

審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 ナルテイクOD錠75mg
〔一 般 名〕 リメゲパント硫酸塩水和物
〔申 請 者 名〕 ファイザー株式会社
〔申請年月日〕 令和 6 年11月27日

〔審 議 結 果〕

令和 7 年 8 月 29 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、薬事審議会に報告することとされた。

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

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

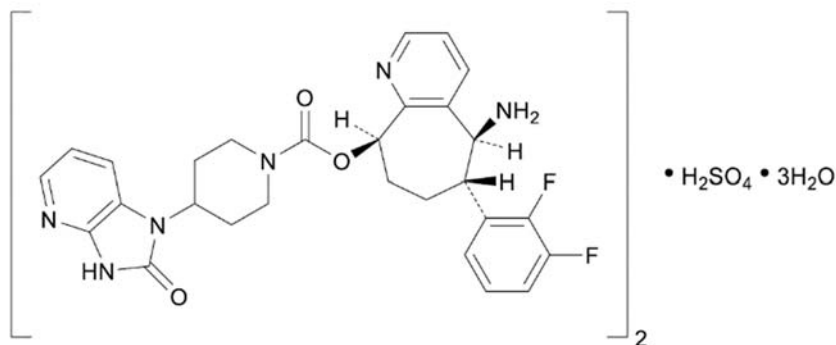
令和7年8月7日

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] ナルティーク OD 錠 75 mg
[一 般 名] リメゲパント硫酸塩水和物
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和6年11月27日
[剤形・含量] 1錠中にリメゲパント硫酸塩水和物をリメゲパントとして75 mg 含有する口腔内崩壊錠
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： (C₂₈H₂₈F₂N₆O₃)₂ • H₂SO₄ • 3H₂O

分子量： 1221.24

化学名：

(日 本 名) 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸(5*S*,6*S*,9*R*)-5-アミノ-6-(2,3-ジフルオロフェニル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5*H*-シクロヘプタ[*b*]ピリジン-9-イル ヘミ硫酸塩セスキ水和物

(英 名) (5*S*,6*S*,9*R*)-5-Amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate hemisulfate sesquihydrate

[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急性期治療及び発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下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。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、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。

[効能又は効果]

片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

[用法及び用量]

<片頭痛発作の急性期治療>

通常、成人にはリメゲパントとして1回75 mgを片頭痛発作時に経口投与する。

<片頭痛発作の発症抑制>

通常、成人にはリメゲパントとして75 mgを隔日経口投与する。

[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 7 年 6 月 27 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] ナルティーク OD 錠 75 mg

[一 般 名] リメゲパント硫酸塩水和物

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 令和 6 年 11 月 27 日

[剤形・含量] 1 錠中にリメゲパント硫酸塩水和物をリメゲパントとして 75 mg 含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

○片頭痛発作の発症抑制

○片頭痛

[申請時の用法・用量]

<片頭痛発作の発症抑制>

通常、成人にはリメゲパントとして 75 mg を隔日経口投与する。

<片頭痛>

通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75 mg を片頭痛発作時に経口投与する。

[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	5
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	8
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	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
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	64
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	64

[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、BRISTOL-MYERS SQUIBB社により創製された経口のCGRP受容体拮抗薬である。CGRPは、片頭痛発作時に過剰放出され、血管拡張や神経原性炎症等を誘発する。本薬はこのCGRP刺激を阻害することで、片頭痛発作の症状軽減及び発症抑制を示すことが期待される。

本薬の臨床開発は、BRISTOL-MYERS SQUIBB 社により 2010 年から開始され、2020 年 2 月に米国で「片頭痛の急性期治療」の効能・効果で承認されて以降、2025 年 6 月現在、「片頭痛の急性期治療」の効能・効果では欧米を含む 52 を超える国又は地域で、「片頭痛発作の発症抑制」に係る効能・効果では欧米を含む 49 を超える国又は地域で承認されている。

本邦においては、20 年 から Biohaven Pharmaceuticals 社により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「片頭痛」及び「片頭痛発作の発症抑制」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、結晶多形、異性体及び旋光度について検討されている。原薬には、パターン 1 (0.5 硫酸塩・1.5 水和物)、パターン 2 () 及びパターン 3 () の 3 種類の結晶形が認められているが、実生産における製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、IR、UV/VIS、MS 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 3 つの不斉中心を有し、絶対配置は 5S、6S 及び 9R である。

2.1.2 製造方法

原薬は、*出発物質A¹⁾、*出発物質B²⁾ 及び *出発物質C³⁾ を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

1)

2)

3)

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
強熱残分	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、■⁴⁾、■⁵⁾、及び ■⁶⁾ のそれぞれの ■ 工程が設定され、■ 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、■⁵⁾ 及び ■⁶⁾ が管理されている。

2.1.3 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（IR、HPLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、■（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査の過程において、■が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	二重の ■ ポリエチレン袋	48 カ月
加速試験	実生産スケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の ■ ポリエチレン袋に入れ、室温で保存するとき、60 カ月と設定された。なお、実生産スケールロットの長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 85.65 mg（リメゲパントとして 75 mg）を含有する OD 錠であり、ゼラチン、D-マンニトール、スクラロース及びミントフレーバー ■ が添加剤として含まれる。

4)

5)

6)

2.2.2 製造方法

製剤は[]、包装、混合、[]、[]、[]、[]、包装・表示、試験及び保管工程により製造される。[]、[]、[]及び[]工程が重要工程とされ、[]、[]及び[]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
崩壊性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV/VIS）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、崩壊性、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 4 ロット	25℃	60%RH	ブリスター ^a 包装品	48 カ月
加速試験	実生産スケール 4 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a : [] フィルム及びアルミニウム箔により構成される

以上より、製剤の有効期間は、[]フィルム及びアルミニウム箔でブリスター包装し、室温で保存するとき 48 カ月と設定された。なお、実生産スケールロットの長期保存試験は []カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤には、新添加剤であるミントフレーバー $\blacksquare$ が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

提出された資料から、機構は、ミントフレーバー $\blacksquare$ の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

提出された資料から、機構は、ミントフレーバー $\blacksquare$ の今回の使用量及び使用方法における安全性上の問題はないと判断した。

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 CGRP 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

SK-N-MC 細胞株⁷⁾を用いて、hCGRP 受容体に対するリメゲパントの結合親和性が検討された結果、リメゲパントはhCGRPのhCGRP受容体への結合を競合的に阻害し、 IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) 及び K_i 値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 54.3 ± 19.1 及び 32.9 ± 11.6 pmol/L であった。

3.1.1.2 $h\alpha$ CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

SK-N-MC 細胞株を用いて、 $h\alpha$ CGRP 刺激による cAMP 産生⁸⁾に対するリメゲパントの阻害作用が検討された結果、リメゲパントは $h\alpha$ CGRP 刺激による cAMP 産生を競合的に阻害し、 IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 140.8 ± 12.0 pmol/L であった。

3.1.1.3 カルシトニン受容体ファミリーに対する選択性 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料))

hCGRP 受容体はカルシトニンファミリー受容体に属することから、hCGRP 受容体以外のカルシトニンファミリー受容体 (CT、AM1、AM2、AMY1 及び AMY3 受容体) に対するリメゲパントの阻害作用⁹⁾が検討された結果、CT、AM1、AM2 及び AMY3 受容体に対する IC_{50} は臨床使用時¹⁰⁾のリメゲパントの非結合形 C_{max} (0.13 μ mol/L) と比較して 10 倍以上であった一方、AMY1 受容体に対する IC_{50} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は 2.28 ± 0.65 nmol/L であり臨床使用時の非結合形 C_{max} よりも低かった。

3.1.1.4 各動物種の CGRP 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.1 (参考資料)、4.2.1.1.2 (参考資料))

マウス、ラット、コモンマーモセット、カニクイザル及びウサギの脳膜の抽出物、並びにイヌの脾臓膜の抽出物を用いて、各動物種の CGRP 受容体に対するリメゲパントの結合親和性が検討された。その

⁷⁾ hCGRP 受容体を内因的に発現している。

⁸⁾ hCGRP 受容体は G タンパク質共役型受容体であり、CGRP が結合すると細胞内の Gas と結合し、活性化した Gas により活性化されたアデニル酸シクラーゼにより cAMP が産生される。

⁹⁾ CT に対する阻害作用は $h\alpha$ CGRP 刺激による cAMP 産生量、AM1、AM2、AMY1 及び AMY3 に対する阻害作用は ^{125}I -hCGRP を用いた放射性リガンド結合試験により評価された。

¹⁰⁾ 本薬 75 mg をヒトに投与したときのリメゲパントの C_{max} (1.47 μ mol/L) 及びヒト血漿中のタンパク非結合分率 (0.09) に基づき 0.13 μ mol/L と算出された。

結果、 IC_{50} 及び K_i 値は表 5 のとおりであり、コモンマーモセット及びカニクイザルの CGRP 受容体において hCGRP 受容体 (K_i 値 32.9 pmol/L) と同程度のリメゲパントの結合親和性が示された。

表 5 各動物種の CGRP 受容体に対するリメゲパントの結合親和性

動物種	IC_{50} (pmol/L)	K_i 値 (pmol/L)
マウス	151000±78200	104000±54200
ラット	244000±8800	209000±7500
コモンマーモセット	109.8±1.8	92.1±1.5
カニクイザル	67.6±12.5	59.8±11.1
ウサギ	38100 ^a	
イヌ	78700±8530	43300±5350

平均値±標準偏差、n=1～3

a：個別値

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 マーモセットにおける CGRP 刺激による顔面血流量増加に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1.4 (参考資料))

雌マーモセット(各群 8 例)にリメゲパント (0.3、1、3 及び 7 mg/kg) が皮下投与され、hαCGRP (10 µg/kg、静脈内投与)¹¹⁾ 刺激時の顔面血流量が測定された。その結果、顔面血流量はリメゲパントの用量依存的に低下し、リメゲパント 1、3 及び 7 mg/kg 群ではリメゲパント投与前と比較して顔面血流量の有意な低下が認められ、それぞれ最大 50%、64%及び 80%低下した。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1 (参考資料))

32 種類の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対するリメゲパント (10～150 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、 IC_{50} が臨床使用時のリメゲパントの非結合形 C_{max} (0.13 µmol/L) と比較して 10 倍以下であった標的分子は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 6 のとおりであった。

¹¹⁾ リメゲパント投与前 0.5 時間並びにリメゲパント投与後 0.25、1 及び 1.75 時間の計 4 回、hαCGRP (10 µg/kg) が静脈内投与され、顔面血流量が増加された。

表6 安全性薬理試験の概略

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	ラット (1群雌雄各15例)	一般行動、脳神経評価	0 ^a 、10、30、60、100 mg/kg 1カ月間反復投与	経口	影響なし	4.2.3.2.4
	カニクイザル (1群雌雄各5例)	一般行動、脳神経評価、体温	0 ^a 、6、20、60 mg/kg 1カ月間反復投与	経口	影響なし	4.2.3.2.9
心血管系	各種イオンチャネル安定発現 HEK293 細胞株 ^b	各種イオンチャネル電流	0 ^c 、10、30 µmol/L ^d	<i>in vitro</i>	10 µmol/L:hERGを18.9±2.0%阻害 30 µmol/L:hERGを35.9±1.5%阻害	4.2.1.3.1 (参考資料)
	ウサギ(NZW)摘出プルキンエ線維	活動電位(APD ₅₀ 、APD ₉₀)等	0 ^c 、3、10、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3.1 (参考資料)
	カニクイザル (雌雄各4例)	血圧、心拍数、心電図(テレメトリー法)等	0 ^c 、60 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3.2
	カニクイザル (1群雌雄各5例)	心拍数、心電図(6誘導)	0 ^a 、6、20、25、50、60、100 mg/kg ^f	経口	影響なし	4.2.3.2.9 4.2.3.2.10
	カニクイザル (1群雌雄各4~6例)	心電図(6誘導)	0 ^g 、5、15、50 mg/kg	経口	影響なし	4.2.3.2.11
呼吸系	カニクイザル (1群雌雄各5例)	呼吸数、動脈血酸素飽和度等	0 ^a 、6、20、60 mg/kg 1カ月間反復投与	経口	影響なし	4.2.3.2.9

a: 10% HPB、0.05%DOSS 及び 1% PVP K-30 含有水

b: hERG、hSCN5A 又は hCav1.2 α1C 及び β2 サブユニットを発現させた HEK293 細胞株を使用

c: 対照群は投与前値を使用

d: hSCN5A は 10 µmol/mL のみ評価

e: 対照群は本薬投与 2 日前の 10% HPB、0.05%DOSS、1% PVP K-30 含有水投与時の値を使用

f: 0、6、20 及び 60 mg/kg 群は 1 カ月間反復投与、0、25、50 及び 100 mg/kg 群は 3 カ月間反復投与

g: 20%PEG-400 及び 5%PVP K-30 含有水

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の片頭痛に対する薬理作用について

申請者は、本薬の片頭痛に対する薬理作用について以下のように説明した。

片頭痛発作時に過剰放出されるCGRPは血管拡張や神経原性炎症を誘発し、片頭痛の諸症状を引き起こすと考えられている(頭痛の診療ガイドライン2021)。効力を裏付ける試験において、本薬はCGRP受容体に対する拮抗作用を示し、マーモセットにおけるCGRP刺激による顔面血流量の増加に対し抑制的に作用することが示された。以上から、本薬はCGRP受容体拮抗作用を介して、CGRP刺激による血管拡張を抑制することで、片頭痛に対して効果を発揮すると考えられる。なお、臨床使用時に本薬がAMY1受容体に対しても阻害作用を示す可能性は否定できないものの(3.1.1.3項参照)、片頭痛におけるAMY1受容体の寄与は明確になっていないこと(Br J Pharmacol 2022; 179: 454-9)から、現時点ではAMY1受容体阻害を介した本薬の片頭痛に対する薬理作用は不明と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬はCGRP受容体拮抗作用を介して片頭痛に対して効果を発揮することが期待できると考える。

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

リメゲパントの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はマウス、ラット、サル及びウサギでいずれも 3 ng/mL であった。リメゲパントの ^{14}C -標識体投与後の放射能は、定量的全身オートラジオグラフィー又は液体シンチレーションカウンタにより測定された。

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

4.1.1.1 ラット、サル (CTD 4.2.2.1)

雄性ラット又は雄性サルにリメゲパントを単回静脈内又は経口投与したときの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7 雄性ラット又は雄性サルにリメゲパントを単回静脈内又は経口投与したときの
PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA (%)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
ラット	静脈内	1	3	0.51±0.08	—	0.33±0.03	1.80±0.80	—	2.70±0.20	51.0±4.30
	経口	10	3	0.28±0.03	2.0	1.46±0.26	—	45±8	—	—
サル	静脈内	1	3	3.23±0.91	—	1.40±0.11	2.80±1.00	—	1.20±0.40	12.2±1.10
	経口 ^b	10	3	1.42±0.47	4.0	9.25±2.23	—	67±18	—	—
	経口 ^c	10	3	1.49±0.70	4.0	6.90±2.37	—	48±14	—	—

—：算出せず

a：中央値

b：PEG-400：N-methylpyrrolidone：Tween 80 = 79.8：20：0.2 水溶液

c：水：PVP K-30：DOSS = 98.95：1：0.05 懸濁液

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット (CTD 4.2.3.2.6)

雌雄ラットにリメゲパントを 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 雌雄ラットにリメゲパントを反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
5	1 日目	514	853	1520 ^a	3596 ^a
	13 週目	1317	2633	3969 ^a	10478 ^a
	26 週目	1249	2337	4039 ^a	9735
20	1 日目	2853	5050	12219 ^a	45331
	13 週目	4383	10627	35102	110610
	26 週目	4957	9870	42802	91184
45	1 日目	9087	16673	94362	163166
	13 週目	10727	26367	148038	308528
	26 週目	17667	30500	207938	238646

雌雄各 3 例/時点

a：24 時間値が定量下限未満であったため、AUC_{0-8h} を記載している。

4.1.2.2 サル (CTD 4.2.3.2.11)

雌雄サルにリメゲパントを 1 日 1 回 9 カ月間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 雌雄サルにリメゲパントを反復経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
5	1 日目	雌雄各 4 例	153±69	341±244	573±319 ^a	857±449 ^a
	26 週目	雌雄各 4 例	279±148	258±366	1040±365 ^a	828±1010 ^a
	39 週目	雌雄各 4 例	245±165	310±290	1020±752 ^b	855±604 ^a
15	1 日目	雌雄各 4 例	654±540	899±768	2890±1560	4040±3130 ^b
	26 週目	雌雄各 4 例	482±350	834±535	3330±2500	4680±2710
	39 週目	雌雄各 4 例	811±965	1461±2145	5370±5900	7110±8110
50	1 日目	雌雄各 4 例	6790±1243	5403±3059	49700±8640	36300±22000
	26 週目	雄 3 例、雌 4 例	7257±2837	6250±3077	79600±30700	52600±33900
	39 週目	雄 3 例、雌 4 例	9543±3473	7460±5375	61800±21700	89200±75700

a : 24 時間値が定量下限未満であったため、AUC_{0-8h} を記載する。

b : 24 時間値が定量下限未満であったため、AUC_{0-8h} と AUC_{0-24h} の平均値を記載する。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.2)

雄性有色ラットにリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、168、504 及び 1008 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した（各時点 1 例）。放射能濃度は、消化管を除き、評価した多くの組織において投与 1 又は 2 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血漿中 (88.2 µg eq/g) と比較して特に高かった組織は、ブドウ膜 (1752 µg eq/g)、大動脈 (402 µg eq/g)、肝臓 (312 µg eq/g)、眼窩内涙腺 (289 µg eq/g)、ハーダー腺 (286 µg eq/g)、眼 (285 µg eq/g)、副腎髄質 (202 µg eq/g)、肺 (186 µg eq/g) 及び副腎 (182 µg eq/g) であった。評価した大部分の組織において投与 96 時間後で放射能濃度は定量下限未満となったが、肝臓では投与 504 時間後で定量下限未満となり、眼及びブドウ膜では投与 1008 時間後でも放射能が認められた（それぞれ 23.8 µg eq/g、168 µg eq/g）。

雄性白色ラットにリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィにより測定した（各時点 1 例）。放射能濃度は、消化管及び投与 24 時間後に最高値を示した水晶体を除き、評価したいずれの組織においても投与 4 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血漿中 (54.2 µg eq/g) と比較して特に高かった組織は、肝臓 (230 µg eq/g)、大動脈 (184 µg eq/g)、眼窩内涙腺 (178 µg eq/g)、ハーダー腺 (167 µg eq/g)、副腎髄質 (123 µg eq/g)、腎皮質 (116 µg eq/g)、副腎 (113 µg eq/g) であった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.2.3)

マウス、ラット、イヌ及びサルの血漿にリメゲパント 10 µmol/L を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ 87.3%、92.7%、85.8%及び 81.6%であった。

4.2.3 胎盤通過性

本薬の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生試験において、胎児

の骨格変異及び体重減少が認められたこと（5.5 項参照）から、本薬及びその代謝物は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある」と説明している。

4.2.4 中枢移行性（CTD 4.2.2.1）

雌雄ラット（各濃度で雌雄各 6 例）にリメゲパント 30、100 又は 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後におけるリメゲパントの脳中/血漿中濃度比（雌雄各用量の平均値）は 0.02～0.19 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.1）

ラット及びサルの肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム、肝 S9 及び肝細胞、並びにイヌの肝 S9 及び肝細胞にリメゲパント 10 µmol/L を添加し、37℃で各時間インキュベーションしたとき（肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム：45 分間、肝 S9：1 時間、肝細胞：2 時間）、リメゲパントの代謝物として、35 種類が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物（CTD 4.2.2.1、4.2.2.4.1）

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3 例）にリメゲパント 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの血漿に未変化体及び 5 種類の代謝物が認められた。

雄性サル（3 例）にリメゲパント 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの血漿には未変化体及び 13 種類の代謝物が認められた。

雄性マウス（3 例）にリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間の血漿中に認められた未変化体の割合は 79.8%（血漿中放射能に対する割合、以下同様）であり、主な血漿中代謝物として M25（N-水酸化脱飽和体）と M27（一水酸化体）の混合体（9.6%）が認められた。

雄性ラット（3 例）にリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間の血漿中に認められた未変化体の割合は 83.9%であり、主な血漿中代謝物として M16（カルバモイルグルクロン酸抱合体）と M18（カルバメート結合の開裂により生成）の混合体（7.5%）、M25（2.4%）及び M23（脱飽和体、1.9%）が認められた。

雄性サル（3 例）にリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間の血漿中に認められた未変化体の割合は 78.2%であり、主な血漿中代謝物として M25 と M27 の混合体（5.4%）が認められた。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物（CTD 4.2.2.1、4.2.2.4.1）

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3 例）にリメゲパント 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの尿中には未変化体及び 18 種類の代謝物、糞中には未変化体及び 17 種類の代謝物、胆汁中には未変化体及び 42 種類の代謝物が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（3 例）にリメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの尿中に認められた未変化体の割合は 2.0%（投与放射能に対する割合、以下同様）であり、主な尿中代謝物として M1（カルバメート結合の開裂により生成、5.1%）及び M16（3.2%）が認められた。投与 24 時間までの糞中に認められた未変化体の割合は 6.9%であり、主な糞中代謝物と

して M1 (4.7%) が認められた。投与 24 時間までの胆汁中に認められた未変化体の割合は 4.0%であり、主な胆汁中代謝物として M16 (44.4%)、M15 (グルクロン酸抱合体、6.0%) 及び M19 (一水酸化体) と M20 (一水酸化体) の混合体 (4.0%)、M25 (1.9%) が認められた。

雄性マウス (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの尿中に認められた未変化体の割合は 5.3%であり、主な尿中代謝物として M1 (1.5%) が認められた。投与 24 時間までの糞中に認められた未変化体の割合は 43.5%であり、主な糞中代謝物として M25 と M27 の混合体 (4.6%) 及び M20 (4.1%) が認められた。

雄性サル (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間までの尿中に認められた未変化体の割合は 4.1%であり、主な尿中代謝物として M20 (2.6%) 及び M1 (1.7%) が認められた。投与 168 時間までの糞中に未変化体は 6.7%であり、主な糞中代謝物として M25 と M27 の混合体 (4.8%)、M16 (4.4%) 及び M23 (3.8%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.5.1、4.2.2.5.2、4.2.2.5.3、4.2.2.5.4)

雄性マウス (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は 12.1%、糞中排泄率は 81.1%であった。

雄性ラット (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中排泄率は 9.9%、糞中排泄率は 95.5%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 11.8%、21.5%及び 69.7%であった。

雄性サル (3 例) にリメゲパントの ^{14}C -標識体 300 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中排泄率は 15.2%、糞中排泄率は 38.0%であった。

4.4.2 乳汁移行性

本薬の乳汁移行性については、動物では検討されず、ヒトにおいて検討されている (6.2.2.5 項参照)。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、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。

4.R.1 組織分布について

申請者は、ラットを用いた組織分布試験 (4.2.1 項参照) において、本薬又は本薬の代謝物が肝臓、肺、副腎、腎臓及び眼関連組織に高濃度で分布することが認められたものの、以下の点等を踏まえると、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと説明した。

- 毒性試験において、肝臓、肺、副腎及び眼関連組織の所見に対する無毒性量 (30~500 mg/kg/日) の曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) は 74000~1610000 ng·h/mL であり、臨床用量における曝露量 ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) (3729 ng·h/mL) の 20 倍以上であった。また、腎臓では毒性所見は認められなかった。
- BALB/c 3T3 線維芽細胞を用いた光毒性試験において溶解可能な最大濃度 (151 µg/mL) まで検討され、本薬の光毒性は認められなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、組織分布試験において放射能の高い集積又は著しい消失遅延が認められた組織に本薬又は本薬の代謝物が分布することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、不純物の毒性試験）が実施された。特記しない限り、本薬を用いる毒性試験では溶媒として PEG-400：PVP K-30：水を質量パーセント濃度として 20：5：75 で混合したもの、リメゲパントを用いる毒性試験では溶媒として 10% HPB、0.05% DOSS、1%PVP K-30 を含有する水が用いられた。また、以下の試験では、本薬又はリメゲパントが用いられたが、いずれの試験においても投与量はリメゲパント（遊離塩基）量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 10）。

表 10 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
雌雄ラット (SD)	経口	リメゲパント 30 ^a 、100、300	特記所見なし	>300	参考 4.2.3.1.1
雌雄カニクイ ザル	経口	リメゲパント 0 ^b 、30、100、300	300：一過性の振戦及び摂食行動の減少（雌）	>300	参考 4.2.3.1.2

a：溶媒として 25%HPB、0.05%DOSS、1%PVP K-30 含有水

b：0.05% DOSS、1% PVP K-30 含有水

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（最長 26 週間）及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（最長 39 週間）が実施された（表 11）。主な所見として、肝臓所見（ラット）及び嘔吐（サル）が認められた。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量（45 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は 207938 ng・h/mL（雄）及び 238646 ng・h/mL（雌）、カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の無毒性量（50 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は 61768 ng・h/mL（雄）及び 89178 ng・h/mL（雌）であり、臨床用量における曝露量（AUC_{0-24h}）（3729 ng・h/mL）の 56 倍（雄）及び 64 倍（雌）並びに 17 倍（雄）及び 24 倍（雌）であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	1 カ月（1 回/日） ＋ 2 週間休薬	リメゲパント 0、 10、30、 60、100	≥30：血中ナトリウム・クロールの高値（雌）、血中炭酸水素イオンの低値（雌） ≥60：肝臓重量の高値（雌）、血中総ビリルビンの低値、血中総コレステロールの高値、血中リンの高値（雌） 100：肝臓重量の高値（雄）、軽微な肝細胞の空胞化（雄）、血中リンの高値（雄）	60	4.2.3.2.4

				回復性：あり		
雌雄ラット (SD)	経口	3 カ月 (1 回/日) + 1 カ月休薬	リメゲパント 0 ^a 、10、30、60、150	回復性：あり ≥60：流涎・下顎被毛の湿潤、立毛／被毛の赤色化、肝臓重量の高値、肝肥大、血中フィブリノゲン（雌）の高値、活性化部分トロンボプラスチンの低値（雄）、軽微～重度の肝細胞の空胞化 150：体重増加量の低値、副腎重量の高値、肝臓の退色・斑点状、活性化部分トロンボプラスチンの低値（雌）、血清総トリグリセリドの低値、総コレステロールの高値（雌）、赤血球パラメータ（赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット（雄））の低値に付随した網状赤血球数・赤血球分布幅（雌）の高値、溶血した血清検体数の高値、リンパ球数・単球数の高値（雄）、血中 ALP・AST（雄）の高値、アルブミンの低値・グロブリンの高値に伴うアルブミン／グロブリン比の低値（雌）、血中リン・カリウムの高値 回復性：あり	30	4.2.3.2.5
雌雄ラット (SD)	経口	6 カ月 (1 回/日) + 1 カ月休薬	0、5、20、45	回復性：あり ≥5：副腎皮質の空胞化（雄）、小葉中心性肝細胞空胞化（雄） ≥20：小葉中心性肝細胞空胞化（雌） 回復性：あり	45 ^b	4.2.3.2.6
雌雄カニクイザル	経口	7 日間 (1 回/日)	リメゲパント 0、60、200、600	600：死亡（雄 1/1 例） 体重減少、活動性低下、冷感・低体温、脱力・不全麻痺、姿勢異常、脱水、血中 AST の高値 ≥60：嘔吐、赤血球パラメータ（赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット）の低値、血中 GGT・ALP の低値 ≥200：血中総ビリルビン（雄）・尿素窒素（雄）・クレアチニンの高値、肺胞組織球増殖（雄）、軽微なヒラメ筋の変性・壊死（雄）、肝クッパー細胞の肥大（雄） 600：体重減少を伴う摂食行動の減少（雌）	<60	参考 4.2.3.2.7
雌雄カニクイザル	経口	1 カ月 (1 回/日) + 2 週間休薬	リメゲパント 0、6、20、60	60：散発性の嘔吐、散発性の摂食行動の減少・脱水（雌）、一過性の赤血球パラメータ（赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット）（雌）・白血球数の低値、血中総ビリルビンの高値、血中 GGT（雄）・ALP（雌）の低値、血中クレアチニンの高値（雄） 回復性：あり	20	4.2.3.2.9
雌雄カニクイザル	経口	3 カ月 (1 回/日) + 1 カ月休薬	リメゲパント 0、25、50、100	回復性：あり ≥25：一過性の網状赤血球の増加を伴う赤血球パラメータ（赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット）の低値、一過性の AST・ALT（雌）・ALP・GGT（雌）の低値 ≥50：血中ビリルビン・グロブリンの高値、血中アルブミン・総コレステロール（雌）の低値、アルブミン／グロブリン比の低値 100：間欠性の嘔吐、軟便、液状便（雄）、流涎、活動性低下、脱水、円背位、体重・体重増加量・摂餌量の低値、下顎及び腸間膜リンパ節の組織球症（雄）、赤血球分布幅の高値、血中カルシウム・リンの低値（雄）、血中総トリグリセリドの高値（雌） 回復性：あり	50	4.2.3.2.10
雌雄カニクイザル	経口	9 カ月 (1 回/日) + 1 カ月休薬	0、5、15、50	回復性：あり 50：肝臓重量の高値（雌）	50	4.2.3.2.11

a：PEG-400 20%、PVP K-30 5%含有水

b：本試験で認められた病理組織学的所見は発現頻度が低く、軽微で回復性を有する変化であること等から、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、並びに、*in vivo* 試験として、ラット骨髓小核試験が実施された（表 12）。いずれの試験結果も陰性であった。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9－	リメゲパント 0 ^a 、40、80、160、320、640、1280、 2560、5000	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9＋			
	CHO 細胞を用いた染色体異常試験	CHO 細胞	S9＋ (3 時間)	リメゲパント 0 ^a 、53.4、71.2、94.9、126.6、168.8、 225、300	陰性	4.2.3.3.1.4
			S9－ (3 時間)			
			S9－ (20 時間)	リメゲパント 0 ^a 12.7、16.9、22.5、30、40.1、53.4、 71.2		
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄ラット (SD) 骨髓		リメゲパント 0、125、250、500 (経口、3 日間 1 日 1 回)	陰性	4.2.3.3.2.1

a : DMSO

5.4 がん原性試験

Tg-rasH2 マウスを用いた 6 カ月がん原性試験及びラットを用いた 2 年間がん原性試験（表 13）が実施され、本薬の投与に起因する腫瘍性病変の発現は認められなかったことから、本薬のがん原性リスクは低いと判断された。Tg-rasH2 マウスを用いた 6 カ月がん原性試験の非発がん量（300 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は 1233553 ng・h/mL（雄）及び 1413472 ng・h/mL（雌）、ラットを用いた 2 年間がん原性試験の非発がん量（45 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は 105011 ng・h/mL（雄）及び 169666 ng・h/mL（雌）であり、臨床用量における曝露量（AUC_{0-24h}）（3729 ng・h/mL）の 331 倍（雄）及び 379 倍（雌）並びに 28 倍（雄）及び 45 倍（雌）であった。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変		用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^a	0	30	100	300			
				匹	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25	雌雄 25		
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	なし					300	4.2.3.4.2.3	
			非腫瘍性病変	≥30 : 肝臓脂質浸潤 (雄)・単細胞壊死 (雄) ≥100 : 肝臓重量の高値 (雄) 300 : 肝臓重量 (雌)・副腎重量 (雄)の高値、 肝臓壊死 (雄)・脂質浸潤 (雌)・単細胞壊死 (雌)							
雌雄ラット (SD)	経口	2 年 (1 回/日)	主な病変		用量 (mg/kg/日)					45	4.2.3.4.1.1
				0 ^a	0	5	20	45			
			匹	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65	雌雄 65			
			腫瘍性病変	なし							

			非腫瘍 性病変	45：体重の低値（雄）		
--	--	--	------------	-------------	--	--

a：水

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びにラットを用いた幼若動物試験が実施された（表 14 及び 15）。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、母動物毒性に起因する胎児体重の低値及び骨化遅延が認められ、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量（60 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日）における曝露量（AUC_{0-24h}）は 171000 ng・h/mL 及び 36000 ng・h/mL であり、臨床用量における曝露量（AUC_{0-24h}）（3729 ng・h/mL）の 46 倍及び 10 倍であった。

本薬の生殖発生毒性試験において胚胎児発生毒性を懸念する所見は認められなかったこと等を踏まえ、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを添付文書で注意喚起すると説明した。また申請者は、本薬はヒトでの乳汁移行性が認められていることから（6.2.2.5 項参照）、授乳中の女性に対して治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することを添付文書で注意喚起すると説明した。

表 14 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/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能 及び着 床ま での 初期 胚発 生 試 験	雄ラット (SD)	経口	交 配 前 28 日～ 剖 検 前 日 (1 回 /日)	0、30、60、 150	≥60：咀嚼運動、流涎、被毛の湿潤、体重・体重増加量の低値 150：摂餌量の低値、肝臓の退色・隆起した小葉構造、肝細胞空胞化、受胎率の低値	一般毒性：60 生殖能：60	4.2.3.5.1.1
	雌ラット (SD)		交 配 前 14 日～ 妊 娠 7 日 (1 回 /日)		≥60：咀嚼運動、流涎 150：体重・体重増加量の低値、摂餌量の低値、子宮・卵巣重量の低値、肝臓の隆起した小葉構造、肝細胞空胞化、受胎率の低値、着床前胚損失率の高値	一般毒性：60 生殖能：60	
	雄ラット (SD)	経口	交 配 前 28 日～ 剖 検 前 日 (1 回 /日)	0、5、15、 25	特記所見なし	一般毒性：25 ^a 生殖能：25	4.2.3.5.1.2
	雌ラット (SD)		交 配 前 14 日～ 妊 娠 7 日 (1 回 /日)		≥15：体重増加量の低値 25：体重の軽微な低値	一般毒性：25 生殖能：25	
胚・胎 児発 生 試 験	雌ラット (SD)	経口	妊 娠 6 ～15 日 (1 回/ 日)	リメゲパ ント 0、 10、60、 300	母動物： 300：糞便減少、被毛の赤色化、軽微な体重の低値、摂餌量の低値、肝臓の腫大・退色、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値、網状赤血球数・赤血球分布幅・平均赤血球容積・多染性赤血球の高値、白血球数・リンパ球数・単球数・大型非染色細胞数・リン・	母動物（一般毒性）：60 胚・胎児発生：60	4.2.3.5.2.3

					カリウムの高値、総コレステロール・総トリグリセリド、クレアチニン・カルシウムの低値 胚・胎児： 300：胎児体重の低値、骨格変異（胸椎体・舌骨の不完全骨化、痕跡状の腰肋）		
	雌ウサギ（NZW）	経口	妊娠 7～19 日（1 回/日）	リメゲパント 0、10、25、50	母動物： 死亡：50（1/22 例） 50：軟便、液状便、被毛の汚れ、脱水、ラッセル音、一過性の体重増加量・摂餌量の低値、流産、帝王切開前の分娩 胚・胎児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2.4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット（SD）	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日（1 回/日）	0、10、25、60	母動物： 特記所見なし F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：60 F1 出生児：60	4.2.3.5.3.1
	雌ラット（SD）	経口	妊娠 6 日～授乳 20 日（1 回/日）	0、10、25、60	母動物： 特記所見なし F1 出生児： 特記所見なし	母動物（一般毒性）：60 F1 出生児：60	4.2.3.5.3.2

a：本試験で認められた所見は軽微な変化であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

表 15 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット（SD）	経口	出生後 24 日～71 日（1 回/日） ＋ 28 日間休薬	0、5、20、45	≥5：肝細胞の空胞化（雄） ≥20：肝細胞の空胞化（雌） 回復性：あり	45 ^a	4.2.3.5.4.2

a：本試験で認められた所見は軽微～軽度な変化であり、関連する変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験（CTD 4.2.3.7.7.1）

BALB/c 3T3 線維芽細胞に対する本薬の光毒性がニュートラルレッド取込みアッセイにより評価された。紫外線 A 波の照射及び非照射の条件下で本薬の溶解可能な最大濃度（151 µg/mL）まで評価され、光毒性は認められなかった。

5.6.2 不純物に関する試験 (CTD 4.2.3.7.6.1)

不純物 (*不純物A ¹²⁾ 0.72%、 *不純物B ¹³⁾ 0.72%、 *不純物C ¹⁴⁾ 0.63%、 *不純物D ¹⁵⁾ 0.29%、 *不純物E ¹⁶⁾ 0.39%、 *不純物F ¹⁷⁾ 0.43%、 *不純物G ¹⁸⁾ 0.18%、 *不純物H ¹⁹⁾ 0.09%及び *不純物I ²⁰⁾ 0.24%) を添加したリメゲパントのラットを用いた 3 カ月反復投与毒性試験が実施され、不純物の添加による毒性の増強及び新たな毒性の発現は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の提示した添付文書での対応 (5.5 項参照) はいずれも妥当であり、提出された毒性試験の結果からは、本薬の臨床使用にあたって特段の懸念は示唆されていないと判断する。

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

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。本項では、本薬の投与量はリメゲパント (遊離塩基) 量として記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (313 試験)、国内第Ⅲ相試験 (309 試験)、海外第Ⅲ相試験 (303 試験) 及び食事の影響試験 (112 試験、113 試験、120 試験) で用いられた OD 錠は、市販予定製剤と同一であった。また、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (305 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (301 試験、302 試験) では錠剤が使用された。

リメゲパントの①血漿中及び②乳汁中濃度は、LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ① 0.500 ng/mL、0.50 ng/mL 及び 10.0 ng/mL 並びに②0.50 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験 (BHV3000-112 試験、CTD 5.3.1.2.3 (参考資料)、実施期間 20■年■月～■月、BHV3000-113 試験、CTD 5.3.1.2.4、実施期間 20■年■月～■月、BHV3000-120 試験、CTD 5.3.1.1.1 (参考資料)、実施期間 20■年■月～■月)

外国人健康成人を対象に、本剤を空腹時又は食後に投与したときのリメゲパントの PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が 3 試験実施された。それぞれの試験の試験概要及び結果は表 16 のとおりである。

12)			
13)			
14)			
15)			
16)			
17)			
18)			
19)			
20)			

表 16 食事の影響試験の試験概要及び結果

試験名	試験概要 (評価例数、食事内容、 投与方法、休薬期間)	結果		
		C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
112 試験	15 例、高脂肪食、舌下投与、7 日間	0.5878 [0.5151, 0.6708]	0.6826 [0.6156, 0.7570]	0.6831 [0.6165, 0.7569]
113 試験	16 例、高脂肪食、舌上投与、7 日間	0.4657 [0.4094, 0.5297]	0.6218 [0.5548, 0.6968]	0.6229 [0.5560, 0.6977]
120 試験	23 例、低脂肪食、舌下投与、7 日間以上	0.639 [0.570, 0.718]	0.718 [0.666, 0.774]	0.718 [0.666, 0.774]

空腹時投与に対する食後投与のリメゲパントの各パラメータの幾何最小二乗平均値の比

6.1.2 BE 試験 (BHV3000-110 試験、CTD 5.3.1.2.2、実施期間 20 年 月～20 年 月、BHV3000-113 試験、CTD 5.3.1.2.4、実施期間 20 年 月～ 月)

外国人健康成人を対象に、本剤又は本薬の 75 mg 錠を単回経口投与する 2 群 4 期 (2 投与順序、2 群 2 期の繰返し) クロスオーバー試験が 2 試験実施された。それぞれの試験の試験概要及び結果は表 17 のとおりである。

表 17 BE 試験の試験概要及び結果

試験名	試験概要 (評価例数、投与方法、休薬期間)	結果		
		C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}
110 試験	34 例、本剤：水なしで舌下投与、本薬の錠剤：水と共に投与、5 日間以上	1.05 [0.97, 1.13]	0.97 [0.93, 1.01]	0.97 [0.93, 1.01]
113 試験	36 例、本剤：水なしで舌上投与、本薬の錠剤：水と共に投与、7 日間	1.0282 [0.9438, 1.1201]	0.9845 [0.9368, 1.0347]	0.9845 [0.9369, 1.0346]

本薬の 75 mg 錠投与時に対する本剤投与時のリメゲパントの各パラメータの幾何最小二乗平均値の比

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.2.3)

ヒトの血漿にリメゲパント 10 μmol/L を添加したとき、血漿タンパク結合率は 91.0%であった。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.1)

ヒトの血液にリメゲパント 5 μmol/L を添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.87 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.2.1)

ヒトの肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム、肝 S9 及び肝細胞にリメゲパント 10 μmol/L を添加し、37℃で各時間インキュベーションしたとき (肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム：45 分間、肝 S9：1 時間、肝細胞：2 時間)、15 種類の代謝物が検出された。

6.2.1.3.2 本薬の代謝に関与する酵素の同定 (CTD 4.2.2.2.1)

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 (*1、*2²¹⁾、*3²¹⁾)、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) 発現ヒト肝ミクロソームにリメゲパント 0.5 μmol/L を添加し、37℃で

²¹⁾ CYP2C9 の変異型

2 時間インキュベーションしたとき、主に CYP3A4 及び CYP2C9*1 発現系で代謝物の生成が認められ、リメゲパントの CYP による代謝全体に占める CYP3A4 及び CYP2C9*1 の割合はそれぞれ 46.9%及び 23.6%であった。

ヒト肝ミクロソームにリメゲパント 0.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、各ヒト CYP 分子種の阻害剤存在下 37°C で 30 分間インキュベーションし、リメゲパントの代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。リメゲパントの代謝は、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$)、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$) 及びスルファフェナゾールとケトコナゾールの存在下で、それぞれ 74%、43%及び 99% 阻害された。

6.2.1.4 酵素阻害

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.2.3)

ヒトの各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) 発現ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の基質²²⁾を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するリメゲパント 0.002~40 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。リメゲパントは、CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 4.50 $\mu\text{mol/L}$ 、30.9 $\mu\text{mol/L}$ 、21.9 $\mu\text{mol/L}$ 及び 19.6 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP3A4 に対しては時間依存的阻害作用を示した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2D6 に対する IC_{50} は、いずれも検討した最高濃度を上回った (40 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の基質²³⁾を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するリメゲパント 0.002~40 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。リメゲパントは CYP3A4 及び CYP2C8 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 33 $\mu\text{mol/L}$ 及び 32 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP3A4 に対しては時間依存的阻害作用を示した。CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する IC_{50} は、いずれも検討した最高濃度を上回った (40 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.4.3)

ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 の基質である β -エストラジオール 20 $\mu\text{mol/L}$ を用いて、 β -エストラジオールのグルクロン酸抱合に対するリメゲパント 0.022~50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は検討した最高濃度を上回った (50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

²²⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : 3-cyano-7-ethoxycoumarin (5 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6 : 7-ethoxy-4-trifluoromethylcoumarin (1.0 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8 : Dibenzylfluorescein (0.5 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9 : 7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin (25 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19 : 3-cyano-7-ethoxycoumarin (15 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6 : 3-[2-N, N-diethyl-N-methylamino]ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin (1.5 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 : 7-benzylloxy-4-trifluoromethylcoumarin (20 $\mu\text{mol/L}$)

²³⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2 : タクリン (3 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2B6 : プロピオン (100 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C8 : アモジアキン (2 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C9 : ジクロフェナク (5 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2C19 : S-メフェニトイン (50 $\mu\text{mol/L}$)、CYP2D6 : デキストロメトルファン (10 $\mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 : ミダゾラム (5 $\mu\text{mol/L}$)

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.4.2)

ヒト初代培養肝細胞 (1 例) にリメゲパント 0.4~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。CYP3A4 の mRNA 発現量は、溶媒対照と比較して最大で 2.1 倍増加し、増加の程度は陽性対照 (リファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加した場合の 7% であった。

PXR を発現した HepG2 細胞株にリメゲパント 0.0025~50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの PXR に依存した CYP3A4 に対する誘導作用を検討した。PXR の活性化の程度は、最大で陽性対照 (リファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$) を添加した場合の 13% であった。

ヒト凍結肝細胞 (3 例) にリメゲパント 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの CYP1A2 及び CYP2B6 に対する誘導作用を検討した。CYP1A2 及び CYP2B6 の mRNA 発現量は、溶媒対照と比較してそれぞれ最大で 2.36 倍及び 3.23 倍増加し、増加の程度は陽性対照 (CYP1A2 : オメプラゾール 50 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2B6 : フェノバルビタール 750 $\mu\text{mol/L}$) を添加した場合のそれぞれ 1.30% 及び 23.6% であった。

6.2.1.6 トランスポーターに関する検討

6.2.1.6.1 トランスポーターによる本薬の輸送 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.6.1)

Caco-2 細胞株にリメゲパント 1.9~67.9 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比 ($P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$) はいずれも 5.40 以上であった。また、P-gp 阻害剤 (ケトコナゾール 20 $\mu\text{mol/L}$ 又はシクロスポリン 20 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、リメゲパント 3 $\mu\text{mol/L}$ の排出比はそれぞれ 1.70 及び 1.10 であった。

BCRP を発現させた MDCK-II 細胞株にリメゲパント 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときのリメゲパントの排出比は、1.33~3.56 であった。また、BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$ 又はロピナビール 30 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では、リメゲパント (1 $\mu\text{mol/L}$) の排出比はそれぞれ 1.23 及び 1.36 であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞株にリメゲパント 0.05~50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、コントロール細胞株に対する OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞株のリメゲパントの取込み比はそれぞれ最大 1.55 及び 1.22 であった。また、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤 (リファンピシン 10 $\mu\text{mol/L}$ 又はシクロスポリン 1 $\mu\text{mol/L}$) の存在下では、リメゲパント (0.5 $\mu\text{mol/L}$) の OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞の取込み比は最大 1.42 及び 1.39 であった。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.6.1、4.2.2.6.2)

Caco-2 細胞株を用いて、P-gp の基質 (ジゴキシン 5 $\mu\text{mol/L}$) に対するリメゲパント 1~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した結果、リメゲパントは P-gp を介したジゴキシンの輸送を阻害しなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 超²⁴⁾)。

BCRP を発現させた MDCK-II 細胞株又は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、MATE1、MATE2-K 若しくは OCT2 を発現させた HEK293 細胞株、及び各トランスポーターの基質²⁵⁾ を用いて、各トランスポーターに対するリメゲパントの阻害作用を検討した。OAT1 及び MATE2-K に対しては、検討した最高濃度においても阻害作用が認められなかった (IC_{50} : 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。BCRP、OATP1B1、OAT3、OATP1B3、

²⁴⁾ リメゲパント 100 $\mu\text{mol/L}$ では沈殿が生じたため、 IC_{50} の算出に際して除外した。

²⁵⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。BCRP : プラザシン (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1、OATP1B3 : エストラジオール-17 β -D-グルクロン酸抱合体の ³H-標識体 (50 nmol/L)、OAT1 : p-アミノ馬尿酸の ³H-標識体 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 : エストロン 3-硫酸の ³H-標識体 (50 nmol/L)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミンの ¹⁴C-標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$)

MATE1 及び OCT2 に対しては阻害作用が認められた (IC₅₀ はそれぞれ 10 µmol/L 超²⁶⁾、5 µmol/L 超、5 µmol/L 超、6.04 µmol/L、1.18 µmol/L 及び 1.08 µmol/L)。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 外国人健康成人における単回及び反復投与試験 (CN170001 試験、CTD 5.3.3.1.1 (参考資料)、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人健康成人 42 例 (各用量 6 例) に、本薬 25、75、150、300、600、900 若しくは 1500 mg を単回経口投与、本薬 75、150、300、450 若しくは 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与²⁷⁾ したときのリメゲパントの PK パラメータは、それぞれ表 18 及び 19 のとおりであった。

表 18 本薬を単回経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)
25	6	311.1 (44.13)	1.000	1685.7 (68.69)	8.420 (32.22)	247.2 (65.89)
75	6	862.9 (42.97)	1.000	3668.5 (34.57)	9.896 (20.64)	340.7 (28.94)
150	6	990.7 (84.75)	2.500	6850.2 (74.70)	12.04 (28.88)	365.0 (77.24)
300	6	3724.8 (49.20)	1.000	25585.9 (54.43)	10.08 (29.97)	195.4 (71.95)
600	6	12221.8 (22.62)	3.500	113461 (32.30)	10.60 (46.90)	88.14 (32.32)
900	6	19350.7 (26.70)	2.500	189263 (47.17)	9.427 (21.34)	79.25 (27.12)
1500	6	8029.2 (65.82)	3.000	85064.3 (79.31)	9.926 (26.24)	293.9 (91.72)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値

表 19 本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min)
75	6	1	503.5 (40.31)	1.750	2514.3 (40.30)	—	—
	6	14	784.1 (59.82)	1.500	3729.2 (39.12)	18.23 (37.64)	297.1 (48.93)
150	6	1	2115.0 (52.05)	1.250	9727.1 (47.22)	—	—
	6	14	2671.6 (53.46)	1.750	13236.8 (53.23)	13.78 (44.74)	176.1 (115.6)
300	6	1	6471.1 (57.10)	2.000	37393.7 (42.06)	—	—
	6	14	7805.8 (36.52)	1.750	52778.0 (40.76)	11.15 (34.09)	83.71 (35.91)
450	6	1	10759.5 (51.08)	3.000	71609.5 (47.82)	—	—
	6	14	13104.9 (46.19)	2.000	124982.4 (52.83)	12.28 (53.61)	47.00 (57.04)
600	6	1	10225.9 (30.83)	2.000	84318.4 (51.13)	—	—
	5	14	20499.5 (57.88)	3.000	198750 (81.10)	10.96 (21.51)	36.98 (71.80)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値、— : 算出せず

6.2.2.2 外国人健康成人における単回投与試験 (BHV3000-117 試験、CTD 5.3.1.1.2 (参考資料)、実施期

²⁶⁾ リメゲパントの検討濃度について、BCRP では 10 及び 100 µmol/L、OATP1B1・OAT3 では 5 及び 50 µmol/L であった。

²⁷⁾ 本薬 300 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与時の PK も検討されたが、申請用法と異なるため結果は記載していない。

間 20 年 月 月)

外国人健康成人 42 例を対象に、本薬 10、25 又は 75 mg (OD 錠) を空腹時に単回舌上経口投与したときのリメゲパントの PK を検討する目的で、3 群 3 期 (6 投与順序) クロスオーバー試験が実施され (休薬期間 : 7 日間以上)、リメゲパントの PK パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬を空腹時に単回経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
10	41	82.58 (40.24)	441.20 (35.97)	457.45 (35.36)	1.500	5.45 (26.5)
25	42	247.10 (41.22)	1256.55 (34.74)	1273.86 (34.37)	1.509	6.36 (24.44) ^b
75	41	841.63 (46.92)	4791.39 (45.62)	4811.34 (45.53)	2.994	8.36 (22.66)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値、b : 41 例

6.2.2.3 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験 (BHV3000-111 試験、CTD 5.3.3.3.4、実施期間 20 年 月 月)

日本人及び外国人健康成人 38 例に、本薬 25、75 又は 150 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬を反復経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータ

投与量 (mg)	対象	例数	測定 時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
25	日本人	6	1	198.7 (33.0)	1.75	953.3 (19.5)	980.3 (19.2)	4.633 (13.7)	25.50 (19.2)	170.5 (22.8)
		6	14	174.8 (40.4)	1.52	1022 (26.4)	1035 (28.7)	7.526 (68.2)	25.66 (29.0)	278.6 (85.9)
	外国人	6	1	175.8 (20.7)	1.75	775.0 (22.2)	794.3 (23.0)	4.817 (15.1)	31.47 (23.0)	218.7 (13.3)
		5	14	139.5 (12.2)	2.50	757.4 (15.9)	770.3 (15.2)	8.850 (42.2)	35.46 (13.7)	452.7 (41.6)
75	日本人	6	1	1269 (49.3)	1.75	6140 (32.8)	6297 (32.3)	4.693 (10.2)	11.91 (32.3)	80.64 (36.6)
		6	14	953.8 (45.1)	2.00	5784 (45.8)	5807 (45.8)	9.655 (31.8)	13.81 (46.4)	198.7 (33.0)
	外国人	6	1	819.3 (27.6)	1.50	4151 (28.6)	4337 (31.1)	4.748 (10.1)	17.29 (31.1)	118.4 (39.2)
		5	14	982.7 (39.9)	1.00	5222 (39.7)	5545 (43.3)	8.288 (18.2)	14.35 (43.2)	171.6 (37.6)
150	日本人	6	1	1998 (45.6)	2.75	11090 (38.2)	11340 (37.8)	4.408 (5.3)	13.22 (37.8)	84.09 (37.2)
		6	14	3000 (40.7)	1.76	18080 (35.3)	18110 (35.2)	8.999 (11.5)	8.828 (35.0)	114.6 (44.5)
	外国人	8	1	1452 (35.2)	2.25	9055 (24.2)	9420 (23.6)	4.678 (27.7)	15.92 (23.6)	107.5 (37.9)
		6	14	2312 (35.6)	2.50	14950 (33.8)	14940 (38.0)	9.190 (23.7)	10.84 (36.6)	143.7 (62.0)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

a : 中央値

6.2.2.4 マスバランス試験 (CN170006 試験、CTD 5.3.3.1.2 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 8 例に、リメゲパントの ¹⁴C-標識体 300 mg を単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) はそれぞれ 23.65% 及び 77.78% であった。尿中には主にリメゲパントの未変化体 (11.7%) が排泄された。糞中には主にリメゲパントの未変化体 (31.7%)、M25 と M27 の混合物 (12%)、M16 と M18 の混合物 (11.8%)、M23 (4.6%) が排泄された。

6.2.2.5 乳汁移行性試験 (BHV3000-115 試験、CTD 5.3.3.3.6 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

授乳中の外国人健康成人女性 12 例を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与したときの乳汁中及び血漿

中のリメゲパントの PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を単回経口投与したときの乳汁中及び血漿中のリメゲパントの PK パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)
乳汁中	12	169.623 (23.2203)	798.033 (21.9649)	816.083 (22.3121)	2.00
血漿中	12	759.19 (22.978)	3811.86 (17.206)	4039.85 (17.440)	1.40

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 海外第 I 相試験（CN170004 試験、CTD 5.3.3.2.1（参考資料）、実施期間 2011 年 11 月～2012 年 9 月）

片頭痛患者 48 例（本薬 300 mg：23 例、本薬 600 mg：25 例）に、本薬 300 又は 600 mg を単回経口投与したときの片頭痛発作時及び非発作時²⁸⁾ のリメゲパントの PK パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 本薬を単回経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータ

	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	CL/F (mL/min)
片頭痛発作時	300	23	5099.232 (54.456)	27354.876 (45.769)	2.0000	182.78277 (119.444)
片頭痛非発作時	300	23	2938.890 (58.581)	18189.408 (55.936)	3.0000	274.28645 (116.359)
片頭痛発作時	600	25	8696.720 (53.974)	65263.771 (39.602)	2.0000	153.22437 (214.929)
片頭痛非発作時	600	19	7540.260 (44.024)	55608.668 (42.627)	2.0000	179.82808 (74.365)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 PK に対する年齢の影響（BHV3000-108 試験、CTD 5.3.3.3.3（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人 28 例（非高齢者（18～45 歳）14 例、高齢者（65 歳以上）14 例）に、本薬 75 mg を空腹時に単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者のリメゲパントの C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.9655 [0.7071, 1.3183] 及び 1.0462 [0.8159, 1.3415] であった。

6.2.4.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（BHV3000-106 試験、CTD 5.3.3.3.1（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人の軽度（eGFR: 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満）、中等度（eGFR: 30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満）及び重度（eGFR: 30 mL/min/1.73 m² 未満）の腎機能障害被験者各 6 例、並

²⁸⁾ 非発作時の PK は健康成人に本薬を投与した際の PK と同等と見なせる、と申請者は説明している。

びに腎機能障害被験者と性別、年齢及び BMI を一致させた腎機能正常被験者 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) 18 例に本薬 75 mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のリメゲパントのタンパク非結合形及び総薬物の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は表 24 のとおりであった。

表 24 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のリメゲパントの
タンパク非結合形及び総薬物の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比

投与対象	タンパク非結合形		総薬物	
	C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度腎機能障害被験者	1.2683 [0.7909, 2.0339]	1.2176 [0.8153, 1.8184]	1.2022 [0.7544, 1.9156]	1.0648 [0.7476, 1.5167]
中等度腎機能障害被験者	1.1233 [0.7177, 1.7581]	1.8441 [1.3012, 2.6135]	0.7635 [0.4248, 1.3725]	1.4004 [0.9695, 2.0229]
重度腎機能障害被験者	2.1431 [1.3455, 3.4135]	2.5729 [1.8574, 3.5639]	0.8966 [0.4968, 1.6183]	1.0442 [0.6951, 1.5688]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.4.3 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (BHV3000-107 試験、CTD 5.3.3.3.2 (参考資料)、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人の軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 及び重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害被験者各 6 例、並びに肝機能障害被験者と性別、年齢及び BMI を一致させた肝機能正常被験者 18 例に本薬 75 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者に対する各肝機能障害被験者のリメゲパントのタンパク非結合形及び総薬物の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比は表 25 のとおりであった。

表 25 肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者のリメゲパントの
タンパク非結合形及び総薬物の PK パラメータの幾何最小二乗平均値の比

投与対象	タンパク非結合形		総薬物	
	C _{max}	AUC _{0-∞}	C _{max}	AUC _{0-∞}
軽度肝機能障害被験者	1.1945 [0.7662, 1.8621]	1.0817 [0.7358, 1.5902]	0.9228 [0.6415, 1.3274]	0.8357 [0.5825, 1.1990]
中等度肝機能障害被験者	1.3261 [0.7070, 2.4871]	1.6475 [1.0434, 2.6014]	0.8621 [0.4529, 1.6412]	1.0711 [0.6931, 1.6550]
重度肝機能障害被験者	3.6355 [2.0036, 6.5964]	3.8867 [2.2485, 6.7184]	1.8914 [1.3211, 2.7080]	2.0221 [1.5420, 2.6517]

幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CN170007 試験、CTD 5.3.3.4.3 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)

外国人健康成人 14 例を対象に、1 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与、3 日目にミダゾラム 2 mg と本薬 300 mg を単回経口投与、4～7 日目に本薬 150 mg を 1 日 1 回反復経口投与、8 日目にミダゾラム 2 mg と本薬 150 mg を単回経口投与、11 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口投与した。本薬 300 mg の単回投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響について、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時の①ミダゾラム及び②1'-ヒドロキシミダゾラム (ミダゾラムの主要代謝物) の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.38 [1.13, 1.67] 及び 1.86 [1.58, 2.19]、並びに②1.47 [1.20,

1.81] 及び 1.38 [1.27, 1.50] であった。また、本薬 150 mg の反復投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響について、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時の③ミダゾラム及び④1'-ヒドロキシミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ③1.53 [1.32, 1.78] 及び 1.91 [1.63, 2.25]、並びに④1.20 [1.03, 1.40] 及び 1.18 [1.08, 1.29] であった。

6.2.5.2 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験 (BHV3000-103 試験、CTD 5.3.3.4.4 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 24 例を対象に、1 及び 8 日目に本薬 75 mg を単回経口投与、5～11 日目にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のリメゲパントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.4195 [1.2488, 1.6135] 及び 4.1448 [3.8727, 4.4360] であった。

6.2.5.3 フルコナゾールとの薬物相互作用試験 (BHV3000-105 試験、CTD 5.3.3.4.6 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 24 例を対象に、1 及び 9 日目に本薬 75 mg を単回経口投与、5～12 日目にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時のリメゲパントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、1.0381 [0.9352, 1.1524] 及び 1.8007 [1.6786, 1.9316] であった。

6.2.5.4 シクロスポリン又はキニジンとの薬物相互作用試験 (BHV3000-122 試験、CTD 5.3.3.4.9 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

パート 1 において、外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与、又は本薬 75 mg 及びシクロスポリン 200 mg を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は少なくとも 14 日以上)。本薬単独投与時に対するシクロスポリン併用投与時のリメゲパントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.4103 [1.2698, 1.5664] 及び 1.6011 [1.4904, 1.7200] であった。

パート 2 において、外国人健康成人 16 例を対象に、本薬 75 mg を単回経口投与、又は本薬 75 mg 及びキニジン 600 mg を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は少なくとも 7 日以上)。本薬単独投与時に対するキニジン併用投与時のリメゲパントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.6685 [1.4582, 1.9092] 及び 1.5484 [1.3942, 1.7196] であった。

6.2.5.5 リファンピシンの薬物相互作用試験 (BHV3000-104 試験、CTD 5.3.3.4.5 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 24 例を対象に、1 及び 12 日目に本薬 75 mg を単回経口投与、5～15 日目にリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のリメゲパントの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、0.3595 [0.3122, 0.4140] 及び 0.1866 [0.1627, 0.2140] であった。

6.2.5.6 経口避妊薬との薬物相互作用試験（CN170002 試験、CTD 5.3.3.4.1（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月、BHV3000-101 試験、CTD 5.3.3.4.2（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人女性を対象に、本薬が経口避妊薬の PK に及ぼす影響について 2 試験で検討され、それぞれの試験の概要及び結果は表 26 及び 27 のとおりである。

表 26 経口避妊薬との薬物相互作用試験の概要

試験名	評価例数	投与方法
002 試験	18 例	第 1 期：経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 ng＋ノルゲスチメート 250 ng）を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与 第 2 期：1～13 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与、14 日目に経口避妊薬及び本薬 600 mg を単回経口投与、15～21 日目に経口避妊薬及び本薬 450 mg を 1 日 1 回反復経口投与 休薬期間：7 日間
101 試験	20 例	第 1 期：経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 ng＋ノルゲスチメート 250 ng）を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与 第 2 期：1～11 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与、12～19 日目に経口避妊薬及び本薬 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与、20～28 日目に経口避妊薬を 1 日 1 回反復経口投与 休薬期間：7 日間

表 27 本薬併用時の各経口避妊薬の PK

	エチニルエストラジオール		ノルゲストレル		ノルゲストロミン	
	C _{max,ss}	AUC _{0-t,ss}	C _{max,ss}	AUC _{0-t,ss}	C _{max,ss}	AUC _{0-t,ss}
002 試験	1.697 [1.407, 2.046]	1.778 [1.563, 2.021]	2.906 [2.150, 3.929]	3.474 [2.631, 4.586]	1.871 [1.576, 2.222]	2.329 [2.042, 2.657]
101 試験	1.3370 [1.2270, 1.4569]	1.2013 [1.1562, 1.2481]	—	—	1.4011 [1.3007, 1.5093]	1.4573 [1.3937, 1.5238]

経口避妊薬単独投与時に対する本薬反復併用投与時の経口避妊薬に係るパラメータの幾何最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.5.7 スマトリプタンとの薬物相互作用試験（BHV3000-114 試験、CTD 5.3.3.4.7（参考資料）、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人健康成人 42 例を対象に、1 及び 5 日目にスマトリプタン 12 mg を単回皮下投与、2～5 日目に本薬 75 mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与した。本薬単独投与時に対するスマトリプタン併用投与時のリメゲパントの C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.2160 [1.1064, 1.3366] 及び 1.2585 [1.1980, 1.3220] であった。また、スマトリプタン単独投与時に対する本薬併用投与時のスマトリプタン（遊離塩基）の C_{max} 及び AUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0860 [1.0100, 1.1678] 及び 1.0496 [1.0272, 1.0726] であった。スマトリプタン単独投与時に対する本薬併用投与時の平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧の幾何最小二乗平均値の差 [90%CI] は、それぞれ -0.21 [-1.61, 1.19] mmHg、-0.80 [-3.07, 1.48] mmHg、-0.06 [-0.93, 0.82] mmHg であった。

6.2.5.8 メトホルミンとの薬物相互作用試験（BHV3000-119 試験、CTD 5.3.3.4.8（参考資料）、実施期間 20 年 月～ 月）

外国人健康成人 28 例を対象に、メトホルミンは 1～4 日目及び 7～10 日目に 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与並びに 5 及び 11 日目に 500 mg を単回経口投与、本薬は 9～12 日目に 75 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時のメトホルミンの C_{max,ss} 及び AUC_{tau,ss} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.0399 [0.9697, 1.1152] 及び 1.1672 [1.1051, 1.2328]

であった。メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時のグルコースの $C_{\max}$ 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.9654 [0.9347, 0.9961] 及び 0.9955 [0.9608, 1.0316] であった。

6.2.6 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1、5.3.3.5.2)

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (102 試験、103 試験、105 試験、106 試験、107 試験、108 試験、110 試験及び 112 試験) における被験者 257 例から得られた 7497 点の血漿中リメゲパント濃度データを用いて、PPK 解析を実施した (NONMEM Version 7.2 以上)。本薬の PK は、トランジットコンパートメントを伴う吸収過程及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

解析対象被験者の主な背景因子は、体重は 76.6 [54.4, 134] kg (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、BMI は 26.4 [19.4, 38.7] kg/m²、年齢は 46.0 [19, 77] 歳、eGFR は 95.3 [9.0, 198.5] mL/min/1.73 m²、アルブミン値は 44.0 [25, 53] g/dL、AST 値は 20.0 [10, 294] U/L、ALT 値は 19.0 [4, 310] U/L であった。性別は男性 204 例、女性 53 例、人種はコーカシアン 228 例、アフリカ系アメリカ人等 27 例、その他 2 例、腎機能の分類は正常 (情報無しを含む) 239 例、軽度 6 例、中等度 6 例、重度 6 例、肝機能の分類は正常 (情報無しを含む) 239 例、軽度 6 例、中等度 6 例、重度 6 例、イトラコナゾールの併用は併用なし 257 例、併用あり 22 例、フルコナゾールの併用は併用なし 257 例、併用あり 23 例、投与タイミングは空腹時 257 例、食後 31 例、剤形は錠剤 217 例、カプセル剤 17 例、OD 錠 76 例であった。

PK パラメータ (CL、Q、V_c、V_p、k_{tr}、BA) に対する共変量として、体重、年齢、性別、人種、腎機能の分類、肝機能の分類、食事の有無、併用薬の有無、本薬の剤形が検討された。その結果、CL に対して体重、併用薬の有無、肝機能の分類、Q に対して体重、V_c に対して体重、V_p に対して体重、k_{tr} に対して食事の有無、併用薬の有無、本薬の剤形、BA に対して食事の影響が共変量として追加された。当該モデルにおける各モデルパラメータの母集団平均の推定値 (相対標準誤差) は、CL が 17.2 L/h (2.0%)、V_c が 85.9 L (2.7%)、ka が 9.6 h⁻¹ (37.6%)、Q が 2.5 L/h (5.1%)、V_p が 32.6 L (3.1%)、k_{tr} が 7.2 h⁻¹ (7.6%) であった。

その後、111 試験、117 試験及び 118 試験から得られた PK データによってモデルが更新され、最終モデルとされた。最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて推定した本剤を 1 日 1 回又は 2 日に 1 回反復経口投与したときのリメゲパントの PK パラメータは、表 28 のとおりであった。

表 28 PPK 解析を用いたシミュレーションの結果

投与方法	C _{min,ss} (ng/mL)	C _{max,ss} (ng/mL)	AUC _{tau,ss} (ng·h/mL)
本剤を 1 日 1 回反復投与	22.4 (8.40, 60.1)	698 (356, 1480)	4170 (2130, 8670)
本剤を 2 日に 1 回反復投与	3.12 (0.973, 10.1)	677 (335, 1430)	4160 (2080, 8720)

中央値 (5th, 95th Percentile)

6.2.7 QT 評価試験 (BHV3000-109 試験、CTD 5.3.4.1.1、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 38 例を対象に、本薬を単回投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 75 若しくは 300 mg、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間: 7 日間)。

本薬 75 及び 300 mg を単回経口投与したとき、リメゲパントの t_{max} (中央値) はそれぞれ 2.108 及び 2.597 時間、C_{max} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 924.05±332.76 及び 5245.17±1868.01 ng/mL であった。

本薬 75 及び 300 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ投与時との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] はそれぞれ最大で 0.45 [−1.11, 2.01] 及び 0.54 [−0.96, 2.05] msec であり、90%CI の上限値は投与 24 時間後までのいずれの評価時点においても 10 msec 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%CI] は最大で 13.77 [12.40, 15.15] msec であり、90%CI の下限値は、投与 6 時間後までの評価時点において 5 msec を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の服用方法について

申請者は、OD 錠である本剤の服用方法について、以下のように説明した。本剤を水と共に服用した臨床試験成績はないものの、110 試験、113 試験等において、本剤を水なしで服用した場合と本薬の普通錠を水と共に服用した場合でリメゲパントの PK ($C_{\max}$ 、AUC、 $T_{\max}$) に明確な差異は認められなかったことから、水での服用の有無が本薬の PK に及ぼす影響は限定的であると考え。しかしながら、本剤の有効性及び安全性が検討された主要な臨床試験ではいずれも本剤は水なしで服用されたこと、本剤を水と共に服用した場合と水なしで服用した場合のヒト BE 試験が実施されていないことから、本剤を水なしで服用することを推奨する旨を添付文書で注意喚起することとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。111 試験において、本薬の単回並びに反復連日投与時における、外国人健康成人に対する日本人健康成人の投与量で補正したリメゲパントの $C_{\max}$ 及び AUC の幾何最小二乗平均値の比[90%CI]は、単回投与時でそれぞれ 1.3316[1.0574, 1.6769] 及び 1.2695 [1.0058, 1.6024]、並びに反復投与時で 1.1361 [0.8185, 1.5770] 及び 1.1893 [0.8518, 1.6604] であった (6.2.2.3 項参照)。日本人で曝露量が若干高い傾向が認められたものの、ばらつきの範囲内であると考えことから、本薬の PK に明らかな国内外差は認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬との薬物動態学的相互作用が想定される薬剤について、以下①～④のとおり説明した。

① 強い CYP3A4 阻害剤

イトラコナゾール (強い CYP3A4 阻害剤) との併用でリメゲパントの曝露量が増加 (AUC が約 4.1 倍) したことを踏まえ、強い CYP3A4 阻害剤との併用する場合には、併用を避けることが望ましい旨を注意喚起することが適切と考えた。

② 中程度の CYP3A4 阻害剤又は P-gp 阻害剤

フルコナゾール (中程度の CYP3A4 阻害剤)、シクロスポリン又はキニジン (P-gp 阻害剤) との併用でリメゲパントの曝露量が増加したものの、増加の程度は約 1.5～1.8 倍であったこと等から、注意喚起は不要と考えた。

③ 強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤

下記の点を踏まえ、強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤を本薬と併用することは避けることが望ましい旨を注意喚起することが適切と考えた。

- リファンピシン（強い CYP3A4 誘導剤）との併用でリメゲパントの曝露量が低下（AUC が約 0.19 倍）したこと。
- 中程度の CYP3A4 誘導剤との臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、104 試験の結果から、本薬は相互作用の受けやすさが中程度の CYP3A4 の基質であると考えられ、中程度の CYP3A4 誘導剤と併用した場合に、リメゲパントの曝露量は 50%以上 80%未満に減少すると推測されること。

④ CYP3A 基質

本薬 150 mg 1 日 1 回連日投与との併用でミダゾラム及びミダゾラムの主要代謝物の AUC がそれぞれ 1.91 倍及び 1.38 倍に増加した。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬の臨床用量（75 mg） 1 日 1 回連日投与との併用時におけるミダゾラムの曝露量増加の程度は CYP3A 基質との併用に関して臨床上の問題が生じるほどではないと推定可能であるため、CYP3A 基質との併用に関して注意喚起は不要と考えた。

- ミダゾラムとの薬物相互作用試験におけるリメゲパントの曝露量（ $C_{\max}$: 1625.5 ng/mL、AUC: 11073.1 ng·h/mL）は、本薬 75 mg 1 日 1 回連日投与時のリメゲパントの曝露量（ $C_{\max}$: 698 ng/mL、AUC: 4170 ng·h/mL）の約 2.33 倍（ $C_{\max}$ ）及び約 2.66 倍（AUC）であったこと。
- 本薬 75 又は 450 mg 1 日 1 回連日投与との併用時における経口避妊薬（主に CYP3A により代謝される）の曝露量（AUC）の増加はそれぞれ 1.2～1.5 倍及び 1.8～3.5 倍であり、本薬は 75～450 mg の範囲では用量依存的に CYP3A 基質を阻害すると推定されること。
- 静的薬物速度論モデルを用いた、ミダゾラム単独投与時に対する本薬 75 mg 1 日 1 回連日投与とミダゾラムとの併用投与時のミダゾラムの推定 AUC 比は、約 1.6 倍であったこと。
- 薬物相互作用試験で認められたミダゾラムの曝露量（AUC）の増加は、約 1.9 倍程度であったこと。

機構は、臨床用量（75 mg）の 8 倍までの本薬の安全性が確認されていること（7.2.1 項参照）等を踏まえると、①～④の薬剤との併用を禁忌とする必要はないと考える。各薬剤との併用時の曝露量増加の程度を考慮し、①～④の薬剤との併用に関する注意喚起についてそれぞれ以下のように考える。

① 強い CYP3A4 阻害剤

併用時に本薬の曝露量増加に伴う安全性上のリスクが高まる可能性も考慮し、併用を避けることが望ましい旨を注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

② 中程度の CYP3A4 阻害剤又は P-gp 阻害剤

各阻害剤との併用時に本薬の AUC が約 2 倍程度まで増加する可能性があることを踏まえ、本薬の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある旨を注意喚起することが妥当と判断する。

③ 強い又は中程度の CYP3A4 誘導剤

併用時に本薬の有効性が得られない可能性も考慮し、併用を避けることが望ましい旨を注意喚起すると申請者の対応は妥当と判断する。

④ CYP3A 基質

ミダゾラムを含む CYP3A 基質に対し、本薬の臨床最大用量（75 mg 1 日 1 回連日投与）を投与した場合でも臨床上問題となる相互作用が生じる可能性は低いと想定されることから、CYP3A 基質との併用投与に関して注意喚起を不要とする申請者の対応は妥当と判断する。

6.R.4 腎機能障害患者に対する投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本薬投与時の注意喚起の要否について以下のように説明した。中等度及び重度の腎機能障害患者でリメゲパントのタンパク非結合形の曝露量が増加（それぞれ AUC が腎機能正常被験者の約 1.8 倍及び 2.6 倍）したことを踏まえ、増加の程度が大きかった重度の腎機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与する旨を注意喚起する。末期腎不全患者については臨床試験成績が得られていないこと、末期腎不全患者では重度の腎機能障害患者よりもさらに曝露量が増加するおそれがあることから、投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。臨床用量（75 mg）の 8 倍までの本薬の安全性が確認されていること（7.2.1 項参照）等を踏まえると、腎機能障害の程度によらず腎機能障害患者を本薬の投与対象とすることは許容可能と判断する。ただし、中等度及び重度の腎機能障害患者への投与については、本薬の AUC が約 2 倍程度まで増加する可能性があることを踏まえ、本薬の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある旨を注意喚起することが妥当と判断する。末期腎不全患者への投与については、申請者の説明を了承した。

6.R.5 肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬投与時の注意喚起の要否について以下のように説明した。中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者ではリメゲパントのタンパク非結合形の曝露量が増加（それぞれ AUC が肝機能正常被験者の約 1.6 倍及び 3.9 倍）したことを踏まえ、増加の程度が大きかった重度の肝機能障害患者に対しては投与を避けることが望ましい旨を注意喚起することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。臨床用量（75 mg）の 8 倍までの本薬の安全性が確認されていること（7.2.1 項参照）等を踏まえると、肝機能障害の程度によらず肝機能障害患者を本薬の投与対象とすることは許容可能と判断する。ただし、中等度の肝機能障害患者への投与については、本薬の AUC が約 2 倍程度まで増加する可能性があることを踏まえ、本薬の血中濃度が上昇し、副作用が増強するおそれがある旨を注意喚起することが妥当と判断する。重度の肝機能障害患者への投与について、申請者の説明を了承した。

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 29 に示す 8 試験が提出された。また、いずれの試験においても投与量はリメゲパント（遊離塩基）量として記載する。

表 29 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	BHV3000-111	I	健康被験者	50 例	プラセボ、本薬 25、75 又は 150 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与	PK 安全性
	海外	CN170003 ^a	II	片頭痛患者	885 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ、スマトリブタン 100 mg、本薬 10、25、75、150、300 又は 600 mg を単回経口投与	有効性 安全性
	国内	C4951022/BHV3000-313 ^b	II / III	片頭痛患者	803 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ、本薬 25 又は 75 mg を単回経口投与	有効性 安全性
	海外	BHV3000-301	III	片頭痛患者	1162 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ又は本薬 75 mg を単回経口投与	有効性 安全性
	海外	BHV3000-302	III	片頭痛患者	1186 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ又は本薬 75 mg を単回経口投与	有効性 安全性
	海外	BHV3000-303	III	片頭痛患者	1466 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ又は本薬 75 mg を単回経口投与	有効性 安全性
	国内	C4951021/BHV3000-309	III	EM 患者及び CM 患者	二重盲検投与期：496 例 非盲検投与期：465 例	二重盲検投与期： プラセボ又は本薬 75 mg を 1 日 1 回隔日経口投与 非盲検投与期： 本薬 75 mg を 1 日 1 回隔日経口投与	有効性 安全性
	海外	BHV3000-305	II / III	EM 患者及び CM 患者	二重盲検投与期：747 例 非盲検投与期：603 例	二重盲検投与期： プラセボ又は本薬 75 mg を 1 日 1 回隔日経口投与 非盲検投与期： 本薬 75 mg を 1 日 1 回隔日経口投与	有効性 安全性

a：ブリッジング対象試験

b：ブリッジング試験

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（BHV3000-111 試験、CTD 5.3.3.3.4、実施期間 20 年 月～ 月）

日本人及び外国人健康被験者を対象に、本薬の安全性及び PK を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された〔目標症例数 48 例（日本人 24 例、外国人 24 例）〕。

治験薬は、プラセボ、本薬 25、75 又は 150 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与することとされた。

治験薬が投与された 50 例（日本人 24 例、外国人 26 例）全例が安全性解析対象集団とされた。有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	外国人				日本人			
	プラセボ群 (6 例)	本薬			プラセボ群 (6 例)	本薬		
		25 mg 群 (6 例)	75 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (8 例) ^a		25 mg 群 (6 例)	75 mg 群 (6 例)	150 mg 群 (6 例)
すべての有害事象	16.7 (1)	33.3 (2)	16.7 (1)	12.5 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)	0 (0)	33.3 (2)
便秘	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不眠	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器症状	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)
接触性皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
異常な夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)
悪夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)

発現割合%（発現例数）

a：治験薬投与 10 日後の治験薬投与後に、社内手順からの逸脱により 2 例が治験中止となったため、2 例の被験者が追加で割り付けられた。

死亡及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は外国人の本薬 75 mg 群 1 例（蕁麻疹）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.2 急性期治療に係る第Ⅱ相、第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（CN170003 試験、ブリッジング対象試験、CTD 5.3.5.1.4 AT、実施期間 2011 年 10 月～2012 年 5 月）

18 歳以上 65 歳以下の外国人片頭痛患者（表 31）を対象に、本薬の急性期治療における有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 41 施設で実施された〔目標症例数：最大 1100 例²⁹⁾〕。

表 31 主な選択基準

・ 前兆のある又は前兆のない片頭痛の 1 年以上の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳未満 ・ 過去 3 カ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が 8 回/月以下 ・ スクリーニング前の 3 カ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が 2 回/月以上であり、頭痛日数が 15 日/月未満
--

治験薬は、プラセボ、スマトリプタン 100 mg 又は本薬（10、25、75、150、300 又は 600 mg）を中等度又は重度の片頭痛が認められた場合に単回経口投与することとされた。また、片頭痛予防薬の開始及び変更は試験期間中禁止され、治験薬投与 2 時間後に片頭痛の改善が認められない場合、レスキュー薬³⁰⁾として一部の使用が許可された。

²⁹⁾ 無作為化症例として最大約 1100 例（プラセボ群 275 例、スマトリプタン群 132 例、本薬各用量群の最小症例数は 36 例とされ、残りの 477 例は adaptive randomization により本薬のいずれかの用量に無作為化）、治験薬投与症例として最大約 825 例（無作為化症例の 75%）を確保する計画とされた。過去の知見に基づき、主要評価項目の反応割合はプラセボ群で 10%、スマトリプタン群で 30%と想定し、本薬群については反応割合 10～40%の範囲で複数の形状の用量反応関係を仮定し、シミュレーションにて adaptive randomization の動作特性を評価することにより上記の目標症例数が決定された。

³⁰⁾ 試験期間において、アスピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン、NSAIDs、制吐剤及びバクロフェンの使用は許容されたが、オピオイド、トリプタン系薬剤、エルゴタミン、ブタルビタール化合物及び筋弛緩薬の使用は禁止された。

無作為化³¹⁾された 885 例（プラセボ群 229 例、スマトリブタン群 109 例、本薬 10 mg 群 85 例、25 mg 群 68 例、75 mg 群 91 例、150 mg 群 90 例、300 mg 群 121 例、600 mg 群 92 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 811 例（219 例、100 例、72 例、62 例、86 例、86 例、112 例、84 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン時点の重症度が記録され、かつ治験薬投与後に少なくとも 1 時点の有効性評価がなされている患者 800 例（204 例、100 例、71 例、61 例、86 例、85 例、111 例、82 例）が有効性解析対象集団とされた。無作為化後の中止例は 73 例（19 例、9 例、13 例、6 例、5 例、4 例、9 例、8 例）であり、主な理由は同意撤回 14 例（5 例、2 例、3 例、0 例、1 例、0 例、2 例、1 例）、追跡不能 14 例（5 例、1 例、2 例、0 例、1 例、2 例、2 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失³²⁾ が認められた患者の割合、及び重要な副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後にすべての片頭痛症状消失³³⁾ が認められた患者の割合は表 32 のとおりであった。また、主要評価項目について、階層ベイズ法によるロジスティックモデルで本薬の ED₉₀ として推定された 150 mg 群とプラセボ群の比較がなされ、（i）150 mg 群の反応割合がプラセボ群を上回る事後確率及び（ii）150 mg 群の反応割合がプラセボ群を 15% 超上回る事後確率が評価された。その結果、（i）は 100% であり、事前に規定した判断基準（事後確率 95% 以上）を満たしたが、（ii）は 62.2% であり、事前に規定した判断基準（事後確率 90% 超）を満たさなかった。

表 32 有効性の各評価項目の結果（有効性解析対象集団、LOCF^{a)}）

	プラセボ群 (204 例)	スマトリブ タン群 (100 例)	本薬群					
			10 mg (71 例)	25 mg (61 例)	75 mg (86 例)	150 mg (85 例)	300 mg (111 例)	600 mg (82 例)
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 ^{b)}	15.3 (31/203)	35.0 (35/100)	19.7 (14/71)	19.7 (12/61)	31.4 (27/86)	32.9 (28/85)	29.7 (33/111)	24.4 (20/82)
治験薬投与 2 時間後に全ての片頭痛症状消失が認められた患者の割合 ^{b)}	11.8 (24/203)	32.0 (32/100)	18.3 (13/71)	18.0 (11/61)	27.9 (24/86)	25.9 (22/85)	23.4 (26/111)	19.5 (16/82)

a：観察時点のデータがない場合は、その前の時点のデータを用いて評価

b：%（達成例数/例数）

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2% 以上に発現した有害事象は、表 33 のとおりであった。

³¹⁾ 試験開始後、336 例（プラセボ群 84 例、各治療群 36 例、以下同順）が無作為化されるまでは各群の割付比は 7:3:3:3:3:3:3 に固定された。その後、第三者のベンダーが 1 週間に 1 回の頻度で実施する主要評価項目のベイズ解析の結果に基づき、本薬群については有効性の高い用量により多くの患者を割り当てるように各用量群への割付比を更新する adaptive randomization が実施された。なお、adaptive randomization が実施されている間のプラセボ群及びスマトリブタン群への割付割合は、それぞれ治験参加者の 1/4 及び 1/8 に固定された。

³²⁾ 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失すること

³³⁾ 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失し、かつ光過敏、音過敏並びに嘔気症状が認められないこと

表 33 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (209 例)	スマトリプ タン群 (100 例)	本薬群					
			10 mg (72 例)	25 mg (62 例)	75 mg (86 例)	150 mg (86 例)	300 mg (112 例)	600 mg (84 例)
すべての有害事象	14.4 (30)	18.0 (18)	20.8 (15)	16.1 (10)	20.9 (18)	14.0 (12)	16.1 (18)	16.7 (14)
主な有害事象 ^a								
悪心	2.4 (5)	2.0 (2)	1.4 (1)	0 (0)	3.5 (3)	3.5 (3)	4.5 (5)	8.3 (7)
浮動性めまい	1.0 (2)	1.0 (1)	2.8 (2)	1.6 (1)	1.2 (1)	2.3 (2)	0 (0)	3.6 (3)
嘔吐	2.4 (5)	1.0 (1)	0 (0)	3.2 (2)	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)
傾眠	1.0 (2)	1.0 (1)	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	1.2 (1)
頭痛	1.4 (3)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	1.2 (1)	2.3 (2)	0 (0)	1.2 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	5.6 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)
錯感覚	1.0 (2)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
味覚不全	0 (0)	0 (0)	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸部不快感	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
筋肉痛	0 (0)	0 (0)	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で2%以上に発現した有害事象

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。

7.2.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4951022/BHV3000-313 試験、ブリッジング試験、CTD 5.3.5.1.6 AT、実施期間 2022 年 8 月～2024 年 1 月）

18 歳以上の日本人片頭痛患者（主な選択基準は、片頭痛の診断が ICHD-3 に基づいて行われたことを除いて表 31 と同一）を対象に、本薬の急性期治療における有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された〔目標症例数：795 例³⁴⁾〕。

治験薬は、プラセボ又は本薬 25 若しくは 75 mg を中等度又は重度の片頭痛発作の発現時に 1 回のみ舌上又は舌下で溶解し単回経口投与することとされた。片頭痛予防薬及びレスキュー薬³⁵⁾の使用に関する規定は 003 試験（7.2.1 項）と同様とされ、治験薬投与 48 時間後から治験終了来院までに頭痛治療を要する場合には、トリプタン系薬剤を含む標準治療薬を使用可能とされた。

無作為化³⁶⁾された 803 例（プラセボ群 268 例、本薬 25 mg 群 267 例、75 mg 群 268 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 706 例（229 例、239 例、238 例）が安全性解析対象集団とされ、ベースライン後に少なくとも 1 回有効性が評価された 706 例（230 例、238 例、238 例）が有効性解析対象集団とされた³⁷⁾。無作為化後の中止例は本薬 25 mg 群 1 例で、中止理由は追跡不能であった。

³⁴⁾ 303 試験の成績に基づき、プラセボ群及び本薬 75 mg 群の主要評価項目の反応割合をそれぞれ 10.9%及び 21.2%と仮定し、試験全体の有意水準（両側）を 5%に制御するために Bonferroni 法で補正した有意水準（両側）2.5%のもと、カイ二乗検定において本薬各用量群（25 mg 及び 75 mg）のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力を約 80%確保可能な症例数である合計 750 例（各群 250 例）が有効性の評価のために必要な症例数とされた。若干名の評価対象からの除外を見込み、無作為化症例として 795 例を確保することを目指した。なお、試験開始時は主要解析において本薬 25 mg 群とプラセボ群の比較及び本薬 75 mg 群とプラセボ群の比較が計画されていたが、試験開始後に、本試験の主要解析は本薬 75 mg 群とプラセボ群の比較のみとし、本薬 25 mg 群とプラセボ群の正式な仮説検定は実施しない計画に変更された（20 年 月 日、治験実施計画書改訂第 4.0 版）。当該変更に伴う目標症例数の変更はなされなかった。

³⁵⁾ レスキュー薬として、アスピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン（2000 mg/日まで）、ナプロキセン（又はその他の非ステロイド性抗炎症薬）、制吐薬（メトクロプラミド等）又はバクロフェンが使用可能とされた。

³⁶⁾ 片頭痛予防薬の使用の有無で層別した無作為化

³⁷⁾ プラセボ群に割り付けられた患者 1 例に本薬 25 mg が投与され、当該症例は有効性の解析ではプラセボ群として集計され、安全性の解析では本薬 25mg 群として集計されたことから、安全性解析対象集団はプラセボ群 229 例、本薬 25 mg 群 239 例、75 mg 群 238 例の合計 706 例とされ、有効性解析対象集団はプラセボ群 230 例、本薬 25 mg 群 238 例、75 mg 群 238 例の合計 706 例とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合及び副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛改善³⁸⁾ が認められた患者の割合は、表 34 のとおりであった。主要評価項目に対する主要解析として、本薬 75 mg 群とプラセボ群の群間比較が実施された結果、本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 34 有効性の各評価項目の結果（有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (230 例)	本薬 25 mg 群 (238 例)	本薬 75 mg 群 (238 例)
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 ^a	13.0 (30)	21.0 (50)	32.4 (77)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	—	7.9 [1.1, 14.7]	19.4 [12.0, 26.8]
p 値 ^c	—		<0.0001
治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合 ^a	56.5 (130)	66.8 (159)	79.0 (188)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	—	10.4 [1.7, 19.2]	22.7 [14.5, 30.9]

a：%（達成例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の頭痛評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。

b：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Mantel-Haenszel 法により推定したプラセボ群との群間差（%）。

c：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Mantel-Haenszel 法によるリスク推定による本薬 75 mg 群とプラセボ群の比較結果、有意水準（両側）5%。なお、本薬 25 mg 群とプラセボ群の比較については正式な仮説検定は実施されていない。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、表 35 のとおりであった。

表 35 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (229 例)	本薬 25 mg 群 (239 例)	本薬 75 mg 群 (238 例)
すべての有害事象	6.6 (15)	7.1 (17)	9.2 (22)
主な有害事象 ^a			
上咽頭炎	0.9 (2)	1.3 (3)	1.3 (3)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (2)
尿潜血	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (2)
COVID-19	0.4 (1)	0.8 (2)	0.4 (1)
上腹部痛	0.9 (2)	0.0 (0)	0.4 (1)
発熱	0.4 (1)	0.8 (2)	0.0 (0)
浮動性めまい	0.0 (0)	0.8 (2)	0.0 (0)
尿潜血陽性	0.9 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

死亡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。重篤な有害事象として本薬 75 mg 群で自殺念慮が 1 例認められたが、治験薬とは因果関係は否定された。

7.3 急性期治療に係る第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（BH3000-301 試験、CTD 5.3.5.1.1 AT、実施期間 2017 年 7 月～2018 年 1 月）

18 歳以上の外国人片頭痛患者（主な選択基準は、片頭痛の診断が ICHD-3 に基づいて行われたことを除いて表 31 と同一）を対象に、本薬（普通錠）の急性期治療における有効性及び安全性を検討する目的

³⁸⁾ 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失又は軽度になること

で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 50 施設で実施された〔目標症例数：1200 例（各群 600 例³⁹⁾〕〕。

治験薬は、プラセボ又は本薬 75 mg を中等度又は重度の片頭痛発作の発現時に 1 回のみ水とともに単回経口投与することとされた。また、片頭痛予防薬の開始及び変更は試験期間中禁止され、治験薬投与 2 時間後に頭痛の軽減が認められなかった場合には、レスキュー薬⁴⁰⁾ が使用可能とされた。治験薬投与 48 時間後から治験終了来院までに頭痛治療を要する場合には、トリプタン系薬剤を含む標準治療薬を使用可能とされた。

無作為化³⁶⁾ された 1162 例（プラセボ群 580 例、本薬 75 mg 群 582 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1095 例（549 例、546 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン後に少なくとも 1 回は有効性が評価された 1084 例（541 例、543 例）が mITT 有効性解析集団とされた。

治験薬を投与された 1095 例の中で、14 例は急性期治療期間を完了しなかった。未完了の理由は、追跡不能 11 例（7 例、4 例）、中等度又は重度の片頭痛の発現なし（プラセボ群 1 例）及び治験参加者による治験中止（1 例、1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合及び治験薬投与 2 時間後に MBS 消失⁴¹⁾ が認められた患者の割合、並びに副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合は、表 36 のとおりであり、2 つの主要評価項目について、いずれも本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 36 有効性の各評価項目の結果（mITT 有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (541 例)	本薬 75 mg 群 (543 例)
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 ^a	14.2 (77)	19.2 (104)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	4.91 [0.5, 9.3]	
p 値 ^c	0.0298	
治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合 ^a	27.7 (150)	36.6 (199)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	8.90 [3.4, 14.4]	
p 値 ^c	0.0016	
治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合 ^a	45.7 (247)	56.0 (304)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	10.30 [4.4, 16.2]	

a：％（達成例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。

b：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法により推定した群間差（％）。

c：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による群間比較結果、有意水準（両側）5％。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に本試験の主要な目的を達成したと判断することとされた。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象は、表 37 のとおりであった。

³⁹⁾ 003 試験の成績に基づき、プラセボ群及び本薬群における、主要評価項目の頭痛消失割合を 15.2%及び 29.7%、もう一つの主要評価項目の MBS 消失割合を 19.6%及び 34.6%と仮定し、2 つの主要評価項目について、有意水準（両側）5%のもと、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すための同時検出力を 90%以上確保可能な症例数である各群 550 例が有効性の評価に必要な症例数とされた。約 10%の評価対象からの除外を見込み、無作為化症例として約 1200 例（各群 600 例）を確保することを目標とした。

⁴⁰⁾ レスキュー薬としては、アスピリン、イブプロフェン、アセトアミノフェン（1000 mg/日まで）、ナプロキセン（又はその他の NSAIDs）、制吐薬（メトクロプラミド等）又はバクロフェンが使用可能とされた。

⁴¹⁾ 光過敏、音過敏又は嘔気の中で患者が最も煩わしいと感じる症状が消失することと定義

表 37 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (549 例)	本薬 75 mg 群 (546 例)
すべての有害事象	10.7 (59)	12.6 (69)
主な有害事象 ^a		
悪心	1.1 (6)	0.9 (5)
ウイルス性上気道感染	0.7 (4)	0.2 (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.9 (5)	0.4 (2)
浮動性めまい	0.4 (2)	0.7 (4)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象

死亡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。重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例（大腸炎）、本薬群で 2 例（急性呼吸不全、肺塞栓症）が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-302 試験、CTD 5.3.5.1.2 AT、実施期間 2017 年 7 月～2018 年 1 月）

18 歳以上の外国人片頭痛患者（主な選択基準は、片頭痛の診断が ICHD-3 に基づいて行われたことを除いて表 31 と同一）を対象に、301 試験と同一の試験デザインにより実施された。無作為化³⁶⁾された 1186 例（プラセボ群 592 例、本薬 75 mg 群 594 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1086 例（543 例、543 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン後に少なくとも 1 回は有効性が評価された 1072 例（535 例、537 例）が mITT 有効性解析集団とされた。

治験薬を投与された 1086 例の中で、6 例は急性期治療期間を完了しなかった。未完了の理由は、追跡不能 3 例（1 例、2 例）、中等度又は重度の片頭痛の発現なし 1 例（本薬群）並びに技術的な問題及びその他の理由 1 例（本薬群）であった。

有効性について、主要評価項目及び副次評価項目の結果は、表 38 のとおりであり、2 つの主要評価項目について、いずれも本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 38 有効性の各評価項目の結果（mITT 有効性解析対象集団）

	プラセボ群 (535 例)	本薬 75 mg 群 (537 例)
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 ^a	12.0 (64)	19.6 (105)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	7.59 [3.3, 11.9]	
p 値 ^c	0.0006	
治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合 ^a	25.2 (135)	37.6 (202)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	12.38 [6.9, 17.9]	
p 値 ^c	< 0.0001	
治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合 ^a	42.8 (229)	58.1 (312)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	15.29 [9.4, 21.2]	

a：%（達成例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。

b：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法により推定した群間差（%）。

c：片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による群間比較結果、有意水準（両側）5%。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に本試験の主要な目的を達成したと判断することとされた。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象は、表 39 のとおりであった。

表 39 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (543 例)	本薬 75 mg 群 (543 例)
すべての有害事象	14.2 (77)	17.1 (93)
主な有害事象 ^a		
悪心	1.1 (6)	1.8 (10)
尿路感染	1.1 (6)	1.5 (8)
ウイルス性上気道感染	0.6 (3)	0.9 (5)
副鼻腔炎	0.6 (3)	0.7 (4)
傾眠	0.4 (2)	0.7 (4)
浮動性めまい	0.7 (4)	0.2 (1)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象

死亡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。重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例（胸痛、尿路感染）、本薬群で 1 例（背部痛）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験（BHVS000-303 試験、CTD 5.3.5.1.3 AT、実施期間 2018 年 2 月～10 月）

本薬 OD 錠の急性期治療における有効性及び安全性を検討する目的で、301 試験と同様の試験デザインにより実施された。なお、治験薬の投与方法は、舌上又は舌下で溶解し単回経口投与することとされ、目標症例数は 1430 例（各群 715 例⁴²⁾）とされた。

無作為化³⁶⁾された 1466 例（プラセボ群 734 例、本薬 75 mg 群 732 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1375 例（693 例、682 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン後に少なくとも 1 回は有効性が評価された 1351 例（682 例、669 例）が mITT 有効性解析集団とされた。

治験薬を投与された 1375 例の中で、7 例は急性期治療期間を完了しなかった。未完了の理由は、追跡不能 4 例（1 例、3 例）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（プラセボ群）及び治験参加者による治験中止 2 例（プラセボ群）であった。

有効性について、主要評価項目及び副次評価項目（治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合）の結果は、表 40 のとおりであり、2 つの主要評価項目について、いずれも本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

⁴²⁾ 試験開始時の目標症例数は 850 例（各群 425 例）だったが、試験実施中に得られた外部情報に基づき以下のとおり変更された（20██年██月██日、治験実施計画書改訂第 3.0 版）。301 試験及び 302 試験の成績に基づき、プラセボ群及び本薬群における、主要評価項目の頭痛消失割合を 11%及び 19%、もう一つの主要評価項目の MBS 消失割合を 27%及び 37%と仮定し、2 つの主要評価項目について、有意水準（両側）5%のもと、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すための同時検出力を約 90%確保可能な症例数である各群 600 例が有効性の評価に必要な症例数とされた。約 15%の評価対象からの除外を見込み、無作為化症例として約 1430 例（各群 715 例）を確保することを目標とした。

表 40 有効性の各評価項目の結果 (mITT 有効性解析対象集団)

	プラセボ群 (682 例)	本薬 75 mg 群 (669 例)
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 ^a	10.9 (74)	21.2 (142)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	10.37 [6.5, 14.2]	
p 値 ^c	<0.0001	
治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合 ^a	26.8 (183)	35.1 (235)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	8.29 [3.4, 13.2]	
p 値 ^c	0.0009	
治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められた患者の割合 ^a	43.3 (295)	59.3 (397)
調整済み群間差 [95%CI] ^b	16.09 [10.8, 21.3]	

a : % (達成例数)。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。

b : 片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 法により推定した群間差 (%)。

c : 片頭痛予防薬の使用の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による群間比較結果、有意水準 (両側) 5%。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に本試験の主要な目的を達成したと判断することとされた。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象は、表 41 のとおりであった。

表 41 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (693 例)	本薬 75 mg 群 (682 例)
すべての有害事象	10.5 (73)	13.2 (90)
主な有害事象 ^a		
悪心	0.4 (3)	1.6 (11)
尿路感染	0.6 (4)	1.5 (10)
浮動性めまい	1.0 (7)	0.9 (6)
上気道感染	0 (0)	0.7 (5)
下痢	0.6 (4)	0.6 (4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.3 (2)	0.6 (4)

発現割合% (発現例数)

a : いずれかの群で 4 例以上に発現した有害事象

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。

7.4 片頭痛発作の発症抑制に係る試験

7.4.1 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BH3000-305 試験、5.3.5.1.1 PT、実施期間 2018 年 11 月～2021 年 2 月)

18 歳以上の外国人 EM 及び CM 患者 (表 42) を対象に、本薬 (普通錠) の片頭痛発作の発症抑制における有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が海外 92 施設で実施された [目標症例数 800 例 (各群 400 例) ⁴³⁾]。

⁴³⁾ 他の経口 CGRP 拮抗薬の公表データを参考に、主要評価項目について、プラセボ群と本薬 75 mg 群の群間差を 1 日、共通の標準偏差を 3.75 日と仮定し、有意水準 (両側) 5% とするとき、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力を約 95% 確保するために必要な症例数は各群 370 例とされた。若干例の評価対象からの除外を見込み、無作為化症例として約 800 例 (各群 400 例) を確保することを目標とした。

表 42 主な選択基準

・ ICHD-3 に基づく診断に基づく前兆のある⁴⁴⁾ 又は前兆のない片頭痛の 1 年以上の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳未満 ・ スクリーニング前の 3 カ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が 4～18 回/月 ・ 観察期間中（28 日間）の片頭痛日数が 6 日以上であり、頭痛日数が 18 日以下

治験薬は、二重盲検下でプラセボ又は本薬 75 mg を 12 週間隔日経口投与された後、非盲検下で本薬 75 mg を 52 週間隔日経口投与することとされた。なお、非盲検投与期では本薬の規定投与以外の日片頭痛発作が発現した場合、本薬 75 mg の単回投与が可能とされた。また、片頭痛予防効果が期待される薬剤⁴⁵⁾ の使用について、1 種類使用する場合はスクリーニング期開始 3 カ月前から試験期間を通じて用量変更を行わないこととされ、2 種類以上の使用は禁止された。

主な除外基準は、①片頭痛予防薬の 8 つのカテゴリ⁴⁶⁾ のうち、2 つ以上の異なるカテゴリの薬剤を使用した場合にも片頭痛に対する予防治療効果が認められない患者、②スクリーニング前の 3 カ月間において、オピオイド又はバルビツール系薬を含有する薬剤を 4 日/月以上投与している患者とされた。試験期間を通じて CGRP 拮抗薬の使用は禁止された。

無作為化³⁶⁾ された 747 例（プラセボ群 374 例、本薬 75 mg 群 373 例、以下同順）のうち、741 例（371 例、370 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された患者の中で、スクリーニング期及び二重盲検投与期のいずれにおいても 14 日/月以上の電子日誌のデータがある患者 695 例（347 例、348 例）を有効性解析対象集団とした。二重盲検投与期における試験中止例は 115 例（61 例、54 例）であり、主な中止理由は同意撤回の 33 例（22 例、11 例）、追跡不能 31 例（12 例、19 例）、ベースライン検査値による不適格 21 例（13 例、8 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 4 週間（治験薬投与 9～12 週目）における月間片頭痛日数⁴⁸⁾ のベースラインからの変化量は表 43 のとおりであり、本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

⁴⁴⁾ 片頭痛発作前の 60 分以内に生じる、可逆性のある再発性中枢神経症状である前兆（視覚症状、感覚症状、言語症状）を伴う片頭痛患者

⁴⁵⁾ トピラマート、ガバペンチン、β 遮断薬、三環系抗うつ薬、ヴェンラファキシン、desvenlafaxine、デュロキセチン、ミルナシプラン、flunarizine、ベラパミル塩酸塩、ロメリジン塩酸塩、リシノプリル水和物、カンデサルタン シレキセチル、クロニジン、guanfacine、cypripheptadine、methysergide、pizotifen、feverfew、magnesium、ボツリヌス毒素

⁴⁶⁾ ①divalproex sodium、バルプロ酸ナトリウム、②トピラマート、カルバマゼピン、ガバペンチン、③β 遮断薬、④三環系抗うつ薬、⑤SNRI、⑥flunarizine、ベラパミル塩酸塩、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

表43 二重盲検投与期の最後の4週間（治験薬投与9～12週目）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 75 mg 群
ベースライン 平均値±標準偏差	347 例 9.9±2.98	348 例 10.3±3.18
治験薬投与 9～12 週目 平均値±標準偏差	313 例 6.10±4.40	314 例 5.6±4.36
ベースラインからの変化量 ^{a,b}	−3.5 [−4.00, −3.04]	−4.3 [−4.83, −3.87]
変化量のプラセボ群との差 ^{a,b} p 値 ^b	−0.8 [−1.46, −0.20] 0.0099	

a：最小二乗平均値 [95%CI]

b：ベースラインの1カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、片頭痛予防薬の使用の有無、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とし、治験参加者を変量効果とした一般化線形混合効果モデルによる解析。有意水準（両側）5%。

二重盲検投与期において、すべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象は、表 44 のとおりであった。

表 44 二重盲検投与期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 (371 例)	本薬 75 mg 群 (370 例)
すべての有害事象	35.8 (133)	35.9 (133)
主な有害事象 ^a		
上咽頭炎	2.4 (9)	3.5 (13)
悪心	0.8 (3)	2.7 (10)
尿路感染	2.2 (8)	2.4 (9)
上気道感染	2.7 (10)	2.2 (8)
副鼻腔炎	3.0 (11)	1.1 (4)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

二重盲検投与期において、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（虫垂炎、肺炎、腎盂腎炎、過量投与が各 1 例）、本薬群で 3 例（胃腸炎、悪性黒色腫、自殺企図が各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 4 例（AST 増加、肝機能検査値上昇、過量投与、全身性エリテマトーデスが各 1 例）、本薬群で 6 例（ALT 増加、高ビリルビン血症、自殺企図、不安・錯乱状態・うつ病・寝汗・疲労・頭痛・嘔気、神経痛が各 1 例）に認められた。

非盲検投与期において、有害事象の発現割合は 51.7% (312/603 例) であり、5%以上に発現した有害事象は、上気道感染（7.1% (43/603 例)）、上咽頭炎（6.3% (38/603 例)）であった。死亡に至った有害事象は 2 例（敗血症性ショック、大動脈解離が各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 13 例（心房細動・結腸腺癌、背部痛・尿路感染、大動脈解離、胃潰瘍・胃食道逆流性疾患、うつ病性妄想・自殺念慮、貧血、片頭痛、胆石症、大腸炎、下腹部痛、憩室炎・敗血症性ショック、憩室炎、心筋梗塞が各 1 例）に認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 17 例（コロナウイルス感染、心筋梗塞、うつ病、悪心・嘔吐、呼吸困難・発疹、胃食道逆流性疾患・アルコール使用障害・不安・双極 2 型障害・薬物乱用・大うつ病・うつ

病性妄想・自殺念慮、ALT 増加・AST 増加、下痢、ジスキネジア、双極 2 型障害、浮動性めまい、眼充血・霧視、不安、大動脈解離、結腸腺癌、2 型糖尿病、肝酵素上昇が各 1 例) に認められた。

7.4.2 国内第Ⅲ相試験 (C4951021/BHV3000-309 試験、5.3.5.1.2 PT、実施期間 2022 年 8 月～2024 年 11 月)

18 歳以上の日本人 EM 及び CM 患者 (主な選択基準は、観察期間中 (28 日間) の片頭痛日数が 4 日以上であり、頭痛日数が 18 日以下の患者とされたことを除いて表 42 と同一) を対象に、本薬 (OD 錠) の片頭痛発作の発症抑制における有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内 44 施設で実施された [目標症例数 490 例 (各群 245 例) ⁴⁷⁾]。本試験の試験デザインは、治験薬の投与方法が舌上又は舌下で溶解する経口投与、非盲検下での投与期間が 40 週とされたことを除き、305 試験と同一とされた。

無作為化 ³⁶⁾ された 496 例 (プラセボ群 249 例、本薬 75 mg 群 247 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団並びに有効性解析対象集団とされた。スクリーニング期及び二重盲検投与期のいずれにおいても 14 日/月以上の電子日誌のデータがある有効性解析対象集団の患者 484 例 (244 例、240 例) を DBT 片頭痛解析対象集団とした。二重盲検投与期の試験中止例は 25 例 (11 例、14 例) であり、主な中止理由は同意撤回の 5 例 (2 例、3 例)、有害事象 3 例 (1 例、2 例)、プロトコルの逸脱 3 例 (1 例、2 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 4 週間 (治験薬投与 9～12 週目) における月間片頭痛日数⁴⁸⁾ のベースラインからの変化量は表 45 のとおりであり、本薬 75 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表45 二重盲検投与期の最後の4週間 (治験薬投与9～12週目) 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 (DBT片頭痛解析対象集団)

	プラセボ群	本薬 75 mg 群
ベースライン	244 例	240 例
平均値±標準偏差	9.04±3.142	9.26±3.084
治験薬投与 9～12 週目	238 例	235 例
平均値±標準偏差	7.57±4.311	6.70±4.302
ベースラインからの変化量 ^{a,b}	−1.4 [−1.87, −0.91]	−2.4 [−2.93, −1.96]
変化量のプラセボ群との差 ^{a,b}	−1.1 [−1.73, −0.38]	
p 値 ^b	0.0021	

a : 最小二乗平均値 [95%CI]

b : ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、片頭痛予防薬の使用の有無、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とした反復測定線形混合効果モデルによる解析、誤差分散の共分散構造を無構造とした。有意水準 (両側) 5%。

二重盲検投与期において、すべての有害事象及びいずれかの群で 2%以上に発現した事象は、表 46 のとおりであった。

⁴⁷⁾ 他の経口 CGRP 拮抗薬の公表データを参考に、主要評価項目について、プラセボ群と本薬 75 mg 群の群間差を 1 日、共通の標準偏差を 3.75 日と仮定し、有意水準 (両側) 5%のもと、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力を約 80%確保可能な症例数である各群 225 例が有効性の評価に必要な症例数とされた。若干例の評価対象からの除外を見込み、無作為化症例として約 490 例 (各群 245 例) を確保すること为目标とした。

⁴⁸⁾ 二重盲検投与期において治験薬服用後の同日中に片頭痛が発現した場合は、治験実施計画書の制限に従ってレスキュー薬を使用可能とされ、レスキュー薬を使用した日は片頭痛日数として集計することとされた。

表 46 二重盲検投与期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 (249 例)	本薬 75 mg 群 (247 例)
すべての有害事象	41.0 (102)	54.7 (135)
主な有害事象 ^a		
上咽頭炎	10.0 (25)	8.5 (21)
口腔咽頭痛	3.2 (8)	3.6 (9)
上腹部痛	0.8 (2)	3.2 (8)
コロナウイルス感染	1.6 (4)	3.2 (8)
COVID-19	2.8 (7)	2.8 (7)
便秘	0.4 (1)	2.8 (7)
発熱	2.0 (5)	2.4 (6)
インフルエンザ	2.0 (5)	2.0 (5)
背部痛	2.4 (6)	1.2 (3)

発現割合%（発現例数）

a：いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象

二重盲検投与期において、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 1 例（虫垂炎）、本薬群で 2 例（急性膵炎、COVID-19 が各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 2 例（浮動性めまい、肝機能異常が各 1 例）、本薬群で 4 例（急性膵炎、椎骨脳底動脈解離、子宮ポリープ、発疹が各 1 例）に認められた。

非盲検投与期において、有害事象の発現割合は 73.6%（337/458 例）であり、5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（25.1%（115/458 例））、COVID-19（13.1%（60/458 例））、インフルエンザ（5.5%（25/458 例））、背部痛（5.2%（24/458 例））であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（結節性変形性関節症、コロナウイルス感染、肝機能異常、便秘が各 1 例）に認められ、結節性変形性関節症及びコロナウイルス感染は本薬との因果関係は否定され、肝機能異常及び便秘は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 6 例（妊娠が 2 例、発疹・多形紅斑、肝機能異常、ALT 増加・AST 増加、ALT 増加が各 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。片頭痛治療は、発作を速やかに消失させる急性期治療と発作の発症を抑制する予防療法に大別される。

急性期治療としては、アセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、トリプタン系薬剤、ラスミジタン及び制吐剤があり、軽度から中等度の片頭痛に対しては NSAIDs が、NSAIDs で効果不十分の場合や中等度から重度の片頭痛に対してはトリプタン系薬剤が推奨されている（頭痛の診療ガイドライン 2021）。しかしながら、これらの既存治療で十分な効果が得られない患者又は安全性上の問題で既存治療の投与が困難な患者が存在する。また、トリプタン系薬剤では血管収縮作用及び薬物乱用頭痛等の副作用があらわれるおそれがある。

急性期治療のみでは片頭痛発作により日常生活に支障が認められる場合や急性期治療薬が使用できない場合には予防療法が推奨されており、経口剤（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）及び注射剤（ガルカネズマブ（遺伝子組換え）、フレマネズマブ（遺伝子組換え）及びエレヌマブ（遺伝子組換え）、以下、「CGRP 関連抗体」）が患者の既往、状態（合併症、妊娠の有

無等)等を考慮して用いられている(頭痛の診療ガイドライン 2021)。本剤と同様に CGRP と CGRP 受容体の結合を阻害することで片頭痛発作の発症を抑制する薬剤として CGRP 関連抗体が複数承認されているが、いずれも注射剤のために侵襲性がある。

本薬は、経口投与可能な CGRP 受容体拮抗薬であり、国内外の臨床試験において片頭痛の急性期治療及び予防療法としての有効性及び安全性が確認され、血管収縮作用や薬物乱用頭痛等の懸念は認められなかった。また本薬は、予防療法において経口投与可能な CGRP 受容体拮抗薬という特徴を有することも踏まえると、片頭痛の急性期治療及び予防療法における新たな治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。本剤は急性期治療に用いられる既存薬とは異なる作用機序及び安全性プロファイルを有する(7.R.4 項参照)ことから、急性期治療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。また、片頭痛発作の発症抑制においては既存の CGRP 関連抗体とは異なり経口剤であり、患者のライフスタイルに応じて選択可能な治療法を増やすことに一定の意義はあるものと判断する。

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。急性期治療に係る本薬の開発においては、以下の点を踏まえ、海外第Ⅱ相試験(003 試験)をブリッジング対象試験とし、ブリッジング試験として国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(313 試験)を実施した上で、海外第Ⅲ相試験を利用することで、日本人患者に対する有効性及び安全性を説明することとした。

- 本薬の PK に明らかな国内外差は認められなかったこと(6.R.2 項参照)
- 国内外で片頭痛の診断及び分類に ICHD-3 が共通して用いられており、また国内外の片頭痛の治療方針に大きな違いはないこと
- 003 試験で本薬の用量反応関係が示されたこと(7.2.1 項参照)
- 313 試験の計画時点で既に海外第Ⅲ相試験(301 試験、302 試験及び 303 試験)で急性期治療に係る本薬の有効性が検証されていたこと

またブリッジング要件として、313 試験において主要評価項目(治験薬投与 2 時間後の頭痛消失が認められた患者の割合)について本薬 75 mg のプラセボに対する優越性が示されるとともに、用量反応関係が 003 試験の結果と同様であることを設定した。

313 試験の結果、治験薬投与 2 時間後の頭痛消失が認められた患者の割合について、プラセボに対する本薬 75 mg の優越性が示され(7.2.2 項参照)、かつ 003 試験及び 313 試験における主要評価項目(治験薬投与 2 時間後の頭痛消失が認められた患者の割合)の結果は、プラセボ群で 15.3%及び 13.0%、本薬 25 mg 群で 19.7%及び 21.0%、本薬 75 mg 群で 31.4%及び 32.4%であり、試験間で類似の用量反応関係が認められ、上記のブリッジング成立要件を満たしたことから、301 試験、302 試験及び 303 試験の結果を本邦の臨床データパッケージに外挿することは可能と判断した。

予防療法に係る開発は、急性期治療において本薬の有効性及び安全性に国内外差は認められなかったことから、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(305 試験)を参考に国内第Ⅲ相試験(309 試験)を計画し、当該試験において本薬 75 mg の有効性を検証する計画とした。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 本薬の急性期治療における有効性について

機構は、以下の 7.R.3.1.1～3 項の検討を踏まえ、本薬の片頭痛の急性期治療における有効性は示されたと考える。

7.R.3.1.1 臨床試験で認められた本薬の有効性について

申請者は、臨床試験で認められた本薬の片頭痛の急性期治療に係る有効性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験 3 試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）のそれぞれにおいて、主要評価項目である治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合及び治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合のいずれについても、本薬 75 mg のプラセボに対する優越性が示された（7.3.1、7.3.2 及び 7.3.3 項参照）。また、313 試験の本薬 75 mg の有効性について、主要評価項目である治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合及び副次評価項目である治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合は、301 試験、302 試験及び 303 試験と同様であった（表 47）。

表 47 313 試験、301 試験、302 試験又は 303 試験における
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失割合及び MBS 消失が認められた患者の割合

（313 試験：有効性解析対象集団、301 試験、302 試験、303 試験：mITT 有効性解析対象集団）

評価項目	試験名	プラセボ群	本薬群	群間差 [95%CI]
治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合	313 試験	13.0 (30/230)	32.4 (77/238)	19.4 [12.0, 26.8]
	301 試験	14.2 (77/541)	19.2 (104/543)	4.91 [0.5, 9.3]
	302 試験	12.0 (64/535)	19.6 (105/537)	7.59 [3.3, 11.9]
	303 試験	10.9 (74/682)	21.2 (142/669)	10.37 [6.5, 14.2]
治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合	313 試験	50.4 (116/230)	65.1 (155/238)	14.8 [5.9, 23.6]
	301 試験	27.7 (150/541)	36.6 (199/543)	8.90 [3.4, 14.4]
	302 試験	25.2 (135/535)	37.6 (202/537)	12.38 [6.9, 17.9]
	303 試験	26.8 (183/682)	35.1 (235/669)	8.29 [3.4, 13.2]

%（達成例数/全体例数）

加えて、IHS の臨床試験ガイドライン（Cephalalgia 2019; 39: 687-710）で臨床上重要とされている頭痛消失の持続性について評価を行った。頭痛消失の持続性について、313 試験、301 試験、302 試験及び 303 試験において、他の急性期治療薬を用いずに治験薬投与 2 時間後から 24 又は 48 時間後までに頭痛が消失している患者の割合を検討した結果は表 48 のとおりであり、いずれの試験においても本薬群ではプラセボ群よりも頭痛が消失した状態が持続している患者の割合が高かった。

表 48 治験薬投与 2～24 時間又は 48 時間後までの持続的な頭痛消失が認められた患者の割合
(313 試験：有効性解析対象集団、301 試験、302 試験、303 試験：mITT 有効性解析対象集団)

評価項目	試験名	プラセボ群	本薬群
治験薬投与 2～24 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	313 試験	6.5 (15/230)	23.1 (55/238)
	301 試験	8.1 (44/541)	14.0 (76/543)
	302 試験	7.1 (38/535)	12.3 (66/537)
	303 試験	5.6 (38/682)	15.7 (105/669)
治験薬投与 2～48 時間後までの持続的な頭痛消失 ^b	313 試験	6.1 (14/230)	21.4 (51/238)
	301 試験	7.2 (39/541)	11.6 (63/543)
	302 試験	6.0 (32/535)	9.9 (53/537)
	303 試験	5.4 (37/682)	13.5 (90/669)

% (達成例数/例数)

a：達成症例は、治験薬投与 2～24 時間後に頭痛が消失し、レスキュー治療薬の使用はなく、かつ治験薬投与 3～8 時間後の評価欠失が 1 時点以下の患者とされた。

b：達成症例は、治験薬投与 2～48 時間後に頭痛が消失し、レスキュー治療薬の使用はなく、かつ治験薬投与 3～8 時間後の評価欠失が 1 時点以下の患者とされた。

以上より、急性期治療における本薬の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。国内ガイドラインにおいて、急性期治療薬の治療目標は痛みと随伴症状を迅速に消失させることとされている。301 試験、302 試験及び 303 試験において、プラセボ群と比較して本薬群では治験薬投与 2 時間後に頭痛消失及び MBS 消失が認められた患者の割合が有意に高く、313 試験の結果はこれらの 3 試験と同様の傾向を示したことから、急性期治療における本薬の有効性が示されたと判断する。

7.R.3.1.2 本薬の有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の急性期治療における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。313 試験、並びに 301 試験、302 試験及び 303 試験の併合解析における患者背景別の有効性の結果は表 49 のとおりであった。トリプタン系薬剤に対する反応が認められない集団について、313 試験では投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合が本薬群でプラセボ群よりも低かったものの、当該部分集団の例数は限定的であり、301 試験、302 試験及び 303 試験の併合解析ではプラセボ群よりも本薬群で頭痛消失が認められた患者の割合が高かった。また、その他の部分集団では、いずれも投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合は本薬群でプラセボ群より高かった。以上より、有効性に影響を及ぼす背景因子は認められていないと考える。

表 49 313 試験、並びに 301 試験、302 試験及び 303 試験の併合解析における
患者背景別の投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合
(313 試験：有効性解析対象集団、301 試験、302 試験、303 試験：mITT 有効性解析対象集団)

患者背景	313 試験		301 試験、302 試験及び 303 試験の併合解析	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
女性	11.0 (19/173)	33.9 (64/189)	12.2 (184/1514)	21.1 (319/1511)
男性	19.3 (11/57)	26.5 (13/49)	12.8 (31/244)	13.9 (32/238)
BMI 25 kg/m ² 未満	12.4 (23/186)	32.7 (64/196)	9.6 (42/440)	18.2 (74/408)
BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	18.2 (6/33)	25.8 (8/31)	11.8 (58/493)	20.5 (102/499)
BMI 30 kg/m ² 超	9.1 (1/11)	45.5 (5/11)	13.9 (114/823)	20.8 (175/841)
中等度から重度の頭痛日数が 4 回/月未満	13.2 (12/91)	34.9 (30/86)	11.3 (62/549)	18.8 (100/532)
中等度から重度の頭痛日数が 4 回/月以上	12.9 (18/139)	30.9 (47/152)	12.6 (153/1209)	20.6 (251/1217)
前兆あり	21.4 (6/28)	23.1 (9/39)	12.4 (74/597)	17.2 (98/569)
前兆なし	11.9 (24/202)	34.2 (68/199)	12.2 (141/1161)	21.4 (253/1180)
トリプタン系薬剤に対する反応なし	22.2 (2/9)	14.3 (1/7)	10.5 (11/104)	18.9 (15/78)
トリプタン系薬剤に対する反応あり	12.7 (28/221)	32.9 (76/231)	12.3 (204/1654)	20.1 (336/1671)
トリプタン系薬剤が禁忌となる 心血管危険因子あり	50.0 (1/2)	50.0 (1/2)	—	—
トリプタン系薬剤が禁忌となる 心血管危険因子なし	12.7 (29/228)	32.2 (76/236)	—	—

% (達成例数/例数)

機構は、申請者の説明を踏まえると、現時点で急性期治療としての本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子は認められていないと考える。

7.R.3.1.3 長期投与時の有効性について

片頭痛は慢性的な疾患であること、本薬による急性期治療は対症療法であることから、本薬は長期にわたり繰り返し投与されることが想定される。機構は急性期治療において長期にわたり本薬が繰り返し投与されたときの有効性について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

急性期治療において本薬を繰り返し長期間投与したときの有効性を検討するための臨床試験は実施されていないが、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（305 試験）では、52 週間の非盲検投与期において、片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬 75 mg を隔日投与している中で、規定投与以外の日に中等度又は重度の片頭痛が 1 回以上発現した場合には、本薬 75 mg の単回投与による発作の治療が可能とされていた。非盲検投与期の有効性の解析対象集団 579 例のうち、1 回以上の規定投与外の単回投与がなされた集団（464 例、うち 283 例は 5 回以上規定投与外使用が確認された）での投与 2 時間後の頭痛消失割合（平均値）は 18.4%であり、海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）の本薬 75 mg 群の結果（19.2～21.2%）と同程度であった。以上より、長期投与により本薬の治療効果が減弱する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 本薬の片頭痛発作の発症抑制における有効性について

機構は、以下の 7.R.3.2.1～3 項の検討を踏まえ、本薬の片頭痛発作の発症抑制における有効性は示されたと考える。

7.R.3.2.1 臨床試験で認められた有効性について

申請者は、片頭痛発作の発症抑制における本薬の有効性について、以下のように説明した。EM と CM は一つの連続的な病態であり、国際頭痛学会ガイドラインにおいても 1 試験の中で EM 患者及び CM 患者を対象として薬剤の有効性を評価することは可能とされていることから（Cephalalgia 2018; 38: 815-32、Cephalalgia 2020; 40: 1026-44）、309 試験及び 305 試験では EM 患者及び CM 患者をいずれも組み入れて評価を行うこととした。なお、309 試験ではスクリーニング時に ICHD-3 に基づき CM と診断された患者、305 試験では過去に ICHD-3 に基づき CM と診断された患者を CM 患者として評価した。309 試験及び 305 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変化量についてプラセボ群に対する本薬 75 mg 群の優越性が示され、群間差はそれぞれ－1.1 日及び－0.8 日であり、309 試験では臨床的意義があるとされる－1 日（J Pain 2015; 16: 164-75）を下回った。また、副次評価項目である中等度又は重度の月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合（以下、「50%反応割合」）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について、いずれの試験でも本薬 75 mg 群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（表 50）。

EM 及び CM 患者に対する有効性を検討するために、それぞれの部分集団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探索的な解析を行った（表 51）。その結果、309 試験の EM 及び CM 患者、305 試験の CM 患者では、いずれも月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の群間差が－1 日を下回った。305 試験の EM 患者では群間差が－1 日を下回らなかったものの、月間片頭痛日数が改善する傾向が認められた。

以上より、EM 及び CM 患者に対して本薬の有効性が示されたと考える。

表 50 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期の最後の 4 週間（治験薬投与 9～12 週目）における 50%反応割合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
（309 試験：DBT 片頭痛解析対象集団、305 試験：評価可能 mITT 集団）

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
50%反応割合 ^a	34.4% (84/244 例)	41.7% (100/240 例)	41.5% (144/347 例)	49.1% (171/348 例)
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数（日） ^b				
治験薬投与 9～12 週目	244 例 5.8 [5.24, 6.40] ^b	240 例 5.0 [4.40, 5.55] ^b	313 例 3.8 [3.41, 4.22] ^c	314 例 3.5 [3.11, 3.93] ^c
プラセボ群との群間差	－0.8 [－1.64, －0.05] ^b		—	

a：%（達成例数/例数）

b：最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、片頭痛予防薬の使用の有無、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とした反復測定線形混合効果モデルによる解析、誤差分散の共分散構造を無構造とした。

c：平均値 [95%CI]

表 51 309 試験及び 305 試験の EM 患者及び CM 患者における二重盲検投与期の最後の 4 週間
(治験薬投与 9～12 週目)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
(309 試験: DBT 片頭痛解析対象集団、305 試験: 評価可能 mITT 集団)

		EM		CM	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
309 試験	例数	171 例	167 例	73 例	73 例
	ベースライン からの変化量 ^a	−1.5 [−2.02, −0.93]	−2.5 [−3.04, −1.92]	−1.2 [−2.18, −0.26]	−2.4 [−3.32, −1.43]
	群間差 (本薬群−プラセボ群) ^a	−1.0 [−1.78, −0.24]		−1.2 [−2.50, 0.19]	
305 試験	例数	260 例	277 例	87 例	71 例
	ベースライン からの変化量 ^b	−3.6 [−4.12, −3.10]	−4.3 [−4.84, −3.85]	−4.0 [−4.93, −3.09]	−5.4 [−6.39, −4.34]
	群間差 (本薬群−プラセボ群) ^b	−0.7 [−1.44, −0.02]		−1.4 [−2.74, 0.02]	

a: 最小二乗平均値 [95%CI]。ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、片頭痛予防薬の使用の有無、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とした反復測定線形混合効果モデルによる解析。誤差分散の共分散構造を無構造とした。

b: 最小二乗平均値 [95%CI]。ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とし、治験参加者を変量効果とした一般化線形混合効果モデルによる解析。

305 試験では「過去に CM と診断されたことがある患者」が CM 患者として評価されたことから、機構は、国内の診療ガイドラインにおける CM の定義(3 カ月を超える期間において 15 日/月以上の頻度で頭痛が生じ、そのうち 8 日以上片頭痛である患者)に従い、直近の頭痛日数に基づき CM 患者と判断される患者集団における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

305 試験において、スクリーニング期の頭痛日数が 15 日/月未満又は 15 日/月以上の部分集団におけるベースラインからの片頭痛日数の変化量は表 52 のとおりであった。15 日/月以上の症例数が少なく解釈に限界はあるものの、15 日/月以上の患者集団においても本薬群でプラセボ群よりも片頭痛日数が減少する傾向が認められた。

表 52 305 試験のスクリーニング期の頭痛日数別における二重盲検投与期のベースラインからの
片頭痛日数(日)の変化量(評価可能 mITT 集団)

	頭痛日数 15 日/月未満			頭痛日数 15 日/月以上		
	プラセボ群 (319 例)	本薬群 (312 例)	群間差(本薬群− プラセボ群)	プラセボ群 (28 例)	本薬群 (36 例)	群間差(本薬群− プラセボ群)
治験薬投与 9～ 12 週目	−3.5 [−3.97, −3.06]	−4.3 [−4.73, −3.80]	−0.7 [−1.40, −0.10]	−5.8 [−7.57, −3.94]	−7.5 [−9.15, −5.80]	−1.7 [−4.19, 0.74]

最小二乗平均値 [95%CI]。ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とし、治験参加者を変量効果とした一般化線形混合効果モデルによる解析。

機構は、以下のように考える。309 試験及び 305 試験において、主要評価項目である月間片頭痛日数の変化量について本薬群のプラセボ群に対する優越性が認められ、かつ 309 試験では主要評価項目の群間差が一定の臨床的意義のある変化とされている −1 日を下回ったこと、及び両試験の副次評価項目である 50%反応割合及び片頭痛急性期治療薬の月間使用日数についても本薬群ではプラセボ群と比較して良好な結果が認められたことから、309 試験及び 305 試験の対象患者において片頭痛発作の発症抑制に対する本薬の有効性は示されたと判断する。

309 試験及び 305 試験の対象患者のうち、EM 及び CM 患者それぞれに対する有効性については、以下のように考える。EM 患者について、309 試験及び 305 試験における月間片頭痛日数の変化量は EM 患者集団と全体集団で同様であったことから、当該患者に対し、本薬の片頭痛発作の発症抑制効果は期待できると判断する。305 試験では過去に CM と診断された患者が CM 患者として評価されたものの、CM 患者に対する有効性については、本邦のガイドラインにおける CM 患者の定義に従い、スクリーニング期の頭痛日数が 15 日/月以上の患者集団の成績に基づき検討することが適切と考える。309 試験の CM 患者及び 305 試験のスクリーニング期の頭痛日数が 15 日/月以上の患者はいずれも患者数は限定的であり、試験間で結果のばらつきはあるものの、両試験とも本剤群でプラセボ群と比較した月間片頭痛日数の改善傾向が認められており、連続した病態の EM 患者において一定の治療効果が認められていることも考慮すると、CM 患者に対しても本薬の片頭痛発作の発症抑制効果は期待できると判断する。

7.R.3.2.2 本薬の有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の予防療法における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。309 試験及び 305 試験における患者背景別の有効性の結果は表 53 のとおりであった。男性及び前兆のある片頭痛⁴⁴⁾の集団について、309 試験では本薬群でプラセボ群と比較して月間片頭痛日数が改善する傾向は認められなかったものの、限定的な例数での検討であり、より多くの例数が評価された 305 試験では本薬群で月間片頭痛日数の改善傾向が認められていることから、当該因子を含め、本薬の有効性に影響を与える因子は認められないと考える。

表 53 患者背景因子別の二重盲検投与期の最後の 4 週間（治験薬投与 9～12 週目）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
(309 試験：DBT 片頭痛解析対象集団、305 試験：評価可能 mITT 集団)

要因	309 試験 ^a			305 試験 ^a		
	プラセボ群 評価例数	本薬群 評価例数	群間差 ^{b,c}	プラセボ群 評価例数	本薬群 評価例数	群間差 ^{b,d}
女性	216	220	-1.2 [-1.92, -0.51]	295	282	-0.8 [-1.47, -0.08]
男性	28	20	0.1 [-2.13, 2.37]	52	66	-1.1 [-2.61, 0.46]
BMI 25 kg/m ² 未満	201	191	-1.1 [-1.80, -0.31]	128	119	-0.8 [-1.90, 0.21]
BMI 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	38	42	-1.0 [-2.57, 0.65]	165	157	-1.0 [-1.88, -0.09]
BMI 30 kg/m ² 超	5	7	-4.2 [-9.98, 1.57]	54	72	-0.6 [-2.27, 1.10]
片頭痛日数が 15 回/ 月未満	244	239	-1.1 [-1.74, -0.39]	341	343	-0.8 [-1.41, -0.15]
片頭痛日数が 15 回/ 月以上	0	1	—	6	5	-5.1 [-12.5, 2.26]
前兆あり	34	29	0.4 [-1.69, 2.53]	135	142	-0.7 [-1.65, 0.28]
前兆なし	210	211	-1.3 [-1.99, -0.59]	212	206	-0.9 [-1.76, -0.10]
安定的な片頭痛予防 薬の使用あり	82	79	-2.2 [-3.32, -1.04]	78	75	-0.1 [-1.52, 1.33]
安定的な片頭痛予防 薬の使用なし	162	161	-0.5 [-1.30, 0.34]	269	273	-0.8 [-1.54, -0.12]

a：スクリーニング期及び二重盲検投与期の 1 カ月以上の双方の期間において電子日誌で 14 日以上記録が確認された患者

b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とした反復測定線形混合効果モデルによる解析、誤差分散の共分散構造を無構造とした。

d：ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数を共変量とし、投与群、二重盲検投与期の月、投与群と月の交互作用を固定効果とし、治験参加者を変量効果とした一般化線形混合効果モデルによる解析。

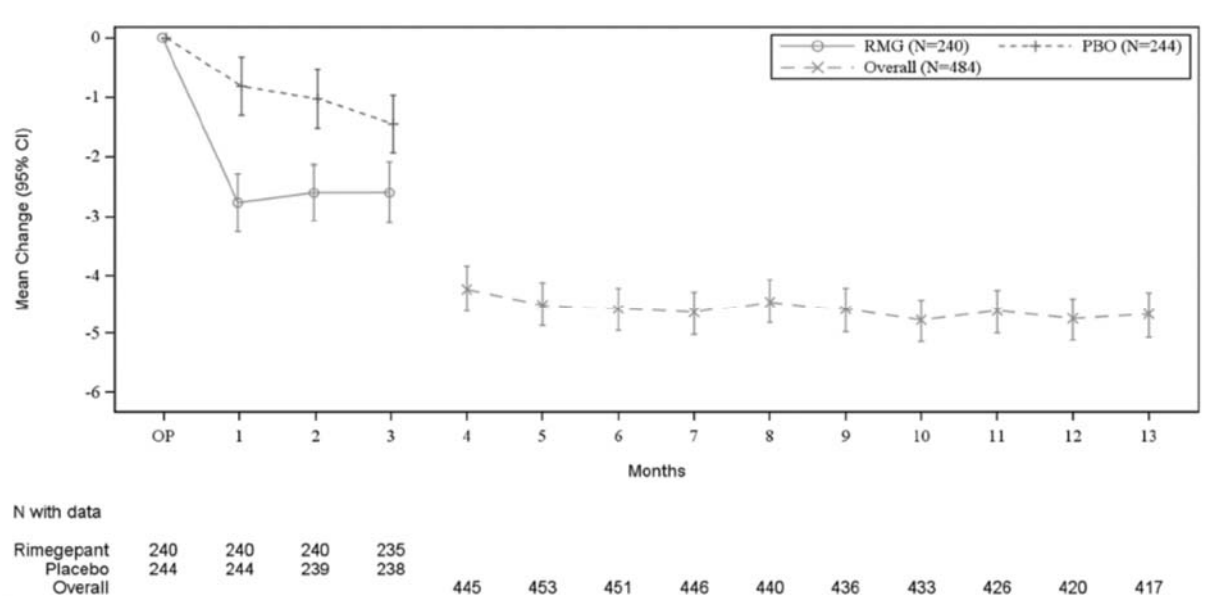
機構は、提出された試験成績を踏まえ、月間片頭痛日数等の背景因子によらず、本薬の片頭痛発作の発症抑制効果が期待できると判断する。

7.R.3.2.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の片頭痛発作の発症抑制効果について、以下のように説明した。309 試験では 465 例（プラセボ群 235 例、本薬群 230 例）が非盲検投与期に移行し、非盲検投与期における本薬投与期間の中央値：39.3 週（範囲：1.7～41.3 週）であった。

本薬 75 mg を 1 回以上投与された患者における治験薬投与 13 カ月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。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、治験薬投与 13 カ月後で-4.68 [-5.07, -4.29] 日であり、本薬の予防療法における効果の持続性が示された。

図 1 本薬 75 mg を 1 回以上投与された患者における投与 13 カ月後までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量



RMG：本薬群（二重盲検投与期）、PBO：プラセボ群（二重盲検投与期）、Overall：全集団（非盲検投与期）
治験薬投与 3 カ月後まで（二重盲検投与期）は本薬群又はプラセボ群ごとの結果、治験薬投与 4 カ月後以降（非盲検投与期）ではいずれも本薬が投与され全集団の結果を図示しているため、治験薬投与 3～4 カ月後の結果が図示されていない。

機構は、提出された試験成績を踏まえ、長期投与時においても、本薬の片頭痛発作の発症抑制効果が期待できると考える。なお、片頭痛発作の発症抑制に係る治療は、片頭痛のコントロールが良好になる等、治療目標が達成された場合は薬剤の中止を考慮することも推奨されていることから、治療効果に基づく投与継続・中止の判断については 7.R.6 項で引き続き検討する。

7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、片頭痛患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。片頭痛の急性期治療を目的として投与した場合と発症抑制を目的として投与した場合で本薬の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったことから、本項では、主に、投与回数が多い片頭痛発作の

発症抑制に係る臨床試験の安全性情報に基づき、作用機序や類薬のリスク等から懸念される 7.R.4.1～6 項の事象について検討する。

なお、Periodic Safety Update Report（調査単位期間 2023 年 8 月 27 日～2024 年 2 月 26 日）によると、2020 年 2 月 27 日から 2024 年 2 月 26 日までの期間で、全世界における本薬の製造販売後の使用経験は累積で約 [REDACTED] 人・年と推計される。2024 年 2 月 26 日までに報告された製造販売後の重篤な有害事象は合計 579 件であったが、後述するレイノー現象及び高血圧を除き新たな安全性リスクは報告されていない。

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⁴⁹⁾の発現状況は表 54 のとおりであり、すべての有害事象、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について、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。しかしながら、303 試験の本薬群の 1 例で本薬との因果関係が否定できない重度のアナフィラキシー反応及び重度の発疹が認められたこと、過敏症は重篤な転帰に至る可能性のある事象であることから、添付文書の「重大な副作用」の項に過敏症を設定し、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考えた。

表 54 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における過敏症関連有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群 (249 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (371 例)	本薬群 (370 例)
過敏症関連事象	4.0 (10)	3.6 (9)	0.8 (3)	1.6 (6)
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)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (例数)

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 心血管関連及び高血圧関連の有害事象について

申請者は、心血管関連及び高血圧関連の有害事象について、以下のように説明した。CGRP は血管拡張作用を有するため、本薬により心血管系リスクが増加する可能性があるか検討した。心血管リスク因子の有無⁵⁰⁾別の心血管関連事象⁵¹⁾の発現状況は表 55 のとおりであり、すべての有害事象、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についてプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、心血管疾患リスクを有する患者において、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

⁴⁹⁾ MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に該当する事象

⁵⁰⁾ 309 試験では心血管疾患に関連する病歴（心血管系の事象、高血圧又は糖尿病）の有無、305 試験では症例報告書で収集された心血管リスク因子のデータに基づき、心血管リスク因子の有無が判別された。

⁵¹⁾ 次に該当する事象と定義した。「中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態（SMQ）」：狭域検索の PT、「虚血性中枢神経系血管障害（SMQ）」：狭域検索の PT、「動脈の塞栓および血栓（SMQ）」のうち以下の PT：末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈再閉塞、末梢動脈形成、末梢動脈バイパス、末梢動脈閉塞、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈血栓症、「虚血性大腸炎（SMQ）」：狭域検索の PT、「虚血性心疾患（SMQ）」、「心筋梗塞（SMQ）」：狭域検索の PT、「その他の虚血性心疾患（SMQ）」：狭域検索の PT

表 55 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期のリスク因子の有無別の有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

心血管リスク因子の有無	309 試験				305 試験			
	無		有		無		有	
	プラセボ群 (216 例)	本薬群 (210 例)	プラセボ群 (33 例)	本薬群 (37 例)	プラセボ群 (270 例)	本薬群 (267 例)	プラセボ群 (101 例)	本薬群 (103 例)
心血管関連の有害事象	0.5 (1)	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0.5 (1)	1.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	1.1 (3)	2.0 (2)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0.9 (2)	1.9 (4)	0 (0)	0 (0)	0.7 (2)	2.2 (6)	2.0 (2)	1.0 (1)

発現割合% (例数)

高血圧関連事象⁵²⁾ の発現状況は表 56 のとおりであり、すべての有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合についてプラセボ群と比較して本薬群で高くなる傾向は認められなかった。また、高血圧症の既往の有無別に収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は表 57 のとおりであり、高血圧症の既往の有無にかかわらず血圧値に意味のある変化は認められなかったことから、高血圧症の既往が本薬投与後の血圧値に影響する可能性は低いと考えられた。

海外の製造販売後安全性情報では、高血圧関連の自発報告は 58 件（うち重篤 9 件）あり、該当期間において全世界での出荷数量から推定した曝露年に基づき算出した高血圧関連の自発報告は 100 年あたり、およそ 0.03 件であった。なお、米国では、製造販売後に FDA の有害事象報告システムにより高血圧が本薬を含む CGRP 拮抗薬の安全性上のリスクとして特定されたことを踏まえ、本薬の添付文書の「Warnings and Precautions」の項に高血圧が追記された。

表 56 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における高血圧関連の有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群 (249 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (371 例)	本薬群 (370 例)
高血圧関連事象	0.4 (1)	0.8 (2)	0.3 (1)	0 (0)
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)	0 (0)

発現割合% (例数)

⁵²⁾ MedDRA SMQ 「高血圧（狭域）」に該当する事象

表 57 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における収縮期血圧及び拡張期血圧の
ベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）

高血圧症の既往	309 試験				305 試験			
	無		有		無		有	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
収縮期血圧 ^a	-1.3±10.39 (222 例)	-1.4±11.04 (220 例)	2.4±10.88 (21 例)	-1.2±13.96 (21 例)	1.0±11.00 (318 例)	0.6±12.53 (322 例)	1.0±11.41 (33 例)	0.6±13.36 (35 例)
拡張期血圧 ^a	-0.8±7.62 (222 例)	-0.8±7.79 (220 例)	2.2±6.21 (21 例)	1.0±7.34 (21 例)	1.3±8.77 (318 例)	0.8±8.44 (322 例)	-2.2±7.07 (33 例)	-0.4±8.45 (35 例)

a：平均値±標準偏差（mmHg）

以上より、現時点で心血管関連事象に係る明確なリスクは示されていないことから、心血管関連事象については添付文書の「その他の副作用」の項で情報提供することが妥当と考える。ただし、本薬の作用機序の観点から心血管系リスクが増加する可能性があるため、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心血管疾患の既往又は合併がある患者における安全性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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.3 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。CGRP 受容体拮抗薬の開発初期には肝毒性を理由に開発中止となった薬剤があることが報告されている（頭痛の診療ガイドライン 2021）。一方、本薬については、309 試験の二重盲検投与期において、血中 AST 若しくは ALT 値が正常上限の 3 倍超、又は総ビリルビン値が正常上限の 2 倍超となった患者は認められなかった。305 試験の二重盲検投与期において、血中 AST 及び ALT 値が正常上限の 3 倍超となった患者が本薬群でそれぞれ 2 例及び 3 例認められた。また、総ビリルビン値が正常上限の 2 倍超となった患者が本薬群で 1 例認められた。しかしながら、両試験ともに Hy's Law⁵³⁾ の基準を満たした患者は認められなかった。

以上より、本薬について、肝障害リスクに係る注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.4 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。片頭痛は若年女性の罹患率が高く、本薬投与中に女性患者の妊娠が判明する可能性があることから、本薬の妊娠への影響について非臨床試験及び臨床試験等の情報に基づき検討した。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では母動物毒性に起因する胎児体重の低値及び骨化遅延が認められたものの、十分な安全域（46 倍）が得られており、臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いことが示されている（5.5 項参照）。臨床試験において本薬を投与中に妊娠が判明した患者（29 例）、並びに海外の製造販売後安全性情報⁵⁴⁾ から妊娠に関連した有害事象を

⁵³⁾ 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

⁵⁴⁾ 2020 年 2 月 27 日～2024 年 2 月 26 日、推定曝露人年 [] 人年

検索⁵⁵⁾ し母体及び出生児のいずれかに関する情報を入手した患者（10 例）の妊娠の経過は表 58 のとおりであり、本薬を妊婦へ投与したデータは限られていることから安全性について結論付けることは困難であった。現時点では臨床使用時に本薬が妊娠へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられるものの、非臨床試験及び臨床試験で妊娠に関するリスクが認められていることを踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することについて、添付文書で注意喚起することが妥当と考えた。また、片頭痛は若年女性の罹患率が高いことも踏まえ、医薬品リスク管理計画において「妊婦における安全性」を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が報告された場合は当該症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。

表 58 臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報における妊娠の転帰

転帰	臨床試験 ^a	海外製造販売後
正期産（合併症なし）	4	0
正期産（合併症あり）	0	2
正期産（合併症の有無が不詳）	0	1
分娩日不明（合併症の有無が不詳）	11	2
切迫早産	0	1
妊娠中絶	5	2
自然流産	5	2
不明	4	0
合計	29	10

件数

a：003 試験、313 試験、301 試験、302 試験、303 試験、309 試験、305 試験及び 201 試験⁵⁶⁾

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.5 レイノー現象について

申請者は、レイノー現象関連の有害事象について、以下のように説明した。

海外の製造販売後安全性情報では、レイノー現象関連事象⁵⁷⁾の自発報告は 6 件（うち重篤 0 件）であり、該当期間において全世界での出荷数量から推定した曝露人年に基づき算出したレイノー現象関連事象の自発報告は 100 人年あたり、およそ 0.003 件であった。なお、米国では、製造販売後に FDA の有害事象報告システムによりレイノー現象が本薬を含む CGRP 拮抗薬の安全性上のリスクとして特定されたことを踏まえ、本薬の添付文書の「Warnings and Precautions」の項にレイノー現象が追加された。

一方、201 試験で中等度かつ非重篤のレイノー現象が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、その他の臨床試験ではレイノー現象関連の有害事象は認められなかった。

⁵⁵⁾ MedDRA SOC「妊娠、産褥および周産期の状態」、MedDRA HLT「妊娠、分娩および授乳に関連した曝露」、MedDRA HLT「乳汁分泌障害」、MedDRA PT「体液を介した曝露」に該当する事象

⁵⁶⁾ 片頭痛の急性期治療において本薬を長期投与（最長 52 週間）したときの安全性及び忍容性等の検討を主な目的とした、多施設共同非盲検非対照海外第Ⅱ/Ⅲ試験。本試験では、隔日投与＋頓服投与コホートが設けられ、服用当日の片頭痛発作の有無にかかわらず、本薬 75 mg を隔日投与で 12 週間投与した際の片頭痛の発症抑制効果が検討された。当該コホートには、急性期治療に係る海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）の対象患者の一部が組み入れられた。

⁵⁷⁾ MedDRA PT「レイノー現象」に該当する事象

レイノー現象の発現と本薬の関連を示す情報は得られていないことから、現時点でレイノー現象の発現に係る注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.6 その他の有害事象について

申請者は、①消化器関連の有害事象⁵⁸⁾、②神経障害関連の有害事象⁵⁹⁾、③精神障害関連事象⁶⁰⁾及び④薬物乱用の可能性がある有害事象⁶¹⁾について、それぞれ以下のように説明した。

① 消化器関連の有害事象

消化器関連事象の発現状況は表 59 のとおりである。CGRP 受容体はヒトにおいて消化管における運動機能及び水の分泌に関与しており（Neuropeptides 2017; 64:95-9）、本薬の作用機序から消化管への影響は否定できないものの、臨床試験で認められた消化器関連の有害事象の重症度は概ね軽度又は中等度であったこと、309 試験の非盲検投与期で認められた治験薬と因果関係が否定されなかった重篤な便秘 1 例についても転帰は回復であったこと等から、消化器関連の有害事象は、添付文書において臨床試験における発現状況について情報提供することが妥当と考える。

表 59 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における消化器関連の有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群 (249 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (371 例)	本薬群 (370 例)
消化器関連有害事象	10.0 (25)	12.6 (31)	4.6 (17)	8.9 (33)
重篤な有害事象	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.3 (1)

発現割合% (発現例数)

② 神経障害関連の有害事象

神経障害関連事象の発現状況は表 60 のとおりであり、すべての有害事象、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についてプラセボ群と比較して本薬群で高くなる傾向は認められなかった。

以上より、本薬と神経障害関連の有害事象との関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書において臨床試験における発現状況について情報提供することが妥当と考える。

⁵⁸⁾ MedDRA SOC「胃腸障害」に該当する事象

⁵⁹⁾ MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象

⁶⁰⁾ MedDRA SOC「精神障害」に該当する事象

⁶¹⁾ MedDRA SMQ「薬物乱用、依存および離脱」に該当する事象、浮動性めまい（PT：多幸症関連の有害事象を併発時のみ）、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」および「精神障害」のうち、抑制薬、刺激薬および精神異常作用薬カテゴリーの PT（FDA Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential of Drugs の V.B 項の推奨に基づく臨床レビューにより特定）

表 60 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における神経障害関連の有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群 (249 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (371 例)	本薬群 (370 例)
神経障害関連事象	2.0 (5)	3.2 (8)	4.6 (17)	4.3 (16)
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 発現割合% (例数)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0.5 (2)

③ 精神障害関連の有害事象

精神障害関連事象の発現状況は表 61 のとおりであり、すべての有害事象、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についてプラセボ群と比較して本薬群で高くなる傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験から本薬と精神障害関連の有害事象との関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書において臨床試験における発現状況について情報提供することが妥当と考える。

表 61 309 試験及び 305 試験の二重盲検投与期における精神障害関連の有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	309 試験		305 試験	
	プラセボ群 (249 例)	本薬群 (247 例)	プラセボ群 (371 例)	本薬群 (370 例)
精神障害関連事象	0 (0)	0.4 (1)	3.5 (13)	3.0 (11)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)
治験薬の投与中止に至った有害事象 発現割合% (例数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)

④ 薬物乱用の可能性がある有害事象

薬物乱用の可能性がある有害事象は、309 試験の二重盲検投与期において、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 5 例 (2.0%) 及び 4 例 (1.6%) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象は疲労 (プラセボ群: 0 例、本薬群: 2 例)、傾眠 (プラセボ群: 2 例、本薬群: 1 例)、倦怠感 (プラセボ群: 2 例、本薬群: 1 例) であった。また、305 試験の二重盲検投与期において、プラセボ群及び本薬群でそれぞれ 15 例 (4.0%) 及び 14 例 (3.8%) に認められ、いずれかの群で複数例に認められた事象はうつ病 (プラセボ群: 3 例、本薬群: 4 例)、疲労 (プラセボ群: 3 例、本薬群: 3 例)、不眠症 (プラセボ群: 2 例、本薬群: 0 例)、易刺激性 (プラセボ群: 2 例、本薬群: 0 例) であった。

以上より、本薬と薬物乱用の可能性がある有害事象との関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、①～④の申請者の説明を了承した。

7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。

① 急性期治療について

海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）において、患者背景によらず本薬の有効性が示された（表 49）。上記の海外第Ⅲ相試験では、片頭痛治療薬の臨床試験のためのガイドラインにおける推奨内容⁶²⁾を考慮し、CM 患者は対象から除外されたが、EM と CM は一つの連続的な病態であると考えられていることを踏まえると（Headache 2008; 48: 1157-68、Neurology 2011; 76: 711-8）、CM 患者の片頭痛発作に対しても本薬の有効性が期待できると考える。

以上より、本薬の投与対象は月間片頭痛日数によらず、急性期治療を必要とする片頭痛患者とすることが妥当と考え、効能・効果を「片頭痛」と設定した。また、本薬の投与対象を明確にするために、今までに ICHD-3 に基づき片頭痛と診断されたことがない患者、及び片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者については本剤投与前に十分に頭痛の原因を確認してから投与する必要がある旨を効能・効果に関連する注意として記載する。

② 片頭痛発作の発症抑制について

第Ⅲ相試験（309 試験及び 305 試験）において、患者背景及び併用薬剤によらず、本薬の有効性が示された（表 53）。309 試験及び 305 試験では EM と CM 患者を同一試験内で纏めて評価するために、月間頭痛日数が 4～18 日の患者を組み入れることとした。また、月間頭痛日数 19 日以上 CM 患者は 4～18 日の患者と比較して効果の大きさが異なる可能性等を考慮して臨床試験では除外した。しかしながら、309 試験及び 305 試験において月間頭痛日数 18 日以下の CM 患者に対する片頭痛発作の発症抑制効果が確認されたこと（7.R.3 項参照）、EM 患者と比較して CM 患者で治療効果が低減する傾向は認められず、月間頭痛日数の違いにより有効性が大きく異なる可能性は低いことが示唆されたこと等から、CM 患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、月間頭痛日数によらず、本薬の投与対象は片頭痛発作の発症抑制が必要な片頭痛患者とすることが妥当と考え、効能・効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。また、本薬の投与対象を明確にするために、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、及び、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ことを確認した上で本剤の適用を考慮することを効能・効果に関連する注意として記載する。

機構は、以下のように考える。急性期治療について、海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）において本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、申請者の提示した本薬の投与対象及び効能・効果に関連する注意は妥当と判断するが、片頭痛患者のうち急性期治療を必要とする片頭痛患者が投与対象であることが明確になるよう、効能・効果については「片頭痛発作の治療」と整備して設定することが適切である。

片頭痛発作の発症抑制に係る投与対象について、第Ⅲ相試験（309 試験及び 305 試験）では月間頭痛日数が 19 日以上 CM 患者は除外されていた。しかしながら、頭痛日数が多い集団において明らかに発症抑制効果が減弱する傾向は認められず、頭痛日数と有効性に明らかな関連性は示唆されていないことから、月間頭痛日数 19 日以上 CM 患者に対しても本薬の有効性が期待できると考える。したがって、申請者の提示する効能・効果及び効能・効果に関連する注意は妥当と判断するが、本薬の臨床試験

⁶²⁾ 片頭痛治療薬の臨床試験のためのガイドライン（Cephalalgia 2012; 32: 6-38）において、急性期治療薬の臨床試験では片頭痛患者が単回の発作を片頭痛発作の再発と区別して治療できるように CM 患者を除外することが推奨されている。

で対象とされたのは月間頭痛日数が 4～18 日の患者であったことについて、添付文書の臨床成績の項で情報提供することが適切と判断する。

以上より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意について、以下のとおり設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

片頭痛発作の治療及び発症抑制

[効能・効果に関連する注意]

〈片頭痛発作の治療〉

- 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に以下のような患者は、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 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。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 申請用法・用量の設定について

申請者は、申請用法・用量の適切性について、以下のように説明した。

① 急性期治療について

海外第Ⅱ相試験（003 試験）の結果、プラセボ群と比較して、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失する患者の割合が 150 mg 群で上回ることが示唆されたものの、75、150 及び 300 mg の間で上記の割合に明確な差異が認められなかったことから、本薬の曝露を最小限にするために海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）の用量として 75 mg が選択された。海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）の結果、治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者の割合及び治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた患者の割合について、本薬 75 mg のプラセボに対する優越性が示され、ブリッジング試験として実施された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（313 試験）の結果、ブリッジング対象試験である 003 試験に対するブリッジング成立要件を満たすことが確認された（7.R.2 項参照）ことから、片頭痛の急性期治療における本薬の用法・用量は 1 回 75 mg を単回経口投与と設定することが適切と考える。

② 発症抑制について

急性期治療における本薬 75 mg の有効性が示されたこと、003 試験等で本薬の急性期治療に係る有効性が 48 時間持続した（表 48）ことから連日投与は不要と考えたこと、海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（201 試験⁵⁶⁾）において本薬 75 mg 隔日投与による片頭痛発作の発症抑制効果が示唆されたことから、国内第Ⅲ相試験（309 試験）及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（305 試験）の用法・用量を本薬 75 mg 隔日投与と設定した。309 試験及び 305 試験の結果、月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について本薬のプラセボに対する優越性が示されたことから、片頭痛発作の発症抑制における本薬の用法・用量は 1 回 75 mg を隔日経口投与と設定することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 片頭痛発作の発症抑制に係る投与の継続・中止について

片頭痛発作の発症抑制において本薬は長期にわたり投与される可能性がある一方、治療効果の有無によって中止も考慮され得る薬剤であることを踏まえ、申請者は、片頭痛発作の発症抑制における本薬の投与継続・中止について、以下のように説明した。

国内外の診療ガイドラインでは、片頭痛予防薬の効果判定時期について、治療開始後少なくとも 2～3 カ月を要し、6 カ月又はそれ以上の期間が必要になるとされている（頭痛の診療ガイドライン 2021、Cephalgia 2024; 44: 1-31 等）。

309 試験及び 305 試験の各時点（本薬投与 3 カ月後、6 カ月又は 8 カ月）における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量及び少なくとも一度は月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が 50%を達成した患者の割合は表 62 のとおりであった。

表 62 309 試験及び 305 試験の各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及び少なくとも一度は月間片頭痛日数のベースラインからの減少率が 50%を達成した患者の割合

	309 試験			305 試験		
	本薬投与 3 カ月後	本薬投与 6 カ月後	本薬投与 8 カ月後	本薬投与 3 カ月後	本薬投与 6 カ月後	本薬投与 8 カ月後
月間片頭痛日数の ベースラインから の変化量 ^a	-2.6±3.92	-4.5±3.66	-4.6±3.53	-4.6±4.08	-5.9±4.45	-6.8±3.82
少なくとも一度は 月間片頭痛日数の ベースラインから の減少率が 50%を 達成した患者の割 合 ^b	56.6% (128 例/226 例)	82.1% (183 例/222 例)	87.4% (167 例/191 例)	63.2% (182 例/288 例)	84.8% (228 例/269 例)	91.7% (233 例/254 例)

a：平均値±標準偏差、b：達成割合（達成例数/評価例数）

309 試験及び 305 試験の有効性の経時的推移、並びにガイドラインの有効性評価に係る推奨期間を踏まえると、本薬の投与継続の可否については、少なくとも投与開始後 3 カ月を目安に評価し、十分な効果が得られていない場合でも忍容性が良好であれば投与を継続し、投与開始後 6 カ月に評価することが適切である。以上の投与継続可否の判断時期に加え、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必要があることについて、添付文書で注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。309 試験及び 305 試験において本薬投与 3 カ月後に約 6 割の患者で有効性が認められたこと、国内の診療ガイドラインでは片頭痛発作の発症抑制効果の判定には少なくとも 2～3 カ月を要する旨が記載されていること、既承認の CGRP 関連抗体では投与開始後 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⁶³⁾を踏まえ、本薬においても、投与開始後 3 カ月を目安として投与の有益性を評価することが妥当と判断する。また、309 試験及び 305 試験において投与 3 カ月を超えてから有効性が認められた患者が存在すること（表 62）を踏まえると、投与開始後 3 カ月の時点で十分な効果が得られていない患者であっても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 3 カ月以降も投与継続することは可能と考える。しかしながら、改善が期待できないと考えられる場合に漫然と投与されることは避ける必要があること、投与継続可否の判断時期を複数提示する必要性は低いと考えられることから、投与開始後 3 カ月を目安に、患者の状態等を考慮して医師が適切に投与継続の可否を判断する旨注意喚起することが適切と考える。

また、本薬による治療が奏効した後の本薬の投与継続の要否については、患者の年齢、環境等の変化も含めた個々の患者の状態を考慮して、医師が個別に判断することが適切であると考ええる。

7.R.6.3 片頭痛の急性期治療及び片頭痛発作の発症抑制を目的とした本薬の継続的な使用について

機構は、片頭痛発作の治療又は発症抑制のいずれかで本薬の効果が十分に得られていない患者に対して、以下の本薬の使用方法が可能であるのか説明を求め、申請者は以下のように説明した。

- ① 片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬を隔日投与中に、規定投与以外の日に片頭痛発作が発現した患者に対して本薬を頓服する。
- ② 本薬を用いた急性期治療で効果不十分のために片頭痛発作の発症抑制が必要となった患者において、本薬を隔日投与する。

- ① 本薬を片頭痛発作の発症抑制で使用中の患者に対し、片頭痛発作の治療を目的として本薬を頓服することについて：

305 試験の非盲検投与期において、本薬の隔日投与中に片頭痛発作が発現した患者を対象に本薬の急性期治療に係る有効性が検討された結果、本薬投与 2 時間後の頭痛消失が認められた割合は、急性期治療に係る海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験、303 試験）の本薬群の結果と同程度であった（7.R.3.1.3 項参照）。また、305 試験の非盲検投与期において安全性上の懸念は認められなかった（7.4.1 項参照）。以上より、本薬を片頭痛発作の発症抑制で使用中の患者に対して、発作の治療のために本薬を投与したときの有効性及び安全性は期待できると考える。

- ② 片頭痛発作に対し本薬で効果不十分であった患者に対し、片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬を隔日投与することについて：

急性期治療に係る海外第Ⅲ相試験（301 試験、302 試験及び 303 試験）の終了後、一部の患者（本薬で効果不十分であった患者も含む）は海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（201 試験⁵⁶⁾）に組み入れられ、本薬を長期投与したときの安全性及び有効性が検討された。201 試験では頓服のみのコホートと隔日投与＋頓服投与のコホートが設定されており、隔日投与＋頓服投与のコホートでは服用当日の発作の有無にかかわらず本薬 75 mg が隔日投与され、規定投与以外の日に片頭痛が発現した場合には本薬 75 mg が頓服投与された。

⁶³⁾ CGRP 関連抗体のうち、フレマネズマブ（遺伝子組換え）は 4 週間間隔に加え 12 週間間隔での投与も可能とされており、12 週間間隔の場合は 6 カ月後を目安として注意喚起されている。

201 試験の隔日投与＋頓服投与コホートにおいて、海外第Ⅲ相試験で本薬では効果不十分であった患者集団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、 $-2.3 \sim -2.7$ 日であり、限定的な症例数における検討ではあるものの、中等度から重度の片頭痛日数に対しても減少傾向が示唆された（表 63）。また、これらの患者では死亡及び治験薬との因果関係が否定されない重篤な有害事象は認められず、安全性上の懸念は認められなかった。以上より、急性期治療において本薬で効果不十分であった患者に対し、片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬を隔日投与した場合にも、本薬の有効性及び安全性は期待できると考える。

表 63 201 試験の隔日投与＋頓服投与コホートにおける
治験薬投与 9～12 週目の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量

対象集団（例数）	頭痛強度を問わない月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（日）	中等度から重度の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（日）
全体集団（278 例）	-2.7 ± 3.72	-2.6 ± 3.24
海外第Ⅲ相試験で治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められなかった患者（39 例）	-2.3 ± 2.95	-2.5 ± 3.03
海外第Ⅲ相試験で治験薬投与 2 時間後に頭痛改善が認められなかった患者（18 例）	-2.7 ± 3.81	-3.1 ± 3.64
海外第Ⅲ相試験で治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められなかった患者（35 例）	-2.5 ± 3.11	-2.7 ± 3.21

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。305 試験の非盲検投与期及び 201 試験はいずれも非盲検非対照試験であり、また症例数が限定的であることに留意する必要があるものの、本薬の有効性が示唆され、かつ安全性上の特段の懸念は認められていないこと等を踏まえると、①及び②の使用方法を特段制限する必要はない。ただし、症状の改善が認められない場合には漫然と投与継続せずに速やかに他の治療選択肢への切替えを考慮するよう注意喚起することが適切と判断する。

7.R.6.4 CGRP 関連抗体の使用における片頭痛発作に対する本薬の投与について

機構は、CGRP 関連抗体の使用中に発現した片頭痛発作の治療を目的として本薬を投与することの可否について説明を求め、申請者は以下のように説明した。

305 試験の非盲検投与期において片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬を投与中に片頭痛発作が発現した患者に対する本薬の有効性が示唆されており（7.R.6.3 項参照）、本薬と CGRP 関連抗体の作用機序の類似性を踏まえると、CGRP 関連抗体の使用中に発現した片頭痛発作に対しても本薬の有効性は期待できると考える。また、201 試験において CGRP 関連抗体を使用していた 13 例に対して急性期治療を目的として本薬が投与されたが、当該患者で安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、CGRP 関連抗体の使用中に発現した片頭痛発作の治療を目的として本薬を投与することは可能と考える。

機構は、片頭痛発作の発症抑制を目的に CGRP 関連抗体を使用中の患者において発現した片頭痛発作に対し、本薬の投与による安全性の懸念は認められておらず、305 試験の結果及び作用機序を踏まえる

と、本薬の治療効果は期待できると考える。したがって、当該患者に対する投与を制限する必要はないと判断する。

機構は、7.R.6.1～4 項及び 6R 項における検討を踏まえ、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設定することが妥当と判断する。

[用法・用量]

〈片頭痛発作の治療〉

通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75 mg を片頭痛発作時に経口投与する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常、成人にはリメゲパントとして 75 mg を隔日経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

〈効能共通〉

- ・1 日あたりの総投与量はリメゲパントとして 75 mg を超えないこと。

〈片頭痛発作の治療〉

- ・本剤投与により全く効果が認められない場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認するとともに、他の治療法を考慮すること。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- ・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 小児開発について

申請者は、6 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした片頭痛発作の治療及び発症抑制に関する本薬の開発を行っており、これらの患者を対象とした臨床試験を国内外で実施中である。また、本薬の小児用製剤を開発中である。

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、6 歳以上 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施すること、及び小児用製剤を開発することは妥当と判断する。

また、機構は、「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、本薬の小児の片頭痛に対する開発計画を確認した。

7.R.8 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本薬の製造販売後の検討事項について、下記の点を考慮すると、現時点では市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集に加えて製造販売後調査で検討すべき事項は認められないことから、本薬の製造販売後調査は行わないことは妥当と考える。

- 本邦において片頭痛発作の発症抑制を適応症とした CGRP 関連抗体が複数承認されており、それらの使用実績において、CGRP 拮抗薬のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすような安全性上の懸念は認められていないこと。
- 本薬について臨床上許容可能な安全性が示され（7.R.4 項参照）、既承認の CGRP 関連抗体と比較して安全性上の新たな懸念は認められていないこと。

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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

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。

8.2 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 5.3.5.1.6、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。

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治療及び発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、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。本品目は、片頭痛発作の治療及び発症抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。投与対象及び効能・効果、用法・用量、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。

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 5 日

申請品目

[販 売 名] ナルティーク OD 錠 75 mg
[一 般 名] リメゲパント硫酸塩水和物
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 11 月 27 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。

専門協議において、審査報告 (1) に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 投与対象及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の 7.R.5 項に記載した機構の判断は、概ね専門委員に支持された上で、効能・効果については「片頭痛発作の治療」が「急性期治療」を指すことが明確になるような記載とすることが望ましいとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果を以下のように整備するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の 7.R.6 項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- 本薬は本邦で初めての片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制の両方に使用可能な薬剤であることから、急性期治療と発症抑制に対する本薬の使用方法を混同しないよう、患者及び医療従事者に対して周知徹底する必要がある。また、片頭痛発作の発症抑制を目的に本薬を使用中に片頭痛発作が発現し、急性期治療として本薬を使用する場合の具体的な使用方法については、資材を用いて患者及び医療従事者にわかりやすく提示する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、資材等を用い、本薬の使用方法について患者及び医療従事者に対し十分な説明を行うよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.8 項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 64 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 65 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が適切と判断した。

表 64 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
・過敏症	該当なし	・妊婦における安全性 ・心血管系事象
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 65 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
18	表 16	32 例、高脂肪食、舌下投与、7 日間	15 例、高脂肪食、舌下投与、7 日間
42	6	18 歳以上の日本人 EM 及び CM 患者を対象に	18 歳以上の日本人 EM 及び CM 患者（主な選択基準は、観察期間中（28 日間）の片頭痛日数が 4 日以上であり、頭痛日数が 18 日以下の患者とされたことを除いて表 42 と同一）を対象に

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、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 年と判断する。

[効能・効果]

片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

[用法・用量]

<片頭痛発作の急性期治療>

通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75 mg を片頭痛発作時に経口投与する。

<片頭痛発作の発症抑制>

通常、成人にはリメゲパントとして 75 mg を隔日経口投与する。

[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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	Apical-to-basolateral	頂端膜側から基底膜側
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	Adrenomedullin (receptors)	アドレノメデュリン (受容体)
AMY	Amylin (receptors)	アミリン (受容体)
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	—	定常状態における AUC
AUC _{tau}	—	投与間隔における AUC
AUC _{tau,ss}	—	定常状態における AUC _{tau}
AUC _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定時間までの AUC
AUC _{0-t,ss}	—	定常状態における AUC _{0-t}
AUC _{0-12h}	—	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B→A	Basolateral-to-apical	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BMI	Body mass index	体格指数
Caco	Human Caucasian colon adenocarcinoma	ヒト結腸癌由来
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	アデノシン 3',5'-環状一リン酸塩
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における C _{max}
C _{min,ss}	Minimum plasma concentration at steady state	定常状態における血漿中トラフ濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CM	Chronic migraine	慢性片頭痛
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	calcitonin receptor	カルシトニン受容体
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOSS	Docusate sodium salt	—
ED ₉₀	the lowest dose that achieve at least 90% of the maximal effect	最大効果の 90%以上が得られる最低用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局

GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h α CGRP	Human α -calcitonin gene-related peptide	ヒト α カルシトニン遺伝子関連ペプチド
hCGRP	Human calcitonin gene-related peptide	ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓由来
HEP	Human hepatocellular carcinoma	ヒト肝臓由来
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPB	Hydroxypropyl beta cyclodextrin	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICHD	International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders 3rd Edition	国際頭痛分類 第3版
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IHS	International headache society	国際頭痛学会
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _a	First-order absorption rate constant	1次吸収速度定数
K _{app}	Apparent dissociation constant	見かけの解離定数
K _d	Dissociation constant	解離定数
K _i	inhibitor dissociation constant	阻害薬の解離定数
k _{tr}	transit compartment rate constant	輸送コンパートメント速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
Lys	Lysine	リジン
MAD	Multiple ascending dose	反復漸増投与
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MBS	Most bothersome symptom as identified by the individual from the associated symptoms of nausea, phonophobia or photophobia	悪心、音過敏及び光過敏に関連した症状から患者が選択した最も煩わしい症状
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intent-to-treat	—
MMRM	Mixed models repeated measures	反復測定混合効果モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬

NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PD	Pharmacodynamic	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through pack	—
PVP	polyvinylpyrrolidone	—
PXR	—	プレグナン X 受容体
Q	Inter-compartment clearance	コンパートメント間のクリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	—
SK-N-MC	Human neuroblastoma	ヒト神経芽細胞腫由来
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SNRI	Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of 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	中心コンパートメントの分布容積
V _p	peripheral volume of distribution	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	見かけの分布容積
002 試験	—	CN170002 試験
003 試験	—	CN170003 試験
007 試験	—	CN170007 試験
102 試験	—	BHV3000-102 試験
103 試験	—	BHV3000-103 試験
105 試験	—	BHV3000-105 試験
106 試験	—	BHV3000-106 試験
107 試験	—	BHV3000-107 試験
108 試験	—	BHV3000-108 試験
110 試験	—	BHV3000-110 試験
111 試験	—	BHV3000-111 試験
112 試験	—	BHV3000-112 試験
117 試験	—	BHV3000-117 試験
118 試験	—	BHV3000-118 試験

201 試験	—	BHV3000-201 試験
301 試験	—	BHV3000-301 試験
302 試験	—	BHV3000-302 試験
303 試験	—	BHV3000-303 試験
305 試験	—	BHV3000-305 試験
309 試験	—	C4951021/BHV3000-309 試験
313 試験	—	C4951022/BHV3000-313 試験
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スマトリプタン	—	スマトリプタンコハク酸塩
本剤	—	ナルティーク OD 錠 75 mg
本薬	—	リメゲパント硫酸塩水和物
ラスミジタン	—	ラスミジタンコハク酸塩