略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
AIM D	Activity Impairment in Migraine Diary	片頭痛による活動障害　ダイアリー
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration time curve	血漿中濃度　時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from hours 0 extrapolated to infinity	投与後無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}tau,ss}$	AUC during dosing interval at steady state	定常状態での投与間隔の AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	
C_{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CGRP	calcitonin gene related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	confidence interval	信頼区間
CIDV	capsaicin induced dermal vasodilatation	カプサイシン誘発性皮膚血管拡張
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	half maximal effective concentration	50%有効濃度
EC_{90}	90% effective concentration	90%有効濃度
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
HIT 6	Headache Impact Test	
[redacted]	[redacted]	[redacted]錠剤
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICHD 3	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition	国際頭痛分類第 3 版
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
LNG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
LS	least squares	最小二乗
MATE	multidrug and toxin extrusion	
MID	minimal important difference	重要な変化の最小量

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
MIDAS	Migraine Disability Assessment	
mITT	modified intent to treat	
MMD	monthly migraine day	月間片頭痛日数
MMRM	mixed effect model for repeated measures	反復測定混合効果モデル
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性タンパク質
MSQ v2.1	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1	片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PCS	potentially clinically significant	臨床的に意義がある可能性のある
P gp	P glycoprotein	P 糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	once daily	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RFR	Role Function Restrictive	日常役割機能の制限
SE	standard error	標準誤差
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
$t_{1/2}$	half life	消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal	基準値の上限

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 病態，疫学，診断

片頭痛は慢性の神経疾患であり，一次性頭痛の中で最も臨床的に重要な疾患の一つである。典型的には，片頭痛は中等度又は重度の疼痛のある拍動性，片側性の頭痛の発作が 4–72 時間持続し，悪心，嘔吐，光過敏及び音過敏を伴うことを特徴とする。日常動作により頭痛が増悪することも多く，生活に大きな支障をきたす。

片頭痛は，世界中のあらゆる地域，文化，及び社会経済的地位において，10 億人を超える人々に影響を及ぼしている[1]。国内の疫学研究では，15 歳以上の片頭痛の有病率は 8.4%と報告されている[2]。片頭痛は特に 30 歳代及び 40 歳代の女性で多くみられ，有病率は，約 18%に達する[3]。欧米では，片頭痛の有病率は 11%–12%であり，有病率は男性よりも女性で高いと報告されている[4]。これらの疫学研究の結果から，片頭痛の有病率及びその有病率が男性に比べて女性で高いことは，日本と欧米で共通している。

片頭痛の病因や病態生理は現在でも不明な点が多い。片頭痛は，遺伝要因に環境あるいは内因的な要因が加わって発症する多因子疾患と考えられている。近年行われている大規模なゲノムワイド関連解析では，数多くの遺伝子が片頭痛に関与することが明らかにされた。片頭痛発症のリスクに関わる一塩基多型（SNP）は 100 個以上報告されており[5]，関連する遺伝子は血管機能に関与するものからイオンチャネルやセロトニン受容体にまで多岐にわたり，片頭痛が複雑な疾患であることを物語る。

片頭痛の病態には，大脳皮質，視床下部，脳幹，三叉神経系，自律神経系，血管系など様々なシステムが関与すると報告されている[4, 6]。片頭痛発作には予兆，前兆，頭痛，軽快，回復（後発症状）という一連の流れがあるが，片頭痛の頭痛発作時には三叉神経の感作が生じ，これにカルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）が重要な役割を果たしている[7, 8]。CGRP は片頭痛発作時に三叉神経節ニューロン及び硬膜を含む三叉神経の末梢で発現が認められる神経ペプチドである[9]。CGRP は強力な血管拡張因子である一方[10]，神経原性炎症及び侵害受容における役割があることが示されている[11]。末梢神経系においては，CGRP が片頭痛の主要な伝達物質であり，発作時に血中濃度が増加することが示されている[12]。頭蓋内循環血中の CGRP 濃度は片頭痛発作時に上昇し，CGRP 自体による片頭痛様頭痛の誘発が明らかになっている[13]。また，CGRP の投与により，大部分の片頭痛患者に片頭痛発作が誘導されることが示されている[7,8]。これらのことから CGRP が片頭痛の病態において重要な役割を果たしていると推察され，片頭痛の予防には CGRP 経路の阻害が有効であると考えられている。

片頭痛の診断には国際頭痛分類第 3 版（以下「ICHD-3」）が広く用いられている[14]。片頭痛は前兆の有無によって分類され，更に，反復性片頭痛（以下「EM」）と慢性片頭痛（以下「CM」）に分類される。EM は，前兆の有無を問わず，頭痛の頻度が月 15 日未満の場合に診断される症候群であり，CM は，頭痛の頻度が月 15 日以上あり，そのうちの 8 日以上が片頭痛の特徴を有し，3 ヵ月以上続く場合に診断される。EM と CM は発作頻度によって区別されるが，病態は連続性と考えられている[15]。実際，CM 患者は経時的に EM から移行した患者が大部分で

ある。逆に，CM 患者は頭痛日数が 15 日未満に減少し，CM の診断基準を満たさなくなることがある。EM 患者と CM 患者での頭痛日数の変動は長期的調査によって確認されており，12 ヵ月間で EM 患者の 7.6%が CM に移行し，CM 患者の約 70%が EM に寛解したことが示された[16]。また，不適切な薬物治療は EM から CM へ移行するリスク因子となるため，適切な治療が求められる[17]。したがって，片頭痛予防薬には，頭痛発作の軽減及び痛みの改善だけでなく，EM から CM への移行を防ぎ，CM から EM への寛解を促進することも期待される。

2.5.1.2 片頭痛による社会的損失

片頭痛は患者の日常生活に影響を及ぼすだけでなく，30–40 歳代での有病率が高いため，社会の経済的損失も引き起こす[18]。片頭痛は，世界における障害生存年数が第 2 位であり[19]，片頭痛患者の生活の質（以下「QOL」）は低く，労働生産性や社会的活動への制限が生じていることが報告されている[20, 21]。片頭痛による労働損失は，米国においては，毎年約 130 億ドルの損失になると推定されている[22]。また，日本では，プレゼンティーイズムによる年間経済損失額は Migraine Disability Assessment（MIDAS）を用いた試算で 3600 億円，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire; WPAI）を用いた試算で 2 兆 3000 億円と概算されている[23, 24]。

特に CM は，頻繁な頭痛，視覚，聴覚，嗅覚刺激への過敏症，吐き気，嘔吐により患者に大きな負担をかけ日常に支障をきたすだけでなく，過小診断される場合があり，治療が不十分になることが多い[17]。また，各種研究から，CM 患者では，QOL が低下し，医療資源の利用増大，薬剤の使用，長期欠勤，職場での効率低下などが原因となる社会経済学的負担が大きいことが報告されている[25–27]。

2.5.1.3 既存治療と問題点

片頭痛治療は急性期治療と予防療法に大別される。頭痛の診療ガイドライン 2021[28]では，急性期治療の目的は，片頭痛発作の早期消失及び患者の機能回復とされている。片頭痛急性期治療には，一般的にはアセトアミノフェン，非ステロイド系抗炎症薬，エルゴタミン製剤，トリプタン及び制吐剤などが使用される。しかし，急性期治療については，有効性が十分でないこと[29]や薬剤の使用過多による頭痛（medication-overuse headache）[30]といった課題が指摘されている。

一方，予防療法の目的は，片頭痛の病態を改善し，患者の QOL 改善を達成することとされている。頭痛の診療ガイドライン 2021 では，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，予防療法の実施を検討することが推奨されている。

片頭痛の予防療法は EM と CM で共通であり，抗てんかん薬，抗うつ薬，β 遮断薬，ロメリジン，抗 CGRP 抗体，抗 CGRP 受容体抗体，CGRP 受容体拮抗薬，ボツリヌス毒素が用いられる。しかし，これらの一部は片頭痛以外の他の疾患（てんかん，高血圧，うつ病等）のために開発された薬剤が，片頭痛の予防薬として用いられているものであり，効果が限られていること，忍容性が低いこと，禁忌があること，一部の薬剤では複数回の来院にわたって用量漸増が必要

であることなどの理由から，多くの患者にとって最適なものではない[31 34]。また，本邦では保険診療における適用外使用にあたるものも含まれる。

他の疾患から再利用されてきた従来の予防薬とは対照的に，片頭痛の発生にCGRPが主要な役割を果たしているという知見を基に，この経路を標的とした「片頭痛特異的」な治療法を提供できる薬剤が探索された。CGRP 分子又はその受容体に対するモノクローナル抗体は，EM 及び CM 患者の両方に対する片頭痛特異的予防薬として開発されている。しかし，現在国内で承認されている抗体製剤（ガルカネズマブ，エレヌマブ，フレマネズマブ）はいずれも 4–12 週ごとの皮下注射を要するため，皮下注射の侵襲性や有害事象としての注射部位反応などの課題がある[18]。また，これらの抗体製剤は半減期が長いため，妊娠又はその他の健康状態の変化が生じた場合に体内から速やかに消失する薬剤を望む患者では，抗体製剤の使用が制限される。海外では使用されている経口CGRP受容体拮抗薬は日本では未だ承認されていないことから，忍容性が良好で，安全かつ有効な経口片頭痛予防薬に対するアンメットメディカルニーズが存在する。

2.5.1.4 アトゲパントの作用機序

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 CGRP 受容体拮抗薬である。非臨床試験において，アトゲパントはヒト CGRP 受容体に非常に高い親和性を示した。また，酵素，受容体及びイオンチャネル結合アッセイを含むオフ・ターゲット結合スクリーニング試験では，これらの標的に対して有意な親和性を示さず，アトゲパントはヒトCGRP受容体への選択性が高いことが示された。

CGRP は片頭痛の病態において中心的な役割を果たす神経ペプチドであることから，片頭痛の予防薬として CGRP 受容体拮抗薬であるアトゲパントの開発が進められた。

2.5.1.5 片頭痛を対象としたアトゲパントの開発計画

2.5.1.5.1 海外における臨床開発計画と臨床試験

アトゲパントは現在 50 ヵ国以上で片頭痛の予防薬として承認されている。片頭痛予防に対する欧州での推奨用法用量は60 mg 1 日 1 回（以下「QD」），米国での推奨用法用量はEMに対して 10 mg QD，30 mg QD 又は 60 mg QD，CM に対して 60 mg QD である。

欧米でのアトゲパントの片頭痛予防に対する有効性及び安全性は，2 つの主要な第 III 相試験（3101-301-002 試験及び 3101-303-002 試験）から示された。この 2 試験はいずれも 12 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。EM 患者を対象とした 3101-301-002 試験ではアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD 投与で，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験ではアトゲパント 60 mg QD 及び 30 mg 1 日 2 回（以下「BID」）投与で片頭痛日数，頭痛日数及び急性期治療薬使用日数の有意な減少が認められ，一貫した有効性が示された。また，EM 及び CM 患者両方で望ましい安全性プロファイルが認められ，片頭痛予防の良好なベネフィット・リスクプロファイルが裏付けられた。

米国では上記の 2 試験の他に，第 II/III 相試験として CGP-MD-01 試験，長期投与試験として 3101-302-002 試験及び 3101-309-002 試験が実施された。

CGP-MD-01 試験は，EM 患者を対象とした 12 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，第 II/III 相試験であり，片頭痛患者を対象とした最初のアトゲパントの試験であった。検討したアトゲパントの全用量（10 mg QD，30 mg QD，30 mg BID，60 mg QD，又は 60 mg BID）で，主要評価項目とした平均片頭痛日数の有意な減少が示された。明らかな用量反応関係は見られなかった。

3101-302-002 試験は EM 患者を対象とした 52 週間の長期投与試験，3101-309-002 試験は EM 患者を対象とした 40 週間の長期投与試験である。いずれの試験においてもアトゲパント 60 mg QD の良好な忍容性が示された。

上記の臨床試験の結果をもって，アトゲパントは，2021 年 9 月 28 日に米国で成人の 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 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®）。

なお，欧米で実施された 3101-304-002 試験では，過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分だった EM 患者を対象に，片頭痛予防のためにアトゲパント 60 mg QD を投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を評価した。対象患者に対して，アトゲパント 60 mg QD はプラセボに比して主要評価項目とした平均片頭痛日数の有意な減少が示され，安全性及び忍容性は良好であった。

また，CGP-PK-04 試験は，米国で健康被験者を対象として，治療用量を上回るアトゲパント 300 mg を単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態（以下「PK」），並びに心臓再分極に及ぼす影響を検討した第 I 相試験であった。本試験はパート A 及びパート B から構成される。パート A は，治療用量を超えるアトゲパント 300 mg を単回投与したときの安全性，忍容性及び PK を評価した二重盲検，無作為化，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。パート A には 8 例の被験者が組み入れられ，アトゲパント群又はプラセボ群に 3 : 1 の比で無作為に割り付けられた。パート B は，治療用量を超えるアトゲパント 300 mg を単回投与したとき，アトゲパントが心臓再分極に及ぼす影響を評価した二重盲検（アトゲパント及びプラセボのみ），無作為化，3 期クロスオーバー試験であった。パート B には 60 例が組み入れられ，各被験者に割り当てられた投与順序に応じて，アトゲパント，プラセボ及びモキシフロキサシンが単回投与された。

2.5.1.5.2 国内における臨床開発計画と臨床試験

日本人を対象とした臨床試験として，健康成人を対象とした第 I 相試験（3101-101-002 試験），CM 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（3101-303-002 試験），CM 患者及び EM 患者を対象とした長期継続投与試験（3101-306-002 試験），EM 患者を対象とした第 II/III 相用量設定試験（M22-056 試験）を実施した。

各試験の概要を次に示す。

2.5.1.5.2.1 第 I 相試験（3101-101-002 試験）

3101-101-002 試験は，20–50 歳の日本人及び白人の健康被験者を対象とした，第 I 相，単一施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，アトゲパントの PK 及び用量比例性を評価した。

日本人被験者はコホート 1 からコホート 4 のいずれかのコホートに無作為に割り付けられた。各コホート内で，被験者はアトゲパント（10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，60 mg BID）投与又はプラセボ投与に無作為に割り付けられた。白人被験者は，コホート 5 でアトゲパント（60 mg QD，60 mg BID）投与又はプラセボ投与に無作為に割り付けられた。

本試験には，日本人 40 例及び白人 10 例が組み入れられた。

2.5.1.5.2.2 第 II/III 相試験（M22-056 試験）

M22-056 試験は，日本人の EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する，実薬継続投与を伴う第 II/III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

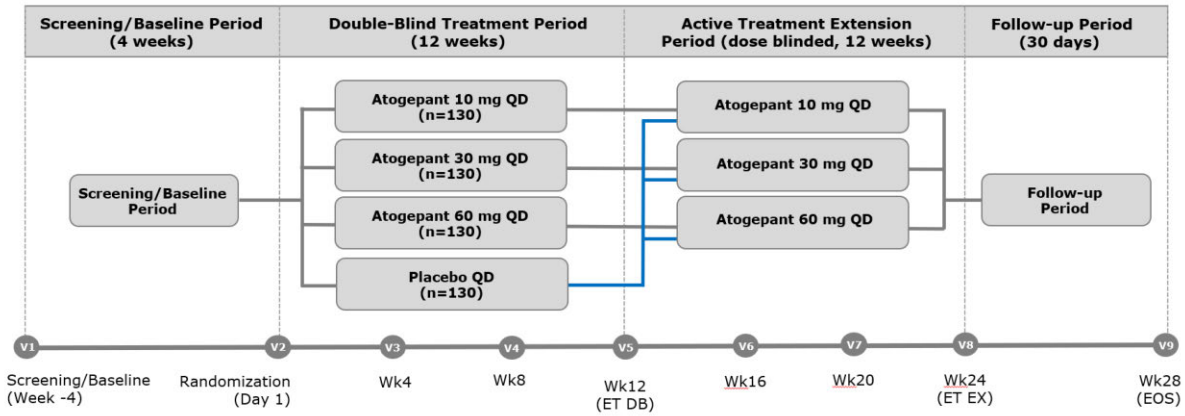
本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，12 週間の実薬継続期間（用量は盲検），治験薬最終投与後 30 日間の追跡調査期間から構成され，合計で約 32 週間である（図 2.5.1-1）。

被験者はプラセボ，アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 又は 60 m QD の盲検下投与に 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。12 週間の二重盲検期間を完了したすべての被験者は，引き続き治験薬の用量が盲検化された 12 週間の実薬継続期間に移行した。二重盲検期間にアトゲパント群に無作為化された被験者は，実薬継続期間も同じ用量の治験薬投与を受けた。二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられた被験者は，アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 又は 60 mg QD の盲検下投与に 1：1：1 の比で再度無作為に割り付けられた。

主要評価はプラセボ対照二重盲検期間の 12 週間とし，すべての被験者が二重盲検期間を完了後に主要解析を実施した。

本試験には 524 例が組み入れられた。

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：M22-056 試験



DB 二重盲検期間, EOS 試験終了, ET 早期中止, EX 実薬継続投与期間, Wk 週
Cross Reference: M22 056 12w CSR Figure 1

2.5.1.5.2.3 第 III 相試験（3101-303-002 試験）

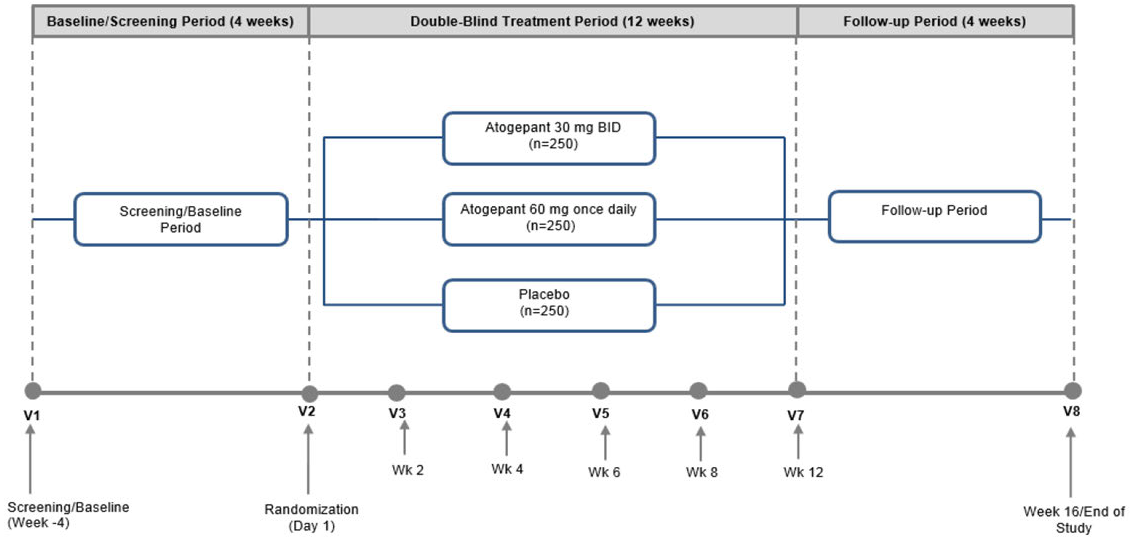
3101-303-002 試験は，CM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の有効性，安全性及び忍容性を評価する，第 III 相，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であり，日本を含む国際共同試験として実施した。

本試験は，4 週間のスクリーニング / ベースライン期間，12 週間の二重盲検期間，及び 4 週間の追跡調査期間から構成され，合計で 20 週間である（図 2.5.1-2）。

被験者はプラセボ，アトゲパント 30 mg BID 又は 60 mg QD の盲検下投与に 1：1：1 の比で無作為に割り付けられた。

本試験には全体で 778 例が組み入れられ，このうち日本人は 157 例であった。

図 2.5.1-2.　　試験デザインの概略：3101-303-002 試験



V　visit, Wk　週
Cross Reference: 3101 303 002 final CSR Figure 1

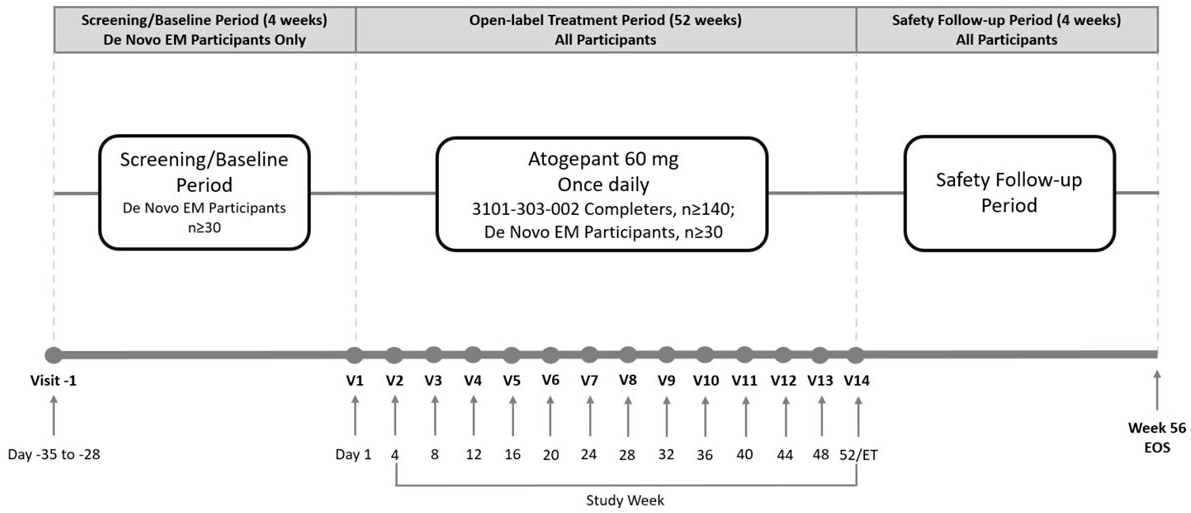
2.5.1.5.2.4　　長期継続投与試験（3101-306-002 試験）

3101-306-002 試験は，日本人の CM 患者及び EM 患者を対象として，片頭痛予防を目的としたアトゲパント経口投与の長期の安全性及び忍容性を評価する，52 週間の第 III 相，多施設共同，非盲検，長期継続投与試験である。本試験は，3101-303-002 試験を完了した日本人 CM 患者及び新規登録の日本人 EM 患者を対象とし，すべての被験者にアトゲパント 60 mg QD を投与した。

本試験は，52 週間の非盲検投与期間及び 4 週間の追跡調査期間で構成される。新規に組み入れた EM 被験者のみ 4 週間のスクリーニング / ベースライン期間を要するため，合計で 56–60 週間である（図 2.5.1-3）。

本試験には CM 患者（3101-303-002 試験から移行）155 例，EM 患者（新規）31 例が組み入れられた。

図 2.5.1-3. 試験デザインの概略：3101-306-002 試験



EOS 治験終了, ET 早期中止, V visit
Cross Reference: 3101 306 002 final CSR Figure 1

2.5.1.5.3 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

2.5.1.5.3.1 内因性民族的要因

上記の第 I 相 3101-101-002 試験では，日本人健康被験者におけるアトゲパントの曝露量は用量の増加に伴い増加し，アトゲパントの蓄積は QD 投与では認められず，BID 投与でも僅かであった（約 20%）。データのばらつきを考慮すると，日本人及び白人健康被験者におけるアトゲパントの曝露量は類似しており，アトゲパントの PK に民族差は予測されない。

このことから，アトゲパントは内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。

2.5.1.5.3.2 外因性民族的要因

外因性民族的要因として，片頭痛の診断及び標準治療の類似性について評価した。

現在の片頭痛の診断は，日本，米国及び欧州において ICHD-3 に従って行われており，これらの国・地域での片頭痛治療は比較的類似している。

片頭痛の予防治療の開始を検討する条件のひとつは片頭痛の頻度，すなわち 1 ヵ月に 2 回以上の発作であり，これらの国・地域でほぼ共通している。片頭痛予防治療の選択肢は，主として抗てんかん薬，抗うつ薬，β 遮断薬，及びカルシウム拮抗薬であり，これらの薬剤は，推奨レベルや推奨用量に国・地域間で多少の違いがあるものの共通した治療選択肢となっている。推奨用量は，高用量では国・地域間での違いが大きい一方，治療の開始用量となる低用量の推奨用量は国・地域の間で類似している。したがって，過去の予防治療薬の用量の違いは，国・地域

間の違いのみではなく，国・地域のなかでの患者間差も反映していると考えられる。急性期治療薬にも，推奨レベルや推奨用量に国・地域間である程度の違いが観察される。しかしながら片頭痛予防治療の開始を検討する上述の条件を考慮すると，このような急性期治療薬の違いが，国・地域間での治験参加者の背景に臨床的に有意な差を引き起こすとは予想されない。このような差はアトゲパントが対象とする集団の real-world での状況を反映していると考えられることから，許容される程度の患者背景の差を有する被験者集団の中でアトゲパントの有効性と安全性を確認することは価値があると考える。

以上から，本承認申請でアトゲパントの有効性及び安全性を国際共同試験にて評価することは妥当であると申請者は考える。

2.5.1.6 国内開発への規制当局の助言

申請者は，アトゲパントの臨床開発計画について，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と[redacted]相談（[redacted]）（#[redacted]）及び[redacted]相談（[redacted]）（#[redacted]）を行った。相談結果の概要を以下に示し，相談記録は 1.13.2 項に添付した。

医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

アトゲパントの開発計画の妥当性について相談した。

1. 日本及び中国の EM 患者を対象とした[redacted]（[redacted]を指す）[redacted]について
   - [redacted]は受入れ可能である。
   - [redacted]は受入れ可能である。ただし，[redacted]から，[redacted]は困難と考える。
   - [redacted]は受入れ可能である。
   - [redacted]とする必要がある。

2. [redacted]ついて

- [redacted]は受入れ可能である。
- [redacted]は判断できない。
- [redacted]は受入れ可能である。[redacted]，例えば，[redacted]必要がある。
- [redacted]機構から特段の意見はない。
- [redacted]は判断できない。なお，[redacted]とは考えていない。

3. [redacted]について
   - [redacted]と考える。したがって，[redacted]は困難である。

4. [redacted]について
   - [redacted]必要がある。
     - [redacted]，かつ[redacted]と判断できること。
     - [redacted]と判断できること。
     - [redacted]と判断できること。

上記の相談を踏まえ，[redacted]（[redacted]）及び[redacted]の試験デザインを変更し，実施した。主な変更点は，以下の通りである。

- [redacted]（[redacted]）では，相談時は[redacted]であったが，[redacted]に変更した。
- [redacted]は，相談時は[redacted]であった。[redacted]が，[redacted]に変更した。

医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）

[redacted]について相談した。この結果，[redacted]で合意した。

2.5.1.7 臨床試験データパッケージ

本承認申請に用いた臨床試験データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
評価	II/III	M22 056	520（520）	日本	プラセボ，アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 又は 60 mg QD を 12 週間投与後，アトゲパント 10 mgQD，30 mg QD 又は 60 mg QD を 12 週間継続投与（用量は盲検）	EM を有する日本人被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD を投与したときの安全性，有効性及び忍容性を評価する
評価	III	3101 303 002	773（157）	国際共同	プラセボ，アトゲパント 30 mg BID 又は 60 mg QD を 12 週間投与	CM を有する被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD を投与したときの安全性及び忍容性を評価する
評価	III	3101 306 002	186（186）	日本	アトゲパント 60 mg QD を 52 週間投与	CM 又は EM を有する日本人被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 60 mg QD を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する
参考	II/III	CGP MD 01	834	米国	アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD，アトゲパント 30 mg BID，60 mg BID 又はプラセボを 12 週間投与	EM を有する被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD 及びアトゲパント 30 mg BID，60 mg BID を投与したときの安全性及び忍容性を評価する
参考	III	3101 301 002	910	米国	アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD 又はプラセボを 12 週間投与	EM を有する被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD を投与したときの安全性及び忍容性を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	III	3101 304 002	313	国際共同	アトゲパント 60 mg QD 又はプラセボを 12 週間投与	EM を有し，以前に 2 4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分だった被験者を対象に，片頭痛予防のためにアトゲパント 60 mg QD を投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を評価する
参考	III	3101 302 002	744	米国	アトゲパント 60 mg QD 又は標準治療の経口片頭痛予防薬を 52 週間投与	EM を有する被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 60 mg QD を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する
参考	III	3101 309 002	685	米国	アトゲパント 60 mg QD を 40 週間投与	EM を有する被験者を対象として片頭痛予防のためにアトゲパント 60 mg QD を 40 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する
評価	I	3101 101 002	50（40）	米国	コホート 1 3：Day 1 及び Day 3 8 にアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD，60 mg QD 又はプラセボを投与 コホート 4 5：Day 1 及び Day 8 にアトゲパント 60 mg QD 又はプラセボ，Day 3 7 にアトゲパント 60 mg BID 又はプラセボを投与	日本人健康被験者を対象として，アトゲパントの PK 及び用量比例性を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
評価	I	CGP PK 04	パート A：8 パート B：60	米国	パート A：アトゲパント 300 mg 又はプラセボ パート B：アトゲパント 300 mg，プラセボ及びモキシフロキサシン	パート A：治療用量を超えるアトゲパントを単回投与したときの安全性，忍容性及び PK を評価する パート B：治療用量を超えるアトゲパント投与が心臓再分極に及ぼす影響を評価する
参考	I	MK 8031 P002	（I）8 （II）32	ベルギー	（I）アトゲパント 40 mg，100 mg，170 mg，200 mg 又はプラセボを単回投与 （II）アトゲパント 50 mg QD，100 mg QD，170 mg QD，又はアトゲパント 30 mg BID を 10 日間投与	（I）アトゲパント単回投与の安全性，忍容性及び PK を評価する （II）アトゲパント反復投与の安全性，忍容性及び PK を評価する
参考	I	MK 8031 P004	30	米国	アトゲパント 170 mg QD を 28 日間投与	健康被験者を対象に，アトゲパントを 28 日間投与したときの安全性を評価する
参考	I	MK 8031 P008	15	米国	投与 A：アトゲパント 60 mg（1 × 10 mg + 1 × 50 mg）を単回投与 投与 B，C，D：アトゲパント 60 mg を単回投与 投与 E：アトゲパント 10 mg を単回投与	健康成人を対象に，アトゲパントの 2 種類の 60 mg PMF 錠（異なる圧縮力で製造）及び第 I 相の 1 製剤を空腹時に単回投与したときの PK を比較する ファモチジンの併用下及び非併用下でアトゲパント 60 mg PMF 錠（低圧縮力）を単回投与したときの PK を比較する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	MK 8031 P001	（I）16 （II）16	ベルギー	（I）アトゲパント 1 mg，5 mg，20 mg，50 mg 又はプラセボを単回投与 （II）アトゲパント 0.4 mg，2.5 mg，30 mg 又はプラセボを単回投与	（I）健康な若年男性被験者を対象に，アトゲパントの安全性，忍容性，及び PK を評価する （II）経口投与したアトゲパントが，カプサイシン塗布により誘発された皮膚血管拡張に及ぼす影響を評価する
参考	I	3101 105 002	20	米国	投与 A：アトゲパント 60 mg を食後に単回投与 投与 B：アトゲパント 60 mg を空腹時に単回投与	健康成人被験者を対象に，アトゲパントの即放性錠剤の単回投与後におけるアトゲパントの全身曝露量に対して高脂肪食が与える影響を定量する
参考	I	CGP PK 03	6	米国	^{14}C アトゲパント 50 mg	^{14}C アトゲパント 50 mg（約 200 µCi）単回経口投与後の ^{14}C アトゲパントの排泄経路及びマスバランスを検討する ^{14}C アトゲパント 50 mg（約 200 µCi）単回経口投与後のアトゲパントの濃度　時間プロファイル，特定された主要代謝物（定量された場合），及び血漿中の総放射能量を評価する 健康男性被験者を対象に ^{14}C アトゲパントの代謝を調べ，生物学的検体中の主要代謝物を特定する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	MK 8031 P003	16	米国	アトゲパント 40 mg 又はプラセボを単回投与	高齢被験者を対象に，アトゲパントの安全性，忍容性，及び PK を評価する
参考	I	CGP PK 01	32	米国	アトゲパント 60 mg	肝機能障害被験者及びマッチさせた肝機能が正常な健康被験者を対象に，アトゲパントの単回投与後の PK，安全性，及び忍容性プロファイルを評価する
参考	I	CGP PK 02	40	米国	投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B：Day 8 14 及び Day 16 17 にイトラコナゾール 200 mg QD（食後）を投与，Day 15 にアトゲパント 60 mg とイトラコナゾール 200 mg（空腹時）を併用投与	イトラコナゾールの反復投与がアトゲパント単回投与の PK に及ぼす影響を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	CGP PK 06	40	米国	投与 A：アトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B：アセトアミノフェン 1000 mg を単回投与 投与 C：アトゲパント 60 mg とアセトアミノフェン 1000 mg を併用投与 投与 D：ナプロキセン 500 mg を単回投与 投与 E：アトゲパント 60 mg とナプロキセン 500 mg を併用投与	健康成人被験者を対象に，（1）アトゲパントとアセトアミノフェン間，（2）アトゲパントとナプロキセン間の PK 相互作用の可能性を評価する
参考	I	CGP PK 12	32	米国	投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B1：Day 7 にアトゲパント 60 mg 及びリファンピシン 600 mg，Day 8 11 にリファンピシン 600 mg QD を投与 投与 B2：Day 12 にアトゲパント 60 mg とリファンピシン 600 mg，Day 13 にリファンピシン 600 mg を投与	リファンピシンによる CYP3A4 と P gp 誘導及び OATP 阻害がアトゲパント単回投与の PK に及ぼす影響を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	CGP PK 13	30	米国	投与 A：アトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B：スマトリプタン 100 mg を単回投与 投与 C：アトゲパント 60 mg とスマトリプタン 100 mg を単回併用投与	健康成人被験者を対象に，アトゲパントとスマトリプタン間の PK 相互作用の可能性を評価する
参考	I	3101 102 002	32	米国	投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B：Day 7 11 及び Day 13 にエソメプラゾール 40 mg QD，Day 12 にアトゲパント 60 mg とエソメプラゾール 40 mg を併用投与	健康成人被験者を対象に，アトゲパント単剤の単回投与後及びアトゲパントとエソメプラゾールの併用投与後のアトゲパントの全身曝露量を比較する
参考	I	MK 8031 P005	24	米国	投与 A：Nordette® 28 を単回投与 投与 B：アトゲパント 60 mg QD を 17 日間投与，更に Day 14 に Nordette® 28 を単回投与	健康成人女性被験者を対象に，アトゲパントの反復投与が経口避妊薬の PK に与える影響を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	3101 104 002	12	中国	投与 1：アトゲパント 10 mg を単回投与 投与 2：アトゲパント 30 mg を単回投与 投与 3：アトゲパント 60 mg を単回投与 投与 4：アトゲパント 60 mg QD を 7 日間投与	中国人健康成人被験者を対象に，アトゲパントの単回投与時及び定常状態における PK を評価する
参考	I	CGP PK 14	50	米国	投与 A：アトゲパント 60 mg 投与 B：アトゲパント 60 mg とトピラマート 25 100 mg を併用投与 投与 C：トピラマート 25 100 mg 投与 D：アトゲパント 60 mg とトピラマート 100 mg を併用投与	健康成人被験者を対象に，トピラマートがアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価する 健康成人被験者を対象に，アトゲパントがトピラマートの PK に及ぼす影響を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	3101 103 002	32	米国	投与 A：Day 1 にアトゲパント 60 mg を単回投与 投与 B1：Day 8 にグルコン酸キニジン 324 mg BID，Day 9 及び Day 10 にグルコン酸キニジン 648 mg BID（2 × 324 mg 錠）を投与 投与 B2：Day 11 午前にアトゲパント 60 mg とグルコン酸キニジン 648 mg（2 × 324 mg 錠）を併用投与後，Day 11 夕方にグルコン酸キニジン 648 mg（2 × 324 mg 錠），Day 12 にグルコン酸キニジン 648 mg BID（2 × 324 mg 錠）を投与	健康成人被験者を対象に，キニジンによる P gp 阻害がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価する
参考	I	3101 106 002 (M21 212)	30	米国	投与 A：ubrogepant 100 mg を単回投与 投与 B：アトゲパント 60 mg QD 投与 C：アトゲパント 60 mg QD と ubrogepant 100 mg QD を併用投与	片頭痛歴のある被験者を対象に，定常状態でのアトゲパントが ubrogepant 単回投与の PK に及ぼす影響を評価する 片頭痛歴のある被験者を対象に，ubrogepant 単回投与がアトゲパントの定常状態での PK に及ぼす影響を評価する

表 2.5.1-1. 臨床試験データパッケージ（続き）

試験カテゴリ	開発の相	試験番号	被験者数（日本人）	実施された地域	用量	主要な目的
参考	I	M22 394	ubrogepant：12 アトゲパント：12	米国	ubrogepant 100 mg アトゲパント 60 mg	試験登録時点で分娩後 1 6 ヵ月の健康な授乳中の成人女性を対象に，ubrogepant 又はアトゲパントを単回経口投与した後の安全性，血漿及び乳汁中の PK，母乳への排泄，並びに相対的乳児投与量を評価する

PMF premarked formulation（市販前製剤），CYP3A4 チトクロム P450

2.5.1.8 参考文献

1. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021;397(10283):1485-95.
2. Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17(1):15-22.
3. 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.
4. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.
5. 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.
6. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. Lancet. 1992;339(8803):1202-7.
7. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002;22(1):54-61.
8. 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.
9. 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(2):683-96.
10. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. Nature. 1985;313(5997):54-6.
11. Hirsch S, Corradini L, Just S, et al. The CGRP receptor antagonist BIBN4096BS peripherally alleviates inflammatory pain in rats. Pain. 2013;154(5):700-7.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28(2):183-7.
13. Fischer MJM. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the pathogenesis of primary headache. Drugs Future. 2006;31(2):175-81.
14. IHS-2018. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

15. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016;12(8):455-64.
16. 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.
17. Schwedt TJ. Chronic migraine. BMJ. 2014;348:g1416.
18. 柴田護. 片頭痛の最新治療. 日本内科学会雑誌. 2021;110(11):2449-57.
19. 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.
20. 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(8):e764-77.
21. Mannix S, Skalicky A, Buse DC, et al. Measuring the impact of migraine for evaluating outcomes of preventive treatments for migraine headaches. Health Qual Life Outcomes. 2016;14(1):143.
22. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. Arch Intern Med. 1999;159(8):813-8.
23. 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.25-26.
24. 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(1):29.
25. Lantéri-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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.

29. 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(11):5176-90.

30. 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(6):3811-22.

31. 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.

32. 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.

33. Martelletti P. Acute treatment of migraine: quo vadis? Expert Opin Pharmacother. 2017;18(11):1035-7.

34. 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.

2.5.2 生物薬剤に関する概括評価

2.5.2.1 生物薬剤学試験

アトゲパントは低分子カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）受容体拮抗薬であり，分子量（INN）は 621.544（一水和物遊離塩基として）又は 603.529（無水物遊離塩基として）である。分配係数（Log P/Log D［7.0］）は 2.4，pKa 値は 2.2（ピリジニウム基）及び 10.2（ラクタム基）である。透過係数は 18.8×10^{-6} cm/s であり，中等度の透過性及び低溶解性から Biopharmaceutical Classification System（BCS）に基づくとクラス II に分類される。

アトゲパントの経口液剤，並びに，[redacted]錠剤（以下「[redacted]」）製剤及び[redacted]錠剤（以下「[redacted]」）製剤を健康被験者に投与し，アトゲパントの薬物動態（以下「PK」）を評価した。アトゲパント 10，30 及び 60 mg の即放性の [redacted] 製剤が市販予定製剤である。全ての第 II/III 相試験及び第 III 相試験，並びに，複数の第 I 相試験で [redacted] 製剤が使用された。食事の影響はアトゲパント 60 mg の市販予定製剤を用いて評価した（3101-105-002 試験）。60 mg の市販予定製剤でアトゲパントを高脂肪食後に投与したとき，曝露量は低下したものの，血漿中濃度　時間曲線下面積（以下「AUC」）は約 18%，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）は約 22%の低下であり，C_{max} 到達時間（以下「T_{max}」）の中央値には変化がなかった。アトゲパントに顕著な曝露　反応関係が認められていないことから（2.7.2.1.5 項），食事によりアトゲパントの吸収はわずかに低下するものの，この吸収の低下は有効性に対し臨床的に意義のある影響を及ぼすことは予測されない。

2.5.2.2 分析法

臨床試験のアトゲパント濃度の評価には，開発過程を通じて複数のマトリックスが用いられた。第 I 相試験ではヒト血漿，母乳，尿及び脳脊髄液がマトリックスとして用いられた。また，血漿検体と乾燥血液スポット検体でのアトゲパント濃度の相関性を確認した。第 II/III 相 CGP-MD-01 試験では，Mitra®カートリッジ（容量吸収マイクロサンプリング法）を用いて乾燥血液検体が採取された。血漿検体と Mitra®カートリッジを用いて採取した乾燥血液検体でのアトゲパント濃度の相関性を確認した。第 III 相試験ではヒト血漿がマトリックスとして用いられた（2.7.1.1.2 項）。

本申請に含まれる様々な臨床試験で採取した全ての PK 検体は，安定同位体で標識した内標準物質を用いた，バリデートされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。全ての検体分析は，生体試料分析法に関する規制当局によるガイダンス及び分析機関での標準作業手順書に従って実施した。

本申請に含まれる様々な臨床試験で採取した検体でのアトゲパント濃度分析に関する選択性，定量下限（LLOQ），精度，真度，抽出回収率，希釈倍率，マトリックス効果，工程内安定性及び凍結安定性などを含む分析性能の詳細を 2.7.1.2.5 項に記載した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

アトゲパントを経口投与したとき，アトゲパントは速やかに吸収され，最高血漿中濃度（以下「C_{max}」）到達時間（以下「T_{max}」）の中央値は投与後 1.0–2.0 時間であった。血漿中濃度プロファイルは，C_{max} 到達後はおおむね二相性の消失を示し，見かけの終末相消失半減期（以下「$t_{1/2}$」）は約 11 時間であった。全体としてアトゲパント 1–300 mg を投与したとき，アトゲパントの曝露量は用量にほぼ比例して増加した。

モノクローナル抗体あるいは化学的阻害剤共存下又は非共存下でのヒト肝ミクロソーム，並びに，遺伝子組換えチトクローム P450（以下「CYP」）酵素を用いて CYP の reaction phenotyping 試験を実施したところ，アトゲパントの代謝は主に CYP3A を介することが示唆された。ヒト肝細胞で認められた全ての代謝物は非臨床毒性試験動物種であるマウス，ラット又はサル肝細胞でも認められた。アトゲパントをヒトに経口投与したとき，血漿中では主にアトゲパント（未変化体）及び代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチルグルクロン酸抱合体）が検出された。代謝物 M23 はグルクロン酸抱合体であるため薬理活性を示す可能性は低く，また血漿中曝露量が低いことから，代謝物 M23 に関する薬物相互作用（以下「DDI」）試験は実施しなかった（2.7.2.4.1 項）。

授乳婦にアトゲパント 60 mg を単回経口投与したとき，アトゲパントの乳汁中への移行はわずかであった。乳児相対摂取量は約 0.19%であり，乳汁/血漿中濃度比は約 0.08 であった。24 時間でのアトゲパントの乳汁中累積移行量は微量であった（0.01 mg 未満）。授乳中の乳児に対するアトゲパントの影響及び乳汁産生に対するアトゲパントへの影響に関するデータはない。そのため，治療上の有益性及び母乳栄養の有益性，並びに，授乳中の乳児に対する潜在的な有害作用を考慮して，アトゲパント投与中の授乳の継続又は中止を検討すべきである。

2.5.3.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.5.3.2.1 内因性要因の影響

2.5.3.2.1.1 性別の影響

高齢被験者（65–78 歳）にアトゲパント 40 mg を単回経口投与したとき，投与後無限大時間までの血漿中濃度　時間曲線下面積（以下「AUC」）（以下「$AUC_{0\text{-}inf}$」）は高齢男性よりも高齢女性で 10%高く，C_{max} は 38%高い程度で，高齢女性及び高齢男性での見かけの終末相 $t_{1/2}$ は，それぞれ 9.97 時間及び 8.31 時間であった。このことから，アトゲパントの薬物動態（以下「PK」）に高齢男女被験者間で臨床的に意義のある差は示唆されなかった。また，母集団 PK 解析において，性別はアトゲパントの PK に対し臨床的に重要となる共変量ではなかった（2.7.2.4.4 項）。

2.5.3.2.1.2 年齢の影響

アトゲパント 40 mg を単回経口投与したとき，若年男性（18–33 歳）と比べ高齢男性（65–78 歳）で曝露量がわずかに高い可能性が示唆されたが，臨床的に重要となる可能性は低いと考えられる。アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} の幾何平均比（以下「GMR」）はそれぞれ，1.39 及び 0.91 であった。高齢男性及び若年男性の見かけの終末相 $t_{1/2}$ はそれぞれ，8.31 及び 11.3 時間であった。また，母集団 PK 解析において，年齢はアトゲパントの PK に対し臨床的に重要となる共変量ではなかった（2.7.2.4.4 項）。

2.5.3.2.1.3 人種の影響

定常状態でのアトゲパントの曝露量は白人被験者と比べ日本人被験者でわずかに低く，日本人被験者での定常状態でのアトゲパントの C_{max} 及び AUC は白人被験者と比べそれぞれ約 22%及び約 29%低かった。この曝露量におけるわずかな差は，臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。また，中国人被験者と白人被験者におけるアトゲパントの PK を試験間で比較したところ，臨床的に意義のある差は示唆されなかった（2.7.2.4.4 項）。母集団 PK 解析において，人種はアトゲパントの PK に対し臨床的に重要となる共変量ではなかった（CGP-MS-03）。

2.5.3.2.1.4 肝機能障害の影響

軽度，中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者でのアトゲパントの C_{max} は，肝機能正常被験者と比べ顕著な変化は認められず（それぞれ+9%，-12%及び-4%），AUC はわずかに高かった（14%–38%）。全体として，軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者ではアトゲパントの PK に臨床的に意義のある変化はなかったが，重度の肝機能障害を有する被験者ではアトゲパントの血漿中非結合率が肝機能正常被験者の 2.6 倍高かった（2.7.2.4.4 項）。以上より，軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対するアトゲパントの用量調節は不要と考える。重度の肝機能障害を有する患者に対してはアトゲパントの使用は推奨しない。

2.5.3.2.1.5 腎機能障害の影響

^{14}C–アトゲパントを単回経口投与したとき，投与した放射能の約 8%及び 81%がそれぞれ尿中及び糞中から回収された（2.7.2.2.2.4.1 項）。このことから，アトゲパントは大部分が胆汁/糞中を介した排泄経路で消失し，腎排泄経路の寄与はわずかと考えられる。母集団 PK 解析において，腎機能（軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者におけるクレアチニンクリアランス）はアトゲパントの PK に対し臨床的に重要となる共変量ではなかった（CGP-MS-03）。生理学的薬物速度論（以下「PBPK」）解析によるシミュレーションの結果，重度の腎機能障害によりアトゲパントの曝露量が 2.3 倍増加することが示唆された（有機アニオン輸送ポリペプチド［以下「OATP」］が阻害されアトゲパントの肝取り込みが 52%減少したワーストケースを想定した場

合）（2.7.2.3.7 項）。このことから，重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者にはアトゲパントの用量を 10 mg に減量することが推奨される。

2.5.3.2.1.6 体重の影響

母集団 PK 解析において，体重の増加によりアトゲパントの見かけの分布容積が増加したが，クリアランス及び曝露量に重要な影響は認められなかった（CGP-MS-03 報告書 Figure 28）。そのため，体重はアトゲパントの PK に臨床的に重要な影響を与えないと考えらえる。

2.5.3.2.2 外因性要因の影響

2.5.3.2.2.1 In Vitro 評価

2.5.3.2.2.1.1 CYP の阻害及び誘導

アトゲパントは CYP1A2 及び CYP3A4（ミダゾラム及びテストステロン）に対して阻害を示さなかった（50%阻害濃度［以下「IC_{50}」］＞100 μM）。アトゲパントは CYP2B6（IC_{50} = 83 μM），CYP2C8（IC_{50} = 41 μM），CYP2C9（IC_{50} = 16 μM），CYP2D6（IC_{50} = 34 μM）及び CYP2C19（IC_{50} = 59 μM）に対し弱い阻害を示した。アトゲパントは CYP の時間依存的阻害を示さなかった。50 × 血漿中 C_{max}（非結合型）である 2.88 μM をカットオフとして用いて（アトゲパント 60 mg 投与時），臨床 DDI 試験の要否を検討した。検討した全ての薬物代謝酵素において *in vitro* で得られた IC_{50} はカットオフ値よりも高かったことから，アトゲパントは主要な CYP の阻害剤として重要な DDI を引き起こすことは予測されず，臨床 DDI 試験は不要と考えられる（2.7.2.4.5.1 項）。

アトゲパントをヒト肝細胞とインキュベーションしたとき，濃度依存的な CYP3A4 の誘導が認められたが，アトゲパント 20 μM での CYP3A4 の伝達リボ核酸（「mRNA」）の増加は，リファンピシン 10 μM での増加の約 30%であった。治療用量で予想される血漿中非結合型 C_{max}（0.1 μM 未満）及び Relative Induction Score モデリングから，消失経路が主に CYP3A4 である化合物に対しアトゲパントは臨床的に重要な DDI を引き起こさないと予測される。ヒト肝細胞において，アトゲパントによる CYP1A2 及び CYP2B6 の誘導は認められなかった（2.7.2.4.5.1 項）。

2.5.3.2.2.1.2 トランスポーター

アトゲパントは P 糖タンパク質（以下「P-gp」），乳癌耐性タンパク質（以下「BCRP」），OATP1B1，OATP1B3 及び有機アニオントランスポーター（以下「OAT」）1 の基質であり，OAT3，有機カチオントランスポーター（以下「OCT」）2 及び multidrug and toxin extrusion（以下「MATE」）1 の基質でないことが示された。トランスポーターの阻害作用を「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）」に基づき静的薬物速度論モデルを用いて評価したところ，臨床においてアトゲパントによる P-gp，BCRP，Bile salt export pump（以下「BSEP」），OAT1，OAT3，OCT2，

OATP1B3，MATE2-K，多剤耐性タンパク質（以下「MRP」）3，MRP4 又は sodium taurocholate co-transporting polypeptide（NTCP）の阻害は予測されず，OATP1B1，MATE1 及び OCT1 については軽度に阻害する可能性が示唆された。PBPK モデルを用いて，OATP1B1/1B3 基質（プラバスタチン及びロスバスタチン）又は MATE1/OCT2 基質（メトホルミン）の PK に対しアトゲパントが及ぼす影響を予測したところ，アトゲパントとの併用はプラバスタチン，ロスバスタチン及びメトホルミンの全身曝露量に顕著な影響を与えないことが予測された（2.7.2.3.7 項）。OCT1 に対する阻害作用については「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）」で臨床 DDI 試験を求められていないことから，更なる検討は実施しなかった（2.7.2.4.5.1 項）。

2.5.3.2.2.2 In Vivo 評価

以下の薬物と併用した臨床 DDI 試験を実施した。

- イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤及び P-gp 阻害剤，CGP-PK-02 試験）
- リファンピシン（強力な CYP3A4 及び P-gp 誘導剤［反復投与］，及び OATP 阻害剤［単回投与］，CGP-PK-12 試験）
- トピラマート（弱い CYP3A4 誘導剤，CGP-PK-14 試験）
- グルコン酸キニジン（P-gp 阻害剤，3101-103-002 試験）
- プロトンポンプ阻害薬や H_2 遮断薬（胃酸分泌抑制剤，3101-102-002 試験及び MK-8031 P008 試験）
- 片頭痛患者が一般的に使用する薬剤（経口避妊薬，アセトアミノフェン，ナプロキセン及びスマトリプタン，MK-8031 P005 試験，CGP-PK-06 試験及び CGP-PK-13 試験）

イトラコナゾールと併用投与したとき，アトゲパント（60 mg）の C_{max} は 2.15 倍，AUC は 5.51 倍増加した。したがって，イトラコナゾール等の強い CYP3A4 阻害剤と併用すると，アトゲパントの曝露量に臨床的に意義のある増加が予測される。強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシンなど）と併用する場合，アトゲパントの用量は低用量である 10 mg を推奨する。

リファンピシン（600 mg）単回投与を併用したとき，アトゲパント（60 mg）単独単回投与と比べアトゲパントの曝露量に統計学的に有意な増加が認められた（投与後 24 時間までの AUC［$AUC_{0\text{-}24h}$］は 2.85 倍，C_{max} は 2.23 倍）。そのため，OATP 阻害剤と併用投与したとき，アトゲパントの曝露量に臨床的に意義のある増加が予測され，OATP 阻害剤（シクロスポリンなど）と併用する場合，アトゲパントの用量は低用量である 10 mg 又は 30 mg を推奨する。

リファンピシン（600 mg）反復投与を併用したとき，アトゲパント（60 mg）単独単回投与と比べアトゲパントの曝露量に統計学的に有意に低下した（$AUC_{0\text{-}inf}$ は 61%，投与後最終定量可能時点までの AUC［$AUC_{0\text{-}t}$］は 60%，C_{max} は 30%低下）。そのため，強力な CYP3A4 及び P-gp の誘導薬と併用投与したとき，アトゲパントの曝露量が低下する可能性があるが，安全性上の懸念に繋がらないことからアトゲパントの用量調節は不要と考える。

トピラマートにより CYP3A4 が軽度に誘導された場合，アトゲパントの定常状態での C_{max} 及び定常状態での投与間隔の AUC（以下「$AUC_{0\text{-}tau,ss}$」）はそれぞれ 24%及び 25%低下した。アトゲパントの有効用量範囲が広いことを考慮すると，この曝露量の変化が臨床的に重要である可能性は低い。また，トピラマートを単独投与したときの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau,ss}$ は，アトゲパントと併用投与したときと同程度であった。アトゲパントとトピラマートを併用投与する際は，いずれの用量調節も不要と考える。

グルコン酸キニジン（P-gp 阻害剤）と併用投与したとき，アトゲパントの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 4%及び約 26%増加した。この結果から，P-gp 基質であるアトゲパントは P-gp 阻害剤により臨床的に重要な DDI を受ける可能性は低いと予測され，用量調節は不要と考える。

アトゲパントとプロトンポンプ阻害薬であるエソメプラゾールを併用投与し，胃内 pH の変化がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価した。エソメプラゾール（40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与）を併用投与時にアトゲパント（60 mg）を単回投与したとき，吸収速度は低下したが（C_{max} が約 23%低下，T_{max} が遅延），吸収量（AUC）は変化しなかった。同様に，アトゲパントと H_2 遮断薬であるファモチジンを併用投与し，胃内 pH の変化がアトゲパントの PK に及ぼす影響を評価した。ファモチジン（Day -1 の夜及び Day 1 の朝に 20 mg）を併用投与時にアトゲパント（60 mg）を単回投与したとき，アトゲパントのバイオアベイラビリティは低下したが，C_{max} が約 50%，AUC が約 20%低下した程度であり，T_{max} は変化しなかった。これらの結果から，胃酸分泌抑制剤と併用しても臨床的に重要な影響はなく，用量調節は不要と考える。

閉経後又は卵巣摘出した健康成人女性被験者を対象として，Period 1 では経口避妊薬である Nordette®-28 を単独単回投与し，Period 2 ではアトゲパント 60 mg を 1 日 1 回 17 日間反復投与し，14 日目には Nordette®-28 も単回投与した。エチニルエストラジオール（以下「EE」）の $ACU_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} 並びにレボノルゲストレル（以下「LNG」）の C_{max} においては，Nordette®-28 とアトゲパントと併用時/Nordette®-28 単独投与時の GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内であった。LNG の $ACU_{0\text{-}inf}$ では，GMR の 90% CI は 0.80–1.25 の範囲内ではなかったものの，上限がわずかに外れた程度であったことから，臨床的に重大な差となる可能性は低い。全体として，アトゲパントと経口避妊薬を併用投与したとき，経口避妊薬の成分である EE 及び LNG に対しアトゲパントの投与が臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

健康成人被験者にアトゲパント（60 mg）を単独単回経口投与，アセトアミノフェン（1000 mg）を単独単回経口投与，ナプロキセン（500 mg）を単独単回経口投与，及び，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。全体として，アトゲパントとアセトアミノフェン，及び，アトゲパントとナプロキセンの間に PK の相互作用は認められなかった。そのため，アトゲパントはアセトアミノフェン又はナプロキセンと安全に併用投与することが可能である。

健康成人被験者にアトゲパント（60 mg）を単独単回経口投与，スマトリプタン（100 mg）単独単回経口投与，及び，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与した。全体として，アトゲパントとスマトリプタンを併用投与したとき，アトゲパント又はスマトリプタンの PK に臨床的に意義のある変化は認められず，用量調節は不要と考える。

2.5.3.2.2.3 モデリング＆シミュレーション評価

弱い及び中等度の CYP3A4 阻害剤，並びに，P-gp 又は BCRP 阻害剤との併用がアトゲパントの曝露量に及ぼす影響を，PBPK モデルを用いて評価した。フルコナゾール（中等度の CYP3A4 阻害剤），並びに，シメチジン（弱い CYP3A4 阻害薬）と併用投与したときの DDI を予測したところ，アトゲパントの C_{max} 比及び AUC 比の幾何平均値はそれぞれ，1.21 及び 1.68，並びに，1.05 及び 1.08 であった。また，P-gp 並びに BCRP を完全に阻害した場合の影響を予測したところ，アトゲパントの C_{max} 比及び AUC 比の幾何平均値はそれぞれ，1.39 及び 1.20，並びに，1.29 及び 1.18 であった（2.7.2.3.7 項）。アトゲパントの PK に臨床的に意義のある変化は予測されないことから，弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤，若しくは，P-gp 又は BCRP 阻害剤と併用した場合，アトゲパントの用量調節は不要と考える。

また，OATP1B1/1B3 の基質としてプラバスタチン及びロスバスタチンを，MATE1 及び OCT2 の基質としてメトホルミンを用いたアトゲパントによるトランスポーター阻害作用の影響を予測した。全体として，スタチン及びメトホルミンの PK に対しアトゲパントによる顕著な DDI は認められなかった（2.7.2.3.7 項）。

2.5.3.3 薬力学

2.5.3.3.1 QT 評価

健康成人被験者に治療用量を上回る用量（300 mg）でアトゲパントを投与したとき，プラセボ及びベースライン補正した QTcF 間隔に意義のある変化は認められず，アトゲパントは心再分極に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.6.2 項）。

2.5.3.4 薬物動態/薬力学解析

健康被験者を対象として，カプサイシン誘発性皮膚血管拡張（以下「CIDV」）に対するアトゲパントの阻害作用を検討したところ，アトゲパントの CIDV 阻害に対する 50%有効濃度（以下「EC_{50}」）及び 90%有効濃度（以下「EC_{90}」）はそれぞれ，約 1.51 及び 13.6 nM であった。アトゲパント 10 mg では，投与後 12 時間までカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体が 90%阻害されると予測される一方，アトゲパント 30 及び 60 mg ではそれぞれ，投与後 16 時間及び 24 時間まで 90%阻害されると予測され，片頭痛予防における有効性が示唆された（2.7.2.2.6.1 項）。

母集団 PK 解析及び曝露　反応解析について，以下に要約する。

- 反復性及び慢性片頭痛患者でのアトゲパントの PK プロファイルは，ラグタイムを含む逐次 0 次/1 次吸収モデル及び中央コンパートメントからの線形消失を仮定した 3 コンパートメントモデルで最もよく記述された。慢性片頭痛患者において，アジア諸国（中国，日本及び韓国）に居住する被験者と非アジア諸国（北米及び欧州）に居住する被験者での予測曝露量を探索的に比較したところ，地域による顕著な差は

認められなかった（3101-S02-000）。非日本人反復性片頭痛患者のデータを用いて構築した母集団 PK モデルは，日本人反復性片頭痛患者におけるアトゲパントの PK も十分に記述した（R&D/24/1436）。

- 反復性片頭痛患者での月間片頭痛日数に関する曝露　反応解析では，治療効果の導入によりモデルは改善したが，アトゲパント 1 日 1 回 10 mg 投与から 1 日 2 回 60 mg 投与の用量範囲でのアトゲパントの曝露量と治療効果に関係性は認められなかった。年齢，ベースライン時の月間片頭痛日数，性別，片頭痛歴の長さ，片頭痛予防薬の使用歴，及び急性期治療薬の使用を共変量として評価したところ，ベースライン時の月間片頭痛日数のみが月間片頭痛日数の減少に影響を及ぼし，ベースラインでの日数が長いほど全体的な治療効果は低かった。3101-301-002 試験の被験者のうち，約 70%にあたる片頭痛予防薬の使用歴がある被験者にデータセットを限定したところ，統計学的に有意ではなかったものの曝露　反応関係に数値的な傾向が認められた（CGP-MS-03）。
- 慢性片頭痛患者における曝露　反応解析では，月間片頭痛日数に対しアトゲパントの曝露量による影響が認められた。用量又は曝露量に依存しないアトゲパントの効果に基づくモデルと比べ，CIDV に対する EC_{90} である 13.6 nM を上回る時間によりモデルはわずかに改善されたが，アトゲパント 1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンでは，大部分の被験者で 13.6 nM を上回った時間は 1 日あたり 24 時間であった。有効性のシミュレーションでは，アトゲパント 1 日 2 回 30 mg 及び 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンでは，プラセボ投与レジメンと比べ月間片頭痛日数は減少したが，両アトゲパント投与レジメン間で差は認められなかった。アトゲパントの平均血漿中濃度（以下「C_{avg}」）が高いほど経時的に体重が減少する傾向が認められた。便秘の発現割合はプラセボ投与レジメンと比べアトゲパント投与レジメンで高かったが，曝露量との明らかな関係は認められなかった。悪心の発現割合はプラセボ投与レジメンと比べアトゲパント投与レジメンで高かったが，C_{max} との関係性は認められなかった（3101-S02-000）。
- 日本人反復性片頭痛患者に対する曝露　有効性シミュレーションの結果，月間片頭痛日数及びそのベースラインからの変化量において，プラセボとアトゲパント投与レジメンとの間で差が認められたが，1 日 1 回 10 mg 投与レジメン，1 日 1 回 30 mg 投与レジメンと 1 日 1 回 60 mg 投与レジメンとの間で明確な差は認められなかった。検討した用量範囲で明確な曝露　反応関係が認められなかったのは，最低用量である 1 日 1 回 10 mg 投与レジメンにおいても，曝露量が CIDV モデルに基づく EC_{50}（1.51 nM）を超える時間が 1 日あたり 24 時間以上であるためと考えられる。安全性に関する曝露　反応解析では，12 週間の二重盲検期間中のいずれかの時点での便秘又は悪心の発現割合は，アトゲパントの C_{avg} の増加に伴ってわずかに増加し，この曝露　反応関係は対数関数によりよく記述された。しかしながら，最終モデルにおいて曝露量は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった（R&D/24/1436）。

2.5.3.5　臨床薬理のまとめ

- ヒトにおけるアトゲパントの血漿中タンパク結合率は約 95%であった。

- アトゲパントは，CYP，モノアミン酸化酵素（MAO）-A 又はウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 に対する阻害剤として重大な DDI を引き起こすことは予測されない。また，アトゲパントは CYP の時間依存的阻害作用を示さなかった。
- アトゲパントにより CYP が誘導される可能性は低いと予測された。
- アトゲパントは P-gp，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT1 の基質であったが，OAT3，OCT2 及び MATE1 の基質でなかった。
- アトゲパントは OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び MATE1 の阻害作用を示し，IC_{50} はそれぞれ，3.3，8.4，1.23 及び 2.24 μM であった。
- アトゲパントは 20 μM で BSEP を 34%阻害した。また，アトゲパントは MRP3，MRP4 及び MATE2-K の阻害作用は認められなかった（MRP3 及び MRP4 は 15 μM まで，MATE2-K は 20 μM まで）。
- OATP 阻害剤はアトゲパントの曝露量を増加させる可能性がある。一方，臨床においてアトゲパントがトランスポーターを介した DDI を引き起こす可能性は低いと考えられる。
- 経口投与したアトゲパントは速やかに吸収され，投与後 0.5 時間以内に血漿中アトゲパント濃度は，CIDV モデルにおける EC_{90} である約 14 nM を上回り，T_{max} は 1–2 時間であった。
- アトゲパントの終末相消失半減期は約 11 時間であった。
- アトゲパントを 60 mg 経口投与したときの代表的な C_{max} 及び AUC はそれぞれ，約 740 ng/mL 及び約 3470 ng×hr/mL であった。
- アトゲパントは大部分が胆汁/糞中を介した排泄経路で消失した（約 81%）。腎排泄経路の寄与はわずかであった（10%未満）。
- アトゲパントを 1 日 1 回反復投与したときの蓄積は認められず，また，1 日 2 回投与したときの蓄積もわずかであった。
- アトゲパントは 1–300 mg の用量範囲でおおむね用量比例的な PK を示した。
- 標準的な高脂肪食摂取後にアトゲパントを投与したとき，C_{max} 及び AUC はそれぞれ 22%及び 18%低下した。この食後投与でのアトゲパントの曝露量における軽微な変化が臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。有効性及び安全性を評価した主要な試験において，アトゲパントの投与に対し食事制限は設けなかった。
- CYP3A4 はアトゲパントの代謝に関する主要な酵素であった。グルクロン酸抱合体である代謝物 M23（アトゲパントの二酸化メチルグルクロン酸抱合体）はヒト血漿中の主要な代謝物であった。M23 は，薬理活性を示す可能性は低いと考えられ，また，アシルグルクロン酸抱合体ではなかった。
- 性別，人種，体重，年齢，食事，軽度又は中等度の肝機能又は腎機能障害，若しくは，弱い又は中等度の CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用に関し，アトゲパントの用量調節は不要と考えられる。
- 軽度，中等度又は重度の肝機能障害を有する患者では，アトゲパントの曝露量はそれぞれ，24%，15%及び 38%高かった。しかしながら，非結合型アトゲパントの曝露

量は重度の肝機能障害を有する患者で約 3 倍高かった。そのため，重度の肝機能障害を有する患者に対してはアトゲパントの使用は推奨しない。

- 重度の腎機能障害患者を対象としたアトゲパントの PK，安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していない。PBPK モデル解析の結果，重度の腎機能障害患者ではアトゲパントの曝露量は 2.3 倍増加することが示唆された（OATP 阻害によりアトゲパントの肝臓への取り込みが 52%低下するワーストケースシナリオを想定）。このことから，重度の腎機能障害患者又は末期腎不全患者にはアトゲパントの用量を 10 mg に減量することが推奨される。
- アトゲパントのヒト乳汁中への移行はごくわずかであり，相対的乳児摂取量は 0.2%未満であった。
- 強い CYP3A4 の阻害剤又は強い CYP3A4 の誘導剤と併用した場合，アトゲパントの PK は臨床的に意味のある DDI を受けると予測される。
- 強い CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールと併用した場合，アトゲパントの $AUC_{0\text{-}inf}$ 及び C_{max} はそれぞれ，5.51 倍及び 2.15 倍増加した。そのため，強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール，イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）と併用投与する場合は，アトゲパントの用量は 10 mg に減量することが推奨される。
- 強い CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを反復投与した場合，アトゲパントの曝露量は 60%低下した。
- OATP 阻害剤と併用する場合，アトゲパントの用量を 10 又は 30 mg に減量することが推奨される。
- アトゲパントは，経口避妊薬，P-gp 阻害剤，BCRP 阻害剤，プロトンポンプ阻害薬，H_2 遮断薬，アセトアミノフェン，ナプロキセン，トピラマート，ubrogepant 又はスマトリプタンと併用する場合，いずれにおいても安全に投与することが可能である。
- 健康成人に治療用量を上回る用量（300 mg）でアトゲパントを投与したとき，心再分極に影響を及ぼさなかった。
- 曝露　反応解析の結果では，主要な臨床試験で検討された用量範囲で月間片頭痛日数の減少に対する明確な曝露　反応関係は認められなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験

有効性の概括評価では，片頭痛予防を目的としたアトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）経口投与の有効性評価に用いた臨床試験のうち，日本人患者を対象とした 3 試験（評価資料）の評価結果を記載した。

日本人患者を対象とした臨床試験は，日本で実施した反復性片頭痛（以下「EM」）患者を対象とした第 II/III 相試験（以下「M22-056 試験」），日本を含む国際共同試験として実施した慢性片頭痛（以下「CM」）患者を対象とした第 III 相試験（以下「3101-303-002 試験」），及び日本で実施した CM 患者（3101-303-002 試験完了者）及び EM 患者（新規組入れ）を対象とした第 III 相長期継続投与試験（以下「3101-306-002 試験」）である。

3101-303-002 試験及び 3101-306-002 試験は既に終了している。一方，M22-056 試験は本承認申請時点で実施中であるため，本概括評価では，すべての被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了した後の，データカットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）のデータ（二重盲検期間の結果）に基づき記載した。

なお，海外で実施した EM 患者を対象とした第 II/III 相試験（CGP-MD-01 試験），第 III 相試験（3101-301-002 試験，3101-304-002 試験）及び第 III 相長期継続投与試験（3101-302-002 試験）の 4 試験（参考資料）を含め，有効性評価に用いた計 7 つの臨床試験の試験デザインの概略及び試験結果の要約は 2.7.3.1.2 項及び 2.7.3.2 項を参照。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 被験者の内訳

M22-056 試験に無作為化された被験者 524 例（アトゲパント 10 mg 1 日 1 回［以下「QD」］群 127 例，30 mg QD 群 131 例，60 mg QD 群 132 例，プラセボ群 134 例）のうち，521 例（アトゲパント 10 mg QD 群 126 例，30 mg QD 群 131 例，60 mg QD 群 131 例，プラセボ群 133 例）が二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた。

3101-303-002 試験に無作為化された被験者 778 例（アトゲパント 30 mg 1 日 2 回［以下「BID」］群 257 例，アトゲパント 60 mg QD 群 262 例，プラセボ群 259 例）のうち，773 例（アトゲパント 30 mg BID 群 257 例，アトゲパント 60 mg QD 群 261 例，プラセボ群 255 例）が二重盲検下で治験薬の投与を 1 回以上受けた。

いずれの試験でも，ほとんどの被験者（M22-056 試験：97.5%，3101-303-002 試験：89.2%）が 12 週間の二重盲検期間を完了した。中止割合は低く，主な中止理由は，M22-056 試験では同意撤回（1.0%）及びその他（1.1%）であり，3101-303-002 試験では有害事象（4.1%）及び同意撤回（3.7%）であった（2.7.3.3.1.1 項）。

有効性解析対象集団である modified intent-to-treat（以下「mITT」）集団は，M22-056 試験で 521 例（アトゲパント 10 mg QD 群 127 例，30 mg QD 群 130 例，60 mg QD 群 131 例，プラセボ

群 133 例），3101-303-002 試験で 755 例（アトゲパント 30 mg BID 群 253 例，アトゲパント 60 mg QD 群 256 例，プラセボ群 246 例）であった。

2.5.4.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性

日本人の EM 患者を対象とした M22-056 試験では，安全性解析対象集団（523 例）の被験者の年齢の平均値は 43.0 歳で，中央値（最小値，最大値）は 44.0 歳（18，74）であった。83.6%の被験者が女性であった。mITT 集団でのベースライン（無作為化日より前 28 日間）の月間片頭痛日数（以下「MMD」）及び月間頭痛日数の平均値は，それぞれ 7.21 日及び 8.45 日であった（2.7.3.3.1.2.1 項）。

日本人を含む CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験では，安全性解析対象集団（773 例）の被験者の年齢の平均値は 42.1 歳で，中央値（最小値，最大値）は 43.0 歳（18，74）であった。87.6%の被験者が女性であった。mITT 集団でのベースライン（無作為化日より前 28 日間）の MMD 及び月間頭痛日数の平均値は，それぞれ 18.9 日及び 21.4 日であった（2.7.3.3.1.2.2 項）。

いずれの試験でも，人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性について，投与群間に臨床的に意味のある差は認められなかった。また，被験者の平均年齢は 40 歳代で，ほとんどが女性であったことから，典型的な片頭痛患者を代表する集団と考えられる。

2.5.4.3 有効性の結果

本項では，二重盲検試験である M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の有効性の結果（mITT 集団）を記載した。長期継続投与試験である 3101-306-002 試験の有効性の結果（mITT 集団）は 2.5.4.4 項に記載した。

2.5.4.3.1 主要評価項目：12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量

2 試験ともに，主要評価項目の主要解析に反復測定混合効果モデル（以下「MMRM」）を用いた。M22-056 試験では，投与群，来院（月ごと），片頭痛予防薬の使用歴の有無及び投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数の固定効果，ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量として MMRM に含めた。3101-303-002 試験では，投与群，来院，地域，ベースライン期間中の急性期片頭痛治療薬（過剰投与の有無），片頭痛予防薬の使用歴別での効果不十分な薬剤数（同一作用機序で効果不十分な薬剤数が 0 又は 1 種類以上 / 異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2–4 種類），並びに投与群と来院の交互作用をカテゴリー変数の固定効果，ベースライン値及びベースラインと来院の交互作用を共変量として MMRM に含めた。MMRM に基づき，アトゲパントの各用量とプラセボの対比較を行い，各治療効果及び投与群間比較の推定には，最小二乗（以下「LS」）平均値及びその差，これらの標準誤差（以下「SE」）及び 95%信頼区間（以下「CI」），並びに投与群間の差に対応する *P* 値を算出した。主要評価項目に関す

るアトゲパントの各用量とプラセボの多重比較では，Hochberg 法を用いて全体の第 I 種過誤率を有意水準 0.05（両側）に制御し，調整済み *P* 値を示した（2.7.3.1.5.1 項）。

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 10 mg QD 群で–2.80 日，30 mg QD 群で–3.14 日，60 mg QD 群で–3.34 日，プラセボ群で–1.24 日であった。プラセボ群との差（95%CI）は，アトゲパント 10 mg QD 群で−1.57 日（−2.24，−0.89），30 mg QD 群で−1.90 日（−2.57，−1.22），60 mg QD 群で–2.10 日（−2.78，−1.43）であった。平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で統計学的に有意に大きかった（プラセボとの対比較，いずれも $P < 0.0001$，Hochberg 法による多重性調整済み）。したがって，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD の 12 週間経口投与は MMD を減少させ，日本人の EM 患者に対する片頭痛予防では，プラセボより優れていることが示された（2.7.3.3.2.1.1.1 項）。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で MMD のベースラインからのより大きな減少が，初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）から認められ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した（図 2.5.4-1）。

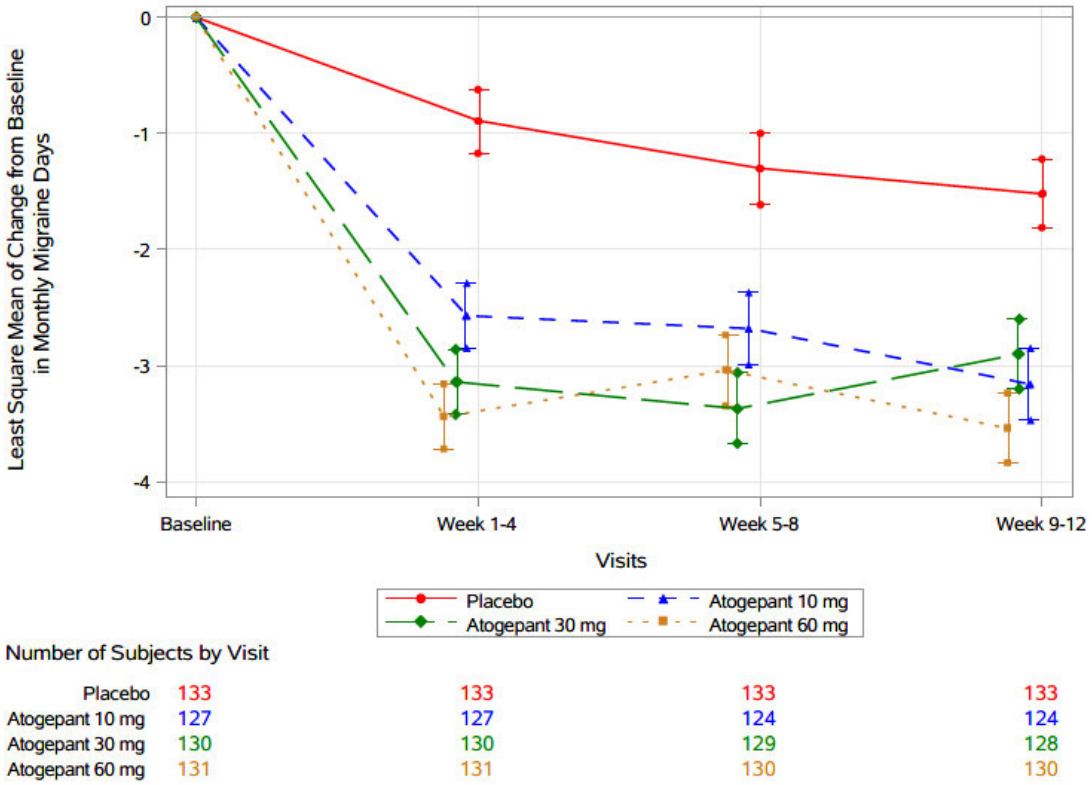
また，主要評価項目及び一部の患者報告アウトカムを除く副次評価項目で，アトゲパント 60 mg QD 群は，アトゲパント 10 mg QD 群及び 30 mg QD 群と比較してより高い数値的改善を伴う数値的用量反応が示された（2.7.3.2.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 30 mg BID 群で–7.46 日，アトゲパント 60 mg QD 群で–6.88 日，プラセボ群で–5.05 日であった。プラセボ群との差（95%CI）は，アトゲパント 30 mg BID 群で−2.41 日（−3.48，−1.33），アトゲパント 60 mg QD 群で−1.82 日（−2.89，−0.75）であった。平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ $P < 0.0001$ 及び $P = 0.0009$，Hochberg 法による多重性調整済み）。したがって，アトゲパント 30 mg BID 又は 60 mg QD の 12 週間経口投与は MMD を減少させ，CM 患者に対する片頭痛予防では，プラセボより優れていることが示された（2.7.3.3.2.1.1.2 項）。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で MMD のベースラインからのより大きな減少が，初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）から認められ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した（図 2.5.4-2）。

以上 2 試験の有効性主要評価の結果から，アトゲパントの経口投与は，成人の EM 患者又は CM 患者に対する片頭痛予防では有効であることが示された。

図 2.5.4-1. 12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（MMRM）の LS 平均値（± SE）の推移（M22-056 試験，mITT 集団）

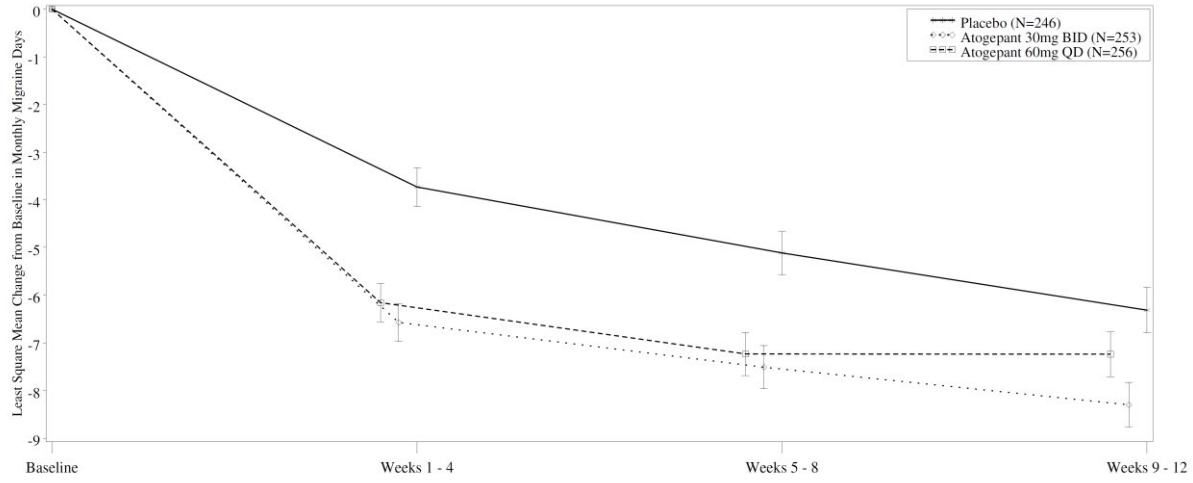


Number of Subjects by Visit

Placebo	133	133	133	133
Atogepant 10 mg	127	127	124	124
Atogepant 30 mg	130	130	129	128
Atogepant 60 mg	131	131	130	130

Cross reference: M22-056 12w CSR Figure 14.2-1.1 f

図 2.5.4-2. 12 週間の二重盲検期間での MMD のベースラインからの変化量（MMRM）の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験，mITT 集団）



MMRM = mixed-effects model for repeated measures. SE = Standard Error.
The response variable is the change from baseline to each postbaseline month in monthly migraine days. The statistical model will include treatment group, visit, stratification of acute medication overuse, stratification of migraine prevention medication use and number of failures, stratification of region, and treatment group-by-visit interaction as categorical fixed effects. The statistical model will also include the baseline monthly migraine days and baseline-by-visit interaction as covariates.

Cross reference: 3101-303-002 final CSR Figure 14.2-2.1.1

2.5.4.3.2 副次評価項目

2 試験ともに，6 つの副次評価項目を設定した（2.7.3.1.4.3 項）。平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合を除く副次評価項目の解析では，主要評価項目の解析と同様の方法を用いて，アトゲパント各群の有効性を評価した。ただし，多重性の調整を行わなかった。平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，ロジスティック回帰モデルに基づき解析した（2.7.3.1.5.2 項）。

2.5.4.3.2.1 12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きく（プラセボ群との差：アトゲパント 10 mg QD 群–2.16 日，30 mg QD 群–2.30 日，60 mg QD 群–2.49 日），平均月間頭痛日数の減少に改善効果が示された（2.7.3.3.2.2.1.1 項）。したがって，日本人の EM 患者に対する片頭痛予防では，アトゲパント 10，30 及び 60 mg QD 経口投与の有効性が更に確認された。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–2.32 日，60 mg QD 群–1.87 日）（2.7.3.3.2.2.1.2 項）。

2.5.4.3.2.2 12 週間の二重盲検期間での急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 10 mg QD 群–2.12 日，30 mg QD 群–2.33 日，60 mg QD 群–2.48 日）（2.7.3.3.2.2.2.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–2.63 日，60 mg QD 群–2.13 日）（2.7.3.3.2.2.2.2 項）。

2.5.4.3.2.3 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で高かった（プラセボ群に対するオッズ比［95%CI］：アトゲパント 10 mg QD 群 4.0［2.19，7.20］，30 mg QD 群 4.2［2.33，7.60］，60 mg QD 群 5.9［3.27，10.61］）（2.7.3.3.2.2.3.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で高かった（プラセボ群に対するオッズ比［95%CI］：アトゲパント 30 mg BID 群 2.13［1.45，3.14］，60 mg QD 群 2.04［1.38，3.00］）（2.7.3.3.2.2.3.2 項）。

2.5.4.3.2.4 12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの変化量

片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（以下「MSQ v2.1」）を用いて，日常役割機能の制限（以下「RFR」）ドメインスコアを評価した。

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 10 mg QD 群 7.06，30 mg QD 群 8.86，60 mg QD 群 9.23）（2.7.3.3.2.2.4.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群 7.96，60 mg QD 群 6.15）（2.7.3.3.2.2.4.2 項）。

2.5.4.3.2.5 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

片頭痛による活動障害－ダイアリー（以下「AIM-D」）に基づき，AIM-D の日常活動機能ドメインスコアを評価した。

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 10 mg QD 群–2.39，30 mg QD 群–2.96，60 mg QD 群–2.55）（2.7.3.3.2.2.5.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–4.85，60 mg QD 群–3.38）（2.7.3.3.2.2.5.2 項）。

2.5.4.3.2.6 12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 10 mg QD 群–2.20，30 mg QD 群–2.77，60 mg QD 群–2.37）（2.7.3.3.2.2.6.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–4.19，60 mg QD 群–2.71）（2.7.3.3.2.2.6.2 項）。

2.5.4.3.3 その他の評価項目

その他の評価項目の解析では，多重性を調整していない。

2.5.4.3.3.1 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で高かった。12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 100%減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で数値的に高かった（2.7.3.3.2.3.2.1 項）。また，4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で高かった。4 週ごとの MMD が 100%減少した被験者の割合は，12 週間の二重盲検期間にわたって，プラセボ群と

比較してアトゲパント 60 mg QD 群で高く，1–4 週及び 5–8 週ではプラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg QD 群でも高かった（2.7.3.3.2.3.3.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 25%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で数値的に高かった（2.7.3.3.2.3.2.2 項）。また，4 週ごとの MMD が 25%以上，50%以上，75%以上，100%減少した被験者の割合も，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で数値的に高かった（2.7.3.3.2.3.3.2 項）。

2.5.4.3.3.2 12 週間の二重盲検期間での 4 週ごとの有効性

EM 被験者（M22-056 試験）では，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で初回投与後 4 週間（1–4 週）で MMD のベースラインからの大きな減少が認められ，その減少が初回投与後 5–8 週及び 9–12 週にわたって持続した。頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移では，MMD と同様のパターンがみられた（2.7.3.3.2.3.4.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で初回投与後 4 週間（1–4 週）で MMD のベースラインからの大きな減少が認められ，その減少が初回投与後 5–8 週及び 9–12 週にわたって持続した。頭痛日数及び急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量の推移では，MMD と同様のパターンがみられた（2.7.3.3.2.3.4.2 項）。

2.5.4.3.3.3 投与開始後最初の 1 ヵ月間での週ごとの有効性

EM 被験者（M22-056 試験）では，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で初回投与後 1 週時に片頭痛日数のベースラインからの大きな減少が認められ，その減少が初回投与後 2 週時，3 週時及び 4 週時にわたって持続した（2.7.3.3.2.3.5.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で初回投与後 1 週時に片頭痛日数のベースラインからの大きな減少が認められ，その減少が初回投与後 2 週時，3 週時及び 4 週時にわたって持続した（2.7.3.3.2.3.5.2 項）。

2.5.4.3.3.4 投与開始後最初の 1 週間での日ごとの有効性

EM 被験者（M22-056 試験）では，治験薬初回投与の翌日に，片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で低かった。その後，初回投与後最初の 1 週間で日ごとに片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，初回投与後 4 日目のアトゲパント 10 mg QD 群を除いてすべてのアトゲパント群で低かった（2.7.3.3.2.3.6.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，治験薬初回投与の翌日に，片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で低かった。その後，初回投与後最初の 1 週間で日ごとに片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で低かった（2.7.3.3.2.3.6.2 項）。

2.5.4.3.3.5 月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）で解析した結果でも，月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（2.7.3.3.2.3.7.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での平均月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった。4 週ごと（1–4 週，5–8 週及び 9–12 週）で解析した結果でも，月間累積頭痛時間のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（2.7.3.3.2.3.7.2 項）。

2.5.4.3.3.6 トリプタンの月間使用日数のベースラインからの変化量

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間でのトリプタンの平均月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった（2.7.3.3.2.3.8.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間でのトリプタンの平均月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（2.7.3.3.2.3.8.2 項）。

2.5.4.3.3.7 悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛並びに光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量

片頭痛発作時には，頭痛に加えて，悪心，嘔吐，光過敏又は音過敏などを伴うことも多く，生活に大きな支障をきたす。

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。アトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD の経口投与は，悪心及び / 又は嘔吐を伴う頭痛の月間日数の減少に有効であることが示された（2.7.3.3.2.3.9.1 項）。

また，12 週間の二重盲検期間での光過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg QD 及び 60 mg QD で大きかった。

12 週間の二重盲検期間での音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。アトゲパント 30 mg QD 及び 60 mg QD の経口投与は，光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された（2.7.3.3.2.3.10.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週間の二重盲検期間での悪心及び / 又は嘔吐症状を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった。アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD の経口投与は，悪心及び / 又は嘔吐を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された（2.7.3.3.2.3.9.2 項）。

また，12 週間の二重盲検期間での光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数のベースラインからの変化量（減少）も，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった。アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD の経口投与は，光過敏又は音過敏を伴う頭痛の平均月間日数の減少に有効であることが示された（2.7.3.3.2.3.10.2 項）。

2.5.4.3.3.8 その他の健康アウトカム評価項目

1. HIT-6

EM 被験者（M22-056 試験）では，4 週時，8 週時及び 12 週時の Headache Impact Test（以下「HIT-6」）合計スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。4 週時，8 週時及び 12 週時に HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上改善（減少）した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で高かった（2.7.3.3.2.3.11.1.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きく，被験者への頭痛の影響が大きく軽減したことが示された。4 週時及び 8 週時でも，同様の結果が示された。4 週時，8 週時及び 12 週時に HIT-6 合計スコアがベースラインから 5 点以上改善（減少）した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で高かった（2.7.3.3.2.3.11.1.2 項）。

2. 患者満足度

EM 被験者（M22-056 試験）では，片頭痛予防としての治験薬の満足度について，4 週時，8 週時及び 12 週時に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で高かった（2.7.3.3.2.3.11.2.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，片頭痛予防としての治験薬の満足度について，4 週時，8 週時及び 12 週時に「満足している」又は「非常に満足している」と報告した被験者の割合は，

プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で高かった（2.7.3.3.2.3.11.2.2 項）。

3. WPAI: MIGRAINE

片頭痛による生産性の損失を，仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（WPAI: MIGRAINE）を用いて，疾病就業及び欠勤の両方について評価した。

EM 被験者（M22-056 試験）では，片頭痛による労働中に障害のあった割合及び労働全体での障害の割合のベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，4 週時，8 週時及び 12 週時ではアトゲパント 60 mg QD 群で大きく，8 週時ではアトゲパント 30 mg QD 群で，12 週時ではアトゲパント 10 mg QD 群でそれぞれ大きかった。片頭痛による活動障害の割合のベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，4 週時及び 8 週時でアトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，12 週時ではすべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。一方，4 週時，8 週時及び 12 週時の片頭痛により欠勤した労働時間の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパントのいずれの群でもベースラインからの改善（減少）はみられなかった（2.7.3.3.2.3.11.3.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，片頭痛による欠勤した労働時間の割合，労働中に障害のあった割合，労働全体での障害の割合，及び活動障害の割合について，4 週時，8 週時及び 12 週時でのベースラインからの改善（減少）は，いずれもプラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（2.7.3.3.2.3.11.3.2 項）。

4. MIDAS

Migraine Disability Assessment（以下「MIDAS」）のスコアは，過去 3 ヵ月間に，頭痛を原因として，仕事又は学校を休んだ日，仕事又は学校で生産性が半分以上低下した日，家事労働で生産性が半分以上低下した日，家事労働を休んだ日，及びその他の活動ができなかった日の合計である。12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量を，共分散分析を用いて評価した。

EM 被験者（M22-056 試験）では，12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかった。12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）及び MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの改善（減少）も，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群で大きかった（2.7.3.3.2.3.11.4.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，12 週時の MIDAS 合計スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった。また，12 週時の MIDAS 欠勤スコア（質問 1，3 及び 5）及び MIDAS 疾病就業スコア（質問 2 及び 4）のベースラインからの改善（減少）も，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（2.7.3.3.2.3.11.4.2 項）。

5. MSQ v2.1

MSQ v2.1 を用いて，日常役割機能の妨げドメインスコア及び感情的機能ドメインスコアを評価した。

EM 被験者（M22-056 試験）では，MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，4 週時でアトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，8 週時及び 12 週時ではすべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きかったことから，片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力が改善したことが示された。また，MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，4 週時でアトゲパント 30 mg QD 群及び 60 mg QD 群で大きく，8 週時及び 12 週時ではすべてのアトゲパント群で大きかったことから，片頭痛の感情に及ぼす影響が軽減したことが示された（2.7.3.3.2.3.11.5.1 項）。

CM 被験者（3101-303-002 試験）では，4 週時，8 週時及び 12 週時の MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかったことから，片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力が改善したことが示された。また，4 週時，8 週時及び 12 週時の MSQ v2.1 感情的機能ドメインスコアのベースラインからの改善（増加）も，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかったことから，片頭痛が感情に及ぼす影響が軽減したことが示された（2.7.3.3.2.3.11.5.2 項）。

2.5.4.3.4 部分集団解析

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の mITT 集団を対象として，主要評価項目である 12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量について，部分集団（年齢，性別，人種［3101-303-002 試験のみ］，体格指数［以下「BMI」］，ベースラインの MMD，片頭痛予防薬の使用歴，片頭痛予防薬で効果不十分の経験，及び片頭痛の前兆の有無）の解析結果を以下に要約した。

EM 患者を対象とした M22-056 試験のほとんどの部分集団で，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10 mg QD 群，30 mg QD 群及び 60 mg QD 群）で大きく，改善が示された。

また，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験のほとんどの部分集団で，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きく，Forest plot で数値的な改善が示された。

部分集団の解析結果から，成人 EM 又は CM に対する片頭痛予防では，アトゲパントの経口投与が，年齢，性別，BMI，ベースラインの MMD，片頭痛予防薬の使用歴，片頭痛予防薬で効果不十分の経験，及び片頭痛の前兆の有無などの部分集団で一貫して有効性を示したことが確認された。

なお，年齢が 65 歳以上の集団，BMI が 25 以上の集団（M22-056 試験）及びその他の人種（3101-303-002 試験）の部分集団では，被験者数が少なかったため，臨床的に意味のある結論が導きだされなかった。得られた結果には限界があるものの，アトゲパントの全体の有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えられた（2.7.3.3.3.1～2.7.3.3.3.8 項）。

3101-303-002 試験で CM 患者を対象とした「片頭痛予防薬で効果不十分の経験」に関する部分集団の解析結果では，片頭痛予防薬の効果不十分の有無に関係なく，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きい傾向が示された。特に，異なる作用機序で効果不十分な薬剤数が 2–4 種類であった CM 患者では，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きな改善が示された（2.7.3.3.3.7.2 項）。

また，過去に 2–4 種類の片頭痛予防薬で効果不十分であった EM 患者を対象として，海外で実施したアトゲパント 60 mg QD 経口投与による第 III 相国際共同試験（3101-304-002 試験）の主要評価項目の解析で，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの減少は，多重性の調整後，プラセボ群（154 例）と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群（151 例）で統計学的に有意に大きかった（$P < 0.0001$）（2.7.3.2.5 項）。これにより，アトゲパント 60 mg QD は，既存の片頭痛予防薬で効果不十分な EM 患者に対して有効であることが示された。

2.5.4.3.5 日本人集団及び全体集団の結果の一貫性

3101-303-002 試験に無作為化された日本人被験者 157 例（アトゲパント 30 mg BID 群 51 例，アトゲパント 60 mg QD 群 54 例，プラセボ群 52 例）は，すべて治験薬の投与を 1 回以上受けた。このうち，156 例（99.4%）の被験者が 12 週間の二重盲検期間を完了した。中止例 1 例（アトゲパント 30 mg BID 群）の中止理由は治験実施計画書からの逸脱であった。無作為化された日本人被験者はすべて安全性解析対象集団及び mITT 集団に含まれた（2.7.3.3.3.9.1 項）。

安全性解析対象集団の年齢の平均値は 43.4 歳で，中央値（最小値，最大値）は 45.0 歳（20, 65）であった。91.1%の被験者が女性であった。mITT 集団でのベースライン（無作為化日より前 28 日間）の MMD 及び月間頭痛日数の平均値は，それぞれ 18.1 日及び 21.4 日であった（2.7.3.3.3.9.2 項）。人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は，日本人集団（2.7.3.3.3.9.2 項）と全体集団（2.7.3.3.1.2.2 項）で大きく異ならなかった。

mITT 集団での主要評価項目の解析結果では，12 週間の二重盲検期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値）は，アトゲパント 30 mg BID 群で–5.18 日，アトゲパント 60 mg QD 群で–4.73 日，プラセボ群で–1.98 日であった。プラセボ群との差（95%CI）は，アトゲパント 30 mg BID 群で−3.21 日（−5.53，−0.88），アトゲパント 60 mg QD 群で−2.75 日（−5.04，−0.46）であった。平均 MMD のベースラインからの減少は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（それぞれ $P = 0.0069$ 及び $P = 0.0187$，名目上の P 値）（2.7.3.3.3.9.3 項）。

MMD のベースラインからの変化量の推移（MMRM）では，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で MMD のベースラインからのより大きな減少が，初回投与後 1 ヵ月（1–4 週）から認められ，初回投与後 2 ヵ月（5–8 週）及び 3 ヵ月（9–12 週）にわたって持続した（2.7.3.3.3.9.3 項，図 2.7.3-10）。

mITT 集団での副次評価項目の解析結果（2.7.3.3.3.9.3 項）を以下に要約した。

12 週間の二重盲検期間での平均月間頭痛日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–3.62 日，60 mg QD 群–3.93 日）。

12 週間の二重盲検期間での急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–4.11 日，60 mg QD 群–3.16 日）。

12 週間の二重盲検期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で高かった（プラセボ群に対するオッズ比［95%CI］：アトゲパント 30 mg BID 群 6.62［1.76，24.95］，60 mg QD 群 7.90［2.13，29.40］）。

12 週時の MSQ v2.1 の RFR ドメインスコアのベースラインからの改善（増加）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群で数値的に大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群 4.52，60 mg QD 群 6.28）。

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，30 mg BID 群でも数値的に大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–3.29，60 mg QD 群–4.19）。

12 週間の二重盲検期間での AIM-D の身体障害ドメイン平均月間スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，30 mg BID 群でも数値的に大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–2.93，60 mg QD 群–4.16）。

健康アウトカム評価項目の 1 つである，12 週時の HIT-6 合計スコアのベースラインからの改善（減少）は，プラセボ群と比較して，アトゲパント 60 mg QD 群で大きく，30 mg BID 群でも数値的に大きかった（プラセボ群との差：アトゲパント 30 mg BID 群–2.77，60 mg QD 群–3.14）。

CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験の有効性について，日本人部分集団と全体集団で一貫性が認められた。

海外で実施した EM 患者を対象とした主要な国際共同試験（3101-301-002 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 MMD のベースラインからの変化量（減少）は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群（10，30 及び 60 mg QD）で統計学的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。また，6 つの副次評価項目中の 4 つの副次評価項目で，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（10，30 及び 60 mg QD）でベースラインからの改善が統計的に有意に大きかった（いずれも $P < 0.0001$，多重性調整済み）。第

5 副次評価項目（12 週間の二重盲検期間での AIM-D の日常活動機能ドメイン平均月間スコアのベースラインからの変化量）で，プラセボ群と比較してアトゲパント 30 及び 60 mg QD 群ではベースラインからの改善が統計学的に有意に大きく（いずれも $P \leq 0.0005$，多重性調整済み），アトゲパント 10 mg QD 群では数値的な改善は認められた（2.7.3.2.4 項）。

日本人の EM 患者を対象とした M22-056 試験で示されたアトゲパント（10，30 及び 60 mg QD）の有効性の主な結果（2.5.4.3.1 項，2.5.4.3.2 項）は，副次評価項目について多重性の調整をしていないものの，3101-301-002 試験で示された有効性の主な結果と類似していた。

2.5.4.4 効果の持続，耐薬性

3101-306-002 試験では，その導入試験である 3101-303-002 試験完了後に移行された日本人 CM 被験者 155 例，及び新規に組み入れられた日本人 EM 被験者 31 例の合計 186 例が組み入れられ，全例がアトゲパント 60 mg QD の投与を 1 回以上受けた。このうち，84.9%の被験者（CM 130 例，EM 28 例）が 52 週間の非盲検投与期間を完了した。中止例（28 例：CM 25 例，EM 3 例）全体の主な中止理由は，有害事象（4.8%）及び Visit 1 で中止基準に該当したこと（4.3%）であり，いずれも 3101-303-002 試験完了例に認められた（2.7.3.5.1 項）。

安全性解析対象集団（186 例）での年齢の平均値は 43.2 歳，中央値（最小値，最大値）は 44.5 歳（20，74）であり，被験者のほとんどが女性（91.4%）であった。スクリーニング前 3 ヵ月間の平均 MMD 及び平均月間頭痛日数はそれぞれ 15.1 日及び 18.3 日であった（2.7.3.5.2 項）。被験者全体での平均曝露期間は 324.7 日であった（2.7.4.1.2.3 項）。

3101-303-002 試験を完了した CM 被験者及び 3101-306-002 試験で新規に組み入れられた EM 被験者での，MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を，3101-303-002 試験の二重盲検期間（導入試験での投与群別）及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間を通して mITT 集団（180 例：CM 150 例，EM 30 例）で図 2.5.4-3 に示す。また，3101-303-002 試験を完了した CM 被験者での，MMD のベースラインからの変化量（LS 平均値 ± SE）の推移を，3101-303-002 試験の二重盲検期間（導入試験での投与群別）及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間を通して mITT 集団（CM 150 例）で図 2.5.4-4 に示す。3101-306-002 試験の有効性の詳細な結果は，2.7.3.5.3 項及び 2.7.6 項 3101-306-002 試験を参照。

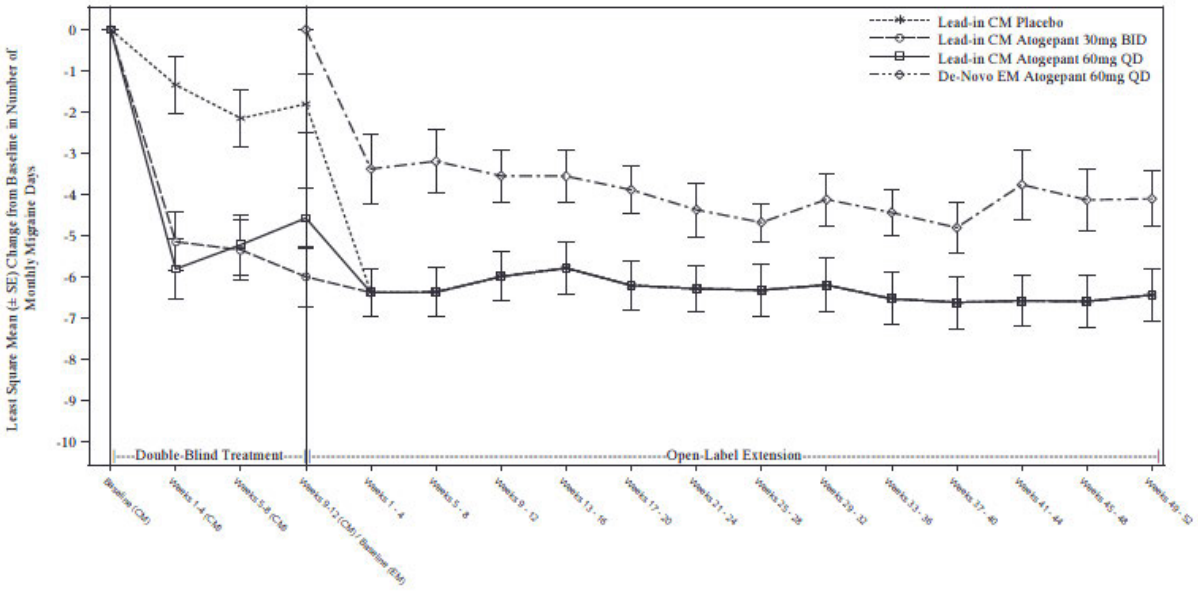
3101-306-002 試験に新規に組み入れられた EM 被験者では，MMD のベースラインからの変化量の LS 平均値（95%CI）は，1–4 週で–3.38 日（–5.10，–1.65），49–52 週では–4.10 日（–5.47，–2.74）であった（2.7.3.5.3.1 項）。MMD のベースラインからの減少は，アトゲパント 60 mg QD 初回投与後 1 ヵ月から認められ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（図 2.5.4-3）。

一方，3101-303-002 試験を完了した CM 被験者では，MMD のベースライン（3101-303-002 試験の値）からの変化量の LS 平均値（95%CI）は，3101-306-002 試験の 1–4 週で–6.38 日（–7.52，–5.23），49–52 週では–6.45 日（–7.70，–5.19）であった（2.7.3.5.3.1 項）。MMD のベースラインからの減少は，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（図 2.5.4-3）。

また，MMD のベースライン（3101-303-002 試験の値）からの変化量の推移を 3101-303-002 試験の投与群別でみた場合，本試験で初めてアトゲパント 60 mg QD の投与を受けた被験者（導入

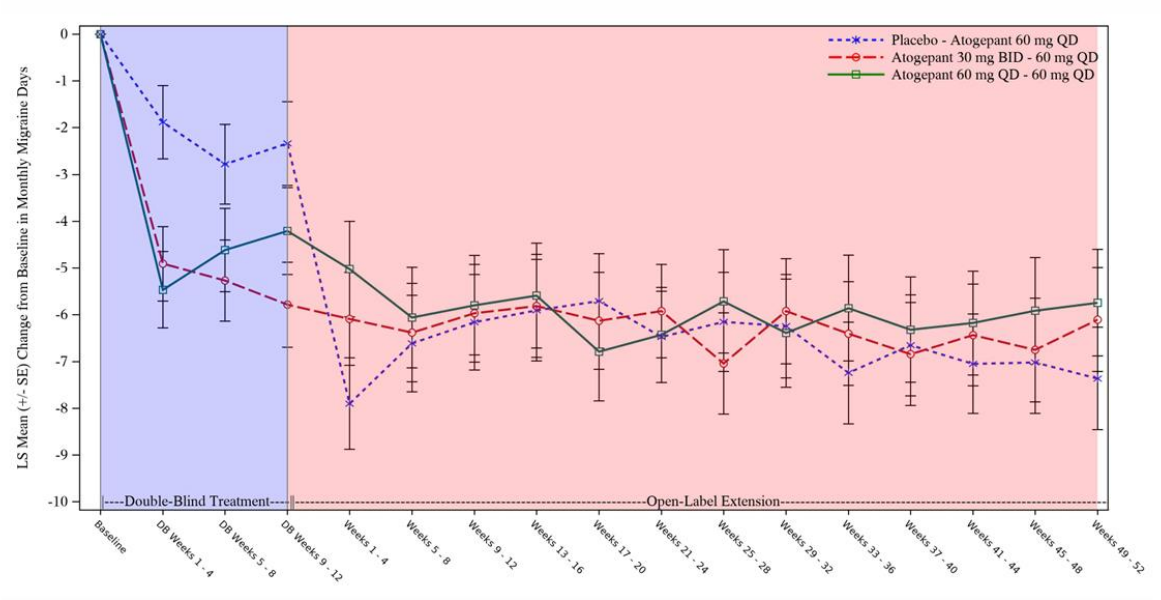
試験でプラセボ群）では，MMD のベースラインからの更なる減少は投与後最初の 1 ヵ月で認められ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。アトゲパント投与継続例（導入試験で 30 mg BID 群又は 60 mg QD 群）では，MMD のベースラインからの減少は，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（図 2.5.4-4）。

図 2.5.4-3. MMD のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験の二重盲検期間［導入試験での投与］及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，導入試験を完了した CM 被験者，並びに 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，EM 被験者，mITT 集団）



Weeks 9-12 in the Double-Blind Treatment Period for CM participants is the Baseline for EM participants.

図 2.5.4-4. MMD のベースラインからの変化量の LS 平均値（± SE）の推移（3101-303-002 試験の二重盲検期間［導入試験での投与］及び 3101-306-002 試験の非盲検投与期間，導入試験を完了した CM 被験者，mITT 集団）



DB = double-blind
Cross reference: J-CSE Figure.2.2.1-1

月間頭痛日数及び急性期治療薬の月間使用日数についても MMD と同様の改善が示された。

3101-306-002 試験に新規に組み入れられた EM 被験者では，月間頭痛日数のベースラインからの変化量の LS 平均値（95%CI）は，1–4 週で–3.97 日（–5.74，–2.20），49–52 週では–4.65 日（–5.94，–3.36）であった。急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量の LS 平均値（95%CI）は，1–4 週で–3.51 日（–4.72，–2.30），49–52 週では–3.86 日（–4.98，–2.74）であった（2.7.3.5.3.2 項，2.7.3.5.3.3 項）。月間頭痛日数の減少及び急性期治療薬の月間使用日数の減少は，いずれもアトゲパント 60 mg QD 初回投与後 1 ヵ月で認められ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。

3101-303-002 試験を完了した CM 被験者では，月間頭痛日数及び急性期治療薬の月間使用日数のベースライン（3101-303-002 試験の値）からの変化量の LS 平均値（95%CI）は，3101-306-002 試験の 1–4 週でそれぞれ–6.72 日（–7.85，–5.59）及び–5.66 日（–6.70，–4.62），49–52 週ではそれぞれ–6.95 日（–8.12，–5.78）及び–5.11 日（–6.22，–3.99）であった（2.7.3.5.3.2 項，2.7.3.5.3.3 項）。月間頭痛日数の減少及び急性期治療薬の月間使用日数の減少は，いずれも 52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。

また，MMD が 50%以上減少した被験者の割合は，CM 及び EM のいずれの被験者でも，3101-306-002 試験の 1–4 週で高く認められ（CM で 44.0%，EM で 63.3%），それが 52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した（49–52 週：CM で 47.7%，EM で 60.7%）。MMD が 25%以上，

75%以上又は 100%減少した被験者も，1–4 週から認められ，それらの割合が 52 週間の非盲検投与期間にわたって持続又は更に改善した（2.7.3.5.3.4 項）。

以上の結果より，アトゲパント 60 mg QD の有効性は，本試験で初めて投与を受けた EM の被験者では投与後 1 ヵ月で認められ，52 週間の非盲検投与期間にわたって持続した。3101-303-002 試験を完了した CM の被験者では，アトゲパント 60 mg の長期有効性が認められ，それは導入試験より持続していた。

被験者の健康アウトカム評価では，MSQ v2.1 RFR ドメインスコアのベースラインからの増加は，CM 及び EM のいずれの被験者でも，12 週時から 52 週時にかけて月ごとに認められ，日常の社会関連及び仕事関連の活動機能の改善が示された。MSQ v2.1 日常役割機能の妨げドメインスコア及び感情的機能ドメインスコアについても同様の結果が得られ，片頭痛によって妨げられていた被験者の日常生活の活動能力の改善，及び片頭痛が感情に及ぼす影響の軽減が示された（2.7.3.5.3.5 項）。

CM 及び EM のいずれの被験者でも，AIM-D の日常活動機能ドメイン及び身体障害ドメインの月間スコアのベースラインからの減少が 52 週間の非盲検投与期間中に月ごとに認められ，日常活動の遂行能力機能の改善及び身体障害の改善が示された（2.7.3.5.3.6 項）。

HIT-6 合計スコアのベースラインからの減少は，CM 及び EM のいずれの被験者でも月ごとに認められ，頭痛関連障害の改善が示された（2.7.3.5.3.7 項）。

2.5.4.5 参考文献

該当なし

2.5.5 安全性の概括評価

アトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）の安全性は，評価資料とした 3 試験（M22-056 試験，3101-303-002 試験，3101-306-002 試験）及び参考資料とした 5 試験（CGP-MD-01 試験，3101-301-002 試験，3101-304-002 試験，3101-302-002 試験，3101-309-002 試験）から評価した。本項では，評価資料とした 3 試験の安全性の結果を示す。M22-056 試験は，二重盲検期間の結果を示す。

M22-056 試験は日本人の反復性片頭痛（以下「EM」）患者を対象とした第 II/III 相プラセボ対照試験，3101-303-002 試験は慢性片頭痛（以下「CM」）患者を対象とした日本人を含む第 III 相プラセボ対照試験である。3101-306-002 試験は，3101-303-002 試験から移行した CM 患者及び新規の EM 患者を対象とした第 III 相長期安全性試験であり，日本人のみを対象とした。

安全性の解析方法の詳細は 2.7.4.1.1.3 項に記載した。

2.5.5.1 曝露状況

各試験で治験薬が投与された例数を表 2.5.5-1 に示す。

M22-056 試験の平均投与期間は，アトゲパント 10 mg 1 日 1 回（以下「QD」）群 83.5 日，アトゲパント 30 mg QD 群 82.9 日，アトゲパント 60 mg QD 群 84.2 日，プラセボ群 83.8 日であった。

3101-303-002 試験の平均投与期間は，アトゲパント 30 mg 1 日 2 回（以下「BID」）群 79.7 日，アトゲパント 60 mg QD 群 80.3 日，プラセボ群 80.1 日であった。

3101-306-002 試験の平均投与期間は 324.7 日であり，アトゲパントを 1 年以上（360 日以上）投与された被験者は 158/186 例（84.9%）であった（2.7.4.1.2 項）。

表 2.5.5-1. 治験薬投与例数

	アトゲパント 10 mg QD 群	アトゲパント 30 mg QD 群	アトゲパント 30 mg BID 群	アトゲパント 60 mg QD 群	プラセボ群
M22 056（二重盲検期間）試験	126	131		132	134
3101 303 002 試験			257	261	255
3101 306 002 試験				186	

Cross reference: M22 056 12w CSR Table 14.1 2.1.1, 3101 303 002 final CSR Table 14.3 1.1, 3101 306 002 final CSR Table 14.1 5.1

2.5.5.2 有害事象

M22-056 試験の有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 45.2%（57/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 38.9%（51/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 43.2%（57/132 例），プ

ラセボ群 46.3%（62/134 例）であった。いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘及び上咽頭炎であった。

3101-303-002 試験の有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 56.4%（145/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 63.2%（165/261 例），プラセボ群 49.4%（126/255 例）であった。いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘及び悪心であった。

3101-306-002 試験の有害事象の発現割合は，88.7%（165/186 例）であった。発現割合が 10%以上の有害事象は，発熱，上咽頭炎及び便秘であった。

EM 又は CM の成人被験者では，アトゲパントはおおむね安全で，忍容性は良好であった。

発現割合が高かった有害事象は，プラセボ対照試験で便秘，悪心及び上咽頭炎，長期安全性試験で発熱，上咽頭炎及び便秘であった。

アトゲパント 60 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの長期安全性に特定の傾向は認められず，海外の長期安全性試験での安全性プロファイルと一致していた（2.7.4.2.1.2 項）。

2.5.5.3 死亡，その他の重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象

死亡

評価資料とした 3 試験では死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.7 項）。

重篤な有害事象

M22-056 試験の重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例）であり，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。

3101-303-002 試験の重篤な有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.6%（4/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7/261 例），プラセボ群 1.2%（3/255 例）であった。

3101-306-002 試験の重篤な有害事象の発現割合は，3.8%（7/186 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合はいずれのアトゲパント群でも低く，いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された（2.7.4.2.1.8 項）。

投与中止に至った有害事象

M22-056 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 1.5%（2/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 0.8%（1/132 例），プラセボ群 0.7%（1/134 例）であった。発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3101-303-002 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 5.1%（13/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.4%（9/261 例），プラセボ群 3.9%（10/255 例）であった。発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象は，アトゲパント 30 mg BID 群では悪心，腹部膨満及び便秘，プラセボ群では片頭痛であり，アトゲパント 60 mg QD 群では認められなかった。

3101-306-002 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.8%（9/186 例）であった。発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，いずれのアトゲパント群でも低かった（2.7.4.2.1.9 項）。

2.5.5.4 肝に対する安全性

M22-056 試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」）が基準値の上限（以下「ULN」）の 3 倍以上に上昇及び総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上に上昇した被験者は認められなかった。MedDRA 標準検索式（以下「SMQ」）「肝障害」（肝新生物を除く）に該当した有害事象は認められなかった。

3101-303-002 試験で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者は，アトゲパント 30 mg BID 群 2 例，アトゲパント 60 mg QD 群 2 例，プラセボ群 1 例であった。これら 5 例に認められたアミノトランスフェラーゼ上昇はいずれも非重篤であり，総ビリルビンの同時上昇（ULN の 1.5 倍以上）は認められなかった。これらのアミノトランスフェラーゼ上昇と治験薬との因果関係は，外部の臨床判定委員会により，アトゲパント群の 4 例は「おそらく関連なし」，プラセボ群の 1 例は「関連あるかもしれない」と評価された。SMQ「肝障害」（肝新生物を除く）の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 1.2%（3/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（4/261 例），プラセボ群 0.4%（1/255 例）であった。

3101-306-002 試験で ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上に上昇した被験者は 9 例であった。これら 9 例のうち 8 例のアミノトランスフェラーゼ上昇は非重篤であり，総ビリルビンの同時上昇（ULN の 1.5 倍以上）は認められなかった。残り 1 例のアミノトランスフェラーゼ上昇は重篤であり，同時に総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上に上昇したが，症候性胆石症に関連して認められたものであった。当該事象と治験薬との因果関係は，外部の臨床判定委員会により「おそらく関連なし」と評価された。アミノトランスフェラーゼ上昇が認められた 9 例と治験薬との因果関係は，外部の臨床判定委員会により，「おそらく関連なし」が 4 例，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」が 5 例と評価された。SMQ「肝障害」（肝新生物を除く）の発現割合は，7.5%（14/186 例）であった。

アミノトランスフェラーゼの ULN の 3 倍以上の上昇は無症候性で一過性であり，1 例を除き，非重篤で重症度は軽度又は中等度であった。潜在的な Hy's Law 基準に該当した被験者は認められなかった（2.7.4.2.1.10.2 項）。

2.5.5.5 心血管に対する安全性

心血管事象

M22-056 試験の心血管事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 0.8%（1/126 例）であり，アトゲパント 30 mg QD 群，アトゲパント 60 mg QD 群及びプラセボ群では認められなかった。発現割合が 1%以上の有害事象は認められなかった。

3101-303-002 試験の心血管事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 2.7%（7/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（5/261 例），プラセボ群 0.8%（2/255 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上の有害事象は高血圧であった。

3101-306-002 試験の心血管事象の発現割合は 3.2%（6/186 例）であった。発現割合が 1%以上の有害事象は高血圧であった。

高血圧及びその他の心血管事象に対する安全性上の懸念は特定できなかった。高血圧及びその他の心血管事象はほとんど認められず，心血管事象の種類及び発現割合は，プラセボ対照試験のアトゲパント群とプラセボ群とで臨床的に意味のある差は認められなかった。発現割合の最も高かった心血管事象は高血圧関連事象であった。アトゲパント群で認められた高血圧関連事象は，いずれも非重篤で，重症度は軽度であり，用量依存は認められなかった。不整脈関連事象，中枢神経系血管障害関連事象，塞栓及び血栓関連事象並びに虚血性心疾患関連事象の発現割合は，いずれのアトゲパント群でも 1.1%以下であった（2.7.4.2.1.10.1 項）。

心電図

評価資料とした 3 試験で，各心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。また，心電図パラメータの臨床的に意義がある可能性のある（以下「PCS」）基準に該当した被験者の割合は低く，Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）が 500 msec 超の被験者は認められなかった（2.7.4.4.2 項）。

血圧

評価資料とした 3 試験で，血圧のベースラインからの平均変化量は小さく，投与群間で同程度であった。アトゲパント投与による血圧上昇のリスクは認められなかった（2.7.4.4.1.1 項）。

2.5.5.6 その他の安全性評価

自殺

評価資料とした 3 試験で，コロンビア自殺評価スケール（以下「C-SSRS」）の評価では，二重盲検期間又は非盲検投与期間及び追跡調査期間に実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動は，アトゲパント群では認められなかった。プラセボ群（3101-303-002 試験）で実行する意思のある自殺念慮（計画の有無は問わない）及び自殺行動が 1 例に認められた。

有害事象の評価では，アトゲパント 30 mg BID 群（3101-303-002 試験）で重篤な自殺企図が 1 例，アトゲパント 60 mg QD 群（3101-306-002 試験）で非重篤の自殺念慮が 1 例，プラセボ群（3101-303-002 試験）で非重篤の自殺念慮及び重篤な自殺企図が 1 例（前述の C-SSRS 評価で実行する意思のある自殺念慮［計画の有無は問わない］及び自殺行動が認められた被験者）に認められた。

C-SSRS 及び有害事象による評価から，アトゲパント投与による自殺念慮及び自殺行動のリスク増加は認められなかった（2.7.4.2.1.10.3 項）。

便秘

Company MedDRA query（CMQ）「便秘関連事象」の発現割合は，M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群 4.8%（6/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 7.6%（10/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 9.8%（13/132 例），プラセボ群 4.5%（6/134 例），3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群 11.7%（30/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 10.3%（27/261 例），プラセボ群 3.5%（9/255 例），3101-306-002 試験では 11.8%（22/186 例）であった。認められた事象の重症度は，3101-303-002 試験のプラセボ群及びアトゲパント 30 mg BID 群の各 1 例を除き，軽度又は中等度であった。発現割合が高かった有害事象は，いずれの試験でも便秘であった（2.7.4.2.1.10.5 項）。

体重

M22-056 試験のベースラインから二重盲検期間終了時までの体重の平均変化量は，アトゲパント 10 mg QD 群–0.09 kg，アトゲパント 30 mg QD 群–0.42 kg，アトゲパント 60 mg QD 群–0.93 kg，プラセボ群–0.05 kg であった。ベースライン後の体重減少が 7%以上の被験者の割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 5.3%（7/132 例），プラセボ群 0.7%（1/134 例）であり，アトゲパント 10 mg QD 群及びアトゲパント 30 mg QD 群では該当した被験者は認められなかった。有害事象として報告された体重減少は認められなかった。

3101-303-002 試験のベースラインから二重盲検期間終了時までの体重の平均変化量は，アトゲパント 30 mg BID 群–0.95 kg，アトゲパント 60 mg QD 群–1.03 kg，プラセボ群 0.09 kg であった。ベースライン後の体重減少が 7%以上の被験者の割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 5.5%

（14/255 例），アトゲパント 60 mg QD 群 5.8%（15/257 例），プラセボ群 2.0%（5/254 例）であった。有害事象として報告された体重減少の発現割合は，アトゲパント 60 mg QD 群 1.9%（5/261 例）であり，アトゲパント 30 mg BID 群及びプラセボ群では認められなかった。

3101-306-002 試験のベースラインから非盲検投与期間終了時までの体重の平均変化量は，–1.78 kg であった。ベースライン後の体重減少が 7%以上の被験者の割合は 31.7%（59/186 例）であった。有害事象として報告された体重減少の発現割合は 2.7%（5 例）であった。

アトゲパント投与による用量依存的なわずかな体重減少が認められたが，有害事象として報告された体重減少の発現割合は低く，いずれの事象も投与中止に至らなかったことから，臨床的に重大な影響は認められなかった（2.7.4.4.1.2 項）。

過敏症

M22-056 試験の SMQ「過敏症」の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 3.2%（4/126 例），アトゲパント 30 mg QD 群 3.1%（4/131 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（2/132 例）であり，プラセボ群では認められなかった。器官別大分類（以下「SOC」）「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 4.0%（5 例），アトゲパント 30 mg QD 群 5.3%（7 例），アトゲパント 60 mg QD 群 1.5%（2 例），プラセボ群 0.7%（1 例）であった。SMQ「過敏症」又は SOC「皮膚および皮下組織障害」で，いずれかのアトゲパント群で発現割合が 1%以上の有害事象は湿疹であった。

3101-303-002 試験の SMQ「過敏症」の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 2.3%（6/257 例），アトゲパント 60 mg QD 群 2.7%（7/261 例），プラセボ群 2.4%（6/255 例）であった。SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 3.5%（9 例），アトゲパント 60 mg QD 群 3.8%（10 例），プラセボ群 3.1%（8 例）であった。SMQ「過敏症」又は SOC「皮膚および皮下組織障害」で，いずれかのアトゲパント群で 2 例以上に発現した有害事象は，発疹，蕁麻疹及び接触皮膚炎であった。

3101-306-002 試験の SMQ の「過敏症」の発現割合は 9.1%（17/186 例），SOC「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は 11.3%（21 例）であった。SMQ「過敏症」又は SOC「皮膚および皮下組織障害」で発現割合が 1%以上の有害事象は，湿疹，アレルギー性結膜炎，蕁麻疹，接触皮膚炎，ざ瘡，皮膚乾燥及びそう痒症であった（2.7.4.2.1.10.4 項）。

臨床検査

評価資料とした 3 試験で，各臨床検査パラメータのベースラインからの平均変化量は小さく，プラセボ対照試験ではアトゲパント群とプラセボ群で大きな差はなかった。また，すべての試験で臨床検査の PCS 基準に該当した被験者の割合は低く，アトゲパント群とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.3 項）。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

部分集団解析（性別，年齢，腎機能）の結果，各部分集団で有害事象の発現割合及びそのパターンは同様であり，安全性に大きな違いは認められなかった（2.7.4.5.1 項）。

2.5.5.8 日本人における有害事象

3101-303-002 試験の日本人集団の有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 35.3%（18/51 例），アトゲパント 60 mg QD 群 66.7%（36/54 例），プラセボ群 42.3%（22/52 例）であった。いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘，発熱及び腹部不快感であった（2.7.4.2.1.2.2 項）。

プラセボ対照試験では，日本人集団と全体集団で有害事象の発現状況は同様の傾向であり，日本人被験者と外国人被験者の安全性プロファイルは一致していた。また，日本人を対象にアトゲパント 60 mg 1 日 1 回を 52 週間投与したときの長期安全性に特定の傾向は認められず，長期投与の安全性プロファイルは日本人被験者と外国人被験者で一致していた。

2.5.5.9 参考文献

該当文献なし。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

片頭痛の診断及び有病率，既存治療の問題点に関しては 2.5.1 項に記載した。

2.5.6.2 製品プロファイル

2.5.6.2.1 ベネフィット・リスク評価のための用量に関する考慮事項

アトゲパント水和物（以下「アトゲパント」）の臨床プログラムの結果から，片頭痛発作の予防についてアトゲパント 10 mg 1 日 1 回（以下「QD」），30 mg QD，60 mg QD 及び 30 mg BID（以下「1 日 2 回」）はプラセボよりも優れていることが示された（2.5.4 項）。

反復性片頭痛（以下「EM」）患者を対象とした M22-056 試験の結果から，アトゲパント 60 mg QD 投与で，アトゲパント 10 mg QD 及び 30 mg QD 投与と比較して主要評価項目及び一部の患者報告アウトカムを除く副次評価項目で，より高い数値的改善を伴う数値的用量反応が示された。また，慢性片頭痛（以下「CM」）患者を対象とした 3101-303-002 試験の結果から，アトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD はプラセボよりも優れていることが示された。以上より，片頭痛のスペクトラム全体で，アトゲパント 60 mg QD の有効性のエビデンスが示された。

安全性に関しては，予定されるすべての治療用量で一貫して片頭痛患者に対するアトゲパントの投与は安全かつ忍容性が良好であることが示された（2.5.5 項）。一部の有害事象（悪心，便秘）の発現割合について，アトゲパント 10 mg QD 群及び 30 mg QD 群と比較してアトゲパント 60 mg QD 群で数値的な差がわずかに認められたが，これらの事象の性質に大きな差はなく，長期投与試験でも重症化はみられなかった。プラセボ対照試験（M22-056 試験及び 3101-303-002 試験）のアトゲパント群で発現したこれらの有害事象のほとんどは軽度であり，重篤なものもなかった。また，プラセボ対照試験でのアトゲパント群の体重減少は小さく，用量依存的であった。体重減少の有害事象の発現割合はすべてのアトゲパント群で低く，重篤，高度，治験薬の投与中止には至らなかった。長期投与試験（3101-306-002 試験）でアトゲパント投与を受けた被験者に最も多く報告された有害事象は発熱（大多数の症例が COVID-19 ワクチン接種と関連），上咽頭炎及び便秘であった。

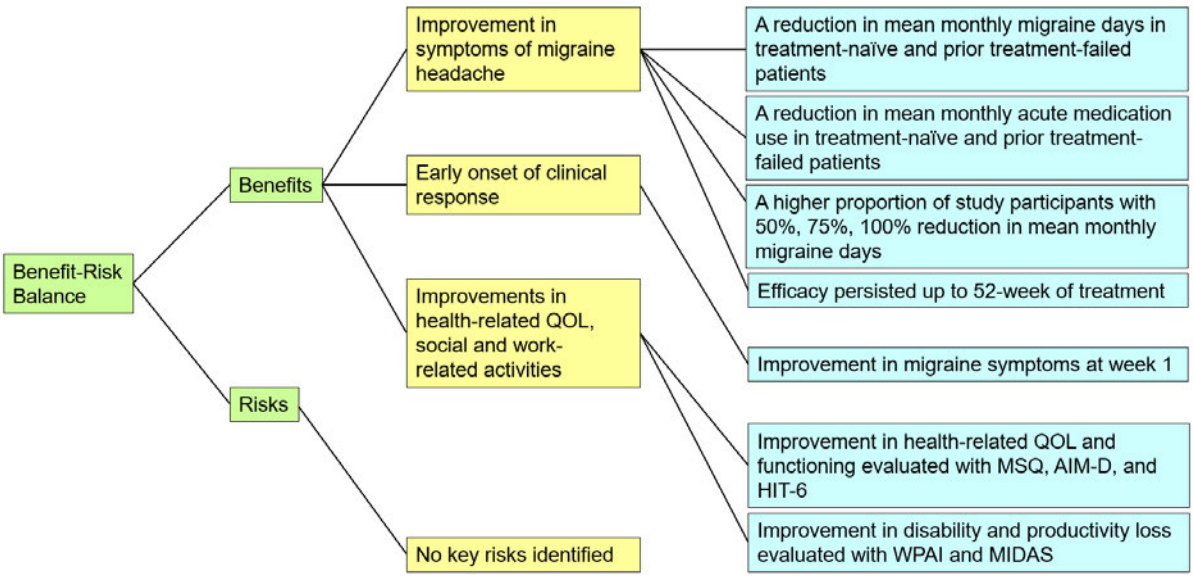
これらの有効性及び安全性の結果から，片頭痛発作の発症抑制の適応症のすべての用量について，良好なリスク・ベネフィットプロファイルが裏付けられた。更に，アトゲパント 60 mg QD は，EM 患者及び CM 患者を対象とした M22-056 試験及び 3101-303-002 試験で共通の最も有効な用量であり，アトゲパントのすべての用量間で安全性プロファイルに大きな差はなく，日本人を含む長期投与試験でも良好な安全性プロファイルが確認できた。

以上より，EM 及び CM の両患者に対して，最適なベネフィット・リスクプロファイルを有する一貫した治療用量を提供し，一般医を含む医療従事者及び患者に対して簡便な投与レジメンとするために，本承認申請では，片頭痛日数が月に 4 日以上の成人に対する片頭痛発作の予防を目的としたアトゲパントの推奨用法・用量を 60 mg QD と設定する。

2.5.6.2.2 ベネフィット・リスク評価の分類

アトゲパントのバリューツリーを図 2.5.6-1 に示した。

図 2.5.6-1. アトゲパントのバリューツリー



AIM D 片頭痛による活動障害 ダイアリー，HIT 6 Headache Impact Test，MSQ 片頭痛特有の生活の質に関する質問票，QOL 生活の質，WPAI 仕事の生産性及び活動障害に関する質問票，MIDAS Migraine Disability Assessment

2.5.6.2.3 主要なベネフィット

2.5.6.2.3.1 主要なベネフィット 1：片頭痛の症状の改善

臨床的意義

片頭痛は慢性の神経疾患であり，一次性頭痛の中で最も臨床的に重要な疾患の一つである。典型的には，片頭痛は中等度又は重度の疼痛のある拍動性，片側性の頭痛の発作が繰り返される[1]。日常動作により頭痛が増悪することも多く，生活に大きな支障をきたす。片頭痛は，世界中のあらゆる地域，文化，及び社会経済的地位において，10 億人を超える人々に影響を及ぼしており，その悪影響は患者自身だけでなく，その家族，同僚，雇用者，社会にも関係するものである[2]。

エビデンス

アトゲパントは，片頭痛スペクトラム全体（EM 及び CM 患者集団の両方）で，片頭痛の予防に対して統計学的に有意で臨床的に意義のある有効性を示した。

EM のアトゲパント 10 mg QD，30 mg QD 及び 60 mg QD 投与，CM のアトゲパント 30 mg BID 及び 60 mg QD 投与により，平均月間片頭痛日数（以下「MMD」）は減少し，すべてのアトゲパント群はプラセボ群と比較して優れていることが示された（表 2.5.6-1）。同様に，平均月間頭痛日数の評価でも有効性が示された。

12 週間で平均 MMD が 50%以上減少した被験者[3, 4]の割合は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で高かった（表 2.5.6-2）。

表 2.5.6-1. 12 週間の（二重盲検）投与期間での平均 MMD のベースラインからの変化量（mITT）

試験名 投与群	有効性の主要解析（MMRM）		
	ベースラインの平均値	ベースラインからの変化量の LS 平均値	LSMD（95%信頼区間）アトゲパント vs プラセボ
3101 303 002（CM）			
プラセボ（n 246）	18.95	5.05	
アトゲパント 30 mg BID（n 253）	18.56	7.46	2.41 (3.48, 1.33) [a]
アトゲパント 60 mg QD（n 256）	19.16	6.88	1.82 (2.89, 0.75) [a]
M22 056（EM）			
プラセボ（n 133）	7.20	1.24	-
アトゲパント 10 mg QD（n 127）	7.24	2.80	1.57 (2.24, 0.89) [a]
アトゲパント 30 mg QD（n 130）	7.34	3.14	1.90 (2.57, 1.22) [a]
アトゲパント 60 mg QD（n 131）	7.07	3.34	2.10 (2.78, 1.43) [a]

LS 最小二乗法，LSMD 最少二乗平均差，mITT 修正治療を意図した割付けに基づいた解析，MMRM 反復測定混合効果モデル

a. Statistically significantly superior to placebo after multiplicity adjustment using Hochberg procedure to control the overall type I error rate for multiple comparisons.

Cross reference: M22 056 12w CSR Table 14.2 1.1, Table 14.2 2.1, 3101 303 002 final CSR Table 14.2 1.1.J, Table 14.2 2.1.1

表 2.5.6-2. 12 週間の（二重盲検）投与期間での平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合（mITT）

試験名 投与群	平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合	
	被験者の割合（%）	オッズ比（95%信頼区間） アトゲパント vs プラセボ
3101 303 002（CM）		
プラセボ（n 246）	26.0	
アトゲパント 30 mg BID（n 253）	42.7	2.13 (1.45, 3.14)
アトゲパント 60 mg QD（n 256）	41.0	2.04 (1.38, 3.00)
M22 056（EM）		
プラセボ（n 133）	15.0	
アトゲパント 10 mg QD（n 127）	40.9	4.0 (2.19, 7.20)
アトゲパント 30 mg QD（n 130）	42.3	4.2 (2.33, 7.60)
アトゲパント 60 mg QD（n 131）	50.4	5.9 (3.27, 10.61)

Cross reference: M22 056 12w CSR Table 14.2 3.3, 3101 303 002 final CSR Table 14.2 3.3.1

急性期治療薬の平均月間使用日数は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群の方が少なかった。また，ベースライン時の既存予防療法の有無にかかわらず，アトゲパントは片頭痛予防に有効であった（2.5.4.3.2.2 項）。

EM 及び CM 患者を対象とした長期投与試験（3101-306-002 試験）でも，52 週間の観察期間中を通してアトゲパントの持続的な有効性が認められた（2.5.4.4 項）。

2.5.6.2.3.2 主要なベネフィット 2：臨床効果の早期発現

臨床的意義

片頭痛発作は激しい痛みが特徴であり，頭痛のみならず悪心，嘔吐，光過敏及び音過敏を伴う。これらの症状は生活に大きな支障をきたすため，早期の予防効果の発現が望ましい。片頭痛の大幅かつ持続的な改善が早期に発現すれば，全般的な健康，幸福及び生産性の回復につながることが期待される。

エビデンス

EM 患者を対象とした M22-056 試験，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験の両試験で，初回投与後最初の 1 週間で，日ごとの片頭痛の発症を報告した被験者の割合は，プラセボ群と比較

して，すべてのアトゲパント群で減少した（ただし，M22-056 試験の初回投与後 4 日目のアトゲパント 10 mg 群を除く）（2.5.4.3.3.4 項）。これらより，アトゲパントは片頭痛予防としての効果の発現が速やかであることが示された。また，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（以下「CGRP」）受容体拮抗による機序は，片頭痛発作の急性期治療及び予防に効果的であるエビデンスが既に示されており，これらの知見はアトゲパントによる片頭痛発作の予防効果が早期に発現することを支持する[5,6]。

2.5.6.2.3.3 主要なベネフィット 3：健康関連の生活の質及び社会・仕事に関する活動指標の改善

臨床的意義

片頭痛は日常生活機能を損ない，患者の健康，生活の質（以下「QOL」）及び生産性（家庭及び職場の両方）に悪影響を及ぼす。したがって，健康関連の QOL の改善により片頭痛の全体的な疾病負荷が軽減され，生産的な社会的労働力を確保できると考えられる。

エビデンス

健康アウトカムに関する有効性の副次評価項目である片頭痛特有の生活の質に関する質問票第 2.1 版（以下「MSQ v2.1」）日常役割機能の制限（以下「RFR」）及び片頭痛による活動障害–ダイアリー（以下「AIM-D」）は広く使用されている患者報告アウトカム尺度である。

M22-056 試験及び 3101-303-002 試験では，12 週時の MSQ v2.1 RFR のドメインスコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きく，日常の社会的活動及び仕事関連の活動を行う能力の改善が示された（プラセボ群との差は，M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群 7.06，30 mg QD 群 8.86，60 mg QD 群 9.23 であり，3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群 7.96，60 mg QD 群 6.15 であった）（2.5.4.3.2.4 項）。両試験の MSQ v2.1 RFR のドメインスコアのベースラインからの平均変化量のアトゲパント群とプラセボ群の差は，すべてのアトゲパント群で，投与群間の重要な変化の最少量（以下「MID」）である 3.2 ポイントを超えており，臨床的に意味のある改善が裏付けられた[7]。

AIM-D の日常活動機能及び身体障害ドメインの 12 週時のベースラインからの平均変化量は，M22-056 試験及び 3101-303-002 試験のいずれも，プラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で大きく，改善が示された（日常活動機能ドメイン：プラセボ群との差は，M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群–2.39，30 mg QD 群–2.96，60 mg QD 群–2.55 であり，3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群–4.85，60 mg QD 群–3.38 であった。身体障害ドメイン：プラセボ群との差は，M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群–2.20，30 mg QD 群–2.77，60 mg QD 群–2.37 であり，3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群–4.19，60 mg QD 群–2.71 であった）（2.5.4.3.2.5 項，2.5.4.3.2.6 項）。

Headache Impact Test（以下「HIT-6」）合計スコアのベースラインからの平均変化量の評価は，M22-056 試験及び 3101-303-002 試験のいずれも，すべてのアトゲパント群で，プラセボ群と比較して頭痛の影響の減少が示された。（2.5.4.3.3.8 項）。HIT-6 合計スコアの 12 週時のベースライ

ンからの変化量のアトゲパント群とプラセボ群との差は，すべてのアトゲパント群で，投与群間の MID（EM で 1.5 ポイント，CM で 2.3 ポイント）を上回った[8,9]。

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛第 2.0 版（WPAI: MIGRAINE）の評価による 12 週時の片頭痛による労働中に障害のあった割合，労働全体での障害の割合及び活動障害の割合では，M22-056 試験及び 3101-303-002 試験のいずれも，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群（片頭痛による労働中に障害のあった割合及び労働全体での障害の割合の評価の M22-056 試験アトゲパント 30 mg QD 群を除く）でベースラインからの改善が示された（2.5.4.3.3.8 項）。

Migraine Disability Assessment（MIDAS）合計スコア，欠勤スコア，疾病就業スコアによる 12 週時の評価では，M22-056 試験及び 3101-303-002 試験のいずれも，プラセボ群と比較して，すべてのアトゲパント群でベースラインからの改善が示された（2.5.4.3.3.8 項）。

以上のとおり，アトゲパントの投与により，日常生活の機能，社会活動及び仕事関連の活動を行う能力が改善し，身体障害及び全般的な頭痛の影響が減少した。

2.5.6.2.4 主なリスク

成人に対する片頭痛の予防に関して，アトゲパントの重要なリスクは特定されていない。臨床プログラム全体の標準的な安全性評価では，CM 又は EM を有する被験者のアトゲパントの忍容性は良好であり，安全であることが示された。

発現割合が高かった有害事象は，プラセボ対照試験で便秘，悪心及び上咽頭炎，長期安全性試験で発熱，上咽頭炎及び便秘であった。EM 患者を対象とした M22-056 試験の有害事象の発現割合は，アトゲパント 10 mg QD 群 45.2%，アトゲパント 30 mg QD 群 38.9%，アトゲパント 60 mg QD 群 43.2%，プラセボ群 46.3%であり，いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘及び上咽頭炎であった。CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験の有害事象の発現割合は，アトゲパント 30 mg BID 群 56.4%，アトゲパント 60 mg QD 群 63.2%，プラセボ群 49.4%であり，いずれかのアトゲパント群で発現割合が 5%以上の有害事象は，便秘及び悪心であった。また，長期安全性試験（3101-306-002 試験）の有害事象の発現割合は 88.7%であり，発現割合が 10%以上の有害事象は，発熱（大多数の症例が COVID-19 ワクチン接種と関連），上咽頭炎及び便秘であった（2.5.5.2 項）。重篤な有害事象の発現割合はいずれの試験のアトゲパント群でも低く，いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された（2.5.5.3 項）。発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象は M22-056 試験では認められず，3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群で悪心，腹部膨満及び便秘，プラセボ群では片頭痛であり，アトゲパント 60 mg QD 群ではなかった。3101-306-002 試験では，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった（2.5.5.3 項）。アトゲパントの半減期は比較的短い（約 11 時間）ことから，患者がアトゲパントの投与を中止する必要がある場合（例：薬物有害反応によるもの，妊娠した場合），本薬の全身クリアランスは約 2–3 日（半減期の 5 倍）以内に速やかに達成されると予想される。

また，海外の市販後データに基づき，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）がアトゲパントの薬物有害反応として特定された。

肝機能について，基準値の上限（以下「ULN」）の 3 倍以上のアミノトランスフェラーゼ増加は EM 患者を対象とした M22-056 試験では認められなかった。一方，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験での発現割合はアトゲパント 30 mg BID 群及び 60 mg QD 群でいずれも 0.8%であり，プラセボ群で 0.4%であった。臨床プログラム全体で，潜在的な Hy's Law 基準への該当例及び重度の肝障害例は認められなかった。ULN の 3 倍以上のアミノトランスフェラーゼ増加のうち，アトゲパント又はプラセボと「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された事象はわずかであった。これらの事象は無症候性で，その大部分は軽度又は中等度であり，総ビリルビン増加の併発はなく，アトゲパントの投与中止の有無にかかわらず 8 週間以内に回復した。これらのほぼすべての被験者で交絡因子が特定された（2.7.4.2.1.10.2 項）。

アトゲパントは用量依存的な軽度の体重減少と関連していた。ベースラインから投与終了時までの体重の平均変化量は，EM 患者を対象とした M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群でそれぞれ–0.09 kg，–0.42 kg，–0.93 kg，プラセボ群で–0.05 kg であった。一方，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群，60 mg QD 群でそれぞれ–0.95 kg，–1.03 kg，プラセボ群で 0.09 kg であった。ベースライン時から 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は，M22-056 試験ではアトゲパント 10 mg QD 群，30 mg QD 群，60 mg QD 群でそれぞれ 0%，0%，5.3%，プラセボ群で 0.7%であった。一方，3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群，60 mg QD 群でそれぞれ 5.5%，5.8%，プラセボ群で 2.0%であった。有害事象として報告された体重減少の発現割合は，EM 患者を対象とした M22-056 試験ではすべてのアトゲパント群及びプラセボ群で 0%，CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験ではアトゲパント 30 mg BID 群，60 mg QD 群でそれぞれ 0%，1.9%，プラセボ群で 0%であった（2.5.5.6 項）。

心血管系イベントについて，健康成人に対する治療用量を超える用量であるアトゲパント 300 mg の単回投与では，ベースライン後の Fridericia 補正法を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）間隔に意義のある変化は認められなかった（2.7.2.2.6.2 項）。

2.5.6.2.5 主要なベネフィット及びリスクに関する不確実性

片頭痛予防を目的としたアトゲパントの臨床開発では，適切な患者集団が確実に検討されるよう，先行する海外試験に準じて国内試験でも同じ目的及び選択基準を用いた [1]。また，海外及び国内で共通して，検討したすべての用量で，片頭痛症状の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善，臨床反応の早期発現及び健康関連の QOL の改善が認められ，片頭痛予防を目的としたアトゲパントのベネフィットが示された。プラセボ対照試験の M22-056 試験及び 3101-303-002 試験，長期安全性試験の 3101-306-002 試験のいずれでも重要なリスクは特定されなかった。しかし，市販後は，臨床試験と比較して，より不均一な集団に対し，より長期間，より多くの患者がアトゲパントに曝露されることから，アトゲパントの安全性プロファイルは経時的に更に明らかになる可能性がある。

2.5.6.3 リスク管理のための方策

医薬品リスク管理計画書では，片頭痛の予防を目的としたアトゲパントの使用を最適化するために十分な通常のリスク最小化活動を記載している。

2.5.6.4 結論

アトゲパントは成人の EM 又は CM の片頭痛予防に安全かつ有効であることが示された。EM 患者を対象とした M22-056 試験及び CM 患者を対象とした 3101-303-002 試験の適切な比較対照試験 2 試験を主要な試験として，片頭痛の予防についてアトゲパントを評価した。アトゲパントは，片頭痛のスペクトラム全体に対する予防治療として有効な経口薬であり，アンメットニーズを満たしている。

全体的な有効性の結果及び主要なベネフィットから，片頭痛予防薬の使用歴のない患者及び過去に片頭痛予防薬が効果不十分であった患者の両方に対して，平均 MMD の減少及び急性期治療薬の平均使用日数の減少が一貫して示された。アトゲパントは早期に臨床反応を示し，かつ，平均 MMD が 50%以上減少した被験者の割合はプラセボ群と比較してすべてのアトゲパント群で高かった。更に，52 週の観察期間を通じて有効性が維持され，日常の社会的活動及び労働関連活動，並びに日常活動能力の臨床的に意味のある改善，並びに身体障害及び頭痛に関連する障害の軽減が認められた。アトゲパントの忍容性は良好であり，重要なリスクは特定されていない。したがって，片頭痛予防としてのアトゲパント使用の最適化には，添付文書による通常のリスク最小化で十分である。

アトゲパントは，その用量調整不要で頑健な有効性，良好な忍容性及び安全性プロファイル，並びに予防作用の速やかな発現により，従来の経口片頭痛予防薬（抗うつ薬，抗てんかん薬，β 遮断薬など）と差別化される。また，アトゲパントは，経口投与であること，半減期が短く，薬物有害反応又は妊娠が認められた場合でも，同等の有効性を示しながら速やかに体内から消失することから，CGRP 経路のモノクローナル抗体とは異なる。

全体として，片頭痛予防を目的としたアトゲパントの臨床開発により，ベネフィットがリスクを上回ることが示された。アトゲパント 60 mg QD 投与のベネフィット・リスクプロファイルは片頭痛のスペクトラム全体で良好であり，成人に対する片頭痛予防としての使用が裏付けられている。

2.5.6.5 参考文献

1. IHS-2018. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
2. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. Lancet. 2021;397(10283):1485-95.

3. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain. 2015;16(2):164-75.
4. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. Cephalalgia. 2000;20(9):765-86.
5. Goadsby PJ. Bench to bedside advances in the 21st century for primary headache disorders: migraine treatments for migraine patients. Brain. 2016;139(Pt 10):2571-7.
6. Messina R, Goadsby PJ. CGRP – a target for acute therapy in migraine: clinical data. Cephalalgia. 2019;39(3):420-7.
7. 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.
8. 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.
9. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et al. 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.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。