

審議結果報告書

令和 8 年 1 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] アクイプタ錠10mg、同錠30mg、同錠60mg
[一 般 名] アトゲパント水和物
[申 請 者 名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和 7 年 3 月 14 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 1 月 23 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

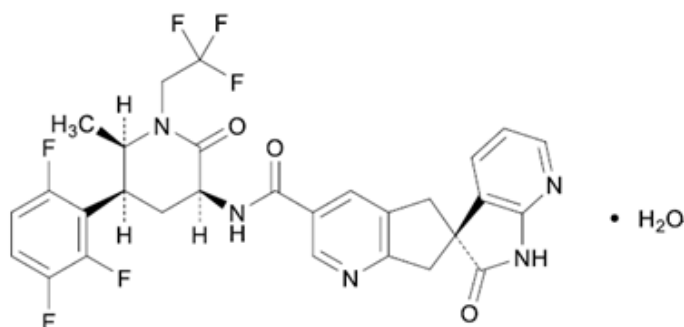
令和8年1月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
[一般名] アトゲパント水和物
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和7年3月14日
[剤形・含量] 1錠中にアトゲパント水和物をアトゲパントとして 10、30 又は 60 mg 含有する錠剤
[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： $C_{29}H_{23}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量： 621.53

化学名：

(日本名) (3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-メチル-2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピペリジン-3-イル]-2'-オキソ-1',2',5,7-テトラヒドロスピロ[シクロペンタ[b]ピリジン-6,3'-ピロロ[2,3-b]ピリジン]-3-カルボキサミド 一水和物

(英名) (3'S)-N-[(3S,5S,6R)-6-Methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,3,6-trifluorophenyl)piperidin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-b]pyridine]-3-carboxamide monohydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の片頭痛発作の発症抑制に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]

片頭痛発作の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはアトゲパントとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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11月12日

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

申請品目

- [販売名] アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
[一般名] アトゲパント水和物
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] 令和7年3月14日
[剤形・含量] 1錠中にアトゲパント水和物をアトゲパントとして 10、30 又は 60 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

片頭痛発作の発症抑制

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはアトゲパントとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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	4
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	6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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	15
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	26
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	48
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	48

[略語等一覧]

別記のとおり。

重要工程として [redacted] 及び [redacted] 工程における中間体 ([redacted]³⁾ 及び [redacted]⁴⁾ の [redacted] 工程が設定され、当該 2 工程を含むすべての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、[redacted]³⁾、[redacted]⁴⁾ 及び [redacted]⁵⁾ 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、性状(外観)、確認試験(IR)、旋光度、純度試験[類縁物質(HPLC)、残留溶媒(GC)]、水分、強熱残分及び定量法(HPLC)が設定されている。

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 原薬の主な安定性試験

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	25℃	60%RH	二重の LDPE 袋+	48 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の LDPE 袋に入れて、ファイバードラム又は HDPE 容器で室温で保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [redacted] 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錠中に原薬を無水物として 10、30 又は 60 mg 含有する即放性の素錠である。製剤には、コポビドン、コハク酸 d- α -トコフェロールポリエチレングリコール、D-マンニトール、結晶セルロース、塩化ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は前混合、[redacted]、最終混合、打錠・試験及び包装工程により製造される。なお、[redacted] 工程が重要工程とされ、当該工程及び打錠・試験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
- CPP の特定

3) [redacted]

4) [redacted]

5) [redacted]

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
定量法	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物／不純物	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
溶出性	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
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（HPLC）、純度試験 [類縁物質（HPLC）]、水分、製剤均一性（UV-VIS）、微生物限度、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	25℃	60%RH	PTP ^a 包装	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：多層フィルム（XXXXXXXXXX）及びアルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、多層フィルム（XXXXXXXXXX）及びアルミニウム箔で PTP 包装し、室温で保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XX 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。

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 受容体に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

SK-N-MC 細胞⁶⁾ 及び遺伝子組換え型 hCGRP 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて、hCGRP 受容体に対する本薬の阻害作用が検討された結果、本薬は hCGRP の hCGRP 受容体への結合を競合的に阻害し、 K_i 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 0.026 ± 0.005 及び 0.015 ± 0.002 nmol/L であった。

⁶⁾ hCGRP 受容体を内因的に発現するヒト神経芽細胞腫由来細胞株

3.1.1.2 hαCGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト及びアカゲザルの CGRP 受容体を発現させた HEK293 細胞を用いて、hαCGRP 刺激による cAMP 産生⁷⁾に対する本薬の阻害作用が検討された結果、本薬は hαCGRP 刺激による cAMP 産生を競合的に阻害し、IC₅₀ (平均値±標準誤差) はそれぞれ 0.026±0.005 及び 0.045 nmol/L⁸⁾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)

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) に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、CT、AM1、AM2 及び AMY3 受容体に対する IC₅₀ は臨床使用時⁹⁾の本薬の非結合形 C_{max} (約 23 nmol/L) と比較して 10 倍以上であった一方、AMY1 受容体に対する IC₅₀ (平均値±標準誤差) は 2.4±0.3 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)

アカゲザル、ウサギ、ラット、マウス及びイヌの小脳の抽出物を用いて、各動物種の CGRP 受容体に対する本薬の結合親和性が検討された。その結果、K_i 値は表 5 のとおりであり、アカゲザルの CGRP 受容体において hCGRP 受容体と同程度の結合親和性が示された。

表 5 各動物種の CGRP 受容体に対する本薬の結合親和性

動物種	K _i 値 (nmol/L)
アカゲザル	0.009±0.001
ウサギ	2.1±0.4
ラット	0.7±0.1
マウス	0.13±0.01
イヌ	1.2±0.2

平均値±標準誤差、n=3~7

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 アカゲザルにおけるカプサイシン刺激による皮膚血流量増加に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雌雄アカゲザル (各群 8 例) に本薬 0.1、0.4、0.8、4.2、8.2 又は 42 µg/kg が 25 分間かけて静脈内投与されるとともに、本薬投与開始 5 分後にカプサイシンが塗布され、本薬投与開始 25 分後にカプサイシン塗布部位の皮膚血流量が測定された¹⁰⁾。その結果、カプサイシン塗布部位の皮膚血流量は本薬の用量依存的に低下することが示された。

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 4.2.1.1-1、4.2.1.2-3 (参考資料))

117 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本薬 (10 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、いずれの分子に対しても 50%の阻害作用を示さなかった。

⁷⁾ 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。

⁸⁾ 平均値 (n=2)

⁹⁾ 本薬 60 mg をヒトに投与したときの C_{max} (1192 nmol/L) 及びヒト血漿中のタンパク結合率 (98.3%) に基づき約 23 nmol/L と算出された。

¹⁰⁾ カプサイシンが塗布された皮膚では主に CGRP が惹起されることで血管拡張が生じ皮膚血流量が増加する。

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。

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 (雌1群6例)	FOB法	0 ^a 、5、20、250 mg/kg	14日間連日経口	250 mg/kg : 平均体温低下(-1.1°C)、ラインクロス数及び立ち上がり回数の減少 ^e	4.2.3.2-3
心血管系	hERGチャネル安定発現 CHO-K1細胞	hERG電流	0 ^b 、10、28 ^c μmol/L	<i>in vitro</i>	28 μmol/L : 23.9%阻害	4.2.1.3-2
心血管系/ 呼吸系	アカゲザル (雌雄4例)	血圧、心拍数、心電図(テレメトリー法)、呼吸数、呼吸深度	0 ^a 、5、30、75 mg/kg	経口 ^d	影響なし	4.2.1.3-5

a : 100%PEG400

b : 0.3%DMSO含有 HEPES 緩衝生理食塩液

c : 溶解度の限界により、本試験では本薬 28 μmol/L までしか検討できなかった。

d : 1日目に溶媒、2及び3日目に本薬 5 及び 30 mg/kg がそれぞれ単回投与、4~6日目に本薬 75 mg/kg が3日間反復投与された。

e : 体温低下は軽微であること、ラインクロス数及び立ち上がり回数の減少は1例のみに認められた所見であることから、毒性学的意義はないと考えられるため、臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いと申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の片頭痛発作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受容体に対する阻害作用、及びCGRP刺激による血管拡張に対する抑制作用を示したことから、本薬はCGRPアンタゴニストとしてCGRP受容体を阻害し、CGRP刺激による血管拡張を抑制することで、片頭痛発作を抑制すると考えられる。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、申請者の説明を了承した。

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

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおけるアト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、ラット及びサルで5 ng/mL、ウサギで1 ng/mLであった。アトゲパントの¹⁴C標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定された。

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 4.2.2.2-1)

雄性ラット又は雄性サルにアト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アト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} (μmol/L)	AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)	V _{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
ラット	静脈内	2	6	—	6.7±1.5	—	1±0	—	0.9±0.3	9±2
	経口	5	9	0.8±0.5	4.5±4.6	3.1	—	27±28	—	—
サル	静脈内	2	3	—	4.2±1.1	—	4±3	—	3.2±2.4	14±4
	経口	10	3	1.4±0.8	5.6±3.3	2.0	—	27±16	—	—

—：算出せず

4.1.1.2 マウス (CTD 4.2.2.2-3)

雄性マウスにアトゲパントを単回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 雄性マウスにアトゲパントを単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)
1	10	0.524±0.0566	1.29±0.176	0.50
100	10	4.35±0.0761	52.8±13.1	2.0
750	10	6.50±0.451	93.8±4.66	8.0

4.1.1.3 ウサギ (CTD 4.2.2.4-5)

雌性ウサギ (3 例) にアトゲパント 100 mg/kg を単回経口投与したときの C_{max} は 12±4 μmol/L、AUC_{0-∞} は 38±10 μmol·h/L、t_{max} は 3.0±0.6 h であった。

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット (CTD 4.2.3.2-5)

雌雄ラットにアトゲパントを QD で 26 週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 雌雄ラットにアト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)	評価時点	例数	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-t} (μmol·h/L)	
			雄性	雌性	雄性	雌性
10	1日目	雌雄各 9 ^a	1.02±0.613	1.00±0.470	5.06±1.81	3.43±0.713
	4週目		1.76±0.808	1.49±0.369	7.30±1.10	5.19±0.698
	26週目		3.01±1.70	1.92±0.862	16.2±3.95	7.91±1.80
30	1日目		4.72±0.895	4.47±1.79	28.4±3.81	22.1±2.99
	4週目		7.35±2.86	7.55±1.46	38.0±11.0	25.1±3.37
	26週目		24.1±13.6	7.42±4.12	116±41.3	47.8±8.39
100	1日目		18.2±3.20	13.1±3.89	190±45.8	119±32.6
	4週目		20.9±5.78	13.0±4.57	133±20.9	64.1±11.6
	26週目		22.8±6.35	30.0±11.4	193±51.8	192±49.7

平均値±標準誤差

a: 雌雄それぞれを投与量毎に3グループ(3例/グループ:計9例)に分け、各グループにおけるPKパラメータ(1例/時点)が算出された。表中の結果は3グループの平均値±標準誤差を示している。

4.1.2.2 サル (CTD 4.2.3.2-9)

雌雄サルにアトゲパントを QD で 39 週間反復経口投与したときの PK パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 雌雄サルにアト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)	評価時点	例数	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-24h} (μmol·h/L)	
			雄性	雌性	雄性	雌性
15	1日目	雌雄各 4	2.79±0.634	2.71±1.01	17.1±3.67	15.3±4.72
	39週目	雌雄各 4	2.35±0.641	1.21±0.315	12.1±3.10	5.93±1.32
40	1日目	雄 11 雌 4	6.00±1.36	4.48±0.584	48.6±10.9	27.0±2.57
	39週目	雌雄各 4	5.19±1.21	3.34±0.486	35.7±10.2	16.7±1.69
300	1日目	雄 4 雌 5	9.56±2.12	12.0±5.28	89.3±16.2	155±108
	39週目	雌雄各 4	7.53±2.62	8.09±4.22	70.2±31.7	71.1±32.4

平均値±標準誤差

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-2)

雄性白色ラットにアトゲパントの ¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 3、6、12、24、72 及び 168 時間後における血液中及び各組織の放射能濃度を、液体シンチレーションカウンター(血液中)又は定量的全身オートラジオグラフィ(各組織)により測定した(1例/時点)。各組織における放射能濃度は、投与3時間後に大部分の組織において最高値を示した。最高放射能濃度が血液中(0.537 μg eq./g)と比較して特に高値を示した組織は、小腸(11.299 μg eq./g)、肝臓(8.279 μg eq./g)、唾液腺顎下腺(6.179 μg eq./g)、口腔粘膜(2.835 μg eq./g)、副腎(2.511 μg eq./g)、腎髄質(2.393 μg eq./g)、腎皮質(2.203 μg eq./g)であった。放射能濃度は、唾液腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎及び包皮腺を除き、投与168時間後までに定量下限(0.006 μg eq./g)未満となった。

雄性有色ラットにアトゲパントの ¹⁴C-標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 3、24、168 及び 672 時間後における組織中の放射能濃度を測定した(1例/時点)。各時点での各組織への放射能の分布は、メラニン含有組織である有色皮膚及びブドウ膜への分布を除き、上記の雄性白色ラットを用いた検討結果と概ね類似していた。メラニン含有組織である有色皮膚及びブドウ膜の最高放射能濃度は 1.167 及び 0.606 μg eq./g と血液中(0.842 μg eq./g)と同程度であり、有色皮膚では投与168時間後、ブドウ膜では投与672時間後には定量下限未満となった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.4-4~5)

マウス、ラット、ウサギ及びサルにアトゲパントの ^{14}C -標識体 $0.1\sim 10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ $98.1\sim 98.3\%$ 、 $95.0\sim 96.5\%$ 、 $88.3\sim 89.1\%$ 及び $88.3\sim 89.2\%$ であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.4-4)

ラット (3 例) 及びサル (3 例) の血液にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $1\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、放射能濃度の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.64 及び 0.88 であった。

4.2.4 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、アトゲパントの分子量は小さいため胎盤を通過する可能性があること、アトゲパントは脂溶性分子であり、*in vitro* で細胞膜透過性が高かったこと (見かけの透過係数: $18.8\times 10^{-6}\ \text{cm/s}$ (6.2.1.1.1 項参照)) を踏まえると、アトゲパントは胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があるとして説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-4)

マウス、ラット及びサルの肝細胞にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、アトゲパントの代謝物としていずれの動物種においても M1 (N-オキシド化体) が検出された。ラット及びサルの肝ミクロソームにアトゲパントの ^{14}C -標識体 $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、アトゲパントの代謝物としていずれの動物種においても M1 及び M2 (5-水酸化体) が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4-3)

胆管カニューレを留置した雄性ラット (3 例) にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $2\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 $0\sim 8$ 時間後のプール尿中及び投与 $0\sim 24$ 時間後のプール糞中には主にアトゲパント (尿中: 2.9% (投与放射能に対する割合、以下同様)、糞中: 15.7%)、投与 $0\sim 6$ 時間後のプール胆汁中には主に M1 (8.1%) 及び M12 (グルクロン酸抱合体) (7.4%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (4 例) にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $5\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 $0\sim 24$ 時間後のプール尿中及びプール糞中には主にアトゲパント (尿中: 8.3% 、糞中: 19%)、投与 $0\sim 24$ 時間後のプール胆汁中には主に M1 (8%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性サル (3 例) にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $2\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 $0\sim 8$ 時間後のプール胆汁中には主に M1 (26.7%) が認められた。なお、尿中及び糞中の回収率はわずか (それぞれ 8.4% 及び 7.3%) であったことから尿中及び糞中の代謝物は評価しなかった。

胆管カニューレを留置した雄性サル (3 例) にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $10\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 $0\sim 24$ 時間後のプール胆汁中には主に M1 (38.2%) が、投与 $0\sim 48$ 時間後のプール糞中にはアトゲパント (18.3%) が認められた。なお、尿中の回収率はわずか (4.4%) であったことから尿中の代謝物は評価しなかった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.4-3)

胆管カニューレを留置した雄性ラット又は雄性サルにアトゲパントの ¹⁴C-標識体を単回経口投与又は静脈内投与したとき、投与 72 時間後までの尿中排泄率 (投与放射能に対する割合)、糞中排泄率及び胆汁中排泄率は、表 11 のとおりであった。

表 11 雄性ラット又は雄性サルにアトゲパントを単回経口又は静脈内投与したときの PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
ラット	経口	5	4	12.6±5.1	27.0±1.3	49.4±4.3
	静脈内	2	3	9.2±3.3	18.4±4.5	54.8±4.1
サル	経口	10	3	4.4±1.2	24.2±1.8	45.1±10
	静脈内	2	3	8.4±1.5	7.6, 7.1 ^a	64.7, 68.4 ^a

a : 2 例の個別値

4.4.2 乳汁移行性 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠 6 日目のラット (各用量 : 5 例) にアトゲパント 15、45 又は 125 mg/kg を QD で反復経口投与したとき、分娩後 14 日目の投与 2 時間後における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 2.11 ~ 2.46 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断する。

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、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試験 (光毒性試験、幼若動物試験、依存性試験、不純物の毒性試験) の成績が提出された。特記しない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 100%PEG400 が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の初回投与後の結果から、本薬の急性毒性が評価された (表 12)。

表 12 反復投与毒性試験 (初回投与時の所見)

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	0、5、20、250	急性毒性について 2 週間反復投与毒性試験にて評価 250 : 平均体温の低下	>250	4.2.3.2-3
雌雄カニクイザル	経口	0、15、40、300	急性毒性について、39 週間反復投与毒性試験にて評価 特記所見なし	>300	4.2.3.2-9

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた反復投与毒性試験（最長3カ月間）、ラットを用いた反復投与毒性試験（最長6カ月間）及びサルを用いた反復投与毒性試験（最長9カ月間）が実施された（表13）。主な所見として、ラットにおいて主に空腸における小腸上皮の空胞化が認められた。当該所見は絨毛先端限定的に認められ、上皮細胞の変性又は壊死を伴っていないこと、及び回復性が認められたことから毒性所見ではないと判断された。

ラット（6カ月）及びサル（9カ月）の反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：100 mg/kg/日、サル：300 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}、ラット雌雄：192.5 μmol・h/L、サル雌雄：70.7 μmol・h/L）は、臨床用量（1日60 mg）経口投与時（CGP-PK-02試験）の曝露量（AUC_{0-24h}:5.75 μmol・h/L）と比較して、ラットで33.4倍、サルで12.3倍であった。

表13 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)	CTD
雌雄マウス (Tg rasH2)	経口	1カ月 (1回/日)	0 ^a 、1 ^b 、5 ^b 、20 ^b 、100 ^b	特記所見なし	100	4.2.3.4.2-2
雌雄マウス (CD1)	経口	3カ月 (1回/日)	0 ^a 、0.5、1、5、20、100	100：体重増加量低値（雄）、総タンパク質・アルブミン・TG低値（雄）	雄：20 雌：100	4.2.3.4.2-1
雌雄ラット (Wistar)	経口	2週 ^c (1回/日)	0、5 ^d 、20 ^d 、250 ^d	250：摂餌量・体重増加量低値、白血球数・リンパ球数高値（雌）、グルコース・ALT・TG（雌）高値、空腸蒼白化、上皮小体空胞化、小腸上皮空胞化	20	4.2.3.2-3
雌雄ラット (Wistar)	経口	3カ月 (1回/日)	0、5、20、200	200：体重増加量低値、白血球数・リンパ球数高値（雌）、ALT高値、胸腺・副腎重量低値、小腸蒼白化、上皮小体空胞化、小腸上皮空胞化	20	4.2.3.2-4
雌雄ラット (Wistar)	経口	6カ月 (1回/日) + 休薬1カ月	0、10、30、100	100：摂餌量（雌）・平均体重低値、ALT高値、TG低値（雄）、空腸上皮空胞化 回復性：あり	100 ^e	4.2.3.2-5
雌雄アカゲザル	経口	2週 (1回/日)	5 ^f	特記所見なし	5	4.2.3.2-6
雌雄アカゲザル	経口	3カ月 (1回/日)	0、4 ^g 、15 ^g 、150 ^g	特記所見なし	150	4.2.3.2-7
雌雄アカゲザル	経口	3カ月 (1回/日)	0、300	300：精巣・精巣上体周囲結合組織における動脈の炎症・中膜肥厚	<300	4.2.3.2-8
雌雄アカゲザル	経口	9カ月 (1回/日)	0、15、40 ^h 、300	特記所見なし	300	4.2.3.2-9

a：10%ポリソルベート80/脱イオン水

b：本薬群では遊離塩基水和物が用いられた。

c：*in vivo* 遺伝毒性評価（小核誘発性）を含む。

d：本薬群では遊離塩基一水和物が用いられた。

e：100 mg/kg/日群において認められた所見は、変化の程度が軽度であり回復性が認められたことから、毒性所見ではないと判断された。

f：投与7～9日目は調整ミスにより、13.5 mg/kg/日が投与された。

g：本薬群では塩化合物が用いられた。

h：サルを用いた3カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-8）で認められた精巣の所見の追加評価のため、投与14週時に中間剖検群が設定された。

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ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であった（表14）。

ラットを用いた毒性試験が実施された（表 16 及び 17）。なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に対する無毒性量（15 mg/kg/日及び 130 mg/kg/日）における本薬の曝露量（AUC_{0-24h}）は 25.8 µmol・h/L 及び 44.1 µmol・h/L であり、臨床用量（1 日 60 mg）経口投与時（CGP-PK-02 試験）の曝露量（AUC_{0-24h}: 5.75 µmol・h/L）の 4.5 倍及び 7.7 倍であった。生殖発生毒性試験において乳児への影響は認められなかったものの、本薬はヒトでの乳汁移行性が認められていることから（6.2.2.4 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旨を添付文書で注意喚起すると申請者は説明した。

表 16 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)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (Wistar)	経口	交配前～交配期間及び交配後計 6 週間 (1 回/日)	0、5、20、125	一般毒性： ≥20：平均体重増加量低値 125：平均摂餌量低値 生殖能：特記所見なし	一般毒性：5 生殖能：125	4.2.3.5.1-1
	雌ラット (Wistar)		交配 15 日前～妊娠 7 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 15～17 日		一般毒性： 125：平均体重・平均摂餌量・平均体重増加量低値 生殖能：特記所見なし		
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar)	経口	妊娠 6 日～20 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0、5 ^a 、15 ^a 、125 ^a 、750 ^a	母動物： ≥125：平均摂餌量低値 胚・胎児： ≥125：平均生存胎児体重低値、平均仙尾椎骨骨化数低値、頭蓋骨不完全骨化	親動物（一般毒性）：15 胚・胎児発生：15	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 28 日	0、30 ^b 、90 ^b 、130 ^b	母動物： 130：平均摂餌量・平均体重増加量低値 胚・胎児：特記所見なし	親動物（一般毒性）：90 胚・胎児発生：130	4.2.3.5.2-3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (Wistar)	経口	母動物：妊娠 6 日～哺育 20 日 (1 回/日)	0、15、45、125	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）：125 F1 出生児の発生：125	4.2.3.5.3-1

a：本薬群では遊離塩基水和物Ⅱ型が用いられた。

b：本薬群では遊離塩基水和物が用いられた。

表 17 幼若動物試験

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)	CTD
雌雄幼若ラット (Wistar)	経口	出生後 28～70 日 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、10、30、200	200：ALT・総ビリルビン高値、尿中ビリルビン陽性頻度の高値 回復性：あり	一般毒性： 200 ^a 生殖機能： 200	4.2.3.5.4-2

a：200 mg/kg/日群において認められた所見は、関連する病理組織学的所見は認められず、回復性が認められたことから毒性所見ではないと判断された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光毒性評価

本薬は UVB 領域で光吸収性を示し、有色ラットの皮膚及びぶどう膜に分布することから（4.2.1 項参照）、有色ラットを用いた光毒性試験が実施された結果、皮膚及び眼に対して本薬投与による異常所見は認められず、光毒性は陰性と判断されている（表 18）。

表 18 光毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	結果	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌ラット (Long-Evans)	経口	3 日	0、10、40	UVR を照射したとき、光毒性を示す反応は認められなかった。	40	4.2.3.7.7-1

5.6.2 薬物乱用に関する試験

ラットを用いた薬物乱用に関する試験が実施され（表 19）、本薬は依存性を示さないと考えられた。

表 19 薬物乱用に関する試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	CTD
退薬症候試験	雄ラット (SD)	本薬 0、10、30 mg/kg 又はモルヒネを 28 日間 (2 回/日) 反復経口投与後、7 日間投与を中止し、退薬症候 ^a を観察	本薬の投与中止後に退薬症候は認められなかった	4.2.3.7.4-1
自己投与試験	雄ラット (SD)	ヘロインを静脈内に自己投与するように訓練されたラットに本薬 0 ^b 、0.003、0.01、0.03、0.1 又はヘロイン 0.015 mg/kg を静脈内に自己投与させ、強化効果を評価	自己投与回数の増加は認められなかった	4.2.3.7.4-2

a：行動、身体及び生理学的徴候への影響を指標に評価を行った。

b：生理食塩水

5.6.3 不純物に関する評価

不純物 AGN-242245 は安全性確認の必要な閾値を超えるため、ICH Q3B ガイドラインに従い一般毒性及び遺伝毒性が評価された。

5.6.3.1 AGN-242245 の一般毒性

サルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-9）において、臨床使用時の AGN-242245 の 1 日曝露量（0.24 mg/日）と比較して、480 倍の用量（1.92 mg/kg/日）で当該不純物を含有する本薬を用いて一般毒性評価が実施され、明らかな毒性所見は認められなかった（5.2 項参照）。

5.6.3.2 AGN-242245 の遺伝毒性

臨床使用時の AGN-242245 の 1 日曝露量は 1 mg 未満であり、*in silico* (Q)SAR による遺伝毒性評価が実施され、遺伝毒性の懸念はないことが示された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験で胎児に体重低値及び骨格異常が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与について、以下のように説明した。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験における 125 mg/kg/日以上 of 投与群の胎児に認められた体重低値及び骨格異常については、下記の理由より母体毒性による二次的影響であり、本薬の薬理作用によるものではないと考える。そのため、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において注意喚起することが適切である。

- ラットでは妊娠後期の低栄養は胎児の発育遅延及び骨格異常が誘発される可能性が高いことが知られており（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2011; 92: 36-51）、胎児毒性が認められた 125 mg/kg/日以上 of 投与群の母動物では摂餌量低値が認められたこと
- 他の CGRP 受容体拮抗薬の胚・胎児発生毒性試験において、薬理作用による胚・胎児への影響は認められていないこと（「アイモビーグ皮下注 70 mg ペン」審査報告書（令和 3 年 5 月 10 日）、「ナルテイク OD 錠 75 mg」審査報告書（令和 7 年 9 月 2 日）参照）

機構は、申請者の説明を了承した。

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

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、本薬の投与量はアトゲパント換算量で記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M22-056 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（3101-303-002 試験）並びに食事の影響試験（3101-105-002 試験）で用いられた製剤は市販予定製剤と同一であった。市販予定製剤の 10 mg 錠、30 mg 錠及び 60 mg 錠は、含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験により製剤間の BE が示されている。

アト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 0.10～10 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験（3101-105-002 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 20 例を対象に、本薬 60 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事（高脂肪食）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実施された（休薬期間：7 日間以上）。

本薬 60 mg の空腹時投与に対する食後投与のアトゲパントの C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、0.7790 [0.6414, 0.9462]、0.8170 [0.7157, 0.9326] 及び 0.8253 [0.7177, 0.9489] であった。

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 4.2.2.4-4）

ヒトの血漿にアトゲパントの ^{14}C -標識体 0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血漿タンパク結合率は 94.3%～96.0% であった。

6.2.1.2 血球移行性 (CTD 4.2.2.4-4)

ヒト (3 例) の血液にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $1\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.77 であった。

6.2.1.3 *In vitro* 代謝

6.2.1.3.1 本薬の代謝 (CTD 4.2.2.4-4)

ヒト肝細胞にアトゲパントの ^{14}C -標識体 $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、アトゲパントの代謝物として M1 (N-オキシド化体) が検出された。ヒトの肝ミクロソームにアトゲパントの ^{14}C -標識体 $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したとき、アトゲパントの代謝物として M1 及び M2 (5-水酸化体) 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 4.2.2.4-4)

ヒト肝ミクロソームにアトゲパント $1\ \mu\text{mol/L}$ を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤 (CYP3A4/5、CYP2C 若しくは CYP2D6 の阻害抗体又はケトコナゾール (CYP3A 阻害剤、 $1\ \mu\text{mol/L}$)) の存在下でインキュベーションしたとき、CYP2C 又は CYP2D6 の阻害抗体存在下において M1 及び M2 への代謝は阻害されなかったが、CYP3A4/5 阻害抗体又はケトコナゾール存在下においてアトゲパントの M1 及び M2 への代謝が阻害された。

遺伝子組換え CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) とアトゲパントをインキュベートした結果、CYP1A2、CYP2C9 及び CYP2C19 存在下で代謝物の生成は認められなかったが、遺伝子組換え CYP3A4 酵素存在下で M1 及び M2、遺伝子組換え CYP2D6 酵素存在下で M2 の生成が認められた。

6.2.1.4 酵素阻害

6.2.1.4.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.4-4)

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¹¹⁾を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対するアトゲパントの阻害作用を検討した。アトゲパントの CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 に対する IC_{50} はそれぞれ 83、41、16、59 及び $34\ \mu\text{mol/L}$ であり、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する IC_{50} はいずれも $100\ \mu\text{mol/L}$ 超であった。時間依存的阻害作用はいずれの CYP 分子種においても認められなかった。

6.2.1.4.2 UGT 分子種に対する阻害 (CTD 4.2.2.4-4)

ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 の基質 (エストラジオール $20\ \mu\text{mol/L}$) を用いてアトゲパント ($0.78\sim 100\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、アトゲパントの UGT1A1 に対する IC_{50} は $83\ \mu\text{mol/L}$ であった。

¹¹⁾ 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 : フェナセチン ($75\ \mu\text{mol/L}$)、CYP2B6 : プロピオン ($80\ \mu\text{mol/L}$)、CYP2C8 : アモジアキン ($10\ \mu\text{mol/L}$)、CYP2C9 : ジクロフェナク ($10\ \mu\text{mol/L}$)、CYP2C19 : S-メフェニトイン ($20\ \mu\text{mol/L}$)、CYP2D6 : デキストロメトर्फエン ($20\ \mu\text{mol/L}$)、CYP3A4 : ミダゾラム ($2\ \mu\text{mol/L}$) 及びテストステロン ($75\ \mu\text{mol/L}$)

6.2.1.5 酵素誘導 (CTD 4.2.2.4-4)

ヒト凍結肝細胞 (3 例) にアトゲパント 0.1~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの CYP3A4、CYP2B6 及び CYP1A2 に対する誘導作用を検討した。CYP2B6 及び CYP1A2 については、溶媒対照と比較した mRNA 発現量の増加は 2 倍以下であり、アトゲパントは CYP2B6 及び CYP1A2 に対する誘導作用を示さなかった。一方、CYP3A4 については、溶媒対照と比較した mRNA 発現量の増加は濃度依存的であり、最大で 6.5 倍 (アトゲパント 20 $\mu\text{mol/L}$ 添加時) 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アトゲパントの輸送 (CTD 4.2.2.4-4、4.2.2.6-2、4.2.2.6-4)

MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞にアトゲパント 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、見かけの透過係数 (P_{app}) は $18.8 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ であり、排出比 ($P_{app B \rightarrow A} / P_{app A \rightarrow B}$) は、コントロール細胞では 3.4、MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞では 24.5 であった。Caco-2 細胞にアトゲパント 0.5~50 $\mu\text{mol/L}$ 添加したときの排出比は 3.99~16.6 であり、P-gp 阻害剤 (Valsopodar 1 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で 2 未満に減少した。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1 若しくは OAT3 を発現させた MDCK-II 細胞又は OCT2 を発現させた CHO-K1 細胞にアトゲパントの ^3H -標識体 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの細胞内取込み量は、コントロール細胞と比較して、OAT3 又は OCT2 を発現させた細胞では変わらなかったが、OATP1B1、OATP1B3 又は OAT1 を発現させた細胞では増加した。

OAT3、OCT2 又は MATE1 を発現させた HEK293 細胞にアトゲパント 0.2~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの細胞内取込み量は、OAT3 阻害剤 (プロベネシド 100 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2 阻害剤 (キニジン 300 $\mu\text{mol/L}$) 又は MATE1 阻害剤 (シメチジン 10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で顕著な低下は認められなかった。

BCRP を発現させた MDCK-II 細胞にアトゲパントを 0.5~50 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの排出比は、BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$) の存在下で低下した。

6.2.1.6.2 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.2.4-4、4.2.2.6-2~4)

MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞、BCRP を発現させた Sf9 細胞由来の膜ベシクル、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 を発現させた MDCK-II 細胞、OCT2 を発現させた CHO 細胞、BSEP、MRP3、MRP4 を発現させた HEK293 細胞由来の膜ベシクル、NTCP、OCT1、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、及び各トランスポーターの基質¹²⁾ を用いて、トランスポーターに対するアトゲパントの阻害作用を検討した結果、表 20 のとおりであった。

¹²⁾ 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。P-gp: ^3H -ジゴキシン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、BCRP: ^3H -メトトレキサート (10 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1: ^3H -ピタバスタチン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B3: ^3H -スルホプロモフタレイン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1: ^3H -シドロフォビル (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3: ^3H -エストロン硫酸 (1 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2: ^{14}C -メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、BSEP: タウロコール酸 (2 $\mu\text{mol/L}$)、MRP3: エストラジオール-17 β -グルクロン酸抱合体 (10 $\mu\text{mol/L}$)、MRP4: デヒドロエピアンドロステロンサルフェート (0.5 $\mu\text{mol/L}$)、NTCP: タウロケノデオキシコール酸ナトリウム塩、OCT1: ^{14}C -臭化テトラエチルアンモニウム (5 $\mu\text{mol/L}$)、MATE1: ^{14}C -メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)、MATE2-K: ^{14}C -メトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$)

表 20 アトゲパントのトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討されたアトゲパント濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
P-gp	0.3~30	>30
BCRP	0.03~10	>10
OATP1B1	0.03~10	3.3
OATP1B3	0.03~10	8.4
OAT1	0.03~10	>10
OAT3	0.03~10	>10
OCT2	0.03~10	>10
BSEP	0.021~15	>15
MRP3	0.021~15	>15
MRP4	0.021~15	>15
NTCP	0.027~20	>20
OCT1	0.3~20	1.23
MATE1	0.3~20	2.24
MATE2-K	0.3~20	>20

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反復投与試験 (MK-8031 P004 試験、CTD 5.3.3.1-4 (参考資料)、実施期間 20■■年■■月~■■月)

外国人健康成人 (23 例) に本薬 170 mg を QD で 28 日間反復経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本薬 170 mg を反復経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ

測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
1	23	1967.4±627.6	9052.5±2758.0	2.02 [1.00, 6.00]	—
28	18	1943.3±784.6	9897.4±4037.4	1.52 [0.67, 4.20]	10.6±4.05

a : 中央値 [最小値, 最大値]

— : 算出せず

6.2.2.2 日本人及び外国人健康成人における反復投与試験 (3101-101-002 試験、CTD 5.3.3.3-3 (評価資料)、実施期間 20■■年■■月~■■月)

日本人及び外国人健康成人に本薬 10、30、60 mg を QD、又は本薬 60 mg を BID で 8 日間反復経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬を反復経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ

対象	用法・用量	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	尿中排泄量 (%投与量)
日本人	10 mg QD	初回投与後	8	109.38±12.51	328.07±53.29 ^b	1.00 [1.00, 1.50]	2.97±0.33	4.92±2.71
		投与 8 日目	8	76.31±23.07	290.72±59.73 ^c	1.25 [1.00, 2.00]	3.04±0.54	4.57±1.92
	30 mg QD	初回投与後	8	355.02±171.47	1354.24±518.88 ^b	1.00 [1.00, 3.00]	4.49±3.42	5.78±1.53
		投与 8 日目	7	348.99±76.17	1467.02±261.86 ^c	1.00 [1.00, 3.00]	3.82±1.15	6.22±1.17
	60 mg QD	初回投与後	8	665.58±182.73	2480.34±866.37 ^b	1.50 [1.00, 3.00]	4.43±1.84	5.16±3.27
		投与 8 日目	7	744.30±207.79	2855.69±881.31 ^c	1.00 [1.00, 2.00]	5.77±3.09	5.51±2.39
60 mg BID	初回投与後	8	626.94±268.36	2258.12±714.42 ^b	1.00 [1.00, 4.00]	6.00±2.53	4.68±1.64	
	投与 8 日目	8	681.74±470.94	2792.62±1795.66 ^d	1.00 [1.00, 4.00]	7.78±5.26	5.99±2.95	
外国人	60 mg BID	初回投与後	8	573.72±254.69	2735.38±1078.34 ^b	2.00 [1.00, 4.00]	9.53±1.62	3.63±1.72
		投与 8 日目	8	770.86±348.20	3543.84±2055.28 ^d	1.50 [1.00, 2.00]	16.36±10.59	5.63±2.56

a : 中央値 [最小値, 最大値]、b : AUC_{0-∞}、c : AUC_{0-24h}、d : AUC_{0-12h}

6.2.2.3 マスバランス試験 (CGP-PK-03 試験、CTD 5.3.3.1-3 (参考資料)、実施期間 20■年■月～20■年■月)

外国人健康成人 6 例に、アトゲパントの ¹⁴C-標識体 50 mg を単回経口投与したとき、投与 336 時間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 7.86±1.83% 及び 80.64±3.35% であった。尿中には、主にアトゲパント (5.21%) が排泄され、糞中には、主にアトゲパント (42.2%)、M2 (8.99%) 及び M3/4 (三重酸化体) (5.32%) が排出された。

6.2.2.4 乳汁移行性試験 (M22-394 試験、CTD 5.3.3.1-5 (参考資料)、実施期間 2023 年 7 月～2024 年 2 月)

授乳中の健康成人女性 12 例を対象に、本薬 60 mg を単回経口投与したとき、アトゲパントの血漿中濃度に対する乳汁中濃度の比は 0.0755 であり、投与 24 時間後までのアトゲパントの乳児の推定薬物摂取量及び授乳婦薬物摂取量に対する相対的乳児薬物投与量の割合¹³⁾は、0.00149 mg/kg 及び 0.188% と推定される。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 PK に対する年齢及び性別の影響 (MK-8031 P003 試験、CTD 5.3.3.3-1 (参考資料)、実施期間 20■年■月～■月)

高齢 (65 歳以上 80 歳以下) の外国人健康成人 12 例を対象に、本薬 40 mg を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータは、表 23 のとおりであった。非高齢男性 (MK-8031 P002 試験 : CTD 5.3.3.1-2) に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均比 [90% CI] は、それぞれ 0.91 [0.67, 1.25] 及び 1.39 [1.08, 1.78] であった。

¹³⁾ 100 × (乳児の推定薬物摂取量 (mg/kg)) / (母体の薬物摂取量 (mg/kg)) で算出。

表 23 本薬を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ

対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	t _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)
高齢男性	6	457.5±131.6	2456.2±694.0	2.00 [1.00, 4.00]	8.31±3.74
高齢女性	6	736.3±396.5	3246.8±1967.4	1.26 [0.67, 2.00]	9.97±5.07

a: 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.3.2 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (CGP-PK-01 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 8 例及び肝機能正常被験者 8 例に本薬 60 mg を単回経口投与したときのアトゲパントのタンパク非結合形及び総薬物の PK パラメータは、表 24 のとおりであった。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者におけるアトゲパント (タンパク結合形+非結合形) の AUC_{0-∞}はそれぞれ 1.24 倍、1.15 倍及び 1.38 倍、C_{max} はそれぞれ 1.09 倍、0.88 倍及び 0.96 倍であり、本薬 (タンパク非結合形) の AUC_{0-∞, u} はそれぞれ 1.84 倍、1.92 倍及び 3.66 倍、C_{max, u} はそれぞれ 1.62 倍、1.48 倍及び 2.54 倍であった。

表 24 本薬を単回経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータ

対象	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{max, u} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞, u} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	タンパク結合率 ^b (%)
肝機能正常	8	588.65± 248.49	9.83±3.39	1.75	2779.79± 924.38	47.34±13.98	9.40± 3.24	98.21±0.46
軽度 肝機能障害	8	666.30± 372.13	16.66±7.93	1.76	3495.31± 1425.30	88.16±30.75	8.70± 4.06	97.36±0.70
中等度 肝機能障害	8	528.60± 227.13	15.77±7.65	1.50	3313.94± 1684.18	96.88±51.54	11.90± 7.60	97.05±0.62
重度 肝機能障害	8	542.87± 197.18	25.11±10.50	1.00	3797.07± 1397.20	177.27±78.83	7.54± 2.95	95.34±0.85

a: 中央値 [最小値, 最大値]、b: 投与 2 時間後の血漿サンプルの結果

6.2.4 薬物相互作用の検討

本薬の代謝及び排泄プロファイル等を踏まえ、本薬と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として外国人健康成人を対象に 9 試験が実施された¹⁴⁾。アトゲパント又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均値の比は表 25 及び表 26 のとおりであった。

¹⁴⁾ CGP-PK-02 試験 (CTD 5.3.3.4-2 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、CGP-PK-12 試験 (CTD 5.3.3.4-4 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、CGP-PK-14 試験 (CTD 5.3.3.4-8 (参考資料)、実施期間 20 年 月～20 年 月)、3101-103-002 試験 (CTD 5.3.3.4-7 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、3101-102-002 試験 (CTD 5.3.3.4-6 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、MK-8031 P008 試験 (CTD 5.3.1.2-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、CGP-PK-13 試験 (CTD 5.3.3.4-5 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、CGP-PK-06 試験 (CTD 5.3.3.4-3 (参考資料)、実施期間 20 年 月～ 月)、MK-8031-P005 試験 (CTD 5.3.3.4-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月～20 年 月)

表 25 アトゲパントの PK パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		本薬 投与例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (併用/非併用)	
併用薬	本薬		C _{max}	AUC ^a
イトラコナゾール 200 mg QD	60 mg 単回	40	2.15 [1.95, 2.37]	5.51 [5.09, 5.96]
リファンピシン 600 mg 単回	60 mg 単回	31	2.23 [1.99, 2.50]	2.85 [2.60, 3.12]
リファンピシン 600 mg QD	60 mg 単回	31	0.70 [0.60, 0.81]	0.39 [0.35, 0.44]
トピラマート 100 mg BID ^b	60 mg QD	25 ^e	0.76 [0.68, 0.85]	0.75 [0.69, 0.81]
グルコン酸キニジン 648 mg BID ^c	60 mg 単回	24	1.04 [0.89, 1.22]	1.26 [1.11, 1.43]
エソメプラゾール QD	60 mg 単回	29	0.77 [0.68, 0.86]	0.92 [0.84, 1.01]
ファモチジン 20 mg 前投与 ^d	60 mg 単回	15	0.51 [0.41, 0.63]	0.79 [0.67, 0.93]
スマトリプタン 100 mg 単回	60 mg 単回	27	0.78 [0.69, 0.89]	0.95 [0.86, 1.05]

イトラコナゾール：強い CYP3A 阻害剤、リファンピシン単回：OATP 阻害剤、リファンピシン反復：強い CYP3A 誘導剤、トピラマート：弱い CYP3A 誘導剤、グルコン酸キニジン：P-gp 阻害剤

a：イトラコナゾール、リファンピシン（反復）、グルコン酸キニジン、エソメプラゾール、ファモチジン及びスマトリプタン併用時は AUC_{0-∞}、リファンピシン（単回）併用時は AUC_{0-24h}、トピラマート併用時は AUC_t

b：トピラマートの投与量は 25 mg から開始し、50 mg、75 mg、100 mg の順に漸増した。

c：グルコン酸キニジンの投与量は 328 mg から開始し、その後 648 mg に漸増した。

d：本薬投与前日夜及び当日朝に前投与

e：併用 21 例

表 26 併用薬の PK パラメータに対する本薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		併用薬 投与例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI]	
本薬	併用薬		C _{max}	AUC _{0-∞}
60 mg QD	トピラマート 100 mg BID ^a	24	0.94 [0.87, 1.01]	0.95 [0.88, 1.01]
60 mg QD	エチニルエストラジオール 0.03 mg 単回	26 ^b	0.90 [0.84, 0.96]	1.00 [0.96, 1.05]
60 mg QD	レボノルゲストレル 0.15 mg 単回	26 ^b	1.09 [1.03, 1.17]	1.19 [1.13, 1.26]
60 mg 単回	アセトアミノフェン 1000 mg 単回	38	0.89 [0.81, 0.97]	0.94 [0.89, 0.99]
60 mg 単回	ナプロキセン 500 mg 単回	36	0.94 [0.90, 0.97]	0.98 [0.96, 1.00]
60 mg 単回	スマトリプタン 100 mg 単回	27	0.95 [0.85, 1.07]	1.02 [0.97, 1.08]

トピラマート：CYP3A 基質

a：トピラマートの投与量は 25 mg から開始し、50 mg、75 mg、100 mg の順に漸増した。

b：C_{max} 併用 23 例、AUC_{0-∞} 併用 22 例

6.2.5 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-3、5.3.3.5-5、5.3.3.5-8)

外国人健康成人を対象とした第 I 相試験¹⁵⁾並びに外国人片頭痛患者を対象とした CGP-MD-01 試験及び 3101-301-002 試験における被験者 1356 例から得られた 11763 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM Version 7.4)。解析対象被験者の主な背景因子の分布は、人種はアジア

¹⁵⁾ MK-8031-P002 試験、MK-8031-P003 試験、MK-8031-P004 試験、MK-8031-P008 試験、CGP-PK-02 試験、3101-101-002 試験、CGP-PK-03 試験、CGP-PK-12 試験、3101-103-002 試験、3101-105-002 試験、CGP-PK-01 試験、CGP-PK-04 試験

ア人 48 例、アフリカンアメリカン 243 例、コーカシアン 1031 例、混血 26 例、ネイティブアメリカン 4 例、ネイティブハワイアン 3 例、その他 1 例、スタチンの併用はあり 67 例、なし 1289 例、肝機能は正常 1332 例、軽度肝機能障害 8 例、中等度肝機能障害 8 例、重度肝機能障害 8 例、イトラコナゾール併用はあり 40 例、なし 1316 例、キニジン併用はあり 25 例、なし 1331 例、リファンピシン併用はあり 31 例、なし 1325 例、体重は 77.6 [40.7, 196] kg (中央値 [最小値, 最大値]) であった。

PPK モデルは、ラグタイムを含む 0 次及び 1 次吸収過程、並びに 1 次消失を伴う 3-コンパートメントモデルで記述され、CL/F に対して併用薬 (イトラコナゾール併用、キニジン併用、リファンピシン単回併用、リファンピシン反復併用) 及び肝機能障害の影響並びに血液/血漿中濃度比の補正係数が予めモデルに組み込まれた。

PK パラメータの共変量の候補は、Frel 及び ka は投与量、製剤及び食事の有無、ラグタイムは製剤の種類及び食事の有無、CL/F は製剤の種類、人種 (アジア人又はその他人種)、肝機能、投与量及びスタチン併用の有無、V1/F は体重とされ、共変量探索の結果、Frel に対して投与量が、ka に対して投与量及び製剤が、ラグタイムに対して食事の有無が、V1/F に対して体重が選択された。その後、3101-301-002 試験データも含めた全データを用いてモデルが更新され、最終モデルとして、CL/F に被験者背景 (健康成人又は患者) が追加で組み込まれた。

構築したモデルに基づき、国内第 II/III 相試験 (M22-056 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (3101-303-002 試験) における PK パラメータを推定したところ、表 27 のとおりであった。

表 27 本薬を QD 又は BID で反復経口投与したときのアトゲパントの PK パラメータの推定値

試験	対象患者	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)	C _{ave} ^a (ng/mL)
M22-056	EM 患者	10 mg QD	113	95.3±44	2.91±2.4	22.2±13
		30 mg QD	124	345±222	14.7±24	90.2±78
		60 mg QD	129	635±257	21.2±16	161±84
3101-303-002	CM 患者	30 mg BID	172	326±160	56.1±43	157±87
		60 mg QD	178	528±210	18.8±24	139±85

a: 本薬 60 mg QD 投与時と比較して本薬 10 mg QD 及び 30 mg QD 投与時の曝露量はそれぞれ約 0.13~0.16 倍及び約 0.56~0.65 倍

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CGP-PK-04 試験、CTD 5.3.4.1-1 (評価資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 60 例を対象に、本薬を単回経口投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 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 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (各期の休薬期間: 7 日間以上)。

本薬 300 mg を単回経口投与したとき、アトゲパントの t_{max} (中央値) は 2.08 h、C_{max} は 3197.2±1530.9 ng/mL、AUC_{0-24h} は 16606.9±8242.4 ng h/mL であった。

本薬 300 mg 投与時における QTcF のベースラインの変化量の平均値のプラセボ群との群間差 (ΔΔQTcF) [90%CI] は最大で 0.6 [-1.4, 2.6] ms であり、90%CI の上限値は投与 24 時間までのいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン群における ΔΔQTcF [90%CI] は最大で 10.3 [8.2, 12.3] ms であり、90%CI の下限値は、投与 1~8 時間後までの評価時点において 5 ms を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 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。3101-101-002試験において、外国人健康成人に対する日本人健康成人のアトゲパントの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比[90%信頼区間]は、本薬単回投与時でそれぞれ1.11 [0.75, 1.66] 及び0.85 [0.62, 1.17]、並びに本薬反復投与時でそれぞれ0.78 [0.44, 1.38] 及び0.71 [0.36, 1.41] であり(6.2.2.2項参照)、反復投与時において日本人で曝露量が若干低かったもののばらつきの範囲内であり、本薬のPKに明らかな国内外差は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 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①～⑤のとおり説明した。

① OATP阻害剤

強いOATP阻害剤であるリファンピシンの単回併用によりアトゲパントのAUCが約2.85倍に増加した(表25)。以下の点を踏まえると、OATP阻害剤併用下では本薬の用量を10mg又は30mgにすることが妥当と考える。

- 強いOATP阻害剤併用下において本薬10mg又は30mgを投与した場合には臨床試験で忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾を超えないと考えられること。
- 弱い又は中程度のOATP阻害剤併用下におけるデータは得られていないが、本薬の曝露量が高くなる可能性がある。強いOATP阻害剤併用下より、本薬の曝露量増加の程度は低い可能性があるものの、M22-056試験の結果から本薬10mg及び30mgでも一定の治療効果が期待できること(7.R.1.1項参照)。

上述のとおり、本薬10mg及び30mgのいずれにおいても一定の治療効果が期待できると考えられるものの、M22-056試験の結果において、本薬の用量増加に伴い片頭痛日数の変化量の点推定値が高くなる傾向が認められたことを踏まえ(7.1.1項参照)、OATP阻害剤非併用下における通常用量である本薬60mg投与時の曝露量を超えない用量として10mgで投与を開始し、効果不十分な場合に30mgに増量することが適切と考える。

② CYP3A阻害剤

強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールとの併用によりアトゲパントのAUCが約5.5倍に増加した(表25)。したがって、強いCYP3A阻害剤併用下では、忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾を超えず、本薬60mg投与時と同程度の曝露量が得られると考えられる用量として、本薬10mgを投与することが妥当と考えた。

¹⁶⁾ 健康成人対象の海外第I相試験成績(MK-8031 P004試験、3101-101-002試験)から、本薬60mg投与時と比較して本薬170mg投与時のアトゲパントのAUCは約3.5倍であり(6.2.2.1及び6.2.2.2項参照)、本薬170mg投与時の安全性及び忍容性に問題はなかった。

また、弱い及び中程度の CYP3A 阻害剤との併用について、PBPK モデル解析¹⁷⁾により、シメチジン（弱い CYP3A 阻害剤）又はフルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）と併用したときのアトゲパントの AUC はそれぞれ 1.08 倍及び 1.68 倍と推定された。したがって、弱い又は中程度の CYP3A 阻害剤併用下における本薬 60 mg 投与時には忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾を超えないと考えられることから、弱い及び中程度の CYP3A 阻害剤併用下では本薬の用量調節を行う必要はなく、本薬 60 mg を投与することは可能と考えた。

③ CYP3A 誘導剤

強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの反復併用によりアトゲパントの AUC_{0-∞}は 0.39 倍に減少したものの（表 25）、CYP3A 誘導剤併用下における本薬 60 mg 投与時の曝露量は、M22-056 試験成績より一定の治療効果が期待できる本薬 10 mg 投与時の曝露量（表 27）と同程度以上になると考えられることから、本薬 60 mg を投与することは可能と考えた。

④ MATE1 基質

In vitro で本薬は MATE1 に対する阻害作用が示されたことから（6.2.1.6.2 項参照）、PBPK モデル¹⁸⁾を用い、MATE1 基質であるメトホルミン併用下における薬物相互作用を検討した。その結果、本薬を併用投与したときのメトホルミンの AUC_{0-24h}は 1.52 倍増加すると推定された。クレアチニンは MATE1 を介して腎排泄されることから、臨床試験¹⁹⁾における血中クレアチニン値に対する本薬の影響を検討した結果、クレアチニン値のベースラインから投与終了時までの変化量の平均値は、プラセボ投与例（954 例）で $-0.50 \mu\text{mol/L}$ 、本薬 10 mg QD 投与例（440 例）で $0.76 \mu\text{mol/L}$ 、本薬 30 mg QD 投与例（542 例）で $-0.02 \mu\text{mol/L}$ 、本薬 60 mg QD 投与例（966 例）で $0.36 \mu\text{mol/L}$ であり、本薬投与による血中クレアチニン値への影響は認められなかった。

MATE1 基質薬の曝露量及び血中クレアチニン値に対する本薬の影響は大きくないと考えるものの、MATE1 基質薬のうち、メトホルミンについては曝露量増加に伴う低血糖等の安全性への影響が懸念されることから、メトホルミン併用時の安全性について検討した。

臨床試験¹⁹⁾におけるメトホルミン併用患者の有害事象の発現割合は、プラセボ群 58.8%（10/17 例）、本薬 10 mg QD 群 33.3%（2/6 例）、本薬 30 mg QD 群 53.8%（7/13 例）、本薬 60 mg QD 群 65.2%（15/23 例）であり、本薬群で認められた有害事象の多くは軽度又は中等度であったことから、安全性上大きな問題は認められなかった。また、臨床試験¹⁹⁾開始前からメトホルミンを服用し、治験薬投与終了時まで使用を継続した被験者において、グルコース値のベースラインから投与終了時までの変化量の平均値は、プラセボ投与例（16 例）で -0.570 mmol/L 、本薬 10 mg QD 投与例（6 例）で -0.130 mmol/L 、本薬 30 mg QD 投与例（10 例）で 1.321 mmol/L 、本薬 60 mg QD 投与例（20 例）で -0.826 mmol/L であり、プラセボ群と本薬群でグルコース値の変化量に明確な差異は認められなかった。したがって、本薬との併用によるメトホルミンの曝露量の増加が、低血糖等の安全性に影響する可能性は低いと考えられた。

¹⁷⁾ Simcyp (version 17) が用いられた。吸収モデルには advanced dissolution absorption metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルにはフル PBPK モデルが選択された。PBPK モデルによる本薬投与時の血中濃度推移の推定値が本薬単回及び反復投与時の血漿中濃度推移の実測値（3101-101-002 試験）と概ね一致したこと、リファンピシン及びイトラコナゾール併用下における C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比の想定値が臨床試験の実測値と概ね一致したこと等から、使用した PBPK モデルの妥当性が説明されている。

¹⁸⁾ Simcyp (version 20) が用いられた。本薬の PBPK モデルは 6.R.2②項で用いたものと同一であった。本薬の MATE1 に対する Ki 値（ $2.24 \mu\text{mol/L}$ ）は保守的に 1/20（ $0.112 \mu\text{mol/L}$ ）に設定された。

¹⁹⁾ CGP-MD-01 試験、3101-301-002 試験、3101-303-002 試験、3101-304-002 試験及び M22-056 試験

以上より、MATE1 基質との併用に関する注意喚起は不要と考えた。

⑤ OATP1B1 及び 1B3 基質との併用について

In vitro で本薬は OATP1B1 及び 1B3 に対する阻害作用が示されたことから (6.2.1.6.2 項参照)、PBPK モデル²⁰⁾を用いてプラバスタチン (OATP1B1/1B3 基質) 又はロスバスタチン (OATP1B1/1B3 基質) 併用下における薬物相互作用を検討した。その結果、本薬を併用投与したときのプラバスタチン及びロスバスタチンの AUC_{0-72h} はそれぞれ 1.56 倍及び 1.22 倍増加すると推定された。プラバスタチン及びロスバスタチンの曝露量の増加の程度を踏まえると、OATP1B1 又は 1B3 基質との併用に関する注意喚起は不要と考えた。

機構は、以下のように考える。

①の OATP 阻害剤との併用について、以下の理由より、OATP 阻害剤併用下の本薬の用量は 30 mg と設定するとともに、添付文書において本薬の副作用が増強されるおそれがあるため、本薬を減量するよう注意喚起することが妥当と判断する。

- M22-056 試験において 10~60 mg の範囲で本薬の用量が高いほど片頭痛発作の発症抑制効果が大きくなる傾向が認められており、忍容性に問題がない範囲でより高い用量を選択することが適切と考えること。
- OATP 阻害剤併用下の本薬 30 mg 投与時の曝露量は忍容性が確認されている曝露量を超えないこと。

②~⑤の薬剤との併用については、申請者の説明を了承した。

6.R.3 腎機能障害患者に対する投与について

申請者は、以下のように説明した。本薬は尿中排泄率が低いことから腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないものの、腎機能障害患者における本薬の曝露量について、重度腎機能障害患者におけるワーストケースシナリオ²¹⁾として OATP を介した本薬の肝取込み能が 52%低下すると仮定²²⁾した PBPK モデル解析²³⁾を用いて検討した。その結果、軽度及び中等度腎機能障害患者では曝露量が増加しない一方、重度腎機能障害患者では曝露量が 2.3 倍増加すると予測された。また、リファンピシン (強い OATP 阻害剤) の単回併用によりアトゲパントの AUC が約 2.85 倍に増加したことも踏まえると、重度腎機能障害及び末期腎不全患者において OATP を介した本薬の肝取込み能が低下したとしても重度腎機能障害及び末期腎不全患者に本薬 10 mg 又は 30 mg を投与したときの曝露量は忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾の範囲を超えないと考えられる。しかしながら、重度の腎機能障害及び末期腎不全患者は腎機能障害に関する原疾患を有しており、かつその治療のために複数の薬剤を併用している可能性があるため、安全性に配慮して特に慎重に投与すべきと考える。

²⁰⁾ Simcyp (version 17) が用いられた。本薬の PBPK モデルは 6.R.2②項で用いたものと同一であった。本薬の非結合形分率 (fu=1) を保守的に 1/100 (fu=0.01) に設定した。

²¹⁾ 尿中排泄率が低く、OATP の基質であるレパグリニドでは、重度腎機能障害及び末期腎不全患者において、腎機能が正常な被験者と比べ AUC が約 3 倍増加したことが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2000; 67: 7-15)。

²²⁾ 本薬と同様に尿中排泄率が低く、OATP の基質であり、かつ肝代謝されるレパグリニドの PBPK モデル解析において、OATP を介した肝取込み量が 52%低下することを考慮することで重度腎機能障害患者の曝露量を適切に評価できたという報告がある (J Clin Pharmacol 2012; 52: 91S-108S)

²³⁾ Simcyp (version 17) が用いられた。本薬の PBPK モデルは「6.R.2 薬物相互作用について」②の項で用いたものと同一であった。

以上より、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する注意喚起は不要と考えるが、重度腎機能障害及び末期腎不全患者に対しては本薬の用量を 10 mg とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する注意喚起を不要とする申請者の対応は妥当である。重度の腎機能障害患者及び末期腎機能障害患者については、今般用いた PBPK モデルには腎機能障害患者のデータは含まれておらず、当該モデルに基づき当該患者の曝露量を推定することには限界があるものの、以下の点を踏まえると、当該患者に対する本薬の用量を 10 mg とすることは受入れ可能と判断する。

- 一般的に重度の腎機能障害及び末期腎不全患者においてはより慎重な対応が必要であること
- 当該患者に対する投与量を 10 mg と設定するのであれば、忍容性が確認されている曝露量を超える可能性は低いこと
- M22-056 試験成績から本薬 10 mg 投与により一定の治療効果は期待できること

6.R.4 肝機能障害患者に対する投与について

申請者は、以下のように説明した。軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者では非結合形アトゲパントの曝露量がそれぞれ約 1.8 倍、約 1.9 倍及び約 3.7 倍増加した（6.2.3.2 項参照）。軽度及び中等度の肝機能障害患者に対して本薬 60 mg を投与したときの曝露量は忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾を超えないと考えられることから注意喚起は不要と考える。一方で、重度の肝機能障害患者に対して本薬 10 mg を投与したときの曝露量は忍容性が確認されている曝露量¹⁶⁾を超えないものの、本薬は主に肝代謝によって消失するため、肝予備能が顕著に低下している重度の肝機能障害患者への投与は避けることが望ましいと考える。

機構は、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評価資料として、表 28 に示す 4 試験が提出された。

表 28 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	3101-101-002	I	健康成人	50 例	コホート 1-3: プラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を投与 1 日目及び投与 3~8 日目に QD で経口投与 コホート 4-5: プラセボ又は本薬 60 mg を投与 1 日目及び投与 3~8 日目に BID で経口投与	安全性 PK
	国内	M22-056	II/III	EM 患者	524 例	プラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を QD で 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	3101-303-002	III	CM 患者	778 例	プラセボ若しくは本薬 60 mg を QD、又は本薬 30 mg を BID で 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	3101-306-002	III	EM 患者 CM 患者	186 例	本薬 60 mg を QD で 52 週間経口投与	有効性 安全性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (3101-101-002 試験、CTD 5.3.3.3-3、実施期間 20 年 月 月)

20 歳以上 50 歳以下の海外在住の日本人及び外国人健康成人を対象に、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米国 1 施設で実施された [目標症例数 50 例 (日本人 40 例、外国人 10 例)]。

治験薬は、プラセボ、本薬 10、30 若しくは 60 mg を QD、又はプラセボ若しくは本薬 60 mg を BID で経口投与することとされた。

登録された 50 例 (プラセボ群 : 10 例 (日本人 8 例、外国人 2 例)、本薬 10 mg QD 群、30 mg QD 群及び 60 mg QD 群 : 各 8 例 (日本人のみ)、本薬 60 mg BID 群 : 16 例 (日本人、外国人各 8 例)) 全例に治験薬が投与され、プラセボ群の外国人 2 例を除いた²⁴⁾ 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 25.0% (2/8 例)、本薬 10 mg QD 群 25.0% (2/8 例)、本薬 30 mg QD 群 37.5% (3/8 例)、本薬 60 mg QD 群 37.5% (3/8 例)、本薬 60 mg BID 群 (日本人) 25.0% (2/8 例) 及び本薬 60 mg BID 群 (外国人) 12.5% (1/8 例) であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 II/III 相試験

7.2.1 国内第 II/III 相試験 (M22-056 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2023 年 7 月～継続中 (20 年 月データカットオフ))

18 歳以上 80 歳以下の日本人 EM 患者 (表 29) を対象に、本薬の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 48 施設で実施された [目標症例数 : 520 例²⁵⁾ (各群 130 例)]。

表 29 主な選択基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ICHD-3 の診断に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の既往歴を 1 年以上有し、最初の発症年齢が 50 歳未満• スクリーニング前 3 カ月間の月間片頭痛日数が平均 4~14 日• スクリーニング期間 28 日間の片頭痛日数が 4~14 日 |
|---|

治験薬は、二重盲検期ではプラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を QD で 12 週間経口投与され、二重盲検期の投与が完了した患者は継続投与期に移行し、盲検下で本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を QD で 12 週間経口投与することとされた。二重盲検期に本薬群に割り付けられた患者は継続投与期でも同じ用量が投与され、二重盲検期にプラセボ群に割り付けられた患者は継続投与期では本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg に 1:1:1 の比で再度無作為化された。試験期間を通じて片頭痛予防薬²⁶⁾ の使用は禁止されたが、片頭痛発作が生じた場合には片頭痛の急性期治療薬²⁷⁾ がレスキュー薬として使用可能であった。

²⁴⁾ プラセボが投与された外国人は 2 例と少ないため、安全性解析対象集団から除外された。

²⁵⁾ 海外 EM 患者対象の ADVANCE 試験 (N Engl J Med 2021; 385: 695-706) の成績に基づき、主要評価項目について、プラセボ群と各本薬群の群間差を 1.2~1.7 日、標準偏差を 3 日と仮定し、有意水準 (両側) 5%、脱落割合を約 5.4% とすると、各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 88%~99% 確保するために必要な症例数は各群 130 例とされた。1 種類以上の片頭痛予防薬を投与中の患者は全体の約 70% となるように組み入れられた。

²⁶⁾ CGRP 関連抗体、経口又は経鼻 CGRP 受容体拮抗薬、トピラマート、バルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール、アミトリプチリン、ノルトリプチリン等

²⁷⁾ トリプタン系薬剤、麦角誘導体、ジタン系薬剤、オピオイド系薬剤、アセトアミノフェン、NSAID、制吐薬

無作為化²⁸⁾された524例（プラセボ群134例、本薬10 mg群127例²⁹⁾、30 mg群131例、60 mg群132例、以下同順）のうち、治験薬が投与された523例（134例、126例、131例、132例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち少なくとも1回は有効性が評価された521例（133例、127例、130例、131例）がmITTとされ、mITTが有効性解析対象集団とされた。中止例は12例（3例、3例、4例、2例）であり、主な中止理由は同意撤回5例（1例、1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、二重盲検期12週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は表30のとおりであり、本薬10 mg群、30 mg群及び60 mg群いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。

表30 二重盲検期12週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（mITT）

	プラセボ群 (133例)	本薬群		
		10 mg QD (127例)	30 mg QD (130例)	60 mg QD (131例)
ベースライン 平均値±標準偏差	7.20±2.40	7.24±2.44	7.34±2.28	7.07±2.32
二重盲検期12週間 平均値±標準偏差（日）	6.15±3.14	4.65±3.14	4.35±2.97	4.02±3.16
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差（日） ^a	-1.24±0.25	-2.80±0.25	-3.14±0.25	-3.34±0.25
群間差（本薬群-プラセボ群） 最小二乗平均値 [95%CI]（日） ^a p値 ^b	—	-1.57 [-2.24, -0.89] p<0.0001	-1.90 [-2.57, -1.22] p<0.0001	-2.10 [-2.78, -1.43] p<0.0001

a：投与群、来院、片頭痛予防薬の使用歴の有無、投与群と来院の交互作用を固定効果とし、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量としたMMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定の間分散をモデル化した。

b：本薬各用量とプラセボの多重比較について、Hochberg法により試験全体の有意水準を0.05（両側）に制御し、調整済みp値を示した。

安全性について、二重盲検期の有害事象の発現割合は、表31のとおりであった。

表31 二重盲検期における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (134例)	本薬群		
		10 mg QD (126例)	30 mg QD (131例)	60 mg QD (132例)
すべての有害事象	46.3 (62)	45.2 (57)	38.9 (51)	43.2 (57)
主な有害事象 ^a				
便秘	4.5 (6)	4.0 (5)	7.6 (10)	9.8 (13)
上咽頭炎	10.4 (14)	5.6 (7)	9.9 (13)	6.1 (8)

%（例数）

a：いずれかの群で5%以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬10 mg群1例（プリンツメタル狭心症）に認められたが、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1例（膣出血）、本薬10 mg群1例（プリンツメタル狭心症）、30 mg群2例（胃腸炎、脱毛症各1例）及び60 mg群2例（嘔吐、食欲減退各1例）に認められ、膣出血、胃腸炎、嘔吐及び食欲減退は治験薬との因果関

²⁸⁾ 片頭痛予防薬の使用歴の有無及び施設を因子とした層別無作為化が実施された。

²⁹⁾ 本薬10 mg群に割り付けられた1例に誤って本薬60 mgが投与され、当該1例は、安全性解析対象集団では本薬60 mg群、mITTでは本薬10 mg群として取り扱われた。

係が否定されなかったが、胃腸炎を除き転帰は回復であった。胃腸炎 1 例の転帰は未回復であったが、重症度は軽度であった。

継続投与期において、有害事象の発現割合は本薬 10 mg 群、30 mg 群及び 60 mg 群（以下同順）で 41.8%（69/165 例）、40.0%（66/165 例）及び 38.2%（63/165 例）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は上咽頭炎（9.7%（16/165 例）、10.9%（18/165 例）、8.5%（14/165 例））のみであった。死亡は認められず、重篤な有害事象は 2 例（痔、中咽頭癌各 1 例）、1 例（貧血）、0 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 1 例（中咽頭癌）、0 例、2 例（悪心、頸部痛各 1 例）に認められ、悪心及び頸部痛は治験薬との因果関係が否定されなかったが、悪心の転帰は回復であった。頸部痛 1 例の転帰は未回復であったが、重症度は中等度であった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（3101-303-002 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2019 年 3 月～2022 年 1 月）

18 歳以上 80 歳以下の日本人及び外国人 CM 患者（表 32）を対象に、本薬の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外 142 施設で実施された〔目標症例数 750 例³⁰⁾（プラセボ群 250 例、本薬群各 250 例）〕。

表 32 主な選択基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ICHD-3 の診断に基づく CM の既往歴を 1 年以上有し、最初の発症年齢が 50 歳未満• スクリーニング前 3 カ月間の月間片頭痛日数が平均 15 日以上• スクリーニング期間 28 日間の頭痛日数が 15 日以上かつ片頭痛日数が 8 日以上 |
|---|

治験薬は、プラセボ若しくは本薬 60 mg を QD、又は本薬 30 mg を BID で 12 週間経口投与することとされた。試験期間を通じて CGRP 関連抗体及び 2 種類以上の片頭痛予防薬の使用は禁止され、1 種類の片頭痛予防薬を使用する場合はスクリーニング期開始 12 週間前から試験期間を通じて用量変更が禁止された。また、片頭痛発作が生じた場合には片頭痛の急性期治療薬²⁷⁾がレスキュー薬として使用可能であった。

<全体集団>

無作為化³¹⁾された 778 例（プラセボ群 259 例、本薬 30 mg BID 群 257 例、60 mg QD 群 262 例、以下同順）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 773 例（255 例、257 例、261 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち少なくとも 1 回は有効性が評価された 755 例（246 例、253 例、256 例）が mITT とされ、mITT が有効性解析対象集団とされた。中止例は 84 例（29 例、26 例、29 例）であり、主な中止理由は

³⁰⁾ A 型ボツリヌス毒素及び TEV-48125 の CM 患者対象試験（Cephalalgia 2010; 30: 793-803、Cephalalgia 2010; 30: 804-14、Lancet Neurol 2015; 14: 1081-90、N Engl J Med 2017; 377: 2113-22）の成績に基づき、主要評価項目について、プラセボ群と各本薬群の群間差を 2 日、標準偏差を 5.5 日と仮定し、有意水準（両側）2.5%とするとき、各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 96%確保するために必要な症例数は各群 250 例とされた。

³¹⁾ ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴（現在使用中、使用歴あり、使用歴なし）、及び地域（北米、欧州、中国、日本及びアジア太平洋）を因子とした層別無作為化が実施された。なお、片頭痛予防薬の使用歴が現在使用中又は使用歴ありの被験者は、効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2～4 種類）により更に層別化された。片頭痛の急性期治療薬の過剰投与は、①トリプタン系薬剤又は麦角誘導体を 10 日以上使用、②アスピリン、NSAIDs 又はアセトアミノフェンを 15 日以上使用、③トリプタン系薬剤、麦角誘導体、アスピリン、NSAIDs 又はアセトアミノフェンのいずれかを組み合わせて 10 日以上使用した場合と定義された。

有害事象 32 例（10 例、13 例、9 例）、同意撤回 29 例（8 例、7 例、14 例）、プロトコルの逸脱 10 例（5 例、3 例、2 例）及び有効性の欠如 8 例（5 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二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は表 33 のとおりであり、本薬 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。

表 33 二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量 (mITT)

	プラセボ群 (246 例)	本薬群	
		30 mg BID (253 例)	60 mg QD (256 例)
ベースライン 平均値±標準偏差 (日)	18.95±4.78	18.56±5.07	19.16±5.28
二重盲検期 12 週間 平均値±標準偏差 (日)	13.76±6.51	11.06±7.51	12.04±8.08
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 (日) ^a	-5.05±0.41	-7.46±0.41	-6.88±0.41
群間差 (本薬群-プラセボ群) 最小二乗平均値 [95%CI] (日) ^a p 値 ^b	—	-2.41 [-3.48, -1.33] p<0.0001	-1.82 [-2.89, -0.75] P=0.0009

a : 投与群、来院、地域、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2~4 種類）、並びに投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定 of 共分散をモデル化した。

b : 本薬各用量とプラセボの多重比較について、Hochberg 法により試験全体の有意水準を 0.05（両側）に制御し、調整済み p 値を示した。

安全性について、有害事象の発現割合は、表 34 のとおりであった。

表 34 二重盲検期における主な有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (255 例)	本薬群	
		30 mg BID (257 例)	60 mg QD (261 例)
すべての有害事象	49.4 (126)	56.4 (145)	63.2 (165)
主な有害事象 ^a			
便秘	3.1 (8)	10.9 (28)	10.0 (26)
悪心	3.5 (9)	7.8 (20)	9.6 (25)

% (例数)

a : いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群に 3 例（自殺企図、上顎炎、形質細胞性骨髄腫各 1 例）、本薬 30 mg BID 群に 4 例（卵巣良性腫瘍、肛門膿瘍、自殺企図、COVID-19 肺炎各 1 例）、60 mg QD 群に 7 例（胆石症、転倒・股関節部骨折、COVID-19、ワクチン接種合併症、脊髄新生物、交通事故・脊椎痛、鼻中隔彎曲各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群に 10 例（片頭痛 4 例、悪心、腹痛、便秘各 2 例、下痢、消化不良、浮動性めまい、注意力障害、頭痛各 1 例：重複あり）、本薬 30 mg BID 群に 13 例（悪心、腹部膨満、便秘各 3 例、動悸、腹痛、胃食道逆流性疾患、急性膵炎、顔面浮腫、疲労、COVID-19 肺炎、ブドウ球菌感染、浮動性めまい、頭痛、傾眠、自殺企図、不規則月経、脱毛症各 1 例：重複あり）、60 mg QD 群に 9 例（悪心 2 例、無力症、倦怠感、股関節部骨折、糸球体濾過率減少、脊髄新生物、浮動性めま

い、片頭痛、不安、そう痒症各 1 例：重複あり）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の片頭痛 3 例、悪心、腹痛、便秘各 2 例、下痢、消化不良、浮動性めまい、注意力障害各 1 例、本薬 30 mg BID 群の悪心、腹部膨満、便秘各 3 例、腹痛、胃食道逆流性疾患、急性膵炎、顔面浮腫、疲労、頭痛、傾眠、脱毛症各 1 例、本薬 60 mg QD 群の悪心 2 例、そう痒症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、急性膵炎を除き転帰は回復であった。急性膵炎 1 例の転帰は不明であり、重症度は中等度であった。

<日本人集団>

無作為化された 157 例（プラセボ群 52 例、本薬 30 mg BID 群 51 例、60 mg QD 群 54 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及び mITT とされた。

有効性について、主要評価項目の結果は、表 35 のとおりであった。

表 35 二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数の
ベースラインからの変化量（mITT、日本人集団）

	プラセボ群 (52 例)	本薬群	
		30 mg BID (51 例)	60 mg QD (54 例)
ベースライン 平均値±標準偏差（日）	17.66±4.88	17.64±5.35	18.90±5.61
二重盲検期 12 週間 平均値±標準偏差（日）	15.44±5.78	12.36±6.80	13.84±8.14
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差（日） ^a	-1.98±0.86	-5.18±0.86	-4.73±0.84
プラセボ群との差 最小二乗平均値 [95%CI]（日） ^a	—	-3.21 [-5.53, -0.88]	-2.75 [-5.04, -0.46]

a: 投与群、来院、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2-4 種類）、投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のコ分散をモデル化した。

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 42.3%（22/52 例）、本薬 30 mg BID 群 35.3%（18/51 例）、60 mg QD 群 66.7%（36/54 例）（以下同順）であり、いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は、便秘（3.8%（2/52 例）、9.8%（5/51 例）、11.1%（6/54 例））、発熱（1.9%（1/52 例）、0%（0/51 例）、7.4%（4/54 例））、腹部不快感（0%（0/52 例）、0%（0/51 例）、5.6%（3/54 例））及び上咽頭炎（7.7%（4/52 例）、2.0%（1/51 例）、1.9%（1/54 例））であった。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。重篤な有害事象は本薬 60 mg QD 群に 1 例（COVID-19）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 国内第Ⅲ相長期投与試験（3101-306-002 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 6 月～2024 年 6 月）

3101-303-002 試験を完了した日本人 CM 患者及び新規の日本人 EM 患者（表 36）を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 24 施設で実施された〔目標症例数 170 例以上（CM 患者 140 例以上、新規 EM 患者 30 例）〕。

表 36 主な選択基準（新規の EM 患者のみ）

- 18 歳以上 80 歳以下
- ICHD-3 の診断に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の既往歴を 1 年以上有し、最初の発症年齢が 50 歳未満
- スクリーニング前 3 カ月間の月間片頭痛日数が平均 4~14 日
- スクリーニング期間 28 日間の片頭痛日数が 4~14 日

治験薬は、本薬 60 mg を QD で 52 週間経口投与することとされた。試験期間を通じて片頭痛予防薬の使用は禁止されたが、CM 患者では 3101-303-002 試験中に用量変更せず忍容性も問題なかった場合に限り 1 種類の片頭痛予防薬（CGRP 抗体製剤除く）を継続して使用することが可能とされた。

186 例（CM 患者群 155 例、EM 患者群 31 例、以下同順）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち少なくとも 1 回は有効性が評価された 180 例（150 例、30 例）が mITT とされ、mITT が有効性解析対象集団とされた。中止例は 28 例（25 例、3 例）であり、主な中止理由は有害事象 9 例（9 例、0 例）、中止基準に該当 8 例（8 例、0 例）、被験者判断 5 例（4 例、1 例）及び有効性の欠如 4 例（4 例、0 例）であった。

有効性について、投与 52 週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は、表 37 のとおりであった。

表 37 投与 52 週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（mITT）

		CM 患者群 (150 例)	EM 患者群 (30 例)
ベースライン	平均値±標準偏差（日）	18.15±5.29	7.48±2.04
投与 1~4 週目 (1 カ月目)	例数	150	30
	平均値±標準偏差（日）	11.78±8.05	4.09±4.66
	ベースラインからの変化量（日） ^a	-6.38 [-7.52, -5.23]	-3.38 [-5.10, -1.65]
投与 9~12 週目 (3 カ月目)	例数	146	29
	平均値±標準偏差（日）	12.05±8.48	4.01±3.80
	ベースラインからの変化量（日） ^a	-6.00 [-7.18, -4.81]	-3.55 [-4.86, -2.24]
投与 21~24 週目 (6 カ月目)	例数	138	29
	平均値±標準偏差（日）	11.66±8.09	3.19±3.94
	ベースラインからの変化量（日） ^a	-6.29 [-7.42, -5.16]	-4.37 [-5.70, -3.03]
投与 33~36 週目 (9 カ月目)	例数	133	28
	平均値±標準偏差（日）	11.37±8.40	2.85±2.80
	ベースラインからの変化量（日） ^a	-6.54 [-7.79, -5.28]	-4.44 [-5.58, -3.30]
投与 49~52 週目 (12 カ月目)	例数	130 例	28 例
	平均値±標準偏差（日）	11.37±8.47	3.20±3.76
	ベースラインからの変化量（日） ^a	-6.45 [-7.70, -5.19]	-4.10 [-5.47, -2.74]

a: 最小二乗平均値 [95%CI]。来院を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のコ分散をモデル化した。

安全性について、有害事象の発現割合は、表 38 のとおりであった。

表 38 主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	CM 患者群 (155 例)	EM 患者群 (31 例)
すべての有害事象	88.4 (137)	90.3 (28)
主な有害事象 ^a		
発熱	33.5 (52)	6.5 (2)
上咽頭炎	11.6 (18)	38.7 (12)
便秘	11.0 (17)	12.9 (4)
ALT 増加	7.1 (11)	9.7 (3)
膀胱炎	7.1 (11)	3.2 (1)
関節痛	5.2 (8)	6.5 (2)
AST 増加	5.2 (8)	6.5 (2)
下痢	5.2 (8)	6.5 (2)
倦怠感	5.8 (9)	3.2 (1)
筋肉痛	6.5 (10)	0.0 (0)
頭痛	5.2 (8)	3.2 (1)
上腹部痛	3.9 (6)	6.5 (2)
COVID-19	0.6 (1)	19.4 (6)
食欲減退	3.2 (5)	6.5 (2)
ドライアイ	2.6 (4)	6.5 (2)
口内炎	1.9 (3)	6.5 (2)
歯肉炎	0.6 (1)	6.5 (2)

%（例数）

a：いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は EM 患者群では認められず、CM 患者群 7 例（子宮平滑筋腫、回転性めまい、胆石症・ALT 増加・AST 増加、虫垂炎、意識消失、片頭痛、うつ病各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は EM 患者群では認められず、CM 患者群 9 例（ALT 増加 4 例、AST 増加 3 例、腹部不快感、上腹部痛、悪心、胆石症、ALP 増加、全身性エリテマトーデス、顔面麻痺及びそう痒症各 1 例：重複あり）に認められ、ALT 増加 3 例、AST 増加 2 例、腹部不快感、上腹部痛、悪心、ALP 増加、そう痒症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 EM に対する有効性について

申請者は、EM に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。M22-056 試験において主要評価項目である二重盲検期 12 週間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、各本薬群でプラセボ群に対する優越性が示され、かつプラセボ群との群間差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（表 30）。また、副次評価項目である二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者割合（以下、「50%反応割合」）及び片頭痛の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は、各本薬群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（表 39）。

以上より、EM 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

表 39 M22-056 試験の二重盲検期 12 週間における 50%反応割合及び片頭痛の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（mITT）

	プラセボ群 (133 例)	本薬群		
		10 mg QD 群 (127 例)	30 mg QD 群 (130 例)	60 mg QD 群 (131 例)
50%反応割合 ^a	15.0 (20/133)	40.9 (52/127)	42.3 (55/130)	50.4 (66/131)
片頭痛の急性期治療薬の月間使用日数（日）				
二重盲検期 12 週間のベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-0.22±0.25	-2.34±0.25	-2.55±0.25	-2.69±0.25
プラセボ群との差 最小二乗平均値 [95%CI] ^b	—	-2.12 [-2.80, -1.44]	-2.33 [-3.01, -1.66]	-2.48 [-3.15, -1.81]

a：%（達成例数/例数）

b：投与群、来院、片頭痛予防薬の使用歴の有無、投与群と来院の交互作用を固定効果とし、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定 of 共分散をモデル化した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 CM に対する有効性について

申請者は、CM に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

- ① 国際共同試験（3101-303-002 試験）に基づき日本人の CM 患者に対する本薬の有効性を評価することの妥当性について

片頭痛について、本邦及び欧米における有病率は 8.4%及び 11%であり大きな違いはなく、男性に比べて女性で多いことも同様である（Cephalalgia 1997; 17: 15-22、Nat Genet 2022; 54: 152-60）。また、国内外ともに片頭痛の診断及び分類には ICHD-3 が用いられており、急性期治療及び予防療法で使用される医薬品も大きく異ならない。加えて、海外第 I 相試験（3101-101-002 試験）において本薬 60 mg を 1 日 2 回投与したときの PK パラメータ及び有害事象の発現状況について日本人と外国人の間で大きな違いは認められなかった（6.R.1 項及び 7.1.1 項参照）。

以上より、内因性及び外因性民族的要因が本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低く、3101-303-002 試験に基づき、日本人の CM 患者に対する本薬の有効性を評価することは妥当と考える。

- ② 全体集団及び日本人集団の有効性について

3101-303-002 試験において主要評価項目である二重盲検期 12 週間の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 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群いずれもプラセボ群に対する優越性が示され、かつプラセボ群との群間差は臨床的意義があるとされる -1 日を下回った（表 33）。また、副次評価項目である二重盲検期 12 週間における 50%反応割合及び片頭痛の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、各本薬群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた（表 40）。

日本人集団の有効性について、主要評価項目及び副次評価項目の結果はいずれも全体集団と同様の傾向が示されたことから（表 35 及び 40）、日本人集団の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人 CM 患者においても本薬の有効性が期待できると考える。

以上より、日本人患者を含め、CM 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

表 40 3101-303-002 試験の二重盲検期 12 週間における 50%反応割合及び
片頭痛の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（mITT）

	全体集団			日本人集団		
	プラセボ群 (246 例)	本薬群		プラセボ群 (52 例)	本薬群	
		30 mg BID 群 (253 例)	60 mg QD 群 (256 例)		30 mg BID 群 (51 例)	60 mg QD 群 (54 例)
50%反応割合 ^a	26.0 (64/246)	42.7 (108/253)	41.0 (105/256)	5.8 (3/52)	27.5 (14/51)	29.6 (16/54)
片頭痛の急性期治療薬の月間使用日数（日）						
二重盲検期 12 週間のベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^b	-4.10±0.39	-6.73±0.39	-6.23±0.39	-0.65±0.80	-4.76±0.81	-3.81±0.78
プラセボ群との差 最小二乗平均値 [95%CI] ^b	—	-2.63 [-3.63, -1.63]	-2.13 [-3.13, -1.13]	—	-4.11 [-6.28, -1.94]	-3.16 [-5.30, -1.03]

a：%（達成例数/例数）

b：（全体集団）投与群、来院、地域、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2～4 種類）、並びに投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のコ分散をモデル化した。
（日本人集団）投与群、来院、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2～4 種類）、投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のコ分散をモデル化した。

③ ベースラインの片頭痛日数別の有効性について

CM 患者はベースラインの片頭痛日数が多いことから、ベースラインの片頭痛日数が有効性に及ぼす影響について検討した。3101-303-002 試験におけるベースラインの片頭痛日数別の本薬 60 mg QD 群の月間片頭痛日数の変化量及び片頭痛の急性期治療薬の月間使用日数の変化量は表 41 のとおりであり、18 日以上患者では 18 日未満患者と比較して効果の程度は小さかったものの、いずれの評価項目もプラセボ群と比較して改善する傾向が認められていることから、18 日以上患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

表 41 3101-303-002 試験の二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数（日）及び片頭痛の急性期治療薬のベースラインからの変化量（mITT）

	ベースラインの片頭痛日数	
	18 日未満 (106 例)	18 日以上 (150 例)
二重盲検期 12 週間の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の本薬 60 mg QD 群とプラセボ群の差（日） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-3.54 [-4.83, -2.25]	-0.83 [-2.41, 0.75]
二重盲検期 12 週間の片頭痛の急性期治療薬の月間使用日数の変化量の本薬 60 mg QD 群とプラセボ群の差（日） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	-3.16 [-4.37, -1.94]	-1.40 [-2.90, 0.10]

a: 投与群、来院、地域、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上／異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2~4 種類）、並びに投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定 of 共分散をモデル化した。

機構は、3101-303-002 試験において主要評価項目について各本薬群でプラセボ群に対する優越性が示され、また日本人集団の結果は全体集団と矛盾のない結果であったこと等から、日本人患者を含め、CM 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.3 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、EM 患者及び CM 患者の臨床推奨用量である本薬 60 mg QD の成績に基づき（7.R.5.1 項参照）、以下のように説明した。EM 患者及び CM 患者における本薬 60 mg QD の患者背景別の有効性の結果は表 42 及び表 43 のとおりであり、BMI 25 kg/m²以上の集団を除き EM 患者及び CM 患者のいずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬 60 mg QD 群で月間片頭痛日数が低下する傾向が認められた。BMI 25 kg/m²以上の集団について、M22-056 試験では群間差が小さかったものの、検討例数が限られていること、M22-056 試験よりも多くの例数で検討された 3101-303-002 試験では BMI 25 kg/m²未満の集団と同程度の改善傾向が認められていること、及び CM と EM は連続した病態であることから、BMI 25 kg/m²以上の EM 患者でも本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、現時点では EM 患者及び CM 患者において本薬の有効性に明らかに影響を与える因子は認められていないと考える。

表 42 EM 患者における患者背景因子別の二重盲検期 12 週間における
月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（M22-056 試験、mITT）

要因		プラセボ群 評価例数	本薬 60 mg QD 群 評価例数	群間差
女性		116	109	-2.22 [-2.96, -1.48] ^a
男性		17	22	-1.47 [-3.18, 0.24] ^a
BMI 25 kg/m ² 未満		102	102	-2.66 [-3.39, -1.93] ^a
BMI 25 kg/m ² 以上		31	29	-0.21 [-1.86, 1.44] ^a
片頭痛日数が 8 日/月未満		86	83	-2.18 [-2.90, -1.47] ^a
片頭痛日数が 8 日/月以上		47	48	-1.94 [-3.30, -0.59] ^a
前兆あり		31	36	-2.89 [-4.14, -1.64] ^b
前兆なし		102	95	-1.78 [-2.59, -0.97] ^b
片頭痛予防薬の 使用歴あり		92	96	-2.11 [-2.94, -1.28] ^b
片頭痛予防薬の 使用歴なし		41	35	-2.09 [-3.23, -0.95] ^b
片頭痛予防薬で効果 不十分の経験あり	同じ作用機序の薬剤 1 種類以上	34	42	-1.92 [-3.26, -0.59] ^b
	異なる作用機序の薬剤 2 種類以上	22	15	-3.07 [-4.95, -1.20] ^b
片頭痛予防薬で効果不十分の経験なし		36	39	-1.82 [-3.17, -0.48] ^b

a: 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、来院、片頭痛予防薬の使用歴の有無、投与群と来院の交互作用を固定効果とし、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のみをモデル化した。

b: 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果とし、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のみをモデル化した。

表 43 CM 患者における患者背景因子別の二重盲検期 12 週間における
月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（3101-303-002 試験、mITT）

要因		プラセボ群 評価例数	本薬 60 mg QD 群 評価例数	群間差
女性		217	221	-1.95 [-3.10, -0.80] ^a
男性		29	35	-1.23 [-4.38, 1.93] ^a
BMI 25 kg/m ² 未満		146	155	-1.98 [-3.37, -0.58] ^a
BMI 25 kg/m ² 以上 30 未満		52	59	-2.14 [-4.44, 0.16] ^a
BMI 30 kg/m ² 以上		48	42	-1.71 [-4.30, 0.88] ^a
前兆あり		99	102	-1.24 [-3.03, 0.55] ^b
前兆なし		147	154	-2.13 [-3.48, -0.78] ^b
片頭痛予防薬の 使用歴あり		202	205	-1.93 [-3.12, -0.74] ^a
片頭痛予防薬の 使用歴なし		44	51	-1.31 [-3.83, 1.22] ^a
片頭痛予防薬で効果 不十分の経験あり	同じ作用機序の薬剤 1 種類以上	79	79	-1.78 [-3.62, 0.06] ^a
	異なる作用機序の薬剤 2 種類以上	91	101	-2.45 [-4.20, -0.70] ^a
片頭痛予防薬で効果不十分の経験なし		32	25	-1.31 [-4.90, 2.29] ^a

a: 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、来院、地域、ベースライン期間における片頭痛の急性期治療薬の過剰投与の有無、片頭痛予防薬の使用歴別の効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上 / 異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2~4 種類）、並びに投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のみをモデル化した。

b: 最小二乗平均値 [95%CI]。投与群、来院、投与群と来院の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のみをモデル化した。

機構は、提出された試験成績を踏まえ、EM 患者及び CM 患者いずれにおいても、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.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、長期投与時の有効性について、以下のように説明した。国内長期投与試験（3101-306-002 試験）には新規 EM 患者 31 例及び 3101-303-002 試験を完了した CM 患者 155 例が登録され、本薬投与期間の中央値は EM 患者で 365.0 日（範囲：1～368 日）、CM 患者で 364.0 日（範囲：1～376 日）であった。

本薬を 1 回以上投与された EM 患者及び CM 患者における投与 52 週間の月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は図 1 及び表 37 のとおりであり、投与開始 4 週以降は 52 週目まで同程度で推移し、EM 患者及び CM 患者における本薬の効果の持続性が示された。

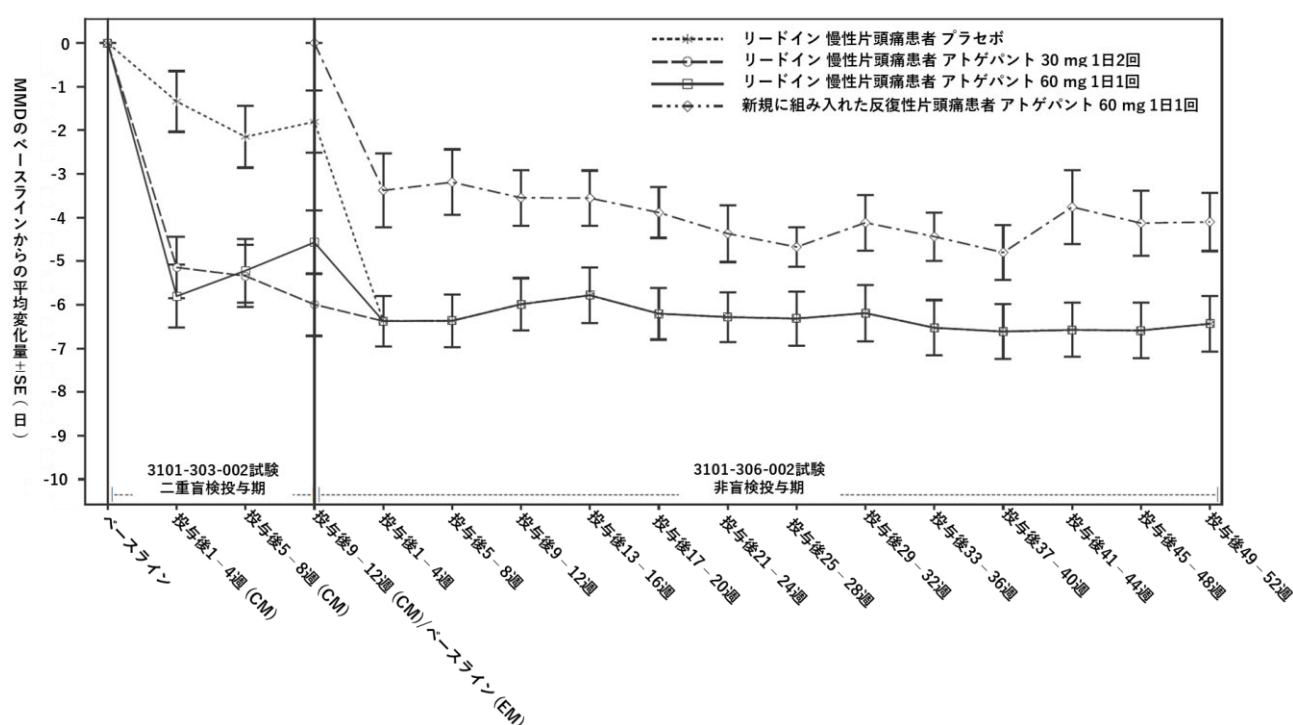


図 1 本薬を 1 回以上投与された EM 患者及び CM 患者における投与 52 週目までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）

来院を固定効果、ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量とした MMRM。無構造共分散行列を用いて被験者内反復測定のコ分散をモデル化した。

機構は、3101-306-002 試験成績より、EM 患者及び CM 患者いずれでも本薬 60 mg QD の長期投与時の有効性は期待できると判断する。なお、片頭痛発作の発症抑制に係る治療では、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 7.R.5.2 項で引き続き検討する。

7.R.2 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。本項では、本薬の作用機序や類薬のリスク等から懸念される 7.R.2.1～6 項の事象について検討する。

なお、海外の製造販売後安全性情報において、2021 年 9 月 28 日から 2024 年 9 月 27 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 ████████ 人・年と推計されている。2024 年 9 月 27 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 892 例（5.85%）で認められたが、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.2.1 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。M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における過敏症関連事象³²⁾の発現状況は表 44 のとおりであり、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。すべての過敏症関連事象について、M22-056 試験において本薬群でプラセボ群よりも発現割合がやや高かったものの、用量依存的に増加する傾向は認められず、3101-303-002 試験ではプラセボ群と比較して各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、国内長期投与試験（3101-306-002 試験）では過敏症関連事象の発現割合は 9.1%（17/186 例）であったが、長期投与に伴い発現割合が増加する有害事象は認められず、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、本薬との因果関係が否定できない有害事象も認められなかった。

以上より、臨床試験では過敏症関連の有害事象が臨床上大きな問題となる傾向は認められなかったものの、海外の製造販売後安全性情報において、重篤な過敏症反応が 14 件報告されており、そのうち因果関係の否定できないアナフィラキシー反応が 3 件、アナフィラキシーショック及び発疹が各 2 件報告されていることから、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する等の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 44 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M22-056 試験				3101-303-002 試験		
	プラセボ群 (134 例)	本薬 10 mg QD 群 (126 例)	本薬 30 mg QD 群 (131 例)	本薬 60 mg QD 群 (132 例)	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
過敏症関連事象	0 (0)	3.2 (4)	3.1 (4)	1.5 (2)	2.4 (6)	2.3 (6)	2.7 (7)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	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)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（例数）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 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について検討した。M22-056 試験及

³²⁾ MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に該当する事象

び 3101-303-002 試験における心血管関連事象³³⁾ の発現状況は表 45 のとおりであり、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が M22-056 試験で 1 例（プリンツメタル狭心症）に認められたものの、本薬との因果関係は否定された。すべての心血管関連事象の発現割合について、M22-056 試験では本薬群でプラセボ群よりも高くなる傾向は認められなかった一方、3101-303-002 試験では本薬 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群でプラセボ群よりも発現割合がやや高かった。しかしながら、3101-303-002 試験で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。

表 45 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における
心血管関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M22-056 試験				3101-303-002 試験		
	プラセボ群 (134 例)	本薬 10 mg QD 群 (126 例)	本薬 30 mg QD 群 (131 例)	本薬 60 mg QD 群 (132 例)	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
心血管関連事象	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0.8 (2)	2.7 (7)	1.9 (5)
重篤な有害事象	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	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)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

高血圧関連事象³⁴⁾ の発現状況は表 46 のとおりであり、3101-303-002 試験ではすべての高血圧関連事象の発現割合について、本薬群とプラセボ群の間に大きな差は認められず、本薬群で発現した事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。M22-056 試験では高血圧関連事象の発現は認められなかった。両試験ともベースラインから二重盲検投与期間終了時までの血圧の平均変化量は小さく、本薬群とプラセボ群との間に明らかな群間差も認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報において、高血圧関連の自発報告は 25 件（うち重篤 4 件）あったが、重篤な転帰に至った症例は報告されていない。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高血圧関連の自発報告は 1000 人年あたり約 2.3 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おいて、本薬を含む CGRP 阻害薬の安全性上のリスクとして高血圧が特定されたことを踏まえ、本薬の米国添付文書の「Warnings and Precautions」の項に高血圧が追記された。

表 46 3101-303-002 試験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）

	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
高血圧関連事象	0.8 (2)	1.9 (5)	1.1 (3)
重篤な有害事象	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)

% (例数)

³³⁾ 次に該当する事象と定義した。MedDRA SMQ「高血圧（広域）」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候及び症状（狭域）」、「不整脈用語（徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈を含む）（狭域）」、「先天性及び新生児不整脈（狭域）」、「心筋梗塞（狭域）」、「その他の虚血性心疾患（狭域）」、「中枢神経系出血及び脳血管性疾患（狭域）」、「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（狭域）」、「動脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓（狭域）」

³⁴⁾ MedDRA SMQ「高血圧（広域）」に該当する事象

以上より、現時点で高血圧を含む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、心血管関連事象に係る注意喚起を行う必要はないと考える。ただし、本薬の作用機序の観点から心血管系リスクが想定され、特に重大な心血管疾患又は脳血管疾患を有する患者では発現リスクが増加する可能性があるものの、臨床試験でこれらの患者は除外されており、情報が得られていない。そのため、医薬品リスク管理計画において重要な不足情報に設定し、本薬の心血管系リスク及び影響を及ぼす背景因子を検討するとともに、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.2.3 肝障害関連の有害事象について

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）。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。M22-056 試験の二重盲検期において、肝障害関連事象³⁵⁾はいずれの本薬群でも認められなかった。3101-303-002 試験の二重盲検期において、肝障害関連事象はプラセボ群 0.4%（1/255 例）、本薬 30 mg BID 群 1.2%（3/257 例）、本薬 60 mg QD 群 1.5%（4/261 例）に認められ、いずれかの本薬群で 2 例以上に認められた事象は ALT 増加及び AST 増加（いずれの事象もプラセボ群 1 例、本薬 30 mg BID 群 2 例、本薬 60 mg QD 群 3 例）であったが、いずれも軽度又は中等度であった。

以上より、本薬について、肝障害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.2.4 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、本薬の妊婦及び胎児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。ラット胚・胎児発生毒性試験において骨格異常等が認められたものの、母体毒性による二次的影響であり、本薬の薬理作用によるものではないと考えられる（5.R.1 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について、M22-056 試験期間中に妊娠が判明した患者はいなかった。3101-303-002 試験期間中に 1 例妊娠が判明したが、正期産で合併症はなかった。海外の製造販売後安全性情報から妊娠に関連した有害事象を検索し、情報を入手した患者（121 例）の妊娠の経過は表 47 のとおりであった。本薬を妊婦へ投与したデータは限られているものの、妊婦及び胎児において安全性上問題となる傾向は認められておらず、現時点では臨床使用時に本薬が妊婦及び胎児へ影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。しかしながら、非臨床試験で母体毒性に起因する胎児の骨格異常等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よう、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

³⁵⁾ MedDRA SMQ「肝障害（広域）」に該当する事象のうち肝新生物を除く事象

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 47 海外の製造販売後安全性情報における妊娠の転帰

転帰	件数
正期産	27
妊娠中	8
死産	0
妊娠中絶	4
自然流産	7
不明	75
合計	121

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.5 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。米国では、製造販売後に FDA の有害事象報告システムにおいて、本薬を含む CGRP 阻害薬の安全性上のリスクとしてレイノー現象が特定されたことを踏まえ、本薬の米国添付文書の「Warnings and Precautions」の項にレイノー現象が追加された。しかしながら、M22-056 試験及び 3101-303-002 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こと、海外の製造販売後安全性情報で報告されたレイノー現象関連事象³⁶⁾の 10 件（うち重篤 2 件）のうち重篤な転帰に至った症例は報告されていないこと、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 55064 人年あたり約 1 件であったことを踏まえると、現時点でレイノー現象の発現と本薬の関連を明確に示す情報は得られておらず、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.2.6 その他の有害事象について

申請者は、①神経障害関連事象、②精神障害関連事象、及び③便秘関連事象について、それぞれ以下のように説明した。

① 神経障害関連事象

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における神経障害関連事象³⁷⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、重篤な有害事象は認められず、すべての神経障害関連事象及び治験薬の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。

以上より、本薬と神経障害関連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、神経障害に係る注意喚起は不要と考える。

³⁶⁾ MedDRA PT 「レイノー現象」に該当する事象

³⁷⁾ MedDRA SOC 「神経障害」に該当する事象

表 48 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における
神経障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M22-056 試験				3101-303-002 試験		
	プラセボ群 (134 例)	本薬 10 mg QD 群 (126 例)	本薬 30 mg QD 群 (131 例)	本薬 60 mg QD 群 (132 例)	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
神経障害関連事象	0.7 (1)	0 (0)	1.5 (2)	2.3 (3)	3.9 (10)	3.5 (9)	3.8 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	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)	2.0 (5)	0.8 (2)	0 (0)

% (例数)

② 精神障害関連事象

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における精神障害関連事象³⁸⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、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ず、すべての精神障害関連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、本薬と精神障害関連事象との関連性を明確に示唆する情報は得られておらず、精神障害に係る注意喚起は不要と考える。

表 49 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における
精神障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M22-056 試験				3101-303-002 試験		
	プラセボ群 (134 例)	本薬 10 mg QD 群 (126 例)	本薬 30 mg QD 群 (131 例)	本薬 60 mg QD 群 (132 例)	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
精神障害関連事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)	0.8 (2)	0.8 (2)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	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)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

③ 便秘関連事象

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験における便秘関連事象³⁹⁾の発現状況は表 50 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で便秘関連事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、概ね軽度又は中等度であった。3101-303-002 試験の本薬 30 m BID 群の 1 例で本薬との因果関係の否定できない重度の便秘が認められたが、転帰は回復であった。以上より、添付文書のその他の副作用の項において注意喚起することが妥当と考える。

³⁸⁾ MedDRA SOC 「精神障害」に該当する事象

³⁹⁾ MedDRA PT 「便秘」、「消化管運動障害」、「虚血性大腸炎」、「大腸過長」、「直腸閉塞」、「イレウス」等に該当する事象

表 50 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の便秘関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	M22-056 試験				3101-303-002 試験		
	プラセボ群 (134 例)	本薬 10 mg QD 群 (126 例)	本薬 30 mg QD 群 (131 例)	本薬 60 mg QD 群 (132 例)	プラセボ群 (255 例)	本薬 30 mg BID 群 (257 例)	本薬 60 mg QD 群 (261 例)
便秘関連事象	4.5 (6)	4.8 (6)	7.6 (10)	9.8 (13)	3.5 (9)	11.7 (30)	10.3 (27)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	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)	0.8 (2)	1.2 (3)	0 (0)

% (例数)

機構は、①～③の申請者の説明を了承した。

7.R.3 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薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。片頭痛の治療は、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いる。本邦では、予防療法として、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）及びエレンマブ（遺伝子組換え））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）。本薬と同様に 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 関連抗体及び経口 CGRP 受容体拮抗薬（リメゲパント）が承認されているが、CGRP 関連抗体はいずれも注射剤のため、侵襲性がある。また、本薬はリメゲパント（隔日経口投与）と同様に経口 CGRP 受容体拮抗薬であるものの、両剤では投与間隔が異なるため患者に応じた服薬方法の選択肢となり得る点、リメゲパントでは投与を避けることが望ましいとされる末期腎不全患者に対しても本薬は減量して投与することが可能である点（6.R.3 項参照）で、使い分けられる可能性が考えられる。本薬は、国内外の臨床試験において片頭痛発作の発症抑制としての有効性及び安全性が確認されたことから、片頭痛発作の発症抑制における新たな治療選択肢になると考える。

機構は、本薬は、1 日 1 回経口投与が可能な CGRP 受容体拮抗薬であることから、片頭痛発作の発症抑制における臨床的位置付けは既存の CGRP 阻害薬と同様になると考えられ、患者背景や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.4 効能・効果について

申請者は、効能・効果について、以下のように説明した。M22-056 試験及び 3101-303-002 試験において、患者背景及び併用薬によらず EM 患者及び CM 患者に対する本薬の有効性が示されたこと（表 42 及び表 43）、3101-303-002 試験においてベースラインの片頭痛日数が多い患者でも本薬群でプラセボ群よりも片頭痛日数等を改善することが示唆されていること（表 41）から、本薬の投与対象は月間頭痛日数によらず、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、臨床試験の対象集団を踏まえて、前兆の有無を問わない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している EM 患者及び CM 患者、並びに最新のガイドライン等を参考に発症抑制が必要とされる患者が適切に選択されるよう注意喚起する必要

があると考え。以上の検討より、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]

片頭痛発作の発症抑制

[効能・効果に関連する注意]

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 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 EM 患者の用法・用量について

本邦での開発に先行して実施された海外第Ⅲ相試験（3101-301-002 試験⁴⁰⁾）において、二重盲検期 12 週間における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差（最小二乗平均値 [95%CI]）は、本薬 10 mg QD 群 -1.21 [-1.78, -0.64] 日、30 mg QD 群 -1.38 [-1.94, -0.82] 日及び 60 mg QD 群 -1.72 [-2.28, -1.15] 日であり、いずれの本薬群もプラセボ群より月間片頭痛日数を低下させる傾向が認められたことから、M22-056 試験でも同様の用量を設定した。M22-056 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各本薬群のプラセボに対する優越性が示され、安全性は許容可能であった（7.R.1.1 項及び 7.R.2 項参照）。また、60 mg QD 群では 10 mg QD 群及び 30 mg QD 群と比較して月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の点推定値が大きかったことを踏まえると、EM 患者に対する本薬の用法・用量は 60 mg を QD で経口投与と設定することが適切と考える。

② CM 患者の用法・用量について

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（CGP-MD-01 試験⁴¹⁾）において、本薬 10、30 及び 60 mg QD、並びに 30 及び 60 mg BID の有効性及び安全性を検討した結果、いずれの本薬群もプラセボ群に対する優越性が示され、安全性は良好であったが、明確な用量反応性は認められなかった。当該試験成績を踏まえ、さらに、重症度が高い CM 患者に対して QD と BID 投与のいずれが適切であるかを検討するために、3101-303-002 試験では、本薬の用法・用量を 30 mg BID 及び 60 mg QD と設定した。3101-303-002 試験の結果、二重盲検期 12 週間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本薬 30 mg BID 群及び 60 mg

⁴⁰⁾ 18 歳以上 80 歳以下の EM 患者対象の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験。治験薬は、プラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を QD で経口投与することとされた。

⁴¹⁾ 18 歳以上 75 歳以下の EM 患者対象の多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験。治験薬は、プラセボ、本薬 10 mg、30 mg 若しくは 60 mg を QD、又は本薬 30 mg 若しくは 60 mg を BID で経口投与することとされた。

QD 群いずれもプラセボ群に対する優越性が示され、安全性は許容可能であった（7.R.1.2 項及び 7.R.2 項参照）。有効性及び安全性について本薬 30 mg BID 群と 60 mg QD 群の間で明確な違いは認められなかったこと、並びに EM と CM は連続した病態であり EM 患者の臨床推奨用法・用量は本薬 60 mg QD であることを踏まえ、CM 患者に対する用法・用量も EM 患者と同様に 60 mg QD と設定することが適切と考える。

機構は、以上①及び②の申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 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、予防療法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）。

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の本薬 60 mg QD 群において、各時点（本薬投与開始 1、2 及び 3 カ月後）までに少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合は表 51 のとおりであった。

表 51 M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の各時点までに少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合

	M22-056 試験			3101-303-002 試験		
	投与 1 カ月後	投与 2 カ月後	投与 3 カ月後	投与 1 カ月後	投与 2 カ月後	投与 3 カ月後
少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合	55.7 (73/131)	68.7 (90/131)	76.3 (100/131)	39.5 (101/256)	50.4 (129/256)	54.3 (139/256)

%（達成例数/例数）

また、国内長期投与試験の各時点（本薬投与 3 カ月後及び 12 カ月後）までに少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合は表 52 のとおりであった。

表 52 国内長期投与試験の各時点までに少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合

	新規 EM 患者群		3101-303-002 試験を完了した CM 患者群	
	投与 3 カ月後	投与 12 カ月後	投与 3 カ月後 ^b	投与 12 カ月後 ^c
少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合 ^a	80.0 (24/30)	90.0 (27/30)	54.3 (139/256)	67.3 (101/150)

a : %（達成例数/例数）

b : 3101-303-002 試験における投与 3 カ月後

c : 3101-306-002 試験における投与 9 カ月後

M22-056 試験、3101-303-002 試験及び国内長期投与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に加えて、既承認の CGRP 阻害薬では投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価するよう注意喚起されていること⁴²⁾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薬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。M22-056 試験及び 3101-303-002 試験において、投与 1 カ月後から 3 カ月後までに、少なくとも一度は月間片頭痛日数がベースラインから 50%減少した患者割合が徐々に増えており、3 カ月時点で 5 割以上であったこと、国内外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を踏まえると、本薬においても既承認 CGRP 阻害薬と同様に、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、国内長期投与試験において投与 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 37）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られる。

機構は、7.R.5.1~2 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]

通常、成人にはアトゲパントとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。また、その後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者（CLCr が 30 mL/min 未満）では、本剤 10 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤 10 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
- OATP 阻害剤と併用する場合は、本剤 30 mg を 1 日 1 回経口投与すること。

⁴²⁾ CGRP 阻害薬のうち、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。

7.R.6 小児開発について

申請者は、6歳以上17歳以下の片頭痛患者を対象とした片頭痛発作の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。

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17歳以下の片頭痛患者を対象とした臨床試験を実施することは妥当と判断する。

6歳以上17歳以下の片頭痛患者に対する本薬の開発計画は、「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、機構の対面助言（対面助言番号：██████）において確認済みである。

7.R.7 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、製造販売後直ちに本薬の製造販売後調査を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 阻害薬が複数承認されており、それらの使用実績において、CGRP 阻害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.2 項参照）、既承認の CGRP 阻害薬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 5.3.5.1-2）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られる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 12 月 23 日

申請品目

[販 売 名]	アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
[一 般 名]	アトゲパント水和物
[申 請 者]	アッヴィ合同会社
[申請年月日]	令和 7 年 3 月 14 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、用法・用量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 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の 7.R.4 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。

- 本剤は現時点では片頭痛の急性期治療の効能・効果を有していないことから、本剤投与中に片頭痛発作が発現した場合には必要に応じて片頭痛の急性期治療薬を使用するよう注意喚起するとともに、使用可能な急性期治療薬について医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤は片頭痛の急性期治療の効能・効果を有していないこと及び片頭痛発作時には必要に応じて片頭痛の急性期治療薬を使用する旨を注意喚起するとともに、本剤投与中に片頭痛発作が発現した際に使用可能な急性期治療薬については資材等を活用して医療現場に適切に情報提供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。

1.2 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.7 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 53 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 54 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 53 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 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		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供

2. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。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]

片頭痛発作の発症抑制

[用法・用量]

通常、成人にはアトゲパントとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AM	Adrenomedullin	アドレノメデュリン
AMY	Amylin	アミリン
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 _{0-t}	—	投与後 0 時間から最終測定時間までの 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
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	—
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
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	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
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
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
EC ₅₀	Half maximal efficacy concentration	50%有効濃度
EC ₉₀	90% maximal efficacy concentration	90%有効濃度
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
Frel	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
FT-IR	Fourier Transform-Infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
hαCGRP	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
HEK293	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓

Sf9	Spodoptera frugiperda	ヨトウガ卵巣由来
SK-N-MC	Human neuroblastoma cell	ヒト神経芽細胞腫由来細胞
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TG	Triglycerides	トリグリセリド
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
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
UVR	Ultraviolet radiation	紫外線照射
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V1/F	—	見かけの中心コンパートメントの分布容積
XPRD	X-ray Powder Diffraction	粉末 X 線回折
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アクイプタ錠
本薬	—	アトゲパント水和物