

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 27 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ビエプチ点滴静注100mg
[一 般 名] エプチネズマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] ルンドベック・ジャパン株式会社
[申請年月日] 令和 7 年11月14日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和 8 年 8 月 4 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ビエプチ点滴静注 100 mg

[一 般 名] エプチネズマブ（遺伝子組換え）

[申 請 者] ルンドベック・ジャパン株式会社

[申請年月日] 令和 7 年 11 月 14 日

[剤形・含量] 1 バイアル中にエプチネズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[本 質] エプチネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、ウサギ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 IgG1 の定常部からなる。H 鎖の 207 及び 291 番目のアミノ酸残基は、それぞれ Ala に置換されている。エプチネズマブは、441 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成されるタンパク質である。
Eptinezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from rabbit anti-human calcitonin gene-related peptides (CGRP) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 207 and 291 are substituted by Ala each. Eptinezumab is a protein composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 441 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 219 amino acid residues each.

[構造]

L鎖

```

QVLTQSPSSL SASVGDRVTI NCQASQSVYH NTYLAWYQQK PGKVPKQLIY
                        |
DASTLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISLQ PEDVATYYCL GSYDCTNGDC
                        |
FVFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
                        |
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDYSTSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNREGC
  
```

H鎖

```

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGIDLS GYMNWVRQA PGKGLEWVGV
                        |
IGINGATYYA SWAKGRFTIS RDNSKTTVYL QMNSLRAEDT AVYFCARGDI
WGQGTLLTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV
                        |
SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP
SNTKVDARVE PKSCDKHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT
PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY ASTYRVVSVL
                        |
TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSGDSFFL
                        |
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K
  
```

部分的ピログルタミン酸：L鎖 Q1

ジスルフィド結合：L鎖 C219－H鎖 C214、H鎖 C220－H鎖 C220、H鎖 C223－H鎖 C223

分子式：C₆₃₅₂H₉₈₃₈N₁₆₉₄O₁₉₉₂S₄₆（4本鎖）

H鎖 C₂₁₃₇H₃₃₁₈N₅₇₀O₆₅₃S₁₆

L鎖 C₁₀₃₉H₁₆₀₅N₂₇₇O₃₄₃S₇

分子量：約 143,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

片頭痛発作の発症抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはエプチネズマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 12 週間隔で点滴静脈内注射する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和 8 年 6 月 29 日

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

申請品目

〔販 売 名〕 ビエプチ点滴静注 100 mg

〔一 般 名〕 エプチネズマブ（遺伝子組換え）

〔申 請 者〕 ルンドベック・ジャパン株式会社

〔申請年月日〕 令和 7 年 11 月 14 日

〔剤形・含量〕 1 バイアル中にエプチネズマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する注射剤

〔申請時の効能・効果〕

片頭痛発作の発症抑制

〔申請時の用法・用量〕

通常、成人にはエプチネズマブ（遺伝子組換え）として 100 mg を 12 週間隔で点滴静脈内注射する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	13
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	45
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	45

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、Alder Biopharmaceuticals 社により創製された、片頭痛の病態生理に関与する神経ペプチドである CGRP を標的とするヒト化 IgG1 モノクローナル抗体である。CGRP は、片頭痛発作時に過剰放出され、血管拡張や神経原性炎症等を誘発する。本薬は CGRP に結合し、その活性を阻害することで、片頭痛発作の発症抑制を示すことが期待される。

本薬の臨床開発は、Alder Biopharmaceuticals 社により 2012 年より開始され、2020 年 2 月に米国で承認されて以降、2026 年 6 月現在、欧米を含む 45 を超える国又は地域で承認されている¹⁾。

本邦においては、2020 年から本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「片頭痛発作の発症抑制」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

遺伝子組換えヒト α CGRP をウサギに免疫して作製されたモノクローナル抗体のアミノ酸配列を基に、アミノ酸配列のヒト化、酵母発現系における分解の抑制及びエフェクター機能の喪失を目的とした遺伝子改変等を経て、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び LIVCA 細胞に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R2)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、WCB 融解、拡大培養、シードバイオリアクター培養、生産バイオリアクター培養、ハーベスト、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXX ウイルス不活化、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、XXXXXXXXXX クロマトグラフィー、ウイルスろ過、XXXXXX、充填・試験及び保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXXXXXX XXXXXX、XXXXXX、XXXXXX 及び XXXXXX 工程とされている。

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

2.1.3 外来性感感染性物質の安全性評価

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

MCB、WCB 及び LIVCA 細胞について純度試験が実施されている（2.1.1 項参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工／未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、マウス微小ウイルス試験、*in vitro* ウイルス試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。なお、ハー

¹⁾ 海外で流通している製剤にはピキア酵母細胞由来原薬が使用されているが、今後、国内市販予定製剤と同様の CHO 細胞由来原薬を使用した製剤に変更予定である。

ベスト前の未加工／未精製バルクに対するこれらの試験のうちバイオバーデン及び透過型電子顕微鏡観察以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

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

表1：ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log10)			
	マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小ウイルス
クロマトグラフィー				
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー				
クロマトグラフィー				
ウイルスろ過				
総ウイルスクリアランス指数	21.24	≥21.00	≥15.94	≥13.39

a：ウイルスクリアランス指数が1未満であったため、総ウイルスクリアランス指数の算出には用いなかった。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従った品質に係る試験及び生物学的同等性試験（6.1.1 項）により変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。なお、第Ⅲ相試験では、CHO 細胞由来原薬ではなく、ピキア酵母細胞由来原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表2に示す特性解析が実施された。

表2：特性解析における評価項目

一次／高次構造	アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（メチオニン酸化、脱アミド化、糖化、N 末端ピログルタミル化、C 末端リシン欠損、C 末端プロリンアミド化、アスパラギン酸異性化）、分子量、ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	サイズバリエーション、電荷バリエーション
糖鎖構造	N 結合型糖鎖、O 結合型糖鎖
生物学的性質	CGRP 結合活性
	CGRP 中和活性
	FcγR 結合親和性（FcγR I、FcγR II a、FcγR II b、FcγR III a（158V）、FcγR III b（NA2））、FcRn 結合親和性
	ADCC 活性、CDC 活性、ADCP 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。

- SK-N-MC 細胞²⁾を用いて、αCGRP の添加による細胞内の cAMP 量の減少を指標に CGRP 中和活性が評価された結果、本薬は CGRP 中和活性を有することが確認された。
- プロモーター制御下でルシフェラーゼを発現する細胞³⁾をエフェクター細胞、SK-N-MC 細胞を標的細胞とし、ルシフェラーゼ活性を指標とするレポーターアッセイにより ADCC 活性及び ADCP 活性が評価された結果、本薬はいずれの活性も有しないことが確認された。

²⁾ ヒト CGRP 受容体を内因的に発現するヒト神経芽細胞腫由来細胞株

³⁾ ADCC 活性：発現細胞、ADCP 活性：発現細胞

- SK-N-MC 細胞を標的細胞として、ヒト血清存在下で CDC 活性が評価された結果、本薬は CDC 活性を有しないことが確認された。

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

2.1.5.1 項における特性解析結果等に基づき、類縁物質A () 及び () が目的物質関連物質とされた。不純物A () 及び () が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、不純物B 及び原料(不純物C、不純物D 及び不純物E) が製造工程由来不純物とされた。製造工程由来不純物は、いずれも製造工程で十分に除去されることが確認されている。HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物B は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(ペプチドマップ、cIEF 及び CGRP 結合活性)、浸透圧、pH、純度試験(CE-SDS (還元)、cIEF、SEC、HCP、宿主細胞由来 DNA 及び 不純物B)、エンドトキシン、微生物限度、生物活性(CGRP 中和活性及び CGRP 結合活性)及び定量法(紫外可視吸光度測定法)が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3：原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^a	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-80℃ (許容温度範囲 -86～-70℃)	48 カ月 ^b	製
	1		48 カ月	
	3		36 カ月 ^c	
	1		24 カ月 ^c	
加速試験	8	5±3℃	6 カ月	

a：申請製法以前の製法で製造された CHO 細胞由来原薬ロット

b： カ月まで安定性試験継続中

c： カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、CE-SDS (還元) での の減少傾向及び の増加傾向が認められた。

加速試験では、CE-SDS (還元) での の減少傾向及び の増加傾向、SEC での の減少傾向及び の増加傾向、並びに cIEF での の減少傾向、 の増加傾向及び の増加傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、製 を用いて、遮光下、-70℃以下で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（4 mL）に、内容量 1 mL あたり本薬 100 mg を含有する水性注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、D-ソルビトール、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬の融解、調製、無菌ろ過・充填、外観検査、保管・試験、包装・表示及び保管工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] 工程とされている。

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

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従った品質に係る試験により、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、第Ⅲ相試験では、変更前の製法及び申請製法で製剤化された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（cIEF 及び CGRP 結合活性）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（還元）、cIEF 及び SEC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（CGRP 中和活性及び CGRP 結合活性）、ポリソルベート 80 及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりである。

表 4：製剤の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^a	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	1	5±3℃	48 カ月	ガラスバイアル及び [REDACTED] [REDACTED] クロロブチルゴム栓
	3		36 カ月 ^b	
	1		24 カ月	
加速試験	5	25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
光安定性試験	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

a：申請製法以前の製法で製造された CHO 細胞由来原薬を用いて申請製法で製剤化された製剤ロット

b：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、CE-SDS（還元）における [REDACTED] の減少傾向及び [REDACTED] の増加傾向、SEC における [REDACTED] の減少傾向及び [REDACTED] の増加傾向、並びに cIEF での [REDACTED] の減少傾向及び [REDACTED] の増加傾向が認められた。

加速試験では、長期保存試験で認められた変化が大きくなった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びクロロブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータの管理、工程内管理試験、規格及び試験方法並びに安定性試験の組合せによる品質の管理戦略が策定された（目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物の管理については、2.1.5.2 及び 2.1.5.3 項参照）。

- CQA の特定

本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

物理的性質（液体）、色調、澄明性、不溶性異物、不溶性微粒子、pH、浸透圧、微生物汚染、マイコプラズマ、ウイルス安全性、無菌性、エンドトキシン、タンパク質含量、採取容量、力価、目的物質との同一性、ポリソルベート 80、凝集体（ 及び ）、断片体、 、 の 、 、HCP

- 工程の特性解析

製造工程パラメータのリスクアセスメント及び工程特性解析により、CQA に影響を及ぼす工程パラメータ及び工程内管理試験の決定、並びに各工程パラメータの許容範囲の設定が行われた。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 α 及び β CGRP に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-6～7）

ヒト、ウサギ及びラットの α 及び β CGRP に対する本薬の結合親和性が SPR 法により検討された結果、 K_D は表 5 のとおりであり、いずれの α 及び β CGRP に対しても本薬は結合親和性を示した。

表 5： α 及び β CGRP に対する本薬の結合親和性

CGRP	K_D (nmol/L)
ヒト α CGRP	0.015 ± 0.003^b
ヒト β CGRP	0.057 ± 0.03^b
ウサギ α CGRP	1.5^a
ウサギ β CGRP	0.25^a
ラット α CGRP	0.17 ± 0.04^b
ラット β CGRP	0.0084 ± 0.003^b

a：平均値、n=2

b：平均値±標準偏差

3.1.1.2 α 及び β CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3)

SK-N-MC 細胞¹⁾ 及び L6 細胞⁴⁾ を用いて、ヒト、ウサギ及びラット α 及び β CGRP 刺激により誘発される cAMP 産生⁵⁾ に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、IC₅₀ は表 6 のとおりであり、ヒト及びウサギの α 及び β CGRP 刺激により誘発される cAMP 産性に対して同程度の阻害作用が示された。

表 6 : α 及び β CGRP 刺激により誘発される cAMP 産性に対する本薬の阻害作用

CGRP	IC ₅₀ (nmol/L)
ヒト α CGRP	1.72
ヒト β CGRP	1.55
ウサギ α CGRP	1.44
ウサギ β CGRP	1.28
ラット α CGRP	0.34
ラット β CGRP	0.43

平均値、n=2

3.1.1.3 カルシトニンペプチドファミリーに対する選択性 (CTD 4.2.1.1-9)

ヒト CGRP はカルシトニンペプチドファミリーに属することから、ヒト CGRP 以外のカルシトニンペプチドファミリー (アミリン、カルシトニン、ADM 及び ADM2) に対する本薬の結合親和性が ELISA 法によって検討された。その結果、本薬は 35 nmol/L までいずれのカルシトニンペプチドファミリーに対しても結合親和性を示さなかった。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 カニクイザルにおけるカプサイシン刺激による皮膚血流量増加に対する抑制作用 (CTD 4.2.1.1-11)

雄カニクイザル⁶⁾ (各群 3 例) に本薬 (30 mg/kg) を単回静脈内投与又は本薬 (10、30 又は 100 mg/kg) を単回皮下投与した 1 日後にカプサイシンを塗布したときのカプサイシン塗布部位の皮膚血流量が測定された⁷⁾。また、ベースラインとして、本薬投与前にカプサイシン塗布による皮膚血流量の増加率が測定された。その結果、本薬 30 mg/kg 静脈内投与群及び本薬 100 mg/kg 皮下投与群では、ベースラインと比較して皮膚血流量の増加率の有意な低下が認められた。

3.2 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 7 のとおりであった。

⁴⁾ ラット CGRP 受容体を内因的に発現するラット骨格筋由来筋芽細胞株

⁵⁾ CGRP 受容体は G タンパク質共役型受容体であり、CGRP が結合すると細胞内の G α s と結合し、活性化した G α s により活性化されたアデニル酸シクラーゼにより cAMP が産生される。

⁶⁾ カニクイザルの α 及び β CGRP はヒトと同一のアミノ酸配列を有する。

⁷⁾ カプサイシンが塗布された皮膚では主に CGRP が惹起されることで血管拡張が生じ皮膚血流量が増加する。

表 7：安全性薬理試験の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	カニクイザル (雌雄 1 群各 3 例)	一般行動、体温	0 ^a 、20、50、150 mg/kg 2 週に 1 回 6 カ月間反復投与＋休薬 3 カ月間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-3
心血管系	カニクイザル (雌雄 1 群各 3 例)	心電図 (6 誘導)、血圧、心拍数	0 ^a 、20、50、150 mg/kg 2 週に 1 回 6 カ月間反復投与＋休薬 3 カ月間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-3
呼吸系	カニクイザル (雌雄 1 群各 3 例)	呼吸数	0 ^a 、10、30、100 mg/kg 週 1 回 28 日間反復投与＋休薬 6 週間	静脈内	影響なし	4.2.3.2-2

a：25 mmol/L ヒスチジン、250 mmol/L D-ソルビトール及び 0.015% (w/w) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH 5.8)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の片頭痛発作に対する薬理作用について

申請者は、本薬の片頭痛に対する薬理作用について以下のように説明した。片頭痛発作時に過剰放出されるCGRPは血管拡張や神経原性炎症を誘発し、片頭痛の諸症状を引き起こすと考えられている（頭痛の診療ガイドライン2021）。効力を裏付ける試験において、本薬は α 及び β CGRPに対する阻害作用、及びCGRP刺激による血管拡張に対する抑制作用等を示したことから、本薬はCGRPに選択的に結合してCGRP受容体への結合を阻害することで、CGRP刺激による血管拡張を抑制し、片頭痛発作を抑制すると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は ELISA 又は ECL により測定され、定量下限はラット及びサルでそれぞれ 15.6～50.0 及び 100～250 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)

雌雄ラット及び雌雄サルに本薬を単回静脈内投与したとき、本薬の PK パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8：ラット及びサルに本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vd (mL/kg)
ラット	10	雄	3/時点	302	24998	120	0.355	61.5
		雌	3/時点	301	21102	155	0.380	84.8
	30	雄	2～3/時点	774	67822	138	0.368	73.4
		雌	3/時点	770	72479	—	—	—
	100	雄	3/時点	2629	203424	105	0.442	67.2
		雌	3/時点	2313	164289	102	0.553	81.4
サル	5	雄	1	127	28796	231	0.174	57.9
		雌	1	114	30165	276	0.166	65.9
	10	雄	1	248	63056	280	0.159	64.0
		雌	1	245	—	—	—	—
	30	雄	1	873	—	—	—	—
		雌	1	723	—	—	—	—
	100	雄	1	2332	471986	149	0.212	45.6
		雌	1	2284	—	—	—	—

—：算出せず

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-3)

雌雄サルに本薬を2週間に1回、6カ月間反復静脈内投与したとき、本薬のPKパラメータは表9のとおりであった。

表9：サルに本薬を反復投与したときの本薬のPKパラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	測定時点 (日目)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)
20	雄	5	1	938±499	108000±64200
		4	183	591±178	94600±71900
	雌	5	1	492±62	66800±13200
		5	183	742±124	158000±91700
50	雄	5	1	1430±240	175000±30900
		5	183	1900±377	353000±25300
	雌	5	1	1550±388	180000±24500
		5	183	4480±2800	492000±152000
150	雄	7	1	3610±655	475000±65500
		7	183	19600±25300	1480000±940000
	雌	7	1	3910±930	561000±127000
		7	183	6160±3870	1020000±641000

4.2 分布

4.2.1 組織分布

本薬の組織分布試験は実施されていないが、申請者は、ラット及びサルを用いた単回静脈内投与後の非臨床試験の結果から、本薬の分布は血管系に限定されると考えたと説明している。

4.2.2 胎盤移行性 (CTD 4.2.3.5.2)

本薬の胎盤通過性は検討されていない。申請者は、ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られているため、本薬は母体から胎児に移行する可能性があるとして説明している。

4.3 代謝及び排泄

本薬の代謝及び排泄に関する試験は実施されていない。申請者は、本薬の代謝及び排泄に関して、以下のように説明した。本薬はIgG抗体であり、他のIgG抗体と同様にタンパク質の異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解されると考える。本薬の乳汁移行については、IgG抗体がヒト乳汁中に排泄されとの報告（Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; 7: e769）を踏まえると、IgG抗体である本薬も同様にヒト乳汁中に移行する可能性は否定できないと考える。以上より、本薬投与時には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書で注意喚起する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の分布、代謝及び排泄に関する非臨床試験は実施されていないものの、既存の情報から推測可能であり、提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験として組織交差反応性試験の成績が提出された。特記しない限り、本薬を用いる毒性試験では溶媒として25 mmol/L ヒスチジン、250 mmol/L D-ソルビトール及び0.015% (w/w) ポリソルベート 80 を含む溶液 (pH5.8) が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表10）。

表10：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内 ^a	0、10、30、100	特記所見なし	>100	4.2.3.1-1
雌雄カニクイザル	静脈内 ^b	0、5、10、30、100	特記所見なし	>100	4.2.3.1-2

a：投与後14日間の観察期間を設けた

b：投与後28日間の観察期間を設けた

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（最長28日間）及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（最長6カ月）が実施された（表11）。本薬投与に起因する毒性所見は認められなかった。カニクイザルを用いた6カ月反復投与毒性試験の無毒性量（150 mg/kg/回）における曝露量（AUC_{0-t}）は雌雄平均で7740000 µg·h/mLであり、臨床用量における曝露量（AUC_{0-t}）（20800 µg·h/mL）の約372倍であった。

表 11：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	28 日間 (1 回/週) +6 週間休薬	0、10、30、100	特記所見なし	100	4.2.3.2-1
雌雄 カニクイザル	静脈内	28 日間 (1 回/週) +6 週間休薬	0、10、30、100	特記所見なし	100	4.2.3.2-2
雌雄 カニクイザル	静脈内	6 カ月 (1 回/2 週) +3 カ月休薬	0、20、50、150	死亡：20 (雌 1/5 例) アナフィラキシー様反応	150 ^a	4.2.3.2-3

a：20 mg/kg 群の雌 1 例で認められた死亡は ADA を介したアナフィラキシー様反応に起因するものであると考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬は IgG 抗体であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用するとは考えられないことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本薬は IgG 抗体であり、ICH S6(R1)ガイドラインに基づき標準的ながん原性試験は実施されなかった。ラット及びサルを用いた最長 26 週間の反復投与毒性試験において本薬のがん原性リスクを示唆する所見は認められていないこと、本薬の薬理作用に起因したがん原性リスクは想定されないこと等を踏まえ、本薬のがん原性リスクは低いと申請者は判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、並びにラットを用いた幼若動物試験が実施された（表 12 及び表 13）。本薬投与に起因する毒性所見は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に対する無毒性量（いずれも 150 mg/kg/回）における本薬の推定曝露量 (AUC_{0-6d}) は 333000 µg·h/mL 及び 278000 µg·h/mL であり⁸⁾、臨床用量 (1 回 100 mg) 静脈内投与時の曝露量と比較して、それぞれ 240 倍⁹⁾ 及び 172 倍¹⁰⁾ であった。

本薬の生殖発生毒性試験において胚胎児発生毒性を懸念する所見は認められなかったこと等を踏まえ、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを添付文書で注意喚起すると説明した。

⁸⁾ ラット EFD 用量設定試験における TK データに基づく PK モデル解析により AUC を推定した。

⁹⁾ ラットで得られた AUC を 3 カ月に 1 回あたりの曝露量に換算するため、AUC を 15 倍して算出した。

¹⁰⁾ ウサギで得られた AUC を 3 カ月に 1 回あたりの曝露量に換算するため、AUC を 12.86 倍して算出した。

表 12：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	静脈内	交配前 4 週間～剖検前日 (1 回/週)	0、75、150	150：摂餌量の高値 (雄)	一般毒性：150 生殖能：150	4.2.3.5.1-1 4.2.3.5.1-2
	雌ラット (SD)		交配前 2 週間～妊娠 13 日 (1 回/週)				
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	静脈内	交配後 6、12、18 日目	0、75、150	母動物：特記所見なし 胎児：特記所見なし	母動物（一般毒性）：150 胚・胎児発生：150	4.2.3.5.2-4 4.2.3.5.2-5
	雌ウサギ (NZW)	静脈内	交配後 7、13、20 日目	0、75、150	母動物：特記所見なし 胎児：特記所見なし	母動物（一般毒性）：150 胚・胎児発生：150	4.2.3.5.2-8 4.2.3.5.2-9
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	静脈内	交配後 6、12、18 日目及び授乳 4、10、16、20 日目	0、75、150	母動物：特記所見なし F1 出生児：特記所見なし	母動物（一般毒性）：150 F1 出生児：150	4.2.3.5.3-1

表 13：幼若動物試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/回)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/回)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	静脈内	出生後 28 日～91 日 (1 回/週) + 6 週間休薬	0、50、150	特記所見なし	150	4.2.3.5.4-2 ^a

a：検査項目：生存率、一般状態観察、体重、摂餌量、骨測定、眼科学的検査、性成熟、行動検査、臨床病理学的検査（血液学的検査、凝固検査、臨床化学的検査、尿検査）、トキシコキネティクス、剖検、臓器重量、病理組織学的検査（精子形成周期評価を含む）

5.6 局所刺激性試験

本薬の静脈内投与時の局所刺激性はラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（表 11）で評価され、本薬の静脈内投与時の局所刺激性は低いと申請者は判断した。また、本薬のラットを用いた筋肉内投与及び皮下投与による局所刺激性試験、並びにカニクイザルを用いた皮下投与による局所刺激性試験が実施され、いずれの試験においても局所刺激性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の筋肉内投与及び皮下投与時の局所刺激性は低いと申請者は判断した（CTD 4.2.3.6-1～3）。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

ヒト、ラット及びカニクイザルの正常組織パネルを用いた組織交差反応性試験が実施され、いずれの組織においても本薬特異的な染色像は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.4 項及び 2.2.3 項参照）。

原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性／同質性の評価が実施され、当該変更前後で原薬及び製剤は同等性及び同質性が確認されている。

本薬の血漿中濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 40～50 ng/mL であった。血清中の ADA 及び中和抗体は、いずれも ECL 法により測定され、検出下限はそれぞれ 68 及び 304 ng/mL であった。

6.1.1 CHO 細胞由来原薬を用いた製剤とピキア酵母由来原薬を用いた製剤との同等性／同質性試験（19889A 試験、CTD 5.3.1.2、実施期間 2021 年 9 月～2022 年 7 月）

外国人健康被験者例 84 例（各群 42 例）を対象に、CHO 細胞由来原薬を用いた製剤（市販予定製剤）又はピキア酵母由来原薬を用いた製剤（臨床試験用製剤）¹¹⁾ を本薬として 300 mg 単回静脈内投与したとき、臨床試験用製剤に対する市販予定製剤の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX であった。しかしながら、 C_{max} において外れ値¹²⁾を示した 2 例を除外した結果は、それぞれ XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX であり、市販予定製剤投与時と臨床試験用製剤投与時で薬物動態に違いはないと申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康被験者及び患者における検討

6.2.1.1 日本人健康成人における単回投与試験（18899A 試験、CTD 5.3.3.3-1、実施期間 2020 年 4 月～8 月）

日本人健康被験者を対象に、本薬 100 又は 300 mg を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14：本薬を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)
100	6	28798 (25.4)	48.9 (19.2)	1.25	31.2 (13.7)	0.0833 (25.4)	3.75 (19.5)
300	6	84668 (14.7)	166.0 (11.8)	1.25	28.5 (9.7)	0.0850 (14.7)	3.49 (14.5)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 CM 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（19140A 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2021 年 5 月～2025 年 2 月）

CM 患者を対象に、本薬 100 又は 300 mg を単回静脈内投与したときの血漿中本薬濃度は表 15 のとおりであった。

¹¹⁾ 全臨床試験で使用された

¹²⁾ 臨床試験用製剤投与群の幾何平均値（CV%）は 123 $\mu\text{g/mL}$ (30.4) であったのに対し、外れ値と考えられた被験者ではそれぞれ 49.0 及び 47.9 $\mu\text{g/mL}$ であった

表 15：本薬を単回静脈内投与したときの血漿中本薬濃度

投与量 (mg)	評価時点	例数	血漿中濃度 (μg/mL)
100	初回投与後 1 時間以内	313	35.811 (31)
	投与 12 週後	311	2.408 (60)
300	初回投与後 1 時間以内	317	96.422 (37)
	投与 12 週後	306	5.926 (74)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.2.2.2 EM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (006 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2015 年 9 月～2018 年 6 月)

外国人 EM 患者を対象に、本薬 30、100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回反復静脈内投与したときの初回及び 2 回目投与時の本薬の投与 12 週後における血漿中本薬濃度は表 16 のとおりであった。

表 16：本薬を反復静脈内投与したときの血漿中本薬濃度

投与量 (mg)	評価時点	例数	投与 12 週後における血漿中濃度 (μg/mL)
30	初回投与時	190	0.6794 (79.5)
	2 回目投与時	175	0.7945 (89.1)
100	初回投与時	204	2.129 (80.4)
	2 回目投与時	187	2.526 (96.4)
300	初回投与時	209	7.020 (73.7)
	2 回目投与時	192	7.637 (102.3)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.2.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5)

CM 患者を対象とした臨床試験 (19140A 試験及び 19140B 試験) の本薬投与例 945 例から得られた 3540 点の血漿中本薬濃度のデータを用いて、PPK 解析が実施された (NONMEM version 7)。

本薬の PK は、中心コンパートメントからの線形消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。解析対象患者の主な背景因子は、性別は男性 131 例、女性 814 例、人種は白人 335 例、アジア人 609 例、その他 1 例、ADA 陽性 93 例 (そのうち中和抗体陽性例は 30 例)、ADA 陰性 915 例、年齢は 42 [18, 70] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、ベースライン時の体重は 61.0 [34.6, 97.1] kg、身長は 162.0 [143.0, 183.0] cm、Cockcroft-Gault 式に基づく CrCL は 122.9 [51.8, 211.2] mL/min であった。

PK パラメータ (CL、Q、V_c 及び V_p) に対する共変量として、性別、年齢、体重、身長、BMI、LBM、人種 (白人/アフリカ系アメリカ人/アジア人)、民族 (日本人又は外国人)、ADA の有無、Nab の有無、CrCL、血清アルブミン値、ベースライン時の月間片頭痛日数が検討された。

共変量探索の結果、これらのうち有意な影響を及ぼす共変量として、CL に対して体重、CrCL 及び中和抗体の発現の有無が選択され、V_c に対して身長、V_p に対して体重が選択されたが、いずれの共変量についても本薬の PK パラメータへの影響の程度は臨床的に意義のある差ではないと考えられた。

構築した最終モデルに基づき、本薬 100 mg 又は 300 mg を単回静脈内投与したときの日本人及び外国人における本薬の PK パラメータを推定したところ、表 17 のとおりであった。

表 17：PPK 解析により推定した本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-week12} (μg·h/mL)
日本人	100	102	40 (23)	13364 (21)
	300	102	115 (22)	37280 (21)
外国人	100	224	35 (22)	11618 (17)
	300	224	96 (23)	33072 (18)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を評価するための臨床薬理試験は実施されていないが、申請者は、以下の点等を考慮すると、肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えたと説明した。

- ・ 本薬はヒト化 IgG1 抗体であり、異化作用によりペプチド及びアミノ酸に分解され、体内から消失すると考えられること。
- ・ PPK 解析において、CL に対して有意な影響を及ぼす共変量として CrCL が選択されたが、AUC_{0-week12} 及び C_{max} への影響は小さく、臨床的に意義のある差ではないと考えられたこと（6.2.3 項参照）。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 スマトリプタンとの薬物相互作用試験（ALD403-CLIN-001 試験、CTD 5.3.3.1-1、実施期間 2012 年 4 月～12 月）

外国人健康被験者及び片頭痛患者 12 例を対象に、スマトリプタンの PK に対する本薬の影響が検討された。本薬 300 mg 又はプラセボを単回静脈内投与し、その 4 時間後にスマトリプタン 6 mg を皮下投与した。本薬の併用の有無によりスマトリプタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} に明確な違いは認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。日本人及び外国人患者を対象とした臨床試験（19140A 試験及び 19140B 試験）を用いた PPK 解析において人種（日本人／非日本人）は本薬の PK パラメータに対して有意な影響を及ぼさず、最終モデルを用いて日本人及び外国人患者に本薬 100 mg 又は 300 mg を投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-∞} を推定したところ、日本人及び外国人患者で明らかな差異は認められなかった（6.2.3 項参照）。

以上より、日本人と外国人との間で本薬の PK に大きな差異は認められないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 ADA について

申請者は、ADA 及び中和抗体による本薬の PK、有効性及び安全性への影響について、以下のように説明した。

本薬の投与期間が3～12カ月であった主要なプラセボ対照比較試験（006試験、011試験、18898A試験、19140A試験、19140B試験）でのADAの発現割合は、それぞれ17.9%、18.3%、15.0%、10.1%及び20.1%、中和抗体の発現割合は、それぞれ7.8%、6.4%、7.1%、4.1%及び3.8%であった。

日本人及び外国人患者を対象とした臨床試験（19140A試験及び19140B試験）を用いたPPK解析の結果、ADAは共変量として選択されなかったものの、中和抗体はCLに対する共変量に選択された。中和抗体陰性例と比較したときの中和抗体陽性例における本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ1.00倍及び0.81倍と推定された。

EM及びCM患者に対する本薬の有効性が検討された臨床試験（006試験、011試験、18898A試験、19140A試験）において、ADA及び中和抗体の発現の有無は、本薬の有効性に明らかな影響を及ぼさなかった。また、長期投与試験19140B試験の結果からは、免疫原性関連事象（アナフィラキシー反応、過敏症）の発現とADA及び中和抗体の発現に明らかな関係性は認められなかった。

以上より、国内外の臨床試験において、本薬のPK、有効性及び安全性にADA及び中和抗体が大きく影響することを示唆する結果は得られていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表18に示す7試験が提出された。

表18：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT番号等)	相	対象患者	治験薬 投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	18899A (NCT04336449) ^a	I	健康成人	18例	プラセボ、本薬100又は300mgを単回静脈内投与	安全性 PK
	海外	005 (NCT02275117) ^a	II	CM患者	616例	プラセボ、本薬10、30、100又は300mgを単回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	006 (NCT02559895) ^a	III	EM患者	888例	プラセボ、本薬30、100又は300mgを12週間に1回、全4回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	011 (NCT02974153) ^a	III	CM患者	1072例	プラセボ、本薬100又は300mgを12週間に1回、全2回静脈内投与	有効性 安全性
	国際共同	19140A (jRCT2031210093)	III	CM患者	978例	二重盲検投与期間： プラセボ、本薬100又は300mgを単回静脈内投与	有効性 安全性
	国内	19140B (jRCT2071210060)	III	CM患者	159例	投与1回目は本薬100mg、2回目以降は100又は300mgを12週に1回、全5回静脈内投与	有効性 安全性
	海外	18898A (NCT04418765) ^a	III	他の片頭痛予防薬で効果不十分なEM及びCM患者	891例	二重盲検投与期間： プラセボ、本薬100又は300mgを12週間に1回、全2回静脈内投与 継続投与期間： 本薬100又は300mgを12週間に1回、全4回静脈内投与	有効性 安全性

a：ClinicalTrials.gov Identifier

7.1 国内第Ⅰ相試験（18899A 試験、CTD 5.3.3.1-2、実施期間 2020 年 4 月～8 月）

日本人健康成人を対象に、本薬 100 又は 300 mg を単回静脈内投与したときの安全性及び PK を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された〔目標症例数：18 例（コホート 1：プラセボ群 3 例、本薬 100 mg 群 6 例、コホート 2：プラセボ群 3 例、本薬 300 mg 群 6 例）〕。

無作為化された 18 例（各群 6 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

安全性について、有害事象は、本薬 100 mg 群で 16.7%（1/6 例：味覚障害）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 海外第Ⅱ相試験（005 試験、CTD 5.3.5.1-5、実施期間 2014 年 12 月～2016 年 12 月）

18 歳以上 55 歳以下の外国人 CM 患者（表 19）を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 92 施設で実施された〔目標症例数：600 例（各群 120 例）¹³⁾〕。

表 19：主な選択基準

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・ ICHD-3 β 版の診断基準に基づく CM の 1 年以上の既往歴を有し、35 歳以下で片頭痛と診断された・ スクリーニング期間中（28 日間）の片頭痛発作回数が 5 回以上・ スクリーニング期間中（28 日間）の片頭痛日数が 8 日以上かつ頭痛日数が 15 日以上 |
|--|

本試験は、スクリーニング期間及び 49 週間の二重盲検期間から構成された。

治験薬の用法・用量は、プラセボ、本薬 10、30、100 又は 300 mg を単回静脈内投与することとされた。また、片頭痛予防薬¹⁴⁾は、スクリーニングの 3 カ月以上前から原則として試験期間を通じて用量変更を行わない場合¹⁵⁾、使用が可能であり、急性期治療薬の使用は可能であった。

無作為化¹⁶⁾された 665 例（プラセボ群 134 例、本薬 10 mg 群 133 例、30 mg 群 134 例、100 mg 群 133 例、300 mg 群 131 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 616 例（121 例、130 例、122 例、122 例、121 例）が安全性解析対象集団とされ、616 例（121 例、130 例、122 例、123 例、120 例）が FAS とされた¹⁷⁾。FAS のうちデータの信頼性が疑われた 1 施設で組み入れられた 28 例を除く 588 例（116 例、123 例、117 例、118 例、114 例）が mFAS とされ、mFAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 182 例（36 例、33 例、42 例、37 例、34 例）であり、主な中止理由は追跡不能 66 例（8 例、16 例、15 例、16 例、11 例）、同意撤回 54 例（10 例、8 例、16 例、9 例、11 例）、有効性の欠如 30 例（10 例、2 例、5 例、7 例、6 例）、有害事象 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例、0 例）であった。

¹³⁾ 主要評価項目とされた投与 1～12 週における月間片頭痛日数がベースラインから 75%以上減少した患者の割合について、プラセボ群と本薬各用量群の群間差（本薬各用量群－プラセボ群）を 19%超と仮定し、有意水準を 10%（両側）とした場合に、プラセボ群に対する本薬各用量群の優越性を示すための検出力を 90%以上確保可能な症例数は 600 例（各群 120 例）であった。

¹⁴⁾ CGRP 阻害薬の投与歴のある患者は除外され、ボツリヌス毒素はスクリーニングの 4 カ月前から使用禁止された。

¹⁵⁾ バルビツール酸塩及びオピオイド（処方薬）については、月 4 日以内の範囲で使用する場合

¹⁶⁾ ベースラインの片頭痛日数（20 日未満、20 日以上）及び薬物乱用状態（乱用あり、乱用なし）を因子とした層別無作為化。薬物乱用状態は治験責任医師により判断された。

¹⁷⁾ 本薬 100 mg 群に割り付けられた 1 例に誤って本薬 300 mg が投与され、当該 1 例は、安全性解析対象集団では本薬 300 mg 群、FAS では本薬 100 mg 群として取り扱われた。

有効性について、主要評価項目とされた、投与 1～12 週における月間片頭痛日数¹⁸⁾ がベースライン¹⁹⁾ から 75%以上減少した患者の割合は表 20 のとおりであった。

表 20：投与 1～12 週における月間片頭痛日数が
ベースラインから 75%以上減少した患者の割合 (mFAS)

	プラセボ群 (116 例)	本薬 10 mg 群 (123 例)	本薬 30 mg 群 (117 例)	本薬 100 mg 群 (118 例)	本薬 300 mg 群 (114 例)
75%以上減少した 患者の割合% (例数)	20.7 (24)	26.8 (33)	28.2 (33)	31.4 (37)	33.3 (38)
群間差 (本薬各用量群－ プラセボ群) [95%CI] ^a	—	6.1 [－4.6, 16.9]	7.5 [－3.5, 18.5]	10.7 [－0.5, 21.8]	12.6 [1.3, 24.0]

a：95%CIは2群の割合の差に対する正規近似により推定した。

安全性について、有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。

表 21：有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (121 例)	本薬 10 mg 群 (130 例)	本薬 30 mg 群 (122 例)	本薬 100 mg 群 (122 例)	本薬 300 mg 群 (121 例)
すべての有害事象	56.2 (68)	56.9 (74)	45.9 (56)	57.4 (70)	63.6 (77)
主な事象 ^a					
浮動性めまい	7.4 (9)	8.5 (11)	2.5 (3)	9.8 (12)	1.7 (2)
悪心	7.4 (9)	4.6 (6)	3.3 (4)	7.4 (9)	6.6 (8)
上咽頭炎	5.0 (6)	4.6 (6)	2.5 (3)	6.6 (8)	7.4 (9)
上気道感染	5.0 (6)	6.9 (9)	5.7 (7)	6.6 (8)	10.7 (13)
片頭痛	1.7 (2)	1.5 (2)	2.5 (3)	5.7 (7)	0.8 (1)
気管支炎	7.4 (9)	3.1 (4)	3.3 (4)	3.3 (4)	3.3 (4)
副鼻腔炎	5.0 (6)	6.2 (8)	4.9 (6)	2.5 (3)	6.6 (8)
尿路感染	4.1 (5)	3.1 (4)	0.8 (1)	2.5 (3)	5.0 (6)

% (例数)

a：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例 (自殺念慮)、本薬 10 mg 群で 1 例 (自殺念慮)、100 mg 群で 4 例 (胆石症、頭痛、物質誘発性気分障害、子宮平滑筋腫・月経過多、各 1 例)、300 mg 群で 7 例 (ウイルス性胃腸炎、子宮平滑筋腫、痙攣、セロトニン症候群、頭部損傷・脳震盪、陰囊瘍・骨盤痛、呼吸窮迫、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

¹⁸⁾ 投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週の 3 期間における片頭痛日数の平均値

¹⁹⁾ スクリーニング後 28 日間

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験（006 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間 2015 年 9 月～2017 年 12 月）

18 歳以上 75 歳以下の外国人 EM 患者（表 22）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 84 施設で実施された〔目標症例数：800 例（各群 200 例）²⁰⁾〕。

表 22：主な選択基準

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">・ ICHD-2 の診断基準に基づく片頭痛の 1 年以上の既往歴を有し、50 歳以下で片頭痛と診断された・ スクリーニング前 3 カ月間の片頭痛日数が 4 日以上かつ月間頭痛日数が 14 日以下・ スクリーニング期間中（28 日間）の片頭痛日数が 4 日以上かつ頭痛日数が 14 日以下 |
|---|

本試験は、スクリーニング期間、24 週間の二重盲検期間及び 32 週間の長期安全性期間²¹⁾ から構成された。

治験薬の用法・用量は、プラセボ、本薬 30、100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 4 回静脈内投与することとされた。また、片頭痛予防薬は、スクリーニングの 2 カ月以上前から投与 24 週まで、原則使用が禁止された²²⁾。急性期治療薬の使用は可能であった。

無作為化²³⁾された 898 例²⁴⁾（プラセボ群 225 例、本薬 30 mg 群 224 例、100 mg 群 225 例、300 mg 群 224 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 888 例（222 例、219 例、223 例、224 例）が安全性解析対象集団とされ、888 例（222 例、223 例、221 例、222 例）が FAS とされた²⁵⁾。FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 230 例（62 例、60 例、51 例、57 例）であり、主な中止理由は同意撤回 106 例（28 例、30 例、22 例、26 例）、追跡不能 63 例（17 例、10 例、16 例、20 例）、有害事象 29 例（6 例、11 例、6 例、6 例）及び有効性の欠如 15 例（8 例、2 例、3 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与 1～12 週における月間片頭痛日数¹⁸⁾のベースライン¹⁹⁾からの変化量は表 23 のとおりであり、プラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性が示された。

²⁰⁾ 主要評価項目とされた投与 1～12 週における月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について、プラセボ群と本薬各用量群の群間差（プラセボ群－本薬各用量群）を 1 日以上、標準偏差を共通で 2.7 日以下と仮定し、有意水準を 5%（両側）とした場合に、プラセボ群に対する本薬各用量群の優越性を示すための検出力を 95%以上確保可能な症例数は 800 例（各群 200 例）であった。

²¹⁾ すべての被験者が二重盲検期間を完了した時点で有効性の主要な解析が行われ、治験依頼者に対して試験成績の盲検が解除されたが、被験者及び治験実施施設に対する個々の割付けの盲検性は試験完了まで維持されたまま治験薬の投与が継続された。

²²⁾ バルビツール酸塩及びオピオイド（処方薬）については、スクリーニングの 2 カ月以上前から投与 24 週まで用量変更を行わない場合、月 4 日以内の範囲で使用が可能。トリプタンについては、月 10 日以内の範囲で使用が可能。月経関連片頭痛の短期予防のための月 7 日以内の使用は可能。

²³⁾ ベースラインの片頭痛日数（9 日以下、9 日超）を因子とした層別無作為化。

²⁴⁾ 以下の 2 例について、異なる 2 つの施設で重複して無作為化され、それぞれ異なる投与量が投与されたことから、安全性解析対象集団では投与された投与量のうち最も高い投与量の群、FAS では最初に割り付けられた群として取り扱われた。

・ 患者 1：1 回目の無作為化では本薬 30 mg 群に、2 回目の無作為化では本薬 100 mg 群に割り付けられた

・ 患者 2：1 回目の無作為化では本薬 30 mg 群に、2 回目の無作為化では本薬 300 mg 群に割り付けられた

²⁵⁾ 二重盲検期間に 1 回以上、誤った用量の治験薬が投与された以下の 5 例について、安全性解析対象集団では投与された投与量のうち最も高い投与量の群、FAS では割り付けられた群として取り扱われた。

・ 本薬 30 mg 群に割り付けられた 1 例：誤ってプラセボが投与された

・ 本薬 30 mg 群に割り付けられた 2 例：誤って本薬 100 mg が投与された

・ 本薬 100 mg 群に割り付けられた 1 例：誤って本薬 300 mg が投与された

・ 本薬 300 mg 群に割り付けられた 1 例：誤ってプラセボが投与された

表 23：投与 1～12 週における月間片頭痛日数（日）のベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群 (222 例)	本薬 30 mg 群 (223 例)	本薬 100 mg 群 (221 例)	本薬 300 mg 群 (222 例)
ベースライン 平均値±標準偏差	8.4±2.68	8.7±3.05	8.7±2.85	8.6±2.87
投与 1～12 週 平均値±標準偏差	5.3±3.34	4.6±3.39	4.8±3.26	4.3±3.35
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-3.2±0.20	-4.0±0.20	-3.9±0.20	-4.3±0.20
群間差 (本薬各用量群-プラセボ群) 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	—	-0.82 [-1.39, -0.25]	-0.69 [-1.25, -0.12]	-1.11 [-1.68, -0.54]
p 値 ^b			0.0182	0.0001

a：投与群を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした共分散分析。

b：有意水準 5%（両側）。プラセボ群と本薬各用量群との比較において、検定の多重性は副次評価項目に対する比較も含めて階層的検定手順により調整された。より上位の比較において統計学的に有意とならなかったため、プラセボ群と本薬 30 mg 群の比較は探索的な位置づけとされた。

投与 48 週までの月間片頭痛日数のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであった。

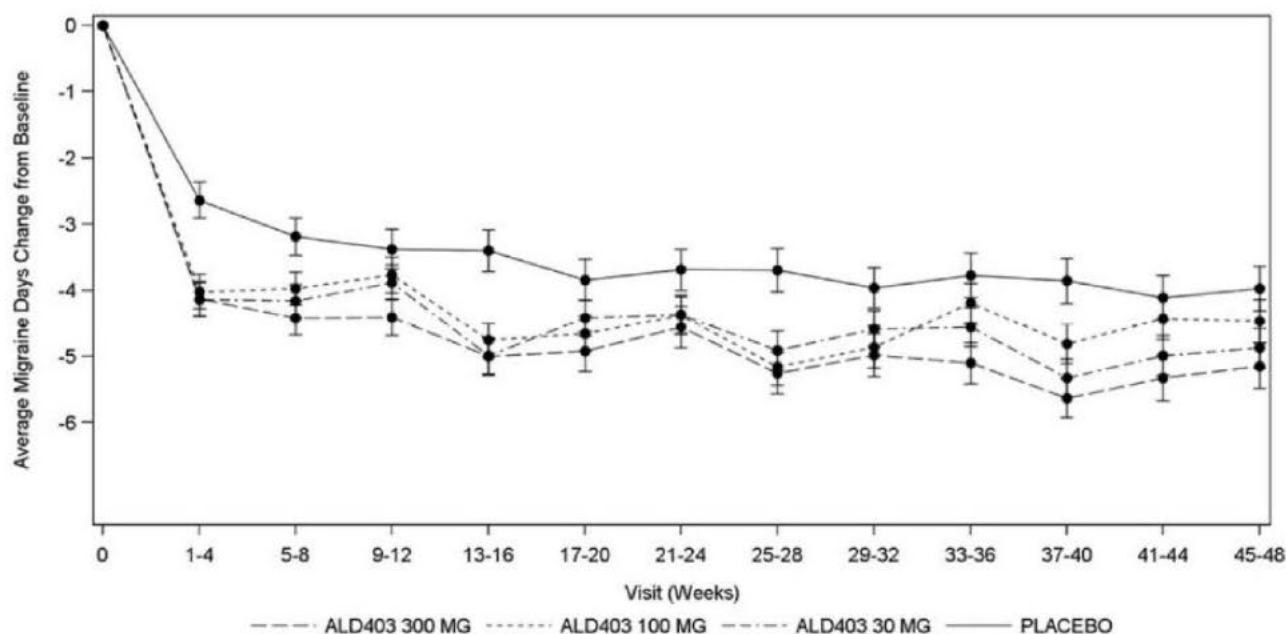


図 1：月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（FAS）

ALD403 300MG：本薬 300 mg 群、ALD403 100MG：本薬 100 mg 群、ALD403 30MG：本薬 30 mg 群

安全性について、有害事象の発現状況は表 24 のとおりであった。