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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次.....2
略号一覧.....4
2.7.6 個々の試験のまとめ.....8
2.7.6.1 生物薬剤学試験.....17
2.7.6.1.1 単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：LBR-101-011 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】.....17
2.7.6.2 臨床薬物動態試験.....47
2.7.6.2.1 単回投与試験（静脈内投与 0.2 mg，1 mg，3 mg）（外国人：B0141001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【参考資料】.....47
2.7.6.2.2 単回投与試験（静脈内投与 10 mg，30 mg，100 mg，300 mg，1000 mg）（外国人：B0141002 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】.....58
2.7.6.2.3 カプサイシンフレア反応に対する急性作用検討試験（静脈内投与 300 mg）（外国人：B0141006 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】.....69
2.7.6.2.4 反復投与試験（静脈内投与 30 mg，300 mg）（外国人：B0141007 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】.....81
2.7.6.2.5 単回投与試験（静脈内投与 300 mg，1000 mg，1500 mg，2000 mg）（外国人：B0141008，添付資料番号 5.3.3.1-05）【参考資料】.....94
2.7.6.2.6 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（皮下投与 225 mg，675 mg，900 mg）（日本人及び外国人：TV48125-PK-10078 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01【評価資料】.....107
2.7.6.3 有効性及び安全性試験.....140
2.7.6.3.1 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】.140
2.7.6.3.2 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】.....180
2.7.6.3.3 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】.....216

2.7.6.3.4 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【評価資料】.....266
2.7.6.3.5 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【評価資料】..313
2.7.6.3.6 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】.....383
2.7.6.3.7 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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）【参考資料】.....414
2.7.6.3.8 片頭痛患者を対象とした長期試験（日韓国際共同：406-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】.....445
2.7.6.3.9 複数の予防薬で効果が得られなかった片頭痛患者を対象とした二重盲検試験（中間報告）（外国人：TV48125-CNS-30068 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】.....480

略号一覧

略号	省略していない表現
$\%AUC_{extra}$ $\%AUC_{extrap}$	AUC_{inf}に対する最終測定可能時間から∞時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積の比率
%CV CV%	Coefficient of variation expressed as a percentage　変動係数（%）
ADA	Antidrug antibody　抗薬物抗体
AE	Adverse event　有害事象
AESI	Adverse events of special interest　注目すべき有害事象
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
ANOVA	Analysis of variance　分散分析
AST	Aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve　血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d}$	投与後 0 時間から投与後 28 日までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}28d}/D$ D-N $AUC_{0\text{-}28d}$	用量あたりの $AUC_{0\text{-}28d}$
$AUC_{0\text{-}84d}$	投与後 0 時間から投与後 84 日までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}84d}/D$	用量あたりの $AUC_{0\text{-}84d}$
$AUC_{0\text{-}\infty}$ $AUC_{0\text{-}inf}$ AUC_{inf}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　投与後 0 時間から∞時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}(dn)$ $AUC_{0\text{-}inf}/D$ $AUC_{inf}(dn)$ D-N AUC_{inf}	用量あたりの AUC_{∞}
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}(dn)$ $AUC_{0\text{-}t}/D$	用量あたりの $AUC_{0\text{-}t}$
AUC_{last}	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{last}(dn)$ D-N AUC_{last}	用量あたりの AUC_{last}
AUC_{τ}	Area under the concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady-state　定常状態時の投与間隔（τ）の血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{\tau}(dn)$	用量あたりの AUC_{τ}
AUEC	Area under the effect-time curve　時間–効果曲線下面積
AUEC/t	時間（分）あたりの AUEC
AUEC30-60	投与 30～60 分後の AUEC
BL	Baseline ベースライン
BMI	Body mass index　肥満指数
BP	Blood pressure　血圧
CGRP	Calcitonin gene-related peptide　カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	Confidence interval　信頼区間
CL	Total body clearance of drug from the plasma　血漿全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration　血管外投与時の血漿全身クリアランス

略号	省略していない表現
CM	Chronic migraine　慢性片頭痛
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
C_{max}(dn) C_{max}/D D-N C_{max}	用量あたりの C_{max}
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease　慢性閉塞性肺疾患
CRF	Case report form　症例報告書
CRU	Clinical Research Unit
CV	Coefficient of variation　変動係数
D	Day
D-N	Dose-normalized　用量あたりの
DNA	Deoxyribonucleic acid　デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography　心電図，心電図検査
eC-SSRS	Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay　酵素免疫測定法
EM	Episodic migraine　反復性片頭痛
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
ES	Enrolled set　登録された集団
F	Absolute bioavailability　絶対的バイオアベイラビリティ
F/Up FU	Follow up　追跡調査
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
FSH	Follicle-stimulating hormone　卵胞刺激ホルモン
GGT	Gamma glutamyl transferase　γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HBc	Hepatitis B core　B 型肝炎コア
HBs	Hepatitis B surface　B 型肝炎表面
HBsAg	Hepatitis B surface antigen　B 型肝炎表面抗原
HBV	Hepatitis B virus　B 型肝炎ウイルス
HCG	Human chorionic gonadotropin　ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C virus　C 型肝炎ウイルス
hep. B	Hepatitis B
hep. C	Hepatitis C
HFEM	High-frequency episodic migraine
HIT-6	6-Item Headache Impact Test
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
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
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
IHS	International Headache Society　国際頭痛学会
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
INR	International normalized ratio　国際標準化比
IQR	Interquartile range
IRT	Interactive response technology　電子自動応答技術

略号	省略していない表現
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
IUD	Intrauterine device　子宮内避妊器具
IV	Intravenous　静脈内
LS	Least squares　最小二乗
Max，max	Maximum　最大値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MIDAS	Migraine Disability Assessment
Min，min	Minimum　最小値
mITT	Modified intent-to-treat
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
Mod	Moderate　中等度
MRT	Mean residence time　平均滞留時間
MRT_{∞}	Mean residence time from time zero to infinity　投与後 0 時間から∞時間までの平均滞留時間
MSQOL	Migraine-Specific Quality of Life
NA	Not applicable　該当なし
NAb	Neutralizing antibody
NR	Nonrollover patients
OTC	Over-the-counter　市販の
PBO	Placebo　プラセボ
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PGIC	Patient Global Impression of Change
PHQ-2	2-Item Patient Health Questionnaire
PHQ-9	9-Item Patient Health Questionnaire
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PKS	Pharmacokinetic analysis set　薬物動態解析対象集団
PP	Per protocol　治験実施計画書に適合した
PR	Pulse rate
PT	Preferred term　基本語
QOL	Quality of life　生活の質
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
R_{ac}	1 日目の AUC_{τ} に対する 15 日目の AUC_{τ} の比
RNA	Ribonucleic acid　リボ核酸
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
SC sc	Subcutaneous　皮下の
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
Sev	Severe　高度
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

略号	省略していない表現
T	Temperature
$t_{1/2}$	Elimination half-life 血漿中消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
TESS	Treatment emergent signs and symptoms　治療により発現した徴候及び症状
t_{last}	Time of last measurable (positive) concentration　最終測定可能時間
t_{max}	Time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
TNF-α	Tumor Necrosis Factorα　腫瘍壊死因子
TRAE	Treatment-related adverse event
ULN	Upper limits of normal　基準値上限
USA	United States of America
V	Visit
V_{ss}	Volume of distribution at steady-state　定常状態時の分布容積
V_z	Apparent volume of distribution during the terminal (λ_z) phase　最終相の分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal (λ_z) phase after extravascular administration　血管外投与時の最終相の分布容積
W，Wk，wk	Week
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
β-hCG，β-HCG	β-human chorionic gonadotropin　β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
λ_z	Apparent terminal-phase disposition rate constant (first-order)　最終相の消失速度定数

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた国内と海外で実施した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。TV48125-CNS-30068 試験が中間報告書である以外は，いずれの試験も既に終了し，完全な報告書が存在する。

なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
生物薬剤学試験							
LBR-101-011 5.3.1.1-01 （米国） （参考資料）	静脈内投与と皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ，安全性，忍容性，及び薬物動態の検討	単施設 無作為化 二重盲検（静脈内） ダブルダミー（皮下） プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	静脈内投与： フレマネズマブ 225 mg，900 mg， 又はプラセボ 皮下投与： フレマネズマブ 225 mg（225 mg の注射剤 1 本とプラセボ注射剤 3 本），900 mg（225 mg の注射剤 4 本），又はプラセボ（プラセボ注射剤 4 本）	単回投与	36 例	完了 2013.10.23 ～ 2014.2.25
臨床薬物動態試験							
B0141001 5.3.3.1-01 （米国） （参考資料）	単回静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学の検討	単施設 無作為化 二重盲検 第三者非盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人 男性	Cohort 1： フレマネズマブ 0.2 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 2： フレマネズマブ 1 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 3： フレマネズマブ 3 mg 又はプラセボを静脈内投与	単回投与	24 例	完了 2009.12.7 ～ 2010.8.23
B0141002 5.3.3.1-02 （ベルギー） （参考資料）	単回静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学の検討	単施設 無作為化 二重盲検 第三者非盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人 男性	Cohort 1： フレマネズマブ 10 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 2： フレマネズマブ 30 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 3： フレマネズマブ 100 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 4： フレマネズマブ 300 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 5： フレマネズマブ 1000 mg 又はプラセボを静脈内投与	単回投与	40 例	完了 2010.4.22 ～ 2011.11.16

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
B0141006 5.3.3.1-03 （ベルギー） （参考資料）	カプサイシンフレア反応に対する急性作用，安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学の検討	単施設 無作為化 二重盲検 第三者非盲検 プラセボ及び陽性対照 クロスオーバー	健康成人 男性	Period1： プラセボを静脈内投与，及び EMLA クリームを経皮投与 Period2： フレマネズマブ 300 mg 又はプラセボを静脈内投与 Period3： フレマネズマブ 300 mg 又はプラセボを静脈内投与	単回投与 3 回	12 例	完了 2010.8.3 ～ 2011.10.17
B0141007 5.3.3.1-04 （ベルギー） （参考資料）	反復静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学の検討	単施設 無作為化 二重盲検 第三者非盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	Cohort 1： フレマネズマブ 30 mg 又はプラセボを Day1 と Day15 に静脈内投与 Cohort 2： フレマネズマブ 300 mg 又はプラセボを Day1 と Day15 に静脈内投与	28 日間（Day 1 と Day15 にそれぞれ単回投与）	21 例	完了 2010.8.4 ～ 2012.1.16
B0141008 5.3.3.1-05 （米国） （参考資料）	単回静脈内投与時の安全性，忍容性，薬物動態，及び薬力学の検討	多施設共同 無作為化 二重盲検 第三者非盲検 プラセボ対照	健康成人 女性	Cohort 1： フレマネズマブ 300 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 2： フレマネズマブ 1000 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 3： フレマネズマブ 1500 mg 又はプラセボを静脈内投与 Cohort 4： フレマネズマブ 2000 mg 又はプラセボを静脈内投与	単回投与	31 例	完了 2011.10.25 ～ 2013.1.18

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
TV48125-PK-10078 5.3.3.3-01 （米国） （評価資料）	日本人及び白人を対象とした単回皮下投与時の安全性，忍容性，及び薬物動態の検討	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人	Cohort 1（日本人）： ［dose level 1］ フレマネズマブ 225 mg 又はプラセボを皮下投与 ［dose level 2］ フレマネズマブ 675 mg 又はプラセボを皮下投与 ［dose level 3］ フレマネズマブ 900 mg 又はプラセボを皮下投与 Cohort 2（白人）： フレマネズマブ 225 mg，675 mg，900 mg，又はプラセボを皮下投与 Cohort 3（日本人）： フレマネズマブ 225 mg，675 mg，900 mg，又はプラセボを皮下投与 Cohort 4（白人）： フレマネズマブ 225 mg，675 mg，900 mg，又はプラセボを皮下投与	単回投与	64 例	完了 2016.2.24 ～ 2016.12.19
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）	慢性片頭痛患者を対象とした有効性及び安全性の検討	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	計：569 例 フレマネズマブ 675/225/225 mg 群：188 例 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群：190 例 プラセボ群：191 例	完了 2017.11.21 ～ 2019.11.30

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
406-102-00002 5.3.5.1-02 （日本，韓国） （評価資料）	反復性片頭痛患者を対象とした有効性及び安全性の検討	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	コホート 1 計：96 例 フレマネズマブ 225/225/225 mg 群：33 例 675 mg/プラセボ/プラセボ群：32 例 プラセボ群：31 例 コホート 2 計：356 例 フレマネズマブ 225/225/225 mg 群：121 例 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群：118 例 プラセボ群：117 例	完了 2017.11.21 ～ 2019.11.22

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
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）	慢性片頭痛患者を対象とした有効性及び安全性の検討	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	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	完了 2016.3.22 ～ 2017.4.11
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）	反復性片頭痛患者を対象とした有効性及び安全性の検討	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	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	完了 2016.3.23 ～ 2017.4.10

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験 者数	試験の進 行状況 試験期間
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）	慢性片頭痛患者及び反復性片頭痛患者を対象とした長期安全性及び忍容性の検討	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[a]： 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	完了 2016.3.25 ～ 2018.12.7
LBR-101-021 5.3.5.1-06 （米国） （参考資料）	慢性片頭痛患者を対象とした用量反応性，有効性，安全性，及び忍容性の検討	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	計：263 例 フレマネズマブ 675/225 mg 群：88 例 フレマネズマブ 900 mg 群：86 例 プラセボ群：89 例	完了 2014.1.10 ～ 2015.1.12

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
LBR-101-022 5.3.5.1-07 （米国） （参考資料）	高頻度の反復性片頭痛患者を対象とした用量反応性，有効性，安全性，及び忍容性の検討	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	計：296 例 フレマネズマブ 225 mg 群：96 例 フレマネズマブ 675 mg 群：96 例 プラセボ群：104 例	完了 2014.1.9 ～ 2015.2.17
406-102-00003[b] 5.3.5.2-01 （日本，韓国） （評価資料）	慢性片頭痛患者及び反復性片頭痛患者を対象とした長期安全性及び忍容性の検討	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	完了 2017.12.07 ～ 2020.6.16

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 特に記載がなければ 経口投与	投与期間	被験者数	試験の進行状況 試験期間
TV48125-CNS-30068 5.3.5.4-01 （米国，イタリア，スペイン，ドイツ，イギリス，フランス，ベルギー，オランダ，デンマーク，フィンランド，スウェーデン，ポーランド，チェコ共和国，スイス） （参考資料）	複数の予防薬で効果が得られなかった慢性片頭痛患者及び反復性片頭痛患者を対象とした有効性及び安全性の検討	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 反復性片頭痛患者	二重盲検治療期： 【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 【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	二重盲検治療期：12 週間 非盲検期：12 週間	838 例	進行中 2017.11.10 ～ 2018.10.2

[a] 新規例及び TV48125-CNS-30049 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。TV48125-CNS-30049 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。

[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）。

2.7.6.1　生物薬剤学試験

2.7.6.1.1　単回静脈内投与時と単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ試験（外国人：LBR-101-011 試験，添付資料番号 5.3.1.1-01）【参考資料】

2.7.6.1.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人男女でのフレマネズマブ単回静脈内投与時に対する単回皮下投与時の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 （注）治験実施計画書では主目的を相対的バイオアベイラビリティの評価としたが，静脈内投与時及び皮下投与時の両薬物動態データが得られたため，本治験では相対的バイオアベイラビリティではなく絶対的バイオアベイラビリティを算出した。したがって報告書では「絶対的バイオアベイラビリティ」という表現を用いた。 副次目的： • 健康成人男女での 2 用量のフレマネズマブ静脈内投与時及び皮下投与時の相対的安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行群間比較
対象	健康成人
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～60 歳の健康な男女（健康とは，詳細な病歴，血圧及び心拍数を含むすべての身体所見，12 誘導心電図，及び臨床検査で臨床的に重要な異常を有しないこと） 2) BMI が 17.5～34.5 kg/m^2 で体重が 50～120 kg の者 3) 治験の内容を理解し，同意文書に本人の署名及び日付を記入する者 4) 来院予定，投与計画，臨床検査，治験実施医療機関の方針及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者 5) フォローアップ来院までの治験期間を通して，推奨される効果の高い避妊法を使用する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 一般的な健康状態に関する除外基準： 1) 治験責任医師が臨床的に重要であると判断した血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患又は眼疾患を有する者。片頭痛患者は許容する。 2) スクリーニング時に，収縮期血圧が 160 mm Hg 超又は 100 mm Hg

項目	内容
	未満，又は拡張期血圧が 110 mm Hg 超又は 50 mm Hg 未満の者 3) 治験薬投与前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 4) 大うつ病，パニック障害又は全般性不安障害（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders criteria による）を含む臨床的に重要な精神疾患の現症又は既往症を有する者 5) 臨床的に重要な心血管系疾患又は血管虚血［心筋，神経（脳虚血など），末梢四肢など］の病歴を有する者 6) 癌の既往症又は現症を有する者。切除された基底細胞癌は許容する。 7) 妊娠又は授乳している女性。少なくとも治験薬投与 14 日前から投与終了 90 日後までの間，治験実施計画書で許容された避妊法を使用する意思又は能力のない妊娠可能な女性 8) 紙巻きタバコ 5 本/日の相当量を超えるタバコ又はニコチン含有製品を使用している者 9) 過去 5 年以内又は現在のアルコール症歴又は薬物嗜癖歴を有する者，又はスクリーニング時の尿中薬物検査が陽性の者 10) モノクローナル抗体を含む注射蛋白に対し過敏性反応の病歴を有する者 11) 治験薬投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）以上の献血をした者 12) 日常生活の指針（資料番号 5.3.1.1-01，16.1.1）を遵守する意志又は能力がない者 13) 治験実施医療機関のスタッフ 治療又は手順に関連する除外基準： 1) 3 種類以上の処方薬又は非処方薬を毎日使用している者 2) 1 g/日を超えるアセトアミノフェン，又は 325 mg/日を超えるアスピリンを使用している者 3) 治験薬投与前 30 日以内に他の治験薬を使用した者 4) スクリーニング前 6 ヵ月以内に生ワクチンを含む生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など）を使用した者（インフルエンザワクチンは許容） 臨床所見に関連する除外基準： 1) 12 誘導心電図で認められた 2 秒を超える洞休止，第二度又は第三度の心ブロック，又は治験責任医師が臨床的に重要であると判断した他の異常を含む臨床的に重要な心電図異常を有する者 2) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で QTcF が男性で 450 msec，女性で 470 msec を超えた者。QTcF がこの基準を超え

項目	内容
	た場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 3) 尿中アルコール検査又は薬物検査（非処方薬）が陽性の者 4) HIV，HBs 抗原，HBc 抗体又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性の者。HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の場合, 抗 HBs 抗原に対する抗体が陽性であれば適格と判断する。 5) 治験責任医師が臨床的に重要と判断した血液学的，血液生化学，血液凝固又は尿検査の異常を示す者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 6) 肝酵素（ALT，AST，ALP）が再測定後に ULN を超える値を示す者 7) 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える値を示す者, 臨床的に重要な蛋白尿（試験紙で +4 ）を示す者又は腎疾患を有する者 8) 妊娠可能な女性で血清 HCG 妊娠検査が陽性の者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	被験者はフレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群，プラセボ静脈内投与群，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群又はプラセボ皮下投与群の 6 コホートに 6 例ずつ無作為化割付けされた。 静脈内投与群に割付けられた被験者はフレマネズマブ 225 mg，900 mg 又はプラセボ（各 100 mL）を 1 時間かけて単回静脈内投与された。 フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群に割付けられた被験者はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL を 1 本及びプラセボを 3 本皮下投与された。フレマネズマブ 900 mg 皮下投与群に割付けられた被験者はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL を 4 本皮下投与された。プラセボ皮下投与群に割付けられた被験者はプラセボを 4 本皮下投与された。皮下投与は腹部の 4 四分円内に注射した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	36 例（フレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群，プラセボ静脈内投与群：各 6 例，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群，プラセボ皮下投与群：各 6 例）

項目	内容
目標被験者数の 設定根拠	投与群あたりのサンプルサイズは, 皮下投与の最初のヒトへの曝露量を最小限にすることと各用量及び投与経路での十分な薬物動態, 安全性及び忍容性の情報を収集することのバランスを考慮し設定した。
評価項目	薬物動態： 血漿中フレマネズマブについての以下の薬物動態パラメータ 皮下投与時： C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}28d}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，D-N C_{max}，D-N $AUC_{0\text{-}28d}$，D-N AUC_{last}，D-N AUC_{inf}，F 静脈内投与時： C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}28d}$，AUC_{last}，AUC_{inf}，$\%AUC_{extrap}$，D-N C_{max}，D-N $AUC_{0\text{-}28d}$，D-N AUC_{last}，D-N AUC_{inf}，CL，V_{ss}，F 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，注射部位反応，血清中 ADA 評価
解析方法	血漿中フレマネズマブ濃度は，薬物動態解析対象集団を対象に，規定の投与量及び規定の採血時点別に要約した。 血漿中フレマネズマブ濃度推移の要約統計量（中央値又は平均値）は規定の採血時点（初回投与後時間）を用いて投与群及び投与経路別にプロットした。要約統計量は線形軸及び片対数軸で図示した。 薬物動態パラメータは薬物動態解析対象集団を対象に, ノンコンパートメント法を用いて算出した。C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}28d}$ 及び AUC_{inf}，並びに用量補正した C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}28d}$ 及び AUC_{inf} について各被験者の値及び各投与群の平均値 ± 標準偏差を用量に対してプロットした。 統計学的な比較又は推定を実施していなかったことから, すべての解析に特定の統計手法を用いず，要約又は記述統計量で示した。
治験依頼者	Teva Global Branded Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	2013 年 10 月 23 日～2014 年 2 月 25 日

2.7.6.1.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1　　治験スケジュール

		Clinic								Outpatient Visit					
Assessment	Screening	Day −1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 10	Day 15	Day 21	Day 30	Day 60	Day 90
Informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X														
Demographics and medical history	X	X[a]													
Physical examination	X[b]	X[c]			X[c]				X[b]						X[b]
Vital sign measurements[d]	X	X	X	X					X						X
12-Lead ECG	X	X	X[e]	X					X						X
Clinical laboratory tests[f]	X	X	X[g]		X				X				X	X	X
Serology[h]	X														
Urinalysis	X	X	X[g]		X				X				X	X	X
Urine drug screen	X		X												
Pregnancy test (female subjects)		X	X[g]												X
Fremanezumab PK sample			X[e]	X		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Fremanezumab ADA sample			X[i]								X		X	X	X
Medication history	X	X													
Adverse events			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inpatient clinic discharge									X						
Study discharge															X

Abbreviations: ADA, anti-drug antibodies; ECG, electrocardiogram; PK, pharmacokinetic.

[a] Update.

[b] Full physical examination.

[c] Brief physical examination.

[d] Body temperature, blood pressure, and heart rate.

[e] Day 1: predose, at completion of infusion (Hour 1), and at Hour 6 and Hour 12.

[f] Hematology, chemistry, and coagulation.

[g] Did not need to be repeated if completed on Day -1.

[h] Hepatitis B and C and human immunodeficiency virus.

[i] Day 1 anti-drug antibody sample drawn before fremanezumab dosing.

＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 9-5＞

2.7.6.1.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では 36 例が治験に組入れられ，そのうち 35 例（97.2%）が治験を完了した。フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群の 1 例（2.8%）が追跡不能のために治験を中止した（資料番号 5.3.1.1-01, Table 10-1 参照）。

(2)　解析したデータセット

最大の解析対象集団は無作為化割付けされた 36 例全例とした。

薬物動態解析対象集団は，薬物濃度解析対象集団（フレマネズマブを投与され，1 点以上の薬物濃度データが得られた被験者）及び薬物動態パラメータ解析対象集団（フレマネズマブを投与され，1 つ以上の薬物動態パラメータが得られた被験者）の両方に含まれた 24 例とした。

安全性解析対象集団は治験薬を 1 回以上投与された 36 例全例とした（資料番号 5.3.1.1-01, 9.7.1.1，10.1，11.1 及び Table10-1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組入れられた被験者の 75.0%が白人であった。年齢の範囲は 19～59 歳，BMI の平均値は 27.02 kg/m^2 であった。男女は各投与群内で同数であった。

全般的に人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた（資料番号 5.3.1.1-01, Table 11-1 参照）

(4)　薬物動態

本項では改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて再測定した薬物濃度データから得られた薬物動態の結果（資料番号 5.3.1.1-01，Amended PK Report 参照）を示した。

なお，旧生体試料分析法（424-1301）に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.1.1-01，11 PHARMACOKINETIC EVALUATION 参照とする。

(a)　血漿中フレマネズマブ濃度推移

フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.6.1.1-1 に，フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.6.1.1-2 に示した。

フレマネズマブ静脈内投与後の血漿中濃度は，ほとんどの被験者で投与開始 1 時間後（投与終了時）に最高値に達したが，数例では投与 6 時間後に最高値に達したことから（資料番号 5.3.1.1-01，Amended PK Report Table B1 参照），t_{max} の中央値は高用量群（900 mg 群）で 3.5 時間であった。その後，血漿中濃度は投与 2136 時間後（最終採血時点である Day 90）まで二相性を示し，低下した。

フレマネズマブ皮下投与後の t_{max} の中央値は 225 mg 及び 900 mg のいずれの用量でも 216 時間（9 日）であり，吸収時間が延長した。吸収後の血漿中濃度は投与 2136 時間後（Day 90）ま

で指数関数的に徐々に低下した。

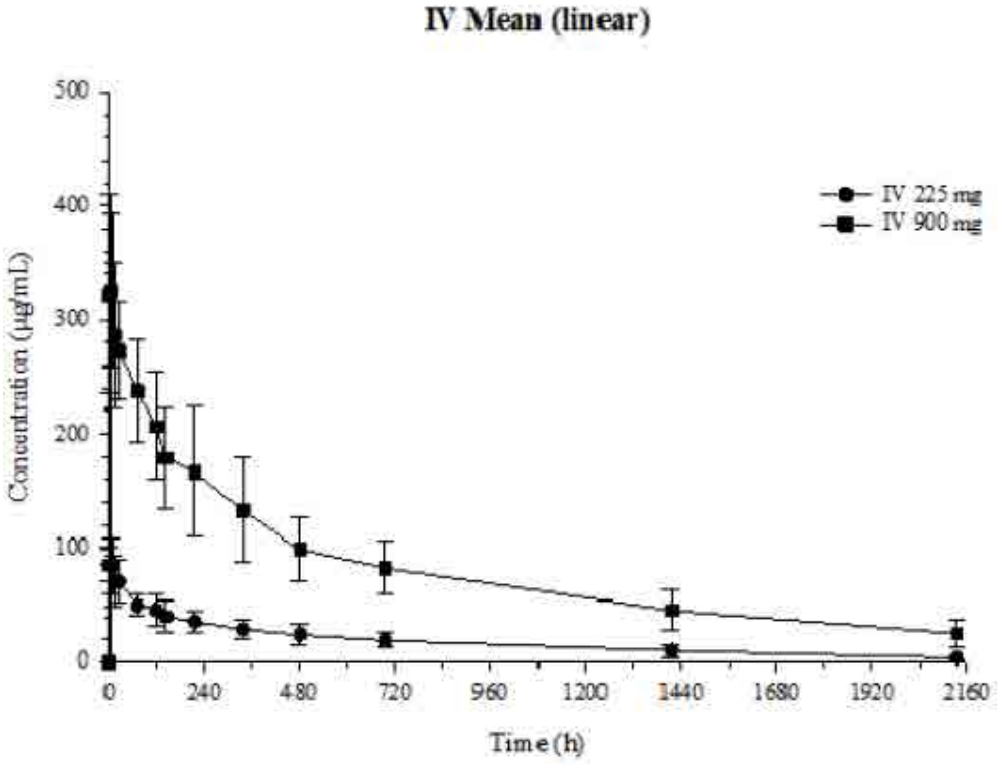


図 2.7.6.1.1-1　　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）

＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Figure 5 より抜粋＞

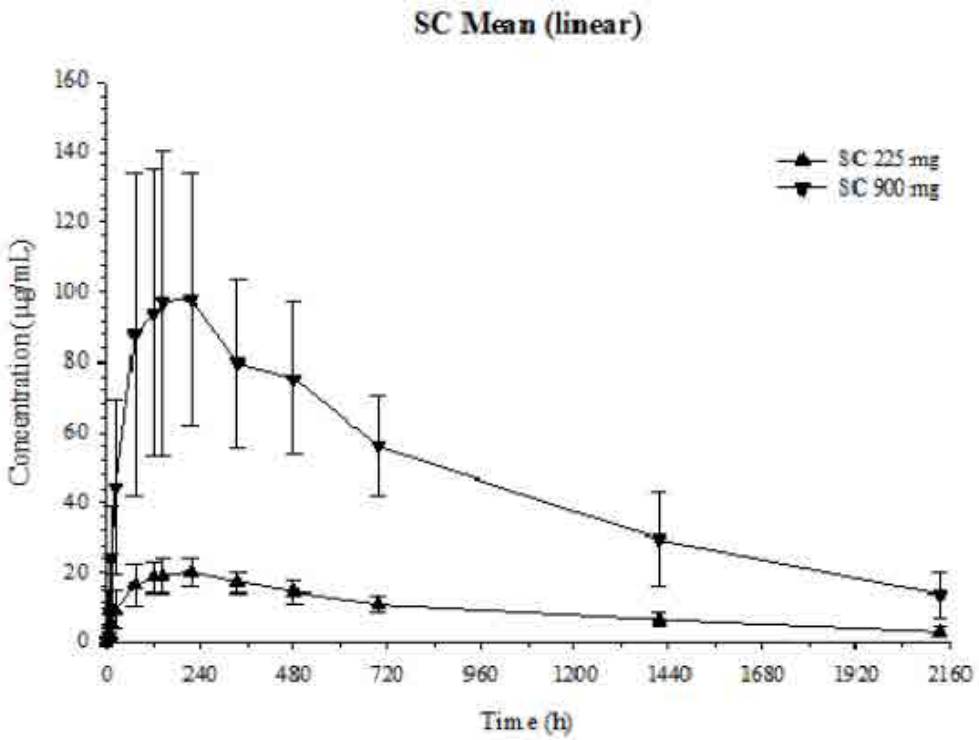


図 2.7.6.1.1-2　　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）

＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Figure 6 より抜粋＞

(b)　フレマネズマブの薬物動態パラメータ

フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1.1-2 に示した。

フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg の静脈内投与後の C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}28d}$ 及び AUC_{inf} の平均値は，用量が 4 倍増加したのに対し，約 3.8～4.9 倍に増加したことから，全身曝露は用量比例的な増加又は用量比例的な増加よりもわずかに大きい増加を示した。

フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg 静脈内投与後には分布パラメータ（CL，V_{ss} 及び $t_{1/2}$ を含む）も求めた。CL の平均値は約 0.1 mL/min と比較的遅く，V_{ss} の平均値は約 5 L と比較的小さかった。V_{ss} は過去に報告された IgG 抗体の分布容積と一致しており，血漿量より大きく，細胞外液量より小さかった。$t_{1/2}$ の平均値はフレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 623 時間（約 26 日）及び 830 時間（約 35 日）であった。

フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg の皮下投与後の C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{0\text{-}28d}$ 及び AUC_{inf} の平均値は，用量が 4 倍増加したのに対し，約 4.4～5.0 倍に増加したことから，全身曝露は，用量比例的な増加よりもわずかに大きい増加を示した。皮下投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 776 時間（約 32 日）及び 703 時間（約 29 日）であり，$t_{1/2}$ の平均値は皮下投与後と静脈内投与後で類似していた。数例の被験者（4 例）では$\%AUC_{extrap}$ が 20%を上回っており，これらの被験者の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ の値は外挿域が大きいことから，近似値と判断すべきと考えられた（資料番号 5.3.1.1-01，Amended PK Report Table B2

～Table B5 参照）。

フレマネズマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティ（F，AUC_{last} 比）は 225 mg 及び 900 mg の用量でそれぞれ 53.8%及び 57.2%であった。

表 2.7.6.1.1-2　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約

IV 225 mg									
	Units	Arithmetic Mean	CV%	Geometric Mean	Max	Median	Min	SD	N
AUC_{last}	h*µg/mL	37900	34.4	36000	59400	35700	21600	13000	6
D-N AUC_{last}	(h*µg/mL)/mg	168	34.4	160	264	159	95.9	57.9	6
AUC_{inf}	h*µg/mL	41500	34.5	39400	63700	39100	22500	14300	6
D-N AUC_{inf}	(h*µg/mL)/mg	184	34.5	175	283	174	100	63.6	6
$\%AUC_{extrap}$	%	8.5	33.9	8.1	12.7	8.6	4.2	2.9	6
AUC_{0-28d}	h*µg/mL	22700	28.9	21900	33400	21500	15400	6540	6
D-N AUC_{0-28d}	(h*µg/mL)/mg	101	28.9	97.4	148	95.8	68.5	29.1	6
C_{max}	µg/mL	90.1	22.8	88.2	118	86.3	68.8	20.5	6
D-N C_{max}	(µg/mL)/mg	0.400	22.8	0.392	0.525	0.384	0.306	0.0911	6
t_{max}	h	NA	NA	NA	6	1	1	NA	6
λ_z	1/h	0.00113	15.6	0.00112	0.00144	0.00112	0.000917	0.000177	6
$t_{1/2}$	h	623	14.8	NA	756	620	481	92.0	6
CL	mL/min	0.100	37.3	0.0951	0.166	0.0969	0.0588	0.0375	6
V_{ss}	L	4.89	24.1	4.76	6.06	4.99	3.00	1.18	6

SC 225 mg									
	Units	Arithmetic Mean	CV%	Geometric Mean	Max	Median	Min	SD	N
AUC_{last}	h*µg/mL	20400	21.6	20000	26200	20300	15500	4420	6
D-N AUC_{last}	(h*µg/mL)/mg	90.8	21.6	89.0	116	90.2	69.1	19.6	6
AUC_{inf}	h*µg/mL	25900	33.9	24700	38500	24100	17600	8770	6
D-N AUC_{inf}	(h*µg/mL)/mg	115	33.9	110	171	107	78.1	39.0	6
$\%AUC_{extrap}$	%	17.9	72.0	15.1	42.6	12.4	8.2	12.9	6
AUC_{0-28d}	h*µg/mL	10700	20.0	10600	12900	11600	7780	2150	6
D-N AUC_{0-28d}	(h*µg/mL)/mg	47.8	20.0	46.9	57.3	51.4	34.6	9.57	6
C_{max}	µg/mL	20.8	23.3	20.3	26.6	22.7	13.8	4.84	6
D-N C_{max}	(µg/mL)/mg	0.0926	23.3	0.0903	0.118	0.101	0.0613	0.0215	6
t_{max}	h	NA	NA	NA	216	216	72	NA	6
λ_z	1/h	0.000938	22.4	0.000917	0.00114	0.00101	0.000634	0.000211	6
$t_{1/2}$	h	776	25.7	NA	1090	689	605	200	6
F	%	53.8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表 2.7.6.1.1-2　フレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg 静脈内投与又は皮下投与後の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約（続き）

IV 900 mg									
	Units	Arithmetic Mean	CV%	Geometric Mean	Max	Median	Min	SD	N
AUC_{last}	h*μg/mL	171000	29.0	166000	238000	147000	128000	49600	6
D-N AUC_{last}	(h*μg/mL)/mg	190	29.0	184	265	163	142	55.1	6
AUC_{inf}	h*μg/mL	203000	33.2	195000	307000	164000	153000	67500	6
D-N AUC_{inf}	(h*μg/mL)/mg	226	33.2	217	341	182	170	75.0	6
$\%AUC_{extrap}$	%	14.8	33.2	14.1	22.4	15.4	7.7	4.9	6
$AUC_{0\text{-}28d}$	h*μg/mL	99600	25.1	97100	131000	91800	73700	25000	6
D-N $AUC_{0\text{-}28d}$	(h*μg/mL)/mg	111	25.1	108	145	102	81.9	27.8	6
C_{max}	μg/mL	349	22.1	342	461	342	271	77.0	6
D-N C_{max}	(μg/mL)/mg	0.387	22.1	0.380	0.512	0.380	0.301	0.0856	6
t_{max}	h	NA	NA	NA	6	3.5	1	NA	6
λ_z	1/h	0.000865	21.0	0.00085	0.00115	0.000819	0.000637	0.000182	6
$t_{1/2}$	h	830	20.4	NA	1090	848	603	170	6
CL	mL/min	0.0798	27.1	0.0770	0.0979	0.0916	0.0488	0.0217	6
V_{ss}	L	5.01	24.3	4.89	6.66	4.74	3.61	1.22	6

SC 900 mg									
	Units	Arithmetic Mean	CV%	Geometric Mean	Max	Median	Min	SD	N
AUC_{last}	h*μg/mL	97800	30.2	93600	138000	104000	51500	29600	6
D-N AUC_{last}	(h*μg/mL)/mg	109	30.2	104	154	116	57.3	32.9	6
AUC_{inf}	h*μg/mL	113000	30.4	108000	157000	123000	64800	34300	6
D-N AUC_{inf}	(h*μg/mL)/mg	125	30.4	120	174	137	72.0	38.2	6
$\%AUC_{extrap}$	%	13.2	51.1	10.1	20.4	13.7	1.3	6.74	6
$AUC_{0\text{-}28d}$	h*μg/mL	52200	33.9	48800	74300	55700	20900	17700	6
D-N $AUC_{0\text{-}28d}$	(h*μg/mL)/mg	58.0	33.9	54.2	82.5	61.9	23.2	19.7	6
C_{max}	μg/mL	104	35.6	96.6	145	111	39.9	37.1	6
D-N C_{max}	(μg/mL)/mg	0.116	35.6	0.107	0.161	0.123	0.0444	0.0413	6
t_{max}	h	NA	NA	NA	504	216	120	NA	6
λ_z	1/h	0.00112	49.5	0.00104	0.00223	0.000949	0.000781	0.000554	6
$t_{1/2}$	h	703	29.8	NA	887	732	310	210	6
F	%	57.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

D-N: Dose-normalized; NA: Not applicable.
＜資料番号 5.3.1.1-01：Amended PK Report Table 1＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

フレマネズマブ静脈内投与群（225 mg 及び 900 mg）の各 6 例はフレマネズマブ 225 mg 又は 900 mg をそれぞれ 1 時間かけて単回静脈内投与された。フレマネズマブ皮下投与群（225 mg 及び 900 mg）の各 6 例はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL 1 本及びプラセボ 3 本（フレマネズマブ 225 mg），又はフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL 4 本（フレマネズマブ 900 mg）をそれぞれ皮下投与された。

プラセボ静脈内投与群の 6 例はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与された。プラセボ皮

下投与群の 6 例はプラセボ 4 本を皮下投与された（資料番号 5.3.1.1-01，Listing 16.2.5.1 及び Listing 16.2.5.2 参照）。

(b)　有害事象

重症度別有害事象を表 2.7.6.1.1-3 に示した。

全体で 36 例中 28 例（77.8%）に 121 件の有害事象が発現した。投与群別の有害事象発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群及びプラセボ静脈内投与群でそれぞれ 5 例（83.3%），4 例（66.7%）及び 2 例（33.3%）であったのに対して，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群ではそれぞれ 5 例（83.3%），6 例（100.0%）及び 6 例（100.0%）であった。

全体で最も発現割合が高かった有害事象の器官別大分類は一般・全身障害および投与部位の状態であった［21/36 例（58.3%）］。

皮下投与群で最も発現割合の高かった有害事象は投与部位疼痛であった。その発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群でそれぞれ 5 例（83.3%），6 例（100.0%）及び 4 例（66.7%）であり，静脈内投与ではいずれの群でも発現しなかった。注射部位腫脹，注射部位紅斑はフレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群でそれぞれ 1～3 例（16.7%～50.0%）に発現したが，各静脈内投与群ではいずれの事象も発現しなかった。他の有害事象の発現例数はいずれの投与群でも 2 例以下であった。

発現した有害事象の重症度はフレマネズマブ 225 mg 皮下投与群の 1 例に発現した中等度の嘔吐を除き，すべて軽度であった。当該中等度の嘔吐は治験責任医師によって治験薬との関連性は否定された。高度な有害事象は認められなかった。

フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg 静脈内投与群の各 1 例に発現した治験薬との関連性が否定された尿検査異常を除き，いずれの有害事象も治験終了時までに回復した（資料番号 5.3.1.1-01，Listing 16.2.7.1 参照）。

フレマネズマブ 900 mg 皮下投与群の 1 例が妊娠した。治験責任医師によって治験薬との関連性は否定され，軽度な有害事象と判断された。当該被験者は Day 83 に妊娠と診断され，妊娠 40 週で健康な男児を出産した（資料番号 5.3.1.1-01，12.3.2 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用を表 2.7.6.1.1-4 に示した。

全体で 36 例中 22 例（61.1%）に 91 件の副作用が発現した。投与群別の副作用発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群及びプラセボ静脈内投与群でそれぞれ 3 例（50.0%），1 例（16.7%）及び 1 例（16.7%）であったのに対して，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群ではそれぞれ 5 例（83.3%），6 例（100.0%）及び 6 例（100.0%）であった。

フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群で発現した投与部位疼痛，注射部位腫脹及び注射部位紅斑はすべて副作用であった。注射部位腫脹及び注射部位紅斑は皮下投与群でのみ発現した。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

2 例に発現した尿検査異常を除き，臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

2 例に発現した尿検査異常は，いずれも治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.1.1-01, 12.4.2.3 及び Listing 16.2.8.3 参照）。

(g) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった。

(i) 注射部位反応

被験者別の注射部位反応を一覧表で示した（資料番号 5.3.1.1-01，Listing 16.2.7.2 参照）。

(j) 免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-LBR-101.huse.1）で分析されたため, ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-LBR-101.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.1.1-01 参照とする。

(6) 結論

<u>薬物動態</u>

- 本治験の薬物動態として，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて再測定した薬物濃度データから得られた薬物動態の結果（資料番号 5.3.1.1-01，Amended PK Report 参照）を示した。
- 1 時間のフレマネズマブ静脈内投与後，ほとんどの被験者の最高血漿中濃度は静脈内投与終了時に認められた（t_{max} は投与開始 1 時間後）が，高用量群（900 mg 群）では t_{max} の中央値は 3.5 時間であった。
- フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg 静脈内投与後，フレマネズマブの全身曝露は用量とともに増加し，用量比例的な増加又は用量比例的な増加よりもわずかに大きい増加を示した。

- フレマネズマブ皮下投与後の吸収時間は延長し，t_{max} の中央値は 225 mg 及び 900 mg のいずれの用量でも 216 時間（9 日）であった。
- フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg 皮下投与後のフレマネズマブの全身曝露は用量とともに増加し，用量比例的な増加よりもわずかに大きい増加を示した。フレマネズマブ皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 225 mg 及び 900 mg でそれぞれ約 54%及び約 57%であった。
- 皮下投与後の $t_{1/2}$ はいずれの用量でも静脈内投与後と類似していた。静脈内投与及び皮下投与の各群の $t_{1/2}$ の平均値は 26～35 日であった。

安全性

- 健康成人を対象とした本治験での，フレマネズマブ 225 mg 及び 900 mg の単回静脈内投与又は単回皮下投与の安全性は良好であり，プラセボと明らかな差異は認められなかった。
- 治験中に全体で 121 件の有害事象が 36 例中 28 例（77.8%）に発現した。投与群別の有害事象発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 静脈内投与群，900 mg 静脈内投与群及びプラセボ静脈内投与群でそれぞれ 5 例（83.3%），4 例（66.7%）及び 2 例（33.3%）であったのに対して，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群ではそれぞれ 5 例（83.3%），6 例（100.0%）及び 6 例（100.0%）であった。
- 皮下投与群で最も発現割合の高かった投与部位疼痛の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 皮下投与群，900 mg 皮下投与群及びプラセボ皮下投与群でそれぞれ 5 例（83.3%），6 例（100.0%）及び 4 例（66.7%）であり，静脈内投与ではいずれの群でも発現しなかった。
- 全体で 91 件の副作用が 36 例中 22 例（61.1%）に発現した。有害事象の投与部位疼痛はすべて副作用であった。
- 発現した有害事象の重症度は 1 例に発現した中等度の嘔吐（治験薬との関連性は否定）を除いて，すべて軽度であり，高度な有害事象は発現しなかった。死亡又は重篤な有害事象は認められず，有害事象のために中止した被験者も認められなかった。尿検査異常（治験薬と関連性は否定）を発現した 2 例を除き，いずれの有害事象も治験終了時までに回復した。
- 臨床的に重要であるが，治験薬との関連性は否定された有害事象として報告された尿検査異常を発現した 2 例を除く，個々の血液学的検査異常（血液凝固，血液生化学及び尿検査を含む）及び 12 誘導心電図検査異常は治験責任医師によって臨床的に重要とは判断されず有害事象としても報告されなかった。個々のバイタルサイン値で治験責任医師によって有害事象と判断されたものはなかった。
- 臨床検査，バイタルサイン測定，身体所見又は心電図検査の結果で明らかに治験薬と関連する傾向は認められなかった。

2.7.6.1.1.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
	900 mg IV	225 mg IV	IV	900 mg SC	225 mg SC	SC	
System organ class MedDRA preferred term	(n=6) n (%)	(n=6) n (%)	(n=6) n (%)	(n=6) n (%)	(n=6) n (%)	(n=6) n (%)	(N=36) n (%)
Total number of TEAEs	8	13	3	29	33	35	121
Mild	8	13	3	29	32	35	120
Moderate	0	0	0	0	1	0	1
Severe	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least 1 TEAE	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	28 (77.8%)
Mild	4 (66.7%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	6(100.0%)	4 (66.7%)	6(100.0%)	27 (75.0%)
Moderate	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Severe	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	21 (58.3%)
Mild	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	21 (58.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
投与部位疼痛	0	0	0	6(100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	15 (41.7%)
Mild	0	0	0	6(100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	15 (41.7%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (19.4%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (19.4%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (16.7%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (16.7%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	0	3 (8.3%)
Mild	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	0	3 (8.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.6%)
Mild	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
適用部位刺激感	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
注射部位内出血	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	8 (22.2%)
Mild	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	7 (19.4%)
Moderate	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
排便回数減少	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
悪心	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	0	0
Moderate	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Severe	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (13.9%)
Mild	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (13.9%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	3 (8.3%)
Mild	0	2 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	3 (8.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	2 (5.6%)
Mild	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
傾眠	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	4 (11.1%)
Mild	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	4 (11.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
淋疾	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
細菌性膣炎	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	3 (8.3%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	3 (8.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
生殖系および乳房障害	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	2 (5.6%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
第2度熱傷	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
切迫流産	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-3　　重症度別有害事象（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
血管障害	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if the subject reported one or more events. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each treatment group and overall.

An adverse event observed after starting administration of the study drug or comparator drug is called a treatment-emergent adverse event (TEAE).

The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects in the Safety Analysis Set.

MedDRA version 16.0

＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 14.3.1.4 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.1.1-4 重症度別副作用

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
Total number of treatment-related TEAEs	4	8	1	22	26	30	91
Mild	4	8	1	22	26	30	91
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
Number of subjects with at least 1 treatment-related TEAE	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	22 (61.1%)
Mild	1 (16.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	22 (61.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	21 (58.3%)
Mild	1 (16.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	6(100.0%)	5 (83.3%)	6(100.0%)	21 (58.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
投与部位疼痛	0	0	0	6(100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	15 (41.7%)
Mild	0	0	0	6(100.0%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	15 (41.7%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (19.4%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	7 (19.4%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (16.7%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	6 (16.7%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-4　　重症度別副作用（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
注入部位疼痛	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	0	3 (8.3%)
Mild	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	0	0	3 (8.3%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注入部位腫脹	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-4　　重症度別副作用（続き）

	Fremanezumab		Placebo	Fremanezumab		Placebo	Overall
System organ class MedDRA preferred term	900 mg IV (n=6) n (%)	225 mg IV (n=6) n (%)	IV (n=6) n (%)	900 mg SC (n=6) n (%)	225 mg SC (n=6) n (%)	SC (n=6) n (%)	(N=36) n (%)
腹部膨満	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
排便回数減少	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Mild	0	2 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (11.1%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-4　　重症度別副作用（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
頭痛	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Mild	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	2 (5.6%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.1.1-4　　重症度別副作用（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 900 mg IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg IV (n=6) n (%)	Placebo IV (n=6) n (%)	Fremanezumab 900 mg SC (n=6) n (%)	Fremanezumab 225 mg SC (n=6) n (%)	Placebo SC (n=6) n (%)	Overall (N=36) n (%)
感染症および寄生虫症	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Mild	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Mild	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	1 (2.8%)
Moderate	0	0	0	0	0	0	0
Severe	0	0	0	0	0	0	0

Note: At each level of subject summarization, a subject is counted once for the most severe event if the subject reported one or more events. Percentages are based on the number of subjects in the Safety Analysis Set in each treatment group and overall.

An adverse event observed after starting administration of the study drug or comparator drug is called a treatment-emergent adverse event (TEAE).
The total number of TEAEs counts all TEAEs for subjects in the Safety Analysis Set.
MedDRA version 16.0
＜資料番号 5.3.1.1-01：Table 14.3.1.7 より作成＞

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1　単回投与試験（静脈内投与 0.2 mg，1 mg，3 mg）（外国人：B0141001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【参考資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • 単回静脈内投与時のフレマネズマブの薬物動態プロファイルを評価する。 副次目的： • 最大耐量，又は本治験の最高用量と予想される有効用量の比を算定する。 • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与後の血漿中 CGRP 阻害作用を評価する。 • 健康成人でのフレマネズマブの用量，血漿中濃度と CGRP 阻害作用との関係を評価する。 • フレマネズマブ単回静脈内投与後の ADA 反応を評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～50 歳の健康な男性（健康とは，詳細な病歴，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図検査，及び臨床検査を含むすべての身体所見で臨床的に重要な異常を有しないこと） 2) BMI が 17.5～30.5 kg/m^2 で体重が 50～100 kg の者 3) 治験の内容を理解し，同意文書に本人（又は法的な代諾者）の署名及び日付を記入する者 4) 来院予定，投与計画，臨床検査及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者 5) 治験期間を通して，推奨される効果の高い避妊法を使用する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管系疾患，泌尿生殖器疾患，精神疾患，神経疾患又は

項目	内容
	アレルギー疾患（薬物アレルギーを含むが，治験薬投与時に未治療で症候性の季節性アレルギーは含まない）の現症又は既往症を有する者 2) 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態にある者（胃切除など） 3) 治験薬投与前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 4) 尿中薬物検査が陽性であった者 5) 紙巻きタバコ 5 本/日の相当量を超えるタバコ又はニコチン含有製品を使用している者 6) スクリーニング前 6 ヵ月以内に 14 ドリンク/週［1 ドリンクは 5 オンス（150 mL）のワイン，12 オンス（360 mL）のビール又は 1.5 オンス（45 mL）のハードリカー］を超えるアルコールを日常的に摂取していた者 7) 治験薬投与前 30 日以内（又は地域の規定でより長い方の期間），又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間に他の治験薬を使用した者 8) スクリーニング前 6 ヵ月以内，又は治験期間中に生ワクチンを含む生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など）を使用した者（インフルエンザワクチンは許容） 9) スクリーニング時に 12 誘導心電図検査で QTcF が 450 msec を超えた者。QTcF が 450 msec を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 10) 治験薬投与前 7 日以内，又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に処方薬又は非処方薬（経口避妊薬及びデポ剤を除く）及び栄養補助食品を使用した者。ハーブサプリメントは治験薬投与 28 日前までに使用を中止しなければならない。被験者の安全性又は治験の全般的結果に影響しないと考えられる非処方薬の限定使用は，治験依頼者の承認後にその都度許容される。 11) 治験薬投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）の献血をした者 12) ヘパリン過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の病歴を有する者 13) 治験責任医師が臨床的に重要であると判断した心血管系疾患の家族歴（1 世代以内の家族で 55 歳未満の者，ただし無症候性の高血圧を含まない）を有する者

項目	内容
	14) 過去の臨床試験又は免疫グロブリン治療（IV 型免疫グロブリン，水痘帯状疱疹免疫グロブリン，Rh 免疫グロブリン，破傷風免疫グロブリン，狂犬病免疫グロブリン及び肝炎免疫グロブリンを含む）での抗体の投与歴を有する者 15) HIV 又は HBs 抗原（HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体）スクリーニング検査，又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性であった者 16) 治験実施計画書で規定した日常生活の指針（資料番号 5.3.3.1-01，16.1.1 参照）を遵守する意志又は能力がない者 17) 治験責任又は分担医師，治験協力者，薬剤師，治験コーディネーター，他のスタッフ又は治験の運営に直接関与する治験関係者の親族である者 18) 治験参加又は治験薬投与によって被験者のリスクを増大させる，又は治験結果の解釈を妨げる他の高度で急性又は慢性の内科的又は精神的状態又は臨床検査の異常を有し，治験責任医師が治験への参加に不適当であると判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 50 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	事前に規定したストッピングルール（資料番号 5.3.3.1-01，9.1 参照）に基づき，コホート 1 の用量での安全性及び薬物動態を確認し，安全性及び忍容性に問題ないと判断された場合に限り，コホート 2 の用量を投与することとした。コホート 2 からコホート 3 への増量も同様とした。 コホート 1 フレマネズマブ 0.2 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 2 フレマネズマブ 1 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 3 フレマネズマブ 3 mg 6 例及びプラセボ 2 例 各コホートでは，1 日目に 1 時間以上絶食した後，2 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。被験者間で 1 時間以上の間隔を空けて投与した。その翌日，4 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。
投与期間	単回投与

項目	内容
目標被験者数	24 例（フレマネズマブ 0.2 mg 群，1 mg 群，3 mg 群及びプラセボ群：各 6 例）
目標被験者数の設定根拠	投与群あたりのサンプルサイズは, 新規生物製剤の最初のヒトへの曝露量を最小限にすることと各用量での十分な安全性及び忍容性の情報を収集することのバランスを考慮し設定した。
評価項目	薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度 血漿中フレマネズマブについての以下の薬物動態パラメータ C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，$C_{max}(dn)$，$AUC_{last}(dn)$，t_{last} 薬力学的作用： 血漿中 CGRP 濃度 安全性： 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，パルスオキシメトリ，注射部位反応，有害事象，血清中 ADA 評価
解析方法	各薬物動態パラメータは投与群別に，要約統計量として示した。薬物動態パラメータと用量の関係を評価するため，用量補正した AUC_{last} 及び C_{max} を用量に対して図示した。これらのプロットは被験者別及び投与群別の幾何平均値で示した。
治験依頼者	Pfizer Global Research and Development
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	2009 年 12 月 7 日～2010 年 8 月 23 日

2.7.6.2.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール

	Day-30 to Day -1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7 (wk 1)	Day 14 (wk 2)	Day 28 (wk 4)	Day 42 (wk 6)	Day 56 (wk 8)	Day 70 (wk 10)	Day 84 (wk 12)	Follow up (Day 84[e])	Additional Monthly Visits
Informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X	X													
Medical history	X														
Physical examination	X[a] (full)	X (brief)				X (brief)								X (full)	
Demography	X														
Blood pressure and pulse rate	X		X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Temperature	X		X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Laboratory															
Hematology	X	X[c]			X		X	X	X		X		X	X[d]	X
Blood chemistry	X	X[c]			X		X	X	X		X		X	X[d]	X
Urinalysis	X	X[c]			X		X	X	X		X		X	X[d]	X
Hepatitis screen (hep. B & hep. C) and HIV test	X														
Urine drug screen	X	X													
Breath alcohol test		X													
ECG (12 lead)	X		X[b]	X	X	X	X	X	X		X		X	X[d]	X
Telemetry			X[f]												
Pulse oximetry			X[g]												
ADA serum sample		X[c]						X	X		X		X	X[d]	X
PK plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
CGRP plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール（続き）

	Day-30 to Day -1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7 (wk 1)	Day 14 (wk 2)	Day 28 (wk 4)	Day 42 (wk 6)	Day 56 (wk 8)	Day 70 (wk 10)	Day 84 (wk 12)	Follow up (Day 84[e])	Additional Monthly Visits
Randomization			X												
Investigational treatment			X												
Injection site assessment			X[h]												
Adverse event and concomitant treatment assessment	X ----------														X
Resident in CRU		X ----------				X									

wk = week; hep. B = hepatitis B; hep. C = hepatitis C; HIV = human immunodeficiency virus; ECG = electrocardiogram; ADA = anti-drug antibody; PK = pharmacokinetic; CGRP = calcitonin gene-related peptide; CRU = clinical research unit.

[a] Could have been performed on Day 0, at the discretion of the investigator.

[b] Predose, immediately after the end of the infusion, 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[c] Could have been performed on Day 1, at the discretion of the investigator.

[d] If the follow-up visit was carried out on a scheduled visit (eg, Day 84) only the assessments not already performed at the scheduled visit were to be performed.

[e] Carried out at Day 84 unless required earlier.

[f] Began at least 2 hours prior to dosing and continued for at least 8 hours post start of dosing.

[g] Predose, during the infusion at 15, 30, and 45 minutes and immediately after the end of the infusion.

[h] Predose, immediately after the end of the infusion, and 3 hours after the start of dosing. If abnormalities were present at the 3-hour time point, the observation was repeated twice hourly until the event was resolved.

[i] Predose, 30 minutes after the start of dosing, immediately after the end of the infusion, 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[j] Predose, 15, 30, and 45 minutes after the start of dosing, immediately after the end of the infusion, 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 2＞

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

24 例が各投与群（0.2 mg 群，1 mg 群，3 mg 群，プラセボ群 : 各群 6 例）に割付けられ，全例に治験薬が投与された。治験を中止した被験者は認められず，全例が治験を完了した（資料番号 5.3.3.1-01，Table 9 参照）。

(2)　解析したデータセット

薬物濃度解析対象集団はフレマネズマブを投与された 18 例とした。薬物動態パラメータ解析対象集団はフレマネズマブ 1 又は 3 mg を投与された 12 例とした。最小用量であるフレマネズマブ 0.2 mg を投与された被験者では，大部分の薬物動態解析用血漿サンプル（93/96 サンプル）で血漿中フレマネズマブ濃度が定量下限（50.0 ng/mL）未満であったため，フレマネズマブ 0.2 mg 群は薬物動態パラメータ解析対象集団から除外した。薬力学的解析対象集団及び安全性解析対象集団は治験薬を投与された 24 例全例とした（資料番号 5.3.3.1-01，Table 9 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

すべての被験者は男性で，年齢は 19～50 歳であった。投与群別の平均年齢はフレマネズマブ 0.2 mg 群が 40.2 歳，1 mg 群が 38.5 歳，3 mg 群が 31.7 歳及びプラセボ群が 30.5 歳であった（資料番号 5.3.3.1-01，Table 10 参照）。

(4)　薬力学的作用

本治験では，血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度測定を実施した。

ただし，本治験終了後に血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度の測定法（15-0933）が十分に頑健でなかったと結論づけられたため，血漿中 CGRP 濃度測定結果を本項では示さない。本測定法に基づく血漿中 CGRP 濃度測定結果は，資料番号 5.3.3.1-01 参照とする。

(5)　薬物動態

日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験），第 II 相試験及び第 III 相試験では，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて薬物濃度測定が実施されたが，本治験では旧生体試料分析法（15-0935）を用いて実施された。本治験終了後に旧生体試料分析法が十分に頑健ではなかったことが明らかになったため，薬物動態の結果を本項では示さない。旧生体試料分析法に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.3.1-01 参照とする。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

24 例全例が，フレマネズマブ 0.2 mg，1 mg，3 mg 又はプラセボを単回静脈内投与された（資料番号 5.3.3.1-01，Table 9 及び Table 14.4.1 参照）。

(b)　有害事象

重症度別有害事象の発現例数を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

有害事象はフレマネズマブ 3 mg 群で他の群に比べて多く発現した。最も多く発現した有害事象は頭痛であり，全体で 6 例（フレマネズマブ 0.2 mg 群で 1 例，3 mg 群で 2 例，プラセボ群で 3 例）に発現した。

有害事象の重症度は大半が軽度であり，高度な有害事象は認められなかった。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用の発現例数を表 2.7.6.2.1-3 に示した。

本治験で発現した副作用は，眼刺激（1 例：3 mg 群），味覚異常（1 例：3 mg 群）及び頭痛（1 例：プラセボ群）であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h)　心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

(i)　免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-PF-04427429.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-PF-04427429.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.3.1-01 参照とする。

(j)　注射部位反応

臨床的に重要な注射部位反応は認められなかった。

(7) 結論

- 本治験でフレマネズマブは良好な忍容性及び安全性を示した。死亡，その他の重篤な有害事象，高度な有害事象及び投与中止に至った有害事象は報告されなかった。
- 本治験（0.2，1 及び 3 mg の用量）では最大耐量は確認されなかった。

2.7.6.2.1.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.1-2　　重症度別有害事象

	Fremanezumab												Placebo			
	0.2mg IV (N=6)				1mg IV (N=6)				3mg IV (N=6)				(N=6)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	5	4	1	0	3	2	1	0	10	10	0	0	6	5	1	0
眼障害	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
羞明	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0
消化不良	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
歯痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
上気道感染	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3	2	1	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	3	2	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.
Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA Version 13.0
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.3.1.2.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.1-3　　重症度別副作用

	Fremanezumab												Placebo			
	0.2mg IV (N=6)				1mg IV (N=6)				3mg IV (N=6)				(N=6)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	0	1	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.
Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA Version 13.0
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.3.1.3.2 より作成＞

2.7.6.2.2　単回投与試験（静脈内投与 10 mg，30 mg，100 mg，300 mg，1000 mg）（外国人：B0141002 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【参考資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • 単回静脈内投与時のフレマネズマブの薬物動態プロファイルを評価する。 副次目的： • 最大耐量，又は本治験の最高用量と予想される有効用量の比を算定する。 • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与後の血漿中 CGRP 阻害作用を評価する。 • 健康成人でのフレマネズマブの用量，血漿中濃度と CGRP 阻害作用との関係を評価する。 • フレマネズマブ単回静脈内投与後の ADA 反応を評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～50 歳の健康な男性（地域の規定で 21 歳以上と規定されている場合を除く）。健康とは，詳細な病歴，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図検査，及び臨床検査を含むすべての身体所見で臨床的に重要な異常を有しないこと 2) BMI が 17.5～30.5 kg/m^2 で体重が 50～100 kg の者 3) 治験の内容を理解し，同意文書に本人（又は法的な代諾者）の署名及び日付を記入する者 4) 来院予定，投与計画，臨床検査及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者 5) フォローアップ来院までの治験期間を通して，推奨される効果の高い避妊法を使用する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管系疾患，泌尿生殖器疾患，精神疾患，神経疾患又は

項目	内容
	アレルギー疾患（薬物アレルギーを含むが，治験薬投与時に未治療で症候性の季節性アレルギーは含まない）の現症又は既往症を有する者 2) 薬物の吸収に影響を及ぼす可能性のある状態にある者 3) 治験薬投与前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 4) 尿中薬物検査が陽性であった者 5) 紙巻きタバコ 5 本/日の相当量を超えるタバコ又はニコチン含有製品を使用している者 6) スクリーニング前 6 ヵ月以内に 21 ドリンク/週［1 ドリンクは 5 オンス（150 mL）のワイン，12 オンス（360 mL）のビール又は 1.5 オンス（45 mL）のハードリカー］を超えるアルコールを日常的に摂取していた者 7) 治験薬投与前 30 日以内（又は地域の規定でより長い方の期間），又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間に他の治験薬を使用した者 8) スクリーニング前 6 ヵ月以内，又は治験期間中に生ワクチンを含む生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト及びインフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など）を使用した者（インフルエンザワクチンは許容） 9) スクリーニング時に 12 誘導心電図検査で QTcF が 450 msec を超えた者。QTcF が 450 msec を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 10) 治験薬投与前 7 日以内，又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に処方薬又は非処方薬（経口避妊薬及びデポ剤を除く）及び栄養補助食品を使用した者。ハーブサプリメントは治験薬投与 28 日前までに使用を中止しなければならない。被験者の安全性又は治験の全般的結果に影響しないと考えられる非処方薬の限定使用は，治験依頼者の承認後にその都度許容される。 11) 治験薬投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）の献血をした者 12) ヘパリン過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の病歴を有する者 13) 治験責任医師が臨床的に重要であると判断した心血管系疾患の家族歴（1 世代以内の家族で 55 歳未満の者，ただし無症候性の高血圧を含まない）を有する者 14) 過去の臨床試験又は免疫グロブリン治療（IV 型免疫グロブリン，

項目	内容
	水痘帯状疱疹免疫グロブリン，破傷風免疫グロブリン，狂犬病免疫グロブリン及び肝炎免疫グロブリンを含む）での抗体の投与歴を有する者 15) HIV 又は HBs 抗原スクリーニング検査，又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性であった者 16) 治験実施計画書で規定した日常生活の指針（資料番号 5.3.3.1-02，16.1.1 参照）を遵守する意志又は能力がない者 17) 治験責任又は分担医師，治験協力者，薬剤師，治験コーディネーター，他のスタッフ又は治験の運営に直接関与する治験関係者の親族である者 18) 治験参加又は治験薬投与によって被験者のリスクを増大させる，又は治験結果の解釈を妨げる他の高度で急性又は慢性の内科的又は精神的状態又は臨床検査の異常を有し，治験責任医師が治験への参加に不適当であると判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 50 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	事前に規定したストッピングルール（資料番号 5.3.3.1-02，9.4.1.2 参照）に基づき，コホート 1 の用量での安全性及び薬物動態を確認し，安全性及び忍容性に問題ないと判断された場合に限り，コホート 2 への増量を決定することとした。コホート 2 以降コホート 5 までの増量も同様とした。 コホート 1 フレマネズマブ 10 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 2 フレマネズマブ 30 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 3 フレマネズマブ 100 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 4 フレマネズマブ 300 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 5 フレマネズマブ 1000 mg 6 例及びプラセボ 2 例 各コホートでは，1 日目に 2 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。被験者間で 1 時間以上の間隔を空けて

項目	内容
	投与した。その翌日，4 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。投与は 1 時間以上絶食した後とした。
投与期間	単回投与
目標被験者数	40 例（フレマネズマブ 10，30，100，300，1000 mg 群：各 6 例，プラセボ群：10 例）
目標被験者数の設定根拠	投与群あたりのサンプルサイズは, 新規生物製剤の最初のヒトへの曝露量を最小限にすることと各用量で十分な安全性及び忍容性の情報を収集することのバランスを考慮し設定した。
評価項目	薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度 血漿中フレマネズマブについての以下の薬物動態パラメータ C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$t_{1/2}$，CL，V_{ss}，MRT，$C_{max}(dn)$，$AUC_{inf}(dn)$，$AUC_{last}(dn)$，t_{last} 薬力学的作用： 血漿中 CGRP 濃度 血漿中 CGRP 濃度のベースラインからの平均変化量及びプラセボ群との差 血漿中フレマネズマブ濃度と血漿中 CGRP 濃度間の薬物動態/薬力学関係 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，血漿中薬物濃度 - QTcF 関係，血清中 ADA 評価，注射部位反応
解析方法	血漿中濃度は投与群別及び規定の採血時点別に要約した。血漿中濃度推移の要約統計量（中央値及び平均値）は規定の採血時点を用いて投与群別にプロットした。要約統計量は線形軸及び片対数軸で表示した。
治験依頼者	Pfizer, Inc
治験実施医療機関	ベルギー1 施設
治験期間	2010 年 4 月 22 日～2011 年 11 月 16 日

2.7.6.2.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　　治験スケジュール

	D -28 to D 0	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 7 (W 1)	D 14 (W 2)	D 28 (W 4)	D 42 (W 6)	D 56 (W 8)	D 70 (W 10)	D 84 (W 12)	Follow Up (D 84[a])	Additional Monthly Visits[b]
Informed consent	X														
Inclusion/exclusion criteria	X	X													
Medical history	X														
Physical examination	X[c] (full)	X (brief)				X								X (full)	
Demography	X														
BP and pulse rate	X		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Temperature	X		X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Hematology	X	X[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]	
Blood chemistry	X	X[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]	
Urinalysis	X	X[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[g]	
Hepatitis screen (B and C) and HIV test	X														
Urine drug screen	X	X													
Breath alcohol test		X													
ECG (12-lead)[h]	X		X[i]	X	X	X	X	X	X		X		X	X[g]	
Telemetry			X[j]												
Pulse oximetry			X[k]												
ADA serum sample		X[f]						X	X		X		X	X[g]	
PK plasma sample			X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
CGRP plasma sample			X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Randomization			X												
Investigational treatment			X												
Injection site assessment			X[l]												
AE and concomitant treatment assessment	X ----------														X
Resident in CRU		X ----------				X									

BP = blood pressure, D = day, ECG = electrocardiogram, HIV = human immunodeficiency virus, PK = pharmacokinetic, W = week, ADA = antidrug antibody,
AE = adverse event, CGRP = calcitonin gene-related peptide, CRU = Clinical Research Unit

[a] Carried out at Day 84, unless required earlier.

[b] Blood draw for PK testing was only needed for additional monthly visits, per Protocol Amendment 1.

[c] May have been performed on Day 0, at the discretion of the investigator.

[d] Predose; 30 minutes after the start of dosing; immediately after the end of the infusion; and 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[e] Predose; 15, 30, and 45 minutes after the start of dosing; immediately after the end of the infusion; and 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[f] May have been performed on Day 1, at the discretion of the investigator.

[g] If the Follow-up Visit was carried out on scheduled visit (eg, Day 84), only performed assessments if had not already been performed at the scheduled visit.

[h] Single ECG at Screening, triplicate ECG at all other times.

[i] Predose; immediately after the end of the infusion; and 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[j] Began at least 2 hours before dosing and continued for at least 8 hours after the start of dosing.

[k] Monitored continually during the infusion, and recordings made at predose; during the infusion at 15, 30, and 45 minutes; and immediately after the end of the infusion.

[l] Predose; immediately after the end of the infusion; and 3 hours after the start of dosing. If an event was present at the 3-hour time point observation, injection site assessment was to be repeated every 2 hours until the event was resolved.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 2 より作成＞

2.7.6.2.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では 40 例が組入れられ，全例にフレマネズマブ（10～1000 mg）又はプラセボが単回静脈内投与された。

フレマネズマブ 300 mg 群 1 例は治験薬を投与された後に，被験者都合により治験を中止した。有害事象による治験の中止は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 11 及び Table 12 参照）。

(2)　解析したデータセット

薬物濃度解析対象集団はフレマネズマブを投与された 30 例のうちの 29 例とプラセボを投与された 10 例のうちの 4 例とした。薬物動態パラメータ解析対象集団はフレマネズマブを投与された 30 例のうちの 29 例とした。フレマネズマブ 10 mg 群の 1 例は，評価可能な薬物濃度データを得られず薬物動態パラメータを算出することができなかったことから，薬物濃度解析対象集団及び薬物動態パラメータ解析対象集団から除外された。

免疫原性解析対象集団はフレマネズマブを投与された 30 例とプラセボを投与された 1 例とした。

安全性解析対象集団は治験薬を投与された 40 例全例とした（資料番号 5.3.3.1-02，Table 11 及び 16.2.5.10.1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組入れられた 40 例全例は健康な男性であった。人口統計学的特性は平均年齢を除いて投与群間で類似していた。各投与群の平均年齢は 28.8～41.2 歳の間に分布した（資料番号 5.3.3.1-02，Table 13 参照）。

(4)　薬力学的作用

本治験実施中に血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度の測定法（15-0933）が十分に頑健でなかったと結論づけられたため，血漿中 CGRP 濃度は報告できない。

(5)　薬物動態

日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験），第 II 相試験及び第 III 相試験では，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて薬物濃度測定が実施されたが，本治験では旧生体試料分析法（15-0935）を用いて実施された。本治験終了後に旧生体試料分析法が十分に頑健ではなかったことが明らかになったため，薬物動態の結果を本項では示さない。旧生体試料分析法に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.3.1-02 参照とする。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

40 例全例にフレマネズマブ（10，30，100，300 又は 1000 mg）又はプラセボが単回静脈内投与された（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.4.1 参照）。

(b)　有害事象

重症度別有害事象の発現例数を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

有害事象が最も多く認められたのはフレマネズマブ 1000 mg 群で 13 例であった。発現割合が高かった有害事象は頭痛（7 例），鼻咽頭炎（4 例），胃腸炎（4 例），背部痛（3 例）であった。重症度は軽度又は中等度で，高度な有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は一時的で無処置で回復した（資料番号 5.3.3.1-02，Table 16.2.7 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用の発現例数を表 2.7.6.2.2-3 に示した。

副作用の発現例数はフレマネズマブ 1000 mg 群 4 例及び 30 mg 群 3 例が最も多く，その他の投与群では各 1 例認められた。全体で発現が多かった副作用は，頭痛（5 例），消化不良（2 例）であり，他のすべての副作用は各 1 例に発現した。発現した副作用の重症度はフレマネズマブ 30 mg 群 1 例に発現した中等度の頭痛を除き，すべて軽度であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f)　臨床検査

多く発現した臨床検査値異常は，尿潜血/ヘモグロビン（定量）であり，フレマネズマブ群及びプラセボ群で認められた（資料番号 5.3.3.1-02，Table 19 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値異常は認められなかった。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h)　心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった。

(i)　免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-PF-04427429.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-PF-04427429.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.3.1-02 参照とする。

(j)　注射部位反応

本治験では，注射部位反応は認められなかった。

(7)　結論

本治験では，健康成人へのフレマネズマブ（10～1000 mg）の単回静脈内投与が良好な忍容性及び安全性を示したことから，最大耐量を確認することはできなかった。死亡及びその他の重篤な有害事象は報告されなかった。1 例が被験者都合により治験を中止した。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。ほとんどの有害事象は一時的であり無処置で回復した。臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査でフレマネズマブに関連した臨床的に重要な変動パターンは認められなかった。

2.7.6.2.2.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.2-2　　重症度別有害事象

	Fremanezumab																				Placebo			
	10mg IV (N=6)				30mg IV (N=6)				100mg IV (N=6)				300mg IV (N=6)				1000mg IV (N=6)				(N=10)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	5	2	3	0	8	5	3	0	5	1	4	0	7	5	2	0	13	7	6	0	9	4	5	0
胃腸障害	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	0	1	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	0	2	0	1	1	0	0	1	0	1	0	2	1	1	0	3	1	2	0	2	1	1	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	1	2	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
鼻咽頭炎	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
尿路感染	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	2	2	0	0	2	0	2	0	2	2	0	0	2	2	0	0	1	0	1	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
背部痛	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	0	2	0	2	1	1	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	2	0	2	1	1	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded. In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild. Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 14.3.1.2.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.2-3 重症度別副作用

	Fremanezumab																				Placebo			
	10mg IV (N=6)				30mg IV (N=6)				100mg IV (N=6)				300mg IV (N=6)				1000mg IV (N=6)				(N=10)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	1	1	0	0	3	2	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	4	4	0	0	1	1	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
便習慣変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.
Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.
In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA Version 14.1
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 14.3.1.3.2 より作成＞

2.7.6.2.3　カプサイシンフレア反応に対する急性作用検討試験（静脈内投与 300 mg）（外国人：B0141006 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【参考資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人でのフレマネズマブのカプサイシンフレア反応抑制作用をフレマネズマブ単回静脈内投与 1 週後まで評価する。 副次目的： • フレマネズマブのカプサイシンフレア反応抑制作用をフレマネズマブ又はプラセボ単回静脈内投与 7 週後まで評価する。 • エムラクリーム投与後のカプサイシンフレア反応抑制作用を評価する。 • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与後の薬物動態及び薬力学（血漿中 CGRP 濃度の変化）特性を評価する。 • 健康成人でのフレマネズマブ単回静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • 反復性及び慢性片頭痛患者を対象とした今後の臨床試験での用量設定を補助するため，カプサイシンフレア反応と血漿中 CGRP 濃度の薬物動態/薬力学相互関係をヒト初回投与試験（B0141001 試験及び B0141002 試験）のデータと併せて探索的に検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，クロスオーバー
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 皮膚タイプが I～III で，年齢が 18～50 歳の健康な白人男性。健康とは，詳細な病歴，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図検査，及び臨床検査を含むすべての身体所見で臨床的に重要な異常を有しないこと 2) BMI が 17.5～30.5 kg/m^2 で体重が 50～100 kg の者 3) 治験の内容を理解し，同意文書に本人（又は法的な代諾者）の署名及び日付を記入する者 4) 前腕の舟状骨底から肘窩までの距離が 26 cm 以上ある者 5) 来院予定，投与計画，臨床検査及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者。治験期間中，前腕への直射日光を避ける意志

項目	内容
	がある者 6) フォローアップ来院までの治験期間を通して，推奨される効果の高い避妊法を使用する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管系疾患，泌尿生殖器疾患，精神疾患，神経疾患又はアレルギー疾患（薬物アレルギーを含むが，治験薬投与時に未治療で症候性の季節性アレルギーは含まない）の現症又は既往症を有する者 2) 治験薬初回投与前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 3) 尿中薬物検査が陽性であった者 4) 喫煙者 5) スクリーニング前 6 ヵ月以内に 21 ドリンク/週［1 ドリンクは 5 オンス（150 mL）のワイン，12 オンス（360 mL）のビール又は 1.5 オンス（45 mL）のハードリカー］を超えるアルコールを日常的に摂取していた者 6) 治験薬初回投与前 30 日以内（又は地域の規定でより長い方の期間），又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間に他の治験薬を使用した者 7) スクリーニング前 3 ヵ月以内，又は治験期間中に生ワクチンを含む生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など）を使用した者（インフルエンザワクチンは許容） 8) スクリーニング時に 12 誘導心電図検査で QTcF が 450 msec を超えた者。QTcF が 450 msec を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 9) 治験薬初回投与前 7 日以内，又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間でいずれか長い方の期間に処方薬又は非処方薬及び栄養補助食品を使用した者。ハーブサプリメントは治験薬初回投与 28 日前までに使用を中止しなければならない。被験者の安全性又は治験の全般的結果に影響しないと考えられる非処方薬の限定使用はその都度許容される。 10) 治験薬初回投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）の献血をした者 11) 臨床的に重要な心血管系疾患の家族歴（1 世代以内の家族，ただし無症候性の高血圧を含まない）を有する者 12) 過去 6 ヵ月以内の臨床試験又は免疫グロブリン治療（IV 型免疫グ

項目	内容
	ロブリン, 水痘帯状疱疹免疫グロブリン, 破傷風免疫グロブリン, 狂犬病免疫グロブリン及び肝炎免疫グロブリンを含む）での抗体の投与歴を有する者 13) HIV，HBs 抗原，HBs 抗体又は HBc 抗体スクリーニング検査，又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性であった者 14) 治験実施計画書で規定した日常生活の指針（資料番号 5.3.3.1-03, 16.1.1 参照）を遵守する意志又は能力がない者 15) 治験実施医療機関のスタッフ又は治験の運営に直接関与する治験依頼者の被雇用者 16) 治験参加又は治験薬投与によって被験者のリスクを増大させる，又は治験結果の解釈を妨げる他の高度で急性又は慢性の内科的又は精神的状態又は臨床検査の異常を有し，治験責任医師が治験への参加に不適当であると判断した者 カプサイシンフレア反応検査に関連する除外基準： 17) 薬物に対する皮膚過敏症，アトピー性皮膚炎，乾癬又は蕁麻疹の現症又は既往症を有する者 18) 前腕に傷跡，刺青又は日焼け跡を有する者 19) 治験責任医師の判断で，手掌側の前腕が過度に毛深い者 20) 通院又は医薬品による治療を必要とする心血管疾患，神経障害又は慢性疼痛状態（偶発的な頭痛及び背部痛を除く）の現症，又は不安障害，レイノー病，糖尿病，末梢血管疾患又は高脂血症の病歴を有する者 21) レーザードップラースキャン前 24 時間以内にカプサイシン含有食品を摂取した者 22) 最初のドップラー検査の前月に高度 1000 m を超える場所（通常気圧の航空旅行を除く）に身をおいた者 23) 血清コレステロール値が 289 mg/dL を超える者 24) 血清総トリグリセリド値が 386 mg/dL を超える者 25) カプサイシン又は香辛料を含む食品に不寛容又は過敏症の既往歴を有し，本治験の適格性に欠けると治験責任医師が判断した者 26) スクリーニング時のカプサイシン投与 30，40，50 及び 60 分後のいずれかの時点で，任意のレーザードップラー出力が 200 を超えない者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 50 mg/mL ロット番号：[redacted]

項目	内容
	対照薬 1) プラセボ 2) エムラクリーム 2 g（5%）［2.5%リドカイン（25 mg/g）及び 2.5%プリロカイン（25 mg/g）］（陽性対照薬） **検査薬** カプサイシンクリーム（0.075%カプサイシン）
用量及び投与方法	本治験は被験者を 2 つの Sequence に分けた 3 つの投与期の改変クロスオーバー試験で治験薬の用量は以下のとおりであった。 フレマネズマブ：300 mg カプサイシンクリーム：110 mg エムラクリーム：2 g Sequence1 ではエムラクリーム + プラセボ，プラセボ，フレマネズマブの順，Sequence2 ではエムラクリーム + プラセボ，フレマネズマブ，プラセボの順に投与した。 時期 1 のみ陽性対照としてのエムラクリームをプラセボとともに投与した。エムラクリームはカプサイシンクリーム投与 1 時間前に手掌側の前腕の適切な部位に局所投与（3 cm 四方内）した。フレマネズマブ又はプラセボはシリンジポンプを用いて約 10 分間かけて単回静脈内投与した。カプサイシンクリームはスクリーニングで 1 回，3 つの投与期（時期 1，2 及び 3）で各 5 回（フレマネズマブ又はプラセボ投与前，投与 2，5，8 及び 24 時間後）及び 2 つの非投与期（時期 4 及び 5）で各 1 回，手掌側の前腕に局所投与（3 cm 四方内）した。
投与期間	単回投与 3 回
目標被験者数	1 コホートあたり 12 例（Sequence1 及び 2：各 6 例）
目標被験者数の設定根拠	サンプルサイズはフレマネズマブとプラセボの主要評価項目の統計学的比較に基づいて設定した。プラセボに対する抑制率（%）の点推定値が 25%以上（すなわち，50%の信頼性で 25%以上の抑制を示す）になることを基準に 1 コホートあたり 12 例と設定した。プラセボに対する抑制率（%） = （1 − 平均値の比）× 100 とし，平均値の比は対数変換値の調整済み平均値の差を逆変換したものとした（平均値の比 = Exp［log（実薬）− log（プラセボ）］）。プラセボに対する抑制率（%）はコホート 1 の時期 4 の終了時について算出した。被験者内標準偏差は 0.55 とした。治験を完了するために最大 2 コホートが計画された。
評価項目	薬力学的作用： カプサイシン誘発血流量（主要評価項目），血漿中 CGRP 濃度 薬物動態：

項目	内容
	血漿中フレマネズマブ濃度（フリー体） 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，遠隔測定法による連続心臓モニター，パルスオキシメトリ，身体所見 免疫原性： 血清中 ADA 評価
解析方法	薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度（フリー体）を要約した。 薬力学： 平均血流データについて，治療別（フレマネズマブ又はプラセボ）の平均プロファイルを図示した。図には，平均の反応曲線の Trellis プロットを含めた。 主要評価項目はカプサイシン投与 30～60 分後のカプサイシン誘発血流量の平均値の対数変換値とした。これは台形法を用いて算出した時点間の時間 - 効果曲線下面積（AUEC）を時間（分）で除したもので（AUEC/t），投与 30～60 分後の AUEC（AUEC30-60）として定義された。 主要な解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づき，被験者をランダム効果及び治療（フレマネズマブ又はプラセボ）を固定効果とした混合モデルを各投与 2，5，8 及び 24 時間後並びに 1 週間後のデータに適用した。投与前ベースラインの平均血流量を共変量とした。 調整済み幾何平均値の比（フレマネズマブ/プラセボ）及び比の 90% CI を推定するために，調整済み平均値の差（フレマネズマブ対プラセボ）及び差の両側 90% CI を逆変換した。すべての項目のプラセボに対するフレマネズマブの平均値の比は，対数尺度で調整済みの平均値の差を逆変換して算出し，変化率（%）として示した。
治験依頼者	Pfizer, Inc
治験実施医療機関	ベルギー1 施設
治験期間	2010 年 8 月 3 日～2011 年 10 月 17 日

2.7.6.2.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール

Protocol Activity	Screen	Study Period 1 Week 1			Study Period 2 Week 2			Study Period 3 Week 3			Study Period 4 Week 4	Study Period 5 Week 7	Study Period 6[a] Week 11	FU Week 15	Additional visits
		Day 0	Day 1	Day 2	Day 0	Day 1	Day 2	Day 0	Day 1	Day 2					
Informed consent	X														
Admission to Clinical Research Unit		X			X			X			X				
Forearm marked. Same test sites were used for each period	X		X			X			X						
Medical history including	X														
Physical examination (brief)	X[b]														
Safety laboratory	X	X			X			X			X	X	X[a]	X	
Urine drug test	X	X			X			X							
Alcohol breath test (at the discretion of the investigator)															
Telemetry			X[c]			X[c]			X[c]						
Pulse oximetry			X[d]			X[d]			X[d]						
Electrocardiogram	X	X[e]			X[e]			X[e]			X		X		
Vital signs: blood pressure and pulse rate (supine)	X	X[e]			X[e]			X[e]			X		X		
Pharmacokinetic plasma sampling			X[f]	X[f]		X[f]	X[f]		X[f]	X[f]	X	X	X[a]	X	X
CGRP plasma sampling			X[f]	X[f]		X[f]	X[f]		X[f]	X[f]	X	X	X[a]	X	
ADA serum sampling[k]			X									X		X	X
Exploratory blood sampling		X									X	X	X[a]	X	
Laser Doppler scan (before EMLA application)			X												
EMLA cream single application[g]			X												
Topical capsaicin cream applications	X		X[h]	X[h]		X[h]	X[h]		X[h]	X[h]	X	X			
Laser Doppler scans[i]	X		X	X		X	X		X	X	X	X			
Study drug administration			X			X			X						
Discharge from clinic[j]				X			X			X	X				
Adverse event monitoring		X ----------													X
Concomitant medication	X ----------														X

Note: Additional visits occurred every 3 months in subjects with an unresolved AE, fremanezumab above the lower limit of quantitation, or positive for anti- fremanezumab antibodies.

AE = adverse event; FU = follow-up; PK = pharmacokinetic; ADA = anti-drug antibody; CGRP = calcitonin gene-related peptide; w = week

[a] May have been omitted if no AEs or laboratory anomalies were observed at previous study period.

[b] Physical examination was recorded at screening or on admission of Period 1 (at the discretion of the investigator).

[c] Recorded for at least 2 hours before dosing and until at least 8 hours postdose. Predose recordings were made on Day 0 at the investigator's discretion.

[d] Recorded from prior to starting the infusion until 1 hour after the start of infusion.

[e] May have been performed at any time from admission to immediately before dosing (at the discretion of the investigator).

[f] PK and CGRP samples were obtained predose (Day 1), immediately after the end of the infusion (Day 1), and at 24 hours postdose (Day 2).

[g] 1 hour before the predose capsaicin cream administration (Study Period 1 only).

[h] Capsaicin cream was applied predose and at 2, 5, 8 and 24 hours postdose. During Study Period 1, predose capsaicin was applied 1 hour after EMLA application and 1 hour 15 minutes before study drug on top of the EMLA site.

[i] Laser Doppler scans were performed at the following times: Screen: 10 minutes before the capsaicin application and 30, 40, 50, and 60 minutes after capsaicin application. Study Period 1: during the EMLA challenge (before dosing with fremanezumab/placebo) at 10 minutes before the capsaicin application and 30, 40, 50, and 60 minutes after capsaicin application. Study Periods 1, 2, and 3: 10 minutes before the capsaicin application. Study Periods 1, 2, 3, 4, and 5: at 30, 40, 50, and 60 minutes after each capsaicin application.

[j] On completion of all procedures and at least 24 hours after administration of study drug (Periods 1 to 3) or 2 hours after application of capsaicin cream (screening and Period 4).

[k] If a positive ADA concentration was observed in a subject, monitoring every 3 months continued until the ADA concentration returned to baseline.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 1 より作成＞

2.7.6.2.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

12 例がコホート 1 に割付けられ，12 例全例に治験薬が投与された。そのうち 11 例はコホート 1 の時期 1，2，3，4 及び 5 を完了した。1 例は，時期 1 に有害事象（皮膚炎）のため治験を中止した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 10 参照）。

(2)　解析したデータセット

治験薬を投与された 12 例全例を安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.1.1.1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組入れられた 12 例全例が健康な白人男性であった。平均年齢は 38.1 歳（範囲：29～50 歳）であった（資料番号 5.3.3.1-03，Table 11 参照）。

(4)　薬力学的作用

(a)　血漿中 CGRP 濃度

本治験実施中に血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度の測定法（15-0933）が十分に頑健でなかったと結論づけられたため，血漿中 CGRP 濃度は報告できない。

(b)　カプサイシン誘発血流量

フレマネズマブのカプサイシン誘発血流量増加抑制作用の可能性が示唆されたが，観察期間中にプラセボ反応が変化したため，その作用を定量化することはできず，本治験の結果からフレマネズマブの作用を結論づけることはできなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Table 12，Laser Doppler Analysis Summary 参照）。

(5)　薬物動態

日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験），第 II 相試験及び第 III 相試験では，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて薬物濃度測定が実施されたが，本治験では旧生体試料分析法（15-0935）を用いて実施された。本治験終了後に旧生体試料分析法が十分に頑健ではなかったことが明らかになったため，薬物動態の結果を本項では示さない。旧生体試料分析法に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.3.1-03 参照とする。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

組入れられた 12 例のうちの 11 例は，3 つの投与期のうち 1 つの投与期にフレマネズマブ 300 mg を，2 つの投与期にプラセボを単回静脈内投与された。1 例は時期 1 にプラセボが投与されたのみで，他の投与はなかった。計画された投与スケジュールと実際の投与スケジュール

の間に不一致はなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.4.1 及び Table 16.1.7.2 参照）。

(b)　有害事象

重症度別有害事象の発現例数を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

全体で 12 例中 11 例に 1 件以上の有害事象が発現した。フレマネズマブ 300 mg 投与後の 11 例中 6 例に 10 件，時期 1 のプラセボ投与後の 12 例中 3 例に 3 件，時期 2 のプラセボ投与後の 6 例中 4 例に 4 件，時期 3 のプラセボ投与後の 5 例中 4 例に 8 件の有害事象が発現した。フレマネズマブ 300 mg 投与後の 1 例に高度な有害事象（大動脈瘤）が発現し，重篤な有害事象と判断された。最も多く発現した有害事象は鼻咽頭炎（3 例），適用部位疼痛（2 例），口腔咽頭痛（2 例）であった。他のすべての有害事象は各 1 例に発現した（又は 1 例が 2 時期以上で 2 件以上）。大部分の有害事象は軽度（14 件）又は中等度（10 件）で，高度は 1 件のみであった（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.3.1.2.2 参照）。大部分の有害事象は一時的であり無処置で回復した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 16.2.7 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用の発現例数を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

全体で 5 例に副作用が認められた。発現した副作用は，適用部位疼痛 2 例，頭痛，そう痒症，蕁麻疹，皮膚炎，大動脈瘤各 1 例であった（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.3.1.3.2 及び Table 16.2.7 参照）。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

1 例に重篤な有害事象が発現した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.3.2.2 参照）。当該被験者（被験者番号：[redacted]）は 3[redacted]歳の白人男性で，治験薬投与開始 974 日前に大動脈弁閉鎖不全症を発現し，大動脈瘤及びエーラース・ダンロス症候群（資料番号 5.3.3.1-03，Cardiologist Expert Report 参照）の病歴を有していた。治験薬投与開始 43 日後（時期 3，フレマネズマブ 300 mg 投与 29 日後）に被験者は重篤な有害事象である高度な大動脈瘤を発現した。被験者は心エコー検査，血管造影及び外科手術を受けた。事象は発現後約 3 ヵ月で回復したと考えられた（資料番号 5.3.3.1-03，12.3.1.2 参照）。当該有害事象は治験薬との関連ありと判定された。

(e)　投与中止に至った有害事象

1 例が有害事象のため治験を中止した。当該被験者は 5[redacted] 歳の白人男性で，投与開始 6 日後（時期 1，プラセボ投与 6 日後）に被験者は中等度の皮膚炎を発現した。被験者は処置され有害事象のため治験を中止した。有害事象は治験薬との関連性が否定できないと判断されたが，治験薬はプラセボであった。有害事象は発現 12 日後に回復した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 16.2.7 参照）。

(f) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査異常は認められなかった。

(g) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

(i) 免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-PF-04427429.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-PF-04427429.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.3.1-03 参照とする。

(7) 結論

- 本治験でフレマネズマブは良好な忍容性及び安全性を示した。死亡の報告はなかった。大動脈瘤をすでに有していた 1 例が重篤な有害事象の大動脈瘤を発現した。プラセボのみを投与された 1 例は有害事象（皮膚炎）のために治験を中止した。
- 本治験の結果はカプサイシンフレア反応抑制作用に対するフレマネズマブとプラセボ間の有意な差を示すには十分ではなかった。

2.7.6.2.3.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.3-2　　重症度別有害事象

	Fremanezumab				Placebo											
	Cohort1:300 mg (n=11)				Cohort1:(period 1) (n=12)				Cohort1:(period 2) (n=6)				Cohort1:(following Fremanezumab) (n=5)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	10	4	5	1	3	2	1	0	4	4	0	0	8	4	4	0
胃腸障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0	1	0	1	0
適用部位疼痛	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
穿刺部位反応	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
感染性皮膚嚢腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
副鼻腔炎	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
口腔咽頭痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
皮膚炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
血管障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

S-Sequence, P-Period.
Cohort 1 fremanezumab 300 mg: - subjects in S1P3 and in S2P2, n = 11. Cohort 1 Placebo (Period 1): - subjects in S1P1 and in S2P1, N = 12.
Cohort 1 Placebo (Period 2): - subjects in S1P2, n = 6. Cohort 1 Placebo (Following fremanezumab): - subjects in S2P3, n = 5.
* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.
Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.
In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug. Percentages for gender specific events, use the corresponding gender count as a denominator
MedDRA Version 14.1　　＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.3.1.2.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.3-3　　重症度別副作用

	Fremanezumab				Placebo											
	Cohort1:300 mg (n=11)				Cohort1:(period 1) (n=12)				Cohort1:(period 2) (n=6)				Cohort1:(following Fremanezumab) (n=5)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	2	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	2	0	2	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	1	1	0	0	0	0	0	0
適用部位疼痛	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
皮膚炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
血管障害	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大動脈瘤	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

S-Sequence, P-Period.
Cohort 1 fremanezumab 300 mg: - subjects in S1P3 and in S2P2, n = 11. Cohort 1 Placebo (Period 1): - subjects in S1P1 and in S2P1, N = 12.
Cohort 1 Placebo (Period 2): - subjects in S1P2, n = 6. Cohort 1 Placebo (Following fremanezumab): - subjects in S2P3, n = 5.
* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.
Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.
In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.
Includes all data collected since the first dose of study drug.
MedDRA Version 14.1　　＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.3.1.3.2 より作成＞

2.7.6.2.4　反復投与試験（静脈内投与 30 mg，300 mg）（外国人：B0141007 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【参考資料】

2.7.6.2.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人でのフレマネズマブ反復静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 • 反復静脈内投与時のフレマネズマブの薬物動態プロファイルを評価する。 副次目的： • 健康成人でのフレマネズマブ反復静脈内投与後の血漿中 CGRP 阻害作用を評価する。 • 健康成人での用量，血漿中フレマネズマブ濃度と CGRP 阻害作用との関係を評価する。 • フレマネズマブ反復静脈内投与後の ADA 反応を評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照，並行群間比較
対象	健康成人
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～50 歳の健康な男性又は女性（妊娠の可能性あり及びなし，両者含む）。健康とは，詳細な病歴，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図検査，及び臨床検査を含むすべての身体所見で臨床的に重要な異常を有しないこと 2) BMI が 17.5～30.5 kg/m^2 で体重が 50～100 kg の者 3) 治験の内容を理解し，同意文書に本人（又は法的な代諾者）の署名及び日付を記入する者 4) 来院予定，投与計画，臨床検査及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者 5) フォローアップ来院までの治験期間を通して，推奨される効果の高い避妊法を使用する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，心血管系疾患，泌尿生殖器疾患，精神疾患，神経疾患又はアレルギー疾患（薬物アレルギーを含むが，治験薬投与時の未治療で症候性の季節性アレルギーは含まない）の現症又は既往症を有する者

項目	内容
	2) 妊婦又は授乳中の女性 3) 治験薬投与開始前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 4) 尿中薬物検査が陽性であった者 5) 紙巻きタバコ 5 本/日の相当量を超えるタバコ又はニコチン含有製品を使用している者 6) スクリーニング前 6 ヵ月以内に女性で 14 ドリンク/週，男性で 21 ドリンク/週［1 ドリンクは 5 オンス（150 mL）のワイン，12 オンス（360 mL）のビール又は 1.5 オンス（45 mL）のハードリカー］を超えるアルコールを日常的に摂取していた者 7) 治験薬投与開始前 30 日以内（又は地域の規定でより長い方の期間）又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間に他の治験薬を使用した者 8) スクリーニング前 3 ヵ月以内，又は治験期間中に生ワクチンを含む生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など）を使用した者（インフルエンザワクチンは許容） 9) スクリーニング時に 12 誘導心電図検査で QTcF が 450 msec を超えた者。QTcF が 450 msec を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 10) 治験薬投与開始前 7 日以内，又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に処方薬又は非処方薬及び栄養補助食品を使用した者。ハーブサプリメントは治験薬投与開始 28 日前までに使用を中止しなければならない。被験者の安全性又は治験の全般的結果に影響しないと考えられる非処方薬の限定使用は，その都度許容される。 11) 治験薬投与開始前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）の献血をした者 12) 治験責任医師が臨床的に重要であると判断した心血管系疾患の家族歴（1 世代以内の家族，ただし無症候性の高血圧を含まない）を有する者 13) ヘパリン過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の病歴を有する者 14) HIV 又は HBs 抗原スクリーニング検査，又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性であった者 15) 過去 6 ヵ月間の臨床試験又は免疫グロブリン治療（IV 型免疫グロブリン，水痘帯状疱疹免疫グロブリン，破傷風免疫グロブリン，狂犬病免疫グロブリン及び肝炎免疫グロブリンを含む）での抗体

項目	内容
	の投与歴を有する者 16) 治験実施計画書で規定した日常生活の指針（資料番号 5.3.3.1-04, 16.1.1 参照）を遵守する意志又は能力がない者 17) 治験責任又は分担医師，治験協力者，薬剤師，治験コーディネーター，他のスタッフ又は治験の運営に直接関与する治験関係者の親族である者 18) 治験参加又は治験薬投与によって被験者のリスクを増大させる，又は治験結果の解釈を妨げる他の高度で急性又は慢性の内科的又は精神的状態又は臨床検査値の異常を有し，治験責任医師が治験への参加に不適当であると判断した者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 50 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	事前に規定したストッピングルール（資料番号 5.3.3.1-04, 9.4.1.2 参照）に基づき，コホート 1 の用量での安全性及び薬物動態を確認し，安全性及び忍容性に問題がないと判断された場合に限り, コホート 2 への増量を決定することとした。 コホート 1 フレマネズマブ 30 mg 6 例及びプラセボ 4 例 コホート 2 フレマネズマブ 300 mg 6 例及びプラセボ 4 例 各コホートでは，1 日目及び 15 日目の午前中に，フレマネズマブ又はプラセボを約 10 分間かけて静脈内投与した。両日ともほぼ同時刻に投与することとした。
投与期間	Day1 及び Day15 の 2 回投与
目標被験者数	20 例（フレマネズマブ 30 mg，300 mg 群：各 6 例，プラセボ群：8 例）
目標被験者数の 設定根拠	投与群あたりのサンプルサイズは, 新規生物製剤の最初のヒトへの曝露量を最小限にすることと各用量で十分な安全性及び忍容性の情報を収集することのバランスを考慮し設定した。
評価項目	薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度 血漿中フレマネズマブについて以下の薬物動態パラメータ C_{max}，t_{max}，AUC_{τ}，AUC_{last}，$t_{1/2}$，R_{ac}，R_{ac}, C_{max}，CL，V_{ss}，V_z，MRT，$C_{max}(dn)$，$AUC_{\tau}(dn)$，$AUC_{last}(dn)$及び t_{last}

項目	内容
	薬力学的作用： 血漿中 CGRP 濃度 安全性： 有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，パルスオキシメトリ，心電図遠隔測定，血清中 ADA 評価，注射部位反応
解析方法	血漿中フレマネズマブ濃度は投与群，投与日（Day1 及び Day15）及び規定の採血時点別に要約した。血漿中フレマネズマブ濃度推移の要約統計量（中央値及び平均値）は，規定の採血時点を用いて投与群及び投与日別にプロットした。要約統計量は線形軸及び片対数軸で図示した。
治験依頼者	Pfizer, Inc
治験実施医療機関	ベルギー1 施設
治験期間	2010 年 8 月 4 日～2012 年 1 月 16 日

2.7.6.2.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1　　治験スケジュール

	Screening	D 0	D 1	D 2	D 3	D 4	D 5	D 6	D 7	D 8 (Wk 1)	D 14 (Wk 2)
Informed consent	X										
Inclusion/exclusion criteria	X	X									
Medical history, demography	X										
Physical examination	X[a] (full)	X (brief)								X (brief)	X (brief)
Vital Signs (T, BP, pulse rate)	X		X[b]	X	X	X	X	X	X	X	
Hematology, blood chemistry, urinalysis	X	X[c]			X					X	X
Pregnancy test[d]	X	X									X
Serum FSH[e]	X										
Hepatitis screen (hepatitis B and C) and HIV test	X										
Urine drug screen	X	X									X
Breath alcohol test (at the discretion of the investigator)		X									X
ECG (12 lead)	X		X[b]	X	X	X	X	X	X	X	
Telemetry			X[f]								
Pulse oximetry			X[g]								
ADA serum sample		X[c]									X
Exploratory blood sample		X			X					X	X
PK plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	
CGRP plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	
Investigational treatment			X								
Infusion site assessments			X[h]								
Adverse event and concomitant treatment assessment	X ----------										X
Resident in CRU		X ----------								X	X

Abbreviations: ADA = antidrug antibody, BP = blood pressure, CGRP = calcitonin gene-related peptide, CRU = Clinical Research Unit, D = day, ECG = electrocardiogram, FSH = follicle-stimulating hormone, HIV = human immunodeficiency virus, PK = pharmacokinetics, T = temperature, Wk = week

[a] May have been performed on Day 0, at the discretion of the investigator.

[b] Predose and 1, 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[c] May have been performed on Day 1, at the discretion of the investigator.

[d] Females of childbearing potential only.

[e] Females, 45 to 50 years, who had been amenorrheic for > 2 years only.

[f] Began at least 2 hours before dosing and continued for at least 8 hours after the start of dosing.

[g] Monitored continually from before the start of the infusion until 1 hour after the start of the infusion.

[h] Predose, immediately after the completion of the infusion, and 3 hours after the start of the infusion. If an infusion site reaction was present at the 3-hour time point, observations were to be repeated every 2 hours until the event was resolved.

表 2.7.6.2.4-1　　治験スケジュール（続き）

	D 15	D 16	D 17	D 18	D 19	D 20	D 21	D 22	D 29 (Wk 4)	D 43 (Wk 6)	D 57 (Wk 8)	D 71 (Wk 10)
Physical examination								X (brief)				
Vital Signs (T, BP, pulse rate)	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hematology, blood chemistry, urinalysis			X					X	X	X	X	X
Pregnancy test[b]									X	X	X	X
ECG (12 lead)	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Telemetry	X[c]											
Pulse oximetry	X[d]											
ADA serum sample									X		X	
Exploratory blood sample			X					X	X	X	X	X
PK plasma sample	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGRP plasma sample	X[a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Investigational treatment	X											
Infusion site assessments	X[e]											
Adverse event and concomitant treatment assessments	X ----------											X
Resident in CRU	X ----------							X				

Abbreviations: ADA = antidrug antibody, BP = blood pressure, CGRP = calcitonin gene-related peptide, CRU = Clinical Research Unit, D = day, ECG = electrocardiogram, PK = pharmacokinetics, T = temperature, Wk = week

[a] Predose and 1, 3, 5, 8, and 12 hours after the start of dosing.

[b] Females of childbearing potential only. Pregnancy tests may also have been repeated at the discretion of the investigator.

[c] Began at least 2 hours before dosing and continued for at least 8 hours after the start of dosing.

[d] Monitored continually from immediately before the start of the infusion until 1 hour after the start of the infusion.

[e] Predose, immediately after the completion of the infusion, and 3 hours after the start of the infusion. If an infusion site reaction was present at the 3-hour time point, observations were to be repeated every 2 hours until the event was resolved.

表 2.7.6.2.4-1　　治験スケジュール（続き）

	D 85 (Wk 12)	D 99 (Wk 14)	Follow up (Day 99[a])	Additional Monthly Visits
Physical examination			X[b]	
Vital Signs (T, BP, pulse rate)	X	X	X[c]	
Hematology, blood chemistry, urinalysis	X	X	X[c]	
Pregnancy test[d]	X	X	X[c]	
ECG (12 lead)	X	X	X[c]	
ADA serum sample	X	X	X[c]	X
Exploratory blood sample	X	X	X[c]	
PK plasma sample	X	X		X[e]
CGRP plasma sample	X	X		
Adverse event and concomitant treatment assessments	X ---------- X			

Abbreviations: ADA = antidrug antibody, BP = blood pressure, CGRP = calcitonin gene-related peptide, D = day, ECG = electrocardiogram, PK = pharmacokinetics, T = temperature, Wk = week

[a] Carried out at Day 99, unless required earlier.

[b] At the discretion of the investigator.

[c] If the follow-up visit was carried out on a scheduled visit (eg, Day 99), only performed assessments if not already performed at the scheduled visit.

[d] Females of childbearing potential only. Pregnancy tests may also have been repeated at the discretion of the investigator.

[e] If a positive ADA was observed in a subject, testing continued every 3 months until the ADA returned to baseline.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 2＞

2.7.6.2.4.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では 21 例が組入れられ，全例にフレマネズマブ（30 mg 又は 300 mg）又はプラセボが 1 回以上投与された。6 例が 30 mg 群，6 例が 300 mg 群及び 9 例がプラセボ群に割付けられた。そのうち 18 例が治験を完了し，3 例が治験を中止した。フレマネズマブ 300 mg 群の 1 例が追跡不能，プラセボ群の 2 例は有害事象（1 例），被験者の都合（1 例）でそれぞれ治験を中止した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 11 及び Table 12 参照）。

(2)　解析したデータセット

薬物濃度解析対象集団及び薬物動態パラメータ解析対象集団は，フレマネズマブを投与された 12 例全例とした。安全性解析対象集団は治験薬を投与された 21 例全例とした（資料番号 5.3.3.1-04，Table 11 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組入れられた 21 例のうち 10 例は男性，11 例は女性であった。平均年齢は 34.0 歳（範囲：19～48 歳）であった。

フレマネズマブ 30 mg 群の平均年齢はフレマネズマブ 300 mg 群及びプラセボ群より低かったが，平均値は相互に 1 標準偏差以内であった。男女比 1：1 の目標はほぼ満たされていた（資料番号 5.3.3.1-04，Table 13 及び Table 14.1.2 参照）。

(4)　薬力学的作用

本治験実施中に血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度の測定法（15-0933）が十分に頑健でなかったと結論づけられたため，血漿中 CGRP 濃度は報告できない。

(5)　薬物動態

日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験），第 II 相試験及び第 III 相試験では，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて薬物濃度測定が実施されたが，本治験では旧生体試料分析法（15-0935）を用いて実施された。本治験終了後に旧生体試料分析法が十分に頑健ではなかったことが明らかになったため，薬物動態の結果を本項では示さない。旧生体試料分析法に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.3.1-04 参照とする。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

21 例のうちの 19 例が Day1 及び Day15 の計 2 回，フレマネズマブ（30 mg 又は 300 mg）又はプラセボを静脈内投与された。プラセボ群の 2 例はプラセボを 1 回のみ静脈内投与された（資料番号 5.3.3.1-04，Table 14.4.1 参照）。

(b)　有害事象

重症度別有害事象を表 2.7.6.2.4-2 に示した。

全体で 21 例中 18 例に 53 件の有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は，頭痛（7/21 例），歯痛及びカテーテル留置部位関連反応（各 4/21 例）であった。53 件の有害事象のうち，38 件が軽度，14 件が中等度であり，高度の有害事象はプラセボ群に発現した 1 件のみであった。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用を表 2.7.6.2.4-3 に示した。

21 例中 11 例に 22 件の副作用が発現した。発現件数は投与群間で類似していた。最も多く発現した副作用は頭痛（7/21 例）であった。22 件の副作用のうち，20 件が軽度，2 件が中等度であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

プラセボ群の 4[redacted] 歳の男性 1 例（被験者番号：[redacted]）が不安のため治験を中止した。当該有害事象は Day5（投与後 104 時間）に発現した。当該有害事象の重症度は高度であり，治験薬以外の要因（人格障害）に関連すると判断された。当該事象は Day90 に回復した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 14.3.1.1.1）。有害事象による中止例は他に認められなかった。

(f)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の異常又は変化は認められなかった。

(g)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h)　心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった。

(i)　注射部位反応

プラセボ群の 1 例（11.1%）に注射部位の紅斑/発赤が発現した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 14.3.8.1.1 参照）。当該被験者の注射部位の紅斑/発赤は，治験責任医師により軽度と判断された（資料番号 5.3.3.1-04，Table 14.3.8.1.2 参照）。紅斑は Day15（注射後 10 分）に発現し，初期は長さ 30.0 mm で，注射後 3 時間までに長さ 70.0 mm になった（資料番号 5.3.3.1-04，Table

14.3.8.1.3 参照）。

(j)　免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-PF-04427429.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-PF-04427429.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.3.1-04 参照とする。

(7)　結論

- 本治験でフレマネズマブの反復静脈内投与は良好な忍容性及び安全性を示した。死亡は報告されなかった。プラセボ群の 1 例が不安のために治験を中止したが，治験薬との関連性は否定された。

2.7.6.2.4.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.4-2　　重症度別有害事象

	Fremanezumab								Double Blind Placebo			
	30mg (N=6)				300mg (N=6)				(N=9)			
System organ class		Severity*				Severity*				Severity*		
MedDRA preferred term	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.	N	Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	13	9	4	0	19	14	5	0	21	15	5	1
眼障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	1	0	0	3	2	1	0	1	0	1	0
便秘	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	1	1	0	0	2	1	1	0	1	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0	3	3	0	0	5	4	1	0
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
カテーテル留置部位そう痒感	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	1	1	0	0	3	3	0	0
胸痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0
酩酊感	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
感染症および寄生虫症	2	1	1	0	4	1	3	0	3	1	2	0
気管支炎	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
耳感染	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
ライム病	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
扁桃炎	1	1	0	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	1	0	1	0	1	0	1	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3	1	2	0	2	2	0	0	4	4	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
頭痛	3	1	2	0	2	2	0	0	2	2	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.

Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When dictionaries other than MedDRA is used, percentages for gender specific events, use the corresponding gender count as a denominator.

MedDRA Version 15.0

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 14.3.1.2.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.4-3 重症度別副作用

System organ class / MedDRA preferred term	Fremanezumab 30mg (N=6) N	Severity* Mild	Mod.	Sev.	Fremanezumab 300mg (N=6) N	Severity* Mild	Mod.	Sev.	Double Blind Placebo (N=9) N	Severity* Mild	Mod.	Sev.
Total preferred term events	8	6	2	0	6	6	0	0	8	8	0	0
眼障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	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	1	1	0	0	3	3	0	0
疲労	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2	0	0
酩酊感	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3	1	2	0	2	2	0	0	4	4	0	0
浮動性めまい	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
頭痛	3	1	2	0	2	2	0	0	2	2	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence is taken.

Subjects are counted only once per treatment in each row. For the TESS algorithm any missing severities have been imputed as severe unless the subject experienced another occurrence of the same event in a given treatment for which severity was recorded.

In this case, the reported severity is summarized. Missing baseline severities are imputed as mild.

Includes all data collected since the first dose of study drug.

When dictionaries other than MedDRA is used, percentages for gender specific events, use the corresponding gender count as a denominator.

MedDRA Version 15.0

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 14.3.1.3.2 より作成＞

2.7.6.2.5　単回投与試験（静脈内投与 300 mg，1000 mg，1500 mg，2000 mg）（外国人：B0141008，添付資料番号 5.3.3.1-05）【参考資料】

2.7.6.2.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 健康成人女性でのフレマネズマブ単回静脈内投与時の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 健康成人女性での単回静脈内投与時のフレマネズマブの薬物動態を評価する。 • 最大耐量を算定する。 • フレマネズマブ単回静脈内投与後の ADA 反応を評価する。 探索的目的： • 健康成人女性でのフレマネズマブ単回静脈内投与後の血漿中薬力学マーカー（CGRP など）を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，第三者非盲検，プラセボ対照
対象	健康成人女性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 妊娠の可能性がない，年齢が 18～65 歳の健康な女性。健康とは，詳細な病歴，血圧及び脈拍数，12 誘導心電図検査，及び臨床検査を含むすべての身体所見で臨床的に重要な異常を有しないこと 2) BMI が 17.5～35.0 kg/m^2 で体重が 50 kg（110 lbs）～120 kg（265 lbs）の者 3) 同意文書に署名及び日付を記入する者 4) すべての来院予定，投与計画，臨床検査及び他の治験手順を遵守する意志と能力を有する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に重要な血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，肝疾患，精神疾患又は神経疾患の現症又は既往症を有する者。治験薬投与時に無症候性の季節性アレルギーを有する者は許容する。 2) 臨床的に重要な心血管系疾患又は血管虚血（心筋，神経，末梢四肢など）の現症又は既往症を有する者 3) モノクローナル抗体を含む注射蛋白に対し過敏性反応の病歴を有する者 4) ヘパリン過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症の病歴を有す

項目	内容
	る者 5) 結合組織病又は動脈瘤の病歴又は家族歴を有する者 6) 癌の既往症又は現症を有する者。切除された基底細胞癌は許容する。 7) 治験薬投与前 5 日以内に発熱性疾患に罹患した者 8) スクリーニング前 6 ヵ月以内に 7 ドリンク/週［1 ドリンクは 5 オンス（150 mL）のワイン，12 オンス（360 mL）のビール又は 1.5 オンス（45 mL）のハードリカー］を超えるアルコールを日常的に摂取していた者 9) 紙巻きタバコ 5 本/日の相当量を超えるタバコ又ニコチン含有製品を使用している者 10) 治験責任医師が臨床的に重要と判断した血液学的，血液生化学及び尿検査の異常を有する者（異常値の場合は確認のために再測定する）。特に肝酵素（ALT, AST, ALP）が再測定後に ULN の 1.5 倍以上の値を示す者，血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える値を示す者，臨床的に重要な蛋白尿（試験紙で +4）を示す者又は腎疾患を有する者 11) HIV，HBs 抗原，HBs 抗体又は HBc 抗体スクリーニング検査，又は抗 HCV 抗体検査（多抗原酵素免疫測定法による）が陽性の者。HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の場合，HBs 抗体又は抗 HBs 抗原が陽性であれば適格と判断する。 12) 治験薬投与前の尿中薬物検査又はアルコール検査が陽性の者 13) 12 誘導心電図検査で認められた 2 秒を超える洞休止，第二度又は第三度の心ブロックを含む臨床的に重要な心電図異常，又は治験責任医師が臨床的に重要であると判断した他の異常を有する者 14) スクリーニング時に仰臥位で測定した血圧（収縮期又は拡張期血圧）が高値を示し，治験責任医師が臨床的に重要であると判断した者。確認のために再測定する。 15) スクリーニング時に 12 誘導心電図検査で QTcF が 470 msec を超えた者又は QRS 間隔が 120 msec を超えた者。QTcF が 470 msec を超えた又は QRS 間隔が 120 msec を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF 又は QRS 間隔の平均値で被験者の適格性を判断する。 16) 妊娠可能な女性 17) 治験薬投与前 30 日以内（又は地域の規定でより長い方の期間）又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間に他の治験薬を使用した者 18) 治験薬投与前 7 日以内，又は当該薬物の半減期の 5 倍以内の期間

項目	内容
	内で，いずれか長い方の期間に処方薬又は非処方薬及び栄養補助食品を使用した者（下記の例外を参照） • ハーブサプリメントは治験薬投与 28 日前までに使用を中止しなければならない。 • 1 g/日のアセトアミノフェンは許容される。 • アスピリンは 325 mg/日まで許容される。 • 被験者の安全性又は治験の全般的結果に影響しないと考えられる非処方薬の限定使用は，治験依頼者の承認後にその都度許容される。 19) 治験薬投与前 56 日以内に約 1 パイント（500 mL）以上の献血（血漿献血を除く）をした者 20) 治験実施医療機関のスタッフ又は治験の運営に直接関与する治験依頼者の被雇用者 21) 日常生活の指針（資料番号 5.3.3.1-05，9.3.4 参照）を遵守する意志又は能力がない者 22) 治験参加又は治験薬投与によって被験者のリスクを増大させる，又は治験結果の解釈を妨げる他の高度で急性又は慢性の内科的又は精神的状態又は臨床検査の異常を有し，治験責任医師が治験への参加に不適当であると判断した者 23) 糖尿病網膜症，ブドウ膜炎，高度に湿潤又は乾燥した加齢黄斑変性などの眼の安全性評価に影響する可能性のある眼疾患の既往歴又は現症を有する者 24) 過去 6 ヵ月以内に，眼部感染，外傷又は眼の炎症の病歴又はレーザー手術歴を有する者 25) 弱視，緑内障，視神経又は他の網膜の疾患又は機能障害（網膜剥離，黄斑浮腫，萎縮性網膜円孔，網膜裂孔，滲出性網膜剥離，格子状網膜変性，薬剤による網膜毒性，色素性網膜炎に進行又は関連する障害）の病歴を有する者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 50 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	事前に規定したストッピングルール（資料番号 5.3.3.1-05，9.1.2 参照）に基づき，コホート 1 の用量での安全性及び薬物動態を確認し，安全性及び忍容性に問題がないと判断された場合に限り，コホート 2 への増量

項目	内容
	を決定することとした。コホート 2 以降コホート 4 までの増量も同様とした。 コホート 1 フレマネズマブ 300 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 2 フレマネズマブ 1000 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 3 フレマネズマブ 1500 mg 6 例及びプラセボ 2 例 コホート 4 フレマネズマブ 2000 mg 6 例及びプラセボ 2 例 各コホートでは，1 日目に 2 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与した。被験者間で 1 時間以上の間隔を空けて投与した。その翌日，4 例にフレマネズマブ，1 例にプラセボを 1 時間かけて投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	32 例（フレマネズマブ 300 mg，1000 mg，1500 mg，2000 mg 群：各 6 例，プラセボ群：8 例）
目標被験者数の 設定根拠	投与群あたりのサンプルサイズは, 新規生物製剤の最初のヒトへの曝露量を最小限にすることと各用量で十分な安全性及び忍容性の情報を収集することのバランスを考慮し設定した。
評価項目	薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度 血漿中フレマネズマブについての以下の薬物動態パラメータ C_{max}，t_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-t}，$t_{1/2}$，CL，V_{ss}，MRT_{∞}，$C_{max}(dn)$，$AUC_{0-\infty}(dn)$，$AUC_{0-t}(dn)$，t_{last} 薬力学的作用： 血漿中 CGRP 濃度 安全性： 有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，注射部位反応，血清中 ADA 評価，眼検査，併用薬
解析方法	薬物濃度測定データは薬物動態パラメータを算出するのに用いた。主要な薬物動態パラメータは，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，C_{max}，t_{max}，V_{ss}，CL 及び $t_{1/2}$ であり，ノンコンパートメント法を用いて算出した。 各薬物動態パラメータは投与群別に，記述統計量を算出した。
治験依頼者	Teva Global Branded Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国 2 施設

項目	内容
治験期間	2011 年 10 月 25 日～2013 年 1 月 18 日

2.7.6.2.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1　　治験スケジュール

	Day-30 to Day -1	Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 7	Day 14	Day 28	Day 42 (Wk 6)	Day 56 (Wk 8)	Day 70 (Wk 10)	Day 84 (Wk 12)	Day 168 F/Up (Wk 24)	Additional Visits
Visit Window (Days)							±1	±2	±3	±3	±3	±3	±3	±7	
Informed consent	X														
Inclusion/Exclusion criteria	X	X													
Medical history	X	X													
Physical Examination	X[a] (full)	X (brief)				X (brief)								X (full)	
Demography	X														
Vital Signs (T, BP, PR)	X	X	X[b,c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematology	X	X	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood Chemistry	X	X	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Coagulation blood test	X	X	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinalysis	X	X	X[d]		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Serum FSH	X														
Hepatitis screen (Hepatitis B, Hepatitis C) and HIV test	X														
Urine Drug Screen and breath alcohol test	X	X													
ECG (12 lead)	X														
ECG triplicates			X[b]	X	X	X	X	X	X		X		X	X	
Cardiac telemetry			X[e]												
Pulse oximetry			X[f,g]												
Complete Ophthalmology Examinations	X								X				X	X	
Injection site assessments			X[h]												
ADA serum sample		X	X[d]					X	X		X		X	X	X
PK plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGRP plasma sample			X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Randomization			X												
Retained blood sample		X	X[d]												
Investigational drug administration			X												
Adverse Event Assessment	X ----------														X
Prior and Concomitant Medication	X ----------														X
Resident in CRU		X ----------				X									

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody, BP = blood pressure, CGRP = calcitonin gene-related peptide, CRU = Clinical Research Unit, ECG = electrocardiogram, F/Up = follow up, FSH = follicle stimulating hormone, HIV = human immunodeficiency virus, PK = pharmacokinetic, PR = pulse rate, T = temperature, Wk = week.

[a] May have been performed on Day 0, at the discretion of the investigator.

[b] Pre-dose, immediately after the end of the infusion, and 3, 5, 8, 12 and 24 hours after the start of infusion.

[c] Temperature was also be recorded at 15 and 45 minutes after the start of the infusion.

[d] Collected prior to infusion if not collected on Day 0.

[e] Began at least 2 hours prior to dosing and continued at least 8 hours post start of infusion.

[f] Details are discussed in 資料番号 5.3.3.1-05, 9.5.1.1.7.

[g] Pre-dose, during the infusion at 15, 30 and 45 minutes and immediately after the end of the infusion.

[h] Pre-dose, immediately after the end of the infusion and at 3 hours after the start of the infusion. If any abnormality was noted, assessments continued at 2 hourly intervals.

＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 1 より作成＞

2.7.6.2.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

31 例がスクリーニングされ，全例が治験に組入れられた。31 例が 300 mg 群（6 例），1000 mg 群（6 例），1500 mg 群（6 例），2000 mg 群（5 例）又はプラセボ群（8 例）に無作為に割付けられた。無作為化された 31 例のうち，23 例がフレマネズマブを少なくとも 1 回投与された。全例が治験を完了した（資料番号 5.3.3.1-05，Figure 2 及び Table 5 参照）。

(2)　解析したデータセット

薬物動態解析対象集団はフレマネズマブを投与された 23 例のうち，静脈内投与の途中で投与中止となったフレマネズマブ 2000 mg 群の 1 例を除く 22 例とした。当該 1 例のデータを除外しても全体の結果及び薬物動態解析の結果の解釈に影響しないことを全体のデータ精査後に確認した。

最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団は無作為化された 31 例全例とした（資料番号 5.3.3.1-05，Table 14.1.1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組入れられた 31 例全例は健康な女性であった。年齢は 43～64 歳の間に分布した。26 例（83.87%）が白人であり，21 例（67.7%）がヒスパニックであった。BMI はフレマネズマブ 300 mg 群，1000 mg 群，1500 mg 群，2000 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ，28.75，24.69，27.86，27.22 及び 26.67 であった（資料番号 5.3.3.1-05，Table 6 及び Table 7 参照）。

(4)　薬力学的作用

本治験実施中に血漿中 CGRP［フリー体及び合計（フリー体 + 結合体）］濃度の測定法（15-0933）が十分に頑健でなかったと結論づけられたため，本治験では血漿中 CGRP の測定は実施しなかった。

(5)　薬物動態

日本人及び白人を対象とした薬物動態試験（TV48125-PK-10078 試験），第 II 相試験及び第 III 相試験では，改良後の生体試料分析法（SOP-015503）を用いて薬物濃度測定が実施されたが，本治験では旧生体試料分析法（15-0935）を用いて実施された。本治験終了後に旧生体試料分析法が十分に頑健ではなかったことが明らかになったため，薬物動態の結果を本項では示さない。旧生体試料分析法に基づく薬物動態の結果は，資料番号 5.3.3.1-05 参照とする。

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

無作為化された 31 例全例にフレマネズマブ（300～2000 mg）又はプラセボが単回静脈内投与された。2000 mg 群の 1 例は規定用量の一部，380 mg を投与した時点で投与を中止した。計画

された投与スケジュールと実際の投与スケジュールの間に不一致はなかった（資料番号 5.3.3.1-05，Table 10 及び Listing 16.2.5 参照）。

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2.5-2 に示した。

フレマネズマブ 300 mg 群で 4 例（66.7%），1000 mg 群で 3 例（50.0%），1500 mg 群で 3 例（50.0%），2000 mg 群で 4 例（80.0%）及びプラセボ群で 5 例（62.5%）に 1 件以上の有害事象が発現した。フレマネズマブ群で最も多く認められた有害事象は上気道感染，背部痛であり，両事象ともにフレマネズマブ群 23 例中 4 例（17.4%）に発現した。フレマネズマブ群で多く認められた他の有害事象は咳嗽，疲労，頭痛であり，各 2 例（8.7%）に発現した。フレマネズマブ 1500 mg 群の 1 例に高度の閉塞隅角緑内障が発現した。治験薬との関連性は否定され，治験薬投与に関する措置は行われなかった（資料番号 5.3.3.1-05，15 参照）。他の有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.3.1-05：Table 14.3.1.8 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.2.5-3 に示した。

副作用（治験薬との関連性が「possibly related」と判断された事象）は，フレマネズマブ 300 mg 群の 1 例（16.7%，眼出血）及び 2000 mg 群の 1 例（20.0%，注入に伴う反応及び発声障害）に発現した。いずれの事象も非重篤であった。眼出血及び発声障害は軽度，注入に伴う反応は中等度であった。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

2000 mg 群の 1 例は，380 mg のフレマネズマブを投与された時点で有害事象のため治験薬の投与を中止した。当該被験者（被験者番号：[redacted]）は Day 1 にフレマネズマブ 2000 mg の投与を開始した。11 分後，注入に伴う反応を発現した。当該有害事象は中等度と判断され，380 mg 投与後に投与中止に至った。当該有害事象は治験薬投与に関連すると判断された。同日にジフェンヒドラミン（50 mg）及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射液（125 mg）で治療され，同日中に回復した。同日，被験者は治験薬と関連すると判断された嗄声が発現し，翌日に回復した（資料番号 5.3.3.1-05，15 参照）。

(f)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変化及び異常は認められなかった。

(g) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化及び所見は認められなかった。

(i) 注射部位反応

2000 mg 群の 1 例に注入に伴う反応が発現した。当該被験者はフレマネズマブを 380 mg まで投与した時点で投与を中止し，ジフェンヒドラミン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注射液で治療した（資料番号 5.3.3.1-05，15 参照）。当該被験者は回復し治験を完了した。

(j) 免疫原性

本治験の ADA 検体は，現行の水準から考えると十分にバリデートされていない ADA 分析法（M08.anti-PF-04427429.huse.1）で分析されたため，ADA の結果を本項では示さない。M08.anti-PF-04427429.huse.1 に基づく ADA の結果は，資料番号 5.3.3.1-05 参照とする。

(7) 結論

- 本治験は女性にフレマネズマブ 2000 mg までの高用量を投与したときの安全性及び忍容性を評価する最初の試験であった。全般的な結果は現段階では男性での試験結果と同様であった。
- 健康成人女性にフレマネズマブを 1 時間かけて単回静脈内投与した場合，フレマネズマブは良好な忍容性を示すことが本治験の結果から示唆された。大部分の有害事象は一過性であり無処置で回復した。治験薬に関連する死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 本治験では，健康成人女性へのフレマネズマブ（300～2000 mg）の単回静脈内投与が良好な忍容性及び安全性を示したことから，最大耐量を確認することはできなかった。1 例が減量に至った注入に伴う反応の有害事象を発現し，有害事象のために投与を中止したが，治験を継続しすべての検査を完了した。当該有害事象は中等度と判断された。臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査で，フレマネズマブに関連した臨床的に重要な変動パターンは認められなかった。

2.7.6.2.5.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.5-2　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab				Placebo
System organ class MedDRA preferred term	300 mg IV (N=6) n (%)	1000 mg IV (N=6) n (%)	1500 mg IV (N=6) n (%)	2000 mg IV (N=5) n (%)	(N=8) n (%)
ANY EVENT	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (80.0)	5 (62.5)
眼障害	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (12.5)
閉塞隅角緑内障	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
眼出血	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
眼運動障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
胃腸障害	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	2 (40.0)	2 (25.0)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	1 (12.5)
口唇炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (25.0)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
歯不快感	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	1 (12.5)
口内炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	1 (12.5)
悪寒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
疲労	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
血管穿刺部位疼痛	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血管穿刺部位血腫	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (37.5)
細菌性気管支炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
麦粒腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
外陰部腟カンジダ症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	2 (40.0)	0 (0)
動物咬傷	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
挫傷	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
注入に伴う反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
代謝および栄養障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
高血糖	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (25.0)
背部痛	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0 (0)	2 (25.0)
筋骨格系胸痛	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	1 (12.5)
頭痛	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	1 (12.5)
失神寸前の状態	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎および尿路障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (12.5)
喘息	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
発声障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	2 (40.0)	0 (0)
ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
乾皮症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)

Subjects may have reported more than 1 adverse event.

Note: Specific adverse events of note were an acute infusion reaction (資料番号 5.3.3.1-05,　12.3.1.3 参照)

Note: Subjects were only counted once in each System Organ Class, and once for each preferred term.
Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 12 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.5-3　副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab				Placebo
	300 mg IV (N=6)	1000 mg IV (N=6)	1500 mg IV (N=6)	2000 mg IV (N=5)	(N=8)
System organ class MedDRA preferred term	Related n (%)	Related n (%)	Related n (%)	Related n (%)	Related n (%)
ANY EVENT	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
眼障害					
眼出血	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症					
注入に伴う反応	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
発声障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)

Subjects may have reported more than 1 adverse event.

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

MedDRA Version 17.0

＜資料番号 5.3.3.1-05：Table 13 より作成＞

2.7.6.2.6　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（皮下投与 225 mg，675 mg，900 mg）（日本人及び外国人：TV48125-PK-10078 試験，添付資料番号 5.3.3.3-01【評価資料】

2.7.6.2.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： 健康な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評価する。 副次目的： 健康な日本人及び白人でのフレマネズマブの安全性，忍容性及び免疫原性を評価する。 探索的目的： フレマネズマブ作用機序評価のためのバイオマーカーを評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
対象	健康成人
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 英語及び/又は日本語を読む，話す及び書くことができる者 2) 本治験の内容を理解し，規定（食事，運動，タバコ及びアルコールの制限など）を遵守する意思があり，治験参加の同意文書に署名する者 3) 治験薬投与時の年齢が 18～55 歳の男女 4) スクリーニング時の BMI が 17.5～28.0 kg/m^2 の者 5) スクリーニング時及び入院時に病歴，心電図検査，身体所見，バイタルサイン及び臨床検査の結果から健康状態が良好であると判断された者 6) 以下の基準で妊娠の可能性がない者 • 子宮全摘出術，両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術を受けたことが確認された不妊である女性又は閉経が確認された（最後の月経から 1 年以上経過し，卵胞刺激ホルモン値が 35 U/L 超）女性 • 精管切除術を受けたことが確認された不妊である男性 又は，生殖可能な場合，以下の条件のいずれかに合致する者 • 治験期間中及び治験薬最終投与後 7.5 ヵ月間，パートナーとともに効果の高い避妊法 2 種類を同時に実施する（資料番号 5.3.3.3-01，Section 9.4.7 参照）。 • 治験期間中の禁欲を維持する。治験期間の禁欲宣言及び膣外射

項目	内容
	精は避妊法として許容されない。 • 妊娠の可能性を排除できる性的嗜好を有する。 7) 女性の場合，スクリーニング時及び入院時に血清 β-HCG が陰性の者（治験薬投与前に尿試験紙で確認） 8) 無作為化及び治験薬投与前 28 日以内にスクリーニングを完了している者 日本人に対する追加の選択基準 9) 帰化した日本人ではなく，日本国のパスポートを保持している者 10) 両親と 4 人の祖父母がすべて帰化した日本人ではないことが確認された者 11) 日本以外での生活が 10 年を超えないことが確認された者 白人に対する追加の選択基準 12) 両親と 4 人の祖父母がすべて白人であることが確認された者。白人は白色人種及びヒスパニック系民族を含む。
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 妊娠又は授乳している女性 2) モノクローナル抗体を含む注射蛋白，又は製剤中の他の成分に既知のアレルギー又は過敏症を有する者。さらに，急性又は慢性の処置を必要とするアレルギーの既往がある者（季節性のアレルギー性鼻炎を除く） 3) 治験薬投与 7 日前から最終評価時まで，激しい運動（負荷が大きい又は慣れない重量挙げ，ランニング又はサイクリングなど）を控える意志がない者 4) スクリーニング前の規定の時期又はスクリーニングから投与日までの間に以下のいずれかの状況に該当する者 • 過去 2 ヵ月間に重度の外傷又は外科手術を受けた。 • 2 週間（14 日間）以内に臨床的に重要な急性感染症に罹患した。 • 過去 5 年以内に悪性腫瘍と診断された。 5) 薬剤の吸収，分布，代謝又は排泄が妨げられる可能性のある状態にあると治験責任医師が判断した者 6) 以下のいずれかの臨床的に重要な現症又は既往症を有する者 心血管系疾患，呼吸器系疾患，肝疾患，腎疾患，消化器疾患，内分泌疾患，神経疾患，免疫疾患，血液疾患又は精神疾患，又は治験結果に影響を及ぼす又は治験への参加により被験者にさらなるリスクをもたらすと治験責任医師が判断した病歴 7) スクリーニング時又は入院時に，ALT 又は AST が ULN の 3 倍を

項目	内容
	超える値又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える値を示す肝機能障害を有する者。再測定は許容されない。 8) スクリーニング時又は入院時に, 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える値を示す腎機能障害が疑われる者。再測定は許容されない。 9) スクリーニング時又は入院時に，臨床的に重要な心電図異常を有すると治験責任医師が判断した者（5 分間以上安静を保った後に仰臥位で測定） 10) スクリーニング時又は入院時に, 収縮期血圧が 90～140 mm Hg 又は拡張期血圧が 45～90 mm Hg の範囲を外れた者（5 分間以上安静を保った後に仰臥位で測定） いずれかの血圧が基準範囲外の場合，仰臥位で 2 回まで再測定が可能。2 回の再測定のうち 1 回でも基準範囲外の場合，当該被験者は除外する。 11) スクリーニング時又は入院時に，脈拍数が 40 bpm 未満又は 100 bpm を超える者（5 分間以上安静を保った後に仰臥位で測定）。 いずれかの脈拍数が基準範囲外の場合，仰臥位で 2 回まで再測定可能。2 回の再測定のうち 1 回でも基準範囲外の場合，当該被験者は除外する。 12) スクリーニング時に, HBs 抗原, 抗 HCV 抗体又は抗 HIV タイプ 1 又はタイプ 2 抗体（ELISA による）検査が陽性又は過去に陽性であった者 13) 以下のいずれかの薬物又は食品を使用又は摂取した者 • 治験薬投与前2週間以内又は当該薬物の半減期の 5倍の期間で，いずれか長い方の期間での処方薬（ホルモン避妊薬以外），生物製剤（アダリムマブ，エタネルセプト及びインフリキシマブのような TNF-α 阻害剤など），ワクチン（インフルエンザ用以外）又は OTC 薬（アセトアミノフェン 3 g/日以下又はイブプロフェン 800 mg/日以下は投与 5 日前までは許容） • 治験薬投与前 2 週間以内でのビタミン剤（ビタミン飲料を含む），ハーブ療法又は栄養補助食品 • 治験薬投与前 3 ヵ月間での過量な（コーヒー6 杯/日超に相当）コーヒー，茶，コーラ又は他のカフェイン含有飲料 14) 治験薬投与前 30 日以内（生物製剤の場合は 90 日以内）又は当該薬物の半減期の 5 倍の期間（既知の場合）に他の治験薬又は市販薬を臨床試験で使用した者，又は他の治験に参加している者

項目	内容
	15) CGRP 経路を標的にしたモノクローナル抗体（AMG 334, ALD304, LY2951742 又はフレマネズマブ）の投与歴を有する者 16) 治験薬投与前 6 ヵ月以内にアルコール乱用歴（21 単位/週を超える摂取と定義）又は薬物乱用歴を有する者。又は治験責任医師が重要と判断する薬物乱用歴を有する者 アルコール 1 単位はビール 240 mL，ワイン 1 杯（グラス）又は蒸留酒 1 杯（シングル）と定義。被験者は治験期間中，各採血前 48 時間は飲酒を控えることとした。 17) 現在又は過去 3 ヵ月間の喫煙者，治験期間中に喫煙を始める予定の者，タバコ又はニコチン含有製品（嗅ぎタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガム，電子タバコ又は吸入器など）を使用している者, 又はスクリーニング時又は入院時にコチニン検査が陽性の者。コチニン値が 300 ng/mL を超える者 18) スクリーニング時又は入院時にアルコール又は薬物（アンフェタミン類，バルビツール酸類，ベンゾジアゼピン類，カンナビノイド類，コカイン代謝物，アヘン類又はフェンサイクリジンなど）乱用検査が陽性の者 19) 入院前 3 ヵ月以内に，400 mL 以上の失血（献血など）をした者又は血液，血漿又は血小板輸血を受けた者，又は治験期間中又は治験終了後 3 ヵ月以内に献血を予定している者 20) 投与部位に刺青を有する者 21) 以下の理由で治験に参加できない，又は治験を完了できないと治験責任医師が判断した者 • 精神的又は法律的に不適格である，又は理由にかかわらず同意を行うことができない。 • 行政又は法的決定により拘禁下，保護観察下にある者，又は施設に入所している。 • 緊急時に連絡がとれない。 • 治験実施計画書に非協力的又は不遵守の恐れがある者，又は他の理由で不適切 • 治験参加が適当でないその他の状態であると治験責任医師が判断した。

項目	内容
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	コホート 1（日本人，単回投与用量漸増） 用量 1 の投与後 5 日間で安全性及び忍容性が確認された場合, 用量 2 を該当する被験者に投与する。用量 2 から用量 3 への増量も同様の手順とする。 • 用量 1：フレマネズマブ 225 mg 4 例及びプラセボ 2 例 • 用量 2：フレマネズマブ 675 mg 4 例及びプラセボ 1 例 • 用量 3：フレマネズマブ 900 mg 4 例及びプラセボ 1 例 コホート 2（白人，単回投与） フレマネズマブ 225 mg 4 例，675 mg 4 例，900 mg 4 例，及びプラセボ 4 例 コホート 3（日本人，単回投与） フレマネズマブ 225 mg 4 例，675 mg 4 例，900 mg 4 例，及びプラセボ 4 例 コホート 4（白人，単回投与） フレマネズマブ 225 mg 4 例，675 mg 4 例，900 mg 4 例，及びプラセボ 4 例 フレマネズマブ及びプラセボはプレフィルドシリンジを用いて投与した。 フレマネズマブ又はプラセボを合計 4 回（4 ヵ所）皮下投与した。すべての被験者は空腹時に投与された（投与前日の深夜から投与約 1 時間後まで食事及び水以外の飲料を摂取しない）。
投与期間	単回投与
目標被験者数	日本人 32 例（コホート 1 及び 3 で各 16 例），白人 32 例（コホート 2 及び 4 で各 16 例）
目標被験者数の 設定根拠	本治験は仮説を検証しない薬物動態及び安全性試験である。サンプルサイズ最大約 64 例（8 例/用量/集団）は本治験の目的を達成するのに適切な例数と考えられた。
評価項目	薬物動態： フレマネズマブについて，適切にノンコンパートメント法を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。

項目	内容
	C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{0-28d}，AUC_{0-84d}，AUC_{0-inf}，$\%AUC_{extra}$，λ_z，$t_{1/2}$，CL/F, V_z/F 及び用量補正した C_{max}, AUC_{0-t}, AUC_{0-28d}, AUC_{0-84d}, AUC_{0-inf} 安全性： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，身体所見，免疫原性，併用薬，尿 β-HCG（妊娠可能な女性のみ），局所注射部位反応（紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛） 全般的忍容性： 治験を完了（投与後 225 日目の検査）しなかった被験者数（%）を各投与群で人種別及び全体で算出した。有害事象のため治験を完了できなかった被験者数（%）を各投与群で人種別及び全体で算出した。 免疫原性： 血清中 ADA 評価
解析方法	薬物動態： 血漿中濃度から得られた薬物動態パラメータは，投与群及び人種別に，評価できるデータの例数，平均値，標準偏差，平均値の標準誤差，最小値，中央値，最大値，変動係数及び幾何平均値（AUC 及び C_{max}）を算出した。 各人種内で C_{max}，AUC_{0-t}，AUC_{0-28d}，AUC_{0-84d} 及び AUC_{0-inf} の用量比例性を探索的に評価した。人種間で比較する正式な仮説検定は実施しなかった。
治験依頼者	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国 1 施設
治験期間	2016 年 2 月 24 日～2016 年 12 月 19 日

2.7.6.2.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1　　治験スケジュール

Procedures and assessments	Pretreatment period	Inpatient days[a]								Outpatient visits					Final assessment/early termination
	Screening	Check-in	Week 1							Week 2		Week 3	Weeks 5, 7	Week 9, 13, 17, 21, 25, 29	Week 33
	Visit 1	Visit 2								Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6, Visit 7	Visits 8 to 13	Visit 14
Days	Day –28 to –2	Day –1	Day 1			Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 8±1	Day 12±1	Day 15±1	Days (±2): 29, 43	Day (±2): 57, 85, 113, 141, 169, 197(±3)	Day 225±3
Hours			BL	0	Postdose	24, 36	48, 60	72, 84	96, 108	120	168	264	336	672, 1008	1344, 2016, 2688, 3360, 4032, 4704	5376
Inpatient stay		X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Informed consent	X															
Inclusion/exclusion criteria	X	X														
Medical history	X	X														
Vital signs[b]	X	X	X		X[c]	X[d]	X[e]	X[f]	X[g]	X	X	X	X	X[h]	X	X
Physical examination[i]	X															X
Abbreviated physical examination		X								X				X[h]	X	
Urine drug screen including cotinine	X	X														
Test for alcohol	X	X														
Infectious serologies[j]	X															
12-lead ECG[k]	X	X	X		X[l]	X[d]	X[e]	X[f]	X[g]	X	X	X	X	X[h]	X	X
Clinical laboratory tests[m]	X	X				X[d]				X	X	X	X	X[h]	X	X
Urinalysis	X	X														X
Study drug administration				X												
β-hCG[n]	X	X													Weeks 9 and 21	

表 2.7.6.2.6-1　　治験スケジュール（続き）

Procedures and assessments	Pretreatment period	Inpatient days[a]								Outpatient visits					Final assessment/early termination
	Screening	Check-in	Week 1							Week 2		Week 3	Weeks 5, 7	Week 9, 13, 17, 21, 25, 29	Week 33
	Visit 1	Visit 2								Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6, Visit 7	Visits 8 to 13	Visit 14
Days	Day –28 to –2	Day –1	Day 1			Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 8±1	Day 12±1	Day 15±1	Days (±2): 29, 43	Day (±2): 57, 85, 113, 141, 169, 197(±3)	Day 225±3
Hours			BL	0	Postdose	24, 36	48, 60	72, 84	96, 108	120	168	264	336	672, 1008	1344, 2016, 2688, 3360, 4032, 4704	5376
Local tolerability[o]					X	X									
Pain assessment[p]					X	X									
PK sampling for plasma fremanezumab			X		X[q]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immunogenicity assessment[r]		X										X	Week 5	Week 17	X
PD biomarker sampling		X	X		X[q]	X		X			X		X	X	Week 9	X
Pharmacogenetics						X[s]									
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

β-hCG = beta-human chorionic gonadotropin; ADA = anti-drug antibody; BL = baseline; ECG=electrocardiogram; FSH = follicle-stimulating hormone; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HCV = hepatitis C virus; HIV = human immunodeficiency virus; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

[a] Subjects remained in the investigational center through 120 hours after study drug administration and after PK samples and tests had been collected.

[b] Vital signs measurements included blood pressure, pulse, and body temperature. Subjects had to remain in a supine position for at least 5 minutes prior to measuring blood pressure and pulse. At screening, vital signs were measured before scheduled blood draws.

[c] Vital signs measurements were collected 4, 8, and 12 hours after study drug administration on Day 1.

[d] Vital signs, ECG, and clinical laboratory measurements were collected 24 hours postdose.

[e] Vital signs and ECG measurements were collected 48 hours postdose.

[f] Vital signs and ECG measurements were collected 72 hours postdose.

[g] Vital signs and ECG measurements were collected 96 hours postdose.

[h] Vital signs, ECG, abbreviated physical examination, and clinical laboratory were collected 672 hours (Day 29) postdose.

[i] The screening examination also included the only measurement of height and weight.

[j] Serology included HBsAg, HCV antibodies, and HIV type 1 and 2 antibodies.

[k] Subjects had to remain supine for at least 5 minutes before each ECG was performed. At screening, the ECG was performed before scheduled blood draws. Triplicate 12-lead ECG readings were taken during the confinement period at baseline through Day 6. All other 12-lead ECGs were single readings.

[l] A 12-lead ECG was performed 4, 8, and 12 hours following study drug administration on Day 1.

[m] Clinical laboratory tests included serum chemistry, coagulation, and hematology, and at screening, FSH (for postmenopausal women).

[n] Female subjects had to have a negative serum β-hCG test at screening and check-in (confirmed by urine dipstick at baseline); a urine pregnancy test (female subjects of childbearing potential) was conducted in Weeks 9, 21, and 33.

[o] Local tolerability was collected 20 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 24 hours after study drug administration on Day 1. In the case that symptoms did not resolve within that period, assessments proceeded through resolution on a daily basis, as long as the subject remained at the study center, and thereafter at each outpatient visit.

[p] Pain was assessed at 20 minutes, and 1, 2, 4, 8, and 24 hours after study drug administration on Day 1. In the case that pain did not resolve within that period, assessments proceeded through resolution on a daily basis, as long as the subject remained at the study center, and thereafter at each outpatient visit.

[q] Blood samples for fremanezumab PK analysis were collected following the start of study drug administration at the following time points: 4, 8, and 12 hours after study drug administration on Day 1. The PD biomarker collections followed PK sampling times, except that on Day 1 a sample occurred only at 8 hours.

[r] Blood for ADA assessment was also to be collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction (eg, anaphylaxis).

[s] A blood sample for pharmacogenetic analysis was collected on Day 2, or at any other required visit during the study.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 1＞

2.7.6.2.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験では 123 例がスクリーニングされ，64 例が組入れられた。無作為化された 64 例（100%）（日本人 32 例及び白人 32 例）全例に治験薬が 1 回投与された。そのうち，48 例（75%）（日本人 24 例及び白人 24 例）にフレマネズマブが投与された。62 例（97%）（日本人 30 例及び白人 32 例）は治験を完了し，2 例（3%）（いずれも日本人）は家族の緊急事態のため治験を中止した（資料番号 5.3.3.3-01，Summary 15.1.1 及び Listing 16.2.1.1 参照）。

(2)　解析したデータセット

無作為に割付けされた 64 例を無作為化割付された集団とした。64 例（日本人 32 例及び白人 32 例）全例にフレマネズマブ又はプラセボが 1 回投与され，安全性解析対象集団とされた（資料番号 5.3.3.3-01，Summary 15.1.1 参照）。安全性解析対象集団のうち 1 つ以上のフレマネズマブの薬物動態パラメータを算出できる十分なデータを有する被験者を薬物動態解析対象集団とした。48 例（日本人 24 例及び白人 24 例）が薬物動態解析対象集団とされた。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

投与群及び人種別の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.6-2 に示した。

人種間の人口統計学的特性は同様であり，フレマネズマブ群とプラセボ群の人口統計学的特性も同様であった。

日本人では男性 41%，女性 59%であり，平均年齢は 37.0 歳（範囲：23～55 歳），平均体重は 61.90 kg（範囲：43.7～87.8 kg）であった。

白人では男性 41%，女性 59%であり，平均年齢は 36.0 歳（範囲：21～55 歳），平均体重は 68.12 kg（範囲：50.7～91.2 kg）であった。

表 2.7.6.2.6-2　　投与群及び人種別の人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化割付された集団）

	Japanese subjects					Caucasian subjects					
	Fremanezumab			Placebo	Overall	Fremanezumab			Placebo	Overall	Overall
Category Statistic	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)	(N=8)	(N=32)	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)	(N=8)	(N=32)	(N=64)
Sex, n (%)											
Men	3 (38)	4 (50)	2 (25)	4 (50)	13 (41)	3 (38)	4 (50)	4 (50)	2 (25)	13 (41)	26 (41)
Women	5 (63)	4 (50)	6 (75)	4 (50)	19 (59)	5 (63)	4 (50)	4 (50)	6 (75)	19 (59)	38 (59)
Race, n (%)											
White	0	0	0	0	0	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)	32 (50)
Asian	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)	0	0	0	0	0	32 (50)
Ethnicity, n (%)											
Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	2 (25)	2 (25)	1 (13)	1 (13)	6 (19)	6 (9)
Not Hispanic or Latino	8 (100)	8 (100)	8 (100)	8 (100)	32 (100)	6 (75)	6 (75)	7 (88)	7 (88)	26 (81)	58 (91)
Age, years											
Mean	35.5	30.1	36.9	45.4	37.0	39.5	35.6	35.3	33.8	36.0	36.5
SD	8.75	4.73	7.81	7.01	8.84	12.33	12.47	9.72	6.56	10.25	9.51
Median	34.5	30.5	34.5	47.0	35.5	40.5	33.5	37.5	33.5	35.0	35.0
Min, max	26, 51	23, 37	28, 49	32, 55	23, 55	21, 54	22, 55	23, 49	26, 47	21, 55	21, 55
Weight, kg											
Mean	64.54	61.64	58.41	63.01	61.90	68.80	69.08	70.56	64.03	68.12	65.01
SD	10.276	8.782	7.310	15.580	10.649	14.421	9.490	10.870	8.136	10.731	11.058
Median	61.00	59.10	58.75	61.15	59.85	65.50	68.05	70.50	63.25	66.30	63.40
Min, max	56.0, 87.8	53.5, 82.6	49.6, 66.3	43.7, 82.0	43.7, 87.8	52.0, 91.2	59.1, 89.3	51.2, 87.6	50.7, 76.0	50.7, 91.2	43.7, 91.2
Height, cm											
Mean	167.9	164.3	161.0	164.4	164.4	171.3	168.5	174.0	166.9	170.2	167.3
SD	7.59	6.78	4.57	12.05	8.18	14.93	11.14	12.02	11.57	12.20	10.71
Median	167.0	166.0	160.5	165.5	164.0	170.5	170.0	174.5	165.5	171.0	167.0
Min, max	159, 180	156, 174	153, 167	150, 180	150, 180	153, 197	151, 187	154, 189	148, 184	148, 197	148, 197
BMI, kg/m^2											
Mean	22.80	22.85	22.50	22.96	22.78	23.24	24.33	23.20	22.98	23.43	23.11
SD	1.937	2.765	2.496	2.848	2.417	1.663	2.067	1.476	1.936	1.792	2.136
Median	22.20	23.15	22.80	24.10	22.35	23.35	24.45	23.65	23.10	23.65	23.40
Min, max	20.9, 27.1	18.7, 27.3	19.1, 25.6	18.9, 25.7	18.7, 27.3	20.6, 25.2	20.4, 27.4	20.7, 25.1	19.7, 25.6	19.7, 27.4	18.7, 27.4

BMI = body mass index; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects with evaluable, data; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 8＞

(4) 薬物動態

(a) 血漿中フレマネズマブ濃度推移

投与群別の全血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.6.2.6-1 に，投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）を図 2.7.6.2.6-2 に示した。

血漿中フレマネズマブ濃度の平均値は用量の増加とともに上昇し，すべての用量で投与後 5～7 日の間で最高値に達し，その後徐々に低下した。t_{max} は用量又は人種の影響をほとんど受けなかった。

血漿中フレマネズマブ濃度推移はすべての用量で日本人と白人で重なっていた。

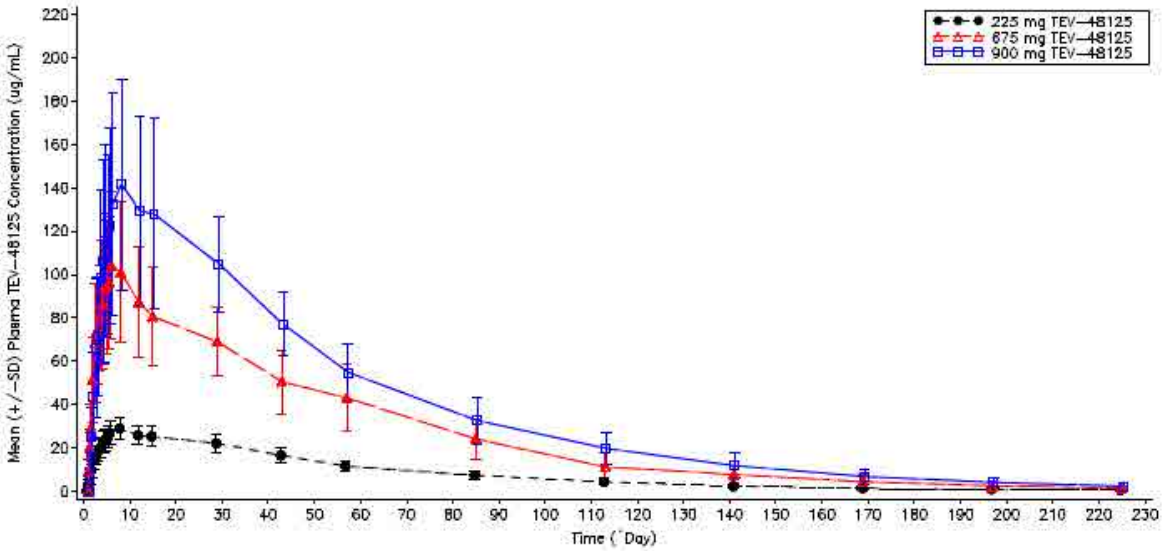
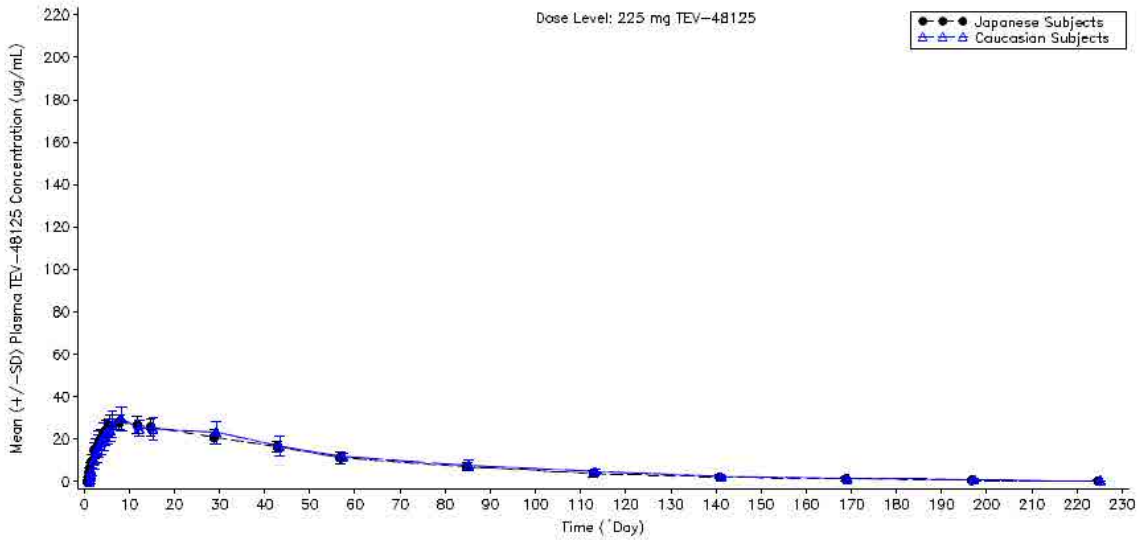
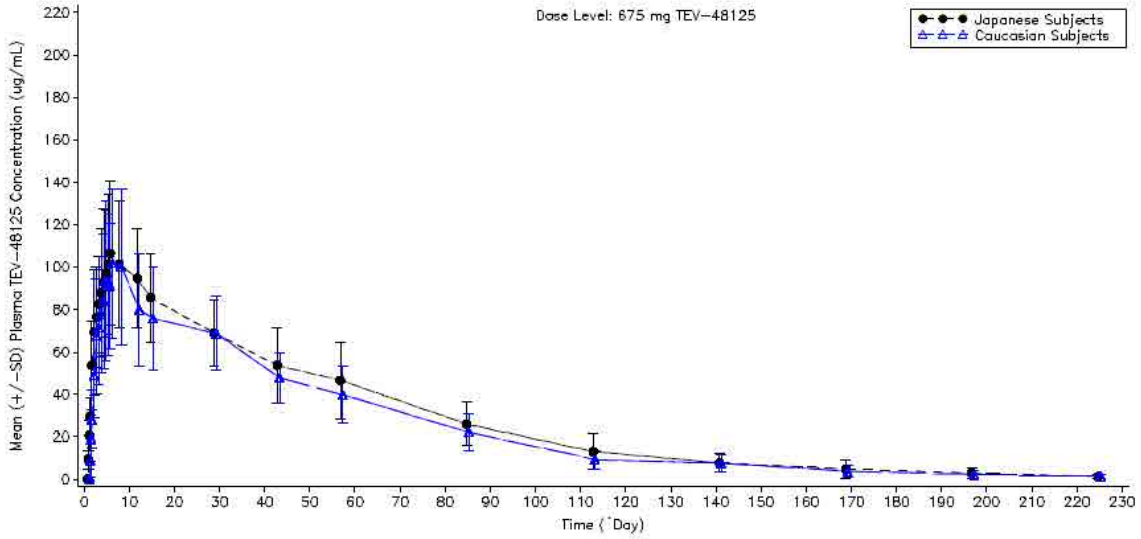


図 2.7.6.2.6-1　投与群別の全血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）（薬物動態解析対象集団）

SD = standard deviation; TEV-48125 = Fremanezumab
Mean profiles are presented by dose level with Japanese and Caucasian subjects combined (16 subjects per dose level, with 8 subjects of each race/ethnicity).
Lower limit of quantification: 0.25 µg/mL.
^Day relative to the first dose of study drug.
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 2 より抜粋＞





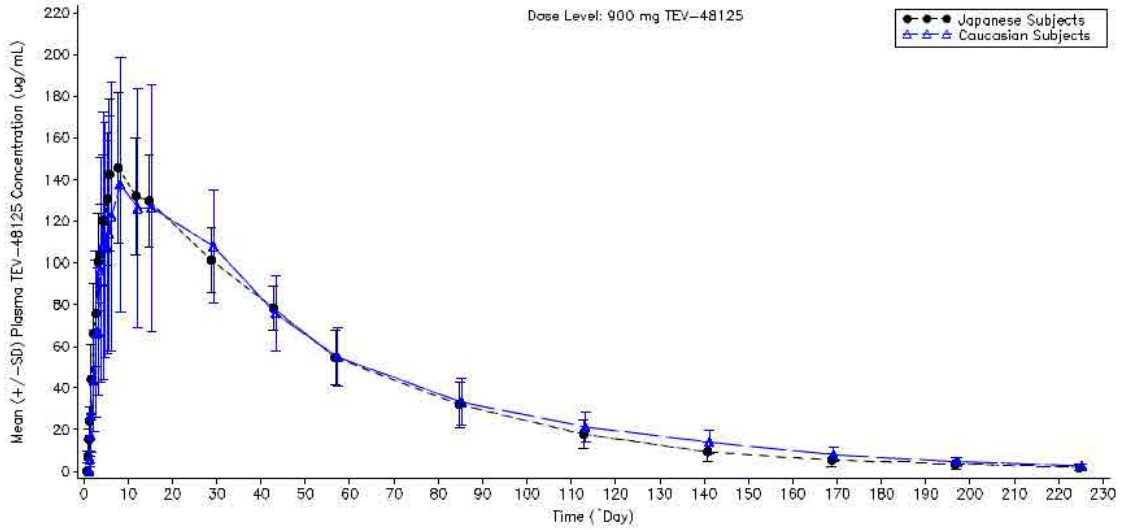


図 2.7.6.2.6-2　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブ濃度の平均値（± 標準偏差）の推移（線形軸）（薬物動態解析対象集団）

SD = standard deviation.　Lower limit of quantification: 0.25 µg/mL.　^Day relative to the first dose of study drug.
TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 3＞

(b)　フレマネズマブの薬物動態パラメータ

投与群別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.6-3 に，投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.6-4 に，人種別の用量に対する C_{max}（上），$AUC_{0\text{-}t}$（中）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（下）の箱ひげ図を図 2.7.6.2.6-3 に示した。

両人種を併せて用量別に示した場合，t_{max} の中央値はすべての用量で類似しており，5～7 日の間に分布した。C_{max} 及び AUC は用量の増加とともに増加した。$t_{1/2}$ の平均値はすべての用量で類似しており，32.23～36.15 日の間に分布した。CL/F（範囲：0.07770～0.08952 mL/min，以下同様）及び V_z/F（5.711～6.430 L）の平均値もまたすべての用量で類似していた。

人種別に示した場合，これらの薬物動態パラメータは両人種を併せた場合と同様であった。日本人と白人の t_{max} の中央値は 225 mg 群（7 日）及び 675 mg 群（5 日）で類似しており，900 mg 群（それぞれ 11 日及び 7 日）では同程度であった。各用量で，C_{max} 及び AUC は日本人と白人で類似していた。C_{max} 及び AUC はいずれも用量の増加とともに増加した。$t_{1/2}$ の平均値は 31.36～38.58 日の間に分布し，すべての用量及び人種間で同様であった［225 mg 群でそれぞれ 33.57 及び 36.35 日（日本人及び白人，以下同順），675 mg 群でそれぞれ 31.36 及び 33.10 日，900 mg 群でそれぞれ 33.37 及び 38.58 日］。CL/F 及び V_z/F もすべての用量及び人種間で類似していた。

表 2.7.6.2.6-3　　投与群別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約
（薬物動態解析対象集団）

		Fremanezumab		
Parameter (unit)	Statistic	225 mg (N=16)	675 mg (N=16)	900 mg (N=16)
t_{max} (day)	n	16	16	16
	Median	7.009	5.001	7.038
	Min, max	4.50, 27.90	3.50, 28.93	4.50, 28.03
C_{max} (μg/mL)	n	16	16	16
	Geometric mean	29.73	104.81	141.13
	SD	4.121	31.484	47.320
	%CV	13.7	28.8	32.0
$AUC_{0\text{-}28d}$ (h*μg/mL)	n	16	16	15
	Geometric mean	15683.8	51972.7	74701.5
	SD	2263.73	14222.23	24320.81
	%CV	14.3	26.5	31.2
$AUC_{0\text{-}84d}$ (h*μg/mL)	n	15	16	15
	Geometric mean	33065.5	108196.3	155707.2
	SD	4925.90	30662.32	39219.31
	%CV	14.7	27.4	24.6
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*μg/mL)	n	15	16	15
	Geometric mean	41382.2	131270.2	194567.1
	SD	7301.15	43074.14	51757.71
	%CV	17.4	31.4	25.9
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*μg/mL)	n	16	16	15
	Geometric mean	42505.3	132818.6	197564.5
	SD	7556.63	44063.65	52830.57
	%CV	17.5	31.7	26.0
$t_{½}$ (day)	n	16	16	15
	Mean	34.96	32.23	36.15
	SD	4.031	6.938	6.195
	%CV	11.5	21.5	17.1
CL/F (mL/min)	n	16	16	15
	Mean	0.08952	0.08851	0.07770
	SD	0.015943	0.026643	0.016136
	%CV	17.8	30.1	20.8
V_z/F (L)	n	16	16	15
	Mean	6.430	5.711	5.791
	SD	0.8984	1.5726	1.4817
	%CV	14.0	27.5	25.6

CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects with evaluable data; SD = standard deviation.

Japanese Subjects [redacted] (225 mg fremanezumab) and [redacted] (900 mg fremanezumab) were excluded from the summary of $AUC_{0\text{-}t}$ due to early termination.

t_{max}, $t_{1/2}$, and λ_z were programmatically converted from hours to days.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 9＞

表 2.7.6.2.6-4　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

		Japanese subjects			Caucasian subjects		
		Fremanezumab			Fremanezumab		
Parameter (unit)	Statistic	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)
t_{max} (day)	n	8	8	8	8	8	8
	Median	6.975	5.000	10.514	7.034	5.001	7.018
	Min, max	4.50, 7.09	3.50, 10.99	4.50, 28.01	4.99, 27.90	3.50, 28.93	5.00, 28.03
C_{max} (μg/mL)	n	8	8	8	8	8	8
	Geometric mean	28.32	106.77	150.68	31.20	102.88	132.18
	SD	3.947	32.502	33.946	4.016	32.625	59.636
	%CV	13.8	29.4	22.0	12.8	30.2	42.1
$AUC_{0\text{-}28d}$ (h*μg/mL)	n	8	8	7	8	8	8
	Geometric mean	15820.9	54583.9	77865.0	15548.0	49486.4	72039.1
	SD	2499.59	14088.58	13503.64	2163.25	14989.37	32012.48
	%CV	15.6	25.2	17.1	13.8	29.0	41.6
$AUC_{0\text{-}84d}$ (h*μg/mL)	n	7	8	7	8	8	8
	Geometric mean	32391.6	113306.4	158701.7	33666.7	103316.8	153133.3
	SD	5065.37	32134.35	23631.97	5067.67	30455.99	50964.14
	%CV	15.5	27.5	14.8	14.9	28.5	32.0
$AUC_{0\text{-}t}$ (h*μg/mL)	n	7	8	7	8	8	8
	Geometric mean	39949.1	137414.9	192932.4	42678.3	125400.3	196008.8
	SD	7593.44	48373.50	38422.46	7313.17	39099.82	63733.74
	%CV	18.7	33.6	19.6	16.9	30.0	31.3
$AUC_{0\text{-}inf}$ (h*μg/mL)	n	8	8	7	8	8	8
	Geometric mean	41680.3	138849.6	195171.4	43346.7	127049.6	199682.6
	SD	8095.55	49553.33	40516.20	7452.41	39996.12	64298.27
	%CV	19.1	34.0	20.4	17.0	30.3	31.1

表 2.7.6.2.6-4　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）（続き）

		Japanese subjects			Caucasian subjects		
		Fremanezumab			Fremanezumab		
Parameter (unit)	Statistic	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)
$t_{½}$ (day)	n	8	8	7	8	8	8
	Mean	33.57	31.36	33.37	36.35	33.10	38.58
	SD	5.306	6.873	6.823	1.495	7.361	4.730
	%CV	15.8	21.9	20.4	4.1	22.2	12.3
CL/F (mL/min)	n	8	8	7	8	8	8
	Mean	0.09152	0.08496	0.07795	0.08753	0.09207	0.07749
	SD	0.018417	0.027655	0.013316	0.014012	0.026971	0.019200
	%CV	20.1	32.6	17.1	16.0	29.3	24.8
V_Z/F (L)	n	8	8	7	8	8	8
	Mean	6.261	5.218	5.306	6.598	6.203	6.216
	SD	0.8126	0.8564	0.9636	1.0022	2.0029	1.7758
	%CV	13.0	16.4	18.2	15.2	32.3	28.6

CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = total number of subjects; n = number of subjects with evaluable data; SD = standard deviation.

Japanese Subjects [redacted] (225 mg fremanezumab) and [redacted] (900 mg fremanezumab) were excluded from the summary of AUC_{0-t} due to early termination.

t_{max},$t_{1/2}$, and λ_z were programmatically converted from hours to days.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 10＞

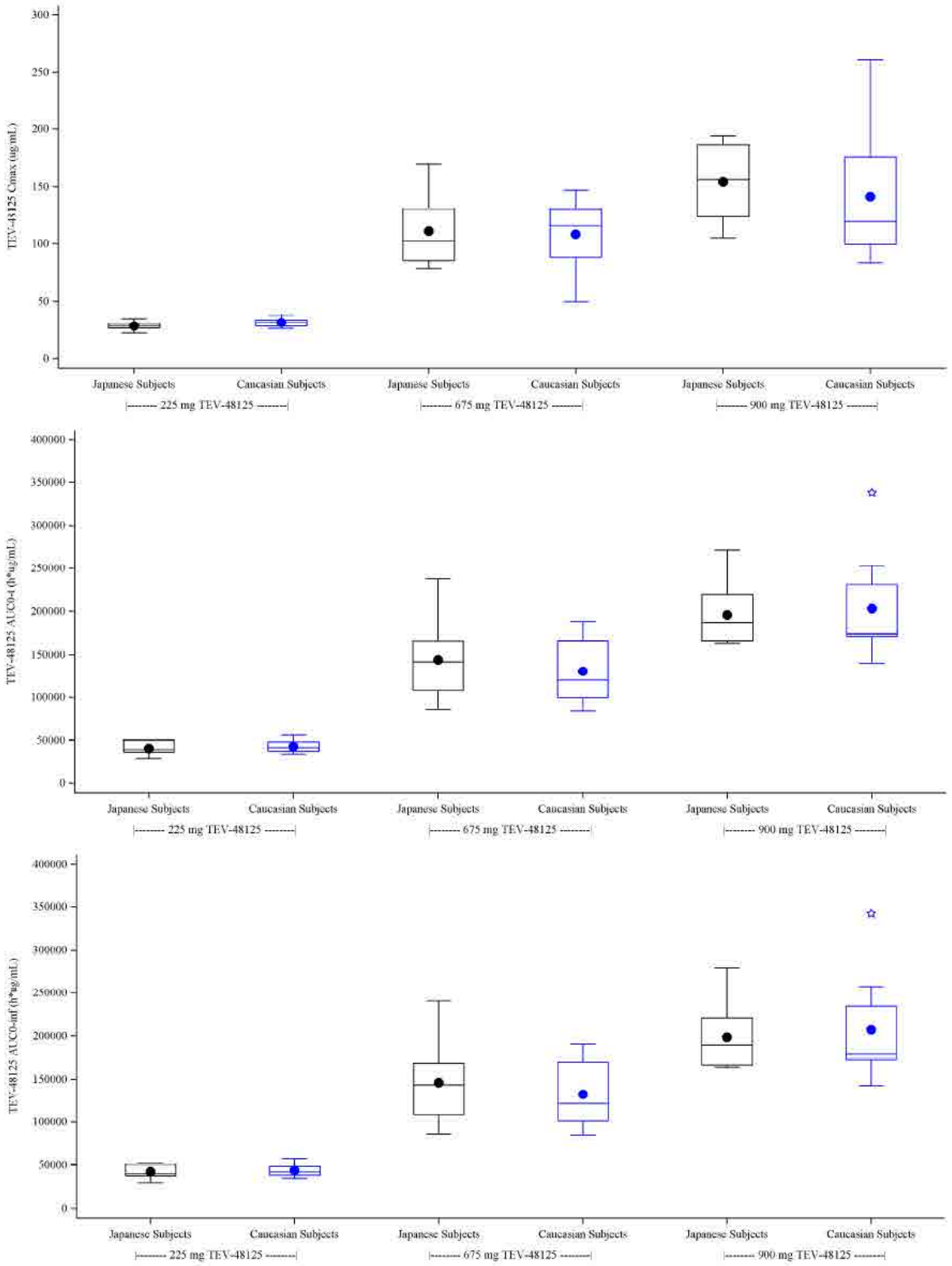


図 2.7.6.2.6-3　　人種別の用量に対する C_{max}（上）, $AUC_{0\text{-}t}$（中）及び $AUC_{0\text{-}inf}$（下）の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

IQR = interquartile range; TEV-48125 = Fremanezumab

The length of the box represents the IQR (ie, distance between the 25th and 75th percentiles), the horizontal line in the center

of the box represents the group median, and the ● symbol represents the group mean. The vertical lines (whiskers) issuing from the box extend to the maximum observation below the upper fence: 75th percentile + 1.5 × IQR and the minimum observation above the lower fence: 25th percentile − 1.5 × IQR. * indicates outliers above the upper fence or below the lowerfence.
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 4＞

(c)　用量比例性

投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの用量補正した薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-5 に，人種別のフレマネズマブの用量比例性の比較を表 2.7.6.2.6-6 に，人種別の用量に対する用量補正した C_{max}（上），AUC_{0-t}（中）及び AUC_{0-inf}（下）の箱ひげ図を図 2.7.6.2.6-4 に示した。

日本人では，用量補正した C_{max} 及び AUC は，フレマネズマブ 675 mg 群と 900 mg 群で類似しており，225 mg 群でわずかに低かった。白人では，AUC は 225 mg 群と 675 mg 群で類似しており，900 mg 群でわずかに大きかったが，C_{max} はすべての用量で類似していた。日本人及び白人でのこれらの曝露量の傾向をさらに箱ひげ図で示した。

用量比例性の統計学的評価は少ない例数で探索的に実施され，本治験では正式な仮説検定のための検出力は確保されていなかった。C_{max} 及び AUC の用量比例性は，2 用量間（225 及び 675 mg）及び全用量範囲（225～900 mg）で評価された。1 つを除くすべての比較で，傾きの 90% CI は基準範囲内に完全には含まれなかった。例外は白人の AUC_{0-84d} での 225 mg 群と 675 mg 群の比較で，90% CI は完全に基準範囲内に含まれた。大部分の比較で，90% CI の下限は基準範囲内に含まれたが，90% CI の上限は基準範囲の上限を上回り，対応する傾きはわずかに 1 より大きかった。2 つの比較（白人の AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} での 225 mg 群と 675 mg 群の比較）で，90%　CI の上限は基準範囲内に含まれ，下限は基準範囲の下限よりわずかに低く，対応する傾きは 1 よりわずかに小さかった。

表 2.7.6.2.6-5　　投与群及び人種別の血漿中フレマネズマブの用量補正した薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		Japanese subjects			Caucasian subjects		
		Fremanezumab			Fremanezumab		
Parameter (unit)	Statistic	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)	225 mg (N=8)	675 mg (N=8)	900 mg (N=8)
C_{max}/D (μg/mL/mg)	n	8	8	8	8	8	8
	Geometric mean	0.12587	0.15817	0.16742	0.13867	0.15242	0.14687
	SD	0.017540	0.048151	0.037718	0.017848	0.048334	0.066262
	%CV	13.8	29.4	22.0	12.8	30.2	42.1
$AUC_{0\text{-}28d}$/D (h*μg/mL/mg)	n	8	8	7	8	8	8
	Geometric mean	70.32	80.87	86.52	69.10	73.31	80.04
	SD	11.109	20.872	15.004	9.614	22.206	35.569
	%CV	15.6	25.2	17.1	13.8	29.0	41.6
$AUC_{0\text{-}84d}$/D (h*μg/mL/mg)	n	7	8	7	8	8	8
	Geometric mean	144.0	167.9	176.3	149.6	153.1	170.1
	SD	22.51	47.61	26.26	22.52	45.12	56.63
	%CV	15.5	27.5	14.8	14.9	28.5	32.0
$AUC_{0\text{-}t}$/D (h*μg/mL/mg)	n	7	8	7	8	8	8
	Geometric mean	177.6	203.6	214.4	189.7	185.8	217.8
	SD	33.75	71.66	42.69	32.50	57.93	70.82
	%CV	18.7	33.6	19.6	16.9	30.0	31.3
$AUC_{0\text{-}inf}$/D (h*μg/mL/mg)	n	8	8	7	8	8	8
	Geometric mean	185.2	205.7	216.9	192.7	188.2	221.9
	SD	35.98	73.41	45.02	33.12	59.25	71.44
	%CV	19.1	34.0	20.4	17.0	30.3	31.1

CV = coefficient of variation; N = total number of subjects; n = number of subjects with evaluable data; SD = standard deviation.

Japanese Subjects [redacted] (225 mg fremanezumab) and [redacted] (900 mg fremanezumab) were excluded from the summary of $AUC_{0\text{-}t}$/D due to early termination.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 11＞

表 2.7.6.2.6-6　　人種別のフレマネズマブの用量比例性の比較（薬物動態解析対象集団）

Race/ethnic group	Parameter (unit)	Dose levels	Intercept (alpha)	Slope (beta)	90% CI of the slope	Confidence limits
Japanese subjects	C_{max}	All dose levels	-3.19	1.21	(1.079, 1.334)	(0.839, 1.161)
	(μg/mL)	225 mg – 675 mg	-3.20	1.21	(1.033, 1.383)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-28d}	All dose levels	3.48	1.14	(1.034, 1.251)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	3.56	1.13	(0.974, 1.280)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-84d}	All dose levels	4.19	1.14	(1.025, 1.264)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	4.21	1.14	(0.959, 1.321)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-t}	All dose levels	4.46	1.13	(0.981, 1.284)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	4.50	1.12	(0.897, 1.352)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-inf}	All dose levels	4.63	1.11	(0.961, 1.255)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	4.71	1.10	(0.876, 1.314)	(0.797, 1.203)
Caucasian subjects	C_{max}	All dose levels	-2.26	1.05	(0.874, 1.234)	(0.839, 1.161)
	(μg/mL)	225 mg – 675 mg	-2.44	1.09	(0.870, 1.302)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-28d}	All dose levels	3.73	1.09	(0.920, 1.264)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	3.94	1.05	(0.853, 1.254)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-84d}	All dose levels	4.60	1.07	(0.927, 1.218)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	4.90	1.02	(0.839, 1.202)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-t}	All dose levels	4.87	1.07	(0.917, 1.217)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	5.35	0.98	(0.788, 1.174)	(0.797, 1.203)
	AUC_{0-inf}	All dose levels	4.88	1.07	(0.917, 1.219)	(0.839, 1.161)
	(h*μg/mL)	225 mg – 675 mg	5.38	0.98	(0.784, 1.174)	(0.797, 1.203)

CI = confidence interval.

A least-squares linear regression model [ln(parameter) = alpha + beta*ln(dose), power model] was fit to describe the relationship between each parameter and the corresponding dose levels.

Japanese Subjects [redacted] (225 mg fremanezumab) and [redacted] (900 mg fremanezumab) were excluded from the analysis of AUC_{0-t} due to early termination.

t_{max} ,$t_{1/2}$, and λ_z were programmatically converted from hours to days.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 12＞

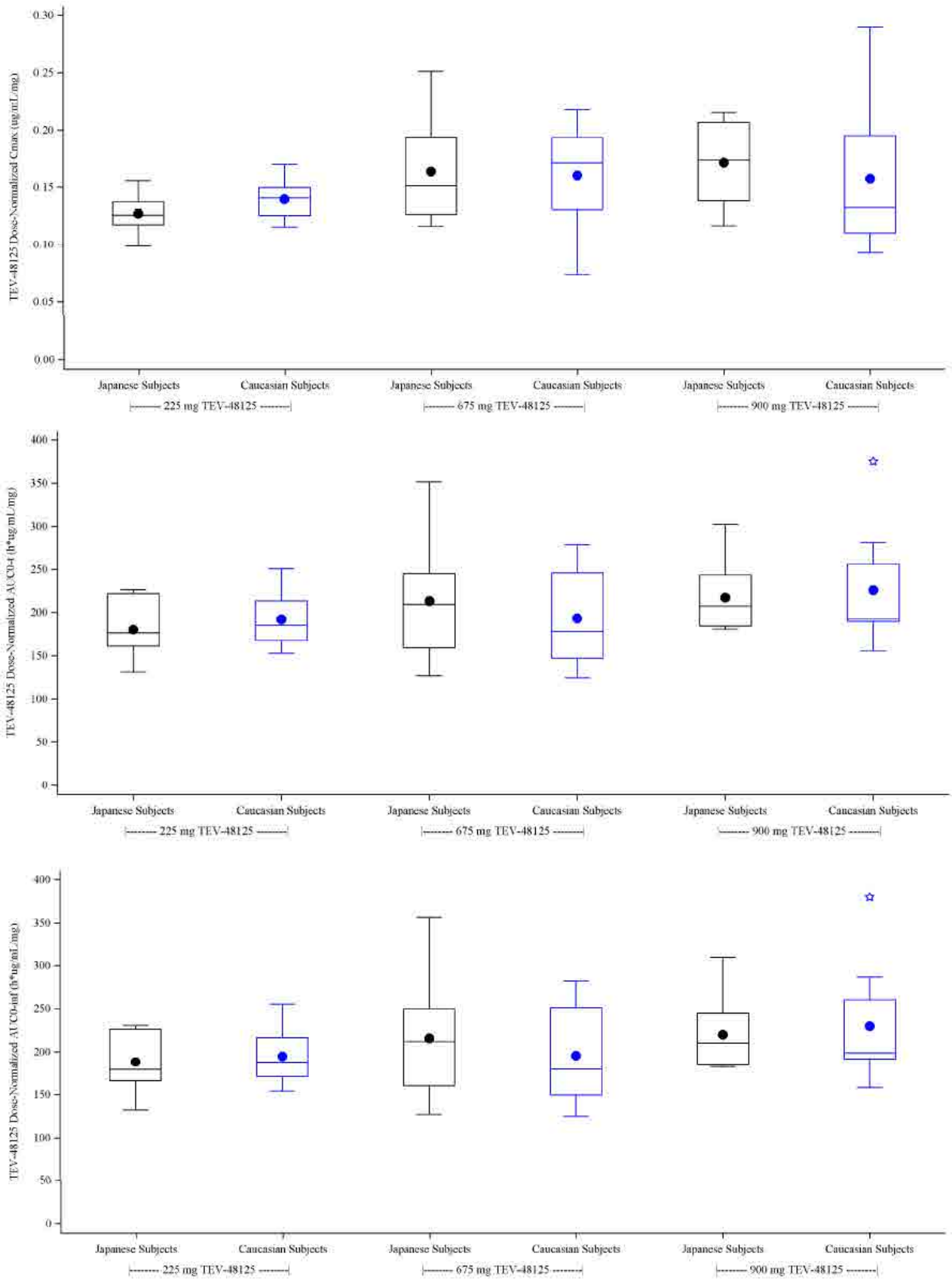


図 2.7.6.2.6-4　　人種別の用量に対する用量補正した C_{max}（上），AUC_{0-t}（中）及び AUC_{0-inf}（下）の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

IQR = interquartile range; TEV-48125 = Fremanezumab

The length of the box represents the IQR (ie, distance between the 25th and 75th percentiles), the horizontal line in the center of the box represents the group median, and the ● symbol represents the group mean. The vertical lines

(whiskers) issuing from the box extend to the maximum observation below the upper fence: 75th percentile + 1.5 × IQR and the minimum observation above the lower fence: 25th percentile − 1.5 × IQR. * indicates outliers above the upper fence or below the lower fence.
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 5＞

(d)　体重及び性別の影響

投与群及び人種別の，体重に対する用量補正したパラメータの散布図を図 2.7.6.2.6-5（C_{max}），図 2.7.6.2.6-6（AUC_{0-t}），及び図 2.7.6.2.6-7（AUC_{0-inf}）に示した。

日本人の体重は白人に比べてやや小さく，男女間の差は白人に比べてそれほど大きくなかった。日本人及び白人で，用量補正した C_{max} は性別による影響はなかったが，用量補正した AUC は女性の方が男性よりも大きかった。男性及び女性で，体重が小さいほど，C_{max} 及び AUC が大きくなる例が多く，このことは日本人の方が白人よりも顕著であった。女性で曝露量が大きかったことについては，女性の体重が小さいという交絡の影響が考えられた。

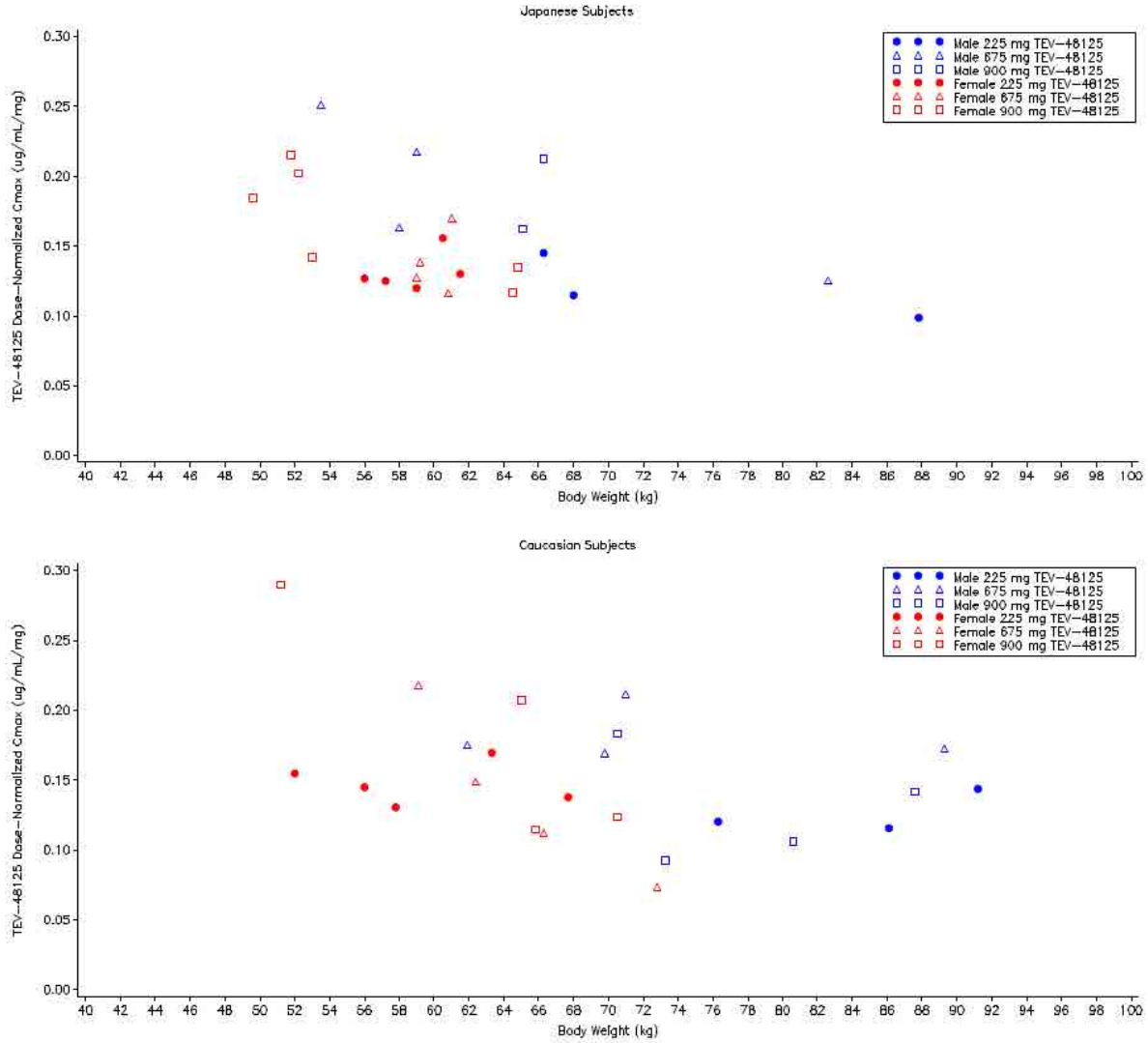


図 2.7.6.2.6-5　　投与群及び人種別の体重に対する用量補正した C_{max} の散布図（薬物動態解析対象集団）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 6＞

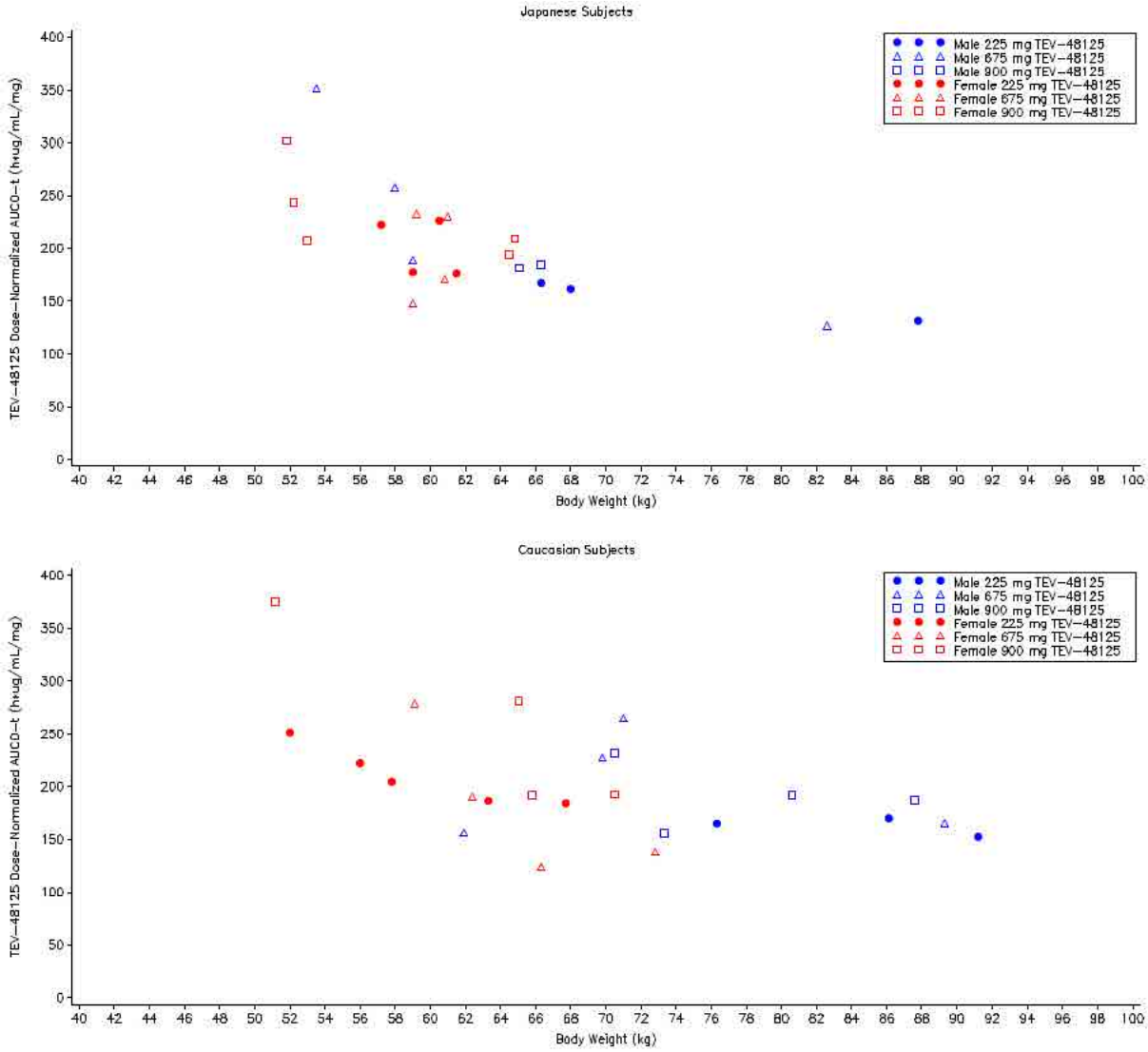


図 2.7.6.2.6-6　　投与群及び人種別の体重に対する用量補正した AUC_{0-t} の散布図
（薬物動態解析対象集団）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 7＞

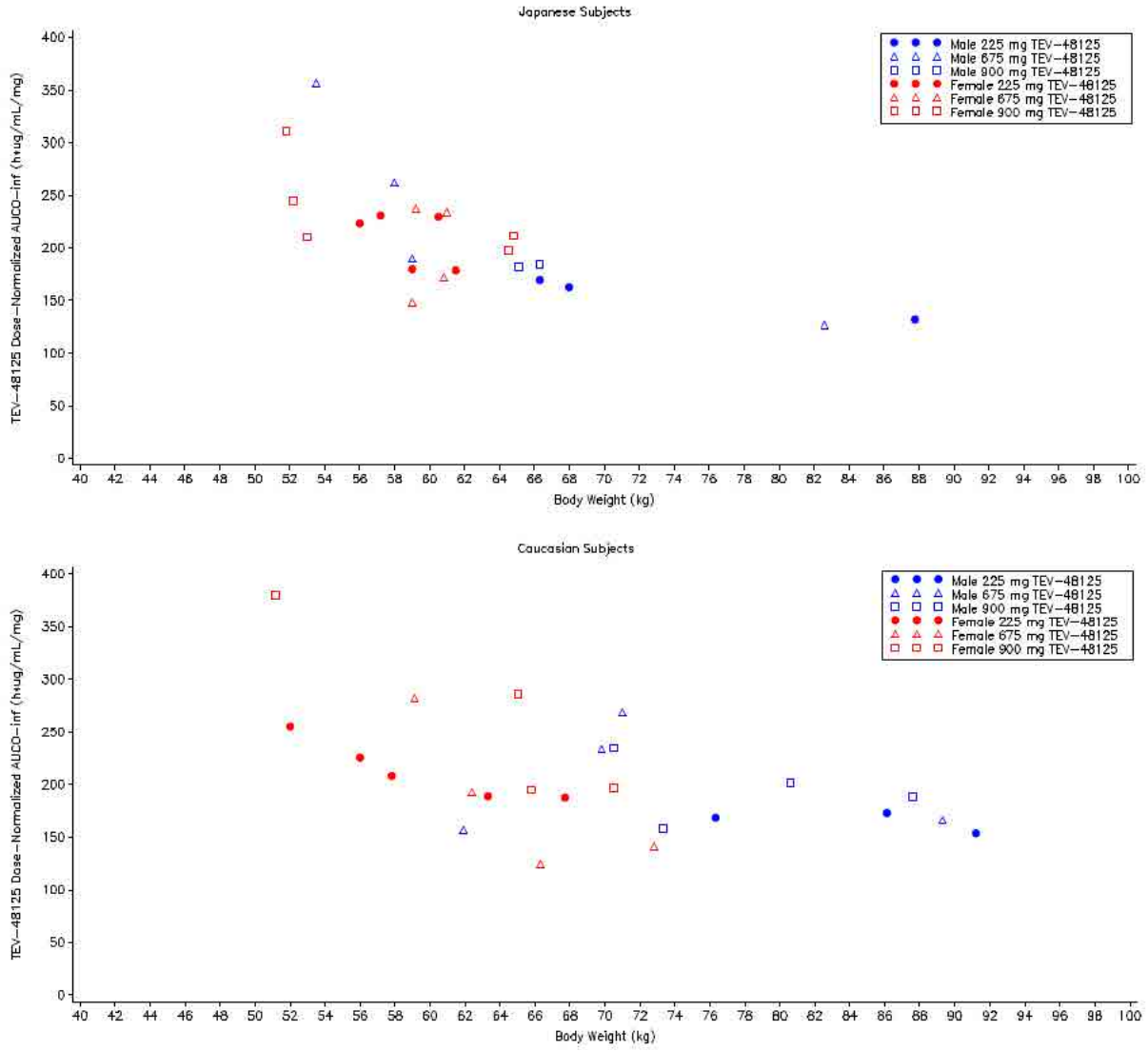


図 2.7.6.2.6-7　　投与群及び人種別の体重に対する用量補正した $AUC_{0\text{-}inf}$ の散布図（薬物動態解析対象集団）

TEV-48125 = Fremanezumab
＜資料番号 5.3.3.3-01：Figure 8＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

4 つの投与群に無作為に割付けられた 64 例（日本人 32 例及び白人 32 例）全例がフレマネズマブ又はプラセボを 1 回投与された（資料番号 5.3.3.3-01，Table 13 参照）。

(b)　有害事象

有害事象の発現割合を表 2.7.6.2.6-7 に示した。

有害事象を発現した日本人は，フレマネズマブ 225 mg 群で 8 例（100%），675 mg 群で 6 例（75%），900 mg 群で 7 例（88%）及びプラセボ群で 5 例（63%）であった。有害事象を発現

した白人は，フレマネズマブ 225 mg 群で 7 例（88%），675 mg 群で 5 例（63%），900 mg 群で 8 例（100%）及びプラセボ群で 4 例（50%）であった。全体で 4 例以上に発現した有害事象は器官別大分類の一般・全身障害および投与部位の状態に分類される事象であり，注射部位に関連したものであった。注射部位に関連した有害事象は，白人より日本人でわずかに多かった。全体で 4 例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，注射部位出血であった。全体で 2 又は 3 例に発現した有害事象は，腹痛，頭痛，上気道感染，便秘，鼻咽頭炎であり，人種間で同様であった。

本治験では高度な有害事象は発現しなかった。

日本人では，1 例を除き軽度であった。フレマネズマブ 675 mg 群 1 例（13%）に中等度の注射部位疼痛が発現した。

白人では, 大半が軽度であり, 中等度の有害事象が 5 例に発現した。内訳はフレマネズマブ 225 mg 群 1 例（13%）にインフルエンザ様疾患，675 mg 群 1 例（13%）に皮膚擦過傷及び手首関節骨折，900 mg 群 2 例（25%）に齲歯及び感染性皮膚潰瘍（各 1 例），及びプラセボ群 1 例（13%）に手骨折が発現した（資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.3.2 参照）。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）の発現割合を表 2.7.6.2.6-8 に示した。

日本人での副作用の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 群で 7 例（88%），675 mg 群で 6 例（75%），900 mg 群で 7 例（88%）及びプラセボ群で 4 例（50%）であった。白人での副作用の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 群で 6 例（75%），675 mg 群で 2 例（25%），900 mg 群で 6 例（75%）及びプラセボ群で 4 例（50%）であった。

全体で 4 例以上に発現した副作用は注射部位に関連したものであった。注射部位反応は，日本人 1 例に発現した注射部位漏出を除いて，すべて副作用であった。

発現した副作用の重症度は日本人 1 例に発現した中等度の注射部位疼痛を除き，すべて軽度であった（資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.3.4 参照）。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は発現しなかった。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f)　臨床検査

日本人と白人ともに，臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

(g) バイタルサイン

日本人と白人ともに，臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

(h) 心電図検査

日本人と白人ともに，臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

(i) 免疫原性

フレマネズマブを投与された 48 例から得た計 236 検体を分析した。フレマネズマブ皮下投与後に ADA を産生した被験者は認められなかった。

(j) 局所注射部位反応

局所注射部位反応は以下のようにフレマネズマブ注射部位とプラセボ注射部位に分けて示した（資料番号 5.3.3.3-01，Table 16 参照）。

注射部位紅斑：フレマネズマブ注射部位で 20 例［42%，日本人 14 例（29%）及び白人 6 例（13%）］及びプラセボ注射部位で 24 例［50%，日本人 14 例（29%）及び白人 10 例（21%）］に発現した。

注射部位硬結：フレマネズマブ注射部位で 12 例［25%，日本人 8 例（17%）及び白人 4 例（8%）］及びプラセボ注射部位で 9 例［19%，日本人 7 例（15%）及び白人 2 例（4%）］に発現した。

注射部位疼痛：フレマネズマブ注射部位で 4 例［8%，日本人 4 例（8%）］及びプラセボ注射部位で 6 例［13%，日本人 4 例（8%）及び白人 2 例（4%）］に発現した。

注射部位斑状出血（基本語 : 注射部位出血）フレマネズマブ注射部位で 4 例［8%，日本人 3 例（6%）及び白人 1 例（2%）］及びプラセボ注射部位で 1 例［2%，日本人 1 例（2%）］に発現した。

24 時間の忍容性評価で，注射部位の紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛の程度及び推移は日本人と白人で同様であった（資料番号 5.3.3.3-01，Summary 15.10.2 及び Summary 15.10.3 参照）。局所注射部位反応の発現割合はフレマネズマブ注射部位とプラセボの注射部位で同程度であった。注射部位の紅斑，硬結及び疼痛は主に投与後 20 分以内に発現し，投与後 2 時間以内（紅斑），4 時間以内（疼痛）又は 24 時間以内（硬結）に発現した注射部位反応はわずかであった。注射部位斑状出血は投与後 24 時間を通して発現が認められた。注射部位斑状出血及び硬結はすべて軽度（5～≤ 50 mm）であり，中等度（> 50～≤ 100 mm）及び高度（> 100 mm）はなかった。注射部位紅斑及び疼痛は大半が軽度（それぞれ 5～≤ 50 mm 又はグレード 1）であった。中等度の注射部位紅斑（50～≤ 100 mm）は日本人 2 例（フレマネズマブ 675 mg 群及びプラセボ群各 1 例）で認められ，いずれも投与後 20 分にプラセボ注射部位で認められた。白人では中等度の注射部位紅斑は認められなかった。中等度の注射部位疼痛（グレード 2）は日本人 1 例（フレマネズマブ 675 mg 群）で投与後 20 分にフレマネズマブ注射部位 3 部位及びプラセボ注射部位 1 部位のすべての注射部位で認められた。白人では中等度の注射部位疼痛は発現しなかった。日本人及び白人で，高度な注射部位紅斑は認められず，高度又は極度の注射部位疼痛も発現しなかった。

(6) 結論

- 血漿中フレマネズマブ濃度推移はすべての用量で日本人と白人で重なっていた。薬物動態解析による用量あたりの曝露パラメータは日本人と白人で類似していた。
- フレマネズマブの単回皮下投与後の t_{max} の中央値は，用量又は人種に影響されず，概して 5～7 日の間に分布した。
- フレマネズマブの C_{max} 及び AUC の増加は，日本人及び白人の両方で，評価された用量範囲（225～900 mg）を通して用量比例的な増加よりわずかに大きかった。
- フレマネズマブの曝露量は，体重が小さいほど大きく，体重が増加するにしたがい減少する例が多かった。
- フレマネズマブの $t_{1/2}$ は 32.23～36.15 日の間に分布した。用量又は人種による大きな影響はなかった。
- 本治験で死亡，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。全体で 2 例以上に発現した有害事象は注射部位反応（注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位出血，注射部位疼痛），腹痛，頭痛，上気道感染，便秘及び鼻咽頭炎であった。報告された有害事象の大半は軽度であった。中等度の有害事象は，齲歯，感染性皮膚潰瘍，手骨折，インフルエンザ様疾患，皮膚擦過傷，手首関節骨折，注射部位疼痛であった。
- フレマネズマブ皮下投与の局所忍容性は日本人と白人で同程度であった。大部分の所見は軽度であった。中等度の所見は注射部位紅斑 2 例及び注射部位疼痛 1 例で認められた。局所忍容性についてフレマネズマブ群とプラセボ群間に大きな差異は認められなかった。
- フレマネズマブ皮下投与後に ADA を産生した被験者は認められなかった。
- 日本人と白人ともに，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査に関して臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 全般的に，健康な日本人及び白人へのフレマネズマブ（225，675 又は 900 mg）の単回皮下投与は，良好な忍容性を示した。日本人と白人，フレマネズマブ群とプラセボ群で安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

2.7.6.2.6.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.2.6-7　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Japanese subjects					Caucasian subjects					Total
	Fremanezumab			Placebo	Overall	Fremanezumab			Placebo	Overall	
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	(N=64) n (%)
Subjects with at least 1 adverse event	8 (100)	6 (75)	7 (88)	5 (63)	26 (81)	7 (88)	5 (63)	8 (100)	4 (50)	24 (75)	50 (78)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
聴覚過敏	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
胃腸障害	0	2 (25)	1 (13)	1 (13)	4 (13)	0	1 (13)	2 (25)	0	3 (9)	7 (11)
腹痛	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (6)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	3 (5)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
便秘	0	1 (13)	0	0	1 (3)	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (3)
歯痛	0	1 (13)	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (88)	6 (75)	7 (88)	4 (50)	24 (75)	7 (88)	3 (38)	5 (63)	4 (50)	19 (59)	43 (67)
注射部位紅斑	6 (75)	4 (50)	7 (88)	3 (38)	20 (63)	5 (63)	1 (13)	4 (50)	4 (50)	14 (44)	34 (53)
注射部位硬結	3 (38)	3 (38)	3 (38)	3 (38)	12 (38)	1 (13)	0	4 (50)	1 (13)	6 (19)	18 (28)
注射部位出血	3 (38)	0	1 (13)	1 (13)	5 (16)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	6 (9)
注射部位疼痛	0	2 (25)	2 (25)	2 (25)	6 (19)	1 (13)	1 (13)	0	0	2 (6)	8 (13)
注射部位熱感	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
注射部位漏出	0	0	1 (13)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (3)	1 (2)
熱感	0	0	0	1 (13)	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)

表 2.7.6.2.6-7　　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Japanese subjects					Caucasian subjects					
	Fremanezumab			Placebo	Overall	Fremanezumab			Placebo	Overall	Total
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	(N=64) n (%)
Subjects with at least 1 adverse event	8 (100)	6 (75)	7 (88)	5 (63)	26 (81)	7 (88)	5 (63)	8 (100)	4 (50)	24 (75)	50 (78)
感染症および寄生虫症	0	1 (13)	0	1 (13)	2 (6)	0	1 (13)	1 (13)	3 (38)	5 (16)	7 (11)
感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
上気道感染	0	1 (13)	0	1 (13)	2 (6)	0	0	0	1 (13)	1 (3)	3 (5)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25)	2 (6)	2 (3)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
耳感染	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	2 (25)	1 (13)	1 (13)	4 (13)	5 (8)
裂傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
手首関節骨折	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
表在性異物	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
手骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	1 (3)	1 (2)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
リンパ節触知	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (13)	0	0	0	1 (3)	1 (13)	1 (13)	0	0	2 (6)	3 (5)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
筋痙縮	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
背部痛	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	0	1 (3)	1 (2)
神経系障害	1 (13)	0	1 (13)	0	2 (6)	0	0	2 (25)	0	2 (6)	4 (6)
頭痛	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	2 (25)	0	2 (6)	3 (5)
味覚異常	0	0	1 (13)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)

表 2.7.6.2.6-7　　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Japanese subjects					Caucasian subjects					
	Fremanezumab			Placebo	Overall	Fremanezumab			Placebo	Overall	Total
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	(N=64) n (%)
Subjects with at least 1 adverse event	8 (100)	6 (75)	7 (88)	5 (63)	26 (81)	7 (88)	5 (63)	8 (100)	4 (50)	24 (75)	50 (78)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (13)	0	0	1 (13)	2 (6)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	3 (5)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	1 (3)	1 (2)
鼻漏	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
咳嗽	0	0	0	1 (13)	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)

MedDRA Version 18.1

Note: Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the total column.

Subjects are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Summary 15.3.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.2.6-8　　副作用（安全性解析対象集団）

	Japanese subjects					Caucasian subjects					
	Fremanezumab			Placebo	Overall	Fremanezumab			Placebo	Overall	Total
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	225 mg (N=8) n (%)	675 mg (N=8) n (%)	900 mg (N=8) n (%)	(N=8) n (%)	(N=32) n (%)	(N=64) n (%)
Subjects with at least 1 treatment-related AE	7 (88)	6 (75)	7 (88)	4 (50)	24 (75)	6 (75)	2 (25)	6 (75)	4 (50)	18 (56)	42 (66)
胃腸障害	0	1 (13)	1 (13)	1 (13)	3 (9)	0	1 (13)	0	0	1 (3)	4 (6)
便秘	0	1 (13)	0	0	1 (3)	0	1 (13)	0	0	1 (3)	2 (3)
腹痛	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (3)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (88)	6 (75)	7 (88)	4 (50)	24 (75)	6 (75)	2 (25)	5 (63)	4 (50)	17 (53)	41 (64)
注射部位紅斑	6 (75)	4 (50)	7 (88)	3 (38)	20 (63)	5 (63)	1 (13)	4 (50)	4 (50)	14 (44)	34 (53)
注射部位硬結	3 (38)	3 (38)	3 (38)	3 (38)	12 (38)	1 (13)	0	4 (50)	1 (13)	6 (19)	18 (28)
注射部位出血	3 (38)	0	1 (13)	1 (13)	5 (16)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	6 (9)
注射部位疼痛	0	2 (25)	2 (25)	2 (25)	6 (19)	1 (13)	1 (13)	0	0	2 (6)	8 (13)
注射部位熱感	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)
疲労	0	0	0	0	0	0	1 (13)	0	0	1 (3)	1 (2)
神経系障害	1 (13)	0	1 (13)	0	2 (6)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	3 (5)
頭痛	1 (13)	0	0	0	1 (3)	0	0	1 (13)	0	1 (3)	2 (3)
味覚異常	0	0	1 (13)	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)

MedDRA Version 18.1

Note: Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for the total column.

Subjects are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

＜資料番号 5.3.3.3-01：Table 18 より作成＞

2.7.6.3　有効性及び安全性試験

2.7.6.3.1　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.3.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	慢性片頭痛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[225 mg の月 1 回投与（初回のみ 675 mg を投与）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与]した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	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
対象	慢性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた患者 4) 同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛[The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)（ICHD-3 beta）診断基準 （Classification Committee of the International Headache Society 2013）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）が示唆される患者 5) 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，以下の慢性片頭痛の基準を満たす患者 • 頭痛が 15 日以上ある。 • 以下のいずれかの条件を満たす日が 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（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.1 付録 3 参照） - ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C（資料番号 5.3.5.1-01，16.1.1 付録 3 参照） - 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。 6) 片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために片頭痛予防薬（併用禁止・制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.1-20，表 2.7.6.3.1-21 参照）を使用していない（使用した場合，最後に使用した時点から

項目	内容
	半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために使用している片頭痛予防薬が 1 剤だけである（併用制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.1-21 参照，高血圧に用いられるプロプラノロール等）。ただし，この場合，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。 7) 肥満度指数（BMI）が 17.5～37.5 で，体重が 35.0～120.0 kg である。 8) 28 日間のスクリーニング期間中に，電子頭痛ダイアリーに 24 日以上（85%以上）頭痛に関する記録を入力し，かつ入力された内容が適切であると治験責任又は分担医師が判断できた患者 9) 治験実施計画書に規定されたとおり，制限事項を遵守し，必要とされる間は治験実施医療機関に通院する意思があり，それらが可能である患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 片頭痛又はその他何らかの医学的理由，又は美容上の理由で，同意取得前 4 ヵ月の期間に，オナボツリヌストキシン A の注射を頭部，顔面又は頸部に受けている患者 2) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（butalbital/aspirin/caffeine，butalbital/paracetamol/caffeine，及びその他 butalbital 含有配合剤を含む）を，片頭痛治療又はその他の理由にかかわらず 1 ヵ月間に 4 日を超えて使用している患者 3) 反復性片頭痛又は慢性片頭痛の治療の治療に対し，次の薬剤分類にある 2 つ以上の薬剤に対して，3 ヵ月以上の期間，承認されている用法及び用量に従った投与にかかわらず，効果がなかった患者 • 薬剤分類 A：topiramate，divalproex sodium 及び sodium valproate • 薬剤分類 B：lomerizine，flunarizine 及び pizotifen • 薬剤分類 C：amitriptyline，nortriptyline，venlafaxine 及び duloxetine • 薬剤分類 D：atenolol, nadolol, metoprolol, propranolol 及び timolol 4) 同意取得前 2 ヵ月以内に，片頭痛に対して治療介入/機器の使用（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激等）による治療を受けた患者 5) 持続的な頭痛患者（覚醒中の 80%を超える時間で頭痛があり，かつ頭痛のない日が 1 ヵ月で 4 日未満の状態）。ただし，ほとんどの日で頭痛が覚醒中の 80%以下の時間である患者は，毎日頭痛を

項目	内容
	発症しても許容する。 6) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患，又は眼疾患を有する患者 7) 臨床的に重大な精神疾患の所見，又は既往歴（過去の自殺未遂，又は過去 2 年間での具体的な計画を伴う自殺念慮等）を有する患者 8) 臨床上問題ありと判断される心血管疾患又は血管虚血[心筋虚血，神経系（脳虚血等），末梢四肢虚血，その他虚血イベント]，又は脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症，肺塞栓症などの血栓塞栓イベント（動脈又は静脈血栓，又は塞栓イベント）の既往歴を有する患者 9) ヒト免疫不全ウイルス（HIV），結核，又は B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染している又は感染歴を有する患者 10) 5 年以内の癌の既往歴又は合併症を有する患者。ただし，適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌は除く。 11) モノクローナル抗体を含む，たん白注射剤に対する過敏性反応の既往歴を有する患者 12) 治験薬投与前 2 ヵ月以内，又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の薬剤又は医療機器の治験に参加した患者 13) CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334 , ALD304, LY2951742，又は TEV-48125 等）の投与歴を有する患者 14) スクリーニング時及びベースラインの 12 誘導心電図所見で，治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断した患者 15) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する異常所見（生化学検査，血液学的検査，凝固検査，及び尿検査値異常を含む）を示す患者 16) ALT，AST 及び ALP で，正常値上限（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者，又はスクリーニング時点で Hy’s Law の基準を満たす肝細胞障害の疑いがある患者 17) スクリーニング時の血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える値，又は臨床上問題ありと判断されるたん白尿，又は腎疾患の所見を示す患者 18) 過去 2 年間にアルコール又は薬物乱用歴，又は過去 5 年間にアルコール又は薬物依存の患者

項目	内容
	19) 同意取得時に授乳中である，又はスクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査が陽性となった女性 20) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，パートナーとともに治験期間中及び治験薬最終投与後225 日間で 2 種類の避妊法の実施に同意しない患者。避妊を実施する場合，次の方法のうち 2 種類を行わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具（IUD），経口避妊薬，埋込式避妊具，注射式避妊薬，殺精子剤入りコンドーム，又は殺精子剤入りスポンジ 注）生殖能力がない男性とは両側精巣摘出術を行った男性，妊娠の可能性がない女性とは両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を行った女性，又は閉経から少なくとも 12 ヵ月が経過し卵胞刺激ホルモン（FSH）が 35 U/L を超えている女性と定義する。 21) その他，治験責任又は分担医師が本治験の登録に不適当，又は本治験を完了できないと判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	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。1 ヵ月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とした。 フレマネズマブ 675/225/225 mg 群（675/225 mg/1 ヵ月群）： V2/Baseline にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ皮下投与した。 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群（675 mg/3 ヵ月群）： V2/Baseline にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ皮下投与した。 プラセボ群： V2/Baseline にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ皮下投与した。 治験デザインを図 2.7.6.3.1-1 に示した。
投与期間	3 ヵ月間

項目	内容
目標被験者数	540 例（1 群あたり 180 例）
目標被験者数の設定根拠	慢性片頭痛患者を対象とした第 IIb 相試験（LBR-101-021 試験）の結果，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フレマネズマブ 675/225/225 mg 群とプラセボ群の投与群間差は 1.7 日，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標準偏差は 4.9 日であった。本治験でも，第 IIb 相試験（LBR-101-021 試験）と同様の結果が得られると想定し，有意水準 0.05（両側）で症例数を算出すると 1 群 176 例で検出力 90%を上回った。以上より若干の FAS 不採用例を考慮して，1 群あたり 180 例，治験全体の目標症例数として 540 例と設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬** 治験薬以外の片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.1-20 参照）の使用を禁止した。 **併用制限薬** 一部の被験者（最大 30%）は治験期間中，片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.1-21）を片頭痛又は別の適応に対して過去に処方された場合，1 剤のみ，一定の用法及び用量で引き続き併用することを認めた。ただし，この場合，用法及び用量が同意取得前 2 ヵ月以上の期間一定でなければならなかった。 なお，原則として片頭痛予防に有効とされる薬剤（漢方薬を含む），サプリメントについては，同意取得前から服用している場合にのみ継続が可能とし，用法及び用量は可能な限り一定とした。
評価項目	**有効性** 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（28 日）あたりの中等度以上の頭痛日数の平均変化量 副次的評価項目： • 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 • 併用片頭痛予防薬を使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

項目	内容
	• 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 探索的評価項目： • 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 • 光過敏又は音過敏が認められた日数 • Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL） • EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L） • 2-Item Patient Health Questionnaire （PHQ-2 ） 及び 9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-9） • Work Productivity and Activity Impairment（WPAI） • Patient Global Impression of Change（PGIC） **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象，臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査），12 誘導心電図検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数），体重，注射部位反応（紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛）の有無と重症度，Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS） **免疫原性** 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度
解析方法	主要評価項目は FAS を解析対象集団として，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予防薬使用の有無を固定効果，ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量として含めた。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。 多重性の問題は閉手順を用いて回避した。両側有意水準 5%でフレマネズマブ 675/225/225 mg 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/プラセボ/プラセボ群と

項目	内容
	プラセボ群の検定を実施した。 主要な解析における残差の正規性の仮定に関する感度分析として，Wilcoxon rank-sum 検定を行った。また，主要な解析における欠測値の影響を検討するために，多重補完法に基づく感度分析を行った。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評価するために，MMRM による解析を行った。 副次的有効性評価項目のうち治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合はベースラインでの予防薬使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。それ以外は主要評価項目の解析と同様の方法で ANCOVA モデルを用いて解析した。 探索的有効性評価項目は FAS を解析対象集団として，適宜，主要評価項目又は副次的評価項目と同様の方法で解析した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 57 施設，韓国 10 施設（計 67 施設）
治験期間	2017 年 11 月 21 日～2019 年 11 月 30 日

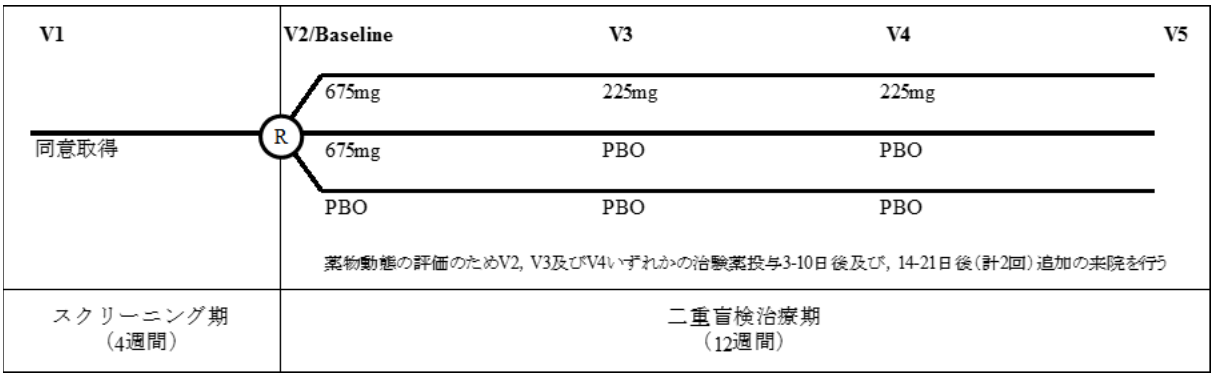


図 2.7.6.3.1-1　　治験デザイン

PBO：プラセボ，R：割付け

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 9.1-1＞

2.7.6.3.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1　　治験スケジュール

項目	Period	スクリーニング期	二重盲検治療期					
	Visit	V1/Screening	V2/Baseline	V3/Month 1	V4/Month 2	薬物動態検査追加来院[b]	V5/End of treatment（Month 3）	中止時
	Study Day	Day -28	Day 1	Day 29	Day 57		Day 85	
	許容範囲	-3		±3	±3		±3	中止判断日+7
同意取得		X[a]						
DNA保存の同意取得（任意参加）		X						
被験者背景		X						
適格性確認		X	X					
無作為化			X					
治験薬注射投与			X	X	X			
注射部位反応の評価[c]			X	X	X			
身体所見		X	X	X	X		X	
身長		X						
体重		X	X				X	
12 誘導心電図検査[d,e]		X	X			X	X	
バイタルサイン[d]（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数）		X	X	X	X		X	
臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）		X	X	X	X		X	
血清HCG検査[f]		X						
尿HCG検査[f]			X	X	X		X	
FSH検査[g]		X						
有害事象[h]		←	—	—	—	—	→	
片頭痛予防薬使用の有無			X					
薬剤及び療法の確認		←	—	—	—	—	→	
eC-SSRS[i]			X	X	X		X	
電子頭痛ダイアリー機器貸与[j]		X						
電子頭痛ダイアリー記入[k]		X	—	—	—	—	X	
電子頭痛ダイアリー点検			X	X	X		X	
電子頭痛ダイアリー返却							X	
血漿中薬物濃度測定のための採血[l]			X	X	X	X	X	
血清中ADA評価のための採血[m]			X	X			X	
ファーマコゲノミクス評価のための採血[n]			X					
バイオマーカー評価のための採血及び採尿			X		X		X	
HIT-6			X				X	
PHQ-2/PHQ-9[o]			X				X	
MSQOL質問票			X	X	X		X	
EQ-5D-5L質問票			X				X	
PGICスケール				X	X		X	
WPAI質問票			X				X	

HCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

[a] 同意取得は，V1/Screening の来院前に実施することも可とした。

[b] V2/Baseline，V3/Month 1 又は V4/Month 2 のいずれかの治験薬投与 3～10 日後，及び 14～21 日後の合計 2 回

[c] 注射部位反応の評価を，治験薬投与直後及び 1 時間後に行った。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，その反応/疼痛が中等度以下となるまで再評価した。

[d] 他の評価（採血，質問票調査）の前に行った。

[e] 12 誘導心電図検査は 3 回行った。

[f] 妊娠可能な女性のみ。

[g] 閉経から少なくとも 12 ヵ月が経過している女性のみ。

[h] 有害事象に関する質問は，治験薬投与前後に行う。投与後の質問は，被験者が治験実施医療機関を出る前に行った。

[i] V2/Baseline には eC-SSRS Baseline/Screening 版，それ以外のすべての来院時には eC-SSRS Since Last Visit 版を用いて回答させた。

[j] 適格性基準を満たす患者に，V1/Screening に電子頭痛ダイアリー機器（eDiary）を渡し，その使用方法の訓練とコンプライアンス基準についての説明を行った。

[k] 被験者は，V1/Screening から V5/End of treatment 又は中止時の前日までの頭痛情報について，毎日，前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力した。

[l] V2/Baseline，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の血漿中薬物濃度測定用血液試料は投与前に採取した。

[m] ADA 評価用の血液試料は，重度の過敏性反応（アナフィラキシーなど）の観察時にも採取した。

[n] V2/Baseline 又はそれ以降のいずれかの来院に，DNA 保存に同意した被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液試料を 1 回採取した。被験者からは，別途作成した DNA 保存の同意書に署名を得る必要があった。

[o] 被験者には最初に PHQ-2 に回答させ，PHQ-2 が陽性の場合のみ，PHQ-9 の質問 3～9（独自の質問）に回答させた。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.5.1.1-1 ＞

2.7.6.3.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1-2 に，中止理由を表 2.7.6.3.1-3 に，それぞれ示した。

本治験と 406-102-00002 試験で同意を取得した被験者のうち，571 例が本治験に無作為割付けされた。治験薬が投与された被験者は 569 例で，その内訳はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群が 188 例，675 mg/3 ヵ月群が 190 例，プラセボ群が 191 例であった。無作為割付けされた 571 例のうち，541 例（94.7%）が治験を完了し，30 例（5.3%）は治験を中止した。投与群別の中止例の割合は 675/225 mg/1 ヵ月群 3.7%，675 mg/3 ヵ月群 5.8%，プラセボ群 6.3%であり，投与群間で大きく異ならなかった。

最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱（16 例）であり，次いで被験者による同意撤回（8 例），有害事象（4 例）であった。投与群別にみると，治験実施計画書からの逸脱は 675/225 mg/1 ヵ月群 5 例，675 mg/3 ヵ月群 4 例，プラセボ群 7 例，被験者による同意撤回は 675/225 mg/1 ヵ月群 2 例，675 mg/3 ヵ月群 4 例，プラセボ群 2 例，有害事象は 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。

表 2.7.6.3.1-2　　被験者の内訳（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)
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：表 10.1-1 ＞

表 2.7.6.3.1-3　　中止理由（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：表 10.1-2 ＞

(2)　解析したデータセット

同意取得が得られた被験者（ES）のうち無作為割付けされた集団を RS とし，そのうち治験薬を 1 回以上投与された被験者を SS とした。SS のうち，ベースライン及び治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のデータを有する被験者を FAS とした。

SS は RS のうち治験薬が投与されなかった 675/225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群の各 1 例を除く, 675/225 mg/1 ヵ月群 188 例, 675 mg/3 ヵ月群 190 例及びプラセボ群 191 例であった。FAS は SS のうちベースライン及び治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のデータのない 675/225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群の各 1 例を除く，675/225 mg/1 ヵ月群 187 例，675 mg/3 ヵ月 189 例及びプラセボ群 190 例であった。

また，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本治験にて 1 点以上の血漿中薬物濃度の測定のための採血日時データを有する被験者を PKS とした。PKS は 675/225mg/1 ヵ月群 188 例，675 mg/3 ヵ月群 189 例であった。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本治験にて 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 IGS とした。IGS は 675/225mg/1 ヵ月群 188 例，675mg/3 ヵ月群 189 例であった（表 2.7.6.3.1-2）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.1-4 に，原疾患に関する特性を表 2.7.6.3.1-5 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は各投与群で同様であった。各投与群の女性の割合は 85.3%～86.4%，年齢（平均値，以下同様）は 42.1～43.5 歳，体重は 57.4～60.1 kg，BMI は 22.4～23.4 であった。片頭痛予防薬を使用している被験者の割合は 20.6%～21.5%，片頭痛罹患年数は 18.3～19.0 年であった。

既往歴ありの割合は 29.8%～41.8%，合併症ありの割合は 82.2%～91.0%であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-3.2.1 及び 3.3.1 参照）。

ベースライン時の片頭痛日数は 15.2～16.4 日，中等度以上の頭痛日数は 13.2～13.5 日であった。ベースライン時に急性期頭痛治療薬を使用している被験者の割合は 98.4%～100.0%，急性期片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤又は麦角誘導体）を使用している被験者の割合は 92.1%～93.2%であった。

表 2.7.6.3.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（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%)

Characteristics		Placebo (N=191)	Fremanezumab			Total (N=571)
			675 mg/ 3 months (N=191)	675/225 mg/ 1 month (N=189)	Total (N=380)	
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%)
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：表 11.2-1 ＞

表 2.7.6.3.1-5　　原疾患に関する特性（RS）

Variable		Placebo (N=191)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=191)	Fremanezumab 675/225 mg/ 1 month (N=189)	Fremanezumab Total (N=380)	Total (N=571)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity[a]	n	191	190	188	378	569
	Mean	21.2	21.1	21.6	21.4	21.3
	Median	20.7	20.5	21.2	21.0	21.0
	SD	4.3	3.9	4.1	4.0	4.1
	Min, Max	14.5, 28.0	14.0, 28.0	13.5, 28.0	13.5, 28.0	13.5, 28.0
Number of Migraine days[a]	n	191	190	188	378	569
	Mean	15.4	15.2	16.4	15.8	15.6
	Median	15.0	14.5	16.0	15.0	15.0
	SD	5.0	5.0	5.3	5.2	5.1
	Min, Max	5.0, 28.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0	5.0, 28.0
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity[a]	n	191	190	188	378	569
	Mean	13.5	13.4	13.2	13.3	13.4
	Median	13.0	13.0	13.0	13.0	13.0
	SD	5.0	5.4	5.4	5.4	5.2
	Min, Max	3.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0	0.0, 28.0
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	191 (100.0%)	189 (99.0%)	186 (98.4%)	375 (98.7%)	566 (99.1%)
	No	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	3 (0.8%)	3 (0.5%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	177 (92.7%)	178 (93.2%)	174 (92.1%)	352 (92.6%)	529 (92.6%)
	No	14 (7.3%)	12 (6.3%)	14 (7.4%)	26 (6.8%)	40 (7.0%)

[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：表 11.2-2 ＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

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を表 2.7.6.3.1-6 に示した。

主要な解析である ANCOVA を用い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のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.43 日，−4.14 ± 0.43 日及び−2.45 ± 0.43 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0001）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0002, 675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0002）（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.3 参照）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 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 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.6.3.1-2）。

表 2.7.6.3.1-6　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－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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

[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：表 11.4.1.1.1-1>

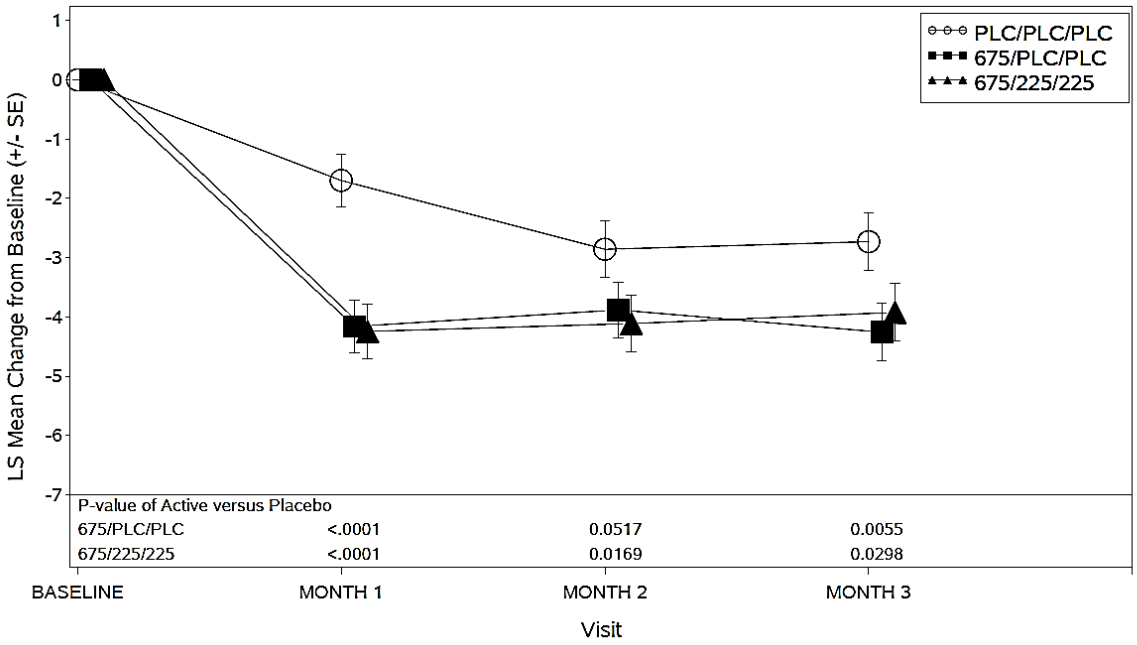


図 2.7.6.3.1-2　　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 11.4.1.1.1-1 ＞

i)　感度分析

Wilcoxon rank-sum 検定による解析を行った。また，欠測値を多重補完したデータを用いて主要な解析と同様の ANCOVA 解析を行った。

いずれの結果も主要な解析と同様であり，主要な解析の頑健性が示された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.1 及び CT-5.2 参照）。

(b)　副次的評価項目

i)　片頭痛日数

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を表 2.7.6.3.1-7 に示した。

ANCOVA による治験薬初回投与後 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（最小二乗平均値 ± 標準誤差, 以下同様）は, 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 ± 0.50 日，−4.07 ± 0.49 日及び−2.79 ± 0.49 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p = 0.0111$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（675/225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p = 0.0142$）（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.1.1.2 参照）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量

は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヵ月で片頭痛日数の減少が認められ，その効果は 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.6.3.1-3）。

表 2.7.6.3.1-7　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－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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

[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：表 11.4.1.2.1-1 ＞

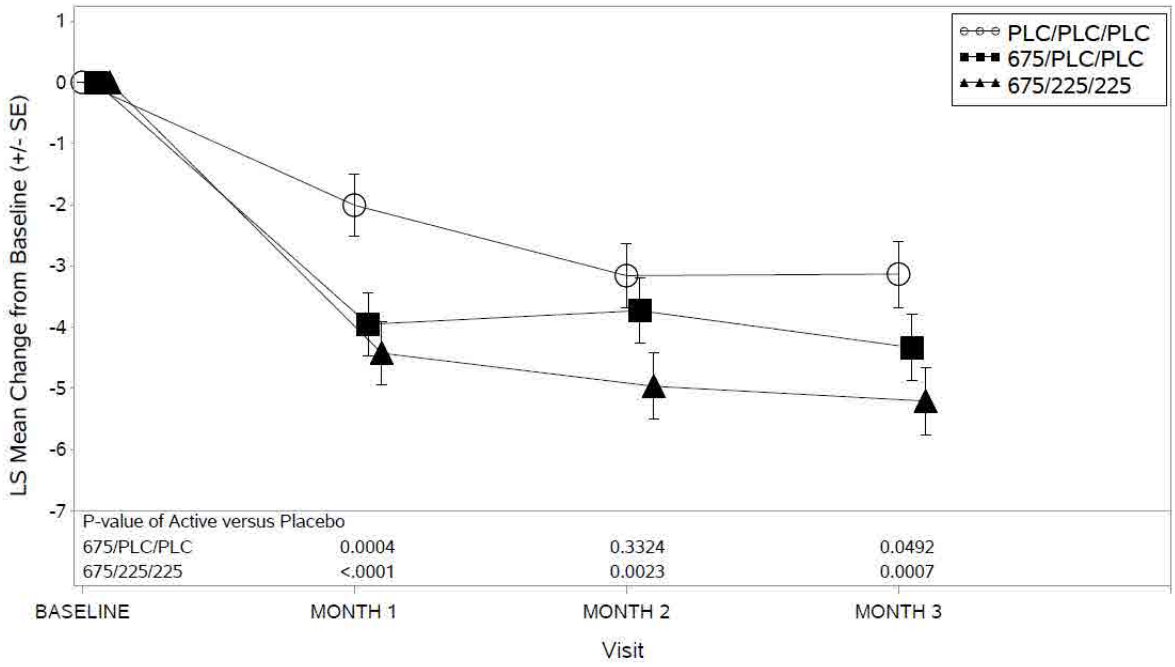


図 2.7.6.3.1-3　　1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 11.4.1.2.1-1 ＞

ii)　中等度以上の頭痛日数が 50%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 50%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.3.1-8 に示した。

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 50%以上減少した被験者の割合は，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 29.0%，29.1%及び 13.2%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0002，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0001）。

表 2.7.6.3.1-8　　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）

Visit[a]	Treatment Group	Value			Comparisons[c]		
		N	n[b]	Responder Rate (%)	Difference (%)	95% CI	P-value
Month 1	Placebo	190	25	13.2			
	675 mg/3 months	189	61	32.3	19.1	(10.9, 27.3)	<0.0001
	675/225 mg/1 month	186	61	32.8	19.6	(11.3, 27.9)	<0.0001
Month 2	Placebo	188	38	20.2			
	675 mg/3 months	185	63	34.1	13.8	(4.9, 22.8)	0.0027
	675/225 mg/1 month	186	65	34.9	14.7	(5.7, 23.6)	0.0015
Month 3	Placebo	180	39	21.7			
	675 mg/3 months	181	69	38.1	16.4	(7.1, 25.6)	0.0007
	675/225 mg/1 month	185	66	35.7	14.0	(4.8, 23.1)	0.0033
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

[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：表 11.4.1.2.2-1 ＞

iii)　急性期頭痛治療薬の使用日数

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の使用日数のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.3.1-9 に示した。

ANCOVA による治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差, 以下同様）は, 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 ± 0.44 日，−3.87 ± 0.43 日及び−2.44 ± 0.43 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0034，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0013）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0031, 675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0017）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヵ月で使用日数の減少が認められ, その効果は 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.1.3.2 参照）。

表 2.7.6.3.1-9　　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の使用日数のベースラインからの平均変化量－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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

[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：表 11.4.1.2.3-1 ＞

iv)　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での中等度以上の頭痛日数

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.3.1-10 に示した。

ANCOVA による併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.46 日，−4.32 ± 0.45 日及び−2.71 ± 0.46 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0010，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0013）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0011, 675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0015）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 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 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.1.4.2 参照）。

表 2.7.6.3.1-10　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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

[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：表 11.4.1.2.4-1 ＞

v)　支障度スコア

治験薬最終投与 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を表 2.7.6.3.1-11 に示した。

ANCOVA による治験薬最終投与 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（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.70, −8.03 ± 0.68 及び−6.49 ± 0.68 であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（675/225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0260，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0297）。

表 2.7.6.3.1-11　治験薬最終投与 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－ANCOVA（FAS）

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
						Comparisons[c]			
					N[b]	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：表 11.4.1.2.5-1 ＞

(5)　薬物動態

フレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度一覧を表 2.7.6.3.1-12 に示した。

フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群では，675 mg 初回投与後の平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度（V3/Month 1 の Predose）は，2 回目及び 3 回目の 225 mg 投与後に認められた平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度（V4/Month 2 の Predose 及び V5/End of treatment）よりもわずかに高かった。

フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の平均血漿中フレマネズマブ濃度は，投与後 3～10 日でピークに達し，その後低下した。

表 2.7.6.3.1-12　フレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差）

Visit	Time point	フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 (ng/mL)	フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群 (ng/mL)
V2/Baseline	Predose	6.89894 ± 60.3202 (n = 188)	3.10582 ± 30.1350 (n = 189)
	3 to 10 days postdose	88570.4 ± 27948.0 (n = 100)	97205.2 ± 25462.7 (n = 87)
	14 to 21 days postdose	81314.0 ± 24251.1 (n = 100)	88226.9 ± 23647.3 (n = 86)
V3/Month 1[a]	Predose	65513.9 ± 22010.1 (n = 186)	67618.8 ± 17931.0 (n = 185)
	3 to 10 days postdose	91414.5 ± 25096.3 (n = 50)	54704.4 ± 13153.8 (n = 61)
	14 to 21 days postdose	77617.0 ± 26298.0 (n = 49)	43925.8 ± 12119.7 (n = 61)
V4/Month 2[a]	Predose	58522.3 ± 21414.1 (n = 181)	34141.0 ± 12438.1 (n = 180)
	3 to 10 days postdose	74784.1 ± 29320.7 (n = 35)	26696.7 ± 11763.9 (n = 38)
	14 to 21 days postdose	63988.1 ± 22640.4 (n = 34)	21983.9 ± 9389.84 (n = 37)
V5/End of treatment	-	55009.5 ± 20535.8 (n = 182)	19937.3 ± 8017.79 (n = 180)

定量下限：250 ng/mL

n：例数

[a] フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群については V3/Month 1 及び V4/Month 2 はプラセボ投与

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.5.2.3-1 ＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.1-13 及び表 2.7.6.3.1-14 に示した。

治験薬の平均曝露期間（初回投与から V5/End of treatment 又は中止時まで）は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 84.2 日，675 mg/3 ヵ月群 82.9 日，プラセボ群 82.4 日であった。いずれの投与群でも 90%以上の被験者が治験薬を 3 回投与された。

表 2.7.6.3.1-13　　治験薬の曝露期間（SS）

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：表 12.1-1 ＞

表 2.7.6.3.1-14　　治験薬の投与回数（SS）

	Placebo (N=191)		Fremanezumab					
			675 mg/ 3 months (N=190)		675/225 mg/ 1 month (N=188)		Total (N=378)	
Number of Doses[a]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1	3	(1.6%)	5	(2.6%)	1	(0.5%)	6	(1.6%)
2	8	(4.2%)	4	(2.1%)	1	(0.5%)	5	(1.3%)
3	180	(94.2%)	181	(95.3%)	186	(98.9%)	367	(97.1%)
Total	191		190		188		378	

[a] Subjects received 3 injections on their 1st dose, 1 injection on their 2nd dose, and 1 injection on their 3rd dose.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 12.1-2＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.3.1-15 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.1-22 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 例），675 mg/3 ヵ月群 61.1%（116 例），プラセボ群 61.8%（118 例）であった。いずれの投与群でも，発現した有害事象のほとんどが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 例であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.1.1 参照）。

675/225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群のいずれかで 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の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，注射部位そう痒感［675/225 mg/1 ヵ月群 5.3%（10 例），675 mg/3 ヵ月群 1.6%（3 例），プラセボ群 2.6%（5 例）］であった。

有害事象の発現割合，重症度の傾向は各投与群で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.3.1-15　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（SS）

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：表 12.2.2.1-1 ＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.1-16 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.1-23 に示した。

副作用の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 29.3%（55 例），675 mg/3 ヵ月群 32.1%（61 例），プラセボ群 28.3%（54 例）であった。発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.2.1 参照）。

675/225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群のいずれかで 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の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は，注射部位そう痒感［675/225 mg/1 ヵ月群 5.3%（10 例），675 mg/3 ヵ月群 1.6%（3 例），プラセボ群 2.6%（5 例）］

であった。

表 2.7.6.3.1-16　　いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用（SS）

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	(%)
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)	32	(17.0)	55	(14.6)
注射部位紅斑	21	(11.0)	23	(12.1)	29	(15.4)	52	(13.8)

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：表 12.2.2.2-1 ＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.4.1.1 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.1-17 に示した。

重篤な有害事象は，フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群 1.6%（3 例），675 mg/3 ヵ月群 0.5%（1 例），プラセボ群 0.5%（1 例）に発現した。各投与群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

フレマネズマブ各投与群で発現した重篤な有害事象は，675/225 mg/1 ヵ月群の腸出血，脳挫傷，喘息，675 mg/3 ヵ月群のインフルエンザが各 1 例であった。いずれも治験薬との関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.5.2.1 参照）。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.1-18 参照，叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-01，14.3）参照とした。

表 2.7.6.3.1-17　　重篤な有害事象（SS）

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：表 12.3.1.2-1 ＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.1-18 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，フレマネズマブ各投与群で認められず，プラセボ群 1.0%（2 例）に発現した。

表 2.7.6.3.1-18　　治験薬の投与中止に至った有害事象（SS）

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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 12.3.1.3-1 ＞

(f)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として，注射部位反応，中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応，心血管系有害事象を検討した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合は高かったが，フレマネズマブ各投与群での発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。フレマネズマブ各投与群で認められた事象は，いずれも軽度又は中等度であった。アナフィラキシーの診断の臨床基準に合致した事象は認められず，MedDRA PT「薬物過敏症」の発現もなかった。MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象は 675/225 mg/1 ヵ月群での発現割合がプラセボ群より高い傾向であったが，フレマネズマブ各投与群で認められた事象はいずれも軽度又は中等度で，重篤と判断された事象は 1 例であり，投与中止に至った事象は認められなかった。中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害，心血管系有害事象の発現割合はいずれも低く，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して発現割合が明らかに高いものはなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.8.1～8.8.5 及び CT-9.4～9.8 参照）。

(g)　臨床検査

臨床検査の各項目は，肝機能に関連する項目（GGT，ALT，AST，ALP，総ビリルビン，INR）を含め，フレマネズマブ各投与群でのベースラインから初回投与後 3 ヵ月の変化は小さく，プラセボ群と大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1～10.1.4 参照）。

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%以上であった項目は，675/225 mg/1 ヵ月群で男性及び女性のヘマトクリット低値，尿潜血，675 mg/3 ヵ月群で女性のヘマトクリット低値，尿潜血であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.2.1～10.2.3 参照）。

(h) バイタルサイン

バイタルサイン及び体重の変化及び臨床的に重要なバイタルサインの変動に該当した被験者の割合は，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1 及び 11.2 参照）。

(i) 心電図検査

フレマネズマブ各投与群での 12 誘導心電図パラメータのベースラインから初回投与後 3 ヵ月までの変化は小さく，プラセボ群と大きく異ならなかった

心電図の正異判定で，ベースラインに normal で治験薬投与開始後に abnormal not clinically significant 又は abnormal clinically significant と判定された被験者数は，投与群間で大きく異ならなかった。

QTcB 又は QTcF 間隔が 500 msec 超又は 60 msec 超ベースラインから増加した被験者は, いずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.1～12.3 参照）。

(j) eC-SSRS

eC-SSRS を用いて被験者の自殺念慮及び自殺行動を評価し，陽性を示した場合には治験責任医師等が評価した。治験薬初回投与以降，陽性スコアが認められた被験者はフレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群の 1 例（0.5%）及びプラセボ群の 1 例（0.5%）であった。この陽性スコアが認められた 675/225 mg/1 ヵ月群の 1 例で，自殺に関連する有害事象の発現はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.5.1 及び 16.2.7 参照）。

(k) 注射部位反応

注射部位反応として，治験薬投与直後及び 1 時間後に紅斑，硬結，斑状出血，疼痛を評価した。フレマネズマブ各投与群で発現した疼痛のほとんどが軽度又は中等度であった。高度な紅斑又は硬結の発現は認められず，ほとんどが軽度であった。斑状出血の発現は少なく，いずれも軽度であった。いずれの注射部位反応も投与回数の増加に伴い悪化する傾向はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1～13.4 参照）。

(l) 免疫原性

ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果を表 2.7.6.3.1-19 に示した。

IGS の 377 例中 4 例（1.1%）で投与に関連する ADA 反応が認められた。これらの被験者の抗体価は 0.590～1.75 であった。中和抗体の産生が 2 例で認められた。

表 2.7.6.3.1-19　ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果（IGS）

Treatment	Subject ID	Visit 2 (Day 1)	Visit 3 (Day 29)	Visit 5 (Day 85)	Patient ADA Status	Patient NAb Status
675/225 mg/1 ヵ月群	011S10031	1.52 (Negative)	1.85 (Negative)	1.67 (Negative)	Negative	Negative
	019S10029	0.899 (Negative)	0.976 (Negative)	0.825 (Negative)	Negative	Negative
	020S10004	1.49 (Negative)	1.48 (Negative)	1.49 (Negative)	Negative	Negative
	030S10001	0.433 (Negative)	Negative	Negative	Negative	Negative
	058S10007	Negative	Negative	0.891 (Negative)	Positive	Negative
	059S10004	0.512 (Negative)	Negative	Negative	Negative	Negative
	101S10030	0.594 (Negative)	0.595 (Negative)	0.554 (Negative)	Negative	Negative
	002S10002	0.458 (Negative)	Negative	Negative	Negative	Negative
675 mg/3 ヵ月群	015S10009	0.556 (Negative)	0.266 (Negative)	0.544 (Negative)	Negative	Negative
	032S10070	0.268 (Negative)	Negative	Negative	Negative	Negative
	049S10016	Negative	Negative	0.590 (Negative)	Positive	Negative
	101S10075	0.788 (Negative)	0.701 (Negative)	0.744 (Negative)	Negative	Negative
	006S10002	Negative	Negative	1.75 (Positive)	Positive	Positive
	008S10008	Negative	Negative	1.03 (Positive)	Positive	Positive
	008S10015	0.617 (Negative)	0.586 (Negative)	0.551 (Negative)	Negative	Negative
	009S10026	0.914 (Negative)	0.880 (Negative)	0.899 (Negative)	Negative	Negative

表中の数値は ADA 陽性の場合の抗体価，表中の括弧内は中和抗体の結果

NAb = neutralizing antibody

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.5.5-1 ＞

(7)　結論

本治験の結果から，慢性片頭痛患者でのフレマネズマブ 675 mg の単回皮下投与（3 ヵ月ごと）及び 225 mg の月 1 回 3 ヵ月間（初回投与は 675 mg）の皮下投与は有効であることが示された。フレマネズマブは治験期間を通して中等度以上の頭痛日数を減少させた。中等度以上の頭痛日数は片頭痛予防薬を併用していない被験者のみでみてもプラセボと比較して減少した。また，フレ

マネズマブは片頭痛日数及び急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた。さらに被験者の QOL の改善にも貢献することが示された。フレマネズマブの安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

以上のことから，フレマネズマブは慢性片頭痛患者の有益な治療薬の 1 つになり得ると期待される。

2.7.6.3.1.4　付録

(1)　併用禁止薬及び併用制限薬

表 2.7.6.3.1-20　　併用禁止薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名	備考
抗てんかん薬	カルバマゼピン	
アンギオテンシン受容体拮抗薬/アンギオテンシン変換酵素阻害剤	カンデサルタン，リシノプリル	
オナボツリヌストキシン A	ボトックス	
トリプタン系薬剤/麦角誘導体	すべて	片頭痛の予防的治療のために使用することを禁止する
NSAID	すべて	片頭痛の予防的治療，又は他の適応症のために毎日使用することを禁止する

NSAID：非ステロイド性抗炎症薬

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.1-1＞

表 2.7.6.3.1-21　　併用制限薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名 [a]
β 遮断薬	アテノロール，プロプラノロール，メトプロロール，ナドロール，チモロール
Ca 拮抗薬/ベンゾシクロヘプテン	ロメリジン，flunarizine，pizotifen
抗うつ薬	アミトリプチリン，ベンラファキシン，ノルトリプチリン，デュロキセチン
抗てんかん薬	トピラマート，バルプロ酸塩，divalproate

[a]　日本国内未承認薬は英語表記

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.2-1＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.3.1-22 有害事象（SS）

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)

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	(%)
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)
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)

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	(%)
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)
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)

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	(%)
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)
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)

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	(%)
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)
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)

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	(%)
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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.1.1 より作成＞

(3) 副作用

表 2.7.6.3.1-23　副作用（SS）

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	(%)
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)

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N = 191)		Fremanezumab					
			675 mg/ 3 months (N = 190)		675/225 mg/ 1 month (N = 188)		Total (N = 378)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.2.2.1 より作成＞

2.7.6.3.2　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【評価資料】

2.7.6.3.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	反復性片頭痛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（225 mg の月 1 回投与及び 675 mg の 3 か月 1 回投与）した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	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
対象	反復性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた患者 4) 同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛［The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)（ICHD-3 beta）診断基準（Classification Committee of the International Headache Society 2013）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）が示唆される患者 5) 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反復性片頭痛の基準をすべて満たす患者 • 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（5.3.5.1-02：16.1.1 付録 3 参照） - ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C（5.3.5.1-02：16.1.1 付録 3 参照） - 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 6) 片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために片頭痛予防薬（併用禁止・制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.2-18 及び表 2.7.6.3.2-19 参照）を使用していない（使用した場合，最後に使用した時点から半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために使用している片頭痛予防薬が 1 剤

項目	内容
	だけである（併用制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.2-19 参照，高血圧に用いられるプロプラノロール等）。ただし，この場合，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。 7) 肥満度指数（BMI）が 17.5～37.5 で，体重が 35.0～120.0 kg である。 8) 28 日間のスクリーニング期間中に電子頭痛ダイアリーに 24 日以上（85%以上）頭痛に関する記録を入力し，かつ入力された内容が適切であると治験責任又は分担医師が判断できた患者 9) 治験実施計画書に規定されたとおり，制限事項を遵守し，必要とされる間は治験実施医療機関に通院する意志があり，それらが可能である患者
除外基準	1) 片頭痛又はその他何らかの医学的理由，又は美容上の理由で，同意取得前 4 ヵ月の期間に，オナボツリヌストキシン A の注射を頭部，顔面又は頸部に受けている患者 2) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（butalbital/aspirin/caffeine，butalbital/paracetamol/caffeine，及びその他 butalbital 含有配合剤を含む）を，片頭痛治療又はその他の理由にかかわらず 1 ヵ月間に 4 日を超えて使用している患者 3) EM 又は CM の治療に対し，次の薬剤分類にある 2 つ以上の薬剤に対して，3 ヵ月以上の期間，承認されている用法及び用量に従った投与にかかわらず，効果がなかった患者 薬剤分類 A：topiramate，divalproex sodium 及び sodium valproate 薬剤分類 B：lomerizine，flunarizine 及び pizotifen 薬剤分類 C：amitriptyline，nortriptyline，venlafaxine 及び duloxetine 薬剤分類 D：atenolol，nadolol，metoprolol，propranolol 及び timolol 4) 同意取得前 2 ヵ月以内に，片頭痛に対して治療介入/機器の使用（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激等）による治療を受けた患者 5) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患，又は眼疾患を有する患者 6) 臨床的に重大な精神疾患の所見，又は既往歴（過去の自殺未遂，又は過去 2 年間での具体的な計画を伴う自殺念慮等）を有する患者 7) 臨床上問題ありと判断される心血管疾患又は血管虚血［心筋虚血，神経系（脳虚血等），末梢四肢虚血，その他虚血イベント］，又は脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症，肺

項目	内容
	塞栓症などの血栓塞栓イベント（動脈又は静脈血栓，又は塞栓イベント）の既往歴を有する患者 8) ヒト免疫不全ウイルス（HIV），結核，又は B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染している又は感染歴を有する患者 9) 5 年以内の癌の既往歴又は合併症を有する患者。ただし，適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌は除く。 10) モノクローナル抗体を含む，たん白注射剤に対する過敏性反応の既往歴を有する患者 11) 治験薬投与前 2 ヵ月以内，又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の薬剤又は医療機器の治験に参加した患者 12) CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334 , ALD304, LY2951742，又は TEV-48125 等）の投与歴を有する患者 13) スクリーニング時及びベースラインの 12 誘導心電図所見で，治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断した患者 14) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する異常所見（生化学検査，血液学的検査，凝固検査，及び尿検査値異常を含む）を示す患者 15) ALT，AST 及び ALP で，基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者，又はスクリーニング時点で Hy’s Law の基準を満たす肝細胞障害の疑いがある患者 16) スクリーニング時の血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍を超える値，又は臨床上問題ありと判断されるたん白尿，又は腎疾患の所見を示す患者 17) 過去 2 年間にアルコール又は薬物乱用歴，又は過去 5 年間にアルコール又は薬物依存の患者 18) 同意取得時に授乳中である，又はスクリーニング時及びベースライン時に妊娠検査が陽性となった女性 19) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，パートナーとともに治験期間中及び治験薬最終投与後 225 日間で 2 種類の避妊法の実施に同意しない患者。避妊を実施する場合，次の方法のうち 2 種類を行わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具（IUD），経口避妊薬，埋込式避妊具，注射式避妊薬，殺精子剤入りコンドーム，又は殺精子剤入りスポンジ 注）生殖能力がない男性とは両側精巣摘出術を行った男性，妊娠

項目	内容
	の可能性がない女性とは両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を行った女性，又は閉経から少なくとも 12 ヵ月が経過し卵胞刺激ホルモン（FSH）が 35 U/L を超えている女性と定義する。 20) その他，治験責任又は分担医師が本治験の登録に不適当，又は本治験を完了できないと判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	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。1 ヵ月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とした。 フレマネズマブ 225/225/225 mg 群（225 mg/1 ヵ月群）： V2/Baseline にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本, V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ皮下投与した。 フレマネズマブ 675 mg/ プラセボ/プラセボ群（675 mg/3 ヵ月群）： V2/Baseline にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ皮下投与した。 プラセボ群： V2/Baseline にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ皮下投与した。 治験デザインを図 2.7.6.3.2-1 に示した。
投与期間	3 ヵ月間
目標被験者数	330 例（1 群あたり 110 例）
目標被験者数の 設定根拠	反復性片頭痛患者を対象とした第 IIb 相試験（LBR-101-022 試験）の結果，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フレマネズマブ 225/225/225 mg 群とプラセボ群の投与群間差は 2.7 日，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標準偏差は 4.1 日であった。慎重を期するため，本治験で想定される各フレマネズマブ投与群とプラセボ群の投与群間差を 1.8 日，標準偏差を 4.1 日と想定し，有意水準 0.05（両側）で症例数を算出すると 1 群 110 例で検出力 90%を上

項目	内容
	回った。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬** 治験薬以外の片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.2-18 参照）の使用を禁止した。 **併用制限薬** 一部の被験者（最大 30%）は治験期間中，片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.2-19）を片頭痛又は別の適応に対して過去に処方された場合，1 剤のみ, 一定の用法及び用量で引き続き併用することを認めた。ただし，この場合, 用法及び用量が同意取得前 2 ヵ月以上の期間一定でなければならなかった。 なお，原則として片頭痛予防に有効とされる薬剤（漢方薬を含む），サプリメントについては, 同意取得前から服用している場合にのみ継続が可能とし，用法及び用量は可能な限り一定とした。
評価項目	**有効性** 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（28 日）あたりの片頭痛日数の平均変化量 副次的評価項目： • 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%以上減少した患者の割合 • 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 • 併用片頭痛予防薬を使用していない患者での, 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 探索的評価項目： • 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 • 光過敏又は音過敏が認められた日数 • Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL）

項目	内容
	• EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L） • 2-Item Patient Health Questionnaire （PHQ-2 ） 及び 9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-9） • Work Productivity and Activity Impairment（WPAI） • Patient Global Impression of Change（PGIC） **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象，臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査），12 誘導心電図検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数），体重，注射部位反応（紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛）の有無と重症度，Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS） **免疫原性** 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度
解析方法	主要評価項目は FAS を解析対象集団として，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予防薬使用の有無を固定効果，ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量として含めた。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。 多重性の問題は閉手順を用いて回避した。両側有意水準 5%でフレマネズマブ 225/225/225 mg 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/プラセボ/プラセボ群とプラセボ群の検定を実施した。 主要な解析における残差の正規性の仮定に関する感度分析として，Wilcoxon rank-sum 検定を行った。また，主要な解析における欠測値の影響を検討するために，多重補完法に基づく感度分析を行った。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評価するために，MMRM による解析を行った。 副次的有効性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%以上減少した患者の割合はベースラインでの予防薬使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。それ以外は主要評価項目の解析と同様の方法で ANCOVA モデルを用いて解析した。 探索的有効性評価項目は FAS を解析対象集団として，適宜，主要評価項目又は副次的評価項目と同様の方法で解析した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社

項目	内容
治験実施医療機関	日本 57 施設，韓国 10 施設（計 67 施設）
治験期間	2017 年 11 月 21 日～2019 年 11 月 22 日

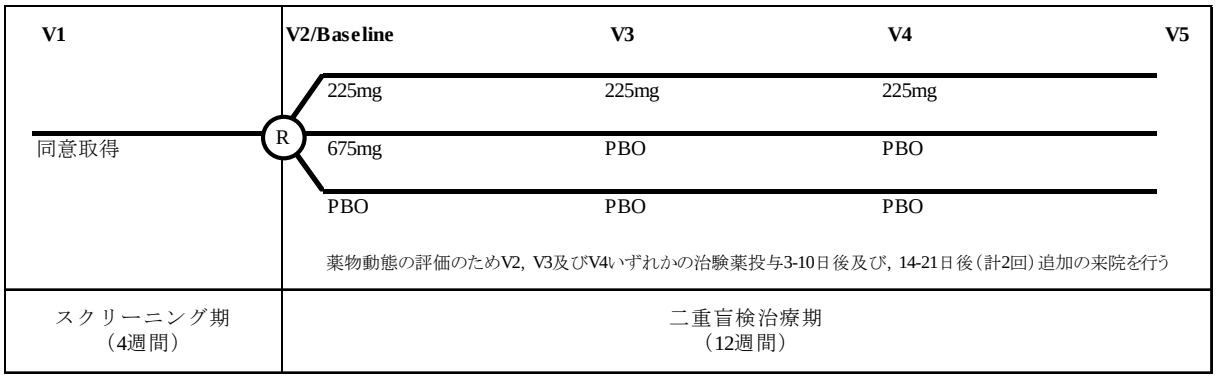


図 2.7.6.3.2-1　　治験デザイン

PBO：プラセボ，R：割付け

＜資料番号 5.3.5.1-02：図 9.1-1 ＞

2.7.6.3.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.2-1 に示した。

表 2.7.6.3.2-1　　治験スケジュール

項目	Period	スクリーニング期	二重盲検治療期					
	Visit	V1/Screening	V2/Baseline	V3/Month 1	V4/Month 2	薬物動態検査追加来院[b]	V5/End of treatment (Month 3)	中止時
	Study Day	Day -28	Day 1	Day 29	Day 57		Day 85	
	許容範囲	-3		±3	±3		±3	中止判断日+7
同意取得		X[a]						
DNA保存の同意取得(任意参加)		X						
被験者背景		X						
適格性確認		X	X					
無作為化			X					
治験薬注射投与			X	X	X			
注射部位反応の評価[c]			X	X	X			
身体所見		X	X	X	X		X	
身長		X						
体重		X	X				X	
12 誘導心電図検査[d,e]		X	X			X	X	
バイタルサイン[d]（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数）		X	X	X	X		X	
臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）		X	X	X	X		X	
血清HCG検査[f]		X						
尿HCG検査[f]			X	X	X		X	
FSH検査[g]		X						
有害事象[h]		←	—	—	—	—	→	
片頭痛予防薬使用の有無			X					
薬剤及び療法の確認		←	—	—	—	—	→	
eC-SSRS[i]			X	X	X		X	
電子頭痛ダイアリー機器貸与[j]		X						
電子頭痛ダイアリー記入[k]		X	—	—	—	—	X	
電子頭痛ダイアリー点検			X	X	X		X	
電子頭痛ダイアリー返却							X	
血漿中薬物濃度測定のための採血[l]			X	X	X	X	X	
血清中ADA評価のための採血[m]			X	X			X	
ファーマコゲノミクス評価のための採血[n]					X			
バイオマーカー評価のための採血及び採尿			X		X		X	
MIDAS質問票			X				X	
PHQ-2/PHQ-9[o]			X				X	
MSQOL質問票			X	X	X		X	
EQ-5D-5L質問票			X				X	
PGICスケール				X	X		X	
WPAI質問票			X				X	

HCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

[a] 同意取得は，V1/Screening の来院前に実施することも可とした。

[b] V2/Baseline，V3/Month 1 又は V4/Month 2 のいずれかの治験薬投与 3～10 日後，及び 14～21 日後の合計 2 回

[c] 注射部位反応の評価を，治験薬投与直後及び 1 時間後に行った。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，その反応/疼痛が中等度以下となるまで再評価した。

[d] 他の評価（採血，質問票調査等）の前に行った。

[e] 12 誘導心電図検査は 3 回行った。

[f] 妊娠可能な女性のみ。
[g] 閉経から少なくとも 12 ヵ月が経過している女性のみ。
[h] 有害事象に関する質問は，治験薬投与前後に行った。投与後の質問は，被験者が治験実施医療機関を出る前に行った。
[i] V2/Baseline には eC-SSRS Baseline/Screening 版，それ以外のすべての来院時には eC-SSRS Since Last Visit 版を用いて回答させた。
[j] 適格性基準を満たす患者に，V1/Screening に電子頭痛ダイアリー機器（eDiary）を渡し，その使用方法の訓練とコンプライアンス基準についての説明を行った。
[k] 被験者は，V1/Screening から V5/End of treatment 又は中止時の前日までの頭痛情報について，毎日，前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力した。
[l] V2/Baseline，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の血漿中薬物濃度測定用血液試料は投与前に採取した。
[m] ADA 評価用の血液試料は，重度の過敏性反応（アナフィラキシーなど）の観察時にも採取した。
[n] V2/Baseline 又はそれ以降のいずれかの来院に, DNA 保存に同意した被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液試料を 1 回採取した。被験者からは，別途作成した DNA 保存の同意書に署名を得る必要があった。
[o] 被験者には最初に PHQ-2 に回答させ，PHQ-2 が陽性の場合のみ，PHQ-9 の質問 3～9（独自の質問）に回答させた。

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 9.5.1.1-1 ＞

2.7.6.3.2.3　試験結果

本治験開始後，IRT システムの不備により，治験実施計画書の規定と異なる用量が被験者に投与されていたことが明らかになったため治験を中断した。治験中断までに割付けされた 96 例をコホート 1 とし，本治験の当初の目的である，本剤の異なる 2 つの用法及び用量での有効性及び安全性をプラセボと比較するために治験再開後に登録された被験者をコホート 2 とした。本項ではコホート 2 の結果のみ記載し，コホート 1 の結果は治験総括報告書を参照とする。

(1)　被験者の内訳

コホート 2 の被験者の内訳を表 2.7.6.3.2-2 に，中止理由を表 2.7.6.3.2-3 に，それぞれ示した。

本治験と 406-102-00001 試験で同意を取得した被験者のうち，357 例が本治験のコホート 2 の投与群に無作為割付けされた。治験薬が投与された被験者は 356 例で，その内訳はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群が 121 例，675 mg/3 ヵ月群が 118 例，プラセボ群が 117 例であった。無作為割付けされた 357 例のうち，343 例（96.1%）が治験を完了し，14 例（3.9%）は治験を中止した。投与群別の中止例の割合は 225 mg/1 ヵ月群 2.5%，675 mg/3 ヵ月群 5.0%，プラセボ群 4.3%であり，投与群間で大きく異ならなかった。

最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱（7 例）であり，次いで被験者による同意撤回（5 例），有害事象（2 例）であった。投与群別にみると，治験実施計画書からの逸脱は 225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 5 例，プラセボ群 1 例，被験者による同意撤回は 225 mg/1 ヵ月群 1 例，675 mg/3 ヵ月群 1 例，プラセボ群 3 例，有害事象は 225 mg/1 ヵ月群 1 例，プラセボ群 1 例であった。

表 2.7.6.3.2-2　　被験者の内訳（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 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)
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：表 10.1-1 ＞

表 2.7.6.3.2-3　　中止理由（RS 2）

	Placebo (N=117)	Fremanezumab			Total (N=357)
		675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=240)	
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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：表 10.1-2 ＞

(2)　解析したデータセット

同意取得が得られた被験者（ES）のうちコホート 2 で無作為割付けされた集団を RS 2 とし，そのうち治験薬を 1 回以上投与された被験者を SS 2 とした。SS 2 のうち，ベースライン及び治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のデータを有する被験者を FAS とした。

SS 2 は RS 2 のうち治験薬が投与されなかった 675 mg/3 ヵ月群の 1 例を除く，225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 118 例及びプラセボ群 117 例であった。FAS は SS 2 のうちベースライン及び治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のデータのない 675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群の各 1 例を除く，225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月 117 例及びプラセボ群 116 例であった。

また，コホート 2 でフレマネズマブを 1 回以上投与され，フレマネズマブ投与後に本治験にて 1 点以上の血漿中薬物濃度測定のための採血日時データを有する被験者を PKS 2 とした。PKS 2 は 225 mg/1 ヵ月群 121 例，675 mg/3 ヵ月群 118 例であった。コホート 2 でフレマネズマブを 1 回以上投与され，フレマネズマブ投与後に本治験にて 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 IGS 2 とした。IGS 2 は 225 mg/1 ヵ月群 121 例, 675 mg/3 ヵ月群 118 例であった（表 2.7.6.3.2-2）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

コホート 2 の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.2-4 に, 原疾患に関する特性を表 2.7.6.3.2-5 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は各投与群で同様であった。各投与群の女性の割合は83.5%～85.5%，年齢（平均値，以下同様）は41.9～44.4歳，体重は58.6～59.4 kg，BMIは22.5～23.0であった。片頭痛予防薬を使用している被験者の割合は18.8%～19.8%，片頭痛罹患年数は18.3～22.0年であった。

既往歴ありの割合は34.7%～41.0%，合併症ありの割合は75.6%～82.9%であった（資料番号5.3.5.1-02，CT-3.2.1及びCT-3.3.1参照）。

ベースライン時の片頭痛日数は8.6～9.0日，中等度以上の頭痛日数は7.5～8.0日であった。ベースライン時に急性期頭痛治療薬を使用している被験者の割合は98.3%～100.0%，急性期片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤又は麦角誘導体）を使用している被験者の割合は92.4%～97.4%であった。

表 2.7.6.3.2-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（RS 2）

Characteristics		Placebo (N=117)	Fremanezumab			Total (N=357)
			675 mg/ 3 months (N=119)	225 mg/ 1 month (N=121)	Total (N=240)	
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%)

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)
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
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：表 11.2-1 ＞

表 2.7.6.3.2-5　　原疾患に関する特性（RS 2）

Variable		Placebo (N=117)	Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N=119)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N=121)	Fremanezumab Total (N=240)	Total (N=357)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity[a]	n	117	118	121	239	356
	Mean	11.1	11.0	11.0	11.0	11.0
	Median	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	SD	2.5	2.5	2.1	2.3	2.3
	Min, Max	6.0, 16.4	6.0, 16.4	6.3, 14.9	6.0, 16.4	6.0, 16.4
Number of Migraine Days[a]	n	117	118	121	239	356
	Mean	9.0	8.7	8.6	8.7	8.8
	Median	8.7	8.8	8.7	8.7	8.7
	SD	2.8	2.5	2.5	2.5	2.6
	Min, Max	4.0, 15.0	3.7, 14.9	3.9, 14.9	3.7, 14.9	3.7, 15.0
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity[a]	n	117	118	121	239	356
	Mean	8.0	7.5	7.6	7.5	7.7
	Median	8.0	7.8	7.5	7.5	8.0
	SD	2.8	2.8	2.5	2.6	2.7
	Min, Max	2.0, 14.5	0.0, 14.9	2.0, 13.0	0.0, 14.9	0.0, 14.9
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	117 (100.0%)	117 (98.3%)	120 (99.2%)	237 (98.8%)	354 (99.2%)
	No	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.6%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	114 (97.4%)	110 (92.4%)	115 (95.0%)	225 (93.8%)	339 (95.0%)
	No	3 (2.6%)	8 (6.7%)	6 (5.0%)	14 (5.8%)	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 5.3.5.1-02：表 11.2-2>

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

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を表 2.7.6.3.2-6 に示した。

主要な解析である ANCOVA を用い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のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.37 日, −4.02 ± 0.38 日及び−1.02 ± 0.38 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（225 mg/1 ヵ月群 p < 0.0001, 675 mg/3 ヵ月群 p < 0.0001）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（225 mg/1 ヵ月群 p < 0.0001，675 mg/3 ヵ月群 p < 0.0001）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.3 参照）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヵ月で片頭痛日数の減少が認められ，その効果は 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（図 2.7.6.3.2-2）。

表 2.7.6.3.2-6　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－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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 5.3.5.1-02：表 11.4.1.1.1-1＞

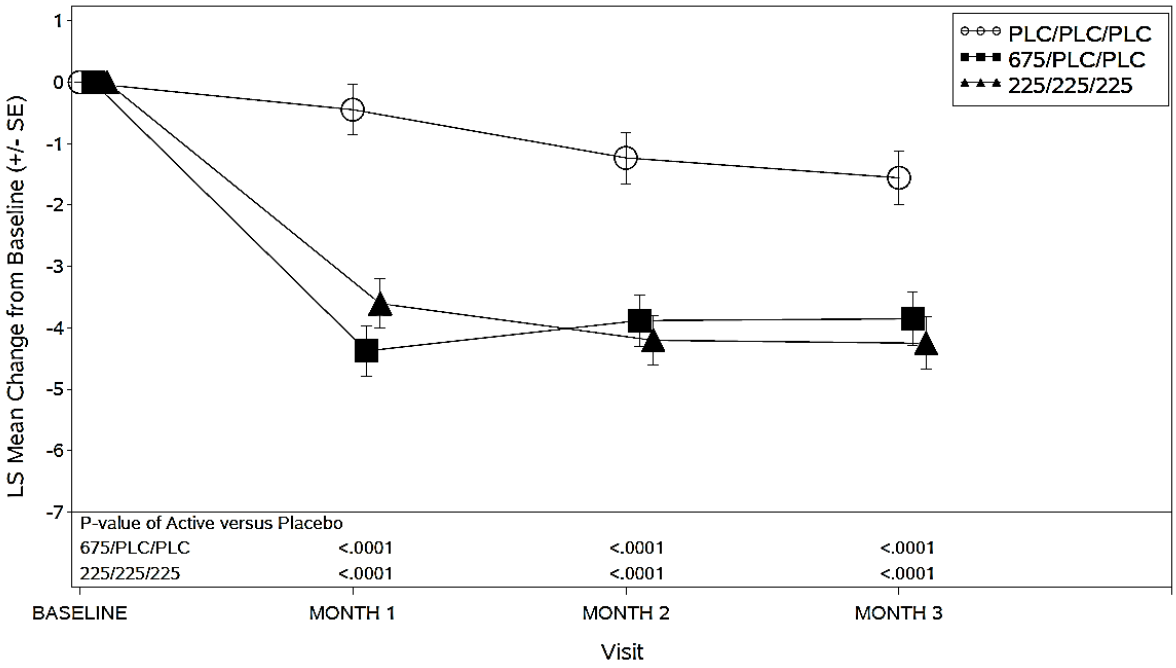


図 2.7.6.3.2-2　　1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-02：図 11.4.1.1.1-1＞

i)　感度分析

Wilcoxon rank-sum 検定による解析を行った。また，欠測値を多重補完したデータを用いて主要な解析と同様の ANCOVA 解析を行った。

いずれの結果も主要な解析と同様であり，主要な解析の頑健性が示された（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.1 及び CT-5.2 参照）。

(b)　副次的評価項目

i)　片頭痛日数が 50%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 50%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.3.2-7 に示した。

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は，225 mg/1 ヵ月群，675 mg/3 ヵ月群及びプラセボ群でそれぞれ 41.3%，45.3%及び 11.2%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3.2-7　　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）

Visit[a]	Treatment Group	Value			Comparisons[c]		
		N	n[b]	Responder Rate (%)	Difference (%)	95% CI	P-value
Month 1	Placebo	116	13	11.2			
	675 mg/3 months	117	63	53.8	42.7	(32.0, 53.4)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	52	43.0	31.8	(21.3, 42.3)	<0.0001
Month 2	Placebo	114	20	17.5			
	675 mg/3 months	115	53	46.1	28.5	(17.0, 40.0)	<0.0001
	225 mg/1 month	121	57	47.1	29.6	(18.2, 41.0)	<0.0001
Month 3	Placebo	112	25	22.3			
	675 mg/3 months	113	50	44.2	22.0	(10.1, 33.9)	0.0004
	225 mg/1 month	119	54	45.4	23.1	(11.3, 34.9)	0.0002
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 5.3.5.1-02：表 11.4.1.2.1-1 ＞

ii)　急性期頭痛治療薬の使用日数

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の使用日数のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.3.2-8 に示した。

ANCOVA による治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.34 日，−3.29 ± 0.36 日及び−0.46 ± 0.35 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（225 mg/1 ヵ月 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p < 0.0001$）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヵ月で使用日数の減少が認められ，その効果は 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（資料番号 5.3.5.1-02，CT-6.1.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.2-8　　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の使用日数のベースラインからの平均変化量－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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 5.3.5.1-02：表 11.4.1.2.2-1 ＞

iii)　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での片頭痛日数

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.3.2-9 に示した。

ANCOVA による併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差，以下同様）は，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 ± 0.36 日，−4.21 ± 0.37 日及び−1.40 ± 0.37 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，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）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の群間差は主要な解析の ANCOVA の結果を支持するものであった（225 mg/1 ヵ月群 $p < 0.0001$，675 mg/3 ヵ月群 $p < 0.0001$）。MMRM による各時期のベースラインからの変化量は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群とも初回投与後 1 ヵ月で片頭痛日数の減少が認められ，その効果は 2 ヵ月及び 3 ヵ月でも維持された（資料番号 5.3.5.1-02，CT-6.1.3.2 参照）。

表 2.7.6.3.2-9　　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの平均変化量－ANCOVA（FAS）

Visit[a]	Treatment Group	N[b]	Mean	SD	Change From Baseline				
					N[c]	Comparisons[d]			
						LSmean (SE)	Difference (SE)	Difference 95% CI	P-value
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 5.3.5.1-02：表 11.4.1.2.3-1 ＞

iv)　支障度スコア

治験薬最終投与 4 週後の MIDAS 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を表 2.7.6.3.2-10 に示した。

ANCOVA による治験薬最終投与 4 週後の MIDAS 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（最小二乗平均値 ± 標準誤差, 以下同様）は, 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 ± 1.42，−12.55 ± 1.49 及び−7.41 ± 1.46 であった。プラセボ群に対する平均変化量の差（95%信頼区間）は，225 mg/1 ヵ月群−5.24（−8.14，−2.33），675 mg/3 ヵ月群−5.14（−8.09，−2.20）であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（225 mg/1 ヵ月群 p = 0.0004，675 mg/3 ヵ月群 p = 0.0007）。

表 2.7.6.3.2-10　治験薬最終投与４週間後の MIDAS 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－ANCOVA（FAS）

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline				
						Comparisons[c]			
					N[b]	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：表 11.4.1.2.4-1 ＞

(5)　薬物動態

フレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度一覧を表 2.7.6.3.2-11 に示した。

フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群では，平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度（V3/Month 1 及び V4/Month 2 の Predose，並びに V5/End of treatment）は投与回数を重ねるごとに上昇し，3 ヵ月間では定常状態に達しないことが示唆された。フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の平均血漿中フレマネズマブ濃度は，投与後 3～10 日でピークに達し，その後低下した。初回投与後の平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度（V3/Month 1 の Predose）の両群比較から曝露量は用量依存的に増加することが示唆された。

表 2.7.6.3.2-11　フレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差，PKS 2）

Visit	Time point	フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 (ng/mL)	フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群 (ng/mL)
V2/Baseline	Predose	7.62810 ± 48.1055 (n = 121)	3.16102 ± 34.3374 (n = 118)
	3 to 10 days postdose	28582.2 ± 7361.65 (n = 61)	90667.7 ± 23078.7 (n = 53)
	14 to 21 days postdose	24942.5 ± 6095.55 (n = 61)	78507.1 ± 18574.9 (n = 51)
V3/Month 1[a]	Predose	21630.8 ± 10737.6 (n = 121)	64340.7 ± 16774.1 (n = 115)
	3 to 10 days postdose	50763.7 ± 11741.3 (n = 34)	56560.7 ± 14113.9 (n = 40)
	14 to 21 days postdose	43327.3 ± 9617.49 (n = 34)	44914.0 ± 11581.1 (n = 40)
V4/Month 2[a]	Predose	32666.7 ± 9708.73 (n = 119)	33949.4 ± 11791.2 (n = 113)
	3 to 10 days postdose	60239.3 ± 18379.6 (n = 25)	26585.1 ± 9678.48 (n = 21)
	14 to 21 days postdose	50839.7 ± 15342.4 (n = 25)	23320.4 ± 11203.1 (n = 21)
V5/End of treatment	-	41170.0 ± 12229.1 (n = 118)	19466.2 ± 8820.63 (n = 113)

定量下限：250 ng/mL

n：例数

[a] フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群については V3/Month 1 及び V4/Month 2 はプラセボ投与

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 11.5.2.3.1-1 ＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.2-12 及び表 2.7.6.3.2-13 に示した。

治験薬の平均曝露期間（初回投与から V5/End of treatment 又は中止時まで）は，フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 84.6 日，675 mg/3 ヵ月群 82.9 日，プラセボ群 83.0 日であった。いずれの投与群でも 90%以上の被験者が治験薬を 3 回投与された。

表 2.7.6.3.2-12　　治験薬の曝露期間（SS 2）

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：表 12.1-1 ＞

表 2.7.6.3.2-13　　治験薬の投与回数（SS 2）

	Placebo (N = 117)		Fremanezumab					
			675 mg/3 months (N = 118)		225 mg/1 month (N = 121)		Total (N = 239)	
Number of Doses[a]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1	3	(2.6%)	3	(2.5%)	0	(0.0%)	3	(1.3%)
2	2	(1.7%)	2	(1.7%)	2	(1.7%)	4	(1.7%)
3	112	(95.7%)	113	(95.8%)	119	(98.3%)	232	(97.1%)
Total	117		118		121		239	

[a] Subjects received 3 injections on their 1st dose, 1 injection on their 2nd dose, and 1 injection on their 3rd dose.

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 12.1-2 ＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.3.2-14 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.2-20 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 例），675 mg/3 ヵ月群 62.7%（74 例），プラセボ群 65.8%（77 例）であった。フレマネズマブ各投与群で認められた事象は，いずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.3.1.1 参照）。

225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群のいずれかで 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の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，注射部位疼痛［225 mg/1 ヵ月群 9.1%（11 例），675 mg/3 ヵ月群 13.6%（16 例），プラセボ群 6.0%（7 例），以下同順］，注射部位そう痒感［5.8%（7 例），1.7%（2 例），0.0%（0 例）］，インフルエンザ［5.0%（6 例），1.7%（2 例），0.9%（1 例）］であった。

有害事象の発現割合，重症度の傾向は各投与群で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.3.2-14　　いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象（SS 2）

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：表 12.2.2.1-1 ＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

いずれかの投与群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.2-15 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.2-21 に示した。

副作用の発現割合はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 26.4%（32 例），675 mg/3 ヵ月群 31.4%（37 例），プラセボ群 23.9%（28 例）であった。発現した副作用はいずれも軽度又は中等度で

あった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.3.2.1 参照）。

225 mg/1 ヵ月群又は 675 mg/3 ヵ月群のいずれかで 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の発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった副作用は，注射部位疼痛［225 mg/1 ヵ月群 8.3%（10 例），675 mg/3 ヵ月群 13.6%（16 例），プラセボ群 6.0%（7 例），以下同順］，注射部位そう痒感［5.8%（7 例），1.7%（2 例），0.0%（0 例）］であった。

表 2.7.6.3.2-15　いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用（SS 2）

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	(%)
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)	3	(2.5)	0	(0.0)	3	(1.3)
注射部位疼痛	7	(6.0)	16	(13.6)	10	(8.3)	26	(10.9)
注射部位硬結	12	(10.3)	14	(11.9)	17	(14.0)	31	(13.0)
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)

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：表 12.2.2.2-1 ＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.4.1.1 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

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-8.5.1.1 参照）。

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.2-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，225 mg/1 ヵ月群 0.8%（1 例），675 mg/3 ヵ月群 0.0%（0 例），プラセボ群 0.9%（1 例）に発現した。フレマネズマブ各投与群で発現した投与中止に至った有害事象は，225 mg/1 ヵ月群の注射部位紅斑 1 例であった。

表 2.7.6.3.2-16　　治験薬の投与中止に至った有害事象（SS 2）

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]	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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 12.3.1.3-1 ＞

(f)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として，注射部位反応，中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応，心血管系有害事象を検討した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合は高かったが，フレマネズマブ各投与群での発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。フレマネズマブ各投与群で認められた事象は，いずれも軽度又は中等度であった。アナフィラキシーの診断の臨床基準に合致した事象は認められず，MedDRA PT「薬物過敏症」の発現も認められなかった。MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象は，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群での発現割合がプラセボ群より高い傾向であったが，フレマネズマブ各投与群で認められた事象はいずれも軽度で，重篤と判断された事象は認められず，投与中止に至った事象も認められなかった。中等度以上の眼科有害事象は，いずれの投与群でも認められなかった。薬物性肝障害，心血管系有害事象の発現割合はいずれも低く，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して発現割合が明らかに高いものはなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.1～8.8.5，CT-9.4 及び CT-9.6～9.8 参照）。

(g)　臨床検査

臨床検査の各項目は，肝機能に関連する項目（GGT，ALT，AST，ALP，総ビリルビン，INR）を含め，フレマネズマブ各投与群でのベースラインから初回投与後 3 ヵ月の変化は小さく，プラセボ群と大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-10.1.1～10.1.4 参照）。

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%以上であった項目は，225 mg/1 ヵ月群で女性のヘマトクリット低値，好酸球（白血球分画）高値，尿潜血，尿蛋白，675 mg/3 ヵ月群で男性のヘマトクリット，白血球数低値，尿潜血であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-10.2.1～10.2.3 参照）。

(h) バイタルサイン

バイタルサイン及び体重の変化及び臨床的に重要なバイタルサインの変動に該当した被験者の割合は，フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-11.1 及び 11.2 参照）。

(i) 心電図検査

フレマネズマブ各投与群での 12 誘導心電図パラメータのベースラインから初回投与後 3 ヵ月までの変化は小さく，プラセボ群と大きく異ならなかった。

心電図の正異判定で，ベースラインに normal で治験薬投与開始後に abnormal not clinically significant 又は abnormal clinically significant と判定された被験者数は，投与群間で大きく異ならなかった。

QTcB 又は QTcF 間隔が 500 msec 超又は 60 msec 超ベースラインから増加した被験者は, いずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-12.1～12.3 参照）。

(j) eC-SSRS

eC-SSRS を用いて被験者の自殺念慮及び自殺行動を評価し，陽性を示した場合には治験責任医師等が評価した。治験薬初回投与以降，陽性スコアが認められた被験者は，プラセボ群の 1 例（0.9%）のみであった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.5.1 参照）。

(k) 注射部位反応

注射部位反応として，治験薬投与直後及び 1 時間後に紅斑，硬結，斑状出血，疼痛を評価し，重症度にかかわらず有害事象として報告した。フレマネズマブ各投与群で発現した疼痛はいずれも軽度又は中等度であった。高度な紅斑又は硬結の発現は認められず，ほとんどが軽度であった。斑状出血の発現は少なく，いずれも軽度であった。いずれの注射部位反応も投与回数の増加に伴い悪化する傾向はなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-13.1～13.4 参照）。

(l) 免疫原性

ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果を表 2.7.6.3.2-17 に示した。

IGS 2 の 239 例中 3 例（1.3%）で投与に関連する ADA 反応が認められ，中和抗体の産生が 1 例で認められた。

表 2.7.6.3.2-17　ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果（IGS 2）

Treatment	Subject ID	Visit 2 (Day 1)	Visit 3 (Day 29)	Visit 5 (Day 85)	Patient ADA Status	Patient NAb Status
225 mg/ 1 ヵ月群	054S10003	Negative	Negative	0.973 (Negative)	Positive	Negative
	110S10007	Negative	Negative	0.626 (Negative)	Positive	Negative
	009S10024	0.601 (Negative)	Negative	0.584 (Negative)	Negative	Negative
675 mg/ 3 ヵ月群	025S10013	Negative	Negative	0.541 (Positive)	Positive	Positive
	053S10006	1.77 (Negative)	1.78 (Negative)	1.98 (Negative)	Negative	Negative

表中の数値は ADA 陽性の場合の抗体価，表中の括弧内は中和抗体の結果

NAb = neutralizing antibody

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 11.5.5-1 ＞

(7)　結論

本治験の結果から，反復性片頭痛患者でのフレマネズマブ 675 mg の単回皮下投与（3 ヵ月ごと）及び 225 mg の月 1 回 3 ヵ月間の皮下投与は有効であることが示された。フレマネズマブは治験期間を通して片頭痛日数を減少させた。片頭痛日数は片頭痛予防薬を併用していない被験者のみでみてもプラセボと比較して減少した。また，フレマネズマブは急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた。さらに被験者の QOL の改善にも貢献することが示された。フレマネズマブの安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

以上のことから，フレマネズマブは反復性片頭痛患者の有益な治療薬の 1 つになり得ると期待される。

2.7.6.3.2.4　付録

(1)　併用禁止薬及び併用制限薬

表 2.7.6.3.2-18　　併用禁止薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名	備考
抗てんかん薬	カルバマゼピン	
アンギオテンシン受容体拮抗薬/アンギオテンシン変換酵素阻害剤	カンデサルタン，リシノプリル	
オナボツリヌストキシン A	ボトックス	
トリプタン系薬剤/麦角誘導体	すべて	片頭痛の予防的治療のために使用することを禁止する
NSAID	すべて	片頭痛の予防的治療，又は他の適応症のために毎日使用することを禁止する

NSAID：非ステロイド性抗炎症薬

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 9.4.7.1-1＞

表 2.7.6.3.2-19　　併用制限薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名 [a]
β 遮断薬	アテノロール，プロプラノロール，メトプロロール，ナドロール，チモロール
Ca 拮抗薬/ベンゾシクロヘプテン	ロメリジン，flunarizine，pizotifen
抗うつ薬	アミトリプチリン，ベンラファキシン，ノルトリプチリン，デュロキセチン
抗てんかん薬	トピラマート，バルプロ酸塩，divalproate

[a]　日本国内未承認薬は英語表記

＜資料番号 5.3.5.1-02：表 9.4.7.2-1＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.3.2-20　有害事象（SS 2）

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)

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)	
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)
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)
細菌性外陰腟炎	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)

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)	
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)
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)

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)	
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)
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)

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)	
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.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.1.1 より作成＞

(3) 副作用

表 2.7.6.3.2-21　副作用（SS 2）

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)

System Organ Class	Placebo (N = 117)		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 118)		Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 121)		Fremanezumab Total (N = 239)	
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 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 5.3.5.1-02：CT-8.2.2.1 より作成＞

2.7.6.3.3　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【評価資料】

2.7.6.3.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 2 用法のフレマネズマブの有効性を治験薬初回投与後 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減少で評価する。 • 慢性片頭痛の予防的治療での 2 用法のフレマネズマブの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 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減少を評価する。 • 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と比較して 50%以上減少した被験者の割合を評価する。 • 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の使用日数のベースラインからの減少を評価する。 • 治験薬初回投与後 4 週間での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの減少を評価する。 • ベースラインで併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの減少を評価する。 • 治験薬最終投与 4 週後の 6-item Headache Impact Test（HIT-6）により測定した片頭痛による支障度のベースラインからの減少を評価する。 • フレマネズマブの免疫原性及び ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響を 12 週間のフレマネズマブ投与期間で評価する。
試験デザイン	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
対象	慢性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～70 歳で片頭痛の発症年齢が 50 歳以下の男女 2) 同意文書に署名及び日付を記入する患者 3) スクリーニングの 12 ヵ月以上前に片頭痛［ICHD-3 診断基準（Headache Classification Committee of the IHS 2013）に準じる］の既往歴を有する，又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 診断基準

項目	内容
	により他の疾患に適合しない）が示唆される患者 4) 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，以下の慢性片頭痛の基準を満たす患者 • 頭痛が 15 日以上ある。 • 以下のいずれかの条件を満たす日が 8 日以上ある。 - ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の c 及び d（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Appendix D 参照） - ICHD-3 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の b 及び c（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Appendix D 参照） - 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サブタイプ）。 - 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。 5) 片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Appendix B 参照）を使用していない（使用した場合，最後の使用時から半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛又は他の疾患の治療（高血圧治療のためのプロプラノロールなど）に対する片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Appendix A 参照）の使用が 1 剤だけである。ただし，この場合スクリーニング前 2 ヵ月間以上の期間，用法及び用量が一定である。 6) BMI が 17.5～37.5 kg/m^2 及び体重が 45～120 kg の患者 7) 以下の基準で生殖不可能な患者 • 子宮全摘出術，両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術を受けたことが確認された妊娠不可能である女性又は閉経が確認された女性（最後の月経から 1 年以上経過し，卵胞刺激ホルモン値が 35 U/L 超） • 精管切除術を受けたことが確認された生殖不可能である男性 又は，生殖可能な場合，以下の条件のいずれかに合致する患者 • 治験期間中及び治験薬最終投与後 7.5 ヵ月間，パートナーとともに 2 種類の効果の高い避妊法を同時に実施する（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Section 5.2 参照）。 • 規定の期間の異性間性交の回避に限定する場合，禁欲は唯一の高度で有効な方法である。禁欲の信頼性は治験期間及び被験者が好む日常生活様式との関係で評価される必要がある。断続的な禁欲（カレンダー法，排卵法，基礎体温法，排卵後法など），

項目	内容
	治験期間中の禁欲宣言及び膣外射精は避妊法として許容されない。 8) 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時に血清 β-HCG が陰性の者（ベースライン時は尿 β-HCG で確認） 9) 28 日間のスクリーニング期間中に頭痛データを 28 日中 24 日以上入力（電子頭痛ダイアリーの入力率が約 85%以上）して電子頭痛ダイアリーの記録手順を遵守できた患者 10) 医学的及び精神医学的既往歴，身体所見，12 誘導心電図検査，血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査の結果から健康状態が良好であると判断された患者 11) 治験実施計画書で規定されたとおり，治験の制約を遵守し，治験実施医療機関に規定の時期に来院し，治験終了後の評価のために来院する意志と能力を有する患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 片頭痛又は何らかの医学的理由，又は美容上の理由で，スクリーニング前 4 ヵ月間に，オナボツリヌストキシン A の注射を頭部，顔面又は頸部に受けた患者 2) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（butalbital /アスピリン/カフェイン, butalbital /paracetamol /カフェイン又は butalbital を含む他の配合剤）を含む薬剤を片頭痛治療又はその他の理由で 1 ヵ月間に 4 日を超えて使用している患者 3) 反復性片頭痛又は慢性片頭痛の治療のための以下の薬剤分類の 2 つ以上の薬剤に対して，3 ヵ月間以上の期間，承認されている用法及び用量に従った投与にもかかわらず，効果不十分であった患者 分類 A：divalproex sodium 及びバルプロ酸ナトリウム 分類 B：flunarizine 及び pizotifen 分類 C：アミトリプチリン，ノルトリプチリン，ベンラファキシン及びデュロキセチン 分類 D：アテノロール，ナドロール，メトプロロール，プロプラノロール及びチモロール 4) スクリーニング前 2 ヵ月間に片頭痛に対して治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を使用した患者 5) 覚醒中の 80%を超えて頭痛があり，かつ頭痛のない日が月 4 日未満の患者。ただし，ほとんどの日で頭痛が覚醒中の 80%以下の場合，毎日頭痛を発症しても許容される。 6) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎

項目	内容
	疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患又は眼疾患を有する患者 7) 過去の何らかの自殺企図を含む臨床的に重要な精神疾患の現症又は既往歴，又は過去 2 年間で具体的な計画に基づく自殺念慮を有する患者 8) 脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの臨床的に重要な心血管系疾患又は血管虚血［心筋虚血，神経虚血（脳虚血など），末梢四肢虚血又は他の虚血事象］又は血栓塞栓性事象（動脈性又は静脈性の血栓性又は塞栓性事象）の既往歴を有する患者 9) HIV，結核，慢性 B 型肝炎ウイルス又は慢性 C 型肝炎ウイルスに感染している又は感染歴を有する患者 10) 過去 5 年以内に癌の既往歴又は現症を有する患者。ただし，適切に治療された非黒色腫性の皮膚癌は許容する。 11) 妊娠又は授乳している女性 12) モノクローナル抗体を含む，蛋白注射剤に対する過敏性反応の既往歴を有する患者 13) 治験薬投与前の 2 ヵ月間以内，又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の薬剤の治験に参加した患者 14) CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG 334, ALD304, LY2951742 又はフレマネズマブ）の投与歴を有する患者 15) ベースラインの 12 誘導心電図所見で，治験責任医師が臨床上問題ありと判断した患者 16) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液生化学, 血液学的, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 17) ALT，AST 及び ALP で基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者，又はスクリーニングで Hy’s law の基準を満たす肝細胞障害が疑われる患者 18) スクリーニング時に血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者，臨床上問題ありと判断される蛋白尿を示す患者又は腎疾患に罹患している患者 19) 過去 2 年間にアルコール又は薬物の乱用歴，又は過去 5 年間にアルコール又は薬物の依存歴を有する患者 20) 以下の何らかの理由で治験に参加できない又は治験を完了できないと医療提供者又は治験責任医師が判断した患者

項目	内容
	• 精神的又は法律的に不適格である，又は理由にかかわらず同意を行うことができない。 • 行政又は法的決定により拘禁下，保護観察下にある，又は施設に入所している。 • 緊急時に連絡がとれない。 • その他の状態で治験参加が不適当と治験責任医師が判断した場合。 21) 治験の運営に直接関与する治験実施医療機関又は治験依頼者の被雇用者又はその被雇用者の親族
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]
用量及び投与方法	フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヵ月間，月 1 回皮下投与する。1 ヵ月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とする。 フレマネズマブ 675/225/225 mg 群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）並びに Visits 3 及び 4 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ投与する。 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）並びに Visits 3 及び 4 にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 プラセボ群： Visit 2 にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本並びに Visits 3 及び 4 にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 治験デザインを図 2.7.6.3.3-1 に示した。
投与期間	3 ヵ月間
目標被験者数	1020 例（完了例として各投与群 289 例，計 867 例）
目標被験者数の 設定根拠	慢性片頭痛患者を対象とした第Ⅱb 相試験の結果，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フレマネズマブ 675/225/225 mg 群とプラセボ群の投与群間差は 1.7 日であった。有意水準を 0.05 とした場合（共通の標準偏差を 6.29 日と仮定），被験者数が 867 例（各投与群の評価可能な完了例が 289 例）で検出力が 90%以上であった。中止率を 15%と仮定して，投与群

項目	内容
	あたり 340 例を無作為化割付けする計画とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 片頭痛予防薬は，有効性がガイドライン[1]でのエビデンスレベルが中程度以上で，治験実施計画書の Appendix A（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 参照）に示されている場合，被験者の 30%までが 1 剤のみ一定の用法及び用量で継続使用することを許容した。片頭痛予防薬を使用している被験者は, スクリーニング前 2 ヵ月間以上及びスクリーニングの期間は一定の用法及び用量で継続することとした。被験者が片頭痛予防薬の使用を中止する場合, 中止からスクリーニングまでに片頭痛予防薬の半減期の 5 倍以上の期間を設けることとした。片頭痛予防薬の使用は治験中 70%以上の被験者では許容しないこととした。片頭痛予防薬の一覧を治験実施計画書の Appendix B（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 参照）に示した。急性片頭痛発作の処置のための急性期治療は必要に応じて許容した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 副次的評価項目： • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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（28 日間のスクリーニング期間）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 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 • 併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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（Day 0）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 探索的評価項目：

[1] Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashma E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment of episodic migraine prevention in adults. Neurology. 2012;78:1337-45.

項目	内容
	• 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 • Migraine-Specific Quality of Life （MSQOL） • EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L） • 2-Item Patient Health Questionnaire （PHQ-2 ） 及び 9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-9） • Work Productivity and Activity Impairment（WPAI） • Patient Global Impression of Change（PGIC） **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象（死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を含む），臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査），バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，体温及び呼吸数），12 誘導心電図検査，身体所見（体重を含む），Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS）スコア，免疫原性，注射部位反応，併用療法又は併用薬の使用状況
解析方法	有効性の評価項目のうち, すべての連続変数は ANCOVA（主要な解析）を用いて，投与群，性別，地域及びベースラインの片頭痛予防薬使用の有無を固定効果, ベースライン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。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 解析ではベースライン値，投与群，性別，地域，ベースラインでの片頭痛予防薬使用の有無，片頭痛の罹病年数，来院時期及び投与群－来院時期の交互作用を固定効果とした。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。主要解析モデルによる結果が欠側値に関して頑健であるかどうかを評価するため，主要解析に用いた同様の

項目	内容
	ANCOVA を多重代入法によるデータに用いた。質問表からの結果をベースラインと治験終了時/中止時で比較するために同じ ANCOVA を用いた。片頭痛予防薬使用の有無によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて有効性評価項目のレスポンダーの解析（すなわち，中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合）を実施した。有効性の探索的評価項目には多重性を調整しなかった。したがって，探索的評価項目の p 値はみかけの値である。 すべての統計解析は両側の有意水準 0.05 で実施した。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の第一種の過誤の確率を 0.05 で規制するために固定順序手順を用いた。最初の比較の両側 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。この過程はすべての比較が判断されるまで，又は比較対象の両側 p 値が 0.05 を超えるまで続けた。p 値が 0.05 を超えた時点でそれ以上は比較を判断しなかった。
治験依頼者	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	日本 12 施設，米国 87 施設，ロシア 7 施設，チェコ共和国 6 施設，ポーランド 5 施設，イスラエル 4 施設，スペイン 4 施設，カナダ 4 施設，フィンランド 3 施設（計 132 施設）
治験期間	2016 年 3 月 22 日～2017 年 4 月 11 日

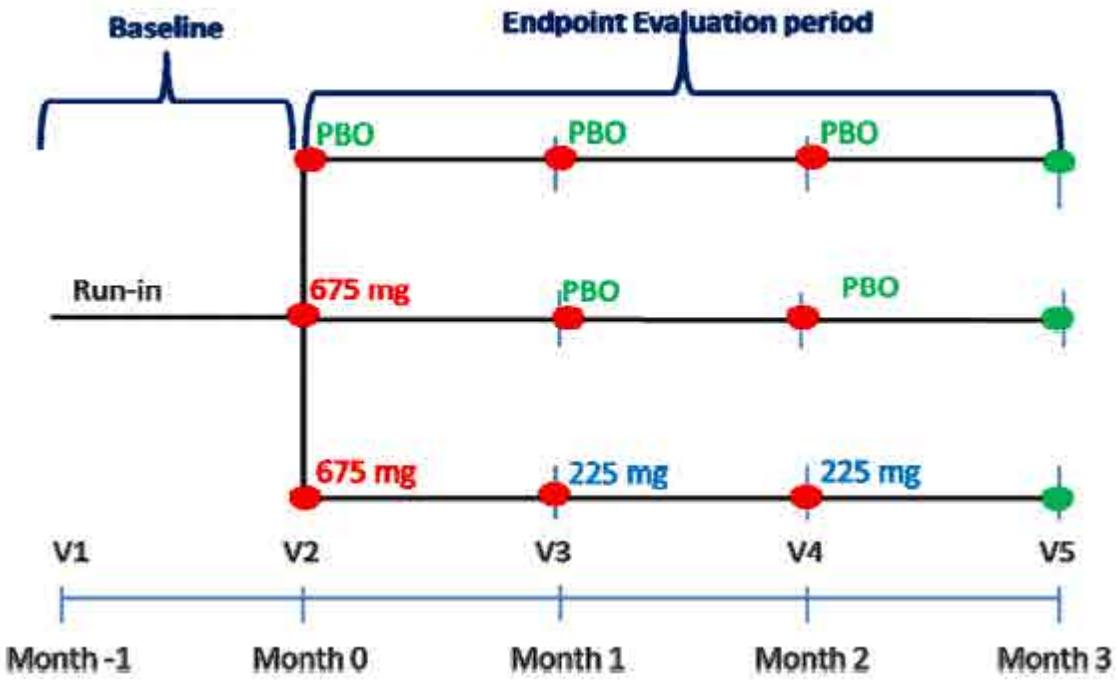


図 2.7.6.3.3-1　　治験デザイン

PBO = placebo; V = visit.
Note: Baseline refers to the 28-day run-in period for headache variables and visit 2 (day 0) for all other variables.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 1＞

2.7.6.3.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.3-1 に示した。

表 2.7.6.3.3-1　　治験スケジュール

Study period	Pretreatment period (incl. screening visit and run-in period)	Double-blind treatment period			
Visit number	V1	V2	V3	V4	V5
Month number	Month -1	Month 0	Month 1	Month 2	Month 3
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Baseline dose 1 day 0 (+3 days)	Dose 2 day 28 (±3 days)	Dose 3 day 56 (±3 days)	EOT or early withdrawal day 84 (±3 days)
Informed consent	X				
Medical and psychiatric history	X				
Prior medication history	X				
Record demographic characteristics	X				
Inclusion and exclusion criteria	X	X			
Randomization		X			
Physical examination, including weight and height[a]	X	X			X
Triplicate 12-lead ECG[b,c]	X	X			X
Vital signs measurement[b]	X	X	X	X	X
Adverse events[d]	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[e]	X	X	X	X	X
Serum β-HCG test[f]	X				
Urine β-HCG test[f]		X	X	X	X
FSH[g]	X				
Provide electronic headache diary[h]	X				
Complete electronic headache diary entries[i]	X —	—	—	—	X
Review electronic headache diary		X	X	X	X
Return headache diary device					X
Blood samples for plasma drug concentration[j]		X	X	X	X
Blood samples for serum ADA assessment[k]		X	X		X
Blood sample for pharmacogenomic analysis		X[l]			
Blood collection for serum, plasma, and RNA biomarker analysis		X		X	X
Urine collection for biomarker analysis		X		X	X
HIT-6		X			X
PHQ-2/PHQ-9[m]		X			X
MSQOL questionnaire		X	X	X	X
EQ-5D-5L questionnaire		X			X
PGIC scale			X	X	X
WPAI questionnaire		X			X
eC-SSRS[n]		X	X	X	X
Administration of study drug		X	X	X	
Injection site assessments[o]		X	X	X	
Review eligibility for long-term safety study (TV48125-CNS-30051)					X

ADA = antidrug antibody; β-HCG = beta-human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram;
eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EOT = end of treatment;
EQ-5D-5L = 5-level EuroQol-5 Dimension; FSH = follicle-stimulating hormone; HIT-6 = 6-item Headache Impact Test;
MSQOL = Migraine-Specific Quality of Life; PGIC = Patient Global Impression of Change;
PHQ-2 = 2-item Patient Health Questionnaire; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; V = visit;
WPAI = Work Productivity and Activity Impairment.

[a]Height was obtained only at screening.

[b]Procedure was performed before other assessments (eg, blood draws and administration of questionnaires).

[c]ECGs were performed in triplicate.

[d]Inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Postdose inquiries were made before

the patient left the study center.

[e]Serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis.

[f]Women of childbearing potential only.

[g]Postmenopausal women only.

[h]Eligible patients were given an electronic headache diary device and were trained in its use and compliance requirements on the day of screening.

[i]Patients completed electronic headache diary entries about the previous day daily beginning on day -27 through the EOT/early withdrawal visit.

[j]Blood samples for plasma drug concentration determination were collected prior to dosing at visits 2, 3, and 4.

[k]Blood samples for serum ADA assessment were also collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction (eg, anaphylaxis).

[l]A single blood sample for pharmacogenomic analysis was collected at visit 2 or any visit thereafter from patients who consented to this procedure. A separate informed consent form for pharmacogenomic sampling was signed by the patient.

[m]Patients responded first to the PHQ-2. They responded to questions 3 through 9 (unique questions) of the PHQ-9 only if PHQ-2 was positive.

[n]The eC-SSRS Baseline/Screening version was completed at visit 2, and the eC-SSRS Since Last Visit version was completed at all other visits.

[o] Injection sites were assessed for erythema, induration, ecchymosis, and pain immediately and 1 hour after study drug administration. If a patient had severe injection site induration, erythema, and/or ecchymosis and/or grade 3 (severe) or grade 4 (worst possible) injection site pain at 1 hour after completion of study drug administration, the patient was reassessed 3 hours after study drug administration and hourly thereafter until the reaction/pain was of moderate or less severity.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 1＞

2.7.6.3.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.3-2 及び図 2.7.6.3.3-2 に示した。

3148 例の片頭痛患者が治験参加に文書で同意し，本治験と TV48125-CNS-30050 試験にスクリーニングされた。スクリーニングされた 3148 例のうちの 1130 例が慢性片頭痛の診断基準及び登録基準を満たし，本治験に無作為化割付けされた。

本治験に無作為化割付けされた 1130 例全例が治験薬を 1 回以上投与され安全性を評価された。治験薬投与前に中止した被験者は認められなかった。無作為化割付けされた被験者のうち，1034 例（92%）が治験を完了し，939 例（83%）が長期安全性試験（TV48125-CNS-30051 試験）で継続投与することを選択した。96 例（8%）は治験を中止した。中止例（96 例）の投与群別の割合はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群, 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 9%, 7%及び 9%であり，投与群間で類似していた。

最も多かった中止理由は同意撤回（33 例）であり，次いで多かったのは追跡不能（25 例）及び有害事象（20 例）であった。投与群別ではフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群で，同意撤回がそれぞれ 11，10 及び 12 例，追跡不能がそれぞれ 10，7 及び 8 例，及び有害事象がそれぞれ 7，5 及び 8 例であった。

表 2.7.6.3.3-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

	Fremanezumab			Placebo	Total
Analysis group	675/225/ 225 mg n (%)	675 mg/placebo/ placebo n (%)	All n (%)	n (%)	n (%)
Screened	—	—	—	—	3148
Screening failures	—	—	—	—	2018
Adverse event	—	—	—	—	3
Inclusion criteria not met	—	—	—	—	666
Exclusion criteria met	—	—	—	—	297
Lost to follow-up	—	—	—	—	49
Randomized to Study TV48125-CNS-30050	—	—	—	—	870
Other	—	—	—	—	133
Randomized (ITT population)	379 (100)	376 (100)	755 (100)	375 (100)	1130 (100)
ITT population, not treated	0	0	0	0	0
Safety population	379 (100)	376 (100)	755 (100)	375 (100)	1130 (100)
FAS	375 (99)	375 (>99)	750 (>99)	371 (99)	1121 (>99)
FAS, not in PP analysis set	58 (15)	54 (14)	112 (15)	50 (13)	162 (14)
Did not complete study	32 (8)	26 (7)	58 (8)	29 (8)	87 (8)
Inclusion criteria violation	19 (5)	18 (5)	37 (5)	12 (3)	49 (4)
Exclusion criteria violation	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Other	6 (2)	10 (3)	16 (2)	7 (2)	23 (2)
PP analysis set	317 (84)	321 (85)	638 (85)	321 (86)	959 (85)
Completed study	343 (91)	349 (93)	692 (92)	342 (91)	1034 (92)
Continued to study TV48125-CNS-30051	314 (83)	313 (83)	627 (83)	312 (83)	939 (83)
Discontinued from study	36 (9)	27 (7)	63 (8)	33 (9)	96 (8)
Death	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Adverse event	7 (2)	5 (1)	12 (2)	8 (2)	20 (2)
Withdrawal by patient	11 (3)	10 (3)	21 (3)	12 (3)	33 (3)
Protocol violation	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
Pregnancy	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
Noncompliance to study procedures	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	3 (<1)
Lost to follow-up	10 (3)	7 (2)	17 (2)	8 (2)	25 (2)
Lack of efficacy	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Other	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat; PP = per protocol.

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 3 より作成＞

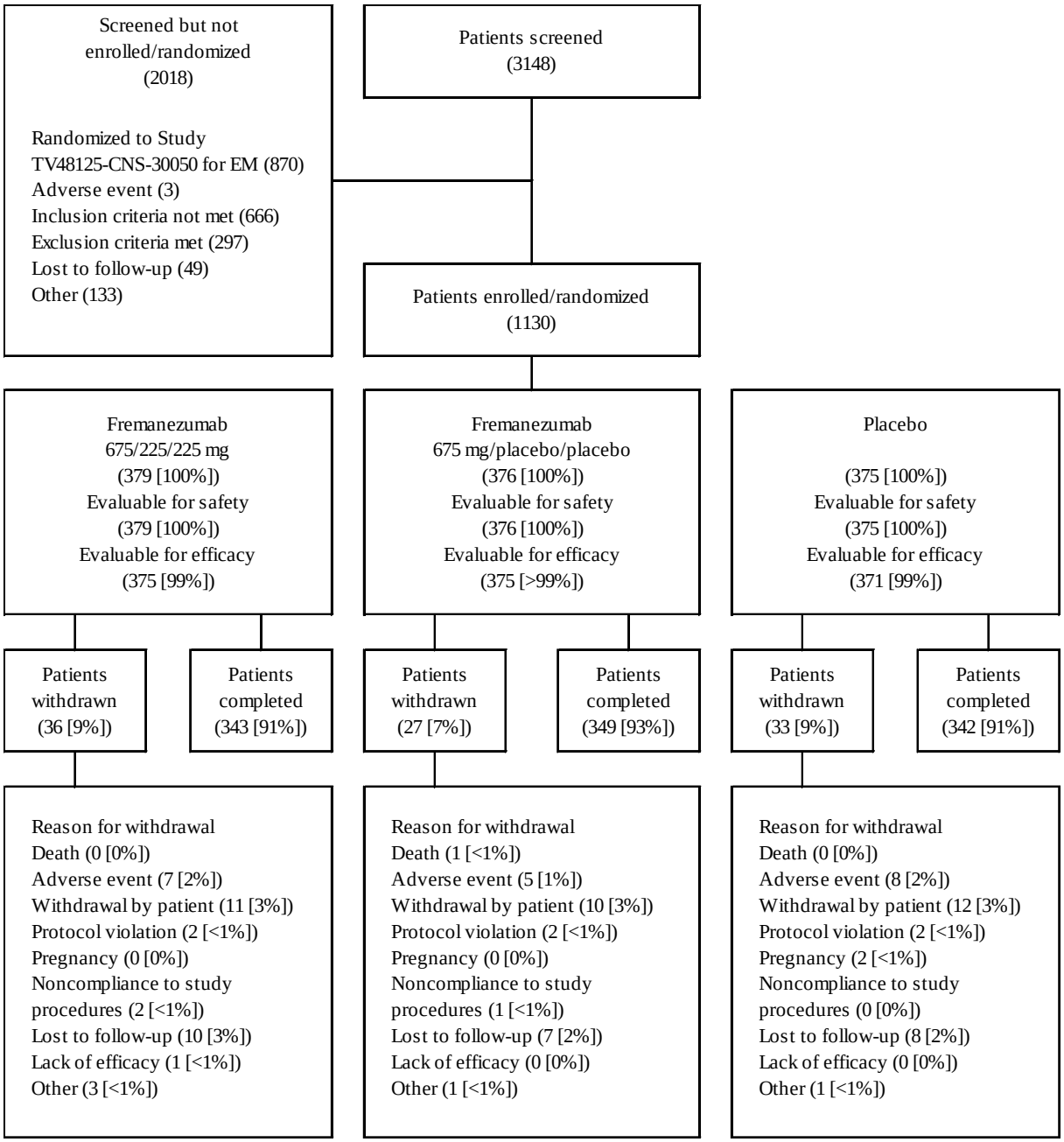


図 2.7.6.3.3-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

Note: Numbers in parentheses are numbers of patients.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 2 より作成＞

(2)　解析したデータセット

1130 例が無作為化割付けされ，1130 例すべてを ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち，治験薬を 1 回以上投与され，主要評価項目のためのベースライン後の有効性の評価データが 10 日以上ある被験者 1121 例を FAS とした（表 2.7.6.3.3-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-3 に，ベースラインの有効性評価項目を表 2.7.6.3.3-4 に示した。

フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群の年齢の平均値は，それぞれ 40.6，42.0 及び 41.4 歳，女性の割合はそれぞれ 87%，88%及び 88%，白人の割合はそれぞれ 78%，78%及び 81%，体重の平均値はそれぞれ 72.5，72.4 及び 72.6 kg，片頭痛罹病年数の平均値はそれぞれ 20.1，19.7 及び 19.9 年及び片頭痛予防薬を使用している被験者の割合はそれぞれ 22%，20%及び 21%であり，これらの特性は投与群間で類似していた。

28 日間のスクリーニング期間の，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群の持続時間及び重症度にかかわらない頭痛日数はでそれぞれ 20.3，20.4 及び 20.3 日，中等度以上の頭痛日数はそれぞれ 12.8，13.2 及び 13.3 日，片頭痛日数はそれぞれ 16.0，16.2 及び 16.4 日であり，投与群間で類似していた。ベースラインの QOL［Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL）及び EuroQol-5 Dimension（EQ-5D-5L）で評価］及び支障度スコア［HIT-6 及び Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）で評価］は投与群間で類似していたが，うつ状態レベル［9-item Patient Health Questionnaire（PHQ-9）で評価］はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 5.0，4.2 及び 3.9 であり，投与群間で不均衡が認められた（p = 0.0278）（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.2.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo	Total	p-value
Demographic variable	675/225/225 mg (N=379)	675 mg/placebo/ placebo (N=376)	All (N=755)	(N=375)	(N=1130)	
Age, years						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	40.6 (11.95)	42.0 (12.37)	41.3 (12.17)	41.4 (12.03)	41.3 (12.12)	0.3334[a]
Median (min, max)	40.0 (18, 70)	43.0 (18, 71)	42.0 (18, 71)	41.0 (19, 70)	41.0 (18, 71)	
Age group, n (%)						
18-45 years	248 (65)	218 (58)	466 (62)	229 (61)	695 (62)	
46-65 years	123 (32)	149 (40)	272 (36)	143 (38)	415 (37)	0.0886[b]
>65 years	8 (2)	9 (2)	17 (2)	3 (<1)	20 (2)	
Sex, n (%)						
Male	49 (13)	45 (12)	94 (12)	45 (12)	139 (12)	0.9010[c]
Female	330 (87)	331 (88)	661 (88)	330 (88)	991 (88)	
Race, n (%)						
White	297 (78)	293 (78)	590 (78)	303 (81)	893 (79)	0.5807[c, d]
Black	37 (10)	33 (9)	70 (9)	29 (8)	99 (9)	
Asian	41 (11)	40 (11)	81 (11)	40 (11)	121 (11)	
American Indian or Alaskan Native	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	0	6 (<1)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	
Other	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	2 (<1)	8 (<1)	
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	338 (89)	352 (94)	690 (91)	343 (91)	1033 (91)	
Hispanic or Latino	41 (11)	22 (6)	63 (8)	32 (9)	95 (8)	
Unknown	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	
Not reported	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	
Weight (kg)						
n	377	376	753	375	1128	
Mean (SD)	72.5 (16.36)	72.4 (15.79)	72.5 (16.07)	72.6 (15.58)	72.5 (15.90)	0.9925[a]
Median (min, max)	69.8 (44, 119)	70.5 (45, 132)	70.0 (44, 132)	71.2 (45, 119)	70.4 (44, 132)	
Time since initial migraine diagnosis (years)						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	20.1 (11.98)	19.7 (12.84)	19.9 (12.41)	19.9 (12.86)	19.9 (12.55)	0.8948[a]
Median (min, max)	18.0 (1, 55)	18.0 (1, 61)	18.0 (1, 61)	17.0 (1, 57)	18.0 (1, 61)	

表 2.7.6.3.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo	Total	p-value
Demographic variable	675/225/225 mg (N=379)	675 mg/placebo/ placebo (N=376)	All (N=755)	(N=375)	(N=1130)	
Preventive medication use during baseline period, n (%)						
Yes	85 (22)	77 (20)	162 (21)	77 (21)	239 (21)	0.7566[c]
No	294 (78)	299 (80)	593 (79)	298 (79)	891 (79)	
Previous topiramate use for migraine, n (%)						
Yes	117 (31)	106 (28)	223 (30)	117 (31)	340 (30)	0.6145[c]
No	262 (69)	270 (72)	532 (70)	258 (69)	790 (70)	
Previous onabotulinumtoxinA use for migraine, n (%)						
Yes	50 (13)	66 (18)	116 (15)	49 (13)	165 (15)	0.1395[c]
No	329 (87)	310 (82)	639 (85)	326 (87)	965 (85)	
Triptans/ergots use during baseline period, n (%)						
Yes	187 (49)	208 (55)	395 (52)	192 (51)	587 (52)	0.2431[c]
No	192 (51)	168 (45)	360 (48)	183 (49)	543 (48)	
Any acute headache medication use during baseline period, n (%)						
Yes	360 (95)	359 (95)	719 (95)	358 (95)	1077 (95)	0.9356[c]
No	19 (5)	17 (5)	36 (5)	17 (5)	53 (5)	

ANOVA = analysis of variance; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients;
n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

[a]p-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

[b]p-value for the treatment comparison is from a Fisher's exact test.

[c]p-value for the treatment comparison is from a Pearson's chi-square test.

[d]p-value is on Caucasian vs non-caucasian population.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 4 より作成＞

表 2.7.6.3.3-4　　ベースラインの有効性評価項目（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo	Total	p-value
Variable	675/225/225 mg (N=379)	675 mg/placebo/ placebo (N=376)	All (N=755)	(N=375)	(N=1130)	
Total number of headache days of any duration and any severity						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	20.3 (4.26)	20.4 (3.93)	20.4 (4.09)	20.3 (4.19)	20.3 (4.13)	0.8181[a]
Median (min, max)	19.0 (8, 28)	20.0 (13, 28)	19.5 (8, 28)	19.3 (11, 28)	19.6 (8, 28)	
Number of headache days of at least moderate severity						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	12.8 (5.80)	13.2 (5.47)	13.0 (5.64)	13.3 (5.82)	13.1 (5.70)	0.3866[a]
Median (min, max)	12.0 (0, 28)	13.0 (1, 28)	12.3 (0, 28)	12.6 (0, 28)	12.6 (0, 28)	
Number of migraine days						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	16.0 (5.19)	16.2 (4.88)	16.1 (5.03)	16.4 (5.15)	16.2 (5.07)	0.5835[a]
Median (min, max)	15.4 (5, 28)	15.9 (7, 28)	15.7 (5, 28)	15.5 (7, 28)	15.7 (5, 28)	
Number of headache hours of any severity						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	129.0 (88.62)	119.1 (73.23)	124.0 (81.42)	127.2 (86.03)	125.1 (82.95)	0.2186[a]
Median (min, max)	108.0 (21, 672)	104.1 (24, 672)	105.2 (21, 672)	103.6 (22, 672)	105.2 (21, 672)	
Number of headache hours of at least moderate severity						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	68.0 (53.88)	66.4 (58.83)	67.2 (56.37)	68.5 (57.03)	67.6 (56.57)	0.8676[a]
Median (min, max)	52.4 (0, 494)	54.0 (0, 672)	53.0 (0, 672)	52.0 (0, 454)	53.0 (0, 672)	
Number of days of use of any acute headache medications						
n	379	376	755	375	1130	
Mean (SD)	13.1 (7.20)	13.1 (6.79)	13.1 (6.99)	13.0 (6.92)	13.1 (6.96)	0.9832[a]
Median (min, max)	13.6 (0, 28)	14.0 (0, 28)	14.0 (0, 28)	13.5 (0, 28)	13.8 (0, 28)	
Number of days of use of migraine-specific acute headache medications						
n	187	208	395	192	587	
Mean (SD)	11.1 (5.99)	11.3 (6.18)	11.2 (6.08)	10.7 (6.30)	11.0 (6.15)	0.5509[a]
Median (min, max)	10.3 (1, 27)	11.0 (1, 28)	10.6 (1, 28)	10.0 (1, 28)	10.3 (1, 28)	
Headache Impact Test (HIT-6) Disability Score						
n	377	370	747	373	1120	
Mean (SD)	64.6 (4.42)	64.3 (4.74)	64.4 (4.58)	64.1 (4.80)	64.3 (4.65)	0.3786[a]
Median (min, max)	64.0 (50, 78)	65.0 (42, 78)	65.0 (42, 78)	64.0 (48, 78)	64.0 (42, 78)	

ANOVA = analysis of variance; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum, N = number of patients; n = number of patients with observations;

ND = not determined; SD = standard deviation.

[a]p-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 5 より作成＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.3-5 に示した。

ANCOVA による解析結果の残差を用いた，Shapiro-Wilk の検定で p 値が 0.01 以下であったことから，統計解析計画で示したように主要な解析には Wilcoxon rank-sum 検定を用いた。主要評価項目である治験薬初回投与後 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変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群, 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.5, −4.2 及び−2.5 日であった。

ANCOVA による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 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.6, −4.3 及び−2.5 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.1 及び−1.8 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。さらに MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で中等度以上の頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0007$）でも維持された（図 2.7.6.3.3-3 及び資料番号 5.3.5.1-03, Summary 15.8.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-5　治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
Statistic	675/225/ 225 mg (N=375)	675 mg/placebo/ placebo (N=375)	(N=371)
LS mean (SE)	-4.6 (0.30)	-4.3 (0.31)	-2.5 (0.31)
95% confidence interval	-5.16, -3.97	-4.87, -3.66	-3.06, -1.85
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.1 (0.33)	-1.8 (0.33)	--
95% confidence interval	-2.76, -1.45	-2.46, -1.15	--
p-value	<0.0001	<0.0001	--
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.3 (0.33)	--	--
95% confidence interval	-0.96, 0.36	--	--
Non-parametric analysis			
25% percentile	-7.8	-7.7	-5.6
Median	-4.5	-4.2	-2.5
75% percentile	-1.7	-1.7	0.0
Wilcoxon rank-sum test (p-value vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 7 より作成＞

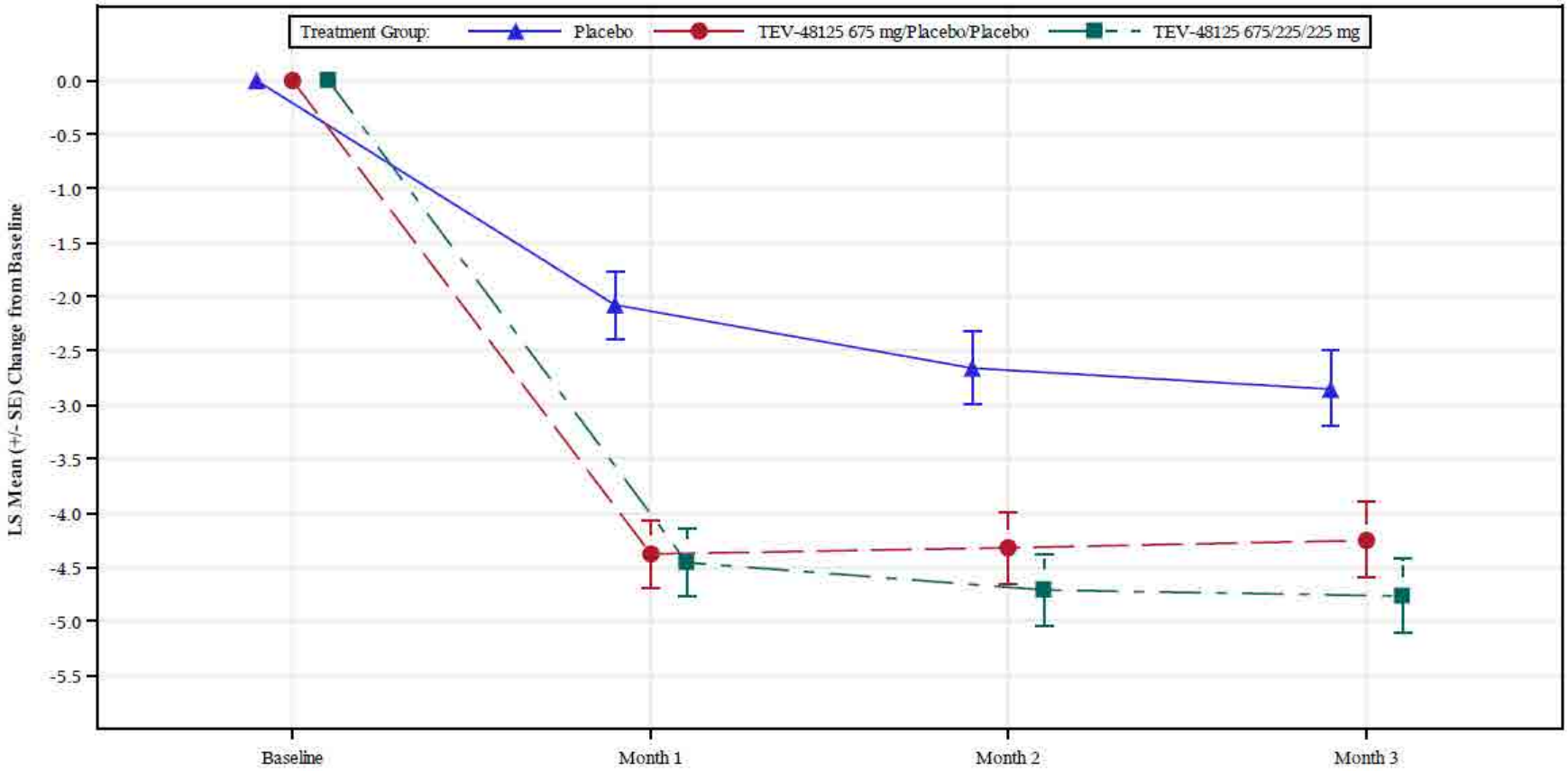


図 2.7.6.3.3-3　　1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

FAS = full analysis set; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; LS = least squares; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 17.1.1＞

(b) 副次的評価項目

i) 片頭痛日数

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変化量－ANCOVA を表 2.7.6.3.3-6 に示した。

ANCOVA による治験薬初回投与後 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変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−5.0，−4.9 及び−3.2 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.8 及び−1.7 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0004$ 及び $p = 0.0063$）でも維持された（図 2.7.6.3.3-4 及び資料番号 5.3.5.1-03, Summary 15.9.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-6　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変化量－ANCOVA（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
Statistic	675/225/225 mg (N=375)	675 mg/placebo/placebo (N=375)	(N=371)
LS mean (SE)	-5.0 (0.35)	-4.9 (0.35)	-3.2 (0.35)
95% confidence interval	-5.70, -4.33	-5.59, -4.20	-3.86, -2.47
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.8 (0.39)	-1.7 (0.39)	--
95% confidence interval	-2.61, -1.09	-2.48, -0.97	--
p-value	<0.0001	<0.0001	--
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.1 (0.38)	--	--
95% confidence interval	-0.88, 0.63	--	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 8 より作成＞

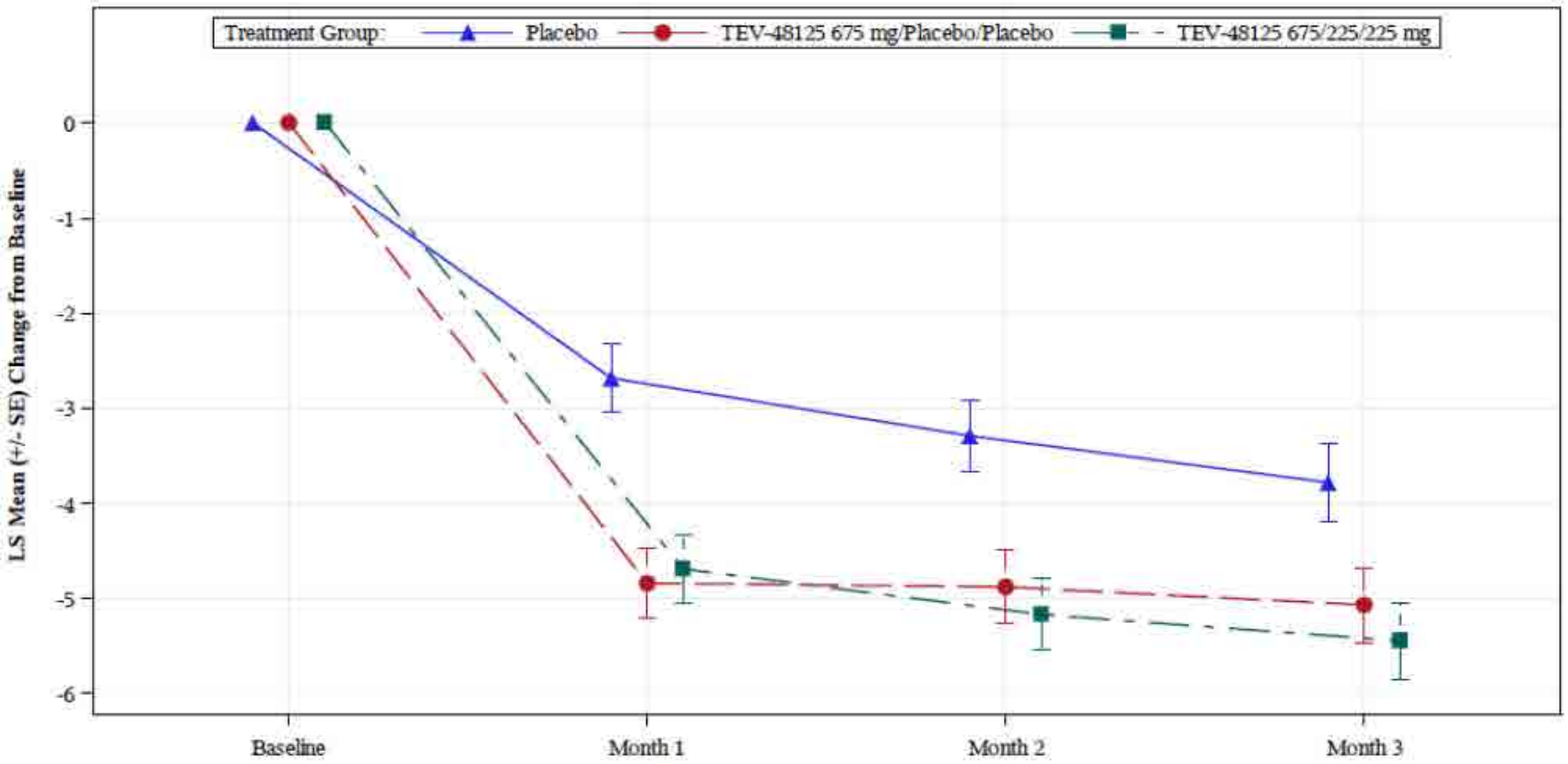


図 2.7.6.3.3-4　　1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

FAS = full analysis set; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; SE = standard error.

Note: Nominal $p \leq 0.0063$ for all comparisons vs placebo at all time points.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 4 より作成＞

ii)　中等度以上の頭痛日数が 50%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 50%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.3.3-7 に示した。

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 50%以上減少した被験者の割合は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 40.8%，37.6%及び 18.1%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

初回投与後 1 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）及び 3 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）でも，中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合はプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった。

表 2.7.6.3.3-7　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）

	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=375) n (%)	P-value fremanezumab 675/225/225 mg vs placebo	Fremanezumab 675 mg/ placebo/placebo (N=375) n (%)	P-value fremanezumab 675 mg/placebo/ placebo vs placebo	Placebo (N=371) n (%)
Month 1, n	374	--	375	--	370
Yes	150 (40.0)	--	155 (41.3)	--	80 (21.6)
No	224 (59.7)	<0.0001	220 (58.7)	<0.0001	290 (78.2)
Month 2, n	361	--	365	--	355
Yes	157 (41.9)	--	149 (39.7)	--	90 (24.3)
No	204 (54.4)	<0.0001	216 (57.6)	<0.0001	265 (71.4)
Month 3, n	345	--	350	--	342
Yes	167 (44.5)	--	152 (40.5)	--	98 (26.4)
No	178 (47.5)	<0.0001	198 (52.8)	<0.0001	244 (65.8)
Overall[a], n	374	--	375	--	370
Yes	153 (40.8)	--	141 (37.6)	--	67 (18.1)
No	221 (58.9)	<0.0001	234 (62.4)	<0.0001	303 (81.7)

FAS = full analysis set; N = number of patients; n = number of patients with data available.

[a]Patients [redacted] and [redacted] were excluded from this responder analysis because they had 0 headache days of at least moderate severity at baseline and throughout the study.

Note: 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：Table 10 より作成＞

iii)　急性期頭痛治療薬の使用日数

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の使用日数のベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.3-8 に示した。

治験薬初回投与後 12 週間の 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお，変化量の中央値は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.2，−3.6 及び−2.0

日であった。

ANCOVA による急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.2，−3.7 及び−1.9 日であった。フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.3 及び−1.8 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（$p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。さらに MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で急性期頭痛治療薬の使用日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及びフレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0007$）でも維持された（資料番号 5.3.5.1-03, Summary 15.10.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-8　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の使用日数のベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	675/225/225 mg (N=375)	675 mg/placebo/placebo (N=375)	(N=371)
LS mean (SE)	-4.2 (0.30)	-3.7 (0.30)	-1.9 (0.30)
95% confidence interval	-4.79, -3.61	-4.25, -3.06	-2.48, -1.28
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.3 (0.33)	-1.8 (0.33)	--
95% confidence interval	-2.97, -1.67	-2.43, -1.12	--
p-value	<0.0001	<0.0001	--
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.5 (0.33)	--	--
95% confidence interval	-1.19, 0.11	--	--
Non-parametric analysis			
25% percentile	-7.6	-7.3	-5.3
Median	-4.2	-3.6	-2.0
75% percentile	-1.1	-0.7	0.2
Wilcoxon rank-sum test (p-value vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11 より作成＞

iv)　治験薬初回投与後 4 週間での中等度以上の頭痛日数

治験薬初回投与後 4 週間での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量－ANCOVA を表 2.7.6.3.3-9 に示した。

本解析ではフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群ともに，初回

投与は同じ 675 mg を投与されたことから，両群を併せてフレマネズマブ群とした。

ANCOVA による治験薬初回投与後 4 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変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.6 及び−2.3 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ群の最小二乗平均値の差は−2.3 日であり，フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（$p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析から初回投与後 1 週でプラセボ群と比較してフレマネズマブ群で中等度以上の頭痛日数の減少が認められ（$p < 0.0001$），4 週（$p = 0.0006$）まで維持された（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.8.3.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-9　治験薬初回投与後 4 週間での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量－ANCOVA（FAS）

Statistic	Fremanezumab[a] (N=750)	Placebo (N=371)
LS mean (SE)	-4.6 (0.27)	-2.3 (0.33)
95% confidence interval	-5.13, -4.06	-2.90, -1.61
Comparison with placebo		
LS mean (SE)	-2.3 (0.31)	--
95% confidence interval	-2.95, -1.73	--
p-value	<0.0001	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
[a]The first dose was 675 mg sc for both fremanezumab treatment groups; therefore, the data from both groups were combined for this comparison.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 9 より作成＞

v)　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での中等度以上の頭痛日数

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での，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ベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.3-10 に示した。

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.6，−4.4 及び−2.4 日であった。

ANCOVA による併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.8，−4.6 及び−2.6 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.2 及び−1.9 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。

MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）（資料番号 5.3.5.1-03, Summary 15.18.1.2 参照）。MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で中等度以上の頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0001$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0021$）でも維持された（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.18.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-10　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	675/225/ 225 mg (N=290)	675 mg/placebo/ placebo (N=298)	(N=294)
LS mean (SE)	-4.8 (0.33)	-4.6 (0.33)	-2.6 (0.33)
95% confidence interval	-5.46, -4.15	-5.23, -3.93	-3.29, -1.99
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.2 (0.39)	-1.9 (0.38)	--
95% confidence interval	-2.93, -1.41	-2.70, -1.19	--
p-value	<0.0001	<0.0001	--
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.2 (0.39)	--	--
95% confidence interval	-0.98, 0.54	--	--
Non-parametric analysis			
25% percentile	-7.8	-8.0	-5.3
Median	-4.6	-4.4	-2.4
75% percentile	-1.5	-1.7	0.0
Wilcoxon rank-sum test (p-value vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12 より作成＞

vi)　支障度スコア

治験薬最終投与 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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.3-11 に示した。

治験薬最終投与 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変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−6.0，−5.0 及び−4.0 であった。

ANCOVA による治験薬最終投与 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変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラ

セボ群及びプラセボ群でそれぞれ−6.8，−6.4，及び−4.5 であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.4 及び−1.9 であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0001$）。

表 2.7.6.3.3-11　治験薬最終投与 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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	675/225/ 225 mg (N=375)	675 mg/placebo/ placebo (N=375)	(N=371)
LS mean (SE)	-6.8 (0.44)	-6.4 (0.45)	-4.5 (0.45)
95% confidence interval	-7.71, -5.97	-7.31, -5.52	-5.38, -3.60
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.4 (-0.49)	-1.9 (0.49)	--
95% confidence interval	-3.32, -1.38	-2.90, -0.96	--
p-value	<0.0001	0.0001	--
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.4 (0.49)	--	--
95% confidence interval	-1.39, 0.55	--	--
Non-parametric analysis			
25% percentile	-11.0	-10.0	-7.0
Median	-6.0	-5.0	-4.0
75% percentile	-2.0	-2.0	0.0
Wilcoxon rank-sum test (p-value vs. placebo)	<0.0001	0.0004	--

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 13 より作成＞

(5)　薬物動態

血漿中フレマネズマブ濃度を表 2.7.6.3.3-12 に示した。

フレマネズマブ 675/225/225 mg 群では，loading dose としての 675 mg 初回投与後 1 ヵ月（Month 1）の血漿中フレマネズマブのトラフ濃度は，Month 2 及び Month 3 に認められた 225 mg 投与後の血漿中フレマネズマブのトラフ濃度よりもわずかに高かった。

フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の血漿中フレマネズマブ濃度は，単回投与から予想されるように推移し，最高濃度は初回投与後の初回サンプリング時（Month 1）に，最低濃度は治験薬最終投与後 4 週（Month 3）に認められた。

表 2.7.6.3.3-12　血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab	
Time point Statistic	675/225/225 mg (N=379)	675 mg/placebo/placebo (N=376)
Month 1 (visit 3)		
n	352	363
Geometric mean (%CV)	67186.74 (35.100)	66108.33 (32.504)
Median (min, max)	70328.50 (21733.0, 166484.0)	68935.00 (0.0, 153226.0)
Month 2 (visit 4)		
n	342	350
Geometric mean (%CV)	57366.91 (35.782)	34987.82 (40.361)
Median (min, max)	59680.00 (15836.0, 149541.0)	35860.00 (0.0, 101553.0)
Month 3 (visit 5)		
n	334	342
Geometric mean (%CV)	51690.77 (42.608)	17709.46 (49.158)
Median (min, max)	53017.50 (13822.0, 162918.0)	18528.50 (0.0, 63335.0)

CV = coefficient of variation; N = number of patients; n = number of patients with observations.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 22 より作成＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.3-13 に示した。

平均曝露期間はフレマネズマブ 625/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 84.2，84.6 及び 83.1 日であり，治験薬を 3 回すべて投与された被験者の割合はそれぞれ 91%，94%及び 93%であった。治験薬への曝露状況は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.3-13　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
Extent of exposure	675/225/ 225 mg (N=379)	675 mg/placebo/ placebo (N=376)	(N=375)
Number of doses, n (%)			
1	16 (4)	8 (2)	18 (5)
2	18 (5)	16 (4)	10 (3)
3	345 (91)	352 (94)	347 (93)
Duration of treatment (days)			
Mean	84.2	84.6	83.1
SD	12.12	10.41	14.40
SE	0.62	0.54	0.74
Median	85.0	85.0	85.0
Min, max	3, 126	16, 119	3, 132

EOT = end of treatment; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation; SE = standard error.
Notes: Duration of treatment (days) = (date of EOT or early withdrawal) – (date of first dose of study drug) + 1. For patients lost to follow-up, EOT day was the last study drug dose date + 27.　Patients received 3 injections on their 1st dose, 1 injection on their 2nd dose, and 1 injection on their 3rd dose.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 23 より作成＞

(b)　有害事象

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 2.7.6.3.3-14 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.3-20 に示した。

各投与群の大部分の被験者は有害事象を発現し，発現割合はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 71%，70%及び 64%であった。最も多く認められた有害事象は，注射部位疼痛［フレマネズマブ 625/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 99 例（26%），114 例（30%）及び 104 例（28%），以下同順］，注射部位硬結［90 例（24%），74 例（20%）及び 68 例（18%）］及び注射部位紅斑［75 例（20%），80 例（21%）及び 60 例（16%）］であった。そのほかに，いずれかの投与群で 5%以上に認められた事象は鼻咽頭炎及び上気道感染であった。これらの有害事象の発現割合は投与群間で差は認められなかった。

注射部位反応がフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 48%，47%及び 40%に発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.45 参照）。基本語では，注射部位紅斑，注射部位硬結及び注射部位そう痒感の発現割合がフレマネズマブ群でプラセボ群に比較してわずかに高く，フレマネズマブ群及びプラセボ群の発現割合は注射部位紅斑でそれぞれ 21%及び 16%，注射部位硬結でそれぞれ 22%及び 18%，注射部位そう痒感でそれぞれ 2%及び 0%であった。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度と判断された。高度な有害事象が認められた例数（%）はフレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 15 例（4%），14 例（4%）及び 20 例（5%）であり，高度な有害事象の発現割合は投与群間で類似していた。注射部位疼痛は最も多く報告された高度な有害事象であり，各投与群で 2%の割合で発現した（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.38.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-14　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
Number of patients with at least 1 AE[a]	270 (71)	265 (70)	535 (71)	240 (64)
一般・全身障害および投与部位の状態	189 (50)	183 (49)	372 (49)	155 (41)
注射部位疼痛	99 (26)	114 (30)	213 (28)	104 (28)
注射部位硬結	90 (24)	74 (20)	164 (22)	68 (18)
注射部位紅斑	75 (20)	80 (21)	155 (21)	60 (16)
注射部位出血	8 (2)	7 (2)	15 (2)	10 (3)
注射部位そう痒感	8 (2)	6 (2)	14 (2)	0
感染症および寄生虫症	77 (20)	84 (22)	161 (21)	78 (21)
鼻咽頭炎	15 (4)	19 (5)	34 (5)	20 (5)
上気道感染	16 (4)	18 (5)	34 (5)	15 (4)
副鼻腔炎	4 (1)	10 (3)	14 (2)	10 (3)
インフルエンザ	7 (2)	5 (1)	12 (2)	2 (<1)
尿路感染	5 (1)	4 (1)	9 (1)	7 (2)
神経系障害	21 (6)	23 (6)	44 (6)	24 (6)
浮動性めまい	11 (3)	9 (2)	20 (3)	5 (1)
片頭痛	4 (1)	4 (1)	8 (1)	8 (2)
筋骨格系および結合組織障害	19 (5)	23 (6)	42 (6)	13 (3)
背部痛	7 (2)	6 (2)	13 (2)	4 (1)
胃腸障害	16 (4)	24 (6)	40 (5)	32 (9)
悪心	6 (2)	4 (1)	10 (1)	11 (3)
臨床検査	17 (4)	19 (5)	36 (5)	21 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	6 (2)	7 (<1)	4 (1)
傷害、中毒および処置合併症	22 (6)	13 (3)	35 (5)	14 (4)
靭帯捻挫	6 (2)	2 (<1)	8 (1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3)	13 (3)	25 (3)	12 (3)
副鼻腔うっ血	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (2)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a]Only treatment-emergent AEs are summarized.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 25 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.3-15 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.3-21 に示した。

治験薬と関連ありと治験責任医師によって判断された有害事象（副作用）を発現した例数（%）は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 194 例（51%），186 例（49%）及び 159 例（42%）であった。

最も多く認められた副作用は注射部位疼痛，注射部位硬結，注射部位紅斑であった。副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度と判断された副作用は，各投与群 2%の割合で発現した注射部位疼痛，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例に

発現した片頭痛及びフレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 1 例に発現した複視であった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.39.2 参照）。

表 2.7.6.3.3-15　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
Number of patients with at least 1 treatment-related AE[a]	194 (51)	186 (49)	380 (50)	159 (42)
一般・全身障害および投与部位の状態	177 (47)	172 (46)	349 (46)	145 (39)
注射部位疼痛	89 (23)	106 (28)	195 (26)	98 (26)
注射部位硬結	89 (23)	73 (19)	162 (21)	67 (18)
注射部位紅斑	72 (19)	80 (21)	152 (20)	56 (15)
注射部位出血	8 (2)	7 (2)	15 (2)	7 (2)
注射部位そう痒感	8 (2)	6 (2)	14 (2)	0
神経系障害	10 (3)	13 (3)	23 (3)	10 (3)
浮動性めまい	6 (2)	7 (2)	13 (2)	3 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a]Only treatment-emergent AEs are summarized. Causality was assessed by the investigator for all treatment related adverse events.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 27 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 1 例が Day 69 に死亡した（フレマネズマブ投与後の半減期の 2 倍を超えた時点）。剖検による死因は慢性閉塞性肺疾患（COPD）であった。治験責任医師により治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.7.5 参照）。叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-03，Section 15）参照とした。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.3-16 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 1%，プラセボ群で 2%と低く，投与群間で大きく異ならなかった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。COPD により死亡した 1 例を除き，重篤な有害事象はすべて治験終了までに回復又は軽快した（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.7.2 参照）。

重篤な副作用はフレマネズマブ群では認められなかった。重篤な副作用は複視，薬物過敏症，呼吸困難及び末梢性浮腫であり，プラセボ群の同一被験者に発現した。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.2-6 参照，叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-03，

Section 15）参照とした。

表 2.7.6.3.3-16　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
Number of patients with at least 1 serious adverse event[a]	5 (1)	3 (<1)	8 (1)	6 (2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
転倒	1 (<1)	0	1 (<1)	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
交通事故	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尺骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
手首関節骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0
事故	0	0	0	1 (<1)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
背部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
精神障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
自殺念慮	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
尿路結石	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎結石症	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1)	1 (<1)	0
喘息	0	0	0	1 (<1)
呼吸困難	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
高血圧クリーゼ	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼障害	0	0	0	1 (<1)
複視[b]	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫[b]	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)
薬物過敏症[b]	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	0	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	0	0	1 (<1)
片頭痛	0	0	0	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a]Only treatment-emergent AEs are summarized.

[b]Occurred in 1 patient and reported as 1 event of drug hypersensitivity to the Agency.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 28 より作成＞

(e) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.3-17 に示した。

中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも低かった。フレマネズマブ 675/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群のそれぞれ 7 例（2%），5 例（1%）及び 8 例（2%）が有害事象のため治験を中止した。中止に至った有害事象で最も多かったものは注射部位発疹（両フレマネズマブ群の各 2 例）及び注射部位紅斑（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 1 例及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 2 例）であった。2 例以上に発現した中止に至った他の有害事象は自殺念慮（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群及びプラセボ群の各 1 例）及び片頭痛（プラセボ群の 2 例）のみであった。

表 2.7.6.3.3-17　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/ 225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/ placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
Number of patients with at least 1 AE[a] leading to discontinuation	7 (2)	5 (1)	12 (2)	8 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	3 (<1)
注射部位発疹	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
注射部位紅斑	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
注射部位そう痒感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (<1)
眼障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
網膜剥離	1 (<1)	0	1 (<1)	0
複視	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
A型肝炎[b]	1 (<1)	0	1 (<1)	0
精神障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
そう痒症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発疹	0	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
高血圧	1 (<1)	0	1 (<1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (<1)
背部痛	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	0	0	2 (<1)
片頭痛	0	0	0	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (<1)
呼吸困難	0	0	0	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a]Only treatment-emergent AEs are summarized.
[b]Event onset was before dosing and was not treatment emergent.
Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.
MedDRA version 18.1
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 29 より作成＞

(f)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.3.3-18 に示した。
いずれの特に注目すべき有害事象も，発現割合はいずれの投与群でも低かった。

i)　眼科有害事象

中等度以上の眼科有害事象の発現割合は低く，2 例に複視，2 例に結膜炎，1 例に片側失明及び 1 例に網膜剥離が発現した。中等度以上の眼科有害事象はすべて回復した。

治験中止に至った事象は，プラセボ群の 1 例に発現した重篤な有害事象の複視及びフレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 1 例に発現した非重篤な有害事象の網膜剥離であった（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.7.6 参照）。

ii)　薬物性肝障害

Hy’s law による肝障害は本治験で報告されなかった。薬物性肝障害の可能性がある（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5）の発現割合は，いずれの投与群でも同様に低かった（フレマネズマブ 675/225/225 mg 群で 5 例，フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群で 5 例及びプラセボ群で 3 例）（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.7.6 参照）。いずれも治験中止には至らなかった。

iii)　アナフィラキシー又は高度な過敏症反応

高度な過敏症反応の診断は臨床基準を用いてモニタリングを行った（資料番号 5.3.5.1-03，16.1.1 Appendix F 参照）。アナフィラキシー又は高度な過敏症反応は認められなかった。フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例に薬物過敏症が発現し，両被験者の事象は中等度と判断された（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.38.2 参照）。プラセボ群の事象は重篤で治験中止に至った（資料番号 5.3.5.1-03，Section 15 参照）。フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の事象はサルファ剤に対する薬物過敏症であった。

表 2.7.6.3.3-18　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=379) n (%)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	Fremanezumab All (N=755) n (%)	Placebo (N=375) n (%)
Number of patients with at least 1 protocol-defined AE[a] of special interest	9 (2)	7 (2)	16 (2)	4 (1)
臨床検査	5 (1)	5 (1)	10 (1)	3 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)[b]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
血中ビリルビン増加	0	2 (<1)	2 (<1)	0
肝機能検査異常	2 (<1)[b]	0	2 (<1)	1 (<1)
国際標準比増加	0[c]	0	0	1 (<1)
眼障害	3 (<1)[d]	0	3 (<1)	1 (<1)
片側失明	1 (<1)	0	1 (<1)	0
複視	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
網膜剥離	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
結膜炎	0	2 (<1)	2 (<1)	0
A型肝炎	1 (<1)[e]	0	1 (<1)	0

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a]Treatment emergent and non-treatment emergent AEs are summarized.

[b]Event was reported in 1 additional patient but inadvertently omitted as an AESI.

[c]One patient had treatment-emergent INR > 1.5 but was not included in this summary table because no AE was reported.

[d]An event of moderate eye pain in 1 patient in the 675/225/225-mg treatment group was inadvertently omitted as an AESI.

[e]Hepatitis A was not a protocol-defined adverse event of special interest.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 30 より作成＞

(g)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.47.1～15.47.4 参照）。

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，各投与群で大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.48.1～15.48.4 参照）。

(h)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.50 参照）。

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は，各投与群の 2%～4%であり，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.51 参照）。

(i) 心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった。

いずれかの時点で QTc 間隔（QTcB，QTcF）が 500 msec 以上であった被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.53 参照）。

(j) eC-SSRS

多くの被験者が eC-SSRS で陽性を示したが，大部分はベースラインでのみ陽性であった。各投与群 1 例計 3 例がベースライン後に陽性を示した（資料番号 5.3.5.1-03，Listing 16.2.8.17 参照）。

プラセボ群の 1 例は Visit 3 に 2 件，フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 1 例は Visit 3 に 1 件の自殺企図を示し，その後は両被験者とも陽性はなく治験を完了した。

(k) 注射部位反応

注射部位の紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛を投与直後及び 1 時間後に事前の規定に従い評価した。すべての注射部位反応は重症度にかかわらず有害事象として記録された。高度な紅斑，硬結又は斑状出血を発現した被験者は認められず，大部分の注射部位反応は軽度であった（資料番号 5.3.5.1-03，Summary 15.46 参照）。

(l) 免疫原性

ADA 陽性検体を有する被験者の投与群及び抗体価を表 2.7.6.3.3-19 に示した。

754 例中 2 例（0.3%）は投与後のみ陽性反応が認められ，投与に関連する ADA 反応と考えられた。これらの被験者の抗体価は一貫して低く，0.861～1.13 であった。なお，中和抗体が認められた被験者はいなかった。

ADA 産生による安全性上の重要な懸念は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-19　ADA 陽性検体を有する被験者の投与群及び抗体価

Treatment group	Visit 2 (Day 1) Predose	Visit 3 (Day 28)	Visit 5 (Day 84)
675mg/placebo/placebo	1.39	1.32	1.39
675mg/placebo/placebo	Negative	Negative	0.861
675mg/placebo/placebo	Negative	Negative	1.13
675/225/225mg	0.710	0.560	0.591

ADA = anti-drug antibody.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 31 より作成＞

(7) 結論

- 本治験の結果から，慢性片頭痛患者へのフレマネズマブ 675 mg の皮下投与（3 ヵ月ごと）

及びフレマネズマブ 675 mg の loading dose 後, 月 1 回 225 mg を投与する 3 ヵ月間の皮下投与は有効であることが示された。

- フレマネズマブ投与は片頭痛予防薬の使用の有無にかかわらず，治験期間を通して中等度以上の頭痛日数及び片頭痛日数をプラセボと比較して減少させた。
- フレマネズマブ投与で急性期頭痛治療薬の使用が減少した。また，被験者は QOL の全般的な改善を示した。
- フレマネズマブによる改善作用は初回投与後 1 週から認められ，3 ヵ月の治験期間を通して持続した。
- フレマネズマブは良好な忍容性を有することが示され，安全性上の課題は認められなかった。

2.7.6.3.3.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.3-20　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
	675/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class MedDRA preferred term	(N=379) n (%)	(N=376) n (%)	(N=755) n (%)	(N=375) n (%)
Patients with at least 1 AE	270 (71)	265 (70)	535 (71)	240 (64)
一般・全身障害および投与部位の状態	189 (50)	183 (49)	372 (49)	155 (41)
注射部位疼痛	99 (26)	114 (30)	213 (28)	104 (28)
注射部位硬結	90 (24)	74 (20)	164 (22)	68 (18)
注射部位紅斑	75 (20)	80 (21)	155 (21)	60 (16)
注射部位出血	8 (2)	7 (2)	15 (2)	10 (3)
注射部位そう痒感	8 (2)	6 (2)	14 (2)	0
疲労	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	5 (1)
注射部位発疹	3 (<1)	4 (1)	7 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
注射部位内出血	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
注射部位腫脹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
末梢性浮腫	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
非心臓性胸痛	0	2 (<1)	2 (<1)	0
発熱	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
胸痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	0	1 (<1)	0
医療機器不具合	0	1 (<1)	1 (<1)	0
早期満腹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
冷感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位皮膚炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位血腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位知覚低下	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位知覚異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位熱感	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
倦怠感	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
薬剤離脱症候群	0	0	0	1 (<1)
末梢腫脹	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	77 (20)	84 (22)	161 (21)	78 (21)
鼻咽頭炎	15 (4)	19 (5)	34 (5)	20 (5)
上気道感染	16 (4)	18 (5)	34 (5)	15 (4)
副鼻腔炎	4 (1)	10 (3)	14 (2)	10 (3)
インフルエンザ	7 (2)	5 (1)	12 (2)	2 (<1)
気管支炎	5 (1)	5 (1)	10 (1)	3 (<1)
尿路感染	5 (1)	4 (1)	9 (1)	7 (2)
ウイルス性胃腸炎	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)	0
ウイルス感染	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	0
膀胱炎	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
耳感染	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	4 (1)	4 (<1)	2 (<1)
肺炎	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	4 (1)
結膜炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
咽頭炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
細菌性膣症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
歯肉炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Ａ型肝炎	2 (<1)	0	2 (<1)	0
喉頭炎	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
口腔ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
扁桃炎	2 (<1)	0	2 (<1)	0
ウイルス性鼻炎	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	0	2 (<1)	2 (<1)	0
急性副鼻腔炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
蜂巣炎	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ロタウイルス胃腸炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
手足口病	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Ｂ型肝炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Ｃ型肝炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
単純ヘルペス	0	1 (<1)	1 (<1)	0
麦粒腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中耳炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯周炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
扁桃周囲膿瘍	0	1 (<1)	1 (<1)	0
根管感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ブドウ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
レンサ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
細菌性扁桃炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯膿瘍	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯感染	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
気管気管支炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
膣感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
クラミジア感染	0	0	0	1 (<1)
消化管感染	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (<1)
切開部位感染	0	0	0	1 (<1)
鼻膿瘍	0	0	0	1 (<1)
乳頭腫ウイルス感染	0	0	0	1 (<1)
細菌性咽頭炎	0	0	0	1 (<1)
歯髄炎	0	0	0	1 (<1)
トリコモナス症	0	0	0	1 (<1)
ガードネレラ菌性膣炎	0	0	0	1 (<1)
ウイルス血症	0	0	0	1 (<1)
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	21 (6)	23 (6)	44 (6)	24 (6)
浮動性めまい	11 (3)	9 (2)	20 (3)	5 (1)
片頭痛	4 (1)	4 (1)	8 (1)	8 (2)
錯感覚	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	3 (<1)
頭痛	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
感覚鈍麻	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
頚腕症候群	1 (<1)	0	1 (<1)	0
味覚異常	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
神経根圧迫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鎮静	0	1 (<1)	1 (<1)	0
傾眠	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失神	0	1 (<1)	1 (<1)	0
振戦	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
三叉神経痛	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
記憶障害	0	0	0	1 (<1)
神経圧迫	0	0	0	1 (<1)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	19 (5)	23 (6)	42 (6)	13 (3)
背部痛	7 (2)	6 (2)	13 (2)	4 (1)
筋骨格痛	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
頚部痛	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
足底筋膜炎	0	4 (1)	4 (<1)	0
関節痛	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
筋痙縮	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
四肢痛	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
肋軟骨炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
側腹部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
椎間板障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	0
関節腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋力低下	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
変形性関節症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
顎痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節リウマチ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
全身性エリテマトーデス	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	2 (<1)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	16 (4)	24 (6)	40 (5)	32 (9)
悪心	6 (2)	4 (1)	10 (1)	11 (3)
下痢	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)	5 (1)
歯痛	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
上腹部痛	0	3 (<1)	3 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
腹痛	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
過敏性腸症候群	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
嘔吐	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (1)
腹部膨満	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
下腹部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
慢性胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
大腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便秘	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
齲歯	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
放屁	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胃炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
舌痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食道炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口の錯感覚	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口内炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
埋伏歯	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口内乾燥	0	0	0	1 (<1)
消化不良	0	0	0	4 (1)
胃食道括約筋機能不全	0	0	0	1 (<1)
血栓性痔核	0	0	0	1 (<1)
食道狭窄	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	17 (4)	19 (5)	36 (5)	21 (6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1)	3 (<1)	7 (<1)	1 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	6 (2)	7 (<1)	4 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	1 (<1)
体重増加	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	2 (<1)	2 (<1)	0
血圧上昇	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
肝機能検査異常	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌検査陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中カリウム増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心拍数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	1 (<1)	0	1 (<1)	0
好中球数減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウェーバー音叉試験異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
白血球数減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
白血球数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中アルブミン陽性	0	0	0	4 (1)
心電図変化	0	0	0	1 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (<1)
国際標準比増加	0	0	0	1 (<1)
体重減少	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	22 (6)	13 (3)	35 (5)	14 (4)
靭帯捻挫	6 (2)	2 (<1)	8 (1)	1 (<1)
挫傷	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
交通事故	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
靭帯断裂	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
脳振盪	2 (<1)	0	2 (<1)	0
関節損傷	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
肉離れ	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
処置による疼痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
動物咬傷	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
節足動物咬傷	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
第２度熱傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
転倒	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
足骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
頭部損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
靭帯損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
半月板損傷	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置後炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
外傷後頚部症候群	1 (<1)	0	1 (<1)	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肋骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
熱傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尺骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	0
手首関節骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0
事故	0	0	0	1 (<1)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (<1)
裂傷	0	0	0	1 (<1)
網膜損傷	0	0	0	1 (<1)
歯牙破折	0	0	0	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (3)	13 (3)	25 (3)	12 (3)
咳嗽	0	4 (1)	4 (<1)	4 (1)
呼吸困難	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
副鼻腔うっ血	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (2)
喘息	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発声障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
労作性呼吸困難	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻閉塞	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
副鼻腔不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔分泌過多	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胸膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻漏	0	1 (<1)	1 (<1)	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (<1)	0	1 (<1)	0
上気道うっ血	1 (<1)	0	1 (<1)	0
喘鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻閉	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	9 (2)	14 (4)	23 (3)	10 (3)
そう痒症	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	0
全身性そう痒症	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
ざ瘡	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
接触性皮膚炎	0	2 (<1)	2 (<1)	0
発疹	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
脱毛症	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
斑状出血	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
湿疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
そう痒性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
酒さ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
冷汗	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)
皮下出血	0	0	0	2 (<1)
皮膚障害	0	0	0	1 (<1)
精神障害	10 (3)	5 (1)	15 (2)	10 (3)
不安	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
不眠症	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
うつ病	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
リビドー亢進	1 (<1)	0	1 (<1)	0
悪夢	1 (<1)	0	1 (<1)	0
季節性感情障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
自殺念慮	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
涙ぐむ	1 (<1)	0	1 (<1)	0
境界性パーソナリティ障害	0	0	0	1 (<1)
全般性不安障害	0	0	0	1 (<1)
パニック発作	0	0	0	3 (<1)
眼障害	10 (3)	4 (1)	14 (2)	6 (2)
眼乾燥	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
白内障	2 (<1)	0	2 (<1)	0
眼痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
霧視	2 (<1)	0	2 (<1)	0
眼瞼痙攣	0	1 (<1)	1 (<1)	0
片側失明	1 (<1)	0	1 (<1)	0
複視	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
眼刺激	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
網膜剥離	1 (<1)	0	1 (<1)	0
視力低下	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼精疲労	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (<1)
眼瞼障害	0	0	0	1 (<1)
夜盲	0	0	0	1 (<1)
羞明	0	0	0	1 (<1)
血管障害	7 (2)	4 (1)	11 (1)	1 (<1)
高血圧	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
高血圧クリーゼ	1 (<1)	0	1 (<1)	0
低血圧	1 (<1)	0	1 (<1)	0
蒼白	0	1 (<1)	1 (<1)	0
末梢冷感	1 (<1)	0	1 (<1)	0
レイノー現象	1 (<1)	0	1 (<1)	0
表在静脈隆起	1 (<1)	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	5 (1)
低カリウム血症	0	2 (<1)	2 (<1)	0
アルコール不耐性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
脱水	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
高血糖	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低ナトリウム血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低リン酸血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=379) n (%)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	Fremanezumab All (N=755) n (%)	Placebo (N=375) n (%)
腎および尿路障害	2 (<1)	4 (1)	6 (<1)	6 (2)
アルブミン尿	0	2 (<1)	2 (<1)	0
尿路結石	1 (<1)	0	1 (<1)	0
非感染性膀胱炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
糖尿	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎仙痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
排尿困難	0	0	0	4 (1)
血尿	0	0	0	1 (<1)
腎結石症	0	0	0	1 (<1)
頻尿	0	0	0	1 (<1)
蛋白尿	0	0	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	0	5 (1)	5 (<1)	5 (1)
好中球減少症	0	2 (<1)	2 (<1)	0
貧血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
大球性貧血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
リンパ節症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
白血球増加症	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
耳鳴	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
耳不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0
耳痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肝胆道系障害	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
胆石症	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
慢性胆嚢炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
脂肪肝	0	1 (<1)	1 (<1)	0
薬物性肝障害	0	0	0	1 (<1)
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	4 (1)	4 (<1)	7 (2)
無月経	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房圧痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
子宮頚管ポリープ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
機能不全性子宮出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
過長過多不規則月経	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房痛	0	0	0	1 (<1)
子宮内膜増殖症	0	0	0	1 (<1)
月経過多	0	0	0	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (<1)
骨盤痛	0	0	0	1 (<1)
子宮頚管狭窄	0	0	0	1 (<1)
子宮ポリープ	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)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
基底細胞癌	1 (<1)	0	1 (<1)	0
神経線維腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚乳頭腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	1 (<1)
甲状腺新生物	0	0	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
甲状腺腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
甲状腺機能低下症	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.3.3-20　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
心臓障害	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
動悸	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心房細動	0	0	0	1 (<1)
頻脈	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in patients who received active treatment (All Fremanezumab column).

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class in patients who received active treatment.

Patients are counted only once in each preferred term category and only once in each system organ class category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.38.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.3-21　副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
	675/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=379)	(N=376)	(N=755)	(N=375)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE	194 (51)	186 (49)	380 (50)	159 (42)
一般・全身障害および投与部位の状態	177 (47)	172 (46)	349 (46)	145 (39)
注射部位疼痛	89 (23)	106 (28)	195 (26)	98 (26)
注射部位硬結	89 (23)	73 (19)	162 (21)	67 (18)
注射部位紅斑	72 (19)	80 (21)	152 (20)	56 (15)
注射部位出血	8 (2)	7 (2)	15 (2)	7 (2)
注射部位そう痒感	8 (2)	6 (2)	14 (2)	0
注射部位発疹	3 (<1)	4 (1)	7 (<1)	0
疲労	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	0
注射部位腫脹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
注射部位内出血	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪寒	1 (<1)	0	1 (<1)	0
早期満腹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
冷感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位皮膚炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位知覚低下	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位知覚異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位熱感	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	10 (3)	13 (3)	23 (3)	10 (3)
浮動性めまい	6 (2)	7 (2)	13 (2)	3 (<1)
片頭痛	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
錯感覚	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
頭痛	2 (<1)	0	2 (<1)	0
味覚異常	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
感覚鈍麻	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鎮静	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失神	0	1 (<1)	1 (<1)	0
記憶障害	0	0	0	1 (<1)
振戦	0	0	0	2 (<1)

表 2.7.6.3.3-21　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	(N=375) n (%)
胃腸障害	6 (2)	6 (2)	12 (2)	10 (3)
悪心	5 (1)	3 (<1)	8 (1)	4 (1)
大腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便秘	0	1 (<1)	1 (<1)	0
下痢	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
放屁	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腹部膨満	0	0	0	1 (<1)
口内乾燥	0	0	0	1 (<1)
消化不良	0	0	0	2 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (<1)
嘔吐	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	3 (<1)	8 (2)	11 (1)	5 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (<1)	2 (<1)	0
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ウェーバー音叉試験異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血圧上昇	0	0	0	1 (<1)
心拍数増加	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	5 (1)	4 (1)	9 (1)	3 (<1)
そう痒症	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	0
全身性そう痒症	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
ざ瘡	1 (<1)	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
脱毛症	0	0	0	1 (<1)
発疹	0	0	0	1 (<1)
皮膚障害	0	0	0	1 (<1)
眼障害	4 (1)	1 (<1)	5 (<1)	2 (<1)
片側失明	1 (<1)	0	1 (<1)	0
複視	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
眼刺激	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
夜盲	0	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	0
背部痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
関節痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
インフルエンザ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿路感染	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.3-21　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225/225 mg (N=379) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=376) n (%)	All (N=755) n (%)	 (N=375) n (%)
血管障害	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
蒼白	0	1 (<1)	1 (<1)	0
末梢冷感	1 (<1)	0	1 (<1)	0
表在静脈隆起	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
好中球減少症	0	2 (<1)	2 (<1)	0
リンパ節症	0	0	0	1 (<1)
精神障害	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
リビドー亢進	1 (<1)	0	1 (<1)	0
自殺念慮	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
咳嗽	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸困難	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
動悸	0	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
食欲減退	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アルブミン尿	0	1 (<1)	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
過長過多不規則月経	0	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in patients who received active treatment (All Fremanezumab column).

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class in patients who received active treatment.

Patients are counted only once in each preferred term category and only once in each system organ class category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-03：Summary 15.39.1 より作成＞

2.7.6.3.4　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【評価資料】

2.7.6.3.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • フレマネズマブの 2 用法の有効性を治験薬初回投与後 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減少で評価する。 • 反復性片頭痛の予防的治療での 2 用法のフレマネズマブの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 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と比較して 50%以上減少した被験者の割合を評価する。 • 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の使用日数のベースラインからの減少を評価する。 • 治験薬初回投与後 4 週間での片頭痛日数のベースラインからの減少を評価する。 • ベースラインで併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの減少を評価する。 • 治験薬最終投与 4 週後の MIDAS により測定した片頭痛による支障度のベースラインからの低下を評価する。 • フレマネズマブの免疫原性及び ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響を 12 週間のフレマネズマブ投与期間で評価する。
試験デザイン	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
対象	反復性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 年齢が 18～70 歳で片頭痛の発症年齢が 50 歳以下の男女 2) 同意文書に署名及び日付を記入する患者 3) スクリーニング 12 ヵ月以上前に片頭痛［ICHD-3 診断基準（Headache Classification Committee of the IHS 2013）に準じる］の既往歴を有する又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない）が示唆される患者 4) 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，以下の反復性片頭痛の基準を満たす患者 • 頭痛が 6 日以上 14 日以下である。

項目	内容
	• 以下のいずれかの条件を 4 日以上満たす。 - ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の c 及び d 資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Appendix D 参照） - ICHD-3 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の b 及び c（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Appendix D 参照） - 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サブタイプ）。 - 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。 5) 片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Appendix B 参照）を使用していない（使用した場合，最後の使用時から半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛又は他の疾患の治療（高血圧治療のためのプロプラノロールなど）に対する片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Appendix A 参照）の使用が 1 剤だけである。ただし, この場合スクリーニング前 2 ヵ月間以上の期間, 用法及び用量が一定である。 6) BMI が 17.5～37.5 kg/m^2 及び体重が 45～120 kg の患者 7) 以下の基準で生殖不可能な患者 • 子宮全摘出術，両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術を受けたことが確認された妊娠不可能である女性又は閉経が確認された女性（最後の月経から 1 年以上経過し，卵胞刺激ホルモン値が 35 U/L 超） • 精管切除術を受けたことが確認された生殖不可能である男性 又は，生殖可能な場合，以下の条件のいずれかに合致する患者 • 治験期間中及び治験薬最終投与後 7.5 ヵ月間，パートナーとともに 2 種類の効果の高い避妊法を同時に実施する（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Section 5.2 参照）。 • 規定の期間の異性間性交の回避に限定する場合，禁欲は唯一の高度で有効な方法である。禁欲の信頼性は治験期間及び被験者が好む日常生活様式との関係で評価される必要がある。断続的な禁欲（カレンダー法，排卵法，基礎体温法，排卵後法など），治験期間中の禁欲宣言及び膣外射精は避妊法として許容されない。 8) 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時に血清 β-HCG が陰性の者（ベースライン時は尿 β-HCG で確認）

項目	内容
	9) 28日間のスクリーニング期間中に頭痛データを28日中24日以上入力（電子頭痛ダイアリーの入力率が約85%以上）して電子頭痛ダイアリーの記録手順を遵守できた患者 10) 医学的及び精神医学的既往歴，身体所見，12誘導心電図検査，血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査の結果から健康状態が良好であると判断された患者 11) 治験実施計画書で規定されたとおり，治験の制約を遵守し，治験実施医療機関に規定の時期に来院し，治験終了後の評価のために来院する意志と能力を有する患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 片頭痛又は何らかの医学的理由，又は美容上の理由で，スクリーニング前4ヵ月間に，オナボツリヌストキシンAの注射を頭部，顔面又は頸部に受けた患者 2) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（butalbital /アスピリン/カフェイン, butalbital /paracetamol /カフェイン又はbutalbitalを含む他の配合剤）を含む薬剤を片頭痛治療又はその他の理由で1ヵ月間に4日を超えて使用している患者 3) 反復性片頭痛又は慢性片頭痛の治療のための以下の薬剤分類の2つ以上の薬剤に対して，3ヵ月間以上の期間，承認されている用法及び用量に従った投与にもかかわらず，効果不十分であった患者 分類A：divalproex sodium及びバルプロ酸ナトリウム 分類B：flunarizine及びpizotifen 分類C：アミトリプチリン，ノルトリプチリン， ベンラファキシン及びデュロキセチン 分類D：アテノロール，ナドロール，メトプロロール， プロプラノロール及びチモロール 4) スクリーニング前2ヵ月間に片頭痛に対して治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を使用した患者 5) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患又は眼疾患を有する患者 6) 過去の何らかの自殺企図を含む臨床的に重要な精神疾患の現症又は既往歴，又は過去2年間で具体的な計画に基づく自殺念慮を有する患者 7) 脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの臨床的に重要な心血管系疾患又は血管虚血［心筋虚

項目	内容
	血，神経虚血（脳虚血など），末梢四肢虚血又は他の虚血事象］又は血栓塞栓性事象（動脈性又は静脈性の血栓性又は塞栓性事象）の既往歴を有する患者 8) HIV，結核，慢性 B 型肝炎ウイルス又は慢性 C 型肝炎ウイルスに感染している又は感染歴を有する患者 9) 過去 5 年以内に癌の既往歴又は現症を有する患者。ただし，適切に処置された非黒色腫性の皮膚癌は許容する。 10) 妊娠又は授乳している女性 11) モノクローナル抗体を含む，蛋白注射剤に対する過敏性反応の既往歴を有する患者 12) 治験薬投与前の 2 ヵ月間以内，又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の薬剤の治験に参加した患者 13) CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG 334, ALD304, LY2951742 又はフレマネズマブ）の投与歴を有する患者 14) ベースラインの 12 誘導心電図所見で，治験責任医師が臨床上問題ありと判断した患者 15) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液生化学, 血液学的, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 16) ALT，AST 及び ALP で基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者, 又はスクリーニングで Hy’s law の基準を満たす肝細胞障害が疑われる患者 17) スクリーニング時に血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者，臨床上問題ありと判断される蛋白尿を示す患者又は腎疾患に罹患している患者 18) 過去 2 年間にアルコール又は薬物の乱用歴，又は過去 5 年間にアルコール又は薬物の依存歴を有する患者 19) 以下の何らかの理由で治験に参加できない又は治験を完了できないと医療提供者又は治験責任医師が判断した患者 • 精神的又は法律的に不適格である，又は理由にかかわらず同意を行うことができない。 • 行政又は法的決定により拘禁下，保護観察下にある，又は施設に入所している。 • 緊急時に連絡がとれない。 • その他の状態で治験参加が不適当と治験責任医師が判断した場

項目	内容
	合。 20) 治験の運営に直接関与する治験実施医療機関又は治験依頼者の被雇用者又はその被雇用者の親族
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
用量及び投与方法	フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヵ月間，月 1 回皮下投与する。1 ヵ月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とする。 フレマネズマブ 225/225/225 mg 群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボの注射剤を 2 本並びに Visits 3 及び 4 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ投与する。 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）並びに Visits 3 及び 4 にプラセボの注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 プラセボ群： Visit 2 にプラセボの注射剤を 3 本（675 mg）並びに Visits 3 及び 4 にプラセボの注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 治験デザインを図 2.7.6.3.4-1 に示した。
投与期間	3 ヵ月間
目標被験者数	768 例（完了例として各投与群 225 例，計 675 例）
目標被験者数の設定根拠	中止率を 12%と仮定して，675 例が治験を完了するために 768 例を無作為化割付けするよう計画した。675 例の被験者数（各投与群の評価可能な完了例が 225 例）は，フレマネズマブ群とプラセボ群の片頭痛日数の 1.6 日の差を，共通の標準偏差を 5.2 日と仮定して，有意水準 0.05 及び 90%の検出力で検出することができる。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 片頭痛予防薬は，有効性がガイドライン[2]でのエビデンスレベルが中程度以上で，治験実施計画書の Appendix A（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 参照）に示されている場合，被験者の 30%までが 1 剤のみ一定の用法及び用量で継続使用することを許容した。片頭痛予防薬を使用している被験者は，スクリーニング前 2 ヵ月間以上及びスクリーニングの期間は

[2] Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashma E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment of episodic migraine prevention in adults. Neurology. 2012;78:1337-45.

項目	内容
	一定の用法及び用量で継続することとした。被験者が片頭痛予防薬の使用を中止する場合, 中止からスクリーニングまでに片頭痛予防薬の半減期の 5 倍以上の期間を設けることとした。片頭痛予防薬の使用は治験中70%以上の被験者では許容しないこととした。片頭痛予防薬の一覧を治験実施計画書の Appendix B（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 参照）に示した。急性片頭痛発作の処置のための急性期治療は必要に応じて許容した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 副次的評価項目： • 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（28 日間のスクリーニング期間）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の使用日数の平均変化量 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 • 併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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（Day 0）から治験薬最終投与（3 回目）4 週後に，MIDAS により測定した支障度スコアの平均変化量 探索的評価項目： • 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 • Migraine-Specific Quality of Life （MSQOL） • EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L） • 2-Item Patient Health Questionnaire （PHQ-2） 及び 9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-9）

項目	内容
	• Work Productivity and Activity Impairment（WPAI） • Patient Global Impression of Change（PGIC） **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象（死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を含む），臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査），バイタルサイン（脈拍数，収縮期及び拡張期血圧，体温及び呼吸数），12 誘導心電図検査，身体所見（体重を含む），Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS）スコア，免疫原性，注射部位反応，併用療法又は併用薬の使用状況
解析方法	有効性評価項目のうち，すべての連続変数は ANCOVA（主要な解析）を用いて，投与群，性別，地域及びベースラインの片頭痛予防薬使用の有無を固定効果，ベースラインの片頭痛日数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。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 解析ではベースライン値，投与群，性別，地域，ベースラインでの片頭痛予防薬使用の有無，片頭痛の罹病年数，来院時期及び投与群－来院時期の交互作用を固定効果とした。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。主要解析モデルによる結果が欠側値に関して頑健であるかどうかを評価するため，主要解析に用いた同様の ANCOVA を多重代入法によるデータに用いた。質問表からの結果をベースラインと治験終了時/中止時で比較するために同じ ANCOVA を用いた。ベースラインの片頭痛予防薬使用の有無によって層別化された Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて有効性評価項目のレスポンダーの解析（すなわち，片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合）を実施した。 有効性の探索的評価項目には多重性を調整しなかった。すべての探索的解析ではみかけの p 値を示した。 すべての統計解析は両側の有意水準 0.05 で実施した。有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の第一種の過誤の確率を 0.05 で規制するために固定順序手順を用いた。最初の比較の両側 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。この過程はすべての比較が判断されるまで，又は比較対象の両側 p 値が 0.05 を超えるまで続けた。p 値が 0.05 を超えた時点でそれ以上は比較を判断しなかった。

項目	内容
治験依頼者	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	日本 12 施設，カナダ 4 施設，米国 82 施設，スペイン 3 施設，フィンランド 3 施設，ロシア 6 施設，ポーランド 4 施設，チェコ共和国 6 施設，イスラエル 3 施設（計 123 施設）
治験期間	2016 年 3 月 23 日～2017 年 4 月 10 日

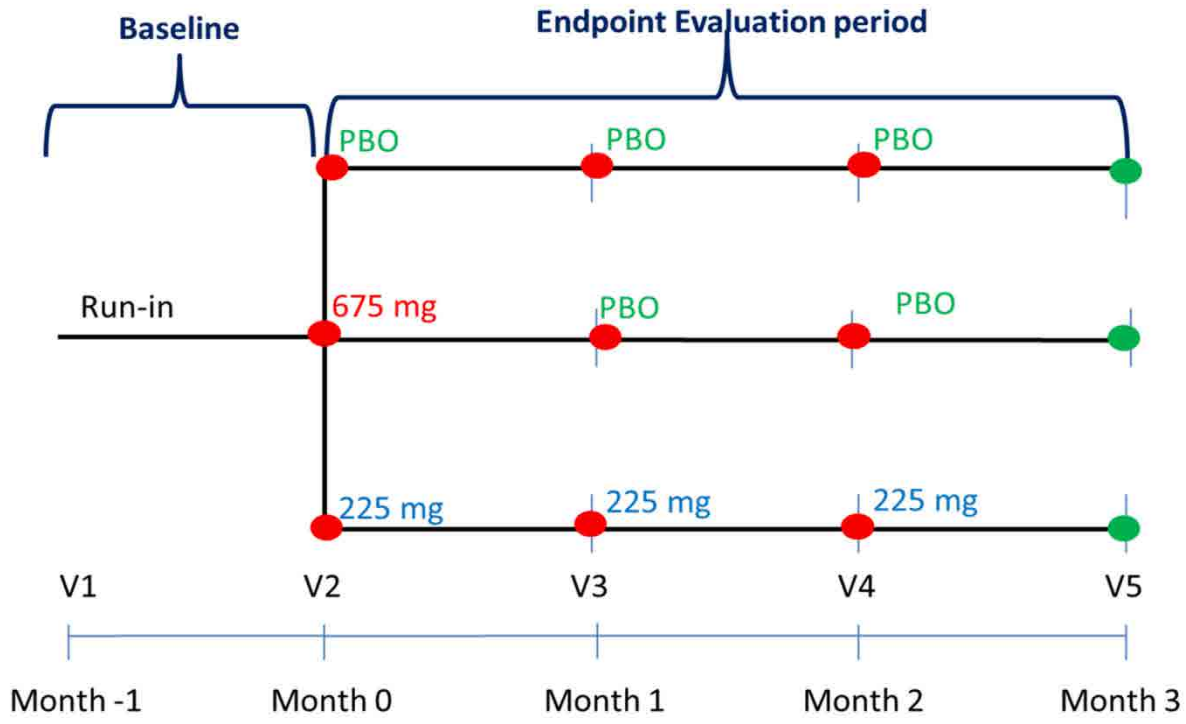


図 2.7.6.3.4-1　　治験デザイン

PBO = placebo; V = visit.

Note: Baseline referred to the 28-day run-in period for headache variables and visit 2 (day 0) for all other variables.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 1＞

2.7.6.3.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.4-1 に示した。

表 2.7.6.3.4-1　　治験スケジュール

Study period	Pretreatment period (incl. screening visit and run-in period)	Double-blind treatment period			
Visit number	V1	V2	V3	V4	V5
Month number	Month -1	Month 0	Month 1	Month 2	Month 3
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Baseline dose 1 day 0 (+3 days)	Dose 2 day 28 (±3 days)	Dose 3 day 56 (±3 days)	EOT or early withdrawal day 84 (±3 days)
Informed consent	X				
Medical and psychiatric history	X				
Prior medication history	X				
Record demographic characteristics	X				
Inclusion and exclusion criteria	X	X			
Randomization		X			
Physical examination, including weight and height[a]	X	X			X
Triplicate 12-lead ECG[b,c]	X	X			X
Vital signs measurement[b]	X	X	X	X	X
Adverse events[d]	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry	X	X	X	X	X
Clinical laboratory tests[e]	X	X	X	X	X
Serum β-HCG test[f]	X				
Urine β-HCG test[f]		X	X	X	X
FSH[g]	X				
Provide electronic headache diary[h]	X				
Complete electronic headache diary entries[i]	X —	—	—	—	X
Review electronic headache diary		X	X	X	X
Return headache diary device					X
Blood samples for plasma drug concentration[j]		X	X	X	X
Blood samples for serum ADA assessment[k]		X	X		X
Blood sample for pharmacogenomic analysis[l]		X			
Blood collection for serum, plasma, and RNA biomarker analysis		X		X	X
Urine collection for biomarker analysis		X		X	X
MIDAS questionnaire		X			X
PHQ-2/PHQ-9[m]		X			X
MSQOL questionnaire		X	X	X	X
EQ-5D-5L questionnaire		X			X
PGIC scale			X	X	X
WPAI questionnaire		X			X
eC-SSRS[n]		X	X	X	X
Administration of study drug		X	X	X	
Injection site assessments[o]		X	X	X	
Review eligibility for long-term safety study (TV48125-CNS-30051)					X

ADA = antidrug antibody; β-HCG = beta-human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram;
eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EOT = end of treatment;
EQ-5D-5L = 5-level EuroQol-5 Dimension; FSH = follicle-stimulating hormone; incl. = including;
MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQOL = Migraine-Specific Quality of Life;
PGIC = Patient Global Impression of Change; PHQ-2 = 2-item Patient Health Questionnaire;
PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; V = visit; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment.

[a]Height was obtained only at screening.

[b]Procedure was performed before other assessments (eg, blood draws and administration of questionnaires).

[c]ECGs were performed in triplicate.

[d]Inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Postdose inquiries were made before the patient left the study center.

[e]Serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis.

[f]Women of childbearing potential only.

[g]Postmenopausal women only.

[h]Eligible patients were given an electronic headache diary device and were trained in its use and compliance requirements on the day of screening.

[i]Patients completed electronic headache diary entries about the previous day daily beginning on day -27 through the EOT/early withdrawal visit.

[j]Blood samples for plasma drug concentration determination were collected prior to dosing at visits 2, 3, and 4.

[k]Blood samples for serum ADA assessment were also collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction (eg, anaphylaxis).

[l]A single blood sample for pharmacogenomic analysis was collected at visit 2 or any visit thereafter from patients who consented to this procedure. A separate informed consent form for pharmacogenomic sampling was signed by the patient.

[m]Patients responded first to the PHQ-2. They responded to questions 3 through 9 (unique questions) of the PHQ-9 only if PHQ-2 was positive.

[n]The eC-SSRS Baseline/Screening version was completed at visit 2, and the eC-SSRS Since Last Visit version was completed at all other visits.

[o]Injection sites were assessed for erythema, induration, ecchymosis, and pain immediately and 1 hour after study drug administration. If a patient had severe injection-site induration, erythema, and/or ecchymosis and/or grade 3 (severe) or grade 4 (worst possible) injection-site pain at 1 hour after completion of study drug administration, the patient was reassessed 3 hours after study drug administration and hourly thereafter until the reaction/pain was of moderate or less severity.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 1＞

2.7.6.3.4.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.4-2 及び図 2.7.6.3.4-2 に示した。

2995 例の片頭痛患者が治験参加に文書で同意し，本治験と TV48125-CNS-30049 試験にスクリーニングされた。スクリーニングされた 2995 例のうちの 875 例が反復性片頭痛の診断基準及び登録基準を満たし，本治験に無作為化割付けされた。

本治験に無作為化割付けされた 875 例のうちの 874 例は治験薬を 1 回以上投与され，安全性を評価された。1 例は治験薬の投与前に治験を中止した。無作為化割付けされた被験者のうちの 791 例（90%）は治験を完了し，686 例（78%）は長期安全性試験（TV48125-CNS-30051 試験）に登録された。84 例（10%）は治験を中止した。中止例（84 例）の投与群別の割合は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 10%，9%及び 10%であり，投与群間で類似していた。

最も多かった中止理由は同意撤回（26 例）であり，次いで多かったのは追跡不能（25 例）及び有害事象（16 例）であった。投与群別ではフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群で，同意撤回がそれぞれ 13，8 及び 5 例，追跡不能がそれぞれ 4，9 及び 12 例，有害事象がそれぞれ 4，5 及び 7 例であった。

表 2.7.6.3.4-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

	Fremanezumab			Placebo	Total
Analysis group	225/225/225 mg n (%)	675 mg/placebo/placebo n (%)	All n (%)	n (%)	n (%)
Screened	—	—	—	—	2995
Screening failures	—	—	—	—	2120
Adverse event	—	—	—	—	2
Inclusion criteria not met	—	—	—	—	643
Exclusion criteria met	—	—	—	—	273
Lost to follow-up	—	—	—	—	46
Randomized to Study TV48125-CNS-30049	—	—	—	—	1036
Other	—	—	—	—	120
Randomized (ITT population)	290 (100)	291 (100)	581 (100)	294 (100)	875 (100)
ITT population, not treated	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Safety population[a]	289 (>99)	291 (100)	580 (>99)	294 (100)	874 (>99)
FAS	287 (99)	288 (99)	575 (99)	290 (99)	865 (99)
FAS, not in PP analysis set	32 (11)	43 (15)	75 (13)	43 (15)	118 (13)
Did not complete study	25 (9)	24 (8)	49 (8)	26 (9)	75 (9)
Inclusion criteria violation	2 (<1)	13 (4)	15 (3)	12 (4)	27 (3)
Exclusion criteria violation	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)
Other	3 (1)	4 (1)	7 (1)	5 (2)	12 (1)
PP analysis set	255 (88)	245 (84)	500 (86)	247 (84)	747 (85)
Completed study	262 (90)	264 (91)	526 (91)	265 (90)	791 (90)
Continued to Study TV48125-CNS-30051	225 (78)	229 (79)	454 (78)	232 (79)	686 (78)
Discontinued study	28 (10)	27 (9)	55 (9)	29 (10)	84 (10)
Adverse event	4 (1)	5 (2)	9 (2)	7 (2)	16 (2)
Withdrawal by patient	13 (4)	8 (3)	21 (4)	5 (2)	26 (3)
Protocol violation	7 (2)	3 (1)	10 (2)	2 (<1)	12 (1)
Pregnancy	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Lost to follow-up	4 (1)	9 (3)	13 (2)	12 (4)	25 (3)
Other	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat; PP = per-protocol.

[a]Patient numbers based on randomization. One patient was randomized to the placebo treatment group but received 1 dose of fremanezumab at 225 mg. This patient was included in the 225/225/225-mg treatment group for all safety summaries.

Notes: The denominator for calculating percentages was the number of patients in the ITT population. The safety population 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 the ITT population who received at least 1 dose of study drug and had at least 10 days of post baseline efficacy assessment on primary endpoint. The PP analysis set included all ITT patients who completed the study without any inclusion/exclusion violations or study drug administration violations. Patient [redacted] was randomized to placebo treatment group but treated with 1 active injection at 1st dose. The patient was summarized in Fremanezumab 225/225/225 mg group in all safety summaries.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 3 より作成＞

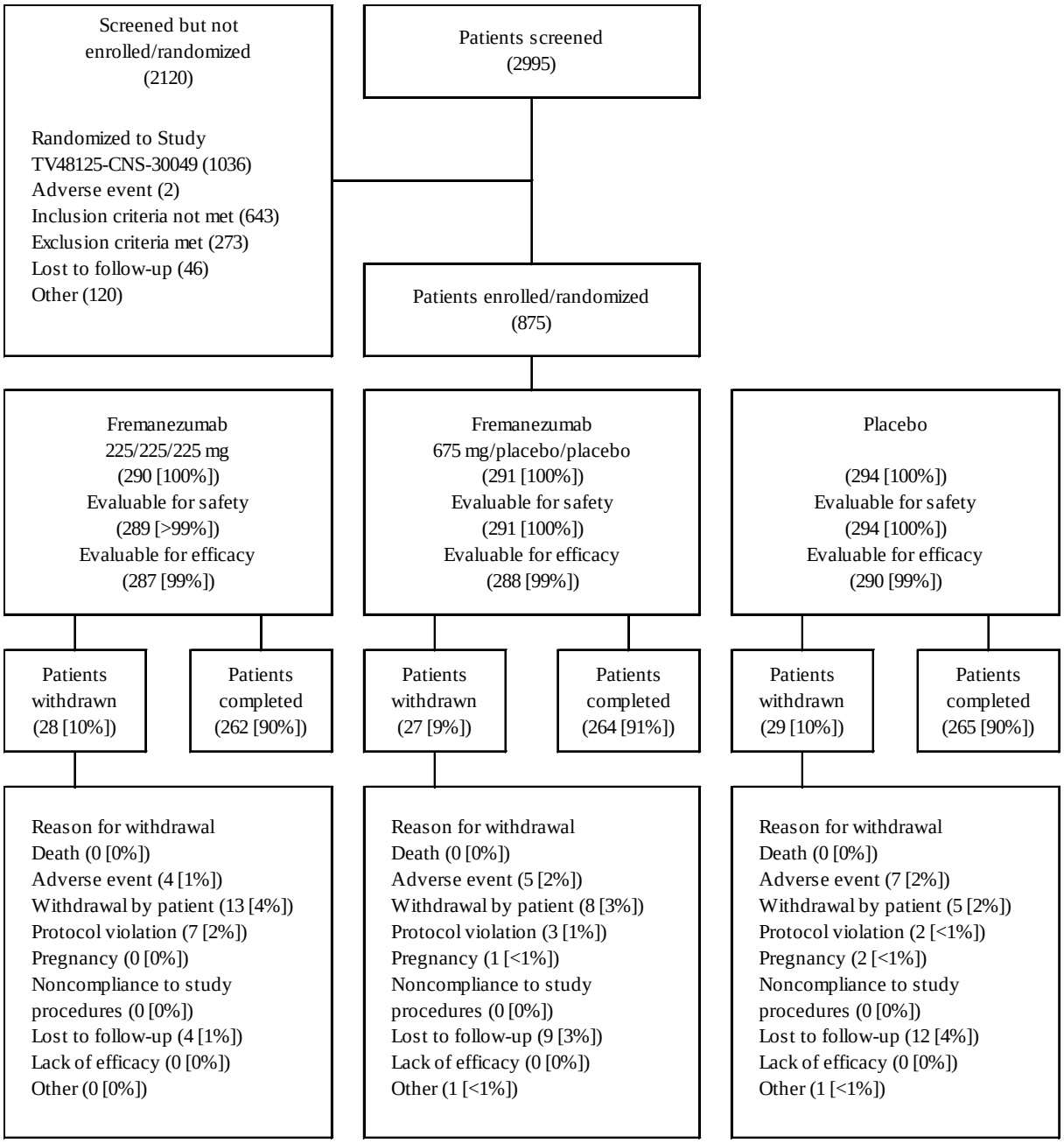


図 2.7.6.3.4-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 2 より作成＞

(2)　解析したデータセット

治験薬を 1 回以上投与された 874 例を安全性解析対象集団，無作為化割付けされた 875 例を ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち，治験薬を 1 回以上投与され，主要評価項目のためのベースライン後の有効性の評価データが 10 日以上ある被験者 865 例を FAS とした（表 2.7.6.3.4-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.4-3 に，ベースラインの有効性評価項目を表

2.7.6.3.4-4 に示した。

フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群の年齢の平均値はそれぞれ 42.9，41.1 及び 41.3 歳，女性の割合はそれぞれ 84%，86%及び 84%，白人の割合はそれぞれ 84%，80%及び 77%，体重の平均値はそれぞれ 72.1，74.2 及び 75.3 kg，片頭痛の罹病年数の平均値はそれぞれ 20.7，20.0 及び 19.9 年及び片頭痛予防薬を使用している被験者の割合はそれぞれ 21%，20%及び 21%であり，これらの特性は投与群間で類似していた。

28 日間のスクリーニング期間の，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群の持続期間及び重症度にかかわらない頭痛日数はそれぞれ 11.0，11.1 及び 11.2 日，片頭痛日数はそれぞれ 8.9，9.3 及び 9.1 日，中等度以上の頭痛日数はそれぞれ 6.8，7.2 及び 6.9 日であり，投与群間で類似していた。一方，急性期片頭痛治療薬の使用日数はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 6.1，6.6 及び 7.1 日であり，投与群間でわずかに不均衡が認められた（p = 0.0329）。QOL［Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL）及び EuroQol-5 Dimension（EQ-5D-5L）で評価］，うつ状態レベル［9-item Patient Health Questionnaire（PHQ-9）で評価］及び片頭痛関連障害［MIDAS 及び Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）で評価］は投与群間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.2.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo	Total	p-value
Demographic variable, unit	225/225/225 mg (N=290)	675 mg/placebo/ placebo (N=291)	All (N=581)	(N=294)	(N=875)	
Age, years						
n	290	291	581	294	875	
Mean (SD)	42.9 (12.67)	41.1 (11.41)	42.0 (12.08)	41.3 (12.04)	41.8 (12.06)	0.1454[a]
Median (min, max)	43.0 (18, 70)	42.0 (18, 69)	42.0 (18, 70)	41.0 (18, 70)	42.0 (18, 70)	
Age group, n (%)						
18-45 years	163 (56)	178 (61)	341 (59)	184 (63)	525 (60)	0.2612[b]
46-65 years	120 (41)	110 (38)	230 (40)	102 (35)	332 (38)	
>65 years	7 (2)	3 (1)	10 (2)	8 (3)	18 (2)	
Sex, n (%)						
Male	46 (16)	40 (14)	86 (15)	47 (16)	133 (15)	0.6987[c]
Female	244 (84)	251 (86)	495 (85)	247 (84)	742 (85)	
Race, n (%)						
White	243 (84)	232 (80)	475 (82)	225 (77)	700 (80)	
Black	18 (6)	28 (10)	46 (8)	40 (14)	86 (10)	
Asian	25 (9)	27 (9)	52 (9)	25 (9)	77 (9)	
American Indian or Alaskan Native	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	0	4 (<1)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	
Other	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	4 (1)	7 (<1)	
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic or Latino	252 (87)	251 (86)	503 (87)	267 (91)	770 (88)	
Hispanic or Latino	37 (13)	39 (13)	76 (13)	27 (9)	103 (12)	
Unknown	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	
Weight, kg						
n	290	291	581	294	875	
Mean (SD)	72.1 (15.77)	74.2 (15.42)	73.2 (15.61)	75.3 (16.01)	73.9 (15.77)	0.0532[a]
Median (min, max)	69.3 (45, 119)	73.0 (45, 120)	70.8 (45, 120)	74.3 (43, 118)	72.1 (43, 120)	

表 2.7.6.3.4-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo	Total	p-value
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/ placebo	All			
Demographic variable, unit	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=294)	(N=875)	
Time since initial migraine diagnosis, years						
n	290	291	581	294	875	
Mean (SD)	20.7 (12.85)	20.0 (12.14)	20.4 (12.50)	19.9 (11.87)	20.2 (12.28)	0.6453[a]
Median (min, max)	19.0 (0, 58)	19.0 (1, 65)	19.0 (0, 65)	17.5 (1, 51)	18.0 (0, 65)	
Preventive medication use during baseline period, n (%)						
Yes	62 (21)	58 (20)	120 (21)	62 (21)	182 (21)	0.9016[c]
No	228 (79)	233 (80)	461 (79)	232 (79)	693 (79)	
Previous topiramate use for migraine, n (%)						
Yes	64 (22)	51 (18)	115 (20)	53 (18)	168 (19)	0.3127[c]
No	226 (78)	240 (82)	466 (80)	241 (82)	707 (81)	
Previous onabotulinumtoxinA use for migraine, n (%)						
Yes	16 (6)	15 (5)	31 (5)	9 (3)	40 (5)	0.3075[c]
No	274 (94)	276 (95)	550 (95)	285 (97)	835 (95)	
Triptans/ergots use during baseline period, n (%)						
Yes	148 (51)	152 (52)	300 (52)	137 (47)	437 (50)	0.3562[c]
No	142 (49)	139 (48)	281 (48)	157 (53)	438 (50)	
Any acute headache medication use during baseline period, n (%)						
Yes	279 (96)	281 (97)	560 (96)	280 (95)	840 (96)	
No	9 (3)	10 (3)	19 (3)	13 (4)	32 (4)	0.6790[c]
Missing	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	

ANOVA = analysis of variance; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum;

N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

[a]p-value for the treatment comparison was from an ANOVA with treatment group as a factor.

[b]p-value for the treatment comparison was from a Fisher's exact test.

[c]p-value for the treatment comparison was from a Pearson's chi-square test.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 4 より作成＞

表 2.7.6.3.4-4　　ベースラインの有効性評価項目（ITT 解析対象集団）

Variable statistic	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=290)	Fremanezumab 675 mg/placebo/ placebo (N=291)	Fremanezumab All (N=581)	Placebo (N=294)	Total (N=875)	p-value[a]
Total number of headache days of any duration and any severity						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	11.0 (2.49)	11.1 (2.42)	11.1 (2.46)	11.2 (2.45)	11.1 (2.45)	0.6600
Median (min, max)	11.2 (6, 17)	11.0 (6, 18)	11.0 (6, 18)	11.7 (6, 16)	11.4 (6, 18)	
Number of migraine days						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	8.9 (2.63)	9.3 (2.65)	9.1 (2.64)	9.1 (2.65)	9.1 (2.64)	0.2807
Median (min, max)	9.0 (3, 16)	9.0 (4, 17)	9.0 (3, 17)	9.0 (4, 15)	9.0 (3, 17)	
Number of headache days of at least moderate severity						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	6.8 (2.90)	7.2 (3.14)	7.0 (3.03)	6.9 (3.12)	7.0 (3.06)	0.3444
Median (min, max)	6.5 (0, 15)	7.0 (0, 16)	6.8 (0, 16)	7.0 (0, 15)	7.0 (0, 16)	
Number of headache hours of any severity						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	57.1 (30.04)	57.1 (29.97)	57.1 (29.98)	55.7 (26.47)	56.7 (28.84)	0.8018
Median (min, max)	51.7 (9, 211)	50.0 (8, 206)	50.6 (8, 211)	50.0 (9, 192)	50.2 (8, 211)	
Number of headache hours of at least moderate severity						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	31.7 (23.65)	33.3 (25.41)	32.5 (24.54)	31.6 (23.21)	32.2 (24.09)	0.6444
Median (min, max)	26.2 (0, 190)	27.0 (0, 179)	27.0 (0, 190)	26.1 (0, 178)	26.7 (0, 190)	
Number of days of use of any acute headache medications						
n	288	291	579	293	872	
Mean (SD)	7.7 (3.37)	7.8 (3.74)	7.8 (3.56)	7.7 (3.60)	7.8 (3.57)	0.9073
Median (min, max)	7.7 (0, 15)	8.0 (0, 16)	8.0 (0, 16)	8.0 (0, 15)	8.0 (0, 16)	
Number of days of use of migraine-specific acute headache medications						
n	148	152	300	137	437	
Mean (SD)	6.1 (3.09)	6.6 (3.07)	6.4 (3.09)	7.1 (2.99)	6.6 (3.07)	0.0329
Median (min, max)	6.0 (1, 14)	7.0 (1, 14)	6.3 (1, 14)	7.0 (1, 14)	6.8 (1, 14)	
MIDAS total score						
n	287	287	574	290	864	
Mean (SD)	38.0 (33.19)	41.7 (32.96)	39.9 (33.10)	37.3 (27.59)	39.0 (31.36)	0.1974
Median (min, max)	33.0 (0, 306)	33.0 (0, 206)	33.0 (0, 306)	32.5 (0, 156)	33.0 (0, 306)	

ANOVA = analysis of variance; ITT = intent-to-treat; max = maximum; MIDAS = Migraine Disability Assessment; min = minimum;
N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

[a]p-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

Note: For MIDAS total score, larger scores reflect greater disability.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 5 より作成＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.4-5 に示した。

ANCOVA による解析結果の残差を用いた，Shapiro-Wilk の検定で p 値が 0.01 以下であったことから，統計解析計画で示したように主要な解析には Wilcoxon rank-sum 検定を用いた。主要評価項目である治験薬初回投与後 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変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.2，−4.0 及び−2.7 日であった。

ANCOVA による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 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−3.7，−3.4 及び−2.2 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.5 及び−1.3 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）（資料番号 5.3.5.1-04, Summary 15.8.1.2 参照）。さらに MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0009$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0002$ 及び 0.0013）でも維持された（図 2.7.6.3.4-3 及び資料番号 5.3.5.1-04, Summary 15.8.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-5　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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
Time point statistic	225/225/ 225 mg (N=287)	675 mg/placebo/ placebo (N=288)	(N=290)
LS mean (SE)	-3.7 (0.25)	-3.4 (0.25)	-2.2 (0.24)
95% confidence interval	(-4.15, -3.18)	(-3.94, -2.96)	(-2.68, -1.71)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.5 (0.28)	-1.3 (0.27)	—
95% confidence interval	(-2.01, -0.93)	(-1.79, -0.72)	—
p-value	<0.0001	<0.0001	—
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.2 (0.28)	—	—
95% confidence interval	(-0.75, 0.33)	—	—
Non-parametric analysis			
25% percentile	-6.2	-6.4	-4.7
Median	-4.2	-4.0	-2.7
75% percentile	-2.0	-1.9	-0.5
Wilcoxon rank-sum test p-value (vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	—

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patient; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 7 より作成＞

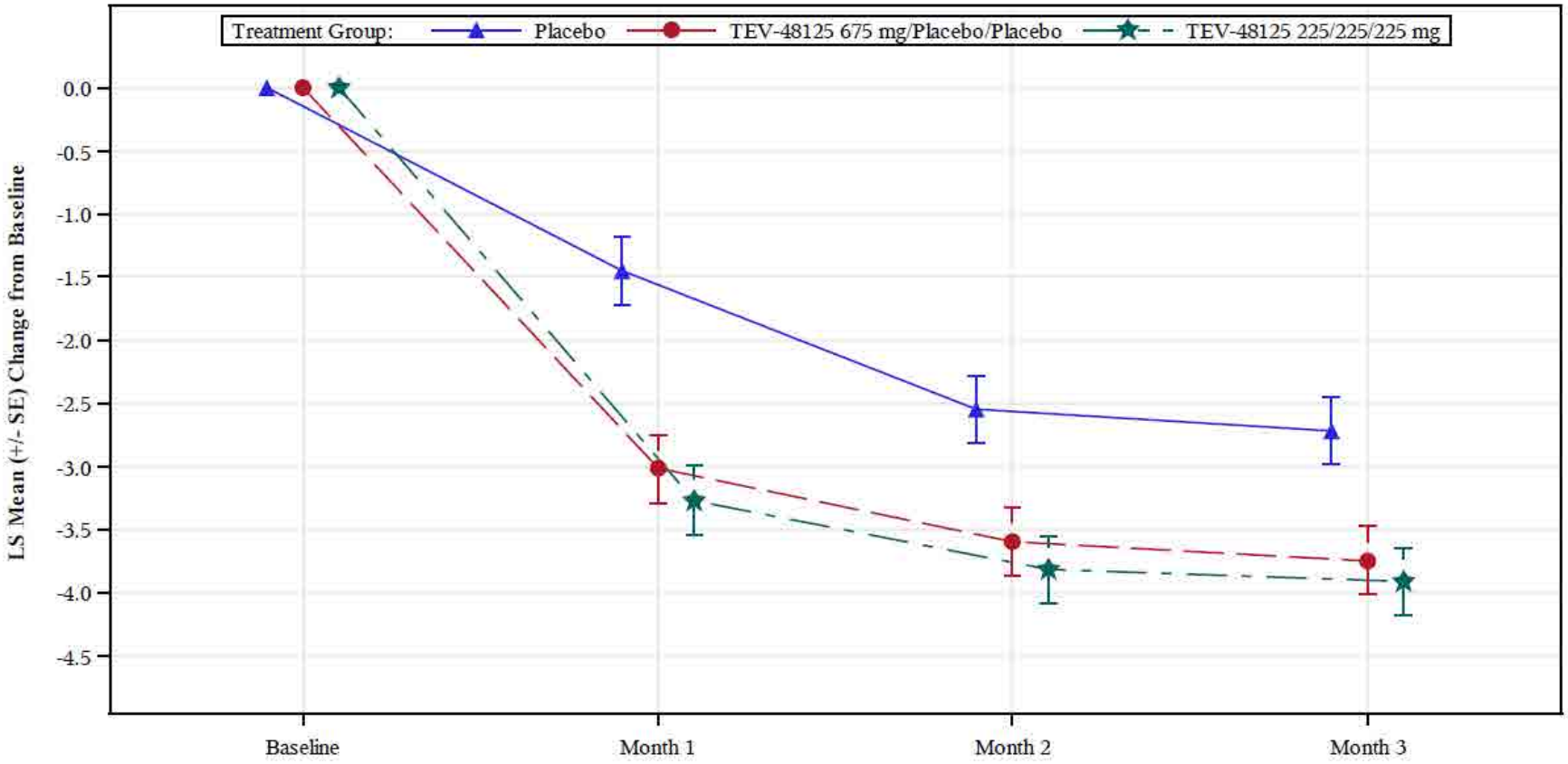


図 2.7.6.3.4-3　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移－MMRM（FAS）

FAS = full analysis set; MMRM = mixed-effect model for repeated measures; LS = least squares; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 17.1.1＞

(b) 副次的評価項目

i) 片頭痛日数が 50%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 50%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.3.4-6 に示した。

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は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 47.7%，44.4%及び 27.9%であり，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

初回投与後 1 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0010$ 及び 0.0032）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0003$ 及び 0.0048）でも，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と比較して両フレマネズマブ群で高かった。

表 2.7.6.3.4-6 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）

Time point statistic	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=287) n (%)	P-value fremanezumab 225/225/225 mg vs placebo	Fremanezumab 675 mg/ placebo/placebo (N=288) n (%)	P-value fremanezumab 675 mg/placebo/ placebo vs placebo	Placebo (N=290) n (%)
Month 1, n	287	—	288	—	290
Yes	135 (47.0)	—	127 (44.1)	—	73 (25.2)
No	152 (53.0)	<0.0001	161 (55.9)	<0.0001	217 (74.8)
Month 2, n	274	—	274	—	274
Yes	139 (48.4)	—	135 (46.9)	—	101 (34.8)
No	135 (47.0)	0.0010	139 (48.3)	0.0032	173 (59.7)
Month 3, n	263	—	269	—	268
Yes	147 (51.2)	—	141 (49.0)	—	108 (37.2)
No	116 (40.4)	0.0003	128 (44.4)	0.0048	160 (55.2)
Overall, n	287	—	288	—	290
Yes	137 (47.7)	—	128 (44.4)	—	81 (27.9)
No	150 (52.3)	<0.0001	160 (55.6)	<0.0001	209 (72.1)

FAS = full analysis set; N = number of patients; n = number of patients with observations.

Notes: P-value was based on the Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline preventive medication use (yes/no). The early discontinued patients were considered as non-responders for overall analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 8 より作成＞

ii) 急性期頭痛治療薬の使用日数

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の使用日数のベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.4-7 に示した。

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の使用日数のベースラインからの変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が

認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群, 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−3.2, −3.0 及び−1.7 日であった。

ANCOVA による急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−3.0，−2.9 及び−1.6 日であった。フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.4 及び−1.3 日であり, 両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。さらに MMRM 解析から初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で急性期頭痛治療薬の使用日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0012$ 及び $p = 0.0023$）でも維持された（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.9.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-7　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の使用日数のベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	225/225/225 mg (N=287)	675 mg/placebo/placebo (N=288)	(N=290)
LS mean (SE)	-3.0 (0.22)	-2.9 (0.22)	-1.6 (0.21)
95% confidence interval	(-3.41, -2.56)	(-3.34, -2.48)	(-2.04, -1.20)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.4 (0.24)	-1.3 (0.24)	—
95% confidence interval	(-1.84, -0.89)	(-1.76, -0.82)	—
p-value	<0.0001	<0.0001	—
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.1 (0.24)	—	—
95% confidence interval	(-0.55, 0.40)	—	—
Non-parametric analysis			
25% percentile	-5.2	-5.6	-4.0
Median	-3.2	-3.0	-1.7
75% percentile	-1.2	-0.8	0.0
Wilcoxon rank-sum test p-value (vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	—

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 9 より作成＞

iii)　治験薬初回投与後 4 週間での片頭痛日数

治験薬初回投与後 4 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変化量－

ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.4-8 に示した。

治験薬初回投与後 4 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変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.0，−4.0 及び−2.0 日であった。

ANCOVA による治験薬初回投与後 4 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変化量の最小二乗平均値はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−3.5，−3.3 及び−1.7 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.8 及び−1.6 日であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（$p < 0.0001$）。

補足的に実施した MMRM 解析から，初回投与後 1 週でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），4 週まで維持された（4 週のフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0123$ 及び 0.0403）（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.8.3.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-8　治験薬初回投与後 4 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変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
Time point statistic	225/225/ 225 mg (N=287)	675 mg/placebo/ placebo (N=288)	(N=290)
n	286	285	290
LS mean (SE)	-3.5 (0.29)	-3.3 (0.29)	-1.7 (0.28)
95% confidence interval	(-4.05, -2.93)	(-3.85, -2.71)	(-2.24, -1.13)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.8 (0.32)	-1.6 (0.32)	—
95% confidence interval	(-2.43, -1.18)	(-2.22, -0.97)	—
p-value	<0.0001	<0.0001	—
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.2 (0.32)	—	—
95% confidence interval	(-0.84, 0.42)	—	—
Non-parametric analysis			
25% percentile	-6.1	-6.2	-4.2
Median	-4.0	-4.0	-2.0
75% percentile	-1.7	-1.3	0.5
Wilcoxon rank-sum test p-value (vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	—

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; n = number of patients with observations; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10 より作成＞

iv)　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での片頭痛日数

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者での，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ベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.4-9 に示した。

併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの変化量は，Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−4.2，−4.0 及び−2.9 日であった。

ANCOVA による併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−3.7，−3.5 及び−2.4 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.3 及び−1.1 日であり, 両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0002$）。

補足的に実施した MMRM 解析の全体（治療期 3 ヵ月）の結果は Wilcoxon rank-sum 検定の結果を支持するものであった（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0002$）（資料番号 5.3.5.1-04, Summary 15.18.1.2 参照）。MMRM 解析から，初回投与後 1 ヵ月でプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で片頭痛日数の減少が認められ（両フレマネズマブ群とも $p < 0.0001$），2 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0006$ 及び 0.0034）及び 3 ヵ月（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ $p = 0.0043$ 及び 0.0176）でも維持された（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.18.1.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-9　　併用片頭痛予防薬を使用していない被験者で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ベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	225/225/225 mg (N=225)	675 mg/placebo/placebo (N=230)	(N=230)
LS mean (SE)	-3.7 (0.27)	-3.5 (0.27)	-2.4 (0.26)
95% confidence interval	(-4.23, -3.17)	(-4.06, -3.01)	(-2.91, -1.88)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.3 (0.31)	-1.1 (0.31)	—
95% confidence interval	(-1.92, -0.70)	(-1.75, -0.54)	—
p-value	<0.0001	0.0002	—
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-0.2 (0.31)	—	—
95% confidence interval	(-0.78, 0.44)	—	—
Non-parametric analysis			
25% percentile	-6.2	-6.3	-4.9
Median	-4.2	-4.0	-2.9
75% percentile	-2.0	-2.0	-0.6
Wilcoxon rank-sum test p-value (vs. placebo)	<0.0001	<0.0001	—

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11 より作成＞

v)　支障度スコア

治験薬最終投与 4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアのベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定を表 2.7.6.3.4-10 に示した。

治験薬最終投与 4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアのベースラインからの変化量は, Wilcoxon rank-sum 検定で両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ p = 0.0021 及び 0.0023）。なお変化量の中央値は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−19.0，−18.0 及び−12.5 であった。

ANCOVA による治験薬最終投与 4 週後の支障度スコア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 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ−24.6，−23.0 及び−17.5 であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−7.0 及び−5.4 であり，両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に差が認められた（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群でそれぞれ p < 0.0001 及び p = 0.0023）。

表 2.7.6.3.4-10　治験薬最終投与4週後の MIDASにより測定した支障度スコアのベースラインからの変化量－ANCOVA 及び Wilcoxon rank-sum 検定（FAS）

	Fremanezumab		Placebo
	225/225/225 mg (N=287)	675 mg/placebo/placebo (N=288)	(N=290)
LS mean (SE)	-24.6 (1.59)	-23.0 (1.60)	-17.5 (1.57)
95% confidence interval	(-27.68, -21.45)	(-26.10, -19.82)	(-20.62, -14.47)
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-7.0 (1.78)	-5.4 (1.78)	—
95% confidence interval	(-10.51, -3.53)	(-8.90, -1.93)	—
p-value	<0.0001	0.0023	—
Comparison with 675 mg/placebo/placebo			
LS mean (SE)	-1.6 (1.78)	—	—
95% confidence interval	(-5.09, 1.89)	—	—
Non-parametric analysis			
25% percentile	-36.0	-39.0	-29.5
Median	-19.0	-18.0	-12.5
75% percentile	-7.0	-6.0	-2.0
Wilcoxon rank-sum test p-value (vs. placebo)	0.0021	0.0023	—

ANCOVA = analysis of covariance; FAS = full analysis set; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error.
Note: For MIDAS total score, larger scores reflect greater disability.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12 より作成＞

(5)　薬物動態

血漿中フレマネズマブ濃度を表 2.7.6.3.4-11 に示した。

血漿中フレマネズマブ濃度の解析から，3 ヵ月間の月 1 回フレマネズマブ 225/225/225 mg 皮下投与では血漿中フレマネズマブ濃度は定常状態に達しないことが示された。フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の血漿中フレマネズマブ濃度は単回投与から予想された推移を示し，最高濃度は初回投与後の初回サンプリング時（Month 1），最低濃度は治験薬最終投与後 4 週（Month 3）に認められた。2 投与群間の初回投与後の初回サンプリング時（Month 1）のトラフ濃度の比較から，曝露量は用量依存的に増加することが示された。

表 2.7.6.3.4-11　血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）

Time point statistic	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=289)	 675 mg/placebo/placebo (N=291)
Month 1 (visit 3)		
n	272	267
Geometric mean (%CV)	19965.30 (32.266%)	61529.22 (31.962%)
Median (min, max)	21040.5 (6911.0, 41799.0)	63360.0 (8817.0, 121824.0)
Month 2 (visit 4)		
n	263	268
Geometric mean (%CV)	30595.48 (35.986%)	31673.26 (39.959%)
Median (min, max)	32039.0 (0.0, 74824.0)	34114.0 (2844.0, 86387.0)
Month 3 (visit 5)/end of treatment		
n	262	259
Geometric mean (%CV)	35955.05 (37.998%)	16256.82 (46.194%)
Median (min, max)	37697.0 (0.0, 87907.0)	18601.0 (311.0, 56001.0)

%CV = percent-coefficient of variation; N = number of patients; n = number of patients with observations.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 21 より作成＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.4-12 に示した。

平均曝露期間はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 83.1，83.8 及び 83.5 日であり，治験薬を 3 回すべて投与された被験者の割合はそれぞれ 91%，93%及び 92%であった。治験薬への曝露状況は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.4-12　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Extent of exposure	Fremanezumab 225/225/ 225 mg (N=290)	 675 mg/placebo/ placebo (N=291)	Placebo (N=293)
Number of doses n (%)			
1	15 (5)	14 (5)	17 (6)
2	10 (3)	5 (2)	7 (2)
3	265 (91)	272 (93)	269 (92)
Duration of treatment (days) n (%)			
Mean	83.1	83.8	83.5
SD	13.41	14.21	14.81
SE	0.79	0.83	0.86
Median	85.0	85.0	85.0
Min, max	1, 126	4, 181	1, 125

EOT = end of treatment; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation; SE = standard error.

Notes: Duration of treatment (days) = (date of EOT or early withdrawal) – (date of 1st dose of study drug) + 1. For patients lost to follow-up, EOT day was the last study drug dose date + 27. Patients received 3 injections on their 1st dose, 1 injection on their 2nd dose, and 1 injection on their 3rd dose.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 22 より作成＞

(b)　有害事象

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 2.7.6.3.4-13 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.4-19 に示した。

各投与群の大部分の被験者は有害事象を発現し，発現割合はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 66%，66%及び 58%であった。最も多く認められた有害事象は，注射部位疼痛［フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 87 例（30%），86 例（30%）及び 76 例（26%），以下同順］，注射部位硬結［71 例（24%），57 例（20%）及び 45 例（15%）］及び注射部位紅斑［52 例（18%），55 例（19%）及び 41 例（14%）］であった。そのほか，いずれかの投与群で 5%以上の被験者で認められた事象は上気道感染であった。

注射部位反応がフレマネズマブ 225/225/225 mg 群, 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 45%，45%及び 36%に発現した（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.45 参照）。基本語では，注射部位疼痛，注射部位硬結及び注射部位紅斑の発現割合がフレマネズマブ群でプラセボ群に比較してわずかに高かった。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度と判断された。高度な有害事象が認められた例数（%）はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 10 例（3%），16 例（5%）及び 11 例（4%）であり，高度な有害事象の発現割合は投与群間で類似していた。注射部位疼痛は最も多く報告された高度な有害事象であり，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 3 例（1%），8 例（3%）及び 1 例（<1%）に発現した。いずれかの投与群で 2%以上の割合で発現した高度な有害事象は注射部位疼痛のみであった（資料番号 5.3.5.1-04, Summary 15.38.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-13　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) n (%)
Number of patients with at least 1 AE[a]	192 (66)	193 (66)	385 (66)	171 (58)
一般・全身障害および投与部位の状態	133 (46)	136 (47)	269 (46)	111 (38)
注射部位疼痛	87 (30)	86 (30)	173 (30)	76 (26)
注射部位硬結	71 (24)	57 (20)	128 (22)	45 (15)
注射部位紅斑	52 (18)	55 (19)	107 (18)	41 (14)
注射部位出血	3 (1)	9 (3)	12 (2)	6 (2)
疲労	2 (<1)	6 (2)	8 (1)	4 (1)
感染症および寄生虫症	67 (23)	55 (19)	122 (21)	58 (20)
上気道感染	16 (6)	11 (4)	27 (5)	15 (5)
鼻咽頭炎	11 (4)	11 (4)	22 (4)	9 (3)
尿路感染	7 (2)	10 (3)	17 (3)	4 (1)
気管支炎	6 (2)	4 (1)	10 (2)	3 (1)
副鼻腔炎	4 (1)	2 (<1)	6 (1)	8 (3)
インフルエンザ	2 (<1)	3 (1)	5 (<1)	5 (2)
胃腸障害	15 (5)	17 (6)	32 (6)	13 (4)
悪心	4 (1)	7 (2)	11 (2)	5 (2)
筋骨格系および結合組織障害	19 (7)	13 (4)	32 (6)	10 (3)
背部痛	3 (1)	5 (2)	8 (1)	5 (2)
神経系障害	12 (4)	12 (4)	24 (4)	13 (4)
錯感覚	2 (<1)	5 (2)	7 (1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Notes: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category. Events occurring in < 2% of patients in all treatment groups are summarized in Summary 15.38.1.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 24 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.4-14 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.4-20 に示した。

治験薬と関連ありと治験責任医師によって判断された有害事象（副作用）を発現した例数（%）は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群でそれぞれ 138 例（48%），137 例（47%）及び 109 例（37%）であった。

最も多く認められた副作用は注射部位疼痛，注射部位硬結，注射部位紅斑であった。これらの副作用の発現割合は，投与群間で大きく異ならなかった。

副作用の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。高度と判断された副作用は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群, 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群のそれぞれ 3 例（1%），8 例（3%）及び 1 例（<1%）に発現した注射部位疼痛，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 2 例（<1%）に発現した注射部位紅斑，フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 1 例

（<1%）に発現した注射部位出血，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 1 例（<1%）に発現した全身性強直性間代性発作，フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 1 例（<1%）に発現した筋骨格硬直及びプラセボ群の 1 例（<1%）に発現した悪性黒子であった（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.1 及び Summary15.39.2 参照）。

表 2.7.6.3.4-14　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) n (%)
Number of patients with at least 1 treatment-related AE[a]	138 (48)	137 (47)	275 (47)	109 (37)
一般・全身障害および投与部位の状態	127 (44)	131 (45)	258 (44)	106 (36)
注射部位疼痛	85 (29)	83 (29)	168 (29)	75 (26)
注射部位硬結	71 (24)	57 (20)	128 (22)	45 (15)
注射部位紅斑	51 (18)	55 (19)	106 (18)	41 (14)
注射部位出血	3 (1)	9 (3)	12 (2)	6 (2)
胃腸障害	5 (2)	6 (2)	11 (2)	2 (<1)
悪心	2 (<1)	5 (2)	7 (1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Notes: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

Treatment-related: considered by the investigator to be treatment-related.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 26 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 1 例が治験薬初回投与後 110 日に死亡した（フレマネズマブ投与後半減期の 3 倍を超えた時点）。被験者は治験終了予定日より 38 日早く（Day 72），治験に関連しない理由で同意を撤回した。治験責任医師は当該死亡を治験薬との関連なしと判断した（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.5 参照）。データベース固定時では死亡原因は不明であった。データベース固定後に剖検が実施され，検死官の意見では被験者は血中ジフェンヒドラミンの顕著な上昇の毒性作用のため死亡したとされた。叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-04，Section 15）参照とした。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.4-15 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 1%，プラセボ群で 2%と低く，投与群間で大きく異ならなかった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。腸出血の

1 例（転帰不明，短腸症候群及び複合的な腸手術歴を有し追跡不能）及び死亡例を除いて，重篤な有害事象はすべて治験終了までに回復又は軽快した（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.2 参照）。

重篤な副作用は，フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 1 例で全身性強直性間代性発作が，プラセボ群の 1 例で悪性黒子が発現した。悪性黒子は治験中止に至ったが，全身性強直性間代性発作は治験中止には至らなかった。プラセボ群の（セフトリアキソンナトリウム水和物に対する）薬物過敏症は，治験薬との関連なしと判断され，治験中止に至った。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.2-6 参照，叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-04，Section 15）参照とした。

表 2.7.6.3.4-15　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) n (%)
Number of patients with at least 1 SAE[a]	3 (1)	3 (1)	6 (1)	7 (2)
胃腸障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腸出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (<1)	1 (<1)	0
死亡[b]	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
虫垂炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腱損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
転倒	0	0	0	1 (<1)
交通事故	0	0	0	1 (<1)
手首関節骨折	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	1 (<1)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (<1)
片頭痛発作重積	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
月経過多	1 (<1)	0	1 (<1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (<1)
低血糖	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	0	0	1 (<1)
悪性黒子	0	0	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (<1)
自然流産	0	0	0	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

[a] Only treatment-emergent AEs are summarized.

[b] The patient who died withdrew consent from study participation 30 days before her death.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 27 より作成＞

(e)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.4-16 に示した。

中止に至った有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも低かった。フレマネズマブ 225/225/225 mg 群，675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群の各 5 例（2%）計 15 例が有害事象のため治験を中止した。中止に至った有害事象で最も多かったものは注射部位紅斑（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群のそれぞれ 1 例及び 2 例），下痢（フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 2 例），注射部位硬結（フレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群のそれぞれ 1 例）, 不安（フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 2 例）及びうつ病（フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 2 例）であった。

表 2.7.6.3.4-16　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	(N=293) n (%)
Number of patients with at least 1 AE[a] leading to study discontinuation	5 (2)	5 (2)	10 (2)	5 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1)	4 (1)	8 (1)	1 (<1)
注射部位紅斑	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
注射部位硬結	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪寒	0	1 (<1)	1 (<1)	0
疲労	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位そう痒感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位発疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口渇	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位疼痛	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	2 (<1)	2 (<1)	0
下痢	0	2 (<1)	2 (<1)	0
腹部膨満	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便秘	0	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪心	0	1 (<1)	1 (<1)	0
嘔吐	0	1 (<1)	1 (<1)	0
精神障害	0	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
不安	0	2 (<1)	2 (<1)	0
うつ病	0	2 (<1)	2 (<1)	0
異常な夢	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気分動揺	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失見当識	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
耳鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	0
回転性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感染性皮膚嚢腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食欲減退	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注意力障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
片頭痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
下肢静止不能症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乳房痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
喘息	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
冷汗	0	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (<1)
靭帯断裂	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	0	0	1 (<1)
悪性黒子	0	0	0	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Notes: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category. One patient discontinued due to a non-treatment emergent AE of alanine aminotransferase increased.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 28 より作成＞

(f) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.3.4-17 に示した。

いずれの特に注目すべき有害事象も，発現割合はいずれの投与群でも低かった。

i) 眼科有害事象

中等度以上の眼科有害事象は報告されなかった。

ii) 薬物性肝障害

本治験で Hy's law による肝障害は報告されなかった。薬物性肝障害の可能性のある（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5）の発現割合はいずれの投与群でも同様に低かった。肝酵素上昇がフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及び 675 mg/プラセボ/プラセボ群の各 1 例に，血中ビリルビン増加がフレマネズマブ 225/225/225 mg 群及びプラセボ群の各 1 例に発現した。これらの有害事象は重篤ではなく中止にも至らなかった。フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の肝酵素上昇は，治験薬及び胆嚢切除の治療歴に関連すると治験責任医師によって判断された（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.6 参照）。

iii) アナフィラキシー又は高度な過敏症反応

高度な過敏症反応の診断は臨床基準を用いてモニタリングを行った（資料番号 5.3.5.1-04，16.1.1 Appendix F 参照）。アナフィラキシーは認められなかった。プラセボ群の 1 例に薬物過敏症の重篤な有害事象が発現し，重症度は高度と判定された。当該有害事象は気管支炎ための外来診療施設で投与された薬剤（セフトリアキソンナトリウム水和物及びデキサメタゾン）によるものと考えられた（資料番号 5.3.5.1-04，Section 15 参照）。

表 2.7.6.3.4-17　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) n (%)
Number of patients with at least 1 protocol-defined AE[a] of special interest	3 (1)[b]	1 (<1)[b]	4 (<1)	1 (<1)
臨床検査	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)[c]	1 (<1)	3 (<1)	0
血中ビリルビン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = adverse event; INR = international normalized ratio; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Unless otherwise noted, this table summarizes treatment-emergent protocol-defined AEs of special interest.
[b] One patient in this treatment group had treatment-emergent INR > 1.5 but was not included in this summary table because no AE was reported.
[c] One patient had an event that started before study drug administration (ie, the event was not treatment-emergent).
Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.
MedDRA version 18.1
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 29 より作成＞

(g) 臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量で臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.47.1～15.47.4 参照）。

臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者は，血液生化学検査ではフレマネズマブ 225/225/225 mg 群 10 例（4%），675 mg/プラセボ/プラセボ群 4 例（1%），プラセボ群 6 例（2%），血液学的検査ではフレマネズマブ 225/225/225 mg 群 17 例（6%），675 mg/プラセボ/プラセボ群 10 例（4%），プラセボ群 14 例（5%），尿検査ではフレマネズマブ 225/225/225 mg 群 49 例（17%），675 mg/プラセボ/プラセボ群 54 例（19%），プラセボ群 55 例（19%）であった（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.49.1～15.49.3 参照）。

(h) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.50 参照）。

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は，各投与群の 1%～2%であり，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.51 参照）。

(i) 心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.53 参照）。

いずれかの時点で QTc 間隔が 500 msec 以上であった被験者は 2 例であり，このうち 1 例はフレマネズマブ 225/225/225 mg 群で，QTcB が Day 85 に 500 msec 超であった。他の 1 例はプラセボ群で，スクリーニング及びベースラインを含むすべての時点で 500 msec 超であった（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.8.15 参照）。

(j) eC-SSRS

多くの被験者が eC-SSRS 陽性を示したが，大部分はベースラインでのみ陽性であった。フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 2 例でベースライン後に陽性が認められた（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.8.17 参照）。いずれも有害事象の自殺念慮とは判断されなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Listing 16.2.7.1 参照）。

(k)　注射部位反応

注射部位の紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛を投与直後及び 1 時間後に事前の規定に従い評価した。すべての注射部位反応は重症度にかかわらず有害事象として記録された。高度な紅斑，硬結又は斑状出血を発現した被験者は認められず，大部分の注射部位反応は軽度であった。（資料番号 5.3.5.1-04，Summary 15.46 参照）。

(l)　免疫原性

ADA 陽性検体を有する被験者の投与群及び抗体価を表 2.7.6.3.4-18 に示した。

579 例中 4 例（0.7%）は投与後のみ陽性反応が認められ，投与に関連する ADA 反応と考えられた。これらの被験者の抗体価は一貫して低く，0.188～0.783 であった。なお，中和抗体の産生が 1 例で認められた。

ADA 又は中和抗体産生による安全性上の重要な懸念は認められなかった。

表 2.7.6.3.4-18　ADA 陽性検体を有する被験者の投与群及び抗体価（安全性解析対象集団）

Treatment Group	Visit 2 (Day 1)	Visit 3 (Day 28)	Visit 5 (Day 84)
225/225/225 mg	Negative	Negative	0.188
225/225/225 mg	0.537	0.459	Negative
225/225/225 mg	Negative	Negative	0.305
225/225/225 mg	Negative	Negative	0.554
225/225/225 mg	1.450	1.460	1.500
225/225/225 mg	Negative	0.783	Negative
675 mg/placebo/placebo	0.840	Negative	Negative

ADA = anti-drug antibody.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 30 より作成＞

(7)　結論

- 本治験の結果から，反復性片頭痛患者でのフレマネズマブ 675 mg の単回皮下投与（3 ヵ月ごと）及び 225 mg の月 1 回 3 ヵ月間の皮下投与は有効であることが示された。
- フレマネズマブ投与は片頭痛予防薬の使用の有無にかかわらず，治験期間を通して片頭痛日数及び頭痛日数をプラセボと比較して減少させた。
- フレマネズマブ投与で急性期頭痛治療薬の使用が減少した。また，被験者は QOL の全般的な改善を示した。
- フレマネズマブによる改善作用は初回投与後 1 週から認められ，3 ヵ月の治験期間を通して持続した。
- フレマネズマブは良好な忍容性を有することが示され，安全性上の課題は認められなかった。

2.7.6.3.4.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.4-19　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class MedDRA preferred term	(N=290) n (%)	(N=291) n (%)	(N=581) n (%)	(N=293) n (%)
Patients with at least 1 AE	192 (66)	193 (66)	385 (66)	171 (58)
一般・全身障害および投与部位の状態	133 (46)	136 (47)	269 (46)	111 (38)
注射部位疼痛	87 (30)	86 (30)	173 (30)	76 (26)
注射部位硬結	71 (24)	57 (20)	128 (22)	45 (15)
注射部位紅斑	52 (18)	55 (19)	107 (18)	41 (14)
注射部位出血	3 (1)	9 (3)	12 (2)	6 (2)
疲労	2 (<1)	6 (2)	8 (1)	4 (1)
注射部位そう痒感	4 (1)	4 (1)	8 (1)	2 (<1)
注射部位腫脹	3 (1)	2 (<1)	5 (<1)	0
注射部位発疹	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	0
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
末梢性浮腫	0	2 (<1)	2 (<1)	0
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
悪寒	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
死亡	0	1 (<1)	1 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位結節	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
倦怠感	1 (<1)	0	1 (<1)	0
粘膜乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	0
疼痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
口渇	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血管穿刺部位疼痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胸部不快感	0	0	0	2 (<1)
顔面痛	0	0	0	1 (<1)
注射部位内出血	0	0	0	1 (<1)
末梢腫脹	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	67 (23)	55 (19)	122 (21)	58 (20)
上気道感染	16 (6)	11 (4)	27 (5)	15 (5)
鼻咽頭炎	11 (4)	11 (4)	22 (4)	9 (3)
尿路感染	7 (2)	10 (3)	17 (3)	4 (1)
気管支炎	6 (2)	4 (1)	10 (2)	3 (1)
胃腸炎	4 (1)	2 (<1)	6 (1)	2 (<1)
副鼻腔炎	4 (1)	2 (<1)	6 (1)	8 (3)
インフルエンザ	2 (<1)	3 (1)	5 (<1)	5 (2)
耳感染	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
膀胱炎	3 (1)	0	3 (<1)	0
ウイルス性胃腸炎	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
帯状疱疹	3 (1)	0	3 (<1)	1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
肺炎	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
扁桃炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=293)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ウイルス血症	0	2 (<1)	2 (<1)	0
ウイルス感染	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
ウイルス性上気道感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0
虫垂炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
細菌性膣症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
蜂巣炎	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
結膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
憩室炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感染性皮膚嚢腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
シラミ寄生	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ウイルス性髄膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
爪真菌症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中耳炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
急性中耳炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
気道感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
レンサ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮下組織膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気管気管支炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
外陰膣真菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ブドウ球菌性創感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
カンジダ尿	0	0	0	1 (<1)
真菌感染	0	0	0	1 (<1)
ウイルス性消化管感染	0	0	0	1 (<1)
喉頭炎	0	0	0	1 (<1)
下気道感染	0	0	0	2 (<1)
歯膿瘍	0	0	0	1 (<1)
臨床検査	21 (7)	14 (5)	35 (6)	10 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1)	2 (<1)	6 (1)	3 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	0
肝酵素上昇	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
尿中アルブミン陽性	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
体重増加	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
心拍数増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	2 (<1)	0	2 (<1)	0
血中ビリルビン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
血中カルシウム増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中マグネシウム減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中リン増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血圧上昇	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中血陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図ＰＲ延長	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図ＱＴ延長	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=293)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
前癌細胞陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中蛋白陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
赤血球数増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尿中赤血球陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
子宮頚部スミア異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
甲状腺ホルモン減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
体重減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿中白血球陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
抗核抗体陽性	0	0	0	1 (<1)
細菌検査陽性	0	0	0	1 (<1)
好中球数増加	0	0	0	1 (<1)
尿妊娠反応陽性	0	0	0	1 (<1)
白血球数増加	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	15 (5)	17 (6)	32 (6)	13 (4)
悪心	4 (1)	7 (2)	11 (2)	5 (2)
下痢	2 (<1)	3 (1)	5 (<1)	3 (1)
便秘	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
上腹部痛	0	2 (<1)	2 (<1)	0
口の錯感覚	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
腹部膨満	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
齲歯	0	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	0	1 (<1)	1 (<1)	0
小腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心窩部不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
痔核	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腸出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	1 (<1)	0
埋伏歯	1 (<1)	0	1 (<1)	0
歯痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
臍ヘルニア	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹部不快感	0	0	0	1 (<1)
消化器痛	0	0	0	1 (<1)
歯肉痛	0	0	0	1 (<1)
歯肉退縮	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=293)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	19 (7)	13 (4)	32 (6)	10 (3)
背部痛	3 (1)	5 (2)	8 (1)	5 (2)
関節痛	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
筋骨格痛	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	0
頚部痛	2 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)
四肢痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
脊椎痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
関節炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肋軟骨炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
外骨腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
側腹部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
椎間板変性症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
椎間板突出	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
筋肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
変形性関節症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
足底筋膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乾癬性関節症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節リウマチ	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	12 (4)	12 (4)	24 (4)	13 (4)
錯感覚	2 (<1)	5 (2)	7 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	3 (1)	0	3 (<1)	4 (1)
頭痛	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
片頭痛	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (1)
注意力障害	0	2 (<1)	2 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
下肢静止不能症候群	0	2 (<1)	2 (<1)	0
健忘	0	1 (<1)	1 (<1)	0
認知障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
体位性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	0
味覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ジストニア	1 (<1)	0	1 (<1)	0
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	1 (<1)	0
頭部不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経圧迫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
神経根痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
坐骨神経痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
傾眠	0	1 (<1)	1 (<1)	0
視野欠損	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (<1)
言語緩慢	0	0	0	1 (<1)
片頭痛発作重積	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=293)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	7 (2)	13 (4)	20 (3)	13 (4)
肉離れ	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
処置による疼痛	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
節足動物咬傷	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
靱帯捻挫	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
偶発的過量投与	1 (<1)	0	1 (<1)	0
動物咬傷	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
足関節部骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0
背部損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳振盪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
転倒	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
関節脱臼	0	1 (<1)	1 (<1)	0
裂傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
半月板損傷	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置後出血	1 (<1)	0	1 (<1)	0
処置による悪心	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肋骨骨折	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腱損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歯牙破折	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (<1)
靱帯断裂	0	0	0	1 (<1)
四肢損傷	0	0	0	1 (<1)
処置後炎症	0	0	0	1 (<1)
外傷後頚部症候群	0	0	0	2 (<1)
交通事故	0	0	0	1 (<1)
手首関節骨折	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (2)	10 (3)	17 (3)	5 (2)
咳嗽	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	2 (<1)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
喘息	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
鼻閉	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
口腔咽頭痛	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胸膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻漏	1 (<1)	0	1 (<1)	0
副鼻腔障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
声帯の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
気道うっ血	0	0	0	1 (<1)
扁桃結石	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class	(N=290)	(N=291)	(N=581)	(N=293)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
皮膚および皮下組織障害	5 (2)	12 (4)	17 (3)	6 (2)
そう痒症	0	4 (1)	4 (<1)	1 (<1)
発疹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
脱毛症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
接触性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
皮膚乾燥	0	2 (<1)	2 (<1)	0
冷汗	0	1 (<1)	1 (<1)	0
薬疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
嵌入爪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
全身性そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚変色	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ざ瘡	0	0	0	1 (<1)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (<1)
皮膚炎	0	0	0	1 (<1)
紅斑	0	0	0	1 (<1)
精神障害	5 (2)	7 (2)	12 (2)	6 (2)
うつ病	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	0
不安	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)	1 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
気分動揺	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
異常な夢	0	1 (<1)	1 (<1)	0
軽躁	1 (<1)	0	1 (<1)	0
睡眠障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (<1)
抑うつ気分	0	0	0	1 (<1)
失見当識	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	4 (1)	5 (<1)	5 (2)
回転性めまい	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
耳痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
乗物酔い	0	1 (<1)	1 (<1)	0
耳鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
耳閉	0	0	0	1 (<1)
耳不快感	0	0	0	1 (<1)
中耳滲出液	0	0	0	1 (<1)
頭位性回転性めまい	0	0	0	2 (<1)
眼障害	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	1 (<1)
眼刺激	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
眼乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	0
角膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼脂	0	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)	1 (<1)
乳房痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経過多	1 (<1)	0	1 (<1)	0
不規則月経	0	1 (<1)	1 (<1)	0
卵巣嚢胞破裂	0	1 (<1)	1 (<1)	0
希発月経	0	0	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	0	3 (1)	3 (<1)	3 (1)
貧血	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	1 (<1)	0
リンパ節炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (<1)
白血球増加症	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-19　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) n (%)
代謝および栄養障害	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミン過剰症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ビタミンＤ欠乏	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高脂血症	0	0	0	1 (<1)
低血糖	0	0	0	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0
血尿	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎結石症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
蛋白尿	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血管障害	0	3 (1)	3 (<1)	2 (<1)
高血圧	0	3 (1)	3 (<1)	2 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
動悸	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
頻脈	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)	1 (<1)	1 (<1)
子宮頚部の良性新生物	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪性黒子	0	0	0	1 (<1)
内分泌障害	0	0	0	1 (<1)
甲状腺腫	0	0	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	0	2 (<1)
薬物過敏症	0	0	0	1 (<1)
季節性アレルギー	0	0	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (<1)
自然流産	0	0	0	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in patients who received active treatment (All Fremanezumab column).

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class in patients who received active treatment.

Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

Patient [redacted] was randomized to placebo group but treated with 1 active injection at first dose. The patient was summarized in Fremanezumab 225/225/225 mg group in all safety summaries.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.38.1 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.4-20　副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class MedDRA preferred term	(N=290) n (%)	(N=291) n (%)	(N=581) n (%)	(N=293) n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE	138 (48)	137 (47)	275 (47)	109 (37)
一般・全身障害および投与部位の状態	127 (44)	131 (45)	258 (44)	106 (36)
注射部位疼痛	85 (29)	83 (29)	168 (29)	75 (26)
注射部位硬結	71 (24)	57 (20)	128 (22)	45 (15)
注射部位紅斑	51 (18)	55 (19)	106 (18)	41 (14)
注射部位出血	3 (1)	9 (3)	12 (2)	6 (2)
注射部位そう痒感	4 (1)	4 (1)	8 (1)	2 (<1)
注射部位腫脹	3 (1)	2 (<1)	5 (<1)	0
注射部位発疹	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	0
疲労	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
悪寒	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位結節	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
注射部位熱感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
末梢性浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
疼痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口渇	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胸部不快感	0	0	0	1 (<1)
注射部位内出血	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	5 (2)	6 (2)	11 (2)	2 (<1)
悪心	2 (<1)	5 (2)	7 (1)	1 (<1)
便秘	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
下痢	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
口の錯感覚	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
腹部膨満	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
嘔吐	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経系障害	5 (2)	5 (2)	10 (2)	3 (1)
頭痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
錯感覚	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
注意力障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
体位性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	0
味覚異常	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ジストニア	1 (<1)	0	1 (<1)	0
全身性強直性間代性発作	1 (<1)	0	1 (<1)	0
頭部不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (<1)	0	1 (<1)	0
片頭痛	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
下肢静止不能症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	0
傾眠	0	1 (<1)	1 (<1)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.4-20　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
	225/225/225 mg	675 mg/placebo/placebo	All	
System organ class MedDRA preferred term	(N=290) n (%)	(N=291) n (%)	(N=581) n (%)	(N=293) n (%)
臨床検査	4 (1)	3 (1)	7 (1)	1 (<1)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
心電図ＰＲ延長	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図ＱＴ延長	1 (<1)	0	1 (<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肝酵素上昇	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	5 (2)	6 (1)	1 (<1)
そう痒症	0	2 (<1)	2 (<1)	0
冷汗	0	1 (<1)	1 (<1)	0
全身性そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
発疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚変色	0	1 (<1)	1 (<1)	0
精神障害	3 (1)	1 (<1)	4 (<1)	2 (<1)
不安	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
うつ病	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
異常な夢	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
失見当識	0	0	0	1 (<1)
気分動揺	0	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	0
喘息	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻閉	1 (<1)	0	1 (<1)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
声帯の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
筋骨格硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	0
関節リウマチ	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	1 (<1)	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
耳鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	0
回転性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼刺激	1 (<1)	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
帯状疱疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食欲減退	0	1 (<1)	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不規則月経	0	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.3.4-20　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225/225/225 mg (N=290) n (%)	675 mg/placebo/placebo (N=291) n (%)	All (N=581) n (%)	 (N=293) 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）	0	0	0	1 (<1)
悪性黒子	0	0	0	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in patients who received active treatment (All Fremanezumab column).

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class in patients who received active treatment.

Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

Patient [redacted] was randomized to placebo group but treated with 1 active injection at first dose. The patient was summarized in Fremanezumab 225/225/225 mg group in all safety summaries.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-04：Summary 15.39.1 より作成＞

2.7.6.3.5　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）【評価資料】

2.7.6.3.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的:片頭痛の予防的治療でのフレマネズマブ皮下投与の長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的：該当なし
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較
対象	慢性片頭痛（CM）患者及び反復性片頭痛（EM）患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 検証試験（TV48125-CNS-30049 試験及び TV48125-CNS-30050 試験）から継続する患者： 1) 同意文書に署名及び日付を記入する患者 2) 検証試験を治験実施計画書に対する重大な違反なしに完了した患者 3) 検証試験で使用していた片頭痛予防薬を一定の用法及び用量で継続できる患者 4) 治験実施計画書で規定されたとおり，治験の制約を遵守し，治験実施医療機関に規定の時期に来院し，フォローアップ期の評価のために来院する意志と能力を有する患者 検証試験に参加しなかった新規患者： 1) 年齢が 18～70 歳で片頭痛の発症年齢が 50 歳以下の男女 2) 同意文書に署名及び日付を記入する患者 3) スクリーニングの 12 ヵ月以上前に片頭痛［ICHD-3 診断基準（Headache Classification Committee of the IHS 2013）に準じる］の既往歴を有する，又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない）が示唆される患者 4) 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から以下の EM 又は CM の基準を満たす患者 • EM 患者 - 頭痛が 4 日以上 14 日以下である。 - 以下のいずれかの条件を 4 日以上満たす。 • ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の c 及び d（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix D 参照） • ICHD-3 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の b 及び c（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix D 参照）

項目	内容
	• 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サブタイプ）。 • 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。 • CM 患者 - 頭痛が 15 日以上ある。 - 以下のいずれかの条件を 8 日以上満たす。 • ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の c 及び d（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix D 参照） • ICHD-3 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の b 及び c（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix D 参照） • 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サブタイプ）。 • 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。 5) 片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix B 参照）を使用していない（使用した場合，最後の使用時から半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛又は他の疾患の治療（高血圧治療のためのプロプラノロールなど）に対する片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix A 参照）の使用が 1 剤だけである。ただし，この場合スクリーニング前 2 ヵ月間以上の期間，用法及び用量が一定である。 6) BMI が 17.5～37.5 kg/m^2 及び体重が 45～120 kg の患者 7) 以下の基準で生殖不可能な患者 • 子宮全摘出術，両側卵巣摘出術又は両側卵管結紮術を受けたことが確認された妊娠不可能である女性，又は閉経が確認された女性（最後の月経から 1 年以上経過し，卵胞刺激ホルモン値が 35 U/L 超） • 精管切除術を受けたことが確認された生殖不可能である男性 又は，生殖可能な場合，以下の条件のいずれかに合致する患者 • 治験期間中及び治験薬最終投与後 7.5 ヵ月間，パートナーとともに 2 種類の効果の高い避妊法を同時に実施する（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Section 5.2 参照）。 • 規定の期間の異性間性交の回避に限定する場合，禁欲は唯一の高度で有効な方法である。詳細については治験実施計画書の

項目	内容
	Section 4.1.2（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1）を参照。 8) 妊娠可能な女性の場合，スクリーニング時に血清 β-HCG が陰性の者（ベースライン時は尿 β-HCG で確認） 9) 28 日間のスクリーニング期間中に頭痛データを 28 日中 24 日以上入力（電子頭痛ダイアリーの入力率が約 85%以上）して電子頭痛ダイアリーの記録手順を遵守できた患者 10) 医学的及び精神医学的既往歴，身体所見，12 誘導心電図検査，血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査の結果から健康状態が良好であると判断された患者 11) 治験実施計画書で規定されたとおり，治験の制約を遵守し，治験実施医療機関に規定の時期に来院し，フォローアップ期の評価のために来院する意志と能力を有する患者 ADA 評価のみのために検証試験から継続する患者： 1) 同意文書に署名及び日付を記入する患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 検証試験から継続する患者： 1) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液生化学, 血液学的, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 2) 妊娠又は授乳している女性 3) ベースラインの 12 誘導心電図所見で治験責任医師が臨床上問題ありと判断した患者 4) 検証試験の二重盲検期間の最終月の電子頭痛ダイアリーの入力率が 75%未満の患者 検証試験に参加しなかった新規患者： 1) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患又は眼疾患を有する患者 2) 過去の何らかの自殺企図を含む臨床的に重要な精神疾患の現症又は既往症，又は過去 2 年間で具体的な計画に基づく自殺念慮を有する患者 3) 脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの臨床的に重要な心血管系疾患又は血管虚血［心筋虚血，神経虚血（脳虚血など），末梢四肢虚血又は他の虚血事象］，又は血栓塞栓性事象（動脈性又は静脈性の血栓性又は塞栓性事象）の既往歴を有する患者 4) HIV，結核，慢性 B 型肝炎ウイルス又は慢性 C 型肝炎ウイルスに

項目	内容
	感染している，又は感染歴を有する患者 5) 過去 5 年以内に癌の既往症又は現症を有する患者。ただし，適切に処置された非黒色腫性の皮膚癌は許容する。 6) 妊娠又は授乳している女性 7) モノクローナル抗体を含む蛋白注射剤に対する過敏性反応の病歴を有する患者 8) 治験薬投与前の 2 ヵ月間以内，又は他の治験薬の半減期の 5 倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の新規化合物の治験に参加した患者 9) ベースラインの 12 誘導心電図所見で治験責任医師が臨床上問題ありと判断した患者 10) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液生化学, 血液学的, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 11) ALT，AST 及び ALP で基準上限値（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者, 又はスクリーニングで Hy’s law の基準を満たす肝細胞障害が疑われる患者 12) スクリーニング時に血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者, 臨床上問題ありと判断される蛋白尿を示す患者, 又は腎疾患に罹患している患者 13) 過去 2 年間にアルコール又は薬物の乱用歴，又は過去 5 年間にアルコール又は薬物の依存歴を有する患者 14) 以下のいずれの理由で治験に参加できない又は治験を完了できないと医療提供者又は治験責任医師が判断した患者 • 精神的又は法律的に不適格である，又は理由にかかわらず同意を行うことができない。 • 行政又は法的決定により拘禁下にある，保護観察下にある，又は施設に入所している。 • 緊急時に連絡がとれない。 • その他の状態で治験参加が不適当と治験責任医師が判断した場合。 15) 治験の運営に直接関与する治験実施医療機関又は治験依頼者の被雇用者又は被雇用者の親族 ADA 評価のみのため検証試験から継続する患者： 1) 該当なし
使用薬剤,	**被験薬**

項目	内容
ロット番号	フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL **対照薬** 該当なし
用量及び投与方法	検証試験でフレマネズマブ群に無作為化割付けされた被験者（フレマネズマブ継続例）は本治験でも同じ用法及び用量を継続した。検証試験に参加しなかった新規被験者及び検証試験でプラセボを投与された被験者（新規/プラセボ継続例）は，1：1 の比率で以下の群に無作為化割付けされた。 CM 被験者：フレマネズマブ 675 mg の loading dose 及びその後のフレマネズマブ 225 mg 月 1 回 11 ヵ月間の皮下投与（675/225 mg/1 ヵ月群）又はフレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回 12 ヵ月間（計 4 回）の皮下投与（675 mg/3 ヵ月群） EM 被験者：フレマネズマブ 225 mg 月 1 回 12 ヵ月間の皮下投与（225 mg/1 ヵ月群）又はフレマネズマブ 675 mg 3 ヵ月に 1 回 12 ヵ月間（計 4 回）の皮下投与（675 mg/3 ヵ月群）。 フレマネズマブ 675/225 mg/1 ヵ月群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），Visit 5，8 及び 11 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本及び Visit 3，4，6，7，9，10，12 及び 13 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ投与する。 フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本，Visit 5，8 及び 11 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本及び Visit 3，4，6，7，9，10，12 及び 13 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ投与する。 フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群： Visit 2 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），Visit 5，8 及び 11 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）及び Visit 3，4，6，7，9，10，12 及び 13 にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 治験デザインを図 2.7.6.3.5-1 及び図 2.7.6.3.5-2 に示した。
投与期間	12 ヵ月間
目標被験者数	1842 例［TV48125-CNS-30049 試験からの継続例（CM 被験者）：約 867 例，TV48125-CNS-30050 試験からの継続例（EM 被験者）：約 675 例，

項目	内容
	新規例：約 300 例（CM 被験者及び EM 被験者を約半数ずつ）］
目標被験者数の 設定根拠	被験者数の設定に関しては統計学的な根拠を考慮していない。30%が脱落すると予測して 1842 例（TV48125-CNS-30049 試験からの継続例 867 例，TV48125-30050 試験からの継続例 675 例及び新規例の約 300 例）を登録するよう計画した。
主な併用薬の規定	併用禁止薬/療法 片頭痛予防薬は，有効性がガイドライン[3]でのエビデンスレベルが中程度以上で，治験実施計画書の Appendix A（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 参照）に示されている場合，治験期間中 1 剤（検証試験からの継続例）又は 2 剤（新規例）のみ一定の用法及び用量で継続使用することを許容した。片頭痛予防薬を使用している被験者は，スクリーニング前 2 ヵ月間以上及びスクリーニングの期間は一定の用法及び用量で継続することとした。被験者が片頭痛予防薬の使用を中止する場合，中止からスクリーニングまでに片頭痛予防薬の半減期の 5 倍以上の期間を設けることとした。治験責任医師が片頭痛予防薬の中止を臨床的に判断した場合（必要性又は安全性上の懸念がないなど），予防的治療を中止してよいこととし，理由を記録した。片頭痛予防薬を使用していない被験者に許容されない治療を治験実施計画書の Appendix B（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 参照）に示した。急性片頭痛発作の処置のための急性期治療は必要に応じて許容した。
評価項目	有効性： 主要評価項目：該当なし 副次的評価項目：該当なし 探索的評価項目： • 片頭痛日数 • 中等度以上の頭痛日数 • 急性期頭痛治療薬の使用日数 • HIT-6（CM 被験者のみ） • MIDAS（EM 被験者のみ） • 重症度にかかわらない頭痛日数 • 頭痛時間数 • 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

[3] Silberstein S, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashma E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment of episodic migraine prevention in adults. Neurology. 2012;78:1337-45.

項目	内容
	• 治療期に片頭痛予防薬の併用を中止した被験者の割合 • Migraine-Specific Quality of Life （MSQOL） • EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L） • 2-Item Patient Health Questionnaire （PHQ-2 ）及び 9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-9） • Work Productivity and Activity Impairment（WPAI） • Patient Global Impression of Change（PGIC） 薬物動態： 血漿中フレマネズマブ濃度 安全性： 有害事象（死亡，重篤な有害事象，中止に至った有害事象，及び特に注目すべき有害事象及び心血管系有害事象を含む），臨床検査（血液生化学検査，血液学的検査，血液凝固検査及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び脈拍数を含む），12 誘導心電図検査，身体所見，electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS）スコア，免疫原性，注射部位反応，併用療法又は併用薬の使用状況
解析方法	フレマネズマブを 1 回以上投与されたすべての被験者からなる安全性解析対象集団を安全性のすべての解析に用いた。同じ用法及び用量で投与された場合，CM 被験者と EM 被験者を併合した。明記しない限り，実際に投与された投与群別（675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群）及び全体で要約した。本治験の安全性評価項目は，治験を通しての有害事象の発現割合，臨床検査値のベースラインからの変化量，異常な心電図所見，バイタルサインのベースラインからの変化量，異常な身体所見，注射部位の忍容性の異常所見及び発現割合，及び eC-SSRS による自殺念慮及び自殺行為とした。
治験依頼者	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国 88 施設，日本 12 施設，ロシア 7 施設，チェコ共和国 6 施設，カナダ 5 施設，ポーランド 5 施設，イスラエル 4 施設，スペイン 4 施設及びフィンランド 3 施設（計 134 施設）
治験期間	2016 年 3 月 25 日～2018 年 12 月 7 日

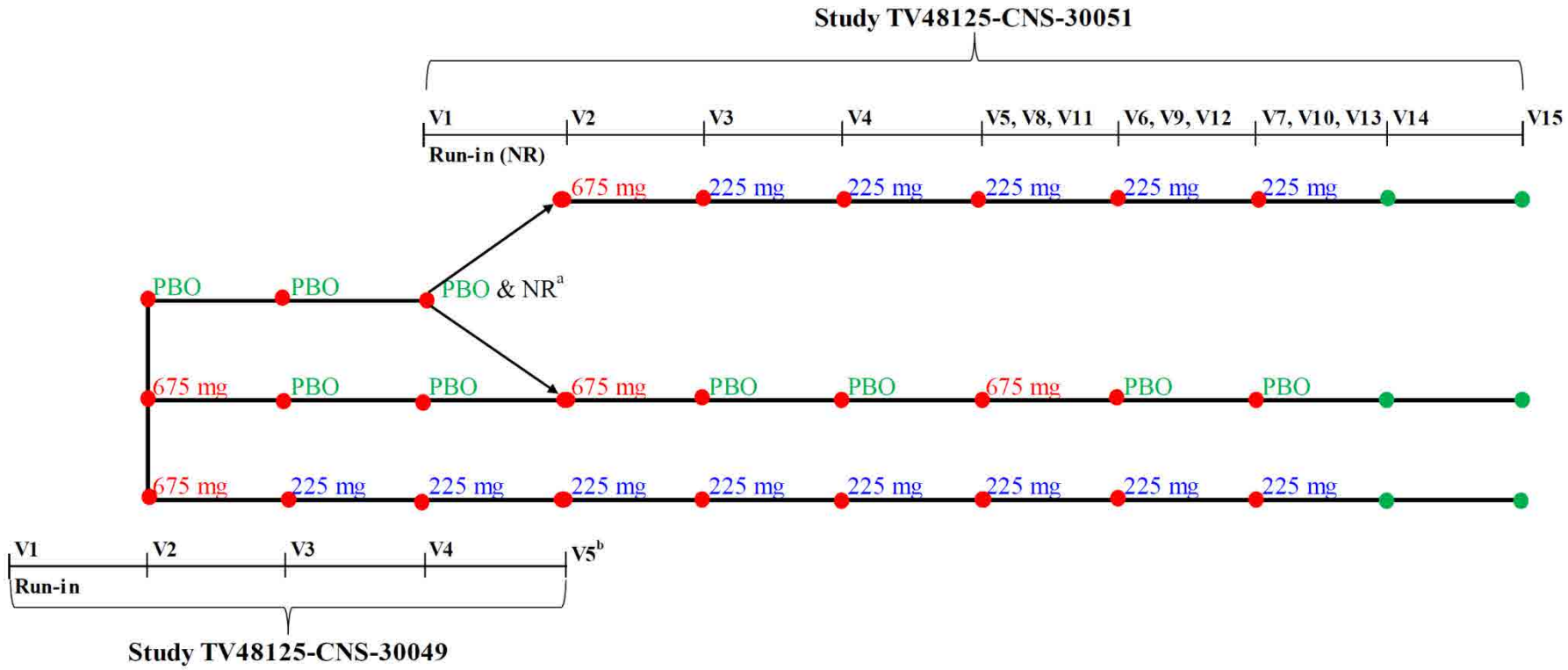


図 2.7.6.3.5-1　　治験デザイン：CM 被験者

EOT = end-of-treatment; NR = nonrollover patients; PBO = placebo; V = visit.

[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＞

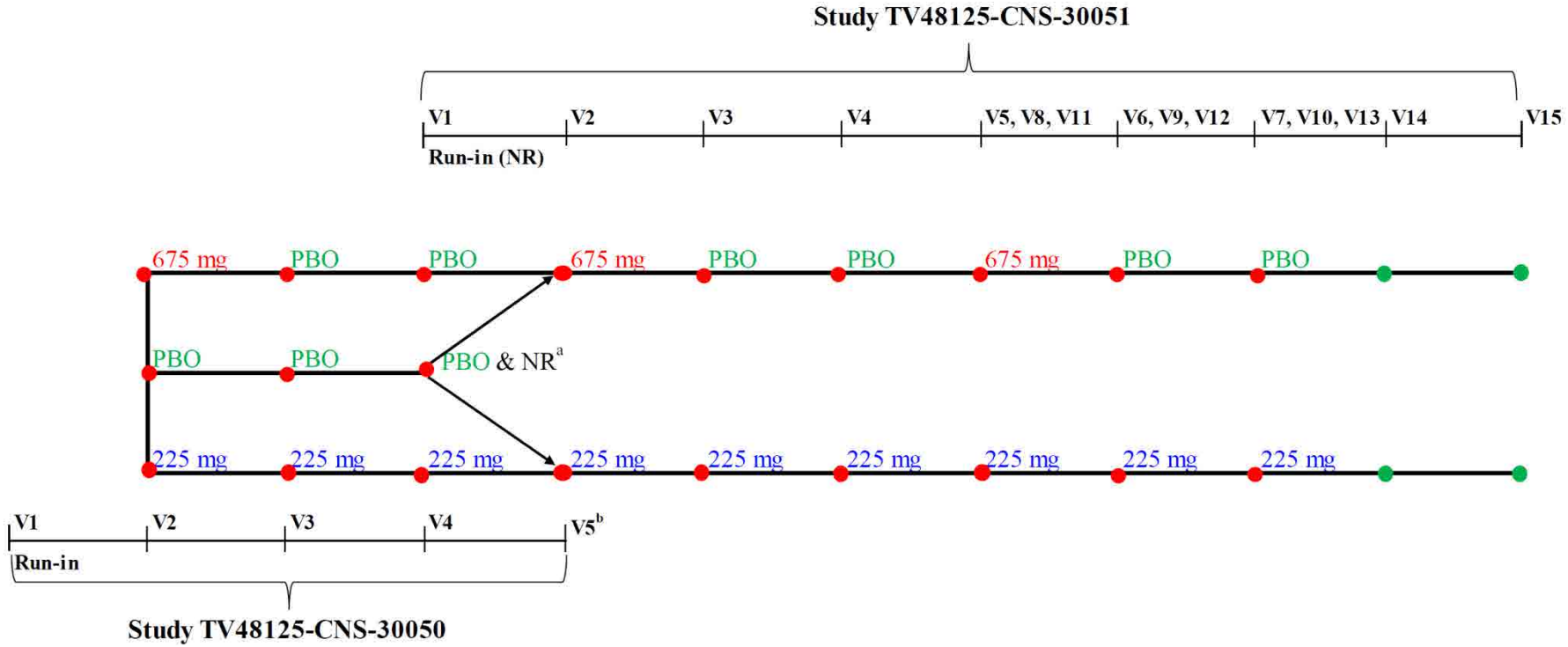


図 2.7.6.3.5-2　　治験デザイン：EM 被験者

EOT = end-of-treatment; NR = nonrollover patients; PBO = placebo; V = visit.

[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＞

2.7.6.3.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.5-1（検証試験継続例）及び表 2.7.6.3.5-2（新規例）に示した。

表 2.7.6.3.5-1　　治験スケジュール：検証試験継続例

Study period	Pretreatment period[a]	Treatment period													Followup period
Visit number	V1	V2[b]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Dose 1 day 0 (±5 days)	Dose 2 day 28 (±5 days)	Dose 3 day 56 (±5 days)	Dose 4 day 84 (±5 days)	Dose 5 day 112 (±5 days)	Dose 6 day 140 (±5 days)	Dose 7 day 168 (±5 days)	Dose 8 day 196 (±5 days)	Dose 9 day 224 (±5 days)	Dose 10 day 252 (±5 days)	Dose 11 day 280 (±5 days)	Dose 12 day 308 (±5 days)	EOT/early withdrawal day 336 (±5 days)	Final visit day 533 (±15 days)
Informed consent		X													
Inclusion and exclusion criteria		X													
Randomization[c]		X													
Full physical examination, including weight		X[d]					X	X					X	X	X
12-lead ECG[e]		X[d]												X	
Vital signs measurement[e]		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinical laboratory tests[f]		X[d]		X		X		X		X		X		X	
Urine β-HCG test[g]		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Adverse events[h]		X[i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry		X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]
eC-SSRS[l]		X[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Provide electronic headache diary device		X					X						X		
Complete electronic headache diary entries[m]		X	—	—	X		X	X					X	X	
Review electronic headache diary			X	X	X			X						X	
Return electronic headache diary device					X			X						X	
Blood samples for plasma drug concentration					X			X			X			X	X
Blood samples for serum ADA assessment[n]					X			X						X	X
Blood sample for pharmacogenomic analysis[o]		X													

表 2.7.6.3.5-1　　治験スケジュール：検証試験継続例（続き）

Study period	Pretreatment period[a]	Treatment period													Followup period
Visit number	V1	V2[b]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Dose 1 day 0 (±5 days)	Dose 2 day 28 (±5 days)	Dose 3 day 56 (±5 days)	Dose 4 day 84 (±5 days)	Dose 5 day 112 (±5 days)	Dose 6 day 140 (±5 days)	Dose 7 day 168 (±5 days)	Dose 8 day 196 (±5 days)	Dose 9 day 224 (±5 days)	Dose 10 day 252 (±5 days)	Dose 11 day 280 (±5 days)	Dose 12 day 308 (±5 days)	EOT/early withdrawal day 336 (±5 days)	Final visit day 533 (±15 days)
Blood collection for serum, plasma, and RNA biomarker analysis								X						X	X
Urine collection for biomarker analysis								X						X	X
HIT-6[p]								X						X	
MIDAS questionnaire[q]								X						X	
PHQ-2/PHQ-9[r]								X						X	
MSQOL questionnaire								X						X	
EQ-5D-5L questionnaire								X						X	
PGIC scale			X		X			X			X			X	
WPAI questionnaire								X						X	
Administer study drug injection		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Injection site assessments[s]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

β-HCG = beta-human chorionic gonadotropin; ADA = antidrug antibody; CM = chronic migraine; ECG = electrocardiogram; eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EM = episodic migraine; EOT = end-of-treatment; EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension, 5 response level version; HIT-6 = 6-item Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQOL = Migraine-Specific Quality of Life; PGIC = Patient Global Impression of Change; PHQ-2 = 2-Item Patient Health Questionnaire; PHQ-9 = 9-Item Patient Health Questionnaire; V = visit; WPAI = Work Performance and Activity Impairment.

[a] The pretreatment period referred to the screening visit and 28-day run-in period of the pivotal efficacy studies (Studies TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050).

[b] Patients rolling over from the pivotal efficacy studies began study participation at visit 2. If visit 2 corresponded with EOT visit (visit 5) of the pivotal efficacy study, the EOT visit procedures/assessments for the pivotal efficacy study were completed before the patient began participation in this study, and the EOT procedures/assessments were not repeated at visit 2. Refer to the protocols for Studies TV48125-CNS-30049 and TV48125-CNS-30050 for details regarding the EOT visit procedures/assessments.

[c] Patients who received placebo in the pivotal efficacy studies were randomized to receive 1 of 3 fremanezumab dose regimens (a loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg [CM only], monthly fremanezumab at 225 mg, or quarterly fremanezumab at 675 mg).

[d] Procedures/assessments were only completed for patients who entered this study more than 30 days after completing visit 5 of the pivotal efficacy study.

[e] Procedures/assessments were performed before other assessments (eg, blood draws and administration of questionnaires).

[f] Serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis.

[g] Women of childbearing potential only.

[h] Inquiries about adverse events were made at every visit. At visits 2 through 13, inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Postdose inquiries were made before the patient left the study center.

[i] The predose adverse event inquiry was only completed for patients who began this study on a different day from the EOT visit of the pivotal efficacy study.

[j] Procedures/assessments were only completed for patients who began this study on a different day from the EOT visit of the pivotal efficacy study.

[k] As appropriate, patients were treated with standard of care following completion of the EOT/early withdrawal visit.

[l] The eC-SSRS Since Last Visit version was completed.

[m] Patients completed electronic headache diary entries about the previous day daily (beginning on day 1) during the first 3 months, during the 4-week period after visit 7, and during the 4-week period after visit 13.

[n] Blood samples for serum ADA assessment were also collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction.

[o] A single blood sample for pharmacogenomic analysis was collected at visit 2 of the pivotal efficacy study or any visit thereafter from patients who consented to pharmacogenomic analyses if the sample was not obtained during their participation in Studies TV48125-CNS-30049 or TV48125-CNS-30050. A separate informed consent form for pharmacogenomic sampling was signed and dated by the patient.

[p] The HIT-6 was only administered to patients with CM.

[q] The MIDAS questionnaire was only administered to patients with EM.

[r] Patients responded first to the PHQ-2. They responded to questions 3 through 9 (unique questions) of the PHQ-9 only if PHQ-2 was positive.

[s] Injection site assessments were performed immediately and 1 hour after study drug administration. If a patient had severe injection site induration, erythema, and/or ecchymosis and/or grade 3 (severe) or grade 4 (worst possible) injection site pain at 1 hour after completion of study drug administration, the patient was reassessed at 3 hours after study drug administration and hourly thereafter until the reaction/pain was of moderate or less severity.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 1＞

表 2.7.6.3.5-2　　治験スケジュール：新規例

Study period	Pretreatment period[a]	Treatment period													Followup period
Visit number	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Dose 1 day 0 (+5 days)	Dose 2 day 28 (±5 days)	Dose 3 day 56 (±5 days)	Dose 4 day 84 (±5 days)	Dose 5 day 112 (±5 days)	Dose 6 day 140 (±5 days)	Dose 7 day 168 (±5 days)	Dose 8 day 196 (±5 days)	Dose 9 day 224 (±5 days)	Dose 10 day 252 (±5 days)	Dose 11 day 280 (±5 days)	Dose 12 day 308 (±5 days)	EOT/early withdrawal day 336 (±5 days)	Final visit day 533 (±15 days)
Informed consent	X														
Medical and psychiatric history	X														
Prior medication history	X														
Record demographic characteristics	X														
Inclusion and exclusion criteria	X	X													
Randomization[b]		X													
Physical examination, including weight/height[c]	X	X	X	X	X		X	X					X	X	X
12-lead ECG[d,e]	X	X												X	
Vital signs measurement[d]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Clinical laboratory tests[f]	X	X		X		X		X		X		X		X	
Serum β-HCG test[g]	X														
Urine β-HCG test[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
FSH[h]	X														
Adverse events[e,i]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[j]
eC-SSRS[k]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Provide electronic headache diary device[l]	X														
Complete electronic headache diary entries[m]	X —	—	—	—	X		X —	X					X —	X	
Review electronic headache diary		X	X	X	X			X						X	
Return electronic headache diary device					X			X						X	

表 2.7.6.3.5-2　　治験スケジュール：新規例（続き）

Study period	Pretreatment period[a]	Treatment period													Followup period
Visit number	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15
Procedures and assessments (completed before dosing, when applicable, unless otherwise noted)	Screening days -28 to -1	Dose 1 day 0 (+5 days)	Dose 2 day 28 (±5 days)	Dose 3 day 56 (±5 days)	Dose 4 day 84 (±5 days)	Dose 5 day 112 (±5 days)	Dose 6 day 140 (±5 days)	Dose 7 day 168 (±5 days)	Dose 8 day 196 (±5 days)	Dose 9 day 224 (±5 days)	Dose 10 day 252 (±5 days)	Dose 11 day 280 (±5 days)	Dose 12 day 308 (±5 days)	EOT/early withdrawal day 336 (±5 days)	Final visit day 533 (±15 days)
Blood samples for plasma drug concentration[e]		X			X			X			X			X	X
Blood samples for serum ADA assessment[n]		X			X			X						X	X
Blood sample for pharmacogenomic analysis[o]		X													
Blood collection for serum, plasma, and RNA biomarker analysis		X						X						X	X
Urine collection for biomarker analysis		X						X						X	X
HIT-6[p]		X						X						X	
MIDAS questionnaire[q]		X						X						X	
PHQ-2/PHQ-9[r]		X						X						X	
MSQOL questionnaire		X						X						X	
EQ-5D-5L questionnaire		X						X						X	
PGIC scale			X		X			X			X			X	
WPAI questionnaire		X						X						X	
Administer study drug injection		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Injection site assessments[s]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

β-HCG = beta-human chorionic gonadotropin; ADA = antidrug antibody; CM = chronic migraine; ECG = electrocardiogram; eC-SSRS = electronic Columbia Suicide Severity Rating Scale; EM = episodic migraine; EOT = end-of-treatment; EQ-5D-5L = EuroQol-5 Dimension, 5 response level version; FSH = follicle-stimulating hormone; HIT-6 = 6-item Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQOL = Migraine-Specific Quality of Life; PGIC = Patient Global Impression of Change; PHQ-2 = 2-Item Patient Health Questionnaire; PHQ-9 = 9-Item Patient Health Questionnaire; V = visit; WPAI = Work Performance and Activity Impairment.

[a] The pretreatment period included the screening visit and the 28-day run-in period.

[b] Eligible patients were randomized to receive 1 of 3 fremanezumab dose regimens (a loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg [CM only], monthly fremanezumab at 225 mg, or quarterly fremanezumab at 675 mg).

[c] Height was only obtained at screening.

[d] Procedures/assessments were performed before other assessments (eg, blood draws and administration of questionnaires).

[e] Patients returned to the study center for up to 2 additional visits after any dose of study drug for blood sampling for plasma fremanezumab concentration determination, triplicate 12-lead ECGs, and inquiries about adverse events and concomitant medications. These visits occurred during the following time periods relative to any dose of study drug: 3 to 10 days or 15 to 20 days after study drug administration.

[f] Serum chemistry, hematology, coagulation, and urinalysis.

[g] Women of childbearing potential only: a serum β-HCG test was performed at screening, and urine β-HCG tests were performed at subsequent visits.

[h] Postmenopausal women only.

[i] Inquiries about adverse events were made at every visit. At visits 2 through 13, inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Postdose inquiries were made before the patient left the study center.

[j] As appropriate, patients were treated with standard of care following completion of the EOT/early withdrawal visit.

[k] The eC-SSRS Baseline/Screening version was completed at visit 2, and the eC-SSRS Since Last Visit version was completed at all other visits.

[l] Eligible patients were given an electronic headache diary device and were trained in its use and compliance requirements on the day of screening.

[m] Patients completed electronic headache diary entries about the previous day daily (beginning on day -27) during the first 4 months, during the 4-week period after visit 7, and during the 4-week period after visit 13.

[n] Blood samples for serum ADA assessment were also collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction.

[o] A single blood sample for pharmacogenomic analysis was collected at visit 2 or any other visit thereafter from patients who consented to pharmacogenomic analyses, if the sample was not obtained during their participation in Studies TV48125-CNS-30049 or TV48125-CNS-30050. A separate informed consent form for pharmacogenomic sampling was signed and dated by the patient.

[p] The HIT-6 was only administered to patients with CM.

[q] The MIDAS questionnaire was only administered to patients with EM.

[r] Patients responded first to the PHQ-2. They responded to questions 3 through 9 (unique questions) of the PHQ-9 only if PHQ-2 was positive.

[s] Injection site assessments were performed immediately and 1 hour after study drug administration. If a patient had severe injection site induration, erythema, and/or ecchymosis and/or grade 3 (severe) or grade 4 (worst possible) injection site pain at 1 hour after completion of study drug administration, the patient was reassessed at 3 hours after study drug administration and hourly thereafter until the reaction/pain was of moderate or less severity.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 2＞

2.7.6.3.5.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.5-3 及び図 2.7.6.3.5-3 に示した。

1110 例の CM 被験者（新規例：193 例，継続例：917 例）及び 780 例の EM 被験者（新規例：119 例，継続例：661 例）の計 1890 例が本治験に登録された。登録された 1890 例のうち，1888 例は治験薬を 1 回以上投与され，安全性を評価された。検証試験から ADA 評価のみのため本治験に移行したのは 59 例であり，本治験では治験薬を投与されなかった。

1890 例中 451 例（24%）が治験を中止し，投与群別では 225 mg/1 ヵ月群（CM 被験者の新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）の 945 例中 224 例（24%）及び 675 mg/3 ヵ月群の 945 例中 227 例（24%）であった。最も多かった中止理由は同意撤回で両投与群の 10%の被験者に認められ，次いで多かったのは追跡不能で両投与群の 6%の被験者に認められた。中止した被験者は新規例で 312 例中 68 例（22%）及び継続例で 1578 例中 383（24%）であり，中止例の割合は新規例と継続例で類似していた。

表 2.7.6.3.5-3　　被験者の内訳（すべての被験者）

Analysis group	New patients			Rollover patients			Overall
	Fremanezumab		Total	Fremanezumab		Total	
	225 mg monthly[a]	675 mg quarterly		225 mg monthly	675 mg quarterly		
Screened							2032
Screening Failures							142
Screen Failure Reasons							
Death							0
Adverse Event							0
Inclusion Criteria not Met							51
Exclusion Criteria Met							17
Lost to Follow-up							2
Other							72[b]
Randomized/Rolled over (ITT population)	156 (100)	156 (100)	312 (100)	789 (100)	789 (100)	1578 (100)	1890 (100)
Patients with CM	97 (62)	96 (62)	193 (62)	462 (59)	455 (58)	917 (58)	1110 (59)
Patients with EM	59 (38)	60 (38)	119 (38)	327 (41)	334 (42)	661 (42)	780 (41)
Safety population	156 (100)	156 (100)	312 (100)	788 (>99)	788 (>99)	1576 (>99)	1888 (>99)
Patients with CM	97 (62)	96 (62)	193 (62)	461 (58)	454 (58)	915 (58)	1108 (59)
Patients with EM	59 (38)	60 (38)	119 (38)	327 (41)	334 (42)	661 (42)	780 (41)
Full analysis set (FAS)	155 (>99)	156 (100)	311 (>99)	781 (99)	786 (>99)	1567 (>99)	1878 (>99)
Patients with CM	97 (62)	96 (62)	193 (62)	457 (58)	453 (57)	910 (58)	1103 (58)
Patients with EM	58 (37)	60 (38)	118 (38)	324 (41)	333 (42)	657 (42)	775 (41)

ADA = antidrug antibody; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; FAS = full analysis set; ITT = intent-to-treat.

[a] For new or placebo rollover patients with CM: loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.

[b] Other includes 59 patients from the pivotal efficacy studies enrolled to Study Fremanezumab CNS-30051 for ADA assessment only and therefore did not receive study treatment.

Note: The denominator for calculating percentages is the number of patients in the ITT population. The ITT population includes all randomized/rolled over patients. The safety population includes all patients who received at least 1 dose of study drug.

Note: One patient was excluded from the ADA-only analysis set because the patient did not sign the data protection consent form for this study.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 6 より作成＞

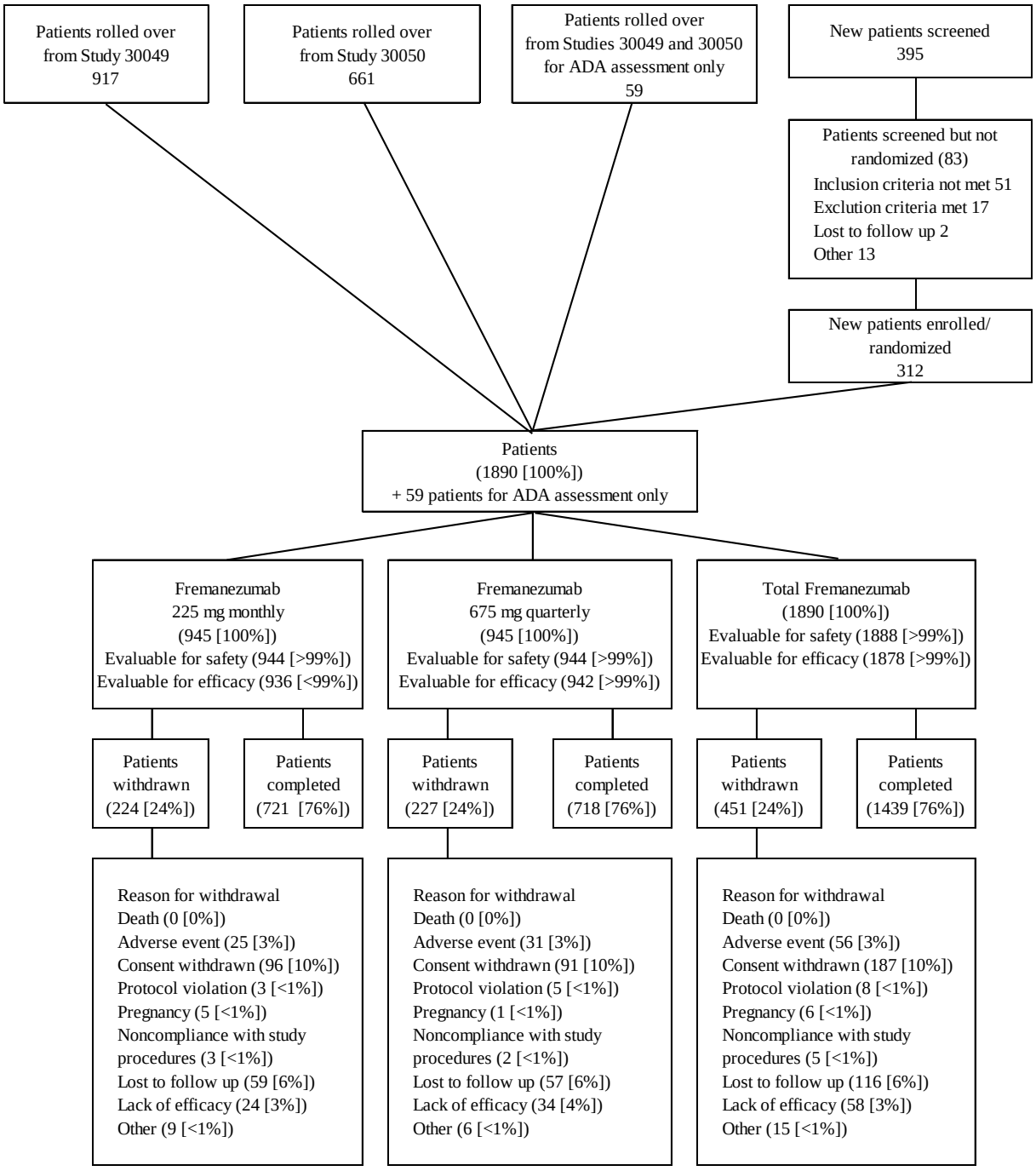


図 2.7.6.3.5-3　　被験者の内訳（すべての被験者）

ADA = antidrug antibody.

Note: Numbers in parentheses are the number or percentage of patients.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Figure 3 より作成＞

(2)　解析したデータセット

登録された 1890 例を ITT 解析対象集団, 治験薬を 1 回以上投与された 1888 例を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち，治験薬初回投与後に電子頭痛ダイアリーによる有効性評価データが 10 日以上ある被験者 1878 例を FAS とした。ADA 評価のみのために本治験に移行した 59 例を ADA のみの解析対象集団とした（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.1.1 及び Summary 15.1.2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

CM 被験者及び EM 被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.3.5-4 及び表 2.7.6.3.5-5 に示した。

CM 被験者では 225 mg/1 ヵ月群（新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）及び 675 mg/3 ヵ月群の年齢の平均値はそれぞれ 42.6 及び 43.7 歳，女性の割合はそれぞれ 88%及び 88%，白人の割合はそれぞれ 81%及び 80%及び急性期頭痛治療薬を用いた被験者の割合はそれぞれ 94%及び 96%であり，年齢，性別，人種及び急性期頭痛治療薬の使用状況は投与群間で類似していた。

EM 被験者では 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群の年齢の平均値はそれぞれ 44.7 及び 43.3 歳，女性の割合はそれぞれ 84%及び 87%，白人の割合はそれぞれ 83%及び 79%及び急性期頭痛治療薬を用いた被験者の割合はそれぞれ 96%及び 97%であり，年齢，性別，人種及び急性期頭痛治療薬の使用状況は投与群間で類似していた。

電子頭痛ダイアリーによるベースラインの特性は，CM 被験者又は EM 被験者にかかわらず投与群間で類似していた。また, HIT-6 スコア, MIDAS スコア, MSQOL の各ドメインスコア, EQ-5D-5L の視覚的アナログ尺度，PHQ-9 スコア及び WPAI の各ドメインスコアのベースライン特性も，CM 被験者又は EM 被験者にかかわらず投与群間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05, Summary 15.2.2.1 及び Summary 15.2.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.5-4　人口統計学的及び他の基準値の特性：CM 被験者（ITT 解析対象集団）

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg monthly New/placebo rollover patients[a] (N=251)	Fremanezumab 225 mg monthly Active rollover patients (N=308)	Fremanezumab 225 mg monthly Overall (N=559)	Fremanezumab 675 mg quarterly New/placebo rollover patients (N=244)	Fremanezumab 675 mg quarterly Active rollover patients (N=307)	Fremanezumab 675 mg quarterly Overall (N=551)	Total Overall (N=1110)
Age (years)							
n	251	308	559	244	307	551	1110
Mean (SD)	43.7 (11.91)	41.7 (11.70)	42.6 (11.83)	43.8 (11.65)	43.6 (12.22)	43.7 (11.96)	43.1 (11.90)
SE	0.75	0.67	0.50	0.75	0.70	0.51	0.36
Median (min, max)	44.0 (19, 71)	42.0 (19, 71)	43.0 (19, 71)	45.0 (18, 67)	44.0 (19, 71)	44.0 (18, 71)	43.0 (18, 71)
Sex, n (%)							
Male	28 (11)	37 (12)	65 (12)	28 (11)	39 (13)	67 (12)	132 (12)
Female	223 (89)	271 (88)	494 (88)	216 (89)	268 (87)	484 (88)	978 (88)
Race, n (%)							
White	213 (85)	242 (79)	455 (81)	205 (84)	238 (78)	443 (80)	898 (81)
Black	16 (6)	27 (9)	43 (8)	16 (7)	24 (8)	40 (7)	83 (7)
Asian	18 (7)	38 (12)	56 (10)	23 (9)	39 (13)	62 (11)	118 (11)
American Indian or Alaskan Native	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Other	3 (1)	0	3 (<1)	0	2 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	232 (92)	283 (92)	515 (92)	225 (92)	290 (94)	515 (93)	1030 (93)
Hispanic or Latino	17 (7)	25 (8)	42 (8)	19 (8)	15 (5)	34 (6)	76 (7)
Unknown	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Not Reported	2 (<1)	0	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Weight (kg)							
n	251	306	557	244	307	551	1108
Mean (SD)	72.3 (15.39)	72.6 (16.57)	72.5 (16.03)	71.9 (15.73)	72.4 (15.47)	72.2 (15.58)	72.3 (15.80)
SE	0.97	0.95	0.68	1.01	0.88	0.66	0.47
Median (min, max)	71.3 (45, 115)	69.4 (44, 119)	70.5 (44, 119)	68.7 (46, 116)	70.8 (45, 116)	69.8 (45, 116)	70.3 (44, 119)
Any acute headache medication use, n (%)							
Yes	234 (93)	294 (95)	528 (94)	234 (96)	294 (96)	528 (96)	1056 (95)
No	17 (7)	14 (5)	31 (6)	10 (4)	13 (4)	23 (4)	54 (5)

CM = chronic migraine; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] For new or placebo rollover patients with CM: loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.

Note: For rollover patients, demographics and baseline values have been carried forward from the 2 pivotal studies.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 7 より作成＞

表 2.7.6.3.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性：EM 被験者（ITT 解析対象集団）

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg monthly New/placebo rollover patients (N=168)	Fremanezumab 225 mg monthly Active rollover patients (N=218)	Fremanezumab 225 mg monthly Overall (N=386)	Fremanezumab 675 mg quarterly New/placebo rollover patients (N=176)	Fremanezumab 675 mg quarterly Active rollover patients (N=218)	Fremanezumab 675 mg quarterly Overall (N=394)	Total Overall (N=780)
Age (years)							
n	168	218	386	176	218	394	780
Mean (SD)	44.7 (12.38)	44.7 (12.15)	44.7 (12.23)	44.3 (11.73)	42.6 (11.00)	43.3 (11.34)	44.0 (11.81)
SE	0.96	0.82	0.62	0.88	0.74	0.57	0.42
Median (min, max)	45.5 (18, 71)	46.0 (20, 71)	46.0 (18, 71)	44.5 (21, 68)	44.0 (20, 70)	44.0 (20, 70)	45.0 (18, 71)
Sex, n (%)							
Male	26 (15)	35 (16)	61 (16)	23 (13)	29 (13)	52 (13)	113 (14)
Female	142 (85)	183 (84)	325 (84)	153 (87)	189 (87)	342 (87)	667 (86)
Race, n (%)							
White	138 (82)	182 (83)	320 (83)	138 (78)	174 (80)	312 (79)	632 (81)
Black	16 (10)	11 (5)	27 (7)	22 (13)	16 (7)	38 (10)	65 (8)
Asian	11 (7)	24 (11)	35 (9)	13 (7)	25 (11)	38 (10)	73 (9)
American Indian or Alaskan Native	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
Other	2 (1)	0	2 (<1)	3 (2)	2 (<1)	5 (1)	7 (<1)
Ethnicity, n (%)							
Not Hispanic or Latino	155 (92)	198 (91)	353 (91)	161 (91)	194 (89)	355 (90)	708 (91)
Hispanic or Latino	12 (7)	20 (9)	32 (8)	15 (9)	23 (11)	38 (10)	70 (9)
Unknown	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Not Reported	0	0	0	0	0	0	0
Weight (kg)							
n	168	218	386	176	218	394	780
Mean (SD)	74.8 (16.64)	70.6 (14.94)	72.4 (15.82)	75.2 (15.79)	73.4 (15.66)	74.2 (15.72)	73.3 (15.79)
SE	1.28	1.01	0.81	1.19	1.06	0.79	0.57
Median (min, max)	73.0 (45, 117)	69.0 (45, 111)	70.4 (45, 117)	73.9 (45, 115)	71.6 (45, 120)	72.4 (45, 120)	71.5 (45, 120)
Any acute headache medication use, n (%)							
Yes	158 (94)	211 (97)	369 (96)	171 (97)	211 (97)	382 (97)	751 (96)
No	10 (6)	7 (3)	17 (4)	5 (3)	7 (3)	12 (3)	29 (4)

EM = episodic migraine; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: For rollover patients, demographics and baseline values have been carried forward from the 2 pivotal studies.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 8 より作成＞

(4)　有効性

フレマネズマブ継続例のベースライン値は，検証試験のベースライン値を用いた。

(a)　主要評価項目

該当なし

(b)　副次的評価項目

該当なし

(c)　探索的評価項目

i)　片頭痛日数

CM 被験者及び EM 被験者で, 1 ヵ月あたりの片頭痛日数は両投与群ともベースラインから減少し，安定して推移した（図 2.7.6.3.5-4 及び図 2.7.6.3.5-5）。

CM 被験者の 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，225 mg/1 ヵ月群（新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）では Month 6（Visit 8，以下同様）で−7.6 日，Month 12（Visit 14，以下同様）で−8.0 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−6.5 日，Month 12 で−7.2 日であった。EM 被験者の 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，225 mg/1 ヵ月群では Month 6 で−4.9 日，Month 12 で−5.1 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−5.0 日，Month 12 で−5.2 日であった（資料番号 5.3.5.1-05, Summary 15.7 参照）。

Month 1，2，3，6 及び 12 での変化量は投与群間及び新規/プラセボ継続例とフレマネズマブ継続例の間でそれぞれ類似していた。

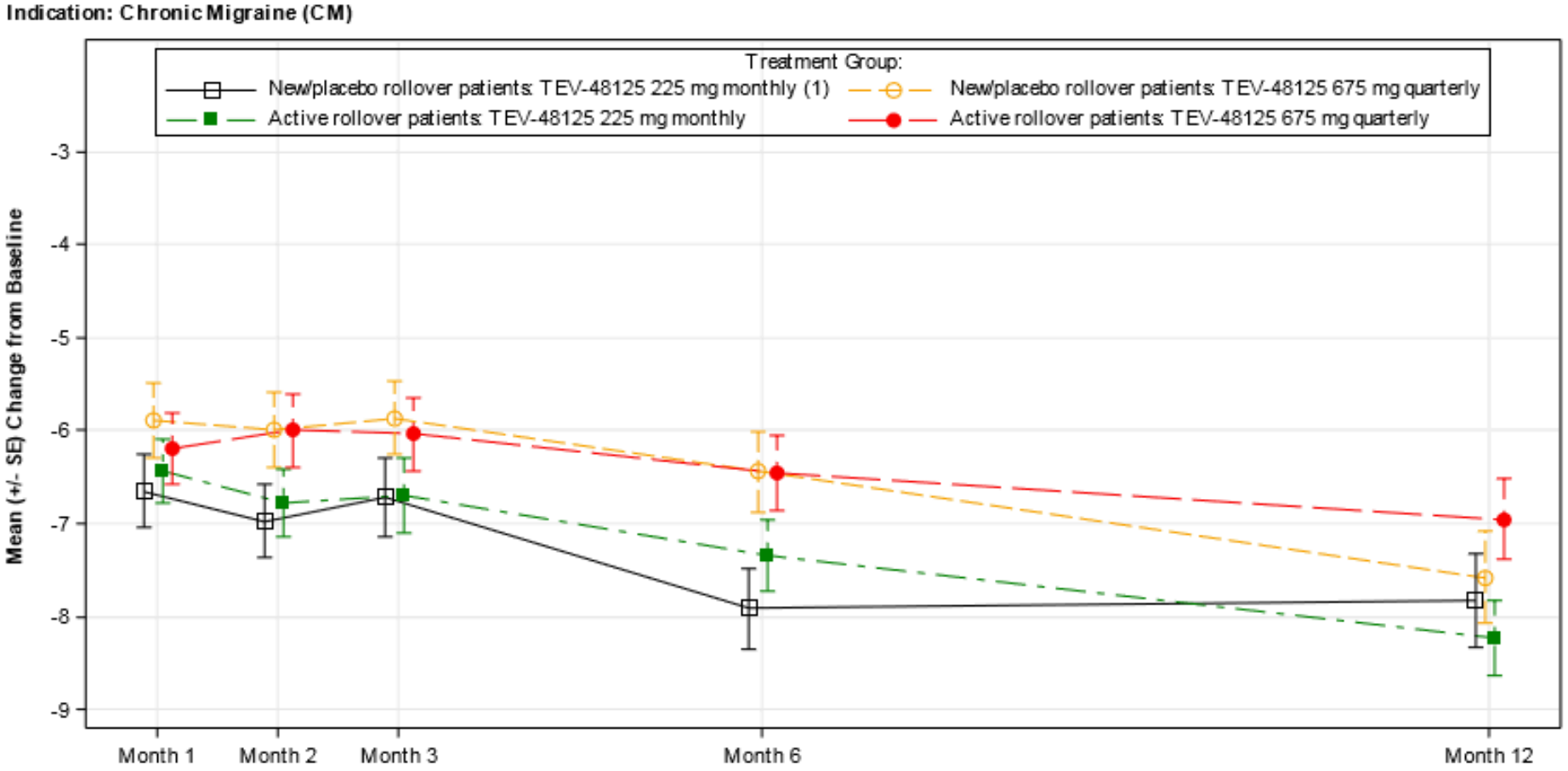


図 2.7.6.3.5-4　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（CM 被験者）

CM = chronic migraine; SE = standard error.

(1) For new or placebo rollover patients with CM: loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.

＜資料番号 5.3.5.1-05，Figure 4＞

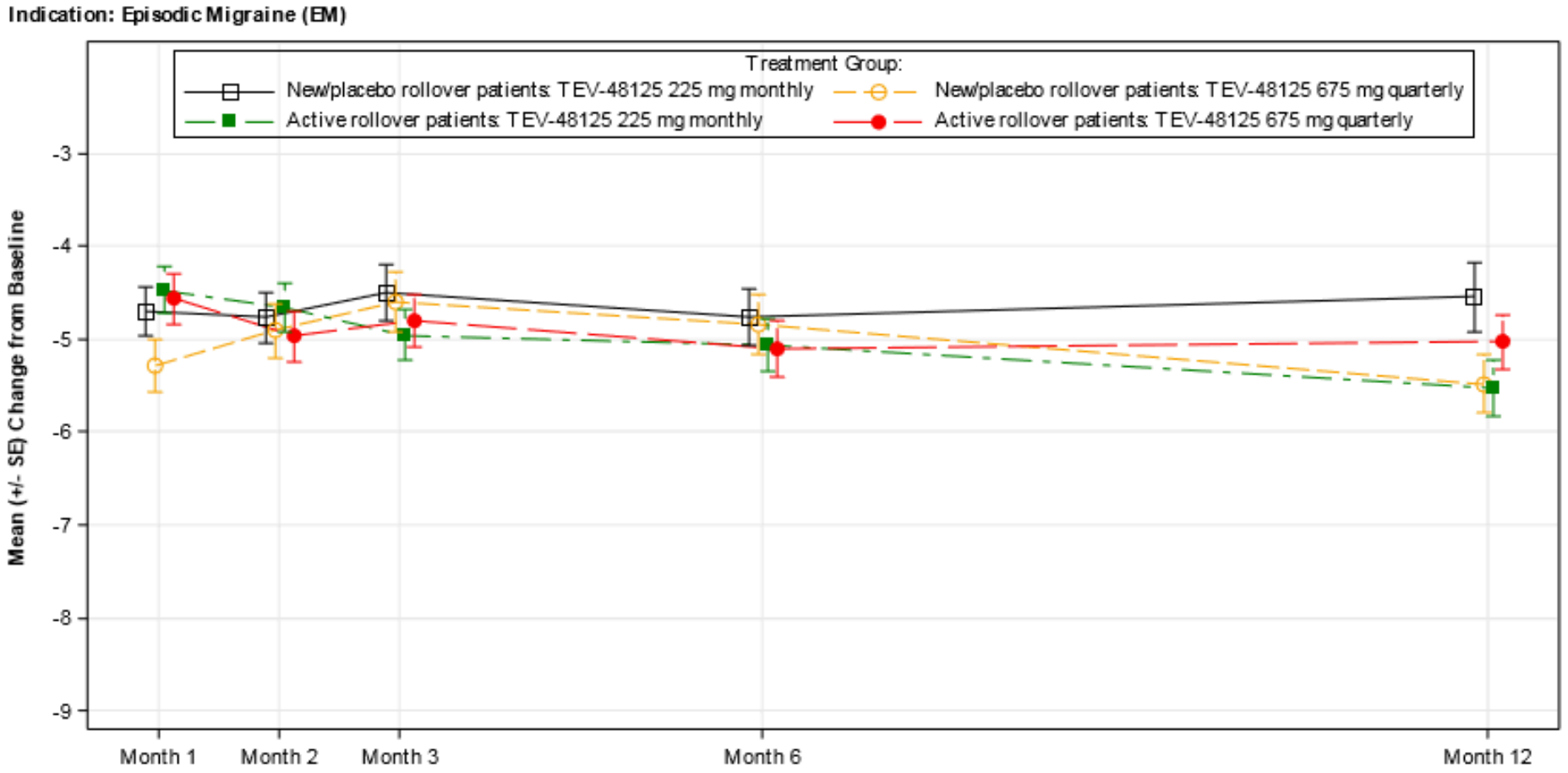


図 2.7.6.3.5-5　　1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（EM 被験者）

EM = episodic migraine; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-05，Figure 4＞

ii)　中等度以上の頭痛日数

CM 被験者及び EM 被験者で，1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数は両投与群ともベースラインから減少し，安定して推移した（図 2.7.6.3.5-6 及び図 2.7.6.3.5-7）。

CM 被験者の 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，225 mg/1 ヵ月群（新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）では Month 6（Visit 8，以下同様）で−6.5 日，Month 12（Visit 14，以下同様）で−6.8 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−5.7 日，Month 12 で−6.4 日であった。EM 被験者の 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，225 mg/1 ヵ月群では Month 6 で−3.9 日，Month 12 で−4.2 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−4.1 日，Month 12 で−4.4 日であった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.8 参照）。

Month 1，2，3，6 及び 12 での変化量は投与群間及び新規/プラセボ継続例とフレマネズマブ継続例の間でそれぞれ類似していた。

.

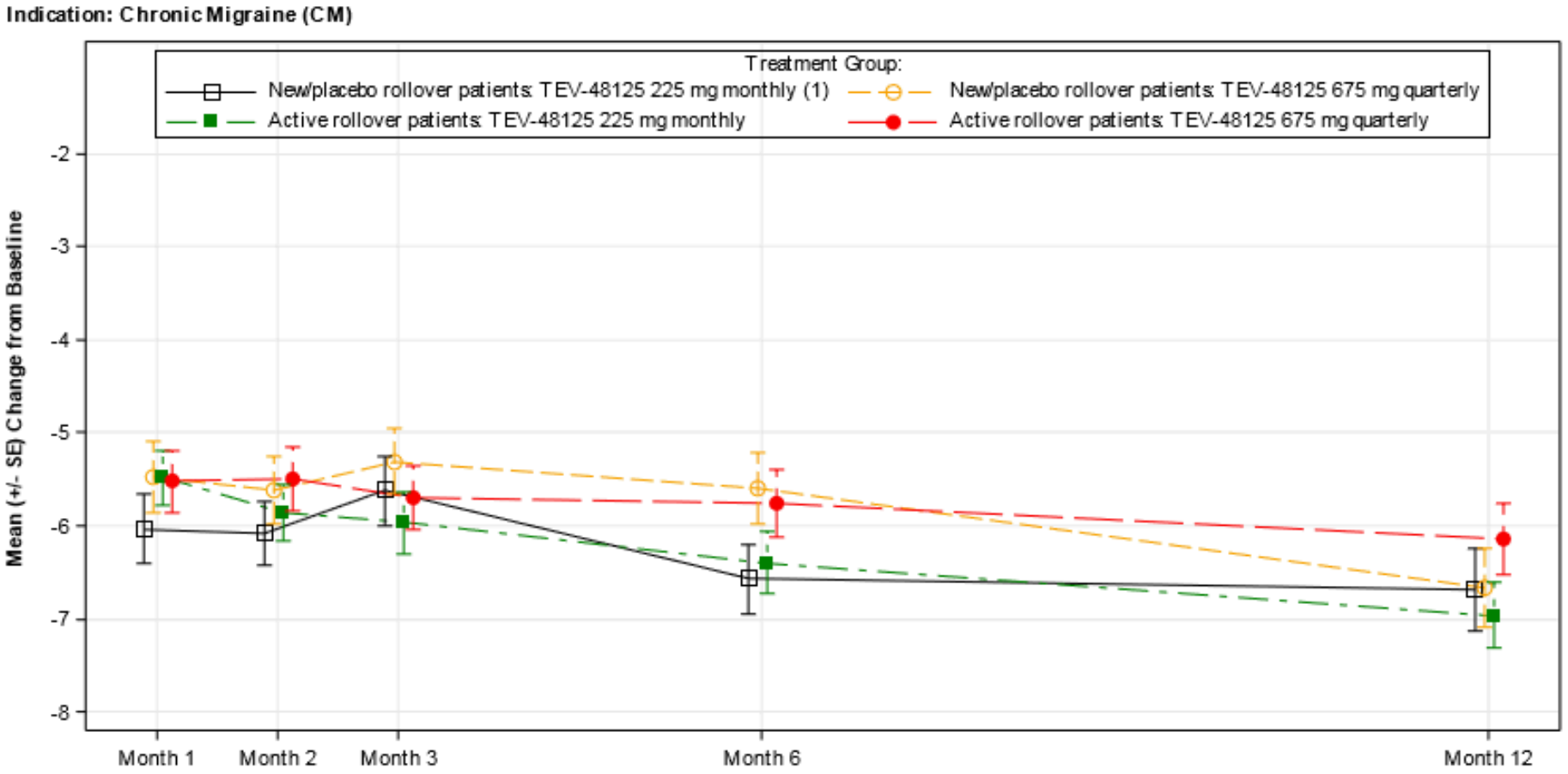


図 2.7.6.3.5-6　　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量（CM 被験者）

CM = chronic migraine; SE = standard error.

(1) For new or placebo rollover patients with CM: loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.

＜資料番号 5.3.5.1-05，Figure 5＞

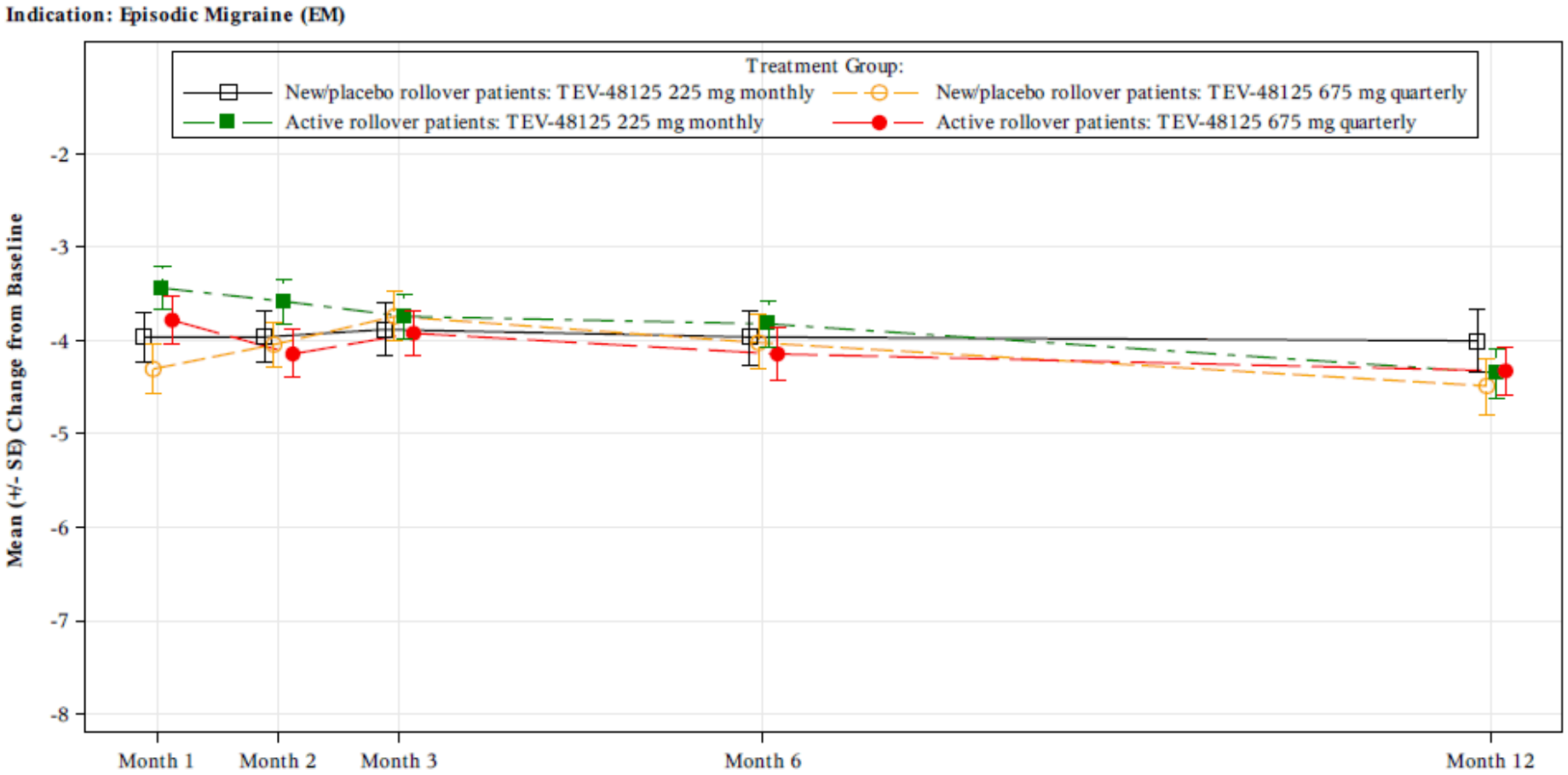


図 2.7.6.3.5-7　　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量（EM 被験者）

EM = episodic migraine; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-05，Figure 5＞

iii)　急性期頭痛治療薬の使用日数

CM 被験者及び EM 被験者で，1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数は両投与群ともベースラインから減少し, 安定して推移した（資料番号 5.3.5.1-05, Figure 6 及び Summary 15.10 参照）。

CM 被験者の 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量は，225 mg/1 ヵ月群（新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）では Month 6（Visit 8, 以下同様）で−5.9 日，Month 12（Visit 14，以下同様）で−6.2 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−5.2 日，Month 12 で−6.0 日であった。EM 被験者の 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの平均変化量は，225 mg/1 ヵ月群では Month 6 で−4.1 日，Month 12 で−4.3 日，675 mg/3 ヵ月群では Month 6 で−4.3 日，Month 12 で−4.6 日であった。

Month 1，2，3，6 及び 12 での変化量は投与群間及び新規/プラセボ継続例とフレマネズマブ継続例の間でそれぞれ類似していた。

iv)　CM 被験者での支障度スコア

CM 被験者の片頭痛による支障度は HIT-6 を用いて評価した。CM 被験者の Month 6（Visit 8，以下同様）での支障度スコアのベースラインからの平均変化量は，225 mg/1 ヵ月群（新規/プラセボ継続例の loading dose は 675 mg）及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ−8.1 及び−6.9 であり, 支障度スコアは両群で同様に減少した。また，治療終了時（Visit 14）の支障度スコアのベースラインからの平均変化量は，225　mg/1 ヵ月群及び 675　mg/3 ヵ月群でそれぞれ−8.4 及び−7.8 であり Month 6 で認められた反応が治療終了まで維持されることが示された（資料番号 5.3.5.1-05，Table 14 及び Summary 15.24 参照）。

v)　EM 被験者での支障度スコア

EM 被験者の片頭痛による支障度は MIDAS を用いて評価した。EM 被験者の Month 6（Visit 8, 以下同様）での支障度スコアのベースラインからの平均変化量は, 225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ−27.1 及び−27.2 であり，支障度スコアは両群で同様に減少した。また，治療終了時（Visit 14）の支障度スコアのベースラインからの平均変化量は，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ−27.4 及び−26.0 であり Month 6 で認められた反応が治療終了まで維持されることが示された（資料番号 5.3.5.1-05，Table 15 及び Summary 15.25.1 参照）。

(5)　薬物動態

CM 被験者及び EM 被験者の血漿中フレマネズマブ濃度を表 2.7.6.3.5-6 に示した。

675 mg/3 ヵ月投与時の平均血漿中トラフ濃度は CM 被験者と EM 被験者で同様であった。225 mg/1 ヵ月投与時には，いったん定常状態に達すると，平均血漿中トラフ濃度は CM 被験者と EM 被験者で同様であった。フレマネズマブの血漿中濃度はすべての投与群で Month 6 までに定常状態に達した。

表 2.7.6.3.5-6　　血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）

		Fremanezumab 225 mg monthly		Fremanezumab 675 mg quarterly	
		New/placebo rollover patients[a]	Active rollover patients	New/placebo rollover patients	Active rollover patients
Visit	Statistic	(N=250)	(N=308)	(N=243)	(N=307)
Chronic migraine					
Visit 5/month 3	n	232	277	225	281
	Geometric mean	45404.19	40079.49	16458.71	18493.64
	CV%	43.042	45.070	47.370	57.703
	Median	47157	41064.00	18122.00	18552.00
	Min, max	0.0, 126248.0	5116.0, 127294.0	0.0, 55901.0	1029.0, 79393.0
Visit 8/month 6	n	220	261	216	266
	Geometric mean	39674.08	38184.67	18886.93	18105.13
	CV%	50.696	46.077	65.746	60.406
	Median	40163.00	42510.00	20842	18051.50
	Min, max	2789.0, 155947.0	6137.0, 120720.0	2873.0, 152911.0	0.0, 71748.0
Visit 11/month 9	n	202	245	202	243
	Geometric mean	38095.33	34802.56	18509.14	17752.78
	CV%	48.568	45.257	51.477	60.240
	Median	40601.00	37223	19548.50	16681.00
	Min, max	0.0, 113555.0	0.0, 106295.0	2114.0, 56267.0	1407.0, 68667.0
Visit 14/ end-of-treatment	n	197	239	197	237
	Geometric mean	37263.19	31618.6	17021.89	15884.64
	CV%	56.345	49.419	57.767	62.514
	Median	40379	34070	17485	16238
	Min, max	0.0, 138522.0	0.0, 101177.0	1292.0, 59440.0	1604.0, 75922.0
Visit 15/ final visit	n	201	246	207	236
	Geometric mean	997.73	907.14	798.4	800.84
	CV%	132.856	138.058	135.805	150.391
	Median	705	530.5	366	339.5
	Min, max	0.0, 12355.0	0.0, 8975.0	0.0, 4487.0	0.0, 4733.0

表 2.7.6.3.5-6　血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）（続き）

		Fremanezumab 225 mg monthly		Fremanezumab 675 mg quarterly	
Visit	Statistic	New/placebo rollover patients[a] (N=168)	Active rollover patients (N=218)	New/placebo rollover patients (N=176)	Active rollover patients (N=218)
Episodic migraine					
Visit 5/month 3	n	150	198	164	194
	Geometric mean	32360.14	42453.18	14539.68	17685.62
	CV%	45.439	43.711	54.484	53.836
	Median	35778.50	44225.00	16084.50	20652.00
	Min, max	3547.0, 90564.0	14644.0, 125655.0	2215.0, 60306.0	0.0, 61254.0
Visit 8/month 6	n	144	191	155	187
	Geometric mean	37751.99	38942.25	16474.10	16676.85
	CV%	50.188	44.255	60.293	55.840
	Median	38593.50	40612.00	17625.00	18686.00
	Min, max	417.0, 141037.0	8710.0, 122952.0	2334.0, 70910.0	0.0, 59890.0
Visit 11/month 9	n	128	180	144	177
	Geometric mean	37384.85	36525.48	16930.24	16192.4
	CV%	50.182	45.456	68.811	55.741
	Median	38773.00	37561.5	19529.5	17221
	Min, max	8224.0, 109571.0	7756.0, 117998.0	0.0, 98250.0	0.0, 58051.0
Visit 14/ end-of-treatment	n	126	176	142	177
	Geometric mean	35889.15	35272.89	16332.61	15198.94
	CV%	54.018	42.041	60.853	52.303
	Median	37523	36153	18244.50	17167.00
	Min, max	3258.0, 107655.0	0.0, 95520.0	2862.0, 64579.0	0.0, 52794.0
Visit 15/ final visit	n	130	180	144	169
	Geometric mean	1031.19	938.36	759.41	609.62
	CV%	127.688	114.55	160.295	135.795
	Median	617.5	632	125.5	285
	Min, max	0.0, 6604.0	0.0, 8055.0	0.0, 5228.0	0.0, 2956.0

CV% = percentage coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; sc = subcutaneous.

[a] For new or placebo rollover patients with CM: loading dose of fremanezumab at 675 mg followed by monthly fremanezumab at 225 mg.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table17 より作成＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.5-7 に示した。

治験薬の平均曝露期間は 675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群で類似していた。被験者全体の平均曝露期間は 305.3 日間であった。投与回数による曝露量は，治験薬を投与された 1888 例の 95%が 3 回以上，89%が 6 回以上，79%が 12 回であった。

CM 被験者の平均曝露期間は 675/225 mg/1 ヵ月群で 305.0 日間及び 675 mg/3 ヵ月群で 306.1 日間であり，EM 被験者の平均曝露期間は 225 mg/1 ヵ月群で 304.0 日間及び 675 mg/3 ヵ月群で 305.9 日間であった。CM 被験者及び EM 被験者ともに，平均曝露期間は投与群間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.31.2 参照）。

.

表 2.7.6.3.5-7　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Variable Statistic	Fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg loading dose[a] (N=558)	Fremanezumab 225 mg monthly[b] (N=386)	Fremanezumab 675 mg quarterly[c] (N=944)	Total (N=1888)
Number of doses[d], n (%)				
≥1	558 (100)	386 (100)	944 (100)	1888 (100)
≥2	550 (99)	374 (97)	917 (97)	1841 (98)
≥3	533 (96)	363 (94)	889 (94)	1785 (95)
≥4	515 (92)	354 (92)	871 (92)	1740 (92)
≥5	503 (90)	347 (90)	852 (90)	1702 (90)
≥6	487 (87)	342 (89)	842 (89)	1671 (89)
≥7	481 (86)	334 (87)	828 (88)	1643 (87)
≥8	472 (85)	321 (83)	804 (85)	1597 (85)
≥9	459 (82)	314 (81)	789 (84)	1562 (83)
≥10	451 (81)	309 (80)	774 (82)	1534 (81)
≥11	446 (80)	307 (80)	767 (81)	1520 (81)
12	437 (78)	299 (77)	755 (80)	1491 (79)
Duration of treatment (days)				
n	558	386	944	1888
Mean	305.0	304.0	306.0	305.3
SD	87.09	89.21	86.78	87.33
SE	3.69	4.54	2.82	2.01
Median	338.0	337.0	337.0	337.0
Min, max	28, 412	1, 455	24, 486	1, 486

EOT = end of treatment; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation, SE = standard error.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Includes placebo doses（資料番号 5.3.5.1-05，Table 4 参照）.

Note: Duration of treatment (days) = (date of EOT or early withdrawal) − (date of first dose of study drug) + 1. For patients lost to follow-up, EOT day is the last study drug dose date + 27.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 18 より作成＞

(b)　有害事象

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 2.7.6.3.5-8 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.5-13 に示した。

有害事象は全体の 85%（1612/1888 例）に発現した。投与群別では 675/225 mg/1 ヵ月群で 89%（498/558 例），225 mg/1 ヵ月群で 84%（323/386 例），675 mg/3 ヵ月群で 84%（791/944 例）であった。全体で最も多く認められた有害事象は，注射部位硬結［619 例（33%）］，注射部位疼痛［580 例（31%）］，及び注射部位紅斑［497 例（26%）］であった。そのほかに，全体で 5%以上に認められた事象は上気道感染，鼻咽頭炎，注射部位出血，注射部位そう痒感，副鼻腔炎及び尿路感染であった。各事象の発現割合は CM 被験者と EM 被験者の間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.32.1.2 参照）。

検証試験と同様に，大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，発現割合は投与群間で類似していた。高度な有害事象が認められた被験者は，675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ 62 例（11%），36 例（9%）及び 95 例（10%）であり，高度な有害事象の発現割合は投与群間で類似していた。高度と判断された有害事象で最も多かった事象は注射部位疼痛であり，全体の被験者の 4%に発現した。発現割合が 1%以上の他の高度な有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.32.2.1 参照）。

表 2.7.6.3.5-8　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 AE[d]	498 (89)[e]	323 (84)	791 (84)	1612 (85)
一般・全身障害および投与部位の状態	337 (60)	221 (57)	499 (53)	1057 (56)
注射部位硬結	196 (35)	145 (38)	278 (29)	619 (33)
注射部位疼痛	182 (33)	123 (32)	275 (29)	580 (31)
注射部位紅斑	171 (31)	103 (27)	223 (24)	497 (26)
注射部位出血	44 (8)	28 (7)	59 (6)	131 (7)
注射部位そう痒感	39 (7)	35 (9)	41 (4)	115 (6)
疲労	8 (1)	12 (3)	17 (2)	37 (2)
注射部位腫脹	11 (2)	6 (2)	14 (1)	31 (2)
感染症および寄生虫症	282 (51)	186 (48)	444 (47)	912 (48)
上気道感染	72 (13)	45 (12)	136 (14)	253 (13)
鼻咽頭炎	61 (11)	51 (13)	105 (11)	217 (11)
副鼻腔炎	39 (7)	18 (5)	59 (6)	116 (6)
尿路感染	28 (5)	24 (6)	61 (6)	113 (6)
気管支炎	25 (4)	14 (4)	44 (5)	83 (4)
インフルエンザ	30 (5)	11 (3)	33 (3)	74 (4)
レンサ球菌性咽頭炎	15 (3)	6 (2)	21 (2)	42 (2)
胃腸炎	11 (2)	6 (2)	24 (3)	41 (2)
ウイルス性胃腸炎	13 (2)	4 (1)	14 (1)	31 (2)
ウイルス性上気道感染	9 (2)	6 (2)	13 (1)	28 (1)
肺炎	7 (1)	7 (2)	8 (<1)	22 (1)
扁桃炎	3 (<1)	7 (2)	8 (<1)	18 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	97 (17)	54 (14)	162 (17)	313 (17)
背部痛	21 (4)	14 (4)	32 (3)	67 (4)
関節痛	16 (3)	10 (3)	21 (2)	47 (2)
頚部痛	11 (2)	2 (<1)	19 (2)	32 (2)
筋骨格痛	11 (2)	3 (<1)	13 (1)	27 (1)
四肢痛	6 (1)	7 (2)	13 (1)	26 (1)
筋痙縮	15 (3)	0	4 (<1)	19 (1)
胃腸障害	101 (18)	52 (13)	153 (16)	306 (16)
悪心	13 (2)	16 (4)	19 (2)	48 (3)
下痢	16 (3)	7 (2)	21 (2)	44 (2)
腹痛	11 (2)	4 (1)	12 (1)	27 (1)
胃食道逆流性疾患	4 (<1)	2 (<1)	17 (2)	23 (1)
傷害、中毒および処置合併症	80 (14)	39 (10)	127 (13)	246 (13)
処置による疼痛	17 (3)	6 (2)	20 (2)	43 (2)
靭帯捻挫	11 (2)	8 (2)	16 (2)	35 (2)
肉離れ	10 (2)	4 (1)	13 (1)	27 (1)
神経系障害	74 (13)	42 (11)	124 (13)	240 (13)
片頭痛	14 (3)	4 (1)	29 (3)	47 (2)
浮動性めまい	9 (2)	4 (1)	15 (2)	28 (1)
臨床検査	67 (12)	46 (12)	100 (11)	213 (11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (3)	10 (3)	17 (2)	41 (2)
体重増加	14 (3)	8 (2)	16 (2)	38 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (2)	3 (<1)	18 (2)	34 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1)	6 (2)	11 (1)	23 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (8)	28 (7)	83 (9)	156 (8)
咳嗽	9 (2)	5 (1)	19 (2)	33 (2)
口腔咽頭痛	5 (<1)	4 (1)	15 (2)	24 (1)

表 2.7.6.3.5-8　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
精神障害	44 (8)	29 (8)	77 (8)	150 (8)
不眠症	19 (3)	9 (2)	29 (3)	57 (3)
不安	10 (2)	11 (3)	21 (2)	42 (2)
うつ病	9 (2)	8 (2)	10 (1)	27 (1)
皮膚および皮下組織障害	49 (9)	24 (6)	75 (8)	148 (8)
発疹	9 (2)	6 (2)	8 (<1)	23 (1)
血管障害	18 (3)	17 (4)	37 (4)	72 (4)
高血圧	10 (2)	8 (2)	24 (3)	42 (2)
耳および迷路障害	11 (2)	10 (3)	33 (3)	54 (3)
回転性めまい	2 (<1)	6 (2)	12 (1)	20 (1)
免疫系障害	9 (2)	5 (1)	24 (3)	38 (2)
季節性アレルギー	6 (1)	3 (<1)	16 (2)	25 (1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Only treatment-emergent AEs are summarized.

[e] One patient was reported to have had an AE of uterine haemorrhage in the previous interim clinical study report, and upon further review, it was identified to have been related to a procedure. This AE has been subsequently removed from the database as the uterine haemorrhage was noted to be part of the patient's medical history and has not worsened over the course of the study.

Note: PTs are sorted by descending order of incidence within SOC for total patients. Patients are counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 20 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.5-9 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.5-14 に示した。

治験薬との関連性があると治験責任医師により判断された有害事象（副作用）は全体で 56%（1063 例）に発現した。投与群別では 675/225 mg/1 ヵ月群で 59%（328 例），225 mg/1 ヵ月群で 58%（223 例），675 mg/3 ヵ月群で 54%（512 例）であった。最も多かった副作用は注射部位硬結［612 例（32%）］であった。各事象の発現割合は CM 被験者と EM 被験者の間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.33.1.2 参照）。

大部分の副作用の重症度は軽度又は中等度であり，重症度別の発現割合は投与群間で類似していた。高度な副作用の発現割合は全体で 5%であり，675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ 6%（32 例），5%（20 例）及び 4%（36 例）であった。最も多く認められた高度な副作用は注射部位疼痛であったが，注射部位疼痛で治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3.5-9　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE[d]	328 (59)	223 (58)	512 (54)	1063 (56)
一般・全身障害および投与部位の状態	309 (55)	210 (54)	464 (49)	983 (52)
注射部位硬結	193 (35)	143 (37)	276 (29)	612 (32)
注射部位疼痛	171 (31)	121 (31)	265 (28)	557 (30)
注射部位紅斑	165 (30)	101 (26)	219 (23)	485 (26)
注射部位出血	41 (7)	28 (7)	57 (6)	126 (7)
注射部位そう痒感	39 (7)	35 (9)	41 (4)	115 (6)
注射部位腫脹	11 (2)	6 (2)	14 (1)	31 (2)
疲労	2 (<1)	7 (2)	9 (<1)	18 (<1)
臨床検査	28 (5)	16 (4)	33 (3)	77 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (2)	6 (2)	8 (<1)	23 (1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Only treatment-emergent AEs are summarized. Causality was assessed by the investigator for all treatment related adverse events.

Note: PTs are sorted by descending order of incidence within SOC for total patients. Patients are counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 22 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群の 1 例が Day 603 に死亡した。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。治験責任医師により治験薬との関連性は否定された（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.5 参照）。叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-05，Section 15）参照とした。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.5-10 に示した。

重篤な有害事象は全体で 115 例（6%）に発現し，投与群別では 675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ 35 例（6%），21 例（5%）及び 59 例（6%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は，片頭痛発作重積及び基底細胞癌が各 4 例，脳血管発作，片頭痛，悪性黒色腫，変形性関節症及び網膜裂孔が各 3 例，頭蓋内動脈瘤，乳頭様甲状腺癌，腰部脊柱管狭窄症，虫垂炎，肺炎，尿路感染，卵巣嚢胞破裂，腹痛，回腸狭窄，胆石症，処置後出血，網膜剥離，自殺念慮及び深部静脈血栓症が各 2 例であった。

重篤な副作用は全体で 9 例（675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ 3 例，1 例及び 5 例）に発現した。重篤な副作用は片頭痛発作重積（3 例），肺炎，

脱水，自殺念慮，線維筋痛，乳頭様甲状腺癌，一過性全健忘，肺腫瘤（各 1 例）であった（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.2 参照）。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.2-7 参照，叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.1-05, Section 15）参照とした。

表 2.7.6.3.5-10　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 SAE[d]	35 (6)	21 (5)	59 (6)	115 (6)
神経系障害	7 (1)	8 (2)	8 (<1)	23 (1)
片頭痛発作重積	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
脳血管発作	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
片頭痛	3 (<1)	0	0	3 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	2 (<1)	2 (<1)
手根管症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
中枢神経系病変	1 (<1)	0	0	1 (<1)
群発頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感覚鈍麻	0	0	1 (<1)	1 (<1)
重症筋無力症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経圧迫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
パーキンソン病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パーキンソニズム	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経周囲嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一次性進行型多発性硬化症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
坐骨神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一過性全健忘	0	1 (<1)	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）	5 (<1)	1 (<1)	14 (1)	20 (1)
基底細胞癌	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
悪性黒色腫	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
乳頭様甲状腺癌	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
乳房の良性新生物	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳癌第３期	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮内膜癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (<1)	1 (<1)
髄膜腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
葉状腫瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
下垂体腫瘍	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前立腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
表在拡大型黒色腫、病期不明	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	13 (<1)
変形性関節症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
線維筋痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨端症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節周囲炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
変形性脊椎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
滑液嚢腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脊椎骨棘	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-10　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感染症および寄生虫症	3 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	11 (<1)
虫垂炎	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肺炎	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
尿路感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)
腹部膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌性敗血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
憩室炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染性腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腹膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
錐体尖炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
処置後感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	5 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (<1)
卵巣嚢胞破裂	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
子宮内膜症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
出血性卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
卵巣嚢胞	1 (<1)	0	0	1 (<1)
卵巣腫瘤	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃腸障害	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
腹痛	2 (<1)	0	0	2 (<1)
回腸狭窄	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
バレット食道	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胃潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
痔出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
小腸閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
胆石症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
胆嚢炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
慢性胆嚢炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝硬変	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	6 (<1)
処置後出血	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
腹部創離開	0	1 (<1)	0	1 (<1)
転倒	0	0	1 (<1)	1 (<1)
企図的過量投与	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨盤骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
処置による疼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
急性呼吸不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)
喘息	1 (<1)	0	0	1 (<1)
気管支痙攣	0	0	1 (<1)	1 (<1)
喉頭浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺硬化	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気胸	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肺腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼障害	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
網膜裂孔	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
網膜剥離	2 (<1)	0	0	2 (<1)
黄斑変性	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-10　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	0	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
自殺念慮	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不安	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自殺企図	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管障害	2 (<1)	0	3 (<1)	5 (<1)
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血液量減少性ショック	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
動静脈奇形	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳血管動静脈奇形	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性嚢胞性肝疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
遺伝性ヘモクロマトーシス	0	1 (<1)	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)
自然流産	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎児死亡	0	1 (<1)	0	1 (<1)
早産児	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎盤早期剥離	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心臓障害	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
洞性頻脈	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
貧血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (<1)	2 (<1)
胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
多臓器不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
脱水	1 (<1)	0	0	1 (<1)
低血糖	0	1 (<1)	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
突発性難聴	0	0	1 (<1)	1 (<1)
内分泌障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アンモニア増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿閉	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外科および内科処置	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵管卵巣摘除	0	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 23 より作成＞

(e)　投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.5-11 に示した。

中止に至った有害事象は全体で 76 例（4%）に発現し，投与群別では 675/225 mg/1 ヵ月群，225 mg/1 ヵ月群及び 675 mg/3 ヵ月群でそれぞれ 18 例（3%），18 例（5%）及び 40 例（4%）であった。中止に至った有害事象で最も多かった事象は，注射部位紅斑（5 例），注射部位発疹，注射部位腫脹（各 4 例）であり，発現割合は投与群間及び CM 被験者と EM 被験者の間で類似していた（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.36.2）。

表 2.7.6.3.5-11　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 AE[d]	18 (3)	18 (5)	40 (4)	76 (4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1)	5 (1)	7 (<1)	18 (<1)
注射部位紅斑	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
注射部位発疹	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
注射部位腫脹	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
注射部位そう痒感	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
胸痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
疲労	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位熱感	0	2 (<1)	0	2 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位硬結	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位小水疱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
疼痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
臨床検査	3 (<1)	5 (1)	7 (<1)	15 (<1)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血中ビリルビン増加	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (<1)	2 (<1)
肝機能検査異常	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿中アルブミン陽性	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アンモニア増加	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	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)	3 (<1)	8 (<1)	12 (<1)
片頭痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)
片頭痛発作重積	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
脳血管発作	0	1 (<1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
顔面不全麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感覚鈍麻	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パーキンソン病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経周囲嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
振戦	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
蜂巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ節感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
うつ病	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
易刺激性	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中期不眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自殺企図	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
全身性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-11　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
心臓障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
狭心症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)	1 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
線維筋痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋肉痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	0	0	2 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脾腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腹痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腸潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	2 (<1)	0	0	2 (<1)
薬物性肝障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝機能異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝腫大	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
回転性めまい	0	1 (<1)	0	1 (<1)
内分泌障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
異常体重増加	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	0	1 (<1)	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
機能不全性子宮出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸困難	0	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Note: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

Note: The in-text table title was corrected from the source table title to accurately reflect the data subject matter.

Note: An AE of uterine haemorrhage was reported in the previous interim clinical study report as leading to discontinuation from treatment. However, the action taken with study drug for this AE was subsequently re-categorized to dose not changed (資料番号 5.3.5.1-05, Listing 16.2.7.1) and no longer appears in this table.

MedDRA version 18.1

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 24 より作成＞

(f)　特に注目すべき有害事象及び心血管系有害事象

特に注目すべき有害事象として，中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害の可能性がある有害事象（AST 又は ALT ≥3 × ULN，総ビリルビン≥2 × ULN 又は INR >1.5），Hy’s law 事象，アナフィラキシー事象及び高度の過敏症反応を検討した。また，心血管系有害事象についても検討した。

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.3.5-12 に示した。

i)　眼科有害事象

中等度以上の眼科有害事象の発現割合は低く，全体で 2 例以上に発現したのは白内障及び網膜裂孔が各 3 例，眼乾燥，網膜剥離及び霧視が各 2 例であった（表 2.7.6.3.5-12 参照）。霧視，複視，及び眼乾燥の各 1 例（霧視及び複視は同一被験者に発現）は治験薬との関連性があると治験責任医師により判断され，未回復であった。投与中止に至った中等度以上の眼科有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.6 参照）。

ii)　薬物性肝障害

Hy’s law による肝障害は本治験で報告されなかった。薬物性肝障害の可能性がある有害事象（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5）の発現割合は低く，投与群間及び CM 被験者と EM 被験者の間で類似していた（表 2.7.6.3.5-12 及び資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.8.7 参照）。

ほとんどの肝機能検査値上昇は一過性で軽度又は中等度であり，重篤な事象は認められなかった。675/225 mg/1 ヵ月群の 2 例，225 mg/1 ヵ月群の 2 例，及び 675 mg/3 ヵ月群の 4 例が肝機能検査値異常のため治験を中止した（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.6 及び表 2.7.6.3.5-11 参照）。

iii)　アナフィラキシー及び高度な過敏症反応

高度な過敏症反応の診断は臨床基準を用いてモニタリングを行った（資料番号 5.3.5.1-05，16.1.1 Appendix F 参照）。アナフィラキシー又は高度な過敏症反応は認められなかった（表 2.7.6.3.5-12 及び資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.6 参照）。

675/225 mg/1 ヵ月群の 2 例，225 mg/1 ヵ月群の 1 例，及び 675 mg/3 ヵ月群の 1 例で薬物過敏症が発現した。675/225 mg/1 ヵ月群の 1 例は中止に至った（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.7.4 参照）。

表 2.7.6.3.5-12　特に注目すべき有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg monthly with 675 mg loading dose[a] (N=558) n (%)	Fremanezumab 225 mg monthly[b] (N=386) n (%)	Fremanezumab 675 mg quarterly[c] (N=944) n (%)	Total (N=1888) n (%)
Patients with at least 1 protocol-defined AE of special interest[d]	15 (3)	16 (4)	28 (3)	59 (3)
Liver adverse events	12 (2)	10 (3)	17 (2)	39 (2)
臨床検査	10 (2)	10 (3)	16 (2)	36 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1)	7 (2)	9 (<1)	24 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	10 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (<1)	2 (<1)
肝酵素上昇	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
国際標準比増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
薬物性肝障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
肝硬変	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肝機能異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脂肪肝	0	0	1 (<1)	1 (<1)
アルコール性肝炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Ophthalmic events of at least moderate severity	4 (<1)	6 (2)	11 (1)	21 (1)
眼障害	4 (<1)	4 (1)	8 (<1)	16 (<1)
白内障	1 (<1)	2 (<1)	0	3 (<1)
網膜裂孔	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
眼乾燥	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
網膜剥離	2 (<1)	0	0	2 (<1)
霧視	0	0	2 (<1)	2 (<1)
眼瞼炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性失明	0	0	1 (<1)	1 (<1)
複視	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上強膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼刺激	0	0	1 (<1)	1 (<1)
虹彩炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
黄斑変性	1 (<1)	0	0	1 (<1)
マイボーム腺機能不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼充血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
点状角膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
網膜嚢胞	1 (<1)	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
結膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
麦粒腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
雑体尖炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
免疫系障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
角膜移植片拒絶反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼部化学的損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
重症筋無力症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; PT = preferred term; SOC = system organ class.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic migraine and patients with chronic migraine.

[d] Only treatment-emergent AEs are summarized.

Notes: Patients were counted only once in each PT category and only once in each SOC category.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Table 25 より作成＞

iv)　心血管系有害事象

心血管系有害事象の発現割合は低く, 投与群間及び CM 被験者と EM 被験者の間で類似していた。最も多く発現した心血管系有害事象は高血圧であり全体の 2%（42 例）に発現した（資料番号 5.3.5.1-05，Table 26 参照）。

(g)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量で，臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.41.1.1～15.41.4.1 参照）。

臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常を有する被験者数は，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.43.1.1～15.43.3.1 参照）。

(h)　バイタルサイン

バイタルサインでベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な傾向は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.44.1 参照）。

臨床的に重要な可能性のあるバイタルサイン異常値を有する被験者数は，投与群間で臨床的に重要な違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.45.1 参照）。

(i)　心電図検査

心電図検査のいずれのパラメータでもベースラインからの平均変化量は治験期間を通して類似しており，治験中に投与後の QTcF が 500 ms を超える被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.47.1 及び Summary 15.47.2 参照）。

(j)　eC-SSRS

数例の被験者が eC-SSRS 陽性反応を示したが，大部分はベースラインでのみ陽性反応を示した。ベースライン後に陽性が認められた被験者は 8 例であった（資料番号 5.3.5.1-05，Listing 16.2.8.17 参照）。

(k)　注射部位反応

注射部位の紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛を投与直後及び 1 時間後に事前の規定に従い評価した。すべての注射部位反応は重症度にかかわらず有害事象として記録された。高度の注射部位疼痛を発現した被験者は認められず，大部分の注射部位反応は軽度であった（資料番号 5.3.5.1-05，Summary 15.40.1 参照）。

(l)　免疫原性

1888 例中 43 例（2.3%）で投与に関連する ADA 反応が認められた。これらの被験者の抗体価は 0～3.80 であった。投与に関連する ADA 反応が認められた 43 例のうち，18 例で中和抗体が陽性となった（資料番号 5.3.5.1-05 Table 29 参照）。

ADA 産生による安全性上の重要な懸念は認められなかった。

(7) 結論

- 本治験の結果から，CM 患者へのフレマネズマブ 675 mg の皮下投与（3 ヵ月ごと）及びフレマネズマブ 225 mg の皮下投与（1 ヵ月ごと，初回のみ 675 mg）及び EM 患者へのフレマネズマブ 675 mg の皮下投与（3 ヵ月ごと）及びフレマネズマブ 225 mg の皮下投与（1 ヵ月ごと）は長期投与期間を通して安全で良好な忍容性を有することが示された。
- 検証試験で得られたフレマネズマブの有効性が長期投与期間を通して維持されることが示された。

2.7.6.3.5.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.5-13　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 AE	498 (89)	323 (84)	791 (84)	1612 (85)
一般・全身障害および投与部位の状態	337 (60)	221 (57)	499 (53)	1057 (56)
注射部位硬結	196 (35)	145 (38)	278 (29)	619 (33)
注射部位疼痛	182 (33)	123 (32)	275 (29)	580 (31)
注射部位紅斑	171 (31)	103 (27)	223 (24)	497 (26)
注射部位出血	44 (8)	28 (7)	59 (6)	131 (7)
注射部位そう痒感	39 (7)	35 (9)	41 (4)	115 (6)
疲労	8 (1)	12 (3)	17 (2)	37 (2)
注射部位腫脹	11 (2)	6 (2)	14 (1)	31 (2)
注射部位発疹	3 (<1)	3 (<1)	7 (<1)	13 (<1)
発熱	6 (1)	3 (<1)	4 (<1)	13 (<1)
胸痛	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	12 (<1)
注射部位内出血	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)	11 (<1)
注射部位蕁麻疹	3 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	11 (<1)
末梢性浮腫	2 (<1)	1 (<1)	8 (<1)	11 (<1)
無力症	6 (1)	1 (<1)	3 (<1)	10 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	4 (1)	5 (<1)	9 (<1)
末梢腫脹	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	9 (<1)
注射部位熱感	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
疼痛	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
非心臓性胸痛	2 (<1)	0	3 (<1)	5 (<1)
胸部不快感	0	0	3 (<1)	3 (<1)
悪寒	3 (<1)	0	0	3 (<1)
注射部位浮腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
倦怠感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
口渇	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
嚢胞	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位知覚低下	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
注射部位炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位小水疱	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
小結節	2 (<1)	0	0	2 (<1)
腋窩痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ＢＲＣＡ２遺伝子突然変異	0	0	1 (<1)	1 (<1)
捻髪音	1 (<1)	0	0	1 (<1)
医療機器不具合	0	0	1 (<1)	1 (<1)
早期満腹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位変色	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位刺激感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位蒼白	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位丘疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位知覚異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
局所腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
医療機器による疼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
多臓器不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
恥骨上痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
感染症および寄生虫症	282 (51)	186 (48)	444 (47)	912 (48)
上気道感染	72 (13)	45 (12)	136 (14)	253 (13)
鼻咽頭炎	61 (11)	51 (13)	105 (11)	217 (11)
副鼻腔炎	39 (7)	18 (5)	59 (6)	116 (6)
尿路感染	28 (5)	24 (6)	61 (6)	113 (6)
気管支炎	25 (4)	14 (4)	44 (5)	83 (4)
インフルエンザ	30 (5)	11 (3)	33 (3)	74 (4)
レンサ球菌性咽頭炎	15 (3)	6 (2)	21 (2)	42 (2)
胃腸炎	11 (2)	6 (2)	24 (3)	41 (2)
ウイルス性胃腸炎	13 (2)	4 (1)	14 (1)	31 (2)
ウイルス性上気道感染	9 (2)	6 (2)	13 (1)	28 (1)
肺炎	7 (1)	7 (2)	8 (<1)	22 (1)
扁桃炎	3 (<1)	7 (2)	8 (<1)	18 (<1)
歯膿瘍	6 (1)	3 (<1)	8 (<1)	17 (<1)
ウイルス感染	3 (<1)	3 (<1)	10 (1)	16 (<1)
結膜炎	8 (1)	3 (<1)	4 (<1)	15 (<1)
膀胱炎	3 (<1)	1 (<1)	11 (1)	15 (<1)
口腔ヘルペス	6 (1)	3 (<1)	6 (<1)	15 (<1)
咽頭炎	6 (1)	3 (<1)	6 (<1)	15 (<1)
帯状疱疹	4 (<1)	4 (1)	5 (<1)	13 (<1)
歯感染	4 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	12 (<1)
鼻炎	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	10 (<1)
憩室炎	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	9 (<1)
ウイルス性鼻炎	2 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	9 (<1)
中耳炎	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	8 (<1)
外陰腟真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
細菌性腟症	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
耳感染	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
真菌感染	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
喉頭炎	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
腟感染	3 (<1)	0	4 (<1)	7 (<1)
急性副鼻腔炎	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
麦粒腫	2 (<1)	0	4 (<1)	6 (<1)
外耳炎	4 (<1)	0	1 (<1)	5 (<1)
ウイルス性消化管感染	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
歯肉炎	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
迷路炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
下気道感染	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
腎盂腎炎	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
外陰部腟カンジダ症	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
蜂巣炎	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
爪囲炎	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
歯周炎	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
気道感染	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
皮膚感染	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
クラミジア性腟炎	3 (<1)	0	0	3 (<1)
虫垂炎	2 (<1)	0	0	2 (<1)
耳垂感染	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
毛包炎	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
皮膚真菌感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)
せつ	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
消化管感染	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
咬傷感染	0	0	2 (<1)	2 (<1)
伝染性単核症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎感染	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
限局性感染	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
乳腺炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
爪真菌症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
口腔カンジダ症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
処置後感染	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス性気道感染	2 (<1)	0	0	2 (<1)
小腸内細菌過剰増殖	2 (<1)	0	0	2 (<1)
皮下組織膿瘍	2 (<1)	0	0	2 (<1)
足部白癬	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
創傷感染	0	2 (<1)	0	2 (<1)
腹部膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口角口唇炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
異型肺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌性敗血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)
体部白癬	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ウイルス性気管支炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
癰	0	1 (<1)	0	1 (<1)
子宮頚管炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
条虫感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
クラミジア感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
クラミジア性骨盤内炎症性疾患	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌性結膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性結膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染性腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
遊走性紅斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ウイルス性胃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
陰部ヘルペス	1 (<1)	0	0	1 (<1)
淋疾	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘリコバクター感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
単純ヘルペス	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヒトのエールリッヒア症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感染性嚢腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ節感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
無菌性髄膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
マイコプラズマ感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
爪床感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻前庭炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
膿炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼部単純ヘルペス	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口腔真菌感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口腔感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳管炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乳頭腫ウイルス感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳下腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨盤内炎症性疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝周囲膿瘍	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
錐体尖炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽頭扁桃炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯髄炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ロッキー山紅斑熱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚細菌感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
レンサ球菌感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
癜風	1 (<1)	0	0	1 (<1)
気管気管支炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
真菌性上気道感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウレアプラズマ感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿道炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌性腟炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウイルス性咽頭炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外陰部膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
トリコモナス性外陰部腟炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	97 (17)	54 (14)	162 (17)	313 (17)
背部痛	21 (4)	14 (4)	32 (3)	67 (4)
関節痛	16 (3)	10 (3)	21 (2)	47 (2)
頚部痛	11 (2)	2 (<1)	19 (2)	32 (2)
筋骨格痛	11 (2)	3 (<1)	13 (1)	27 (1)
四肢痛	6 (1)	7 (2)	13 (1)	26 (1)
腱炎	2 (<1)	5 (1)	14 (1)	21 (1)
筋痙縮	15 (3)	0	4 (<1)	19 (1)
変形性関節症	4 (<1)	1 (<1)	11 (1)	16 (<1)
筋肉痛	3 (<1)	1 (<1)	7 (<1)	11 (<1)
筋骨格系胸痛	0	3 (<1)	6 (<1)	9 (<1)
線維筋痛	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
足底筋膜炎	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
関節周囲炎	2 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
筋骨格硬直	1 (<1)	0	5 (<1)	6 (<1)
滑液包炎	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
足変形	0	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
脊椎痛	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
椎間板突出	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
関節腫脹	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
滑液嚢腫	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
顎関節症候群	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
関節炎	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
骨粗鬆症	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
肋軟骨炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
デュプイトラン拘縮	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
外骨腫	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
側腹部痛	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
椎間板変性症	2 (<1)	0	0	2 (<1)
椎間板障害	2 (<1)	0	0	2 (<1)
腰部脊柱管狭窄症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
筋緊張	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
筋攣縮	2 (<1)	0	0	2 (<1)
筋力低下	0	0	2 (<1)	2 (<1)
筋骨格不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
ミオキミア	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
骨減少症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
顎痛	2 (<1)	0	0	2 (<1)
腋窩腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨萎縮	1 (<1)	0	0	1 (<1)
骨障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
軟骨疾患	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨折痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
椎間板圧迫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
関節可動域低下	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節硬直	1 (<1)	0	0	1 (<1)
四肢不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋拘縮	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋膜疼痛症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頚部腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
結節性変形性関節症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
変形性骨炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨端症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨軟化症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
リウマチ性多発筋痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
関節リウマチ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
軟部組織腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脊柱管狭窄症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
変形性脊椎症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎すべり症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
交感神経性後頚部症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
滑膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
斜頚	0	0	1 (<1)	1 (<1)
弾発指	0	0	1 (<1)	1 (<1)
未分化結合組織病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脊椎骨棘	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	101 (18)	52 (13)	153 (16)	306 (16)
悪心	13 (2)	16 (4)	19 (2)	48 (3)
下痢	16 (3)	7 (2)	21 (2)	44 (2)
腹痛	11 (2)	4 (1)	12 (1)	27 (1)
胃食道逆流性疾患	4 (<1)	2 (<1)	17 (2)	23 (1)
便秘	8 (1)	2 (<1)	12 (1)	22 (1)
齲歯	7 (1)	5 (1)	10 (1)	22 (1)
歯痛	8 (1)	2 (<1)	12 (1)	22 (1)
上腹部痛	7 (1)	1 (<1)	13 (1)	21 (1)
嘔吐	6 (1)	5 (1)	7 (<1)	18 (<1)
腹部不快感	5 (<1)	2 (<1)	9 (<1)	16 (<1)
胃炎	4 (<1)	5 (1)	5 (<1)	14 (<1)
消化不良	3 (<1)	1 (<1)	7 (<1)	11 (<1)
食中毒	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
腹部膨満	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
口内乾燥	5 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	8 (<1)
胃潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
下腹部痛	3 (<1)	0	2 (<1)	5 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
口内炎	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
アフタ性潰瘍	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
慢性胃炎	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
憩室	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
嚥下障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
消化器痛	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
痔核	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
口の錯感覚	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
口の感覚鈍麻	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
腹部ヘルニア	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
放屁	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
歯肉退縮	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
歯肉腫脹	2 (<1)	0	0	2 (<1)
血便排泄	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
痔出血	0	0	2 (<1)	2 (<1)
回腸狭窄	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
単径ヘルニア	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
大腸ポリープ	0	2 (<1)	0	2 (<1)
口唇乾燥	2 (<1)	0	0	2 (<1)
埋伏歯	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
臍ヘルニア	0	0	2 (<1)	2 (<1)
腹部癒着	1 (<1)	0	0	1 (<1)
バレット食道	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔灼熱感症候群	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口唇炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
クローン病	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食道ジスキネジア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腸管皮膚瘻	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好酸球性食道炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃ポリープ	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃十二指腸潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
消化管運動障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯肉出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血栓性痔核	1 (<1)	0	0	1 (<1)
裂孔ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腸潰瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
転位歯	0	0	1 (<1)	1 (<1)
食道痙攣	1 (<1)	0	0	1 (<1)
慢性膵炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
歯周病	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腸壁気腫症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
直腸出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
小腸閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯の障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯の脱落	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
傷害、中毒および処置合併症	80 (14)	39 (10)	127 (13)	246 (13)
処置による疼痛	17 (3)	6 (2)	20 (2)	43 (2)
靭帯捻挫	11 (2)	8 (2)	16 (2)	35 (2)
肉離れ	10 (2)	4 (1)	13 (1)	27 (1)
挫傷	5 (<1)	4 (1)	11 (1)	20 (1)
節足動物咬傷	4 (<1)	0	11 (1)	15 (<1)
転倒	6 (1)	3 (<1)	6 (<1)	15 (<1)
足骨折	4 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	11 (<1)
交通事故	3 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	10 (<1)
動物咬傷	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
上顆炎	6 (1)	0	2 (<1)	8 (<1)
裂傷	4 (<1)	0	4 (<1)	8 (<1)
脳振盪	1 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	7 (<1)
四肢損傷	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	7 (<1)
関節損傷	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
靭帯断裂	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
皮膚擦過傷	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
歯牙破折	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
創傷	2 (<1)	0	3 (<1)	5 (<1)
足関節部骨折	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
熱傷	0	0	4 (<1)	4 (<1)
外傷後頚部症候群	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
肋骨骨折	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
手首関節骨折	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
節足動物刺傷	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
鎖骨骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
角膜擦過傷	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
腓骨骨折	0	0	2 (<1)	2 (<1)
手骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
関節脱臼	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
靭帯損傷	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
半月板損傷	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
処置後挫傷	0	0	2 (<1)	2 (<1)
処置後出血	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
処置に対する不安	2 (<1)	0	0	2 (<1)
処置による頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
処置による悪心	0	0	2 (<1)	2 (<1)
軟部組織損傷	0	0	2 (<1)	2 (<1)
サンバーン	0	0	2 (<1)	2 (<1)
腱断裂	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
上肢骨折	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
腹部創離開	0	1 (<1)	0	1 (<1)
剥離骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨挫傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
第２度熱傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼部化学的損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
造影剤反応	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顔面損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
顔面骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尾骨骨折	1 (<1)	0	0	1 (<1)
凍傷	1 (<1)	0	0	1 (<1)
上腕骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
切開部位血腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
企図的過量投与	0	0	1 (<1)	1 (<1)
顎の骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口唇損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪裂離	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頚部損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
膝蓋骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
骨盤骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
処置後合併症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置後浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
橈骨骨折	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肩甲骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
引っかき傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ストレス骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ワクチン接種合併症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
創合併症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経系障害	74 (13)	42 (11)	124 (13)	240 (13)
片頭痛	14 (3)	4 (1)	29 (3)	47 (2)
浮動性めまい	9 (2)	4 (1)	15 (2)	28 (1)
錯感覚	8 (1)	3 (<1)	10 (1)	21 (1)
頭痛	5 (<1)	4 (1)	11 (1)	20 (1)
感覚鈍麻	8 (1)	4 (1)	8 (<1)	20 (1)
傾眠	4 (<1)	2 (<1)	7 (<1)	13 (<1)
坐骨神経痛	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	10 (<1)
神経圧迫	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
失神	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
振戦	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
手根管症候群	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
緊張性頭痛	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
頚腕症候群	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
前兆を伴う片頭痛	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
神経痛	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
下肢静止不能症候群	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
片頭痛発作重積	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
脳血管発作	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
群発頭痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
嗜眠	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
記憶障害	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
失語症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
認知障害	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
過眠症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
頭蓋内動脈瘤	0	0	2 (<1)	2 (<1)
神経根痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
第７脳神経麻痺	0	0	2 (<1)	2 (<1)
動作時振戦	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前兆	0	0	1 (<1)	1 (<1)
灼熱感	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
中枢神経系病変	1 (<1)	0	0	1 (<1)
小脳性運動失調	0	1 (<1)	0	1 (<1)
概日リズム睡眠障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
複雑部分発作	1 (<1)	0	0	1 (<1)
複合性局所疼痛症候群	1 (<1)	0	0	1 (<1)
体位性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
顔面部神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
顔面不全麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)
微細運動機能障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
反射亢進	0	0	1 (<1)	1 (<1)
反射減弱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腰髄神経根障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
重症筋無力症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢性ニューロパチー	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼振	0	0	1 (<1)	1 (<1)
後頭神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
パーキンソン病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パーキンソニズム	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経周囲嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ヘルペス後神経痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一次性進行型多発性硬化症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経根障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
可逆性脳血管収縮症候群	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鎮静	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性全健忘	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (<1)	1 (<1)
三叉神経炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
無痛性片頭痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尺骨神経炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	67 (12)	46 (12)	100 (11)	213 (11)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (3)	10 (3)	17 (2)	41 (2)
体重増加	14 (3)	8 (2)	16 (2)	38 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (2)	3 (<1)	18 (2)	34 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1)	6 (2)	11 (1)	23 (1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (1)	1 (<1)	14 (1)	21 (1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	3 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
血圧上昇	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	9 (<1)
体重減少	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	9 (<1)
尿中アルブミン陽性	3 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	8 (<1)
肝酵素上昇	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	4 (1)	2 (<1)	7 (<1)
白血球数増加	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
心拍数増加	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
尿中蛋白陽性	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
血中カリウム増加	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
体温上昇	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
尿中結晶陽性	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
尿中赤血球陽性	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
白血球数減少	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
細菌検査陽性	0	0	2 (<1)	2 (<1)
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (<1)	2 (<1)
尿中血陽性	0	0	2 (<1)	2 (<1)
凝固検査異常	2 (<1)	0	0	2 (<1)
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
A型インフルエンザウイルス検査陽性	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
好中球数増加	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿中亜硝酸塩陽性	0	0	2 (<1)	2 (<1)
血小板数減少	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
赤血球数減少	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
血清フェリチン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
ビタミンD減少	0	0	2 (<1)	2 (<1)
アンモニア増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中カルシウム減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中コレステロール増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血中リン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
拡張期血圧上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
収縮期血圧低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ナトリウム減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
クラミジア検査陽性	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心電図異常T波	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心電図T波振幅減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
エプスタイン・バーウイルス検査陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ホルモン値異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
B型インフルエンザウイルス検査陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
国際標準比増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ球数減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
リンパ球数増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
単球数増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
好中球数減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血小板数増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ロンベルグ試験陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
レンサ球菌検査陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
甲状腺機能検査異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿検査異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿中白血球陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 (8)	28 (7)	83 (9)	156 (8)
咳嗽	9 (2)	5 (1)	19 (2)	33 (2)
口腔咽頭痛	5 (<1)	4 (1)	15 (2)	24 (1)
喘息	8 (1)	1 (<1)	8 (<1)	17 (<1)
副鼻腔うっ血	5 (<1)	5 (1)	6 (<1)	16 (<1)
鼻閉	7 (1)	2 (<1)	6 (<1)	15 (<1)
鼻出血	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	10 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	9 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
呼吸困難	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
副鼻腔分泌過多	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
気管支痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
労作性呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
鼻中隔弯曲	2 (<1)	0	0	2 (<1)
副鼻腔不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
肺腫瘤	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
気道うっ血	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
鼻漏	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
上気道うっ血	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
上気道の炎症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
急性呼吸不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アデノイド肥大	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性気管支炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
運動誘発喘息	0	0	1 (<1)	1 (<1)
カタル	0	1 (<1)	0	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽喉乾燥	0	0	1 (<1)	1 (<1)
発声障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
過換気	0	1 (<1)	0	1 (<1)
喉頭浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺硬化	0	1 (<1)	0	1 (<1)
鼻粘膜障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻茸	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻中隔穿孔	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気胸	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
反応性気道機能不全症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
逆流性喉頭炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鼻痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
萎縮性鼻炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
副鼻腔ポリープ	1 (<1)	0	0	1 (<1)
いびき	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽喉刺激感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁桃肥大	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上気道咳症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管運動性鼻炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
声帯の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
喘鳴	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神障害	44 (8)	29 (8)	77 (8)	150 (8)
不眠症	19 (3)	9 (2)	29 (3)	57 (3)
不安	10 (2)	11 (3)	21 (2)	42 (2)
うつ病	9 (2)	8 (2)	10 (1)	27 (1)
自殺念慮	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
抑うつ気分	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
睡眠障害	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
不安障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
注意欠陥多動性障害	0	0	3 (<1)	3 (<1)
易刺激性	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
パニック発作	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
感情不安定	0	0	2 (<1)	2 (<1)
激越	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
気分変調性障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)
中期不眠症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
悪夢	0	2 (<1)	0	2 (<1)
異常な夢	0	1 (<1)	0	1 (<1)
情動障害および素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
怒り	0	0	1 (<1)	1 (<1)
無感情	0	0	1 (<1)	1 (<1)
双極１型障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
双極性障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
燃え尽き症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
錯乱状態	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失見当識	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ディスフェミア	0	1 (<1)	0	1 (<1)
幻覚	0	1 (<1)	0	1 (<1)
大うつ病	1 (<1)	0	0	1 (<1)
気分動揺	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経過敏	0	0	1 (<1)	1 (<1)
妄想症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心的外傷後ストレス障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
精神症状	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神病性障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ストレス	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自殺企図	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	49 (9)	24 (6)	75 (8)	148 (8)
発疹	9 (2)	6 (2)	8 (<1)	23 (1)
接触性皮膚炎	3 (<1)	3 (<1)	10 (1)	16 (<1)
蕁麻疹	4 (<1)	3 (<1)	9 (<1)	16 (<1)
湿疹	4 (<1)	4 (1)	4 (<1)	12 (<1)
ざ瘡	6 (1)	2 (<1)	3 (<1)	11 (<1)
脱毛症	4 (<1)	0	5 (<1)	9 (<1)
そう痒症	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
紅斑	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
多汗症	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
皮膚炎	0	0	4 (<1)	4 (<1)
皮膚乾燥	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
斑状出血	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
全身性皮疹	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
丘疹性皮疹	3 (<1)	0	0	3 (<1)
水疱	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
皮膚嚢腫	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
異汗性湿疹	0	0	2 (<1)	2 (<1)
嵌入爪	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
汗疹	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
寝汗	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
全身性そう痒症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
乾癬	0	0	2 (<1)	2 (<1)
脂漏	2 (<1)	0	0	2 (<1)
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
慢性特発性蕁麻疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
寒冷蕁麻疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚弛緩症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
薬疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
毛質異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
内方発育毛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ケロイド瘢痕	0	1 (<1)	0	1 (<1)
睫毛眉毛脱落症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
機械性蕁麻疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
点状出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
光線性皮膚症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
光線過敏性反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
前癌性皮膚病変	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
紅斑性皮疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
酒さ	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脂漏性皮膚炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚色素過剰	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚硬結	1 (<1)	0	0	1 (<1)
日光皮膚炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
顔面腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性棘融解性皮膚症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
圧迫性蕁麻疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管障害	18 (3)	17 (4)	37 (4)	72 (4)
高血圧	10 (2)	8 (2)	24 (3)	42 (2)
ほてり	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)	11 (<1)
血腫	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
レイノー現象	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
低血圧	0	0	2 (<1)	2 (<1)
末梢静脈疾患	0	0	2 (<1)	2 (<1)
潮紅	0	1 (<1)	0	1 (<1)
高血圧クリーゼ	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血液量減少性ショック	0	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高血圧前症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血栓症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
四肢静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	28 (5)	12 (3)	26 (3)	66 (3)
卵巣嚢胞	3 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	10 (<1)
閉経期症状	4 (<1)	0	3 (<1)	7 (<1)
月経過多	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
子宮内膜症	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)
月経困難症	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
不規則月経	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
卵巣嚢胞破裂	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
乳房腫瘤	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
骨盤痛	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
乳房痛	2 (<1)	0	0	2 (<1)
子宮頚部上皮異形成	2 (<1)	0	0	2 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
月経障害	0	0	2 (<1)	2 (<1)
多嚢胞性卵巣	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
無月経	0	1 (<1)	0	1 (<1)
萎縮性外陰腟炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房浮腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (<1)	1 (<1)
機能不全性子宮出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
性交困難	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮内膜形成不全	1 (<1)	0	0	1 (<1)
卵管留血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
出血性卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不正子宮出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣腫大	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣腫瘤	1 (<1)	0	0	1 (<1)
早発閉経	1 (<1)	0	0	1 (<1)
月経前症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
前立腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
陰部そう痒症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
逆行性射精症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮ポリープ	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟分泌物	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外陰腟そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳および迷路障害	11 (2)	10 (3)	33 (3)	54 (3)
回転性めまい	2 (<1)	6 (2)	12 (1)	20 (1)
耳鳴	5 (<1)	2 (<1)	8 (<1)	15 (<1)
耳痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
頭位性回転性めまい	0	0	4 (<1)	4 (<1)
耳垢栓塞	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
感音性難聴	2 (<1)	0	0	2 (<1)
耳不快感	0	0	2 (<1)	2 (<1)
メニエール病	0	0	2 (<1)	2 (<1)
難聴	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳管機能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳管狭窄	0	0	1 (<1)	1 (<1)
聴力低下	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳滲出液	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
突発性難聴	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鼓膜穿孔	0	1 (<1)	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	14 (3)	12 (3)	28 (3)	54 (3)
ビタミンＤ欠乏	2 (<1)	3 (<1)	8 (<1)	13 (<1)
高コレステロール血症	0	3 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
２型糖尿病	2 (<1)	0	4 (<1)	6 (<1)
高脂血症	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
脱水	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
糖尿病	0	0	2 (<1)	2 (<1)
脂質異常症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
食欲亢進	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肥満	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
異常体重減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常体重増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)
後天性混合型高脂血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
アルコール不耐性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耐糖能障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
高血糖	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高カリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
低カルシウム血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
低血糖	0	1 (<1)	0	1 (<1)
低カリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
低リン酸血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
栄養障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼障害	13 (2)	9 (2)	31 (3)	53 (3)
白内障	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	4 (<1)	5 (<1)
眼乾燥	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
霧視	0	0	4 (<1)	4 (<1)
網膜裂孔	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
眼瞼痙攣	0	0	2 (<1)	2 (<1)
結膜出血	0	0	2 (<1)	2 (<1)
結膜充血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
眼の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
眼瞼下垂	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
網膜剥離	2 (<1)	0	0	2 (<1)
視力障害	2 (<1)	0	0	2 (<1)
眼精疲労	1 (<1)	0	0	1 (<1)
乱視	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性失明	0	0	1 (<1)	1 (<1)
霰粒腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
毛様体炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
複視	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上強膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼紅斑	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼刺激	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
眼瞼痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
緑内障	1 (<1)	0	0	1 (<1)
虹彩炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
角膜炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
黄斑変性	1 (<1)	0	0	1 (<1)
マイボーム腺機能不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)
瞼板腺炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
正常眼圧緑内障	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼充血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
翼状片	0	0	1 (<1)	1 (<1)
点状角膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
網膜嚢胞	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力低下	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体剥離	1 (<1)	0	0	1 (<1)
硝子体浮遊物	0	1 (<1)	0	1 (<1)
硝子体脱出	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
腎および尿路障害	15 (3)	12 (3)	26 (3)	53 (3)
腎結石症	7 (1)	3 (<1)	11 (1)	21 (1)
蛋白尿	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
血尿	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
排尿困難	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
腎嚢胞	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
急性腎不全	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
アルブミン尿	0	0	2 (<1)	2 (<1)
頻尿	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
尿異常	0	0	2 (<1)	2 (<1)
膀胱脱	1 (<1)	0	0	1 (<1)
間質性膀胱炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
糖尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
緊張性膀胱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腎盂腎杯拡張症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎仙痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿失禁	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿閉	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿路不快感	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿路の炎症	0	0	1 (<1)	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）	16 (3)	4 (1)	22 (2)	42 (2)
基底細胞癌	3 (<1)	0	3 (<1)	6 (<1)
子宮平滑筋腫	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
脂肪腫	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
悪性黒色腫	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
メラノサイト性母斑	2 (<1)	0	0	2 (<1)
乳頭様甲状腺癌	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
脂漏性角化症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
甲状腺新生物	0	0	2 (<1)	2 (<1)
血管脂肪腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
乳房の良性新生物	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳癌第３期	0	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮内膜癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝臓血管腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚血管腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ハイグレードＢ細胞性バーキット様リンパ腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳管内増殖性病変	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
髄膜腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
葉状腫瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
下垂体腫瘍	1 (<1)	0	0	1 (<1)
前立腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚乳頭腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁平上皮癌	1 (<1)	0	0	1 (<1)
表在拡大型黒色腫、病期不明	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
免疫系障害	9 (2)	5 (1)	24 (3)	38 (2)
季節性アレルギー	6 (1)	3 (<1)	16 (2)	25 (1)
薬物過敏症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
食物アレルギー	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
動物アレルギー	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
過敏症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (<1)	1 (<1)
角膜移植片拒絶反応	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	13 (2)	10 (3)	11 (1)	34 (2)
リンパ節症	4 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	11 (<1)
貧血	4 (<1)	4 (1)	1 (<1)	9 (<1)
鉄欠乏性貧血	4 (<1)	0	1 (<1)	5 (<1)
リンパ節炎	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
小球性貧血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好中球減少症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脾腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	11 (2)	6 (2)	10 (1)	27 (1)
動悸	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
頻脈	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
狭心症	2 (<1)	0	0	2 (<1)
心房細動	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
洞性頻脈	0	2 (<1)	0	2 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不整脈	1 (<1)	0	0	1 (<1)
左脚ブロック	0	0	1 (<1)	1 (<1)
拡張機能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
期外収縮	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心室性期外収縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝胆道系障害	10 (2)	4 (1)	13 (1)	27 (1)
胆石症	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
胆嚢炎	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	5 (<1)
肝嚢胞	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
脂肪肝	0	0	3 (<1)	3 (<1)
慢性胆嚢炎	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
薬物性肝障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
胆嚢ポリープ	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胆道仙痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
急性胆嚢炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝硬変	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肝機能異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝病変	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アルコール性肝炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肝腫大	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高トランスアミナーゼ血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
内分泌障害	5 (<1)	5 (1)	16 (2)	26 (1)
甲状腺機能低下症	1 (<1)	3 (<1)	8 (<1)	12 (<1)
甲状腺腫	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	3 (<1)	3 (<1)
バセドウ病	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
甲状腺機能亢進症	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
副甲状腺機能亢進症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
性腺機能低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
動静脈奇形	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心房中隔欠損症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳血管動静脈奇形	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性嚢胞性肝疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮様嚢腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
遺伝性ヘモクロマトーシス	0	1 (<1)	0	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
自然流産	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎児死亡	0	1 (<1)	0	1 (<1)
早産児	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胎盤早期剥離	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外科および内科処置	0	0	2 (<1)	2 (<1)
乳房形成	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵管卵巣摘除	0	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic and chronic migraine.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in the total column.

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for total patients. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Summary 15.32.1.1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.5-14　副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE	328 (59)	223 (58)	512 (54)	1063 (56)
一般・全身障害および投与部位の状態	309 (55)	210 (54)	464 (49)	983 (52)
注射部位硬結	193 (35)	143 (37)	276 (29)	612 (32)
注射部位疼痛	171 (31)	121 (31)	265 (28)	557 (30)
注射部位紅斑	165 (30)	101 (26)	219 (23)	485 (26)
注射部位出血	41 (7)	28 (7)	57 (6)	126 (7)
注射部位そう痒感	39 (7)	35 (9)	41 (4)	115 (6)
注射部位腫脹	11 (2)	6 (2)	14 (1)	31 (2)
疲労	2 (<1)	7 (2)	9 (<1)	18 (<1)
注射部位発疹	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)	12 (<1)
注射部位蕁麻疹	3 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	11 (<1)
注射部位内出血	1 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	8 (<1)
注射部位熱感	3 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
無力症	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
注射部位浮腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
疼痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
注射部位知覚低下	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
注射部位炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位小水疱	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
末梢腫脹	0	0	2 (<1)	2 (<1)
胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
悪寒	1 (<1)	0	0	1 (<1)
熱感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位変色	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位血腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位過敏反応	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位刺激感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位蒼白	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位丘疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位知覚異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
倦怠感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口渇	1 (<1)	0	0	1 (<1)
臨床検査	28 (5)	16 (4)	33 (3)	77 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (2)	6 (2)	8 (<1)	23 (1)
体重増加	6 (1)	4 (1)	8 (<1)	18 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (<1)	2 (<1)	6 (<1)	13 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	10 (<1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (<1)	0	6 (<1)	8 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)	3 (<1)	0	4 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
体重減少	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
肝酵素上昇	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
凝固検査異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心拍数増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ウェーバー音叉試験異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
白血球数減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
神経系障害	12 (2)	5 (1)	32 (3)	49 (3)
片頭痛	1 (<1)	1 (<1)	9 (<1)	11 (<1)
浮動性めまい	3 (<1)	0	7 (<1)	10 (<1)
錯感覚	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
味覚異常	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
頭痛	0	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
傾眠	0	0	3 (<1)	3 (<1)
片頭痛発作重積	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
緊張性頭痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)
振戦	0	0	2 (<1)	2 (<1)
前兆	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体位性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
反射亢進	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嗜眠	0	0	1 (<1)	1 (<1)
記憶障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
前兆を伴う片頭痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嗅覚錯誤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)	0	0	1 (<1)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失神	0	0	1 (<1)	1 (<1)
一過性全健忘	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胃腸障害	12 (2)	1 (<1)	19 (2)	32 (2)
悪心	5 (<1)	0	5 (<1)	10 (<1)
下痢	2 (<1)	0	3 (<1)	5 (<1)
口内乾燥	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
嘔吐	2 (<1)	0	2 (<1)	4 (<1)
腹部膨満	0	0	2 (<1)	2 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
便秘	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
口の錯感覚	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
上腹部痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
齲歯	0	0	1 (<1)	1 (<1)
消化不良	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口の感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口唇乾燥	1 (<1)	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	6 (1)	4 (1)	18 (2)	28 (1)
蕁麻疹	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	7 (<1)
そう痒症	3 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)
発疹	3 (<1)	1 (<1)	0	4 (<1)
紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
多汗症	0	0	2 (<1)	2 (<1)
ざ瘡	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脱毛症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
接触性皮膚炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
寝汗	0	0	1 (<1)	1 (<1)
点状出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身性そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
紅斑性皮疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)
全身性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚色素過剰	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚硬結	1 (<1)	0	0	1 (<1)
精神障害	5 (<1)	5 (1)	15 (2)	25 (1)
不眠症	3 (<1)	1 (<1)	7 (<1)	11 (<1)
不安	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
うつ病	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
感情不安定	0	0	2 (<1)	2 (<1)
激越	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
自殺念慮	0	0	2 (<1)	2 (<1)
異常な夢	0	1 (<1)	0	1 (<1)
中期不眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
妄想症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	6 (1)	4 (1)	10 (1)	20 (1)
上気道感染	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
鼻咽頭炎	0	2 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
気管支炎	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
蜂巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
結膜炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
真菌感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胃腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
伝染性単核症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
中耳炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿路感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
ウイルス性鼻炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (<1)	4 (1)	6 (<1)	15 (<1)
関節痛	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
筋肉痛	0	0	2 (<1)	2 (<1)
四肢痛	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
背部痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
骨障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
滑液包炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
線維筋痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節腫脹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋痙縮	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋攣縮	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
頚部痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<1)	0	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class	(N=558)	(N=386)	(N=944)	(N=1888)
MedDRA preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
鼻出血	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
咳嗽	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咽喉乾燥	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺腫瘤	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽喉絞扼感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心臓障害	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
動悸	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
狭心症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心室性期外収縮	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳および迷路障害	0	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
耳鳴	0	0	3 (<1)	3 (<1)
回転性めまい	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
メニエール病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼障害	3 (<1)	0	3 (<1)	6 (<1)
霧視	0	0	3 (<1)	3 (<1)
複視	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼乾燥	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力低下	1 (<1)	0	0	1 (<1)
視力障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血管障害	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	6 (<1)
高血圧	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
ほてり	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
代謝および栄養障害	3 (<1)	0	1 (<1)	4 (<1)
アルコール不耐性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脱水	1 (<1)	0	0	1 (<1)
高カリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲亢進	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腎および尿路障害	1 (<1)	0	3 (<1)	4 (<1)
アルブミン尿	0	0	2 (<1)	2 (<1)
糖尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
蛋白尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	4 (<1)
子宮頚部上皮異形成	1 (<1)	0	0	1 (<1)
機能不全性子宮出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
月経過多	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不正子宮出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
貧血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脾腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (<1)
胆嚢炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)
薬物性肝障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝機能異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)
脂肪肝	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝腫大	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
薬物過敏症	1 (<1)	0	0	1 (<1)
過敏症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.5-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab			Total
	225 mg monthly with 675 mg loading dose[a]	225 mg monthly[b]	675 mg quarterly[c]	
System organ class MedDRA preferred term	(N=558) n (%)	(N=386) n (%)	(N=944) n (%)	(N=1888) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1)	0	0	2 (<1)
肉離れ	1 (<1)	0	0	1 (<1)
処置による頭痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)
内分泌障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1 (<1)	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	0	1 (<1)	1 (<1)
乳頭様甲状腺癌	0	0	1 (<1)	1 (<1)

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

[a] Includes patients with chronic migraine only.

[b] Includes patients with episodic migraine only.

[c] Includes both patients with episodic and chronic migraine.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in the total column.

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class for total patients. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

＜資料番号 5.3.5.1-05：Summary 15.33.1.1＞

2.7.6.3.6　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試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）【参考資料】

2.7.6.3.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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。 • 慢性片頭痛患者の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安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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平均変化量で評価する。 探索的目的： • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の中等度以上の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。 • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の重症度にかかわらない頭痛日数のベースラインからの平均変化量で評価する。 • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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。 • 慢性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の急性期頭痛治療薬の使用日数で評価する。 • 片頭痛による支障度に対するフレマネズマブの効果を治験開始前 3 ヵ月間と治験薬投与開始後 3 ヵ月間を比較して評価する。 • 皮膚アロディニアの有無が頭痛の発現に影響するかをフレマネズマブ群とプラセボ群の各被験者を比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，並行

項目	内容
	群間比較
対象	慢性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。 1) 年齢が 18～65 歳の男女 2) 既知又は潜在的リスク，及び実施可能な代替療法を含む治験内容を理解し，同意文書に本人の署名及び日付を記入する患者 3) ICHD-3 beta 診断基準に合致する慢性片頭痛で，28 日間のスクリーニング期間中に以下の基準をすべて満たす患者 • 過去3 ヵ月間以上にわたり, 15 日/月以上の頭痛の病歴を有する。 • 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頭痛が 15 日以上発現した。 • 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以下の基準のうち，いずれかを満たす日が 8 日以上ある。 - 片頭痛が認められた日 - 前兆のある片頭痛が認められた日 - 麦角系誘導体又はトリプタン系薬剤で改善が認められた日 4) 2 剤までの片頭痛予防薬（トピラマートなど）又は治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を，片頭痛又は他の医学的状況（高血圧に用いられるプロプラノロールなど）に対して使用している場合は, 28 日間のスクリーニング期間開始前 2 ヵ月以上の期間，一定の用法及び用量で使用していた患者のみ許容する。 5) BMI が 17.5～37.5 kg/m^2 で体重が 50～120 kg の患者 6) 生殖能力がない患者（資料番号 5.3.5.1-06，9.3.3 参照）。生殖可能な場合は，治験期間中に禁欲を維持する又は許容された避妊法を用いる（又はパートナーが用いる）ことに同意する患者 7) 28 日間のスクリーニング期間中に，電子頭痛ダイアリーに 28 日中 22 日（電子頭痛ダイアリーの入力率が約 80%）以上，頭痛に関する情報を入力できた患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1) 50 歳以降に慢性片頭痛を発症した患者 2) 片頭痛，その他何らかの医学的理由又は美容上の理由で，治験登録前 6 ヵ月以内に，オナボツリヌストキシン A の注射を頭部，顔面又は頸部に受けている患者 3) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（Fiorinal®，Fioricet®又はその他 butalbital 含有配合剤を含む）を

項目	内容
	片頭痛治療又はその他の理由で 1 ヵ月間に 4 日を超えて使用している患者 4) 反復性片頭痛又は慢性片頭痛の予防的治療に対して，3 つ以上の薬剤分類又は 4 剤以上の予防薬（2 薬剤分類以内）で効果が不十分であった患者 5) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患又は眼疾患を有する患者 6) 大うつ病，パニック障害又は全般性不安障害を含む臨床的に重大な精神障害の所見又は既往症を有すると治験責任医師が判断する患者 7) スクリーニング時に収縮期血圧が 160 mmHg 超又は 90 mmHg 未満の患者 8) スクリーニング時に拡張期血圧が 110 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の患者 9) 臨床上問題ありと判断される心血管系疾患又は血管虚血［心筋，神経（脳など），末梢四肢又は他の虚血事象］の病歴を有する患者 10) 癌の既往症又は合併症を有する患者。切除後の基底細胞癌は許容する。 11) 妊娠又は授乳している女性 12) モノクローナル抗体を含む蛋白注射剤に対する過敏性反応の病歴を有する患者 13) 登録前 30 日以内に治験薬又は治験用医療機器による治療を受けた患者，又は過去に CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334，ALD304，LY2951742）の投与歴を有する患者 14) ベースラインの 12 誘導心電図検査で治験責任医師が臨床上問題ありと判断する異常所見を有する患者 15) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で QTcF が男性で 450 msec 及び女性で 470 msec を超える患者。QTcF がこの基準を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。QTc 値は Fridericia の計算法で求める。 16) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液学的, 血液生化学, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再検査可能）。 17) 肝酵素（ALT，AST，ALP）が再検査後に ULN の 1.3 倍を超える値を示す患者

項目	内容
	18) 血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者。臨床上問題ありと判断される蛋白尿（試験紙で +4）を示す患者又は腎疾患を有する患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヵ月間，月 1 回皮下投与する。月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とする。 • フレマネズマブ 675/225 mg 群： Visit 2/Day 1 にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本，それぞれ投与する。 • フレマネズマブ 900 mg 群： Visit 2/ Day 1，Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 4 本（900 mg）投与する。 • プラセボ群： Visit 2/ Day 1，Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 4 本投与する。 治験デザインを図 2.7.6.3.6-1 に示した。
投与期間	3 ヵ月間
目標被験者数	約 240 例（完了例として，フレマネズマブ 675/225 mg 群，900 mg 群，プラセボ群：各 75 例）
目標被験者数の 設定根拠	サンプルサイズ及び検出力は，主要評価項目である頭痛時間数のベースラインからの変化量について NCSS PASS 11 を用いることで算出した。サンプルサイズの算出は 2 つのフレマネズマブ群（675/225 mg 群及び 900 mg 群）及びプラセボ群の 3 つの投与群に基づき，各群を完了例 75 例ずつとした。薬剤効果はフレマネズマブ群とプラセボ群の差を 25, 30, 35 又は 40 時間として定義した。薬剤効果はフレマネズマブの 2 群間で同じであり，各群の標準偏差は 40，50，60，80，100 又は 120 時間とした。検出力は重症度にかかわらない頭痛時間数の減少が 3 群間で差がな

項目	内容
	いという主要な解析仮説に基づいた。算出には一元配置 ANOVA を用いた。これらの前提条件をもとにし，主要評価項目でのフレマネズマブとプラセボの差が少なくとも 35 時間のときに標準偏差が 80 時間以下，差が少なくとも 30 時間のときに標準偏差 60 時間以下，差が少なくとも 25 時間のときに標準偏差が 40 時間以下であれば，検出力は 80%となる。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 片頭痛予防以外の適応症に対する併用療法の使用は，それらの併用療法が片頭痛に有効な場合を除き，治験期間を通して許容した。 片頭痛治療を目的として，2 剤までの片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-06，9.4.7.1 参照）又は治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を使用することを許容した。 片頭痛予防に有効な併用薬の使用は，用法及び用量が 28 日間のスクリーニング期間前 2 ヵ月以上の期間一定の場合，主要な適応症（高血圧，うつ病及び発作など）にかかわらず 2 剤まで許容した。 以下の項目は片頭痛予防のための併用療法とはみなさなかった。 • マルチビタミン • 使用理由にかかわらない 1 g/日以下のアセトアミノフェン • 使用理由にかかわらない 325 mg/日までのアスピリン
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • 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 • 副次的評価項目： • 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 • 探索的評価項目： • 12 週目の 28 日間の中等度以上の頭痛時間数のベースラインからの変化量 • 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 • 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 • 12 週目の 28 日間の急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量 • 治験開始前 3 ヵ月間と治験薬投与開始後 3 ヵ月間の MIDAS，12 項目の異痛症状チェックリスト及び健康度質問表の評価の比較

項目	内容
	によるベースラインからの片頭痛による支障度の変化量 • 皮膚アロディニアの有無別の頭痛時間数及び頭痛日数 **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図検査，身体及び神経学的所見，併用療法及び併用薬，血清中 ADA 評価
解析方法	有効性の主要評価項目である 3 ヵ月目の重症度にかかわらない頭痛時間数は，1，2 及び 3 ヵ月目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を従属変数, ベースラインの片頭痛予防薬使用の有無，性別，来院時期（1，2 及び 3 ヵ月目），投与群，投与群と来院時期の交互作用を固定効果, ベースラインの重症度にかかわらない頭痛時間数及び罹病年数を共変量，被験者を変量効果として，MMRM を用いて解析した。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。各フレマネズマブ群とプラセボ群との間の主要な群間比較は 3 ヵ月目（12 週目）でこのモデルを用いて実施した。各フレマネズマブ群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の 95%信頼区間を算出した。さらに，補足的な解析として, ANCOVA を用いてベースラインから Visit 5（Day 85）までの平均変化量を各フレマネズマブ群とプラセボ群の間で比較した。この ANCOVA モデルではベースラインの片頭痛予防薬使用の有無，投与群及び性別を固定効果とし, 罹病年数及びベースラインの重症度にかかわらない頭痛時間数を共変量とし, 各フレマネズマブ群とプラセボ群間の最小二乗平均値の差及びその 95%信頼区間を算出した。 副次的評価項目及び探索的評価項目の解析も各月の結果について有効性の主要評価項目の解析と同様に MMRM 及び ANCOVA で実施した。各評価項目のベースラインと治験終了時である Visit 5 又は中止時の比較には ANCOVA を用いた。 すべての統計学的検定の有意水準は両側 0.05 とした。有効性の主要評価項目の解析の多重性（MMRM を用いた 3 ヵ月目の群間比較）は Hochberg approach を用いて調整した。有効性の主要評価項目でプラセボ群に対する両フレマネズマブ群の p 値が 0.05 水準であった場合，両フレマネズマブ群はプラセボ群に対し統計学的に有意とした。一方のフレマネズマブ群の p 値が 0.05 を超えていて他方のフレマネズマブ群が 0.025 以下の場合，p 値が小さい方の投与群を統計学的に有意とした。有効性の副次的評価項目の有意性も, 主要評価項目の解析で両フレマネズマブ群がプラセボ群より有意であった場合に限り，同様に判断した。
治験依頼者	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd.

項目	内容
治験実施医療機関	米国 56 施設
治験期間	2014 年 1 月 10 日～2015 年 1 月 12 日

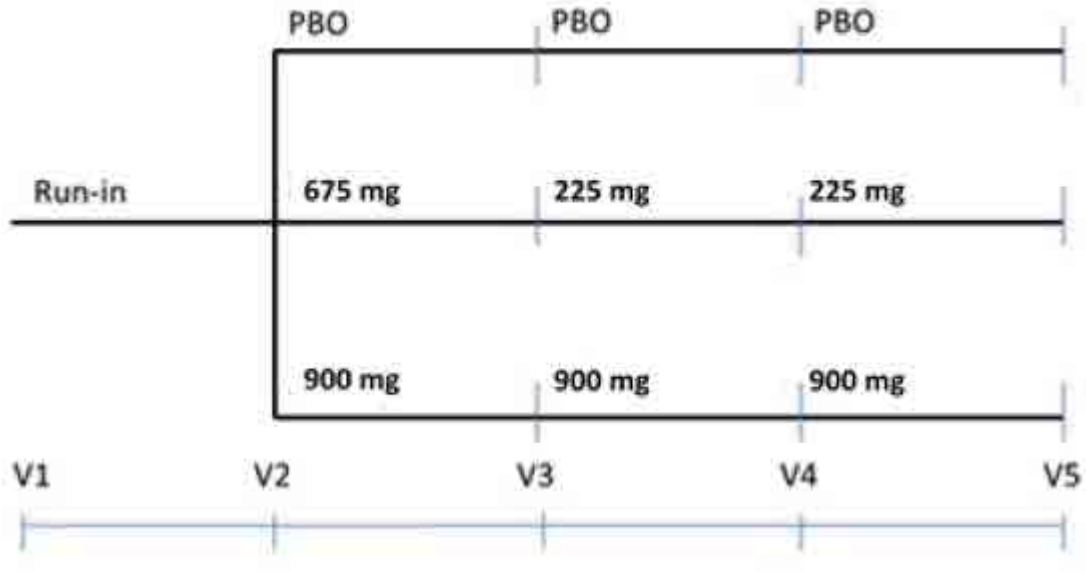


図 2.7.6.3.6-1　　治験デザイン

PBO = placebo; V = visit.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Figure 1＞

2.7.6.3.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.6-1 に示した。

表 2.7.6.3.6-1　　治験スケジュール

	Pretreatment	Double-blind treatment			Follow-up/Early Termination
	Visit 1 Day -28 (±3 days)	Visit 2 Day 1 (±3 days)	Visit 3 Day 29 (±3 days)	Visit 4 Day 57 (±3 days)	Visit 5[a] Day 85 (±3 days)
Procedures and assessments	Screening	Baseline	Month 1/Week 4	Month 2/Week 8	Month 3/Week 12
Informed consent	X				
Inclusion and exclusion criteria	X				
Medical and psychiatric history	X				
Prior medication history	X				
Physical examination, including weight and height[b]	X	X	X	X	X
Vital signs measurement[c]	X	X	X	X	X
12-Lead ECG[d]	X				X
Clinical laboratory tests[e]	X	X	X	X	X
Serum/urine β-HCG[f]	X	X			X
Electronic headache diary	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X
Randomization		X			
Administration of study drug		X	X	X	
Migraine Disability Assessment questionnaire		X			X
Well-being headache questionnaire		X			X
12-Item Allodynia Symptom Checklist		X			X
Blood draw for pharmacokinetics assessment[g]		X	X	X	X
Blood draw for anti-drug antibody assessment[g]		X	X	X	X
Blood draw for pharmacodynamics assessment[g]		X			X

ECG = electrocardiogram; β-HCG = beta human chorionic gonadotropin.

[a] Visit 5 assessments were also performed at early termination.

[b] Complete physical and brief neurologic examinations were performed at visits 1 and 5. At visits 2, 3, and 4 only weight was measured.

[c] Vital signs measured were blood pressure, heart rate, and body temperature.

[d] Twelve-lead ECGs will be performed before all other assessments (eg, blood draws, vital signs measurements, and administration of questionnaires).

[e] Serum chemistries, hematology, and urinalysis. In addition, coagulation tests were performed at visits 1 (screening) and 5 (follow-up) or at early termination.

[f] Only for women of childbearing potential. Serum β-HCG was measured at visit 1 (screening); urine β-HCG was measured at visits 2 and 5.

[g] Blood draws were performed before study drug administration.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 1＞

2.7.6.3.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.6-2 に示した。

950 例の片頭痛患者がスクリーニングされ，そのうち 264 例が治験に組入れられ無作為化割付された。264 例のうち 263 例が治験薬を 1 回以上投与され，1 例は治験薬投与前に同意撤回した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 16.2.1 参照）。無作為化割付された被験者のうち，225 例（85%）が治験を完了した。中止例の割合は投与群間で類似していた。全体で最も多かった中止理由は同意撤回（12 例）であり，次いで多かったのは有害事象（8 例）であった。675/225 mg 群，900 mg 群及びプラセボ群の投与群別では，同意撤回がそれぞれ 4，5 及び 3 例，有害事象がそれぞれ 4，3 及び 1 例であった。

表 2.7.6.3.6-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

	Fremanezumab		Placebo	Total
	675/225 mg (N=88)	900 mg (N=87)	(N=89)	(N=264)
Patient disposition	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]	n (%)[a]
Screened	—	—	—	950
Enrolled in HFEM	—	—	—	243
Screen failure	—	—	—	443
Diary compliance	—	—	—	137
Headache criteria	—	—	—	98
Inclusion/exclusion criteria	—	—	—	111
Lost to follow-up	—	—	—	16
Sponsor enrollment closed	—	—	—	45
Patient withdrawal	—	—	—	33
Other/unknown	—	—	—	3
Randomized	88 (100)	87 (100)	89 (100)	264 (100)
Intent-to-treat population	87 (99)	85 (98)	89 (100)	261 (99)
Per protocol population	68 (77)	75 (86)	76 (85)	219 (83)
Safety population	88 (100)	86 (99)	89 (100)	263 (>99)
Completed study	72 (82)	76 (87)	77 (87)	225 (85)
Discontinued from study	16 (18)	11 (13)	12 (13)	39 (15)
Adverse event	4 (5)	3 (3)	1 (1)	8 (3)
Lack of efficacy	2 (2)	2 (2)	2 (2)	6 (2)
Protocol deviation	3 (3)	1 (1)	2 (2)	6 (2)
Withdrew consent	4 (5)	5 (6)	3 (3)	12 (5)
Lost to follow-up	3 (3)	0	1 (1)	4 (2)
Other	0	0	3 (3)	3 (1)

HFEM = high-frequency episodic migraine; N = total population; n = number of patients.

[a] The denominator for calculating percentages is the set of randomized patients.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 3 より作成＞

(2)　解析したデータセット

無作為化割付された 264 例のうち，263 例を安全性解析対象集団，261 例を ITT 解析対象集団とした（表 2.7.6.3.6-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.6-3 に，罹病期間及び片頭痛予防薬の使用状況を表 2.7.6.3.6-4 に示した。

フレマネズマブ 675/225 mg 群，900 mg 群及びプラセボ群の平均年齢はそれぞれ 40.0，41.5 及び 40.7 歳，性別での女性の割合はそれぞれ 86%，86%及び 85%，人種での白人の割合はそれぞれ 80%，84%及び 85%，平均体重はそれぞれ 74.2，73.2 及び 71.6 kg であり，3 つの投与群間で類似していた。

フレマネズマブ 675/225 mg 群，900 mg 群及びプラセボ群の片頭痛の平均罹病年数はそれぞれ 15.8，18.8 及び 20.4 年，片頭痛予防薬を使用していない被験者の割合はそれぞれ 60%，62%及び 57%であり，3 つの投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.6-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化割付された集団）

	Fremanezumab		Placebo	Total
Demographic variables	675/225 mg (N=88)	900 mg (N=87)	(N=89)	(N=264)
Age, years				
n	88	87	89	264
Mean (SD)	40.0 (11.56)	41.5 (12.89)	40.7 (11.46)	40.8 (11.95)
Median	41.0	42.0	43.0	41.5
Minimum, maximum	18.0, 63.0	18.0, 65.0	20.0, 63.0	18.0, 65.0
Gender, n (%)				
Male	12 (14)	12 (14)	13 (15)	37 (14)
Female	76 (86)	75 (86)	76 (85)	227 (86)
Race, n (%)				
White	70 (80)	73 (84)	76 (85)	219 (83)
Black / African American	12 (14)	9 (10)	9 (10)	30 (11)
Asian	0	0	1 (1)	1 (<1)
Other	6 (7)	5 (6)	3 (3)	14 (5)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	14 (16)	10 (11)	11 (12)	35 (13)
Not Hispanic or Latino	74 (84)	77 (89)	78 (88)	229 (87)
Height, cm				
Mean (SD)	165.4 (8.30)	165.7 (7.66)	166.4 (8.10)	165.8 (8.01)
Median	165.0	166.0	165.0	165.0
Minimum, maximum	145.8, 187.0	152.0, 185.0	153.4, 188.0	145.8, 188.0
Weight, kg				
Mean (SD)	74.2 (17.05)	73.2 (15.71)	71.6 (13.16)	73.0 (15.36)
Median	69.2	71.5	72.6	71.6
Minimum, maximum	49.9, 121.8	49.9, 118.8	45.8, 106.6	45.8, 121.8
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)	27.0 (5.19)	26.6 (5.38)	25.9 (4.51)	26.5 (5.03)
Median	25.7	26.3	25.3	25.6
Minimum, maximum	18.5, 37.2	18.1, 37.6	17.6, 37.4	17.6, 37.6

BMI = body mass index; N = total population; n = number of patients; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 4 より作成＞

表 2.7.6.3.6-4　罹病期間及び片頭痛予防薬の使用状況（無作為化割付された集団）

	Fremanezumab		Placebo	Total
Baseline characteristic	675/225 mg (N=88)	900 mg (N=87)	(N=89)	(N=264)
Years of migraine				
Mean (SD)	15.8 (11.22)	18.8 (12.20)	20.4 (13.14)	18.3 (12.32)
Median	14.5	18.0	18.0	16.0
Minimum, maximum	1.0, 45.0	0, 48.0	1.0, 58.0	0, 58.0
Preventive medication use, n (%)				
Yes	35 (40)	33 (38)	38 (43)	106 (40)
No	53 (60)	54 (62)	51 (57)	158 (60)

N = total population; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 5 より作成＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

1，2 及び 3 ヵ月目（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に対する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.3.6-5 に，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推移を図 2.7.6.3.6-2 に示した。

主要評価項目の MMRM 解析の結果から，3 ヵ月目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 群，900 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−59.84，−67.51 及び−37.10 時間であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−22.74 及び−30.41 時間であり，いずれのフレマネズマブ群でもプラセボ群に対し，統計学的に有意な差が認められた（フレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群でそれぞれ p = 0.0386 及び 0.0057）。

なお，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 1 及び 2 ヵ月目の MMRM 解析の結果でも，プラセボ群と比較してフレマネズマブ群で重症度にかかわらない頭痛時間数の減少が認められ［フレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群でそれぞれ p = 0.0035 及び p < 0.0001（1 ヵ月目），p = 0.0182 及び 0.0018（2 ヵ月目）］，フレマネズマブが治験期間を通して重症度にかかわらない頭痛時間数を減少させることが示された。

表 2.7.6.3.6-5　1，2 及び 3 ヵ月目（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－MMRM 解析（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
Monthly cumulative headache hours	675/225 mg (N=87)	900 mg (N=85)	(N=89)
Month 1			
LS mean (SE)	-44.09 (7.259)	-56.85 (7.273)	-18.09 (7.108)
95% Confidence interval	-58.38, -29.79	-71.17, -42.53	-32.09, -4.09
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-26.00 (8.806)	-38.76 (8.776)	—
95% Confidence interval	-43.34, -8.65	-56.04, -21.48	—
p-value	0.0035	<0.0001	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-12.76 (8.840)	—
95% Confidence interval	—	-30.17, 4.65	—
p-value	—	0.1501	—
Month 2			
LS mean (SE)	-58.33 (8.121)	-66.21 (8.122)	-34.11 (7.965)
95% Confidence interval	-74.32, -42.34	-82.20, -50.21	-49.80, -18.43
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-24.22 (10.189)	-32.09 (10.153)	—
95% Confidence interval	-44.28, -4.15	-52.09, -12.10	—
p-value	0.0182	0.0018	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-7.88 (10.224)	—
95% Confidence interval	—	-28.01, 12.26	—
p-value	—	0.4417	—
Month 3			
LS mean (SE)	-59.84 (8.618)	-67.51 (8.609)	-37.10 (8.421)
95% Confidence interval	-76.81, -42.87	-84.46, -50.56	-53.68, -20.51
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-22.74 (10.937)	-30.41 (10.900)	—
95% Confidence interval	-44.28, -1.21	-51.88, -8.95	—
p-value	0.0386	0.0057	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-7.67 (11.006)	—
95% Confidence interval	—	-29.34, 14.01	—
p-value	—	0.4865	—

ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = total population; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 6 より作成＞

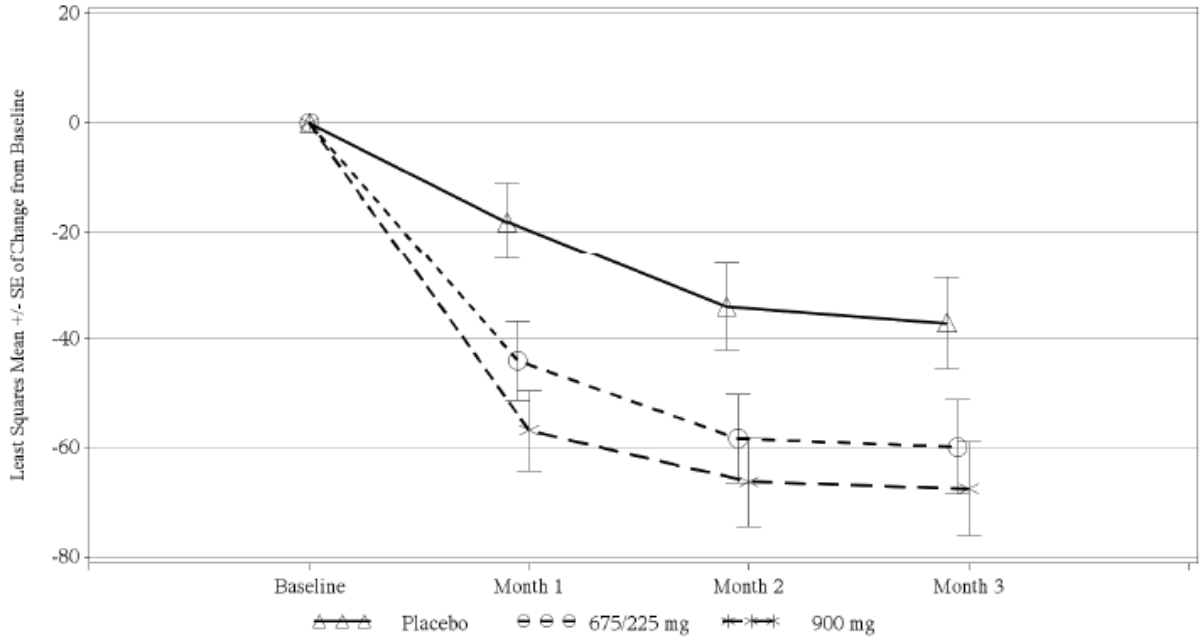


図 2.7.6.3.6-2　　重症度にかかわらない頭痛時間数のベースラインからの変化量の推移（ITT 解析対象集団）

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Figure 2 より作成＞

(b)　副次的評価項目

1，2 及び 3 ヵ月目（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に対する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.3.6-6 に，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を図 2.7.6.3.6-3 に示した。

副次的評価項目である 3 ヵ月目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，900 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−6.04，−6.16 及び−4.20 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−1.84 及び−1.96 日であり，いずれのフレマネズマブ群でもプラセボ群に対し，中等度以上の頭痛日数の減少が認められた（フレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群で $p < 0.05$）。

なお，1 及び 2 ヵ月目の中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量に対する解析で，フレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群はプラセボ群と比較した結果，1 ヵ月目ではいずれのフレマネズマブ群もプラセボ群より減少したが（$p < 0.05$），2 ヵ月目では差が明らかでなかった（$p > 0.05$）。

表 2.7.6.3.6-6　1，2 及び 3 ヵ月目（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－MMRM 解析（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
Headache days with headache of at least moderate severity	675/225 mg (N=87)	900 mg (N=85)	(N=89)
Month 1			
LS mean (SE)	-4.87 (0.618)	-5.68 (0.620)	-2.87 (0.605)
95% Confidence interval	-6.09, -3.66	-6.90, -4.46	-4.06, -1.68
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.00 (0.758)	-2.81 (0.757)	—
95% Confidence interval	-3.50, -0.51	-4.30, -1.32	—
p-value	0.0088	0.0003	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-0.81 (0.763)	—
95% Confidence interval	—	-2.31, 0.69	—
p-value	—	0.2895	—
Month 2			
LS mean (SE)	-5.84 (0.641)	-5.93 (0.641)	-4.46 (0.628)
95% Confidence interval	-7.10, -4.57	-7.19, -4.66	-5.69, -3.22
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.38 (0.797)	-1.47 (0.794)	—
95% Confidence interval	-2.95, 0.19	-3.03, 0.09	—
p-value	0.0844	0.0653	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-0.09 (0.800)	—
95% Confidence interval	—	-1.66, 1.49	—
p-value	—	0.9108	—
Month 3			
LS mean (SE)	-6.04 (0.687)	-6.16 (0.686)	-4.20 (0.670)
95% Confidence interval	-7.39, -4.69	-7.51, -4.81	-5.52, -2.88
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-1.84 (0.866)	-1.96 (0.863)	—
95% Confidence interval	-3.54, -0.14	-3.66, -0.26	—
p-value	0.0345	0.0237	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-0.12 (0.872)	—
95% Confidence interval	—	-1.84, 1.59	—
p-value	—	0.8875	—

ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = total population; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 11 より作成＞

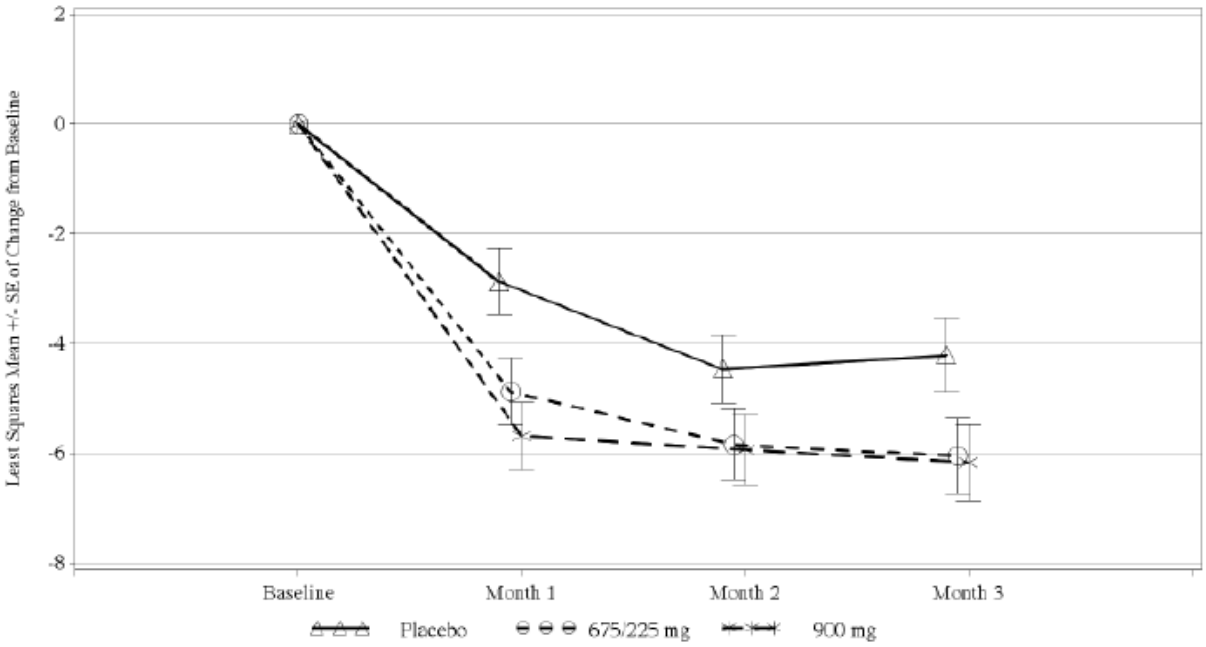


図 2.7.6.3.6-3　　中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量の推移（ITT 解析対象集団）

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Figure 3 より作成＞

(c)　探索的評価項目

探索的評価項目の解析結果より，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及び片頭痛日数のいずれの項目も，フレマネズマブ群（675/225 mg 群又は 900 mg 群）でプラセボ群に比べ投与初期から減少した（資料番号 5.3.5.1-06, Table 14, Table 15 及び Table 16 参照）。

治験期間を通してフレマネズマブ群はプラセボ群に比較して急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた（資料番号 5.3.5.1-06，Table 17 参照）。

MIDAS で評価された片頭痛による支障度はフレマネズマブ群とプラセボ群で差が認められなかった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 19 参照）。

なお，皮膚アロディニアの有無別の頭痛時間数及び頭痛日数は解析計画したが，評価しなかった。

(5)　薬物動態

血漿中フレマネズマブ濃度を表 2.7.6.3.6-7 に示した。

フレマネズマブ 675/225 mg 群では，loading dose としての 675 mg 初回投与後 1 ヵ月（Month 1）のフレマネズマブの平均血漿中トラフ濃度は, Month 2 及び Month 3 に認められた 225 mg 投与後のフレマネズマブの平均血漿中トラフ濃度よりもわずかに高かった。一方，フレマネズマブ 900 mg 群は 3 ヵ月間の投与後，フレマネズマブの血漿中トラフ濃度は時間とともに増加し，定常状態に達していないことが示された。Month 3 の各用量でのトラフ濃度の比較から，用量の増加とともに曝露量は増加することが示された。

表 2.7.6.3.6-7　　血漿中フレマネズマブ濃度（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab	
Fremanezumab plasma concentration in ng/mL	675/225 mg (N=87)	900 mg (N=85)
Month 1		
n	81	82
Geometric mean (%CV)	47084.85 (31.3417)	64799.67 (31.0214)
Minimum, maximum	0, 83363.4	32415.9, 127336.6
Month 2		
n	73	75
Geometric mean (%CV)	41006.76 (35.3357)	99270.21 (34.1885)
Minimum, maximum	10441.4, 84060.3	26655.0, 241652.8
Month 3		
n	76	81
Geometric mean (%CV)	36985.48 (40.499)	106818.72 (37.2436)
Minimum, maximum	9941.6, 73286.7	34413.7, 264683.3

CV = coefficient of variation; N = total population; n = number of patients.
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 20 より作成＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

フレマネズマブ 675/225 mg 群の 73 例（84%），900 mg 群の 75 例（88%）及びプラセボ群の 81 例（91%）が月 1 回，計 3 回の皮下投与を完了した。治験薬への曝露状況は投与群間で類似していた。

(b)　有害事象

有害事象のうち，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 2.7.6.3.6-8 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.6-13 に示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg 群で 47 例（53%），900 mg 群で 41 例（48%），プラセボ群で 36 例（40%）であった。

フレマネズマブ群で最も多く認められた有害事象は注射部位疼痛［フレマネズマブ 675/225 mg 群 6 例（7%），900 mg 群 8 例（9%），プラセボ群 3 例（3%）］及び，注射部位そう痒感［フレマネズマブ 675/225 mg 群 4 例（5%），900 mg 群 2 例（2%），プラセボ群 0 例］であった。

高度な有害事象が 675/225 mg 群の 4 例（5%）及び 900 mg 群の 3 例（3%）で認められたが，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-06，Summary 14.3.1.4 参照）。

表 2.7.6.3.6-8　　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
Number of patients with at least 1 AE	47 (53)	41 (48)	36 (40)
眼障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)
霧視	2 (2)	0	0
胃腸障害	5 (6)	6 (7)	4 (4)
便秘	0	2 (2)	0
食中毒	0	0	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (15)	14 (16)	7 (8)
注射部位内出血	1 (1)	1 (1)	2 (2)
注射部位紅斑	1 (1)	3 (3)	0
注射部位浮腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	6 (7)	8 (9)	3 (3)
注射部位そう痒感	4 (5)	2 (2)	0
注射部位反応	1 (1)	2 (2)	0
感染症および寄生虫症	15 (17)	10 (12)	10 (11)
胃腸炎	2 (2)	0	1 (1)
鼻咽頭炎	1 (1)	1 (1)	4 (4)
副鼻腔炎	4 (5)	0	1 (1)
歯膿瘍	1 (1)	2 (2)	2 (2)
尿路感染	4 (5)	2 (2)	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (5)	4 (5)	3 (3)
靭帯捻挫	0	2 (2)	1 (1)
臨床検査	6 (7)	5 (6)	2 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2)	2 (2)	0
肝機能検査異常	1 (1)	2 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (6)	9 (10)	6 (7)
背部痛	1 (1)	3 (3)	1 (1)
筋肉痛	0	1 (1)	2 (2)
頚部痛	0	2 (2)	0
神経系障害	9 (10)	6 (7)	2 (2)
頭痛	1 (1)	4 (5)	0
片頭痛	2 (2)	0	0
錯感覚	4 (5)	0	0
精神障害	6 (7)	4 (5)	2 (2)
うつ病	0	2 (2)	0
不眠症	2 (2)	1 (1)	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Patients may have reported more than 1 AE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 21 より作成＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用のうち，いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.6-9 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.6-14 に示した。

副作用（治験薬との関連性が possibly，probably 又は definitely）の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg 群で 25 例（28%），900 mg 群で 28 例（33%），プラセボ群で 15 例（17%）であった。

最も多く認められた有害事象のうち，注射部位疼痛及び注射部位そう痒感はすべて副作用と判断された。他の主な副作用として，注射部位内出血，注射部位紅斑及び錯感覚が全体で 4 例ずつに認められた。

表 2.7.6.3.6-9　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
Number of patients with at least 1 TRAE	25 (28)	28 (33)	15 (17)
胃腸障害	1 (1)	4 (5)	1 (1)
便秘	0	2 (2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (13)	14 (16)	7 (8)
注射部位内出血	1 (1)	1 (1)	2 (2)
注射部位紅斑	1 (1)	3 (3)	0
注射部位浮腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	6 (7)	8 (9)	3 (3)
注射部位そう痒感	4 (5)	2 (2)	0
注射部位反応	1 (1)	2 (2)	0
臨床検査	3 (3)	3 (3)	2 (2)
肝機能検査異常	1 (1)	2 (2)	0
神経系障害	6 (7)	2 (2)	1 (1)
錯感覚	4 (5)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients;
TRAE = treatment-related adverse events.
Patients may have reported more than 1 TRAE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 22 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.6-10 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 群で 1 例（1%），900 mg 群で 2 例（2%），プラセボ群で 1 例（1%）であった。フレマネズマブ 675/225 mg 群の 1 例に肺炎， 900 mg 群の 1 例に過敏性腸症候群，900 mg 群のもう 1 例にうつ病と自殺企図，プラセボ群の 1 例に腎結石症が認められた。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.2-6 参照とした。

表 2.7.6.3.6-10　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
Number of patients with at least 1 SAE	1 (1)	2 (2)	1 (1)
胃腸障害	0	1 (1)	0
過敏性腸症候群	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	1 (1)	0	0
肺炎	1 (1)	0	0
精神障害	0	1 (1)	0
うつ病	0	1 (1)	0
自殺企図	0	1 (1)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1)
腎結石症	0	0	1 (1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients;
SAE = serious adverse event.
Patients may have reported more than 1 SAE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 23 より作成＞

(e)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.6-11 に示した。

8 例が有害事象のため治験を中止した。そのうちの 6 例に発現した有害事象は治験薬との関連性が否定できないと判断された。6 例に発現した中止に至った有害事象は，フレマネズマブ 675/225 mg 群の 3 例（3%）で注射部位疼痛，好中球数減少，全身性そう痒症，900 mg 群の 2 例（2%）で胃炎，薬物過敏症，プラセボ群の 1 例（1%）で副鼻腔炎であった（資料番号 5.3.5.1-06，Table 24 参照）。残りの 2 例［フレマネズマブ 675/225 mg 群及び 900 mg 群の各 1 例（1%）］に発現した中止に至った有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.6.3.6-11　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
Patients with at least 1 AE leading to discontinuation	4 (5)	3 (3)	1 (1)
胃腸障害	0	1 (1)	0
胃炎	0	1 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1)	0	0
注射部位疼痛	1 (1)	0	0
免疫系障害	0	1 (1)	0
薬物過敏症	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	1 (1)	0	1 (1)
肺炎	1 (1)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1)
臨床検査	1 (1)	0	0
好中球数減少	1 (1)	0	0
精神障害	0	1 (1)	0
自殺企図	0	1 (1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1)	0	0
全身性そう痒症	1 (1)	0	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Summary 14.3.1.6 より作成＞

(f)　注射部位関連有害事象

注射部位関連有害事象を表 2.7.6.3.6-12 に示した。

注射部位関連有害事象の発現割合はフレマネズマブ 675/225 mg 群で 9 例（10%），900 mg 群で 12 例（14%），プラセボ群で 6 例（7%）であった。最も多く認められた注射部位関連有害事象は，注射部位疼痛で，全体で 17 例に発現した。次に多かった事象は注射部位そう痒感であり，全体で 6 例に発現した。フレマネズマブ 675/225 mg 群の 1 例が注射部位疼痛のため治験を中止した（資料番号 5.3.5.1-06，Listing 16.2.7.2 参照）。

表 2.7.6.3.6-12　注射部位関連有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
Number of patients with at least 1 injection site-related AE	9 (10)	12 (14)	6 (7)
注射部位内出血	1 (1)	1 (1)	2 (2)
注射部位皮膚炎	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	1 (1)	3 (3)	0
注射部位血腫	0	0	1 (1)
注射部位浮腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	6 (7)	8 (9)	3 (3)
注射部位そう痒感	4 (5)	2 (2)	0
注射部位発疹	1 (1)	0	0
注射部位反応	1 (1)	2 (2)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Patients may have reported more than 1 injection-related AE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Table 25 より作成＞

(g)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量について臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値がベースラインの基準範囲内から投与後に基準範囲外へ変動した割合は，フレマネズマブ 675/225 mg 群，900 mg 群及びプラセボ群間で類似していた。

(h)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

(i)　心電図検査

臨床的に重要な心電図所見はいずれの時点でも認められなかった。

(j)　免疫原性

172 例が ADA 検査を受け，2 例が ADA 陽性であった。1 例（被験者番号：1310009）はフレマネズマブ投与前のみ陽性であった。別の 1 例（被験者番号:1010009）は投与前及び投与後ともに陽性であったが，投与前と比べて，投与後で力価が上昇することはなかった。したがって，本測定で検出された陽性反応は投与に関連したものではないと考えられた。

(7)　結論

- 本治験の結果から，慢性片頭痛患者へのフレマネズマブ皮下投与は，675 mg の loading dose とその後の月 1 回 225 mg 投与，及び月 1 回 900 mg 投与のいずれでも 3 ヵ月間にわたって忍容性は良好であることが示された。

- フレマネズマブの投与は治験期間を通してプラセボと比較し，頭痛時間数及び頭痛日数を減少させ，急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた。
- 安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.3.6.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.6-13　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
Patients with at least 1 AE	47 (53)	41 (48)	36 (40)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1)	1 (1)
貧血	0	1 (1)	1 (1)
心臓障害	2 (2)	0	1 (1)
動悸	1 (1)	0	0
頻脈	1 (1)	0	1 (1)
耳および迷路障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)
耳痛	1 (1)	0	0
回転性めまい	0	1 (1)	1 (1)
眼障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)
眼瞼痙攣	1 (1)	0	0
白内障	0	0	1 (1)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1)	0
眼痛	0	0	1 (1)
眼の知覚低下	1 (1)	0	0
羞明	0	0	1 (1)
光視症	0	0	1 (1)
強膜変色	1 (1)	0	0
霧視	2 (2)	0	0
視力低下	1 (1)	0	0
胃腸障害	5 (6)	6 (7)	4 (4)
腹痛	1 (1)	0	0
便秘	0	2 (2)	0
消化不良	1 (1)	0	0
食中毒	0	0	2 (2)
胃炎	1 (1)	1 (1)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1)	0
歯肉出血	1 (1)	0	0
歯肉痛	1 (1)	0	0
過敏性腸症候群	0	1 (1)	0
悪心	1 (1)	1 (1)	1 (1)
歯痛	0	1 (1)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (15)	14 (16)	7 (8)
胸痛	0	1 (1)	0
疲労	0	1 (1)	0
びくびく感	1 (1)	0	0
潮紅	1 (1)	0	0
歩行障害	1 (1)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (1)	0	0
注射部位内出血	1 (1)	1 (1)	2 (2)

表 2.7.6.3.6-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	Fremanezumab 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
注射部位皮膚炎	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	1 (1)	3 (3)	0
注射部位血腫	0	0	1 (1)
注射部位浮腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	6 (7)	8 (9)	3 (3)
注射部位そう痒感	4 (5)	2 (2)	0
注射部位発疹	1 (1)	0	0
注射部位反応	1 (1)	2 (2)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	0
発熱	0	1 (1)	1 (1)
口渇	1 (1)	0	0
免疫系障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)
薬物過敏症	0	1 (1)	0
季節性アレルギー	1 (1)	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	15 (17)	10 (12)	10 (11)
気管支炎	1 (1)	0	0
眼感染	0	1 (1)	0
真菌感染	1 (1)	1 (1)	0
胃腸炎	2 (2)	0	1 (1)
Ｃ型肝炎	1 (1)	0	0
感染	0	1 (1)	0
インフルエンザ	0	1 (1)	0
鼻咽頭炎	1 (1)	1 (1)	4 (4)
口腔カンジダ症	0	0	1 (1)
口腔ヘルペス	0	1 (1)	0
爪囲炎	1 (1)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (1)
肺炎	1 (1)	0	0
副鼻腔炎	4 (5)	0	1 (1)
歯膿瘍	1 (1)	2 (2)	2 (2)
上気道感染	1 (1)	0	1 (1)
尿路感染	4 (5)	2 (2)	1 (1)
腟感染	1 (1)	0	0
ウイルス感染	0	1 (1)	0
外陰腟真菌感染	1 (1)	0	0
ブドウ球菌性創感染	0	1 (1)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (5)	4 (5)	3 (3)
節足動物咬傷	1 (1)	0	0
節足動物刺傷	0	1 (1)	0
挫傷	0	0	1 (1)

表 2.7.6.3.6-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
接触性皮膚炎	1 (1)	0	0
頭部損傷	1 (1)	1 (1)	0
関節損傷	0	0	1 (1)
靭帯捻挫	0	2 (2)	1 (1)
四肢損傷	1 (1)	0	0
処置による悪心	1 (1)	0	0
臨床検査	6 (7)	5 (6)	2 (2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1)
細菌検査	1 (1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2)	2 (2)	0
肝機能検査異常	1 (1)	2 (2)	0
好中球数減少	1 (1)	0	0
好中球数増加	1 (1)	0	0
赤血球数増加	1 (1)	0	0
体重増加	0	1 (1)	1 (1)
白血球数増加	1 (1)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (1)
食欲減退	0	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (6)	9 (10)	6 (7)
関節痛	0	1 (1)	1 (1)
背部痛	1 (1)	3 (3)	1 (1)
椎間板突出	0	0	1 (1)
四肢不快感	0	1 (1)	0
中足骨痛	1 (1)	0	0
筋痙縮	1 (1)	0	0
筋骨格痛	0	1 (1)	0
筋骨格硬直	0	1 (1)	0
筋肉痛	0	1 (1)	2 (2)
頚部痛	0	2 (2)	0
骨減少症	1 (1)	0	0
四肢痛	1 (1)	1 (1)	1 (1)
顎痛	0	0	1 (1)
関節周囲炎	1 (1)	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	1 (1)	0
基底細胞癌	0	1 (1)	0
神経系障害	9 (10)	6 (7)	2 (2)
異痛症	0	1 (1)	0
健忘	1 (1)	0	0
浮動性めまい	1 (1)	1 (1)	0
頭痛	1 (1)	4 (5)	0

表 2.7.6.3.6-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
嗜眠	0	0	1 (1)
片頭痛	2 (2)	0	0
錯感覚	4 (5)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1)
傾眠	1 (1)	0	0
失神	1 (1)	0	0
精神障害	6 (7)	4 (5)	2 (2)
感情障害	1 (1)	0	0
不安	0	0	1 (1)
注意欠陥多動性障害	0	0	1 (1)
嫌悪	1 (1)	0	0
錯乱状態	1 (1)	0	0
うつ病	0	2 (2)	0
不眠症	2 (2)	1 (1)	0
易刺激性	1 (1)	0	0
睡眠障害	0	1 (1)	0
ストレス	0	0	1 (1)
自殺企図	0	1 (1)	0
腎および尿路障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)
腎結石症	1 (1)	1 (1)	1 (1)
生殖系および乳房障害	1 (1)	1 (1)	2 (2)
乳房圧痛	0	1 (1)	0
月経遅延	0	0	1 (1)
不規則月経	1 (1)	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2)	2 (2)	3 (3)
呼吸困難	0	0	1 (1)
鼻出血	1 (1)	0	0
鼻閉	0	1 (1)	1 (1)
口腔咽頭痛	1 (1)	0	1 (1)
副鼻腔障害	0	1 (1)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (5)	3 (3)	2 (2)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1)	0
湿疹	0	1 (1)	0
そう痒症	1 (1)	1 (1)	0
全身性そう痒症	1 (1)	0	0
発疹	1 (1)	0	1 (1)
全身性皮疹	0	0	1 (1)
皮膚感作	1 (1)	0	0
外科および内科処置	1 (1)	1 (1)	1 (1)
バニオン手術	0	1 (1)	0
色素性母斑切除	0	0	1 (1)
爪手術	1 (1)	0	0

表 2.7.6.3.6-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	675/225 mg (N=88) n (%)	900 mg (N=86) n (%)	 (N=89) n (%)
血管障害	0	1 (1)	0
高血圧	0	1 (1)	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-06：Summary 14.3.1.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.6-14 副作用（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	Fremanezumab 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE	25 (28)	28 (33)	15 (17)
心臓障害	1 (1)	0	0
動悸	1 (1)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1)	0
回転性めまい	0	1 (1)	0
眼障害	2 (2)	0	2 (2)
眼痛	0	0	1 (1)
眼の知覚低下	1 (1)	0	0
羞明	0	0	1 (1)
光視症	0	0	1 (1)
強膜変色	1 (1)	0	0
霧視	1 (1)	0	0
視力低下	1 (1)	0	0
胃腸障害	1 (1)	4 (5)	1 (1)
便秘	0	2 (2)	0
消化不良	1 (1)	0	0
胃炎	0	1 (1)	0
悪心	0	1 (1)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (13)	14 (16)	7 (8)
胸痛	0	1 (1)	0
疲労	0	1 (1)	0
びくびく感	1 (1)	0	0
潮紅	1 (1)	0	0
注射部位内出血	1 (1)	1 (1)	2 (2)
注射部位皮膚炎	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	1 (1)	3 (3)	0
注射部位血腫	0	0	1 (1)
注射部位浮腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	6 (7)	8 (9)	3 (3)
注射部位そう痒感	4 (5)	2 (2)	0
注射部位発疹	1 (1)	0	0
注射部位反応	1 (1)	2 (2)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	0
発熱	0	1 (1)	1 (1)
口渇	1 (1)	0	0
免疫系障害	0	1 (1)	0
薬物過敏症	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	1 (1)	2 (2)	1 (1)
眼感染	0	1 (1)	0
胃腸炎	1 (1)	0	0
インフルエンザ	0	1 (1)	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	1 (1)
副鼻腔炎	0	0	1 (1)

表 2.7.6.3.6-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 675/225 mg (N=88) n (%)	 900 mg (N=86) n (%)	Placebo (N=89) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	0	1 (1)
挫傷	0	0	1 (1)
処置による悪心	1 (1)	0	0
臨床検査	3 (3)	3 (3)	2 (2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)	1 (1)	0
肝機能検査異常	1 (1)	2 (2)	0
好中球数減少	1 (1)	0	0
体重増加	0	0	1 (1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (1)
食欲減退	0	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	4 (5)	2 (2)
関節痛	0	0	1 (1)
背部痛	0	0	1 (1)
四肢不快感	0	1 (1)	0
筋骨格硬直	0	1 (1)	0
筋肉痛	0	1 (1)	1 (1)
頚部痛	0	1 (1)	0
四肢痛	1 (1)	1 (1)	0
神経系障害	6 (7)	2 (2)	1 (1)
浮動性めまい	0	1 (1)	0
頭痛	1 (1)	1 (1)	0
嗜眠	0	0	1 (1)
片頭痛	1 (1)	0	0
錯感覚	4 (5)	0	0
精神障害	3 (3)	3 (3)	0
嫌悪	1 (1)	0	0
うつ病	0	1 (1)	0
不眠症	1 (1)	1 (1)	0
易刺激性	1 (1)	0	0
睡眠障害	0	1 (1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1)	1 (1)
乳房圧痛	0	1 (1)	0
月経遅延	0	0	1 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	1 (1)	0
鼻閉	0	1 (1)	0
口腔咽頭痛	1 (1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3)	1 (1)	1 (1)
そう痒症	1 (1)	1 (1)	0
全身性そう痒症	1 (1)	0	0
全身性皮疹	0	0	1 (1)
皮膚感作	1 (1)	0	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.

Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

MedDRA version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-06：Summary 14.3.1.3 より作成＞

2.7.6.3.7　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 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）【参考資料】

2.7.6.3.7.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的： • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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。 • 高頻度の反復性片頭痛患者の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安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の重症度にかかわらない頭痛日数のベースラインからの平均変化量で評価する。 探索的目的： • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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平均変化量で評価する。 • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の中等度又は高度な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。 • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，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。 • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の悪心又は嘔吐が認められた日数のベースラインからの平均変化量で評価する。 • 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の光過敏及び音過敏が認められた日数のベースラインからの平均変化量で評価する。

項目	内容
	• 高頻度の反復性片頭痛患者の予防的治療を目的として，2 用量のフレマネズマブを皮下投与した際の有効性を，12 週目の 28 日間の急性期頭痛治療薬の使用日数で評価する。 • 片頭痛による支障度に対する 2 用量のフレマネズマブの効果を治験開始前 3 ヵ月間と治験薬投与開始後 3 ヵ月間を比較して評価する。 • 皮膚アロディニアの有無が頭痛の発現に影響するかをフレマネズマブ群とプラセボ群の被験者を比較して評価する。
試験デザイン	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
対象	高頻度の反復性片頭痛患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。 1) 年齢が 18～65 歳の男女 2) 既知又は潜在的リスク，及び実施可能な代替療法を含む治験内容を理解し，同意文書に本人の署名及び日付を記入する患者 3) 反復性片頭痛の基準に合致する患者で，以下のような高頻度の片頭痛を発現する患者 • スクリーニング前 3 ヵ月間以上にわたり，8 日/月を超えて頭痛が発現した。 • 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頭痛（すべてのタイプを含む）が 8 日以上発現した。 • 以下の基準のうち，いずれかを満たす頭痛日が 8～14 日ある。 - 片頭痛が認められた日 - 片頭痛が疑われた日 - トリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した日 4) 1 剤までの片頭痛予防薬（トピラマートなど）又は治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を，片頭痛又は他の医学的状況（高血圧に用いられるプロプラノロールなど）に対して使用している場合は, 28 日間のスクリーニング期間開始前 2 ヵ月以上の期間，一定の用法及び用量で使用していた患者のみ許容する。 5) BMI が 17.5～37.5 kg/m^2 で，体重が 50～120 kg の患者 6) 生殖能力がない患者（資料番号 5.3.5.1-07，9.3.3 参照）。生殖可能な場合は，治験期間中に禁欲を維持する又は許容された避妊法を用いる（又はパートナーが用いる）ことに同意する患者 7) 28 日間のスクリーニング期間中に，電子頭痛ダイアリーに 28 日

項目	内容
	中 22 日（電子頭痛ダイアリーの入力率が約 80%）以上，頭痛に関する情報を入力できた患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1) 片頭痛，その他何らかの医学的理由又は美容上の理由で，治験登録前 6 ヵ月以内に，オナボツリヌストキシン A の注射を頭部，顔面又は頸部に受けている患者 2) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤（Fiorinal®，Fioricet®又はその他 butalbital 含有配合剤を含む）を片頭痛治療又はその他の理由で 1 ヵ月間に 4 日を超えて使用している患者 3) 反復性片頭痛又は慢性片頭痛の予防的治療に対して 3 つ以上の薬剤分類又は 4 剤以上の予防薬（2 薬剤分類以内）で効果が不十分であった患者 4) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患又は眼疾患を有する患者 5) 大うつ病，パニック障害又は全般性不安障害を含む臨床的に重大な精神障害の所見又は既往症を有すると治験責任医師が判断する患者 6) スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg 超又は 90 mmHg 未満の患者 7) スクリーニング時の拡張期血圧が 110 mmHg 超又は 50 mmHg 未満の患者 8) 臨床上問題ありと判断される心血管系疾患又は血管虚血［心筋，神経（脳など），末梢四肢又は他の虚血事象］の病歴を有する患者 9) 癌の既往症又は合併症を有する患者。切除後の基底細胞癌患者は許容する。 10) 妊娠又は授乳している女性 11) モノクローナル抗体を含む蛋白注射剤に対する過敏性反応の病歴を有する患者 12) 登録前 30 日以内に治験薬又は治験用医療機器による治療を受けた患者，又は過去に CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334，ALD304 又は LY2951742）の投与歴を有する患者 13) ベースラインの 12 誘導心電図検査で治験責任医師が臨床上問題ありと判断する異常所見を有する患者 14) スクリーニング時の 12 誘導心電図検査で QTcF が男性で 450

項目	内容
	msec 及び女性で 470 msec を超える患者。QTcF がこの基準を超えた場合，2 回再測定し，3 回の QTcF の平均値で被験者の適格性を判断する。 15) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液学的, 血液生化学, 血液凝固又は尿検査の異常を示す患者（異常値の場合は確認のために再検査可能） 16) 肝酵素（ALT，AST，ALP）が再検査後に ULN の 1.3 倍を超える値を示す患者 17) 血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者。臨床上問題ありと判断される蛋白尿（試験紙で +4）を示す患者又は腎疾患を有する患者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤（150 mg/mL） ロット番号：[redacted] **対照薬** プラセボ ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	フレマネズマブ又はプラセボを 3 ヵ月間，月 1 回皮下投与する。月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とする。 • フレマネズマブ 225 mg 群： Visit 2/Day 1, Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本，それぞれ投与する。 • フレマネズマブ 675 mg 群： Visit 2/Day 1, Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与する。 • プラセボ群： Visit 2/Day 1, Visit 3/Day 29 及び Visit 4/Day 57 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 4 本投与する。 治験デザインを図 2.7.6.3.7-1 に示した。 最初の 180 例は 1 :1 の比でフレマネブマブ 675 mg 群とプラセボ群に割付け，次の 100 例を 9 :1 の比でフレマネブマブ 225 mg 群とプラセボ群に割付けた。
投与期間	3 ヵ月間
目標被験者数	約 300 例（完了例として，フレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群：

項目	内容
	各 90 例，プラセボ群：100 例）
目標被験者数の 設定根拠	サンプルサイズ及び検出力は, 主要評価項目である片頭痛日数のベースラインからの変化量について NCSS PASS 11 を用いることで算出した。サンプルサイズの算出は 2 つのフレマネズマブ群（225 mg 群及び 675 mg 群）及びプラセボ群の 3 つの投与群に基づき，例数は完了例としてフレマネズマブ群各 90 例及びプラセボ群 100 例とした。フレマネズマブ群とプラセボ群の投与群間差を 1.5 日，標準偏差を 3 日と仮定し，片頭痛日数の減少は投与群間で差がないという主要な解析仮説に基づいた。算出には一元配置 ANOVA を用いた。これらの仮定からフレマネズマブ群とプラセボ群間の 1.5 日の差を 90%の検出力で検出するための 1 群のサンプルサイズは 90 例であった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 片頭痛予防以外の適応症に対する併用療法の使用は, それらの併用療法が片頭痛に有効な場合を除き，治験期間を通して許容した。 片頭痛治療を目的として，片頭痛予防薬（資料番号 5.3.5.1-07，9.4.7.1 参照）を 1 剤のみ又は治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を使用することを許容した。 片頭痛予防に有効な併用薬の使用は，用法及び用量が 28 日間のスクリーニング期間前 2 ヵ月以上の期間一定の場合，主要な適応症（高血圧，うつ病及び発作など）にかかわらず 1 剤のみ許容した。 以下の項目は片頭痛予防のための併用療法とはみなさなかった。 • マルチビタミン • 使用理由にかかわらない 1 g/日以下のアセトアミノフェン • 使用理由にかかわらない 325 mg/日までのアスピリン
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • 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 副次的評価項目： • 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 探索的評価項目： • 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 • 12 週目の 28 日間の中等度又は高度な頭痛時間数のベースラインからの変化量

項目	内容
	• 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 • 12 週目の 28 日間の悪心又は嘔吐が認められた日数のベースラインからの変化量 • 12 週目の 28 日間の光過敏及び音過敏が認められた日数のベースラインからの変化量 • 12 週目の 28 日間の急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量 • 治験開始前 3 ヵ月間と治験薬投与開始後 3 ヵ月間の MIDAS, 12 項目の異痛症状チェックリスト及び健康度質問表の評価の比較によるベースラインからの片頭痛による支障度の変化量 • 皮膚アロディニアの有無別の頭痛時間数及び頭痛日数 **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，身体及び神経学的所見，併用薬，血清中 ADA 評価
解析方法	有効性の主要評価項目である 3 ヵ月目の片頭痛日数は，1，2 及び 3 ヵ月目の片頭痛日数のベースラインからの変化量を従属変数, ベースラインの片頭痛予防薬使用の有無，性別，来院時期（1，2 及び 3 ヵ月目），投与群，投与群と来院時期の交互作用を固定効果，ベースラインの片頭痛日数及び罹病年数を共変量，被験者を変量効果として，MMRM を用いて解析した。被験者内の共分散構造には unstructured を用いた。各フレマネズマブ群とプラセボ群との間の主要な群間比較は 3 ヵ月目（12 週目）でこのモデルを用いて実施した。各フレマネズマブ群とプラセボ群との最小二乗平均値の差の 95%信頼区間を算出した。さらに，補足的な解析として, ANCOVA を用いてベースラインから Visit 5（Day 85）までの平均変化量を各フレマネズマブ群とプラセボ群の間で比較した。この ANCOVA モデルではベースラインの片頭痛予防薬使用の有無，投与群及び性別を固定効果とし, 罹病年数及びベースラインの片頭痛日数を共変量とし, 各フレマネズマブ群とプラセボ群間の最小二乗平均値の差及びその 95%信頼区間を算出した。 副次的評価項目及び探索的評価項目の解析も各月の結果について有効性の主要評価項目と同様に MMRM 及び ANCOVA で実施した。各評価項目のベースラインと治験終了時である Visit 5 又は中止時の比較には ANCOVA を用いた。

項目	内容
	すべての統計学的検定の有意水準は両側 0.05 とした。有効性の主要評価項目の解析の多重性（MMRM を用いた 3 ヵ月目の群間比較）は Hochberg approach を用いて調整した。主要評価項目と副次的評価項目の両方で高用量（675 mg）のフレマネズマブ群の p 値がプラセボ群に対して 0.05 水準で有意であった場合，主要評価項目及び副次的評価項目の両方で高用量のフレマネズマブ群が統計学的に有意とした。一方の評価項目の p 値が 0.05 を超えていて他方の評価項目が 0.025 以下の場合，p 値が小さい方の評価項目の高用量群を統計学的に有意とした。高用量群が主要評価項目及び副次的評価項目でプラセボ群より有意に優れている場合に限り，低用量群（225 mg 群）も同様に判断した。解析結果にはすべての未調整の p 値を表示し，多重性調整後の p 値は注で示した。
治験依頼者	Teva Global Branded Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国 63 施設
治験期間	2014 年 1 月 9 日～2015 年 2 月 17 日

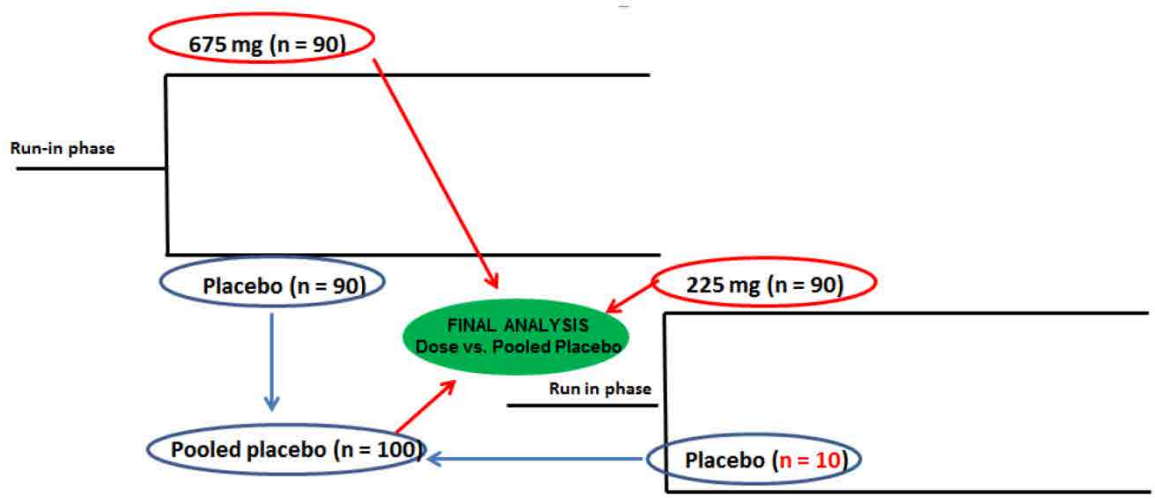


図 2.7.6.3.7-1　　治験デザイン

＜資料番号 5.3.5.1-07：Figure 1＞

2.7.6.3.7.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.7-1 に示した。

表 2.7.6.3.7-1　　治験スケジュール

	Pretreatment	Double-blind treatment			Follow-up/Early termination
	Visit 1 Day -28 (±3 days)	Visit 2 Day 1 (±3 days)	Visit 3 Day 29 (±3 days)	Visit 4 Day 57 (±3 days)	Visit 5[a] Day 85 (±3 days)
Procedures and assessments	Screening	Baseline	Month 1/Week 4	Month 2/Week 8	Month 3/Week 12
Informed consent	X				
Inclusion and exclusion criteria	X				
Medical and psychiatric history	X				
Prior medication history	X				
Physical examination, including weight, height, and BMI[b]	X	X	X	X	X
Vital signs measurement[c]	X	X	X	X	X
12-Lead ECG[d]	X				X
Clinical laboratory tests[e]	X	X	X	X	X
Serum/urine β-HCG[f]	X	X			X
Electronic headache diary	X	X	X	X	X
Concomitant medication inquiry	X	X	X	X	X
Adverse events		X	X	X	X
Randomization		X			
Administration of study drug		X	X	X	
Migraine Disability Assessment questionnaire		X			X
Well-being headache questionnaire		X			X
12-Item Allodynia Symptom Checklist		X			X
Blood draw for pharmacokinetics assessment[g]		X	X	X	X
Blood draw for anti-drug antibody assessment[g]		X	X	X	X

表 2.7.6.3.7-1　　治験スケジュール（続き）

	Pretreatment	Double-blind treatment			Follow-up/Early termination
	Visit 1 Day -28 (±3 days)	Visit 2 Day 1 (±3 days)	Visit 3 Day 29 (±3 days)	Visit 4 Day 57 (±3 days)	Visit 5[a] Day 85 (±3 days)
Blood draw for pharmacodynamics assessment[g]		X			X

ECG = electrocardiogram; β-HCG = beta human chorionic gonadotropin.

[a] Visit 5 assessments were also performed at early termination.

[b] Complete physical and brief neurologic examinations were performed at visits 1 and 5. At visits 2, 3, and 4 only weight was measured.

[c] Vital signs measured were blood pressure, heart rate, and body temperature.

[d] Twelve-lead ECGs will be performed before all other assessments (eg, blood draws, vital signs measurements, and administration of questionnaires).

[e] Serum chemistries, hematology, and urinalysis. In addition, coagulation tests were performed at visits 1 and 5.

[f] Only for women of childbearing potential. Serum β-HCG was measured at visit 1, urine β-HCG was measured at visits 2 and 5.

[g] Blood draws were performed before study drug administration.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 1＞

2.7.6.3.7.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.7-2 に示した。

1170 例の片頭痛患者がスクリーニングされ，そのうち 297 例が治験に組入れられ無作為化割付された。297 例のうち 296 例が治験薬を 1 回以上投与され，1 例は治験薬投与前に同意撤回した（資料番号 5.3.5.1-07，Listing 16.2.1 参照）。無作為化割付された被験者のうち，269 例（91%）が治験を完了した。中止例の割合は投与群間で類似していた。全体で最も多かった中止理由は，同意撤回の 9 例（225 mg 群の 3 例，675 mg 群の 6 例）であり，次いで多かったのが有害事象の 6 例（225 mg 群の 4 例，675 mg 群の 2 例）及び追跡不能の 6 例（225 mg 群の 4 例，プラセボ群の 2 例）であった。

表 2.7.6.3.7-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

	Fremanezumab		Placebo	Total
Patient disposition	225 mg (N=96) n (%)[a]	675 mg (N=97) n (%)[a]	(N=104) n (%)[a]	(N=297) n (%)[a]
Screened	–	–	–	1170
Enrolled in CM	–	–	–	264
Screen failure	–	–	–	609
Diary compliance	–	–	–	172
Headache criteria	–	–	–	141
Inclusion/exclusion criteria	–	–	–	141
Lost to follow-up	–	–	–	19
Sponsor enrollment closed	–	–	–	86
Patient withdrawal	–	–	–	44
Other	–	–	–	6
Randomized	96 (100)	97 (100)	104 (100)	297 (100)
Intent-to-treat population	95 (99)	96 (99)	104 (100)	295 (>99)
Per protocol population	85 (89)	83 (86)	94 (90)	262 (88)
Safety population	96 (100)	96 (99)	104 (100)	296 (>99)
Completed study	83 (86)	88 (91)	98 (94)	269 (91)
Discontinued from study	13 (14)	9 (9)	6 (6)	28 (9)
Adverse event	4 (4)	2 (2)	0	6 (2)
Lack of efficacy	1 (1)	0	2 (2)	3 (1)
Protocol deviation	1 (1)	0	2 (2)	3 (1)
Withdrew consent	3 (3)	6 (6)	0	9 (3)
Lost to follow-up	4 (4)	0	2 (2)	6 (2)
Other	0	1 (1)	0	1 (<1)

CM = chronic migraine; N = total population; n = number of patients.

[a] The denominator for calculating percentages is the set of randomized patients.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 3 より作成＞

(2)　解析したデータセット

無作為化割付された 297 例のうち，296 例を安全性解析対象集団，295 例を ITT 解析対象集団とした（表 2.7.6.3.7-2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.7-3 に, 罹病期間及び片頭痛予防薬の使用状況を表 2.7.6.3.7-4 に示した。

フレマネズマブ 225 mg 群，675 mg 群及びプラセボ群の平均年齢はそれぞれ 40.8，40.7 及び 42.0 歳, 性別での女性の割合はそれぞれ 91%, 85%及び 88%, 人種での白人の割合はそれぞれ 77%, 76%及び 82%，平均体重はそれぞれ 73.2，75.7 及び 74.6 kg であり，3 つの投与群間で類似していた。

フレマネズマブ 225 mg 群，675 mg 群及びプラセボ群の片頭痛の平均罹病年数はそれぞれ 18.9，16.9 及び 21.2 年，片頭痛予防薬を使用していない被験者の割合はそれぞれ 67%，73%及び 73%であり，3 つの投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.7-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化割付された集団）

	Fremanezumab		Placebo	Total
Demographic variables	225 mg (N=96)	675 mg (N=97)	(N=104)	(N=297)
Age, years				
n	96	97	104	297
Mean (SD)	40.8 (12.43)	40.7 (12.56)	42.0 (11.62)	41.2 (12.17)
Median	42.0	41.0	43.0	42.0
Minimum, maximum	18.0, 62.0	18.0, 65.0	19.0, 64.0	18.0, 65.0
Gender, n (%)				
Male	9 (9)	15 (15)	12 (12)	36 (12)
Female	87 (91)	82 (85)	92 (88)	261 (88)
Race, n (%)				
White	74 (77)	74 (76)	85 (82)	233 (78)
Black / African American	19 (20)	18 (19)	13 (13)	50 (17)
Asian	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (1)
American Indian / Alaska Native	0	1 (1)	2 (2)	3 (1)
Other	2 (2)	3 (3)	2 (2)	7 (2)
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	16 (17)	17 (18)	11 (11)	44 (15)
Not Hispanic or Latino	80 (83)	79 (81)	92 (88)	251 (85)
Not reported	0	1 (1)	1 (<1)	2 (<1)
Height, cm				
Mean (SD)	165.1 (6.26)	166.2 (8.92)	165.3 (9.19)	165.5 (8.25)
Median	165.1	166.4	163.5	165.1
Minimum, maximum	152.4, 181.8	143.5, 194.3	149.9, 198.1	143.5, 198.1
Weight, kg				
Mean (SD)	73.2 (14.73)	75.7 (15.30)	74.6 (15.91)	74.5 (15.32)
Median	71.3	73.8	73.0	72.9
Minimum, maximum	49.9, 107.1	44.0, 115.8	50.1, 116.6	44.0, 116.6
BMI, kg/m^2				
Mean (SD)	26.9 (5.35)	27.4 (5.02)	27.3 (5.22)	27.2 (5.18)
Median	26.0	26.8	26.7	26.6
Minimum, maximum	17.9, 37.9	18.1, 36.7	18.4, 37.6	17.9, 37.9

BMI = body mass index; N = total population; n = number of patients; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 4 より作成＞

表 2.7.6.3.7-4　罹病期間及び片頭痛予防薬の使用状況（無作為化割付された集団）

	Fremanezumab		Placebo	Total
Baseline characteristic	225 mg (N=96)	675 mg (N=97)	(N=104)	(N=297)
Years of migraine				
Mean (SD)	18.9 (12.92)	16.9 (12.25)	21.2 (14.10)	19.0 (13.21)
Median	15.5	14.0	19.0	16.5
Minimum, maximum	0.0, 51.0	1.0, 56.0	0.0, 53.0	0.0, 56.0
Preventive medication use, n (%)				
Yes	32 (33)	26 (27)	28 (27)	86 (29)
No	64 (67)	71 (73)	76 (73)	211 (71)

N = total population; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 5 より作成＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

1，2 及び 3 ヵ月目（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に対する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.3.7-5 に，片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.3.7-2 に示した。

主要評価項目の MMRM 解析の結果から, 3 ヵ月目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 群，675 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−6.27, −6.09 及び−3.46 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.81 及び−2.64 日であり，いずれのフレマネズマブ群でもプラセボ群に対し，統計学的に有意な差が認められた（フレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群でいずれも $p < 0.0001$）。

なお，ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は 1 及び 2 ヵ月目の MMRM 解析の結果でも，プラセボ群と比較していずれのフレマネズマブ群でも片頭痛日数の減少が認められ［フレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群でそれぞれ $p = 0.0007$ 及び 0.0001（1 ヵ月目）, $p = 0.0002$ 及び $p < 0.0001$（2 ヵ月目）］，フレマネズマブが治験期間を通して片頭痛日数を減少させることが示された。

表 2.7.6.3.7-5　1，2 及び 3 ヵ月目（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－MMRM 解析（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
Monthly migraine days	225 mg (N=95)	675 mg (N=96)	(N=104)
Month 1			
LS mean (SE)	-4.27 (0.537)	-4.57 (0.522)	-2.14 (0.523)
95% Confidence interval	-5.33, -3.22	-5.60, -3.54	-3.17, -1.12
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.13 (0.623)	-2.42 (0.625)	—
95% Confidence interval	-3.36, -0.90	-3.65, -1.19	—
p-value	0.0007	0.0001	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-0.29 (0.636)	—
95% Confidence interval	—	-1.55, 0.96	—
p-value	—	0.6433	—
Month 2			
LS mean (SE)	-5.38 (0.560)	-5.55 (0.543)	-2.89 (0.540)
95% Confidence interval	-6.49, -4.28	-6.61, -4.48	-3.95, -1.83
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.49 (0.656)	-2.66 (0.657)	—
95% Confidence interval	-3.78, -1.20	-3.95, -1.36	—
p-value	0.0002	<0.0001	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	-0.16 (0.673)	—
95% Confidence interval	—	-1.49, 1.16	—
p-value	—	0.8094	—
Month 3			
LS mean (SE)	-6.27 (0.553)	-6.09 (0.533)	-3.46 (0.530)
95% Confidence interval	-7.35, -5.18	-7.14, -5.05	-4.50, -2.41
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.81 (0.642)	-2.64 (0.642)	—
95% Confidence interval	-4.07, -1.55	-3.90, -1.38	—
p-value	<0.0001	<0.0001	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	0.17 (0.660)	—
95% Confidence interval	—	-1.13, 1.47	—
p-value	—	0.7937	—

ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = total population; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 6 より作成＞

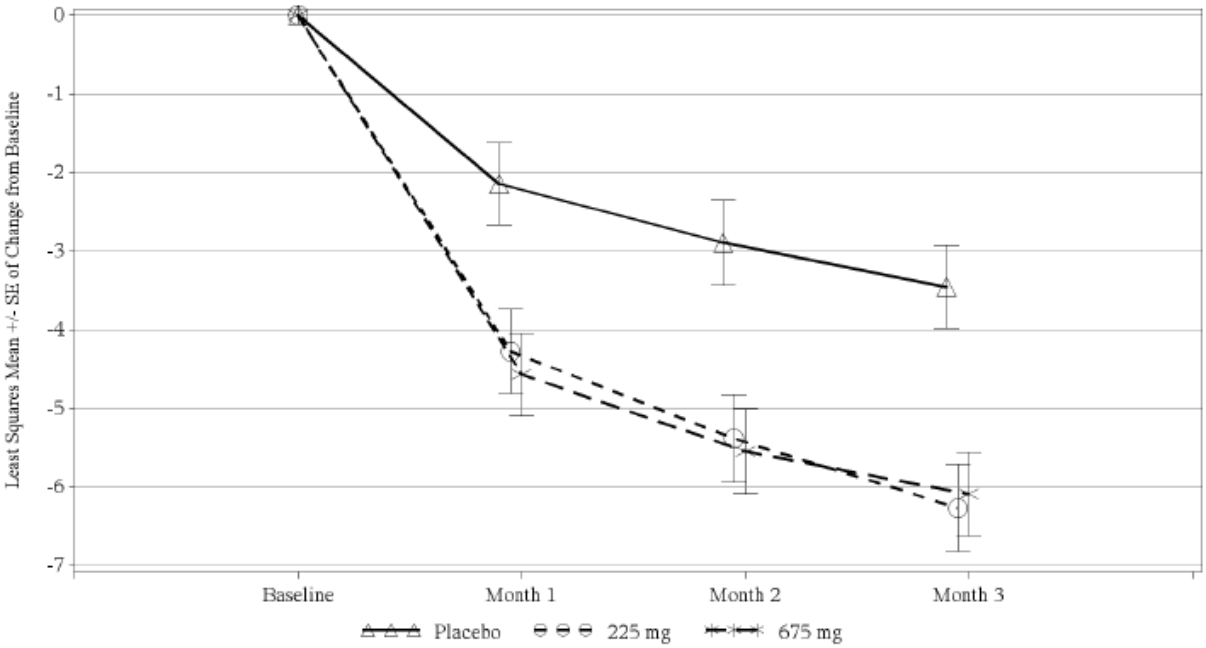


図 2.7.6.3.7-2　　片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移（ITT 解析対象集団）

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Figure 2 より作成＞

(b)　副次的評価項目

1，2 及び 3 ヵ月目（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に対する MMRM 解析の結果を表 2.7.6.3.7-6 に，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推移を図 2.7.6.3.7-3 に示した。

副次的評価項目である 3 ヵ月目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 群，675 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ−6.14，−6.10 及び−3.52 日であった。プラセボ群に対するフレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群の最小二乗平均値の差はそれぞれ−2.63 及び−2.58 日であり，いずれのフレマネズマブ群でもプラセボ群に対し，重症度にかかわらない頭痛日数の減少が認められた（フレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群でいずれも $p < 0.0001$）。

なお，1 及び 2 ヵ月目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に対する解析でも，プラセボ群と比較していずれのフレマネズマブ群でも減少が認められた（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.3.7-6　1，2 及び 3 ヵ月目（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－MMRM 解析（ITT 解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
Days with headache of any severity	225 mg (N=95)	675 mg (N=96)	(N=104)
Month 1			
LS mean (SE)	-3.80 (0.523)	-3.71 (0.507)	-1.66 (0.509)
95% Confidence interval	-4.83, -2.77	-4.71, -2.71	-2.67, -0.66
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.14 (0.603)	-2.05 (0.604)	—
95% Confidence interval	-3.33, -0.95	-3.23, -0.86	—
p-value	0.0005	0.0008	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	0.09 (0.615)	—
95% Confidence interval	—	-1.12, 1.30	—
p-value	—	0.8792	—
Month 2			
LS mean (SE)	-5.27 (0.548)	-5.04 (0.530)	-2.65 (0.528)
95% Confidence interval	-6.34, -4.19	-6.08, -3.99	-3.69, -1.61
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.62 (0.639)	-2.39 (0.640)	—
95% Confidence interval	-3.88, -1.36	-3.65, -1.13	—
p-value	<0.0001	0.0002	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	0.23 (0.656)	—
95% Confidence interval	—	-1.06, 1.52	—
p-value	—	0.7244	—
Month 3			
LS mean (SE)	-6.14 (0.557)	-6.10 (0.537)	-3.52 (0.533)
95% Confidence interval	-7.24, -5.05	-7.16, -5.04	-4.57, -2.47
Comparison with placebo			
LS mean (SE)	-2.63 (0.652)	-2.58 (0.651)	—
95% Confidence interval	-3.91, -1.34	-3.87, -1.30	—
p-value	<0.0001	<0.0001	—
Comparison with 675/225 mg Fremanezumab			
LS mean (SE)	—	0.04 (0.670)	—
95% Confidence interval	—	-1.28, 1.36	—
p-value	—	0.9496	—

ITT = intent-to-treat; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model repeated measures; N = total population; SE = standard error.

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 10 より作成＞

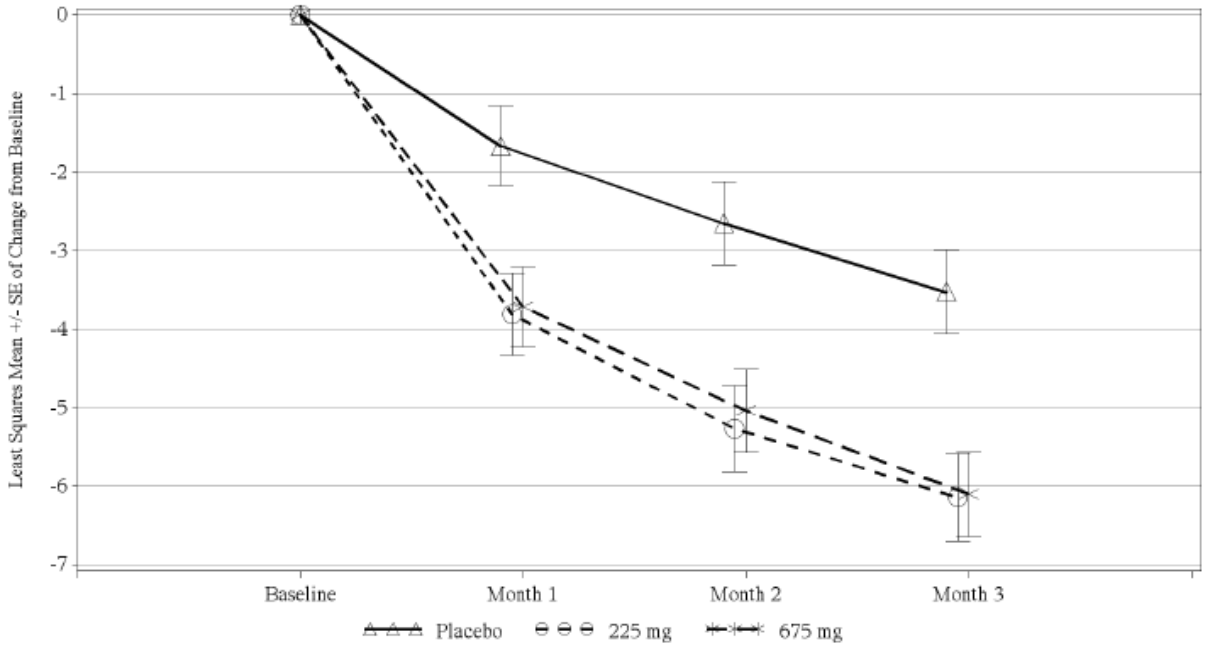


図 2.7.6.3.7-3　　重症度にかかわらない頭痛日数のベースラインからの変化量の推移（ITT 解析対象集団）

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.
＜資料番号 5.3.5.1-07：Figure 3 より作成＞

(c)　探索的評価項目

探索的評価項目の解析結果より，中等度以上の頭痛日数，中等度又は高度な頭痛時間数，重症度にかかわらない頭痛時間数，光過敏及び音過敏が認められた日数及び急性期頭痛治療薬使用日数のいずれの項目も，フレマネズマブ群（225 mg 群及び 675 mg 群）でプラセボ群に比べ治験期間を通して減少した（資料番号 5.3.5.1-07，Table 12，Table 13，Table 14，Table 16，Table 17 参照）。

悪心又は嘔吐日数は，フレマネズマブ 225 mg 群でプラセボ群に比べ治験期間を通して減少した（資料番号 5.3.5.1-07，Table 15 参照）。

MIDAS で評価された片頭痛による支障度はフレマネズマブ群（225 mg 群及び 675 mg 群）でプラセボ群に比べ減少した（資料番号 5.3.5.1-07，Table 19 参照）。

なお，皮膚アロディニアの有無別の頭痛時間数及び頭痛日数は解析計画したが，評価しなかった。

(5)　薬物動態

血漿中フレマネズマブ濃度を表 2.7.6.3.7-7 に示した。

フレマネズマブ 225 mg 及び 675 mg 月 1 回 3 ヵ月間の投与後，フレマネズマブの平均血漿中トラフ濃度は時間とともに増加し，定常状態に達していないことが示された。Month 1，Month 2 及び Month 3 での用量ごとのトラフ濃度の比較から，曝露量は用量依存的に増加すると考えられた。

表 2.7.6.3.7-7　　血漿中フレマネズマブ濃度（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab	
Fremanezumab plasma concentration in ng/mL	225 mg (N=95)	675 mg (N=96)
Month 1		
n	92	92
Geometric mean (%CV)	16436.01 (36.683)	45901.02 (42.613)
Minimum, maximum	0.0, 32281.4	23389.6, 185571.5
Month 2		
n	84	87
Geometric mean (%CV)	24018.96 (36.054)	70265.18 (31.696)
Minimum, maximum	9499.0, 51168.3	34387.9, 143107.2
Month 3		
n	87	89
Geometric mean (%CV)	29312.01 (44.981)	82526 (33.648)
Minimum, maximum	11466.9, 84798.6	34676.1, 172310.9

CV = coefficient of variation; N = total population; n = number of patients
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 20 より作成＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

フレマネズマブ 225 mg 群の 85 例（89%），675 mg 群の 83 例（86%）及びプラセボ群の 94 例（90%）が月 1 回，計 3 回の皮下投与を完了した。治験薬への曝露状況は投与群間で類似していた。

(b)　有害事象

有害事象のうち，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 2.7.6.3.7-8 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.7-13 に示した。

有害事象の発現割合はフレマネズマブ 225 mg 群で 44 例（46%），675 mg 群で 57 例（59%），プラセボ群で 58 例（56%）であった。

フレマネズマブ群で最も多く認められた有害事象は注射部位疼痛［フレマネズマブ 225 mg 群 9 例（9%），675 mg 群 4 例（4%），プラセボ群 6 例（6%）］，次いで注射部位紅斑［フレマネズマブ 225 mg 群 3 例（3%），675 mg 群 4 例（4%），プラセボ群 3 例（3%）］であった。

高度な有害事象が 225 mg 群の 4 例（4%）及びプラセボ群の 1 例（1%未満）で認められたが，ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-07，Summary 14.3.1.4 参照）。

表 2.7.6.3.7-8　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=96) n (%)	675 mg (N=96) n (%)	 (N=104) n (%)
Number of patients with at least 1 AE	44 (46)	57 (59)	58 (56)
心臓障害	0	2 (2)	0
頻脈	0	2 (2)	0
胃腸障害	5 (5)	5 (5)	11 (11)
消化不良	0	0	2 (2)
悪心	1 (1)	0	4 (4)
歯痛	0	2 (2)	0
嘔吐	1 (1)	0	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (21)	19 (20)	11 (11)
疲労	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
注射部位内出血	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
注射部位紅斑	3 (3)	4 (4)	3 (3)
注射部位血腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	9 (9)	4 (4)	6 (6)
注射部位そう痒感	0	2 (2)	0
感染症および寄生虫症	21 (22)	17 (18)	19 (18)
気管支炎	4 (4)	1 (1)	0
帯状疱疹	0	0	2 (2)
インフルエンザ	2 (2)	1 (1)	1 (<1)
鼻咽頭炎	2 (2)	2 (2)	2 (2)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (3)	0	0
副鼻腔炎	0	5 (5)	3 (3)
上気道感染	4 (4)	2 (2)	4 (4)
尿路感染	0	3 (3)	3 (3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (3)	3 (3)	6 (6)
四肢損傷	0	0	2 (2)
臨床検査	4 (4)	5 (5)	5 (5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)	0	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4)	9 (9)	5 (5)
関節痛	1 (1)	2 (2)	0
背部痛	1 (1)	3 (3)	2 (2)
四肢痛	0	3 (3)	1 (<1)
神経系障害	4 (4)	9 (9)	9 (9)
浮動性めまい	1 (1)	5 (5)	0
頭痛	1 (1)	1 (1)	2 (2)
片頭痛	1 (1)	1 (1)	2 (2)
錯感覚	1 (1)	0	3 (3)
振戦	0	2 (2)	0
精神障害	1 (1)	3 (3)	6 (6)
うつ病	0	0	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)
口腔咽頭痛	2 (2)	0	0
血管障害	1 (1)	3 (3)	1 (<1)
高血圧	0	2 (2)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.

Patients may have reported more than 1 AE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 21 より作成＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用のうち，いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用を表 2.7.6.3.7-9 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.7-14 に示した。

副作用（治験薬との関連性が possibly，probably 又は definitely）の発現割合はフレマネズマブ 225 mg 群で 26 例（27%），675 mg 群で 24 例（25%），プラセボ群で 24 例（23%）であった。

最も多く認められた有害事象のうち，注射部位紅斑及び注射部位疼痛はすべて副作用と判断された。

表 2.7.6.3.7-9　いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=96) n (%)	675 mg (N=96) n (%)	 (N=104) n (%)
Number of patients with at least 1 TRAE	26 (27)	24 (25)	24 (23)
胃腸障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)
悪心	0	0	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (20)	17 (18)	10 (10)
疲労	2 (2)	3 (3)	0
注射部位内出血	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
注射部位紅斑	3 (3)	4 (4)	3 (3)
注射部位血腫	0	2 (2)	0
注射部位疼痛	9 (9)	4 (4)	6 (6)
注射部位そう痒感	0	2 (2)	0
神経系障害	4 (4)	5 (5)	5 (5)
浮動性めまい	1 (1)	3 (3)	0
錯感覚	1 (1)	0	2 (2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients;
TRAE = treatment-related adverse events.
Patients may have reported more than 1 TRAE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 22 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.7-10 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 群で 2 例（2%），675 mg 群で 2 例（2%）であった。フレマネズマブ 225 mg 群の 1 例に腓骨骨折，225 mg 群のもう 1 例に高血圧クリーゼと片頭痛，フレマネズマブ 675 mg 群の 1 例に抗リン脂質抗体症候群，675 mg 群のもう 1 例に振戦が認められた。いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.2-6 参照とした。

表 2.7.6.3.7-10　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=96) n (%)	675 mg (N=96) n (%)	 (N=104) n (%)
Number of patients with at least 1 SAE	2 (2)	2 (2)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1)	0
抗リン脂質抗体症候群	0	1 (1)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	0	0
腓骨骨折	1 (1)	0	0
神経系障害	1 (1)	1 (1)	0
片頭痛	1 (1)	0	0
振戦	0	1 (1)	0
血管障害	1 (1)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (1)	0	0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients; SAE = serious adverse event.

Patients may have reported more than 1 SAE.

Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

MedDRA version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 23 より作成＞

(e)　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.7-11 に示した。

6 例が有害事象のために投与を中止した。そのうちの 4 例に発現した有害事象は治験薬との関連性が否定できないと判断された（資料番号 5.3.5.1-07，Table 24 参照）。4 例に発現した中止に至った有害事象は，フレマネズマブ 225 mg 群の 1 例に尿中アルブミン陽性，225 mg 群のもう 1 例にそう痒症，225 mg 群のもう 1 例に注射部位疼痛，フレマネズマブ 675 mg 群の 1 例に霧視と視力障害及と硝子体剥離であった。残りの 2 例［フレマネズマブ 225 mg 群及び 675 mg 群の各 1 例（1%）］に発現した中止に至った有害事象は，いずれも治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.6.3.7-11　　中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
Patients with at least 1 AE leading to discontinuation	4 (4)	2 (2)	0
眼障害	0	1 (1)	0
霧視	0	1 (1)	0
視力障害	0	1 (1)	0
硝子体剥離	0	1 (1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1)	0	0
注射部位疼痛	1 (1)	0	0
臨床検査	1 (1)	0	0
尿中アルブミン陽性	1 (1)	0	0
神経系障害	1 (1)	1 (1)	0
片頭痛	1 (1)	0	0
振戦	0	1 (1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1)	0	0
そう痒症	1 (1)	0	0
血管障害	1 (1)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (1)	0	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-07：Summary 14.3.1.6 より作成＞

(f)　注射部位関連有害事象

注射部位関連有害事象を表 2.7.6.3.7-12 に示した。

注射部位関連有害事象の発現割合は，フレマネズマブ 225 mg 群で 16 例（17%），675 mg 群で 15 例（16%），プラセボ群で 10 例（10%）であった。最も多く認められた注射部位関連有害事象は注射部位疼痛で，全体で 19 例に発現した。次に多かった事象は注射部位紅斑であり，全体で 10 例に発現した。フレマネズマブ 225 mg 群の 1 例が注射部位疼痛のために治験を中止した（資料番号 5.3.5.1-07，Listing 16.2.7.2 参照）。

表 2.7.6.3.7-12　注射部位関連有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
Number of patients with at least 1 injection-related AE	16 (17)	15 (16)	10 (10)
注射部位内出血	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (1)	1 (1)	0
注射部位不快感	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	3 (3)	4 (4)	3 (3)
注射部位血腫	0	2 (2)	0
注射部位出血	1 (1)	0	0
注射部位刺激感	1 (1)	0	0
注射部位腫瘤	1 (1)	0	0
注射部位疼痛	9 (9)	4 (4)	6 (6)
注射部位そう痒感	0	2 (2)	0
注射部位発疹	0	1 (1)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.
Patients may have reported more than 1 injection-related AE.
Notes: Patients are counted only once in each preferred term category.
MedDRA version 17.0
＜資料番号 5.3.5.1-07：Table 25 より作成＞

(g)　臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量について臨床的に重要な傾向は認められなかった。臨床検査値がベースラインの基準範囲内から投与後に基準範囲外へ変動した割合は，フレマネズマブ 225 mg 群，675 mg 群及びプラセボ群間で類似していた。

(h)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

(i)　心電図検査

臨床的に重要な心電図所見はいずれの時点でも認められなかった。

(j)　免疫原性

192 例が ADA 検査を受け，フレマネズマブ 225 mg 群の 1 例（被験者番号:1590017）及び 675 mg 群の 1 例（被験者番号：1410004）で，フレマネズマブ投与前後のすべて時点で陽性であった。しかし，投与前と比べて投与後で力価が上昇することはなく，本測定で認められた陽性反応は投与に関連したものではないと考えられた。

(7)　結論

- 本治験の結果から，高頻度の反復性片頭痛患者へのフレマネズマブ皮下投与は月 1 回

225 mg 投与，及び月 1 回 675 mg 投与のいずれでも 3 ヵ月間にわたって忍容性は良好であることが示された。

- フレマネズマブの投与は治験期間を通してプラセボと比較し，片頭痛日数，頭痛日数及び頭痛時間数を減少させ，急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた。
- 安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.3.7.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.7-13　　有害事象（安全性解析対象集団）

	Fremanezumab		Placebo
System organ class MedDRA preferred term	225 mg (N=96) n (%)	675 mg (N=96) n (%)	 (N=104) n (%)
Patients with at least 1 AE	44 (46)	57 (59)	58 (56)
血液およびリンパ系障害	0	2 (2)	1 (<1)
貧血	0	1 (1)	0
抗リン脂質抗体症候群	0	1 (1)	0
リンパ節症	0	0	1 (<1)
心臓障害	0	2 (2)	0
頻脈	0	2 (2)	0
耳および迷路障害	0	2 (2)	1 (<1)
耳痛	0	1 (1)	1 (<1)
中耳滲出液	0	1 (1)	0
眼障害	0	4 (4)	1 (<1)
眼瞼炎	0	1 (1)	0
眼瞼痙攣	0	1 (1)	1 (<1)
白内障	0	1 (1)	0
眼脂	0	1 (1)	0
視神経乳頭ドルーゼン	0	1 (1)	0
霧視	0	1 (1)	0
視力障害	0	1 (1)	1 (<1)
硝子体剥離	0	1 (1)	0
胃腸障害	5 (5)	5 (5)	11 (11)
腹部不快感	0	0	1 (<1)
腹痛	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
上腹部痛	0	0	1 (<1)
便秘	1 (1)	0	0
下痢	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
消化不良	0	0	2 (2)
心窩部不快感	0	0	1 (<1)
放屁	0	0	1 (<1)
食中毒	0	1 (1)	1 (<1)
口唇腫脹	0	0	1 (<1)
悪心	1 (1)	0	4 (4)
歯痛	0	2 (2)	0
嘔吐	1 (1)	0	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (21)	19 (20)	11 (11)
医薬品副作用	1 (1)	0	1 (<1)
疲労	2 (2)	3 (3)	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	1 (1)	0	0
注射部位内出血	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (1)	1 (1)	0
注射部位不快感	0	1 (1)	0

表 2.7.6.3.7-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
注射部位紅斑	3 (3)	4 (4)	3 (3)
注射部位血腫	0	2 (2)	0
注射部位出血	1 (1)	0	0
注射部位刺激感	1 (1)	0	0
注射部位腫瘤	1 (1)	0	0
注射部位疼痛	9 (9)	4 (4)	6 (6)
注射部位そう痒感	0	2 (2)	0
注射部位発疹	0	1 (1)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	1 (<1)
発熱	1 (1)	1 (1)	0
血管穿刺部位内出血	0	1 (1)	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (1)	0
肝胆道系障害	0	1 (1)	0
胆石症	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	21 (22)	17 (18)	19 (18)
急性副鼻腔炎	1 (1)	0	0
細菌性膣症	0	0	1 (<1)
気管支炎	4 (4)	1 (1)	0
蜂巣炎	0	1 (1)	0
結膜炎	0	0	1 (<1)
耳感染	0	1 (1)	0
消化管感染	1 (1)	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (1)	0
歯肉炎	0	0	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	2 (2)
咬傷感染	1 (1)	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (1)	0	0
インフルエンザ	2 (2)	1 (1)	1 (<1)
限局性感染	0	0	1 (<1)
鼻咽頭炎	2 (2)	2 (2)	2 (2)
レンサ球菌性咽頭炎	3 (3)	0	0
歯髄炎	0	1 (1)	0
気道感染	1 (1)	0	1 (<1)
鼻炎	0	0	1 (<1)
副鼻腔炎	0	5 (5)	3 (3)
レンサ球菌感染	0	1 (1)	0
歯膿瘍	1 (1)	0	0
歯感染	0	0	1 (<1)
上気道感染	4 (4)	2 (2)	4 (4)
尿路感染	0	3 (3)	3 (3)

表 2.7.6.3.7-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
子宮感染	0	0	1 (<1)
ウイルス性上気道感染	1 (1)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3)	3 (3)	6 (6)
動物咬傷	0	0	1 (<1)
挫傷	0	1 (1)	1 (<1)
眼外傷	0	0	1 (<1)
腓骨骨折	1 (1)	0	0
靭帯捻挫	0	0	1 (<1)
四肢損傷	0	0	2 (2)
肉離れ	1 (1)	1 (1)	0
外傷後頚部症候群	1 (1)	0	0
脊柱損傷	0	1 (1)	0
臨床検査	4 (4)	5 (5)	5 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	0
尿中アルブミン陽性	1 (1)	0	0
血中コルチゾール減少	0	1 (1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)	0	2 (2)
血中ブドウ糖異常	0	1 (1)	0
血中ブドウ糖減少	0	0	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (1)	0	1 (<1)
糸球体濾過率減少	1 (1)	0	0
血液学的検査異常	0	1 (1)	0
肝酵素上昇	0	1 (1)	0
尿中蛋白陽性	1 (1)	0	0
体重減少	0	1 (1)	0
体重増加	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)
食欲減退	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4)	9 (9)	5 (5)
関節痛	1 (1)	2 (2)	0
背部痛	1 (1)	3 (3)	2 (2)
滑液包炎	0	0	1 (<1)
筋痙縮	0	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	1 (1)	0
筋骨格痛	0	1 (1)	0
筋肉痛	0	1 (1)	1 (<1)
頚部痛	1 (1)	1 (1)	0
四肢痛	0	3 (3)	1 (<1)
足底筋膜炎	1 (1)	0	0

表 2.7.6.3.7-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
腱炎	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
子宮平滑筋腫	0	1 (1)	0
神経系障害	4 (4)	9 (9)	9 (9)
健忘	1 (1)	0	0
平衡障害	0	1 (1)	0
頚髄神経根障害	0	0	1 (<1)
浮動性めまい	1 (1)	5 (5)	0
味覚異常	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
頭痛	1 (1)	1 (1)	2 (2)
感覚鈍麻	1 (1)	1 (1)	0
片頭痛	1 (1)	1 (1)	2 (2)
神経圧迫	0	0	1 (<1)
錯感覚	1 (1)	0	3 (3)
失神	0	1 (1)	0
振戦	0	2 (2)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1 (<1)
妊娠	0	0	1 (<1)
精神障害	1 (1)	3 (3)	6 (6)
感情不安定	1 (1)	0	0
双極性障害	0	0	1 (<1)
うつ病	0	0	3 (3)
ディスフェミア	0	1 (1)	0
不眠症	0	1 (1)	1 (<1)
リビドー減退	0	0	1 (<1)
気分動揺	0	1 (1)	0
腎および尿路障害	1 (1)	0	2 (2)
尿管結石	0	0	1 (<1)
腎結石症	1 (1)	0	1 (<1)
腎盂腎杯拡張症	0	0	1 (<1)
尿管障害	0	0	1 (<1)
尿管拡張	0	0	1 (<1)
尿路の炎症	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	3 (3)	2 (2)
無月経	0	0	1 (<1)
乳房痛	0	1 (1)	0
勃起不全	0	1 (1)	0
不規則月経	0	0	1 (<1)
子宮腫瘤	0	1 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)

表 2.7.6.3.7-13　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
喘息	0	0	1 (<1)
咳嗽	1 (1)	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	2 (2)	0	0
副鼻腔うっ血	0	1 (1)	0
咽喉刺激感	1 (1)	0	0
咽喉絞扼感	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	4 (4)	4 (4)	3 (3)
ざ瘡	1 (1)	0	1 (<1)
脱毛症	1 (1)	0	0
皮膚炎	0	0	1 (<1)
接触性皮膚炎	0	0	1 (<1)
斑状出血	1 (1)	0	0
全身紅斑	0	1 (1)	0
毛孔性角化症	0	1 (1)	0
そう痒症	1 (1)	1 (1)	0
発疹	0	1 (1)	0
血管障害	1 (1)	3 (3)	1 (<1)
潮紅	0	1 (1)	0
高血圧	0	2 (2)	1 (<1)
高血圧クリーゼ	1 (1)	0	0

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.

Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

MedDRA version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-07：Summary 14.3.1.2 より作成＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.7-14 副作用（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
Patients with at least 1 treatment-related AE	26 (27)	24 (25)	24 (23)
眼障害	0	2 (2)	1 (<1)
眼瞼痙攣	0	1 (1)	1 (<1)
白内障	0	1 (1)	0
視神経乳頭ドルーゼン	0	1 (1)	0
霧視	0	1 (1)	0
視力障害	0	1 (1)	1 (<1)
硝子体剥離	0	1 (1)	0
胃腸障害	3 (3)	1 (1)	3 (3)
腹痛	1 (1)	0	0
下痢	1 (1)	1 (1)	0
心窩部不快感	0	0	1 (<1)
悪心	0	0	2 (2)
嘔吐	1 (1)	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (20)	17 (18)	10 (10)
医薬品副作用	1 (1)	0	0
疲労	2 (2)	3 (3)	0
注射部位内出血	3 (3)	1 (1)	1 (<1)
注射部位皮膚炎	1 (1)	1 (1)	0
注射部位不快感	0	1 (1)	0
注射部位紅斑	3 (3)	4 (4)	3 (3)
注射部位血腫	0	1 (1)	0
注射部位出血	1 (1)	0	0
注射部位刺激感	1 (1)	0	0
注射部位腫瘤	1 (1)	0	0
注射部位疼痛	9 (9)	4 (4)	6 (6)
注射部位そう痒感	0	2 (2)	0
注射部位発疹	0	1 (1)	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	1 (<1)
発熱	0	1 (1)	0
感染症および寄生虫症	1 (1)	0	1 (<1)
上気道感染	1 (1)	0	0
尿路感染	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1)	1 (<1)
挫傷	0	1 (1)	1 (<1)
臨床検査	2 (2)	0	1 (<1)
尿中アルブミン陽性	1 (1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	1 (1)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (1)	0	0

表 2.7.6.3.7-14　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Fremanezumab 225 mg (N=96) n (%)	Fremanezumab 675 mg (N=96) n (%)	Placebo (N=104) n (%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (<1)
食欲減退	0	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2)	4 (4)
背部痛	0	1 (1)	1 (<1)
筋痙縮	0	0	1 (<1)
筋骨格痛	0	1 (1)	0
筋肉痛	0	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (1)	1 (<1)
神経系障害	4 (4)	5 (5)	5 (5)
健忘	1 (1)	0	0
浮動性めまい	1 (1)	3 (3)	0
味覚異常	1 (1)	1 (1)	1 (<1)
頭痛	1 (1)	0	1 (<1)
感覚鈍麻	1 (1)	0	0
片頭痛	0	0	1 (<1)
錯感覚	1 (1)	0	2 (2)
振戦	0	1 (1)	0
精神障害	1 (1)	1 (1)	2 (2)
感情不安定	1 (1)	0	0
不眠症	0	1 (1)	1 (<1)
リビドー減退	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (<1)
無月経	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	0	0
咽喉刺激感	1 (1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3)	2 (2)	1 (<1)
ざ瘡	0	0	1 (<1)
脱毛症	1 (1)	0	0
斑状出血	1 (1)	0	0
毛孔性角化症	0	1 (1)	0
そう痒症	1 (1)	0	0
発疹	0	1 (1)	0
血管障害	0	1 (1)	1 (<1)
高血圧	0	1 (1)	1 (<1)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total population; n = number of patients.

Notes: Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.

MedDRA version 17.0

＜資料番号 5.3.5.1-07：Summary 14.3.1.3 より作成＞

2.7.6.3.8　片頭痛患者を対象とした長期試験（日韓国際共同：406-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.3.8.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	慢性片頭痛（CM）又は反復性片頭痛（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［225 mg の 1 ヵ月 1 回投与（CM は初回のみ 675 mg を投与）及び 675 mg の 3 ヵ月 1 回投与］した際の長期的な安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，非盲検試験
対象	CM 又は EM 患者
被験者集団	新規例：CM 又は EM を有する 18 歳以上 70 歳以下の男女 40 例 抗薬物抗体（ADA）評価のみのための継続例：CM 及び EM 患者を対象とした各第 IIb/III 相試験（406-102-00001 試験，406-102-00002 試験）を完了又は中止した被験者，最大 966 例。ADA 評価のみを目的として本治験に組入れ，本治験では治験薬を投与しない。
選択基準	新規例は以下の基準をすべて満たす者を組入れた。なお，ADA 評価のみのための継続例には該当しない。 1) 同意取得時に 18 歳以上 70 歳以下の男女 2) 50 歳以下で片頭痛を発症した患者 3) 本治験の開始前に，文書による同意が得られた患者 4) 同意取得 12 ヵ月以上前に片頭痛［The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)（ICHD-3 beta）診断基準（Classification Committee of the International Headache Society 2013）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）が示唆される患者 5) 28 日間のスクリーニング期中に，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又は CM の基準をすべて満たす患者 【EM】 • 頭痛が 4 日以上 14 日以下ある。 • 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。 【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。 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

項目	内容
	（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 付録 3 参照） - ICHD-3 beta 診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」の B 及び C（資料番号 5.3.5.2-01，16.1.1 付録 3 参照） - 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。 6) 片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために片頭痛予防薬（併用禁止・制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.8-16，表 2.7.6.3.8-17 参照）を使用していない（使用した場合，最後に使用した時点から半減期の 5 倍以上の時間が経過している），又は片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために使用している片頭痛予防薬が 2 剤以内だけである（併用制限薬に該当する予防薬；表 2.7.6.3.8-17 参照，高血圧に用いられるプロプラノロール等）。ただし，この場合，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。 7) 肥満度指数（BMI）が 17.5～37.5 で，体重が 35.0～120.0 kg である。 8) 28 日間のスクリーニング期間中に，電子頭痛ダイアリーに 24 日以上（85%以上）頭痛に関する記録を入力し，かつ入力された内容が適切であると治験責任又は分担医師が判断できた患者 9) 治験実施計画書に規定されたとおり，制限事項を遵守し，必要とされる間は治験実施医療機関に通院する意思があり，それらが可能である患者
除外基準	新規例は以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。なお，ADA 評価のみのための継続例には該当しない。 1) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患，又は眼疾患を有する患者 2) 臨床的に重大な精神疾患の所見，又は既往歴（過去の自殺未遂，又は過去 2 年間での具体的な計画を伴う自殺念慮等）を有する患者 3) 臨床上問題ありと判断される心血管疾患又は血管虚血［心筋虚血，神経系（脳虚血等），末梢四肢虚血，その他虚血イベント］，又は脳血管発作（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症，肺塞栓症などの血栓塞栓イベント（動脈又は静脈血栓，又は塞栓イベント）の既往歴を有する患者 4) ヒト免疫不全ウイルス（HIV），結核，又は B 型肝炎ウイルス

項目	内容
	（HBV）又はC型肝炎ウイルス（HCV）に感染している又は感染歴を有する患者 5) 5年以内の癌の既往歴又は合併症を有する患者。ただし，適切に治療された悪性黒色腫以外の皮膚癌は除く。 6) モノクローナル抗体を含む，たん白注射剤に対する過敏性反応の既往歴を有する患者 7) 治験薬投与前2ヵ月以内，又は他の治験薬の半減期の5倍以内の期間で，いずれか長い方の期間に，他の薬剤又は医療機器の治験に参加した患者 8) CGRP経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334, ALD304, LY2951742，又はTEV-48125等）の投与歴を有する患者 9) スクリーニング時及びベースラインの12誘導心電図所見で，治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断した患者 10) 治験責任又は分担医師が臨床上問題ありと判断する異常所見（生化学検査，血液学的検査，凝固検査，及び尿検査値異常を含む）を示す患者 11) ALT，AST及びALPで，正常値上限（ULN）の1.5倍を超える値が再検査により確認された患者，又はスクリーニング時点でHy's Lawの基準を満たす肝細胞障害の疑いがある患者 12) スクリーニング時の血清クレアチニンがULNの1.5倍を超える値，又は臨床上問題ありと判断されるたん白尿，又は腎疾患の所見を示す患者 13) 過去2年間にアルコール又は薬物乱用歴，又は過去5年間にアルコール又は薬物依存の患者 14) 同意取得時に授乳中である，又はスクリーニング時又はベースライン時に妊娠検査が陽性となった女性 15) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で，パートナーとともに治験期間中及び治験薬最終投与後225日間2種類の避妊法の実施に同意しない患者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち2種類を行わなければならない：精管切除，卵管結紮，ペッサリー，子宮内避妊器具（IUD），経口避妊薬，埋込式避妊具，注射式避妊薬，殺精子剤入りコンドーム，又は殺精子剤入りスポンジ 注）生殖能力がない男性とは両側精巣摘出術を行った男性，妊娠の可能性がない女性とは両側卵巣摘出術又は子宮摘出術を行った女性，又は閉経から少なくとも12ヵ月が経過し卵胞刺激ホルモン（FSH）が35 U/Lを超えている女性と定義する。

項目	内容
	16) その他，治験責任又は分担医師が本治験の登録に不適当，又は本治験を完了できないと判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 150 mg/mL ロット番号：[redacted]
用量及び投与方法	新規例には，1 ヵ月に 1 回投与する群は 4 週間ごと計 13 回，3 ヵ月に 1 回投与する群は 12 週間ごとに計 5 回，フレマネズマブを皮下投与した。なお，1 ヵ月は 4 週間とした。 【CM】 • フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 V2/Baseline にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），V3/Month 1～V14/Month 12 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）投与 • フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群 V2/Baseline，V5/Month 3，V8/Month 6，V11/Month 9，V14/Month 12 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）投与 【EM】 • フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 V2/Baseline～V14/Month 12 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）投与 • フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群 V2/Baseline，V5/Month 3，V8/Month 6，V11/Month 9，V14/Month 12 の各規定来院時にフレマネズマブ 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）投与 治験デザインを図 2.7.6.3.8-1 に示した。
投与期間	52 週間（新規例）
目標被験者数	40 例（新規例）
目標被験者数の 設定根拠	統計手法による算出は行っていない。 日本人での長期投与時の安全性を十分に評価するために，本治験と並行して実施される第 IIb/III 相試験（406-102-00001 試験，406-102-00002 試験）の用法及び用量の日本人での 1 年投与完了例として 100 例を必要とした。国際共同第 III 相長期投与試験（TV48125-CNS-30051 試験）での日本人は，中止率 30%と仮定した場合，国際共同第Ⅲ相検証試験（TV48125-CNS-30049 試験，TV48125-CNS-30050 試験）でフレマネズ

項目	内容
	マブを投与された症例として約 80 例完了する見込みであった。不足する 20 例を補うために，本治験でも中止率 30%と仮定し，約 30 例が必要であった。国際共同第 III 相長期投与試験又は本治験のいずれかで中止率が 30%を上回る可能性を考慮し，確実に ICH E1 ガイドラインの 1 年投与完了例 100 例の基準を準拠することができるよう, 新規症例として 40 例が必要と考えた。
主な併用薬の規定	新規例には併用薬に関して以下の規定を設けた。 **併用禁止薬** 治験薬以外の片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.8-16 参照）の使用を禁止した。 **併用制限薬** 一部の被験者は治験期間中，片頭痛予防薬（表 2.7.6.3.8-17）を片頭痛又は別の適応に対して過去に処方された場合，2 剤まで一定の用法及び用量で引き続き併用することを認めた。ただし，この場合，用法及び用量が同意取得前 2 ヵ月以上の期間一定でなければならなかった。 なお，原則として片頭痛予防に有効とされる薬剤（漢方薬を含む），サプリメントについては, 同意取得前から服用している場合にのみ継続が可能とし，用法及び用量は可能な限り一定とした。
評価項目	**安全性（新規例，ADA 評価のみのための継続例は有害事象のみ）** 有害事象，臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査），12 誘導心電図検査，身体所見，バイタルサイン（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温及び呼吸数），体重，注射部位反応（紅斑，硬結，斑状出血及び疼痛）の有無と重症度，Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS） **有効性（新規例）** • 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 • 光過敏又は音過敏が認められた日数 • HIT-6（CM 被験者のみ） • MIDAS（EM 被験者のみ） • MSQOL • EQ-5D-5L

項目	内容
	• PGIC • PHQ-2 及び PHQ-9 • WPAI **薬物動態（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）** 血漿中フレマネズマブ濃度 **免疫原性（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）** 血清中抗フレマネズマブ抗体の発現頻度
解析方法	安全性の解析は SS を解析対象集団として解析した。有害事象はすべて器官別大分類，MedDRA 基本語で読替え，各事象の発現割合を全体及び投与群ごとに求めた。臨床検査，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図検査は全体及び投与群ごとに各時期（最終評価時を含む）の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を求めた。 有効性の解析は FAS を解析対象集団として，有効性評価項目について全体及び投与群ごとに要約した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 58 施設，韓国 10 施設（計 68 施設）
治験期間	2017 年 12 月 7 日～2020 年 6 月 16 日

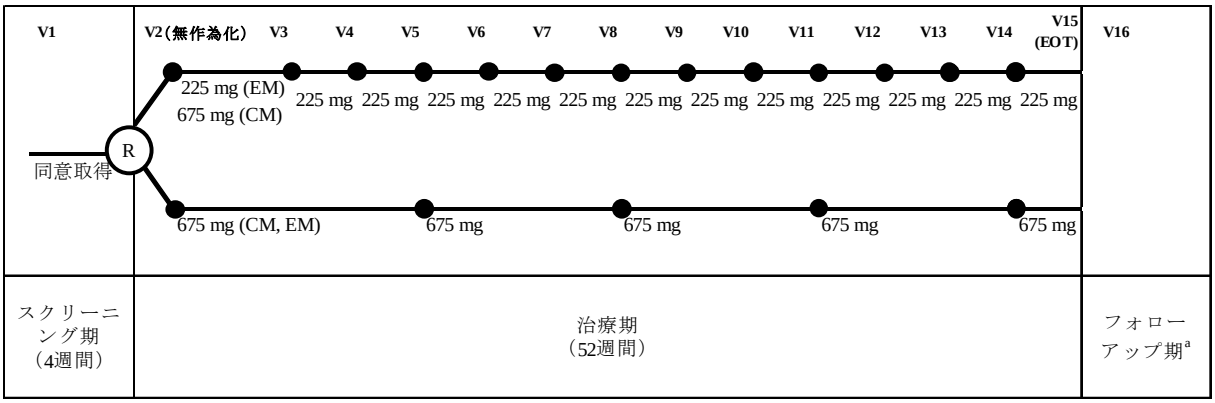


図 2.7.6.3.8-1　　治験デザイン

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＞

2.7.6.3.8.2　治験スケジュール

治験薬を投与する被験者の評価スケジュールを表 2.7.6.3.8-1 に示した。

表 2.7.6.3.8-1　　治験薬を投与する被験者の評価スケジュール

項目	Period	スクリーニング期	治療期														フォローアップ期
	Visit	V1/ Screening	V2/ Baseline	V3/ Month 1	V4/ Month 2	V5/ Month 3	V6/ Month 4	V7/ Month 5	V8/ Month 6	V9/ Month 7	V10/ Month 8	V11/ Month 9	V12/ Month 10	V13/ Month 11	V14/ Month12	V15/ End of treatment	中止時	V16/Follow up
	Study Day	Day -28	Day 1	Day 29	Day 57	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169	Day 197	Day 225	Day 253	Day 281	Day 309	Day 337	Day 365		Day 562
	許容範囲	-5	-	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	中止判断日+7	±15
同意取得		X[a]																
DNA保存の同意取得(任意参加)		X																
被験者背景		X																
適格性確認		X	X															
無作為化			X															
治験薬注射投与			X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X			
注射部位反応の評価[b]			X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X	X[o]	X[o]	X			
身体所見		X	X	X	X	X		X	X					X	X	X	X	X
身長		X																
体重		X	X	X	X	X		X	X					X	X	X	X	X
12誘導心電図検査[c]		X	X													X	X	
バイタルサイン[c]（収縮期・拡張期血圧，脈拍数，体温，呼吸数）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
臨床検査（生化学検査，血液学的検査，凝固検査及び尿検査）		X	X		X		X		X		X		X		X	X	X	
血清HCG検査[d]		X																
尿HCG検査[d]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
FSH検査[e]		X																
有害事象[f]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
片頭痛予防薬使用の有無			X															
薬剤及び療法の確認		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
eC-SSRS[g]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

表 2.7.6.3.8-1　　治験薬を投与する被験者の評価スケジュール（続き）

項目	Period	スクリーニング期	治療期														フォローアップ期
	Visit	V1/ Screening	V2/ Baseline	V3/ Month 1	V4/ Month 2	V5/ Month 3	V6/ Month 4	V7/ Month 5	V8/ Month 6	V9/ Month 7	V10/ Month 8	V11/ Month 9	V12/ Month 10	V13/ Month 11	V14/ Month12	V15/ End of treatment	中止時	V16/Follow up
	Study Day	Day -28	Day 1	Day 29	Day 57	Day 85	Day 113	Day 141	Day 169	Day 197	Day 225	Day 253	Day 281	Day 309	Day 337	Day 365		Day 562
	許容範囲	-5	-	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	中止判断日+7	±15
電子頭痛ダイアリー機器貸与[h]		X						X						X				
電子頭痛ダイアリー記入[i]		X				X		X	X					X	X		X[p]	
電子頭痛ダイアリー点検			X	X	X	X			X						X		X[p]	
電子頭痛ダイアリー返却						X			X						X		X[p]	
血漿中薬物濃度測定のための採血			X			X			X						X	X	X	X
血清中ADA評価のための採血[j]			X			X			X						X	X	X	X
ファーマコゲノミクス評価のための採血[k]			X															
バイオマーカー評価のための採血及び採尿			X						X						X		X	X
HIT-6[l]			X						X						X		X	
MIDAS質問票[m]			X						X						X		X	
PHQ-2/PHQ-9[n]			X						X						X		X	
MSQOL質問票			X						X						X		X	
EQ-5D-5L質問票			X						X						X		X	
PGICスケール				X		X			X			X			X		X	
WPAI質問票			X						X						X		X	

HCG：ヒト絨毛性ゴナドトロピン

[a] 同意取得は，V1/Screening の来院前に実施することも可とした。

[b] 注射部位の評価を，治験薬投与直後及び 1 時間後に行った。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，以後 1 時間ごとに，その反応/疼痛が中等度以下となるまで再評価した。

[c] 他の評価（採血，質問票調査）の前に行った。

[d] 妊娠可能な女性のみ。

[e] 閉経から少なくとも 12 ヵ月が経過している女性のみ。

[f] 有害事象に関する質問を，すべての来院時に行った。V2/Baseline～V14/Month 12 では，有害事象に関する質問は治験薬投与前後に行った。投与後の質問は，被験者が治験実施医療機関を出る前に行った。

[g] V2/Baseline では eC-SSRS Baseline/Screening 版，それ以外のすべての来院では eC-SSRS Since Last Visit 版を用いて回答した。

[h] 適格性基準を満たす被験者には，V1/Screening に電子頭痛ダイアリー機器（eDiary）を渡し，その使用方法の訓練とコンプライアンス基準についての説明を行った。

[i] 被験者は，V1/Screening から V2/Baseline 前日まで，V2/Baseline から V5/Month 3 前日まで，V7/Month 5 から V8/Month 6 前日まで，V13/Month 11 から V14/Month 12 前日までの頭痛情報について，毎日，前日の頭痛情報を翌日に電子頭痛ダイアリーに入力した。

[j] 血清中 ADA 評価用の血液試料は，重度の過敏性反応（アナフィラキシー等）の観察時にも採取した。

[k] V2/Baseline から V16/Follow up までのいずれかの来院時に，DNA 保存に同意した被験者からファーマコゲノミクス評価用の血液試料を 1 回採取した。被験者からは，別途作成した DNA 保存の同意書に署名を得る必要があった。

[l] HIT-6 は CM 被験者のみ行った。

[m] MIDAS 質問票は EM 被験者のみ行った。

[n] 被験者は最初に PHQ-2 に回答し，PHQ-2 が陽性であった場合のみ PHQ-9 の質問 3～9（独自の質問）に回答した。

[o] CM 及び EM の TEV-48125 225 mg/1 ヵ月群のみ行った。

[p] 該当する場合のみ行った。

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 9.5.1.1-1 ＞

2.7.6.3.8.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.8-2 に，中止理由を表 2.7.6.3.8-3 に，それぞれ示した。

本治験中に投与を行う新規例として同意を取得した 52 例のうち, 50 例が無作為割付けされた。治験薬が投与された被験者は 50 例で，その内訳はフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群が 25 例，675 mg/3 ヵ月群が 25 例であった。無作為割付けされた 50 例のうち，44 例（88.0%）が治験を完了し，6 例（12.0%）は治験を中止した。投与群別の中止例の割合は 225 mg/1 ヵ月群 8.0%（2 例），675 mg/3 ヵ月群 16.0%（4 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）及び有害事象（2 例）であった。V16 のフォローアップを完了した被験者は 48 例（96.0%）であった。

また ADA 評価のみのための継続例として同意取得した 915 例のうち, 406-102-00001 試験からの継続例は 512 例，406-102-00002 試験からの継続例は 403 例であった。V16 のフォローアップを完了した被験者は 830 例であった。

表 2.7.6.3.8-2　　被験者の内訳（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

	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 (%)
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
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：表 10.1-1＞

表 2.7.6.3.8-3　　中止理由（RS)

	Fremanezumab		
	675 mg/ 3 months (N = 25)	225 mg/ 1 month (N = 25)	Total (N = 50)
Number of Subjects:	n (%)	n (%)	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：表 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

同意取得が得られた被験者（ES）のうち無作為割付けされた新規例を RS とし，そのうち治験薬を 1 回以上投与された被験者を SS とした。SS のうち，ベースライン及び治験薬初回投与後の電子頭痛ダイアリーに関する有効性評価データを有する被験者を FAS とした。

RS の 50 例全例（225 mg/1 ヵ月群 25 例，675 mg/3 ヵ月群 25 例）を SS 及び FAS とした。

新規例及び CM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験（406-102-00001 試験）からの継続例並びに EM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験（406-102-00002 試験）で治験再開後に登録された被験者のうち本治験への継続例で，本治験又は 406-102-00001 試験又は 406-102-00002 試験でフレマネズマブを 1 回以上投与され，フレマネズマブ投与後に本治験にて 1 点以上の血漿中薬物濃度測定のための採血日時データを有する被験者を PKS 2，1 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 IGS 2 とした。PKS 2 及び IGS 2 はともに 225 mg/1 ヵ月群 284 例, 675 mg/3 ヵ月群 303 例であった（表 2.7.6.3.8-2）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.8-4 に，原疾患に関する特性を表 2.7.6.3.8-5 に示した。

全フレマネズマブ群で女性の割合は 84.0%，年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 46.3 ± 7.4 歳，体重は 57.5 ± 9.9 kg，BMI は 22.5 ± 3.9 であった。全フレマネズマブ群で片頭痛予

防薬を使用している被験者の割合は 46.0%，片頭痛罹患年数は 20.2 ± 11.7 年，既往歴ありの割合は 52.0%，合併症ありの割合は 92.0%であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-3.2 及び CT-3.3 参照）。

全フレマネズマブ群で CM 被験者は 34 例，EM 被験者は 16 例であった。全フレマネズマブ群のベースライン時の片頭痛日数は 13.9 ± 5.5 日，ベースライン時の中等度以上の頭痛日数は 12.3 ± 6.2 日であった。ベースライン時に急性期頭痛治療薬を使用している被験者の割合は 98.0%，急性期片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤又は麦角誘導体）を使用している被験者の割合は 92.0%であった。

表 2.7.6.3.8-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（RS）

Characteristics		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 25)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 25)	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%)
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：表 11.2-1＞

表 2.7.6.3.8-5　　原疾患に関する特性（RS）

Variable		Fremanezumab 675 mg/ 3 months (N = 25)	Fremanezumab 225 mg/ 1 month (N = 25)	Total (N = 50)
Subtype of Migraine	CM	17 (68.0%)	17 (68.0%)	34 (68.0%)
	EM	8 (32.0%)	8 (32.0%)	16 (32.0%)
Number of Headache Days of Any Duration and Any Severity[a]	n	25	25	50
	Mean	18.5	17.8	18.1
	Median	16.0	17.6	17.5
	SD	6.9	6.5	6.6
	Min, Max	7.0, 28.0	7.0, 28.0	7.0, 28.0
Number of Migraine Days[a]	n	25	25	50
	Mean	13.8	14.1	13.9
	Median	13.0	13.0	13.0
	SD	5.5	5.6	5.5
	Min, Max	4.3, 28.0	7.0, 26.0	4.3, 28.0
Number of Headache Days of at Least Moderate Severity[a]	n	25	25	50
	Mean	12.8	11.8	12.3
	Median	13.0	11.0	12.5
	SD	6.7	5.8	6.2
	Min, Max	0.0, 28.0	2.9, 24.5	0.0, 28.0
Use of Any Acute Headache Medications	Yes	24 (96.0%)	25 (100.0%)	49 (98.0%)
	No	1 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Use of Migraine-Specific Acute Headache Medications (Triptans and Ergot Compounds)	Yes	21 (84.0%)	25 (100.0%)	46 (92.0%)
	No	4 (16.0%)	0 (0.0%)	4 (8.0%)

[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 5.3.5.2-01：表 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 片頭痛日数

1 ヵ月あたりの片頭痛日数の記述統計量を表 2.7.6.3.8-6 に示した。

全フレマネズマブ群での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均値（平均値 ± 標準偏差, 以下同様）は，ベースライン時に 13.9 ± 5.5 日，投与後 1 ヵ月に 9.8 ± 6.6 日，投与後 3 ヵ月に 11.8 ± 7.1 日，投与後 6 ヵ月に 11.0 ± 6.4 日，投与後 12 ヵ月に 10.5 ± 6.6 日であった。全フレマネズマブ群での 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，投与後 1 ヵ月に−4.2 ± 5.3 日，投与後 3 ヵ月に−2.1 ± 5.9 日，投与後 6 ヵ月に−3.1 ± 4.6 日，投与後 12 ヵ月に−3.8 ± 5.4 日であった。投与後 1 ヵ月に片頭痛日数の減少が認められ，その効果は投与期間中悪化することなく維持された。

また，1 ヵ月あたりの片頭痛日数でのレスポンダーについて検討した。全フレマネズマブ群で 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，投与後 3 ヵ月に 26.0%，投与後 12 ヵ月に 33.3%であった。全フレマネズマブ群で投与後 3 ヵ月に 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少し，その効果が投与後 6 ヵ月まで維持した被験者の割合は 10.6%，投与後 12 ヵ月まで維持した被験者の割合は 8.9%であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.1.2.1 及び CT-5.1.3.1 参照）。

表 2.7.6.3.8-6　　1 ヵ月あたりの片頭痛日数の記述統計量（FAS）

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline			
					N[b]	Mean	95% CI	SD
Baseline	675 mg/3 months	25	13.8	5.5				
	225 mg/1 month	25	14.1	5.6				
	Total	50	13.9	5.5				
Month 1	675 mg/3 months	25	9.5	6.4	25	-4.2	(-6.40, -2.04)	5.3
	225 mg/1 month	25	10.0	7.0	25	-4.1	(-6.37, -1.85)	5.5
	Total	50	9.8	6.6	50	-4.2	(-5.68, -2.65)	5.3
Month 3	675 mg/3 months	25	11.7	7.0	25	-2.1	(-4.73, 0.61)	6.5
	225 mg/1 month	25	12.0	7.3	25	-2.1	(-4.35, 0.15)	5.5
	Total	50	11.8	7.1	50	-2.1	(-3.77, -0.40)	5.9
Month 6	675 mg/3 months	23	10.7	6.4	23	-3.3	(-5.13, -1.46)	4.2
	225 mg/1 month	24	11.3	6.6	24	-2.9	(-5.02, -0.86)	4.9
	Total	47	11.0	6.4	47	-3.1	(-4.45, -1.78)	4.6
Month 12	675 mg/3 months	22	12.4	7.0	22	-1.6	(-4.08, 0.94)	5.7
	225 mg/1 month	23	8.5	5.6	23	-5.9	(-7.72, -4.04)	4.3
	Total	45	10.5	6.6	45	-3.8	(-5.40, -2.15)	5.4

[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 5.3.5.2-01：表 11.4.1.1-1＞

(b)　中等度以上の頭痛日数

1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の記述統計量を表 2.7.6.3.8-7 に示した。

全フレマネズマブ群での 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（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，投与後 1 ヵ月に−4.2 ± 4.8 日，投与後 3 ヵ月に−2.3 ± 5.6 日，投与後 6 ヵ月に−2.6 ± 4.2 日，投与後 12 ヵ月に−3.2 ± 4.2 日であった。投与後 1 ヵ月に中等度以上の頭痛日数の減少が認められ，その効果は投与期間中悪化することなく維持された。

また，1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数でのレスポンダーについて検討した。全フレマネズマブ群で 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は，投与後 3 ヵ月に 26.0%，投与後 12 ヵ月に 26.7%であった。全フレマネズマブ群で投与後 3 ヵ月に 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数が 50%以上減少し，その効果が投与後 6 ヵ月まで維持した被験者の割合は 10.6%，投与後 12 ヵ月まで維持した被験者の割合は 11.1%であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.2.2.1 及び CT-5.2.3.1 参照）。

表 2.7.6.3.8-7　　1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数の記述統計量（FAS）

Visit	Treatment Group	N[a]	Mean	SD	Change From Baseline			
					N[b]	Mean	95% CI	SD
Baseline	675 mg/3 months	25	12.8	6.7				
	225 mg/1 month	25	11.8	5.8				
	Total	50	12.3	6.2				
Month 1	675 mg/3 months	25	8.1	6.7	25	-4.7	(-6.62, -2.79)	4.6
	225 mg/1 month	25	8.2	6.0	25	-3.6	(-5.67, -1.59)	4.9
	Total	50	8.1	6.3	50	-4.2	(-5.52, -2.81)	4.8
Month 3	675 mg/3 months	25	10.1	7.7	25	-2.7	(-5.22, -0.16)	6.1
	225 mg/1 month	25	9.9	6.9	25	-2.0	(-4.09, 0.19)	5.2
	Total	50	10.0	7.2	50	-2.3	(-3.92, -0.72)	5.6
Month 6	675 mg/3 months	23	10.1	7.2	23	-3.2	(-5.01, -1.38)	4.2
	225 mg/1 month	24	9.8	6.2	24	-2.1	(-3.85, -0.29)	4.2
	Total	47	9.9	6.6	47	-2.6	(-3.86, -1.39)	4.2
Month 12	675 mg/3 months	22	11.0	7.4	22	-2.1	(-3.92, -0.24)	4.1
	225 mg/1 month	23	8.0	5.4	23	-4.3	(-6.03, -2.50)	4.1
	Total	45	9.4	6.5	45	-3.2	(-4.46, -1.93)	4.2

[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 5.3.5.2-01：表 11.4.1.2-1＞

(c) 支障度スコア

i) HIT-6（CM 被験者）

CM 被験者の片頭痛による支障度は HIT-6 を用いて評価した。全フレマネズマブ群での HIT-6 のベースラインの平均値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 63.2 ± 4.8 であった。全フレマネズマブ群での投与後 12 ヵ月のベースラインからの平均変化量は−5.1 ± 4.8 であり，ベースラインから減少した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.1.1 参照）。

ii) MIDAS（EM 被験者）

EM 被験者の片頭痛による支障度は MIDAS 質問票を用いて評価した。全フレマネズマブ群での MIDAS のベースラインの平均値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 16.6 ± 18.2 であった。全フレマネズマブ群での投与後 12 ヵ月のベースラインからの平均変化量は−3.4 ± 15.2 であり，ベースラインから減少した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.2.1 参照）。

(5) 薬物動態

PKS 2 での投与群かつ疾患別のフレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度一覧を表 2.7.6.3.8-8 に示した。

PKS 2 のフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群では, 投与開始後 6 ヵ月以降の平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度は CM と EM で類似していた。

PKS 2 のフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群では, 投与開始後 3 ヵ月以降の平均血漿中フレマネズマブ濃度は CM と EM で類似していた。

PKS 2 の投与開始後 3，6 及び 12 ヵ月での平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度は，CM，EM ともにフレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群と比較してフレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群で低かった。

表 2.7.6.3.8-8　　フレマネズマブ反復皮下投与後の血漿中フレマネズマブ濃度（平均値 ± 標準偏差，PKS 2）

Visit	Time point	フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群 (ng/mL)		フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群 (ng/mL)	
		CM	EM	CM	EM
V2/Baseline	Predose	0.00000 ± 0.00000 (n = 17)	0.00000 ± 0.00000 (n = 8)	0.00000 ± 0.00000 (n = 17)	0.00000 ± 0.00000 (n = 8)
V5/Month 3	Predose	51743.5 ± 16181.5 (n = 17)	38836.9 ± 8933.28 (n = 8)	18799.7 ± 4880.31 (n = 16)	17649.8 ± 7380.27 (n = 8)
V8/Month 6	Predose	50304.4 ± 20337.0 (n = 15)	48533.5 ± 14220.5 (n = 8)	21589.3 ± 6949.57 (n = 16)	22213.7 ± 10636.2 (n = 7)
V14/Month 12	Predose	55329.2 ± 21005.8 (n = 15)	55304.5 ± 14067.4 (n = 8)	23556.0 ± 11851.3 (n = 15)	21456.4 ± 9771.85 (n = 7)
V15/End of treatment	-	54721.9 ± 16396.0 (n = 15)	53741.9 ± 19506.9 (n = 8)	81364.9 ± 17883.0 (n = 14)	79633.9 ± 24302.2 (n = 7)
V16/Follow-up	-	1174.78 ± 1208.24 (n = 175)	762.872 ± 673.781 (n = 109)	457.603 ± 692.422 (n = 189)	425.205 ± 666.192 (n = 112)

V2/Baseline～V15/End of treatment は新規例のみのデータ，V16/Follow-up は新規例及び継続例のデータを含む。
定量下限：250 ng/mL
n：例数
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.5.2.3.1-1＞

(6)　安全性

ADA 評価のみのための継続例での有害事象の検討結果は治験総括報告書参照とする。

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.8-9 及び表 2.7.6.3.8-10 に示した。

治験薬の平均曝露期間（初回投与から V15/End of treatment 又は中止時まで）は，全フレマネズマブ群 343.9 日（225 mg/1 ヵ月群 347.3 日，675 mg/3 ヵ月群 340.6 日）で，最長曝露期間は全フレマネズマブ群 380.0 日（225 mg/1 ヵ月群 380.0 日，675 mg/3 ヵ月群 374.0 日）であった。225 mg/1 ヵ月群では 25 例中 23 例（92.0%）が 4 週ごとに計 13 回の治験薬の投与を完了し，675 mg/3 ヵ月群では 25 例中 22 例（88.0%）が 12 週ごとに計 5 回の治験薬の投与を完了した。

表 2.7.6.3.8-9　　治験薬の曝露期間（SS）

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
	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：表 12.1-1＞

表 2.7.6.3.8-10　　治験薬の投与回数（SS）

	Fremanezumab			
	675 mg/3 months (N = 25)		225 mg/1 month (N = 25)	
Number of Doses	n	(%)	n	(%)
≥1	25	(100.0%)	25	(100.0%)
≥2	24	(96.0%)	25	(100.0%)
≥3	23	(92.0%)	25	(100.0%)
≥4	22	(88.0%)	25	(100.0%)
≥5	22	(88.0%)	24	(96.0%)
≥6			24	(96.0%)
≥7			23	(92.0%)
≥8			23	(92.0%)
≥9			23	(92.0%)
≥10			23	(92.0%)
≥11			23	(92.0%)
≥12			23	(92.0%)
13			23	(92.0%)

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.1-2＞

(b)　有害事象

全フレマネズマブ群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.8-11 に，すべての有害事象を表 2.7.6.3.8-18 に示した。

有害事象は，全フレマネズマブ群の 90.0%（45/50 例）［225 mg/1 ヵ月群 92.0%（23/25 例），675 mg/3 ヵ月群 88.0%（22/25 例）］に発現した。全フレマネズマブ群で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。高度な有害事象は，くも膜下出血 1 例であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

全フレマネズマブ群で 10%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎，注射部位紅斑，注射部位硬結であった。発現割合が高かった有害事象の種類は，投与群間で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.3.8-11　　全フレマネズマブ群で 5%以上に発現した有害事象（SS）

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：表 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

全フレマネズマブ群で 5%以上に発現した副作用を表 2.7.6.3.8-12 に，すべての副作用を表 2.7.6.3.8-19 に示した。

副作用は，全フレマネズマブ群 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）］に発現した。全フレマネズマブ群で発現した副作用はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.2 参照）。

全フレマネズマブ群で 10%以上に発現した副作用は，注射部位紅斑，注射部位硬結であった。発現割合が高かった副作用の種類は，投与群間で大きく異ならなかった。

表 2.7.6.3.8-12　　全フレマネズマブ群で 5%以上に発現した副作用（SS）

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)

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：表 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.4.1 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.8-13 に示した。

重篤な有害事象は，全フレマネズマブ群 4.0%（2/50 例）［225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/25 例），675 mg/3 ヵ月群 8.0%（2/25 例）］に発現した。発現した重篤な有害事象は，裂孔原性網膜剥離及びくも膜下出血が各 1 例であった。いずれも治験薬との関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.5.2 参照）。

重篤な有害事象一覧表は表 2.7.4.7.1-20 参照，叙述は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.2-01，14.3）参照とした。

表 2.7.6.3.8-13　　重篤な有害事象（SS）

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：表 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.8-14 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，全フレマネズマブ群 4.0%（2/50 例）［225 mg/1 ヵ月群 0.0%（0/25 例），675 mg/3 ヵ月群 8.0%（2/25 例）］に発現した。投与中止に至った有害事象は，注射部位紅斑及びくも膜下出血が各 1 例であった。

表 2.7.6.3.8-14　　治験薬の投与中止に至った有害事象（SS）

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.

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき事象として，注射部位反応，中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応，心血管系有害事象を検討した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合は高かったが，発現した事象はいずれも軽度又は中等度であった。アナフィラキシーの診断の臨床基準に合致した事象はなく，MedDRA PT「薬物過敏症」の発現もなかった。MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象は，いずれも軽度で，重篤と判断された事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。心血管系有害事象は，重篤で投与中止に至ったくも膜下出血を除き，いずれも軽度又は中等度であった。中等度以上の眼科有害事象の発現は 1 例であり，薬物性肝障害の発現はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.8.1～8.8.5，CT-9.4，CT-9.5，CT-9.7 及び CT-9.8 参照）。

(g)　臨床検査

臨床検査の各項目で，肝機能に関連する項目（GGT，ALT，AST，ALP，総ビリルビン，INR）を含め，全フレマネズマブ群でのベースラインから初回投与後 13 ヵ月の変化は小さかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1～10.1.4 参照）。

全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，女性のヘマトクリット低値，好酸球（白血球分画）高値，尿潜血であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.2.1～10.2.3 参照）。

(h)　バイタルサイン

全フレマネズマブ群で, バイタルサイン及び体重のベースラインから初回投与後 13 ヵ月の変化は小さかった。また, 臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，呼吸数低値であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.1 及び CT-11.2 参照）。

(i)　心電図検査

全フレマネズマブ群で，12 誘導心電図パラメータのベースラインから初回投与後 13 ヵ月までの変化は小さかった。

心電図の正異判定で，ベースラインに normal で治験薬投与開始後に abnormal not clinically significant 又は abnormal clinically significant と判定された被験者は少なかった。

全フレマネズマブ群で, QTcB 又は QTcF 間隔が 500 msec 超又は 60 msec 超ベースラインから増加した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1～12.3 参照）。

(j)　eC-SSRS

eC-SSRS を用いて被験者の自殺念慮及び自殺行動を評価し，陽性を示した場合には治験責任医師等が評価した。治験薬初回投与以降，陽性スコアが認められた被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.5.1 参照）。

(k)　注射部位反応

注射部位反応として，治験薬投与直後及び 1 時間後に紅斑，硬結，斑状出血，疼痛を評価し

た。発現した疼痛はいずれも軽度又は中等度であった。高度な紅斑又は硬結の発現は認められず，多くは軽度であった。斑状出血の発現は認められなかった。いずれの注射部位反応も，投与回数の増加に伴い悪化する傾向はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1～13.4 参照）。

(l)　免疫原性

IGS 2 の ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果を表 2.7.6.3.8-15 示した。

IGS 2 の 587 例中 14 例（2.4%）で投与に関連する ADA 反応が認められた。これらの被験者の抗体価は 0.174～1.86 であった。中和抗体の産生が 12 例で認められた。

表 2.7.6.3.8-15　　ADA 陽性の被験者での ADA 陽性の時期，抗体価及び中和抗体の結果（IGS 2）

Treatment Group	Subject ID	Visit 2[a] (Day 1)	Visit 5 (Day 85)	Visit 8 (Day 169)	Visit 14 (Day 337)	Visit 15 (Day 365)	Visit 16 (Day 562)	Withdrawal	Patient ADA Status	Patient NAb Status
フレマネズマブ 225 mg/1 ヵ月群	[redacted]	Negative	Negative	Negative	Negative	0.412 (Negative)	Negative	--	Positive	Negative
	[redacted]	0.788 (Negative)	0.791 (Negative)	0.818 (Negative)	1.12 (Negative)	0.871 (Negative)	0.920 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	Negative	Negative	0.251 (Positive)	Negative	Negative	Negative	--	Positive	Positive
	[redacted]	0.855 (Negative)	1.00 (Negative)	0.870 (Negative)	0.718 (Negative)	0.771 (Negative)	0.776 (Negative)	--	Negative	Negative
フレマネズマブ 675 mg/3 ヵ月群	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.589 (Positive)	Negative	Positive	Positive
ADA 評価のみのための継続例	[redacted]	Negative	--	--	--	--	1.86 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.684 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	0.617 (Negative)	--	--	--	--	0.364 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.385 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.343 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	1.17 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	1.49 (Negative)	--	--	--	--	0.986 (Negative)	--	Negative	Negative

Treatment Group	Subject ID	Visit 2[a] (Day 1)	Visit 5 (Day 85)	Visit 8 (Day 169)	Visit 14 (Day 337)	Visit 15 (Day 365)	Visit 16 (Day 562)	Withdrawal	Patient ADA Status	Patient NAb Status
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.174 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.206 (Negative)	--	Positive	Negative
	[redacted]	0.594 (Negative)	--	--	--	--	0.783 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	0.914 (Negative)	--	--	--	--	1.13 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	1.52 (Negative)	--	--	--	--	1.72 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.571 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.459 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	1.12 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	0.512 (Negative)	--	--	--	--	0.594 (Negative)	--	Negative	Negative
	[redacted]	Negative	--	--	--	--	0.463 (Positive)	--	Positive	Positive
	[redacted]	0.788 (Negative)	--	--	--	--	0.874 (Negative)	--	Negative	Negative

表中の数値は ADA 陽性の場合の抗体価，表中の括弧内は中和抗体の結果

[a] ADA 評価のみのための継続例では，406-102-00001 試験又は 406-102-00002 試験での V2/Baseline（投与前）のサンプル

NAb = neutralizing antibody, -- = not applicable
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.5.5-1>

(7) 結論

CM 及び EM 患者でのフレマネズマブ 675 mg を 3 ヵ月 1 回皮下投与又は 225 mg を 1 ヵ月 1 回皮下投与した際の片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数は投与後 1 ヵ月で減少し，投与期間中維持された。長期的な安全性に大きな問題はなく，忍容性が良好であることが確認された。

2.7.6.3.8.4　付録

(1)　併用禁止薬及び併用制限薬

表 2.7.6.3.8-16　　併用禁止薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名	備考
抗てんかん薬	カルバマゼピン	
アンギオテンシン受容体拮抗薬/アンギオテンシン変換酵素阻害剤	カンデサルタン，リシノプリル	
オナボツリヌストキシン A	ボトックス	
トリプタン系薬剤/麦角誘導体	すべて	片頭痛の予防的治療のために使用することを禁止する
NSAID	すべて	片頭痛の予防的治療，又は他の適応症のために毎日使用することを禁止する

NSAID：非ステロイド性抗炎症薬

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 9.4.7.1-1＞

表 2.7.6.3.8-17　　併用制限薬（片頭痛予防薬）の一覧

薬剤分類	薬剤名
β 遮断薬	アテノロール，プロプラノロール，メトプロロール，ナドロール，チモロール
Ca 拮抗薬/ベンゾシクロヘプテン	ロメリジン
抗うつ薬	アミトリプチリン，ベンラファキシン，ノルトリプチリン，デュロキセチン
抗てんかん薬	トピラマート，バルプロ酸塩

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 9.4.7.2-1＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.3.8-18 有害事象（安全性解析対象集団）

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)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
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)

System Organ Class Preferred Term	Fremanezumab					
	675 mg/ 3 months (N = 25)		225 mg/ 1 month (N = 25)		Total (N = 50)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)
上顎炎	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)
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.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.1＞

(3) 副作用

表 2.7.6.3.8-19　副作用（安全性解析対象集団）

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.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.2＞

2.7.6.3.9　複数の予防薬で効果が得られなかった片頭痛患者を対象とした二重盲検試験（中間報告）（外国人：TV48125-CNS-30068 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】

2.7.6.3.9.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主目的 • 複数（2～4 クラス）の予防薬に対する効果が不十分であった成人の片頭痛患者を対象にフレマネズマブ月 1 回及び 3 ヵ月に 1 回皮下投与の有効性をプラセボと比較して検証する。 副次目的 • 複数（2～4 クラス）の予防薬に対する効果が不十分であった成人の片頭痛患者を対象にフレマネズマブ月 1 回及び 3 ヵ月に 1 回皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。 探索的目的 • 複数（2～4 クラス）の予防薬に対する効果が不十分であった成人の片頭痛患者を対象にフレマネズマブの有効性を詳細に評価する。 • フレマネズマブを皮下投与された患者を対象にフレマネズマブの免疫原性及び臨床効果に及ぼす ADA の影響を評価する。 • フレマネズマブの薬物動態パラメータと有効性との相関性を探索する。 • 遺伝子多型（CGRP 受容体－リガンド複合体，片頭痛関連感受性遺伝子及び未知の遺伝子多型を含む）と片頭痛の発現/重症度，治療薬による有害事象及びフレマネズマブの有効性との関連性を探索する。 • 可溶性バイオマーカーと片頭痛反応との関連性を探索する。 • 生体液バイオマーカーとフレマネズマブ濃度，有害事象及びフレマネズマブの有効性との関連性を探索する。
試験デザイン	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
対象	慢性片頭痛（CM）患者及び反復性片頭痛（EM）患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 同意文書に署名する能力を有する患者 2) 18 歳以上，70 歳以下の男女の患者 3) 50 歳以下で片頭痛と診断された患者 4) 医学的既往歴，身体所見，臨床検査及び 12 誘導心電図検査の結

項目	内容
	果から健康状態が良好であると治験責任医師が判断した患者 5) 体重が 45 kg 以上，BMI が 17.5～34.9 kg/m^2 の患者 6) スクリーニングの 12 ヵ月以上前に片頭痛［ICHD-3 診断基準（International Classification of Headache Disorders 2013）に準じる］の既往歴を有する，又は臨床判断により片頭痛（ICHD-3 診断基準により他の疾患に適合しない）が示唆される患者 7) 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から以下の CM 又は EM の基準を満たす患者 CM 患者： • 頭痛が 15 日以上である。 • 以下のいずれかの条件を 8 日以上満たす。 - ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D - ICHD-3 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サブタイプ）。 - 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。 EM 患者： • 頭痛が 6 日以上 15 日未満である。 • 以下のいずれかの条件を 4 日以上満たす。 - ICHD-3 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D - ICHD-3 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サブタイプ）。 - 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。 8) 過去 10 年以内に 2～4 クラスの予防薬［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］に対する効果が不十分であることがスクリーニング時に確認された患者［診療記録又は担当医の確認による。過去の効果不十分に関する許容される文書は治験実施計画書付録 I（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix I）を参照］。片頭痛予防薬（バルプロ酸を含む）に対する効果不十分とは，各国で許容されている指針に従った一定用量で 3 ヵ月以上の適切な片頭痛の予防治療後に担当医が臨床的に意味のある改善が認められなかったと判断した場合，又は患者

項目	内容
	の忍容性を損なう有害事象のため又は薬剤［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］が患者の片頭痛の予防的治療に禁忌又は不適切であるため治療を中断しなければならない場合と定義した。薬剤が忍容性に欠ける場合又は禁忌の場合，3 ヵ月間の規定は適用しなかった。オナボツリヌストキシン A が予防薬の場合，効果不十分と決定するために 2 単位以上の投与が必要とされ，スクリーニング前の最終投与から 3 ヵ月経ている。 9) スクリーニング期，二重盲検治療期及び非盲検期に，いかなる片頭痛予防薬［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］も開始しないことに同意した患者。スクリーニング時は，患者が治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）で規定されたいずれかの片頭痛予防薬による治療後，これらの薬剤の半減期の 5 倍以上の期間経ている。 10) 治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）に記載されていない他の処方薬は，用量がスクリーニング時に 2 ヵ月以上一定であり，二重盲検治療期の間に変更する予定がない。 11) スクリーニング期間中に頭痛データを 24 日以上入力（電子頭痛ダイアリーの入力率が約 85%）して電子頭痛ダイアリーの記録手順を遵守できた患者 12) スクリーニング時に血清 β-HCG 検査が陰性，不妊又は閉経後の女性。不妊及び閉経後の定義は，治験実施計画書付録 E（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix E）に示した。 13) 生殖能力がある男性（すなわち，精管切除していない）をパートナーにもつ妊娠可能な女性は，スクリーニング時から追跡調査期間中及び治験薬投与中止後 6 ヵ月間，効果の高い避妊法を使用する［妊娠可能な女性，不妊及び閉経後の女性の詳細は，治験実施計画書付録 E（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix E）を参照］。 14) 生殖能力がない男性。男性に生殖能力があり［外科手術（精管切除など）による不妊又は先天性の不妊ではない］，女性パートナーが妊娠可能である場合，男性は女性パートナーとともに治験期間中及び治験薬投与中止後 6 ヵ月間許容される避妊法を使用する。 15) 治験実施計画書で規定されたように，治験の制約を遵守し，治験実施医療機関に規定の期間入院し，治験終了後の評価のために来院する意志と能力を有する患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。

項目	内容
	1) スクリーニング時，適応症にかかわらず片頭痛予防薬［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］を 5 日を超えて使用していて，これらの薬剤を継続して使用すると予想される患者 2) 片頭痛の治療,又は何らかの医学的又は美容上の理由で,スクリーニング前3 ヵ月間に,オナボツリヌストキシン A の注射を頭部,顔面又は頸部に受けている患者 3) オピオイド（コデインを含む）又はバルビツール酸塩製剤［butalbital/アスピリン/カフェイン（Fiorinal®，Actavis plc），butalbital/paracetamol/カフェイン（Fioricet®，Cardinal Health）又は butalbital を含む他の配合剤］を含む薬剤を片頭痛の治療又はその他の理由でスクリーニング期間に 4 日を超えて使用している患者 4) スクリーニング前2 ヵ月間に治療介入/機器（計画的神経ブロック，経頭蓋磁気刺激など）を使用した患者 5) 片頭痛予防にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用している患者 6) 他の適応である非ステロイド系抗炎症薬を片頭痛の予防的治療としてほぼ毎日使用している患者。ただし，心血管系疾患予防のための低用量のアスピリンは許容される。 7) 覚醒中の 80%を超えて頭痛があり，かつ頭痛のない日が月 4 日未満の患者。ただし，ほとんどの日で頭痛が覚醒中の 80%以下の場合，毎日頭痛を発症しても許容される。 8) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液疾患，心疾患，腎疾患，内分泌疾患，肺疾患，消化器疾患，泌尿生殖器疾患，神経疾患，肝疾患又は眼疾患を有する患者 9) 治験責任医師が，患者の本治験への参加能力が危ぶまれる又は損なわれると判断する臨床的に重要な精神的疾患を過去又は現在に有する患者。大うつ病，パニック障害，全般性不安障害，過去の自殺企図，スクリーニング前 2 年間又は現在の具体的な計画を伴う eC-SSRS の自殺念慮を含むものとする。 10) 脳血管障害（一過性脳虚血発作を含む），深部静脈血栓症又は肺塞栓症などの臨床的に重要な心血管疾患又は血管虚血［心筋虚血，神経虚血（脳虚血など），末梢四肢虚血又は他の虚血事象］又は血栓塞栓性事象（動脈性又は静脈性の血栓性事象又は塞栓性事象）の既往歴を有する患者 11) HIV，結核，慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎の感染歴を有する患

項目	内容
	者 12) 過去 5 年以内に癌の既往歴又は現症を有する患者。ただし，適切に治療された非黒色腫性の皮膚癌は許容する。 13) 妊娠又は授乳している女性，又は治験期間中の妊娠を計画している女性 14) 他の新規化合物又は医療用医薬品の臨床試験に，本治験のスクリーニング前 2 ヵ月間（当該の生物製剤の半減期が不明の場合は 3 ヵ月）又は治験薬の半減期の 5 倍の期間のどちらか長い方の期間内に参加した患者。又は現在，他の治験薬（又は医療機器）の臨床試験に参加している患者。 15) CGRP 経路を標的とするモノクローナル抗体（AMG334 , ALD304, LY2951742 又はフレマネズマブ）の投与歴を有する患者 16) ベースラインの 12 誘導心電図所見で，治験責任医師が臨床上問題ありと判断した患者 17) 治験責任医師が臨床上問題ありと判断する血液生化学, 血液学的, 血液凝固及び尿検査で異常値を示す患者（異常値の場合は確認のために再測定可能） 18) ALT，AST 及び ALP で基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える値が再検査により確認された患者, 又はスクリーニングで Hy’s law の基準を満たす肝細胞障害が疑われる患者 19) スクリーニング時に血清クレアチニン値が ULN の 1.5 倍を超える値を示す患者，臨床上問題ありと判断されるたん白尿を示す患者又は腎臓病に罹患している患者 20) スクリーニング前 2 年間でアルコールの乱用歴を有する患者 21) 過去 2 年間で薬物の乱用歴又は過去 5 年間で薬物の依存歴を有する患者 22) 以下のいずれかの理由で治験に参加できない又は治験を完了できないと医療提供者又は治験責任医師が判断した患者 • 精神的又は法律的に不適格である，又は理由にかかわらず同意を行うことができない。 • 行政又は法的決定により拘禁下又は保護観察下にある，又は療養所又は社会施設に入所している。 • 緊急時に連絡がとれない。 • その他の状況で治験参加が不適当と治験責任医師が判断した場合 23) 治験の運営に直接関与する治験実施医療機関又は治験依頼者の

項目	内容
	被雇用者，又はその被雇用者の親族 24) 本治験のスクリーニングですでに不適格とされた患者
使用薬剤	**被験薬** フレマネズマブ（fremanezumab）注射剤 225 mg/1.5 mL **対照薬** プラセボ
用量及び投与方法	二重盲検治療期： ベースライン時（visit 2）に被験者はフレマネズマブ群（2 用法）又はプラセボ群に 1:1:1 の比率で無作為割付された。 CM 被験者 フレマネズマブ 675/225/225 mg 群（フレマネズマブ/1 ヵ月群）： visit 2 でフレマネズマブ 675 mg，その後（4 週間後）フレマネズマブ 225 mg を月 1 回 2 ヵ月間皮下投与する。 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群（フレマネズマブ/3 ヵ月群）： visit 2 でフレマネズマブ 675 mg，その後（4 週間後）プラセボを月 1 回 2 ヵ月間皮下投与する。 プラセボ群： プラセボを月 1 回 3 ヵ月間皮下投与する。 EM 被験者 フレマネズマブ 225/225/225 mg 群（フレマネズマブ/1 ヵ月群）： visit 2 でフレマネズマブ 225 mg 及びプラセボ（2 本）を皮下投与し，その後（4 週間後）フレマネズマブ 225 mg を月 1 回 2 ヵ月間皮下投与する。 フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群（フレマネズマブ/3 ヵ月群）： visit 2 でフレマネズマブ 675 mg を皮下投与し，その後（4 週間後）プラセボを月 1 回 2 ヵ月間皮下投与する。 プラセボ群： プラセボを月 1 回 3 ヵ月間皮下投与する。 非盲検期： CM 被験者及び EM 被験者は，フレマネズマブ 225 mg を月 1 回 3 ヵ月間皮下投与する。 CM 被験者及び EM 被験者の治験デザインを，それぞれ図 2.7.6.3.9-1 及び図 2.7.6.3.9-2 に示した。
投与期間	二重盲検治療期：12 週間

項目	内容
	非盲検期：12 週間
目標被験者数	804 例（フレマネズマブ/3 ヵ月群，フレマネズマブ/1 ヵ月群及びプラセボ群，各 268 例）
目標被験者数の設定根拠	CM 患者及び EM 患者を対象とした第 IIb 相試験及び第 III 相試験の結果より，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のフレマネズマブ群とプラセボ群の差を 1.8 日，共通の標準偏差を 6 日と仮定して，有意水準 0.05 で 90%の検出力を確保するために，評価可能な治験完了例が 705 例（投与群当たり 235 例）必要とされた。中止率を 12%と仮定して，投与群当たり 268 例が本治験で無作為化された。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 被験者はスクリーニング時にいずれの片頭痛予防薬［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］の投与も許容しないこととし，スクリーニング前に半減期の 5 倍以上の期間を設けることとした。スクリーニング期及び治療期に片頭痛予防薬［治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）参照］を開始することは許容しないこととした。片頭痛/頭痛以外の理由でも治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）に示した薬剤の使用はスクリーニング期及び二重盲検治療期で許容しないこととした。被験者は急性片頭痛発作の治療として必要に応じて急性期治療は許容された。本治験で使用される治験薬以外の治験薬又はワクチンの使用は追跡調査期を含む治験期間で許容しないこととした。使用禁止薬剤の一覧を治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01, 16.1.1 Appendix H）に示した。有害事象を治療するための処方薬又は市販薬は許容した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 副次的評価項目： • 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（28 日間のスクリーニング期間）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（28 日間のスクリーニング期間）から治験薬初回投与後 4 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の平均変化量

項目	内容
	• 治験薬初回投与後 4 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（28 日間のスクリーニング期間）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の使用日数の平均変化量 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）から治験薬初回投与後 4 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 探索的評価項目： • 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 週間での頭痛が完全（100%）に消失した被験者の割合 • 治験薬初回投与後 12 週間での頭痛が 1 ヵ月間以上完全（100%）に消失した被験者の割合 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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の平均変化量 • 治験薬初回投与後 4 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少し, その効果が初回投与後 12 週間を通して持続した被験者の割合 • 治験薬初回投与後 4 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 75%以上減少し, その効果が初回投与後 12 週間を通して持続した被験者の割合 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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（28 日間のスクリーニング期間）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 • ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤及び麦角誘導体）の使用日数の平均変化量 • 過去の片頭痛の治療でトピラマートの効果が不十分であった被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）から

項目	内容
	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 • 過去の片頭痛の治療でオナボツリヌストキシン A の効果が不十分であった被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 • 過去の片頭痛の治療でバルプロ酸の効果が不十分であった被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 • 過去の片頭痛の治療で 2～3 クラスの予防薬及びバルプロ酸の効果が不十分であった被験者での，ベースライン（28 日間のスクリーニング期間）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 • 過去の片頭痛の治療で 2～3 クラスの予防薬及びバルプロ酸の効果が不十分であった被験者での，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が 50%以上減少した被験者の割合 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，HIT-6 により評価した支障度スコアの平均変化量 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，MIDAS 質問表により評価した支障度スコアの平均変化量 • ベースライン（day 0 ）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，MSQOL 質問表により評価した QOL の平均変化量 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，EQ-5D-5L 質問表により評価した全般的健康状態の平均変化量 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，PHQ-2 及び PHQ-9 により評価した被験者のうつ状態の平均変化量 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，WPAI 質問表により評価した被験者の仕事と日常生活の生産性に対する健康状態の平均変化量 • ベースライン（day 0）から 3 回目の治験薬投与 4 週後に，PGIC 尺度により評価した被験者の満足度の平均変化量 **薬物動態** 血漿中フレマネズマブ濃度 **安全性**

項目	内容
	有害事象（死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象，特に注目すべき有害事象，心血管系有害事象を含む），臨床検査（血清生化学検査，血液学的検査及び尿検査），バイタルサイン（血圧及び脈拍数），12 誘導心電図検査，身体所見，注射部位反応/疼痛評価，eC-SSRS スコア及び併用薬使用状況，免疫原性
解析方法	主要評価項目は ANCOVA を用いて解析した。モデルの固定効果として，投与群，性別，地域，特定の効果不十分集団（「はい」又は「いいえ」），片頭痛分類（CM 又は EM）及び投与群－片頭痛分類の交互作用，共変量としてベースラインの片頭痛日数及び片頭痛発症からの年数を設定した。1 ヵ月あたりの片頭痛日数の各フレマネズマブ群（フレマネズマブ/1 ヵ月群及びフレマネズマブ/3 ヵ月群）とプラセボ群との投与群間の比較は，本モデルで実施した。各フレマネズマブ群（フレマネズマブ/1 ヵ月群及びフレマネズマブ/3 ヵ月群）とプラセボ群間の最小二乗平均値の差について 95%信頼区間を求めた。 試験全体の第一種の過誤の確率を 0.05 に維持するために，主要評価項目と副次的評価項目間（副次的評価項目間も含む）には階層的検定手順を用い，各フレマネズマブ群とプラセボ群の比較には Hochberg の方法を用いた。ただし，フレマネズマブの両方の群がプラセボ群に対して統計学的に有意な場合のみに，下層の評価項目において両側有意水準 0.05 で Hochberg の方法を用いて比較した。 注：特定の効果不十分集団は，バルプロ酸に対する効果が不十分であった被験者と定義された。さらに，特定の効果不十分集団の被験者は，治験実施計画書付録 H（資料番号 5.3.5.4-01，16.1.1 Appendix H）で規定のとおり，2～3 クラスの片頭痛予防薬に対する効果が不十分であったと記録されていることとした。
治験依頼者	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
治験実施医療機関	米国など 98 施設
治験期間	2017 年 11 月 10 日～2018 年 10 月 2 日

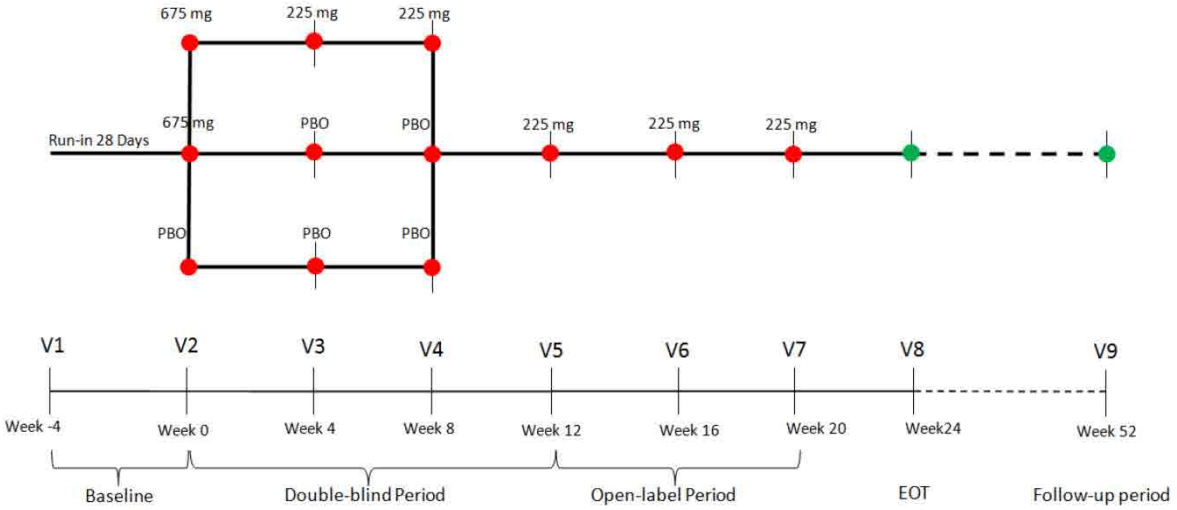


図 2.7.6.3.9-1　　CM 被験者の治験デザイン

EOT = end of treatment; PBO = placebo; V = visit.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 1＞

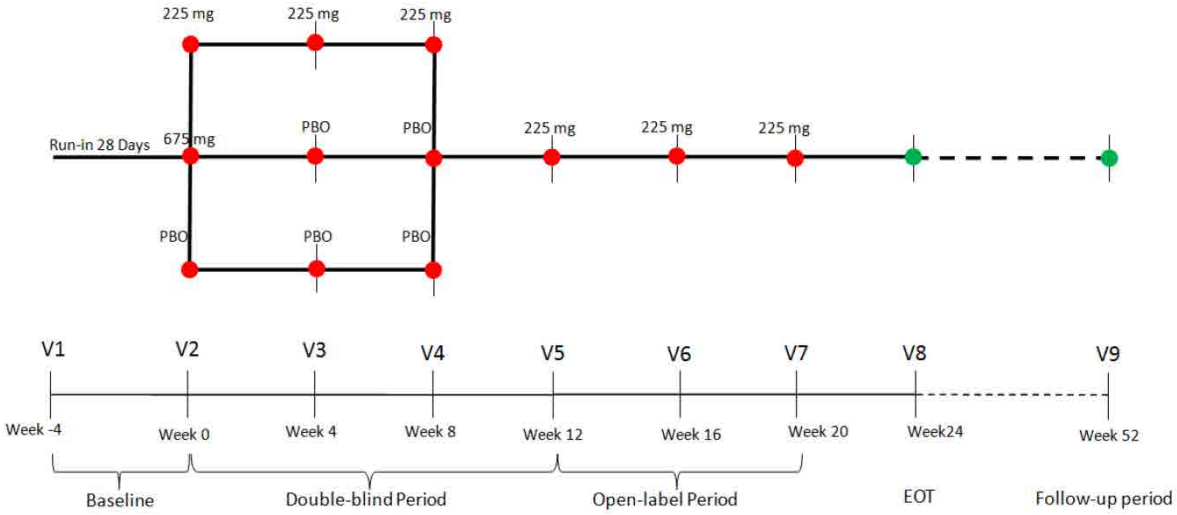


図 2.7.6.3.9-2　　EM 被験者の治験デザイン

EOT = end of treatment; PBO = placebo; V = visit.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 2＞

2.7.6.3.9.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.9-1 に示した。

表 2.7.6.3.9-1　　治験スケジュール

Study period	Pretreatment (incl screening visit and run-in period)	Double-blind treatment period			Open-label period				Follow-up period
Visit number	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Day and allowed time windows	Screening (Days -28 to -1)	Month 0 (Day 0 +3 days)	Month 1 (Day 28 ±3 days)	Month 2 (Day 56 ±3 days)	Month 3 (Day 84 ±3 days)	Month 4 (Day 112 ±5 days)	Month 5 (Day 140 ±5 days)	End of treatment/early termination (Day 168 ±5 days)	6 months after last dose of IMP (Day 320 ±15 days)
Procedures and assessments	Screening Week -4	Baseline Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 46
Informed consent	X								
Inclusion and exclusion criteria	X	X							
Assign randomization/treatment number		X							
Medical and psychiatric history	X								
Record demographic characteristics	X								
Prior medication and treatment history[b]	X								
Clinical laboratory tests (serum chemistry, hematology and coagulation, urinalysis)	X	X	X		X	X		X	
Physical examination, including height and weight[c]	X	X			X			X	
12-lead ECG[d]	X	X			X			X	
Vital signs measurement[e,f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum β-HCG test[g]	X							X	
Urine pregnancy test[g]		X	X	X	X	X	X	X	

表 2.7.6.3.9-1　　治験スケジュール（続き）

Study period	Pretreatment (incl screening visit and run-in period)	Double-blind treatment period			Open-label period				Follow-up period
Visit number	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Day and allowed time windows	Screening (Days -28 to -1)	Month 0 (Day 0 +3 days)	Month 1 (Day 28 ±3 days)	Month 2 (Day 56 ±3 days)	Month 3 (Day 84 ±3 days)	Month 4 (Day 112 ±5 days)	Month 5 (Day 140 ±5 days)	End of treatment/early termination (Day 168 ±5 days)	6 months after last dose of IMP (Day 320 ±15 days)
Procedures and assessments	Screening Week -4	Baseline Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 46
FSH[h]	X								
Inform patients of study restrictions and compliance requirements	X								
Review study compliance[f]		X	X	X	X	X	X	X	
Provide electronic headache diary[i]	X								
Complete electronic headache diary entries[j]	X	—	—	—	—	—	—	X	
Review electronic headache diary[f]		X	X	X	X	X	X	X	
Return headache diary device								X	
Blood samples for plasma concentration of IMP[k]		X	X	X	X	X		X	
Blood samples for serum ADA assessment[l]		X	X		X	X		X	X
Blood collection for serum, plasma, and RNA biomarker analysis		X	X		X	X		X	
Urine collection for biomarker analysis		X	X		X	X		X	

表 2.7.6.3.9-1　　治験スケジュール（続き）

Study period	Pretreatment (incl screening visit and run-in period)	Double-blind treatment period			Open-label period				Follow-up period
Visit number	V1	V2[a]	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
Day and allowed time windows	Screening (Days -28 to -1)	Month 0 (Day 0 +3 days)	Month 1 (Day 28 ±3 days)	Month 2 (Day 56 ±3 days)	Month 3 (Day 84 ±3 days)	Month 4 (Day 112 ±5 days)	Month 5 (Day 140 ±5 days)	End of treatment/early termination (Day 168 ±5 days)	6 months after last dose of IMP (Day 320 ±15 days)
Procedures and assessments	Screening Week -4	Baseline Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 24	Week 46
Saliva sample for biomarker analysis		X	X		X	X		X	
Blood samples for pharmacogenetics[m]		X							
HIT-6		X	X		X			X	
MIDAS		X	X		X			X	
PHQ-2/PHQ-9[n]		X			X			X	
MSQOL questionnaire		X	X		X			X	
EQ-5D-5L questionnaire		X			X			X	
PGIC scale			X		X			X	
WPAI questionnaire		X			X			X	
eC-SSRS[f, o]	X		X	X	X	X	X	X	
AEs[f, p] and health care resource utilization inquiry		X	X	X	X	X	X	X	X
Administration of IMP		X	X	X	X	X	X		
Hypersensitivity/anaphylaxis[q]		X	X	X	X	X	X	X	
Concomitant medication inquiry[f]		X	X	X	X	X	X	X	X

ADA = antidrug antibodies; AE = adverse event; β-HCG = beta-human chorionic gonadotropin; ECG = electrocardiogram; eC-SSRS = electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale; EOT = end of treatment; EQ-5D-5L = EuroQoL-5 Dimension, 5 response level version; FSH = follicle-stimulating hormone; HIT-6 = Six-Item Headache Impact Test; IMP = investigational medicinal product; MIDAS = Migraine Disability Assessment; MSQOL = Migraine-Specific Quality of Life; PGIC = Patient Global Impression of Change; PHQ-2 = 2-item Patient Health

Questionnaire; PHQ-9 = 9-item Patient Health Questionnaire; V = visit; WPAI = Work Productivity and Activity Impairment.

[a] All visit 2/baseline procedures must have been performed before study drug administration and health care resource utilization inquiry. Inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Post-dose inquiries were made before the patient left the study center.

[b] Collection of prior medications was limited to those medications administered within 6 months before study drug administration (visit 2) and preventive medications taken within 10 years.

[c] Height was measured only at the screening visit.

[d] ECGs were performed in triplicate. Procedure was performed before other assessments (eg, blood draws and administration of questionnaires). The ECGs were to be performed after the patient had been supine for at least 5 minutes.

[e] Before pulse and blood pressure were measured, the patient must have been in a supine or semi-erect/seated position and resting for at least 5 minutes. The same position and arm was to be used each time vital signs were measured for a given patient.

[f] Procedures for unscheduled visits.

[g] Women of childbearing potential only.

[h] Postmenopausal women only.

[i] Eligible patients were given an electronic headache diary device and were trained in its use and compliance requirements on the day of screening.

[j] Patients completed electronic headache diary entries about the previous day daily beginning on day 27 through the EOT/early termination visit.

[k] Blood samples for plasma drug concentration determination were collected prior to dosing (as applicable) at visits 2, 3, 4, 5, 6, and 8.

[l] Blood samples for serum ADA assessment were collected prior to dosing (as applicable) at visits 2, 3, 5, 6, 8, and 9 and were also collected upon observation of any severe hypersensitivity reaction (ie, severe hypersensitivity reaction and anaphylaxis).

[m] A single blood sample for pharmacogenomic analysis was collected at visit 2, before study drug administration, from patients who consented to this procedure. A separate informed consent form for pharmacogenomic sampling must have been signed by the patient.

[n] Patients responded first to the PHQ-2. They responded to questions 3 through 9 (unique questions) of the PHQ-9 only if PHQ-2 was positive.

[o] The eC-SSRS Baseline/Screening version was completed at visit 1 and the eC-SSRS Since Last Visit version was completed at all other visits.

[p] Inquiries about adverse events were made before and after study drug administration. Post-dose inquiries were made before the patient left the study center.

[q] Patients were assessed for severe hypersensitivity/anaphylaxis reaction during and after administration of the IMP. Oxygen saturation and respiratory rate were measured in cases of suspected anaphylaxis and severe hypersensitivity. Further details are provided in Appendix S of the protocol.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 1＞

2.7.6.3.9.3　試験結果

本項では，治験の二重盲検治療期のデータを反映した中間報告書の結果を記載する。

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.9-3 及び表 2.7.6.3.9-2 に示した。

1028 例の CM 被験者及び EM 被験者が本治験登録のためにスクリーニングされた。スクリーニングされた 1028 例のうち，米国及び他の国の 98 施設で 838 例が組入れ基準に合致し，本治験に登録された。28 例（3%）が二重盲検治療期の治験薬投与を中止した。投与群別では，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 6 例（3%）フレマネズマブ 225/225/225 mg 群の 5 例（5%）フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の 4 例（1%）プラセボ群の 13 例（5%）であった。全体（838 例）の各中止理由の割合は，1%未満であった。

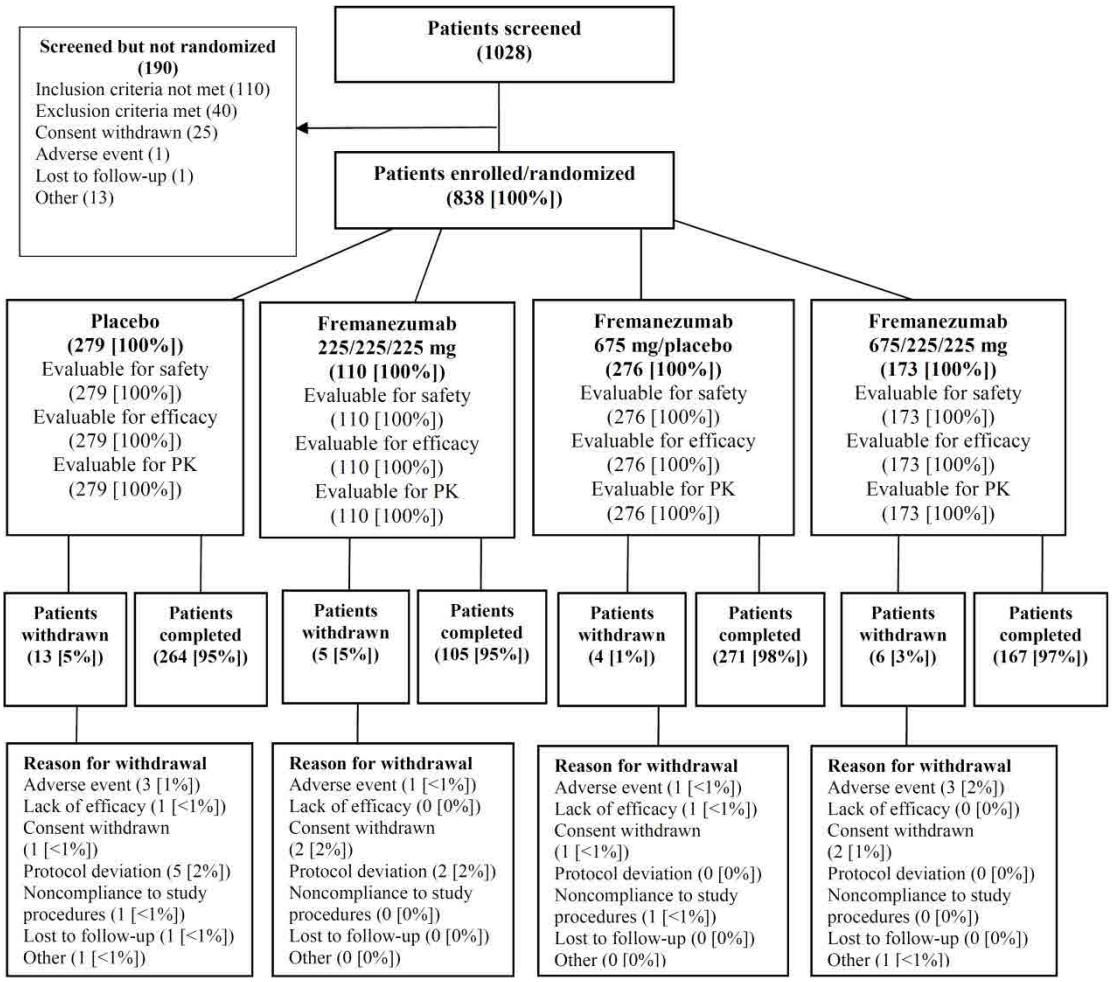


図 2.7.6.3.9-3　　被験者の内訳（すべての被験者）

ITT = intent-to-treat; PK = pharmacokinetics.

Note: Numbers in parentheses are numbers of patients.

The denominator for calculating percentages is the number of patients in the ITT analysis set.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 3＞

表 2.7.6.3.9-2　　被験者の内訳（すべての被験者）

Patient disposition, n (%)	Number (%) of patients[a]				
	Placebo	Fremanezumab			
	(N=279)	675/225/225 mg (N=173)	225/225/225 mg (N=110)	675 mg/ placebo/placebo (N=276)	Total (N=838)
Screened	-	-	-	-	1028
Randomized	279 (100)	173 (100)	110 (100)	276 (100)	838 (100)
Completed double-blind treatment period	264 (95)	167 (97)	105 (95)	271 (98)	807 (96)
Discontinued double-blind treatment period	13 (5)	6 (3)	5 (5)	4 (1)	28 (3)
Adverse event	3 (1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	8 (<1)
Lack of efficacy	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)
Consent withdrawn	1 (<1)	2 (1)	2 (2)	1 (<1)	6 (<1)
Protocol deviation	5 (2)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	7 (<1)
Noncompliance with study procedures	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)
Lost to follow-up	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)
Other	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	2 (<1)
ITT analysis set	279 (100)	173 (100)	110 (100)	276 (100)	838 (100)
Double-blind safety analysis set	279 (100)	173 (100)	110 (100)	276 (100)	838 (100)
Double-blind mITT analysis set	278 (>99)	173 (100)	110 (100)	276 (100)	837 (>99)
PP analysis set	252 (90)	159 (92)	100 (91)	257 (93)	768 (92)

CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; ITT = intent-to-treat; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients with observations; PP = per-protocol.

[a] Percentages are based on the number of patients randomized.

Note: Other = patient discontinued due to breast cancer in history (1) and patient discontinued due to sponsor decision (1). All patients in the open-label treatment period of the study received fremanezumab 225 mg monthly. EM patient [redacted] was randomized to placebo but received 1 active injection at 3rd dose. This patient was summarized in the fremanezumab 225/225/225 mg group in all safety summaries. CM patient [redacted] was randomized to placebo but received 1 active injection at 2nd dose. This patient was summarized in the fremanezumab 675/225/225 mg group in all safety summaries. The denominator for calculating percentages is the number of patients in the ITT analysis set. There were 3 patients ([redacted], [redacted], and [redacted]) missing their double-blind treatment completion/discontinuation page at the time of this interim analysis.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 6＞

(2)　解析したデータセット

ITT 解析対象集団には無作為化されたすべての被験者が含まれた。ITT 解析対象集団の投与群は実際に投与された治験薬にかかわらず無作為時の投与群を用いた。

Modified ITT 解析対象集団は ITT 解析対象集団のうち，治験薬を 1 回以上投与され，有効性の主要評価項目がベースライン後の 10 日以上の時点で評価された被験者のみが含まれた。

無作為化された 838 例のうち, 838 例すべてが安全性解析対象集団に含まれ, 837 例が Modified ITT 解析対象集団に含まれた。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）を表 2.7.6.3.9-3 に，原疾患に関する特性（ITT）を表 2.7.6.3.9-4 に，ベースラインの有効性評価項目（ITT）を表 2.7.6.3.9-5 に示した。

フレマネズマブ/3 ヵ月群，フレマネズマブ/1 ヵ月群，プラセボ群の年齢の平均値は，それぞれ 45.8，45.9 及び 46.8 歳，男性の割合はそれぞれ 17%，16%及び 16%，人種では白人の割合がそれぞれ 95%，93%及び 94%及び体重はそれぞれ 70.68，70.97 及び 71.42 kg であり，これらの特性は投与群間で差異は認められなかった。

ベースラインの原疾患に関する特性は各投与群間で類似していた。はじめて片頭痛と診断されてからの平均年数は，投与群全体で 24.2 年であった。無作為化時に EM と診断されたのは 329 例（39%），CM と診断されたのは 509 例（61%）であった。

ベースラインでトリプタン系薬剤/麦角誘導体の使用状況は投与群間で類似しており，全体の 86%が使用していた。治験登録前に，2 クラスの片頭痛予防薬を使用したが効果不十分であった被験者は 50%であった。3 又は 4 クラスの片頭痛予防薬を使用していたが効果不十分であった被験者はそれぞれ 32%及び 18%であった。

28 日間のベースライン期のフレマネズマブ/3 ヵ月群，フレマネズマブ/1 ヵ月群及びプラセボ群の片頭痛日数はそれぞれ，14.1，14.1 及び 14.3 日，中等度以上の頭痛日数はそれぞれ，12.4，12.7 及び 12.8 日及び急性期頭痛治療薬の使用日数はそれぞれ，12.8，12.2 及び 12.3 日であり，投与群間で差異は認められなかった。

表 2.7.6.3.9-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

Demographic variables	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Age, years						0.524[a]
n	279	276	283	559	838	
Mean	46.8	45.8	45.9	45.9	46.2	
SD	11.10	10.97	11.05	11.00	11.04	
Median	47.0	47.0	47.0	47.0	47.0	
Min, max	18, 70	18, 71	19, 70	18, 71	18, 71	
Age group, years, n (%)						0.931[b]
18-45	121 (43)	125 (45)	128 (45)	253 (45)	374 (45)	
46-65	149 (53)	144 (52)	149 (53)	293 (52)	442 (53)	
>65	9 (3)	7 (3)	6 (2)	13 (2)	22 (3)	
Age group, years, n (%)						0.874[b]
18-45	121 (43)	125 (45)	128 (45)	253 (45)	374 (45)	
>45	158 (57)	151 (55)	155 (55)	306 (55)	464 (55)	
Sex, n (%)						0.937[b]
Men	46 (16)	47 (17)	45 (16)	92 (16)	138 (16)	
Women	233 (84)	229 (83)	238 (84)	467 (84)	700 (84)	
Race, n (%)						0.812[c]
White	262 (94)	262 (95)	262 (93)	524 (94)	786 (94)	
Black or African American	2 (<1)	2 (<1)	4 (1)	6 (1)	8 (<1)	
Asian	1 (<1)	0 (0)	3 (1)	3 (<1)	4 (<1)	
American Indian or Alaskan Native	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	

表 2.7.6.3.9-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）（続き）

Demographic variables	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Other	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	
Not reported	13 (5)	10 (4)	12 (4)	22 (4)	35 (4)	
Ethnicity, n (%)						0.694[b]
Not Hispanic or Latino	255 (91)	260 (94)	264 (93)	524 (94)	779 (93)	
Hispanic or Latino	11 (4)	6 (2)	7 (2)	13 (2)	24 (3)	
Unknown	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Not reported	13 (5)	10 (4)	12 (4)	22 (4)	35 (4)	
Region, n (%)						0.993[b]
USA	40 (14)	39 (14)	41 (14)	80 (14)	120 (14)	
Europe	239 (86)	237 (86)	242 (86)	479 (86)	718 (86)	
Weight, kg						0.812[a]
Mean	71.42	70.68	70.97	70.83	71.03	
SD	13.740	13.436	13.690	13.554	13.611	
Median	70.00	69.00	67.60	68.00	68.65	
Min, max	45.7, 130.0	47.0, 106.0	45.0, 107.5	45.0, 107.5	45.0, 130.0	

ANOVA = analysis of variance; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation; USA = United States of America.

[a] The p-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

[b] The p-value for the treatment comparison is from a Pearson’s chi-square test.

[c] The p-value for the treatment comparison is from a Fisher’s exact test.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

Note: Other = Persian Arabic (1), white (Amerindian) (1), Gipsy (1), and Maghrebin (1).

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 7＞

表 2.7.6.3.9-4　　原疾患に関する特性（ITT）

Variable	Number (%) of patients					
Statistic	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Time since initial migraine diagnosis (years)						0.975[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	24.3	24.3	24.0	24.2	24.2	
SD	13.60	12.83	13.72	13.28	13.38	
Median	23.0	25.0	23.0	24.0	23.0	
Min, max	2, 68	1, 61	1, 59	1, 61	1, 68	
Migraine classification (as randomized), n (%)						
Episodic	112 (40)	107 (39)	110 (39)	217 (39)	329 (39)	
Chronic	167 (60)	169 (61)	173 (61)	342 (61)	509 (61)	
Migraine classification (as per CRF), n (%)						
Episodic	112 (40)	109 (39)	111 (39)	220 (39)	332 (40)	
Chronic	167 (60)	167 (61)	172 (61)	339 (61)	506 (60)	
Migraine preventive medications that the patients have failed in the past 10 years, n (%)						
Beta-blockers	160 (57)	146 (53)	165 (58)	311 (56)	471 (56)	
Anticonvulsants	186 (67)	213 (77)	216 (76)	429 (77)	615 (73)	
Tricyclics	137 (49)	124 (45)	127 (45)	251 (45)	388 (46)	
Flunarizine	59 (21)	41 (15)	45 (16)	86 (15)	145 (17)	
Candesartan	51 (18)	53 (19)	46 (16)	99 (18)	150 (18)	

表 2.7.6.3.9-4　　原疾患に関する特性（ITT）（続き）

Variable	Number (%) of patients					
Statistic	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
OnabotulinumtoxinA	76 (27)	75 (27)	71 (25)	146 (26)	222 (26)	
Valproic acid	83 (30)	86 (31)	92 (33)	178 (32)	261 (31)	
Special group of treatment failure (as randomized), n (%)						0.943[b]
Yes	53 (19)	54 (20)	57 (20)	111 (20)	164 (20)	
No	226 (81)	222 (80)	226 (80)	448 (80)	674 (80)	
Special group of treatment failure (as per CRF), n (%)						0.651[b]
Yes	54 (19)	50 (18)	60 (21)	110 (20)	164 (20)	
No	225 (81)	226 (82)	223 (79)	449 (80)	674 (80)	
Triptans/ergots use during baseline, n (%)						0.869[b]
Yes	238 (85)	235 (85)	245 (87)	480 (86)	718 (86)	
No	41 (15)	41 (15)	38 (13)	79 (14)	120 (14)	
Number of prior preventive medications failed, n (%)						0.711[b]
2	142 (51)	140 (51)	133 (47)	273 (49)	415 (50)	
3	82 (29)	85 (31)	98 (35)	183 (33)	265 (32)	
4	54 (19)	49 (18)	50 (18)	99 (18)	153 (18)	

ANOVA = analysis of variance; CM = chronic migraine; CRF = case report form; EM = episodic migraine; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

[a] The p-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

[b] The p-value for the treatment comparison is from a Pearson’s chi-square test.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.
Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.
Stratification factors (as randomized) were used in the statistical models.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 8＞

表 2.7.6.3.9-5　　ベースラインの有効性評価項目（ITT）

Variable Statistic	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Number of migraine days (days)						0.8348[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	14.3	14.1	14.1	14.1	14.2	
SD	6.12	5.61	5.58	5.59	5.77	
Median	13.5	13.0	13.0	13.0	13.1	
Min, max	4, 28	4, 28	4, 28	4, 28	4, 28	
Number of headache days of at least moderate severity (days)						0.7512[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	12.8	12.4	12.7	12.6	12.6	
SD	5.92	5.84	5.82	5.82	5.85	
Median	12.0	11.2	12.0	11.7	11.7	
Min, max	2, 28	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	
Number of headache days of any severity (days)						0.6672[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	14.5	14.0	14.3	14.2	14.3	
SD	6.21	5.93	6.02	5.97	6.05	
Median	13.5	13.0	13.0	13.0	13.0	
Min, max	2, 28	2, 28	0, 28	0, 28	0, 28	

表 2.7.6.3.9-5　　ベースラインの有効性評価項目（ITT）（続き）

Variable Statistic	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Number of reported headache days (days)						0.8116[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	16.7	16.4	16.6	16.5	16.6	
SD	5.94	5.82	5.78	5.79	5.84	
Median	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	
Min, max	6, 28	6, 28	6, 28	6, 28	6, 28	
Number of days of use of any acute headache medications (days)						0.4292[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	12.3	12.8	12.2	12.5	12.4	
SD	6.27	6.23	5.95	6.09	6.15	
Median	11.6	12.0	12.0	12.0	11.8	
Min, max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	
Number of days of use of migraine-specific acute headache medications (triptans and ergots)						0.5510[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	9.2	9.5	8.9	9.2	9.2	
SD	6.74	6.82	6.31	6.57	6.62	
Median	8.4	9.0	9.0	9.0	9.0	
Min, max	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	0, 28	

表 2.7.6.3.9-5　　ベースラインの有効性評価項目（ITT）（続き）

Variable Statistic	Placebo (N=279)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)	All fremanezumab (N=559)	Total (N=838)	p-value
Number of headache hours of any severity (hours)						0.5803[a]
n	279	275	283	558	837	
Mean	115.7	107.9	113.1	110.5	112.3	
SD	96.31	85.31	88.96	87.14	90.28	
Median	82.1	83.0	82.0	82.0	82.1	
Min, max	12, 672	15, 672	12, 575	12, 672	12, 672	
Number of headache hours of at least moderate severity (hours)						0.4416[a]
n	279	274	283	557	836	
Mean	65.8	59.2	64.3	61.8	63.1	
SD	70.08	54.74	65.20	60.28	63.71	
Median	45.2	42.7	43.0	42.9	43.0	
Min, max	1, 672	2, 345	5, 388	2, 388	1, 672	

ANOVA = analysis of variance; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; ITT = intent-to-treat; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

[a] P-value for the treatment comparison is from an ANOVA with treatment group as a factor.

All data collected in the baseline period were used in the analysis while only the first 28 days of diary data were used for eligibility evaluation. A headache day of any severity includes a day with at least 4 consecutive hours of headache. A reported headache day includes a day with a headache of any duration.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 9＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-6 に，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（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（MMRM）（Modified ITT）を図 2.7.6.3.9-4 に示した。

フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群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統計学的に有意な低下を示した（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群とプラセボ群の平均変化量の差はそれぞれ−3.1 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−3.84～−2.42 日）及び−3.5 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.19～−2.78 日）であった。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は，フレマネズマブの 3 ヵ月に 1 回投与又は月 1 回投与の用法にかかわらず両投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.9-6　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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.34)	-3.7 (0.34)	-4.1 (0.34)
95% CI	(-1.25, 0.07)	(-4.38, -3.05)	(-4.73, -3.41)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.1 (0.36)	-3.5 (0.36)
95% CI	-	(-3.84, -2.42)	(-4.19, -2.78)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.4 (0.36)
95% CI	-	-	(-1.06, 0.35)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error of the mean; vs. = versus.

The ANCOVA model includes treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), migraine classification (EM/CM), and treatment*migraine classification as fixed effects, and baseline number of migraine days and years since onset of migraines as covariates.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 12＞

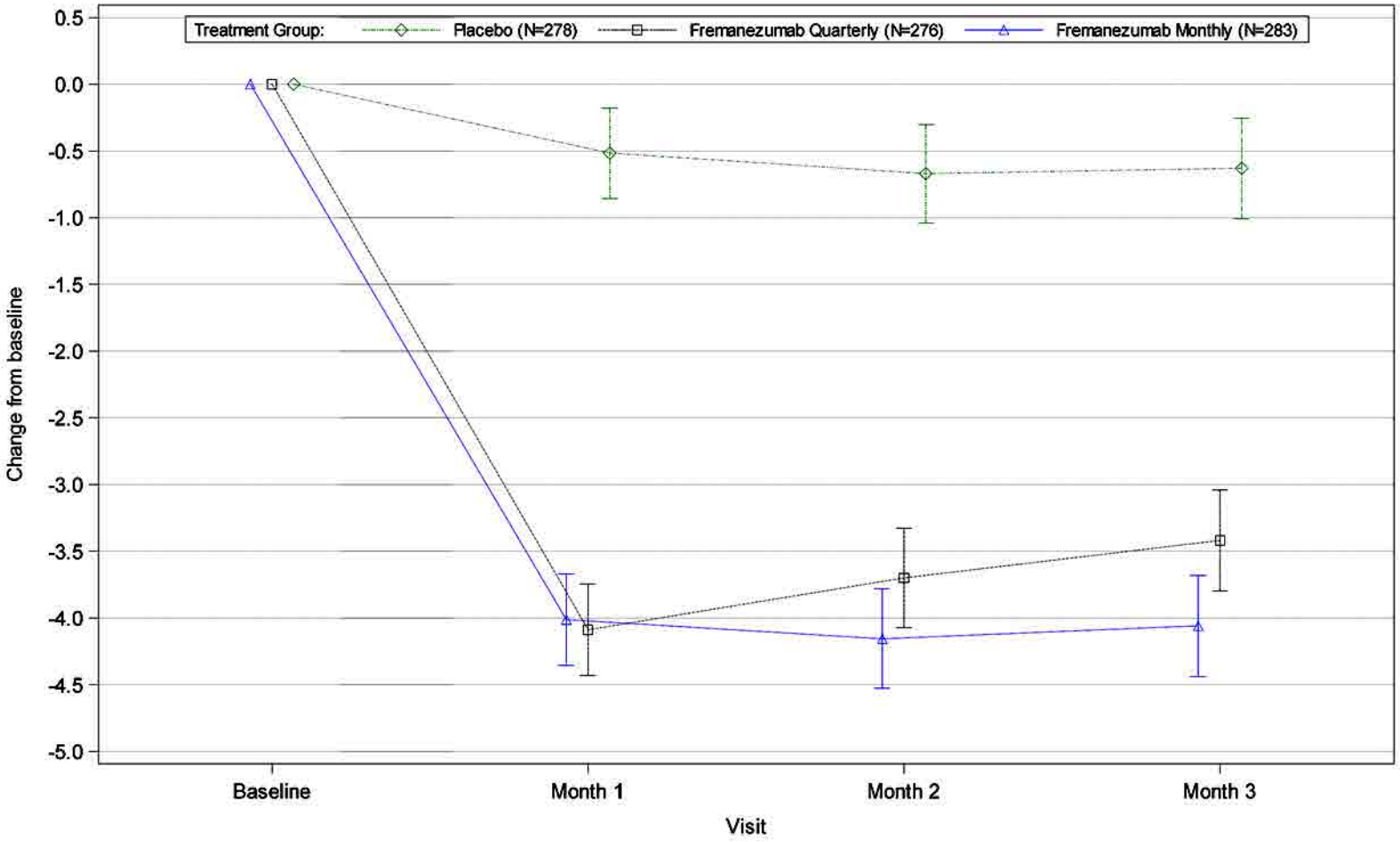


図 2.7.6.3.9-4　　1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（MMRM）（Modified ITT）

MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 4＞

(b) 副次的評価項目

i) 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

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（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-7 に示した。

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は，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群の治験薬初回投与後 12 週間での反応例のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 5.84（95%信頼区間：3.57～9.55）及び 5.82（95%信頼区間：3.56～9.51）であった。

表 2.7.6.3.9-7 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（Modified ITT）

Timepoint Responder, n (%)	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
12 weeks after dose 1			
Yes	24 (9)	95 (34)	97 (34)
No	254 (91)	181 (66)	186 (66)
Odds ratio (fremanezumab/placebo)	-	5.84	5.82
95% CI	-	3.57, 9.55	3.56, 9.51
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 1			
Yes	28 (10)	105 (38)	101 (36)
No	250 (90)	171 (62)	182 (64)
Odds ratio	-	5.81	5.25
95% CI	-	3.64, 9.27	3.29, 8.37
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 2			
Yes	35 (13)	110 (40)	111 (39)
No	243 (87)	166 (60)	172 (61)
Odds ratio	-	4.79	4.66
95% CI	-	3.10, 7.38	3.02, 7.18
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Month 3			
Yes	38 (14)	97 (35)	108 (38)
No	240 (86)	179 (65)	175 (62)
Odds ratio	-	3.60	4.12
95% CI	-	2.34, 5.54	2.69, 6.31
p-value	-	<0.0001	<0.0001

CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; N = number of patients; n = number of patients with observations.

P-value based on a logistic regression model with the following effects: treatment, gender, region, special group of treatment

failure (yes/no), and migraine classification (CM/EM).
Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.
Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.
The early discontinued patients are considered as non-responder for overall analysis and for each month after discontinuation.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 13＞

ii) 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

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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-8 に，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（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（MMRM）（Modified ITT）を図 2.7.6.3.9-5 に示した。

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は，フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群でプラセボ群と比較して減少し，両フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群とプラセボ群の平均変化量の差はそれぞれ−3.2 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間:−3.93～−2.52 日）及び−3.6 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.30～−2.91 日）であった。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は，フレマネズマブの 3 ヵ月に 1 回投与又は月 1 回投与の用法にかかわらず投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.9-8　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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.33)	-3.9 (0.34)	-4.2 (0.34)
95% CI	(-1.28, 0.03)	(-4.51, -3.19)	(-4.89, -3.58)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.2 (0.36)	-3.6 (0.36)
95% CI	-	(-3.93, -2.52)	(-4.30, -2.91)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.4 (0.36)
95% CI	-	-	(-1.08, 0.32)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error of the mean; vs. = versus.
The ANCOVA model includes treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), migraine classification (EM/CM), and treatment*migraine classification as fixed effects and baseline number of headache days of at least moderate severity and years since onset of migraine as covariates.
Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.
Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 14＞

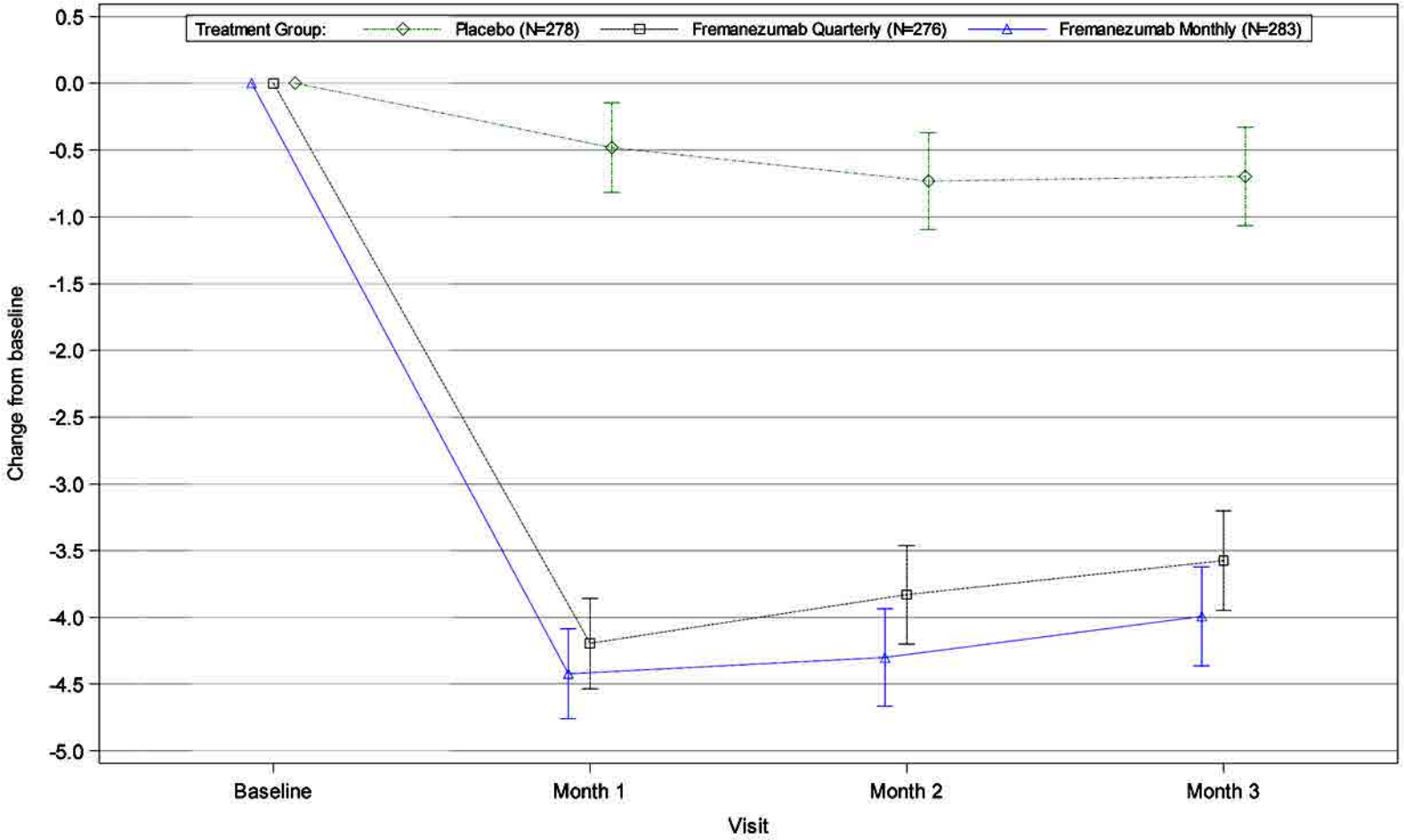


図 2.7.6.3.9-5　　1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（MMRM）（Modified ITT）

MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 5＞

iii) 初回投与後 4 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

治験薬初回投与後 4 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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-9 に示した。

ベースラインから治験薬初回投与後 4 週間での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数は, フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群でプラセボ群と比較して減少し, 両フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群とプラセボ群の平均変化量の差はそれぞれ−3.6 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.30〜−2.83 日）及び−3.5 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.22〜−2.76 日）であった。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は, フレマネズマブの 3 ヵ月に 1 回投与又は月 1 回投与の用法にかかわらず両投与群間で類似していた。

MMRM 解析より時期別にみると, 両フレマネズマブ群はプラセボ群と比較して初回投与後 1 週で片頭痛日数の減少が認められ, 4 週まで維持された（資料番号 5.3.5.4-01, Figure 6 参照）。

表 2.7.6.3.9-9　治験薬初回投与後 4 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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.35)	-4.1 (0.35)	-4.1 (0.35)
95% CI	(-1.25, 0.12)	(-4.82, -3.44)	(-4.74, -3.36)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.6 (0.37)	-3.5 (0.37)
95% CI	-	(-4.30, -2.83)	(-4.22, -2.76)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	0.1 (0.37)
95% CI	-	-	(-0.66, 0.81)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error of the mean; vs. = versus.

The ANCOVA model includes treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), migraine classification (EM/CM), and treatment*migraine classification as fixed effects, and baseline number of migraine days and years since onset of migraines as covariates.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 15＞

iv) 初回投与後 4 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

治験薬初回投与後 4 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（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-10 に示した。

治験薬初回投与後 4 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では，プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群の初回投与後 4 週間での反応例のプラセボ群に対するオッズ比はそれぞれ 5.81（95%信頼区間:3.64～9.27）及び 5.25（95%信頼区間：3.29～8.37）であった。

表 2.7.6.3.9-10　治験薬初回投与後 4 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（Modified ITT）

Timepoint Responder, n (%)	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Month 1			
Yes	28 (10)	105 (38)	101 (36)
No	250 (90)	171 (62)	182 (64)
Odds ratio (fremanezumab/placebo)	-	5.81	5.25
95% CI	-	3.64, 9.27	3.29, 8.37
p-value	-	<0.0001	<0.0001

CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; N = number of patients.
P-value based on a logistic regression model with the following effects: treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), and migraine classification (CM/EM).
Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.
Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.
The early discontinued patients are considered as non-responder for overall analysis and for each month after discontinuation.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 16＞

v)　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の使用日数のベースラインからの平均変化量

治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量（ANCOVA）（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-11 に示した。

ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数は，フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群でプラセボ群と比較して減少し，両フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群とプラセボ群との差はそれぞれ−3.1 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−3.75～−2.41）及び−3.4 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.03～−2.69）であった。1 ヵ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数のベースラインからの変化量は，フレマネズマブの 3 ヵ月に 1 回投与又は月 1 回投与の用法にかかわらず両投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.9-11　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の使用日数のベースラインからの変化量（ANCOVA）（Modified ITT）

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.6 (0.32)	-3.7 (0.32)	-3.9 (0.32)
95% CI	(-1.21, 0.04)	(-4.30, -3.03)	(-4.58, -3.32)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.1 (0.34)	-3.4 (0.34)
95% CI	-	(-3.75, -2.41)	(-4.03, -2.69)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.3 (0.34)
95% CI	-	-	(-0.96, 0.39)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error of the mean; vs = versus.

The ANCOVA model includes treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), migraine classification (EM/CM), and treatment*migraine classification as fixed effects, and baseline number of days of use of any acute headache medication and years since onset of migraines as covariates.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 17＞

vi)　初回投与後 4 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

治験薬初回投与後 4 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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）を表 2.7.6.3.9-12 に示した。

ベースラインから治験薬初回投与後 4 週間での 1 ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数は，フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群でプラセボ群と比較して減少し，両フレマネズマブ群とプラセボ群との間に差が認められた（両フレマネズマブ群で $p < 0.0001$）。フレマネズマブ/3 ヵ月群及びフレマネズマブ/1 ヵ月群とプラセボ群との平均変化量の差はそれぞれ−3.7 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間:−4.42～−2.98 日）及び−3.9 日（最小二乗平均値）（95%信頼区間：−4.64～−3.21 日）であった。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は，フレマネズマブの 3 ヵ月に 1 回投与又は月 1 回投与の用法にかかわらず両投与群間で類似していた。

MMRM 解析より時期別にみると，両フレマネズマブ群はプラセボ群と比較して初回投与後 1 週で中等度以上の頭痛日数の減少が認められ，4 週まで維持された（資料番号 5.3.5.4-01，Figure 8 参照）。

表 2.7.6.3.9-12　治験薬初回投与後 4 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変化量（ANCOVA）（Modified ITT）

Category Statistic	Placebo (N=278)	Fremanezumab quarterly (N=276)	Fremanezumab monthly (N=283)
Individual treatment group			
LS mean (SE)	-0.5 (0.34)	-4.2 (0.35)	-4.5 (0.34)
95% CI	(-1.20, 0.15)	(-4.90, -3.54)	(-5.13, -3.77)
Difference (vs. placebo)			
LS mean (SE)	-	-3.7 (0.37)	-3.9 (0.37)
95% CI	-	(-4.42, -2.98)	(-4.64, -3.21)
p-value	-	<0.0001	<0.0001
Difference (vs. 675 mg quarterly)			
LS mean (SE)	-	-	-0.2 (0.37)
95% CI	-	-	(-0.95, 0.49)

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; CM = chronic migraine; EM = episodic migraine; LS = least squares; N = number of patients; SE = standard error of the mean; vs. = versus.

The ANCOVA model includes treatment, gender, region, special group of treatment failure (yes/no), migraine classification (EM/CM), and treatment*migraine classification as fixed effects, and baseline number of headache days of at least moderate severity and years since onset of migraines as covariates.

Fremanezumab monthly is 675/225/225 mg for CM patients and 225/225/225 mg for EM patients.

Fremanezumab quarterly is 675 mg/placebo/placebo for both CM and EM patients.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 18＞

(5)　薬物動態

CM 被験者の血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-13 に，EM 被験者の血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-14 に示した。

血漿中フレマネズマブ濃度の薬物動態解析から，675 mg loading dose により初回投与後のトラフ濃度は，225 mg の月 1 回投与時に予想される定常状態又はそれよりわずかに高い曝露量に達することが示された。フレマネズマブ 225/225/225 mg の月 1 回皮下投与時には，3 ヵ月間では定常状態には達しなかった。フレマネズマブ 675 mg/プラセボ/プラセボ群の血漿中フレマネズマブ濃度は，単回投与から予想されるような推移を示した。最高濃度は初回投与後の初回サンプリング時（month 1）で認められ，最低濃度は visit 5（month 3）で認められた。初回投与後の初回サンプリング時（month 1）のトラフ濃度を基にすると，曝露量は用量の増加とともに比例的に増加すると考えられた。

表 2.7.6.3.9-13　CM 被験者の血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）

Visit	Parameter	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=169)
Visit 3/month 1	n	166	165
	Geometric mean	45007.16	40931.75
	CV%	34.925	40.322
	Mean	47510.78	44327.39
	SD	16593.234	17873.549
	Median	45159.5	40600
	Min, max	0.0, 108159.0	12467.0, 105891.0
Visit 4/month 2	n	167	167
	Geometric mean	38887.69	22862.31
	CV%	36.188	40.444
	Mean	41351.53	24798.46
	SD	14964.105	10029.49
	Median	41012	23197
	Min, max	0.0, 86101.0	6894.0, 62916.0
Visit 5/month 3	n	164	165
	Geometric mean	36997.38	12835.06
	CV%	38.04	50.138
	Mean	40144.55	14328.24
	SD	15270.799	7183.905
	Median	40211	13380
	Min, max	8016.0, 97329.0	2787.0, 56505.0

CV% = percent coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = total number of patients; n = number of patients in each group; SD = standard deviation.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 47＞

表 2.7.6.3.9-14　EM 被験者の血漿中フレマネズマブ濃度（ng/mL）（安全性解析対象集団）

Visit	Parameter	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=107)
Visit 3/month 1	n	104	106
	Geometric mean	14353.82	41846.94
	CV%	31.941	34.584
	Mean	15071.76	44482.46
	SD	4814.116	15384.033
	Median	14047	42739
	Min, max	6453.0, 34715.0	13384.0, 89525.0
Visit 4/month 2	n	106	104
	Geometric mean	22607.22	23460.05
	CV%	36.121	39.902
	Mean	24126.23	25256.08
	SD	8714.555	10077.799
	Median	23380.5	23148.5
	Min, max	7849.0, 60036.0	7794.0, 65818.0
Visit 5/month 3	n	105	100
	Geometric mean	28355.31	13065.05
	CV%	40.228	42.626
	Mean	30690.53	14222.64
	SD	12346.285	6062.497
	Median	29723	12365.5
	Min, max	8943.0, 88974.0	5247.0, 36930.0

CV% = percent coefficient of variation; max = maximum; min = minimum; N = total number of patients; n = number of patients in each group; SD = standard deviation.
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 48＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-15 に示した。

治験薬の曝露量は投与群間で類似していた。平均曝露期間は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群で 84.6 日間，225/225/225 mg 群で 83.6 日間，675 mg/プラセボ/プラセボ群で 85.8 日間，プラセボ群で 84.6 日間であり，いずれも 83 日間を超えていた。各フレマネズマブ群の投与期間の中央値は 85 日間であった。大部分の被験者は治験薬を 3 回投与された。

表 2.7.6.3.9-15　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Extent of exposure	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/ placebo/placebo (N=276)
Number of doses, n (%)				
1	3 (1)	2 (1)	2 (2)	1 (<1)
2	7 (3)	4 (2)	1 (<1)	2 (<1)
3	267 (96)	168 (97)	108 (97)	273 (99)
Duration of treatment, days				
n	275	174	111	275
Mean	84.6	84.6	83.6	85.8
SD	8.17	9.88	10.55	4.64
Median	85.0	85.0	85.0	85.0
Min, max	15, 105	1, 108	1, 92	66, 126

EOT = end of treatment; max = maximum; min = minimum; N = number of patients; n = number of patients with observations; SD = standard deviation.

Duration of treatment (days) = (date of month 3 or early withdrawal) - (date of 1st dose of study drug) + 1.

For patients lost to follow-up, EOT day is the last study drug dose + 27.

Patients received 3 injections for their 1st dose, 1 injection for their 2nd dose, and 1 injection for their 3rd dose.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 49＞

(b)　有害事象

全フレマネズマブ群又はプラセボ群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-16 に，すべての有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-18 に示した。

二重盲検治療期で有害事象が発現した被験者は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群で 85 例（49%），225/225/225 mg 群で 44 例（40%），675 mg/プラセボ/プラセボ群で 151 例（55%）及びプラセボ群で 134 例（48%）であった。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。フレマネズマブを投与された被験者で最も多く発現した有害事象は，注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位疼痛及び鼻咽頭炎であり，鼻咽頭炎を除いて大部分は治験責任医師によって治験薬に関連すると判断された。

表 2.7.6.3.9-16　全フレマネズマブ群又はプラセボ群で 2%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class MedDRA preferred term, n (%)	Number (%) of patients				
	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/placebo/placebo (N=276)	All fremanezumab (N=561)
Patients with at least 1 AE	134 (48)	85 (49)	44 (40)	151 (55)	280 (50)
胃腸障害	26 (9)	7 (4)	5 (5)	28 (10)	40 (7)
下痢	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (3)	9 (2)
悪心	6 (2)	0 (0)	2 (2)	4 (1)	6 (1)
腹痛	5 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (16)	35 (20)	12 (11)	45 (16)	92 (16)
注射部位紅斑	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)	35 (6)
注射部位硬結	12 (4)	10 (6)	3 (3)	12 (4)	25 (4)
注射部位疼痛	8 (3)	6 (3)	3 (3)	11 (4)	20 (4)
疲労	3 (1)	6 (3)	3 (3)	9 (3)	18 (3)
感染症および寄生虫症	44 (16)	23 (13)	15 (14)	36 (13)	74 (13)
鼻咽頭炎	11 (4)	6 (3)	1 (<1)	13 (5)	20 (4)
上気道感染	3 (1)	5 (3)	4 (4)	4 (1)	13 (2)
胃腸炎	7 (3)	3 (2)	0 (0)	3 (1)	6 (1)
尿路感染	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
膀胱炎	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	15 (5)	13 (7)	8 (7)	25 (9)	46 (8)
背部痛	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)	7 (1)
神経系障害	26 (9)	7 (4)	7 (6)	16 (6)	30 (5)
浮動性めまい	3 (1)	2 (1)	2 (2)	5 (2)	9 (2)
片頭痛	9 (3)	1 (<1)	2 (2)	2 (<1)	5 (<1)
錯感覚	5 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	5 (2)	7 (4)	7 (6)	11 (4)	25 (4)
不眠症	2 (<1)	3 (2)	4 (4)	6 (2)	13 (2)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations.

“Injection site pain” for patient [redacted] in the fremanezumab 225/225/225 mg treatment group was excluded from the summary because the AE occurred before the active drug was taken.
MedDRA Version 18.1
＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 51＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-17 に，すべての副作用（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.3.9-19 に示した。

治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）を発現した被験者は，フレマネズマブ 675/225/225 mg 群の 37 例（21%），225/225/225 mg 群の 18 例（16%），675 mg/プラセボ/プラセボ群の 57 例（21%），プラセボ群の 55 例（20%）であった。

最も多かった有害事象のうち，フレマネズマブ群の注射部位紅斑は全例（35/35 例）で，注射部位硬結は 24/25 例で治験薬に関連すると判断された。

表 2.7.6.3.9-17　　いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した副作用（安全性解析対象集団）

MedDRA system organ class MedDRA preferred term	Number (%) of patients			
	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/ placebo/placebo (N=276)
Number of patients with at least 1 treatment-related AE, n (%)	55 (20)	37 (21)	18 (16)	57 (21)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (13)	26 (15)	10 (9)	40 (14)
注射部位紅斑	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)
注射部位硬結	12 (4)	10 (6)	2 (2)	12 (4)

AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of patients; n = number of patients with observations.

Only treatment-emergent AEs are summarized. All patients in the open-label treatment period of the study received fremanezumab 225 mg monthly.

MedDRA Version 18.1

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 52＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 50 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

全体で 10 例に重篤な有害事象が発現した。投与群別ではフレマネズマブ 675/225/225 mg 群が 3 例（2%），225/225/225 mg 群が 1 例（< 1%），675 mg/プラセボ/プラセボ群が 2 例（< 1%），プラセボ群が 4 例（1%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 50 参照）。全体で重篤な有害事象の発現割合は低く，投与群ごとの発現割合は類似していた。

フレマネズマブ 675/225/225 mg 群で発現した 1 件の腎結石症は，治験責任医師によって治験薬に関連すると判断されたが，治験依頼者によって関連しないと判断された（資料番号 5.3.5.4-01，Section 15 参照）。

(e)　投与中止に至った有害事象

全体で 8 例が有害事象のために治験を中止した。投与中止に至った有害事象の発現割合は各投与群で低く，フレマネズマブ群が 5 例（< 1%），プラセボ群が 3 例（1%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 50 参照）。

(f)　特に注目すべき有害事象及び心血管系有害事象

特に注目すべき有害事象として，重症度が中等度以上の眼科有害事象，薬物性肝障害の可能性のある事象（AST 又は ALT ≥ 3 × ULN，総ビリルビン ≥ 2 × ULN 又は INR > 1.5），Hy’s law 事象，アナフィラキシー事象及び高度の過敏症反応を検討した。また，心血管系有害事象についても検討した。

特に注目すべき有害事象の発現割合は低く，重症度が中等度以上の眼科有害事象はいずれの投与群でも認められなかった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 50，Section 12.3.1.3.2 参照）。本治験では，Hy’s law 事象，薬物性肝障害の可能性のある事象，アナフィラキシー事象又は高度の過敏症反応は発現しなかった。

心血管系有害事象の発現割合は低く，投与群間で類似していた（資料番号 5.3.5.4-01，Table 53 参照）。

(g)　臨床検査

血清生化学検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に重要な変化は認められなかった。

ベースラインの血液学的検査値はすべての投与群で類似しており，投与による意味のある変化は認められなかった。

尿検査値のベースラインから投与終了時の平均変化量では，投与群内又は投与群間で意味のある変化を示す傾向は認められなかった。

(h)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインから投与終了時の平均変化量は，投与群内又は投与群間で意味のある変化を示す傾向は認められなかった。

(i)　心電図検査

12 誘導心電図パラメータのベースラインから投与終了時の平均変化量は，投与群内又は投与群間で意味のある変化を示す傾向は認められなかった。

(j)　免疫原性

559 例中 5 例（0.9%）は投与後のみ陽性反応が認められ，投与に関連する ADA 反応と考えられた。本治験で認められた免疫原性は極めて低レベルであり，ADA 産生による安全性上の重大な影響は確認されなかった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 55 参照）。

(7) 結論

- 前治療で 2～4 クラスの片頭痛予防薬が効果不十分であった EM 及び CM の被験者に対して，フレマネズマブ 3 ヵ月に 1 回又は月 1 回 3 ヵ月間の皮下投与は有効であることが示された。
- フレマネズマブ投与はプラセボと比較して，治験期間を通して片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数を減少させた。
- フレマネズマブ投与により，トリプタン系薬剤及び麦角誘導体を含む急性期頭痛治療薬の使用日数は減少した。
- フレマネズマブの効果は二重盲検治療期の 3 ヵ月間を通して持続した。
- フレマネズマブは良好な忍容性を有することが示され，安全性上の課題は認められなかった。

2.7.6.3.9.4　付録

(1)　有害事象

表 2.7.6.3.9-18　　有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
Patients with at least 1 AE	134 (48)	85 (49)	44 (40)	151 (55)	280 (50)
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	3 (2)	0	2 (<1)	5 (<1)
貧血	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	2 (1)	0	0	2 (<1)
赤血球増加症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	0	0
好中球減少症	1 (<1)	0	0	0	0
心臓障害	3 (1)	2 (1)	2 (2)	2 (<1)	6 (1)
動悸	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
心房細動	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
上室性頻脈	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頻脈	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
徐脈	1 (<1)	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
エーラース・ダンロス症候群	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	5 (2)	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
回転性めまい	4 (1)	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
耳痛	1 (<1)	0	0	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
甲状腺腫	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
甲状腺機能低下症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼障害	3 (1)	0	0	5 (2)	5 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼の炎症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
角膜炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼充血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
視力障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼炎	1 (<1)	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	26 (9)	7 (4)	5 (5)	28 (10)	40 (7)
下痢	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (3)	9 (2)
便秘	2 (<1)	1 (<1)	0	7 (3)	8 (1)
上腹部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	6 (1)
悪心	6 (2)	0	2 (2)	4 (1)	6 (1)
腹部膨満	0	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
腹痛	5 (2)	0	0	3 (1)	3 (<1)
消化不良	3 (1)	2 (1)	0	0	2 (<1)
胃炎	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
過敏性腸症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
嘔吐	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
呼気臭	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
齲歯	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口内乾燥	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯痛	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腹部不快感	1 (<1)	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (<1)	0	0	0	0
便習慣変化	1 (<1)	0	0	0	0
おくび	1 (<1)	0	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (<1)	0	0	0	0
食道潰瘍	1 (<1)	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
一般・全身障害および投与部位の状態	45 (16)	35 (20)	12 (11)	45 (16)	92 (16)
注射部位紅斑	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)	35 (6)
注射部位硬結	12 (4)	10 (6)	3 (3)	12 (4)	25 (4)
注射部位疼痛	8 (3)	6 (3)	3 (3)	11 (4)	20 (4)
疲労	3 (1)	6 (3)	3 (3)	9 (3)	18 (3)
注射部位そう痒感	3 (1)	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	8 (1)
注射部位内出血	2 (<1)	5 (3)	0	2 (<1)	7 (1)
注射部位知覚異常	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	7 (1)
注射部位発疹	2 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (1)	6 (1)
無力症	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)	4 (<1)
注射部位熱感	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
注射部位変色	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
注射部位出血	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
注射部位血腫	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
注射部位腫脹	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
発熱	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常感	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位小水疱	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
温度変化不耐症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
口渇	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胸痛	2 (<1)	0	0	0	0
医療機器損傷	1 (<1)	0	0	0	0
不快感	1 (<1)	0	0	0	0
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0	0
倦怠感	1 (<1)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胆石症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
免疫系障害	4 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
季節性アレルギー	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (<1)	0	0	0	0
食物アレルギー	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
感染症および寄生虫症	44 (16)	23 (13)	15 (14)	36 (13)	74 (13)
鼻咽頭炎	11 (4)	6 (3)	1 (<1)	13 (5)	20 (4)
上気道感染	3 (1)	5 (3)	4 (4)	4 (1)	13 (2)
インフルエンザ	2 (<1)	4 (2)	2 (2)	2 (<1)	8 (1)
胃腸炎	7 (3)	3 (2)	0	3 (1)	6 (1)
尿路感染	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
副鼻腔炎	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
扁桃炎	0	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
気管支炎	3 (1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
口腔ヘルペス	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
歯髄炎	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
気道感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
鼻炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
細菌性膣症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
蜂巣炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
クラミジア感染	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯肉炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
麦粒腫	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
喉頭炎	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外耳炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽頭炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腎盂腎炎	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯感染	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
結膜炎	2 (<1)	0	0	0	0
膀胱炎	5 (2)	0	0	0	0
耳感染	1 (<1)	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (<1)	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0	0
処置後感染	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (<1)	0	0	0	0
気管炎	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
傷害、中毒および処置合併症	13 (5)	3 (2)	3 (3)	15 (5)	21 (4)
節足動物咬傷	0	0	0	3 (1)	3 (<1)
交通事故	0	0	0	3 (1)	3 (<1)
挫傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
転倒	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
足骨折	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
処置による疼痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
鎖骨骨折	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
手骨折	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
頭部損傷	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
熱射病	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節損傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢損傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
半月板損傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肉離れ	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
フューム吸引性呼吸障害	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肋骨骨折	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脊柱損傷	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
眼の擦過傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
熱傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯牙破折	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
動物咬傷	1 (<1)	0	0	0	0
節足動物刺傷	1 (<1)	0	0	0	0
胸部損傷	1 (<1)	0	0	0	0
上顎炎	1 (<1)	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (<1)	0	0	0	0
口唇損傷	1 (<1)	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	0	0	0
胸椎骨折	1 (<1)	0	0	0	0
創傷	1 (<1)	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (<1)	0	0	0	0
臨床検査	5 (2)	6 (3)	3 (3)	16 (6)	25 (4)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	4 (1)	7 (1)
国際標準比増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	5 (<1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
血圧低下	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ボルデテラ検査陽性	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
凝固検査異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
食道胃十二指腸内視鏡検査	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
甲状腺スキャン	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血清フェリチン減少	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
細菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (<1)	5 (3)	0	2 (<1)	7 (1)
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食物不耐性	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耐糖能障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高トリグリセリド血症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲亢進	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
インスリン抵抗性	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鉄欠乏	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
過食	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
筋骨格系および結合組織障害	15 (5)	13 (7)	8 (7)	25 (9)	46 (8)
背部痛	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)	7 (1)
頚部痛	0	2 (1)	1 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
四肢痛	3 (1)	1 (<1)	2 (2)	2 (<1)	5 (<1)
関節痛	3 (1)	2 (1)	0	2 (<1)	4 (<1)
関節障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
四肢不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
筋骨格痛	3 (1)	2 (1)	0	0	2 (<1)
筋骨格硬直	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
筋肉痛	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
脊椎痛	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
関節炎	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
滑液包炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
デュプイトラン拘縮	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
線維筋痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節腫脹	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋痙縮	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋力低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
変形性関節症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱障害	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱鞘炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)	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）	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
脂肪腫	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部癌	1 (<1)	0	0	0	0
神経系障害	26 (9)	7 (4)	7 (6)	16 (6)	30 (5)
浮動性めまい	3 (1)	2 (1)	2 (2)	5 (2)	9 (2)
片頭痛	9 (3)	1 (<1)	2 (2)	2 (<1)	5 (<1)
頭痛	2 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
感覚鈍麻	1 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)	3 (<1)
異痛症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失語症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注意力障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体位性めまい	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常感覚	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
過眠症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
起立不耐性	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
錯感覚	5 (2)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
睡眠の質低下	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
傾眠	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失神	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
寒冷刺激頭痛	1 (<1)	0	0	0	0
味覚異常	1 (<1)	0	0	0	0
坐骨神経痛	4 (1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
精神障害	5 (2)	7 (4)	7 (6)	11 (4)	25 (4)
不眠症	2 (<1)	3 (2)	4 (4)	6 (2)	13 (2)
不安	0	0	2 (2)	3 (1)	5 (<1)
睡眠障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
異常な夢	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
うつ病	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
悪夢	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パニック発作	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パニック障害	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感情不安定	1 (<1)	0	0	0	0
感情障害	1 (<1)	0	0	0	0
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (<1)	3 (2)	0	5 (2)	8 (1)
血尿	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)	3 (<1)
腎結石症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
腎仙痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎不全	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿臭異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿路結石	1 (<1)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (1)	5 (3)	1 (<1)	4 (1)	10 (2)
勃起不全	0	2 (1)	0	0	2 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
乳房嚢胞	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳房痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
閉経期症状	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
月経過多	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不規則月経	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腟出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不正子宮出血	1 (<1)	0	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (3)	4 (2)	3 (3)	3 (1)	10 (2)
口腔咽頭痛	2 (<1)	0	2 (2)	1 (<1)	3 (<1)
喘息	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
咳嗽	1 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
慢性気管支炎	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
呼吸困難	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
声帯肥厚	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻出血	2 (<1)	0	0	0	0
鼻閉	1 (<1)	0	0	0	0
鼻漏	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (4)	5 (3)	4 (4)	11 (4)	20 (4)
脱毛症	2 (<1)	0	2 (2)	2 (<1)	4 (<1)
発疹	2 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
皮膚炎	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚乾燥	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
斑状出血	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
湿疹	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
紅斑	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
多汗症	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
爪甲脱落症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
全身性そう痒症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
そう痒性皮疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚病変	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
嵌入爪	1 (<1)	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
血管障害	6 (2)	3 (2)	2 (2)	7 (3)	12 (2)
高血圧	2 (<1)	0	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)
血腫	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
ほてり	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
末梢静脈疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
側頭動脈炎	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
Patients with at least 1 AE	85 (51)	85 (49)	95 (56)	180 (52)
血液およびリンパ系障害	2 (1)	3 (2)	2 (1)	5 (1)
貧血	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	2 (1)	0	2 (<1)
赤血球増加症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	0	0
好中球減少症	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	3 (2)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
動悸	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
上室性頻脈	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頻脈	0	1 (<1)	0	1 (<1)
徐脈	1 (<1)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
エーラース・ダンロス症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
耳および迷路障害	4 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
回転性めまい	3 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
耳痛	1 (<1)	0	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	2 (1)	2 (<1)
甲状腺腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
甲状腺機能低下症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
眼障害	2 (1)	0	4 (2)	4 (1)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼の炎症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼充血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
視力障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼瞼炎	1 (<1)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	21 (13)	7 (4)	14 (8)	21 (6)
便秘	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	5 (1)
下痢	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	4 (1)
腹部膨満	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腹痛	4 (2)	0	2 (1)	2 (<1)
上腹部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
消化不良	2 (1)	2 (1)	0	2 (<1)
胃炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
嘔吐	1 (<1)	0	2 (1)	2 (<1)
呼気臭	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口内乾燥	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (<1)	1 (<1)
悪心	5 (3)	0	1 (<1)	1 (<1)
歯痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹部不快感	1 (<1)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (<1)	0	0	0
便習慣変化	1 (<1)	0	0	0
おくび	1 (<1)	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (<1)	0	0	0
食道潰瘍	1 (<1)	0	0	0
口の錯感覚	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (16)	35 (20)	29 (17)	64 (19)
注射部位紅斑	8 (5)	12 (7)	11 (7)	23 (7)
注射部位硬結	8 (5)	10 (6)	9 (5)	19 (6)
注射部位疼痛	3 (2)	6 (3)	8 (5)	14 (4)
疲労	1 (<1)	6 (3)	5 (3)	11 (3)
注射部位内出血	2 (1)	5 (3)	2 (1)	7 (2)
注射部位そう痒感	2 (1)	4 (2)	2 (1)	6 (2)
注射部位知覚異常	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	5 (1)
注射部位発疹	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	4 (1)
注射部位変色	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
注射部位熱感	0	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
無力症	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
インフルエンザ様疾患	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位血腫	0	0	2 (1)	2 (<1)
注射部位腫脹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
異常感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
温度変化不耐症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口渇	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血管穿刺部位血腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	0	0
胸痛	2 (1)	0	0	0
医療機器損傷	1 (<1)	0	0	0
不快感	1 (<1)	0	0	0
倦怠感	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胆石症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
免疫系障害	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
季節性アレルギー	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
食物アレルギー	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	26 (16)	23 (13)	22 (13)	45 (13)
鼻咽頭炎	6 (4)	6 (3)	7 (4)	13 (4)
上気道感染	3 (2)	5 (3)	3 (2)	8 (2)
インフルエンザ	2 (1)	4 (2)	2 (1)	6 (2)
胃腸炎	5 (3)	3 (2)	2 (1)	5 (1)
尿路感染	2 (1)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
気管支炎	3 (2)	0	2 (1)	2 (<1)
鼻炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
副鼻腔炎	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
ウイルス感染	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
細菌性膣症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
クラミジア感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
帯状疱疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
麦粒腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯髄炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気道感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
扁桃炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
膀胱炎	4 (2)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	0	0
歯肉炎	1 (<1)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
傷害、中毒および処置合併症	8 (5)	3 (2)	8 (5)	11 (3)
処置による疼痛	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
節足動物咬傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
挫傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
転倒	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
足骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頭部損傷	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
熱射病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
半月板損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脊柱損傷	0	1 (<1)	0	1 (<1)
動物咬傷	1 (<1)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (<1)	0	0	0
胸部損傷	1 (<1)	0	0	0
口唇損傷	1 (<1)	0	0	0
肉離れ	1 (<1)	0	0	0
橈骨骨折	1 (<1)	0	0	0
胸椎骨折	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	4 (2)	6 (3)	13 (8)	19 (6)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	5 (1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
国際標準比増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血圧低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ボルデテラ検査陽性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
凝固検査異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	0	0	1 (<1)	1 (<1)
食道胃十二指腸内視鏡検査	0	1 (<1)	0	1 (<1)
甲状腺スキャン	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血清フェリチン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0
大腸菌検査陽性	1 (<1)	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	5 (3)	1 (<1)	6 (2)
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
食物不耐性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
高トリグリセリド血症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
食欲亢進	0	1 (<1)	0	1 (<1)
インスリン抵抗性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
鉄欠乏	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
筋骨格系および結合組織障害	9 (5)	13 (7)	17 (10)	30 (9)
背部痛	3 (2)	1 (<1)	5 (3)	6 (2)
関節痛	3 (2)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
頚部痛	0	2 (1)	2 (1)	4 (1)
関節障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
筋骨格痛	1 (<1)	2 (1)	0	2 (<1)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	2 (1)	2 (<1)
関節炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
滑液包炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
線維筋痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節腫脹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋力低下	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋骨格硬直	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋肉痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
変形性関節症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
四肢痛	3 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱鞘炎	0	0	1 (<1)	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	1 (<1)
脂肪腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経系障害	19 (11)	7 (4)	8 (5)	15 (4)
浮動性めまい	3 (2)	2 (1)	2 (1)	4 (1)
頭痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
片頭痛	7 (4)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注意力障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
過眠症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
起立不耐性	0	1 (<1)	0	1 (<1)
錯感覚	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
睡眠の質低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失神寸前の状態	0	1 (<1)	0	1 (<1)
傾眠	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
失神	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
失語症	1 (<1)	0	0	0
体位性めまい	1 (<1)	0	0	0
味覚異常	1 (<1)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	0
坐骨神経痛	3 (2)	0	0	0
精神障害	4 (2)	7 (4)	7 (4)	14 (4)
不眠症	2 (1)	3 (2)	4 (2)	7 (2)
異常な夢	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不安	0	0	1 (<1)	1 (<1)
うつ病	0	0	1 (<1)	1 (<1)
初期不眠症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)	0	1 (<1)
悪夢	0	0	1 (<1)	1 (<1)
睡眠障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感情不安定	1 (<1)	0	0	0
感情障害	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1)	3 (2)	4 (2)	7 (2)
血尿	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
腎結石症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腎不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿臭異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿路結石	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	5 (3)	2 (1)	7 (2)
勃起不全	0	2 (1)	0	2 (<1)
閉経期症状	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
月経過多	0	0	1 (<1)	1 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不規則月経	0	0	1 (<1)	1 (<1)
卵巣嚢胞	0	1 (<1)	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4)	4 (2)	2 (1)	6 (2)
喘息	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
慢性気管支炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
咳嗽	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔咽頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
声帯肥厚	0	1 (<1)	0	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)	0	0	0
鼻漏	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (5)	5 (3)	7 (4)	12 (3)
発疹	1 (<1)	2 (1)	0	2 (<1)
皮膚炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚乾燥	0	1 (<1)	0	1 (<1)
斑状出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
湿疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
多汗症	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
爪甲脱落症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
そう痒性皮疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚病変	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脱毛症	2 (1)	0	0	0
扁平苔癬	1 (<1)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (<1)	0	0	0
血管障害	3 (2)	3 (2)	6 (4)	9 (3)
高血圧	1 (<1)	0	3 (2)	3 (<1)
血腫	0	0	2 (1)	2 (<1)
ほてり	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢静脈疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
側頭動脈炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=111)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=107)	All Fremanezumab (N=218)
Patients with at least 1 AE	49 (44)	44 (40)	56 (52)	100 (46)
心臓障害	0	2 (2)	0	2 (<1)
心房細動	0	1 (<1)	0	1 (<1)
動悸	0	1 (<1)	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (<1)	0	2 (2)	2 (<1)
回転性めまい	1 (<1)	0	2 (2)	2 (<1)
眼障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
角膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	5 (5)	5 (5)	14 (13)	19 (9)
下痢	1 (<1)	1 (<1)	4 (4)	5 (2)
悪心	1 (<1)	2 (2)	3 (3)	5 (2)
上腹部痛	0	1 (<1)	3 (3)	4 (2)
便秘	0	0	3 (3)	3 (1)
過敏性腸症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
腹部膨満	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
齲歯	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (<1)	1 (<1)
消化不良	1 (<1)	0	0	0
胃炎	1 (<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (16)	12 (11)	16 (15)	28 (13)
注射部位紅斑	7 (6)	4 (4)	8 (7)	12 (6)
疲労	2 (2)	3 (3)	4 (4)	7 (3)
注射部位硬結	4 (4)	3 (3)	3 (3)	6 (3)
注射部位疼痛	5 (5)	3 (3)	3 (3)	6 (3)
無力症	0	2 (2)	0	2 (<1)
注射部位出血	0	2 (2)	0	2 (<1)
注射部位知覚異常	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位そう痒感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位発疹	1 (<1)	2 (2)	0	2 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位小水疱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位熱感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	4 (4)	0	0	0
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0
注射部位腫脹	2 (2)	0	0	0
発熱	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
季節性アレルギー	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
節足動物刺傷アレルギー	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=111)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=107)	All Fremanezumab (N=218)
感染症および寄生虫症	18 (16)	15 (14)	14 (13)	29 (13)
鼻咽頭炎	5 (5)	1 (<1)	6 (6)	7 (3)
上気道感染	0	4 (4)	1 (<1)	5 (2)
インフルエンザ	0	2 (2)	0	2 (<1)
口腔ヘルペス	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
扁桃炎	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
尿路感染	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
蜂巣炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸炎	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯肉炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
喉頭炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
外耳炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽頭炎	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
歯髄炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎盂腎炎	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気道感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌尿	1 (<1)	0	0	0
結膜炎	2 (2)	0	0	0
膀胱炎	1 (<1)	0	0	0
耳感染	1 (<1)	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	1 (<1)	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (<1)	0	0	0
処置後感染	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (<1)	0	0	0
気管炎	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (5)	3 (3)	7 (7)	10 (5)
交通事故	0	0	3 (3)	3 (1)
節足動物咬傷	0	0	2 (2)	2 (<1)
鎖骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
挫傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
転倒	0	0	1 (<1)	1 (<1)
足骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
手骨折	0	1 (<1)	0	1 (<1)
四肢損傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肉離れ	0	1 (<1)	0	1 (<1)
フューム吸引性呼吸障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
肋骨骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
眼の擦過傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
熱傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯牙破折	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
上顎炎	1 (<1)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (<1)	0	0	0
創傷	1 (<1)	0	0	0
手首関節骨折	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	1 (<1)	3 (3)	3 (3)	6 (3)
国際標準比増加	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
体重増加	0	2 (2)	0	2 (<1)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
耐糖能障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
過食	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=111)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=107)	All Fremanezumab (N=218)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5)	8 (7)	8 (7)	16 (7)
四肢痛	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)
四肢不快感	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
背部痛	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
デュプイトラン拘縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋痙縮	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
筋骨格硬直	0	0	1 (<1)	1 (<1)
筋肉痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頚部痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脊椎痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腱痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腱炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)	0	0	0
筋骨格痛	2 (2)	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）	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
子宮平滑筋腫	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
外陰部癌	1 (<1)	0	0	0
神経系障害	7 (6)	7 (6)	8 (7)	15 (7)
浮動性めまい	0	2 (2)	3 (3)	5 (2)
感覚鈍麻	0	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
片頭痛	2 (2)	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
異痛症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
失語症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
体位性めまい	0	1 (<1)	0	1 (<1)
異常感覚	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
寒冷刺激頭痛	1 (<1)	0	0	0
錯感覚	3 (3)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0	0	0
精神障害	1 (<1)	7 (6)	4 (4)	11 (5)
不眠症	0	4 (4)	2 (2)	6 (3)
不安	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)
パニック発作	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パニック障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
睡眠障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	0	0	0
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎仙痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
乳房嚢胞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳房痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腟出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不正子宮出血	1 (<1)	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3)	3 (3)	1 (<1)	4 (2)
口腔咽頭痛	1 (<1)	2 (2)	0	2 (<1)
咳嗽	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (<1)	0	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)	0	0	0
鼻閉	1 (<1)	0	0	0

表 2.7.6.3.9-18　有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=111)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=107)	All Fremanezumab (N=218)
皮膚および皮下組織障害	3 (3)	4 (4)	4 (4)	8 (4)
脱毛症	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)
発疹	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
紅斑	0	1 (<1)	0	1 (<1)
そう痒症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
全身性そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
嵌入爪	1 (<1)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (<1)	0	0	0
血管障害	3 (3)	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
ほてり	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
高血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢静脈疾患	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence in patients who received active treatment (All Fremanezumab column).

Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class in patients who received active treatment. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category. "Injection site pain" for patient [redacted] in Fremanezumab 225/225/225 mg group was excluded from the summary because the AE occurred before the active drug taken.

MedDRA Version 18.1

＜資料番号 5.3.5.4-01：Summary 15.71.1＞

(2) 副作用

表 2.7.6.3.9-19 副作用（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
Patients with at least 1 treatment-related AE	55 (20)	37 (21)	18 (16)	57 (21)	112 (20)
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
心臓障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
動悸	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
エーラース・ダンロス症候群	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	3 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
耳痛	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	7 (3)	9 (2)
便秘	0	0	0	3 (1)	3 (<1)
下痢	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
腹部膨満	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上腹部痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼気臭	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
悪心	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
歯痛	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	0	0	0
口内乾燥	1 (<1)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (13)	26 (15)	10 (9)	40 (14)	76 (14)
注射部位紅斑	15 (5)	12 (7)	4 (4)	19 (7)	35 (6)
注射部位硬結	12 (4)	10 (6)	2 (2)	12 (4)	24 (4)
注射部位疼痛	8 (3)	5 (3)	3 (3)	10 (4)	18 (3)
疲労	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	5 (2)	8 (1)
注射部位そう痒感	3 (1)	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	8 (1)
注射部位知覚異常	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	7 (1)
注射部位内出血	2 (<1)	4 (2)	0	2 (<1)	6 (1)
注射部位発疹	2 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (1)	6 (1)
注射部位熱感	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
無力症	0	1 (<1)	2 (2)	0	3 (<1)
注射部位変色	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
注射部位血腫	0	0	0	2 (<1)	2 (<1)
注射部位出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
注射部位腫脹	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位小水疱	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
胸痛	2 (<1)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (<1)	0	0	0	0
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0	0
発熱	1 (<1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (3)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	6 (1)
鼻咽頭炎	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
細菌尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
鼻炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
上気道感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (<1)	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-19　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=277)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=276)	All Fremanezumab (N=561)
臨床検査	0	2 (1)	2 (2)	3 (1)	7 (1)
体重増加	0	0	2 (2)	1 (<1)	3 (<1)
凝固検査異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
国際標準比増加	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
尿中ケトン体陽性	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
過食	1 (<1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (<1)	3 (2)	1 (<1)	0	4 (<1)
関節痛	2 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
筋痙縮	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋力低下	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経系障害	6 (2)	0	5 (5)	4 (1)	9 (2)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	3 (1)	4 (<1)
感覚鈍麻	1 (<1)	0	2 (2)	0	2 (<1)
失語症	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注意力障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
片頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
傾眠	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
味覚異常	1 (<1)	0	0	0	0
頭痛	1 (<1)	0	0	0	0
錯感覚	2 (<1)	0	0	0	0
精神障害	3 (1)	3 (2)	2 (2)	2 (<1)	7 (1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
不安	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
悪夢	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
パニック障害	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
感情不安定	1 (<1)	0	0	0	0
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
血尿	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎結石症	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	3 (2)	0	0	3 (<1)
勃起不全	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
閉経期症状	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	4 (1)	1 (<1)	2 (2)	4 (1)	7 (1)
脱毛症	2 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
発疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
湿疹	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
紅斑	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
そう痒症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
多汗症	1 (<1)	0	0	0	0
血管障害	2 (<1)	0	0	2 (<1)	2 (<1)
ほてり	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高血圧	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.6.3.9-19　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
Patients with at least 1 treatment-related AE	37 (22)	37 (21)	39 (23)	76 (22)
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
内出血発生の増加傾向	0	1 (<1)	0	1 (<1)
心臓障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
動悸	0	0	1 (<1)	1 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
エーラース・ダンロス症候群	0	1 (<1)	0	1 (<1)
耳および迷路障害	3 (2)	0	0	0
耳痛	1 (<1)	0	0	0
回転性めまい	2 (1)	0	0	0
胃腸障害	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	5 (1)
便秘	0	0	2 (1)	2 (<1)
腹部膨満	0	0	1 (<1)	1 (<1)
呼気臭	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯肉痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
歯痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	0	0
下痢	1 (<1)	0	0	0
口内乾燥	1 (<1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0	0	0
悪心	1 (<1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (13)	26 (15)	27 (16)	53 (15)
注射部位紅斑	8 (5)	12 (7)	11 (7)	23 (7)
注射部位硬結	8 (5)	10 (6)	9 (5)	19 (6)
注射部位疼痛	3 (2)	5 (3)	7 (4)	12 (3)
注射部位内出血	2 (1)	4 (2)	2 (1)	6 (2)
注射部位そう痒感	2 (1)	4 (2)	2 (1)	6 (2)
疲労	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	5 (1)
注射部位知覚異常	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	5 (1)
注射部位発疹	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	4 (1)
注射部位変色	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
注射部位熱感	0	2 (1)	1 (<1)	3 (<1)
注射部位血腫	0	0	2 (1)	2 (<1)
注射部位腫脹	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
無力症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位腫瘤	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
非心臓性胸痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胸部不快感	1 (<1)	0	0	0
胸痛	2 (1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (3)	2 (1)	3 (2)	5 (1)
鼻咽頭炎	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
細菌尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
鼻炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (<1)	0	0	0
上気道感染	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	0	2 (1)	3 (2)	5 (1)
凝固検査異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)
国際標準比増加	0	1 (<1)	0	1 (<1)
尿中ケトン体陽性	0	0	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	0	1 (<1)	0	1 (<1)
体重増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.9-19　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=166)	Fremanezumab 675/225/225 mg (N=174)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=169)	All Fremanezumab (N=343)
代謝および栄養障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
食欲減退	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	3 (2)	0	3 (<1)
関節痛	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
筋力低下	0	1 (<1)	0	1 (<1)
四肢痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経系障害	6 (4)	0	2 (1)	2 (<1)
注意力障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
浮動性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
傾眠	0	0	1 (<1)	1 (<1)
味覚異常	1 (<1)	0	0	0
頭痛	1 (<1)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	0
片頭痛	1 (<1)	0	0	0
錯感覚	2 (1)	0	0	0
精神障害	2 (1)	3 (2)	2 (1)	5 (1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
初期不眠症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)	0	1 (<1)
悪夢	0	0	1 (<1)	1 (<1)
感情不安定	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
血尿	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腎結石症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)	3 (2)	0	3 (<1)
勃起不全	0	1 (<1)	0	1 (<1)
閉経期症状	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
月経遅延	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	3 (<1)
湿疹	0	0	1 (<1)	1 (<1)
そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
発疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脱毛症	2 (1)	0	0	0
多汗症	1 (<1)	0	0	0
血管障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)

表 2.7.6.3.9-19　副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA 18.1 preferred term, n (%)	Placebo (N=111)	Fremanezumab 225/225/225 mg (N=111)	Fremanezumab 675 mg/Placebo/ Placebo (N=107)	All Fremanezumab (N=218)
Patients with at least 1 treatment-related AE	18 (16)	18 (16)	18 (17)	36 (17)
耳および迷路障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
回転性めまい	0	0	1 (<1)	1 (<1)
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	4 (2)
下痢	1 (<1)	0	2 (2)	2 (<1)
上腹部痛	0	0	1 (<1)	1 (<1)
便秘	0	0	1 (<1)	1 (<1)
悪心	0	1 (<1)	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14)	10 (9)	13 (12)	23 (11)
注射部位紅斑	7 (6)	4 (4)	8 (7)	12 (6)
注射部位疼痛	5 (5)	3 (3)	3 (3)	6 (3)
注射部位硬結	4 (4)	2 (2)	3 (3)	5 (2)
疲労	0	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
無力症	0	2 (2)	0	2 (<1)
注射部位知覚異常	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位そう痒感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
注射部位発疹	1 (<1)	2 (2)	0	2 (<1)
胸部不快感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位不快感	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位出血	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位浮腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
注射部位小水疱	0	1 (<1)	0	1 (<1)
注射部位熱感	0	1 (<1)	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	1 (<1)	0	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	2 (2)	0	0	0
注射部位結節	1 (<1)	0	0	0
注射部位腫脹	2 (2)	0	0	0
発熱	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)
上気道感染	0	1 (<1)	0	1 (<1)
細菌尿	1 (<1)	0	0	0
ウイルス性気道感染	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	0	2 (2)	0	2 (<1)
体重増加	0	2 (2)	0	2 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	0	0	0
過食	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
筋痙縮	0	1 (<1)	0	1 (<1)
神経系障害	0	5 (5)	2 (2)	7 (3)
浮動性めまい	0	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
感覚鈍麻	0	2 (2)	0	2 (<1)
失語症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
片頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
精神障害	1 (<1)	2 (2)	0	2 (<1)
不安	0	1 (<1)	0	1 (<1)
不眠症	0	1 (<1)	0	1 (<1)
パニック障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
初期不眠症	1 (<1)	0	0	0
中期不眠症	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)
口腔咽頭痛	0	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)
脱毛症	0	1 (<1)	2 (2)	3 (1)
紅斑	0	1 (<1)	0	1 (<1)
発疹	0	1 (<1)	0	1 (<1)
血管障害	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
ほてり	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
末梢冷感	1 (<1)	0	0	0

AE = Adverse Event. Only treatment-emergent AEs are summarized.

System organ classes are sorted by descending order of incidence. Preferred terms are sorted by descending order of incidence within system organ class. Patients are counted only once in each preferred term category, and only once in each system organ class category.
All patients in the open-label treatment period of the study received fremanezumab 225 mg monthly.
"Injection site pain" for patient [redacted] in Fremanezumab 225/225/225 mg group was excluded from the summary because the AE occurred before the active drug taken.
MedDRA Version 18.1
＜資料番号 5.3.5.4-01：Summary 15.74.1＞