アクイプタ錠 10 mg
アクイプタ錠 30 mg
アクイプタ錠 60 mg
に関する資料

本資料中に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアッヴィ合同会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することは出来ません。

アッヴィ合同会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部(5)に記載すべき内容	第 2 部(5)での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，治験相談，申請に至った経緯，開発計画	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
本剤の有効性及び安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

アトゲパント水和物（以下，アトゲパント）は強力な選択的経口カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬である。
アトゲパントは現在 60 ヵ国以上で片頭痛の予防薬を適応症として承認されている。アトゲパントは，2021 年 9 月 28 日に米国で成人の反復性片頭痛（episodic migraine：EM）の予防薬として最初に承認され（商品名 QULIPTA®），その後 2023 年 4 月 17 日に一変申請の承認を受け，成人の EM 及び慢性片頭痛（chronic migraine：CM）の両者を対象とした片頭痛の予防薬として適応症が拡大された。欧州では 2023 年 8 月 11 日に，1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上ある成人の片頭痛予防薬として販売承認された（商品名 AQUIPTA®）。
実施した臨床試験成績に基づき有効性及び安全性を評価した結果，アトゲパントの片頭痛発作の予防に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたため，以下の効能又は効果，用法及び用量にて承認申請することとした。

【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 60mg を 1 日 1 回経口投与する。

尚，申請する 60mg 錠の大きさを鑑みて，錠剤が飲み込みにくい患者に対しては，30mg 錠を 2 錠投与（1 日 1 回）できる選択肢を与えることで、患者の負担を軽減できると考えており，申請するいずれの含量（10mg 錠，30mg 錠，60mg 錠）について，原薬の量と添加剤の量が原薬の量に比例して配合されている比例処方であり，製法に変わりなく，溶出同等性が確認されていることから互換使用が可能と考えている。
現在，上記に加え本邦において成人片頭痛発作に対する急性期片頭痛，月経時片頭痛発作の発症抑制及び小児の片頭痛発作の発症抑制を対象として臨床試験を実施している。

本申請での開発の経緯を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2. 開発の経緯

試験の相	試験番号	評価/参考	実施された地域	対象者	実施期間								
					2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
第 II/III 相	M22-056	評価	日本	EM 患者								7 月	11 月
第 III 相	3101-303-002	評価	国際共同	CM 患者				3 月			1 月		
第 III 相	3101-306-002	評価	日本	EM 患者,CM 患者					6 月				6 月
第 II/III 相	CGP-MD-01	参考	米国	EM 患者	9 月		4 月						
第 III 相	3101-301-002	参考	米国	EM 患者			12 月		6 月				
第 III 相	3101-304-002	参考	国際共同	EM 患者						3 月	8 月		
第 III 相	3101-302-002	参考	米国	EM 患者			10 月		5 月				
第 III 相	3101-309-002	参考	米国	EM 患者				5 月		3 月			
第 I 相	M22-394	参考	米国	健康成人								7 月	2 月

試験の相	試験番号	評価/参考	実施された地域	対象者	実施期間											
					2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
第 I 相	3101-101-002	評価	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-04	評価	米国	健康成人												
第 I 相	MK-8031 P002	参考	ベルギー	健康成人												
第 I 相	MK-8031 P004	参考	米国	健康成人												
第 I 相	MK-8031 P008	参考	米国	健康成人												
第 I 相	MK-8031-P001	参考	ベルギー	健康な若年男性												
第 I 相	3101-105-002	参考	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-03	参考	米国	健康成人												

試験の相	試験番号	評価/参考	実施された地域	対象者	実施期間											
					2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
第 I 相	MK-8031 P003	参考	米国	高齢被験者												
第 I 相	CGP-PK-01	参考	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-02	参考	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-06	参考	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-12	参考	米国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-13	参考	米国	健康成人												
第 I 相	3101-102-002	参考	米国	健康成人												
第 I 相	MK-8031 P005	参考	米国	健康成人												
第 I 相	3101-104-002	参考	中国	健康成人												
第 I 相	CGP-PK-14	参考	米国	健康成人												

試験の相	試験番号	評価/参考	実施された地域	対象者	実施期間											
					2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
第 I 相	3101-103-002	参考	米国	健康成人	[redacted]											
第 I 相	3101-106-002 (M21-212)	参考	米国	健康成人											3-6 月	

1.5.2 小児開発について

1.5.2.1 本邦において小児開発が必要と判断した理由

頭痛は小児や青年に非常によくみられる日常生活に支障をきたす問題であり、世界的にみると、小児及び青年の 60%近くが重大な頭痛を経験している。最新のメタアナリシスによると世界での小児期における片頭痛の有病率は 11%と推定されている[1]。日本における小児片頭痛患者の疫学調査もいくつか実施されており，その有病率は高校生 15.6%，中学生 4.8~5.0%，小学生 3.5%であった[2,3,4]。小児期における片頭痛は身体的及び心理的に著しい影響を及ぼす原因であり，日常生活に支障をきたす疼痛の一つであるが，診断や治療が十分に提供されていない。

片頭痛は，典型的には中等度又は重度のある拍動性，片側性の頭痛発作を特徴とし，悪心，嘔吐，及び/又は光過敏及び音過敏を伴う。患者の 25%で，片頭痛の前に局所神経障害（前兆）が発現する。片頭痛の世界的な負担を減らす上での現在の障壁を克服するために，片頭痛の診断能を改善し，治療を最適化することが極めて重要であると認識されてきた。

片頭痛に対する生物学的マーカーはないため，診断は，病歴，検査，および他の頭痛疾患の除外に基づき行われる。医師は臨床基準を用いて，診断とその後の治療を判断する。EM は，片頭痛のある患者（前兆の有無を問わない）のうち，1 ヶ月に 1～14 日の頭痛日数のある患者に適用される症候群の診断である。CM は特定の国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）の診断であり，1 ヶ月に 15 日以上の頭痛日数のある患者サブセットに適用される[5,6,7]。

小児・思春期にみられる主な片頭痛は，ICHD-3 によると，「前兆のない片頭痛」と「前兆のある片頭痛」である。「前兆のある片頭痛」と「慢性片頭痛」は成人と共通で，小児・思春期についての特記事項はなく，「前兆のない片頭痛」でのみ違いが注釈として記述されており，成人における前兆のない片頭痛の頭痛発作の持続時間は 4~72 時間とされているが，18 歳未満の小児では 2~72 時間としてよいかもしれないとされている。また，その他の成人と小児・思春期の片頭痛の診断基準の違いは，小児期では成人と比較して両側性であることが多いこと，片頭痛の痛みは通常，前頭側頭部に発生し，小児における後頭部痛はまれであることなどがある[8]。

小児においては，成人と比較して片頭痛に関連する周期性症候群の発現が多い。片頭痛に関連する周期性症候群はさらに「周期性嘔吐症候群」，「腹部片頭痛」，「良性発作性めまい」，「良性発作性斜頸」の 4 つに細分類される。これら 4 つの疾患は片頭痛に関連する疾患であることや疾患を移行することが研究により明らかとなっており，なかでも腹部片頭痛を有する小児の大多数は後年になって片頭痛を発症することが知られている[7]。

小児片頭痛患者は日常生活に重大な支障をきたす場合があり，同年代の小児に比べて学校を欠席することが多く[9]，学校の成績や QoL が低下する[10]。これは関節リウマチやがんを患った小児患者と同様であった[11]。小児期における障害の問題に加えて，片頭痛を有する小児の最大 75%は，成人期まで症状が持続する[12]。片頭痛は，青年期及び若年成人にとって，世界的に障害の主要な原因である[13]。しかしながら，少なくとも 3 分の 2 の小児は現在利用可能な治療法に反

応し，予防療法が有益な小児は成人期まで良好な頭痛コントロールを維持する可能性が高いことから[14, 15]，早期の治療介入が多くの小児片頭痛患者にとってQoLが向上することとなる。

国内外問わず小児の片頭痛予防に有効な薬剤のエビデンスは乏しい。また既存の小児に使用される片頭痛予防薬には成人でも約50%の患者がその有効性及び忍容性の問題から治療を継続することが困難で[16, 17, 18, 19]，トピラマートのように先天異常のリスクがある薬剤も含まれており，小児患者への積極的な使用にリスクがある。

以上のことから，小児片頭痛患者に対し結果として十分な予防治療が提供できないことから，患者の状態を管理できず，日常生活に重大な支障をきたし，重度のQoLの低下を招く。そのため，安全性・忍容性が高く，有効性が確立された小児片頭痛患者に対する予防薬が望まれている。

1.5.2.2 小児開発についての開発計画の概略

本剤の小児開発計画について，「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日医薬薬審発0112第3号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）に基づき、PMDA の対面助言（対面助言番号：[redacted]）において確認されている。

1.5.2.2.1 M21-201試験（EM被験者）[実施期間: 2023年7月-2028年5月]

本試験は，6歳から17歳の小児被験者を対象にEMの予防治療としてのatogepantの安全性及び有効性を評価する第 III 相，多施設共同，12 週間，二重盲検，プラセボ対照試験である。主要目的は，6 歳から 17 歳の小児被験者において，EM の予防治療目的で 2 用量 (低用量及び高用量) の atogepant を連日投与したときの安全性及び有効性を評価する。
試験デザインは Special Protocol Assessment により米国食品医薬品局（FDA）と合意され，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に試験実施計画書の承認を受けた。本試験は安全性・有効性試験と PK サブスタディにより構成される。日本人小児患者は，安全性・有効性試験のみに組み入れる予定である。以下に概要を示す。

本試験では，6歳以上17歳以下の被験者を組み入れ，プラセボ，低用量atogepant又は高用量atogepantを12週間1日1回（以下「QD」）投与する。
12歳から17歳の被験者を1：1：1の比で以下の投与に無作為に割り付ける。
・ プラセボQD（最大112例）
・ Atogepant [redacted] mg QD（低用量）（最大112例）
・ Atogepant [redacted] mg QD（高用量）（最大112例）
6歳から11歳の被験者を1：1：1の比で以下の投与に無作為に割り付ける。
・ プラセボQD（38例以上）
・ 低用量 atogepant QD（38例以上）

・ 高用量 atogepant QD（38 例以上
PK サブスタディは，片頭痛を有する 6 歳から 11 歳の被験者における atogepant 単回投与時の安全性及び PK の特性を明らかにするために実施する。適格被験者に非盲検下で atogepant を単回投与 (■mg コホートに続いて ■mg コホートを実施) した後，24 時間にわたり逐次血液検体を採取する。■ mg 群のすべての被験者から得られた PK，安全性及び忍容性データの審査後に必要と判断された場合，予定用量レベルを変更する又は投与群を追加する可能性がある。PK サブスタディの結果を用いて，主要な安全性・有効性試験における 6 歳から 11 歳の年齢群に対する atogepant の用量を選択する。

1.5.2.2.2 M23-712 試験（CM 被験者）[実施期間: 2025 年 2 月-2031 年 6 月]

本試験は，12 歳から 17 歳の小児被験者を対象に CM の予防治療としての atogepant の安全性及び有効性を評価する第 III 相，多施設共同，12 週間，二重盲検，プラセボ対照試験である。主要目的は，12 歳から 17 歳の小児被験者における CM の予防治療として連日投与したときの atogepant の安全性及び有効性を評価する。

本試験では，12 歳以上 17 歳以下の被験者を組み入れ，プラセボ又は atogepant ■ mg を 12 週間 QD 投与する。
12 歳から 17 歳の被験者を 1 : 1 の比で以下の投与に無作為に割り付ける。
・ プラセボ QD（210 例）
・ Atogepant ■ mg QD（210 例）

1.5.2.2.3 M21-199 試験（長期安全性継続投与試験）[実施期間: 2023 年 7 月-2029 年 11 月]

本治験は，EM または CM を有する 6 歳から 17 歳の小児被験者を対象として atogepant の安全性及び忍容性を評価する 52 週間，多施設共同，非盲検，第 III 相試験である。本試験は導入試験の M21-201 試験，M21-201 試験の PK サブスタディ，又は，M23-712 試験を完了した被験者が対象となる。

引用文献

1. Onofri A, Pensato U, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Headache and Pain. 2023; 24:8
2. Suzuki S, Hirata K, et al. The prevalence and character of primary headache in Japanese high school students. Rinsho Shinkeigaku. 2005; 45 (10): 717-723.
3. Ando N, Fujimoto S, et al. Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. Brain Dev. 2007; 29 (8): 482-485.
4. Goto M, Yokoyama K, et al. Characteristics of headaches in Japanese elementary and junior high school students: A school-based questionnaire survey. Brain Dev. 2017; 39 (9): 791-798.
5. Katsarava Z, Buse DC, et al. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16 (1), 86-92.
6. Olesen J, Bousser MG, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia. 2006; 26 (6), 742-746.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38 (1), 1-211.
8. Headache Clinical Practice Guideline Development Committee. Clinical Practice Guideline for Headache Disorders 2021. Edited by Japanese Society of Neurology, Japanese Headache Society, Japanese Society of Neurological Therapeutics. Tokyo: Igaku-Shoin, 2021, 494pp.（頭痛の診療ガイドライン 2021，日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会）
9. Stang PE, Osterhaus JT. Impact of migraine in the United States: data from the National Health Interview Survey. Headache. 1993; 33 (1): 29–35.
10. Arruda MA, Bigal ME. Migraine and migraine subtypes in preadolescent children: association with school performance. Neurology. 2012; 79 (18): 1881–1888.
11. Powers SW, Patton SR, et al. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. Pediatrics. 2003; 112 (1 Pt 1): e1–e5.
12. Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T. The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005 ;159 (12): 1157–1160.
13. Steiner TJ, Stovner LJ, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? J Headache Pain. 2018; 19 (1): 17.
14. Oskoui M, Pringsheim T, et al. Practice guideline update summary: acute treatment of migraine in children and adolescents: Report of the Guideline Development, Dissemination, and

Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019; 93 (11): 487–499.

15. Oskoui M, Pringsheim T, et al. Practice guideline update summary: Pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology. 2019; 93 (11): 500–509.
16. Blumenfeld AM, Bloudek LM, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). Headache. 2013; 53: 644–55.
17. Hepp Z, Bloudek LM, et al. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. J Manag Care Pharm. 2014; 20: 22–23.
18. Hepp Z, Dodick DW, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. Cephalalgia. 2017; 37: 470–85.
19. Berger A, Bloudek LM, et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. Pain Pract 2012; 12: 541–49.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 アトゲパント水和物に係る外国における使用状況等

本剤は，2025 年 12 月時点で米国，欧州を含む 60 ヵ国以上において，成人を対象とした片頭痛予防薬として承認（米国：2021 年 9 月に反復性片頭痛（episodic migraine：EM）を対象に承認取得し，2023 年 4 月に慢性片頭痛（chronic migraine：CM）を対象に適応拡大，欧州：2023 年 8 月承認取得）されている。片頭痛予防に対する米国での推奨用法用量は EM に対して 10 mg，30 mg 又は 60 mg 1 日 1 回（once daily：QD），CM に対して 60 mg QD，欧州での推奨用法用量は EM 及び CM に対して 60 mg QD である。

一方，2025 年 12 月時点で欧州において，片頭痛の急性期治療の効能又は効果で承認申請中である。

1.6.2 海外における添付文書

1.6.2.1 米国における添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use QULIPTA safely and effectively. See full prescribing information for QULIPTA.

QULIPTA® (atogepant) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2021

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	4/2023
Dosage and Administration (2.1, 2.2)	4/2023
Contraindications (4)	4/2023
Warnings and Precautions (5.1)	4/2023

----------INDICATIONS AND USAGE----------

QULIPTA is a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist indicated for the preventive treatment of migraine in adults. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- QULIPTA is taken orally with or without food. (2.1)
- For episodic migraine, the recommended dosage is 10 mg, 30 mg, or 60 mg taken once daily. (2.1)
- For chronic migraine, the recommended dosage is 60 mg taken once daily. (2.1)
- Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease (2.2, 8.6):
  - Episodic migraine: 10 mg once daily.
  - Chronic migraine: Avoid use.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 10 mg, 30 mg, and 60 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Patients with a history of hypersensitivity to atogepant or to any of the components of QULIPTA. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue QULIPTA and initiate appropriate therapy. Severe hypersensitivity reactions have included anaphylaxis and dyspnea. These reactions can occur days after administration. (5.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions (at least 4% and greater than placebo) are nausea, constipation, and fatigue/somnolence. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie at 1-800-678-1605 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Recommended dosage modifications:

- Strong CYP3A4 Inhibitor (2.2, 7.1):
  - Episodic migraine: 10 mg once daily.
  - Chronic migraine: avoid use.
- Strong, Moderate, or Weak CYP3A4 Inducers (2.2, 7.2):
  - Episodic migraine: 30 mg or 60 mg once daily.
  - Chronic migraine: avoid use.
- OATP Inhibitors (2.2, 7.3):
  - Episodic migraine: 10 mg or 30 mg once daily.
  - Chronic migraine: 30 mg once daily.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Avoid use in patients with severe hepatic impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modifications
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A4 Inhibitors
7.2 CYP3A4 Inducers
7.3 OATP Inhibitors
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Episodic Migraine
14.2 Chronic Migraine
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

QULIPTA is indicated for the preventive treatment of migraine in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

QULIPTA is taken orally with or without food.

Episodic Migraine

The recommended dosage of QULIPTA for episodic migraine is 10 mg, 30 mg, or 60 mg taken once daily.

Chronic Migraine

The recommended dosage of QULIPTA for chronic migraine is 60 mg taken once daily.

2.2 Dosage Modifications

Dosing modifications for concomitant use of specific drugs and for patients with renal impairment are provided in Table 1.

Table 1: Dosage Modifications for Drug Interactions and for Specific Populations

Dosage Modifications	Recommended Once Daily Dosage for Episodic Migraine	Usage and Recommended Once Daily Dosage for Chronic Migraine
Concomitant Drug *[see Drug Interactions (7)]*		
Strong CYP3A4 Inhibitors *(7.1)*	10 mg	Avoid use
Strong, Moderate, or Weak CYP3A4 Inducers *(7.2)*	30 mg or 60 mg	Avoid use
OATP Inhibitors *(7.3)*	10 mg or 30 mg	30 mg
Renal Impairment *[see Use in Specific Populations (8)]*		
Severe Renal Impairment and End-Stage Renal Disease (CLcr <30 mL/min) *(8.6)*	10 mg	Avoid use

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

QULIPTA 10 mg is supplied as white to off-white, round biconvex tablets debossed with “A” and “10” on one side.

QULIPTA 30 mg is supplied as white to off-white, oval biconvex tablets debossed with “A30” on one side.

QULIPTA 60 mg is supplied as white to off-white, oval biconvex tablets debossed with “A60” on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

QULIPTA is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to atogepant or any of the components of QULIPTA. Reactions have included anaphylaxis and dyspnea *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, dyspnea, rash, pruritus, urticaria, and facial edema, have been reported with use of QULIPTA *[see Adverse Reactions (6.2)]*. Hypersensitivity reactions can occur days after administration. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue QULIPTA and institute appropriate therapy *[see Contraindications (4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of QULIPTA was evaluated in 2657 patients with migraine who received at least one dose of QULIPTA. Of these, 1225 patients were exposed to QULIPTA for at least 6 months, and 826 patients were exposed for 12 months.

In the 12-week, placebo-controlled clinical studies (Studies 1, 2, and 3), 314 patients received at least one dose of QULIPTA 10 mg once daily, 411 patients received at least one dose of QULIPTA 30 mg once daily, 678 patients received at least one dose of QULIPTA 60 mg once daily, and 663 patients received placebo *[see Clinical Studies (14)]*. Approximately 88% were female, 75% were White, 13% were Black, 10% were Asian, and 10% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean age at study entry was 41 years (range 18 to 74 years).

The most common adverse reactions (incidence at least 4% and greater than placebo) are nausea, constipation, and fatigue/somnolence.

Table 2 summarizes the adverse reactions that occurred during Studies 1, 2, and 3.

Table 2: Adverse Reactions Occurring with an Incidence of At Least 2% for QULIPTA and Greater than Placebo in Studies 1, 2, and 3*

	Placebo (N= 663) %	QULIPTA 10 mg (N=314) %	QULIPTA 30 mg (N=411) %	QULIPTA 60 mg (N=678) %
Nausea	3	5	6	9
Constipation	2	6	6	8
Fatigue/Somnolence	4	4	4	5
Decreased Appetite	<1	2	1	3
Dizziness	2	2	2	3

* 10 mg and 30 mg incidence from Studies 1 and 2; 60 mg pooled incidence from Studies 1, 2, and 3.

The adverse reactions that most commonly led to discontinuation of QULIPTA in these studies were nausea (0.6%), constipation (0.5%), and fatigue/somnolence (0.2%).

Liver Enzyme Elevations

In Study 1, Study 2, and Study 3, the rate of transaminase elevations over 3 times the upper limit of normal was similar between patients treated with QULIPTA (0.9%) and those treated with placebo (1.2%). However, there were cases with transaminase elevations over 3 times the upper limit of normal that were temporally associated with QULIPTA treatment; these were asymptomatic and resolved within 8 weeks of discontinuation. There were no cases of severe liver injury or jaundice.

Decreases in Body Weight

In Study 1, Study 2, and Study 3, the proportion of patients with a weight decrease of at least 7% at any point was 2.5% for placebo, 3.8% for QULIPTA 10 mg, 3.2% for QULIPTA 30 mg, and 5.3% for QULIPTA 60 mg.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of QULIPTA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune System Disorders: Hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, dyspnea, rash, pruritus, urticaria, facial edema) *[see Contraindications (4) and Warnings and Precautions (5.1)]*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of QULIPTA with itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, resulted in a significant increase in exposure of atogepant in healthy subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. For episodic migraine, the recommended dosage of QULIPTA with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors is 10 mg once daily. For chronic migraine, avoid concomitant use of

strong CYP3A4 inhibitors with QULIPTA *[see Dosage and Administration (2.2)]*. No dosage adjustment of QULIPTA is needed with concomitant use of moderate or weak CYP3A4 inhibitors.

7.2 CYP3A4 Inducers

Coadministration of QULIPTA with steady state rifampin, a strong CYP3A4 inducer, resulted in a significant decrease in exposure of atogepant in healthy subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Concomitant administration of QULIPTA with moderate inducers of CYP3A4 can also result in decreased exposure of atogepant. Coadministration of QULIPTA with steady-state topiramate, a weak CYP3A4 inducer, resulted in decreased exposure of atogepant in healthy subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

For episodic migraine, the recommended dosage of QULIPTA with concomitant use of strong, moderate, or weak CYP3A4 inducers is 30 mg or 60 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

For chronic migraine, avoid concomitant use of strong, moderate, or weak CYP3A4 inducers with QULIPTA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

7.3 OATP Inhibitors

Coadministration of QULIPTA with single dose rifampin, an OATP inhibitor, resulted in a significant increase in exposure of atogepant in healthy subjects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. For episodic migraine, the recommended dosage of QULIPTA with concomitant use of OATP inhibitors is 10 mg or 30 mg once daily. For chronic migraine, the recommended dosage of QULIPTA with concomitant use of OATP inhibitors is 30 mg once daily *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of QULIPTA in pregnant women. In animal studies, oral administration of atogepant during the period of organogenesis (rats and rabbits) or throughout pregnancy and lactation (rats) resulted in adverse developmental effects (decreased fetal and offspring body weight in rats; increased incidence of fetal structural variations in rabbits) at exposures greater than those used clinically *[see Data]*.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriages in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2%-2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy.

Data

Animal Data

Oral administration of atogepant (0, 5, 15, 125, or 750 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in decreases in fetal body weight and in skeletal ossification at the two highest doses tested (125 and 750 mg/kg), which were not associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (15 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development, plasma exposure (AUC) was approximately 4 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg/day.

Oral administration of atogepant (0, 30, 90, or 130 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in an increase in fetal visceral and skeletal variations at the highest dose tested (130 mg/kg/day), which was associated with minimal maternal toxicity. At the no-effect dose (90 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development, plasma exposure (AUC) was approximately 3 times that in humans at the MRHD.

Oral administration of atogepant (0, 15, 45, or 125 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in decreased pup body weight at the highest dose tested (125 mg/kg/day), which persisted into adulthood. At the no-effect dose (45 mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development, plasma exposure (AUC) was approximately 5 times that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

There are no data on the presence of atogepant in human milk, the effects of atogepant on the breastfed infant, or the effects of atogepant on milk production. In lactating rats, oral dosing with atogepant resulted in levels of atogepant in milk approximately 2-fold higher than that in maternal plasma. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for QULIPTA and any potential adverse effects on the breastfed infant from QULIPTA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Population pharmacokinetic modeling suggests no clinically significant pharmacokinetic differences between elderly and younger subjects. Clinical studies of QULIPTA did not include sufficient numbers of patients aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Renal Impairment

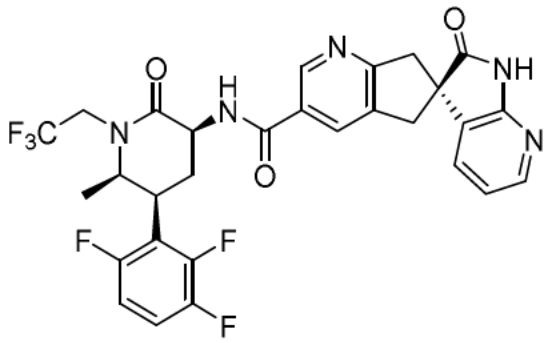
The renal route of elimination plays a minor role in the clearance of atogepant *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. For episodic migraine, in patients with severe renal impairment (CLcr 15-29 mL/min) and in patients with end-stage renal disease (ESRD) (CLcr <15 mL/min), the recommended dosage of QULIPTA is 10 mg once daily; in patients with ESRD undergoing intermittent dialysis, QULIPTA should preferably be taken after dialysis *[see Dosage and Administration (2.2)]*. For chronic migraine, avoid use of QULIPTA in patients with severe renal impairment and in patients with ESRD. No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment.

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment of QULIPTA is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment. Avoid use of QULIPTA in patients with severe hepatic impairment *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

11 DESCRIPTION

The active ingredient of QULIPTA is atogepant, a calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist. The chemical name of atogepant is (3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-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, and it has the following structural formula:



The molecular formula is $C_{29}H_{23}F_6N_5O_3$ and molecular weight is 603.5. Atogepant is a white to off-white powder. It is freely soluble in ethanol, soluble in methanol, sparingly soluble in acetone, slightly soluble in acetonitrile, and practically insoluble in water.

QULIPTA is available as tablets for oral administration containing 10 mg, 30 mg, or 60 mg atogepant. The inactive ingredients include colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer, sodium chloride, sodium stearyl fumarate, and vitamin E polyethylene glycol succinate.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Atogepant is a calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose 5 times the maximum recommended daily dose, QULIPTA does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of QULIPTA, atogepant is absorbed with peak plasma concentrations at approximately 1 to 2 hours. Atogepant displays dose-proportional pharmacokinetics up to 170 mg per day (approximately 3 times the highest recommended dosage), with no accumulation.

Effect of Food

When QULIPTA was administered with a high-fat meal, the food effect was not significant (AUC and C_{max} were reduced by approximately 18% and 22%, respectively, with no effect on median time to maximum atogepant plasma concentration). QULIPTA was administered without regard to food in clinical efficacy studies.

Distribution

Plasma protein binding of atogepant was not concentration-dependent in the range of 0.1 to 10 µM; the unbound fraction of atogepant was approximately 4.7% in human plasma. The mean apparent volume of distribution of atogepant (Vz/F) after oral administration is approximately 292 L.

Elimination

Metabolism

Atogepant is eliminated mainly through metabolism, primarily by CYP3A4. The parent compound (atogepant), and a glucuronide conjugate metabolite (M23) were the most prevalent circulating components in human plasma.

Excretion

The elimination half-life of atogepant is approximately 11 hours. The mean apparent oral clearance (CL/F) of atogepant is approximately 19 L/hr. Following single oral dose of 50 mg ^{14}C-atogepant to healthy male subjects, 42% and 5% of the dose was recovered as unchanged atogepant in feces and urine, respectively.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The renal route of elimination plays a minor role in the clearance of atogepant. Based on a population pharmacokinetic analysis, there is no significant difference in the pharmacokinetics of atogepant in patients with mild or moderate renal impairment (CLcr 30-89 mL/min) relative to those with normal renal function (CLcr >90 mL/min). Patients with severe renal impairment or

end-stage renal disease (ESRD; CLcr <30 mL/min) have not been studied *[see Dosage and Administration (2.2) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Patients with Hepatic Impairment

In patients with pre-existing mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), or severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, the total atogepant exposure was increased by 24%, 15%, and 38%, respectively. Due to a potential for liver injury in patients with severe hepatic impairment, avoid use of QULIPTA in patients with severe hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Other Specific Populations

Based on a population pharmacokinetic analysis, age, sex, race, and body weight did not have a significant effect on the pharmacokinetics (C_{max} and AUC) of atogepant. Therefore, no dose adjustments are warranted based on these factors.

Drug Interactions

In Vitro Studies

Enzymes

In vitro, atogepant is not an inhibitor for CYPs 3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, or 2D6 at clinically relevant concentrations. Atogepant does not inhibit MAO-A or UGT1A1 at clinically relevant concentrations. Atogepant is not anticipated to be a clinically significant perpetrator of drug-drug interactions through CYP450s, MAO-A, or UGT1A1 inhibition.

Atogepant is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Transporters

Atogepant is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OAT1. Dose adjustment for concomitant use of QULIPTA with inhibitors of OATP is recommended based on a clinical interaction study with a OATP inhibitor *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Coadministration of atogepant with BCRP and/or P-gp inhibitors is not expected to increase the exposure of atogepant. Atogepant is not a substrate of OAT3, OCT2, or MATE1.

Atogepant is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3, or MRP4 at clinically relevant concentrations. Atogepant is a weak inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and MATE1. No clinical drug interactions are expected for atogepant as a perpetrator with these transporters.

In Vivo Studies

CYP3A4 Inhibitors

Co-administration of QULIPTA with itraconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, resulted in a clinically significant increase (C_{max} by 2.15-fold and AUC by 5.5-fold) in the exposure of atogepant in healthy subjects *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling suggested co-administration of QULIPTA with moderate or weak CYP3A4 inhibitors increase atogepant AUC by 1.7- and

1.1-fold, respectively. The changes in atogepant exposure when coadministered with weak or moderate CYP3A4 inhibitors are not expected to be clinically significant.

CYP3A4 Inducers

Co-administration of QULIPTA with rifampin, a strong CYP3A4 inducer, decreased atogepant AUC by 60% and C_{max} by 30% in healthy subjects *[see Drug Interactions (7.2)]*. No dedicated drug interaction studies were conducted to assess concomitant use with moderate CYP3A4 inducers. Moderate inducers of CYP3A4 can decrease atogepant exposure *[see Drug Interactions (7.2)]*. Co-administration of QULIPTA with topiramate, a weak inducer of CYP3A4, decreased atogepant mean steady-state AUC $_{0-\tau}$ by 25% and mean steady-state C_{max} by 24% in healthy subjects *[see Drug Interactions (7.2)]*.

BCRP/OATP/P-gp Inhibitors

Co-administration of QULIPTA with single dose rifampin, an OATP inhibitor, increased atogepant AUC by 2.85-fold and C_{max} by 2.23-fold in healthy subjects *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Co-administration of QULIPTA with quinidine, a P-gp inhibitor, increased atogepant AUC by 26% and C_{max} by 4% in healthy subjects. The changes in atogepant exposure when co-administered with P-gp inhibitors are not expected to be clinically significant.

PBPK modeling suggests that co-administration of QULIPTA with BCRP inhibitors increases atogepant exposure by 1.2-fold. This increase is not expected to be clinically significant.

Other Drug Interaction Evaluations

Co-administration of QULIPTA with oral contraceptive components ethinyl estradiol and levonorgestrel, famotidine, esomeprazole, acetaminophen, naproxen, sumatriptan, or ubrogepant did not result in significant pharmacokinetic interactions for either atogepant or co-administered drugs. Co-administration of QULIPTA with topiramate did not result in clinically significant changes in the pharmacokinetics of topiramate.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

Atogepant was administered orally to mice (0, 5, 20, or 75 mg/kg/day in males; 0, 5, 30, 160 mg/kg/day in females) and rats (0, 10, 20, or 100 mg/kg in males; 0, 25, 65, or 200 mg/kg in females) for up to 2 years. There was no evidence of drug-related tumors in either species. Plasma exposures at the highest doses tested in mice and rats were approximately 8 and 20-35 times, respectively, that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg/day.

Mutagenicity

Atogepant was negative in in vitro (Ames, chromosomal aberration test in Chinese Hamster Ovary cells) and in vivo (rat bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Oral administration of atogepant (0, 5, 20, or 125 mg/kg/day) to male and female rats prior to and during mating and continuing in females to Gestation Day 7 resulted in no adverse effects on fertility or reproductive performance. Plasma exposures (AUC) at the highest dose tested are approximately 15 times that in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Episodic Migraine

The efficacy of QULIPTA for the preventive treatment of episodic migraine in adults was demonstrated in two randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled studies (Study 1 and Study 2). The studies enrolled patients with at least a 1-year history of migraine with or without aura, according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) diagnostic criteria.

In Study 1 (NCT03777059), 910 patients were randomized 1:1:1:1 to receive QULIPTA 10 mg (N = 222), QULIPTA 30 mg (N = 230), QULIPTA 60 mg (N = 235), or placebo (N = 223), once daily for 12 weeks. In Study 2 (NCT02848326), 652 patients were randomized 1:2:2:2 to receive QULIPTA 10 mg (N = 94), QULIPTA 30 mg (N = 185), QULIPTA 60 mg (N = 187), or placebo (N = 186), once daily for 12 weeks. In both studies, patients were allowed to use acute headache treatments (i.e., triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, acetaminophen, and opioids) as needed. The use of a concomitant medication that acts on the CGRP pathway was not permitted for either acute or preventive treatment of migraine. The studies excluded patients with myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attacks within six months prior to screening.

Study 1

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean monthly migraine days (MMD) across the 12-week treatment period. Secondary endpoints included the change from baseline in mean monthly headache days, the change from baseline in mean monthly acute medication use days, the proportion of patients achieving at least a 50% reduction from baseline in mean MMD (3-month average), the change from baseline in mean monthly Activity Impairment in Migraine-Diary (AIM-D) Performance of Daily Activities (PDA) domain scores, the change from baseline in mean monthly AIM-D Physical Impairment (PI) domain scores, across the 12-week treatment period, and the change from baseline at Week 12 for Migraine Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1) Role Function-Restrictive (RFR) domain scores.

The AIM-D evaluates difficulty with performance of daily activities (PDA domain) and physical impairment (PI domain) due to migraine, with scores ranging from 0 to 100. Higher scores indicate greater impact of migraine, and reductions from baseline indicate improvement. The MSQ v2.1 Role Function-Restrictive (RFR) domain score assesses how often migraine impacts function related to daily social and work-related activities over the past 4 weeks, with scores ranging from 0 to 100. Higher scores indicate lesser impact of migraine on daily activities, and increases from baseline indicate improvement.

Patients had a mean age of 42 years (range 18 to 73 years), 89% were female, 83% were White, 14% were Black, and 9% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month and was similar across treatment groups. A total of 805 (88%) patients completed the 12-week double-blind study period. Key efficacy results of Study 1 are summarized in Table 3.

Table 3: Efficacy Endpoints in Study 1

	QULIPTA 10 mg N=214	**QULIPTA 30 mg N=223**	**QULIPTA 60 mg N=222**	**Placebo N=214**
Monthly Migraine Days (MMD) across 12 weeks				
Baseline	7.5	7.9	7.8	7.5
Mean change from baseline	-3.7	-3.9	-4.2	-2.5
Difference from placebo	-1.2	-1.4	-1.7	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	
Monthly Headache Days across 12 weeks				
Baseline	8.4	8.8	9.0	8.4
Mean change from baseline	-3.9	-4.0	-4.2	-2.5
Difference from placebo	-1.4	-1.5	-1.7	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	
Monthly Acute Medication Use Days across 12 weeks				
Baseline	6.6	6.7	6.9	6.5
Mean change from baseline	-3.7	-3.7	-3.9	-2.4
Difference from placebo	-1.3	-1.3	-1.5	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	
≥ 50% MMD Responders across 12 weeks				
% Responders	56	59	61	29
Difference from placebo (%)	27	30	32	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	
MSQ v2.1 RFR Domain* at week 12				
Baseline	44.9	44.0	46.8	46.8
Mean change from baseline	30.4	30.5	31.3	20.5
Difference from placebo	9.9	10.1	10.8	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	
AIM-D PDA Domain across 12 weeks**				
Baseline	15.5	16.9	15.9	15.2
Mean change from baseline	-7.3	-8.6	-9.4	-6.1
Difference from placebo	-1.2	-2.5	-3.3	
p-value	NS†	<0.001	<0.001	
AIM-D PI Domain* across 12 weeks**				
Baseline	11.7	13.0	11.6	11.2
Mean change from baseline	-5.1	-6.0	-6.5	-4.0
Difference from placebo	-1.1	-2.0	-2.5	
p-value	NS†	0.002	<0.001	

* Migraine Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 Role Function-Restrictive domain score
** Activity Impairment in Migraine-Diary Performance of Daily Activities domain score
*** Activity Impairment in Migraine-Diary Physical Impairment domain score
†Not statistically significant (NS)

Figure 1 shows the mean change from baseline in MMD in Study 1. Patients treated with QULIPTA had greater mean decreases from baseline in MMD across the 12-week treatment period compared to patients who received placebo.

Figure 1: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 1

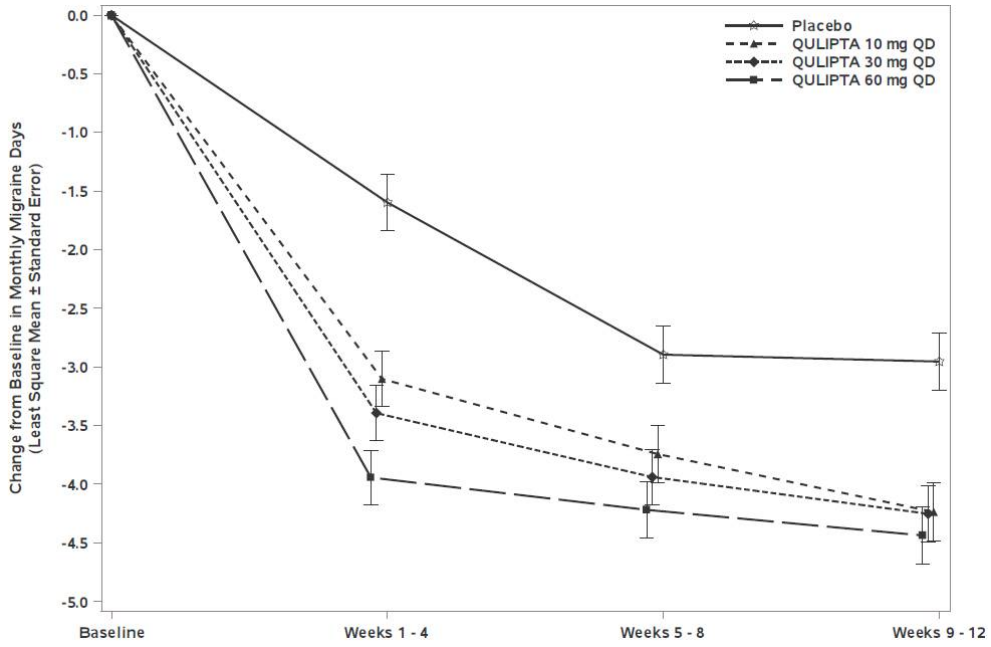
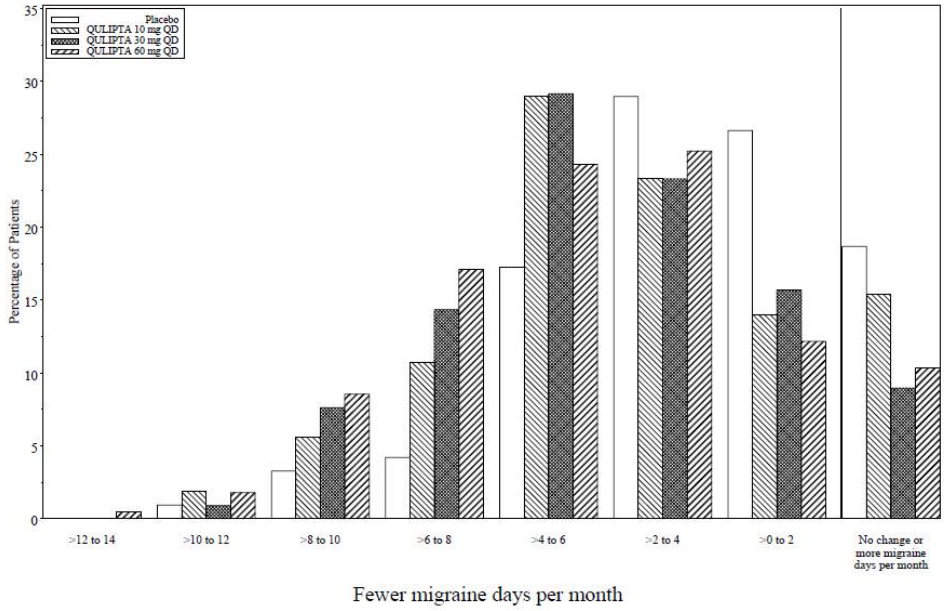


Figure 2 shows the distribution of change from baseline in mean MMD across the 12-week treatment period, in 2-day increments, by treatment group. A treatment benefit over placebo for all doses of QULIPTA is seen across a range of mean changes from baseline in MMD.

Figure 2: Distribution of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Treatment Group in Study 1



Study 2

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period.

Patients had a mean age of 40 years (range: 18 to 74 years), 87% were female, 76% were White, 20% were Black, and 15% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month. A total of 541 (83%) patients completed the 12-week double-blind study period.

In Study 2, there was a significantly greater reduction in mean monthly migraine days across the 12-week treatment period in all three QULIPTA treatment groups, compared with placebo, as summarized in Table 4.

Table 4: Efficacy Endpoints in Study 2

	QULIPTA 10 mg N=92	**QULIPTA 30 mg N=182**	**QULIPTA 60 mg N=177**	**Placebo N=178**
Monthly Migraine Days (MMD) across 12 weeks				
Baseline	7.6	7.6	7.7	7.8
Mean change from baseline	-4.0	-3.8	-3.6	-2.8
Difference from placebo	-1.1	-0.9	-0.7	
p-value	0.024	0.039	0.039	
Monthly Headache Days across 12 weeks				
Baseline	8.9	8.7	8.9	9.1
Mean change from baseline	-4.3	-4.2	-3.9	-2.9
Difference from placebo	-1.4	-1.2	-0.9	
p-value	0.024	0.039	0.039	

Figure 3 shows the mean change from baseline in MMD in Study 2. Patients treated with QULIPTA had greater mean decreases from baseline in MMD across the 12-week treatment period compared to patients who received placebo.

Figure 3: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 2

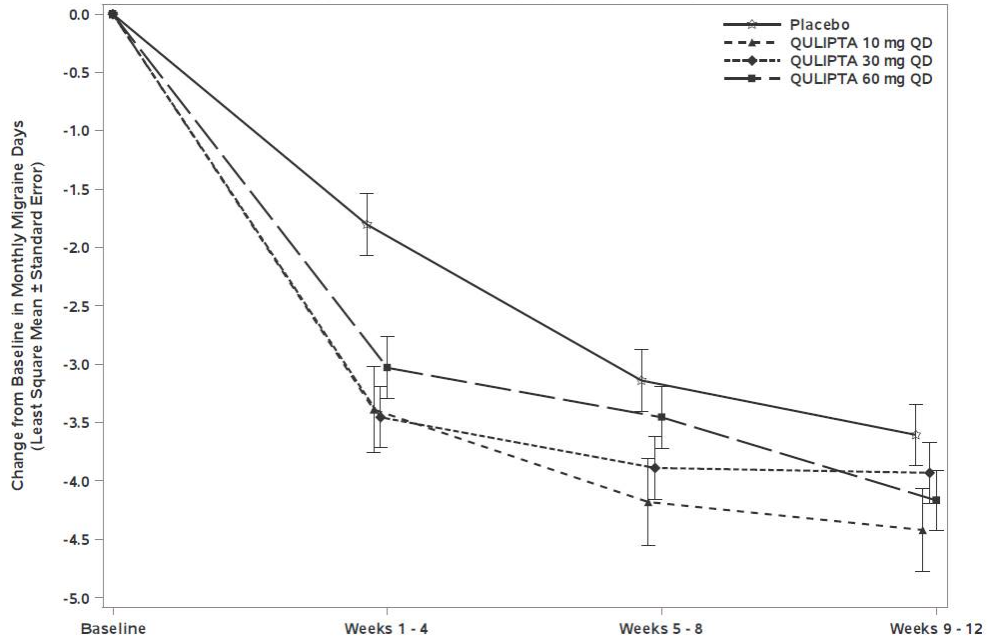
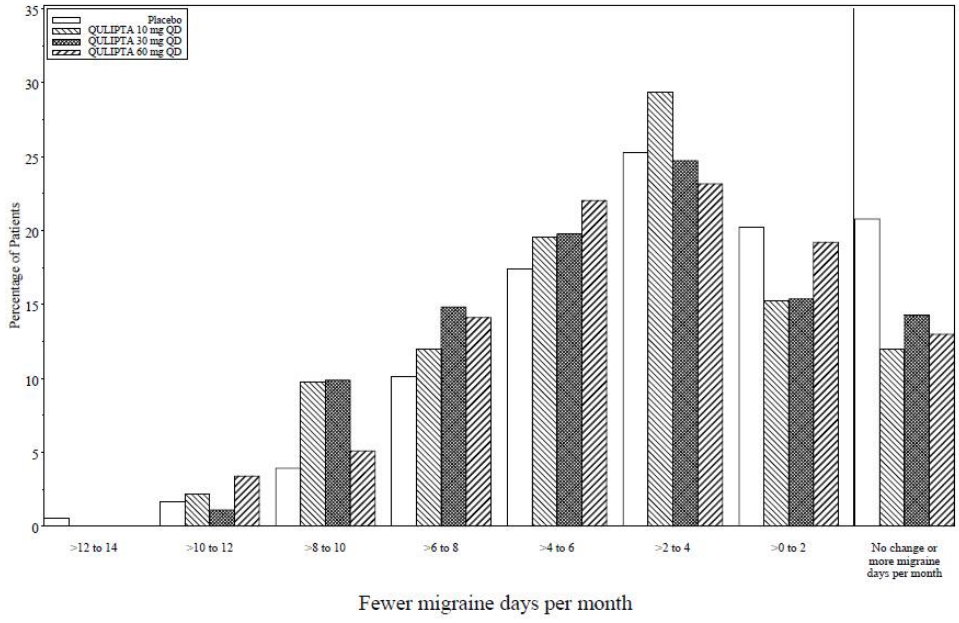


Figure 4 shows the distribution of change from baseline in mean MMD across the 12-week treatment period, in 2-day increments, by treatment group. A treatment benefit over placebo for all doses of QULIPTA is seen across a range of mean changes from baseline in MMD.

Figure 4: Distribution of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Treatment Group in Study 2



14.2 Chronic Migraine

Study 3

The efficacy of QULIPTA for the preventive treatment of chronic migraine in adults was demonstrated in a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study (Study 3). The study enrolled patients with at least a 1-year history of chronic migraine, according to the ICHD-3 diagnostic criteria.

Study 3 (NCT03855137) included randomization of patients to QULIPTA 60 mg once daily (N = 262) or placebo (N = 259) for 12 weeks. A subset of patients (11%) was allowed to use one concomitant migraine preventive medication. Patients were allowed to use acute headache treatments (i.e., triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, acetaminophen, and opioids) as needed. Patients with medication overuse headache also were enrolled. The use of a concomitant medication that acts on the CGRP pathway was not permitted for either acute or preventive treatment of migraine. The study excluded patients with myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attacks within six months prior to screening.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean MMD across the 12-week treatment period. Secondary endpoints included the change from baseline in mean monthly headache days, the change from baseline in mean monthly acute medication use days, the proportion of patients achieving at least a 50% reduction from baseline in mean MMD (3-month average), the change from baseline in mean monthly AIM-D PDA domain scores, the change from baseline in mean monthly AIM-D PI domain scores, across the 12-week treatment period, and the change from baseline at Week 12 for MSQ v2.1 RFR domain scores.

Patients had a mean age of 42 years (range 18 to 74 years), 87% were female, 60% were White, 3% were Black, 36% were Asian, and 4% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean migraine frequency at baseline was approximately 19 migraine days per month and was similar across treatment groups. A total of 463 (89%) of these patients completed the 12-week double-blind study period.

Key efficacy results of Study 3 are summarized in Table 5.

Table 5: Efficacy Endpoints in Study 3

	QULIPTA 60 mg QD N=256	**Placebo N=246**
Monthly Migraine Days (MMD) across 12 weeks		
Baseline	19.2	18.9
Mean change from baseline	-6.9	-5.1
Difference from placebo	-1.8	
p-value	<0.001	
Monthly Headache Days across 12 weeks		
Baseline	21.5	21.4
Mean change from baseline	-7.0	-5.1
Difference from placebo	-1.9	
p-value	<0.001	

Monthly Acute Medication Use Days across 12 weeks		
Baseline	15.5	15.4
Mean change from baseline	-6.2	-4.1
Difference from placebo	-2.1	
p-value	<0.001	
≥ 50% MMD Responders across 12 weeks		
% Responders	41	26
Difference from placebo (%)	15	
p-value	<0.001	
MSQ v2.1 RFR Domain* at week 12		
Baseline	43.4	43.9
Mean change from baseline	23.3	17.2
Difference from placebo	6.2	
p-value	<0.001	
AIM-D PDA Domain across 12 weeks**		
Baseline	31.2	29.5
Mean change from baseline	-12.8	-9.4
Difference from placebo	-3.4	
p-value	<0.001	
AIM-D PI Domain* across 12 weeks**		
Baseline	27.1	25.2
Mean change from baseline	-10.6	-7.9
Difference from placebo	-2.7	
p-value	0.003	

* Migraine Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 Role Function-Restrictive domain score
** Activity Impairment in Migraine-Diary Performance of Daily Activities domain score
*** Activity Impairment in Migraine-Diary Physical Impairment domain score

Figure 5 shows the mean change from baseline in MMD in Study 3. Patients treated with QULIPTA had greater mean decreases from baseline in MMD across the 12-week treatment period compared to patients who received placebo.

Figure 5: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 3

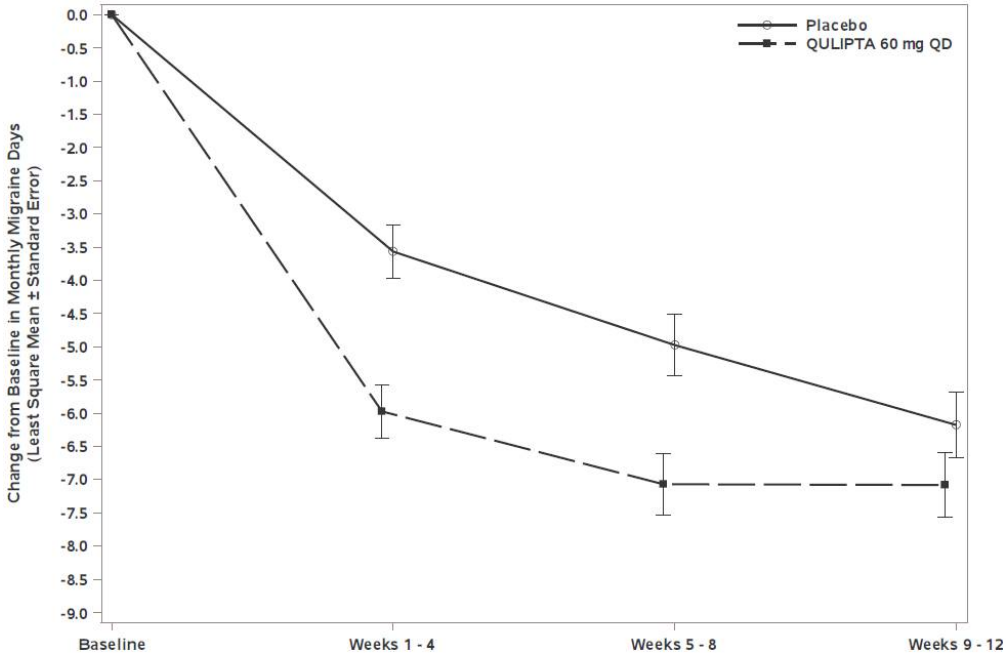
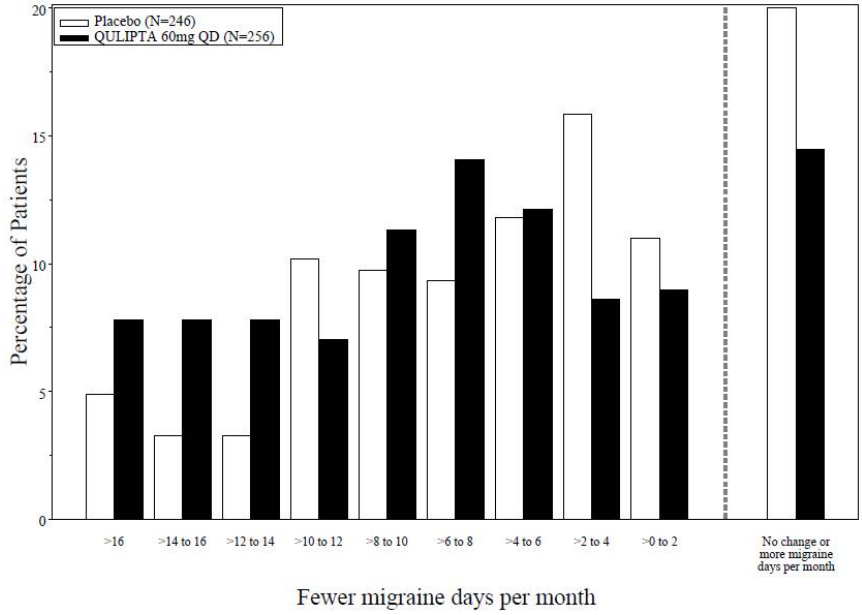


Figure 6 shows the distribution of change from baseline in mean MMD across the 12-week treatment period, in 2-day increments, by treatment group. A treatment benefit of QULIPTA over placebo is seen across a range of mean changes from baseline in MMD.

Figure 6: Distribution of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days by Treatment Group in Study 3



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

QULIPTA 10 mg is supplied as white to off-white, round biconvex tablets debossed with “A” and “10” on one side in the following packaging presentations:

- Bottle of 30, NDC: 0074-7095-30

QULIPTA 30 mg is supplied as white to off-white, oval biconvex tablets debossed with “A30” on one side in the following packaging presentations:

- Bottle of 30, NDC: 0074-7096-30

QULIPTA 60 mg is supplied as white to off-white, oval biconvex tablets debossed with “A60” on one side in the following packaging presentations:

- Bottle of 30, NDC: 0074-7094-30

16.2 Storage and Handling

Store between 20°C and 25°C (68°F and 77°F): excursions permitted between 15°C and 30°C (59°F and 86°F) *[*see *USP Controlled Room Temperature]*.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions

Inform patients about the signs and symptoms of hypersensitivity reactions and that these reactions can occur with QULIPTA. Advise patients to discontinue QULIPTA and seek immediate medical attention if they experience any symptoms of a hypersensitivity reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Drug Interactions

Inform patients that QULIPTA may interact with certain other drugs, and that dosage modifications of QULIPTA may be recommended when used with some other drugs. Advise patients to report to their healthcare provider the use of any other prescription medications, over-the-counter medications, herbal products, or grapefruit juice *[see Dosage and Administration (2.2) and Drug Interactions (7.1, 7.2, 7.3)]*.

Manufactured for:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064

© 2023 AbbVie. All rights reserved.
QULIPTA and its design are trademarks of Allergan Pharmaceuticals International Limited, an AbbVie company.

PATIENT INFORMATION
QULIPTA® (kew-LIP-tah)
(atogepant)
tablets, for oral use

What is QULIPTA?

- QULIPTA is a prescription medicine used for the preventive treatment of migraine in adults.

It is not known if QULIPTA is safe and effective in children.

Do not take QULIPTA if you:

- have had an allergic reaction to atogepant or any ingredients in QULIPTA. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in QULIPTA.

Before you take QULIPTA tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have kidney problems or are on dialysis.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if QULIPTA will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if QULIPTA passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby while taking QULIPTA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. QULIPTA may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how QULIPTA works. Your healthcare provider may need to change the dose of QULIPTA when taken with certain other medicines.

Keep a list of medicines you take to show to your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take QULIPTA?

- Take QULIPTA by mouth with or without food.
- Take QULIPTA exactly as your healthcare provider tells you to take it.

What are the possible side effects of QULIPTA?

QULIPTA can cause serious side effects, including:

Allergic (hypersensitivity) reactions, including anaphylaxis: Serious allergic reactions can happen when you take QULIPTA or days after. Stop taking QULIPTA and get emergency medical help right away if you get any of the following symptoms, which may be part of a serious allergic reaction:

- swelling of the face, lips, or tongue
- trouble breathing
- rash
- itching
- hives

The most common side effects of QULIPTA include: nausea, constipation, and fatigue/sleepiness.
These are not all of the possible side effects of QULIPTA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store QULIPTA?

- Store QULIPTA at room temperature between 68ºF to 77ºF (20ºC to 25ºC).

Keep QULIPTA and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of QULIPTA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use QULIPTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give QULIPTA to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about QULIPTA that is written for health professionals.

What are the ingredients in QULIPTA?

Active ingredient: atogepant
Inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, mannitol, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone vinyl acetate copolymer, sodium chloride, sodium stearyl fumarate, and vitamin E polyethylene glycol succinate.

Manufactured for:
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064
© 2023 AbbVie. All rights reserved.
QULIPTA and its design are trademarks of Allergan Pharmaceuticals International Limited, an AbbVie company.
This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration Revised: 6/2023
20078877

添付文書のハイライト

これらのハイライトには、QULIPTA を安全かつ効果的に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではありません。QULIPTA の添付文書全文を参照のこと。

QULIPTA®（atogepant）錠、経口用

米国での初回承認:2021 年

----------最近の主な変更----------

効能・効果（1）4/2023

用法及び用量（2.1、2.2）4/2023

禁忌（4）4/2023

警告及び使用上の注意（5.1）4/2023

----------効能・効果----------

QULIPTA は、成人における片頭痛の予防治療を適応とするカルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬である。（1）

----------用法及び用量----------

･QULIPTA は食事の有無にかかわらず経口投与する。（2.1）

･反復性片頭痛に対する推奨用量は、10 mg、30 mg 又は 60 mg の 1 日 1 回投与である。（2.1）

･慢性片頭痛に対する推奨用量は 60 mg の 1 日 1 回投与である。（2.1）

･重度の腎機能障害又は末期腎不全（2.2、8.6）：

o 反復性片頭痛:10 mg QD。

o 慢性片頭痛:使用を避けること。

----------剤形・含量----------

錠剤:10 mg、30 mg 及び 60 mg。（3）

----------禁忌----------

atogepant 又は本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------

過敏症反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を開始すること。アナフィラキシー及び呼吸困難などの重度の過敏症反応が報告されている。これらの反応は投与後数日で発現する可能性がある。（5.1）

----------副作用----------

主な副作用（4%以上かつプラセボより多い）は悪心、便秘及び疲労/傾眠である。（6.1）

副作用の疑いを報告するには、アッヴィ（1-800-678-1605）又は FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

----------薬物相互作用----------

推奨される用量変更:

･強い CYP3A4 阻害剤（2.2、7.1）：

o 反復性片頭痛:10 mg QD。

o 慢性片頭痛:使用を避けること。

･強い、中程度、又は弱い CYP3A4 誘導剤（2.2、7.2）：

o 反復性片頭痛:30 mg 又は 60 mg QD。

o 慢性片頭痛:使用を避けること。

･OATP 阻害剤（2.2、7.3）：

o 反復性片頭痛:10 mg 又は 30 mg QD。

o 慢性片頭痛:30 mg QD。

----------特別な集団への投与----------

･妊娠:動物データに基づくと、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。（8.1）

･重度の肝機能障害患者への投与は避けること。（8.7）

患者への情報提供及び FDA 承認済みの患者向け添付文書については、17 を参照のこと。

改訂: 2023 年 6 月

全処方情報:目次*

1 効能・効果

2 用法及び用量

2.1 推奨用量

2.2 用量調節

3 剤形・含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

6.2 市販後の使用経験

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 阻害剤

7.2 CYP3A4 誘導剤

7.3 OATP 阻害剤

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

8.2 授乳婦

8.4 小児等への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害

11 組成・性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床成績

14.1 反復性片頭痛

14.2 慢性片頭痛

16 包装・保存及び取扱い上の注意

16.1 供給方法

16.2 貯法及び取扱い方法

17 患者への情報提供

* 添付文書全文から削除された項又は小項目は記載していない。

全処方情報

1　　効能・効果

QULIPTA は成人における片頭痛の予防治療を適応とする。

2　　用法及び用量

2.1　　推奨用量

QULIPTA は食事の有無にかかわらず経口投与する。

反復性片頭痛

反復性片頭痛に対する QULIPTA の推奨用量は、10 mg、30 mg 又は 60 mg の 1 日 1 回投与である。

慢性片頭痛

慢性片頭痛に対する QULIPTA の推奨用量は 60 mg の 1 日 1 回投与である。

2.2　　用量調節

特定の薬剤を併用する場合及び腎機能障害を有する患者における用量調節を表 1 に示す。

表 1：薬物相互作用及び特別な患者集団に対する用量調節

用量調節	反復性片頭痛に対する推奨 1 日	慢性片頭痛に対する投与及び推奨 1
併用薬［薬物相互作用（7）参照］		
強い CYP3A4 阻害剤 *（7.1）*	10 mg	使用を避けること
強い、中等度、又は弱い CYP3A4	30 mg 又は 60 mg	使用を避けること
OATP 阻害剤 *（7.3）*	10 mg 又は 30 mg	30 mg
重度腎機能障害及び末期腎不全（CLcr＜30 mL/min）*（8.6）*	10 mg	使用を避けること

3　　剤形・含量

QULIPTA 10 mg は、白色～オフホワイトの円形の両凸錠で、片面に「A」及び「10」と刻印されている。

QULIPTA 30 mg は、白色～オフホワイトの楕円形の両凸錠で、片面に「A30」と刻印されている。

QULIPTA 60 mg は、白色～オフホワイトの楕円形の両凸錠で、片面に「A60」と刻印されている。

4　禁忌

Atogepant 又は QULIPTA のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴のある患者には、QULIPTA は禁忌である。アナフィラキシー及び呼吸困難が報告されている*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症反応

QULIPTA の使用に伴い、アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹及び顔面浮腫を含む過敏症反応が報告されている*［副作用（6.2）参照］*。

過敏症反応は投与後数日で発現する可能性がある。過敏症反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと*［禁忌（4）参照］*。

6　副作用

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。

QULIPTA の安全性は、QULIPTA の投与を 1 回以上受けた片頭痛患者 2657 例を対象に評価した。このうち、1225 例が 6 ヵ月以上 QULIPTA の投与を受け、826 例が 12 ヵ月間投与を受けた。

12 週間のプラセボ対照試験（試験 1、2 及び 3）では、314 例が QULIPTA 10 mg QD の投与を 1 回以上受け、411 例が QULIPTA 30 mg QD の投与を 1 回以上受け、678 例が QULIPTA 60 mg QD の投与を 1 回以上受け、663 例がプラセボの投与を受けた*［臨床成績（14）参照］*。約 88%が女性、75%が白人、13%が黒人、10%がアジア人、10%がヒスパニック系又はラテン系民族であった。試験登録時の平均年齢は 41 歳（範囲：18~74 歳）であった。

主な副作用（発現率 4%以上かつプラセボより高い）は悪心、便秘及び疲労/傾眠である。

表 2 に試験 1、2 及び 3 で発現した副作用を要約する。

表 2：試験 1、2 及び 3 で QULIPTA 群の発現率が 2%以上かつプラセボ群より高かった副作用*

	プラセボ （N=663） %	QULIPTA 10 mg （N=314） %	QULIPTA 30 mg （N=411） %	QULIPTA 60 mg （N=678） %
悪心	3	5	6	9
便秘	2	6	6	8
疲労/傾眠	4	4	4	5
食欲減退	＜1	2	1	3
浮動性めまい	2	2	2	3

* 試験 1 及び 2 における 10 mg 及び 30 mg 投与時の発現率；試験 1, 2 及び 3 の 60 mg 併合集団における発現率

これらの試験で QULIPTA の投与中止に至った主な副作用は、悪心（0.6%）、便秘（0.5%）及び疲労/傾眠（0.2%）であった。

肝酵素上昇

試験 1、試験 2 及び試験 3 では、基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇の発現率は、QULIPTA の投与を受けた患者（0.9%）とプラセボの投与を受けた患者（1.2%）で同程度であった。しかし、基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が認められ、QULIPTA 投与と時間的に関連していた症例も認められた。これらは無症候性であり、中止後 8 週間以内に回復した。重度の肝障害又は黄疸は認められなかった。

体重減少

試験 1、試験 2 及び試験 3 では、いずれかの時点で 7%以上の体重減少が認められた患者の割合は、プラセボ群で 2.5%、QULIPTA 10 mg 群で 3.8%、QULIPTA 30 mg 群で 3.2%、QULIPTA 60 mg 群で 5.3%であった。

6.2 市販後の使用経験

QULIPTA の承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は規模不明の集団から自発的に報告されているため、発現頻度を推定したり、薬物曝露との因果関係を確立したりすることは必ずしも可能ではない。

免疫系障害：過敏症（例：アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹、顔面浮腫）*[禁忌（4）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照]*

7 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 阻害剤

健康被験者において、QULIPTA と強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与により atogepant の曝露量が有意に増加した*[臨床薬理（12.3）参照]*。反復性片頭痛に対しては、強い CYP3A4 阻害薬との併用における QULIPTA の推奨用量は 10 mg QD である。慢性片頭痛に対しては、強い CYP3A4 阻害剤と QULIPTA の併用を避ける

こと［*用法・用量（2.2）参照*］。中等度又は弱い CYP3A4 阻害薬との併用時に QULIPTA の用量調節は不要である。

7.2 CYP3A4 誘導剤

健康被験者において、QULIPTA と強い CYP3A4 誘導薬である定常状態のリファンピシンとの併用投与により、atogepant の曝露量が有意に減少した［*臨床薬理（12.3）参照*］。QULIPTA を中等度の CYP3A4 誘導剤と併用投与すると、atogepant の曝露量も減少する可能性がある。健康被験者に QULIPTA と弱い CYP3A4 誘導薬である定常状態のトピラマートを併用投与したところ、atogepant の曝露量が減少した［*臨床薬理（12.3）参照*］。

反復性片頭痛に対しては、強い、中等度、又は弱い CYP3A4 誘導剤との併用で、QULIPTA の推奨用量は 30 mg 又は 60 mg QD である［*用法・用量（2.2）参照*］。

慢性片頭痛には、強い、中等度又は弱い CYP3A4 誘導剤と QULIPTA の併用を避けること［*用法・用量（2.2）参照*］。

7.3 OATP 阻害剤

健康被験者において、QULIPTA と OATP 阻害剤であるリファンピシンの単回投与を併用したところ、atogepant の曝露量が有意に増加した［*臨床薬理（12.3）参照*］。反復性片頭痛に対しては、OATP 阻害剤との併用において、QULIPTA の推奨用量は 10 mg 又は 30 mg QD である。慢性片頭痛に対しては、OATP 阻害剤との併用において、QULIPTA の推奨用量は 30 mg QD である*[用法・用量について（2.2）参照]*。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスクの概要

妊婦における QULIPTA の使用に伴う発生リスクに関する十分なデータはない。動物試験において、atogepant を器官形成期（ラット及びウサギ）又は妊娠・授乳期間中（ラット）に経口投与した結果、臨床での使用を超える曝露量で発生に対する有害作用（ラットにおける胎児及び出生児の体重減少；ウサギにおける胎児の形態的変異の発現頻度増加）が認められた。*[データ参照]*。

米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2~4%及び 15~20%である。片頭痛を有する女性の出産における重大な先天異常（2.2% -2.9%）及び流産（17%）の推定発現率は、片頭痛を有さない女性で報告されている発現率と同程度である。

臨床的考慮事項

疾患に関連する母体及び/又は胚/胎児へのリスク

公表データから、片頭痛を有する女性は妊娠中に子癇前症及び妊娠性高血圧のリスクが上昇する可能性があることが示唆されている。

データ

動物データ

妊娠ラットの器官形成期に atogepant（0、5、15、125 又は 750 mg/kg/日）を経口投与したところ、検討した最高用量（125 及び 750 mg/kg）で胎児体重及び骨格の骨化が減少したが、母動物への毒性は認められなかった。胚・胎児発生に対する無影響量（15 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC）は、ヒトにおける最大臨床推奨用量（MRHD）である 60 mg/日を投与したときの曝露量の約 4 倍であった。

妊娠ウサギの器官形成期に atogepant（0、30、90 又は 130 mg/kg/日）を経口投与したところ、検討した最高用量（130 mg/kg/日）で胎児の内臓及び骨格変異が増加し、母動物への毒性は軽微であった。胚・胎児発生に対する有害作用が認められなかった用量（90 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC）は、ヒトにおける MRHD の約 3 倍であった。

妊娠及び授乳期間を通してラットに atogepant（0、15、45 又は 125 mg/kg/日）を経口投与したところ、検討した最高用量（125 mg/kg/日）で出生児の体重が減少し、これは成熟期まで持続した。出生前及び出生後の発生に関する無影響量（45 mg/kg/日）における血漿中曝露量（AUC）は、ヒトにおける MRHD 投与時の約 5 倍であった。

8.2　授乳婦

Atogepant のヒト乳汁中への移行、授乳中の乳児に対する atogepant の影響又は乳汁産生に対する atogepant の影響に関するデータはない。授乳ラットに atogepant を経口投与したとき、乳汁中 atogepant 濃度は母動物の血漿中濃度の約 2 倍であった。母親の QULIPTA に対する臨床的必要性及び QULIPTA 又は母親の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用とともに、授乳による発達及び健康上のベネフィットを考慮すること。

8.4　小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

母集団薬物動態モデルから、高齢被験者と若年被験者の間に臨床的に重要な薬物動態の差はないことが示唆される。QULIPTA の臨床試験には、65 歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを判定するのに十分な数の患者が含まれていなかった。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、通常は肝機能、腎機能又は心機能の低下、並びに合併症又は他の薬物療法の頻度が高いことを反映した用量範囲の下限から開始する。

8.6　腎機能障害

atogepant のクリアランスにおける腎排泄経路の役割は小さい*［臨床薬理（12.3）参照］*。反復性片頭痛の場合、重度の腎機能障害を有する（CLcr が 15-29 mL/min）患者及び末期腎不全（ESRD）を有する患者（CLcr が 15 mL/min 未満）における QULIPTA の推奨用量は 10 mg QD である。間欠的透析を受けている末期腎不全患者には、透析後に

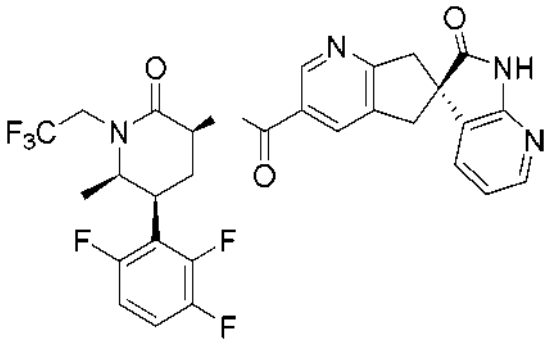
投与することが望ましい。*[用法・用量について（2.2）参照]*。慢性片頭痛に対しては、重度腎機能障害患者及び ESRD 患者への QULIPTA の投与を避けること。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は推奨されない。

8.7　肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する QULIPTA の用量調節は推奨されない。重度の肝機能障害のある患者には QULIPTA を投与しないこと *［副作用（6.1）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

11　組成・性状

QULIPTA の有効成分は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体拮抗薬である atogepant である。Atogepant の化学名は（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'-oxo-l'、2'、5, 7-tetrahydrospiro［シクロペンタ［b］ピリジン-6, 3'-ピロロ［2、3-b］ピリジン］-3-carboxamide であり、構造式は以下のとおりである。



分子式は $C_{29}H_{23}F_6N_5O_3$、分子量は 603.5 である。Atogepant は白色～オフホワイトの粉末である。本品はエタノールに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

QULIPTA は、atogepant 10 mg、30 mg 又は 60 mg を含有する経口投与用錠剤として提供される。添加物として、軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン酢酸ビニル共重合体、塩化ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム及びビタミン E ポリエチレングリコールコハク酸エステルが含まれる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Atogepant は、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体拮抗薬である。

12.2　薬力学

心臓電気生理学

最大推奨 1 日用量の 5 倍の用量では、QULIPTA は臨床的に意味のある QT 間隔延長を示

さない。

12.3　薬物動態

吸収

QULIPTA の経口投与後、atogepant は吸収され、約 1~2 時間後に最高血漿中濃度に達する。Atogepant は 170 mg/日（最高推奨用量の約 3 倍）まで用量比例性の薬物動態を示し、蓄積性は認められなかった。

食事の影響

高脂肪食摂取後に投与した場合、食事の影響は有意ではなかった（AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 18%及び 22%減少したが、atogepant の最高血漿中濃度到達時間の中央値への影響は認められなかった。）。有効性を確認する臨床試験では、QULIPTA は食事に関係なく投与された。

分布

Atogepant の血漿タンパク結合率は 0.1–10 pM の範囲で濃度依存的ではなかった。ヒト血漿中における atogepant の非結合型分率は約 4.7%であった。経口投与後の atogepant の見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は約 292 L である。

排泄

代謝

Atogepant は主に CYP3A4 による代謝を介して消失する。未変化体（atogepant）及びグルクロン酸抱合体代謝物（M23）は、ヒト血漿中で最も多く認められた循環成分であった。

排泄

Atogepant の消失半減期は約 11 時間である。Atogepant の見かけの経口クリアランス（CL/F）の平均値は約 19 L/hr である。健康男性被験者に ^{14}C-atogepant 50 mg を単回経口投与したとき、糞中及び尿中からそれぞれ投与量の 42%及び 5%が未変化体として回収された。

特別な患者集団

腎機能障害患者

Atogepant のクリアランスにおける腎排泄経路の役割は小さい。母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害患者（CLcr が 30-89 mL/min）における atogepant の薬物動態は、腎機能が正常な患者（CLcr が 90 mL/min 超）と比較して有意差はない。重度の腎機能障害又は末期腎疾患（末期腎不全;CLcr が 30 mL/min 未満）を有する患者を対象とした試験は実施していない*［用法・用量（2.2）及び特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。

肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では、atogepant の総曝露量がそれぞれ 24%、15%及び 38%増

加した。重度の肝機能障害患者では肝障害が発現する可能性があるため、重度の肝機能障害患者にはQULIPTAを投与しないこと*［特別な患者集団への投与（8.7）参照］*。

その他の特別な集団

母集団薬物動態解析に基づき、年齢、性別、人種及び体重はatogepantの薬物動態（C_{max}及びAUC）に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、これらの因子に基づく用量調節は不要である。

薬物相互作用

In vitro 試験

酵素

In vitroにおいて、atogepantは臨床的に意義のある濃度でCYP3A4、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19又は2D6を阻害しない。Atogepantは臨床的に意義のある濃度でMAO-A及びUGT1A1を阻害しない。Atogepantは、CYP450、MAO-A又はUGT1A1の阻害を介した臨床的に重要な薬物相互作用を引き起こすとは考えられない。

Atogepantは、臨床的に意義のある濃度でCYP1A2、CYP2B6又はCYP3A4を誘導しない。

トランスポーター

Atogepantは P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOAT1の基質である。OATP阻害剤との薬物相互作用試験に基づき、OATP阻害剤とQULIPTAを併用する場合は用量調節が推奨される*［用法・用量について（2.2）参照］*。

Atogepantを BCRP阻害薬及び/又はP-gp阻害薬と併用投与しても、atogepantの曝露量は増加しないと予想される。Atogepantは OAT3、OCT2及びMATE1の基質ではない。Atogepantは、臨床的に意義のある濃度でP-gp、BCRP、OAT1、OAT3、NTCP、BSEP、MRP3又はMRP4を阻害しない。Atogepantは OATP1B1、OATP1B3、OCTI及びMATE1の弱い阻害薬である。Atogepantがこれらのトランスポーターと相互作用するとは考えられない。

In vivo 試験

CYP3A4阻害剤

健康被験者において、QULIPTAと強いCYP3A4阻害剤であるイトラコナゾールとの併用投与により、atogepantの曝露量が臨床的に有意に増加した（C_{max}は2.15倍、AUCは5.5倍）*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

生理学的薬物動態（PBPK）モデルから、QULIPTAを中等度又は弱いCYP3A4阻害剤と併用すると、atogepantの AUCがそれぞれ1.7倍及び1.1倍増加することが示唆された。弱い又は中等度のCYP3A4阻害剤と併用投与したときのatogepantの曝露量の変化は、臨床的に重要ではないと予想される。

CYP3A4誘導剤

健康被験者にQULIPTAと強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシンを併用投与したと

ころ、atogepant の AUC が 60%、C_{max} が 30%減少した*［薬物相互作用（7.2）参照］*。中等度の CYP3A4 誘導剤との併用を評価するための薬物相互作用試験は実施しなかった。CYP3A4 の中等度の誘導剤は atogepant の曝露量を減少させる可能性がある*［薬物相互作用（7.2）参照］*。健康被験者に QULIPTA と CYP3A4 の弱い誘導剤であるトピラマートを併用投与したところ、atogepant の定常状態における平均 $AUC_{0-\tau}$ が 25%低下し、平均 C_{max} が 24%低下した*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

BCRP/OATP/P-gp 阻害剤

健康被験者に OATP 阻害剤であるリファンピシンを単回投与したとき、QULIPTA との併用により atogepant の AUC が 2.85 倍、C_{max} が 2.23 倍増加した*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

健康被験者に QULIPTA を P-gp 阻害薬であるキニジンと併用投与したところ、atogepant の AUC が 26%、C_{max} が 4%増加した。P-gp 阻害剤と併用投与したときの atogepant の曝露量の変化は、臨床的に重要ではないと予想される。

PBPK モデルから、QULIPTA を BCRP 阻害剤と併用投与すると atogepant の曝露量が 1.2 倍増加することが示唆される。この増加は臨床的に重要ではないと考えられる。

その他の薬物相互作用の評価

QULIPTA を経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、ファモチジン、エソメプラゾール、アセトアミノフェン、ナプロキセン、スマトリプタン又は ubrogepant と併用投与したとき、atogepant 又は併用薬との間に重大な薬物動態学的相互作用は認められなかった。QULIPTA とトピラマートを併用投与したとき、トピラマートの薬物動態に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性試験

Atogepant をマウス（雄に 0、5、20 又は 75 mg/kg/日；雌に 0、5、30、160 mg/kg/日）及びラット（雄に 0、10、20 又は 100 mg/kg；雌に 0、25、65 又は 200 mg/kg）に最長 2 年間経口投与した。いずれの動物種においても、薬剤に関連した腫瘍は認められなかった。マウス及びラットで検討した最高用量における血漿中曝露量は、ヒトにおける最大推奨臨床用量（MRHD）である 60 mg/日を投与したときの曝露量のそれぞれ約 8 倍及び約 20–35 倍であった。

変異原性

Atogepant は in vitro（チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた Ames 染色体異常試験）及び in vivo（ラット骨髄小核）試験で陰性であった。

受胎能障害

雌雄ラットに atogepant（0、5、20 又は 125 mg/kg/日）を交配前及び交配中に経口投与

し、雌では妊娠 7 日まで継続投与したとき、受胎能及び生殖能に有害な影響は認められなかった。検討した最高用量における血漿中曝露量（AUC）は、ヒトの MRHD における約 15 倍である。

14　臨床成績

14.1　反復性片頭痛

2 つの無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）において、成人における反復性片頭痛の予防治療としての QULIPTA の有効性が確認された。これらの試験には、国際頭痛分類（ICHD-3）の診断基準に従い、1 年以上の前兆の有無を問わない片頭痛の既往歴を有する患者を組み入れた。

試験 1（NCT03777059）では、910 例を 1：1：1：1 の割合で無作為に割り付け、QULIPTA 10 mg（222 例）、QULIPTA 30 mg（230 例）、QULIPTA 60 mg（235 例）又はプラセボ（223 例）を 1 日 1 回 12 週間投与した。試験 2（NCT02848326）では、652 例を 1：2：2：2 の割合で無作為に割り付け、QULIPTA 10 mg（94 例）、QULIPTA 30 mg（185 例）、QULIPTA 60 mg（187 例）又はプラセボ（186 例）を 1 日 1 回 12 週間投与した。いずれの試験でも、急性期頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体、NSAIDs、アセトアミノフェン及びオピオイド）は必要に応じて使用可能とした。片頭痛の急性期治療及び予防治療のいずれにおいても、CGRP 経路に作用する併用薬の使用は許可されなかった。これらの試験では、スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者を除外した。

<u>試験 1</u>

有効性の主要評価項目は、12 週間の投与期間における平均月間片頭痛日数（MMD）のベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、平均月間頭痛日数のベースラインからの変化、平均月間急性期治療薬使用日数のベースラインからの変化、平均 MMD（3 ヵ月平均）のベースラインから 50%以上の減少を達成した患者の割合、平均月間活動障害-片頭痛日誌（AIM-D）日常活動能力（PDA）ドメインスコアのベースラインからの変化、12 週間の投与期間における平均月間 AIM-D 身体障害（PI）ドメインスコアのベースラインからの変化、及び 12 週目の片頭痛特異的生活の質質問票 version 2.1（MSQ v2.1）日常役割機能制限（RFR）ドメインスコアのベースラインからの変化であった。

AIM-D では、片頭痛による日常活動の困難さ（PDA ドメイン）及び身体障害（PI ドメイン）を 0–100 のスコアで評価する。スコアが高いほど片頭痛の影響が大きいことを示し、ベースラインからの減少は改善を示す。MSQ v.2.1 日常役割機能の制限（RFR）ドメインスコアは、過去 4 週間に片頭痛が日常の社会的活動及び仕事関連活動に関連する機能にどの程度の頻度で影響を及ぼしたかを 0–100 のスコアで評価する。スコアが高いほど片頭痛が日常活動に及ぼす影響が小さいことを示し、ベースラインからの増加は改

善を示す。

患者の平均年齢は 42 歳（範囲：18–73 歳）であり、89%が女性、83%が白人、14%が黒人、9%がヒスパニック系又はラテン系民族であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は 1 ヵ月あたり約 8 日であり、投与群間で同程度であった。合計 805 例（88%）が 12 週間の二重盲検試験期間を完了した。試験 1 の主な有効性の結果を表 3 に要約する。

表 3：試験 1 における有効性評価項目

	QULIPTA 10 mg N=214	**QULIPTA 30 mg N=223**	**QULIPTA 60 mg N=222**	**プラセボ N=214**
12 週間における月間片頭痛日数（MMD）				
ベースライン	7.5	7.9	7.8	7.5
ベースラインからの平均変化	-3.7	-3.9	-4.2	-2.5
プラセボ群との差	-1.2	-1.4	-1.7	
p 値	＜0.001	＜0.001	＜0.001	
12 週間における月間頭痛日数				
ベースライン	8.4	8.8	9.0	8.4
ベースラインからの平均変化	-3.9	-4.0	-4.2	-2.5
プラセボ群との差	-1.4	-1.5	-1.7	
p 値	＜0.001	＜0.001	＜0.001	
12 週間における月間急性期治療薬使用日数				
ベースライン	6.6	6.7	6.9	6.5
ベースラインからの平均変化	-3.7	-3.7	-3.9	-2.4
プラセボ群との差	-1.3	-1.3	-1.5	
p 値	＜0.001	＜0.001	＜0.001	
12 週間における 50%以上の MMD レスポンダー				
レスポンダーの割合（%）	56	59	61	29
プラセボ群との差（%）	27	30	32	
p 値	＜0.001	＜0.001	＜0.001	
12 週時の MSQ v2.1 RFR ドメイン*				
ベースライン	44.9	44.0	46.8	46.8
ベースラインからの平均変化	30.4	30.5	31.3	20.5
プラセボ群との差	9.9	10.1	10.8	
p 値	＜0.001	＜0.001	＜0.001	
12 週間における AIM-D PDA ドメイン**				
ベースライン	15.5	16.9	15.9	15.2
ベースラインからの平均変化	-7.3	-8.6	-9.4	-6.1
プラセボ群との差	-1.2	-2.5	-3.3	
p 値	NS†	＜0.001	＜0.001	
12 週間における AIM-D PI ドメイン***				
ベースライン	11.7	13.0	11.6	11.2
ベースラインからの平均変化	-5.1	-6.0	-6.5	-4.0
プラセボ群との差	-1.1	-2.0	-2.5	
p 値	NS†	0.002	＜0.001	

* 片頭痛特異的生活の質質問票第 2.1 版日常役割機能の制限の項目スコア

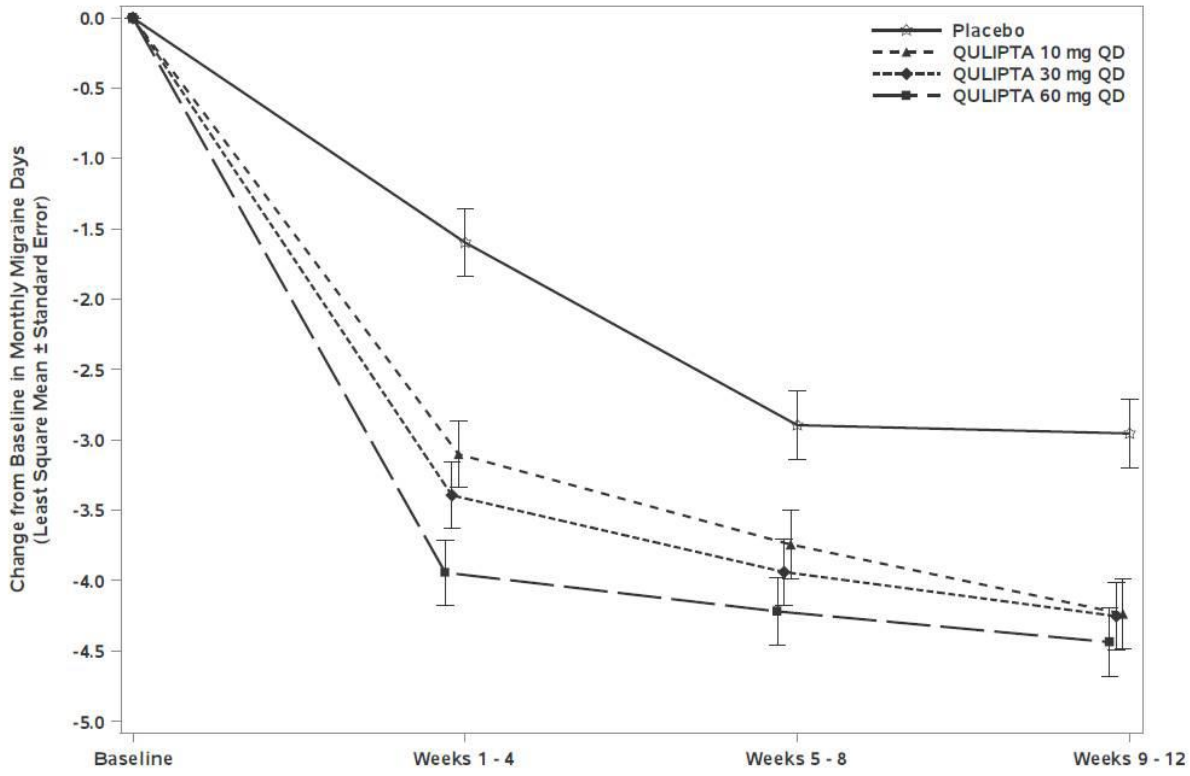
**Activity Impairment in Migraine Diary performance of Daily Activities ドメインスコア

***片頭痛 ダイアリー身体障害ドメインスコアにおける活動障害

† 統計学的に有意ではない（NS）

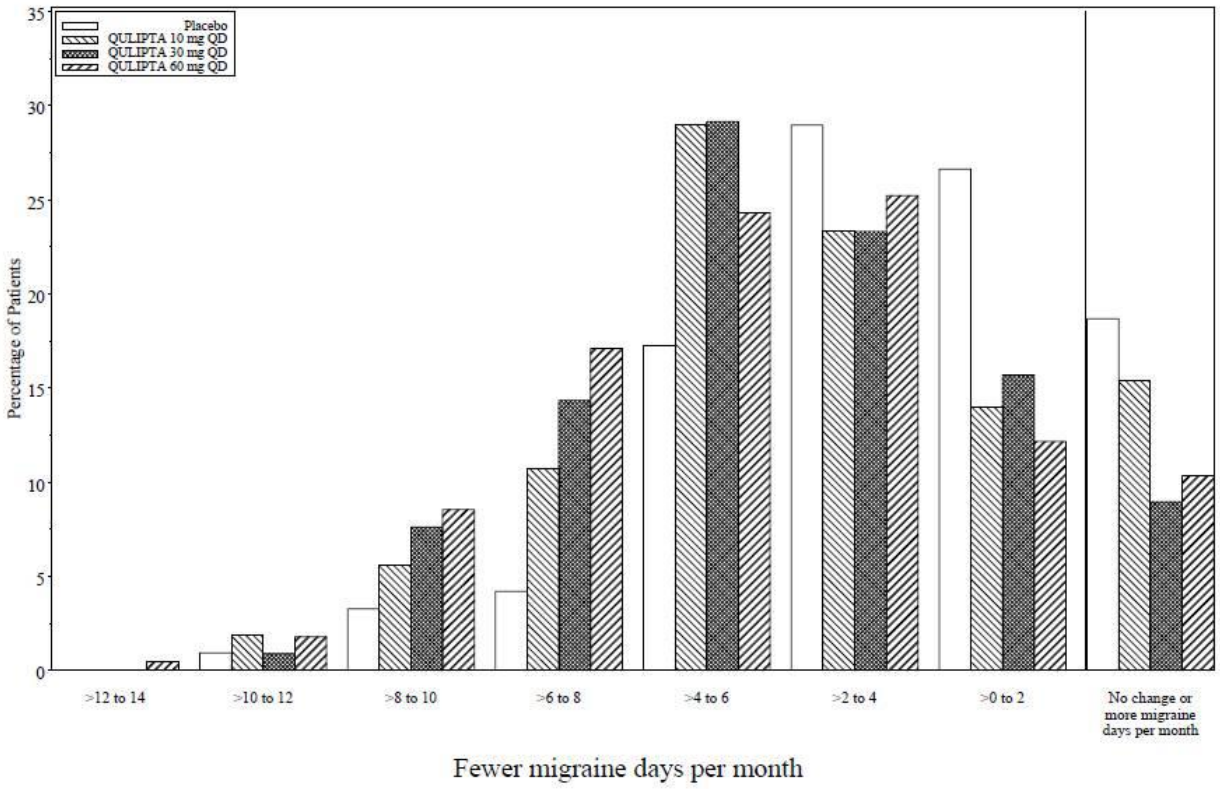
試験 1 における MMD のベースラインからの平均変化量を図 1 に示す。12 週間の投与期間中、MMD のベースラインからの平均減少量は、QULIPTA 投与患者の方がプラセボ投与患者よりも大きかった。

図 1：試験 1 における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量



12 週間の投与期間における MMD の平均値のベースラインからの変化量の分布を 2 日ごとに投与群別に図 2 に示した。MMD のベースラインからの平均変化量の範囲全体で、QULIPTA のすべての用量でプラセボを上回る治療上のベネフィットが認められている。

図 2：試験 1 における投与群別の平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の分布



試験 2

有効性の主要評価項目は、12 週間の投与期間における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量であった。

患者の平均年齢は 40 歳（範囲：18~74 歳）であり、87%が女性、76%が白人、20%が黒人、15%がヒスパニック系又はラテン系民族であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は 1 ヵ月あたり約 8 日であった。合計 541 例（83%）が 12 週間の二重盲検試験期間を完了した。

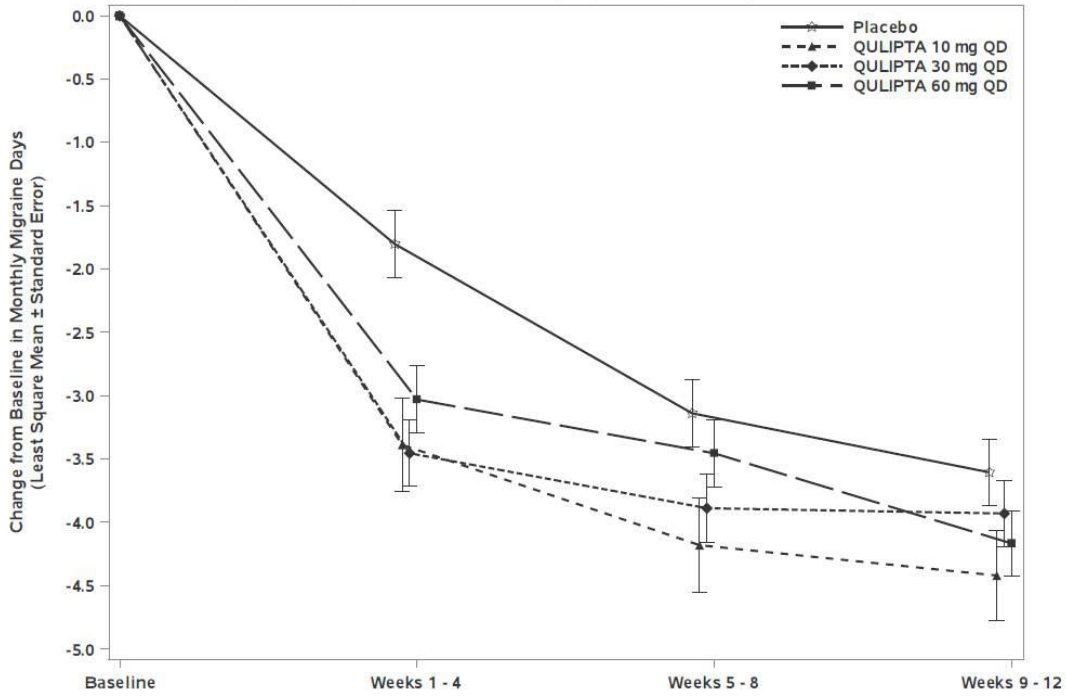
試験 2 では、表 4 に要約したように、12 週間の投与期間を通じて、QULIPTA の全 3 投与群でプラセボ群と比較して平均月間片頭痛日数の有意に大きな減少が認められた。

表 4：試験 2 における有効性評価項目

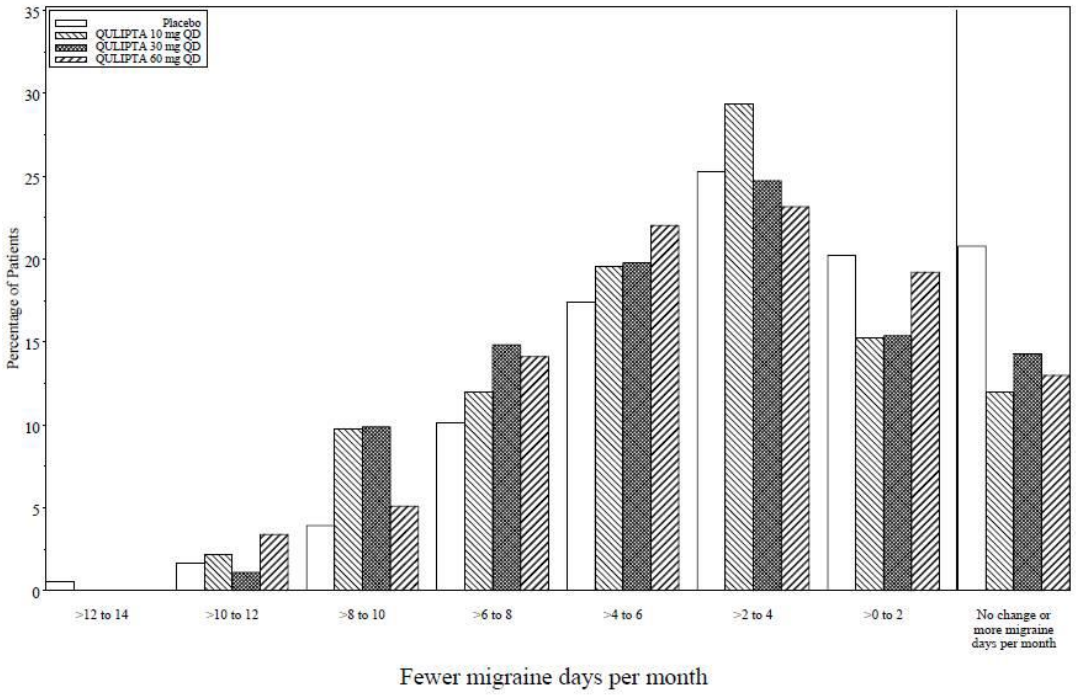
	QULIPTA 10 mg N=92	QULIPTA 30 mg N=182	QULIPTA 60 mg N=177	プラセボ N=178
12 週間における月間片頭痛日数（MMD）				
ベースライン	7.6	7.6	7.7	7.8
ベースラインからの平均変化量	-4.0	-3.8	-3.6	-2.8
プラセボ群との差	-1.1	-0.9	-0.7	
p 値	0.024	0.039	0.039	
12 週間の月間頭痛日数				
ベースライン	8.9	8.7	8.9	9.1
ベースラインからの平均変化量	-4.3	-4.2	-3.9	-2.9
プラセボ群との差	-1.4	-1.2	-0.9	
p 値	0.024	0.039	0.039	

試験 2 における MMD のベースラインからの平均変化量を図 3 に示す。12 週間の投与期間中、MMD のベースラインからの平均減少量は、QULIPTA 投与患者の方がプラセボ投与患者よりも大きかった。

図 3：試験 2 における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化



12 週間の平均 MMD のベースラインからの変化量の分布を図 4 に示す。投与期間（投与群別、2 日単位）。MMD のベースラインからの平均変化量の範囲において、QULIPTA のすべての用量でプラセボを上回る治療上のベネフィットが認められた。



14.2　慢性片頭痛

試験 3

無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（試験 3）において、成人における慢性片頭痛の予防治療としての QULIPTA の有効性が実証された。本試験には、ICHD-3 の診断基準に従い、1 年以上の慢性片頭痛の既往を有する患者を登録した。

試験 3（NCT03855137）では、QULIPTA 60 mg1 日 1 回（N=262）又はプラセボ（N=259）を 12 週間投与する群に患者を無作為に割り付けた。一部の患者（11%）は片頭痛予防薬を 1 種類併用することができた。必要に応じて急性期頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体、NSAID、アセトアミノフェン及びオピオイド）を使用可能とした。薬物乱用頭痛患者も組み入れた。片頭痛の急性期治療及び予防治療のいずれにおいても、CGRP 経路に作用する併用薬の使用は許可されなかった。本試験では、スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発症した患者を除外した。

有効性の主要評価項目は、12 週間の投与期間における平均 MMD のベースラインからの変化量であった。副次評価項目は、平均月間頭痛日数のベースラインからの変化、平均月間急性期治療薬使用日数のベースラインからの変化、平均 MMD（3 ヵ月平均）のベースラインから 50%以上の減少を達成した患者の割合、平均月間 AIM-D PDA ドメインスコアのベースラインからの変化、平均月間 AIM-D PI ドメインスコアのベースラインからの変化（12 週間の投与期間）及び MSQ v2.1 RFR ドメインスコアのベースラインか

ら Week 12 までの変化であった。

患者の平均年齢は 42 歳（範囲：18~74 歳）であり、87%が女性、60%が白人、3%が黒人、36%がアジア人、4%がヒスパニック系又はラテン系民族であった。ベースライン時の片頭痛の平均発現頻度は約 19 日／月であり、投与群間で同程度であった。これらの患者のうち計 463 例（89%）が 12 週間の二重盲検試験期間を完了した。

試験 3 の主な有効性の結果を表 5 に要約する。

表 5：試験 3 の有効性評価項目

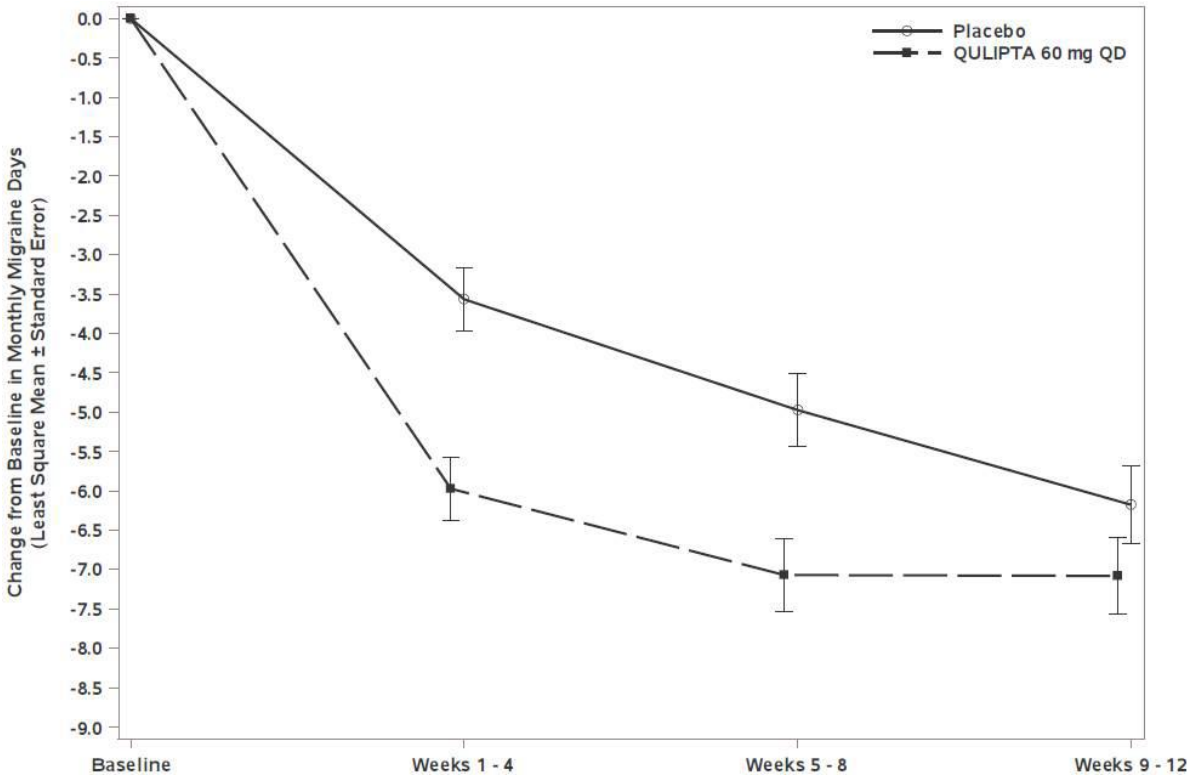
	QULIPTA 60 mg QD N=256 例	**プラセボ N=246**
12 週間における月間片頭痛日数（MMD）		
ベースライン	19.2	18.9
ベースラインからの平均変化量	-6.9	-5.1
プラセボ群との差	-1.8	
p 値	＜0.001	
12 週間の月間頭痛日数		
ベースライン	21.5	21.4
ベースラインからの平均変化量	-7.0	-5.1
プラセボ群との差	-1.9	
p 値	＜0.001	
12 週間における月間急性期治療薬使用日数		
ベースライン	15.5	15.4
ベースラインからの平均変化量	-6.2	-4.1
プラセボ群との差	-2.1	
p 値	＜0.001	
12 週間で 50%以上の MMD レスポンダー		
レスポンダーの割合（%）	41	26
プラセボ群との差（%）	15	
p 値	＜0.001	
Week 12 の MSQ v2.1 RFR ドメイン*		
ベースライン	43.4	43.9
ベースラインからの平均変化量	23.3	17.2
プラセボ群との差	6.2	
p 値	＜0.001	
AIM-D PDA ドメイン12 週間**		
ベースライン	31.2	29.5
ベースラインからの平均変化量	-12.8	-9.4
プラセボ群との差	-3.4	
p 値	＜0.001	
AIM-D PI ドメイン* 12 週間**		

ベースライン	27.1	25.2
ベースラインからの平均変化量	-10.6	-7.9
プラセボ群との差	-2.7	
p 値	0.003	

* 片頭痛特異的生活の質質問票第 2.1 版日常役割機能の制限の項目スコア
**Activity Impairment in Migraine-Diary performance of Daily Activities ドメインスコア
***片頭痛-ダイアリー身体障害ドメインスコアにおける活動障害

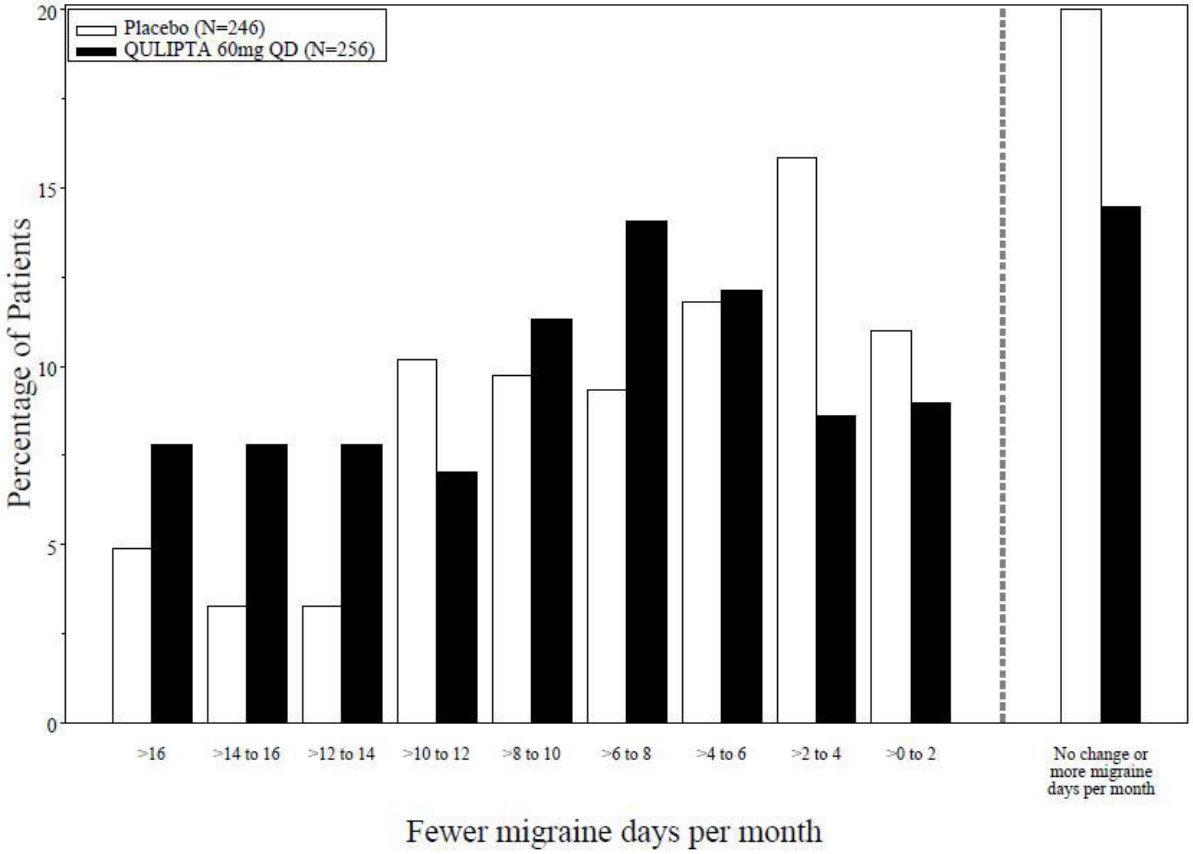
試験 3 における MMD のベースラインからの平均変化量を図 5 に示す。12 週間の投与期間中、MMD のベースラインからの平均減少量は、QULIPTA 投与患者の方がプラセボ投与患者よりも大きかった。

図 5：試験 3 における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化



12 週間の平均 MMD のベースラインからの変化量の分布を図 6 に示す。投与期間（投与群別、2 日単位）。MMD のベースラインからの平均変化量の範囲で QULIPTA のプラセボを上回る治療上のベネフィットが認められた。

図 6：試験 3 における投与群別の平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の分布


Placebo (N=246)
QULIPTA 60mg QD (N=256)
Percentage of Patients
20
15
10
5
0
>16
>14 to 16
>12 to 14
>10 to 12
>8 to 10
>6 to 8
>4 to 6
>2 to 4
>0 to 2
No change or more migraine days per month
Fewer migraine days per month

16　包装・保存及び取扱い上の注意

16.1　供給方法

QULIPTA 10 mg は、片面に「A」及び「10」と刻印された白色～オフホワイトの円形の両凸錠として、以下の包装形態で供給される。

- 30 錠入りボトル、NDC：0074-7095-30

QULIPTA30 mg は、片面に「A30」と刻印された白色~オフホワイトの楕円形の両凸錠として、以下の包装形態で供給される。

- 30 錠入りボトル、NDC：0074-7096-30

QULIPTA60 mg は、片面に「A60」と刻印された白色~オフホワイトの楕円形の両凸錠として、以下の包装形態で供給される。

- 30 錠入りボトル、NDC：0074-7094-30

16.2　貯法及び取扱い方法

20℃~25℃（68℉～77℉）で保管：15℃～30℃（59℉～86℉）の逸脱は許容される*[USP Controlled Room Temperature 参照]*。

17　患者への情報提供

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

過敏症反応

過敏症反応の徴候及び症状、並びにこれらの反応が QULIPTA で発現する可能性があることを患者に説明すること。過敏症反応の症状が発現した場合は、QULIPTA の投与を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

薬物相互作用

QULIPTA は他の特定の薬剤と相互作用する可能性があること、また、他の一部の薬剤と併用する場合は QULIPTA の用量調節が推奨されることを患者に説明すること。他の処方薬、市販薬、ハーブ製品、又はグレープフルーツジュースを使用した場合は、担当の医療提供者に報告するよう患者に指導すること*［用法・用量*（2.2）及び*（7.1、7.2、7.3）参照］*。

製造元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064

© 2023 AbbVie. 無断複写・転載を禁ず。

QULIPTA 及びそのデザインは AbbVie の Allergan Pharmaceuticals International Limited の登録商標です。

20078877　2023 年 6 月

患者情報

QULIPTA ®（kew-LIP-tah）

（atogepant）

錠剤、経口用

QULIPTA とは?
- QULIPTA は、成人の片頭痛の予防治療に使用される処方薬です。
  小児における QULIPTA の安全性及び有効性はわかっていません。

以下の場合は QULIPTA を服用しないでください。
- Atogepant 又は QULIPTA の成分に対してアレルギー反応を起こしたことがある。
  QULIPTA に含まれる全成分の一覧については、この患者向け情報リーフレットの最後を参照のこと。

QULIPTA を服用する前に、以下の場合を含め、あなたの病状をすべて担当医師に伝えてください。
- 腎臓に問題がある、又は透析を受けている。
- 肝臓に問題がある。
- 妊娠している、又は妊娠を計画している。QULIPTA が胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳中又は授乳を予定している。QULIPTA が母乳に移行するかどうかはわかっていません。QULIPTA を服用している間の最善の授乳方法については、担当の医療提供者に相談してください。

あなたが使用しているすべての薬について担当の医療提供者に伝えてください。処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含みます。QULIPTA は他の薬の作用に影響を及ぼす可能性があり、他の薬が QULIPTA の作用に影響を及ぼす可能性があります。他の特定の薬と併用する場合、担当の医療提供者が QULIPTA の用量を変更する必要がある場合があります。
現在使用している薬のリストを作成し、新しい薬を使用する際に担当医師又は薬剤師に見せてください。

QULIPTA はどのように服用すればよいですか?
- QULIPTA は食事の有無にかかわらず服用してください。
- 担当医師の指示どおりに QULIPTA を服用してください。

QULIPTA で起こりうる副作用は何ですか?
QULIPTA は、以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。
アナフィラキシーを含むアレルギー（過敏症）反応:QULIPTA を服用したとき、又はその数日後に重篤なアレルギー反応が起こる可能性があります。重篤なアレルギー反応の一部である可能性がある以下の症状のいずれかが現れた場合は、QULIPTA の服用を中止し、直ちに救急治療を受けてください。

- 顔、唇、舌の腫れ
- 呼吸困難
- 発疹
- かゆみ
- 蕁麻疹

QULIPTA の主な副作用は以下のとおりです:悪心、便秘、疲労/眠気
これらは QULIPTA で起こりうるすべての副作用ではありません。副作用に関する医学的助言が必要な場合は、担当医師に電話してください。副作用を FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

QULIPTA はどのように保管すればよいですか?
- QULIPTA は 68°F~77°F（20°C~25°C）の室温で保管してください。

QULIPTA 及びすべての薬を小児の手の届かないところに保管してください。

QULIPTA の安全かつ有効な使用に関する一般的な情報
お薬は、説明文書に記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない症状に QULIPTA を使用しないでください。たとえあなたと同じ症状であっても、QULIPTA を他の人に渡さないでください。患者さんに害を及ぼす可能性があります。医療

従事者向けに作成された QULIPTA に関する情報については、薬剤師又は医療従事者に尋ねることができます。

QULIPTA の成分は何ですか?
主成分:atogepant
添加物:軽質無水ケイ酸、クロスカルメロースナトリウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリビニルピロリドン酢酸ビニル共重合体、塩化ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ビタミン E ポリエチレングリコールコハク酸エステル

製造元：AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064

© 2023 AbbVie. 無断複写・転載を禁ず。

QULIPTA 及びそのデザインは AbbVie の Allergan Pharmaceuticals International Limited の登録商標です。

この説明文書は、米国食品医薬品局の承認を得ています。

改訂:2023 年 6 月

20078877

1.6.2.2 欧州における添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 10 mg tablets
AQUIPTA 60 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

AQUIPTA 10 mg tablets

Each tablet contains 10 mg of atogepant.

AQUIPTA 60 mg tablets

Each tablet contains 60 mg of atogepant.

Excipient with known effect

Each 60 mg tablet contains 31.5 mg sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

AQUIPTA 10 mg tablets

White to off-white, round biconvex tablet, diameter 6 mm, and debossed with “A” and “10” on one side.

AQUIPTA 60 mg tablets

White to off-white, oval biconvex tablet, 16 mm x 9 mm, and debossed with “A60” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

AQUIPTA is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended dose is 60 mg atogepant once daily.

The tablets can be taken with or without meals.

Missed dose

A missed dose should be taken as soon as it is remembered. If it is forgotten for an entire day, the missed dose should be skipped and the next dose taken as scheduled.

Dose modifications

Dosing modifications for concomitant use of specific medicinal products are provided in Table 1 (see section 4.5).

Table 1: Dose modifications for interactions

Dose modifications	Recommended once daily dose
Strong CYP3A4 inhibitors	10 mg
Strong OATP inhibitors	10 mg

Special populations

Elderly

Population pharmacokinetic modelling suggests no clinically significant pharmacokinetic differences between elderly and younger subjects. No dose adjustment is needed in elderly patients.

Renal impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). In patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr] 15-29 mL/min), and in patients with end-stage renal disease (ESRD) (CLcr < 15 mL/min), the recommended dose is 10 mg once daily. For patients with ESRD undergoing intermittent dialysis, AQUIPTA should preferably be taken after dialysis.

Hepatic impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). Atogepant should be avoided in patients with severe hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and efficacy of atogepant in children (< 18 years of age) have not yet been established. No data are available.

Method of administration

AQUIPTA is for oral use. Tablets should be swallowed whole and should not be split, crushed, or chewed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Serious hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, dyspnoea, rash, pruritus, urticaria, and facial oedema, have been reported with use of AQUIPTA (see section 4.8). Most serious reactions have

occurred within 24 hours of first use, however, some hypersensitivity reactions can occur days after administration. Patients should be warned about the symptoms associated with hypersensitivity. If a hypersensitivity reaction occurs, discontinue AQUIPTA and institute appropriate therapy.

Hepatic impairment

Atogepant is not recommended in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Excipients with known effect

AQUIPTA 10 mg tablets contain less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

AQUIPTA 60 mg tablets contain 31.5 mg sodium per tablet, equivalent to 1.6% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

CYP3A4 inhibitors

Strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, ritonavir) can significantly increase systemic exposure to atogepant. Co-administration of atogepant with itraconazole resulted in increased exposure (C_{max} by 2.15-fold and AUC by 5.5-fold) of atogepant in healthy subjects (see section 4.2). Changes in atogepant exposure when co-administered with weak or moderate CYP3A4 inhibitors are not expected to be clinically significant.

Transporter inhibitors

Organic anion transporting polypeptide (OATP) inhibitors (e.g., rifampicin, ciclosporin, ritonavir) can significantly increase systemic exposure to atogepant. Co-administration of atogepant with single dose rifampicin resulted in increased exposure (C_{max} by 2.23-fold and AUC by 2.85-fold) of atogepant in healthy subjects (see section 4.2).

Frequently co-administered medicinal products

Co-administration of atogepant with oral contraceptive components ethinyl estradiol and levonorgestrel, paracetamol, naproxen, sumatriptan, or ubrogepant did not result in significant pharmacokinetic interactions for either atogepant or co-administered medicinal products. Co-administration with famotidine or esomeprazole did not result in clinically relevant changes of atogepant exposure.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data from the use of atogepant in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Atogepant is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

It is unknown whether atogepant is excreted in human milk. Available toxicological data in animals have shown excretion of atogepant in milk (see section 5.3). A risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from atogepant therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No human data on the effect of atogepant on fertility are available. Animal studies showed no impact on female and male fertility with atogepant treatment (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Atogepant has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, it may cause somnolence in some patients. Patients should exercise caution before driving or using machinery until they are reasonably certain that atogepant does not adversely affect performance.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Safety was evaluated in 2 657 patients with migraine who received at least one dose of atogepant in clinical studies. Of these, 1 225 patients were exposed to atogepant for at least 6 months and 826 patients were exposed for 12 months.

In 12-week, placebo-controlled clinical studies, 678 patients received at least one dose of atogepant 60 mg once daily, and 663 patients received placebo.

The most commonly reported adverse drug reactions were nausea (9%), constipation (8%), and fatigue/somnolence (5%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. The adverse reaction that most commonly led to discontinuation was nausea (0.4%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in clinical trials and from post-marketing experience are listed below by system organ class and frequency, most frequent reactions first. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100), rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000), very rare (< 1/10 000), or not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness.

Table 2. Adverse reactions identified with atogepant

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Immune system disorders	Not known	Hypersensitivity (e.g., anaphylaxis, dyspnoea, rash, pruritus, urticaria, facial oedema)
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite
Gastrointestinal disorders	Common	Nausea, Constipation
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue/somnolence
Investigations	Common	Weight decreased*
	Uncommon	ALT/AST increased**

* Defined in clinical trials as weight decrease of at least 7% at any point.

** Cases of ALT/AST elevations (defined as ≥ 3× upper limit of normal) temporally associated with atogepant were observed in clinical trials, including cases with a potential positive dechallenge history that resolved within 8 weeks of discontinuation. However, the overall frequency of liver enzyme elevations was similar in the atogepant and placebo groups.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In clinical studies, atogepant was administered as single doses up to 300 mg and as multiple doses up to 170 mg once daily. Adverse reactions were comparable to those seen at lower doses, and no specific toxicities were identified. There is no known antidote for atogepant. Treatment of an overdose should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Analgesics, calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists, ATC code: N02CD07

Mechanism of action

Non-clinical receptor binding studies and *in vitro* functional studies point to an involvement of more than one receptor type in the pharmacological effects of atogepant. Atogepant shows affinity to several receptors of the calcitonin/CGRP-receptor family. In view of the clinically relevant free plasma concentrations of atogepant (C_{max} > 20 nM for a 60 mg dose) and the fact that CGRP and amylin-1 receptors are considered to be involved in the pathophysiology of migraine, inhibitory effects of atogepant at these receptors (K_i-value 26 pM and 2.4 nM, respectively) could be of clinical relevance. However, the precise mechanism of action of atogepant in the prophylaxis of migraine remains to be established.

Clinical efficacy and safety

Atogepant was evaluated for the prophylaxis of migraine in two pivotal studies across the migraine spectrum in chronic and episodic migraine. The episodic migraine study (ADVANCE) enrolled patients who met International Classification of Headache Disorders (ICHD) criteria for a diagnosis of migraine with or without aura. The chronic migraine study (PROGRESS) enrolled patients who also met ICHD criteria for chronic migraine. Both studies excluded patients with myocardial infarction, stroke, or transient ischemic attacks within six months prior to screening.

Episodic migraine

Atogepant was evaluated for the prophylaxis of episodic migraine (4 to 14 migraine days per month) in a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study (ADVANCE). Patients were randomised to AQUIPTA 60 mg (N = 235) or placebo (N = 223) once daily for 12 weeks. Patients were allowed to use acute headache treatments (i.e., triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, paracetamol and opioids) as needed. The use of a concomitant medicinal product that acts on the CGRP pathway was not permitted for either acute or preventive treatment of migraine.

A total of 88% patients completed the 12-week double-blind study period. Patients had a mean age of 42 years (range: 18 to 73 years), 4% were 65 years or older, 89% were female, and 83% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month and was similar across treatment groups.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean monthly migraine days (MMD) across the 12-week treatment period. Secondary endpoints controlled for multiplicity included the change from baseline in mean monthly headache days, the change from baseline in mean monthly acute medication use days, the proportion of patients achieving at least a 50% reduction from baseline

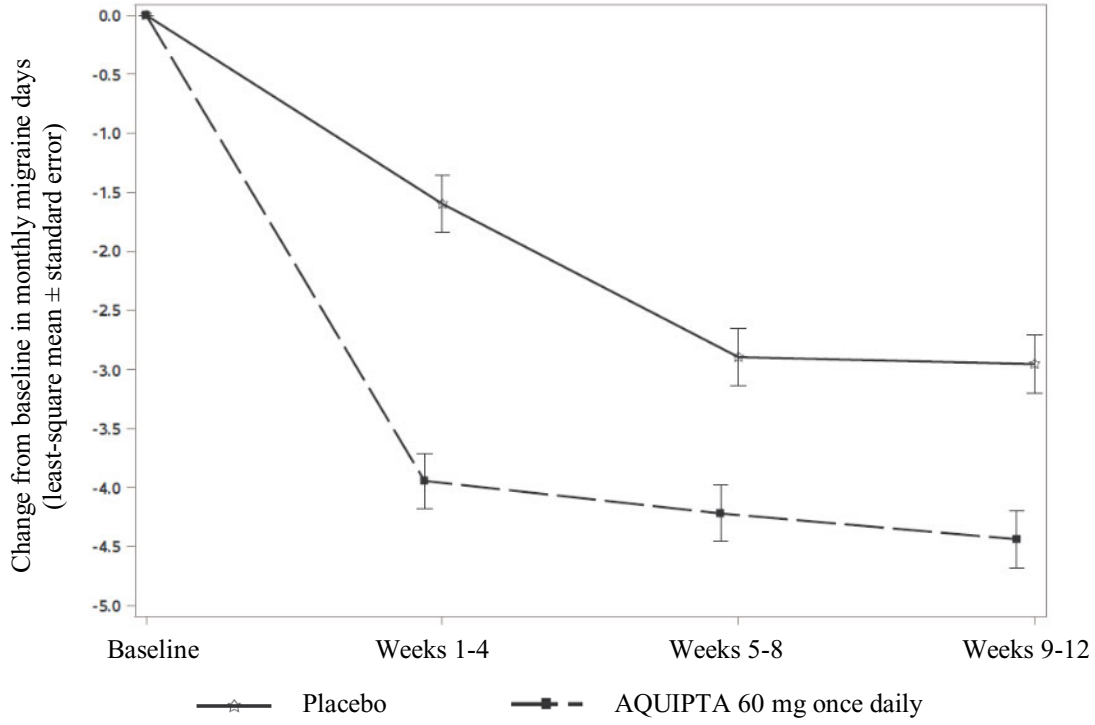
in mean MMD (3 month average), and several patient-reported outcome measures assessing functioning. Statistically significant findings were demonstrated for AQUIPTA versus placebo for the primary and secondary efficacy endpoints in ADVANCE, as summarized in Table 3.

Table 3: Efficacy endpoints in ADVANCE

	AQUIPTA 60 mg N=226	**Placebo N=216**
Monthly migraine days (MMD) across 12 weeks		
Baseline	7.8	7.5
Mean change from baseline	-4.1	-2.5
Difference from placebo	-1.7	
p-value	<0.001	
Monthly headache days across 12 weeks		
Baseline	9.0	8.5
Mean change from baseline	-4.2	-2.5
Difference from placebo	-1.7	
p-value	<0.001	
Monthly acute medication use days across 12 weeks		
Baseline	6.9	6.5
Mean change from baseline	-3.8	-2.3
Difference from placebo	-1.4	
p-value	<0.001	
≥ 50% MMD responders across 12 weeks		
% Responders	59	29
Odds ratio (95% CI)	3.55 (2.39, 5.28)	
p-value	<0.001	

Figure 1 shows the mean change from baseline in MMD in ADVANCE. Patients treated with AQUIPTA 60 mg once daily had greater mean decreases from baseline in MMD across the 12-week treatment period compared to patients who received placebo. AQUIPTA 60 mg once daily resulted in significant decreases from baseline in mean monthly migraine days within the first 4-week interval compared to placebo-treated patients.

Figure 1: Change from baseline in monthly migraine days in ADVANCE



Long-term efficacy

Efficacy was sustained for up to one year in an open-label study in which 546 patients with episodic migraine were randomised to receive AQUIPTA 60 mg once daily. 68% (373/546) of patients completed the treatment period. The reduction in the least-squares mean number of monthly migraine days in the first month (weeks 1-4) was -3.8 days and improved to a least-squares mean reduction of -5.2 days in the last month (weeks 49-52). Approximately 84%, 70%, and 48% of patients reported ≥ 50%, ≥ 75%, and 100% reduction in monthly migraine days at weeks 49-52, respectively.

Patients with previous failure to 2 to 4 classes of oral prophylactic treatments

In the ELEVATE study, 315 adult patients with episodic migraine who previously failed 2 to 4 classes of oral prophylactic treatments (e.g., topiramate, tricyclic antidepressants, beta-blockers) based on efficacy and/or tolerability were randomised 1:1 to receive either atogepant 60 mg (N = 157) or placebo (N = 158) for 12 weeks. Results in this study were consistent with the main findings of previous episodic migraine efficacy studies and statistically significant for primary and secondary efficacy endpoints including several patient-reported outcome measures assessing functioning. Atogepant treatment led to a reduction of 4.2 days in mean MMD compared to 1.9 days in the placebo group ($p<0.001$). 50.6% (78/154) of patients in the atogepant group achieved at least a 50% reduction from baseline in MMD compared to 18.1% (28/155) in the placebo group (odds ratio [95% CI]: 4.82 [2.85, 8.14], $p<0.001$).

Chronic migraine

Atogepant was evaluated for the prophylaxis of chronic migraine (15 or more headache days per month with at least 8 migraine days) in a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study (PROGRESS). Patients were randomised to AQUIPTA 60 mg (N = 262) or placebo (N = 259) once daily for 12 weeks. A subset of patients (11%) was allowed to use one concomitant migraine prophylaxis medicinal product (e.g., amitriptyline, propranolol, topiramate). Patients were allowed to use acute headache treatments (i.e., triptans, ergotamine derivatives, NSAIDs, paracetamol and opioids) as needed. Patients with acute medication overuse and medication overuse headache also were enrolled. The use of a concomitant medicinal product that acts on the CGRP pathway was not permitted for either acute or preventive treatment of migraine.

A total of 463 (89%) patients completed the 12-week double-blind study. Patients had a mean age of 42 years (range: 18 to 74 years), 3% were 65 years or older, 87% were female, and 59% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 19 migraine days per month and was similar across treatment groups.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean MMD across the 12-week treatment period. Secondary endpoints controlled for multiplicity included the change from baseline in mean monthly headache days, the change from baseline in mean monthly acute medication use days, the proportion of patients achieving at least a 50% reduction from baseline in mean MMD (3-month average), and several patient-reported outcome measures assessing functioning. Statistically significant findings were demonstrated for AQUIPTA versus placebo for the primary and secondary efficacy endpoints for PROGRESS, as summarized in Table 4.

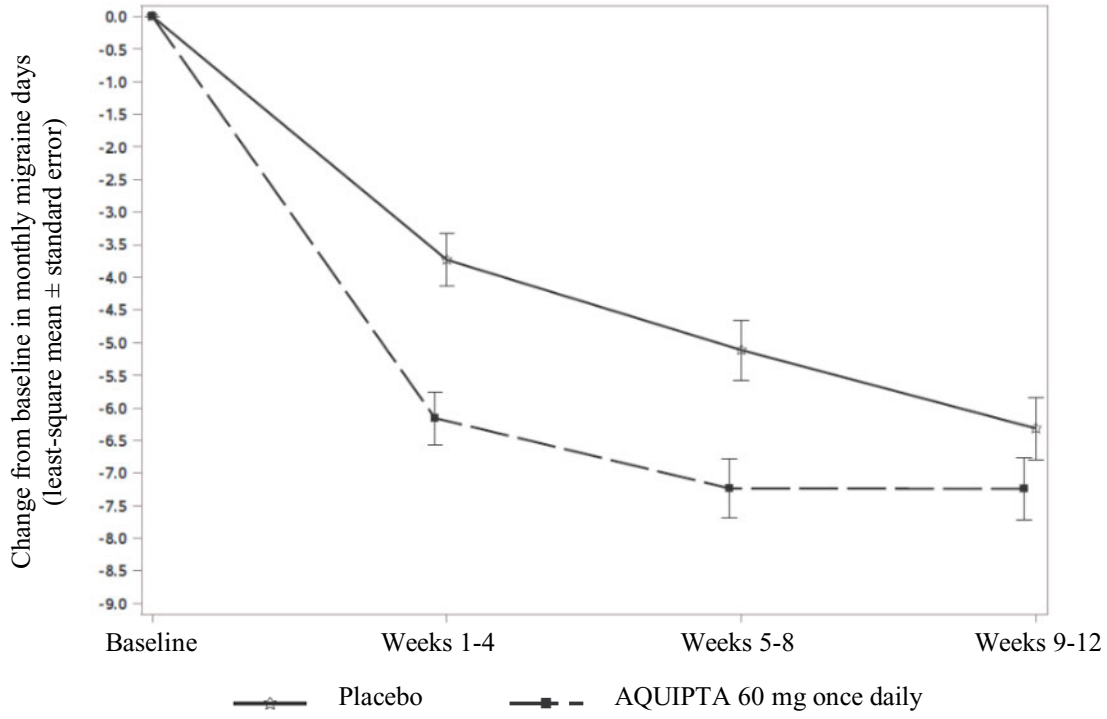
Table 4: Efficacy endpoints in PROGRESS

	AQUIPTA 60 mg N=257	**Placebo N=249**
Monthly migraine days (MMD) across 12 weeks		
Baseline	19.2	19.0
Mean change from baseline	-6.8	-5.1
Difference from placebo	-1.7	
p-value	0.002	
Monthly headache days across 12 weeks		

Baseline	21.5	21.4
Mean change from baseline	-6.9	-5.2
Difference from placebo	-1.7	
p-value	0.002	
Monthly acute medication use days across 12 weeks		
Baseline	15.5	15.3
Mean change from baseline	-6.2	-4.1
Difference from placebo	-2.1	
p-value	0.002	
≥ 50% MMD responders across 12 weeks		
% Responders	40	27
Odds ratio (95% CI)	1.90 (1.29, 2.79)	
p-value	0.002	

Figure 2 shows the mean change from baseline in MMD in PROGRESS. Patients treated with AQUIPTA 60 mg once daily had a greater mean decrease from baseline in MMD across the 12-week treatment period compared to patients who received placebo.

Figure 2: Change from baseline in monthly migraine days in PROGRESS



Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with AQUIPTA in one or more subsets of the paediatric population in prophylaxis of migraine headaches (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration, atogepant is absorbed with peak plasma concentrations at approximately 1 to 2 hours. Following once daily dosing, atogepant displays dose-proportional pharmacokinetics up to 170 mg (approximately 3 times the highest recommended dose), with no accumulation.

Effect of food

When atogepant was administered with a high-fat meal, AUC and C_{max} were reduced by approximately 18% and 22%, respectively, with no effect on median time to maximum atogepant plasma concentration. Atogepant was administered without regard to food in clinical efficacy studies.

Distribution

Plasma protein binding of atogepant was not concentration-dependent in the range of 0.1 to 10 μM; the unbound fraction of atogepant was approximately 4.7% in human plasma. The mean apparent volume of distribution of atogepant (V_z/F) after oral administration is approximately 292 L.

Biotransformation

Atogepant is eliminated mainly through metabolism, primarily by CYP3A4. The parent compound (atogepant), and a glucuronide conjugate metabolite (M23) were the most prevalent circulating components in human plasma.

CYP3A4 inducers

Co-administration of atogepant with steady state rifampicin, a strong CYP3A4 inducer, resulted in a significant decrease in exposure (Cmax by 30% and AUC by 60%) of atogepant in healthy subjects.

Co-administration of atogepant with steady-state topiramate, a mild CYP3A4 inducer, resulted in a decrease in exposure (Cmax by 24% and AUC by 25%) of atogepant.

In vitro, atogepant is not an inhibitor for CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, MAO-A, or UGT1A1 at clinically relevant concentrations. Atogepant also is not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, or CYP3A4 at clinically relevant concentrations.

Elimination

The elimination half-life of atogepant is approximately 11 hours. The mean apparent oral clearance (CL/F) of atogepant is approximately 19 L/h. Following single oral dose of 50 mg ^{14}C-atogepant to healthy male subjects, 42% and 5% of the dose was recovered as unchanged atogepant in faeces and urine, respectively.

Transporters

Atogepant is a substrate of P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, and OAT1. Dose adjustment for concomitant use with strong inhibitors of OATP is recommended based on a clinical interaction study with a strong OATP inhibitor. Atogepant is not a substrate of OAT3, OCT2, or MATE1.

Atogepant is not an inhibitor of P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, NTCP, BSEP, MRP3, or MRP4 at clinically relevant concentrations. Atogepant is a weak inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, and MATE1, but no clinically relevant interactions are expected.

Special populations

Renal impairment

The renal route of elimination plays a minor role in the clearance of atogepant. Based on population pharmacokinetic analysis, there is no significant difference in the pharmacokinetics of atogepant in patients with mild or moderate renal impairment (CLcr 30-89 mL/min) relative to those with normal renal function (CLcr ≥ 90 mL/min). As patients with severe renal impairment or end-stage renal

disease (ESRD; CLcr < 30 mL/min) have not been studied, use of atogepant 10 mg is recommended in those patients.

Hepatic impairment

In patients with pre-existing mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B), or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C), total atogepant exposure was increased by 24%, 15% and 38%, respectively. However, unbound atogepant exposure was approximately 3-fold higher in patients with severe hepatic impairment. The use of AQUIPTA in patients with severe hepatic impairment should be avoided.

Other special populations

Based on a population pharmacokinetic analysis, sex, race, and body weight did not have a significant effect on the pharmacokinetics (C_{max} and AUC) of atogepant. Therefore, no dose adjustments are warranted based on these factors.

5.3 Preclinical safety data

Notwithstanding marked interspecies differences in CGRP-receptor affinity of atogepant, non-clinical data reveal no special hazard for atogepant in humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat dose toxicity, genotoxicity, phototoxicity or carcinogenic potential.

Impairment of fertility

Oral administration of atogepant to male and female rats prior to and during mating and continuing in females to gestation day 7 resulted in no adverse effects on fertility or reproductive performance. Plasma exposures (AUC) are up to approximately 15 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD).

Reproductive and developmental toxicology

Oral administration of atogepant to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in decreased foetal body weight in rats and an increased incidence of foetal visceral and skeletal variations at doses associated with minimal maternal toxicity. At the no-effect dose for adverse effects on embryofoetal development, plasma exposure (AUC) was approximately 4 times in rats and 3 times in rabbits that in humans at the MRHD of 60 mg/day.

Oral administration of atogepant to rats throughout gestation and lactation resulted in non-adverse significant decreased pup body weight which persisted into adulthood. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose for pre- and postnatal development were approximately 5-times that in humans at the MRHD. In lactating rats, oral dosing with atogepant resulted in levels of atogepant in milk approximately 2-fold higher than those in maternal plasma.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polyvinylpyrrolidone/Vinyl acetate copolymer
Vitamin E polyethylene glycol succinate
Mannitol
Microcrystalline cellulose
Sodium chloride
Croscarmellose sodium
Colloidal silicon dioxide
Sodium stearyl fumarate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

AQUIPTA 10 mg tablets

Aluminium foil and PVC/PE/PCTFE blisters, each containing 7 tablets.
Packs containing 28 or 98 tablets.

AQUIPTA 60 mg tablets

Aluminium foil and PVC/PE/PCTFE blisters, each containing 7 tablets.
Packs containing 28 or 98 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1750/001
EU/1/23/1750/002
EU/1/23/1750/003
EU/1/23/1750/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 August 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

AbbVie S.r.l
S.R. 148 Pontina Km 52 Snc
Campoverde di Aprilia, Latina 04011
Italy

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 10 mg tablets
atogepant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg of atogepant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablet
28 tablets
98 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1750/001
EU/1/23/1750/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

aquipta 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Inner carton of 49 tablets (for the 98 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 10 mg tablets
atogepant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 10 mg of atogepant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablet
49 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1750/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

aquipta 10 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 10 mg tablets
atogepant

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 60 mg tablets
atogepant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 60 mg of atogepant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablet
28 tablets
98 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1750/003
EU/1/23/1750/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

aquipta 60 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

Inner carton of 49 tablets (for the 98 pack)

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 60 mg tablets
atogepant

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 60 mg of atogepant.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Tablet
49 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/23/1750/004

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

aquipta 60 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

AQUIPTA 60 mg tablets
atogepant

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie (as logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

AQUIPTA 10 mg tablets
AQUIPTA 60 mg tablets
atogepant

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What AQUIPTA is and what it is used for
2. What you need to know before you take AQUIPTA
3. How to take AQUIPTA
4. Possible side effects
5. How to store AQUIPTA
6. Contents of the pack and other information

1. What AQUIPTA is and what it is used for

AQUIPTA contains the active substance atogepant. AQUIPTA is used to prevent migraine in adult patients who have at least 4 migraine days per month.

AQUIPTA is thought to block the activity of the calcitonin/calcitonin gene related peptide (CGRP)-receptor family, which have been linked to migraine.

2. What you need to know before you take AQUIPTA

Do not take AQUIPTA
- if you are allergic to atogepant or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Stop taking AQUIPTA and tell your doctor immediately if you experience any symptoms of an allergic reaction such as:
- difficulty breathing
- swelling of the face
- rash, itching, or hives

Some of these symptoms can occur within 24 hours of first use. Sometimes they can happen several days after you take AQUIPTA.

Talk to your doctor, pharmacist, or nurse before taking AQUIPTA if you have severe liver problems.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children or adolescents under 18 years old because the use of AQUIPTA has not been studied in this age group.

Other medicines and AQUIPTA
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. Some medicines may increase the risk of getting side effects (see section 4).

The following is a list of examples of medicines that may require your doctor to lower the dose of AQUIPTA:
- ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, rifampicin (medicines used to treat fungal or bacterial infections)
- ritonavir (medicine used to treat HIV)
- ciclosporin (medicine that affects your immune system)

Pregnancy, breast-feeding and fertility
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

If you are pregnant, you should not take AQUIPTA. If you are a woman who could become pregnant, you should use adequate contraception during treatment with AQUIPTA.

If you are breast-feeding or are planning to breast-feed, you should not take AQUIPTA. You and your doctor should decide if you will breast-feed or take AQUIPTA.

Driving and using machines
AQUIPTA may make you feel sleepy. Do not drive or use machines if you are affected.

AQUIPTA contains sodium

AQUIPTA 10 mg tablets
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

AQUIPTA 60 mg tablets
This medicine contains 31.5 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each tablet. This is equivalent to 1.6% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to take AQUIPTA

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

How much to take
The recommended dose is 60 mg atogepant once a day. Your doctor may tell you to take a lower dose if:
- you are taking other medicines (listed in section 2)
- you have severe kidney problems or you are undergoing dialysis.

How to take
AQUIPTA is for oral use. Do not split, crush, chew or break the tablet before swallowing. The tablets may be taken with or without food.

If you take more AQUIPTA than you should
If you have taken more tablets than you should, tell your doctor. You may get some of the side effects listed in section 4.

If you forget to take AQUIPTA
- If you miss a dose, take it as soon as you remember.
- If you forget your dose for an entire day, just skip the missed dose and take a single dose as usual the following day.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking AQUIPTA
Do not stop taking AQUIPTA without talking to your doctor first. Your symptoms may return if you stop the treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
Stop taking AQUIPTA and contact your doctor immediately if you have any of the following symptoms, which may be part of a serious allergic reaction:
- difficulty breathing
- swelling of the face
- rash, itching, or hives

Other side effects
Tell your doctor if you notice any of the following side effects:

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- nausea (feeling sick in your stomach)
- constipation
- fatigue (tiredness)
- somnolence (sleepiness)
- decreased appetite
- weight loss

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- increased levels of liver enzymes

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listing in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store AQUIPTA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What AQUIPTA contains

AQUIPTA 10 mg tablets
- The active substance is atogepant. Each tablet contains 10 mg of atogepant.
- The other ingredients are: Polyvinylpyrrolidone/Vinyl acetate copolymer, vitamin E polyethylene glycol succinate, mannitol, microcrystalline cellulose, sodium chloride, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate (see section 2).

AQUIPTA 60 mg tablets
- The active substance is atogepant. Each tablet contains 60 mg of atogepant.
- The other ingredients are: Polyvinylpyrrolidone/Vinyl acetate copolymer, vitamin E polyethylene glycol succinate, mannitol, microcrystalline cellulose, sodium chloride, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide and sodium stearyl fumarate (see section 2).

What AQUIPTA looks like and contents of the pack

AQUIPTA 10 mg tablets
AQUIPTA 10 mg tablet is a white to off-white, round biconvex tablet debossed with “A” and “10” on one side. It is available in packs containing 28 or 98 tablets.

AQUIPTA 60 mg tablets
AQUIPTA 60 mg tablet is a white to off-white, oval biconvex tablet debossed with “A60” on one side. It is available in packs containing 28 or 98 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Manufacturer
AbbVie S.r.l
S.R. 148 Pontina Km 52 Snc
Campoverde di Aprilia, Latina 04011
Italy

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 27780331

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu/.

To listen to or request a copy of this leaflet in <Braille>, <large print> or <audio>, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

付録 I

製品特性概要

▼本医薬品は追加モニタリングの対象である。このモニタリングにより，新たな安全性情報を速やかに特定することができる。医療専門家は副作用の疑いは全て報告するよう求められている。副作用の報告方法については 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

AQUIPTA 錠 10 mg
AQUIPTA 錠 60 mg

2. 組成・性状

AQUIPTA 錠 10 mg
1 錠中に atogepant 10 mg を含有する錠剤
AQUIPTA 錠 60 mg
1 錠中に atogepant 60 mg を含有する錠剤
既知の作用を有する添加剤
60 mg 錠中にナトリウム 31.5 mg を含有する。
添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

錠剤
AQUIPTA 錠 10 mg
白色～オフホワイトの円形、直径 6mm の両凸錠剤であり、片面に「A」及び「10」と刻印されている。
AQUIPTA 錠 60 mg
白色～オフホワイトの楕円形の両凸錠剤、16 mm×9 mm、片面に「A60」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

AQUIPTA は、1 ヵ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の成人における片頭痛の予防を適応とする。

4.2 用法・用量

用量
Atogepant の推奨用量は 60 mg QD である。
錠剤は食事の有無にかかわらず服用できる。
飲み忘れ
飲み忘れに気付いた場合は、すぐに服用する。丸 1 日忘れた場合は、飲み忘れた分は服

用せず、次回分を予定どおり服用する。

用量調節

特定の医薬品を併用する場合の用量調節を表 1（4.5 項参照）に示す。

表 1：相互作用による用量調節

用量調節	推奨 1 日 1 回投与量
強い CYP3A4 阻害剤	10 mg
強い OATP 阻害剤	10 mg

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態モデルから、高齢被験者と若年被験者の間に臨床的に重要な薬物動態の差はないことが示唆されている。高齢患者に対する用量調節は不要である。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない（5.2 項参照）。重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス［CLcr］が 15~29 mL/min）を有する患者及び末期腎不全（ESRD）（CLcr が 15 mL/min 未満）を有する患者に対する推奨用量は 10 mg QD である。間欠的透析を受けている ESRD 患者には、AQUIPTA を透析後に服用することが望ましい。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない（5.2 項参照）。重度の肝機能障害を有する患者への atogepant の投与は避けること。

小児集団

小児（18 歳未満）における atogepant の安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

投与方法

AQUIPTA は経口投与用である。錠剤はそのまま飲み込み、割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に記載されている添加剤のいずれかに対する過敏症（4.4 項参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

重篤な過敏症反応

AQUIPTA の使用に伴い、アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹及び顔面浮腫を含む重篤な過敏症反応が報告されている（4.8 項参照）。ほとんどの重篤な反応は初回投与後 24 時間以内に発現しているが、一部の過敏症反応は投与後数日で発現

する可能性がある。過敏症に伴う症状について患者に警告すること。過敏症反応が発現した場合は、AQUIPTA の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

肝機能障害

重度の肝機能障害を有する患者への atogepant の投与は推奨されない（4.2 項参照）。

既知の作用を有する添加剤

AQUIPTA 10 mg 錠に含まれるナトリウムは 1 錠中 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」である。

AQUIPTA 60 mg 錠には 31.5 mg のナトリウムが含まれており、これは WHO が推奨する成人のナトリウムの最大 1 日摂取量 2 g の 1.6%に相当する。

4.5　　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

CYP3A4 阻害剤

強い CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル）は、atogepant の全身曝露量を著しく増加させる可能性がある。健康被験者に atogepant とイトラコナゾールを併用投与したところ、atogepant の曝露量（C_{max} は 2.15 倍、AUC は 5.5 倍）が増加した（4.2 項参照）。弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤と併用投与したときの atogepant の曝露量の変化は、臨床的に重要ではないと予想される。

トランスポーター阻害剤

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）阻害剤（例：リファンピシン、シクロスポリン、リトナビル）は、atogepant の全身曝露量を著しく増加させる可能性がある。健康被験者に atogepant とリファンピシンの単回投与を併用したとき、atogepant の曝露量［C_{max} は 2.23 倍、AUC は 2.85 倍］が増加した（4.2 項参照）。

高頻度に併用される医薬品

Atogepant を経口避妊薬の成分であるエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル、パラセタモール、ナプロキセン、スマトリプタン又は ubrogepant と併用投与したとき、atogepant 又は併用薬のいずれにおいても重大な薬物動態学的相互作用は認められなかった。ファモチジン又はエソメプラゾールとの併用投与により、atogepant の曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

4.6　　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦における atogepant の使用に関するデータは限られている。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。妊娠中及び避妊法を使用していない妊娠可能な女性に対する atogepant の投与は推奨されない。

授乳

Atogepant がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。動物で得られている毒性デ

ータから、atogepant の乳汁中排泄が示されている（5.3 項参照）。新生児/乳児に対するリスクは除外できない。授乳を中止するか、atogepant 投与を中止/中止するかは、乳児に対する授乳のベネフィット及び女性に対する治療のベネフィットを考慮して決定しなければならない。

受胎能

受胎能に対する atogepant の影響に関するヒトのデータは得られていない。動物試験では、atogepant 投与による雌雄の受胎能への影響は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

Atogepant は、運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。ただし、一部の患者では傾眠を引き起こす可能性がある。Atogepant が活動に悪影響を及ぼさないと合理的に確信できるまで、自動車の運転又は機械の操作を行う前に注意を払うこと。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

安全性は、臨床試験で atogepant の投与を 1 回以上受けた片頭痛患者 2657 例を対象に評価した。このうち 1225 例が atogepant を 6 ヵ月以上投与され、826 例が 12 ヵ月間投与された。

12 週間プラセボ対照試験では、678 例が atogepant 60 mg QD の投与を受け、663 例がプラセボの投与を受けた。

主な副作用は悪心（9%）、便秘（8%）及び疲労/傾眠（5%）であった。ほとんどの反応は軽度又は中等度であった。投与中止に至った主な副作用は悪心（0.4%）であった。

副作用一覧表

臨床試験及び市販後の使用経験で報告された副作用を器官別大分類別及び発現頻度別に以下に示す。最も高頻度の副作用を最初に記載する。発現頻度の定義は、very common ＜1/10）、低頻度（＞1/10, 1/10 common＜1/100）、まれ（＞1/100, very rare 1/10, not known（入手可能なデータから推定不能）とする。各頻度分類内では、副作用を重篤度の高い順に示す。

表 2.Atogepant で特定された副作用

器官別大分類	頻度	副作用
免疫系障害	不明	過敏症（例：アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹、顔面浮腫）
代謝及び栄養障害	高頻度	食欲減退
胃腸障害	高頻度	悪心、便秘
一般・全身障害及び投与部位の状	高頻度	疲労/傾眠

臨床検査	高頻度	体重減少*
	低頻度	ALT/AST 増加**

* 臨床試験では、いずれかの時点で 7%以上の体重減少と定義した。

**臨床試験において、atogepant と時間的に関連のある ALT/AST 増加（基準値上限の 3 倍超と定義）の症例が認められ、投与中止後 8 週間以内に回復した症例も含まれた。しかし、肝酵素上昇の全体的な発現頻度は atogepant 群とプラセボ群で同程度であった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニタリングすることができる。ヘルスケア専門家は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して、あらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験では、atogepant を 300 mg までの用量で単回投与し、170 mg QD までの用量で反復投与した。副作用は低用量で認められたものと同様であり、特定の毒性は確認されなかった。Atogepant に対する既知の解毒剤はない。過量投与の治療は、バイタルサインのモニタリング及び患者の臨床状態の観察を含む一般的な支持療法とする。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：鎮痛薬、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）拮抗薬、ATC コード：N02CD07

作用機序

非臨床受容体結合試験及び *in vitro* 機能試験では、atogepant の薬理作用に複数の種類の受容体が関与していることが示されている。Atogepant はカルシトニン/CGRP 受容体ファミリーの複数の受容体に親和性を示す。Atogepant の臨床的に意義のある血漿中遊離型濃度（60mg の用量に対して、Cmax>20nM）並びに CGRP 及びアミリン-1 受容体が片頭痛の病態生理に関与していることを考慮すると、これらの受容体に対する atogepant の阻害作用（Ki 値はそれぞれ 26 pM 及び 2.4 nM）は臨床的に関連性があると考えられる。しかし、片頭痛予防における atogepant の正確な作用機序はまだ確立されていない。

臨床的有効性及び安全性

慢性及び反復性片頭痛を対象とした片頭痛スペクトラムのピボタル試験 2 試験において、atogepant の片頭痛予防効果を評価した。反復性片頭痛試験（ADVANCE）では、国際頭痛分類（ICHD）の前兆の有無を問わない片頭痛の診断基準を満たす患者を組み入れた。慢性片頭痛患者を対象とした試験（PROGRESS）では、ICHD の慢性片頭痛の診

断基準も満たした患者を組み入れた。いずれの試験でも、スクリーニング前 6 ヵ月以内に心筋梗塞、脳卒中又は一過性脳虚血発作を発現した患者は除外した。

反復性片頭痛

無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（ADVANCE）において、atogepant の反復性片頭痛（月あたりの片頭痛日数が 4–14 日）の予防効果を評価した。患者を AQUIPTA 60 mg 群（N=235）又はプラセボ群（N=223）に無作為に割り付け、1 日 1 回 12 週間投与した。必要に応じて急性期頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体、NSAIDs、パラセタモール及びオピオイド）を使用してもよいこととした。片頭痛の急性期治療及び予防治療のいずれにおいても、CGRP 経路に作用する医薬品の併用は許可されなかった。

合計 88%の患者が 12 週間の二重盲検試験期間を完了した。患者の平均年齢は 42 歳（範囲：18~73 歳）であり、4%が 65 歳以上、89%が女性、83%が白人であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は 1 ヵ月あたり約 8 日であり、投与群間で同程度であった。

有効性の主要評価項目は、12 週間の投与期間における平均月間片頭痛日数（MMD）のベースラインからの変化量であった。多重性を調整した副次評価項目は、平均月間頭痛日数のベースラインからの変化、平均月間急性期治療薬使用日数のベースラインからの変化、平均 MMD のベースラインから 50%以上の減少（3 ヵ月平均）を達成した患者の割合、及び機能を評価するいくつかの患者報告アウトカム指標であった。

表 3 に要約するように、ADVANCE 試験の有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、AQUIPTA はプラセボと比較して統計的に有意な結果を示した。

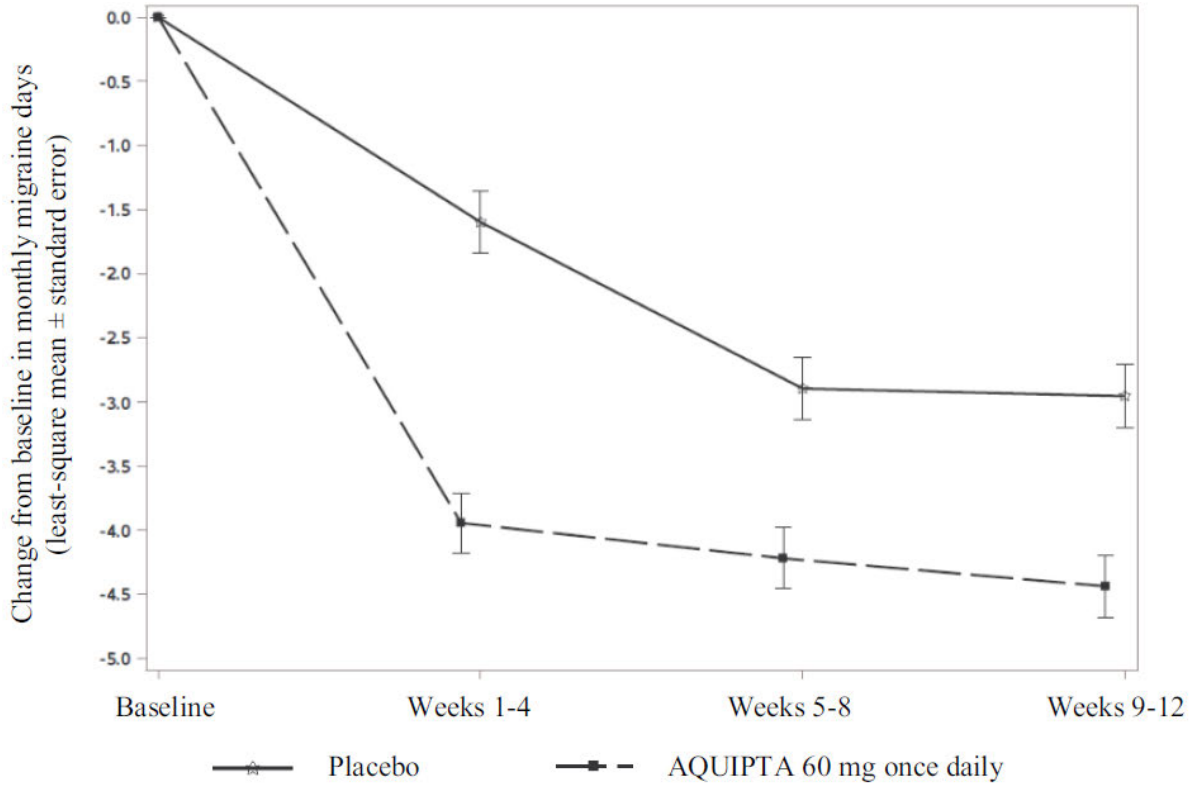
表 3：ADVANCE 試験の有効性評価項目

	AQUIPTA 60 mg N=226	**プラセボ N=216**
12 週間における月間片頭痛日数（MMD）		
ベースライン	7.8	7.5
ベースラインからの平均変化量	-4.1	-2.5
プラセボ群との差	-1.7	
p 値	＜0.001	
12 週間の月間頭痛日数		
ベースライン	9	8.5
ベースラインからの平均変化量	-4.2	-2.5
プラセボ群との差	-1.7	
p 値	＜0.001	
12 週間にわたる月間急性期治療薬使用日数		
ベースライン	6.9	6.5

ベースラインからの平均変化量	-3.8	-2.3
プラセボ群との差	-1.4	
p 値	＜0.001	
12 週間で 50%以上の MMD レスポンダー		
レスポンダーの割合（%）	59	29
オッズ比（95% CI）	3.55（2.39、5.28）	
p 値	＜0.001	

ADVANCE 試験における MMD のベースラインからの平均変化量を図 1 に示す。AQUIPTA 60 mg QD 投与患者では、プラセボ投与患者と比較して、12 週間の投与期間を通して MMD のベースラインからの平均減少量が大きかった。AQUIPTA 60 mg QD 投与群では、プラセボ投与群と比較して、最初の 4 週間における平均月間片頭痛日数がベースラインから有意に減少した。

図 1:ADVANCE 試験における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量



長期投与時の有効性

非盲検試験では、反復性片頭痛患者 546 例を AQUIPTA 60 mg の 1 日 1 回投与に無作為に割り付け、有効性が最長 1 年間持続した。患者の 68%（373/546 例）が投与期間を完了した。最初の 1 ヵ月（第 1～4 週）の月間片頭痛日数の最小二乗平均の減少は-3.8 日であり、最終の 1 ヵ月（第 49～52 週）の最小二乗平均の減少は-5.2 日に改善した。被験者の約 84%、70%及び 48%で、49～52 週時の月間片頭痛日数がそれぞれ 50%超、75%

超及び 100%減少した。

過去に 2~4 クラスの経口予防投与が無効であった患者

ELEVATE 試験では、有効性及び/又は忍容性に基づいて 2–4 クラスの経口予防投与（例: トピラマート、三環系抗うつ薬、β 遮断薬）が無効であった反復性片頭痛の成人患者 315 例を、atogepant 60 mg（157 例）又はプラセボ（158 例）の 12 週間投与に 1：1 の割合で無作為に割り付けた。本試験の結果は、過去の反復性片頭痛の有効性試験の主な所見と一致しており、機能を評価するいくつかの患者報告アウトカム指標を含む有効性の主要及び副次評価項目で統計学的に有意であった。Atogepant 投与により平均 MMD が 4.2 日短縮したのに対し、プラセボ群では 1.9 日短縮した（p＜0.001）。MMD がベースラインから 50%以上減少した患者の割合は、atogepant 群では 50.6%（78/154 例）であったのに対し、プラセボ群では 18.1%（28/155 例）であった（オッズ比[95%CI]：4.82［2.85、8.14］、p＜0.001）。

慢性片頭痛

無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験（PROGRESS）において、atogepant の慢性片頭痛（月間頭痛日数が 15 日以上、片頭痛日数が 8 日以上）の予防効果を評価した。患者を AQUIPTA 60 mg 群（N=262）又はプラセボ群（N=259）に無作為に割り付け、1 日 1 回 12 週間投与した。一部の患者（11%）は片頭痛予防薬（例：アミトリプチリン、プロプラノロール、トピラマート）を 1 種類併用することができた。必要に応じて急性期頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体、NSAIDs、パラセタモール及びオピオイド）を使用しても良いこととした。急性薬物乱用及び薬物乱用頭痛の患者も登録された。片頭痛の急性期治療及び予防治療のいずれにおいても、CGRP 経路に作用する医薬品の併用は許可されなかった。

計 463 例（89%）が 12 週間の二重盲検試験を完了した。患者の平均年齢は 42 歳（範囲：18~74 歳）であり、3%が 65 歳以上、87%が女性、59%が白人であった。ベースライン時の片頭痛の平均発現頻度は約 19 日/月であり、投与群間で同程度であった。

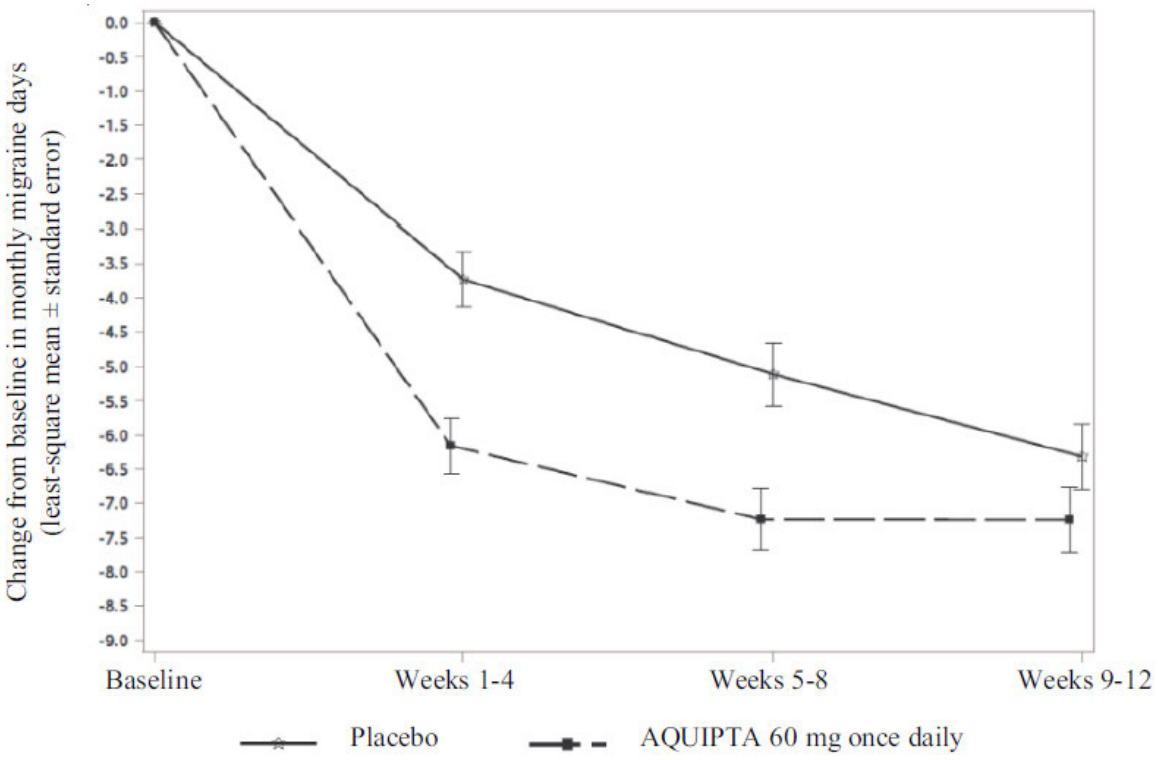
有効性の主要評価項目は、12 週間の投与期間における平均 MMD のベースラインからの変化量であった。多重性を調整した副次評価項目は、平均月間頭痛日数のベースラインからの変化、平均月間急性期治療薬使用日数のベースラインからの変化、平均 MMD（3ヵ月平均）のベースラインから 50%以上の減少を達成した患者の割合、及び機能を評価するいくつかの患者報告アウトカム指標であった。表 4 に要約するように、PROGRESS の有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、AQUIPTA 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な所見が認められた。

表 4：PROGRESS 試験における有効性評価項目

	AQUIPTA 60 mg N=257	**プラセボ N=249**
12 週間における月間片頭痛日数（MMD）		
ベースライン	19.2	19.0
ベースラインからの平均変化量	-6.8	-5.1
プラセボ群との差	-1.7	
p 値	0.002	
12 週間における月間頭痛日数		
ベースライン	21.5	21.4
ベースラインからの平均変化量	-6.9	-5.2
プラセボ群との差	-1.7	
p 値	0.002	
12 週間における月間急性期治療薬使用日数		
ベースライン	15.5	15.3
ベースラインからの平均変化量	-6.2	-4.1
プラセボ群との差	-2.1	
p 値	0.002	
12 週間における 50%以上の MMD レスポンダー		
レスポンダーの割合（%）	40	27
オッズ比（95% CI）	1.90（1.29、2.79）	
p 値	0.002	

PROGRESS における MMD のベースラインからの平均変化量を図 2 に示す。AQUIPTA 60 mg QD 投与患者では、プラセボ投与患者と比較して、12 週間の投与期間中の MMD のベースラインからの平均減少量が大きかった。

図 2：PROGRESS 試験における 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量



小児集団

欧州医薬品庁は、片頭痛予防における小児集団の一つ以上の部分集団を対象とした AQUIPTA の試験結果の提出義務を延期した（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

5.2　　薬物動態特性

吸収

経口投与後、atogepant は吸収され、約 1~2 時間後に最高血漿中濃度に達する。

Atogepant を 1 日 1 回投与したとき、170 mg（最高推奨用量の約 3 倍）まで用量比例性の薬物動態を示し、蓄積性は認められなかった。

食事の影響

Atogepant を高脂肪食摂取後に投与したとき、AUC 及び C_{max} はそれぞれ約 18%及び 22%低下したが、atogepant の最高血漿中濃度到達時間の中央値への影響は認められなかった。臨床有効性試験では、atogepant を食事に関係なく投与した。

分布

Atogepant の血漿タンパク結合率は 0.1–10 pM の範囲で濃度依存的ではなかった。ヒト血漿中における atogepant の非結合型分率は約 4.7%であった。経口投与後の atogepant の見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は約 292 L である。

生体内変化

Atogepant は主に CYP3A4 による代謝を介して消失する。未変化体（atogepant）及びグルクロン酸抱合体代謝物（M23）は、ヒト血漿中で最も多く認められた循環成分であっ

た。

CYP3A4 誘導剤

健康被験者に atogepant と強い CYP3A4 誘導剤である定常状態のリファンピシンを併用投与したところ、atogepant の曝露量が有意に減少した（C_{max} が 30%、AUC が 60%）。Atogepant と軽度の CYP3A4 誘導剤である定常状態のトピラマートとの併用により、atogepant の曝露量が減少した（C_{max} が 24%、AUC が 25%減少）。

In vitro で、atogepant は臨床的に意義のある濃度で CYP3A4、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、MAO-A 又は UGT1A1 を阻害しない。また、atogepant は臨床的に意義のある濃度で CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4 を誘導しない。

排泄

Atogepant の消失半減期は約 11 時間である。Atogepant の見かけの経口クリアランス（CL/F）の平均値は約 19 L/h である。健康男性被験者に ^{14}C-atogepant 50 mg を単回経口投与したとき、糞中及び尿中からそれぞれ投与量の 42%及び 5%が未変化体として回収された。

トランスポーター

Atogepant は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT1 の基質である。強い OATP 阻害剤との臨床相互作用試験に基づき、強い OATP 阻害剤と併用する場合は用量調節が推奨される。Atogepant は OAT3、OCT2 及び MATE1 の基質ではない。

Atogepant は、臨床的に意義のある濃度で P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、NTCP、BSEP、MRP3 又は MRP4 を阻害しない。Atogepant は OATP1B1、OATP1B3、OCT1 及び MATE1 の弱い阻害薬であるが、臨床的に重要な相互作用はないと考えられる。

特別な集団

腎機能障害

Atogepant のクリアランスにおける腎排泄経路の役割は小さい。母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害（CLcr が 30～89mL/min）を有する患者と正常な腎機能（CLcr が 90 mL/min 以上）を有する患者との間で、atogepant の薬物動態に有意差はない。重度の腎機能障害又は末期腎不全（ESRD；CLcr が 30 mL/min 未満）を有する患者は検討されていないため、これらの患者には atogepant 10 mg の使用が推奨される。

肝機能障害

軽度（Child-Pugh 分類 A）、中等度（Child-Pugh 分類 B）又は重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では、atogepant の総曝露量がそれぞれ 24%、15%及び 38%増加した。しかし、重度の肝機能障害を有する患者では、非結合型 atogepant の曝露量は約 3 倍高かった。重度の肝機能障害を有する患者への AQUIPTA の投与は避けること。

その他の特別な集団

母集団薬物動態解析に基づき、性別、人種及び体重は atogepant の薬物動態（C_{max} 及び AUC）に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、これらの因子に基づく用量調節は不要である。

5.3 非臨床安全性データ

Atogepant の CGRP 受容体親和性には顕著な種差があるが、従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、光毒性試験及びがん原性試験に基づく非臨床データから、ヒトにおける atogepant の特別な危険性は示されていない。

受胎能障害

雌雄ラットに交配前及び交配中に atogepant を経口投与し、雌では妊娠 7 日まで継続投与したとき、受胎能及び生殖能に有害な影響は認められなかった。血漿中曝露量（AUC）は、ヒトに最大臨床推奨用量（MRHD）を投与したときの最大約 15 倍である。

生殖発生毒性試験

妊娠ラット及びウサギの器官形成期に atogepant を経口投与したところ、軽微な母体毒性を示す用量で、ラットの胎児体重が減少し、胎児の内臓及び骨格変異の発現頻度が増加した。胚・胎児発生に対する無影響量における血漿中曝露量（AUC）は、MRHD 60 mg/日におけるヒトの血漿中曝露量の約 4 倍（ラット）及び 3 倍（ウサギ）であった。妊娠及び授乳期間を通してラットに atogepant を経口投与したところ、有害ではない有意な出生児の体重減少が認められ、これは成熟期まで持続した。出生前及び出生後の発生に対する無影響量における血漿中曝露量（AUC）は、MRHD におけるヒトの約 5 倍であった。授乳ラットに atogepant を経口投与したとき、乳汁中 atogepant 濃度は母動物の血漿中濃度の約 2 倍であった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体
ビタミン E コハク酸ポリエチレングリコールエステル
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
フマル酸ステアリルナトリウム

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3　　有効期間

3 年

6.4　　保存に関する特別な注意

本剤は特別な保存条件を必要としない。

6.5　　容器の性状及び内容

AQUIPTA 錠 10 mg

アルミニウム箔及び PVC/PE/PCTFE ブリスター各 7 錠入り。

28 錠又は 98 錠入り。

AQUIPTA 錠 60 mg

アルミニウム箔及び PVC/PE/PCTFE ブリスター各 7 錠入り。

28 錠又は 98 錠入り。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6　　廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7.　　製造販売業者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

8.　　製造販売承認番号

EU/1/23/1750/001

EU/1/23/1750/002

EU/1/23/1750/003

EU/1/23/1750/004

9.　　初回承認日/承認更新日

初回承認日：2023 年 8 月 11 日

10.　　本文改訂日

本剤に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト https://www.ema.europa.eu に掲載されている。

付録Ⅱ

A. バッチ出荷に責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認のその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A.　バッチ出荷に責任を有する製造業者

バッチ出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地

AbbVie S.r.l

S.R. 148 Pontina Km 52 Snc

Campoverde di Aprilia, Latina 04011

Italy

B.　供給及び使用に関する条件又は制限

処方箋医薬品

C.　製造販売承認のその他の条件及び要件

• 定期的安全性最新報告（PSURs）

本医薬品の PSUR の提出要件は、2001/83/EC の第 107c（7）条に基づいて規定される欧州参照日リスト（EURD リスト）及び欧州医薬品庁のウェブポータルで公開されるその後の更新情報に記載されている。

製造販売業者（MAH）は、承認後 6 ヵ月以内に本製品の初回 PSUR を提出する。

D.　医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

•医薬品リスク管理計画（RMP）

製造販売業者（MAH）は、製造販売承認のモジュール 1.8.2 に記載されている合意済みの RMP 及びその後に合意された RMP の改訂版に詳述されている、必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

更新した RMP を以下の時点で提出する。

•欧州医薬品庁の要請時;

•リスクマネジメントシステムが変更された場合、特にベネフィット/リスクプロファイルに重大な変更をもたらす可能性のある新たな情報を入手した結果として、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達した結果として、変更された場合。

付録Ⅲ

ラベル表示及び患者向け添付文書

A.　ラベル表示

製品外装に表示する事項

外箱

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 10 mg 錠

atogepant

2. 有効成分の表記

1 錠中に atogepant 10 mg を含有する錠剤。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

錠剤

28 錠

98 錠

5. 投与方法及び投与経路

経口投与

使用前に添付文書を読むこと。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/23/1750/001

EU/1/23/1750/002

13. バッチ番号

Lot

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

aquipta 10 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

49 錠入りの内箱（98 パック）

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 10 mg 錠

atogepant

2. 有効成分の表記

1 錠中に atogepant 10 mg を含有する錠剤。

3. 添加物一覧

4. 剤形及び含量

錠剤

49 錠

5. 投与方法及び投与経路

経口投与

使用前に添付文書を読むこと。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/23/1750/002

13. バッチ番号

Lot

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

aquipta 10 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 10 mg 錠

atogepant

2. 製造販売承認取得者の名称

アッヴィ（ロゴとして）

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

Lot

5. その他

製品外装に表示する事項

外箱

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 60 mg 錠

atogepant

2. 有効成分の表記

1 錠中に atogepant 60 mg を含有する錠剤。

3. 添加物一覧

ナトリウムを含む。

詳細については添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び含量

錠剤

28 錠

98 錠

5. 投与方法及び投与経路

経口投与

使用前に添付文書を読むこと。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/23/1750/003

EU/1/23/1750/004

13. バッチ番号

Lot

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

aquipta 60 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

固有識別子を持つ 2D バーコードが記載されている。

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

製品外装に表示する事項

49 錠入りの内箱（98 包）

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 60 mg 錠

atogepant

2. 有効成分の表記

1 錠中に atogepant 60 mg を含有する錠剤。

3. 添加物一覧

ナトリウムを含む。

詳細については添付文書を参照のこと。

4. 剤形及び含量

錠剤

49 錠

5. 投与方法及び投与経路

経口投与

使用前に添付文書を読むこと。

6. 本医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管すべきことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告，必要な場合

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

10. 未使用の医薬品又は，該当する場合は，医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

12. 製造販売承認番号

EU/1/23/1750/004

13. バッチ番号

Lot

14. 供給に関する一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

aquipta 60 mg

17. 固有識別子 – 2D バーコード

18. 固有識別子 – 人間が読み取れるデータ

ブリスター包装又はストリップ包装に最低限表示する事項

ブリスター包装

1. 医薬品の名称

AQUIPTA 60 mg 錠

atogepant

2. 製造販売承認取得者の名称

アッヴィ（ロゴとして）

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

Lot

5. その他

B.　添付文書

添付文書：患者向け情報

AQUIPTA 錠 10 mg

AQUIPTA 錠 60 mg

atogepant

▼本剤は追加モニタリングの対象です。これにより、新たな安全性情報を迅速に特定することができます。副作用が現れた場合は報告してください。副作用の報告方法については、4 項の最後を参照してください。

この添付文書にはあなたにとって重要な情報が記載されていますので、この薬の服用を開始する前に最後までよくお読みください。

この添付文書は保管してください。もう一度読む必要があるかもしれません。

ご不明な点は、担当の医師又は薬剤師にお尋ねください。

この薬はあなた専用に処方されています。他の人に渡さないでください。

病気の徴候があなたと同じであっても、害を及ぼす可能性があります。

副作用が現れた場合は、担当の医師又は薬剤師に相談してください。この添付文書に記載されていない副作用が起こる可能性もあります。4 項を参照してください。

添付文書の内容

1. AQUIPTA とは何か、何のために使用するのか

2. AQUIPTA を服用する前に知っておくべきこと

3. AQUIPTA の服用方法

4. 予想される副作用

5. AQUIPTA の保管方法

6. 包装の内容及びその他の情報

1. AQUIPTA とは何か、何のために使用するのか

AQUIPTA は有効成分である atogepant を含有します。AQUIPTA は、1 ヵ月の片頭痛日数が 4 日以上の成人患者さんの片頭痛予防に使用します。

AQUIPTA は、片頭痛と関連付けられているカルシトニン/カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体ファミリーの活性を阻害すると考えられています。

2. AQUIPTA を服用する前に知っておくべきこと

AQUIPTA は服用しないでください。

- Atogepant 又は本剤の他の成分（6 項に記載）のいずれかにアレルギーがある場合。

警告及び使用上の注意

以下のようなアレルギー反応の症状が現れた場合は、AQUIPTA の服用を中止し、すぐに治験担当医師にお知らせください。

- 呼吸困難
- 顔面腫脹
- 発疹、そう痒、蕁麻疹

これらの症状の一部は、初回使用後 24 時間以内に発現する可能性があります。
AQUIPTA を服用した数日後に起こることもあります。

重度の肝障害がある場合は、AQUIPTA を服用する前に医師、薬剤師又は看護師に相談してください。

小児及び青少年

18 歳未満の小児及び青少年に対する AQUIPTA の使用は検討されていないため、この年齢群には投与しないでください。

他の薬と AQUIPTA

他の薬を使用している、最近使用した、又は使用する可能性がある場合は、担当の医師又は薬剤師に伝えてください。一部の薬は副作用のリスクを高める可能性があります（4 項を参照）。

担当医師が AQUIPTA の用量を減らす必要がある可能性がある薬の例を以下に示します。

- ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リファンピシン（真菌又は細菌感染症の治療に使用される薬）
- リトナビル（HIV の治療に使用される薬）

- シクロスポリン（免疫系に影響を及ぼす薬）

妊娠、授乳及び受胎能

妊娠中又は授乳中の場合、妊娠している可能性がある場合、又は妊娠を計画している場合は、本剤を使用する前に担当医師に相談してください。

妊娠中の方は AQUIPTA を服用しないでください。妊娠可能な女性の場合、AQUIPTA の投与中は適切な避妊法を使用してください。

授乳中又は授乳を計画している場合は、AQUIPTA を服用しないでください。

授乳するか、AQUIPTA を服用するか、あなたと担当医師が決めてください。

自動車の運転及び機械の操作

AQUIPTA は眠気を催すことがあります。影響を受けている場合は、車の運転や機械の操作をしないでください。

AQUIPTA はナトリウムを含有します

AQUIPTA 錠 10 mg

本剤 1 錠中に含まれるナトリウムは 1 mmol（23 mg）未満であり、実質的に「ナトリウムフリー」です。

AQUIPTA 錠 60 mg

本剤は 1 錠中にナトリウム（食用塩の主成分）31.5 mg を含有します。これは、成人に推奨されるナトリウムの 1 日最大食事摂取量の 1.6%に相当します。

3. AQUIPTA の服用方法

本剤は必ず担当医師の指示どおりに服用してください。わからない場合は、医師又は薬剤師に確認してください。

服用量

推奨用量は atogepant 60 mg の 1 日 1 回投与です。以下の場合、治験担当医師は用量を減らすよう指示することがあります。

- 他の薬（2 項に記載）を使用している場合
- 重度の腎障害がある、又は透析を受けている。

服用方法

AQUIPTA は経口投与用です。飲み込む前に錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだり、割ったりしないでください。錠剤は食事の有無にかかわらず服用できます。

必要量を超えて AQUIPTA を服用した場合

必要量を超えて服用した場合は、治験担当医師にお知らせください。4 項に記載した副作用が起こる可能性があります。

AQUIPTA の服用を忘れた場合

- 飲み忘れた場合は、気付いた時点ですぐに服用してください。
- 丸 1 日服用を忘れた場合は、飲み忘れた分は服用せず、翌日は通常どおり 1 回分を服用してください。
- 飲み忘れた分を補うために 2 回分を一度に服用しないでください。

AQUIPTA の服用を中止した場合

担当医師に相談せずに AQUIPTA の服用を中止しないでください。投与を中止すると症状が再発することがあります。

本剤の使用に関して質問がある場合は、担当の医師又は薬剤師にお尋ねください。

4. 予想される副作用

すべての薬と同様に、この薬は副作用を引き起こす可能性がありますが、すべての人に起こるわけではありません。

重篤な副作用

重篤なアレルギー反応の一部である可能性がある以下の症状のいずれかが認められた場合は、AQUIPTA の服用を中止し、直ちに担当医師に連絡してください。

- 呼吸困難
- 顔面腫脹
- 発疹、そう痒、蕁麻疹

その他の副作用

以下の副作用が認められた場合は、治験担当医師にお知らせください。

高頻度（10 人中 1 人以下に発現する可能性がある）

- 悪心（胃のむかつき）
- 便秘
- 疲労（疲れ）
- 傾眠（眠気）
- 食欲減退
- 体重減少

低頻度（100 人中 1 人以下に発現する可能性がある）

- 肝酵素値の上昇

副作用の報告

副作用が現れた場合は、担当の医師又は薬剤師に相談してください。この添付文書に記載されていない副作用が起こる可能性もあります。また、付録 V に記載されている国内報告システムから直接副作用を報告することもできます。副作用を報告することで、この薬の安全性に関する詳細な情報を提供することができます。

5. AQUIPTA の保管方法

小児の目につかず手の届かないところに保管してください。

外箱及びブリスターの EXP の後に記載されている使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。使用期限はその月の最終日です。

この薬は特別な保存条件を必要としません。

薬剤を廃水や家庭ごみとして捨てないでください。不要になった薬の廃棄方法については、薬剤師にお尋ねください。これらの措置は環境保護に役立ちます。

6. 包装の内容及びその他の情報

AQUIPTA の含有物

AQUIPTA 錠 10 mg

- 有効成分は atogepant です。1 錠中に atogepant 10 mg を含有する錠剤です。
- その他の成分：ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、ビタミン E コハク酸ポリエチレングリコール、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（2 項参照）。

AQUIPTA 錠 60 mg

- 有効成分は atogepant である。1 錠中に atogepant 60 mg を含有する錠剤。
- その他の成分：ポリビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、ビタミン E コハク酸ポリエチレングリコール、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（2 項参照）。

AQUIPTA の外観と包装の内容

AQUIPTA 錠 10 mg

AQUIPTA 10 mg 錠は、白色~オフホワイトの円形の両凸錠で、片面に「A」と「10」の刻印があります。28 錠入り又は 98 錠入りの包装があります。

AQUIPTA 錠 60 mg

AQUIPTA60 mg 錠は、白色~オフホワイトの楕円形の両凸錠で、片面に「A60」と刻印されています。28 錠入り又は 98 錠入りの包装があります。

すべての包装サイズが市販されているわけではありません。

製造販売承認取得者

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

製造業者

AbbVie S.r.l
S.R. 148 Pontina Km 52 Snc
Campoverde di Aprilia, Latina 04011
Italy
本剤に関する情報は、製造販売業者の各国代理店にお問い合わせください。

ベルギー

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

ブルガリア

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

チェコ共和国

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

デンマーク

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

ドイツ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

エストニア

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

リトアニア

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

ルクセンブルク

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

ハンガリー

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

マルタ

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +356 27780331

オランダ

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

ノルウェー

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

ギリシャ
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ A.E.
Τηλ: +30 214 4165 555

スペイン
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

フランス
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

クロアチア
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

アイルランド
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

アイスランド
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

イタリア
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

キプロス
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

オーストリア
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

ポーランド
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

ポルトガル
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

ルーマニア
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

スロベニア
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

スロバキア共和国
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

フィンランド
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

スウェーデン
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

ラトビア

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

本冊子の最終改訂日

その他の情報源

本剤の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトで閲覧可能です：

http://www.ema.europa.eu.

本冊子の＜点字版＞，＜大文字版＞又は＜音声版＞でのコピーを聴いたり要請したりする場合は，製造販売承認取得者の各地域の販売担当者に連絡してください。

1.6.3 企業中核データシート

ABBVIE

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)

ATOGEPANT

[redacted]

123頁から151頁までは非開示のため削除

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	アクイプタ錠 10mg アクイプタ錠 30mg アクイプタ錠 60mg	ナルティーク OD 錠 75mg	アジョビ皮下注 225mg シリンジ	アイモビーグ皮下注 70mg ペン	エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター/エムガルティ皮下注 120mg シリンジ
一般名	アトゲパント水和物	リメゲパント硫酸塩水和物	フレマネズマブ（遺伝子組換え）	エレヌマブ（遺伝子組換え）	ガルカネズマブ（遺伝子組換え）
会社名	アッヴィ合同会社	ファイザー株式会社	大塚製薬株式会社	アムジェン株式会社	日本イーライリリー株式会社
効能又は効果	片頭痛発作の発症抑制	片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制	片頭痛発作の発症抑制	片頭痛発作の発症抑制	片頭痛発作の発症抑制
添付文書改訂日	-	2025 年 9 月作成（第 1 版）	2023 年 12 月改訂（第 2 版）	2023 年 2 月改訂（第 4 版）	2022 年 5 月改訂（第 4 版）

Pfizer

最新の添付文書を参照すること

001

2025年9月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：室温保存
有効期間：48ヵ月

経口 CGRP 受容体拮抗薬
リメゲパント硫酸塩水和物 OD 錠

処方箋医薬品注)

ナルティーク® OD錠75mg

Nurtec® OD tablets 75 mg

承認番号	30700AMX00243
販売開始	－

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ナルティークOD錠75mg
有効成分	1錠中 リメゲパントとして75mg （リメゲパント硫酸塩水和物として85.65mg）
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、スクラロース、香料

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ナルティークOD錠75mg					白色で円形の口腔内崩壊錠
	直径：13.7mm、厚さ：3.7mm				

4. 効能又は効果
片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
〈片頭痛発作の急性期治療〉
5.1 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〉
5.2 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。
5.3 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。

6. 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75mg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75mgを隔日経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 1日あたりの総投与量はリメゲパントとして75mgを超えないこと。
〈片頭痛発作の急性期治療〉
7.2 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〉
7.3 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ヵ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。

8. 重要な基本的注意
本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 末期腎不全の患者（eGFR 15mL/min/1.73m²未満）
投与を避けることが望ましい。本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。
9.2.2 中等度及び重度の腎機能障害のある患者（それぞれeGFR 30～59mL/min/1.73m²、30mL/min/1.73m²未満）
本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.1参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類C）
投与を避けることが望ましい。本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.2参照］
9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh分類B）
本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.2参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で母体毒性がみられた用量において胎児毒性（胎児重量の低値及び骨格変異の発現頻度上昇）が認められ、胚・胎児発生に関する無毒性量の曝露量（血漿のAUC）は、ヒトに本剤75mgを1日1回投与したときの曝露量の46倍であった[1]。
9.6 授乳婦
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。
授乳中健康成人女性12例にリメゲパント75mgを単回経口投与したとき、母乳及び血漿のAUC比（母乳/血漿）の平均値は0.20であり、相対的乳児投与量は1%未満であった[2]（外国人データ）。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用
本剤はP-gpの基質であり、主にCYP3A4で代謝され、一部はCYP2C9で代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A4阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール リトナビル等 ［16.7.1参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する。
中程度のCYP3A4阻害剤 ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール等 ［16.7.2参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
強い又は中程度のCYP3A4誘導剤 フェノバルビタール リファンピシン セイヨウオトギリソウ（John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ボセンタン エファビレンツ モダフィニル等 ［16.7.3参照］	本剤の血漿中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進され血漿中濃度が低下する。
P-gp阻害剤 シクロスポリン ベラパミル キニジン等 ［16.7.4参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の消化管におけるP-gp阻害作用により、本剤の消化管吸収が増大し、血漿中濃度が上昇する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

呼吸困難や発疹等の過敏症があらわれることがある。投与から数日後に症状があらわれ、遅延型の重篤な過敏症に至ることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、尿路感染、単純ヘルペス、前庭神経炎
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、鉄欠乏性貧血、貧血
代謝及び栄養障害			食欲亢進
精神障害			うつ病、不眠症、易刺激性、異常な夢、錯乱状態、不安
神経系障害		浮動性めまい	傾眠、片頭痛、頭痛、錯感覚、頭部不快感、味覚不全
眼障害			ドライアイ
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			動悸
血管障害			高血圧、潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	便秘	悪心、下痢	腹痛、嘔吐、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、ざ瘡、多汗症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			頚部痛、背部痛
腎及び尿路障害			頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感、口渇
臨床検査		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、肝機能検査値上昇、血圧上昇、心電図QT延長	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、肝機能検査値上昇、血圧上昇、心電図QT延長
傷害、中毒及び処置合併症			サンバーン

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血清タンパク結合率が高いため、透析により有意に除去できる可能性は低い。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・ブリスターシートから取り出して服用すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

・ブリスターシートから取り出す際は、1錠分の裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。本剤は通常の錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。

・吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。

・本剤を水で服用した場合のデータは得られていないため、本剤は舌の上又は舌下で唾液を浸潤させた後、水なしでの服用を推奨すること。

・ブリスターシートから出したまま保管しないこと。

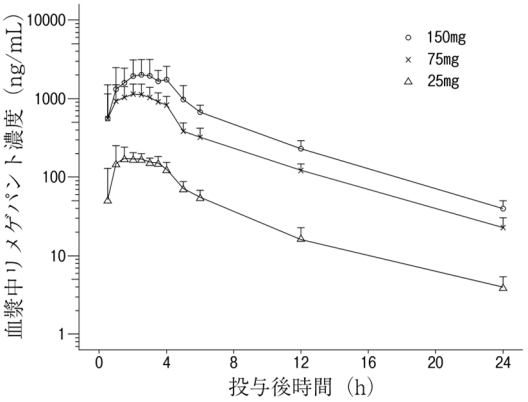
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に、リメゲパント25mg、75mg又は150mgを単回経口投与[注)]したときのリメゲパントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[3)]。

リメゲパント単回投与時の血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差）



リメゲパント単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 （例数）	C_{max} （ng/mL）	T_{max}[a)] （h）	AUC_{inf} （ng・h/mL）
25mg （N=6）	198.7 （33.0）	1.75 （1.00, 3.00）	980.3 （19.2）
75mg （N=6）	1269 （49.3）	1.75 （0.53, 2.50）	6297 （32.3）
150mg （N=6）	1998 （45.6）	2.75 （1.50, 4.00）	11340 （37.8）

幾何平均値（幾何変動係数%）
a）中央値（最小値，最大値）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人に、リメゲパント25mg、75mg又は150mgを1日1回14日間反復経口投与[注)]したときのリメゲパントの薬物動態パラメータを以下に示す[3)]。

リメゲパント反復経口投与14日目（定常状態）の薬物動態パラメータ

投与量 （例数）	C_{max} （ng/mL）	T_{max}[a)] （h）	AUC_{tau} （ng・h/mL）	$T_{1/2}$[b)] （h）
25mg （N=6）	174.8 （40.4）	1.52 （1.50, 2.00）	969.9 （25.9）	8.93※ （6.56）
75mg （N=6）	953.8 （45.1）	2.00 （1.02, 4.00）	5432 （46.4）	10.0 （3.05）
150mg （N=6）	3000 （40.7）	1.76 （1.50, 4.00）	16990 （35.0）	9.05 （1.05）

幾何平均値（幾何変動係数%）
a）中央値（最小値，最大値）
b）算術平均値（標準偏差）
※N=5

健康成人に本剤75mgを1日1回又は隔日反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値は以下のとおりであった[4]。

投与方法	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} [a] (ng・h/mL)
75mg 1日1回反復投与	698 (356, 1480)	4170 (2130, 8670)
75mg 隔日反復投与	677 (335, 1430)	4160 (2080, 8720)

中央値（5パーセンタイル，95パーセンタイル）
a）1日1回投与AUC_{24h}；隔日投与AUC_{48h}

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康成人8例に^{14}C-リメゲパント300mg[注] を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは64%であった[5]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人15例に本剤75mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してリメゲパントのC_{max}は41%、AUCは32%低下した。また、健康成人23例に本剤75mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してリメゲパントのC_{max}は36%、AUCは28%低下した[6]（外国人データ）。

16.3 分布

定常状態の見かけの分布容積は約120Lであった[7]。健康成人の血漿タンパク結合率は約96%であった[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は主にCYP3A4及び程度は低いがCYP2C9を介して代謝される（代謝における推定寄与率：46.9%及び23.6%）[9]（*in vitro*）。健康成人8例に、^{14}C-リメゲパント300mg[注] を単回経口投与したとき、血漿中に主要な代謝物（10%を超える代謝物）は認められず、血漿中放射能の約77%が未変化体であった[5]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人8例に^{14}C-リメゲパント300mg[注] を単回経口投与したとき、放射能回収率は尿中及び糞便中でそれぞれ約24%及び約78%であった[5]。また、尿中及び糞便中に排泄されたリメゲパントは、主に未変化体（尿中は51%、糞便中は42%が未変化体）であった[10]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する患者

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者（各6例）並びに腎機能正常被験者（18例）に、リメゲパント75mgを単回経口投与したとき、リメゲパントの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[11]（外国人データ）。［9.2.2参照］

腎機能障害の程度がリメゲパントの薬物動態に及ぼす影響

投与対象	非結合形		総薬物	
	C_{max}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{inf}
軽度腎機能障害被験者 (eGFR 60～89mL/min/1.73m^2)	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 (eGFR 30～59mL/min/1.73m^2)	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 (eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満)	2.1431 [1.3455, 3.4135]	2.5729 [1.8574, 3.5639]	0.8966 [0.4968, 1.6183]	1.0442 [0.6951, 1.5688]

腎機能正常被験者に対する腎機能障害患者の幾何最小二乗平均値の比［90%CI］

16.6.2 肝機能障害を有する患者

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者（各6例）並びに肝機能正常被験者（18例）に、リメゲパント75mgを単回経口投与したとき、リメゲパントの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[12]（外国人データ）。［9.3.1、9.3.2参照］

肝機能障害の程度がリメゲパントの薬物動態に及ぼす影響

投与対象	非結合形		総薬物	
	C_{max}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{inf}
軽度肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類A)	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 (Child-Pugh 分類B)	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 (Child-Pugh 分類C)	3.6355 [2.0036, 6.5964]	3.8867 [2.2485, 6.7184]	1.8914 [1.3211, 2.7080]	2.0221 [1.5420, 2.6517]

肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者の幾何最小二乗平均値の比［90%CI］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人24例にリメゲパント75mg及びイトラコナゾール200mg（強いCYP3A4阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.42倍及び4.14倍であった[13]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 フルコナゾール

健康成人24例にリメゲパント75mg及びフルコナゾール400mg（中程度のCYP3A4阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.04倍及び1.80倍であった[13]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 リファンピシン

健康成人24例にリメゲパント75mg及びリファンピシン600mg（強いCYP3A4誘導剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ0.36倍及び0.19倍であった[13]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 キニジン及びシクロスポリン

健康成人16例に本剤75mg及びキニジン600mg（P-gp阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.67倍及び1.55倍であった。また、健康成人16例に本剤75mg及びシクロスポリン200mg（P-gp及びBCRP阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.41倍及び1.60倍であった[14]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 経口避妊薬

健康成人女性20例にリメゲパント75mg及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール35ng及びノルゲスチメート250ngを含む）を併用したとき、経口避妊薬単独投与と比較して、エチニルエストラジオールのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.34倍及び1.20倍、ノルゲストロミンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.40倍及び1.46倍であった[15]（外国人データ）。

16.7.6 スマトリプタン

健康成人42例にリメゲパント75mg及びスマトリプタン（1時間間隔で6mgを2回皮下投与）を併用したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.22倍及び1.26倍であった。スマトリプタン単独と比較して、スマトリプタンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.09倍及び1.05倍であった。安静時の血圧に対する影響は認められなかった[16]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は75mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈片頭痛発作の急性期治療〉

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4951022試験/BHV3000-313試験）

18歳以上の片頭痛患者（スクリーニング来院前3ヵ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が2回/月以上かつ頭痛日数が15日/月未満）を対象に、片頭痛発作の急性期治療に係る本剤の有効性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[17]。

中等度又は重度の片頭痛発現時に本剤75mg（238例）又はプラセボ（229例）を単回経口投与した。主要評価項目である投与2時間後の頭痛消失において本剤75mgのプラセボに対する優越性が示された。

	本剤75mg群 (238例) [a]	プラセボ群 (230例) [a]
投与2時間後の頭痛消失（%）	32.4 (77/238)	13.0 (30/230)
プラセボ群に対する差（95%信頼区間） [b]	19.4 (12.0, 26.8)	
p値	<0.0001	

a) 有効性解析対象集団
b) 無作為化時の片頭痛予防薬の使用有無で層別化したMantel Haenszel法によるリスク推定

副作用発現割合は2.5%（6/238）であり、本剤75mg群で1%以上に認められた副作用はなかった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-303試験）

18歳以上の片頭痛患者(スクリーニング来院前3ヵ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が2回/月以上かつ頭痛日数が15日/月未満)を対象に、片頭痛発作の急性期治療に係る本剤の有効性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[18]。

中等度又は重度の片頭痛発現時に本剤75mg（682例）又はプラセボ(693例)を単回経口投与した。主要評価項目である投与2時間後の頭痛消失及び片頭痛に関連する最も煩わしい症状（MBS）消失において本剤のプラセボに対する優越性が示された。

		本剤75mg群 (669例) a)	プラセボ群 (682例) a)
投与2時間後の頭痛消失	達成割合（%）	21.2 (142/669)	10.9 (74/682)
	差（%） (95%信頼区間) b)	10.37 (6.5, 14.2)	
	p値c)	<0.0001	
投与2時間後のMBS消失	達成割合（%）	35.1 (235/669)	26.8 (183/682)
	差（%） (95%信頼区間) b)	8.29 (3.4, 13.2)	
	p値c)	0.0009	

a) mITT有効性解析対象集団
b) 片頭痛予防薬の使用有無で層別化したCochran-Mantel-Haenszelの重みを用いた推定
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主要な目的を達成したと判断することとされた。

副作用発現割合は6.9%（47/682）であり、主な副作用は悪心（1.3%）であった。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験（C4951021試験/BHV3000-309試験）

18歳以上の片頭痛患者［観察期間（28日間）中の片頭痛日数が4日以上かつ頭痛日数が18日以下］を対象に、片頭痛発作の発症抑制に係る本剤の有効性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[19]。

二重盲検期（12週間）に本剤75mg（247例）又はプラセボ（249例）を隔日で経口投与した。主要評価項目である二重盲検期の最後の4週間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量において、本剤のプラセボに対する優越性が示された。

	本剤75mg群 (240例) a)	プラセボ群 (244例) a)	群間差
観察期間の平均片頭痛日数（標準偏差）	9.26（3.084）	9.04（3.142）	
1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量（最小二乗平均） (95%信頼区間) b)	-2.4 (-2.93, -1.96)	-1.4 (-1.87, -0.91)	-1.1 (-1.73, -0.38)
p値			0.0021

a) 二重盲検投与片頭痛解析対象集団
b) 反復測定線形混合効果モデルを使用して評価した。共変量として観察期間の1ヵ月あたりの片頭痛日数、固定効果として投与群、無作為化時の片頭痛予防薬の使用、月及び月－投与群の交互作用とした。

二重盲検期の副作用発現割合は9.7%（24/247）であり、主な副作用は便秘（1.6%）であった。

17.1.4 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（BHV3000-305試験）

18歳以上の片頭痛患者［観察期間（28日間）中の片頭痛日数が6日以上かつ頭痛日数が18日以下］を対象に、片頭痛発作の発症抑制に係るリメゲパント75mg[注)]の有効性を評価するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を実施した[20]。

二重盲検期(12週間)にリメゲパント75mg(370例)又はプラセボ(371例）を隔日で経口投与した。主要評価項目である二重盲検期の最後の4週間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量において、リメゲパントのプラセボに対する優越性が示された。

	リメゲパント75mg群 (348例) a)	プラセボ群 (347例) a)	群間差
観察期間の平均片頭痛日数（標準偏差）	10.3（3.18）	9.9（2.98）	
1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量（最小二乗平均） (95%信頼区間) b)	-4.3 (-4.83, -3.87)	-3.5 (-4.00, -3.04)	-0.8 (-1.46, -0.20)
p値			0.0099

a) 評価可能なmodified intent-to-treat（mITT）集団
b) 一般化線形混合効果モデルを使用して評価した。共変量として観察期間の1ヵ月あたりの片頭痛日数、変量効果として患者、固定効果として投与群、無作為化時の片頭痛予防薬の使用、月及び月－投与群の交互作用とした。

二重盲検期の副作用発現割合は10.8%（40/370）であり、主な副作用は悪心（1.4%）及びうつ病（1.1%）であった。

注）普通錠を用いて実施された。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リメゲパントは経口投与可能なカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体拮抗剤であり、片頭痛の病態生理に関与すると考えられるCGRPの作用を抑制する。

18.2 CGRP受容体拮抗作用

リメゲパントはヒトCGRP受容体に対するヒトCGRPの結合を濃度依存的に阻害し、そのK_i値は32.9pmol/Lであった（*in vitro*）[21]。

18.3 細胞におけるCGRP機能の阻害作用

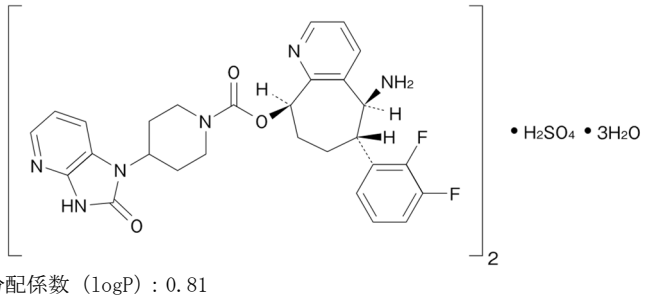
リメゲパントはヒト神経芽細胞腫(SK-N-MC細胞)においてヒトCGRP刺激によるcAMP産生を濃度依存的に阻害し、そのIC_{50}値は140.8pmol/Lであった（*in vitro*）[21]。

18.4 マーモセットにおけるCGRP受容体拮抗作用

リメゲパントはマーモセットへの単回皮下投与により、ヒトCGRP刺激による顔面血流量の増加を用量依存的に阻害した（*in vivo*）[21]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:リメゲパント硫酸塩水和物(Rimegepant Sulfate Hydrate)
化学名：(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
分子式：$(C_{28}H_{28}F_2N_6O_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$
分子量：1,221.24
性状：白色の粉末である。ジメチルスルホキシド及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水に溶けにくい。
化学構造式：



分配係数（logP）：0.81

21. 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。

22. 包装

7錠［7錠（ブリスター）×1］
14錠［7錠（ブリスター）×2］

23. 主要文献

1) 生殖発生毒性試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.6.6）
2) Baker TE, et al.：Breastfeed Med. 2022；17（3）：277-282.

3) 日本人及び白人健康成人での反復投与試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.13）
4) 薬物動態プロファイル（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.3.1）
5) マスバランス試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.8）
6) 食事の影響評価試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.5）
7) 母集団薬物動態解析結果（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.5.Appendix3.1）
8) ヒトタンパク結合率解析結果（2025年9月19日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
9) *In vitro*代謝試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.5.10-C）
10) *In vivo*代謝試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.4.5.2）
11) 腎機能障害の影響評価試験（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.10）
12) Bhardwaj R, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2023 ; 12 (8) : 790-800.
13) Bhardwaj R, et al. : Headache. 2025 ; 65 : 291-302.
14) Bhardwaj R, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 ; 11 (7) : 889-897.
15) Bhardwaj R, et al. : Headache. 2023 ; 63 : 652-662.
16) Croop R, et al. : Cephalalgia Reports. 2021 ; 4 : 1-10.
17) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4951022試験/BHV3000-313試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.31）
18) 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-303試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.28）
19) 国内第Ⅲ相試験（C4951021試験/BHV3000-309試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.36）
20) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（BHV3000-305試験）（2025年9月19日承認、CTD2.7.6.35）
21) 効力を裏付ける試験（2025年9月19日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊2023年12月改訂（第2版）
2021年6月作成（第1版）

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87119

貯　　法：2～8°Cで保存
有効期間：36箇月

承認番号	30300AMX00279
販売開始	2021年8月

ヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤
フレマネズマブ（遺伝子組換え）注射液

アジョビ®皮下注225mgシリンジ

AJOVY® Syringes for S.C. Injection 225mg

生物由来製品
処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

最適使用推進ガイドライン対象品目

SD156A2B03

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

本剤は1シリンジ1.5mL中に下記成分・分量を含有する。

販売名	アジョビ皮下注225mgシリンジ
有効成分	フレマネズマブ（遺伝子組換え）注）225mg
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物（0.204mg）、L-ヒスチジン（0.815mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（3.93mg）、ポリソルベート80（0.3mg）、精製白糖（99mg）

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明又は乳白光を呈する液
pH	5.2～5.8
浸透圧比	1.0～1.6（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

6．用法及び用量

通常、成人にはフレマネズマブ（遺伝子組換え）として4週間に1回225mgを皮下投与する、又は12週間に1回675mgを皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 4週間に1回の投与から12週間に1回の投与、又は12週間に1回の投与から4週間に1回の投与に変更する場合、変更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行うこと。

7.2 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、4週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3箇月、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後6箇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。

8．重要な基本的注意

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

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

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ヒトIgGは胎盤を通過するので、本剤は母体から胎児へ移行する可能性がある。

9.6 授乳婦

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。本剤のヒト乳汁中への移行は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
＊過敏症		そう痒、発疹、蕁麻疹	薬物過敏症、腫脹
注射部位	注射部位疼痛（21.9%）、注射部位硬結（19.3%）、注射部位紅斑（17.7%）、注射部位反応（そう痒感、発疹等）		

14．適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前30分程度、直射日光を避け、室温に戻してから使用すること。

14.1.2 溶液が白濁、着色又は微粒子の混入がみられた場合には使用しないこと。

14.1.3 振とうしないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は原則として上腕部、腹部又は大腿部とし、皮膚が敏感なところ、圧痛、挫傷、発赤、硬化している部位への注射は避けること。また、複数本注射する場合には、同一箇所に続けて投与しないこと。

14.2.3 本剤は1回で全量を使用し、再使用はしないこと。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、2,475例中57例（2.3%）に本剤に対する抗体の産生が認められ、そのうち30例（1.2%）に中和抗体の産生が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人8例にフレマネズマブ225mg及び675mgを単回皮下投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す[1)]。

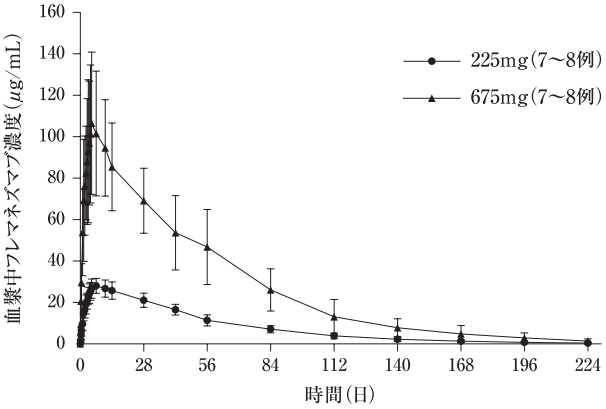


図16-1 健康成人におけるフレマネズマブ単回投与時の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

表16-1 フレマネズマブ単回投与時の薬物動態パラメータ

用量	t_{max}[a)] (day)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2,\ z}$ (day)	AUC_{∞} (μg・h/mL)
225mg(8例)	7.0 (4.5-7.1)	28.6 (3.95)	33.6 (5.31)	42,400 (8,096)
675mg(8例)	5.0 (3.5-11.0)	111 (32.5)	31.4 (6.87)	146,000 (49,600)

平均値(標準偏差)、a)中央値(最小-最大)

16.1.2 反復投与

片頭痛患者の成績を用いた母集団薬物動態解析により、フレマネズマブを4週間に1回225mg及び12週間に1回675mgを12箇月間反復皮下投与した時の血漿中濃度推移を推定した(図16-2)。いずれの投与方法においても投与開始後3箇月で定常状態に近づき、投与開始後6箇月までに定常状態に達した。4週間に1回225mg及び12週間に1回675mg投与時の定常状態における累積係数の平均値±標準偏差は、C_{max}でそれぞれ2.20±0.361及び1.18±0.0902、AUC_{τ}でそれぞれ2.28±0.393及び1.18±0.0913であった。また、消失半減期は約30日であった[2)]。

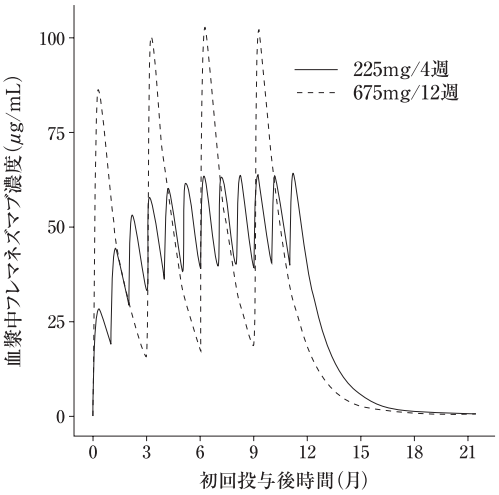


図16-2 母集団薬物動態解析によるフレマネズマブ反復投与時の血漿中濃度推移(中央値)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

(1) 反復性片頭痛

反復性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が6日以上14日以下かつ片頭痛日数が4日以上)(356例、国内症例301例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤225mgを4週間に1回又は本剤675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べ本剤両群で有意に減少した(表17-1)[3)]。

表17-1 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週の4週間当たり		変化量[a)]	プラセボ群との差[a)]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値
プラセボ群	116	9.0±2.8	116	8.2±3.7	-1.02±0.38	-
本剤225mg/4週群	121	8.6±2.5	121	4.9±3.0	-4.00±0.37	-2.98 [-3.74, -2.23] p<0.0001
本剤675mg/12週群	117	8.8±2.5	117	5.0±3.3	-4.02±0.38	-3.00 [-3.76, -2.24] p<0.0001

a)投与群、性別、国及びベースラインでの予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした共分散分析

副作用発現頻度は、本剤225mg/4週群で121例中32例(26.4%)、本剤675mg/12週群で118例中37例(31.4%)であった。主な副作用は、本剤225mg/4週群では注射部位紅斑19例(15.7%)、注射部位硬結17例(14.0%)、注射部位疼痛10例(8.3%)、注射部位そう痒感7例(5.8%)及び注射部位腫脹4例(3.3%)、本剤675mg/12週群では注射部位疼痛16例(13.6%)、注射部位硬結14例(11.9%)、注射部位紅斑14例(11.9%)、注射部位出血3例(2.5%)、注射部位そう痒感2例(1.7%)及び注射部位腫脹2例(1.7%)であった。

(2) 慢性片頭痛

慢性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が15日以上かつ片頭痛日数が8日以上)(569例、国内症例479例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤225mg(初回のみ675mg[注)])を4週間に1回又は本剤675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中等度以上の頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べ本剤両群で有意に減少した(表17-2)[4)]。

表17-2 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中等度以上の頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週の4週間当たり		変化量[a)]	プラセボ群との差[a)]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値
プラセボ群	190	13.5±5.0	190	11.2±5.4	-2.45±0.43	-
本剤225mg/4週群[b)]	187	13.2±5.4	187	9.3±5.9	-4.12±0.43	-1.67 [-2.54, -0.80] p=0.0002
本剤675mg/12週群	189	13.4±5.4	189	9.5±6.0	-4.14±0.43	-1.69 [-2.55, -0.82] p=0.0001

a)投与群、性別、国及びベースラインでの予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした共分散分析
b)初回のみ675mgを投与

副作用発現頻度は、本剤225mg/4週(初回のみ675mg)群で188例中55例(29.3%)、本剤675mg/12週群で190例中61例(32.1%)であった。主な副作用は、本剤225mg/4週(初回のみ675mg)群では注射部位硬結32例(17.0%)、注射部位紅斑29例(15.4%)、注射部位疼痛14例(7.4%)、注射部位そう痒感10例(5.3%)及び注射部位腫脹3例(1.6%)、本剤675mg/12週群では注射部位疼痛24例(12.6%)、注射部位硬結23例(12.1%)、注射部位紅斑23例(12.1%)、注射部位そう痒感3例(1.6%)及び注射部位出血3例(1.6%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

(1) 反復性片頭痛

反復性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が6日以上14日以下かつ片頭痛日数が4日以上)(874例、国内症例75例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤225mgを4週間に1回又は本剤675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週で

の4週間当たりの片頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べ本剤両群で有意に減少した(表17-3)[5]。

表17-3 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの片頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週の4週間当たり		変化量[a]	プラセボ群との差[a]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値[b]
プラセボ群	290	9.1±2.7	290	6.5±3.7	−2.20±0.24	−
本剤225mg/4週群	287	8.9±2.6	287	4.9±3.7	−3.66±0.25	−1.47 [−2.01, −0.93] p<0.0001
本剤675mg/12週群	288	9.2±2.6	288	5.3±4.0	−3.45±0.25	−1.25 [−1.79, −0.72] p<0.0001

a)投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした共分散分析
b)Wilcoxon rank-sum検定(共分散分析による残差の正規性についてShapiro-Wilk検定で有意(p<0.0001)であったため、事前の規定に従いWilcoxon rank-sum検定を主要な解析とした)

副作用発現頻度は、本剤225mg/4週群で290例中138例(47.6%)、本剤675mg/12週群で291例中137例(47.1%)であった。主な副作用は、本剤225mg/4週群では注射部位疼痛85例(29.3%)、注射部位硬結71例(24.5%)、注射部位紅斑51例(17.6%)、注射部位そう痒感4例(1.4%)、注射部位出血3例(1.0%)、注射部位腫脹3例(1.0%)及び注射部位発疹3例(1.0%)、本剤675mg/12週群では注射部位疼痛83例(28.5%)、注射部位硬結57例(19.6%)、注射部位紅斑55例(18.9%)、注射部位出血9例(3.1%)及び悪心5例(1.7%)であった。

(2)慢性片頭痛

慢性片頭痛患者(4週間当たりの頭痛日数が15日以上かつ片頭痛日数が8日以上)(1,130例、国内症例109例を含む)を対象とした12週間のプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤225mg(初回のみ675mg[注])を4週間に1回又は本剤675mgを12週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中等度以上の頭痛日数の変化量は、プラセボ群と比べ本剤両群で有意に減少した(表17-4)[6]。

表17-4 ベースラインから初回投与後12週での4週間当たりの中等度以上の頭痛日数の変化量

投与群	ベースライン		投与後12週の4週間当たり		変化量[a]	プラセボ群との差[a]
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間] p値[b]
プラセボ群	371	13.3±5.8	371	10.4±6.4	−2.46±0.31	−
本剤225mg/4週群[c]	375	12.8±5.8	375	8.0±6.3	−4.56±0.30	−2.11 [−2.76, −1.45] p<0.0001
本剤675mg/12週群	375	13.2±5.5	375	8.5±6.3	−4.26±0.31	−1.81 [−2.46, −1.15] p<0.0001

a)投与群、性別、地域及びベースライン時の片頭痛予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの中等度以上の頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量とした共分散分析
b)Wilcoxon rank-sum検定(共分散分析による残差の正規性についてShapiro-Wilk検定で有意(p=0.0063)であったため、事前の規定に従いWilcoxon rank-sum検定を主要な解析とした)
c)初回のみ675mgを投与

副作用発現頻度は、本剤225mg/4週(初回のみ675mg)群で379例中194例(51.2%)、本剤675mg/12週群で376例中186例(49.5%)であった。主な副作用は、本剤225mg/4週(初回のみ675mg)群では注射部位疼痛89例(23.5%)、注射部位硬結89例(23.5%)、注射部位紅斑72例(19.0%)、注射部位出血8例(2.1%)、注射部位そう痒感8例(2.1%)及び浮動性めまい6例(1.6%)、本剤675mg/12週群では注射部位疼痛106例(28.2%)、注射部位紅斑80例(21.3%)、注射部位硬結73例(19.4%)、注射部位出血7例(1.9%)及び浮動性めまい7例(1.9%)であった。

17.1.3 国際共同長期投与試験

片頭痛患者(反復性片頭痛:16例、慢性片頭痛:34例、全例国内症例)を対象とした52週間の非盲検長期投与試験において、本剤225mg(慢性片頭痛は初回のみ675mg[注])を4週間に1回、計13回又は本剤675mgを12週間に1回計5回皮下投与した時、片頭痛日数の推移は表17-5のとおりであった[7]。

表17-5 片頭痛日数の推移

ベースライン	1箇月後	3箇月後	6箇月後	12箇月後
13.9±5.5日(50)	9.8±6.6日(50)	11.8±7.1日(50)	11.0±6.4日(47)	10.5±6.6日(45)

(平均値±標準偏差(例数))

副作用発現頻度は50例中17例(34.0%)であり、主な副作用は、注射部位紅斑12例(24.0%)、注射部位硬結5例(10.0%)、注射部位疼痛4例(8.0%)、注射部位そう痒感3例(6.0%)及び注射部位腫脹2例(4.0%)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、4週間に1回225mg、又は12週間に1回675mgの皮下投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フレマネズマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)に選択的に結合し、2つのアイソフォーム(α-及びβ-CGRP)のCGRP受容体への結合を阻害するヒト化モノクローナル抗体であり、CGRPに高い親和性(α-CGRP:KD=159pM、β-CGRP:KD=112pM)と選択性を有し、CGRP関連ペプチド(アミリン、カルシトニン及びインテルメジン)には結合しない。アドレノメデュリンとは一過性の弱い相互作用が認められた(この親和性はCGRPと比較して約20,000倍以上弱い)。片頭痛患者では発作時に血漿中CGRP濃度が上昇していること、また片頭痛患者にCGRPを投与すると片頭痛発作を誘発することから[8]、フレマネズマブはCGRP活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症を抑制すると考えられる[9,10]。

18.2 血流量増加阻害作用

フレマネズマブは、カニクイザルへの単回静脈内投与により、皮膚へのカプサイシン塗布による血流量増加を抑制した[10]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:フレマネズマブ(遺伝子組換え)
〔Fremanezumab(Genetical Recombination)(JAN)〕

本質:フレマネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG2の定常部からなる。H鎖のAla331及びPro332がそれぞれSerに置換されている。フレマネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。フレマネズマブは、448個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ2鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約148,000)である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。冷蔵庫(2～8℃)から取り出した後は、室温で保存し7日以内に使用すること。
20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 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。

22. 包装

1.5mL×1シリンジ

23. 主要文献

1) 社内資料:健康成人における薬物動態試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.2)
2) 社内資料:母集団薬物動態解析(2021年6月23日承認、CTD2.7.2.3)
3) 社内資料:反復性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
4) 社内資料:慢性片頭痛患者を対象とした日韓二重盲検比較試験(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)
5) 社内資料:反復性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験(国際共同EM短期試験)(2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3)

6）社内資料：慢性片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験（国際共同CM短期試験）（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3）
7）社内資料：片頭痛患者を対象とした日韓長期投与試験（2021年6月23日承認、CTD2.7.6.3）
8）Lassen，L．H．et al．：Cephalalgia．2002；22(1)：54-61.
9）社内資料：*In vitro*機能性評価試験（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1）
10）社内資料：神経性血管拡張動物モデルにおける作用（2021年6月23日承認、CTD2.6.2.1）

24．文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社　医薬情報センター
〒108-8242　東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話　0120-189-840
FAX　03-6717-1414

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

26.2 提携

teva Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

最新の添付文書を参照すること

AMGEN®

2023年2月改訂（第4版）
＊2022年9月改訂（第3版）

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

ヒト抗CGRP受容体モノクローナル抗体製剤
エレヌマブ（遺伝子組換え）注

アイモビーグ®皮下注70mg ペン

aimovig® Subcutaneous Injection Pens

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号
871190

承認番号	30300AMX00290000
販売開始	2021年8月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン	1mL中の分量
有効成分	エレヌマブ（遺伝子組換え）注)	70mg
添加剤	精製白糖	73mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	pH調節剤	適量

注）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

性状	無色～淡黄色で、澄明～わずかな乳白色の液。半透明～白色の微粒子を含むことがある。
pH	5.2
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4．効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

5．効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

6．用法及び用量

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

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

8．重要な基本的注意

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

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

8.3 本剤投与後に、重篤な合併症を伴う便秘が発現する場合があることを患者に説明し、便秘が回復しない又は悪化する場合には医療機関を受診するよう患者に指導すること。特に、便秘の既往歴を有する患者及び消化管運動低下を伴う薬剤を併用している患者では発現リスクが高くなるおそれがあるため注意すること。[11.1.2参照]

＊8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
- 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- 自己投与を適用する場合は、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験（カニクイザル）において胎盤移行が認められた[1)]。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験（カニクイザル）において、妊娠、胚胎児又は出生後の発達（生後6カ月まで）に影響は認められなかった[1)]。

9.6 授乳婦

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。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することから、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）
発疹、血管浮腫及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.2 重篤な便秘（頻度不明）
重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）を伴う便秘があらわれることがある。多くの症例では、本剤の初回投与後に発現している。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘	下腹部痛、上腹部痛、慢性胃炎、出血性腸憩室、排便困難、胃炎、悪心、口内炎	口腔内潰瘍形成、口腔粘膜水疱形成
一般、全身障害および投与部位の状態	注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹など）	異常感、インフルエンザ様疾患、発熱	
感染症および寄生虫症		帯状疱疹、上咽頭炎	
臨床検査		白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス	筋痙縮
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		乳癌	
神経系障害	傾眠	後頭神経痛、振戦	
精神障害		不安	
腎および尿路障害		頻尿	
生殖系および乳房障害		子宮頚部上皮異形成	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		喉頭肉芽腫、逆流性喉頭炎	
皮膚および皮下組織障害		円形脱毛症、発疹、そう痒性皮疹、蕁麻疹	そう痒症、脱毛症、丘疹性皮疹、剥脱性発疹、紅斑性皮疹、水疱
血管障害		高血圧	

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与前の注意
14.1.1 投与約30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.2.4 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降はその投与日を起点として4週間に1回の間隔で投与すること。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤を4週間に1回投与された反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者600例において、抗エレヌマブ抗体の産生が22例（3.7%）に認められた。中和抗体は認められなかった。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人にエレヌマブ21mg、70mg又は140mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エレヌマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。

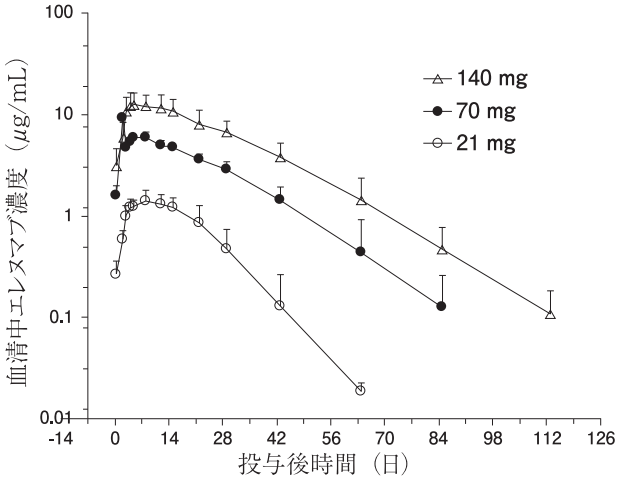


図1　健康成人における血清中エレヌマブ濃度-時間推移
（平均値＋標準偏差）

表1　健康成人にエレヌマブを皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ

用量	N	t_{max}（day）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（day・μg/mL）
21mg	6	7.0（3.0–12）	1.43（0.38）	33.6（10.8）
70mg	6	5.6（4.0–7.0）	6.13（0.56）	178（33）
140mg	6	4.0（3.0–11）	12.6（3.9）	461（104）[a]

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）
t_{max}：中央値（最小値－最大値）
a：5例

16.1.2 反復投与
反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者にエレヌマブを4週間に1回、70mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度は表2のとおりであった[3)]。

表2　反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者にエレヌマブを4週間に1回、70mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

用量		4週間後	8週間後	12週間後	24週間後
70mg	平均値	4.14	6.11	6.94	8.44
	標準偏差	1.36	2.08	2.49	3.07
	例数	129	128	128	127

16.2 吸収

母集団薬物動態解析[4]において、健康成人にエレヌマブ70mg又は140mgを単回皮下投与[注]したときの絶対バイオアベイラビリティは82%と推定された（外国人データ）。

16.3 分布

エレヌマブ140mgを単回静脈内投与[注]したところ、終末相の分布容積の平均値（標準偏差）は3.86（0.77）Lと推定された[5]（外国人データ）。

16.5 排泄

エレヌマブには二種の消失経路がある。低濃度では主に標的（CGRP-R）との飽和性の結合による経路を介し、高濃度では主にタンパク質の異化作用により消失する[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析[4]において、軽度（eGFR：50～80mL/min/1.73m^{2}以上）又は中等度（30～50mL/min/1.73m^2）の腎機能障害患者と健康成人（eGFR：80mL/min/1.73m^{2}以上）との間で、エレヌマブの薬物動態に差は認められなかった（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるエレヌマブの薬物動態に関する検討は行っていない。モノクローナル抗体であるエレヌマブは主にタンパク質の異化作用により消失することから、肝機能障害はエレヌマブのクリアランスに影響しないと考えられる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口避妊薬

健康成人女性を対象とした非盲検薬物相互作用試験において、エレヌマブ（140mg皮下、単回投与）[注]は、併用した経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートを含む）の薬物動態に影響を及ぼさなかった[7]（外国人データ）。

16.7.2 スマトリプタン

健康成人を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、エレヌマブ（140mg静脈内、単回投与）[注]とスマトリプタン（1時間間隔で6mgを2回皮下投与）を併用したところ、スマトリプタン単独と比較して、安静時の血圧に対する影響は認められなかった[8]（外国人データ）。また、エレヌマブはスマトリプタンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

注）本剤の承認用法・用量は70mgを4週間に1回皮下投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

ベースラインの月間片頭痛日数（MMD）が4日以上、月間頭痛日数（MHD）が15日未満の成人の反復性片頭痛患者（473例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[9]において、エレヌマブ28mg、70mg、140mg又はプラセボを4週間に1回6カ月間（24週間）投与した。二重盲検投与期に続き、非盲検投与期としてエレヌマブ70mg又は140mgを4週に1回、最長76週間投与した。

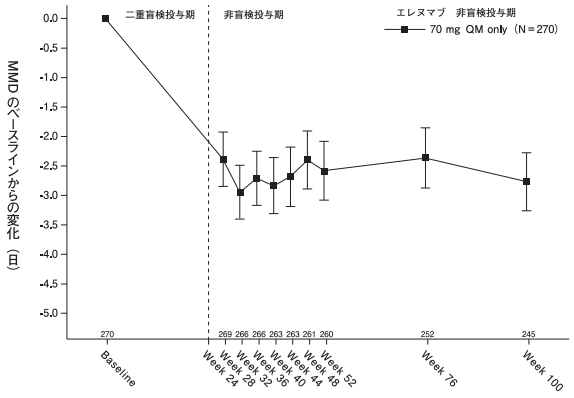
主要評価項目である投与開始から4、5、6カ月目における平均のMMDのベースラインからの変化量は表1の通りであり、エレヌマブ28mg群、70mg群及び140mg群でプラセボ群との差は統計学的に有意な片頭痛日数の改善が認められた[注]。

非盲検投与期に70mgのみ投与された患者におけるMMDのベースラインからの変化量を図1に示す。

表1　国内第Ⅱ相試験の二重盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化量

	プラセボ (N=136)	エレヌマブ		
		28mg (N=66)	70mg (N=135)	140mg (N=136)
ベースラインのMMD（日）[a]	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量（日）[b, c]	0.06 (-0.46, 0.58)	-1.19 (-1.91, -0.47)	-2.25 (-2.78, -1.73)	-1.83 (-2.35, -1.31)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差（日）[b, c]	-	-1.25 (-2.10, -0.41)	-2.31 (-3.00, -1.62)	-1.89 (-2.58, -1.20)
p値[c]	-	0.004	<0.001	<0.001

a: 上段：平均　下段：標準偏差
b: 上段：最小二乗平均　下段：95%信頼区間
c: 投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり［使用中］、あり［過去に使用］、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）にて算出した。



N：被験者数
QM：4週に1回投与

図1　国内第Ⅱ相試験の非盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化（平均値±95%信頼区間）

6カ月間の二重盲検投与期における副作用の発現割合[注]は、474例中、エレヌマブ28mg群で7.6%（5／66例）、エレヌマブ70mg群で12.6%（17／135例）、エレヌマブ140mg群で9.5%（13／137例）、プラセボ群で4.4%（6／136例）であった。エレヌマブ各投与群で発現割合が1%以上の副作用は、エレヌマブ28mg群で口内炎1.5%（1／66例）、注射部位そう痒感1.5%（1／66例）、上咽頭炎1.5%（1／66例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.5%（1／66例）、筋肉疲労1.5%（1／66例）、感覚鈍麻1.5%（1／66例）、エレヌマブ70mg群で便秘1.5%（2／135例）、注射部位反応1.5%（2／135例）、白血球数減少1.5%（2／135例）、傾眠2.2%（3／135例）、エレヌマブ140mg群で便秘3.6%（5／137例）、注射部位紅斑1.5%（2／137例）であった。非盲検投与期におけるエレヌマブ投与による副作用の発現割合は、8.9%（41／459例）であり、発現割合が1%以上の副作用は、注射部位紅斑2.0%（9／459例）、注射部位反応1.1%（5／459例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

ベースラインのMMDが4日以上、MHDが15日未満の成人の反復性片頭痛患者及びベースラインのMMDが8日以上、MHDが15日以上の成人の慢性片頭痛患者（それぞれ159例及び102例、合計261例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[3]において、エレヌマブ70mg又はプラセボを4週間に1回6カ月間（24週間）投与した。

主要評価項目である投与開始から4、5、6カ月目における平均のMMDのベースラインからの変化量は表2の通りであり、エレヌマブ70mg群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった[注]。反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者での各サブグループの4、5、6カ月目における平均MMDのエレヌマブ70mg群とプラセボ群との差（点推定値）は、-1.0日を下回り（反復性片頭痛患者：-1.67日 95%信頼区間［-2.56, -0.78］、慢性片頭痛患者：-1.57日 95%信頼区間［-3.39, 0.24］）、臨床的に意義のある差が認められた。

表2　国内第Ⅲ相試験の二重盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化量

	プラセボ (N=131)	エレヌマブ70mg (N=130)
ベースラインのMMD（日）[a]	11.84 (5.70)	12.40 (5.99)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量（日）[b, c]	-1.98 (-2.72, -1.24)	-3.60 (-4.36, -2.85)

	プラセボ (N=131)	エレヌマブ70mg (N=130)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差（日）[b, c]	－	-1.62 (-2.52, -0.73)
p値[c]	－	＜0.001

a: 上段：平均　下段：標準偏差
b: 上段：最小二乗平均　下段：95%信頼区間
c: 投与群、片頭痛のタイプ（反復性片頭痛／慢性片頭痛）、片頭痛予防薬の使用状況（あり［使用中/過去に使用］、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）にて算出した。

6カ月間の二重盲検投与期における副作用の発現割合[注)]は、261例中、70mg群で7.7%（10／130例）、プラセボ群で3.8%（5／131例）であった。エレヌマブ70mg群で発現割合が1%以上の副作用は、注射部位紅斑1.5%（2／130例）であった。

注）本剤の承認用法・用量は、70mgを4週間に1回皮下投与である。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エレヌマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体に直接作用するヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブによる片頭痛発作の発症抑制の作用機序は、エレヌマブが内因性のCGRPのCGRP受容体への結合を防ぐことにより、片頭痛発作の発現に関与するとされるCGRP受容体シグナルの伝達を阻害することである[10)]。

18.2 *In vitro*における薬理活性

エレヌマブは、ヒトCGRP受容体への［^{125}I］-CGRPの結合に対して競合的に拮抗した（Ki値：0.02nM）。エレヌマブは、細胞を用いた機能解析（ヒトCGRP受容体）において、CGRP刺激によるcAMPの産生を阻害し（IC_{50}：2.3nM）、アドレノメデュリン、カルシトニン、アミリン受容体を含む他のヒトカルシトニンファミリー受容体よりもCGRP受容体に対して5000倍以上高い選択性を示した[11)]。

18.3 *In vivo*における薬理活性

エレヌマブは、カニクイザルへの単回静脈内投与により、カプサイシンによる皮膚血流量増加を用量依存的に抑制した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：エレヌマブ（遺伝子組換え）
　　Erenumab（Genetical Recombination）
本　質：エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1型受容体に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20．取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて2～8℃で保存すること。
20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。
20.3 冷蔵庫から取り出した後は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、7日以内に使用すること。

21．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。

22．包装

ペン1本

23．主要文献

1）社内資料：113734試験 生殖発生毒性試験（2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6）
2）社内資料：20120130試験 日本人第Ⅰ相試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4）
3）社内資料：20170609試験 日本人第Ⅲ相試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.11）
4）社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.8）
5）社内資料：20101267試験 海外第Ⅰ相試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5）
6）社内資料：20101267試験 海外第Ⅰ相試験及び20120130試験 日本人第Ⅰ相試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）
7）社内資料：20150334試験 薬物相互作用試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.8）
8）社内資料：20140255試験 薬物相互作用試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.7）
9）社内資料：20120309試験 日本人第Ⅱ相試験（2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.10）
10）Manoukian R, et al.：J Headache and Pain 2019；20：44.
11）Shi L, et al.：J Pharmacol Exp Ther 2016；356：223-231.

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

**2022年5月改訂（第4版）
*2021年4月改訂（第3版）
貯　　法:2～8℃で保存
有効期間:24ヵ月

日本標準商品分類番号
87 1190

ヒト化抗CGRPモノクローナル抗体製剤
ガルカネズマブ（遺伝子組換え）注射液

エムガルティ® 皮下注120mg オートインジェクター
エムガルティ® 皮下注120mg シリンジ

Emgality® Subcutaneous Injection Autoinjectors
Emgality® Subcutaneous Injection Syringes

最適使用推進ガイドライン対象品目

生物由来製品
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	オートインジェクター	シリンジ
承認番号	30300AMX00004	30300AMX00005
販売開始	2021年4月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴を有する患者［11.1.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター	エムガルティ皮下注120mgシリンジ
有効成分	1シリンジ1mL中ガルカネズマブ(遺伝子組換え) 120mg	
添加剤	L-ヒスチジン L-ヒスチジン塩酸塩水和物 ポリソルベート80 塩化ナトリウム	0.5mg 1.5mg 0.5mg 8.8mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター	エムガルティ皮下注120mgシリンジ
性状・剤形	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液(注射剤)	
pH	5.3～6.3	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

4. 効能又は効果
片頭痛発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。
5.2 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。

6. 用法及び用量
通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。

7. 用法及び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ヵ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。［17.1.5参照］

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。
8.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。
**8.3 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。
- 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
- 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- 自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。［11.参照］
- 自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性に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。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。本剤はウサギ及びラットにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児に有害な影響は認められなかった[1)]。

9.6 授乳婦
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。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することが知られていることから、本剤も授乳された乳児への移行の可能性が考えられる。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［8.3参照］

11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明）
アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてもあらわれることがあり、また反応が長引くことがある。［2.参照］

11.2 その他の副作用

副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明
感覚器		回転性めまい	
消化器		便秘	
注射部位	注射部位疼痛(10.1%)、注射部位反応(紅斑、そう痒感、内出血、腫脹等)(14.9%)		
皮膚		そう痒症、蕁麻疹	発疹

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくこと。

14.1.2 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

- 注射部位は、腹部、大腿部、上腕部、臀部とする。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。傷や発赤等のない部位に投与すること。
- 本剤は皮下にのみ投与すること。
- 本剤は1回使用の製剤であり、再利用しないこと。感染のおそれがある。
- 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として1ヵ月間隔で120mgを投与すること。
- 240mgを投与する場合は120mgオートインジェクター又はシリンジを2本皮下投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

抗薬物抗体の存在は本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。本剤を1ヵ月間隔で投与された患者において、抗薬物抗体の陽性率は6ヵ月で7.8%（7/90）、18ヵ月で15.5%（9/58）であり、そのほとんどは中和抗体活性が陽性であったが、抗体価は低かった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤5～300mg[注6)]を単回皮下投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度は以下のとおりである。ガルカネズマブは、T_{max} 5～9日で吸収され、消失半減期は約23～30日間であった。

日本人及び外国人健康成人の薬物動態パラメータは同程度であり、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加と共に上昇した[2)]。

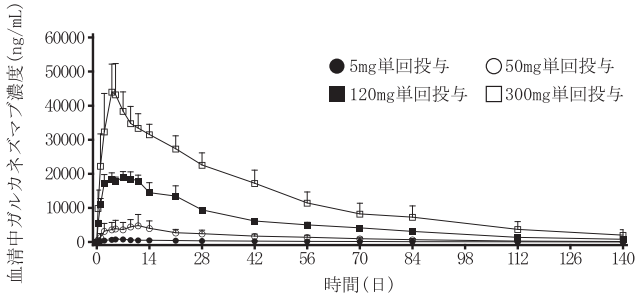


図1）日本人健康成人における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブ濃度（平均値+標準偏差）

表1）日本人健康成人における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	T_{max}[注1)] (day)	$T_{1/2}$[注2)] (day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・day/mL)	CL/F (mL/day)	Vz/F (mL)
5mg (N=3)	6.26 (4-7)	22.8 (17.0-29.4)	914 (11)	27900 (19)	179 (19)	5890 (12)
50mg (N=3)	9 (9-11)	22.6 (18.6-27.7)	4480 (63)	180000 (48)	277 (48)	9020 (28)
120mg (N=4)	4.62 (4-9)	28.7[注3)] (24.8-32.8)	19500 (9)	829000[注3)] (4)	145[注3)] (4)	5990[注3)] (12)
300mg (N=5)	5 (4-5)	29.5 (21.8-47.9)	44400 (19)	1870000 (28)	160 (28)	6810 (20)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値（最小値 - 最大値）
注2）幾何平均値（最小値 - 最大値）
注3）N=3

16.1.2 反復投与

日本人反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者に本剤を初回に240mg皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mg皮下投与したときの血清中ガルカネズマブのトラフ濃度は初回投与後に定常状態に到達し、投与後6ヵ月では反復性片頭痛患者で20400ng/mL、慢性片頭痛患者で21000ng/mLであった[3),4)]。

2309例（日本人患者420例を含む）のデータを用いた母集団薬物動態解析に基づくと、初回に240mgを皮下投与したときのガルカネズマブのC_{max}は約31μg/mL（変動係数26%）であった。以降120mg又は240mg[注6)]を1ヵ月間隔で皮下投与したとき、定常状態におけるC_{max}はそれぞれ約30μg/mL（変動係数32%）又は58μg/mL（変動係数29%）であった[5),6)]。5～300mg[注6)]投与時に、吸収速度に用量依存性は認められなかった。母集団薬物動態解析の結果同様、投与部位によって、ガルカネズマブの吸収は大きく変わらなかった[5),6)]。

表2）母集団薬物動態解析により推定したCGAN試験及びCGAP試験における日本人でのガルカネズマブの薬物動態パラメータ

投与量		120mg[注4)]	240mg[注6)]
投与6ヵ月	$C_{max,ss}$(μg/mL)	32.9 (23)	66.2 (22)
	$t_{max,ss}$(h)[注5)]	124	124
	$C_{min,ss}$(μg/mL)	19.0 (32)	38.4 (31)
	$AUC_{\tau,ss}$(μg・h/mL)	19100 (26)	38400 (26)

幾何平均値（変動係数%）
注4）初回のみ240mgを投与
注5）中央値

16.3 分布

母集団薬物動態解析に基づくと、ガルカネズマブの見かけの分布容積は7060mLであった。見かけの分布容積に用量依存性は認められなかった[5)]。

16.4 代謝

ガルカネズマブはIgG4モノクローナル抗体であり、内因性IgGと同様に異化経路によりペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられる。

16.5 排泄

母集団薬物動態解析に基づくと、ガルカネズマブの見かけのクリアランスは約185mL/dayであり、半減期は26日であった。見かけのクリアランスに用量依存性は認められなかった[5)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

肝機能障害患者における本剤の薬物動態に関する検討は行っていない。IgGモノクローナル抗体は、主に細胞外異化経路により消失し、肝機能障害はガルカネズマブのクリアランスに影響しないと考えられる。母集団薬物動態解析に基づくと、ビリルビン濃度はガルカネズマブの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった[5)]。

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者における本剤の薬物動態に関する検討は行っていない。IgGモノクローナル抗体の腎排泄は低いと考えられる。母集団薬物動態解析に基づくと、クレアチニンクリアランス（最小値～最大値:24～308mL/min）はガルカネズマブの見かけのクリアランスに影響を及ぼさなかった[5)]。

16.6.3 その他

年齢、性別、体重、人種、又は民族はガルカネズマブの見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に影響を及ぼさなかった[5)]。

注6）本剤の承認された用法及び用量は、「初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験（CGAN試験）

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上の日本人反復性片頭痛患者459例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）、240mg[注10)]又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は表1のとおりであり、プラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた[3)]。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

表1）CGAN試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量

項目名	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤120mg 投与群 (N=115)
ベースライン(平均値±標準偏差)	8.6±3.0 (N=230)[注1)]	8.6±2.8 (N=115)[注1)]
二重盲検投与期6ヵ月(平均値±標準偏差)	8.3±5.1 (N=225)[注1)]	5.6±4.4 (N=104)[注1)]
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)[注2)]	-0.6±0.2 (N=230)[注1)]	-3.6±0.3 (N=115)[注1)]
群間差(95%信頼区間)[注2)]		-3.0 (-3.8, -2.2)

注1）解析対象集団

注2）p<0.001（多重性の調整あり、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、多重性を調整したp値の算出には、両側有意水準5%で実施されたステップダウン法のDunnett検定を用いて、ガルカネズマブの各用量とプラセボの治療効果のそれぞれの組合せを比較。投与群、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造:無構造、6ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

副作用発現頻度は本剤120mg投与群で29.6%（34/115例）であった。主な副作用は注射部位紅斑14.8%、注射部位腫脹10.4%、注射部位そう痒感8.7%、注射部位疼痛6.1%であった。

17.1.2 外国第III相試験（CGAG/CGAH試験）

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上の外国人反復性片頭痛患者1773例（CGAG試験:858例、CGAH試験:915例）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）、240mg[注10)] 又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（CGAN試験と同様、二重盲検期6ヵ月）はプラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた[7),8)]。

CGAG試験における副作用発現頻度は本剤120mg投与群で36.4%（75/206例）であった。主な副作用は注射部位疼痛16.0%であった。CGAH試験における副作用発現頻度は本剤120mg投与群で27.4%（62/226例）であった。主な副作用は注射部位疼痛9.3%であった。

17.1.3 外国第III相試験（CGAI試験）

外国人慢性片頭痛患者1113例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）、240mg[注10)] 又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量（二重盲検期3ヵ月）はプラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた[9)]。

副作用発現頻度は本剤120mg投与群で23.1%（63/273例）であった。主な副作用は注射部位疼痛5.9%であった。

17.1.4 国際共同第III相試験（CGAW試験）

ベースラインの片頭痛日数が月4日以上かつ他剤[注3)] で効果不十分の反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者462例（日本人42例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験を実施した。本剤120mg（初回のみ240mg）又はプラセボを1ヵ月間隔で皮下投与した。本剤投与群における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量は表2、3、4のとおりであり、プラセボ投与群に比較して、統計学的に有意な改善が認められた[10),11)]。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

注3）バルプロ酸、プロプラノロール等

表2）CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（全体集団）

項目名	全体集団	
	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤120mg 投与群 (N=232)
ベースライン(平均値±標準偏差)	12.9±5.7 (N=228)[注4)]	13.4±6.1 (N=230)[注4)]
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	11.4±6.7 (N=224)[注4)]	8.4±6.4 (N=224)[注4)]
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)[注5)]	-1.0±0.3 (N=228)[注4)]	-4.1±0.3 (N=230)[注4)]
群間差(95%信頼区間)[注5)]		-3.1 (-3.9, -2.3)

注4）解析対象集団

注5）p<0.0001（多重性の調整あり、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、gated testingにより多重性を調整したp値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

表3）CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（反復性片頭痛部分集団）

項目名	反復性片頭痛部分集団	
	プラセボ 投与群 (N=132)	本剤120mg 投与群 (N=137)
ベースライン(平均値±標準偏差)	9.2±2.7 (N=132)[注6)]	9.5±3.0 (N=137)[注6)]
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	8.0±4.8 (N=129)[注6)]	5.9±4.2 (N=136)[注6)]
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)[注7)]	-0.3±0.3 (N=132)[注6)]	-2.9±0.3 (N=137)[注6)]

注6）解析対象集団

注7）p<0.0001（多重性の調整あり、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、gated testingにより多重性を調整したp値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

表4）CGAW試験における1ヵ月あたりの片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（慢性片頭痛部分集団）

項目名	慢性片頭痛部分集団	
	プラセボ 投与群 (N=98)	本剤120mg 投与群 (N=95)
ベースライン(平均値±標準偏差)	18.1±4.6 (N=96)[注8)]	19.2±4.7 (N=93)[注8)]
二重盲検投与期3ヵ月(平均値±標準偏差)	15.9±6.3 (N=95)[注8)]	12.3±7.3 (N=88)[注8)]
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)[注9)]	-2.2±0.6 (N=96)[注8)]	-5.9±0.7 (N=93)[注8)]

注8）解析対象集団

注9）p<0.0001（多重性の調整なし、有意水準:両側0.05）。片頭痛日数のベースラインからの変化量を用い、p値の算出には、ガルカネズマブとプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院（月）、投与群と来院（月）の交互作用を固定効果、ベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインの1ヵ月あたりの片頭痛日数と来院（月）の交互作用を共変量としたmixed models repeated measures（MMRM）（共分散構造:無構造、3ヵ月の投与期間における投与群の主効果により推定）。

副作用発現頻度は本剤120mg投与群で15.9%（37/232例）であった。主な副作用は注射部位紅斑3.4%であった。

17.1.5 国内第III相長期投与試験（CGAP試験）

継続投与試験として本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。CGAN試験を完了した246例の日本人反復性片頭痛患者及び新規参加の65例の日本人慢性片頭痛患者（計311例）に本剤120mg（CGAN試験のプラセボ投与群から移行した反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者は初回のみ240mg）又は240mg[注10)] を1ヵ月間隔で皮下投与した。反復性片頭痛患者では18ヵ月、慢性片頭痛患者では12ヵ月の片頭痛日数の継続的な改善が認められ、本剤の長期の安全性及び良好な忍容性が確認された[4)]。以下本剤120mg投与群の有効性及び安全性の主要な結果を示す。

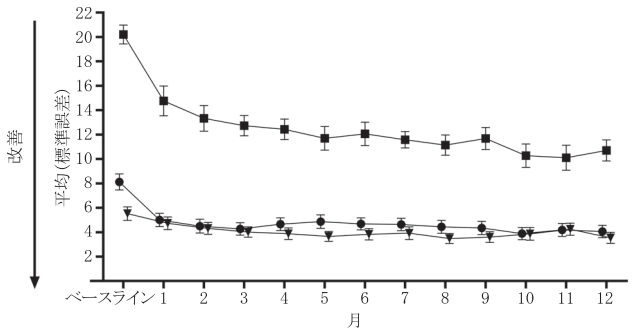


図1）CGAP試験における片頭痛日数の経時変化

● 反復性片頭痛:プラセボ投与群/本剤120mg投与群:CGAN試験でプラセボを投与されCGAP試験で本剤120mgを投与された62例

▼ 反復性片頭痛:本剤120mg投与群/本剤120mg投与群:CGAN試験で本剤120mgを投与されCGAP試験で本剤120mgを投与された58例

■ 慢性片頭痛:本剤120mg投与群:CGAP試験新規参加で本剤120mgを投与された32例

副作用発現頻度は反復性片頭痛患者の本剤120mg投与群で32.5%（39/120例）であり、慢性片頭痛患者の本剤120mg投与群で28.1%（9/32例）であった。反復性片頭痛患者における主な副作用は注射部位紅斑17.5%、注射部位そう痒感14.2%、注射部位腫脹8.3%であった。慢性片頭痛患者における主な副作用は注射部位そう痒感15.6%、注射部位紅斑9.4%、注射部位疼痛6.3%であった。[7.参照]

注10）本剤の承認された用法及び用量は、「初回に240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ガルカネズマブはカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、CGRP受容体を阻害することなくCGRPの生理活性を阻害する。ガルカネズマブはCGRPに高い親和性（K_D=31pM）と選択性を有し、CGRP受容体やCGRP関連ペプチド（アドレノメデュリン、アミリン、カルシトニン及びインテルメジン）には明らかな結合性を示さない（CGRPに対する親和性はこれらペプチドに対する親和性の10000倍より大きい）。片頭痛患者では片頭痛発作の誘発に関連するとされるCGRPの血中濃度が上昇しており、ガルカネズマブのCGRP活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症が抑制されると考えられる[12]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:ガルカネズマブ（遺伝子組換え）[Galcanezumab(Genetical Recombination)]［JAN］

本　　質:ガルカネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトα-及びβ-カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなる。H鎖の227，233及び234番目のアミノ酸残基は、それぞれPro、Ala及びAlaに置換されており、C末端のLysは除去されている。ガルカネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ガルカネズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量:約147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は使用しないこと。
20.2 激しく振とうしないこと。
20.3 室温で保存する場合は30℃を超えない場所で遮光保存し、7日以内に使用すること。

21. 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。

22. 包装

〈エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター〉
1mL［1オートインジェクター］
〈エムガルティ皮下注120mgシリンジ〉
1mL［1シリンジ］

*23. 主要文献

1）社内資料: ガルカネズマブの毒性試験(2021年1月22日承認、CTD2.6.6)
2）社内資料: 日本人及び外国人健康被験者を対象としたガルカネズマブの第I相試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2)
3）Sakai F, et al.: Cephalalgia Rep. 2020; 3: 1-10
4）Hirata K, et al.: Expert Opin. Drug Saf. 2021; (doi: 10.1080/14740338.2021.1866536)
5）社内資料: ガルカネズマブの母集団薬物動態解析(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3、2.7.2.5)
6）Stauffer VL, et al.: Patient Prefer Adherence. 2018; 12: 1785-1795
7）Stauffer VL, et al.: JAMA Neurol. 2018; 75(9): 1080-1088
8）Skljarevski V, et al.: Cephalalgia. 2018; 38(8): 1442-1454
9）Detke HC, et al.: Neurology. 2018; 91(24): e2211-e2221
10）社内資料: 他剤で効果不十分な成人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.7)
11）Mulleners WM, et al.: Lancet Neurol. 2020; 19(10): 814-825
12）社内資料: ガルカネズマブの薬理試験(2021年1月22日承認、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL:0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2 販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1

Ⓡ:登録商標

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

（案）

●年●月作成（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87119x

承認番号	
錠60mg	
錠30mg	
錠10mg	
販売開始	
錠60mg	
錠30mg	
錠10mg	

経口 CGRP 受容体拮抗薬

アトゲパント水和物

処方箋医薬品[注)]

アクイプタ®錠 60mg
アクイプタ®錠 30mg
アクイプタ®錠 10mg

AQUIPTA® tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

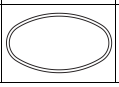
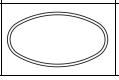
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
アクイプタ錠60mg	1錠中 アトゲパント水和物（無水物として）60mg	コポビドン、コハク酸dl-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、フマル酸ステアリルナトリウム
アクイプタ錠30mg	1錠中 アトゲパント水和物（無水物として） 30mg	
アクイプタ錠10mg	1錠中 アトゲパント水和物（無水物として） 10mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形			識別コード
アクイプタ錠60mg	白色～微黄白色の楕円形の素錠	上面	下面	側面	A60
					
		長径：約16mm、短径：約9mm、厚さ：約6mm、重量：約0.6g			
アクイプタ錠30mg	白色～微黄白色の楕円形の素錠	上面	下面	側面	A30
					
		長径：約14mm、短径：約7mm、厚さ：約4mm、重量：約0.3g			
アクイプタ錠10mg	白色～微黄白色の円形の素錠	上面	下面	側面	A10
					
		直径：約6mm、厚さ：約4mm、重量：約0.1g			

4. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアトゲパントとして60mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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か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。

7.2 重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）では、本剤10mgを1日1回経口投与すること。［9.2.1、16.6.1参照］

7.3 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤10mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.1参照］

7.4 OATP阻害剤と併用する場合は、本剤30mgを1日1回経口投与すること。［10.2、16.7.3参照］

8. 重要な基本的注意

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが15～29 mL/min）及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが15 mL/min未満）

本剤の曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。［7.2、16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者 （Child-Pugh分類C）

投与しないことが望ましい。本剤の曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。［7.3、16.6.2参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットの胚・胎児発生毒性試験において、ヒトに本剤60mgを1日1回投与したときの曝露量（AUC）の10.9倍以上の用量で母体毒性に伴う胎児体重の減少及び骨格異常の発現頻度増加が認められた[1)]。

9.6 授乳婦

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。授乳中の健康成人女性12例にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、乳汁中/血漿中濃度比は約0.08であり、乳児相対摂取量は体重で標準化した授乳婦薬物摂取量の約0.19%であった[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、P-糖たんぱく質（p-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP) 1B1/1B3 の基質である。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン [7.3、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
OATP阻害剤 シクロスポリン [7.4、16.7.3参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の OATP 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症反応（頻度不明）

アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹及び顔面浮腫等の過敏症反応があらわれることがあり、投与から数日後にあらわれることもある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満
消化器	悪心、便秘	－
全身症状	－	疲労
代謝及び栄養障害	食欲減退	－
神経系障害	傾眠	－
臨床検査値	体重減少、ALT/AST増加	－
皮膚及び皮下組織障害	－	そう痒症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人24例にアトゲパント10mg、30mg又は60mgを空腹時に単回経口投与したときの血漿中アトゲパント濃度推移の平均値を図1に、アトゲパントの薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す。アトゲパントは投与後速やかに吸収され、曝露量は10-60mgの用量範囲で用量に伴い増加した。日本人及び外国人健康成人の薬物動態パラメータは概ね類似していた[3]。

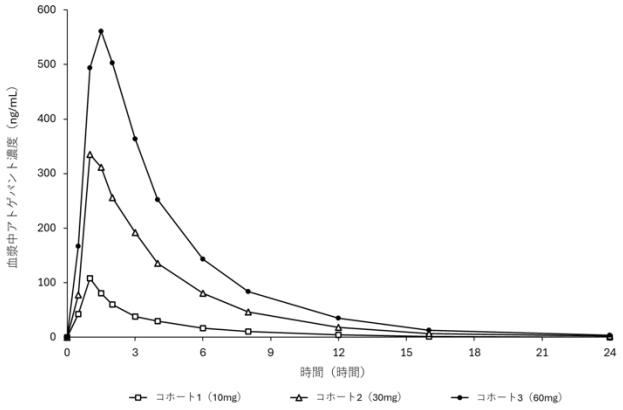


図１　日本人健康成人における血漿中アトゲパント濃度－時間推移（平均値）

表1　日本人健康成人にアトゲパントを単回経口投与したときのアトゲパントの薬物動態パラメータ

	10mg N=8	30mg N=8	60mg N=8
C_{max} (ng/mL)	109.38±12.51	355.02±171.47	665.58±182.73
AUC_{0-inf} (ng・h/mL)	328.07±53.29	1354.24±518.88	2480.34±866.37
T_{max} (h) [a]	1.00（1.00-1.50）	1.00（1.00-3.00）	1.50（1.00-3.00）
$t_{1/2}$ (h)	2.97±0.33	4.49±3.42	4.43±1.84

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人24例にアトゲパント10mg、30mg又は60mgを1日1回反復経口投与したとき、8日目のアトゲパントの薬物動態パラメータを表2に示す。アトゲパントは投与後速やかに吸収され、曝露量は10-60mgの用量範囲で用量に伴い増加した。アトゲパントを1日1回投与したとき、アトゲパントの蓄積は認められなかった。日本人及び外国人健康成人の薬物動態パラメータは概ね類似していた[3]。

表2　日本人健康成人にアトゲパントを1日1回反復経口投与したときの8日目のアトゲパントの薬物動態パラメータ

	10mg N=8	30mg N=8	60mg N=8
C_{max} (ng/mL)	76.31（23.07）	348.99（76.17）	744.30（207.7）
AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	290.72（59.73）	1467.02（261.86）	2855.69（881.31）
T_{max} (h) [a]	1.25（1.00-2.00）	1.00（1.00-3.00）	1.00（1.00-2.00）
$t_{1/2}$ (h)	3.04（0.54）	3.82（1.15）	5.77（3.09）

平均値±標準偏差
a：中央値（最小値-最大値）

16.2 吸収

健康成人被験者 20 例に高脂肪食摂取後にアトゲパントを投与したとき、アトゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 22%及び 18%低下し、T_{max} は変化しなかった[4]（外国人データ）。

16.3 分布

アトゲパントのヒト血漿中非タンパク結合率は約4.7%であり、0.1-10μMの濃度範囲で濃度依存性は認められなかった[5]（*in vitro*）。アトゲパントを経口投与したときの見かけの分布容積は約292Lであった[6]。

16.4 代謝

アトゲパントは主にCYP3Aによって代謝される[7]（*in vitro*）。循環血中での主要な成分はアトゲパント及びグルクロン酸抱合体（M23）であった[8]。[10.参照]

16.5 排泄

健康男性成人被験者6例に^{14}C-アトゲパント50mgを単回経口投与したとき、投与量の約42%及び5%は未変化体としてそれぞれ糞中及び尿中から回収された[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎排泄を介したアトゲパントの排泄はわずかである。生理学的薬物速度論モデル解析及び母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害患者（CLcr 30-89mL/min）でのアトゲパントの薬物動態は、正常な患者（CLcr >90mL/min）と比べ顕著な差がなかった[9),10)]。重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者におけるアトゲパントの薬物動態に関する試験は実施していない。生理学的薬物速度論モデルを用いて、重度の腎機能障害患者においてOATP阻害によりアトゲパントの肝取り込みが52%低下したワーストケースを想定してシミュレートしたアトゲパントの曝露量の増加は約2.3倍であった。[7.2、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh分類A、8例）、中等度（Child-Pugh分類B、8例）及び重度（Child-Pugh分類C、8例）の肝機能障害患者にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、アトゲパント（結合型及び非結合型）の曝露量は正常肝機能患者（8例）と比べそれぞれ約1.24倍、1.15倍及び1.38倍、非結合型アトゲパントの曝露量はそれぞれ約1.8倍、1.9倍及び3.7倍であった[11)]。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

アトゲパントは主にCYP3Aにより代謝される。アトゲパントはOATP1B1、OATP1B3、P-gp及びBCRPの基質である。アトゲパントはOATP1B1、OATP1B3及びMATE1の弱い阻害作用がある。

16.7.1 CYP3A阻害剤

健康成人被験者40例に強力なCYP3A阻害剤であるイトラコナゾールを反復投与時（1日1回200mg）にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、アトゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ約2.15倍及び5.5倍であった[6)]（外国人データ）。[7.3、10.2参照]

生理学的薬物速度論モデル解析によるシミュレーション結果から、中程度及び弱いCYP3A阻害剤はアトゲパントのAUCをそれぞれ約1.7倍及び1.1倍であることが予測された[9)]。[7.3、10.2参照]

16.7.2 CYP3A誘導剤

健康成人被験者32例に強力なCYP3A誘導剤であるリファンピシンを反復投与時（1日1回600mg）にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、アトゲパントのAUC及びC_{max}はそれぞれ約0.4倍及び0.7倍であった[12)]（外国人データ）。

健康成人被験者25例に弱いCYP3A誘導剤であるトピラマートを反復投与時（1日1-2回25-100mg）にアトゲパント60mgを反復経口投与したとき、アトゲパントのAUC及びC_{max}はそれぞれ約0.75倍及び0.76倍であった[13)]（外国人データ）。

16.7.3 OATP阻害剤

健康成人被験者32例にOATP阻害剤であるリファンピシンを単回投与時（600mg）にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、アトゲパントのAUC及びC_{max}はそれぞれ約2.85倍及び2.23倍であった[12)]（外国人データ）。[7.4、10.2参照]

16.7.4 経口避妊薬

健康成人被験者26例に経口避妊薬（エチニルエストラジオール0.03 mg及びレボノルゲストレル0.15 mg）を単回投与時にアトゲパント60 mgを反復経口投与したとき、エチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.00倍及び0.90倍、レボノルゲストレルのAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.19倍及び1.09倍であった[14)]（外国人データ）。

16.7.5 スマトリプタン

健康成人被験者27例にスマトリプタンを単回投与時（100mg）にアトゲパント60mgを単回経口投与したとき、スマトリプタンのAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.02倍及び0.95倍、アトゲパントのAUC及びC_{max}はそれぞれ約0.95倍及び0.79倍であった[15)]（外国人データ）。

16.7.6 P-gp 阻害剤

健康成人被験者24例にP-gp阻害剤であるグルコン酸キニジンを反復投与時（1日2回648mg）にアトゲパント60mgを単回投与したとき、アトゲパントのAUC及びC_{max}はそれぞれ約1.26倍及び1.04倍であった[16)]（外国人データ）。

16.7.7 その他の薬剤

アトゲパントとアセトアミノフェン又はナプロキセンを併用投与した結果、アトゲパント及び併用薬の薬物動態への明らかな影響は認められなかった[17)]。

アトゲパントとファモチジン又はエソメプラゾールを併用投与した結果、アトゲパントの薬物動態への明らかな影響は認められなかった[18),19)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：RELEASE（M22-056試験）

18歳以上の日本人反復性片頭痛患者523例（ベースラインの月間片頭痛日数（MMD）が4日以上、月間頭痛日数（MHD）が15日未満）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤10mg、30mg、60mg又はプラセボを1日1回、12週間経口投与した[20)]。

主要評価項目である投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量は表1の通りであり、本剤10mg群、30mg群及び60mg群のプラセボ群に対する優越性が示された[注)]。

表1. 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量

	プラセボ（133例）	本剤		
		10mg（127例）	30mg（130例）	60mg（131例）
ベースラインのMMD[a]	7.20 (2.397)	7.24 (2.444)	7.34 (2.279)	7.07 (2.320)
投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量[b, c]	-1.24 (-1.72, -0.75)	-2.80 (-3.30, -2.30)	-3.14 (-3.63, -2.64)	-3.34 (-3.83, -2.85)
投与開始12週間における平均MMDのプラセボ群との差[b, c]	-	-1.57 (-2.24, -0.89)	-1.90 (-2.57, -1.22)	-2.10 (-2.78, -1.43)
p値[c, d]	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a：上段：平均値　下段：標準偏差

b：上段：最小二乗平均値　下段：95%信頼区間

c：片頭痛予防薬の使用状況（あり／なし）、投与群、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用、ベースラインと予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインのMMDを共変量とした反復測定混合効果モデルにて算出した。

d：Hochberg法により多重性を調整したp値

副作用発現頻度[注)]は、本剤10mg群で10.3%（13/126例）、30mg群で14.5%（19/131例）、60mg群で15.2%（20/132例）であり、主な副作用は本剤10mg群で便秘3.2%（4/126例）、好中球減少症2.4%（3/126例）、30mg群で便秘6.9%（9/131例）、食欲減退2.3%（3/131例）、60mg群で便秘9.8%（13/132例）、悪心3.0%（4/132例）であった。

注）本剤の承認用法用量は、60mgを1日1回経口投与である。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験：PROGRESS（3101-303-002試験）

18歳以上の慢性片頭痛患者773例（日本人157例を含む）（ベースラインのMMDが8日以上、MHDが15日以上）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤30mg1日2回、60mg1日1回又はプラセボを12週間経口投与した[21)]。

主要評価項目である投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量は表2の通りであり、本剤30mg1日2回群及び60mg1日1回群のプラセボ群に対する優越性が示された[注)]。

表2. 国際共同第Ⅲ相試験の投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量

	プラセボ（246例）	本剤	
		30mg1日2回（253例）	60mg1日1回（256例）
ベースラインのMMD[a]	18.95 (4.775)	18.56 (5.066)	19.16 (5.280)
投与開始12週間における平均MMDのベースラインからの変化量[b, c]	-5.05 (-5.86, -4.25)	-7.46 (-8.26, -6.67)	-6.88 (-7.67, -6.08)
投与開始12週間における平均MMDのプラセボ群との差[b, c]	-	-2.41 (-3.48, -1.33)	-1.82 (-2.89, -0.75)
p値[c, d]	-	<0.0001	0.0009

a：上段：平均値　下段：標準偏差

b：上段：最小二乗平均値　下段：95%信頼区間

c：投与群、予定された来院、急性期治療薬の使用過多の状況（あり／なし）、片頭痛予防薬の使用状況（あり／なし）、治療に失敗した片頭痛予防薬の数、地域、投与

群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインのMMDとベースラインと予定された来院の交互作用を共変量とした反復測定混合効果モデルにて算出した。
d: Hochberg法により多重性を調整したp値

副作用発現頻度[注)]は、本剤30mg1日2回群で20.2%（52/257例）、60mg1日1回群で17.2%（45/261例）であり、主な副作用は本剤30mg1日2回群で便秘8.9%（23/257例）、悪心4.7%（12/257例）、疲労2.3%（6/257例）、60mg1日1回群で悪心5.7%（15/261例）、便秘5.4%（14/261例）、食欲減退2.3%（6/261例）であった。

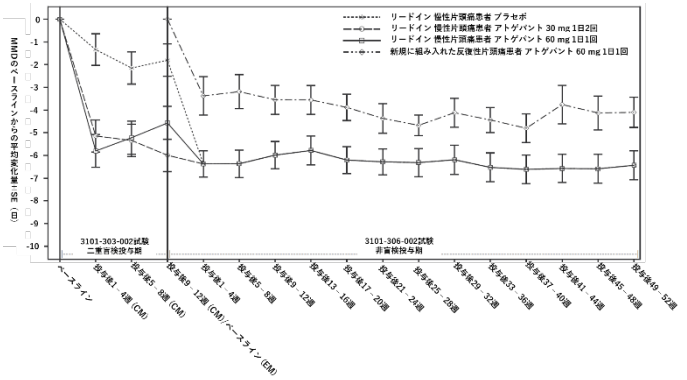
注）本剤の承認用法用量は、60mgを1日1回経口投与である。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験：3101-306-002試験

国際共同第Ⅲ相試験を完了した日本人慢性片頭痛患者155例及び新規参加の日本人反復性片頭痛患者31例（計186例）を対象とした非盲検非対照試験において、本剤60mg1日1回を52週間経口投与した[22)]。

52週間のMMDの経時的推移を図1に示す。

図1. 国内第Ⅲ相長期投与試験におけるMMD変化量の経時的推移



副作用発現頻度は、16.7%（31/186例）であり、主な副作用は便秘7.5%（14/186例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇4.3%（8/186例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇3.2%（6/186例）、食欲減退2.2%（4/186例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）は片頭痛の病態生理と関連する神経ペプチドである。アトゲパントはCGRPの受容体への結合を阻害し、CGRP受容体のシグナル伝達を阻害する[23),24)]。

18.2 CGRP受容体に対する結合親和性

アトゲパントは、ヒトCGRP受容体に親和性を示し、そのKi値は15-26 pmol/Lであった（*in vitro*）[25)]。

18.3 アカゲザルにおけるCGRP受容体拮抗作用

アトゲパントをアカゲザルに静脈内投与したとき、アトゲパントは、カプサイシンにより惹起される内因性 CGRP を介した皮膚血流量増加を用量依存的に阻害した（*in vivo*）[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アトゲパント水和物（Atogepant Hydrate）[JAN]

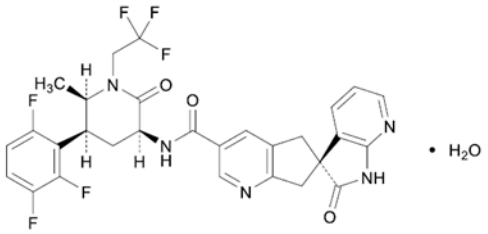
化学名：(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-Methyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-5-(2,3,6-trifluorophenyl)piperidin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine]-3-carboxamide monohydrate

分子式：$C_{29}H_{23}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$

分子量　：621.53

性状：アトゲパント水和物は白色～淡灰白色の粉末である。エタノールに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくい、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど解けない。

化学構造式：



分配係数（log P）：2.4（オクタノール／水）

融点：融解開始144℃、融解ピーク約175℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈アクイプタ錠60mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
〈アクイプタ錠30mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］
〈アクイプタ錠10mg〉
28錠［7錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1) 社内資料：生殖発生毒性試験（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.6.6）
2) 社内資料：第I相授乳試験（M22-394試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.2.2.2.5.1）
3) 社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象とした第I相試験（3101-101-002試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.4.2.1）
4) 社内資料：第I相食事の影響試験（3101-105-002試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.11）
5) 社内資料：血漿タンパク結合の検討（*in vitro*）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.4.4.2）
6) 社内資料：イトラコナゾールを用いた第I相薬物相互作用試験（CGP-PK-02試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.1）
7) 社内資料：代謝の検討（*in vitro*）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.4.5.1）
8) 社内資料：第I相マスバランス試験（CGP-PK-03試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.2.4.1）
9) 社内資料：生理学的薬物速度論解析（3101-S04-000）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.3.7）
10) 社内資料：母集団薬物動態解析（CGP-MS-03）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.3.2）
11) 社内資料：肝機能障害被験者を対象とした第I相試験（CGP-PK-01試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.4.3.1）
12) 社内資料：リファンピシンを用いた第Ⅰ相薬物相互作用試験（CGP-PK-12試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
13) 社内資料：トピラマートを用いた第Ⅰ相薬物相互作用試験（CGP-PK-14試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.9）
14) 社内資料：経口避妊薬を用いた第I相薬物相互作用試験（MK-8031 P005試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.6）
15) 社内資料：スマトリプタンを用いた第I相薬物相互作用試験（CGP-PK-13試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.8）社内
16) 社内資料：グルコン酸キニジンを用いた第Ⅰ相薬物相互作用試験（3101-103-002試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.3）
17) 社内資料：ナプロキセン及びアセトアミノフェンを用いた第I相薬物相互作用試験（CGP-PK-06試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.7）
18) 社内資料：ファモチジンを用いた第I相薬物相互作用試験（MK-8031 P008試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.4）
19) 社内資料：エソメプラゾールを用いた第I相薬物相互作用試験（3101-102-002試験）（20xx年xx月xx日承認、CTD2.7.2.2.5.5）
20) 社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M22-056試験）（20xx年mm月dd日承認、CTD2.7.6）
21) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（3101-303-002試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6）
22) 社内資料：国内第Ⅲ相長期投与試験（3101-306-002試験）（20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6）
23) Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology andpathophysiology. Physiol Rev. 2014;94(4):1099-142.

24)社内資料：ヒト及び動物由来CGRP受容体を介した*in vitro*細胞活性（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
25)社内資料：ヒトCGRP受容体に対する結合親和性（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
26)社内資料：カプサイシン誘発皮膚血管拡張モデルにおける有効性（20xx年xx月xx日承認、CTD2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社 くすり相談室
〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル 0120-587-874

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第56号（令和2年3月5日付、平成18年厚生労働省告示第107号　一部改正）に基づき、2027年4月末日までは、1回14日分を限度として投薬すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

＜効能・効果（案）＞
片頭痛発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する注意＞
文頭の数字は，添付文書（案）（1.8.1 項）の項番号を示す。
5.1 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。
5.2 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。

1.8.2.2 設定の根拠

本剤の効能又は効果（案）は，片頭痛患者（反復性片頭痛［以下「EM」］及び慢性片頭痛［以下「CM」］患者）を対象に，アトゲパントを用いて実施した 2 つのプラセボ対照試験及び 1 つの長期投与試験成績に基づき設定した。

1. EM 患者を対象とした，国内第 II/III 相用量設定試験（M22-056 試験）の結果

EM 患者（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 14 日以下及び片頭痛日数が 4 日以上）を対象とした予防的治療を目的として，アトゲパントを経口投与（10 mg/日，30 mg/日及び 60 mg/日）した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である多重性を調整した 12 週間の二重盲検期間での平均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との差は，アトゲパント 10 mg/日群，30 mg/日群，60 mg/日群のいずれにおいても統計学的に有意な改善を示した（アトゲパント 10 mg/日群: -1.57 日 [95%信頼区間（CI）: -2.24, -0.89]，30 mg/日群: -1.90 日 [95%CI: -2.57, -1.22]，60 mg/日群: -2.10 日 [95%CI: -2.78, -1.43]，いずれも $p<0.001$）。また，副次評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数，平均月間急性期治療薬使用日数，平均月間片頭痛日数の 50%以上減少，片頭痛による活動障害ーダイアリー（AIM-D）日常活動機能，AIM-D 身体障害スコアのベースラインからの変化量，投与開始後 12 週時点の片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（MSQ v2.1）において，アトゲパント 10 mg/日群，30 mg/日群及び 60 mg/日群はプラセボ群に対して臨床的に意味のある改善を示した（いずれも $p<0.001$，多重性の調整はしていない）。片頭痛日数の減少は，全てのアトゲパント群で，投与開始後 1 週目から認められ，試験期間中，投与後 3 ヵ月まで維持された。

安全性については，アトゲパント 3 ヵ月投与時の 10 mg/日群，30 mg/日群及び 60 mg/日群の安全性プロファイルは類似しており，海外試験と同様であった。また，便秘を除いて用量依存的

な有害事象は認めらなかった。用量に依存して便秘の有害事象が増加したが，そのほとんどが軽度であり，用量に応じて重症度が高くなる傾向は認められなかった。

2. CM 患者を対象とした，第 III 相国際共同試験（3101-303-002 試験）の結果

日本人を含む CM 患者（1 ヵ月あたりの頭痛日数が 15 日以上及び片頭痛日数が 8 日以上）を対象とした予防的治療を目的として，アトゲパントを経口投与（30 mg を 1 日 2 回及び 60 mg を 1 日 1 回）した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討した。

主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量において，アトゲパント 30 mg 1 日 2 回群及び 60 mg 1 日 1 回群は，プラセボ群に比べて統計学的に有意に減少していた（プラセボに対する差としてアトゲパント 30 mg 1 日 2 回群: -2.41 日 [95%CI: -3.48, -1.33]，60 mg 1 日 1 回群: -1.82 日 [95%CI: -2.89, -0.75]，いずれも p<0.001）。また，副次評価項目である平均月間頭痛日数，平均月間急性期治療薬使用日数，1 ヵ月あたりの片頭痛日数の 50%以上減少，MSQ v2.1，AIM-D 日常活動機能，AIM-D 身体障害スコアのベースラインからの変化量において，アトゲパント 30 mg 1 日 2 回群及び 60 mg 1 日 1 回群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示した。片頭痛日数の減少は，全てのアトゲパント群で，投与開始後 1 週目から認められ，試験期間中，投与後 3 ヵ月まで維持された。

安全性については，アトゲパント 3 ヵ月投与時の 30 mg 1 日 2 回群及び 60 mg 1 日 1 回群の安全性プロファイルは類似しており，国内外の他試験と同様であった。

3. EM 及び CM 患者を対象とした国内長期投与試験（第 III 相）の結果（3101-306-002 試験）

EM 及び CM 患者を対象として，アトゲパント 60 mg 1 日 1 回を 52 週間投与した際の長期安全性及び有効性を検討した。本試験は，3101-303-002 試験を完了した CM 患者 155 例に加えて，EM 患者 31 名を新たに組み入れた試験である。そのため，3101-303-002 試験でアトゲパントを投与されていた CM 患者については，投与 12 週間を超える効果の持続性も評価した。

臨床的有効性及び健康アウトカムの評価項目の改善については，CM 又は EM 患者でも同様の傾向が認められた。3101-303-002 試験よりロールオーバーした CM 患者では，1 ヵ月あたりの片頭痛日数の減少，1 ヵ月あたりの片頭痛日数の 50%以上の減少，1 ヵ月あたりの頭痛日数の減少及び急性期治療薬使用日数の減少におけるアトゲパント投与の有効性は，1 年間のアトゲパント投与期間を通じて十分に維持された。新規 EM 患者では，アトゲパント 60 mg 1 日 1 回の有効性は投与開始後最初の月（投与 1-4 週目）に認められ，52 週間の投与期間を通じて持続した。健康アウトカムの評価では，非盲検試験期間中のベースラインと比較して，日常的な社会活動及び仕事関連活動の改善，日常活動能力の改善，身体障害の軽減，頭痛の影響の軽減が示された。

安全性については，国内外の他試験で認められた安全性プロファイルと同様であった。本試験では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.8%と低かった。発現割合の高い有害事象（5%以上）は，発熱，上咽頭炎，便秘，アラニンアミノトランスフェラーゼ増

加，膀胱炎，関節痛，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，下痢，倦怠感，筋肉痛で，そのほとんどが軽度又は中等度であり，軽快又は回復した。

以上の結果から，片頭痛患者（EM 及び CM）における片頭痛発作の発症抑制及び効果の持続が示されたことから，効能又は効果（案）を「片頭痛発作の発症抑制」とした。

1.8.2.3 効能・効果に関連する注意の設定根拠

頭痛の診療ガイドライン 2021[1] において，片頭痛発作が月に 2 回以上，あるいは生活に支障をきたす頭痛が月に 3 日以上ある患者では予防療法の検討が推奨されていることを踏まえ，日本で予防療法として承認されている他の抗 CGRP 抗体の添付文書[2-4] の記載も参考に設定した。

1.8.2.4 参考文献

1. Headache Clinical Practice Guideline Development Committee. Clinical Practice Guideline for Headache Disorders 2021. Edited by Japanese Society of Neurology, Japanese Headache Society, Japanese Society of Neurological Therapeutics. Tokyo: Igaku-Shoin, 2021.（頭痛の診療ガイドライン 2021，日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会）
2. アイモビーグ®皮下注 70mg ペン 添付文書. アムジェン株式会社, 2023 年 2 月改訂（第 4 版）
3. エムガルティ®皮下注 120mg シリンジ／エムガルティ®皮下注 120mg オートインジェクター 添付文書. 日本イーライリリー株式会社, 2022 年 5 月改訂（第 4 版）
4. アジョビ®皮下注 225mg シリンジ 添付文書. 大塚製薬株式会社, 2023 年 12 月改訂（第 2 版）

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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＞
各文頭の数字は，添付文書（案）（1.8.1 項）の項番号を示す。

7.1 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 か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。
7.2 重度の腎機能障害患者及び末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）では，本剤 10 mg を 1 日 1 回経口投与すること。
7.3 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。
7.4 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。

1.8.3.2 用法・用量の設定の根拠

本剤の用法及び用量は，海外における用量設定を参考に，日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（3101-101-002 試験），EM 及び CM 患者を対象に実施した 2 つのプラセボ対照試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験），EM 及び CM 患者を対象とした長期投与試験（3101-306-002 試験）成績に基づき設定した。

国内のアトゲパントの開発では，日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験である 3101-101-002 試験において，アトゲパントを単回及び反復経口投与した際の薬物動態（以下「PK」），安全性，忍容性を評価した。アトゲパントの 10 mg/日，30 mg/日，60 mg/日（60 mg を 1 日 1 回「QD」）及び 120 mg/日（60 mg を 1 日 2 回「BID」）投与により，日本人健康被験者でのアトゲパント曝露量は用量に伴って増加し，アトゲパントを 1 日 1 回投与したときアトゲパントの蓄積は認められず，1 日 2 回投与したときの蓄積はわずかであった（約 20%）。日本人健康被験者での定常状態におけるアトゲパントの曝露量は，3101-101-002 試験及び母集団 PK 解析の結果から白人健康被験者と比べわずかに低かったものの，PK に大きな違いはなかった。その他の内因性民族的要因及び外因性民族的要因，及び主たる作用機序であるアトゲパントの CGRP 受容体へのアンタゴニスト作用においても，日本人と外国人での民族差は低いと考えられた。そのため，国内における EM 患者を対象とした第 II/III 相試験（M22-056 試験）は，海外で実施された EM 患者を対象とした第 III 相試験（3101-301-002 試験）と同じ用法・用量（10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD 及びプラセボ）で実施することとした。

EM 患者を対象として国内で実施した第 II/III 相試験である M22-056 試験では，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均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

との差は，アトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群のいずれの投与群においても統計学的に有意な改善を示し，平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量及びそのプラセボとの差は用量に応じて数値的に大きく改善し，60 mg QD 群で最も大きな改善を示した。この結果は，海外の EM 患者を対象とした 3101-301-002 試験の結果と同様であった。

また，日本人を含む CM 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（3101-303-002 試験）では，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化量は，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少しており，片頭痛への予防効果が示された。有効性の結果は，日本人集団と海外の集団とで一貫性が認められた。

安全性に関しては，EM 及び CM 患者を対象としたプラセボ対照試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間に有害事象，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は，M22-056 試験の便秘を除いて投与群間でおおむね類似していた。M22-056 試験では用量に依存して便秘の有害事象が増加したが，そのほとんどが軽度であり，用量に応じて重症度が高くなる傾向は認められなかった。また，EM 及び CM 患者を対象とした 52 週間の長期投与試験では，60 mg QD の長期安全性に大きな問題はなかった。

以上，アトゲパントは EM 患者で 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD 群での有効性が示され，その効果は 60 mg QD 群が 30 mg QD 群及び 10 mg QD 群と比較して数値的に上回っていた。また，CM 患者では 30 mg BID 日群及び 60 mg QD 群での有効性が示された。更に，EM 患者及び CM 患者を対象とした 12 週及び 52 週間の長期投与データから，60 mg QD の安全性に特段の懸念はなかった。そのため，日本人の EM 及び CM 患者の両方に対し良好なベネフィット・リスクを示す用法・用量である 60 mg の 1 日 1 回経口投与を推奨用法・用量とすることは適切と考える。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の用法・用量に関連する使用上の注意は，主に海外で実施された生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に基づいている。生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の母集団 PK 及び PK/薬力学モデリング&シミュレーション解析から，以下の点が示唆された。

- アトゲパントの曝露量に対する年齢，人種，性別又は体格の臨床的に重要な影響は認められなかった。
- 曝露量－反応解析から，有効性の主要及び副次評価項目に対するアトゲパントの全体的な影響が確認されたが，10 mg/日から 120 mg/日（60 mg を 1 日 2 回）の用量範囲では，アトゲパントの全身曝露量と有効性との関係は統計学的に有意ではなかった。
- アトゲパントは，経口避妊薬，P-gp 阻害薬，BCRP 阻害薬，プロトンポンプ阻害薬，H2 ブロッカー，アセトアミノフェン，ナプロキセン，スマトリプタン，トピラマート及び ubrogepant（日本未承認）と安全に併用できる。
- 以下の点に関しては，用量調節は不要と考えられた。

- 性別，人種，体重又は年齢
- 軽度及び中等度の肝機能又は腎機能障害
- 食事
- 軽度及び中等度の CYP3A4 阻害薬との併用
- CYP3A4 誘導薬との併用

- 重度の腎機能障害患者におけるアトゲパントの PK，安全性及び有効性を検討する試験は実施していないが，生理学的薬物速度論モデル解析の結果から，重度の腎機能障害患者ではアトゲパントの曝露量が約 40%増加することが示唆された。また，重度の腎機能障害患者では OATP の機能が低下する可能性があり，アトゲパントの肝取込みが 52%減少した場合，曝露量が 2.3 倍増加することが推定された。
- アトゲパントを強力な CYP3A4 阻害薬及び強力な OATP 阻害薬と併用投与したとき，曝露量に有意な変化が認められた。

以上のことから，重度の腎機能障害患者及び末期腎疾患患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）の場合，又は強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は，本剤 10 mg を 1 日 1 回，経口投与とすることとした。また，OATP 阻害剤と併用する場合は，本剤 30 mg を 1 日 1 回，経口投与とすることとした。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定の根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2 重篤な過敏症を発現するおそれがあることから、一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 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。 5.2 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。	1.8.2 効能・効果（案）及びその設定の根拠 を参照
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 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 か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。 7.2 重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）では、本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与すること。 7.3 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与すること。 7.4 OATP 阻害剤と併用する場合は、本剤 30mg を 1 日 1 回経口投与すること。	1.8.3 用法・用量（案）及びその設定の根拠 を参照
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。 8.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。	8.1 本剤の対象患者の選択や投与の中止・継続等には、適切な判断が求められることを踏まえ設定した。 8.2 適正使用の観点から、本剤は片頭痛発作の発症抑制に対する薬剤であり、対症療法には頭

	痛発作治療薬を使用することを明確にすることから設定した。
9.特定の背景を有する患者に関する注意 9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 15～29 mL/min）及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 未満） 本剤の曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 投与しないことが望ましい。本剤の曝露量が増加し、副作用が増強されるおそれがある。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットの胚・胎児発生毒性試験において、ヒトに本剤 60mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量（AUC）の 10.9 倍以上の用量で母体毒性に伴う胎児体重の減少及び骨格異常の発現頻度増加が認められた。 9.6 授乳婦 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。授乳中の健康成人女性 12 例にアトゲパント 60mg を単回経口投与したとき、乳汁中/血漿中濃度比は約 0.08 であり、乳児相対摂取量は体重で標準化した授乳婦薬物摂取量の約 0.19%であった。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.2 企業中核データシート（CCDS）の記載を参考に設定した。 9.3 重度の肝機能障害の患者では曝露量が増加し、非結合型アトゲパントの濃度が高くなるため、投与しないことが望ましいことから設定した。 9.5 CCDS の記載を参考に設定した。 9.6 ヒト乳汁中への移行がわずかであること、また、授乳中の乳児への影響や乳汁産生に対する影響に関するデータがないことから CCDS の記載を参考に設定した。 9.7 小児を対象とした臨床試験結果は得られていないため設定した。

<table>
<tr>
<td>10. 相互作用
本剤は主に CYP3A により代謝される。また、P-糖たんぱく質（p-gp）、乳癌耐性蛋白（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1/1B3 の基質である。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強いCYP3A阻害剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
［7.3、16.7.1参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>これらの薬剤の強いCYP3A 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>OATP阻害剤
シクロスポリン
［7.4、16.7.3参照］</td><td>本剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>これらの薬剤の OATP 阻害作用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>10. in vitro 代謝/トランスポーター試験、薬物相互作用臨床試験に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 過敏症反応（頻度不明）
アナフィラキシー、呼吸困難、発疹、そう痒症、蕁麻疹及び顔面浮腫等の過敏症反応があらわれることがあり、投与から数日後にあらわれることもある。
11.2 その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0.1%～1%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘</td><td>－</td></tr>
<tr><td>全身症状</td><td>－</td><td>疲労</td></tr>
<tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退</td><td>－</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>傾眠</td><td>－</td></tr>
<tr><td>臨床検査値</td><td>体重減少*、ALT/AST増加**</td><td>－</td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>－</td><td>そう痒症</td></tr>
</table>
</td>
<td>11.1 海外での市販後の自発報告において、頻度不明であるが過敏症反応が報告されているため CCDS の記載を参考に設定した。
11.2 本剤の副作用として臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（M22-056 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（3101-303-002 試験）、国内第Ⅲ相長期投与試験（3101-306-002 試験）の 3 試験）における 60mg 投与群の集計データ及び CCDS に基づき設定した。なお、本剤の臨床試験結果は MedDRA の基本語を用いて集計した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td>
<td>14 本剤は PTP 包装であることから一般的な注意事項を設定した。</td>
</tr>
</table>

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 国内の一般的名称（JAN：Japanese Accepted Names）

令和 6 年 12 月 17 日付，医薬薬審発 1217 第 1 号により通知された。

一般的名称（JAN）
日本名：アトゲパント水和物
英名：Atogepant Hydrate

1.9.2 国際一般的名称（INN：International Nonproprietary Names）

Recommended INN として List 78 WHO Drug Information, Vol. 31, No.3, 2017, P496-497 に収載されている。

INN 収載名称：atogepant

医薬薬審発 1217 第１号
令 和 ６ 年 12 月 17 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号 305-6-B6

JAN（日本名）：インスリン　エフシトラ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Insulin Efsitora Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```
FVNQHLCGSH LVEALELVCG ERGFHYGGGG GGSGGGGGIV EQCCTSTCSL   50

DQLENYCGGG GGQGGGGQGG GGQGGGGGEC PPCPAPPVAG PSVFLFPPKP   100

KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVQFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQFN   150

STFRVVSVLT VVHQDWLNGK EYKCKVSNKG LPAPIEKTIS KTKGQPREPQ   200

VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPM   250

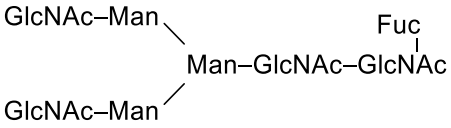
LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG    299
```

2

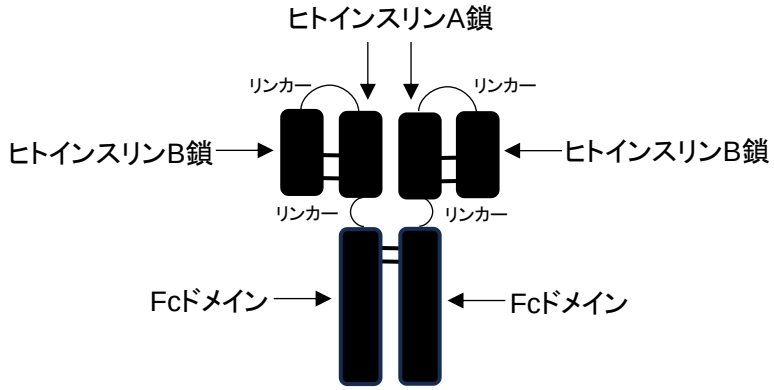
N150：糖鎖結合

C80 – C80，C83 – C83：サブユニット間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



模式図



$C_{2810}H_{4296}N_{776}O_{882}S_{32}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{1405}H_{2150}N_{388}O_{441}S_{16}$

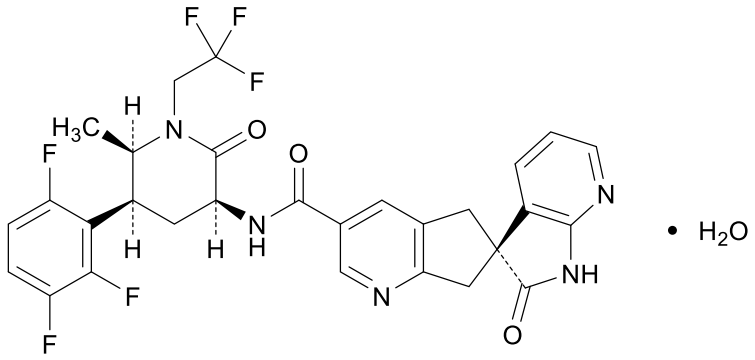
インスリン　エフシトラ　アルファは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～30 番目はヒトインスリン B 鎖，31～37 番目はリンカー，38～58 番目はヒトインスリン A 鎖，59～78 番目はリンカー，また 79～299 番目はヒト IgG2 の Fc ドメインからなり，9 個のアミノ酸残基が置換（Y16E，F25H，T27G，P28G，K29G，T30G，I47T，Y51D，N58G）され，Fc ドメインの C 末端の Lys は除去されている．インスリン　エフシトラ　アルファは，CHO 細胞により産生される．インスリン　エフシトラ　アルファは，299 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 67,000）である．

Insulin Efsitora Alfa is a recombinant fusion glycoprotein composed of human insulin B chain at positions 1 – 30, linker at positions 31 – 37, human insulin A chain at positions 38 – 58, linker at positions 59 – 78, and Fc domain of human IgG2 at positions 79 – 299, in which amino acid residues are substituted at 9 positions (Y16E, F25H, T27G, P28G, K29G, T30G, I47T, Y51D, N58G), and C-terminal Lys of the Fc domain is deleted. Insulin Efsitora Alfa is produced in CHO cells. Insulin Efsitora Alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 67,000) composed of 2 subunits consisting of 299 amino acid residues each.

登録番号 306-1-B1

JAN（日本名）：アトゲパント水和物

JAN（英　名）：Atogepant Hydrate



$C_{29}H_{23}F_6N_5O_3 \cdot H_2O$

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-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-カルボキシアミド　一水和物

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-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

登録番号 306-1-B2

JAN（日本名）：ベラヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Berahyaluronidase Alfa (Genetical Recombination)

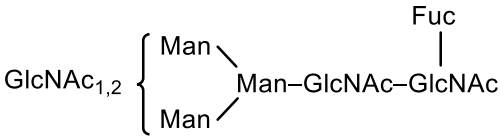
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



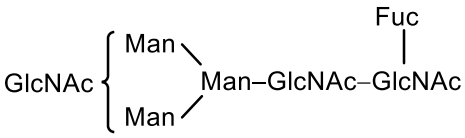
N45，N129，N198，N217，N331：糖鎖結合；N356：部分的糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

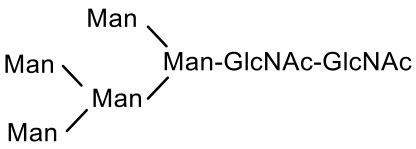
N45



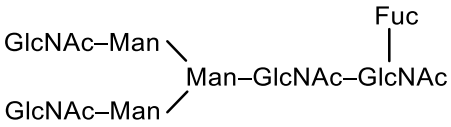
N129



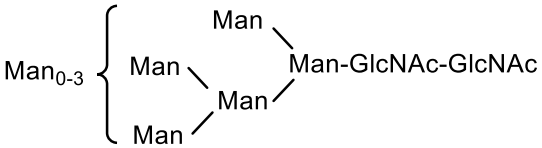
N198



N217



N331，N356



$C_{2237}H_{3403}N_{573}O_{647}S_{17}$（タンパク質部分）

ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，遺伝子組換えヒトヒアルロニダーゼ PH-20 類縁体であり，ヒトヒアルロニダーゼ PH-20 のアミノ酸配列の 3～433 番目に相当し，304～324 番目のアミノ酸残基がヒトヒアルロニダーゼ 1 の 306～326 番目のアミノ酸残基に置換されている．ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，CHO 細胞により産生される．ベラヒアルロニダーゼ　アルファは，431 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：53,000～61,000）である．

Berahyaluronidase Alfa is a recombinant human hyaluronidase PH-20 analog corresponding to amino acid sequence of human hyaluronidase PH-20 at posions 3 – 433, whose amino acid residues at positions 304 – 324 are substituted by amino acid residues of human hyaluronidase 1 at positions 306 – 326. Berahyaluronidase Alfa is produced in CHO cells. Berahyaluronidase Alfa is a glycoprotein (molecular weight: 53,000 – 61,000) consisting of 431 amino acid residues.

登録番号 306-1-B3

JAN（日本名）：ビボストリマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Vibostolimab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H鎖

```
EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFS SYVMHWVRQA PGQGLEWIGY     50
IDPYNDGAKY AQKFQGRVTL TSDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGG     100
PYGWYFDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD     150
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY     200
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK     250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS     300
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV     350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL     400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK      449
```

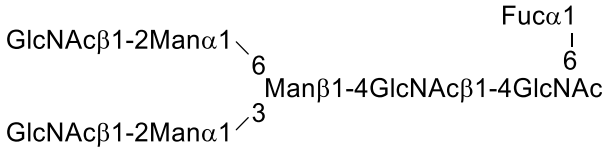
L鎖

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASEHIY SYLSWYQQKP GKVPKLLIYN     50
AKTLAEGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQH HFGSPLTFGQ     100
GTRLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV     150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG     200
LSSPVTKSFN RGEC                                           214
```

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

H鎖C222 – L鎖C214, H鎖C228 – H鎖C228, H鎖C231 – H鎖C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6466}H_{9972}N_{1712}O_{2016}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）
H 鎖 $C_{2198}H_{3383}N_{577}O_{675}S_{15}$
L 鎖 $C_{1035}H_{1607}N_{279}O_{333}S_{6}$

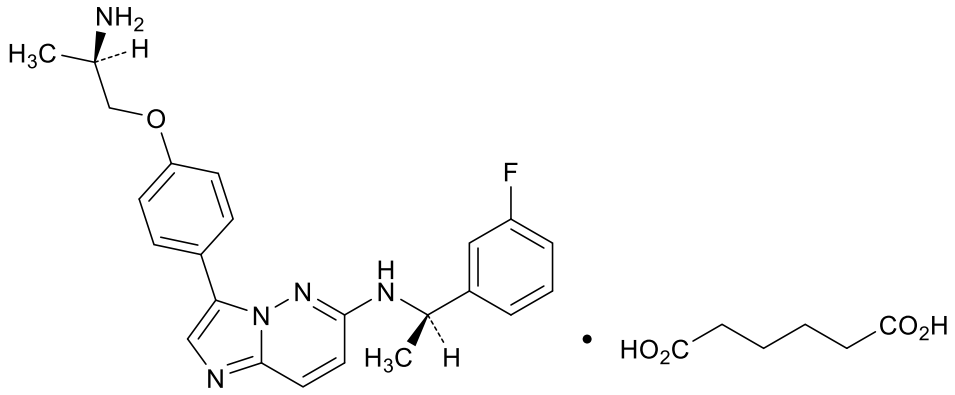
ビボストリマブは，遺伝子組換え抗 TIGIT（ヒト Ig 領域及び ITIM 領域を有する T 細胞免疫受容体）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．ビボストリマブは, CHO 細胞により産生される．ビボストリマブは, 449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量 : 約 148,000）である．

Vibostolimab is a recombinant anti-TIGIT (human T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Vibostolimab is produced in CHO cells. Vibostolimab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 306-1-B4

JAN（日本名）：タレトレクチニブアジピン酸塩

JAN（英　名）：Taletrectinib Adipate



$C_{23}H_{24}FN_5O \cdot C_6H_{10}O_4$

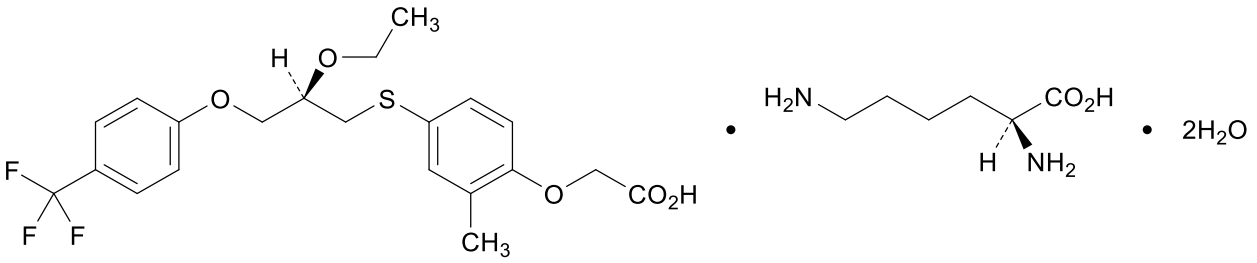
3-{4-[(2*R*)-2-アミノプロポキシ]フェニル}-*N*-[(1*R*)-1-(3-フルオロフェニル)エチル]イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-アミン　一ヘキサン二酸塩

3-{4-[(2*R*)-2-Aminopropoxy]phenyl}-*N*-[(1*R*)-1-(3-fluorophenyl)ethyl]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-amine monohexanedioate

登録番号 306-1-B5

JAN（日本名）：セラデルパル L-リシン水和物

JAN（英　名）：Seladelpar L-Lysine Hydrate



$C_{21}H_{23}F_3O_5S \cdot C_6H_{14}N_2O_2 \cdot 2H_2O$

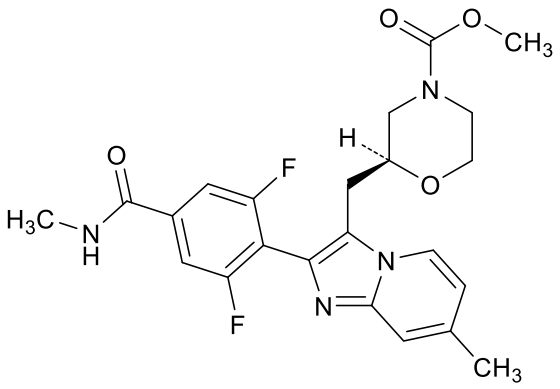
[4-({(2*R*)-2-エトキシ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]プロピル}スルファニル)-2-メチルフェノキシ]酢酸 L-リシニウム　二水和物

L-Lysinium [4-({(2*R*)-2-ethoxy-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl}sulfanyl)-2-methylphenoxy]acetate dihydrate

登録番号 306-1-B6

JAN（日本名）：カムリピキサント

JAN（英　名）：Camlipixant



$C_{23}H_{24}F_2N_4O_4$

(2*S*)-2-({2-[2,6-ジフルオロ-4-(メチルカルバモイル)フェニル]-7-メチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル}メチル)モルホリン-4-カルボン酸メチル

Methyl (2*S*)-2-({2-[2,6-difluoro-4-(methylcarbamoyl)phenyl]-7-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl}methyl)morpholine-4-carboxylate

登録番号 306-2-B1

JAN（日本名）：ベマリツズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Bemarituzumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

H 鎖

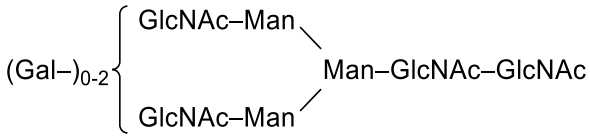
```
QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGYIFT  TYNVHWVRQA  PGQGLEWIGS  50
IYPDNGDTSY  NQNFKGRATI  TADKSTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARGD  100
FAYWGQGTLV  TVSSASTKGP  SVFPLAPSSK  STSGGTAALG  CLVKDYFPEP  150
VTVSWNSGAL  TSGVHTFPAV  LQSSGLYSLS  SVVTVPSSSL  GTQTYICNVN  200
HKPSNTKVDK  RVEPKSCDKT  HTCPPCPAPE  LLGGPSVFLF  PPKPKDTLMI  250
SRTPEVTCVV  VDVSHEDPEV  KFNWYVDGVE  VHNAKTKPRE  EQYNSTYRVV  300
SVLTVLHQDW  LNGKEYKCKV  SNKALPAPIE  KTISKAKGQP  REPQVYTLPP  350
SREEMTKNQV  SLTCLVKGFY  PSDIAVEWES  NGQPENNYKT  TPPVLDSDGS  400
FFLYSKLTVD  KSRWQQGNVF  SCSVMHEALH  NHYTQKSLSL  SPGK        444
```

L 鎖

```
DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCKASQGVS  NDVAWYQQKP  GKAPKLLIYS  50
ASYRYTGVPS  RFSGSGSGTD  FTFTISSLQP  EDIATYYCQQ  HSTTPYTFGQ  100
GTKLEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN  RGEC                                          214
```

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N294：糖鎖結合；H 鎖 K444：部分的プロセシング
H 鎖 C217 – L 鎖 C214，H 鎖 C223 – H 鎖 C223，H 鎖 C226 – H 鎖 C226：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6376}H_{9850}N_{1698}O_{2012}S_{42}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2162}H_{3340}N_{574}O_{669}S_{15}$

L 鎖 $C_{1026}H_{1589}N_{275}O_{337}S_{6}$

ベマリツズマブは，遺伝子組換え抗線維芽細胞増殖因子受容体 2IIIb（FGFR2IIIb）モノクローナル抗体であり，その相補性決定部はマウス抗体に由来し，その他はヒト IgG1 に由来する．ベマリツズマブは，糖タンパク質 6-α-L-フコース転移酵素が欠損した CHO 細胞により産生される．ベマリツズマブは，444 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

Bemarituzumab is a recombinant anti-fibroblast growth factor receptor 2IIIb (FGFR2IIIb) monoclonal antibody whose complementarity-determining regions are derived from mouse antibody and other regions are derived from human IgG1. Bemarituzumab is produced in glycoprotein 6-α-L-fucosyltransferase-deficient CHO cells. Bemarituzumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 444 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 78

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 78

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 78

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

atésidorsen

tout-P-ambo-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-P-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-*P*-thiouridylyl-(3'→5')-2'-*O*-(2-méthoxyéthyl)-5-méthylcytidine

atesidorsén

todo-P-ambo-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioadenilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metil-*P*-tiouridilil-(3'→5')-2'-*O*-(2-metoxietil)-5-metilcitidina

$C_{230}H_{321}N_{64}O_{124}P_{19}S_{19}$

(3'-5')(*P*-thio)(m^5Umoe-m^5Cmoe-Amoe-Gmoe-Gmoe-dG-m^5dC-dA-dT-dT-m^5dC-dT-dT-dT-m^5dC-m^5Cmoe-Amoe-m^5Umoe-m^5Umoe-mCmoe)

Legend: d (as prefix) = 2'-deoxy
m^5 (as prefix) = 5-methyl
moe (as suffix) = 2'-*O*-(2-methoxyethyl)

atogepantum

atogepant

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-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

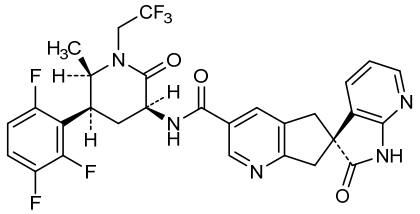
atogépant

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-méthyl-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5-(2,3,6-trifluorophényl)pipéridin-3-yl]-2'-oxo-1',2',5,7-tétrahydrospiro[cyclopenta[*b*]pyridine-6,3'-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine]-3-carboxamide

atogepant

(3'*S*)-*N*-[(3*S*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(2,3,6-trifluorofenil)piperidin-3-il]-2'-oxo-1',2',5,7-tetrahidrospiro[ciclopenta[*b*]piridina-6,3'-pirrolo[2,3-*b*]piridina]-3-carboxamida

$C_{29}H_{23}F_6N_5O_3$



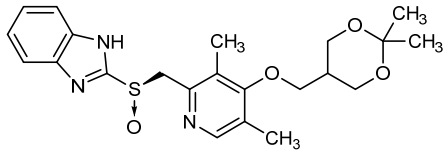
azeloprazolum

azeloprazole — 2-[(*R*)-{4-[(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-yl)methoxy]-3,5-dimethylpyridin-2-yl}methanesulfinyl]-1*H*-benzimidazole

azéloprazole — 2-[(*R*)-{4-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxan-5-yl)méthoxy]-3,5-diméthylpyridin-2-yl}méthanesulfinyl]-1*H*-benzimidazole

azeloprazol — 2-[(*R*)-{4-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]-3,5-dimetilpiridin-2-il}metanosulfinil]-1*H*-benzoimidazol

$C_{22}H_{27}N_3O_4S$

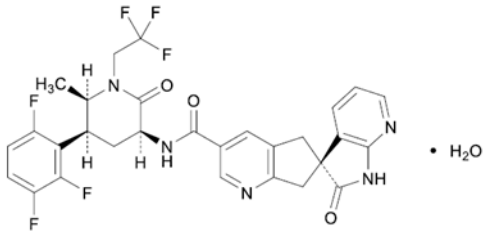


azintuxizumabum #

azintuxizumab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* SLAMF7 (SLAM family member 7, CD2 subset 1, CS1, CD2-like receptor-activating cytotoxic cells, CRACC, 19A24, CD319)], humanized and chimeric monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-7*01 (91.80%) -(IGHD) -IGHJ4*01 L123>T (112) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*03v, G1m3>G1m17, nG1m1 (CH1 R120>K (214) (118-215), hinge (216-230), CH2 (231-340), CH3 E12(366), M14 (368) (341-445), CHS (446-447) (118-447)], (220-220')-disulfide with kappa light chain chimeric (1'-220') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV1-110*01 (93.00%) -IGKJ4*01) [11.3.10] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01, Km3 A45.1 (159), V101 (197) (114'-220')]; dimer (226-226'':229-229'')-bisdisulfide

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	アトゲパント水和物
構造式	
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 60mg を 1 日 1 回経口投与する。
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	市販名：アクイプタ錠 60mg，アクイプタ錠 30mg，アクイプタ錠 10mg 有効成分：アトゲパント水和物
毒性	急性 単回投与毒性試験は実施していない。 反復投与 ラット（100 mg/kg までの用量で 6 ヵ月間投与）およびサル（300 mg/kg までの用量で 9 ヵ月間投与）の反復投与毒性試験において，アトゲパントに関連した死亡はみられなかった。

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
ラット	3 ヵ月間	経口	0, 5, 20, 200	200 mg/kg/日で雄ラットの体重増加量の減少（-16%）
	6 ヵ月間	経口	0, 10, 30, 100	100 mg/kg/日で毒性ではない雌ラットの平均体重及び摂餌量の減少
サル	3 ヵ月間	経口	0, 4, 15, 150	特記事項なし
	3 ヵ月間	経口	0, 300	300 mg/kg/日で雄サルの 1/3 例の精巣及び精巣上体周囲の白膜内の動脈に動脈炎症及び動脈中膜肥厚
	9 ヵ月間（3 ヵ月間投与後の中間剖検）	経口	0, 15, 40, 300	特記事項なし

下線は無毒性量（NOAEL）を示す。

副作用	国内外臨床試験（第 II/III 相試験，第 III 相試験）において実薬 60mg 群を投与された安全性評価対象 526 例中 83 例（15.8%）に因果関係を否定できない有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められた。 副作用の種類 例数 （発現割合） 便秘 41 (7.8%) 悪心 22 (4.2%) 食欲減退 12 (2.3%) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8 (1.5%) 傾眠 7 (1.3%) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6 (1.1%) 腹部不快感 6 (1.1%) 浮動性めまい 5 (1.0%) 倦怠感 4 (0.8%) 体重減少 4 (0.8%) 疲労 4 (0.8%) 腹痛 3 (0.6%) 上腹部痛 3 (0.6%) 下痢 3 (0.6%) 消化不良 2 (0.4%) 不眠症 2 (0.4%) 嘔吐 2 (0.4%) そう痒症 2 (0.4%) 腹部膨満 1 (0.2%) 排便回数減少 1 (0.2%) 無力症 1 (0.2%) 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 (0.2%) 尿中赤血球陽性 1 (0.2%) 尿中白血球陽性 1 (0.2%) 細菌検査陽性 1 (0.2%) 血中アルカリホスファターゼ増加 1 (0.2%) 食欲亢進 1 (0.2%) 四肢痛 1 (0.2%) 頭痛 1 (0.2%) 味覚減退 1 (0.2%) 片頭痛 1 (0.2%) 錯感覚 1 (0.2%) 嗅覚減退 1 (0.2%) 胆汁尿 1 (0.2%) 他
会社	アッヴィ合同会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1 Nomenclature	－	－	海外	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2 Structure	－	－	海外	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3 General Properties	－	－	海外	評価
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)	－	－	海外	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls	－	－	海外	評価
3.2.S.2.3-1	3.2.S.2.3 Control of Materials, Manufacturers of Starting Materials	－	－	海外	評価
3.2.S.2.3-2	3.2.S.2.3 Control of Materials, Specification of Starting Materials	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates	－	－	海外	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-1	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development, AbbVie [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.2.6-2	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development, [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics	－	－	海外	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2 Impurities	－	－	海外	評価
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1 Specification	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.2-1	3.2.S.4.2 Analytical Procedures for Assay and Related Substances	－	－	海外	評価
3.2.S.4.2-2	3.2.S.4.2 Analytical Procedures for Residual Solvents	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-1	3.2.S.4.3 Validation Of Analytical Procedures, Overview	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-2	3.2.S.4.3 Validation Of Analytical Procedures for Assay and Related Substances	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-3	3.2.S.4.3 Validation Of Analytical Procedures for Residual Solvents	－	－	海外	評価
3.2.S.4.3-4	3.2.S.4.3 Validation Of Analytical Procedures for Water Content	－	－	海外	評価
3.2.S.4.4-1	3.2.S.4.4 Batch Analyses 2	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.4.4-2	3.2.S.4.4 Batch Analyses 1	－	－	海外	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5 Justification Of Specification	－	－	海外	評価
3.2.S.5	3.2.S.5 Reference Standards Or Materials	－	－	海外	評価
3.2.S.6	3.2.S.6 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.S.7.1-1	3.2.S.7.1 Stability Summary And Conclusions, AbbVie [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.1-2	3.2.S.7.1 Stability Summary And Conclusions, [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2 Postapproval Stability Protocol And Stability Commitment	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-1	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 40°C/75%RH-06M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-2	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 25°C/60%RH-18M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-3	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 25°C/60%RH-18M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-4	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 25°C/60%RH-Expiry	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-5	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 40°C/75%RH-06M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-6	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 25°C/60%RH-12M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-7	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 40°C/75%RH-06M	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.S.7.3-8	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 40°C/75%RH-06M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-9	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 25°C/60%RH-12M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-10	3.2.S.7.3 Stability Data, Lot [redacted] at 40°C/75%RH-06M	－	－	海外	評価
3.2.S.7.3-11	3.2.S.7.3 Stability Data, [redacted]	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.1-1	3.2.P.1 Description And Composition Of The Drug Product for [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.P.1-2	3.2.P.1 Description And Composition Of The Drug Product for [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.P.1-3	3.2.P.1 Description And Composition Of The Drug Product for [redacted]	―	―	海外	評価
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product	―	―	海外	評価
3.2.P.2.2-1	3.2.P.2.2 Drug Product	―	―	海外	評価
3.2.P.2.2-2	3.2.P.2.2 Drug Product Comparative Dissolution	―	―	海外	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development	―	―	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes	－	－	海外	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6 Compatibility	－	－	海外	評価
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)	－	－	海外	評価
3.2.P.3.2-1	3.2.P.3.2 Batch Formula for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.3.2-2	3.2.P.3.2 Batch Formula for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.3.2-3	3.2.P.3.2 Batch Formula for [redacted]	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3 Description Of Manufacturing Process And Process Controls	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-1	3.2.P.3.4 Controls Of Critical Steps And Intermediates for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-2	3.2.P.3.4 Controls Of Critical Steps And Intermediates for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.3.4-3	3.2.P.3.4 Controls Of Critical Steps And Intermediates for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5 Process Validation And/Or Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.P.4	3.2.P.4 Control of Excipients	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1-1	3.2.P.5.1 Specification(s) for [redacted]	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.1-2	3.2.P.5.1 Specification(s) for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.5.1-3	3.2.P.5.1 Specification(s) for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-1	3.2.P.5.2 Analytical Procedures for Identification	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-2	3.2.P.5.2 Analytical Procedures for Dissolution	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-3	3.2.P.5.2 Analytical Procedures for Content Uniformity	－	－	海外	評価
3.2.P.5.2-4	3.2.P.5.2 Analytical Procedures for Assay and Degradation Products	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-1	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Compendial Test Methods	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.3-2	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Assay and Degradation Products	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-3	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Content Uniformity	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-4	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Dissolution	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-5	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Identification	－	－	海外	評価
3.2.P.5.3-6	3.2.P.5.3 Validation Of Analytical Procedures for Water Content	－	－	海外	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4 Batch Analyses	－	－	海外	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5 Characterization Of Impurities	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.5.6-1	3.2.P.5.6 Justification Of Specifications	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-2	3.2.P.5.6 Justification Of Specifications Dissolution Test Development 1	－	－	海外	評価
3.2.P.5.6-3	3.2.P.5.6 Justification Of Specifications Dissolution Test Development 2	－	－	海外	評価
3.2.P.6	3.2.P.6 Reference Standards Or Materials	－	－	海外	評価
3.2.P.7	3.2.P.7 Container Closure System	－	－	海外	評価
3.2.P.8.1-1	3.2.P.8.1 Stability Summary And Conclusion 1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.1-2	3.2.P.8.1 Stability Summary And Conclusion 2	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.2-1	3.2.P.8.2 Postapproval Stability Protocol And Stability Commitment 1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.2-2	3.2.P.8.2 Postapproval Stability Protocol And Stability Commitment 2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-1	3.2.P.8.3 Stability Data for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-2	3.2.P.8.3 Stability Data for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-3	3.2.P.8.3 Stability Data for [redacted]	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-4	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-5	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-6	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-7	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-8	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-9	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-10	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-11	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-12	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-13	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-14	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-15	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-16	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-17	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-18	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-19	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.P.8.3-20	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.1	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-21	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-22	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価
3.2.P.8.3-23	3.2.P.8.3 Stability Data, Lot [redacted] for [redacted], No.2	－	－	海外	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
3.2.A.1	3.2.A.1 Facilities And Equipment	－	－	海外	評価
3.2.A.2	3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation	－	－	海外	評価
3.2.A.3	3.2.A.3 Novel Excipients	－	－	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.1-1	PD001 IN VITRO PHARMACOLOGY STUDIES OF L-004880174 A CGRP RECEPTOR ANTAGONIST	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.1.1-2	PD008 Effects of the CGRP receptor antagonists RAl and RA2 on isolated human coronary, cerebral and middle meningeal arteries	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], Sweden	海外	参考
4.2.1.1-3	PD002 Preclinical pharmacodynamic efficacy of L-004880174 (MK-8031) on capsaicin induced dermal vasodilation in anesthetized rhesus monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.1.1-4	PD003 Preclinical pharmacodynamic efficacy of L-004880174 (MK-8031) on capsaicin induced dermal vasodilation in anesthetized rat and rabbit	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.1.2-1	PD004 Preclinical pharmacodynamic efficacy of L·004880174-001K005 (MK-8031) on CGRP-dependent changes in blood pressure and heart rate in conscious rhesus monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.2-2	PD006 IN VIVO DETERMINATION OF CGRP RECEPTOR OCCUPANCY BY MK-8031 IN RHESUS MONKEY BRAIN USING POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY	20■年■月（報告書日付）	■■■■■■■■, 米国	海外	参考
4.2.1.2-3	PD005 ■■■■■■■■■■■■■■■■ Pharmacology Data Report On Compound MKW-1251 For Merck Sharp & Dohme Corp	20■年■月（報告書日付）	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■, Taiwan	海外	参考
4.2.1.3-1	TT#11-5500 L-004880174: Safety and Exploratory Pharmacology: Assessment of Neurobehavioral Effects in Conscious Mice	20■年■月（報告書日付）	■■■■■■■■, 米国	海外	参考
4.2.1.3-2	TT#11-4706 Electrophysiological Evaluation on hERG Channel Current Stably Expressed in CHO Cells	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■, 米国	海外	評価
4.2.1.3-3	TT# 11-5120 L-004880174-001K004: Exploratory Cardiovascular Study in Anesthetized Guinea Pigs	20■年■月～20■年■月	■■■■■■■■, 米国	海外	参考
4.2.1.3-4	TT#11-5359 L-004880174: CV Evaluation of Hemodynamic Effects in a Rat Telemetry Study	20■年■月（報告書日付）	■■■■■■■■, 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.1.3-5	TT#11-5803 Oral Cardiovascular and Respiratory Telemetry Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.1.3-6	TT#13-5804 Oral Hemodynamic Telemetry Assessment in Conscious Rhesus Monkeys During Repeat Dosing	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.1.3-7	TT#13-5805 Oral Hemodynamic Telemetry Assessment in Conscious Rhesus Monkeys During Repeat Dosing	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.1-1	VR-423 GLP Mouse Complete validation for determination of MK-8031 (L-004880174-008A) in mouse plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-2	VR-423 GLP Mouse, Addendum1 Working Solution Stability and Long-Term Stability of MK-8031(L-004880174-008A) Mouse Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-3	VR423 GLP Mouse, Addendum2 Incurred Sample Reanalysis Results for MK-8031(L-004880174-008A) Mouse Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-4	1001410 Validation of a Method for the Determination of AGN-241689 in Mouse Plasma (K2EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], カナダ	海外	参考
4.2.2.1-5	2011.045 MK 8031: Validation of A 96-well Sample Processing And Liquid Chromatographic-Tandem Mass Spectrometric Method For The Determination Of MK 8031 Concentrations In Rat Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.1-6	VR-423 GLP Rat Partial Validation for Determination of MK-8031 (L-004880174-008A) in EDTA Rat Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-7	VR-423 GLP Maternal Rat Complete Validation For Determination Of MK-8031 (L-004880174-008A) In Maternal Rat Plasma With A Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-8	VR-423 GLP Maternal Rat, Addendum1 Incurred Sample Reanalysis Results for MK-8031(L-004880174-008A) in Maternal Rat Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-9	1001112 Validation of a Method for the Determination of AGN-241689 in Rat Plasma (EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], カナダ	海外	参考
4.2.2.1-10	1401628 Partial Validation of a Method for the Determination of AGN-241689 in Rat Plasma (K2EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], カナダ	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.1-11	VR-423 GLP Maternal Rabbit Complete Validation For Determination Of MK-8031 (L-004880174) in Maternal Rabbit Plasma With A Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-12	VR-423 GLP Maternal Rabbit, Addendum 1 Partial Validation For Determination Of MK-8031 (L-004880174) in Maternal Rabbit Plasma With A Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.1-13	VR SBP 423 GLP Monkey, v2 Complete Validation For Determination Of MK-8031 (L-004880174) In Monkey Plasma With A Liquid Chromatographic Tandem Mass Spectrometric Method	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-1	PK001 Pharmacokinetic Studies of MK-8031 in Wistar Hannover Rats and Rhesus Monkeys After Intravenous and Oral Administration	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-2	TT #11-1070 Exploratory Oral Pharmacology Study in Male Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.2-3	TT #11-1168 Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Male Mice	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-4	TT #11-7467 Exploratory Oral Single-Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-5	TT #12-1129 Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Male Mice	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-6	TT #12-1155 Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-7	TT #12-1156 Exploratory Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.2-8	TT #12-1158 Exploratory Single-Dose Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-9	TT #12-1159 Exploratory Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-10	TT #12-7077 Exploratory Oral Single-Dose Toxicokinetic Study in Nonpregnant Rabbits	20[redacted]2年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-11	TT #13-1004 Exploratory Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-12	TT #13-1068 Exploratory Intravenous Tolerability and Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.2-13	TT #13-1076 Exploratory Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Male Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-14	TT #13-1089 Exploratory Seven-Day Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-15	TT #13-1105 Exploratory Six-Day Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-16	TT #13-5950 Exploratory Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.2-17	TT #13-5951 Exploratory Oral Toxicokinetic Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.3-1	PK004 MK-8031 Plasma Protein Binding in Mouse Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.3-2	PK006 Quantitative Whole-Body Autoradiography in Male Wistar Hannover and Long-Evans Rats Following a Single Oral Administration of [14C]MK-8031 and Human Dosimetry Prediction	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.4-1	3101-N02-050 Characterization of Atogepant Metabolite M23	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.4-2	3101-N03-050 Evaluation of CYP Time-Dependent Inhibition by Atogepant using Human Liver Microsomes (HLM) RD200991	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	AbbVie, 米国	海外	参考
4.2.2.4-3	PK002 In Vivo Metabolism and Excretion of MK-8031	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.4-4	PK003 In Vitro Drug Metabolism Studies of MK-8031	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付 ）	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.2.4-5	PK005 MK-8031 ADME, PK, and PPB in New Zealand White Rabbits	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付 ）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.4-6	110337 Evaluation of L-004880174-006W004 as a Reversible Inhibitor of Eight Cytochrome P450 Activities in Pooled Human Liver Microsomes	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付 ）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.4-7	PK007 MK-8031 Profiling of Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付 ）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.5-1	269N-1101-017 Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, Bile, and Plasma Radioactivity Profile in Rats Administered a Single PO Dose of [14C]L-004880174	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付 ）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.5-2	269N-1101-006 Excretion of Radioactivity in Urine, Feces, Bile, and Plasma Radioactivity Profile in Rats Administered a Single IV Dose of [14C]L-004880174	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.2.6-1	CGP-PH-01 In Vitro Study to Assess AGN-241689 as a Potential Substrate of Efflux Transporter P-gp using Caco-2 Cells	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.2.6-2	CGP-PH-03 In Vitro Study to Evaluate AGN-241689 as a Potential Substrate of MATE1, OCT2, OAT3 and BCRP Mediated Transport as Well as Potential Inhibitor of OCT1, MATE1 and MATE2-K Mediated Transport	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.2.6-3	3101-N01-050 In vitro Interaction Studies of MK-0974 and MK-8031 with the human BSEP, MRP3 and MRP4 Efflux (ABC) Transporters, and with the human NTCP Uptake Transporter	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], ハンガリー	海外	参考
4.2.2.6-4	PK008 Summary Report of Transporter Uptake and Transporter Inhibition Studies With CGRP Inhibitor MK-8031	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2　薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.2.6-5	301002785-Set 017 Evaluation of Induction Potential of Cytochrome P450 Isoforms by L-004880174 in Cryopreserved Human Hepatocytes	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.2-1	TT #11-2532 Exploratory 7-Day Oral Tolerability Study in Male Rats	20[redacted]年8月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.3.2-2	TT #11-2525 Exploratory One-Month Oral Toxicity Study in Male Rats	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.3.2-3	TT#11-1106 Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats With Micronucleus and Functional Observational Battery Assays (FOB)	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.2-4	TT #11-1117 Three-Month Oral Toxicity Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.2-5	RPT CGP-TX-02 AGN-241689: A 6-Month Repeat Dose Oral Toxicity Study in Wistar Han Rats with a 1-Month Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], カナダ	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.2-6	TT #11-1107 Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.2-7	TT #11-1118 Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.2-8	TT #12-1164 Three-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.2-9	TT #13-1074 Nine-Month Oral Toxicity Study in Rhesus Monkeys with a Three-Month Interim Necropsy	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.3.1-1	TT #11-8110, TT #11-8063 Microbial Mutagenesis Assay	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.3.1-2	TT #11-8569, TT #11-8565 Assay for Chromosomal Aberrations In Vitro, in Chinese Hamster Ovary Cells	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.4.1-1	Report Amendment 1 CGP-TX-05: AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Mouse	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], カナダ	海外	評価
4.2.3.4.1-1	Report CGP-TX-05: AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in the Mouse	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], カナダ	海外	評価
4.2.3.4.1-2	Report Amendment 1 CGP-TX-06: AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in Wistar Han Rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], カナダ	海外	評価
4.2.3.4.1-2	Report CGP-TX-06: AGN-241689: A 2-Year Carcinogenicity Study by Oral Gavage in Wistar Han Rat	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], カナダ	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.4.2-1	TT #11-1169 Three-Month Oral Range-Finding Study in Mice	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.4.2-2	TT #11-6037 One-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in rasH2 Wild-Type Mice (Hybrid)	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], フランス	海外	評価
4.2.3.5.1-1	TT #12-7380 Oral Fertility Study in Female and Male Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.5.2-1	TT #12-7060 Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.5.2-2	TT #12-7061 Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [redacted], 米国	海外	参考

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.5.2-3	TT #12-7070 Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価
4.2.3.5.2-4	TT #12-7071 Preliminary Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.3.5.3-1	Report CGP-TX-15: AGN-241689: Pre and Postnatal Developmental Study in Wistar Hannover Rats by Oral Gavage	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], カナダ	海外	評価
4.2.3.5.4-1	RPT 3101-T02-052 AGN-241689: An Oral (Gavage) Two-Week Dose-Range Finding Toxicity Study in Juvenile Rats	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.3.5.4-2	RPT 3101-T01-052 AGN-241689: A GLP Oral (Gavage) 6-Week Study of Juvenile Rat Toxicity with a 4-week Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3　毒性試験

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
4.2.3.7.3-1	RPT CGP-TX-01 Predicting the Hepatotoxic Potential of MK-8031, MK-3207 and MK-0974 with the DILIsym® Software Platform	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	[redacted], 米国	海外	参考
4.2.3.7.4-1	Report CGP-PH-07: DETERMINATION OF THE POTENTIAL OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) TO INDUCE PHARMACOLOGICAL TOLERANCE AND PHYSICAL DEPENDENCE ON WITHDRAWAL IN MALE SPRAGUE DAWLEY RATS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], イギリス	海外	評価
4.2.3.7.4-2	Report CGP-PH-08: EVALUATION OF THE REINFORCING EFFECTS OF AGN-241689 (ATOGEPANT OR MK-8031) USING A SELF-ADMINISTRATION PROCEDURE IN HEROIN-MAINTAINED RATS	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], イギリス	海外	評価
4.2.3.7.7-1	TT#11-9008 Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK-8031 in Female Pigmented Rats	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	海外	評価

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Dong YL, Vegiraju S, Gangula PR, et al. Expression and regulation of calcitonin gene-related peptide receptor in rat placentas. Biol Reprod. 2002;67:1321-6.
-	Dong YL, Vegiraju S, Chauhan M, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in control of human fetoplacental vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286:H230-9.
-	Escott KJ, Brain SD. Effect of a calcitonin gene-related peptide antagonist (CGRP8-37) on skin vasodilatation and oedema induced by stimulation of the rat saphenous nerve. Br. J. Pharmacol. 1993;110(2):772-6.
-	FDA/CDER guidance (2005) United States Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Jul 2005.
-	FDA/CDER guidance (2017) Assessment of Abuse Potential of Drugs Guidance for Industry. Jan 2017
-	Fischer MJ. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the pathogenesis of primary headache. Drugs Fut. 2006;31(2):175-81.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Gangula PR, Dong YL, Wimalawansa SJ, et al. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene related peptide (CGRP)(8-37), a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. Biol Reprod. 2002;67:624-9.
-	Hargreaves RJ, Shepheard SL. Pathophysiology of migraine--new insights. Can J Neurol Sci. 1999;26 Suppl 3:S12-9.
-	Havemann D, Balakrishnan M, Borahay M, et al. Intermedin/adrenomedullin 2 is associated with implantation and placentation via trophoblast invasion in human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:695–703.
-	ICH M3 (R2) 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス_H22.2.19
-	Marinoni E, Di IR, Lucchini C, et al. Adrenomedullin and nitric oxide synthase at the maternal-decidual interface in early spontaneous abortion. J Reprod Med. 2004;49:153-61.
-	Neervannan, S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2006 2(5):715-31.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. Physiol Rev. 2014;94(4):1099-142.
-	Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015;55:533-52.
-	Senna, AA, Zedan, M, Gamal, E, El-Salam, A, El-Mashad, A.I. Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia. Medscape J. Med. 2008;10:29.
-	Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, et al. Calcitonin generelated peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:4383-90.
-	Yallampalli C, Gangula PRR, Kondapaka S, et al. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors in the Rat Uterus During Pregnancy and Labor and by Progesterone. Biol of Reprod. 1999:61:1023-30.

第4 部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Yallampalli C, Chauhan M, Endsley J, et al. Calcitonin Gene Related Family Peptides: Importance in Normal Placental and Fetal Development. Part of the Advances in Experimental Medicine and Biology Book Series (2014;814:229-40). Editors: Zhang, Lubo; Ducsay, Charles A.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.1-1	Study 3101-105-002 - A Single-Center, Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of an Immediate-Release Tablet Formulation of Atogepant	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.1.2-1	Study MK-8031 P008 - An Explorative Bio-Comparison Study to Evaluate the Bioavailability of Different PMF Formulations of MK-8031 in Healthy Volunteers	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.1.4-1	Study DM-1007: Validation Report for the Determination of MK-8031 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-2	DM-1007A Validation Report for the Determination of MK-8031 in Human Plasma (HPLC-MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-3	Study BP-0029: Validation Report for the Determination of MK-8031 in Human Plasma (UPLC-MS/MS)	20■年■月（報告書日付）	オランダ	海外	参考
5.3.1.4-4	Study BP-0001: Validation Report for the Determination of MK-8031 in Human Dried Blood Spot (UPLC-MS/MS)	20■年■月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-5	Study V161101.00: Validation Report on an Analytical Procedure for the Quantification of AGN-241689 in K2EDTA Human Plasma by LC/MS/MS	20■年■月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-6	Study V170104.00: Validation Report on an Analytical Procedure for the Quantification of AGN-241689 in Human Urine with 0.2% v/v Tween 20 by LC/MS/MS	20■年■月（報告書日付）	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-7	Study ARG-W4-431(R2)A: Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20■■年■月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-8	Study ARG-W2-648 (R3): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20■■年■月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-9	Study ARG-W2-179: Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20■■年■月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-10	Study ARG-W6-659 (R1): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Rifampin in Human Plasma	20■■年■月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-11	Study ARG-W2-648 (R1): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-12	Study SMA-V7-755: Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Sumatriptan in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-13	Study V170114: Validation Report on an Analytical Procedure for the Quantification of Atogepant (AGN-241689) in Human K2EDTA Plasma / Phosphate Buffer Saline (PBS), 1/1, for Protein Binding Studies by LC/MS/MS	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	米国	海外	参考
5.3.1.4-14	Study ARG-W6-168: DETERMINATION OF ATOGEPANT IN HUMAN PLASMA IN PRESENCE OF TOPIRAMATE USING HPLC METHOD WITH MS/MS DETECTION	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-15	Study ARG-W2-648 (R4): Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-16	Study SH-A15-R2821: Determination of Atogepant in K2EDTA Human Plasma by LC-MS/MS - EDTA Val Report (Frontage SH-A15-R2821)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	中国	海外	参考
5.3.1.4-17	Study ARG-W7-849 (R1): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Whole Blood (Collected on Mitra Device)	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-18	Study MXI-V8-617 (R6): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-19	Study AEE-V7-180 (R17): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Acetaminophen in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-20	Study NPE-V9-629 (R7): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Detrmination of Naproxen in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-21	Study IRL-V4-527(R1): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Itraconazole in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-22	Study OEL-V9-561 (R15): Validation of an HPLC Method using MS/MS Detection for the Determination of Omeprazole in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-23	Study QIN-V7-711: Validation of an HPLC Method using MS/MS detection for the Determination of Quinidine in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-24	Study ARG-W6-176 (R1): Validation of an HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Ubrogepant in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-25	Study ARG-M9-642: Method for the Quantitation of Atogepant in Human Cerebrospinal Fluid	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-26	Study ARG-W0-073: DETERMINATION OF TOPIRAMATE IN HUMAN PLASMA IN PRESENCE OF ATOGEPANT USING HPLC METHOD WITH MS/MS	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-27	Study TPT-V0-545: VALIDATION OF A HPLC METHOD USING MS/MS DETECTION FOR THE DETERMINATION OF TOPIRAMATE IN HUMAN PLASMA	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-28	ABV-W4-697: Cross-Validation of a HPLC Method Using MS/MS Detection for the Determination of Atogepant in Human Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-29	Validation Report ABV-W6-232(R1): Validation For The Determination Of Atogepant In Human Breast Milk Using HPLC With MS/MS Detection	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.1.4-30	75056PLC: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of levonorgestrel in Human EDTA Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.1.4-31	75066AEKE: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Ethinyl Estradiol (1 to 200pg/mL) in Numan EDTA K2 Plasma	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	カナダ	海外	参考
5.3.3.1-1	Study MK-8031 P001 - A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MK-8031	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ベルギー	海外	参考
5.3.3.1-2	Study MK-8031 P002 - A Single and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-8031	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	ベルギー	海外	参考
5.3.3.1-3	Study CGP-PK-03 - A Study of the Mass Balance and Metabolism of 14C-Atogepant in Healthy Male Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.1-4	Study MK-8031 P004 - A 28-Day Multiple Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of MK-8031	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.1-5	Study M22-394 - A Phase 1 Lactation Study in Healthy Adult Lactating Female Subjects One to Six Months Post-Partum to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Ubrogepant and Atogepant R&D/23/2720	2023年7月～2024年2月	米国	海外	参考
5.3.3.3-1	Study MK-8031 P003 - A Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MK-8031 in Elderly Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.3-2	Study CGP-PK-01 - An Open-Label, Single Dose, Pharmacokinetic Study of Atogepant in Patients with Impaired Hepatic Function and Subjects with Normal Hepatic Function	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.3-3	Study 3101-101-002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Atogepant in Healthy Japanese and Caucasian Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価
5.3.3.3-4	Study 3101-104-002 - A Single-center, Open-label, Pharmacokinetic Study of Atogepant in Adult Healthy Chinese Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	中国	海外	参考
5.3.3.4-1	Study MK-8031 P005 - An Open-Label, Two-Period, Fixed-Sequence Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MK-8031 on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive in Healthy Adult Female Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.4-2	Study CGP-PK-02 - A Single-center, Non-randomized, Open-label, Single-sequence, Drug-drug Interaction Study Between AGN-241689 and Itraconazole in Healthy Subjects	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.4-3	Study CGP-PK-06 - A Single-Center, Open-Label, Randomized, 5-Way Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study of Atogepant with Acetaminophen or Naproxen in Healthy Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.4-4	Study CGP-PK-12 - A Study to Evaluate the Effects of Single and Multiple Dose Rifampin on Single Dose Pharmacokinetics of Atogepant in Healthy Adult Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.4-5	Study CGP-PK-13 - A Single-Center, Open-Label, Randomized, 3-Way Crossover, Pharmacokinetic Interaction Study Between Atogepant and Sumatriptan in Healthy Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考
5.3.3.4-6	Study 3101-102-002 - A Study to Evaluate the Effect of Multiple Dose Esomeprazole Magnesium (Nexium 24HR Capsules) on Single Dose Pharmacokinetics of Atogepant in Healthy Adult Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.4-7	Study 3101-103-002 - A Single-Center, Nonrandomized, Open-Label, Single-Sequence, Drug-Drug Interaction Study Between Atogepant and Quinidine in Healthy Participants	20■年■月～20■年■月	米国	海外	参考
5.3.3.4-8	Study CGP-PK-14 - An Open-label, Multiple-dose, 2-Cohort, Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Topiramate in Healthy Participants	20■年■月～20■年■月	米国	海外	参考
5.3.3.4-9	Study 3101-106-002 - A Phase 1b, Open-label, Fixed-sequence, Safety, Tolerability and Drug-drug Interaction Study Between Atogepant and Ubrogepant in Participants with a History of Migraine	2021年3月～2021年6月	米国	海外	参考
5.3.3.5-1	Study CGP-MS-01 - Population Pharmacokinetic Modeling & Simulation Report for AGN-241689 Incorporating Clinical Data from Five Phase I Studies	20■年■月（報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.5-2	Study CGP-MS-02 - Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.3.5-3	Study CGP-MS-03 - Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Atogepant in the Prevention of Episodic Migraine	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－
5.3.3.5-4	Study 3101-S04-000 - Development Of a Mechanistic Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Model for Atogepant and Subsequent Evaluation of Drug-Drug Interaction Potential as a Victim of Cyp3a4- and Transporter-Mediated Interactions in Healthy Adult Volunteers	20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月（Addendum） 20[redacted]年[redacted]月（Addendum2） （報告書日付）	－	－	－
5.3.3.5-5	Study 3101-S02-000 - Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Atogepant in the Prevention of Chronic Migraine RD220666	20[redacted]年[redacted]月（報告書日付）	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.3.5-6	Study 3101-S03-000 - Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Analysis of Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments RD221265	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.3.5-7	Study R&D/23/2537 - Exposure Response Analyses for Efficacy of Atogepant in Subjects with Episodic and Chronic Migraine: Analyses of Phase 2/3 Study CGP-MD-01 and Phase 3 Studies 3101-301-002, 3101-303-002, and 3101-304-002	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.3.5-8	Study R&D/24/1436 - Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses for Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Subjects with Episodic Migraine: Analyses of Phase 2/3 Study M22-056	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	－	－	－
5.3.4.1-1	Study CGP-PK-04 - Evaluation of the Effects of a Single Supra-Therapeutic Dose of Atogepant on Cardiac Repolarization in Healthy Participants	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	米国	海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-1	Study M22-056 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study with An Active Treatment Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Subjects with Episodic Migraine RD242510	2023年7月 ～20[redacted]年[redacted]月	日本	国内	評価
5.3.5.1-1-2	ABV-P0-915 M22-056 - STUDY FOR THE DETERMINATION OF ATOGEPANT IN HUMAN PLASMA USING HPLC WITH MS/MS DETECTION	20[redacted]年[redacted]月 （報告書日付）	カナダ	－	－
5.3.5.1-2	Study 3101-303-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine (PROGRESS) RD220242	2019年3月 ～2022年1月	米国, イギリス, カナダ, 中国, チェコ, デンマーク, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, 韓国, ポーランド, ロシア連邦, スペイン, スウェーデン, 台湾	国内/海外	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-2-2	ARG-P8-881 3101-303-002 - Study for the Determination of Atogepant in Human Plasma using HPLC with MS/MS Detection	20■年■月 （報告書日付）	カナダ	－	－
5.3.5.1-2-3	SH-A15-R3729 3101-303-002 - Determination of Atogepant in K2EDTA Plasma by LC/MS/MS	20■年■月 （報告書日付）	中国	－	－
5.3.5.1-3	Study CGP-MD-01 - A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Multiple Dosing Regimens of Oral AGN-241689 in Episodic Migraine Prevention	2016年9月 ～2018年4月	米国	海外	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.1-4	Study 3101-301-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants With Episodic Migraine (ADVANCE)	2018年12月 ～2020年6月	米国	海外	参考
5.3.5.1-5	Study 3101-304-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Atogepant for the Prophylaxis of Migraine in Participants with Episodic Migraine Who Have Previously Failed 2 to 4 Classes of Oral Prophylactic Treatments (ELEVATE) RD221179	2021年3月 ～2022年8月	カナダ, チェコ, デンマーク, フランス, ドイツ, ハンガリー, イタリア, オランダ, ポーランド, ロシア, スペイン, イギリス, 及び米国	海外	参考
5.3.5.1-5-2	ARG-P7-119 3101-304-002 - STUDY FOR THE DETERMINATION OF ATOGEPANT IN HUMAN PLASMA USING HPLC WITH MS/MS DETECTION	20■年■月 （報告書日付）	カナダ	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.2-1	Study 3101-306-002 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label 52-Week Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Japanese Participants With Chronic or Episodic Migraine RD240853	2020年6月 ～2024年6月	日本	国内	評価
5.3.5.2-2	Study 3101-302-002 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants with Episodic Migraine	2018年10月 ～2020年5月	米国	海外	参考
5.3.5.2-3	Study 3101-309-002 - A Phase 3, Multicenter, Open-Label 40-Week Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety and Tolerability of Oral Atogepant for the Prevention of Migraine in Participants with Episodic Migraine	2019年5月 ～2021年3月	米国	海外	参考
5.3.5.4-1	Study 3101-303-002 Japan Analysis	-	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価／参考の別
5.3.5.4-2	J-CSE RD242715	-	－	－	－
5.3.5.4-3	J-CSS RD242716	-	－	－	－
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (PSUR) ([redacted]20[redacted] - [redacted]p20[redacted])	-	－	－	－
5.3.7	Individual Patient Listings	-	－	－	－

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	アイモビーグ®皮下注70mgペン 添付文書. アムジェン株式会社, 2023 年 2 月改訂（第 4 版）
-	Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021;397(10283):1485-95.
-	Blau JN, Migraine: theories of pathogenesis. Lancet. 1992;339(8803):1202-7.
-	Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia. 2011;31(3):301-15.
-	Boinpally R, Depre M, Lancker GV, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of atogepant in healthy male adults: Results from phase I studies. Cephalalgia Reports. 2023;6:1-12.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature. 1985;313:54-6.
-	Bretz F, Posch M, Glimm E, et al. Graphical approaches for multiple comparison procedures using weighted Bonferroni, Simes, or parametric tests. Biom J. 2011;53(6):894-913.
-	Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiol. 2006;59(4):374-80.
-	Cole JC, Lin P, Rupnow MF. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. Cephalalgia. 2009;29(11):1180-7.
	Dodick D, Turkel C, DeGryse R, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain. 2015 Feb;16(2):164-75.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
	Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. Neuroscience, 2010;169:683-96.
-	Fischer MJ, The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the pathogenesis of primary headache. Drugs Fut. 2006;31(2):175-81.
	Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurology. 1990;28:183-7.
	Goadsby PJ, Lipton RB, Michel D Ferrari MD. Migraine - current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.
-	Goadsby PJ. Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: migraine treatments for migraine patients. Brain. 2016 Oct;139(Pt 10):2571-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. Cephalalgia. 2010;30(10):1179-86.
-	Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat Genet. 2022;54(2):152-60.
-	Hirsch S, Corradini L, Just S, et al. The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats. Pain. 2013;154:700-7.
-	Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika. 1988;75(4):800-2.
-	Holland S, Fanning KM, Serrano D, et al. Rates and reasons for discontinuation of triptans and opioids in episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. J Neurol Sci. 2013;326(1-2):10-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of migraine in the United States. Arch Intern Med. 1999;159:813-8.
-	Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
-	頭痛の診療ガイドライン2021. 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会（監修）. 東京: 医学書院; 2021.
-	Katsuki M, Yamagishi C, Matsumori Y, et al. Questionnaire-based survey on the prevalence of medication-overuse headache in Japanese one city-Itoigawa study. Neurol Sci. 2022;43:3811-22.
-	Kenward MG, Roger JH. Small sample inference for fixed effects from restricted maximum likelihood. Biometrics. 1997;53(3):983-97.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Lanteri-Minet M, Duru G, Mudge M, et al. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: A systematic review. Cephalalgia. 2011;31(7):837-50.
-	Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002;22:54-61.
-	エムガルティ®皮下注120mg オートインジェクター／エムガルティ®皮下注120mg シリンジ 添付文書. 日本イーライリリー株式会社, 2022 年 5 月改訂（第 4 版）
-	Lipton RB, Pozo-Rosich P, Blumenfeld AM, et al. Effect of Atogepant for Preventive Migraine Treatment on Patient-Reported Outcomes in the Randomized, Double-blind, Phase 3 ADVANCE Trial. Neurology. 2023;100:e764–77.
-	Mannix S, Skalicky A, Buse DC, et al. Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. Health and Quality of Life Outcomes. 2016;14:143.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Martelletti P. Acute treatment of migraine: quo vadis? Expert Opin Pharmacother. 2017;18(11):1035-7.
-	May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(8):455-64.
-	Messali AJ, Yang M, Gillard P, et al. Treatment persistence and switching in triptan users: a systematic literature review. Headache. 2014;54(7):1120-30.
-	Messina R, Goadsby PJ. CGRP - a target for acute therapy in migraine: Clinical data. Cephalalgia. 2019 Mar;39(3):420-7.
-	Munakata J, Hazard E, Serrano D, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2009;49(4):498-508.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	アジョビ®皮下注225mg シリンジ 添付文書. 大塚製薬株式会社, 2023 年 12 月改訂（第 2 版）
-	Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17(1):15-22.
-	Schwedt TJ, Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.
-	Serrano D, Buse DC, Manack Adams A, et al. Acute treatment optimization in episodic and chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2015;55(4):502-18.
-	Serrano D, Lipton RB, Scher AI, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. J Headache Pain. 2017;18(1):101.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	柴田護, 片頭痛の最新治療. 日本内科学会雑誌. 2021;110(11):2449-57.
-	柴田護, 清水利彦, 2章 疾病負担・経済的悪影響, 片頭痛の診かた. 東京: 日本医事新報社; 2023. p.18-26.
-	Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. J Headache Pain. 2021;22:29.
-	Smelt AF, Assendelft WJ,Terwee CB, et al. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalalgia. 2014; 34(1):29-36.
-	Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. J Headache Pain. 2020;21(1):137.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
-	Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. Headache. 2004;44(1):8-19.
-	Takeshima T, Ueda K, Komori M, et al. Potential Unmet Needs in Acute Treatment of Migraine in Japan: Results of the OVERCOME (Japan) Study. Adv Ther. 2022;39:5176-90.
-	Tfelt-Hansen P, Block G, Dahlof C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. Cephalalgia. 2000 Nov;20(9):765-86.