

## 審議結果報告書

令和3年6月1日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アイモビーグ皮下注70 mgペン  
[一般名] エレヌマブ（遺伝子組換え）  
[申請者名] アムジェン株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月15日

### [審議結果]

令和3年5月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販売名] アイモビーグ皮下注 70 mg ペン  
 [一般名] エレヌマブ（遺伝子組換え）  
 [申請者] アムジェン株式会社  
 [申請年月日] 令和2年9月15日

令和3年5月10日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
61	表 訂正前	2.1.5.2 目的物質由来不純物 特性解析結果等に基づき、多量体を含む HMW、 <b>*不純物A</b> 、ポリ ペプチド鎖の加水分解による断片化分子 種、 <b>*不純物B</b> 、 <b>*不純物C</b> 及び <b>*不純物D</b> が目的物質由来不純物とさ れた。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、 <b>*不純物A</b> 、ポリ ペプチド鎖の加水分解による断片化分子 種及び <b>*不純物C</b> は、原薬 及び製剤の規格及び試験方法により管理 される <b>*不純物D</b> は原 薬中の含量が <b>*不純物C</b> は原薬及び製剤中の含量が、それぞれ低値 であることが一貫しており、製造工程及び 設定された保存条件で管理可能であると して、規格及び試験方法による管理は設定 されていない <b>*不純物B</b> については、規格及び試験方法、純度試験 (■) により管理される。なお、目的 物質関連物質とされた分子種はない。	2.1.5.2 目的物質由来不純物 特性解析結果等に基づき、多量体を含む HMW、 <b>*不純物A</b> 、ポリ ペプチド鎖の加水分解による断片化分子 種、 <b>*不純物B</b> 、 <b>*不純物C</b> 及び <b>*不純物D</b> が目的物質由来不純物とさ れた。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、 <b>*不純物A</b> 、ポリ ペプチド鎖の加水分解による断片化分子 種及び <b>*不純物C</b> は、原薬 及び製剤の規格及び試験方法により管理 される <b>*不純物B</b> につ いては、規格及び試験方法、純度試験 (■) により管理される。なお、目的物 質関連物質とされた分子種はない。

<p>61</p> <p>表 訂正後</p>	<p>2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物          特性解析結果等に基づき * 関連物質A          、 * 関連物質B 、 * 関連物質C          、 * 関連物質D 、          * 関連物質E 、 * 関連物質F 、          * 関連物質G          * 関連物質H 、 * 関連物質I          、          * 関連物質J          及び          * 関連物質K が目的物質関連物質とされた。また、多量体を含む          HMW、 * 不純物A          ポリペプチド鎖の加水分解          による断片化分子種 * 不純物B          * 不純物C 及び          * 不純物D が目的物質由来不純物とされた。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、          * 不純物A 及びポリペプチド鎖の加水分解による断片化分子種は、          原薬及び製剤の規格及び試験方法により          管理される * 不純物D  <u>は原薬中の含量が * 不純物C</u>  <u>は原薬及び製剤中の含量が、それぞれ</u>  <u>低値であることが一貫しており、製造工程</u>  <u>及び設定された保存条件で管理可能であ</u>  <u>るとして、規格及び試験方法による管理は</u>  <u>設定されていない * 不純物B</u>          については、規格及び試験方法、純          度試験 ( ) により管理される。</p>	<p>2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物          特性解析結果等に基づき * 関連物質A          、 * 関連物質B 、 * 関連物質C          、 * 関連物質D 、          * 関連物質E 、 * 関連物質F          * 関連物質G          * 関連物質H 、 * 関連物質I          、          * 関連物質J          及び          * 関連物質K が目的物質関連物質とされた。また、多量体を含む          HMW、 * 不純物A          ポリペプチド鎖の加水分解          による断片化分子種 * 不純物B          * 不純物C 及び          * 不純物D が目的物質由来不純物とされた。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、          * 不純物A ポリペプチド鎖の加水分解による断片化分子種及び          * 不純物C は、原薬及び製          剤の規格及び試験方法により管理される。          * 不純物B については、          規格及び試験方法、純度試験 ( ) により          管理される。</p>
----------------------------	---	--

(下線部変更)

以上

## 審査報告書

令和3年5月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] アイモビーグ皮下注 70 mg ペン  
[一般名] エレヌマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アムジェン株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月15日  
[剤形・含量] 1製剤（1 mL）中にエレヌマブ（遺伝子組換え）70 mg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[本質] エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（ $\gamma$ 2鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（ $\lambda$ 鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

Erenumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human calcitonin gene-related peptide (CGRP) type 1 receptor. Erenumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Erenumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains ( $\gamma$ 2-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2L-chains ( $\lambda$ -chains) consisting of 216 amino acid residues each.

[構造]

L鎖 QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY  
 DNNKREPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSRLSAVV  
 FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV  
 AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT  
 HEGSTVEKTV APTECS

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV  
 ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR  
 LNYDSSGYY HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE  
 STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT  
 VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVR KCCVECPPCP APPVAGPSVF  
 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP  
 REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPAP IEKTISKTKG  
 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY  
 KTTTPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL  
 SLSPPGK

鎖内ジスルフィド結合：実線

鎖間ジスルフィド結合：L鎖 C215-H鎖 C144、H鎖 C232-H鎖 C232、H鎖 C233-H鎖 C233、H鎖 C236-H鎖 C236、H鎖 C239-H鎖 C239

又は

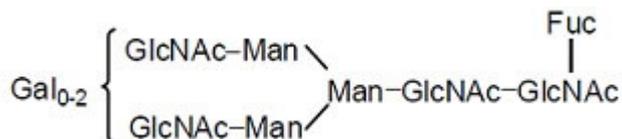
L鎖 C215-H鎖 C144、L鎖 C215-H鎖 C232、H鎖 C144-H鎖 C232、H鎖 C233-H鎖 C233、H鎖 C236-H鎖 C236、H鎖 C239-H鎖 C239

部分的ピログルタミン酸：L鎖 Q1、H鎖 Q1

糖鎖結合：H鎖 N306

部分的プロセシング：H鎖 K456

主な糖鎖構造の推定構造



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

分子式：C<sub>6484</sub>H<sub>10000</sub>N<sub>1736</sub>O<sub>2020</sub>S<sub>50</sub>（タンパク質部分、4本鎖）

分子量：約 149,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

片頭痛発作の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和3年3月18日

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

## 申請品目

- [販売名] アイモビーグ皮下注 70 mg ペン  
[一般名] エレヌマブ（遺伝子組換え）  
[申請者] アムジェン株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月15日  
[剤形・含量] 1製剤（1 mL）中にエレヌマブ（遺伝子組換え）70 mg を含有する注射剤

## [申請時の効能・効果]

片頭痛患者における片頭痛の予防

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として70 mg を4週間に1回皮下投与する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	14
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	56
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	56

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Amgen 社により創製された、CGRP 受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。CGRP 受容体は、カルシトニン受容体様受容体及び受容体活性調節タンパク質から構成される複合体であり、三叉神経節、脳幹の三叉神経頸髄複合体及び脳の血管系等の片頭痛の病態生理に関連する部位等に発現している (J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 620-9 等)。CGRP は、カルシトニンファミリーに属する 37 個のアミノ酸から構成される神経ペプチドであり、片頭痛発作時に血中 CGRP 濃度が増加することが報告されている (Ann Neurol 1990; 28: 183-7 等)。本薬は、CGRP 受容体に結合し、CGRP の生理活性を阻害することにより、片頭痛発作の発症を抑制することが期待される。

本薬の臨床開発は、米国アムジェン社により 20 年 から開始され、片頭痛の予防に係る効能・効果で 2018 年 5 月に米国で承認されて以降、2021 年 2 月現在、欧米を含む 67 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、20 年 からアステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社 (現アムジェン株式会社) により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき、「片頭痛患者における片頭痛の予防」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 細胞基材の調製及び管理

抗ヒト CGRP 受容体抗体を発現するハイブリドーマ細胞株に由来する cDNA をもとに、ヒト IgG2 定常領域の配列と結合することにより重鎖及び軽鎖の遺伝子断片が作製され、それぞれ発現ベクターに挿入することにより本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適な細胞株を起源として、MCB 及び WCB が調製された。

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

MCB 及び WCB は 2-8℃以下で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

#### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB バイアルの融解及び 200 mL 拡大培養、500 mL 拡大培養、シングルユースバイオリアクター、生産用シングルユースバイオリアクター、ハーベスト、200 mL クロマトグラフィー、200 mL ウイルス不活化、200 mL クロマトグラフィー、200 mL クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、限外ろ過/ダイアフィルトレーション、ポリソルベート 80 の添加並びにろ過・充填・保管/試験工程からなる。

重要工程は、200 mL 拡大培養、500 mL 拡大培養、200 mL クロマトグラフィー、200 mL ウイルス不活化、200 mL クロマトグラフィー、200 mL クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過、200 mL クロマトグラフィー、200 mL クロマトグラフィー及び 200 mL クロマトグラフィー工程とされている。

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

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている（「2.1.1 細胞基材の調製及び管理」の項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験、バイオーバーデン及び *in vitro* ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でげっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性のレトロウイルス様粒子を除き、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対するマイコプラズマ否定試験、バイオーバーデン及び *in vitro* ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

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

表 1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小 ウイルス	レオウイルス 3 型	仮性狂犬病 ウイルス
ウイルス不活化	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥20.38 <sup>a</sup>	≥10.77	≥13.95 <sup>a</sup>	≥25.35 <sup>a</sup>

a：工程については、マウス微小ウイルスを用いた試験のみ実施されたことから、申請者は、マウス微小ウイルスのクリアランス指数を推定値として用いて加算した。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製法を製法 A、製法 B、製法 C、申請製法とする）。第 I 相及び第 II 相試験には製法 A の原薬、第 III 相試験には製法 B の原薬を用いて製造された製剤がそれぞれ使用された。

- 製法 A から製法 B：■、■、■及び■工程の変更
- 製法 B から製法 C：■工程の変更
- 製法 C から申請製法：■及び■工程の変更

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

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

### 2.1.5 特性

#### 2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2：特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	質量分析、アミノ酸配列、翻訳後修飾（N 末端及び C 末端バリエーション、酸化、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> の脱アミド化、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> バリエーション）、ジスルフィド結合、ジスルフィドアイソフォーム、トリスルフィド結合、遊離スルフヒドリル、二次構造、三次構造、熱安定性
物理的・化学的性質	電荷類縁体、サイズバリエーション
糖鎖構造	N 結合型グリコシル化、シアル化構造、 <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> を有する糖鎖、O 結合型グリコシル化
生物学的性質	CGRP 阻害活性、Fc エフェクター機能（Fcγ 受容体 II a 結合アッセイ、ADCC 活性、CDC 活性）、FcRn 結合

生物学的性質について検討が行われ、主なものは以下のとおりであった。

本薬の CGRP 阻害活性は、CGRP 受容体を発現した CHO-K1 細胞株を用い、TR-FRET アッセイにより確認された。

レーザー照射により産生される一重項酸素による発光を検出する方法により、本薬が Fcγ 受容体 II a 及び FcRn に結合することが確認された。また、<sup>51</sup>Cr リリースアッセイ及び LDH アッセイにより、本薬が ADCC 活性及び CDC 活性を示さないことが確認された（「3.1.1.3 ヒト CGRP 受容体に対する機能活性」の項参照）。

### 2.1.5.2 目的物質由来不純物

特性解析結果等に基づき、多量体を含む HMW、XXXXXXXXXX \*不純物A、XXXXXXXXXX、ポリペプチド鎖の加水分解による断片化分子種、XXXXXXXXXX \*不純物B、XXXXXXXXXX \*不純物C 及び XXXXXXXXXX \*不純物D が目的物質由来不純物とされた。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、XXXXXXXXXX \*不純物A、XXXXXXXXXX \*不純物A、ポリペプチド鎖の加水分解による断片化分子種及び XXXXXXXXXX \*不純物C は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。XXXXXXXXXX \*不純物D は原薬中の含量が、XXXXXXXXXX \*不純物C は原薬及び製剤中の含量が、それぞれ低値であることが一貫しており、製造工程及び設定された保存条件で管理可能であるとして、規格及び試験方法による管理は設定されていない。XXXXXXXXXX \*不純物B については、規格及び試験方法、純度試験（XXXXXXXXXX）により管理される。なお、目的物質関連物質とされた分子種はない。

### 2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、XXXXXXXXXX \*工程不純物A、B、C、XXXXXXXXXX \*工程不純物D、XXXXXXXXXX \*工程不純物E、XXXXXXXXXX \*工程不純物F、G、H、XXXXXXXXXX \*工程不純物I、J 及び K が製造工程由来不純物とされた。宿主細胞由来 DNA、HCP 及び XXXXXXXXXX \*工程不純物A は製造工程で十分に除去されることが確認されている。その他は、XXXXXXXXXX \*工程不純物J のみ原薬中に低濃度で検出され、それ以外は定量限界未満であった。精製工程はこれら不純物の曝露量が皮下投与における 1 日曝露許容量を超えない十分なクリアランス能を有することが確認されている。

### 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、純度試験（CEX、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、SEC、還元 CE-SDS）、エンドトキシン、微生物限度、力価（CGRP 阻害活性）及び定量法（UV/VIS）が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表3のとおりである。

表3：原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 <sup>a</sup>	保存条件	実施期間（カ月）	保存形態
長期保存試験	3	-30±10℃	36 <sup>b</sup>	EVA製バッグ
加速試験	3	■±℃	■	
苛酷試験	3	■±℃	■	

a：申請製法で製造された原薬

b：■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、■における■ピークの増加及び■ピークの低下、■における■ピークの減少及び■の増加、■における■のピーク面積の減少、並びに■クロマトグラフィーにおける■ピークの減少及び■ピークの増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、EVA製バッグを用いて、-30±10℃で保存するとき、36カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ（1 mL）あたり本薬70 mgを含有する水性注射剤である。製剤は、専用ペン型注入器に装着された針付きガラスシリンジに薬液が充填されたコンビネーション製品である。製剤には、氷酢酸、水酸化ナトリウム、ポリソルベート80、精製白糖及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解／混合、処方化、プレろ過、無菌ろ過、充填／打栓、組立て／保管、表示、二次包装及び保管／試験工程からなる。

重要工程は、無菌ろ過工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施された。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は以下のとおりである（それぞれの製造方法を製法1、製法2及び申請製法とする）。第I相及び第II相試験には製法1の製剤、第I相、第II相及び第III相試験には製法2の製剤がそれぞれ使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、製法変更前後の製剤の同等性／同質性が確認された。

- 製法1から製法2：■、■、■及び処方の変更
- 製法2から申請製法：■及び処方の変更

製造工程の開発にはQbDの手法が利用された（「2.3 QbD」の項参照）。



- 工程の特性解析：

CQA 及び工程性能に重要な影響を及ぼす工程パラメータをリスクアセスメント等から選定し、許容範囲が確認された。

- 管理方法の策定：

上記の「工程の特性解析」を含む工程知識、ロット分析結果、安定性試験結果等に基づき、工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理方法が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、「2.1.5.2 目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照）。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *In vitro* 試験

##### 3.1.1.1 ヒト CGRP 受容体における結合動態 (CTD 4.2.1.1-3)

ヒト CGRP 受容体を発現する SK-N-MC 細胞の膜標本を用いて、CGRP 受容体と本薬の  $^{125}\text{I}$ -標識体との相互作用について検討した飽和結合試験の結果、解離定数（平均値±標準誤差）は  $56 \pm 10 \text{ pmol/L}$ 、平衡時最大結合数（平均値±標準誤差）は  $237 \pm 9 \text{ fmol/mg protein}$  であった。

SK-N-MC 細胞の膜標本を用いて、CGRP 受容体と本薬の  $^{125}\text{I}$ -標識体の結合動態について検討した飽和結合試験の結果、結合速度定数、解離半減期（平均値±標準誤差）及び解離速度定数は、それぞれ  $8.3 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ min}^{-1}$ 、 $67 \pm 18 \text{ min}$  及び  $11 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  であった。

##### 3.1.1.2 ヒト CGRP 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト CGRP 受容体を発現する SK-N-MC 細胞の膜標本を用いて、ヒト  $\alpha\text{CGRP}$  の  $^{125}\text{I}$ -標識体の CGRP 受容体への結合に対する本薬の競合的阻害作用を検討した結果、濃度依存的な阻害作用を示し、 $K_i$ （平均値±標準偏差）は  $20 \pm 10 \text{ pmol/L}$  であった。同様に、本薬の  $^{125}\text{I}$ -標識体の CGRP 受容体への結合に対する本薬及び  $\alpha\text{CGRP}$  の競合的阻害作用を検討した結果、いずれも濃度依存的な阻害作用を示し、 $K_i$  はそれぞれ  $61 \pm 14 \text{ pmol/L}$  及び  $500 \text{ nmol/L}$  超であった。

##### 3.1.1.3 ヒト CGRP 受容体に対する機能活性 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト CGRP 受容体を発現する SK-N-MC 細胞に、本薬 ( $5 \text{ pmol/L} \sim 10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) 又は  $\alpha\text{CGRP}$  ( $0.5 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) を添加してインキュベートし、cAMP 量を測定してヒト CGRP 受容体に対する活性化作用を検討した結果、 $\alpha\text{CGRP}$  が濃度依存的な活性化作用を示した一方で、本薬は活性化作用を示さなかった。

SK-N-MC 細胞及び遺伝子組換えヒト CGRP 受容体を発現させた CHO 細胞に、本薬 ( $0.5 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) を添加してインキュベートし、ヒト  $\alpha\text{CGRP}$  添加による cAMP 産生に対する阻害作用を検討した。その結果、本薬はいずれの細胞においても濃度依存的な CGRP 誘導 cAMP 産生阻害作用を示し、SK-N-MC 細胞及び CHO 細胞における  $\text{IC}_{50}$ （平均値±標準偏差）はそれぞれ  $2.3 \pm 0.9 \text{ nmol/L}$  及び  $5.1 \pm 1.0 \text{ nmol/L}$  であった。

#### 3.1.1.4 サル、ラット、ウサギ及びイヌ CGRP 受容体に対する結合親和性及び機能活性 (CTD 4.2.1.1-4)

ウサギ及びイヌの脳から調製した粗膜画分を用いて、ヒト  $\alpha$ CGRP の  $^{125}\text{I}$ -標識体の結合に対する本薬の競合的阻害作用を検討した結果、 $K_i$  はウサギ CGRP 受容体で  $230 \pm 130 \text{ nmol/L}$ 、イヌ CGRP 受容体で  $260 \pm 130 \text{ nmol/L}$  であった。

サル CGRP 受容体を発現させた HEK 細胞に、本薬 ( $0.5 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) を添加してインキュベートし、ヒト  $\alpha$ CGRP による cAMP 産生に対する阻害作用を検討した結果、 $\text{IC}_{50}$  は  $5.7 \pm 2.8 \text{ nmol/L}$  であった。一方で、ラット CGRP 受容体を発現する L6 細胞において本薬 ( $5 \text{ pmol/L} \sim 10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) は、ラット  $\alpha$ CGRP による cAMP の産生に対する阻害作用を示さなかった。

#### 3.1.1.5 カルシトニン受容体ファミリーに対する機能活性 (CTD 4.2.1.1-5)

ヒトアドレノメデュリン-1 受容体又はヒトカルシトニン受容体を発現させた HEK 細胞、ヒトアドレノメデュリン-2 受容体を発現させた CHO 細胞、ヒトアミリン受容体を発現する MCF-7 細胞に、本薬 ( $5 \text{ pmol/L} \sim 10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) 又は各受容体のアゴニスト (アドレノメデュリン、カルシトニン又はアミリン) (各  $0.5 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) を添加してインキュベートし、cAMP 量を測定して各受容体に対する活性化作用を検討した結果、各受容体アゴニストが濃度依存的な活性化作用を示した一方で、本薬はいずれの受容体に対しても活性化作用を示さなかった。

同様の試験系を用いて、本薬 ( $5 \text{ pmol/L} \sim 10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) 又は CGRP $_{8-37}$  若しくは calcitonin $_{8-32}$  (各  $0.5 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ) を添加してインキュベートし、各受容体アゴニスト (アドレノメデュリン、カルシトニン又はアミリン) 添加による cAMP 産生に対する阻害作用を検討した結果、CGRP $_{8-37}$  若しくは calcitonin $_{8-32}$  が各受容体に対する阻害作用を示した一方で、本薬はいずれの受容体に対しても阻害作用を示さなかった。

### 3.1.2 *In vivo* 試験

#### 3.1.2.1 カプサイシン誘発皮膚血流量増加に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-6)

雄カニクイザルに本薬 (0.1、0.3、3、10 及び 30 mg/kg) 又は対照として抗ジニトロフェノール抗体 (4 mg/kg) を単回静脈内投与した 2 及び 4 日後に、カプサイシン溶液 (1 mg) を前腕皮膚に塗布し、その 30 分後まで 5 分毎にレーザードップラー法により皮膚血流量を測定し、各測定日における皮膚血流量のベースラインに対する増加率を検討した。その結果、投与 2 及び 4 日後のいずれにおいても本薬は用量依存的な皮膚血流量増加抑制作用を示し、投与 4 日後では対照群の皮膚血流量のベースラインからの増加率は 99%であったのに対し、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群ではそれぞれ 60%、59%及び 63%であった。

### 3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 : 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雄1群6例)	神経行動学的検査、体温	0 <sup>a</sup> 、25、 225 mg/kg 単回投与	皮下	影響なし	4.2.1.3-1
心血管系		血圧、心拍数、心電図(テレメトリー法)			>25 mg/kg : 収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈圧の低下 225 mg/kg : PR 間隔の延長	
呼吸系		呼吸数			影響なし	

a : 10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9.0%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 を含む注射用水

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、CGRP の薬理作用及び片頭痛発作への関与について以下のように説明した。CGRP はカルシトニンペプチドファミリーに属する神経ペプチドであり、末梢及び中枢神経系に主に発現する  $\alpha$ CGRP、並びに腸及び腸神経に主に発現する  $\beta$ CGRP の2つのアイソフォームが存在する (Neuroscience 1988; 25: 195-205)。CGRP は末梢神経において、血管拡張作用 (Nature 1985; 313: 54-6、Physiol Rev 2014; 94: 1099-142) やシナプス伝導及び疼痛反応の促進作用 (Curr Opin Investig Drugs 2004; 5: 731-5) を有すると考えられている。また、血漿中の CGRP 濃度が片頭痛中に増加すること (Expert Rev Mol Med 2011; 13: e36、Ann Neurol 1990; 28: 183-7) や、片頭痛患者への CGRP の静脈内投与が片頭痛様頭痛を誘発すること (Cephalalgia 2002; 22: 54-61、Pain 2016; 157: 2773-81) 等が報告されており、片頭痛の病態生理との関連が示されている。CGRP 受容体は、G タンパク質共役型カルシトニン受容体様受容体及び1回膜貫通型受容体活性調節タンパク質1で構成される複合体であり、末梢及び中枢神経系、心血管系等に発現することが知られているが (Endocr Rev 1996; 17: 533-85)、脳の血管系、脳幹の三叉神経頸部複合体、三叉神経節等の片頭痛に関連する部位に発現している (J Neurosci 2007; 27: 2693-703、J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 620-9)。なお、片頭痛発作時に CGRP の活性を阻害するにあたっては、CGRP よりも CGRP 受容体を標的とする方が、必要なモノクローナル抗体の濃度は低く、より効率的な治療効果が得られることが期待される。

本薬は CGRP 受容体に対するヒトモノクローナルアンタゴニスト抗体であり、*in vitro* 試験においてヒト CGRP 受容体に結合して CGRP と CGRP 受容体の結合を阻害し、CGRP による cAMP 産生を阻害することが示された。また、本薬は他のカルシトニンペプチドファミリー受容体に対して活性化作用及び阻害作用を示さなかった。

サルを用いた *in vivo* 試験においては、CGRP 放出を介した血管拡張作用を反映していると考えられるカプサイシン誘発皮膚血流量の増加 (Regul Pept 2005; 127: 71-7、J Pharmacol Exp Ther 2008; 324: 416-21) を、本薬が用量依存的に抑制することが示された。なお、CGRP 誘導 cAMP 産生を指標としたヒトとサル CGRP 受容体に対する本薬の阻害活性に種差はなく、カプサイシン誘発皮膚血流量増加に対する抑制作用が認められた本薬 3 mg/kg をサルに投与した際の曝露量 (AUC<sub>0-∞</sub>) は 211  $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$  であり、ヒトでの臨床用量 (70 mg) 投与時における曝露量 (AUC<sub>0-28d</sub>) (225  $\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$ ) と同程度であったことから、当該試験結果からヒトにおける本薬の薬理作用を推定することは可能と考える。

以上より、本薬は CGRP 受容体に選択的に結合して CGRP との結合を阻害し、三叉神経血管系における CGRP 受容体の活性化を抑制することで血管拡張等を介した片頭痛発作を抑制する可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。*In vitro* 試験において本薬が CGRP 受容体に選択的に結合し、CGRP との結合を阻害して CGRP 受容体活性を抑制することが示された。また、*in vivo* 試験においても、カプサイシンによる CGRP 放出を介した皮膚血流量の増加が本薬により抑制されることが示され、本薬が生体内でも CGRP による CGRP 受容体の活性化に対して阻害作用を発揮することが推定された。以上に加えて、CGRP 受容体の片頭痛への関与に関する申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて本薬が片頭痛発作の発現を抑制する作用を示すことが期待できると判断する。なお、CGRP の阻害と CGRP 受容体の阻害による片頭痛発作の抑制作用に差異があるとする根拠は提示されておらず、既承認の抗 CGRP 抗体と本薬の標的の差異による臨床的意義の違いは明らかではないと考える。

### 3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、心血管系に及ぼす本薬の影響について、以下のように説明した。テレメトリー装着カニクイザルに、溶媒の単回皮下投与 8 日後に本薬 25 又は 225 mg/kg 単回皮下投与し、投与 168 時間後までの血圧、心拍数及び心電図パラメータを観察した。その結果、本薬投与に関連する不整脈及び心電図波形の変化は認められず、溶媒投与時との比較、変化の持続性、本薬の用量依存性等から、本薬投与と関連すると考えられる変化として PR 間隔延長及び血圧低下が認められた。しかしながら、高用量である本薬 225 mg/kg 投与時に認められた PR 間隔の延長の程度はわずかであり、心拍数の低下を伴わなかったことから、第 1 度房室ブロック等の刺激伝導に重大な影響を及ぼす変化ではないと考える。また、血圧低下は間欠的かつ一過性の変化であり、変化の程度はいずれも溶媒投与時の測定値の 10%未満であったこと等から生理学的に意義のある変化とは考えにくく、本薬の作用機序から想定される変化(血圧上昇)ではないことから特段の懸念はないと考える。サルに本薬 225 mg/kg を皮下投与したときの曝露量 (AUC<sub>0-4d</sub>) (4584 µg·day/mL) はヒトに臨床用量 (70 mg) を 4 週間に 1 回投与したときの曝露量 (AUC<sub>0-28d</sub>) (225 µg·day/mL) の約 143 倍であることも踏まえると、本薬の安全性薬理試験で認められた所見が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

サルにおける本薬の血清中濃度は ELISA 法又は ECL 法によって測定され、定量下限は 0.391～10.0 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.1.1.7、4.2.2.2.1、4.2.3.2.2)

雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6：サルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
0.1 <sup>a</sup>	雄	6	1.19±0.326	1.24±0.313	15.4±2.59	3.57±1.10	61.9±24.0
0.3 <sup>a</sup>	雄	6	4.74±1.08	9±1.46	27.2±3.69	1.42±0.212	68.8±10.6
3 <sup>a</sup>	雄	6	73.9±42.9	205±85.8	52.9±25.6	0.689±0.294	68.7±20.7
4 <sup>a</sup>	雄	6	85.6±30.7	438±148	27.2±7.75	0.416±0.127	52.5±5.89
10 <sup>a</sup>	雄	6	216±16.3	842±145	39.1±19.2	0.507±0.0899	63.3±8.76
30 <sup>a</sup>	雄	6	463±61.4	2140±233	71.3±56.6	0.591±0.0663	124±16.4
100 <sup>b</sup>	雄	3	2730±139	9450±893	118±15.4	0.444±0.0398	67.7±8.18
	雌	3	2290±250	8980±1670	160±20.5	0.475±0.0864	89.6±3.40
300 <sup>b</sup>	雌	2	7650, 11200 <sup>c</sup>	18000, 34000 <sup>c</sup>	108, 172 <sup>c</sup>	0.368, 0.694 <sup>c</sup>	58.0, 106 <sup>c</sup>

a：30分間かけて投与、b：ボーラス投与、c：2例の個別値を記載

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2.3)

雌雄サルに本薬を反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7：サルに本薬を 1 週間に 2 回反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg/day)	例数 (雄/雌)	測定時点 (週目)	C <sub>max</sub> (µg/mL)		AUC <sub>0-7d</sub> (µg·day/mL)	
			雄	雌	雄	雌
25	4/4	1	308±33.2	328±47.2	1570±188	1580±252
		12	761±123 <sup>a</sup>	684, 974 <sup>b</sup>	4780±784 <sup>a</sup>	4140, 6110 <sup>b</sup>
		25	708±113 <sup>a</sup>	506, 613 <sup>b</sup>	4350±729 <sup>a</sup>	3220, 3820 <sup>b</sup>
150	6/6	1	1720±214	2200±572	8600±1070	11000±2260
		12	2410±364	3150±601	14500±2360	17500±2530
		25	2390±517	2840±498	14000±3220	16600±2820

a：3例、b：2例の個別値を記載

## 4.2 分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、IgG 抗体である本薬の分子量 (約 149 kDa) と、サルを用いた単回静脈内投与試験において、本薬の V<sub>ss</sub> は約 70 mL/kg であることが示され (「4.1.1 単回投与」の項参照)、サルの血漿容量 (44.8 mL/kg、Pharm Res 1993; 10: 1093-5) と大きな違いは認められていないことを踏まえると、他の IgG 抗体と同様に本薬の分布は血管系に限定されると考えると説明している。

#### 4.2.1 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠サル (17 例) に本薬 50 mg/kg を妊娠 20~22 日目から分娩まで 2 週に 1 回反復皮下投与したとき、分娩 14、28 及び 91 日後における母動物の血清中本薬濃度はそれぞれ 66、23 及び 0.009 µg/mL、胎児の血清中本薬濃度はそれぞれ 117、46 及び 0.188 µg/mL であり、本薬が胎盤を通過することが示唆された。

## 4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていないが、申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。本薬は IgG 抗体であり、他の IgG 抗体と同様にタンパク質の異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考える。なお、本薬の乳汁移行については複数の臨床試験において、モノクローナル抗体がヒト乳汁中で検出されると報告されていることを踏まえると (Neurol

Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e769) 、IgG 抗体である本薬も同様にヒト乳汁中に移行する可能性は否定できないと考える。以上より、本薬投与時には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の胎盤移行性以外の分布、代謝及び排泄について検討した非臨床試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明により、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されず、サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験、サルを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた安全性薬理試験における初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 8)。

表 8：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
カニクイザル	皮下	0 <sup>a</sup> 、25、75、100 <sup>b</sup> 、225	急性毒性について、4 週間反復投与毒性試験における単回静脈内投与群 (100) 及びその他の群にて評価 急性毒性なし	225 超	4.2.3.2-2
		0 <sup>a</sup> 、25、150	急性毒性について、13 及び 26 週間反復投与毒性試験にて評価 急性毒性なし	150 超	4.2.3.2-3
		0 <sup>a</sup> 、25、225	急性毒性について、心血管系に関する単回投与安全性薬理試験にて評価 急性毒性なし	225 超	4.2.1.3-1

a：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 を含む注射用水

b：静脈内投与

#### 5.2 反復投与毒性試験

サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験、並びにサルを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験が実施された (表 9)。サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験、並びに 13 及び 26 週間反復投与毒性試験では、リンパ節の化膿性肉芽腫性炎症又は免疫介在性血管炎が認められ、申請者は、いずれの所見も本薬の薬理作用に起因したものではなく、ADA の発現とそれに起因した免疫複合体による所見であると説明した。なお、サルを用いた 26 週間反復投与毒性試験での無毒性量 (150 mg/kg) における曝露量 (AUC<sub>0-7d</sub>) は、15300 µg·day/mL であり、ヒトでの臨床用量 (70 mg) 投与時における曝露量 (AUC<sub>0-28d</sub>) (225 µg/mL) と比較して、272 倍であった。

表 9：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	4週 (2回/週) + 16週休薬	0 <sup>a</sup> 、25、75、225	死亡：25 (雌 1/3 例) <sup>b</sup> 、リンパ節の化膿性肉芽腫性炎	225	4.2.3.2-2
	皮下	13週 (2回/週) + 15週休薬	0 <sup>a</sup> 、25、150	≥25：注射部位の単核細胞浸潤 150：免疫介在性血管炎 <sup>c</sup>	150	4.2.3.2-3
	皮下	26週 (2回/週) + 15週休薬				

a：10 mmol/L 酢酸ナトリウム、9%スクロース、0.004%ポリソルベート 20 を含む注射用水

b：リンパ節の化膿性肉芽腫性炎症の合併症がみられたため、29 日目に安楽死させた。申請者は、ADA の発現とそれに起因した免疫複合体による所見であると説明した。

c：申請者は、血清中に ADA が検出されておらず、炎症部位における免疫複合体を検出する特殊染色が実施されていないものの、①血清中本薬濃度が低下しており ADA の発現が示唆されること、②薬物及び ADA の存在に依存する循環免疫複合体が認められていること、③当該所見が認められた部位 (冠動脈、腎臓等) は免疫複合体が局在しやすい部位であること等を踏まえると、ADA の発現とそれに起因した免疫複合体による所見であると説明した。

### 5.3 遺伝毒性試験

本薬は抗体であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用する可能性は極めて低いことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

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

- ・ CGRP 阻害作用は、理論的には既存の局所炎症を悪化させ、慢性炎症はがん原性リスクを高める可能性があるが、CGRP のノックアウトマウスでは慢性炎症を示唆する表現型の特徴は示されず (Arch Biochem Biophys 2008; 473: 210-7)、この動物モデルにおいて、過形成又は新生物を示唆するデータは認められないこと。
- ・ サルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験において、前がん病変等のがん原性を示唆する所見は認められていないこと。

### 5.5 生殖発生毒性試験

サルを用いた拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験が実施された (表10)。当該試験において、本薬投与に関連した所見は認められなかった。

表 10：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験	雌 カニクイ ザル	皮下	母動物：妊娠 20, 21 又は 22 日～分娩日 (1 回/2 週)	0, 50	母動物：なし 胎児・新生児：なし 出生児の成長及び発達：なし	母動物 (一般毒性) : 50 胎児・新生児 : 50 出生児の成長及び発達 : 50	4.2.3.5.3-1

## 5.6 局所刺激性試験

サルを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において評価され、本薬の局所刺激性はないと判断された。皮下投与部位に退色又は単核細胞浸潤が認められたが、退色は対照群でも認められており、サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験における本薬の単回静脈内投与群にはこれらの所見は認められていないことから、皮下投与に起因するものであり本薬の局所刺激性を示唆する所見ではないと申請者は説明した。

## 5.R 機構における審査の概略

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

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本剤の開発過程において、原薬の製造工程及び製造所、並びに製剤の剤形、処方及び製造所が変更されたが、いずれの変更の前後でも同等性及び同質性が確認されている（「2.1.4 製造工程の開発の経緯」及び「2.2.3 製造工程の開発の経緯」の項参照）。申請製剤は AI 製剤であり、国内第 II 相試験（20120309 試験）及び国内第 III 相試験（20170609 試験）で使用された製剤と同一である。

本薬の血清中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 1.0 ng/mL であった。血清中の本薬に対する ADA は ECL 法により測定され、検出下限は 100 ng/mL であった。また、血清中の本薬に対する中和抗体はセルベースアッセイ法により測定され、検出下限は 1.14 µg/mL であった。

#### 6.1.1 バイアル製剤、PFS 製剤及び AI 製剤の生物学的同等性試験（20140477 試験、CTD 5.3.1.2.1、実施期間 2016 年 1 月～11 月）

外国人健康被験者を対象に、バイアル製剤（製法 A）、PFS 製剤（製法 B）又は AI 製剤（製法 B）を用いて本薬 70 mg を単回皮下投与したとき（それぞれ 132、131、132 例）、PFS 製剤投与群に対する AI 製剤投与群、バイアル製剤投与群に対する AI 製剤投与群、バイアル製剤投与群に対する PFS 製剤投与群の本薬の AUC<sub>0-∞</sub>及び C<sub>max</sub> の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.10 [1.02, 1.19] 及び 1.12 [1.04, 1.20]、1.12 [1.04, 1.22] 及び 1.13 [1.05, 1.22]、1.02 [0.94, 1.11] 及び 1.01 [0.94, 1.10] であった。

ADA 陽性<sup>1)</sup> 例の割合はバイアル製剤、PFS 製剤及び AI 製剤でそれぞれ 13.8% (18/130 例)、7.0% (9/129 例) 及び 13.1% (17/130 例) であり、中和抗体陽性例の割合はそれぞれ 0.8% (1/130 例)、0% (0/129 例)、1.5% (2/130 例) であった。

## 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 健康被験者及び患者における検討

#### 6.2.1.1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回皮下投与試験 (20120130 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2012 年 11 月～2013 年 3 月)

日本人及び外国人健康被験者を対象に、本薬 21、70 又は 140 mg を単回皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11：本薬を単回皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL/F (mL/day)	V <sub>z</sub> /F (mL)
日本人	21	6	1.43±0.38	7.0	34.8±12.9	8.48±0.908	659±187	7900±1900
	70	6	6.13±0.56	5.6	182±38	12.0±3.93	398±70.5	6610±875
	140	6	12.6±3.9	4.0	478±114 <sup>b</sup>	13.9±2.40 <sup>b</sup>	310±91.6 <sup>b</sup>	6070±1210 <sup>b</sup>
外国人	70	6	6.14±1.54	3.5	168±64 <sup>b</sup>	10.5±2.65	463±155	6660±1350

a：中央値、b：5 例

本薬 140 mg が単回皮下投与された日本人 1 例が ADA 陽性<sup>1)</sup> 例であり、当該被験者は中和抗体陽性であった。

#### 6.2.1.2 外国人健康被験者及び片頭痛患者を対象とした単回投与試験 (20101267 試験、CTD 5.3.3.2.1、実施期間 2012 年 3 月～2013 年 3 月)

外国人健康被験者を対象に、本薬 1、7、21、70、140 又は 210 mg を単回皮下投与、外国人健康被験者を対象に本薬 140 mg を単回静脈内投与、又は外国人片頭痛患者に本薬 140 mg を単回皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。また、本薬 140 mg を投与したときの AUC<sub>0-last</sub> は、単回皮下投与時で 332±57.9 µg·day/mL、単回静脈内投与時で 614±112 µg·day/mL であり、絶対的 BA (AUC<sub>0-last</sub> の比 (皮下投与/静脈内投与) として算出) は 54.1%であった。

<sup>1)</sup> 本薬投与前に ADA が認められず、かつ本薬投与後に ADA が認められた被験者

表 12：本薬を単回投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	投与経路	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·day/mL)	t <sub>1/2</sub> (day)	CL/F <sup>c</sup> (mL/day)	V <sub>z</sub> /F <sup>d</sup> (mL)
健康被験者	1	皮下	3	0.0077±0.00395	4.0	0.115 <sup>b</sup>	9.71 <sup>b</sup>	8680 <sup>b</sup>	122000 <sup>b</sup>
	7	皮下	3	0.302±0.145	7.0	4.13±2.04	10.4±3.36	2100±1280	35600±32000
	21	皮下	6	1.17±0.646	7.0	24.5±17.0	6.95±1.87	1150±555	11000±5250
	70	皮下	6	6.25±2.03	6.0	174±78.6	12.1±2.15	421±135	7190±1880
	140	皮下	6	9.18±1.97	5.5	333±57.9	13.8±1.88	432±82.1	8660±2370
	140	静脈内	6	47.8±4.09	0.069	615±112	11.4±0.524	234±42.2	3860±768
片頭痛患者	210	皮下	6	15.2±4.78	8.5	653±222	14.0±0.633	357±129	7300±2890
片頭痛患者	140	皮下	6	9.93±3.42	11	367±103	13.0±1.39	405±106	7480±1810

a：中央値、b：1例、c：静脈内投与では CL、d：静脈内投与では V<sub>z</sub>

本薬 70 mg が単回皮下投与された健康被験者の 1 例が ADA 陽性<sup>1)</sup> 例であり、当該被験者に中和抗体は認められなかった。

### 6.2.1.3 外国人健康被験者及び片頭痛患者を対象とした反復皮下投与試験 (20101268 試験、CTD 5.3.3.2.2、実施期間 2012 年 11 月～2014 年 7 月)

外国人健康被験者を対象に、本薬 21、70 又は 140 mg を 4 週間に 1 回 12 週間反復皮下投与、外国人健康被験者を対象に、本薬 280、210、210 mg の順 (計 3 回) で 4 週間に 1 回 12 週間反復皮下投与、又は外国人片頭痛患者を対象に、本薬 21 又は 140 mg を 4 週間に 1 回 12 週間反復皮下投与したとき、本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13：本薬を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	測定時点	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (day)	AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL)
健康被験者	21	6	初回投与	2.15±0.914	4.0	34.7±13.1
			最終投与	2.60±0.952	6.9	49.5±20.1
	70	6	初回投与	6.26±2.55	4.0	124±49.2
			最終投与	9.63±3.60 <sup>b</sup>	7.9 <sup>b</sup>	216±82.7 <sup>b</sup>
	140	6	初回投与	13.8±4.00	5.9	281±89.1
			最終投与	23.7±7.89	6.9	476±161
210/280	6	初回投与	24.9±4.90	6.9	486±57.8	
		最終投与	36.3±6.18	6.9	760±143	
片頭痛患者	21	6	初回投与	1.76±0.741	6.9	28.7±11.0
			最終投与	2.00±0.552	6.9	37.9±12.5
	140	6	初回投与	11.0±3.85	11	244±86.2 <sup>b</sup>
			最終投与	18.4±5.98	6.9	417±117

a：中央値、b：5例

本薬 21、70 及び 210/280 mg を反復皮下投与された健康被験者のそれぞれ 1、2 及び 2 例が ADA 陽性<sup>1)</sup> 例であり、そのうち本薬 21 mg を投与された被験者は中和抗体陽性であった。

### 6.2.1.4 PPK 解析 (123319 解析、CTD 5.3.3.5.1)

健康被験者、CM 及び EM 患者を対象とした臨床試験 (20101267 試験、20101268 試験、20120130 試験、20120178 試験、20120295 試験、20120296 試験、及び 20120297 試験) における被験者 2061 例から得られた 9759 時点の血清中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

本薬の PK は、1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。PPK 解析対象被験者の背景因子の分布として、性別は男性 394 例、女性 1667 例、人種は白人 1881 例、その他 180 例、患者の状態は健康被験者 84 例、CM 患者 376 例、EM 患者 1601 例、ADA の有無はあり 152 例（そのうち中和抗体陽性例は 16 例）、なし 1909 例、投与部位は上腕部のみ 1133 例、腹部のみ 747 例、大腿部のみ 51 例、複数部位 70 例、不明 60 例、年齢は 42 [18, 65] 歳（中央値 [最小値, 最大値]、以下同様）、ベースライン時の体重は 72.1 [39.8, 162.7] kg、eGFR (MDRD 式による予測値) は 85.3 [37.3, 166.3] mL/min/1.73 m<sup>2</sup> であり、これらすべての因子が PK パラメータの共変量の候補とされた。最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として CL 及び V<sub>c</sub> に対して体重が選択された。

最終モデルの母集団平均パラメータは、F : 81.8%<sup>2)</sup>、k<sub>a</sub> : 0.298 day<sup>-1</sup>、CL : 198 mL/day、V<sub>c</sub> : 4350 mL、Q : 959 mL/day<sup>2)</sup>、V<sub>p</sub> : 3250 mL<sup>2)</sup> であった。

最終モデルを用いたシミュレーションの結果、日本人及び外国人の CM 及び EM 患者に本薬 70 mg を 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであり、日本人 CM 患者における本薬の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-28d</sub> 及び C<sub>trough</sub> は、外国人 CM 患者と比較してそれぞれ 9%、37%及び 44%高く、日本人 EM 患者における本薬の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-28d</sub> 及び C<sub>trough</sub> は、外国人 EM 患者と比較してそれぞれ 12%、39%及び 46%高かった。

表 14 : 本薬 70 mg を 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
日本人	CM 患者	20.14±6.99	368.17±128.35	9.89±4.55
	EM 患者	19.49±6.99	354.82±128.05	9.5±4.55
外国人	CM 患者	18.56±8.43	268.86±116.06	6.87±4.39
	EM 患者	17.39±8.09	255.94±115.69	6.52±4.23

最終モデルを用いたシミュレーションの結果、本薬 70 mg を 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与したときの投与部位別、ADA の有無別、腎機能障害の重症度別<sup>3)</sup>、及び体重（四分位区分）別の PK パラメータはそれぞれ表 15 のとおりであった。

<sup>2)</sup> 本薬 140 mg を単回又は反復皮下投与したときの PK データに基づき推定した。

<sup>3)</sup> eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) により分類した (eGFR : 正常腎機能は 90 以上、軽度腎機能障害は 60 以上 89 以下、中等度腎機能障害は 30 以上 59 以下)。

表 15：本薬 70 mg を 4 週間に 1 回 24 週間反復皮下投与したときの PK パラメータ

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-28d</sub> (µg·day/mL)	C <sub>trough</sub> (µg/mL)
投与部位別			
上腕部	17.5±7.45	258±105	6.37±3.70
腹部	18.2±7.22	269±104	6.88±4.11
大腿部	19.1±8.06	289±115	7.49±5.36
ADA の有無別			
あり	14.6±6.63	201±92.1	4.50±2.92
なし	18.0±7.37	266±104	6.71±3.92
腎機能障害の重症度別			
正常	17.4±7.61	254±109	6.09±3.58
軽度	18.0±7.24	267±103	6.83±4.02
中等度	18.1±6.94	269±86.2	7.07±4.46
体重（四分位区分）別			
39.8～62.55 kg	24.2±6.88	365±93.0	9.69±4.40
62.55～72.1 kg	19.6±5.69	285±68.7	7.05±3.17
72.1～85.33 kg	16.1±4.95	238±66.5	5.78±2.70
85.33～162.73 kg	11.1±4.48	161±64.8	3.75±2.37

## 6.2.2 内因性要因の検討

### 6.2.2.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害を有する患者を対象とした本薬の臨床薬理試験は実施されていないが、申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨説明している。

- 本薬は IgG 抗体であることから、肝代謝酵素により代謝されることはなく、また未変化体のまま腎より排泄されることはないと考えられること。
- 「6.2.1.4 PPK 解析」において、腎機能正常患者、軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者の本薬の PK パラメータを推定した結果、これらの集団間で大きな違いは認められなかったこと。

## 6.2.3 薬物相互作用の検討

### 6.2.3.1 スマトリプタンとの薬物相互作用試験（20140255 試験、CTD 5.3.4.1.1（参考資料）、実施期間 2016 年 2 月～8 月）

外国人健康被験者 22 例を対象に、スマトリプタンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。プラセボを単回静脈内投与し、その 1 日後にスマトリプタン 6 mg を 1 時間間隔で 2 回皮下投与した。2 日間の休薬期間の後、本薬 140 mg を単回静脈内投与し、その 1 日後にスマトリプタン 6 mg を 1 時間間隔で 2 回皮下投与した。スマトリプタン単独投与時に対する本薬併用投与時の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、1.05 [0.95, 1.16] 及び 1.02 [1.00, 1.05] であった。

### 6.2.3.2 経口避妊薬との薬物相互作用試験（20150334 試験、CTD 5.3.4.1.2（参考資料）、実施期間 2016 年 2 月～9 月）

健康成人女性 27 例を対象に、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.035 mg 及び norgestimate 0.25 mg を含有）を反復経口投与したときのエチニルエストラジオール、並びに norgestimate の主要代謝物である norelgestromin 及び norgestrel の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。サイクル 1（導入期）、2 及び 3 のそれぞれの期間（28 日間）において、経口避妊薬を 1 日 1 回で 28 日間反復経口投与した。サ

イクル3ではサイクル開始10日後に本薬140mgを単回皮下投与した。経口避妊薬単独投与時（サイクル2）に対する本薬併用投与時（サイクル3）の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比〔90%CI〕は、エチニルエストラジオールでは1.04〔0.88, 1.22〕及び1.02〔0.91, 1.14〕、norgestrominでは1.05〔0.90, 1.23〕及び1.02〔0.94, 1.12〕、norgestrelでは1.06〔0.97, 1.16〕及び1.03〔0.96, 1.10〕であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 CM及びEM患者におけるPKの異同について

申請者は、CM及びEM患者におけるPKについて、以下のように説明した。日本人CM及びEM患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（20170609試験）において、本薬70mgを4週間に1回反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度は表16のとおりであり、両患者集団で同程度であった。また、PPK解析（123319解析）により、日本人CM及びEM患者に本薬70mgを4週間に1回24週間反復皮下投与したときの本薬のPKパラメータを比較検討した結果、日本人CM及びEM患者で曝露量に大きな差異はなかった（「6.2.1.4 PPK解析」の項参照）。

以上より、CM及びEM患者における本薬のPKに大きな差異はないと考える。

表16：本薬70mgを4週間に1回反復皮下投与したときの本薬の血清中トラフ濃度

対象	例数	$C_{trough}$ (µg/mL)			
		投与4週間後	投与8週間後	投与12週間後	投与16週間後
CM患者	51	4.19±1.35	6.19±2.16 <sup>a</sup>	7.10±2.68 <sup>a</sup>	8.71±3.33 <sup>a</sup>
EM患者	78	4.11±1.38	6.05±2.04	6.84±2.37	8.27±2.89 <sup>b</sup>

a：50例、b：77例

機構は、申請者の説明を踏まえ、CM及びEM患者での本薬のPKに大きな差異はないと判断する。

### 6.R.2 PKの国内外差について

申請者は、本薬投与時のPKの国内外差について、以下のように説明した。日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回皮下投与試験（20120130試験）において本薬70mgを単回皮下投与した結果（「6.2.1.1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回皮下投与試験」の項参照）、外国人に対する日本人における本薬の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比〔90%CI〕は、1.02〔0.9, 1.2〕及び1.12〔0.8, 1.5〕であり、本薬のPKパラメータに大きな差異は認められなかった。一方、PPK解析（123319解析）によるシミュレーションの結果（「6.2.1.4 PPK解析」の項参照）、及びEM患者に本薬70mgを4週間に1回反復皮下投与したときの投与24週間後の本薬の血清中トラフ濃度を国内外の臨床試験で比較した結果（表17）、いずれも日本人患者における本薬の曝露量が外国人患者と比較して高値を示した。この本薬の曝露量の国内外差は、PPK解析において本薬のPKパラメータ（CL及び $V_c$ ）に対する共変量として体重が選択されており、表17の臨床試験に組み入れられた患者の平均体重が外国人（約74kg）と日本人（約56～57kg）で異なっていたことを踏まえると、臨床試験に組み入れられた患者の体重差が原因であったと考える。

表 17：本薬 70 mg を 4 週間に 1 回反復皮下投与したときの  
投与 24 週後の本薬の血清中トラフ濃度の比較

C <sub>trough</sub> (µg/mL)			
日本人		外国人	
20120309 試験 (129 例)	20170609 試験 (77 例)	20120296 試験 (276 例)	20120297 試験 (165 例)
7.57±3.01	8.27±2.89	5.70±3.01	5.79±3.23

機構は、申請者の説明を踏まえると、CM 及び EM 患者に本薬を投与した際の PK について、体重差に起因した国内外差があり、用法・用量の設定においては PK の国内外差も考慮する必要があると考える（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）。

### 6.R.3 ADA について

申請者は、本薬の投与により惹起される免疫応答（ADA の発現）の影響について、以下のように説明した。EM 患者を対象とした国内第 II 相試験（20120309 試験）における二重盲検投与期間では、ADA 陽性<sup>1)</sup>例は本薬 28、70 及び 140 mg 群でそれぞれ 6.1%（4/66 例）、3.0%（4/135 例）及び 0%（0/137 例）に認められ、中和抗体の陽性例は認められなかった。投与 24 週間後の ADA 陽性<sup>1)</sup>例及び陰性例の本薬の血清中トラフ濃度は、本薬 28 mg 群で 0.13±0.16 及び 2.10±1.04 µg/mL、70 mg 群で 3.67±1.68 及び 7.47±3.12 µg/mL であった。CM 及び EM 患者を対象とした国内第 III 相試験（20170609 試験）における二重盲検投与期間では、本薬 70 mg 群の 5.4%（7/129 例）に ADA 陽性<sup>1)</sup>例が認められており、中和抗体の陽性例は認められなかった。投与 24 週間後の ADA 陽性<sup>1)</sup>例及び陰性例の本薬の血清中トラフ濃度は、7.75 及び 8.49 µg/mL であった。また、外国人 EM 患者を対象とした第 III 相試験（20120296 試験）における二重盲検投与期間では、ADA 陽性<sup>1)</sup>例は本薬 70 及び 140 mg 群でそれぞれ 8.0%（25/314 例）及び 3.4%（11/319 例）に認められ、そのうち本薬 70 mg を投与された被験者の 1 例は中和抗体陽性であった。投与 24 週間後の ADA 陽性<sup>1)</sup>例及び陰性例の本薬の血清中トラフ濃度は、本薬 70 mg 群で 2.65±2.02<sup>4)</sup> 及び 5.97±3.05 µg/mL、140 mg 群で 7.00±5.91 及び 13.0±6.47 µg/mL であった。

日本人及び外国人片頭痛患者のいずれにおいても、ADA の発現により本薬の血清中トラフ濃度は低下する傾向が示されたが、20170609 試験及び 20120296 試験の結果において、ADA 陽性<sup>1)</sup>例の本薬の血清中トラフ濃度は、いずれも ADA 陰性例の当該濃度の範囲からは大きく外れていなかったことから、ADA が本薬の PK に及ぼす影響は大きくないと考える。

ADA 陽性<sup>1)</sup>例及び ADA 陰性例の投与開始 4、5 及び 6 カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量は、20120309 試験では -2.42±2.16 及び -2.39±3.29、20170609 試験では -3.77±5.11 及び -3.68±4.33 であり、これらの集団間で本薬の有効性に大きな違いは認められていない。また、20120309 試験及び 20170609 試験で認められた ADA 陽性<sup>1)</sup>例について、免疫反応の誘発を示唆する所見は認められなかった。

以上より、ADA の発現が本薬の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験及び PPK 解析（123319 解析）の結果から、本薬投与後に ADA の発現例が認められており、ADA の発現により本薬の曝露量が低下することが示唆されているが、国内臨床試験において、ADA の発現により本薬の有効性が減弱するような傾向は認められていな

<sup>4)</sup> 試料採取時間が規定より外れた 4 例を除く 21 例の PK データ

いこと、及び ADA 陽性<sup>1)</sup>例で特定の有害事象のリスクが増加する傾向も認められていないことを踏まえると、現時点では、本薬の臨床使用にあたって ADA の発現に関して安全性を懸念する注意喚起は不要と判断する。しかしながら、国内臨床試験において ADA 陽性<sup>1)</sup>例の割合は限られており、かつ中和抗体発現例は認められていないことを踏まえると、ADA の本薬の有効性及び安全性に対する検討が十分ではない可能性もあると考えるため、臨床試験における ADA 及び中和抗体の発現状況について情報提供を行った上で、本薬投与中に重篤なアレルギー性の反応が生じた場合、本薬の有効性の減弱が認められた場合等に ADA を測定し、必要に応じて ADA と有効性及び安全性との関係を改めて検討することが適切と判断する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 18 に示す 4 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 18：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	20120130	I	健康被験者	32 例	プラセボ、本薬 21、70 又は 140 mg を単回皮下投与	安全性 PK
	国内	20120309	II	EM 患者	二重盲検パート：475 例 非盲検パート：459 例	二重盲検パート： プラセボ、本薬 28、70 又は 140 mg を 4 週間に 1 回（計 6 回）皮下投与、 非盲検パート： 本薬 70 又は 140 mg を 4 週間に 1 回（計 19 回）皮下投与	有効性 安全性
	国内	20170609	III	EM 及び CM 患者	二重盲検パート：261 例	二重盲検パート： プラセボ又は本薬 70 mg を 4 週間に 1 回（計 6 回）で皮下投与 非盲検パート（継続中）： 本薬 70 mg を 4 週間に 1 回（計 7 回）皮下投与	有効性 安全性
参考	海外	20120296	III	EM 患者	二重盲検パート：955 例 非盲検パート：845 例	二重盲検パート： プラセボ、本薬 70 又は 140 mg を 4 週間に 1 回（計 6 回）皮下投与 非盲検パート： 本薬 70 又は 140 mg を 4 週間に 1 回（計 7 回）皮下投与	安全性 有効性

### 7.1 第 I 相試験（2012130 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2012 年 11 月～2013 年 3 月）

日本人及び白人健康被験者に本薬を単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が海外 2 施設で実施された [目標症例数 32 例（日本人 24 例、白人 8 例）]。

単回投与コホートでは、プラセボ、本薬 21、70 又は 140 mg（白人は 70 mg のみ）を腹部に単回皮下投与することとされた。

登録された 32 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象の発現割合及びいずれかの群で複数例に認められた事象は、表 19 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 19：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	日本人				白人	
	プラセボ群 (6例)	本薬群			プラセボ群 (2例)	本薬群 70 mg (6例)
		21 mg (6例)	70 mg (6例)	140 mg (6例)		
発現割合	50 (3)	33 (2)	50 (3)	33 (2)	0 (0)	33 (2)
主な有害事象						
上気道感染	33 (2)	0 (0)	0 (0)	17 (1)	0 (0)	0 (0)
ウイルス感染	0 (0)	17 (1)	33 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

## 7.2 第Ⅱ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅱ相試験（20120309 試験、CTD 5.3.5.1-1.1、5.3.5.1-1.2、実施期間 2016 年 1 月～2019 年 6 月）

本薬の有効性、安全性及び用量反応関係を検討する目的で、日本人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 45 施設で実施された [目標症例数 459 例（プラセボ群 131 例、本薬 28 mg 群 66 例、70 mg 群 131 例、140 mg 群 131 例）<sup>5)</sup>]。また、本薬の自己投与時の安全性を検討する目的で CHU サブスタディが実施された（目標症例数 50 例）。

本試験はスクリーニング期（最長 3 週間の初回スクリーニング期及び 4 週間のベースライン期）、24 週間の二重盲検投与期、76 週間の非盲検投与期、及び 12 週間の安全性追跡調査期から構成され、試験期間中、被験者は eDiary に頭痛の特徴、治療薬等に関する情報を入力することとされた。また、被験者は、スクリーニング期終了後の片頭痛予防薬の使用状況（使用中、過去に使用及び使用歴なし）を因子として、プラセボ、本薬 28、70 又は 140 mg 群に 2 : 1 : 2 : 2 で層別割付された。二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 28、70 又は 140 mg を 4 週に 1 回（計 6 回）、上腕、大腿上部又は腹部に皮下投与することとされた。二重盲検投与期を完了した患者は非盲検投与期に移行し、本薬 140 mg を 4 週に 1 回<sup>6)</sup>（計 19 回）、上腕、大腿上部又は腹部に皮下投与することとされた。なお、非盲検投与期に組み入れられた一部の被験者は CHU サブスタディに移行し、本薬 70 mg 製剤を同日に 2 回投与する群又は 140 mg 製剤を 1 回投与する群に 1 : 1 で無作為に割り付けられ、いずれの群も本薬 140 mg を 4 週に 1 回（計 3 回）で、1 回目は治験実施医療機関、2 及び 3 回目は在宅で皮下に自己投与することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 65 歳以下の患者とされた。

- スクリーニング期の開始 12 カ月以上前から、IHS の ICHD 第 3 版 β 版（Cephalalgia 2013; 33: 629-808）の定義による片頭痛の診断を受けている。
- スクリーニング期の開始前 3 カ月間及びベースライン期において、平均月間片頭痛日数が 4 日以上 15 日未満であり、平均月間頭痛日数が 15 日未満である。

<sup>5)</sup> 主要評価項目について、各本薬群とプラセボ群の差を本薬 70 mg 群で -1.12 日、140 mg 群で -1.30 日と仮定し、共通の標準偏差を 2.8 日、有意水準 0.05（両側）とした場合、プラセボ群、本薬 70 mg 群及び 140 mg 群の症例数をそれぞれ 131 例とすると、70 mg 群及び 140 mg 群について、それぞれの検出力は 90%及び 96%となる。以上より、目標症例数を 459 例（プラセボ群 131 例、本薬 28 mg 群 66 例、70 mg 群 131 例、140 mg 群 131 例）とした。

<sup>6)</sup> 試験開始時の用法・用量は本薬 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与であったが、試験の途中（2017 年 6 月）で本薬 140 mg を 4 週間に 1 回皮下投与に変更した。なお、用法・用量変更時に、本薬投与開始から 48 週間以上経過していた患者は本薬 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与のまま継続し、本薬投与開始から 48 週間経過していない患者は次回投与時から 140 mg を 4 週間に 1 回皮下投与に変更することとされた。

主な除外基準は、①片頭痛初発時の年齢が 50 歳超、②片頭痛予防効果が期待される 7 つのカテゴリーの薬剤<sup>7)</sup>のうち、3 つ以上のカテゴリーで片頭痛の予防的治療に対する効果が認められない、③ベースライン期の開始前 2 カ月間のいずれかの月に、エルゴタミン製剤若しくはトリプタン系薬剤を 10 日以上、鎮痛薬 (NSAIDs、アセトアミノフェン) を 15 日以上、又はオピオイド若しくは butalbital を含有する鎮痛薬を 4 日以上投与している患者とされた。

片頭痛予防効果が期待される薬剤<sup>8)</sup>の 2 種類以上の使用は、ベースライン期の開始 2 カ月前から試験期間を通じて禁止され、これらの薬剤を 1 種類使用する場合は、ベースライン期の開始 2 カ月前から試験期間を通じて用量変更が禁止された。また、頭部又は頸部へのボツリヌス毒素の投与は、ベースライン期の開始 4 カ月前から、片頭痛予防を目的としたエルゴタミン誘導體、ステロイド及びトリプタン系薬剤の投与、並びに医療機器の使用は、ベースライン期の開始 2 カ月前から、試験期間を通じて禁止された。

#### ① 二重盲検期

無作為化された 475 例 (プラセボ群 136 例、本薬 28 mg 群 67 例、70 mg 群 135 例、140 mg 群 137 例、以下同順)のうち、治験薬が 1 回以上投与された 474 例 (136 例、66 例、135 例、137 例)が安全性解析対象集団とされた。そのうち、月間片頭痛日数のベースラインからの変化が 1 回以上評価された 473 例 (136 例、66 例、135 例、136 例)が有効性解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の試験中止例は 12 例 (2 例、2 例、5 例、3 例)であり、主な中止理由は被験者の希望 8 例 (2 例、1 例、4 例、1 例)であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期の最後の 3 カ月 (4、5 及び 6 カ月目)における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 20 のとおりであり、本薬 140 mg 群、70 mg 群及び 28 mg 群とプラセボ群の間で、いずれも有意差が認められた。なお、検定の多重性を調整するため、初めに本薬 140 mg 群とプラセボ群の比較を行い、統計学的に有意であった場合は、次に 70 mg 群とプラセボ群の比較を行い、統計学的に有意であった場合は、最後に 28 mg 群とプラセボ群の比較を行うこととされた。

<sup>7)</sup> ①divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、②トピラマート、③β遮断薬、④三環系抗うつ薬、⑤SNRI、⑥flunarizine、ベラパミル塩酸塩、ロメリジン塩酸塩、⑦リシノプリル水和物、カンデサルタン シレキセチル

<sup>8)</sup> ①divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、カルバマゼピン、ガバペンチン、②β遮断薬、③三環系抗うつ薬、④venlafaxine、desvenlafaxine、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン塩酸塩、⑤flunarizine、ベラパミル塩酸塩、ロメリジン塩酸塩、⑥リシノプリル水和物、カンデサルタン シレキセチル、⑦クロニジン塩酸塩、グアンファシン塩酸塩、⑧シプロヘプタジン塩酸塩、⑨methysergide、⑩pizotifen、⑪butterbur (西洋フキ)、feverfew (ナツシロギク)、マグネシウム (600 mg/日以上)、リボフラビン (100 mg/日以上)

表20：二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における月間片頭痛日数（日）の  
ベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群		
		28 mg	70 mg	140 mg
ベースライン	136 例	66 例	135 例	136 例
平均値±標準偏差	7.67±2.34	7.75±2.08	7.84±2.31	8.18±2.40
投与4、5及び6カ月目	135 例	66 例	132 例	136 例
平均値±標準偏差	7.71±3.19	6.53±3.22	5.50±3.46	6.08±3.29
ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	0.06 [-0.46, 0.58]	-1.19 [-1.91, -0.47]	-2.25 [-2.78, -1.73]	-1.83 [-2.35, -1.31]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.25 [-2.10, -0.41]	-2.31 [-3.00, -1.62]	-1.89 [-2.58, -1.20]
p 値 <sup>b</sup>	-	p=0.004	p<0.001	p<0.001

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中]、あり [過去に使用]、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

安全性について、二重盲検投与期における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 2%以上に発現した事象は、表 21 のとおりであった。

表 21：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (136 例)	本薬群		
		28 mg (66 例)	70 mg (135 例)	140 mg (137 例)
発現割合	67.6 (92)	60.6 (40)	70.4 (95)	69.3 (95)
主な事象				
上咽頭痛	29.4 (40)	33.3 (22)	28.9 (39)	32.8 (45)
便秘	1.5 (2)	0	4.4 (6)	5.1 (7)
咽頭炎	2.2 (3)	4.5 (3)	3.7 (5)	2.2 (3)
背部痛	1.5 (2)	4.5 (3)	5.2 (7)	0.7 (1)
齲歯	2.2 (3)	3.0 (2)	4.4 (6)	1.5 (2)
胃腸炎	2.9 (4)	3.0 (2)	1.5 (2)	3.6 (5)
上腹部痛	0.7 (1)	1.5 (1)	3.7 (5)	1.5 (2)
胃炎	2.2 (3)	0	1.5 (2)	2.2 (3)
湿疹	1.5 (2)	0	2.2 (3)	1.5 (2)
インフルエンザ	2.9 (4)	1.5 (1)	2.2 (3)	0.7 (1)
膀胱炎	2.2 (3)	1.5 (1)	0.7 (1)	1.5 (2)
口腔咽頭痛	0	0	2.2 (3)	0.7 (1)
口内炎	0.7 (1)	3.0 (2)	0.7 (1)	0.7 (1)
注射部位紅斑	0	0	0	2.2 (3)
足部白癬	0	3.0 (2)	0	0.7 (1)
傾眠	0.7 (1)	0	2.2 (3)	0
耳鳴	0	0	2.2 (3)	0
浮動性めまい	2.9 (4)	1.5 (1)	1.5 (2)	0
歯肉炎	0	3.0 (2)	0.7 (1)	0
頭痛	3.7 (5)	0	0.7 (1)	0.7 (1)
喘息	2.9 (4)	1.5 (1)	0	0.7 (1)
注射部位疼痛	0.7 (1)	3.0 (2)	0	0

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（痔核、片頭痛、プリンツメタル狭心症、腎細胞癌各 1 例）、本薬 28 mg 群で 1 例（手骨折 1 例）、70 mg 群で 1 例（全身性エリテマトー

デス 1 例)、140 mg 群で 1 例(胃腸炎/腸結核 1 例)に認められ、プラセボ群の片頭痛 1 例、本薬 70 mg 群の全身性エリテマトーデス 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例(片頭痛)、本薬 70 mg 群で 2 例(全身性エリテマトーデス、そう痒性皮疹各 1 例)に認められた。

## ② 非盲検投与期

非盲検投与期に移行した 459 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた(本薬 70 mg : 270 例、140 mg : 73 例、70/140 mg<sup>9)</sup> : 116 例)。試験中止例は 33 例であり、中止理由の内訳は、被験者の希望 27 例、実施計画書の規定に該当 5 例、治験依頼者の判断 1 例であった。

有効性について、月間片頭痛日数のベースラインからの推移は、表 22 のとおりであった。

表 22 : 月間片頭痛日数(日)のベースラインからの変化量(有効性解析対象集団)

	本薬群		
	例数	月間片頭痛日数	変化量 <sup>a</sup>
ベースライン(二重盲検期開始時)	459	7.89±2.3	—
28 週間後(非盲検投与期開始時)	456	5.45±3.79	-2.43±3.89
52 週間後	441	5.17±3.85	-2.76±4.01
100 週間後	398	5.06±3.93	-2.91±4.05

平均値±標準偏差

a : ベースラインからの変化量(日)

安全性について、非盲検投与期(投与期間の中央値(範囲) : 19 (1~19) カ月)における有害事象の発現割合は、91.9% (422/459 例)であり、5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎(59.7% (274/459 例))、インフルエンザ(16.3% (75/459 例))、胃腸炎(8.9% (41/459 例))、背部痛(7.4% (34/459 例))、咽頭炎(6.1% (28/459 例))、上腹部痛、齲歯、膀胱炎(5.7% (26/459 例))であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 27 例(歯牙破折、軟骨疾患、子宮頸部上皮異形成、出血性腸憩室/大腸腺腫、子宮平滑筋腫、手骨折、ウイルス性髄膜炎/頭痛、咽頭炎/扁桃炎、マイコバクテリア感染、腸炎、鎖骨骨折、眼瞼下垂、筋断裂/腱断裂、脊髄症、骨壊死、大腸ポリープ、脱水、頭蓋内動脈瘤、うつ病、憩室炎、軟骨損傷、半月板損傷、頭位性回転性めまい、乳癌、術後イレウス、乳管内増殖性病変、痔核各 1 例)に認められ、このうち、2 例(出血性腸憩室、マイコバクテリア感染各 1 例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は 6 例(甲状腺機能亢進症、乳癌、乳管内増殖性病変、緊張性頭痛、片頭痛、紅斑性皮疹各 1 例)に認められた。

CHU サブスタディにおいて、有害事象は本薬 70 mg 製剤を同日に 2 回投与する群で 45.8% (11/24 例)、140 mg 製剤を 1 回投与する群で 56.0% (14/25 例)に認められ、両群あわせて 2 例以上認められた有害事象は、上咽頭炎(70 mg 製剤群 5 例、140 mg 製剤群 6 例)及び注射部位反応(70 mg 製剤群 1 例、140 mg 製剤群 1 例)であった。重篤な有害事象は 70 mg 製剤群で 1 例(マイコバクテリア感染)に認められ、死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、機器関連の有害事象は、70 mg 製剤群の 2 回目投与時で 2 例(注射部位出血及び皮下出血各 1 例)、140 mg 製剤群の 1 回目投与時で 1 例(注射部位反応 1 例)に認められた。

<sup>9)</sup> 70/140 mg : 用法・用量に関する試験計画の変更前は本薬 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与され、変更後は本薬 140 mg を 4 週間に 1 回皮下投与に切り替えられた症例

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国内第Ⅲ相試験（20170609 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 2 月～継続中（データカットオフ日：20██ 年 █ 月））

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、日本人 EM 及び CM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が国内 41 施設で実施された〔目標症例数 256 例（EM 患者 156 例、CM 患者 100 例）<sup>10)</sup>〕。

本試験はスクリーニング期（最長 3 週間の初回スクリーニング期及び 4 週間のベースライン期）、24 週間の二重盲検投与期、28 週間の非盲検投与期及び 12 週間の安全性フォローアップ期から構成され、試験期間中、被験者は eDiary に頭痛の特徴、治療薬等に関する情報を入力することとされた。本項では本承認申請時に提出された二重盲検投与期終了時までの成績を記載する。

二重盲検投与期開始時に、被験者は EM/CM、及び片頭痛予防薬の使用状況（あり〔使用中/過去に使用〕、使用歴なし）を因子としてプラセボ群又は本薬 70 mg 群に 1:1 で層別割付された。二重盲検投与期間中は、プラセボ又は本薬 70 mg が 4 週に 1 回（計 6 回）皮下投与された。非盲検投与期間中は、本薬 70 mg が 4 週に 1 回（計 7 回）皮下投与された。試験薬は来院時に PFS 製剤を用いて投与され、投与部位は、上腕、腹部、大腿部又は臀部とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 65 歳以下の患者とされた。

- スクリーニング期の開始 12 カ月以上前から、IHS の ICHD 第 3 版（Cephalalgia 2018; 38: 1-211）の定義による片頭痛の診断を受けている。
- スクリーニング期の開始前 3 カ月間及びベースライン期のいずれにおいても、EM 患者では、平均月間頭痛日数が 15 日未満、かつ平均月間片頭痛日数が 4 日以上、CM 患者では、平均月間頭痛日数が 15 日以上、かつ平均月間片頭痛日数が 8 日以上である。

主な除外基準は、①片頭痛初発時の年齢が 50 歳超、②片頭痛予防効果が期待される 8 つのカテゴリーの薬剤<sup>11)</sup>のうち、4 つ以上のカテゴリーで片頭痛の予防的治療に対する効果が認められない、③ベースライン期の開始前 2 カ月間のいずれかの月及びベースライン期に、オピオイド又は butalbital を含有する鎮痛薬を月に 4 日以上投与している患者とされた。

片頭痛予防効果が期待される薬剤<sup>8)</sup>の 2 種類以上の使用は、ベースライン期の開始 2 カ月前から試験期間を通じて禁止され、これらの薬剤を 1 種類使用する場合は、ベースライン期の開始 2 カ月前から試験期間を通じて用量変更が禁止された。また、頭部又は頸部へのボツリヌス毒素の投与は、ベースライン期の開始 4 カ月前から、片頭痛予防を目的とした医療機器の使用は、ベースライン期の開始 2 カ月前から、試験期間を通じて禁止された。

<sup>10)</sup> 主要評価項目について、本薬 70 mg 群とプラセボ群の差を -2.11 日、共通の標準偏差を 4.71 日と仮定し、有意水準 0.05（両側）、1 群あたりの症例数を 115 例（EM：70 例、CM：45 例）とした場合、少なくとも 90%の検出力を確保できる。また、月間片頭痛日数が少なくとも 1 日減少することは臨床的に意義のある変化と考え、計画した症例数において投与 4、5、6 カ月後における主要評価項目の群間差の点推定値が -1 日を下回る確率は、EM 及び CM の部分集団でそれぞれ 93%及び 88%と推定された。以上より、予定した症例数では、本薬 70 mg 群とプラセボ群の間の統計学的な有意差を検出すると共に、EM 及び CM 患者のいずれの部分集団においても治療効果の群間差の点推定値が -1 日を下回ることを同時に達成できる確率は、80%程度になると見込まれた。除外・脱落例を考慮して、目標症例数を 256 例（各群 128 例）とした。

<sup>11)</sup> ①divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、②トピラマート、③β遮断薬、④三環系抗うつ薬、⑤SNRI、⑥flunarizine、ペラパミル塩酸塩、ロメリジン塩酸塩、⑦リシノプリル水和物、カンデサルタン シレキセチル、⑧ボツリヌス毒素

無作為化された 261 例（プラセボ群 131 例、本薬 70 mg 群 130 例、以下同順）が、有効性解析対象集団<sup>12)</sup> 及び安全性解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の試験中止例は 7 例（4 例、3 例）であり、中止理由は被験者の希望 6 例（4 例、2 例）及びコンプライアンス不良 1 例（0 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期の最後の 3 カ月（4、5 及び 6 カ月目）における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 23 のとおりであり、プラセボ群と本薬 70 mg 群の間に有意差が認められた。また、EM 患者及び CM 患者における主要評価項目の結果は表 24 のとおりであった。

表 23：二重盲検投与期の投与 4、5 及び 6 カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬 70 mg 群
ベースライン	131 例	130 例
平均値±標準偏差	11.84±5.70	12.40±5.99
投与 4、5 及び 6 カ月目	128 例	129 例
平均値±標準偏差（日）	10.02±5.67	8.68±6.15
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	-1.98 [-2.72, -1.24]	-3.60 [-4.36, -2.85]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.62 [-2.52, -0.73]
p 値 <sup>b</sup>	-	p<0.001

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：投与群、片頭痛のタイプ（EM/CM）、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

表 24：EM 患者及び CM 患者における二重盲検投与期の投与 4、5、6 カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬 70 mg 群
<b>EM 患者</b>		
ベースライン	81 例	78 例
平均値±標準偏差	8.21±2.67	8.30±2.65
投与 4、5 及び 6 カ月目	79 例	78 例
平均値±標準偏差（日）	7.13±3.42	5.44±3.25
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	-1.25 [-1.90, -0.60]	-2.92 [-3.58, -2.26]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.67 [-2.56, -0.78]
<b>CM 患者</b>		
ベースライン	50 例	52 例
平均値±標準偏差	17.72±4.19	18.56±3.96
投与 4、5 及び 6 カ月目	49 例	51 例
平均値±標準偏差（日）	14.67±5.51	13.62±6.27
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	-3.54 [-5.14, -1.93]	-5.11 [-6.68, -3.54]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.57 [-3.39, 0.24]

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 25 のとおりであった。

<sup>12)</sup> 治験薬を 1 回以上投与され、二重盲検投与期の月間片頭痛日数のベースラインからの変化が 1 回以上評価された症例

表 25：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (131 例)	本薬 70 mg 群 (130 例)
発現割合	59.5 (78)	66.2 (86)
主な事象		
上咽頭炎	28.2 (37)	26.9 (35)
背部痛	4.6 (6)	5.4 (7)
便秘	1.5 (2)	4.6 (6)
胃腸炎	3.1 (4)	3.8 (5)
咽頭炎	3.1 (4)	3.8 (5)
口内炎	1.5 (2)	3.8 (5)
下痢	0.8 (1)	3.8 (5)
筋骨格硬直	0.8 (1)	3.8 (5)
齲歯	1.5 (2)	3.1 (4)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群に 2 例（卵巣腺腫、虫垂炎各 1 例）及び本薬 120 mg 群に 2 例（椎間板突出、くも膜下出血/創傷/頭蓋骨骨折/鎖骨骨折/脳挫傷各 1 例）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.3.2 海外第Ⅲ相試験（20120296 試験、CTD 5.3.5.1-5.1、5.3.5.1-5.2（参考資料）、実施期間 2015 年 7 月～2017 年 6 月）

本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人 EM 患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 121 施設で実施された [目標症例数 852 例（プラセボ群 284 例、本薬 70 mg 群 284 例、本薬 140 mg 群 284 例）<sup>13)</sup> ]。

本試験はスクリーニング期（最長 3 週間の初回スクリーニング期及び 4 週間のベースライン期）、24 週間の二重盲検投与期、28 週間の実薬投与期、及び 12 週間の安全性追跡調査期から構成され、試験期間中、被験者は eDiary に頭痛の特徴、治療薬等に関する情報を入力することとされた。また、被験者は、スクリーニング期終了後の地域（北米、その他）及び片頭痛予防薬の使用状況（過去に使用、使用中、使用歴なし）を因子として、プラセボ、本薬 70 又は 140 mg 群に 1 : 1 : 1 で層別割付された。

二重盲検投与期間中は、プラセボ、本薬 70 又は 140 mg を 4 週に 1 回（計 6 回）、上腕、大腿上部又は腹部に皮下投与することとされた。二重盲検投与期を完了した患者は、実薬投与期として本薬 70 又は 140 mg 群に 1 : 1 で無作為に割り付けられ、本薬 70 mg 又は 140 mg を 4 週に 1 回（計 7 回）、上腕、大腿上部又は腹部に皮下投与することとされた。

主な選択基準及び除外基準並びに併用薬の規定は、18 歳以上 65 歳以下の患者を対象とする点を除き、20120309 試験（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）と同様とされた。

無作為化された 955 例（プラセボ群 319 例、本薬 70 mg 群 317 例、140 mg 群 319 例、以下同順）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 952 例（319 例、314 例、319 例）が安全性解析対象集団とされ、さらに月間片頭痛日数のベースラインからの変化が 1 回以上評価された 946 例（316 例、312 例、318 例）が有効性解析対象集団とされた。二重盲検投与期間中の試験中止例は 97 例（37 例、33 例、27 例）であり、主な中止理由は、被験者の希望 76 例（27 例、28 例、21 例）、追跡不能 18 例（9 例、4 例、5 例）、治

<sup>13)</sup> 主要評価項目について、本薬 70 mg 群とプラセボ群の差を -1.12 日、共通の標準偏差を 3.78 と仮定し、有意水準 0.04（両側）とした場合、1 群 284 例で検出力は 90%となる。また、本薬 140 mg 群とプラセボ群の差を -1.30 日、共通の標準偏差を 3.78 と仮定し、有意水準 0.01（両側）とした場合、1 群 284 例で検出力は 90%となる。以上より、目標症例数を 852 例（各群 284 例）とした。

験依頼者の判断3例（1例、1例、1例）であった。また、実薬投与期に移行した845例（本薬70mg群421例、140mg群424例、以下同順）が無作為化され、無作為化された全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。実薬投与期間中の試験中止例は83例（44例、39例）であり、中止理由は、被験者の希望55例（30例、25例）、追跡不能17例（9例、8例）、実施計画書の規定に該当10例（5例、5例）、死亡1例（0例、1例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、二重盲検投与期の最後の3カ月（4、5及び6カ月目）における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表26のとおりであり、本薬群はいずれもプラセボ群との間に有意差が認められた。

表26：二重盲検投与期の投与4、5、6カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群	
		70 mg	140 mg
ベースライン	316例	312例	318例
平均値±標準偏差	8.25±2.51	8.31±2.45	8.33±2.48
投与4、5及び6カ月目	289例	296例	302例
平均値±標準偏差	6.33±3.80	4.95±3.56	4.48±3.18
ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	-1.83 [-2.18, -1.48]	-3.23 [-3.58, -2.88]	-3.67 [-4.02, -3.33]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.40 [-1.88, -0.92]	-1.85 [-2.33, -1.37]
p値 <sup>b</sup>	-	p<0.001 <sup>c</sup>	p<0.001 <sup>d</sup>

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：投与群、来院、投与群と来院の交互作用、地域、片頭痛予防薬の使用（あり〔使用中〕、あり〔過去に使用〕、使用歴なし）を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした一般化線形混合モデル（共分散構造：一次自己回帰）

c：有意水準は0.04（両側）

d：有意水準は0.01（両側）

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で2%以上に発現した事象は、表27のとおりであった。

表27：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (319例)	本薬群	
		70 mg (314例)	140 mg (319例)
発現割合	63.0 (201)	57.3 (180)	55.5 (177)
主な事象			
鼻咽頭炎	10.0 (32)	9.9 (31)	11.0 (35)
上気道感染	5.6 (18)	6.7 (21)	4.7 (15)
副鼻腔炎	2.2 (7)	2.2 (7)	3.4 (11)
便秘	1.3 (4)	1.6 (5)	3.4 (11)
関節痛	1.9 (6)	2.2 (7)	2.2 (7)
疲労	2.5 (8)	1.9 (6)	2.2 (7)
悪心	1.9 (6)	2.2 (7)	1.9 (6)
インフルエンザ	1.9 (6)	1.3 (4)	2.5 (8)
尿路感染	2.2 (7)	1.6 (5)	2.2 (7)
背部痛	2.2 (7)	1.9 (6)	1.9 (6)
注射部位疼痛	0.3 (1)	3.2 (10)	0.3 (1)
片頭痛	3.1 (10)	1.3 (4)	0.9 (3)
高血圧	2.5 (8)	1.6 (5)	0

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群に7例（非心臓性胸痛、関節痛、子宮内膜症、転倒、過敏症、企図的過量投与、変形性関節症各1例）、本薬70 mg群に8例（胆石症2例、非心臓性胸痛、背部痛、片頭痛、卵巣嚢胞、外傷後頸部症候群、急性腎盂腎炎各1例）及び本薬140 mg群に6例（非心臓性胸痛、足関節部骨折、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎/腎感染/腎盂腎炎/敗血症/大脳静脈血栓症、ウイルス性胃腸炎、脊椎痛、前庭神経炎各1例）認められ、プラセボ群の1例（過敏症1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群8例（脱毛症2例、過敏症、企図的過量投与、頭痛、紅斑、斑状丘疹状皮疹、高血圧各1例）、70 mg群7例（関節痛、関節痛/悪心/浮動性めまい、嘔吐、動悸/初期不眠症/神経過敏/不正子宮出血、頭位性回転性めまい、注射部位発疹、上腹部痛/四肢痛各1例）、140 mg群7例（動悸/口腔内痛、心室性期外収縮、耳鳴、頭位性回転性めまい、前庭神経炎、気分動揺、斑状丘疹状皮疹各1例）であった。

実薬投与期及び安全性追跡調査期における有害事象の発現割合は、本薬70 mg群で57.2%（241/421例）、140 mg群で55.0%（233/424例）であり、いずれかの群で3%以上に発現した有害事象は、ウイルス性上気道感染（本薬70 mg群13.8%（58/421例）、140 mg群10.4%（44/424例）、以下同順）、上気道感染（5.9%（25/421例）、4.5%（19/424例））、尿路感染（3.6%（15/421例）、1.7%（7/424例））、インフルエンザ（3.1%（13/421例）、2.1%（9/424例））、副鼻腔炎（1.4%（6/421例）、3.5%（15/424例））、関節痛（3.1%（13/421例）、1.7%（7/424例））であった。死亡に至った有害事象は140 mg群で1例（不整脈原性右室異形成症）認められたが、因果関係は否定された。重篤な有害事象は本薬70 mg群で14例、140 mg群で14例に認められ、いずれかの群で2例以上認められた事象は憩室炎（0例、2例）であった。投与中止に至った有害事象は本薬70 mg群で6例、140 mg群で10例であり、いずれかの群で2例以上認められた事象は、片頭痛（2例、1例）であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、片頭痛治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。片頭痛は、国内の有病率は8.4%と推定され（Cephalalgia 1997; 17:15-22）、特に30歳代及び40歳代女性の有病率はそれぞれ17.7%及び18.4%と高いことが報告されている（Headache 2004; 44: 8-19）。国内において片頭痛はICHDの診断基準に基づき診断され（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）、ICHDでは、頭痛が1カ月に15日以上頻度で3カ月を超えて起こり、少なくとも1カ月に8日の頭痛で片頭痛の特徴を有するものがCMと定義されている。また、頭痛日数により、1カ月あたりの頭痛日数が15日未満の片頭痛をEM、15日以上片頭痛をCMと分類されているが（Curr Pain Headache Rep 2012; 16: 86-92）、EMとCMの区分は厳密ではなく、EMからCMへ又はその逆へしばしば移行する等の連続性を有する疾患であるとされている（Neurology 2011; 76: 711-8、Headache 2008; 48: 1157-68）。

片頭痛に対する治療として、急性期には、通常、非ステロイド性抗炎症薬等の片頭痛に非特異的な薬剤とトリプタン系薬剤等の片頭痛に特異的な薬剤が用いられる。1カ月あたりの片頭痛発作が2回以上又は片頭痛日数が6日以上患者では、急性期治療のみでは日常生活に片頭痛発作による支障が残る場合、急性期治療薬が使用できない場合に、予防療法を行うことが推奨されている（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）。国内で片頭痛の予防療法に使用可能な薬剤には、経口剤ではバルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩、ロメリジン塩酸塩等が、注射剤ではガルカネズマブ（遺伝子組換え）があるが、これら経口剤の忍容性は必ずしも良好ではなく（Headache 2013; 53: 644-55）、副作用のために投与を中止せざるを得ないこともある。また、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）と本薬を直接比較した臨床

試験は実施されておらず、それぞれの薬剤で実施された臨床試験の試験デザイン等が異なるため、試験成績を直接比較することに限界はあるものの、月間片頭痛日数のベースラインからの変化量に明らかな違いはなく、安全性の観点からも大きな問題となる差異は示されていないと考える。

EM患者を対象とした国内第Ⅱ相試験並びにEM及びCM患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本薬の片頭痛に対する予防療法としての有効性が示され、安全性及び忍容性は良好であったことから、本薬はCGRP受容体を標的とする新規作用機序の薬剤として、片頭痛の予防療法における新たな治療選択肢になると考える。また、欧米の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18、J Headache Pain 2019; 20: 6）では、本薬を含む抗CGRP受容体抗体及び抗CGRP抗体について、臨床試験において有効性、安全性及び忍容性が示され、早い効果発現や、既存の経口薬による予防療法の失敗例や使用例でも効果が期待できるとされている。

機構は、以下のように考える。片頭痛患者の多くを20～40歳代の女性を始めとする働き盛りの世代が占め、片頭痛発作による頭痛や悪心・嘔吐等により日常生活及び社会的活動に支障をきたす場合もあることから、片頭痛発作の発症を抑制する治療の意義は大きい。本薬はCGRP受容体を標的とする新規の作用機序を有すること、国内臨床試験において、本薬の臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたこと、並びにEM及びCMのいずれにおいてもベネフィットが期待できることから（「7.R.3 有効性について」及び「7.R.4 安全性について」の項参照）、本剤を片頭痛発作の予防療法における新たな選択肢として臨床現場に提供する意義はあるものと判断する。ただし、本薬には既存の抗CGRP抗体と同様にアナフィラキシーを含む過敏症や注射部位に生じる副作用のリスクがあることに加え、重度の便秘及び高血圧の悪化等の発現が報告されていることについて医療従事者及び患者に十分な注意喚起を行うとともに、本剤を含めた複数の治療選択肢の中から患者に適した薬剤を選択できるよう本剤の特徴を情報提供する必要がある（「7.R.4.1 過敏症関連の有害事象について」、「7.R.4.2 注射部位関連の有害事象について」、「7.R.4.3 心血管関連の有害事象について」及び「7.R.4.4 消化器関連の有害事象について」の項参照）。

## 7.R.2 臨床データパッケージの適切性について

申請者は、本邦での本薬の開発経緯について、以下のように説明した。本薬の臨床開発は海外で先行していたこと、日本人を含む健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（20120130試験）の結果、日本人と白人における本薬70mgでのPKプロファイルは類似しており（「6.R.2 PKの国内外差について」の項参照）、日本人に本薬140mgまでを皮下投与した際の安全性プロファイルは外国人被験者を対象とした単回投与試験（20101267試験）の安全性プロファイルと同様であったこと等から、当初、ブリッジング戦略により海外第Ⅲ相試験の成績を日本人に外挿することで臨床データパッケージを構築することを計画した。しかしながら、海外第Ⅲ相試験（20120296試験）をブリッジング対象試験、国内第Ⅱ相試験（20120309試験）をブリッジング試験と位置付け、EM患者における本薬の用量反応関係の類似性を評価した結果、20120309試験では20120296試験で認められた140mg群の有効性が70mg群を上回るという用量反応関係が認められなかったこと等から、ブリッジングの成立は困難と判断した。その後、20120309試験の結果に基づき、日本人における推奨用量は本薬70mgであると考え、本薬70mgの有効性を検証するための国内第Ⅲ相試験（20170609試験）を実施した。当該試験では、EMとCMは一つの疾患の連続的な病態であるとの考えに基づき、EM患者及びCM患者のいずれも組入れ可能とした。その結果、本薬の有効性が検証され、EM及びCMの各部分集団でも臨床的に意義のある有効性が認めら

れたこと（「7.R.3 有効性について」の項参照）等から、国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）を用量設定試験、国内第Ⅲ相試験（20170609 試験）を検証試験と位置付け、臨床データパッケージを構成した。なお、欧米における本薬の承認用法・用量はEMとCMによらず同一であることから、国内第Ⅲ相試験（20170609 試験）でEM患者及びCM患者をまとめて評価したことの妥当性が支持されると考える。

機構は、以下のように考える。20120296 試験及び 20120309 試験の結果（「7.3.2 海外第Ⅲ相試験」及び「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）からは、本薬の用量反応関係、及び推奨用法・用量（140 mg への増量の可否）が国内外で異なることが示唆されている一方で、20120309 試験の結果から日本人患者における推奨用量が検討可能であったことから、計画時はブリッジング試験として実施した 20120309 試験を用量設定試験と位置付け、日本人患者を対象とした検証的試験を実施したことは妥当と判断する。また、本邦の承認申請において検証的試験と位置付けられる 20170609 試験で EM と CM の両方を対象としたことも、以下の点を踏まえると妥当と判断する。

- EM と CM は連続的な病態である疾患とみなすことができるとした申請者の主張は妥当であり、これらの患者における治療目的はいずれも片頭痛発作頻度の減少であること。
- 20170609 試験より前に実施されていた海外臨床試験（20120295 試験及び 20120296 試験）において、EM と CM における本薬の有効性及び安全性は同様であり、20170609 試験の計画時点での海外の推奨用法・用量は EM と CM で同一と推定されたこと（「7.R.6.1 日本人における用法・用量の設定について」の項参照）。

### 7.R.3 有効性について

#### 7.R.3.1 EM 及び CM に対する有効性について

申請者は、EM 及び CM に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。EM 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）では、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの減少についてプラセボ群に対して本薬 70 mg 群及び 140 mg 群で有意差が示され（表 20）、また、表 28 のとおり、副次評価項目である月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合（以下、「50%反応率」）及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量のいずれにおいても本薬 70 mg 群及び 140 mg 群で有効性が認められた。

当該結果を踏まえて実施した国内第Ⅲ相試験（20170609 試験）は、EM 及び CM 患者を対象とし、主要評価項目について本薬 70 mg の有効性が検証され、EM 及び CM 患者のいずれの部分集団でも月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の点推定値は-1 日を下回り、有効性が全体集団と同様の傾向を示した（「7.3.1 国内第Ⅲ相試験」の項参照）。EM 及び CM 患者の部分集団における副次評価項目の結果は表 29 及び 30 のとおりであり、50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のいずれにおいても有効性が認められた。

月間片頭痛日数が少なくとも 1 日減少することは臨床的に意義があるとの報告があり（Headache 2010; 50: 63-70、JPain 2015; 16: 164-75）、また、片頭痛急性期治療薬の使用頻度の低下により、それらの副作用のリスクを回避できるとともに、片頭痛の慢性化や急性期治療薬の使用過多による頭痛への進展を防ぐことも期待できる。以上より、EM 及び CM 患者のいずれにおいても臨床的に意義のある本薬の有効性が認められたと考える。

表28：20120309試験における二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における  
50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）の  
ベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群
投与4、5及び6カ月目における50%反応率		
50%反応率	10/136例 7.4%	39/135例 28.9%
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）		
ベースライン	136例	135例
平均値±標準偏差	5.57±2.50	5.45±2.86
投与4、5及び6カ月目	135例	132例
平均値±標準偏差	6.37±0.26	4.26±0.28
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	0.88 [0.44,1.33]	-1.19 [-1.64, -0.74]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-2.07 [-2.66, -1.49]

a：最小二乗平均値 [95%CI]、b：投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中]、あり [過去に使用]、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

表29：20170609試験のEM患者における二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における  
50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）の  
ベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群
投与4、5及び6カ月目における50%反応率		
50%反応率	15/81例 18.5%	29/78例 37.2%
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）		
ベースライン	81例	78例
平均値±標準偏差	6.69±3.35	6.82±2.94
投与4、5及び6カ月目	79例	78例
平均値±標準偏差	6.19±3.60	4.80±3.15
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	-0.67 [-1.25, -0.08]	-2.08 [-2.67, -1.48]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.41 [-2.21, -0.61]

a：最小二乗平均値 [95%CI]、b：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

表30：20170609試験のCM患者における二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群
投与4、5及び6カ月目における50%反応率		
50%反応率	7/50 例 14.0%	12/51 例 23.1%
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）		
ベースライン	50 例	52 例
平均値±標準偏差	13.33±5.10	13.70±6.74
投与4、5及び6カ月目	49 例	51 例
平均値±標準偏差	11.84±6.01	10.51±6.82
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	-2.01 [-3.36, -0.66]	-3.59 [-4.90, -2.28]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-1.58 [-3.10, -0.06]

a：最小二乗平均値 [95%CI]、b：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

機構は、以下のように考える。片頭痛の患者では、片頭痛発作による日常生活への支障が問題となっており予防療法の目的は片頭痛発作の発症抑制（発作の頻度の減少）であること及びEMとCMは連続性を持つ一連の病態と考えられることから、20120309試験及び20170609試験のいずれにおいても有効性の主要評価項目として発作頻度の指標である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量を用いたことは適切である。EM患者を対象とした20120309試験及びEM及びCM患者を対象とした20170609試験で、主要評価項目である月間片頭痛日数の減少について、本薬70mg群でプラセボ群より有意に大きかったことに加えて、プラセボとの群間差は一定の臨床的意義があるとされている1日よりも大きかったこと、並びに副次評価項目の50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数でも本薬の有効性を支持する結果が得られたことから、臨床試験の結果から本薬が片頭痛による日常生活への支障を軽減することが推定でき、本薬の効果には臨床的な意義があると判断する。以上に加え、EM及びCMの部分集団での検討から、そのいずれにおいても有効性が期待できると考えられることから、EM及びCMを含む片頭痛患者における片頭痛発作の発症抑制に関する本薬の有効性は示されたと判断する。

### 7.R.3.2 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。20170609試験における有効性に影響を与えると推定される患者背景による部分集団解析の結果は表31のとおりであり、ベースライン時点の月間片頭痛日数が8日未満の部分集団を除き、いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で月間片頭痛日数の減少効果が示された。20170609試験のベースライン時の片頭痛日数が8日未満の部分集団は65例と少なく検討が困難であるため、ベースライン時の月間片頭痛日数が本薬の有効性に影響を与える可能性について、より多くの症例数で実施された20120309試験の成績も確認した。その結果は表32のとおりであり、ベースライン時の月間片頭痛日数による本薬の有効性に違いは認められなかった。以上より、20170609試験のベースライン時の片頭痛日数が8日未満の部分集団で

月間片頭痛日数の減少について本薬群とプラセボ群に差が認められなかったものの、20170609 試験以外の試験における同様の部分集団解析の結果も踏まえて、総合的にベースライン時の月間片頭痛日数は有効性に影響を与える因子ではないと考えた。

表 31：患者背景因子別の二重盲検投与期 4、5、6 カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（有効性解析対象集団：20170609 試験）

	分類	評価例数	群間差 <sup>a</sup>
体重 <sup>b</sup>	54.5 kg 未満	130	-2.00 [-3.32, -0.68]
	54.5 kg 以上	131	-1.22 [-2.47, 0.04]
前兆の有無 <sup>b</sup>	有	59	-1.58 [-3.50, 0.33]
	無	202	-1.79 [-2.80, -0.78]
ベースライン時の月間片頭痛日数 <sup>c</sup>	8 日未満	65	0.03 [-1.31, 1.37]
	8 日以上	196	-2.17 [-3.27, -1.06]
予防療法の使用経験 <sup>d</sup>	有	202	-1.74 [-2.79, -0.69]
	無	59	-1.27 [-2.95, 0.41]
他の予防療法で効果不十分 <sup>b</sup>	有	117	-1.86 [-3.32, -0.39]
	無	144	-1.44 [-2.55, -0.33]

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

c：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中/過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

d：投与群、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

表 32：ベースライン時点の月間片頭痛日数別の二重盲検投与期 4、5、6 カ月後における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量のプラセボ群との差（有効性解析対象集団：20120309 試験）

分類	症例数	投与群	群間差 <sup>a, b</sup>
8 日未満	208 例	70 mg 群	-2.75 [-3.56, -1.95]
		140 mg 群	-1.91 [-2.75, -1.07]
8 日以上	199 例	70 mg 群	-1.84 [-3.00, -0.67]
		140 mg 群	-1.89 [-3.01, -0.77]

a：最小二乗平均値 [95%CI]

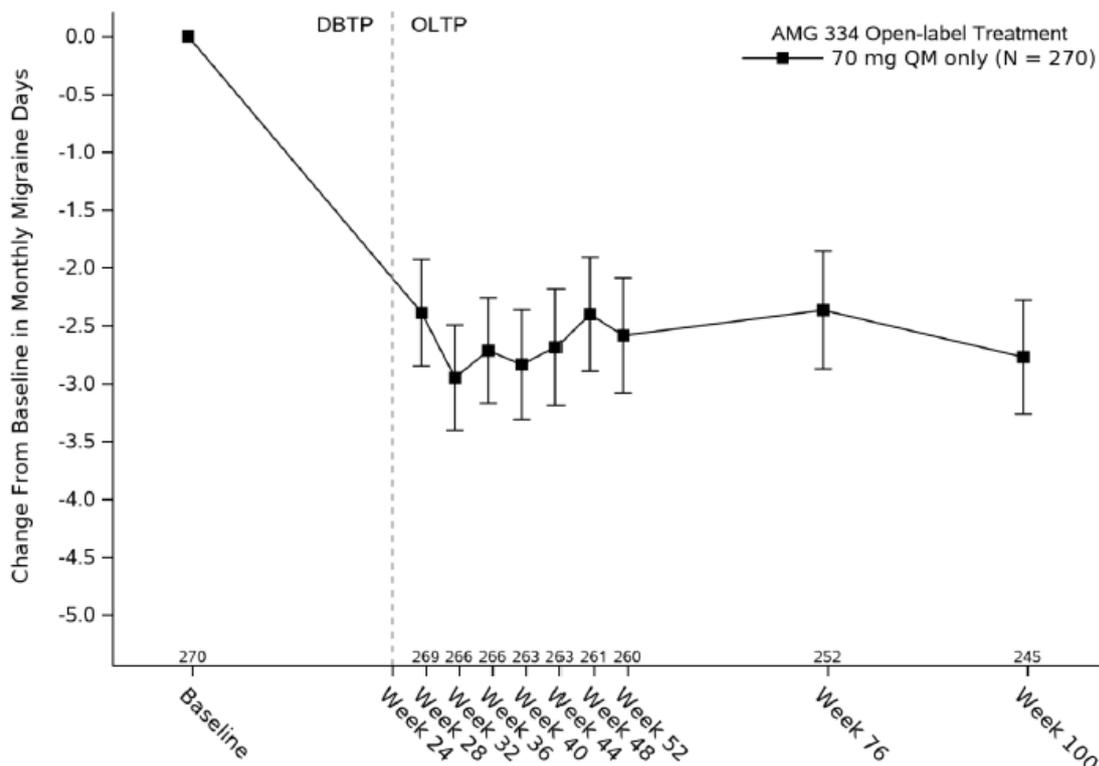
b：投与群、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中]、あり [過去に使用]、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

機構は、以下のように考える。申請者の説明を踏まえると、本剤の有効性は、投与前の片頭痛日数、片頭痛の病型、前兆の有無、他の予防療法で効果不十分の有無、体重等の背景因子の有無によらず、期待できると判断する。なお、本剤の投与対象については「7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

### 7.R.3.3 長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与時の有効性について、以下のように説明した。20120309 試験の非盲検投与期では、459 例が本薬 70 mg 又は 140 mg を 1 回以上投与され、本薬 70 mg のみを投与された 270 例における投与

100 週間後までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は図 1 のとおりであった。本薬 70 mg のみを投与された 270 例におけるベースライン時の月間片頭痛日数の平均値（標準偏差）は、7.79（2.36）日、当該症例における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（平均値 [95%CI]）は、投与 28 週間後、52 週間後及び 100 週間後でそれぞれ -2.39 [-2.85, -1.93] 日、-2.58 [-3.08, -2.09] 日及び -2.77 [-3.26, -2.28] 日であり、非盲検投与期を通して同程度のベースラインからの変化量で推移し、効果の持続性が示された。



DBTP：二重盲検投与期、OLTP：非盲検投与期、縦線：95%CI

図 1：20120309 試験の非盲検投与期に本薬 70 mg を 1 回以上投与された被験者における投与 100 週間後までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化

また、本薬の有効性に対する ADA の影響について、ADA 陽性<sup>1)</sup> 例の割合は、20120309 試験で 3.2%（471 例中 15 例、二重盲検投与期に 8 例及び非盲検投与期に 14 例）、20170609 試験で 5.4%（129 例中 7 例）であり、中和抗体陽性例は認められなかった。本薬投与 4、5 及び 6 カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について、ADA 陽性<sup>1)</sup> 例と陰性例で大きな違いは認められず（「6.R.3 ADA について」の項参照）、各評価時点における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量については表 33 のとおりであった。以上から、有効性において ADA の影響は認められなかった。

表 33：20120309 試験及び 20170609 試験の ADA 陽性<sup>1)</sup> 例/陰性例での各評価時点における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（日）

試験	評価時期	投与量	ADA	月間片頭痛日数のベースラインからの変化量
20120309 試験	二重盲検投与期 4、5 及び 6 カ月目	70 mg	陽性	-2.42±2.16
			陰性	-2.39±3.29
	非盲検投与期 100 週目	70 mg 又は 140 mg	陽性	-6.01±4.59
			陰性	-2.90±4.02
20170609 試験	二重盲検投与期 4、5 及び 6 カ月目	70	陽性	-3.77±5.11
			陰性	-3.68±4.33

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。提出された試験成績からは、ADA による本薬の有効性への明らかな影響は認められず、本剤の片頭痛発作の発症抑制効果は長期投与した場合でも継続して期待できると判断する。なお、本剤の投与継続・中止の判断については「7.R.6 用法・用量について」の項で引き続き検討する。

#### 7.R.4 安全性について

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

なお、海外臨床試験（20120295 試験、20130255 試験、20120178 試験、20120296 試験、20120297 試験）の結果より、EM 及び CM 患者の間で本薬の安全性プロファイルに大きな違いは認められていないと判断し、本項における安全性評価は、特に記載のない限り、国内臨床試験（二重盲検期：20120309 試験及び 20170609 試験の二重盲検投与期の併合、全投与期：20120309 試験）、並びに海外臨床試験（二重盲検期：20120296 試験の二重盲検投与期、全投与期：20120178 試験、20120295 試験、20130255 試験、20120296 試験及び 20120297 試験の併合）の結果に基づき行うことが妥当と判断した。また、本薬 28 mg は十分な有効性が期待されない用量であること（「7.R.6.1 日本人における用法・用量の設定について」の項参照）、及び海外臨床試験との比較を考慮して、プラセボ、本薬 70 mg 及び 140 mg の安全性について検討した。

##### 7.R.4.1 過敏症関連の有害事象について

申請者は、過敏症関連の有害事象について、以下のように説明した。過敏症関連事象<sup>14)</sup>の発現状況（個別事象については国内臨床試験の二重盲検期のいずれかの群で複数例発現したものは表 34 のとおりであり、二重盲検期における発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められた。一方で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象の割合はいずれも低く、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向はみられなかった。

<sup>14)</sup> MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」（国内臨床試験、海外製造販売後）又は「過敏症（狭域及び広域）」（海外臨床試験）に該当する事象

表 34：国内外の臨床試験における過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267 例)	70 mg (265 例)	140 mg (137 例)	本薬合計 (470 例)	プラセボ (319 例)	70 mg (314 例)	140 mg (319 例)	本薬合計 (2499 例)
過敏症関連事象	2.2 (6)	8.3 (22)	7.3 (10)	19.6 (92)	6.0 (19)	6.1 (19)	6.3 (20)	10.1 (253)
湿疹	0.7 (2)	1.9 (5)	1.5 (2)	5.3 (25)	0	0.3 (1)	0.3 (1)	0.8 (21)
蕁麻疹	0.4 (1)	1.1 (3)	0.7 (1)	3.2 (15)	0.3 (1)	0.6 (2)	0	0.7 (17)
接触皮膚炎	0.4 (1)	0.8 (2)	1.5 (2)	1.1 (5)	0	0	0	0.4 (10)
皮膚炎	0	0.8 (2)	0.7 (1)	1.3 (6)	0.3 (1)	0	0	<0.1 (2)
発疹	0	0.8 (2)	0	1.1 (5)	0.6 (2)	0.3 (1)	0	1.0 (24)
丘疹状蕁麻疹	0	0.8 (2)	0	0.4 (2)	0	0.3 (1)	0	<0.1 (1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0.3 (1)	0	0	<0.1 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0.4 (1)	0	0.4 (2)	0.9 (3)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.4 (10)

% (例数)

また、アナフィラキシー反応関連事象<sup>15)</sup> は、国内臨床試験の二重盲検期においてプラセボ群で 4.5% (12/267 例)、本薬 70 mg 群で 4.2% (11/265 例)、本薬 140 mg 群で 2.2% (3/137 例) に認められ、国内臨床試験の全投与期で 12.1% (57/470 例) に認められた。主な事象は蕁麻疹（二重盲検期のプラセボ群 0.4%、本薬 70 mg 群 1.1%、本薬 140 mg 群 0.7%、全投与期 3.2%、以下同順）、咳嗽（1.9%、0.8%、1.5%、2.8%）、丘疹状蕁麻疹（0%、0.8%、0%、0.4%）、発疹（0%、0.8%、0%、1.1%）、喘息（1.5%、0%、0.7%、2.1%）であった。いずれの事象も重症度はグレード 2 以下で、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup> では、過敏症関連事象の報告は 2282 件（5.2 件/1000 人年、うち重篤 354 件）であった。主な事象は発疹（514 件、うち重篤 43 件）、蕁麻疹（315 件、うち重篤 0 件）、過敏症（281 件、うち重篤 47 件）、薬剤過敏症（182 件、うち重篤 31 件）、注射部位蕁麻疹（166 件、うち重篤 5 件）、注射部位発疹（158 件、うち重篤 2 件）、そう痒性皮膚疹（101 件、うち重篤 5 件）であった。

なお、ADA 陽性<sup>1)</sup> 例における過敏症関連事象の発現について、本薬投与後に ADA 陽性<sup>1)</sup> と判断された被験者（20120309 試験 15 例、20170609 試験 7 例）のうち、過敏症関連事象を発現した被験者は、20120309 試験では 5 例（アレルギー性結膜炎 2 例、蕁麻疹、季節性アレルギー、アレルギー性そう痒症、動物アレルギー各 1 例）、20170609 試験では 0 例であった。重篤な有害事象は認められず、重症度はいずれもグレード 2 以下であった。

以上より、添付文書の「重大な副作用」の項で、アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症が報告されていることを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。提出された国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、重篤な過敏症について、十分な注意を払う必要があり、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起することは妥当である。加えて、医療従事者及び患者向け資材により、適切に情報提供する必要があると判断する。

<sup>15)</sup> MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域及び広域）」に該当する事象

<sup>16)</sup> 2018 年 5 月 17 日～2020 年 5 月 16 日、推定曝露期間 369619 人年

### 7.R.4.2 注射部位関連の有害事象について

申請者は、注射部位関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における注射部位関連事象<sup>17)</sup>の発現状況（個別事象については国内臨床試験の二重盲検期のいずれかの群で複数例発現したものは表35のとおりであり、二重盲検期における発現割合は本薬群のいずれの用量でもプラセボ群と比較して高かったものの、国内臨床試験では全投与期を含めて重篤又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表35：国内外の臨床試験における注射部位関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267例)	70 mg (265例)	140 mg (137例)	本薬合計 (470例)	プラセボ (319例)	70 mg (314例)	140 mg (319例)	本薬合計 (2499例)
注射部位関連事象	1.5 (4)	4.2 (11)	4.4 (6)	7.7 (36)	2.2 (7)	6.1 (19)	3.4 (11)	7.1 (178)
注射部位紅斑	0	0.8 (2)	2.2 (3)	2.3 (11)	0.6 (2)	1.9 (6)	1.6 (5)	1.6 (40)
注射部位腫脹	0.4 (1)	0.8 (2)	1.5 (2)	1.5 (7)	0	0.3 (1)	0	0.3 (7)
注射部位そう痒感	0	0.4 (1)	1.5 (2)	1.5 (7)	0	1.3 (4)	0.6 (2)	1.0 (24)
注射部位出血	0.4 (1)	0.8 (2)	0.7 (1)	1.3 (6)	0	0	0	0.1 (3)
注射部位反応	0	0.8 (2)	0.7 (1)	1.5 (7)	0.3 (1)	0	0.6 (2)	0.4 (11)
注射部位疼痛	0.7 (2)	0	0	0.9 (4)	0.3 (1)	3.2 (10)	0.6 (2)	3.9 (97)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0.3 (1)	0	0.1 (3)

% (例数)

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup>では、注射部位関連の報告は5971件（11.0件/1000人年、うち重篤73件）であり、重篤な事象の報告割合は0.2件/1000人年であった。主な事象は注射部位疼痛（2002件、

<sup>17)</sup> MedDRA PT で以下に該当する事象

投与部位膿瘍、投与部位無菌性膿瘍、投与部位知覚消失、投与部位萎縮、投与部位内出血、投与部位石灰化、投与部位蜂巣炎、投与部位冷感、投与部位嚢胞、投与部位皮膚炎、投与部位分泌物、投与部位変色、投与部位不快感、投与部位乾燥、投与部位知覚不全、投与部位湿疹、投与部位びらん、投与部位紅斑、投与部位皮膚剥脱、投与部位漏出、投与部位線維症、投与部位肉芽腫、投与部位血腫、投与部位出血、投与部位知覚過敏、投与部位過敏反応、投与部位多毛症、投与部位肥厚、投与部位知覚低下、投与部位陥凹、投与部位硬結、投与部位感染、投与部位炎症、投与部位損傷、投与部位刺激感、投与部位虚血、投与部位関節不快感、投与部位関節滲出液、投与部位関節紅斑、投与部位関節の炎症、投与部位関節運動障害、投与部位関節痛、投与部位関節熱感、投与部位裂傷、投与部位リンパ節腫脹、投与部位斑、投与部位腫瘤、投与部位運動障害、投与部位壊死、投与部位神経損傷、投与部位結節、投与部位臭、投与部位浮腫、投与部位疼痛、投与部位蒼白、投与部位丘疹、投与部位異常感覚、投与部位静脈炎、投与部位光線過敏反応、投与部位局面、投与部位そう痒感、投与部位膿疱、投与部位発疹、投与部位反応、投与部位リコール反応、投与部位痂皮、投与部位癬痕、投与部位線条、投与部位腫脹、投与部位血栓、投与部位潰瘍、投与部位蕁麻疹、投与部位血管炎、投与部位小水疱、薬剤性塞栓性皮膚症、注射による四肢の運動低下、注射部位膿瘍、注射部位無菌性膿瘍、注射部位知覚消失、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位石灰化、注射部位蜂巣炎、注射部位冷感、注射部位嚢胞、注射部位変形、注射部位皮膚炎、注射部位分泌物、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位乾燥、注射部位知覚不全、注射部位湿疹、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、注射部位漏出、注射部位線維症、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位知覚過敏、注射部位過敏反応、注射部位多毛症、注射部位肥厚、注射部位知覚低下、注射部位陥凹、注射部位硬結、注射部位感染、注射部位炎症、注射部位損傷、注射部位刺激感、注射部位虚血、注射部位関節不快感、注射部位関節滲出液、注射部位関節紅斑、注射部位関節感染、注射部位関節の炎症、注射部位関節運動障害、注射部位関節痛、注射部位関節腫脹、注射部位関節熱感、注射部位裂傷、注射部位リンパ節腫脹、注射部位斑、注射部位腫瘤、注射部位運動障害、注射部位壊死、注射部位神経損傷、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位蒼白、注射部位丘疹、注射部位知覚異常、注射部位静脈炎、注射部位光線過敏反応、注射部位局面、注射部位そう痒感、注射部位膿疱、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位リコール反応、注射部位痂皮、注射部位癬痕、注射部位線条、注射部位腫脹、注射部位毛細血管拡張症、注射部位血栓、注射部位潰瘍、注射部位蕁麻疹、注射部位血管炎、注射部位小水疱、注射部位熱感、注射部位からの吸収不良

うち重篤 16 件)、注射部位出血 (742 件、うち重篤 4 件)、注射部位内出血 (610 件、うち重篤 0 件)、注射部位紅斑 (526 件、うち重篤 10 件) であった。

以上より、注射部位関連の有害事象については添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験ではプラセボ群と比較して本薬群で多くの注射部位関連事象が認められているものの、認められた注射部位関連事象の多くは重症度がグレード 2 以下で投与後数日以内に消失したこと、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象は国内臨床試験では認められなかったことから、本薬により得られる有効性を踏まえると、本薬による注射部位関連の有害事象は許容可能と判断する。また、現時点では、添付文書の「その他の副作用」の項で注射部位関連の事象について注意喚起するとして申請者の対応は妥当と考えるが、医療従事者及び患者向け資料等においても注射部位関連の事象が認められた際の対応を含め適切に情報提供する必要があると判断する。

### 7.R.4.3 心血管関連の有害事象について

申請者は、心血管関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験の二重盲検期における心臓障害関連事象<sup>18)</sup>の発現状況 (個別事象については国内臨床試験の二重盲検期のいずれかの群で 1 例以上発現したものは表 36 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高い傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った事象の発現割合もプラセボ群と本薬群で大きな違いは認められなかった。

表 36 : 国内外の臨床試験における心臓障害関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267 例)	70 mg (265 例)	140 mg (137 例)	本薬合計 (470 例)	プラセボ (319 例)	70 mg (314 例)	140 mg (319 例)	本薬合計 (2499 例)
心臓障害関連事象	0.4 (1)	0.4 (1)	2.9 (4)	3.0 (14)	1.6 (5)	1.3 (4)	1.3 (4)	2.2 (54)
動悸	0	0.4 (1)	1.5 (2)	1.3 (6)	0	0.6 (2)	0.6 (2)	0.8 (21)
心房細動	0	0	0.7 (1)	0.2 (1)	0	0	0	<0.1 (1)
心室性期外収縮	0	0	0.7 (1)	0.2 (1)	0	0	0.3 (1)	<0.1 (2)
プリンツメタル狭心症	0.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0.4 (1)	0	0	0	0	0	0	0.2 (4)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0.3 (1)	0.6 (2)	0.3 (7)

% (例数)

本薬の臨床試験ではスクリーニング開始前の 12 カ月間に脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は心筋梗塞等を発症した患者は臨床試験から除外されていたが、心血管リスク因子 (糖尿病、高血圧症、高脂血症等) を有する被験者は組入れ可能とされていた。リスク因子の有無別による有害事象の発現状況は表 37 のとおりであり、リスク因子の有無及び数に関わらず本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

<sup>18)</sup> MedDRA SOC 「心臓障害」に該当する事象

表 37：リスク因子の有無別による有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267 例)	70 mg (265 例)	140 mg (137 例)	本薬合計 (470 例)	プラセボ (319 例)	70 mg (314 例)	140 mg (319 例)	本薬合計 (2499 例)
リスク因子なし	124 例	115 例	46 例	146 例	86 例	73 例	90 例	708 例
全ての有害事象	62.1 (77)	65.2 (75)	80.4 (37)	91.1 (133)	60.5 (52)	57.5 (42)	50.0 (45)	69.6 (493)
心臓障害関連事象	0	0	2.2 (1)	2.7 (4)	0	2.7 (2)	2.2 (2)	1.8 (13)
重篤な有害事象	2.4 (3)	0.9 (1)	0	7 (4.8)	2.3 (2)	1.4 (1)	2.2 (2)	4.8 (34)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.8 (1)	0.9 (1)	0	4 (2.7)	2.3 (2)	5.5 (4)	3.3 (3)	3.2 (23)
リスク因子1つ	103 例	108 例	63 例	223 例	114 例	134 例	111 例	1023 例
全ての有害事象	68.0 (70)	75.0 (81)	69.8 (44)	92.8 (207)	60.5 (69)	56.0 (75)	56.8 (63)	71.6 (732)
心臓障害関連事象	1.0 (1)	0	3.2 (2)	3.1 (7)	2.6 (3)	0.7 (1)	0.9 (1)	2.4 (25)
重篤な有害事象	1.0 (1)	1.9 (2)	0	13 (5.8)	0	2.2 (3)	2.7 (3)	4.6 (47)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0.9 (1)	0	3 (1.3)	3.5 (4)	1.5 (2)	2.7 (3)	3.9 (40)
リスク因子2つ以上	40 例	42 例	28 例	101 例	119 例	107 例	118 例	768 例
全ての有害事象	60.0 (24)	59.5 (25)	60.7 (17)	98.0 (99)	68.1 (81)	59.8 (64)	60.2 (71)	73.8 (567)
心臓障害関連事象	0	2.4 (1)	3.6 (1)	3.0 (3)	1.7 (2)	0.9 (1)	0.8 (1)	2.1 (16)
重篤な有害事象	5.0 (2)	0	3.6 (1)	9 (8.9)	4.2 (5)	3.7 (4)	2.5 (3)	6.3 (48)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (1.0)	1.7 (2)	0.9 (1)	3.4 (4)	3.3 (25)

% (例数)

リスク因子：ベースライン時点で糖尿病、高血圧、喫煙歴、脂質異常症の既往、コレステロール高値、中性脂肪高値、BMI 30 超、冠動脈疾患の既往、脳血管疾患の既往、末梢動脈疾患の既往

また、国内臨床試験の二重盲検期において、高血圧関連事象<sup>19)</sup>は、プラセボ群 1 例（高血圧症の既往あり）、70 mg 群 1 例（高血圧症の既往なし）のみに認められ、海外臨床試験の二重盲検期において、高血圧症の既往ありの患者ではプラセボ群で 1.1% (1/93 例)、本薬併合群で 2.1% (2/97 例)、高血圧症の既往なしの患者ではプラセボ群で 0.8% (8/950 例)、本薬併合群で 0.5% (7/1516 例) に認められた。さらに、高血圧症の既往の有無別での血圧の変化は表 38 のとおりであり、高血圧症の既往の有無によらず、プラセボ群と本薬群で血圧の変化に明らかな違いは認められなかった。

<sup>19)</sup> MedDRA SMQ 「高血圧（狭域及び広域）」に該当する事象

表 38：高血圧症の既往の有無別による血圧の変化（安全性解析対象集団）

	国内			海外		
	二重盲検期 <sup>a</sup>			二重盲検期 <sup>b</sup>		
	プラセボ	70 mg	140 mg	プラセボ	70 mg	140 mg
高血圧症の既往あり	23 例	18 例	12 例	88 例	49 例	31 例
DBP のベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇かつ 90 mmHg 超	8.7 (2)	0	0	3.4 (3)	6.1 (3)	6.5 (2)
DBP のベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇かつ 90 mmHg 以下	0	11.1 (2)	0	3.4 (3)	2.0 (1)	12.9 (4)
SBP のベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇かつ 140 mmHg 超	0	5.6 (1)	0	2.3 (2)	6.1 (3)	3.2 (1)
SBP のベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇かつ 140 mmHg 以下	0	5.6 (1)	0	2.3 (2)	2.0 (1)	3.2 (1)
高血圧症の既往なし	239 例	240 例	122 例	897 例	811 例	451 例
DBP のベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇かつ 90 mmHg 超	1.7 (4)	1.3 (3)	2.5 (3)	1.0 (9)	1.1 (9)	1.1 (5)
DBP のベースラインからの 10 mmHg 以上の上昇かつ 90 mmHg 以下	11.7 (28)	7.9 (19)	6.6 (8)	7.5 (67)	8.1 (66)	8.9 (40)
SBP のベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇かつ 140 mmHg 超	0.4 (1)	0.4 (1)	1.6 (2)	0.7 (6)	0.6 (5)	0.7 (3)
SBP のベースラインからの 20 mmHg 以上の上昇かつ 140 mmHg 以下	0.4 (1)	0.4 (1)	2.5 (3)	0.9 (8)	2.8 (23)	1.6 (7)

% (例数)

a：投与 24 週間後のベースラインからの変化量

b：投与 12 週間後のベースラインからの変化量

海外臨床試験における全投与期での高血圧関連事象の発現頻度は、高血圧症の既往ありの患者で 7.1 例/100 人年、既往なしの患者で 1.9 例/100 人年であり、臨床試験の組入れ時点で降圧薬の使用ありの患者で 5.8 例/100 人年、使用なしの患者で 2.0 例/100 人年であったが、高血圧症の既往ありの患者は 7.4% (184/2499 例)、降圧薬の使用ありの患者は 5.0% (125/2499 例) といずれも少なかったことから、解釈には注意が必要である。

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup>では、心血管関連事象<sup>20)</sup>としての報告は 189 件 (0.5 件/1000 人年、うち重篤 185 件)であった。主な事象は脳血管発作 (75 件、うち重篤 75 件)、心筋梗塞 (50 件、うち重篤 50 件)、一過性脳虚血発作 (14 件、うち重篤 14 件)、虚血性脳卒中 (9 件、うち重篤 9 件)、急性心筋梗塞 (4 件、うち重篤 4 件)、可逆性脳血管収縮症候群 (4 件、うち重篤 4 件)、トロポニン増加 (4 件、うち重篤 2 件)であった。高血圧関連の報告は 419 件 (1.1 件/1000 人年、うち重篤 109 件)であり、主な事象は血圧上昇 (190 件、うち重篤 43 件)、高血圧 (164 件、うち重篤 47 件)、血圧異常 (30 件、うち重篤 3 件)、血圧変動 (12 件、うち重篤 2 件)であった。

さらに、2020 年 1 月 31 日時点までの米国市販後安全性情報 (推定曝露量 245682 人年)において、高血圧関連の有害事象<sup>19)</sup>は 355 例 (362 件)に認められ、そのうち 94 例 (95 件)が重篤と判断され、転帰死亡の事象は 1 例 1 件、生命を脅かす事象は 2 例 3 件であった。転帰死亡の事象の 1 例は高血圧と診断された時期が本薬投与開始前か後かが不明であり、報告医は本薬との因果関係を否定した。生命を脅かす事象の 2 例はいずれも高血圧の既往及び複数の高血圧のリスク因子を有する症例であった。治療のための入院又は入院期間の延長が必要である事象は 20 件認められた。そのうち 13 件は主に高血圧 (高血圧切迫症及び高血圧クライゼを含む)を理由に入院したものの、8 件は高血圧のリスク因子 (高血圧、糖尿病、肥満等)を有しており、他の 5 件のうち 4 件では降圧薬治療に関する情報は得られていない。

<sup>20)</sup> MedDRA SMQ 「心筋梗塞 (狭域)」、「虚血性中枢神経系血管障害 (狭域)」に該当する事象

残りの7件の入院理由は高血圧以外の事象（片頭痛、過敏反応、不安・パニック発作）であった。なお、これらの市販後データに基づき、米国添付文書の警告及び使用上の注意に高血圧の発現及び既存の高血圧の悪化が認められることがある旨が追記された。

申請者が製造販売後に実施したデータベースを用いた観察研究<sup>21)</sup>の結果、高血圧の発現割合（10人年あたり）〔95%CI〕は本薬投与集団で3.56〔3.39, 3.73〕、fremanezumab投与集団で3.35〔3.10, 3.60〕、ガルカネズマブ（遺伝子組換え）投与集団で3.54〔3.32, 3.76〕、Onabotulinumtoxin A投与集団で3.16〔2.99, 3.32〕であり、いずれの薬剤でも同程度であった。

以上より、現時点で臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報から本薬が脳心血管リスクを有することは示されていないが、以下の点を踏まえ、心血管事象の既往を有する患者における安全性について、医薬品リスク管理計画における重要な不足情報に設定する。

- CGRPは末梢神経において血管拡張作用があり（「3.R.1 効力を裏付ける試験について」の項参照）、CGRP受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論上は心血管系にリスクをもたらす可能性があること
- 片頭痛を有する患者は心血管事象の有病率が高いこと（Eur J Neurol 2015; 22: 1001-11）
- 国内臨床試験では、心血管疾患のリスク因子（糖尿病、高血圧、高脂血症等）を有する被験者は除外されていないが、ベースライン時に医学的に重要なバイタルサイン異常、臨床検査値異常若しくは心電図異常所見がある患者、又は重大な心血管疾患（スクリーニング前12カ月以内の心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は冠動脈バイパス手術の既往等）がある患者は除外されていたこと

また、海外では製造販売後にレジストリを用いた非介入試験及びデータベース調査が実施中又は実施予定であり、患者特性、薬物使用パターン及び心血管事象の転帰に関する情報等を収集し、本薬投与と心血管イベントの関連性を検討する予定である。本邦でも同様に投与患者を区別なく登録し、心血管事象の既往を有する患者を含む本薬投与患者の副作用発現状況を検討するための製造販売後調査を実施する予定である。

米国添付文書で注意喚起された高血圧について、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報から、本薬との因果関係が明らかとは言えないことから、本邦における添付文書の「重大な副作用」への記載は不要であり、高血圧の発現が懸念される集団についても注意喚起は不要と考える。なお、国内臨床試験において非重篤な高血圧が報告されていることから、添付文書の「その他の副作用」に高血圧を記載し、注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報では明らかな心血管関連事象の発現リスクは示されなかったものの、臨床試験では除外されていた心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は冠動脈バイパス手術の既往等を有する患者における心血管リスクについては検討できていないこと、及び本薬の薬理作用からは心血管関連の事象の発現リスクが想定されることを踏まえると、本剤の製造販売後に重篤な心血管関連事象について情報収集を行うことは重要である。高血圧の発現及び悪化のリスクについては、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報から、本薬との因果関係が明らかとは言えないことから、現時点では「その他の副作用」の項で注意喚起することは妥当と考える。ただし、本薬の薬理作用から高血圧の発現又は悪化が生じる可能性は否

<sup>21)</sup> Marketscan Early View database（調査期間：2018年5月17日～2019年10月31日）が用いられた。

定できず、海外の製造販売後では入院が必要となるような重篤な高血圧が報告されていること等を踏まえると、計画されている製造販売後調査において高血圧に関連する事象の発現状況を確認し、得られた情報に基づいてさらなる注意喚起の必要性を検討する必要があると考える。以上の判断の妥当性及び情報収集の方法等については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい（「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

#### 7.R.4.4 消化器関連の有害事象について

申請者は、消化器関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における消化器関連事象<sup>22)</sup>の発現状況（個別事象については国内臨床試験の二重盲検期のいずれかの群で2%以上発現したもの）は表39のとおりであり、国内臨床試験ではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったものの、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象が本薬群で多い傾向は認められなかった。

表 39：国内外の臨床試験における消化器関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267例)	70 mg (265例)	140 mg (137例)	本薬合計 (470例)	プラセボ (319例)	70 mg (314例)	140 mg (319例)	本薬合計 (2499例)
消化器関連事象	12.4 (33)	22.3 (59)	14.6 (20)	40.9 (192)	8.2 (26)	9.2 (29)	10.7 (34)	18.4 (459)
便秘	1.5 (4)	4.9 (13)	5.1 (7)	6.8 (32)	1.3 (4)	1.9 (6)	3.8 (12)	2.9 (73)
齲歯	1.9 (5)	4.2 (11)	1.5 (2)	7.2 (34)	0.6 (2)	0	0	0.2 (5)
上腹部痛	0.7 (2)	2.6 (7)	1.5 (2)	6.2 (29)	0.9 (3)	1.0 (3)	1.6 (5)	1.4 (35)
口内炎	1.1 (3)	2.3 (6)	0.7 (1)	3.2 (15)	0	0.3 (1)	0	<0.1 (2)
胃炎	1.9 (5)	1.9 (5)	2.2 (3)	4.7 (22)	0.3 (1)	0	0	0.7 (17)
重篤な有害事象	0.4 (1)	0	0	0.9 (4)	0	0	0	0.6 (15)
治験薬の投与中止 に至った有害事象	0	0	0	0	0	1.0 (3)	0.6 (2)	0.5 (12)

% (例数)

国内外の臨床試験における便秘の既往の有無別での便秘関連事象<sup>23)</sup>の発現状況は、表40のとおりであり、便秘の既往の有無でプラセボ群と本薬群との差に明らかな違いは認められなかった。また、国内臨床試験の二重盲検期における下剤の使用の有無別での便秘関連事象の発現状況は、下剤の使用ありの集団ではプラセボ群5.9% (1/17例)、70 mg群5.3% (1/19例)、140 mg群0% (0/10例)で、下剤の使用なしの集団ではプラセボ群1.2% (3/250例)、70 mg群5.3% (13/246例)、140 mg群6.3% (8/127例)であり、下剤の使用の有無でプラセボ群と本薬群との差に明らかな違いは認められなかった。なお、海外臨床試験の二重盲検期では下剤の使用ありの集団（プラセボ群：11例、70 mg群：5例、140 mg群：6例）が限られており、いずれの群でも便秘関連事象の発現は認められなかったことから、下剤の使用

<sup>22)</sup> MedDRA SOC「胃腸障害」に該当する事象

<sup>23)</sup> MedDRA PTで以下に該当する事象

腹部膨満、異常便、肛門狭窄、肛門直腸不快感、肛門直腸狭窄、自律神経機能不全症候群、バリウム閉塞、便通不規則、便習慣変化、結腸洗浄、便秘、排便障害、糖尿病性胃不全麻痺、末端腸閉塞症候群、腸神経障害、摘便、便量減少、吐糞症、糞石、糞塊、硬便、腸係蹄固定、鼓腸、胆石性イレウス、消化管運動低下、消化管運動障害、胃腸管閉塞、消化器痛、胃腸音異常、管腔臓器ミオパチー、イレウス、麻痺性イレウス、痙攣性イレウス、排便回数減少、腸管拡張症、腸管神経異形成、腸閉塞、偽性腸閉塞、腸管狭窄、大腸閉塞、大腸閉塞整復、大腸狭窄、緩下薬による補助療法、機械的イレウス、壊死性大腸炎、新生児腸管拡張、閉塞性排便、処置後便秘、術後イレウス、直腸閉塞、直腸狭窄、亜イレウス、腸の軸捻転、小腸捻転、腸軸捻転修復

の有無別での検討は困難であった。以上より、便秘の既往あり又は下剤の使用ありに該当する患者が少なかったことに留意する必要があるものの、これらの有無が本薬投与に伴う便秘の発現に与える影響はないと考えた。

表 40：国内外の臨床試験における便秘の既往別の便秘関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ	70 mg	140 mg	本薬合計	プラセボ	70 mg	140 mg	本薬合計
便秘の既往あり	32 例	35 例	25 例	59 例	23 例	23 例	10 例	55 例
便秘関連事象	3.1 (1)	8.6 (3)	0	10.2 (6)	0	0	10.0 (1)	3.6 (2)
重篤な有害事象	0	0	0	1.7 (1)	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘の既往なし	235 例	230 例	112 例	411 例	1020 例	870 例	497 例	2444 例
便秘関連事象	1.3 (3)	4.8 (11)	7.1 (8)	7.5 (31)	1.1 (11)	1.8 (16)	3.0 (15)	3.3 (81)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	<0.1 (2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0.2 (1)	<0.1 (1)

% (例数)

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup>では、胃腸障害関連事象<sup>24)</sup>の報告は9726件(19.5件/1000人年、うち重篤980件)であった。主な事象は、便秘(4220件、うち重篤179件)、悪心(1525件、うち重篤78件)、嘔吐(484件、うち重篤58件)、下痢(361件、うち重篤30件)、上腹部痛(333件、うち重篤31件)であった。また、2019年7月1日までに重篤な合併症を伴う便秘が124件認められたが、そのうち54件において便秘のリスク因子に関する情報を入手しており、その内訳は便秘の既往21件(16.9%)、便秘に関する併存疾患21件(16.9%)及び便秘に関する併用薬28件(22.6%)であった。また治療に関して得られている情報から、大部分の事象の重症度<sup>25)</sup>はグレード2であり、保存的治療で改善していた。手術が必要であった事象は4件あり、いずれも既往歴、手術歴、併用薬等において既に知られている重篤な便秘のリスク因子を有していた。なお、これらの市販後データに基づき、本薬の米国及び欧州の添付文書に重篤な合併症を伴う便秘が認められることがある旨が追記された。

海外の製造販売後の安全性情報において、本剤投与後に重篤な合併症を伴う便秘が報告されているが、当該事象が認められた症例の多くで、便秘の既往又は消化管運動低下を伴う薬剤の併用が認められた。CGRP受容体は消化管系に存在し、CGRP受容体の阻害により消化管機能が影響を受ける可能性がある(Curr Pharm Des 2009; 15: 3571-6)一方、消化管系には消化管の運動性を調節する複数のペプチドと複数の受容体での複雑な相互作用が存在することから、これらの経路のうちCGRPの作用のみを阻害した場合の影響は不明である。

以上より、本薬が重篤な便秘を誘発するかは不明であり、便秘の発現が懸念される集団は特定されていないものの、海外の製造販売後の安全性情報、並びに米国及び欧州添付文書における記載状況を考慮し、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、便秘の発現リスクについて患者に説明し、必要に応じて医療施設を受診するよう、患者に指導する旨注意喚起するとともに、「重大な副作用」の項で、海外の製造販売後において重篤な合併症を伴う便秘が報告されていることを注意喚起する。

<sup>24)</sup> 「消化器関連事象」又は「便秘関連事象」として定義した事象

<sup>25)</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver.4.03に基づくグレード分類

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、便秘等を含む消化器関連の有害事象がプラセボ群と比較して本薬群で多く認められていること、本薬の薬理作用から消化管機能が影響を受ける可能性があり、海外の製造販売後に重篤な合併症を伴う便秘が報告され、欧米の添付文書において注意喚起が追記されたこと等を踏まえると、便秘について添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することは妥当であり、便秘の既往を有する患者及び便秘に関する薬剤を併用している患者で重篤例が多く認められていることを考慮して注意喚起する必要があると判断する。また、便秘については医療従事者及び患者向け資材でも適切に情報提供する必要がある。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.4.5 神経障害関連の有害事象について

申請者は、神経障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における神経障害関連事象<sup>26)</sup>の発現状況（個別事象については国内臨床試験の二重盲検期のいずれかの群で1%以上発現したものは表41のとおりであり、二重盲検期においてプラセボ群と比較して本薬群で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。

表 41：国内外の臨床試験における神経障害関連有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267例)	70 mg (265例)	140 mg (137例)	本薬合計 (470例)	プラセボ (319例)	70 mg (314例)	140 mg (319例)	本薬合計 (2499例)
神経障害関連事象	7.1 (19)	7.2 (19)	4.4 (6)	16.4 (77)	10.0 (32)	7.0 (22)	8.5 (27)	15.2 (380)
浮動性めまい	1.9 (5)	0.8 (2)	0.7 (1)	3.8 (18)	1.6 (5)	0.6 (2)	1.9 (6)	3.0 (76)
片頭痛	1.5 (4)	0	0	3.8 (18)	3.1 (10)	1.3 (4)	0.9 (3)	4.0 (101)
感覚鈍麻	0.7 (2)	1.1 (3)	0.7 (1)	1.5 (7)	0	0.3 (1)	0.3 (1)	0.8 (19)
傾眠	0.4 (1)	1.9 (5)	0	1.3 (6)	0	0	0	0.1 (3)
頭痛	1.9 (5)	0.4 (1)	0.7 (1)	0.9 (4)	0.9 (3)	1.3 (4)	0.9 (3)	2.0 (50)
重篤な有害事象	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0.6 (3)	0	0.3 (1)	0.6 (2)	1.0 (24)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.4 (1)	0	0	0.4 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	0	0.5 (13)

% (例数)

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup>では、神経障害関連の報告は980件(2.2件/100人年、うち重篤141件)であった。主な重篤な有害事象は、錯感覚(288件、うち重篤33件)、感覚鈍麻(261件、うち重篤28件)、筋力低下(90件、うち重篤7件)、歩行障害(89件、16件)、灼熱感(85件、うち重篤4件)、神経痛(57件、うち重篤5件)であった。

以上より、現時点で本薬投与による神経障害関連事象の明確な発現リスクは示されていないものの、本薬との因果関係が否定できない傾眠、後頭神経痛及び振戦については、添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。片頭痛の前兆症状(視覚症状、感覚症状、言語症状等)は大脳皮質における局所脳血流減少が関与すると考えられており(Headache 2011; 51: 1289-96)、本薬は血管拡張に関与するCGRPの作用を阻害する機序を有することを考慮すると、本薬投与の影響で意識消失、失神等が発現する可能性は否定できない。しかしながら、国内外の臨床試験では神経障害関連の有害事象がプラ

<sup>26)</sup> MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象

セボ群と比較して明らかに本薬群で多く発現する傾向は認められていないことを踏まえると、現時点では、添付文書の「その他の副作用」の項で傾眠、後頭神経痛及び振戦について注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断する。

#### 7.R.4.6 精神障害関連の有害事象について

申請者は、精神障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内の臨床試験における精神障害関連事象<sup>27)</sup>は、二重盲検期ではプラセボ群 1.5% (4/267 例)、本薬 70 mg 群 1.9% (5/265 例)、本薬 140 mg 群 1.5% (2/137 例) に、全投与期では 7.9% (37/470 例) に認められた。主な事象は不眠症であり、二重盲検期ではプラセボ群 0.7% (2/267 例)、本薬 70 mg 群 1.1% (3/265 例)、本薬 140 mg 群 0.7% (1/137 例) に、全投与期では 3.2% (15/470 例) に認められた。重篤な有害事象は、国内臨床試験の全投与期にうつ病 1 例、海外臨床試験の全投与期にうつ病 4 例、適応障害/自殺企図、適応障害、アルコール症各 1 例認められたが、海外臨床試験の全投与期のうつ病 1 例を除きいずれも因果関係は否定された。国内臨床試験で投与中止に至った事象は認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup>では、精神障害関連事象の報告は 4296 件 (11.6 件/100 人年、うち重篤 747 件) であった。主な事象は、不安 (446 件、うち重篤 68 件)、不眠症 (420 件、うち重篤 27 件)、うつ病 (346 件、うち重篤 93 件)、傾眠 (172 件、うち重篤 12 件)、ストレス (161 件、うち重篤 5 件)、記憶障害 (139 件、うち重篤 17 件)、睡眠障害 (127 件、うち重篤 3 件)、錯乱状態 (95 件、うち重篤 28 件)、嗜眠 (89 件、うち重篤 10 件) であった。

うつ病、不安及び自殺念慮はいずれも片頭痛患者における重要な併存疾患と考えられており、片頭痛患者では自殺念慮の有病率 (J Clin Neurosci 2014; 21: 1699-704) 及びオッズ比 (Depress Res Treat 2013; 2013: 401487) が片頭痛のない患者と比較して高かった。メタ解析でも片頭痛と自殺念慮の間に正の相関が示唆されている (Clin J Pain 2017; 33: 659-65)。加えて、本薬のようなモノクローナル抗体は中枢神経系への移行性が非常に低いことから、基礎疾患である精神疾患の悪化は予測されない。また、国内外の臨床試験では、コロンビア自殺重症度評価尺度による評価も実施したが、いずれの試験においても自殺リスクの増加は認められなかった。

以上より、臨床試験及び海外製造販売後に報告されたうつ病、不安、自殺念慮等を含む精神障害関連の有害事象は片頭痛患者の特性に基づくものと考えられ、本薬と重篤な精神障害との因果関係は示唆されていないことから、添付文書での注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛では不安、抑うつ等の心理的要因が発症や経過に関与していると考えられており (慢性頭痛の診療ガイドライン 2013)、精神障害関連の有害事象は自殺既遂等の重大な転帰となる場合があることから、片頭痛の予防療法の適応及び継続を考慮するにあたり、これらの症状に注意することは臨床的に重要である。国内外の臨床試験におけるコロンビア自殺重症度評価尺度を用いた評価の結果、プラセボ群と本薬群で自殺念慮又は自殺企図の発現割合に大きな違いはなかったこと、国内臨床試験で認められた精神障害関連の重篤な有害事象はうつ病 1 例のみであり、治験薬との因果関係が否定されていることから、現時点では、自殺を含む精神障害関連のリスクに関する注意喚起を行わないとする申請者の方針は妥当と判断する。

<sup>27)</sup> MedDRA SOC 「精神障害」に該当する事象

#### 7.R.4.7 肝障害関連の有害事象について

申請者は、肝障害関連の有害事象について、以下のように説明した。国内外の臨床試験における肝機能検査値異常は表 42 のとおりであり、いずれの試験においても Hy's law<sup>28)</sup> の基準を満たした被験者は認められなかった。

表 42：国内外の臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況（安全性解析対象集団）

	国内				海外			
	二重盲検期			全投与期	二重盲検期			全投与期
	プラセボ (267 例)	70 mg (265 例)	140 mg (137 例)	本薬合計 (470 例)	プラセボ (319 例)	70 mg (314 例)	140 mg (319 例)	本薬合計 (2499 例)
AST/ALT >3 x ULN	0.4 (1)	1.5 (4)	0.7 (1)	1.9 (9)	0.3 (1)	0.3 (1)	0	1.7 (43)
T-Bil >2 x ULN	0	0	0	0	0	0.3 (1)	0	0.2 (5)

% (例数)

海外の製造販売後安全性情報<sup>16)</sup> では、肝障害関連<sup>29)</sup> の報告は 122 件 (0.3 件/100 人年、うち重篤 45 件) であった。主な事象は肝酵素上昇 (20 件、うち重篤 2 件)、肝機能検査値上昇 (16 件、うち重篤 3 件)、ALT 上昇 (8 件、うち重篤 3 件)、AST 増加 (7 件、うち重篤 1 件)、脂肪肝 (7 件、うち重篤 0 件)、肝障害 (7 件、うち重篤 0 件) であった。

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

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

#### 7.R.4.8 妊娠への影響について

申請者は、妊娠への影響について、以下のように説明した。本薬は他の免疫グロブリン抗体と同様に胎盤を通過することが確認されているが、生殖発生毒性試験では特段の問題は認められていない (「4.2.1 胎盤通過性」及び「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照)。国内外の臨床試験では妊娠中又は授乳中の女性を除外基準に設定し、生殖能力を有する女性は臨床試験期間中及び治験薬最終投与後 12 週間以上は避妊することとしていたため、臨床試験における妊娠に関する情報は限られている。しかしながら、2018 年 5 月 17 日から 2019 年 11 月 16 日までに、国内外の臨床試験及び海外で報告された臨床試験以外の情報より妊娠前又は妊娠中に本薬に曝露した被験者が確認されており、それらの転帰は表 43 のとおりであった。

<sup>28)</sup> Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義

<sup>29)</sup> MedDRA SMQ 「肝障害 (広域)」に該当する事象

表 43：国内外の臨床試験及び海外の製造販売後における妊娠の転帰

転帰	国内外臨床試験	海外製造販売後
妊娠中（合併症無）	7	0
正常出産	6	1
その他の正常産	2 <sup>a</sup>	0
その他の出産	1	5
早産（合併症無）	2	0
早産（合併症有）	0	1
その他の早産	1	1
妊娠中絶	5	0
自然流産	4	22
追跡不能	13	101 <sup>a</sup>
不明	4	69 <sup>a</sup>
合計	45 <sup>a</sup>	200 <sup>a</sup>

件数

a：うち1件は双子

以上のように、妊娠中の女性に本薬を投与したデータは限られており、妊娠転帰に及ぼす本薬曝露の影響を結論付けることは困難であることから、妊婦への投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ考慮すべきであると考えます。また、片頭痛患者には若年女性が多いことから、実臨床において、妊婦への使用における安全性は重要であると考え、医薬品リスク管理計画において重要な不足情報に設定するとともに、通常の医薬品安全性監視活動において妊婦への投与例について定期的な評価を行い、得られた情報に基づき必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する予定である。

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

#### 7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果及び投与対象について、国内臨床試験（20120309 試験及び 20170609 試験）では重大な心血管イベントの既往を有する等、脳心血管リスクが懸念される患者を除外されていたことや、国内臨床試験への片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛の既往歴又は合併症を有する患者の組入れ状況も考慮して説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）では、ICHD 第3版β版に基づき前兆のある又は前兆のない片頭痛と診断されており、月間平均片頭痛日数が4日以上15日未満のEM患者を対象とした。また、国内第Ⅲ相試験（20170609 試験）においては、ICHD 第3版に基づき前兆のある又は前兆のない片頭痛と診断されているEM又はCM患者を対象とした。これらの臨床試験におい

て、病型（EM/CM）、予防療法の使用経験の有無、他の予防療法で効果不十分の有無等によらず、片頭痛発作の抑制効果が示された（「7.R.3 有効性について」の項参照）。

本薬の薬理作用から心血管関連事象の発現リスクが考えられたこと（「7.R.4.3 心血管関連の有害事象について」の項参照）を踏まえ、国内臨床試験（20120309 試験及び 20170609 試験）では、スクリーニング時に医学的に重要なバイタルサイン異常、臨床検査値異常又は心電図異常所見があり、治験責任医師により被験者の安全性に危険をもたらす可能性があるとして判断された患者、スクリーニング前 12 カ月以内に重大な心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は冠動脈バイパス手術、又はその他の血行再建術）を経験した患者は除外されたものの、上記以外の一般的な心血管疾患のリスク因子を有する患者は除外されなかった。心血管リスク因子数による有害事象発現状況を検討した結果（表 37）、心血管リスク因子なしの被験者、リスク因子を 1 つ有する被験者及びリスク因子を 2 つ以上有する被験者のいずれの集団においても、本薬 70 mg 群とプラセボ群で有害事象の発現割合は概ね同程度であった。

片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛は、頭蓋内血管の収縮が関与して前兆又は随伴症状を起こすとの考えがあり、国内臨床試験（20120309 試験及び 20170609 試験）からは、片麻痺性片頭痛又は脳幹性前兆を伴う片頭痛の既往歴を有する患者に本薬を投与したデータは得られなかったものの、臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報からは、本薬投与による心血管事象及び脳卒中の発現リスクの増加は示唆されていない。片頭痛の予防療法に使用可能な既存薬についても、これまでに片麻痺性片頭痛の発症抑制を評価した無作為化比較試験は実施されていないものの（J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91: 764-71）、実臨床では片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛には他の片頭痛と同様の予防療法が用いられている（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013）。したがって、これらの患者が臨床試験に組み入れられていなかったことに留意する必要があるものの、片麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛において本薬投与による頭蓋内血管の収縮に伴う脳卒中の明確な懸念はなく、これらの患者を投与対象から除外する必要はないと考える。

以上より、本薬の使用目的は日常生活に支障をきたす片頭痛発作の減少であり、病型、予防療法の使用経験の有無、心血管関連の疾患の有無等によらず有効性及び安全性が期待できると考え、既承認薬の効能・効果も踏まえ効能・効果は申請効能・効果から変更して「片頭痛発作の発症抑制」とすることが妥当と考えた。また、本薬の投与対象を明確にするために、効能・効果に関連する注意において、①本剤の適用を考慮するにあたり、十分な診察を実施し、前兆のある若しくは前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認する旨、及び②片頭痛発作の急性期治療等では日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与する旨を記載し、注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。本薬の使用目的は日常生活に支障をきたす片頭痛発作を減少させるという点で片頭痛の予防療法に用いる既存薬と同様であることから、効能・効果は、それら既承認薬と同じ「片頭痛発作の発症抑制」とする申請者の説明は適切と判断する。

本薬の投与対象について、国内外の臨床試験の結果から前治療の有無にかかわらず本薬の有効性及び安全性が期待できることから、有効性及び安全性の観点からは、本薬の投与に優先して既存の同効薬の投与を行う必要はないと判断する。また、国内臨床試験（20120309 試験及び 20170609 試験）で除外された、重大な心血管イベントの既往を有する等の脳心血管リスクを有する患者、及び国内臨床試験に組み入れられなかった片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、トリプタン系薬剤等では頭蓋内血管の収縮が前兆に関与する可能性から投与対象とはなっていないものの、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後

の安全性情報では明らかな心血管関連のリスクは示されていないこと（「7.R.4.3 心血管関連の有害事象について」の項参照）等を考慮すると、臨床試験でこれらの患者に本薬を投与したデータがないことを適切に情報提供する必要はあるものの、本薬の投与対象から除く必要はないと判断する。ただし、本薬の投与の可否は以下の点も踏まえて慎重に判断する必要がある。

- 本薬は新規作用機序の医薬品であり、長期投与時の安全性データ等が限られていること
- 本薬は注射剤の抗体医薬品であり、過敏症や注射部位反応等の副作用が生じるリスクもあること（「7.R.4.1 過敏症関連の有害事象について」及び「7.R.4.2 注射部位関連の有害事象について」の項参照）
- 海外の製造販売後において重篤な高血圧や便秘の発現が認められている等、既承認の抗 CGRP 抗体であるガルカネズマブ（遺伝子組換え）とは一部異なる安全性プロファイルが示唆されていること（「7.R.4.3 心血管関連の有害事象について」及び「7.R.4.4 消化器関連の有害事象について」の項参照）。

また、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行った上で本薬の投与を考慮する旨を注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断する。

以上より、添付文書の効能・効果に関連する注意等において、以下のように注意喚起することが適切と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

#### [効能・効果に関連する注意]

- 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

#### [重要な基本的注意]（抜粋）

- 本剤は、片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。
- 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

## 7.R.6 用法・用量について

### 7.R.6.1 日本人における用法・用量の設定について

申請者は、本薬の用法・用量を 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与とすることの適切性について、以下のように説明した。

日本人患者における本薬の用量反応関係を検討する目的で実施した国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）は、ブリッジング試験として計画しており、その用法・用量は、ブリッジング対象試験と位置付けた海外第Ⅲ相試験（20120296 試験）、日本人と白人の健康被験者における本薬の PK の類似性を検討した国内第Ⅰ相試験（20120130 試験）、EM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20120178 試験）の結果等に基づき選択した。20120178 試験の二重盲検投与期では、7 mg 群、21 mg 群及び 70 mg 群（いずれも 4 週間に 1 回投与）を設定し、主要評価項目である投与 3 カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化について本薬 70 mg 群のみプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ、安全性に関して

はいずれの投与群でも問題はみられなかった。日本人及び白人の健康被験者に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態は類似しており（「6.2.2.1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした単回皮下投与試験」の項参照）、忍容性も良好であった。海外第Ⅲ相試験（20120296 試験）では、20120178 試験で本薬の有効性が示された 70 mg に加え、より大きな有効性が期待できる 140 mg が設定された。

これらの結果及び状況から、20120309 試験における本薬の用法・用量として、海外第Ⅲ相試験（20120296 試験）と同様に、70 mg 及び 140 mg を 4 週間に 1 回皮下投与することとした。加えて、本薬の PK は体重の影響を受けること、及び日本人の体重は外国人と比較して軽いことを考慮し、70 mg よりも低い投与量での有効性も検討するために、28 mg も設定することとした。20120309 試験の結果、本薬 28 mg 群、70 mg 群及び 140 mg 群のいずれにおいても、主要評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。また、本薬の有効性は 70 mg 群で最も大きく、月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、70 mg 群と比較して、28 mg 群では数値的に小さく、140 mg 群では更なる増大は認められなかった（表 20）。安全性について、二重盲検投与期の安全性プロファイルは、投与群間で概ね類似しており、本薬 70 mg 群及び 140 mg 群において、便秘の発現割合が本薬 28 mg 群及びプラセボ群と比較して高かったものの、その他に投与群間で発現割合や重症度に明らかな相違が認められた有害事象はなく、用量依存的な有害事象はないと考えた。

EM 患者において、本薬の用量反応関係が国内外で異なることが示唆されたものの、CM 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（20120295 試験）では、主要評価項目である二重盲検投与期の投与 3 カ月目における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はプラセボ群、本薬 70 及び 140 mg 群（いずれも 4 週間に 1 回投与）でそれぞれ $-4.24 \pm 6.18$ 、 $-6.63 \pm 6.06$  及び $-6.53 \pm 6.79$  であり、EM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（20120296 試験）の結果（「7.3.2 海外第Ⅲ相試験」の項参照）と用量反応関係が同様であったこと並びに CM と EM の病態の類似性（「7.R.2 臨床データパッケージの適切性について」の項参照）等を踏まえ、CM 患者においても EM 患者と同一の用量を設定することができると考えた。

以上の検討結果から、日本人 EM 患者及び CM 患者における本薬の推奨用法・用量は 70 mg の 4 週間に 1 回の皮下投与と考え、EM 及び CM のいずれも含む片頭痛患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（20170609 試験）を当該用法・用量で実施し、臨床的に意義のある有効性が示され、かつ安全性に特段の懸念は認められていないこと、EM 患者と CM 患者で有効性及び安全性に大きな違いは認められなかったことから、日本人片頭痛患者に対する用法・用量を、70 mg を 4 週間に 1 回投与とすることは適切であると考ええる。

機構は、国内臨床試験の結果から、本薬の用法・用量を 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与とすることは妥当と考える。

#### 7.R.6.2 投与の継続・中止について

申請者は、本薬の投与の継続・中止について、以下のように説明した。本薬を投与しても患者の症状が改善しない場合、継続の可否を判断する必要がある。一方で、本薬により治療のベネフィットが得られた患者では、投与中止が可能か否かを判断する必要がある。患者の症状が改善しない場合の継続の判断については、米国の診療ガイドライン（Headache 2019; 59: 1-18）では、抗 CGRP モノクローナル抗体のベネフィットを投与開始 3 又は 6 カ月後で評価し、ベネフィットが確認できる場合にのみ投与を継続

することが推奨されている。また、欧州の診療ガイドライン（J Headache Pain 2019; 20: 6）では臨床効果が認められない場合でも3カ月以内には投与を中止しないことが妥当であるとされている。

国内臨床試験（20120309 試験及び20170609 試験）の本薬70 mg群で、月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少を初めて達成した時期毎（投与開始1~3カ月後、4カ月後、5カ月後及び6カ月後）の集団におけるベースラインからの月間片頭痛日数の変化率の月毎の推移は表44のとおりであり、月間片頭痛日数の50%以上の減少を達成した患者の大部分は、投与開始3カ月以内に達成していたことに加え、投与開始4カ月以降に初めて月間片頭痛日数の50%以上が減少した患者においても投与開始3カ月以内に一定の月間片頭痛日数の減少傾向がみられた。なお、20120309 試験の投与開始5カ月又は6カ月後に月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少を初めて達成した患者では、投与開始3カ月後までの月間片頭痛日数の変化率に一定の減少傾向は認められなかった。しかしながら、これらの患者数は限られていたことに加えて、投与開始1、2、3又は4カ月後に月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少を初めて達成した患者間で月間片頭痛日数の変化率の推移に著しい違いはなかったことから、月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少を達成した時期によって、投与開始3カ月後までの月間片頭痛日数の変化率の推移に明らかな違いはないと考える。

表44：50%以上の減少を初めて達成した時期毎の集団におけるベースラインからの月間片頭痛日数の変化率の推移（20120309試験及び20170609試験）

試験	50%以上の減少を初めて達成した時期	各評価時点の月間片頭痛日数の変化率					
		投与開始1カ月後	投与開始2カ月後	投与開始3カ月後	投与開始4カ月後	投与開始5カ月後	投与開始6カ月後
20120309 試験	投与開始1~3カ月後（73例）	-51.40 ±35.34	-50.38 ±33.98	-49.09 ±34.98	-47.83 ±36.13	-52.75 ±33.25	-47.19 ±31.16
	投与開始4カ月後（9例）	-8.62 ±37.71	-14.35 ±46.10	-22.89 ±20.49	-64.83 ±13.61	-26.61 ±40.28	-34.27 ±45.17
	投与開始5カ月後（12例）	0.63 ±31.35	3.74 ±36.66	0.84 ±23.62	-4.63 ±29.16	-69.34 ±13.10	-30.21 ±32.35
	投与開始6カ月後（2例）	-3.85 ±40.79	-20.83 ±29.46	16.67 ±33.00	85.00 ±162.63	-3.75 ±22.98	-50.00 ±0.00
	期間中に50%以上の減少を達成しなかった症例（39例）	8.26 ±33.45	12.69 ±38.45	8.17 ±37.22	11.09 ±38.40	16.01 ±45.45	11.77 ±44.95
20170609 試験	投与開始1~3カ月後（62例）	-39.37 ±37.93	-48.43 ±31.64	-60.83 ±23.22	-50.90 ±36.74	-50.75 ±32.82	-50.05 ±30.27
	投与開始4カ月後（7例）	-24.11 ±17.12	-10.75 ±31.92	-28.24 ±14.14	-56.72 ±6.67	-46.18 ±20.33	-39.22 ±30.06
	投与開始5カ月後（9例）	-16.59 ±16.30	-14.79 ±26.79	-27.25 ±17.01	-18.57 ±30.23	-61.52 ±9.17	-45.73 ±27.65
	投与開始6カ月後（4例）	-28.28 ±13.51	-37.09 ±8.59	-20.38 ±15.64	-19.48 ±23.02	-31.65 ±13.47	-62.30 ±18.30
	期間中に50%以上の減少を達成しなかった症例（48例）	-1.02 ±31.57	-5.15 ±24.78	6.00 ±29.95	8.56 ±42.79	1.93 ±37.49	2.03 ±42.21

平均値±標準偏差

以上の試験成績、並びに欧米のガイドライン及び欧州における本薬の添付文書の記載状況から、投与開始3カ月後に、本剤の投与の有益性を評価し、投与継続の可否を判断した結果、投与を継続することで更なる改善が期待できる場合には、投与を継続することが妥当であると考えられる。

次に、本薬により治療のベネフィットが得られた患者における投与中止について、臨床試験からは中止時期に関する知見は得られていないが、国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）では、1年以上の長期投与

により良好な忍容性及び効果の維持が認められた(「7.R.3.3 長期投与時の有効性について」の項参照)。欧州のガイドラインでは、治療開始から一定期間後に片頭痛による痛み等の影響が少なくなった場合には治療を中断し、その後疾患の経過が悪化した場合に治療を再開することを考慮するように提案されていること、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 では、良好な片頭痛コントロールが得られた場合は、予防薬を徐々に減量し、可能であれば中止することが推奨されている。したがって、本薬の中止時期については、治療開始後に片頭痛による影響が少なくなった場合に考慮することが妥当と考える。

以上より、用法・用量に関連する注意の項に、「本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、投与開始 3 カ月後に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。上記有益性評価の結果、投与を継続する場合も、定期的に投与継続の要否について検討し、片頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。」と記載し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本薬の効果が十分に得られない場合や、片頭痛発作の発現状況やライフスタイルの変化によって症状が消失した場合等において、漫然と本薬の投与を継続しないよう注意喚起する必要がある。国内臨床試験(20120309 試験及び 20170609 試験)の結果から、本薬の投与により一定程度以上の有効性(月間片頭痛日数のベースラインから 50%以上の減少)が得られた患者の多くは投与開始 3 カ月後以内に片頭痛日数の減少がみられたこと、慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 等において予防療法は 2~3 カ月程度の期間をかけて効果を判定する旨記載されていること、1 カ月に 1 回投与の既承認の抗 CGRP モノクローナル抗体で投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価するとされていることを踏まえ、本薬においても、投与開始後 3 カ月を目処に投与の有益性を評価することは妥当と考える。本薬の投与中止については、患者固有の背景や状況に左右されることから、具体的なタイミングや基準を一律に設定することは困難である。しかしながら、一般的に片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示すと考えられていること、及び片頭痛の誘発・増悪には精神的因子、環境因子等が関与すると考えられていること(慢性頭痛の診療ガイドライン 2013)を踏まえると、例えば、患者を取り巻く環境が大きく変わった後等に片頭痛のコントロールが良好になった場合には、医師が患者の状態を考慮して本薬の投与継続の要否を判断するよう、添付文書等で注意喚起することが必要である。

以上、機構は、「7.R.6.1 日本人における用法・用量の設定について」及び「7.R.6.2 投与の継続・中止について」の検討結果を踏まえて、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようになすことが妥当と判断するが、詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### [用法・用量]

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

#### [用法・用量に関連する注意]

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

### 7.R.7 自己投与について

申請者は、本剤の自己投与について、以下のように説明した。国内第Ⅱ相試験（20120309 試験）では、非盲検投与期の CHU サブスタディに移行した被験者は申請製剤と同じ AI 製剤である本薬 70 mg 製剤を同日に 2 回投与する群又は 140 mg 製剤を 1 回投与する群に 1:1 で無作為に割り付けられ、いずれの群も本薬 140 mg を 4 週に 1 回（計 3 回）で、1 回目は治験実施医療機関、2 及び 3 回目は在宅で自己投与することとした。本サブスタディには 49 例が登録され、本薬 70 mg 製剤を同日に 2 回投与する群に 24 例が、140 mg 製剤を 1 回投与する群に 25 例が無作為化に割り付けられた。すべての被験者について、割り付けられた方法で、3 回の自己投与が適切に実施され、中止例は認められなかった。発現した有害事象（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）の重症度<sup>25)</sup> はすべてグレード 2 以下であった。重篤な有害事象は本薬 70 mg 製剤を同日に 2 回投与する群の被験者に認められたマイコバクテリア感染 1 例のみであり、治験薬との因果関係は否定されなかったが、専用ペン型注入器との関連はないと判断された。また、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。専用ペン型注入器関連の有害事象は 3 例（注射部位出血、注射部位反応、皮下出血各 1 例）に発現し、注射部位反応（グレード 2）以外の重症度<sup>25)</sup> はグレード 1 であった。全体として、自己投与による安全性に明らかな懸念は認められなかった。以上より、日本人片頭痛患者に本剤を自己投与した場合において、临床上問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、適切な注意喚起、及び情報提供資材等に基づき CHU サブスタディと同様に医師が患者指導を行い、確実に投与できることを確認した上であれば、本剤を自己投与することは可能と判断する。

### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。心血管事象の既往を有する患者における安全性について、本剤の薬理作用である CGRP 受容体の阻害は、特に冠動脈疾患による虚血状態である場合に、代償性血管拡張の阻害により理論上は心血管系にリスクをもたらす可能性があること、また、本剤は新規作用機序の新有効成分含有医薬品であり、安全性情報が海外も含め充分蓄積されていると言い難い状況を考慮すると、心血管事象の既往を有する患者に限定せず片頭痛患者全体を対象とし、心血管事象の既往の有無別での心血管事象を含む安全性を検討することにより、適切な安全確保措置を検討するために、追加の安全性監視活動として製造販売後調査を実施する必要があると考えた。したがって、本剤の使用実態下における心血管事象の既往を有する患者を含む本剤投与患者の副作用発現状況を把握することを目的として、観察期間を 1 年間、予定症例数を 1300 例（安全性解析対象症例として）とした製造販売後調査を実施する。

なお、妊婦への投与時の安全性については、妊娠又は授乳に該当する患者における本剤の使用は市販後において非常に限られると考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行うことが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥

当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の片頭痛発作の発症抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は CGRP 受容体を標的とした 4 週間に 1 回投与の注射剤であり、片頭痛発作の発症抑制における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考え。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和3年5月7日

### 申請品目

[販売名] アイモビーグ皮下注 70 mg ペン  
[一般名] エレヌマブ (遺伝子組換え)  
[申請者] アムジェン株式会社  
[申請年月日] 令和2年9月15日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床的位置付けについて

提出された国内臨床試験の成績から、本薬の臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性は示され、また、EM 及び CM のいずれにおいてもベネフィットが期待できること等から、本剤を片頭痛発作の予防療法における新たな選択肢として臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.1 臨床的位置付けについて」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。

#### 1.2 有効性について

国内臨床試験の主要評価項目である片頭痛日数の変化量等の結果(審査報告(1)「7.R.3 有効性について」の項参照)により、EM 及び CM 患者における本薬の有効性や長期投与時の有効性を含めて、本薬の片頭痛発作の抑制効果は示されているとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、片頭痛の治療では生活の質(Quality of life (QOL))の改善も重要である旨の意見が出され、機構は、国内臨床試験における headache impact test 6 (HIT-6) を用いた QOL の評価では、二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目において本薬群でプラセボ群より良好な結果が示されたこと等を説明し、最終的に、本薬の効果には臨床的な意義があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

さらに、専門委員より、片頭痛発作の予防療法は国内第Ⅱ相試験(20120309試験)での本剤の投与期間を超えて行われる可能性があることから、臨床試験で本剤を投与した具体的な期間について臨床現場に適切に情報提供すること、及び製造販売後調査では長期投与したときの有効性及び安全性について情報収集することが必要であるとの意見が出された。

以上の専門協議における議論等を踏まえ、機構は、臨床試験で日本人に本薬を投与した具体的な期間について添付文書等により医療現場に情報提供すること、及び製造販売後調査における観察期間は日本

人を対象とした臨床試験における投与期間と同等以上の期間とすることが適切と判断した(審査報告(2)「1.6 医薬品リスク管理計画(案)について」の項参照)。

### 1.3 安全性について

#### ①心血管関連の有害事象について

高血圧の発現及び悪化のリスクに関する注意喚起の方針、並びに本剤の製造販売後に重篤な心血管関連事象及び高血圧について情報収集を行うことは重要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### ②消化器関連の有害事象について

重篤な便秘について、医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクに設定し、添付文書の重大な副作用の項で注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に指示された。また、医療従事者及び患者向け資材でも適切に情報提供する必要があるとした機構の判断も、専門委員に支持された。

#### ③妊娠への影響について

本剤の妊婦への投与については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ考慮すべきであるとの申請者の説明は妥当とした機構の判断、及び通常の医薬品安全性監視活動において本剤投与中に患者が妊娠した場合の安全性に関する情報を収集することは妥当とした機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

### 1.4 本剤の投与対象及び効能・効果について

本剤の使用目的は日常生活に支障をきたす片頭痛発作を減少させるという点で片頭痛の予防療法に用いる既存薬と同様であることから、効能・効果は、それら既承認薬と同様とすることが適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

本剤の投与対象について、本薬の臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報では明らかな心血管関連のリスクは示されていないこと等から国内臨床試験から除外された重大な心血管イベントの既往を有する患者、及び結果的に臨床試験に組み入れられなかった片麻痺性片頭痛等の稀な亜型について、本薬を投与したデータがないことを適切に情報提供した上であれば、投与対象に含めることは可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。

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

#### [効能・効果に関連する注意]

- ・十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- ・最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

#### [重要な基本的注意]

- ・本剤は、片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

- ・本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

### 1.5 用法・用量について

EM 及び CM のいずれにおいても、本剤 70 mg を 4 週間に 1 回と設定することが妥当との判断を含め、審査報告 (1) 「7.R.6 用法・用量について」の項に示した機構の意見は、専門委員に支持された。また、専門委員より、本剤の投与を中止した後の頭痛日数の変化に関するデータがあれば、医療現場に情報提供することが望ましいとの意見が出された。

以上のこと等を踏まえ、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。また、本薬の臨床試験では本薬の投与を完了又は中止した後の片頭痛日数の推移を評価するよう計画されておらず、投与を中止した後の片頭痛日数の変化に関する情報は限られていたことから、製造販売後調査において本剤の投与中止後の頭痛日数の変化についても可能な限り確認する計画とすることが適切と機構は判断した（審査報告 (2) 「1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について」の項参照）。

#### [用法・用量]

通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

#### [用法・用量に関連する注意]

- ・本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

### 1.6 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.8 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 45 に示す安全性検討事項を設定すること、表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 47 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 45：医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な過敏症</li> <li>・ 重篤な便秘</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 妊婦における安全性</li> <li>・ 心血管系事象</li> <li>・ 長期投与における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 46：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動  
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査（長期）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>・患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 47：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における高血圧及び心血管系事象の発現状況、並びに長期投与時の安全性等の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	片頭痛患者
観察期間	2年間
予定症例数	安全性解析対象症例として 1300 例
主な調査項目	高血圧、心血管系事象、頭痛日数等

### 1.7 小児開発について

申請者は、本薬について、12歳以上の小児及び6歳以上12歳未満の小児の片頭痛患者を対象とした開発を行っており、現在、これらの患者を対象とした臨床試験を実施中である。

機構は、本薬の小児適応に関する開発の必要性はあり、小児における片頭痛の好発時期等を踏まえると、12歳以上及び6歳以上12歳未満の小児患者を対象とした臨床試験を実施する申請者の開発計画は妥当であると判断する。

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
4	11	<p>2.1.5.2 目的物質由来不純物            特性解析結果等に基づき、多量体を含む HMW、            *不純物A、ポリペプチド鎖の加水分解            による断片化分子種、            *不純物B            *不純物C 及び *不純物D            が目的物質由来不純物とされた。二量体及            びより大きな多量体を含む HMW *不純物A            、ポリペプチド鎖の加水分解による断片化            分子種及び *不純物C は、原薬及び            製剤の規格及び試験方法により管理される。            *不純物B については、規格及び試験方            法、純度試験 ( ) により管理される。なお、目的            物質関連物質とされた分子種はない。</p>	<p>2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物            特性解析結果等に基づき *関連物質A、            *関連物質B、*関連物質C、*関連物質D            *関連物質E            *関連物質F、G            *関連物質H、*関連物質I            *関連物質J 及び            *関連物質K が目的            連物質とされた。また、多量体を含む HMW、            *不純物A、ポリペプチ            ド鎖の加水分解による断片化分子種、            *不純物B、*不純物C 及び            *不純物D が目的物質由来不純物と            された。二量体及びより大きな多量体を含む HMW、            *不純物A、ポリ            ペプチド鎖の加水分解による断片化分子種及び            *不純物C は、原薬及び製剤の規格及び            試験方法により管理される。*不純物B            については、規格及び試験方法、純度試験            ( ) により管理される。</p>
6	25	<p>目的物質由来不純物、製造工程由来不純物 (「2.1.5.2            目的物質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不            純物」の項参照) 及び一般品質特性に関する品質につ            いて、本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に            基づき、以下の CQA が特定された。</p>	<p>目的物質関連物質、目的物質由来不純物、製造工程由            来不純物 (「2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由            来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項            参照) 及び一般品質特性に関する品質について、本薬            の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以            下の CQA が特定された。</p>
6	28	<p>微生物限度、澄明性、エンドトキシン、外来性ウイル            ス及びマイコプラズマ、無菌、多量体/二量体、            、色、不溶性異物、</p>	<p>微生物限度、澄明性、エンドトキシン、外来性ウイル            ス及びマイコプラズマ、無菌、多量体/二量体、            、HCP、            、色、不溶性異物、</p>
7	8	<p>(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管            理については、「2.1.5.2 目的物質由来不純物」及び            「2.1.5.3 製造工程由来不純物」の項を参照)。</p>	<p>(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管            理については、「2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物            質由来不純物」及び「2.1.5.3 製造工程由来不純物」            の項を参照)。</p>
24	表 20	ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>
28	4	120 mg	70 mg
29	表 26	ベースラインからの変化量 <sup>a</sup>	ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>
33	表 28	下記参照	下記参照

## 【訂正前】

表28：20120309試験における二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における  
50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）の  
ベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	本薬群
投与4、5及び6カ月目における50%反応率		
50%反応率	10/136例 7.4%	39/135例 28.9%
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）		
ベースライン 平均値±標準偏差	136例 5.57±2.50	135例 5.45±2.86
投与4、5及び6カ月目 平均値±標準偏差	135例 6.37± <u>0.26</u>	132例 4.26± <u>0.28</u>
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	0.88 [0.44,1.33]	-1.19 [-1.64, -0.74]
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	-2.07 [-2.66, -1.49]

a：最小二乗平均値 [95%CI]、b：投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中]、あり [過去に使用]、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

## 【訂正後】

表28：20120309試験における二重盲検投与期の投与4、5及び6カ月目における  
50%反応率及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）の  
ベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

	プラセボ群	28 mg 群	70 mg 群	140 mg 群
投与4、5及び6カ月目における50%反応率				
50%反応率	10/136例 7.4%	<u>13/66例</u> <u>19.7%</u>	39/135例 28.9%	<u>37/136例</u> <u>27.2%</u>
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日）				
ベースライン 平均値±標準偏差	136例 5.57±2.50	<u>66例</u> <u>5.54±2.84</u>	135例 5.45±2.86	<u>136例</u> <u>5.97±2.94</u>
投与4、5及び6カ月目 平均値±標準偏差	135例 6.37± <u>3.06</u>	<u>132例</u> <u>5.32±3.43</u>	132例 4.26± <u>3.22</u>	<u>136例</u> <u>4.59±2.83</u>
ベースラインからの変化量 <sup>a,b</sup>	0.88 [0.44,1.33]	<u>-0.19</u> <u>[-0.80, 0.43]</u>	-1.19 [-1.64, -0.74]	<u>-1.16</u> <u>[-1.60, -0.71]</u>
プラセボ群との差 <sup>a,b</sup>	-	<u>-1.07</u> <u>[-1.80, -0.35]</u>	-2.07 [-2.66, -1.49]	<u>-2.04</u> <u>[-2.63, -1.45]</u>

a：最小二乗平均値 [95%CI]、b：投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり [使用中]、あり [過去に使用]、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

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

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1.1、CTD 5.3.5.1-1.2、CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 4. 総合評価

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

#### [効能・効果]

片頭痛発作の発症抑制

#### [用法・用量]

通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
AI	Autoinjector	オートインジェクター
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the serum concentration-time curve	血清中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>0-4d</sub>	—	投与後 0 時間から 4 日までの AUC
AUC <sub>0-7d</sub>	—	投与後 0 時間から 7 日までの AUC
AUC <sub>0-28d</sub>	—	投与後 0 時間から 28 日までの AUC
AUC <sub>0-last</sub>	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
AUC <sub>0-∞</sub>	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC <sub>τ</sub>	—	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid	相補的デオキシリボ核酸
CE-SDS	Capillary electrophoresis- sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CHU	Clinical Home Use	
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CM	Chronic migraine	慢性片頭痛
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけのクリアランス
C <sub>trough</sub>	Trough concentration	トラフ時点の血清中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
EVA	Ethylene vinyl acetate	エチレンビニルアセテート
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ



SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T-Bil	Total-bilirubin	総ビリルビン
$t_{max}$	Time of maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
TR-FRET	Time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光一蛍光共鳴エネルギー転移
■	■	—
ULN	Upper limit normal	基準値上限
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
$V_c$	Central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
$V_p$	Volume of distribution for the peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$V_z/F$	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相での見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アイモビーグ皮下注
本薬	—	エレヌマブ（遺伝子組換え）