白尿	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	6 (<1)
乳房圧痛	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
機能不全性子宮出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
過長過多不規則月経	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
月経過多	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
不規則月経	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (<1)	7 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	15 (<1)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
鼻閉	1 (<1)	0	0	0	1 (1)	2 (<1)
口腔咽頭痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
咽喉絞扼感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
喘息	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
咽喉乾燥	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
咽喉刺激感	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
声帯の炎症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	8 (1)	27 (2)	14 (2)	2 (2)	1 (1)	52 (2)
そう痒症	2 (<1)	5 (<1)	6 (<1)	0	0	13 (<1)
蕁麻疹	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0	8 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	1 (1)	7 (<1)

表 2.7.4.7.2-5
Table13-2: Treatment-Related Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
発疹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (1)	0	7 (<1)
ざ瘡	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
脱毛症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
紅斑	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
多汗症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
冷汗	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
接触皮膚炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚乾燥	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
斑状出血	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
毛孔性角化症	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
網状皮斑	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経皮膚炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
寝汗	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
点状出血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乾癬	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
紅斑性皮疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚色素過剰	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚硬結	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚感作	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顔面腫脹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	1 (1)	0	11 (<1)
高血圧	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0	5 (<1)
ほてり	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
潮紅	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
蒼白	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
末梢冷感	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在静脈隆起	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 13-2＞

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / /021 /Placebo	20[redacted] /32	/35		KIDNEY STONES	腎結石症	腎および尿路障害	YES	MILD	NO ACTION TAKEN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted] /45	/58		EXACERBATION OF COMPLICATED MIGRAINES	片頭痛	神経系障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted] /36	/36		GENERALIZED ALLERGIC REACTION TO ROCHEPHIN	薬物過敏症	免疫系障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted] /28	/113		MODERATE PERSISTENT ASTHMA WITH ACUTE EXACERBATION	喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted] /10	/18		DIPLOPIA (INTERMITTENT MILD TO MODERATE)	複視	眼障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	YES
	20[redacted] /10	/19		IP ALLERGY	薬物過敏症	免疫系障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
	20[redacted] /10	/19		(INTERMITTENT, MILD TO MODERATE) ACUTE ALLERGIC REACTION SYMPTOMS TO IP (DYSPNEA)	呼吸困難	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
	20[redacted] /10	/19		(INTERMITTENT, MILD TO MODERATE) ACUTE ALLERGIC REACTION SYMPTOMS TO IP (EDEMA OF LEFT UPPER EXTREMITIES AND LEFT LOWER EXTREMITIES)	末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted]			SUBJECT REPORTED MISCARRIAGE	自然流産	妊娠、産褥および周産期の状態	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / /30050 /Placebo	2016-[redacted] /44	60		LENTIGO MALIGNA MELANOMA	悪性黒子	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted]T08:00 /40	/54		WORSENING OF NEPHROLITHIASIS	腎結石症	腎および尿路障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted]T11:00 /3	/3	PT9H0M	HYPOGLYCEMIA	低血糖	代謝および栄養障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted] /39	/39	PT0H1M	FALL FROM HOVER BOARD	転倒	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /39			LEFT WRIST FRACTURE OF RADIUS AND CARPAL BONES	手首関節骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted] /107			DIZZINESS	浮動性めまい	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /60	/60		MOTOR VEHICLE ACCIDENT	交通事故	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted]T14:00 /48	/48	PT0H0M	BIKE ACCIDENT	事故	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T12:00 /48			COMMINUTED DISPLACED DISTAL RIGHT CLAVICLE FRACTURE	鎖骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /Placebo	20[redacted] /59	/61		MIGRAINE STATUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /69	/71		MIGRAINE STATUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /Placebo	20[redacted] /37	/52		UTERINE FIBROIDS	子宮平滑筋腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T12:19 /32	/32	PT2H23M	HYPOGLYCEMIA	低血糖	代謝および栄養障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /240	/249		WORSENING OF BARRETT'S ESOPHAGUS	バレット食道	胃腸障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /241	/251		CONSOLIDATION BILATERAL LUNGS	肺硬化	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /241	/251		PNEUMONIA (NOT CONFIRMED)	肺炎	感染症および寄生虫症	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /241	/251		COLLAPSED BILATERAL LUNGS	気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /241	/295		URINARY RETENTION	尿閉	腎および尿路障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /022 /225 mg/1 month	20[redacted] /8	/14		BROKE HER LEFT FIBULA	腓骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NO ACTION TAKEN	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /456	/480		MULTIPLE INTRA-ABDOMINAL ABSCESSES	腹部膿瘍	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /514	/555		ABDOMINAL WOUND DEHISCENCE	腹部創離開	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /463	/467		POST-OPERATIVE ACUTE RESPIRATORY FAILURE	急性呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /456	/458		BACTERIAL SEPSIS	細菌性敗血症	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /456	/480		PERITONITIS	腹膜炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /114	/165		EXACERBATION OF BACK PAIN RELATED TO TARLOV'S CYST	神経周囲嚢胞	神経系障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /169	/263		EXACERBATION OF LEFT CARPAL TUNNEL SYNDROME	手根管症候群	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T11:45 /101	/101		TRANSIENT GLOBAL AMNESIA	一過性全健忘	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T09:00 /34	/35		SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	精神障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T12:00 /208	/208	PT0H15M	FETAL DEMISE	胎児死亡	妊娠、産褥および周産期の状態	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /385	/469		DEGENERATIVE LUMBOSACRAL SPINE	変形性脊椎症	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T10:00 /314	/314	PT4H30M	ISCHEMIC LEFT MCA STROKE	脳血管発作	神経系障害	YES	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /225 mg/1 month	20[redacted] /72	/72		HYSTERECTOMY (DUE TO MENORRHAGIA)	月経過多	生殖系および乳房障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /411	/428		ANEMIA	貧血	血液およびリンパ系障害	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T01:36 /411	/411	PT20H14M	THYROTOXICOSIS	甲状腺機能亢進症	内分泌障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /411	/428		SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	心臓障害	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]	/404		SUPERFICIAL SPREADING MALIGANAT MELANOMA	表在拡大型黒色腫、病期不明	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /396			ALCOHOLIC HEPATITIS	アルコール性肝炎	肝胆道系障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	YES
	20[redacted] /396	/404		ABDOMINAL PAIN SECONDARY TO GENETIC HEMOCHROMATOSIS	遺伝性ヘモクロマトーシス	先天性、家族性および遺伝性障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /546	/549		PETROUS APICITIS	錐体尖炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	YES
[redacted] / /30050 /225 mg/1 month	20[redacted] /79	/79		GRAND MAL SEIZURE	全身性強直性間代性発作	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T10:00 /254	/496		PINCHED NERVE IN BACK	神経圧迫	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
	20[redacted]T08:00 /496	/498		PINCHED NERVE IN BACK(REQUIRING HOSPITALIZATION AND SURGERY)	神経圧迫	神経系障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T10:00 /254	/475		PINCHED NERVE IN NECK	神経圧迫	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T08:00 /261	/261	PT4H0M	HEMORRHAGIC OVARIAN CYST REQUIRING HYSTERECTOMY	出血性卵巣嚢胞	生殖系および乳房障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /022 /225 mg/1 month	20[redacted] /31	/32		HYPERTENSIVE URGENCY	高血圧クリーゼ	血管障害	YES	MODERATE	PERMANENTLY DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /31	/32		ATYPICAL ACUTE MIGRAINE	片頭痛	神経系障害	YES	MODERATE	PERMANENTLY DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T08:00 /148	/151		STATUS MIGRENOSUS (HEMIPLEGIC, HOSPITAL TREATMENT) STATUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /172	/174		MIGRENOSUS (HEMIPLEGIC, HOSPITAL TREATMENT)	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /278	/287		LUMBOISCHOADIC SYNDROME ON THE RIGHT	坐骨神経痛	神経系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /278	/287		PAIN OF THORACAL SPINE	脊椎痛	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted] /305	/337		WORSENING CLUSTER HEADACHE	群発頭痛	神経系障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /225 mg/1 month	20[redacted] /79	/91		ACUTE APPENDITIS	虫垂炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /225 mg/1 month	20[redacted]T10:00 /184	/203		L. COXARTHROSIS	変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /36	/36		ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	心臓障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /44	/44		ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	心臓障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]	/603		CVA	脳血管発作	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]	/603		BRAIN ANEURYSM	頭蓋内動脈瘤	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /351	/355		HYPOVOLEMIC SHOCK	血液量減少性ショック	血管障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /351	/359		MULTI-ORGAN FAILURE	多臓器障害	一般・全身障害および投与部位の状態	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675 mg/3 months	20[redacted]	/69		COPD	慢性閉塞性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /283			URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /471	/488		BENIGN BREAST LUMP, RIGHT	乳房の良性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /521	/532		CHOLYCYSTITIS	胆嚢炎	肝胆道系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /317	/382		ANEURYSM, BRAIN	頭蓋内動脈瘤	神経系障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /318	/351		MILD CHRONIC CALCULUS CHOLECYSTITIS	慢性胆嚢炎	肝胆道系障害	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /314			PROSTATE CANCER	前立腺癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /173	/320		SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	精神障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]			WORSENED LUMBAR STENOSIS	腰部脊柱管狭窄症	筋骨格系および結合組織障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]			OCULAR MYASTHENIA GRAVIS	重症筋無力症	神経系障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ NOT RELATED	NO	YES
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /309	/328		DEEP VEIN THROMBOSIS RIGHT LEG	深部静脈血栓症	血管障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /339	/359		ENDOMETRIAL CANCER	子宮内膜癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /201	/211		CONGENITAL MEDIASTINAL CYST	先天性嚢胞	先天性、家族性および遺伝性障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /391	/534		LEFT BREAST CANCER STAGE I (DUCTAL CARCINOMA)	乳管内増殖性病変	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T13:00 /168	/216		CHOLELITHIASIS	胆石症	肝胆道系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /216	/218		WORSENING OF HYPERTENSION	高血圧	血管障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /216	/218		POST-OP CHOLECYSTECTOMY PAIN	処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T08:00 /344			HIGH GRADE DIFFUSE LARGE B CELL LYMOPHOMA AND B CELL LYMPHOMA OF STOMACH	ハイグレードB細胞性バーキット様リンパ腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T23:28 /260	/261	PT11H22M	POSTOPERATIVE HEMORRHAGE	処置後出血	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T10:00 /17	/36		WORSENING CONGENITAL CYST ON LIVER	先天性嚢胞性肝疾患	先天性、家族性および遺伝性障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T12:00 /51	/51	PT2H0M	RETINAL HOLE, RIGHT EYE	網膜裂孔	眼障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	YES

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /104			PARKINSON'S DISEASE	パーキンソン病	神経系障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T13:00 /239	/239	PT1H0M	ALLERGIC REACTION TO BEE STING	節足動物刺傷アレルギー	免疫系障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T10:00 /122	/123		ANXIETY	不安	精神障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /154	/161		RETINA TEAR	網膜裂孔	眼障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	YES
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /112	/147		PHYLLODES TUMOR IN RIGHT BREAST (RIGHT BREAST LUMPECTOMY)	葉状腫瘍	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /210	/216		PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID	乳頭様甲状腺癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /40	/131		MECHANICAL OBSTRUCTION OF PRE-POUCH ILEIUM (ILEAL STRICTURE)	回腸狭窄	胃腸障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /39	/50		DISTAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION	小腸閉塞	胃腸障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /49	/49		BASAL CELL CARCINOMA	基底細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /8	/19		FIBROMYALGIA	線維筋痛	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /95	/131		THYROID CANCER	甲状腺癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /323			STOMACH ULCER	胃潰瘍	胃腸障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /145	/166		TUMMY TUCK DRAIN INFECTION	処置後感染	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /478	/478		RIGHT SHOULDER REPLACEMENT SURGERY FOR GLENOHUMERAL OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T08:00 /324	/338		ADDITIONAL BASAL CELL CARCINOMA REMOVAL-MID UPPER LIP	基底細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]	/261		BASAL CELL CARCINOMA-MID UPPER LIP	基底細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /85	/103		MELANOMA RIGHT SUPERIOR LATERAL POSTERIOR ARM W/EXCISION	悪性黒色腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]			PARKINSONISM	パーキンソニズム	神経系障害	YES	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/ NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T07:00 /338	/339	PT16H30M	ACUTE CHOLECYSTITIS	急性胆嚢炎	肝胆道系障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /201			URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	UNKNOWN/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /197	/197		SPINAL STENOSIS	脊柱管狭窄症	筋骨格系および結合組織障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /460	/463		WORSENING MIGRAINE WITH STATUS MIGRAINOSUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /324	/378		MALIGNANT MELANOMA	悪性黒色腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /188	/209		ASEPTIC MENINGITIS	無菌性髄膜炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /250	/250		FALL	転倒	傷害、中毒および処置合併症	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /250	/342		FRACTURE PELVIC	骨盤骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /675 mg/3 months	20[redacted] /7	/11		LEFT HAND EXTENSOR TENDON TEAR	腱損傷	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /506			RIGHT BREAST DUCTAL CANCER STAGE IIIC	乳癌第3期	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /356	/358		BRONCHOSPASM	気管支痙攣	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /356	/358		BLEEDING EXTERNAL HEMORRHOIDS	痔出血	胃腸障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /328	/330		NON-SPECIFIC CHEST PAIN	胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /675 mg/3 months	20[redacted] /110	/110		UKNOWN DEATH	死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675 mg/3 months	20[redacted]T09:00 /39	/65		PNEUMONIA	肺炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T01:00 /351	/355		PERICARDITIS	心膜炎	心臓障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T13:00 /28	/28	PT1H0M	INTENTIONAL OVERDOSE	企図的過量投与	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T13:00 /28	/28	PT1H0M	SUICIDE ATTEMPT	自殺企図	精神障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30050 /675 mg/3 months	20[redacted]T10:00 /39			INTESTINAL BLEEDING	腸出血	胃腸障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	UNKNOWN/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T17:03 /119	/120		ACUTE RIGHT FRONTAL STROKE	脳血管発作	神経系障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675 mg/3 months	20[redacted]T14:00 /83	/83	PT0H0M	MVA	交通事故	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T12:00 /83	/105		L WRIST FRACTURE	手首関節骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /117	/119		ADJUSTMENT DISORDER WITH MIXED DISTURBANCE OF EMOTIONS AND CONDUCT	情動障害および素行障害を伴う適応障害	精神障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /253	/259		OVARIAN CYST RAPTURE	卵巣嚢胞破裂	生殖系および乳房障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /72			MENINGIOMA	髄膜腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /351			PROPHYLACTIC SALPINGO-OOPHORECTOMY	卵管卵巣摘除	外科および内科処置	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /301			SUDDEN HEARING LOSS(RIGHT EAR)	突発性難聴	耳および迷路障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted]T08:00 /12	/51		DIVERTICULITIS OF COLON	憩室炎	感染症および寄生虫症	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /364	/408		ENTERITIS INFECTIOUS	感染性腸炎	感染症および寄生虫症	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /95	/96		NUMBNESS IN RIGHT HAND	感覚鈍麻	神経系障害	YES	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675 mg/3 months	20[redacted] /405	/411		EDEMA LARYNX	喉頭浮腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /109	/109		LEFT KNEE ARTHROPLASTY (DUE TO PRE-EXISTING OSTEOARTHRITIS)	変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /267			RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	眼障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	YES
[redacted] / /021 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /7	/21		PNEUMONIA	肺炎	感染症および寄生虫症	YES	MODERATE	PERMANENTLY DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /510			3 LESIONS ON BRAIN	中枢神経系病変	神経系障害	YES	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]T16:00 /281	/285		PNEUMONIA	肺炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]	/365		BASAL CELL CARCINOMA	基底細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /27	/28		HYPERTENSIVE CRISIS	高血圧クリーゼ	血管障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /504	/506		ASTHMA ATTACK	喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /504	/585		PULMONARY EMBOLI	肺塞栓症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /508	/541		MALIGNANT MELANOMA LEFT MID-THIGH	悪性黒色腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]	/218		OVARIAN TUMOR	卵巣腫瘤	生殖系および乳房障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]T09:00 /260	/338		CHOLELITHIASIS	胆石症	肝胆道系障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /24	/36		DEEP VEIN THROMBOSIS RIGHT CALF	深部静脈血栓症	血管障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /428	/478		BASAL CELL CARCINOMA TO NECK	基底細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /197	/199		APPENDICITIS	虫垂炎	感染症および寄生虫症	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /130	/459		HIGH AMMONIA LEVELS	アンモニア増加	臨床検査	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /119	/226		VENOUS THROMBOSIS - LEFT LEG	四肢静脈血栓症	血管障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /210	/211		APPENDICITIS	虫垂炎	感染症および寄生虫症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /486			PITUITARY LESION	下垂体腫瘍	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]	/209		WORSENING OF ABDOMINAL PAIN (NOT AT INJECTION SITE)	腹痛	胃腸障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /202	/209		STRICTURE OF THE ILEOCECAL VALVE	回腸狭窄	胃腸障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /105			BILATERAL MACULAR DEGENERATION	黄斑変性	眼障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	YES
	20[redacted] /138	/167		PARTIAL DETACHMENT OF RETINA IN LEFT EYE	網膜剥離	眼障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	YES

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /101	/120		RUPTURED OVARIAN CYST (LAPROSCOPY WITH CYSTECTOMY 20/OCT/2016)	卵巣嚢胞破裂	生殖系および乳房障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /56	/58		SUICIDAL IDEATION	自殺念慮	精神障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /307	/400		LEFT SHOULDER ADHESIVE CAPILITIS	関節周囲炎	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] /[redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]T15:00 /86	/90		DEHYDRATION	脱水	代謝および栄養障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
	20[redacted]T13:57 /187	/190		STATUS MIGRAINOSUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T15:00 /86	/90		WORSENING STATUS MIGRAINOSUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /253	/298		WORSENING IRON DEFICIENCY ANEMIA	鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害	YES	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /344	/347		WORSENING MIGRAINE WITH STATUS MIGRAINOSUS	片頭痛発作重積	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /383	/384		POSTOPERATIVE BLEEDING	処置後出血	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675/225 mg/1 month	20[redacted]T09:00 /26	/27	PT11H0M	WORSENING RADIATING BACK PAIN NOT INJECTION SITE	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /228	/228	PT0H0M	SPONTANEOUS ABORTION	自然流産	妊娠、産褥および周産期の状態	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /336	/368		PRE-TERM BIRTH	早産児	妊娠、産褥および周産期の状態	YES	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted]T09:00 /54	/148		SEVERE ABDOMINAL PAIN (NOT AT THE INJECTION SITE)	腹痛	胃腸障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T09:00 /54	/148		OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	生殖系および乳房障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /254	/378		LEFT WRIST GANGLION CYST	滑液嚢腫	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /150	/319		ENDOMETRIOSIS	子宮内膜症	生殖系および乳房障害	YES	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED/ NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /96	/96		FALL	転倒	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T10:00 /96			BROKEN RADIUS BONE	橈骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted]T10:00 /96			BROKEN ULNA BONE	尺骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/ RESOLVING/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /487	/494		WORSENING MIGRAINE HEADACHE	片頭痛	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /503	/510		WORSENING MIGRAINE HEADACHE	片頭痛	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /518	/525		WORSENING MIGRAINE HEADACHE	片頭痛	神経系障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /430	/436		INCREASING OF MIGRAINE ATTACKS	片頭痛	神経系障害	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /467	/483		PAPILLAR CANCER OF THYROID GLAND	乳頭様甲状腺癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	YES	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /224	/225		UTERINE BLEEDING	子宮出血	生殖系および乳房障害	YES	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /357			LUMBAR SPINAL STENOSIS	腰部脊柱管狭窄症	筋骨格系および結合組織障害	YES	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING /RESOLVING /NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /30049 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /70	/92		RIGHT CALCULUS URINARY	尿路結石	腎および尿路障害	YES	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / [redacted] /30051 /675/225 mg/1 month	20[redacted] /543	/551		WORSENING OF MIGRAINE	片頭痛	神経系障害	Yes	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /022 /675 mg/1 month	20[redacted] /63			ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME	抗リン脂質抗体症候群	血液およびリンパ系障害	YES	MODERATE	NO ACTION TAKEN	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /022 /675 mg/1 month	20[redacted] /30	/30		INVOLUNTARY TREMOR RIGHT GREATER THAN LEFT	振戦	神経系障害	YES	MODERATE	PERMANENTLY DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

表 2.7.4.7.2-6
Listing 6.2 Serious Adverse Events by Treatment Group Randomized Patients

Patient ID /Patient ID Study 30051 /Study /Treatment Group	Start Datetime /Day^	End Datetime /Day^	Duration If <24hrs	Description	Preferred Term	System Organ Class	Serious	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome/ Relation	Injection Site	Protocol Defined AE of Special Interest
[redacted] / /021 /900 mg/1 month	20[redacted] /43	/72		INCREASED DEPRESSION	うつ病	精神障害	YES	SEVERE	NO ACTION TAKEN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
	20[redacted] /43	/43		SUICIDE ATTEMPT BY OVERDOSE	自殺企図	精神障害	YES	SEVERE	PERMANENTLY DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO
[redacted] / /021 /900 mg/1 month	20[redacted] /74	/86		IRRITABLE BOWEL SYNDROME	過敏性腸症候群	胃腸障害	YES	SEVERE	NO ACTION TAKEN	RECOVERED/ RESOLVED/NOT RELATED	NO	NO

Notes: Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are listed under this dose for both studies.
^Day relative to the start of treatment.
Adverse events coded using MedDRA 18.1
＜資料番号5.3.5.3-02：Listing 6.2より作成＞

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/ 16:00/281	20[redacted]/285		D: PNEUMONIA S: 感染症および寄生虫症 P: 肺炎	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]/109	20[redacted]/109		D: LEFT KNEE ARTHROPLASTY (DUE TO PRE-EXISTING OSTEOARTHRITIS) S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性関節症	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/504	20[redacted]/506		D: ASTHMA ATTACK S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 喘息	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/504	20[redacted]/585		D: PULMONARY EMBOLI S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺塞栓症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/508	20[redacted]/541		D: MALIGNANT MELANOMA LEFT MID-THIGH S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 悪性黒色腫	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/24	20[redacted]/36		D: DEEP VEIN THROMBOSIS RIGHT CALF S: 血管障害 P: 深部静脈血栓症	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/197	20[redacted]/199		D: APPENDICITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 虫垂炎	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/101	20[redacted]/120		D: RUPTURED OVARIAN CYST (LAPROSCOPY WITH CYSTECTOMY 20/OCT/2016) S: 生殖系および乳房障害 P: 卵巣嚢胞破裂	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/ 15:00/86	20[redacted]/ 16:20/90		D: DEHYDRATION S: 代謝および栄養障害 P: 脱水	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
	20[redacted]/ 15:00/86	20[redacted]/ 16:20/90		D: WORSENING STATUS MIGRAINOSUS S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
	20[redacted]/ 13:57/187	20[redacted]/ 14:15/190		D: STATUS MIGRAINOSUS S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 09:00/54	20[redacted]/ 09:00/148		D: OVARIAN CYST S: 生殖系および乳房障害 P: 卵巣嚢胞	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 09:00/54	20[redacted]/ 16:00/148		D: SEVERE ABDOMINAL PAIN (NOT AT THE INJECTION SITE) S: 胃腸障害 P: 腹痛	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/471	20[redacted]/488		D: BENIGN BREAST LUMP, RIGHT S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 乳房の良性新生物	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/521	20[redacted]/532		D: CHOLYCYSTITIS S: 肝胆道系障害 P: 胆嚢炎	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/173	20[redacted]/320		D: SUICIDAL IDEATION S: 精神障害 P: 自殺念慮	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]/309	20[redacted]/328		D: DEEP VEIN THROMBOSIS RIGHT LEG S: 血管障害 P: 深部静脈血栓症	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/339	20[redacted]/359		D: ENDOMETRIAL CANCER S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 子宮内膜癌	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/17	20[redacted]/ 12:00/36		D: WORSENING CONGENITAL CYST ON LIVER S: 先天性、家族性および遺伝性障害 P: 先天性嚢胞性肝疾患	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 12:00/51	20[redacted]/ 14:00/51	02:00	D: RETINAL HOLE, RIGHT EYE S: 眼障害 P: 網膜裂孔	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/-11	20[redacted]/-7		D: RIGHT KNEE INJURY S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 関節損傷	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/39	20[redacted]/50		D: DISTAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION S: 胃腸障害 P: 小腸閉塞	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/40	20[redacted]/131		D: MECHANICAL OBSTRUCTION OF PRE-POUCH ILEIUM (ILEAL STRICTURE) S: 胃腸障害 P: 回腸狭窄	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/351	20[redacted]/355		D: HYPOVOLEMIC SHOCK S: 血管障害 P: 血液量減少性ショック	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/351	20[redacted]/359		D: MULTI-ORGAN FAILURE S: 一般・全身障害および投与部位の状態 P: 多臓器不全	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/-3	20[redacted]/-1		D: PARTIAL SMALL BOWEL OBSTRUCTION S: 胃腸障害 P: 小腸閉塞	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/-3	20[redacted]/-1		D: UPPER GI BLEED SECONDARY TO VOMITING S: 胃腸障害 P: 上部消化管出血	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/49	20[redacted]/49		D: BASAL CELL CARCINOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 基底細胞癌	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/8	20[redacted]/19		D: FIBROMYALGIA S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 線維筋痛	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/261		D: BASAL CELL CARCINOMA-MID UPPER LIP S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 基底細胞癌	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 08:00/324	20[redacted]/ 08:00/338		D: ADDITIONAL BASAL CELL CARCINOMA REMOVAL-MID UPPER LIP S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 基底細胞癌	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/460	20[redacted]/463		D: WORSENING MIGRAINE WITH STATUS MIGRAINOSUS S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/114	20[redacted]/165		D: EXACERBATION OF BACK PAIN RELATED TO TARLOV'S CYST S: 神経系障害 P: 神経周囲嚢胞	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 12:19/32	20[redacted]/ 14:42/32	02:23	D: HYPOGLYCEMIA S: 代謝および栄養障害 P: 低血糖	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/456	20[redacted]/458		D: BACTERIAL SEPSIS S: 感染症および寄生虫症 P: 細菌性敗血症	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/456	20[redacted]/480		D: MULTIPLE INTRA-ABDOMINAL ABSCESSES S: 感染症および寄生虫症 P: 腹部膿瘍	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/456	20[redacted]/480		D: PERITONITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 腹膜炎	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/463	20[redacted]/467		D: POST-OPERATIVE ACUTE RESPIRATORY FAILURE S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 急性呼吸不全	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/514	20[redacted]/555		D: ABDOMINAL WOUND DEHISCENCE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 腹部創離開	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/385	20[redacted]/469		D: DEGENERATIVE LUMBOSACRAL SPINE S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性脊椎症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/314	20[redacted]/ 14:30/314	04:30	D: ISCHEMIC LEFT MCA STROKE S: 神経系障害 P: 脳血管発作	S: YES I: NO	MILD	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: New Patient, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/318	20[redacted]/351		D: MILD CHRONIC CALCULUS CHOLECYSTITIS S: 肝胆道系障害 P: 慢性胆嚢炎	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/603		D: BRAIN ANEURYSM S: 神経系障害 P: 頭蓋内動脈瘤	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
	20[redacted]	20[redacted]/603		D: CVA S: 神経系障害 P: 脳血管発作	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	FATAL	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/36	20[redacted]/36		D: ATRIAL FIBRILLATION S: 心臓障害 P: 心房細動	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/44	20[redacted]/44		D: ATRIAL FIBRILLATION S: 心臓障害 P: 心房細動	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/85	20[redacted]/103		D: MELANOMA RIGHT SUPERIOR LATERAL POSTERIOR ARM W/ EXCISION S: 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) P: 悪性黒色腫	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]			D: PARKINSONISM S: 神経系障害 P: パーキンソニズム	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/188	20[redacted]/209		D: ASEPTIC MENINGITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 無菌性髄膜炎	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/267	20[redacted]/267		D: RETINAL DETACHMENT S: 眼障害 P: 網膜剥離	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/510			D: 3 LESIONS ON BRAIN S: 神経系障害 P: 中枢神経系病変	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/278		D: BASAL CELL CARCINOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 基底細胞癌	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/534			D: PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS S: 神経系障害 P: 一次性進行型多発性硬化症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]	20[redacted]/218		D: OVARIAN TUMOR S: 生殖系および乳房障害 P: 卵巣腫瘤	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/ 09:00/170	20[redacted]/ 09:00/248		D: CHOLELITHIASIS S: 肝胆道系障害 P: 胆石症	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/344	20[redacted]/394		D: BASAL CELL CARCINOMA TO NECK S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 基底細胞癌	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/130	20[redacted]/459		D: HIGH AMMONIA LEVELS S: 臨床検査 P: アンモニア増加	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/34	20[redacted]/141		D: VENOUS THROMBOSIS - LEFT LEG S: 血管障害 P: 四肢静脈血栓症	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/210	20[redacted]/211		D: APPENDICITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 虫垂炎	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/402			D: PITUITARY LESION S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 下垂体腫瘍	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]	20[redacted]/209		D: WORSENING OF ABDOMINAL PAIN (NOT AT INJECTION SITE) S: 胃腸障害 P: 腹痛	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/202	20[redacted]/209		D: STRICTURE OF THE ILEOCECAL VALVE S: 胃腸障害 P: 回腸狭窄	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/21			D: BILATERAL MACULAR DEGENERATION S: 眼障害 P: 黄斑変性	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/54	20[redacted]/83		D: PARTIAL DETACHMENT OF RETINA IN LEFT EYE S: 眼障害 P: 網膜剥離	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/223	20[redacted]/316		D: LEFT SHOULDER ADHESIVE CAPILITIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 関節周囲炎	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/173	20[redacted]/218		D: WORSENING IRON DEFICIENCY ANEMIA S: 血液およびリンパ系障害 P: 鉄欠乏性貧血	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/264	20[redacted]/267		D: WORSENING MIGRAINE WITH STATUS MIGRAINOSUS S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]/299	20[redacted] 13:00/300		D: POSTOPERATIVE BLEEDING S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 処置後出血	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/140	20[redacted]/140	00:00	D: SPONTANEOUS ABORTION S: 妊娠、産褥および周産期の状態 P: 自然流産	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/336	20[redacted]/368		D: PRE-TERM BIRTH S: 妊娠、産褥および周産期の状態 P: 早産児	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/169	20[redacted]/293		D: LEFT WRIST GANGLION CYST S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 滑液嚢腫	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/150	20[redacted]/ 08:45/319		D: ENDOMETRIOSIS S: 生殖系および乳房障害 P: 子宮内膜症	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/-33	20[redacted]/71		D: BROKEN RADIUS BONE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 橈骨骨折	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 10:00/-33	20[redacted]/71		D: BROKEN ULNA BONE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 尺骨骨折	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 12:00/-34	20[redacted]/ 12:00/67		D: COMMINUTED DISPLACED DISTAL RIGHT CLAVICLE FRACTURE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 鎖骨骨折	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/412	20[redacted]/416		D: WORSENING MIGRAINE HEADACHE S: 神経系障害 P: 片頭痛	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/436	20[redacted]/440		D: WORSENING MIGRAINE HEADACHE S: 神経系障害 P: 片頭痛	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/346	20[redacted]/352		D: INCREASING OF MIGRAINE ATTACKS S: 神経系障害 P: 片頭痛	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675/225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/379	20[redacted]/395		D: PAPILLAR CANCER OF THYROID GLAND S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 乳頭様甲状腺癌	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/224	20[redacted]/225		D: UTERINE BLEEDING S: 生殖系および乳房障害 P: 子宮出血	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/275			D: LUMBAR SPINAL STENOSIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 腰部脊柱管狭窄症	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/461	20[redacted]/469		D: WORSENING OF MIGRAINE S: 神経系障害 P: 片頭痛	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]			D: WORSENED LUMBAR STENOSIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 腰部脊柱管狭窄症	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]			D: OCULAR MYASTHENIA GRAVIS S: 神経系障害 P: 重症筋無力症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/118	20[redacted]/128		D: CONGENITAL MEDIASTINAL CYST S: 先天性、家族性および遺伝性障害 P: 先天性嚢胞	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/391	20[redacted]/534		D: LEFT BREAST CANCER STAGE I (DUCTAL CARCINOMA) S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 乳管内増殖性病変	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 13:00/168	20[redacted]/216		D: CHOLELITHIASIS S: 肝胆道系障害 P: 胆石症	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/216	20[redacted]/218		D: POST-OP CHOLECYSTECTOMY PAIN S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 処置による疼痛	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/216	20[redacted]/218		D: WORSENING OF HYPERTENSION S: 血管障害 P: 高血圧	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/ 08:00/344			D: HIGH GRADE DIFFUSE LARGE B CELL LYMOPHOMA AND B CELL LYMPHOMA OF STOMACH S: 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) P: ハイグレードB細胞性バーキット様リンパ腫	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 23:28/260	20[redacted]/ 10:50/261	11:22	D: POSTOPERATIVE HEMORRHAGE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 処置後出血	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/39	20[redacted]/ 15:00/40		D: ANXIETY S: 精神障害 P: 不安	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 13:00/156	20[redacted]/ 14:00/156	01:00	D: ALLERGIC REACTION TO BEE STING S: 免疫系障害 P: 節足動物刺傷アレルギー	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/128	20[redacted]/134		D: PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID S: 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) P: 乳頭様甲状腺癌	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]/13	20[redacted]/49		D: THYROID CANCER S: 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) P: 甲状腺癌	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/145	20[redacted]/166		D: TUMMY TUCK DRAIN INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: 処置後感染	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/323			D: STOMACH ULCER S: 胃腸障害 P: 胃潰瘍	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted] 07:00/253	20[redacted] 11:30/254	16:30	D: ACUTE CHOLECYSTITIS S: 肝胆道系障害 P: 急性胆嚢炎	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/240	20[redacted]/294		D: MALIGNANT MELANOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 悪性黒色腫	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/166	20[redacted]/166		D: FALL S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 転倒	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/166	20[redacted]/258		D: FRACTURE PELVIC S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 骨盤骨折	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/272	20[redacted]/274		D: BLEEDING EXTERNAL HEMORRHOIDS S: 胃腸障害 P: 痔出血	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/272	20[redacted]/274		D: BRONCHOSPASM S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 気管支痙攣	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/247	20[redacted]/249		D: NON-SPECIFIC CHEST PAIN S: 一般・全身障害および投与部位の状態 P: 胸痛	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/62		D: UMBILICAL HERNIA S: 胃腸障害 P: 臍ヘルニア	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/506	20[redacted]/509		D: ABRUPTIO PLACENTA S: 妊娠、産褥および周産期の状態 P: 胎盤早期剥離	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 17:03/7	20[redacted]/ 17:13/8		D: ACUTE RIGHT FRONTAL STROKE S: 神経系障害 P: 脳血管発作	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 12:00/-17	20[redacted]/ 12:00/6		D: L WRIST FRACTURE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 手首関節骨折	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/117	20[redacted]/119		D: ADJUSTMENT DISORDER WITHE MIXED DISTURBANCE OF EMOTIONS AND CONDUCT S: 精神障害 P: 情動障害および素行障害を伴う適応障害	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/512	20[redacted]/513		D: INTRACRANIAL DURAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION S: 先天性、家族性および遺伝性障害 P: 脳血管動静脈奇形	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	NOT RELATED
	20[redacted]/554	20[redacted]/558		D: SELECTIVE EMBOLIZATION OF ARTERIOVENOUS MALFORMATION (HOSPITAL ADMISSION) S: 先天性、家族性および遺伝性障害 P: 動静脈奇形	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/157	20[redacted]/163		D: OVARIAN CYST RAPTURE S: 生殖系および乳房障害 P: 卵巣嚢胞破裂	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Chronic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/430		D: OSTEOCHONDROSIS OF CERVICAL VERTEBRAE 4,5,6 ON THE RIGHT S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 骨端症	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]	20[redacted]/430		D: OSTEOPHYTES OF CERVICAL VERTEBRAE 4,5,6 ON THE RIGHT S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 脊椎骨棘	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/268	20[redacted]/289		D: PROPHYLACTIC SALPINGO-PHORECTOMY S: 外科および内科処置 P: 卵管卵巣摘除	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 20:01/514	20[redacted]/515	18:05	D: MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 筋骨格系胸痛	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 08:00/12	20[redacted]/ 08:00/51		D: DIVERTICULITIS OF COLON S: 感染症および寄生虫症 P: 憩室炎	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/364	20[redacted]/408		D: ENTERITIS INFECTIOUS S: 感染症および寄生虫症 P: 感染性腸炎	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/320	20[redacted]/326		D: EDEMA LARYNX S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 喉頭浮腫	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/151	20[redacted]/160		D: WORSENING OF BARRETT'S ESOPHAGUS S: 胃腸障害 P: バレット食道	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/152	20[redacted]/162		D: COLLAPSED BILATERAL LUNGS S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 気胸	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/152	20[redacted]/162		D: CONSOLIDATION BILATERAL LUNGS S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺硬化	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/152	20[redacted]/162		D: PNEUMONIA (NOT CONFIRMED) S: 感染症および寄生虫症 P: 肺炎	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/152	20[redacted]/206		D: URINARY RETENTION S: 腎および尿路障害 P: 尿閉	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/77	20[redacted]/171		D: EXACERBATION OF LEFT CARPAL TUNNEL SYNDROME S: 神経系障害 P: 手根管症候群	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 11:45/19	20[redacted]/19		D: TRANSIENT GLOBAL AMNESIA S: 神経系障害 P: 一過性全健忘	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 09:00/34	20[redacted]/ 17:00/35		D: SUICIDAL IDEATION S: 精神障害 P: 自殺念慮	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/ 12:00/127	20[redacted]/ 12:15/127	00:15	D: FETAL DEMISE S: 妊娠、産褥および周産期の状態 P: 胎児死亡	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/327	20[redacted]/344		D: ANEMIA S: 血液およびリンパ系障害 P: 貧血	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/327	20[redacted]/344		D: SINUS TACHYCARDIA S: 心臓障害 P: 洞性頻脈	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 01:36/327	20[redacted]/ 21:50/327	20:14	D: THYROTOXICOSIS S: 内分泌障害 P: 甲状腺機能亢進症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]	20[redacted]/315		D: SUPERFICIAL SPREADING MALIGANAT MELANOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 表在拡大型黒色腫、病期不明	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/30			D: CIRRHOSIS OF LIVER S: 肝胆道系障害 P: 肝硬変	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/396			D: ALCOHOLIC HEPATITIS S: 肝胆道系障害 P: アルコール性肝炎	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
	20[redacted]/396	20[redacted]/404		D: ABDOMINAL PAIN SECONDARY TO GENETIC HEMOCHROMATOSIS S: 先天性、家族性および遺伝性障害 P: 遺伝性ヘモクロマトーシス	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	19[redacted]	20[redacted]/57		D: RIGHT SHOULDER LABRAL TEAR S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 軟骨損傷	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/464	20[redacted]/467		D: PETROUS APICITIS S: 感染症および寄生虫症 P: 錐体尖炎	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/172	20[redacted]/ 10:00/393		D: PINCHED NERVE IN NECK S: 神経系障害 P: 神経圧迫	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 10:00/172	20[redacted]/ 08:00/414		D: PINCHED NERVE IN BACK S: 神経系障害 P: 神経圧迫	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 08:00/414	20[redacted]/ 10:00/416		D: PINCHED NERVE IN BACK(REQUIRING HOSPITALIZATION AND SURGERY) S: 神経系障害 P: 神経圧迫	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 08:00/179	20[redacted]/ 12:00/179	04:00	D: HEMORRHAGIC OVARIAN CYST REQUIRING HYSTERECTOMY S: 生殖系および乳房障害 P: 出血性卵巣嚢胞	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]-75	20[redacted]/206		D: LEFT WRIST FRACTURE OF RADIUS AND CARPAL BONES S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 手首関節骨折	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 11:00/136	20[redacted]/196		D: HOLE IN RETINA L EYE S: 眼障害 P: 網膜裂孔	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 225 mg/1 month

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/ 08:00/148	20[redacted]/151		D: STATUS MIGRENOSUS (HEMIPLEGIC, HOSPITAL TREATMENT) S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/172	20[redacted]/174		D: STATUS MIGRENOSUS (HEMIPLEGIC, HOSPITAL TREATMENT) S: 神経系障害 P: 片頭痛発作重積	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/194	20[redacted]/203		D: LUMBOISCHOADIC SYNDROME ON THE RIGHT S: 神経系障害 P: 坐骨神経痛	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/194	20[redacted]/203		D: PAIN OF THORACAL SPINE S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 脊椎痛	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/221	20[redacted]/253		D: WORSENING CLUSTER HEADACHE S: 神経系障害 P: 群発頭痛	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 10:00/100	20[redacted]/119		D: L. COXARTHROSIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性関節症	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/283			D: URINARY TRACT INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: 尿路感染	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/231	20[redacted]/296		D: ANEURYSM, BRAIN S: 神経系障害 P: 頭蓋内動脈瘤	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/314			D: PROSTATE CANCER S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 前立腺癌	S: YES I: NO	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/104			D: PARKINSON'S DISEASE S: 神経系障害 P: パーキンソン病	S: YES I: NO	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/75	20[redacted]/82		D: RETINA TEAR S: 眼障害 P: 網膜裂孔	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/112	20[redacted]/147		D: PHYLLODES TUMOR IN RIGHT BREAST (RIGHT BREAST LUMPECTOMY) S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 葉状腫瘍	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]	20[redacted]/396	20[redacted]/396		D: RIGHT SHOULDER REPLACEMENT SURGERY FOR GLENOHUMERAL OSTEOARTHRITIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 変形性関節症	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/201			D: URINARY TRACT INFECTION S: 感染症および寄生虫症 P: 尿路感染	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	UNKNOWN	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/113	20[redacted]/113		D: SPINAL STENOSIS S: 筋骨格系および結合組織障害 P: 脊柱管狭窄症	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/506			D: RIGHT BREAST DUCTAL CANCER STAGE IIIC S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 乳癌第3期	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/ 01:00/266	20[redacted]/ 09:00/270		D: PERICARDITIS S: 心臓障害 P: 心膜炎	S: YES I: NO	SEVERE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/ 13:00/28	20[redacted]/ 14:00/28	01:00	D: INTENTIONAL OVERDOSE S: 傷害、中毒および処置合併症 P: 企図的過量投与	S: YES I: NO	SEVERE	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED
	20[redacted]/ 13:00/28	20[redacted]/ 14:00/28	01:00	D: SUICIDE ATTEMPT S: 精神障害 P: 自殺企図	S: YES I: NO	SEVERE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED	NOT RELATED

表 2.7.4.7.2-7
Listing 16.2.7.2 Serious Adverse Events by Treatment Group ITT Population
Patient type: Rollover, Indication: Episodic Migraine, Treatment Group: 675 mg/3 months

Patient ID	Start Date/Time/Day^	End Date/Time/Day^	Duration If <24hrs	D: Description S: System Organ Class P: Preferred Term	S: Serious I: Injection Site	Severity	Action Taken Study Med.	Outcome	Relation
[redacted]*	20[redacted]/72			D: MENINGIOMA S: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） P: 髄膜腫	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]	20[redacted]/218			D: SUDDEN HEARING LOSS(RIGHT EAR) S: 耳および迷路障害 P: 突発性難聴	S: YES I: NO	MODERATE	DOSE NOT CHANGED	RECOVERING/RESOLVING	NOT RELATED
[redacted]*	20[redacted]/366	20[redacted]/540		D: LUNG NODULE-LEFT UPPER LOBE S: 呼吸器、胸郭および縦隔障害 P: 肺腫瘤	S: YES I: NO	MODERATE	NOT APPLICABLE	RECOVERED/RESOLVED	RELATED
[redacted]	20[redacted]/11	20[redacted]/12		D: NUMBNESS IN RIGHT HAND S: 神経系障害 P: 感覚鈍麻	S: YES I: NO	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED	NOT RELATED

^ Day relative to the start of treatment.
* Placebo rollover patient.
Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
For active chronic migraine rollover patients, the loading dose of 675 mg was given in study 30049.
＜資料番号5.3.5.1-05：Listing 16.2.7.2＞

表 2.7.4.7.2-8
Table 14.3.2.2
PF-04427429 Protocol B0141006
Serious Adverse Events
Reporting Period: Cumulative Through - [redacted]20[redacted]
Actual Treatment Sequence: Cohort1: Placebo (period 1)-->Cohort1: Placebo (period 2)-->Cohort1: PF-04427429 300 mg

Patient Identifier (Country/Sex/ Age at Onset(a)/Race/Weight(Kg))	AER Number	Actual Treatment Group/ Total Daily Dose (b)	Suspect Drug(s)/ Dose (b)	Action Taken (Drug level)	Therapy Stop Day (c)	Event Onset Day (d)	Event Stop Day (e)	Event Onset Period Day (f)	Verbatim Term/ MedDRA Preferred Term	Investigator Causality/ Sponsor Causality	Clinical Outcome/ Seriousness
[redacted] (BELGIUM/MALE/ 3[redacted] years/WHITE/8[redacted])	[redacted]	Cohort1: Fremanezumab 300 mg/ 110 MG	Fremanezumab / 300.00 MG	POST-THERAPY	43	43	121	29	Thoracic Aortic Aneurysm Aggravated/大動脈瘤	RELATED/ RELATED	RECOVERED/RESOLVED/ Hospitalization; IMP MED EVENT

Number of Cases: 1 Number of Events: 1

Total Number of Cases: 1 Total Number of Events: 1

(a) Age at date of SAE onset.
(b) Source of Actual treatment Group or Sequence is OC(Oracle Clinical) or PIMS(Phase I Management System).
Source of Suspect Drug is from SDW(Safety Data Warehouse). Dose for treatment(s) at the earliest ONSET date.
(c) Therapy stop day is calculated as OC last active therapy date minus OC first active therapy date plus one.
(d) Onset study day is calculated as SDW onset date minus OC first active therapy date plus one.
(e) Event stop day is calculated as SDW SAE stop date minus OC first active therapy date plus one.
(f) Onset period day is calculated as SDW onset date minus OC treatment period start date plus one.
N/A = Not Available or Not Applicable, UNK = Unknown
MedDRA v.14.1 coding dictionary applied
＜資料番号5.3.3.1-03：Table 14.3.2.2より作成＞

表 2.7.4.7.2-9
Table16-1: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	14 (2)	9 (2)	10 (1)	11 (2)	2 (2)	3 (3)	35 (2)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
耳鳴	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
回転性めまい	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
網膜剥離	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
霧視	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
視力障害	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	3 (<1)	0	0	1 (1)	4 (<1)
腹痛	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
下痢	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腹部膨満	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
便秘	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
消化不良	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
悪心	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嘔吐	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (<1)	5 (1)	7 (1)	4 (<1)	0	0	16 (<1)
注射部位紅斑	0	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)
注射部位発疹	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
注射部位硬結	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位疼痛	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位そう痒感	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
無力症	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
悪寒	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
疲労	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
口渇	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (<1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
薬物過敏症	2 (<1)	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
A型肝炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
感染性皮膚嚢腫	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肺炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
尿中アルブミン陽性	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
好中球数減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-9
Table16-1: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
食欲減退	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
悪性黒子	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
片頭痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注意力障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
振戦	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
精神障害	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	4 (<1)
不安	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
うつ病	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
異常な夢	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
気分動揺	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
失見当識	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳房痛	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
喘息	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
そう痒症	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
冷汗	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身性そう痒症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
発疹	1 (<1)	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高血圧	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧切迫症	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 16-1＞

表 2.7.4.7.2-10
Table16-2: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	27 (5)	49 (5)	30 (4)	2 (2)	3 (3)	111 (4)
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脾腫	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
狭心症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
心房細動	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
回転性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
耳鳴	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	0	0	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)
網膜剥離	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
霧視	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
視力障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	4 (<1)	0	0	1 (1)	6 (<1)
腹痛	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
下痢	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
腹部膨満	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
便秘	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
消化不良	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
胃炎	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
腸潰瘍	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
悪心	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
嘔吐	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2)	14 (1)	10 (1)	0	0	34 (1)
注射部位紅斑	4 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0	11 (<1)
注射部位発疹	1 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	0	0	9 (<1)
注射部位そう痒感	2 (<1)	3 (<1)	0	0	0	5 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	4 (<1)
疲労	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位硬結	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)

表 2.7.4.7.2-10
Table16-2: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
胸痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	0	0	0	0	2 (<1)
無力症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
悪寒	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位小水疱	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
疼痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
口渇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
薬物性肝障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝腫大	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
薬物過敏症	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	2 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0	8 (<1)
肺炎	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
蜂巣炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
A型肝炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
帯状疱疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染性皮膚嚢腫	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
リンパ節感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	6 (1)	7 (<1)	4 (<1)	0	0	17 (<1)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
尿中アルブミン陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
肝機能検査値上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
アンモニア増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
心電図QT延長	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
好中球数減少	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-10
Table16-2: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
異常体重増加	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
線維筋痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
筋肉痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
四肢痛	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	4 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	15 (<1)
片頭痛	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	4 (<1)
片頭痛発作重積	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	2 (<1)
振戦	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
脳血管発作	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注意力障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
顔面不全麻痺	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感覚鈍麻	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
パーキンソン病	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経周囲嚢胞	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
下肢静止不能症候群	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	0	1 (1)	9 (<1)
うつ病	1 (<1)	3 (<1)	0	0	0	4 (<1)
不安	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
自殺企図	0	1 (<1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
異常な夢	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
易刺激性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中期不眠症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
気分動揺	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
自殺念慮	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
乳房痛	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
子宮出血	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
喘息	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-10
Table16-2: Adverse Events Causing Discontinuation From Study Medication by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
呼吸困難	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	9 (<1)
そう痒症	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
蕁麻疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
冷汗	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
全身性そう痒症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
高血圧	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
高血圧切迫症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
四肢静脈血栓症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 16-2＞

表 2.7.4.7.2-11
Table28-1: Injection Site Reaction Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	273 (32)	146 (38)	307 (46)	192 (41)	15 (16)	12 (14)	672 (39)
一般・全身障害および投与部位の状態	273 (32)	146 (38)	307 (46)	192 (41)	15 (16)	12 (14)	672 (39)
注射部位疼痛	189 (22)	96 (25)	200 (30)	105 (22)	4 (4)	8 (9)	413 (24)
注射部位硬結	113 (13)	71 (18)	131 (20)	90 (19)	0	0	292 (17)
注射部位紅斑	104 (12)	55 (14)	135 (20)	76 (16)	4 (4)	3 (3)	273 (16)
注射部位そう痒感	2 (<1)	4 (1)	10 (1)	12 (3)	2 (2)	2 (2)	30 (2)
注射部位出血	16 (2)	4 (1)	16 (2)	8 (2)	0	0	28 (2)
注射部位発疹	0	3 (<1)	5 (<1)	4 (<1)	1 (1)	0	13 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0	10 (<1)
注射部位内出血	6 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (1)	1 (1)	9 (<1)
注射部位皮膚炎	0	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	5 (<1)
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (2)	4 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	4 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
疲労	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位炎症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位刺激感	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位結節	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位知覚異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 28-1＞

表 2.7.4.7.2-12
Table28-2: Injection Site Reaction Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	281 (51)	619 (57)	400 (56)	15 (16)	12 (14)	1322 (53)
一般・全身障害および投与部位の状態	281 (51)	619 (57)	400 (56)	15 (16)	12 (14)	1322 (53)
注射部位疼痛	175 (32)	389 (36)	236 (33)	4 (4)	8 (9)	809 (32)
注射部位硬結	179 (32)	351 (32)	238 (33)	0	0	768 (31)
注射部位紅斑	141 (26)	306 (28)	213 (30)	4 (4)	3 (3)	666 (27)
注射部位出血	31 (6)	73 (7)	52 (7)	0	0	156 (6)
注射部位そう痒感	38 (7)	49 (5)	48 (7)	2 (2)	2 (2)	139 (6)
注射部位腫脹	10 (2)	17 (2)	13 (2)	0	0	40 (2)
注射部位発疹	5 (<1)	12 (1)	7 (<1)	1 (1)	0	25 (<1)
注射部位内出血	5 (<1)	8 (<1)	5 (<1)	1 (1)	1 (1)	20 (<1)
注射部位蕁麻疹	4 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	0	15 (<1)
注射部位熱感	2 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0	0	9 (<1)
注射部位浮腫	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (2)	7 (<1)
注射部位皮膚炎	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	1 (1)	5 (<1)
注射部位血腫	0	1 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0	5 (<1)
注射部位不快感	0	2 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
注射部位知覚低下	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位炎症	0	1 (<1)	2 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位反応	0	0	1 (<1)	0	2 (2)	3 (<1)
注射部位刺激感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
注射部位知覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
注射部位小水疱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	2 (<1)
疲労	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位変色	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
注射部位蒼白	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
注射部位丘疹	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
そう痒症	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
発疹	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
皮膚硬結	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.

＜資料番号5.3.5.3-03：Table 28-2＞

表 2.7.4.7.2-13
Table29-1: Adverse Events of Special Interest by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 1
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050, safety population)

	Placebo	Fremanezumab					
		225 mg/1 month	675 mg/3 months	675/225 mg/1 month	675 mg/1 month	900 mg/1 month	Total
MedDRA SOC	(N=861)	(N=386)	(N=667)	(N=467)	(N=96)	(N=86)	(N=1702)
MedDRA PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Total	5 (<1)	3 (<1)	8 (1)	11 (2)	2 (2)	1 (1)	25 (1)
眼障害	1 (<1)	0	0	5 (1)	2 (2)	1 (1)	8 (<1)
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
片側失明	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
網膜剥離	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
霧視	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
結膜炎	0	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
A型肝炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
臨床検査	4 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	5 (1)	0	0	14 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)	0	0	5 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (<1)	2 (<1)	0	0	5 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
肝酵素上昇	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	3 (<1)
肝機能検査値上昇	1 (<1)	0	0	2 (<1)	0	0	2 (<1)
国際標準比増加	1 (<1)	0	0	0	0	0	0

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 29-1＞

表 2.7.4.7.2-14
Table29-2: Adverse Events of Special Interest by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
Total	18 (3)	34 (3)	24 (3)	2 (2)	1 (1)	79 (3)
眼障害	3 (<1)	8 (<1)	9 (1)	2 (2)	1 (1)	23 (<1)
白内障	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0	3 (<1)
網膜剥離	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)
霧視	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (<1)
眼瞼炎	0	1 (<1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
複視	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
ドライアイ	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
網膜裂孔	0	2 (<1)	0	0	0	2 (<1)
一過性失明	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
片側失明	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
上強膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼刺激	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼の知覚低下	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
虹彩炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
黄斑変性	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
マイボーム腺機能不全	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
眼充血	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
視神経乳頭ドルーゼン	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
点状角膜炎	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
網膜嚢胞	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力障害	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
薬物性肝障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	2 (<1)
肝機能異常	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
角膜移植片拒絶反応	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	7 (<1)
結膜炎	1 (<1)	2 (<1)	0	0	0	3 (<1)
眼感染	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
A型肝炎	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
麦粒腫	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
錐体尖炎	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.4.7.2-14
Table29-2: Adverse Events of Special Interest by System Organ Class, Preferred Term, and Treatment Group - Cohort 4
(Studies LBR-101-021, LBR-101-022, TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050 and TV48125-CNS-30051, safety population)

	Fremanezumab					
MedDRA SOC MedDRA PT	225 mg/1 month (N=551) n (%)	675 mg/3 months (N=1086) n (%)	675/225 mg/1 month (N=712) n (%)	675 mg/1 month (N=96) n (%)	900 mg/1 month (N=86) n (%)	Total (N=2512) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼部化学熱傷	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	13 (2)	20 (2)	13 (2)	0	0	46 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (1)	10 (<1)	10 (1)	0	0	27 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0	0	12 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	4 (<1)	0	0	0	5 (<1)
肝酵素上昇	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	5 (<1)
肝機能検査値上昇	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	4 (<1)
国際標準比増加	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
重症筋無力症	0	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

MedDRA Version 22.0
Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the Fremanezumab Total group.
＜資料番号5.3.5.3-03：Table 29-2＞

表 2.7.4.7.2-15
Summary 7.9.1 Serum Chemistry Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		19/842 (2)	10/379 (3)	16/658 (2)	14/455 (3)	1/92 (1)	2/84 (2)	43/1668 (3)
Alanine Aminotransferase (U/L)	≥3*ULN	3/842 (<1)	0/379	3/658 (<1)	9/455 (2)	1/92 (1)	1/84 (1)	14/1668 (<1)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	≥3*ULN	1/842 (<1)	1/379 (<1)	3/658 (<1)	5/455 (1)	1/92 (1)	1/84 (1)	11/1668 (<1)
Bilirubin (umol/L)	≥34.2	2/842 (<1)	1/379 (<1)	2/658 (<1)	1/455 (<1)	0/92	0/84	4/1668 (<1)
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	≥10.71	2/842 (<1)	1/379 (<1)	1/658 (<1)	1/455 (<1)	0/92	1/84 (1)	4/1668 (<1)
Creatinine (umol/L)	≥177	2/842 (<1)	0/379	0/658	0/455	0/92	0/84	0/1668
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	≥3*ULN	11/651 (2)	8/285 (3)	11/658 (2)	8/371 (2)	0/0	0/0	27/1314 (2)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab5 at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.9.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-16
Summary 7.10.1 Hematology Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab					
			225 mg/ 1 month (N=386)	675 mg/ 3 months (N=667)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		45/841 (5)	19/379 (5)	34/658 (5)	21/455 (5)	7/92 (8)	2/84 (2)	83/1668 (5)
Eosinophils/Leukocytes (%)	≥10.0	19/841 (2)	6/379 (2)	8/657 (1)	6/455 (1)	4/92 (4)	0/84	24/1667 (1)
Hematocrit (%)	Sex='F'/< 0.32 L/L	14/841 (2)	7/379 (2)	14/658 (2)	7/455 (2)	1/92 (1)	0/84	29/1668 (2)
Hematocrit (%)	Sex='M'/< 0.37 L/L	3/841 (<1)	0/379	1/658 (<1)	3/455 (<1)	0/92	1/84 (1)	5/1668 (<1)
Hemoglobin (g/L)	Sex='F'/≤95	6/841 (<1)	2/379 (<1)	7/658 (1)	2/455 (<1)	0/92	0/84	11/1668 (<1)
Hemoglobin (g/L)	Sex='M'/≤115	2/841 (<1)	0/379	2/658 (<1)	2/455 (<1)	0/92	1/84 (1)	5/1668 (<1)
Platelets (10E9/L)	≤75	3/839 (<1)	0/379	1/655 (<1)	0/455	0/92	0/84	1/1665 (<1)
Platelets (10E9/L)	≥700	0/839	0/379	1/655 (<1)	0/455	0/92	0/84	1/1665 (<1)
Leukocytes (10E9/L)	≤3.0	8/841 (<1)	6/379 (2)	9/658 (1)	5/455 (1)	2/92 (2)	1/84 (1)	23/1668 (1)
Leukocytes (10E9/L)	≥20	0/841	0/379	1/658 (<1)	0/455	0/92	0/84	1/1668 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.10.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-17
Summary 7.11.1 Coagulation Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		4/828 (<1)	1/374 (<1)	1/658 (<1)	2/449 (<1)	0/87	1/82 (1)	5/1650 (<1)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	>1.5	4/828 (<1)	1/374 (<1)	1/658 (<1)	2/449 (<1)	0/87	1/82 (1)	5/1650 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.11.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-18
Summary 7.12.1 Urinalysis Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		136/841 (16)	50/379 (13)	111/658 (17)	69/456 (15)	3/92 (3)	2/84 (2)	235/1669 (14)
Blood	≥2 unit increase from baseline	62/650 (10)	23/285 (8)	62/658 (9)	35/372 (9)	0/0	0/0	120/1315 (9)
Ketones (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	14/841 (2)	9/379 (2)	14/658 (2)	7/456 (2)	1/92 (1)	0/84	31/1669 (2)
Urine Glucose (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	12/841 (1)	3/379 (<1)	15/658 (2)	5/456 (1)	2/92 (2)	1/84 (1)	26/1669 (2)
Urine Protein (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	66/841 (8)	23/379 (6)	38/658 (6)	35/456 (8)	0/92	1/84 (1)	97/1669 (6)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline urinalysis laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.12.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-19
Summary 7.9.4 Serum Chemistry Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=1086)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		31/537 (6)	42/1070 (4)	34/697 (5)	1/92 (1)	2/84 (2)	110/2461 (4)
Alanine Aminotransferase (U/L)	≥3*ULN	8/537 (1)	13/1070 (1)	17/697 (2)	1/92 (1)	1/84 (1)	40/2461 (2)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	≥3*ULN	5/537 (<1)	9/1070 (<1)	7/697 (1)	1/92 (1)	1/84 (1)	23/2461 (<1)
Bilirubin (umol/L)	≥34.2	6/537 (1)	4/1070 (<1)	1/697 (<1)	0/92	0/84	11/2461 (<1)
Blood Urea Nitrogen (mmol/L)	≥10.71	5/537 (<1)	5/1070 (<1)	3/697 (<1)	0/92	1/84 (1)	14/2461 (<1)
Creatinine (umol/L)	≥177	1/537 (<1)	2/1070 (<1)	0/697	0/92	0/84	3/2461 (<1)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	≥3*ULN	14/446 (3)	24/1070 (2)	20/618 (3)	0/0	0/0	58/2134 (3)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.9.4より作成＞

表 2.7.4.7.2-20
Summary 7.10.4 Hematology Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		48/537 (9)	88/1070 (8)	51/697 (7)	7/92 (8)	2/84 (2)	196/2461 (8)
Eosinophils/Leukocytes (%)	≥10.0	19/537 (4)	30/1069 (3)	19/697 (3)	4/92 (4)	0/84	72/2460 (3)
Hematocrit (%)	Sex='F'/< 0.32 L/L	17/537 (3)	34/1070 (3)	19/697 (3)	1/92 (1)	0/84	71/2461 (3)
Hematocrit (%)	Sex='M'/< 0.37 L/L	2/537 (<1)	4/1070 (<1)	5/697 (<1)	0/92	1/84 (1)	12/2461 (<1)
Hemoglobin (g/L)	Sex='F'/≤95	7/537 (1)	11/1070 (1)	8/697 (1)	0/92	0/84	26/2461 (1)
Hemoglobin (g/L)	Sex='M'/≤115	2/537 (<1)	3/1070 (<1)	3/697 (<1)	0/92	1/84 (1)	9/2461 (<1)
Platelets (10E9/L)	≤75	0/537	1/1068 (<1)	1/697 (<1)	0/92	0/84	2/2459 (<1)
Platelets (10E9/L)	≥700	0/537	1/1068 (<1)	0/697	0/92	0/84	1/2459 (<1)
Leukocytes (10E9/L)	≤3.0	11/537 (2)	23/1070 (2)	8/697 (1)	2/92 (2)	1/84 (1)	45/2461 (2)
Leukocytes (10E9/L)	≥20	0/537	1/1070 (<1)	0/697	0/92	0/84	1/2461 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.10.4より作成＞

表 2.7.4.7.2-21
Summary 7.11.4 Coagulation Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

		Fremanezumab					
Test, n (%)	Significance Criteria	225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		2/532 (<1)	3/1070 (<1)	4/690 (<1)	0/87	1/82 (1)	10/2443 (<1)
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	>1.5	2/532 (<1)	3/1070 (<1)	4/690 (<1)	0/87	1/82 (1)	10/2443 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline chemistry laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.11.4より作成＞

表 2.7.4.7.2-22
Summary 7.12.4 Urinalysis Laboratory Tests Potentially Clinically Significant Abnormal Results by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

		Fremanezumab					
Test, n (%)	Significance Criteria	225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		136/537 (25)	328/1070 (31)	230/698 (33)	3/92 (3)	2/84 (2)	699/2462 (28)
Blood	≥2 unit increase from baseline	70/446 (16)	177/1070 (17)	127/619 (21)	0/0	0/0	374/2135 (18)
Ketones (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	26/537 (5)	35/1070 (3)	27/698 (4)	1/92 (1)	0/84	89/2462 (4)
Urine Glucose (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	10/537 (2)	32/1070 (3)	14/698 (2)	2/92 (2)	1/84 (1)	59/2462 (2)
Urine Protein (mg/dL)	≥2 unit increase from baseline	63/537 (12)	160/1070 (15)	125/698 (18)	0/92	1/84 (1)	349/2462 (14)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline urinalysis laboratory result. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each test is the number of patients with a postbaseline result for that test.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 7.12.4より作成＞

表 2.7.4.7.2-23
Summary 8.2.1 Vital Signs Potentially Clinically Significant Abnormal Values by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		14/842 (2)	7/379 (2)	14/658 (2)	15/456 (3)	2/93 (2)	2/84 (2)	40/1670 (2)
Pulse Rate (bpm)	≤50 bpm and Decrease of ≥15 bpm	3/842 (<1)	0/379	2/658 (<1)	1/456 (<1)	2/93 (2)	0/84	5/1670 (<1)
	≥120 bpm and Increase of ≥15 bpm	0/842	0/379	0/658	1/456 (<1)	0/93	0/84	1/1670 (<1)
Systolic BP (mmHg)	≤90 mmHg and Decrease of ≥20 mmHg	3/842 (<1)	1/379 (<1)	6/658 (<1)	6/456 (1)	0/93	1/84 (1)	14/1670 (<1)
Diastolic BP (mmHg)	≤50 mmHg and Decrease of ≥15 mmHg	2/842 (<1)	0/379	2/658 (<1)	2/456 (<1)	0/93	1/84 (1)	5/1670 (<1)
	≥105 mmHg and Increase of ≥15 mmHg	2/842 (<1)	4/379 (1)	3/658 (<1)	3/456 (<1)	0/93	0/84	10/1670 (<1)
Respiratory Rate (breaths/min)	<10 breaths/min	4/651 (<1)	2/285 (<1)	2/658 (<1)	3/372 (<1)	0/0	0/0	7/1315 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a baseline and postbaseline vital sign value. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each vital sign is the number of patients with a baseline and postbaseline value for that vital sign. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for respiratory rate is the number of patients with a postbaseline value. Respiratory rate was not collected in studies 021 and 022.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 8.2.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-24
Summary 8.2.4 Vital Signs Potentially Clinically Significant Abnormal Values by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

		Fremanezumab					
Test, n (%)	Significance Criteria	225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		22/541 (4)	76/1072 (7)	47/701 (7)	2/93 (2)	2/84 (2)	149/2472 (6)
Pulse Rate (bpm)	≤50 bpm and Decrease of ≥15 bpm	3/541 (<1)	11/1072 (1)	6/701 (<1)	2/93 (2)	0/84	22/2472 (<1)
	≥120 bpm and Increase of ≥15 bpm	2/541 (<1)	1/1072 (<1)	2/701 (<1)	0/93	0/84	5/2472 (<1)
Systolic BP (mmHg)	≤90 mmHg and Decrease of ≥20 mmHg	9/541 (2)	30/1072 (3)	14/701 (2)	0/93	1/84 (1)	54/2472 (2)
	≥180 mmHg and Increase of ≥20 mmHg	0/541	3/1072 (<1)	0/701	0/93	0/84	3/2472 (<1)
Diastolic BP (mmHg)	≤50 mmHg and Decrease of ≥15 mmHg	3/541 (<1)	12/1072 (1)	10/701 (1)	0/93	1/84 (1)	26/2472 (1)
	≥105 mmHg and Increase of ≥15 mmHg	5/541 (<1)	11/1072 (1)	11/701 (2)	0/93	0/84	27/2472 (1)
Respiratory Rate (breaths/min)	<10 breaths/min	2/450 (<1)	21/1072 (2)	9/622 (1)	0/0	0/0	32/2144 (1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denom for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a baseline and postbaseline vital sign value. The denom for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each vital sign is the number of patients with a baseline and postbaseline value for that vital sign. The denom for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for respiratory rate is the number of patients with a postbaseline value. Respiratory rate was not collected in studies 021 and 022.
＜資料番号5.3.5.3-02：Summary 8.2.4より作成＞

表 2.7.4.7.2-25
Ad Hoc Summary 8.1 Absolute QTc Bazett and Fridericia Interval Prolongations Meeting Specific Criteria by Treatment Group - Cohort 1
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Placebo (N=861)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=386)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=667)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month[a] (N=467)	Fremanezumab 675 mg/ 1 month (N=96)	Fremanezumab 900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=1702)
Patients with at least 1 abnormality		87/819 (11)	39/372 (10)	90/637 (14)	57/440 (13)	3/90 (3)	3/83 (4)	192/1622 (12)
QTcB Interval,	>450 ms	75/638 (12)	37/281 (13)	87/637 (14)	55/362 (15)	0/0	0/0	179/1280 (14)
Aggregate (msec)	>480 ms	7/638 (1)	2/281 (<1)	10/637 (2)	3/362 (<1)	0/0	0/0	15/1280 (1)
	>500 ms	1/638 (<1)	1/281 (<1)	1/637 (<1)	0/362	0/0	0/0	2/1280 (<1)
QTcF Interval,	>450 ms	31/819 (4)	16/372 (4)	29/637 (5)	16/440 (4)	3/90 (3)	3/83 (4)	67/1622 (4)
Aggregate (msec)	>480 ms	2/819 (<1)	1/372 (<1)	4/637 (<1)	1/440 (<1)	1/90 (1)	0/83	7/1622 (<1)
	>500 ms	1/819 (<1)	0/372	0/637	0/440	0/90	0/83	0/1622

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline electrocardiogram value. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each electrocardiogram is the number of patients with a postbaseline value for that electrocardiogram.
QTcB interval (aggregate) was not collected in studies 021 and 022.
＜資料番号5.3.5.3-02：Ad Hoc Summary 8.1より作成＞

表 2.7.4.7.2-26
Ad Hoc Summary 8.4 Absolute QTc Bazett and Fridericia Interval Prolongations Meeting Specific Criteria by Treatment Group - Cohort 4
Safety Population

Test, n (%)	Significance Criteria	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=551)	675 mg/ 3 months (N=1086)	675/225 mg/ 1 month[a] (N=712)	675 mg/ 1 month (N=96)	900 mg/ 1 month (N=86)	Total (N=2512)
Patients with at least 1 abnormality		72/521 (14)	155/1026 (15)	96/668 (14)	3/90 (3)	3/83 (4)	328/2370 (14)
QTcB Interval,	>450 ms	70/433 (16)	152/1026 (15)	94/595 (16)	0/0	0/0	316/2054 (15)
Aggregate (msec)	>480 ms	4/433 (<1)	15/1026 (1)	5/595 (<1)	0/0	0/0	24/2054 (1)
	>500 ms	1/433 (<1)	2/1026 (<1)	1/595 (<1)	0/0	0/0	4/2054 (<1)
QTcF Interval,	>450 ms	30/521 (6)	42/1026 (4)	27/668 (4)	3/90 (3)	3/83 (4)	104/2370 (4)
Aggregate (msec)	>480 ms	1/521 (<1)	7/1026 (<1)	1/668 (<1)	1/90 (1)	0/83	10/2370 (<1)

[a] Loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg. Patients who received this dose in study 30049 and rolled over to study 30051 are summarized under this dose for both studies.
The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality is the number of patients with a postbaseline electrocardiogram value. The denominator for calculating the percentage of patients with at least 1 abnormality for each electrocardiogram is the number of patients with a postbaseline value for that electrocardiogram.
QTcB interval (aggregate) was not collected in studies 021 and 022.
＜資料番号5.3.5.3-02：Ad Hoc Summary 8.4より作成＞

2.7.4.8 参考文献

1 International concil for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use:E1. ICH Harmonised Tripartite Guideline; 1994.

2 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.

3 Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. Drug Discov Today. 2006;11:81-8.

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

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）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

2.7.2.6 参考文献を参照

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

2.7.3.7 参考文献を参照

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

2.7.4.8 参考文献を参照