

表 24：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (222 例)	本薬 30 mg 群 (219 例)	本薬 100 mg 群 (223 例)	本薬 300 mg 群 (224 例)
すべての有害事象	59.5 (132)	58.4 (128)	63.2 (141)	57.6 (129)
主な事象 ^a				
上気道感染	7.2 (16)	11.4 (25)	9.9 (22)	10.3 (23)
上咽頭炎	5.4 (12)	6.4 (14)	7.6 (17)	6.3 (14)
浮動性めまい	3.6 (8)	3.7 (8)	4.5 (10)	1.8 (4)
疲労	0.5 (1)	2.3 (5)	3.6 (8)	3.6 (8)
咳嗽	3.2 (7)	0.5 (1)	3.6 (8)	2.7 (6)
背部痛	3.2 (7)	1.8 (4)	3.1 (7)	1.3 (3)
副鼻腔炎	6.3 (14)	3.2 (7)	2.7 (6)	4.9 (11)
気管支炎	3.6 (8)	2.3 (5)	2.7 (6)	3.1 (7)
悪心	3.6 (8)	4.1 (9)	2.2 (5)	2.2 (5)
関節痛	2.7 (6)	1.4 (3)	2.2 (5)	1.3 (3)
血圧上昇	0.5 (1)	0.5 (1)	2.2 (5)	0.9 (2)
胆石症	0 (0)	0 (0)	2.2 (5)	0.4 (1)
ウイルス性胃腸炎	1.4 (3)	0.5 (1)	2.2 (5)	1.8 (4)
口腔咽頭痛	0.9 (2)	1.4 (3)	2.2 (5)	2.2 (5)
インフルエンザ	2.3 (5)	1.4 (3)	1.8 (4)	3.6 (8)
下痢	1.4 (3)	1.8 (4)	1.3 (3)	3.6 (8)
注入部位血管外漏出	2.3 (5)	1.4 (3)	1.3 (3)	1.3 (3)
四肢痛	0 (0)	2.3 (5)	1.3 (3)	1.8 (4)
副鼻腔うっ血	2.3 (5)	0 (0)	1.3 (3)	0.4 (1)
レンサ球菌性咽頭炎	2.3 (5)	0.5 (1)	0.9 (2)	0.4 (1)
発熱	0.9 (2)	2.3 (5)	0.9 (2)	0.9 (2)
嘔吐	1.4 (3)	0.9 (2)	0.9 (2)	2.2 (5)

% (例数)

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 6 例（乳癌第 2 期、椎間板突出、蜂巣炎、片頭痛・失神、子宮脱、無呼吸・慢性閉塞性肺疾患、各 1 例）、本薬 30 mg 群で 4 例（ストーマ部ヘルニア、胆汁うっ滞性肝炎・腎結石症、横紋筋融解症、急性腎障害、各 1 例）、100 mg 群で 4 例（処置後便秘・処置による疼痛、胆嚢炎、パニック発作、自殺念慮・自殺企図、各 1 例）、300 mg 群で 3 例（腹部創離開・処置後合併症・乳房の良性新生物、乳癌、回転性めまい、各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 6 例（椎間板突出、脱毛症、2 型糖尿病、乳癌第 2 期、特発性頭蓋内圧亢進症・視神経乳頭浮腫、慢性閉塞性肺疾患、各 1 例）、本薬 30 mg 群で 12 例（過敏症 4 例、頭位回転性めまい、半月板損傷、ストーマ部ヘルニア、横紋筋融解症、高血圧、末梢腫脹、急性腎障害、子宮頸部上皮異形成、各 1 例）、100 mg 群で 6 例（過敏症、耳鳴、血圧上昇、水疱性皮膚炎、高血圧、胆石症、各 1 例）、300 mg 群で 5 例（過敏症 2 例、心電図 T 波逆転、白血球減少症、予期不安、各 1 例）に認められた。このうち、脱毛症、過敏症（7 例）、末梢腫脹、血圧上昇、高血圧及び水疱性皮膚炎は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験（011 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2016 年 11 月～2018 年 4 月）

18 歳以上 65 歳以下の外国人 CM 患者（表 25）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 128 施設で実施された〔目標症例数：1050 例（各群 350 例）²⁶⁾〕。

表 25：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、50 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 ICHD-3β 版に基づく片頭痛日数が 8 日以上かつ頭痛日数が 15 日以上 26 日以下 |
|--|

本試験は、スクリーニング期間、12 週間の二重盲検期間及び 20 週間の安全性追跡調査期間²⁷⁾ から構成された。

治験薬の用法・用量は、プラセボ、本薬 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 2 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 3 カ月以上前から投与 24 週まで原則として用量変更を行わない場合²⁸⁾、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²⁹⁾された 1121 例（プラセボ群 375 例、本薬 100 mg 群 372 例、300 mg 群 374 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1072 例（366 例、356 例、350 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 112 例（44 例、37 例、31 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 36 例（12 例、15 例、9 例）、追跡調査不能 33 例（16 例、9 例、8 例）、有効性の欠如 21 例（10 例、5 例、6 例）、有害事象 14 例（3 例、3 例、8 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 26 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。

²⁶⁾ 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 4 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 90%以上確保可能な症例数は 1050 例（各群 350 例）であった。

²⁷⁾ すべての被験者が二重盲検期間を完了した時点で治験依頼者の一部に対して盲検が解除され、有効性の主要な解析が行われたが、その他の治験依頼者、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。

²⁸⁾ バルビツール酸塩（butalbital／アスピリン／カフェイン配合剤、butalbital／アセトアミノフェン／カフェイン配合剤及びその他の butalbital 含有配合剤）及びオピオイド（処方薬）については、スクリーニングの 2 カ月以上前から用量が安定している場合で、月 4 日以内の範囲で使用する場合

²⁹⁾ ベースラインの片頭痛日数（17 日未満、17 日以上）及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用（使用あり、使用なし）を因子とした層別無作為化。

表 26：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 (366 例)	本薬 100 mg 群 (356 例)	本薬 300 mg 群 (350 例)
ベースライン 平均値±標準偏差	16.2±4.55	16.1±4.61	16.1±4.77
投与 1～12 週 平均値±標準偏差	10.4±6.49	8.3±6.38	7.7±6.58
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-5.6±0.31	-7.7±0.31	-8.2±0.32
群間差（本薬各用量群－プラセボ群） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a p 値 ^b	—	-2.03 [-2.88, -1.18] <0.0001	-2.60 [-3.45, -1.74] <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及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用（使用あり、使用なし）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及び Holm 法を組み合わせることにより調整された。

安全性について、有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (366 例)	本薬 100 mg 群 (356 例)	本薬 300 mg 群 (350 例)
すべての有害事象	46.7 (171)	43.5 (155)	52.0 (182)
主な事象 ^a			
上咽頭炎	6.0 (22)	5.3 (19)	9.4 (33)
上気道感染	5.5 (20)	4.2 (15)	5.4 (19)
尿路感染	1.6 (6)	2.2 (8)	3.4 (12)
疲労	1.9 (7)	2.2 (8)	1.7 (6)
副鼻腔炎	4.1 (15)	2.0 (7)	2.6 (9)
気管支炎	2.2 (8)	2.0 (7)	1.1 (4)
片頭痛	4.4 (16)	1.7 (6)	2.3 (8)
悪心	1.9 (7)	1.7 (6)	3.4 (12)
関節痛	0.8 (3)	1.4 (5)	3.1 (11)
浮動性めまい	1.1 (4)	1.4 (5)	2.6 (9)
不安	0.3 (1)	1.1 (4)	2.0 (7)
インフルエンザ	2.5 (9)	0.3 (1)	2.9 (10)

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例（失神、腎結石症、過長過多不規則月経、各 1 例）、本薬 100 mg 群で 3 例（胃潰瘍・吐血、片頭痛、失神・脛骨骨折・希死念慮を有するうつ病、各 1 例）、300 mg 群で 4 例（胃腸炎、痙攣発作・転倒・脊椎圧迫骨折、前兆を伴う片頭痛、自殺企図、各 1 例）に認められた。このうち前兆を伴う片頭痛は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例（交通事故、失神寸前の状態、各 1 例）、本薬 100 mg 群で 3 例（気管支炎、良性若年性黒色腫、紅斑、各 1 例）、300 mg 群で 8 例（過敏症 6 例、頭痛、痙攣発作、各 1 例）に認められた。このうち過敏症（6 例）、紅斑及び頭痛は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3.3 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）

18 歳以上³⁰⁾ 75 歳以下の CM 患者（表 28）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国内外 84 施設で実施された〔目標症例数：945 例（各群 315 例）³¹⁾〕。

表 28：主な選択基準

・ ICHD-3 の診断基準に基づく片頭痛の 1 年以上の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳以下で片頭痛と診断された ・ スクリーニング来院時に ICHD-3 に基づき CM と診断された ・ スクリーニング前 3 カ月間の月間片頭痛日数が 8 日以上 ・ 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 26 日以下

本試験は、スクリーニング期間、12 週間の二重盲検期間、12 週間の継続投与期間³²⁾ 及び 8 週間の安全性追跡調査期間から構成された。本項では、本承認申請時に提出された二重盲検期間までの成績を記載する。

二重盲検期間における治験薬の用法・用量は、プラセボ、本薬 100 mg 又は 300 mg を単回静脈内投与することとされた。また、片頭痛予防薬及び急性期治療薬の規定は、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 3 カ月以上前から用量が安定している場合とされたことを除き、011 試験と同様とされた。

<全体集団>

無作為化³³⁾ された 983 例（プラセボ群 328 例、本薬 100 mg 群 328 例、300 mg 群 327 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 978 例（325 例、327 例、326 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン¹⁹⁾ 及び二重盲検期間の投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週の 3 期間のうち 1 期間以上の月間片頭痛日数が評価可能である 972 例（325 例、323 例、324 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 39 例（11 例、11 例、17 例）であり、主な中止理由は同意撤回 12 例（4 例、3 例、5 例）、有害事象 9 例（1 例、4 例、4 例）、プロトコル違反 2 例（0 例、0 例、2 例）、有効性の欠如 1 例（1 例、0 例、0 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のベースライン¹⁹⁾ からの変化量は表 29 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。

³⁰⁾ 台湾は 20 歳以上

³¹⁾ 011 試験、並びに CM 及び薬物乱用性頭痛の両診断を受けている患者を対象とした 19139A 試験の成績を参考に、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 100 mg 群及び 300 mg 群の群間差（プラセボ群－本薬各用量群）をそれぞれ 1.6 日及び 2.2 日、標準偏差を共通で 6.9 日と仮定した。前述の効果量及び標準偏差のもとで有意水準を 5%（両側）とし、脱落割合を 5%と想定した場合に、プラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性を示すための同時検出力を約 80%確保可能な症例数は 945 例（各群 315 例）であった。

³²⁾ すべての被験者が二重盲検期間を完了した時点で治験依頼者に対して盲検が解除され、有効性の主要な解析が行われたが、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。

³³⁾ 国又は地域、及びベースラインの片頭痛日数（17 日未満、17 日以上）を因子とした層別無作為化。

表 29：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 (325 例)	本薬 100 mg 群 (323 例)	本薬 300 mg 群 (324 例)
ベースライン 平均値±標準偏差（例数）	17.43±4.21（325）	17.59±4.31（323）	17.03±4.07（324）
投与 1～4 週	13.63±6.51（324）	10.61±7.03（321）	10.51±7.08（320）
投与 5～8 週	12.76±6.91（319）	10.87±7.28（317）	9.88±7.15（320）
投与 9～12 週	12.52±6.97（317）	10.74±7.32（319）	9.83±7.03（317）
平均値±標準偏差（例数）			
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a （例数）	－4.78±0.34（325）	－7.18±0.34（323）	－7.51±0.34（324）
群間差（本薬各用量群－プラセボ群） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	—	－2.39 [－3.24, －1.54]	－2.73 [－3.57, －1.88]
p 値 ^b		<0.0001	<0.0001

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域及び投与群と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

b：有意水準 5%（両側）。主要評価項目に対するプラセボ群と本薬各用量群との比較において、検定の多重性は階層的検定手順により調整された。

安全性について、有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30：二重盲検期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (325 例)	本薬 100 mg 群 (327 例)	本薬 300 mg 群 (326 例)
すべての有害事象	33.5（109）	37.6（123）	32.2（105）
主な事象 ^a			
COVID-19	4.3（14）	5.5（18）	4.6（15）
上咽頭炎	4.9（16）	3.4（11）	3.4（11）
尿路感染	0.9（3）	2.1（7）	1.5（5）
上気道感染	2.8（9）	1.8（6）	1.8（6）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 4 例（痔核、貧血・肝機能異常・サイトメガロウイルス感染・低カリウム血症、気道感染、肩回旋筋腱板症候群、各 1 例）、本薬 100 mg 群で 5 例（アナフィラキシー反応 2 例、過敏症、腎結石症、尿管結石症、各 1 例）、300 mg 群で 3 例（アナフィラキシー反応、頭部損傷・靱帯断裂、自殺企図、各 1 例）に認められた。このうちアナフィラキシー反応 3 例、過敏症及び肝機能異常は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 2 例（肝機能異常、下痢、各 1 例）、本薬 100 mg 群で 4 例（アナフィラキシー反応 2 例、過敏症、味覚不全、各 1 例）、300 mg 群で 4 例（アナフィラキシー反応、輸注関連過敏反応、片頭痛、自殺企図、各 1 例）に認められた。このうち自殺企図以外は治験薬との因果関係ありと判断された。

<日本人集団>

無作為化された 306 例（プラセボ群 102 例、本薬 100 mg 群 102 例、300 mg 群 102 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 305 例（101 例、102 例、102 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン¹⁹⁾ 及び二重盲検期間の投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週の 3 期間のうち 1 期間以上の月間片頭痛日数が評価可能である 302 例（101 例、100 例、101 例）が FAS とされ、FAS が有効性の主要な

解析対象集団とされた。中止例は 8 例（2 例、3 例、3 例）であり、中止理由は、同意撤回 3 例、有害事象 4 例、有効性の欠如 1 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のベースライン¹⁹⁾ からの変化量は表 31 のとおりであった。

表 31：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
（日本人集団、FAS）

	プラセボ群 (101 例)	本薬 100 mg 群 (100 例)	本薬 300 mg 群 (101 例)
ベースライン 平均値±標準偏差（例数）	17.15±4.00（101）	17.09±3.90（100）	16.41±3.78（101）
投与 1～4 週	14.84±5.32（100）	12.62±5.64（100）	13.03±6.24（100）
投与 5～8 週	14.42±5.80（101）	13.39±6.02（99）	12.63±6.64（101）
投与 9～12 週	14.10±5.92（100）	12.55±5.77（99）	11.93±6.48（100）
ベースラインからの変化量 最小二乗平均値±標準誤差 ^a （例数）	-2.65±0.47（101）	-4.20±0.47（100）	-4.05±0.47（101）
群間差（本薬各用量群－プラセボ群） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a	—	-1.55 [-2.85, -0.25]	-1.40 [-2.70, -0.11]

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）及び投与群と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

安全性について、有害事象の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32：二重盲検期間における有害事象の発現状況（日本人集団、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (101 例)	本薬 100 mg 群 (102 例)	本薬 300 mg 群 (102 例)
すべての有害事象	36.6（37）	33.3（34）	33.3（34）
主な事象 ^a			
上咽頭炎	12.9（13）	5.9（6）	5.9（6）
COVID-19	2.0（2）	2.9（3）	4.9（5）
悪心	0（0）	2.0（2）	2.9（3）
下痢	3.0（3）	0（0）	0（0）

%（例数）

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 100 mg 群で 2 例（アナフィラキシー反応 2 例）、300 mg 群で 2 例（アナフィラキシー反応、自殺企図、各 1 例）に認められた。このうちアナフィラキシー反応 3 例は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（下痢）、本薬 100 mg 群で 2 例（アナフィラキシー反応 2 例）、300 mg 群で 2 例（アナフィラキシー反応、自殺企図、各 1 例）に認められた。このうち自殺企図以外は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3.4 国内第Ⅲ相長期投与試験（19140B 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2021 年 9 月～2024 年 6 月）

19140A 試験の二重盲検期間を完了した日本人 CM 患者を対象に、本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された（目標症例数：154 例³⁴⁾）。

³⁴⁾ 本試験の完了例を 100 例集められるように設定した。

治験薬の用法・用量は、本試験における投与 1 回目は本薬 100 mg、2 回目以降は 100 又は 300 mg³⁵⁾ を 12 週に 1 回、全 5 回静脈内投与することとされた。また、片頭痛予防薬及び急性期治療薬の規定は、19140A 試験と同様とされた。

組み入れられた 160 例のうち、治験薬が投与された 159 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、19140A 試験のベースライン及び本試験期間のうち 1 期間（投与 1～60 週までの 4 週間毎、計 15 期間）以上の月間片頭痛日数が評価可能である 158 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 18 例であり、中止理由は、同意撤回 9 例、有害事象 6 例、有効性の欠如 3 例であった。本薬 300 mg を少なくとも 1 回投与された 123 例のうち 2 例で 100 mg への減量が行われた（有害事象 1 例、治験薬の交付ミス 1 例）。

有効性について、月間片頭痛日数の 19140A 試験のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであった。

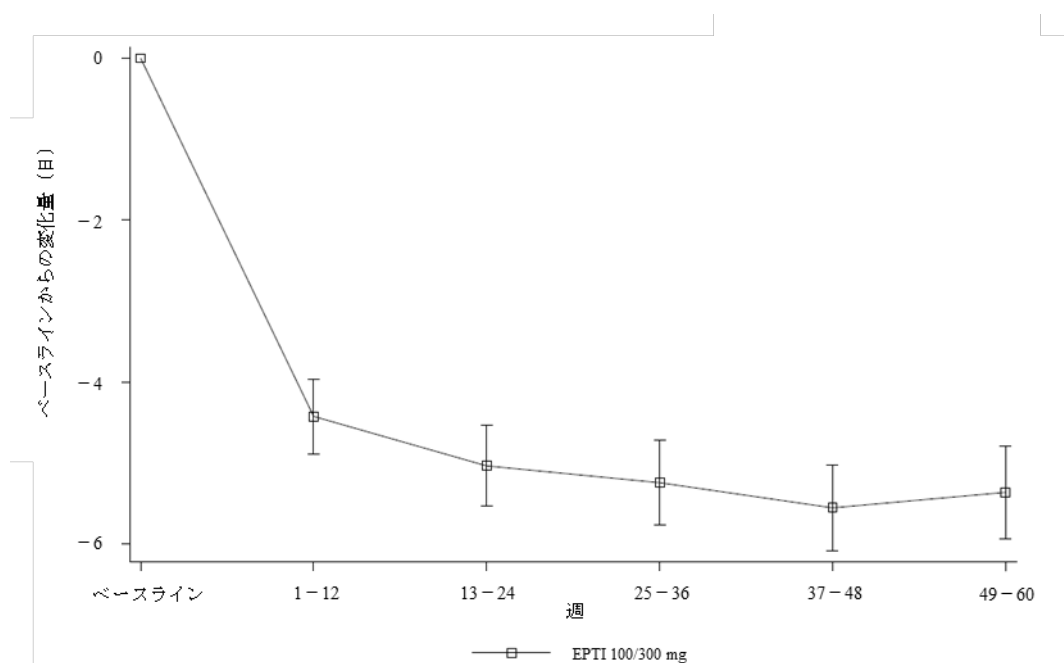


図 2：月間片頭痛日数の 19140A 試験のベースラインからの変化量の推移（FAS）

安全性について、有害事象の発現状況は表 33 のとおりであった。

³⁵⁾ 本試験における 1 回目投与後 12 週間における月間片頭痛日数が 19140A 試験のベースラインと比較して 50%以上減少した患者は 100 mg、50%未満の減少であった患者は 300 mg を投与することとされ、300 mg 投与中に忍容性の問題が生じた場合には 100 mg に減量し、再増量は行わないこととされた。

表 33：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 (159 例)
すべての有害事象	83.6 (133)
主な事象 ^a	
COVID-19	25.2 (40)
上咽頭炎	11.3 (18)
膀胱炎	5.0 (8)
片頭痛	5.0 (8)

%（例数）

a：5%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 5 例（潰瘍性大腸炎、虫垂炎、感染性腸炎、片頭痛、失神寸前の状態、各 1 例）に認められ、そのうち潰瘍性大腸炎、片頭痛及び失神寸前の状態は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 7 例（妊娠 2 例、片頭痛、発疹、悪寒、過敏症、靱帯断裂、各 1 例）に認められ、そのうち片頭痛、発疹、悪寒及び過敏症は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.3.5 海外第Ⅲ相試験（18898A 試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間 2020 年 6 月～2022 年 9 月）

他の片頭痛予防薬で効果不十分な 18 歳以上 75 歳以下の外国人 EM 患者及び CM 患者（表 34）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 96 施設で実施された〔目標症例数：840 例（各群 280 例）³⁶⁾〕。

表 34：主な選択基準

・ ICHD-3 の診断基準に基づく EM 又は CM の 1 年以上の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳以下 ・ スクリーニング前 3 カ月間の月間片頭痛日数が 4 日以上 ・ 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 14 日を超える、又は片頭痛日数が 4 日以上かつ頭痛日数が 14 日以下 ・ スクリーニングまでの過去 10 年間に、以下の片頭痛予防薬のうち、2～4 種類^aに対して効果不十分^b又は不耐^c「プロプラノロール又はメトプロロール」、「トピラマート」、「アミトリプチリン」、「フルナリジン」、「カンデサルタン」、「バルプロ酸又は divalproex」、「A 型又は B 型ボツリヌス毒素」（CM に対して使用された場合） ・ トリプタンの投与歴（投与中か否かは問わない）を有する
--

a：2 種類は「プロプラノロール又はメトプロロール」「トピラマート」、「アミトリプチリン」、「フルナリジン」、「カンデサルタン」のいずれかであり、そのうち少なくとも 1 種類に対して効果不十分

b：各国又は地域における推奨用量を 3 カ月以上投与しても臨床的に意義のある改善が認められなかった

c：禁忌である又は副作用により中止した

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 48 週間の継続投与期間²⁷⁾ から構成された。

治験薬の用法・用量は、二重盲検期間ではプラセボ、本薬 100 又は 300 mg を 12 週間に 1 回、全 2 回静脈内投与し、継続投与期間では本薬 100 又は 300 mg³⁷⁾ を 12 週間に 1 回、全 4 回静脈内投与すること

³⁶⁾ 006 試験及び 011 試験の成績を参考に、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 100 mg 群及び 300 mg 群の群間差（プラセボ群－本薬各用量群）を EM 患者ではそれぞれ 0.69 日及び 1.11 日、CM 患者ではそれぞれ 2.03 日及び 2.60 日、標準偏差を EM 患者では共通で 3.1 日、CM 患者では共通で 5.8 日と仮定した。前述の効果量及び標準偏差のもとで有意水準を 5%（両側）とし、脱落割合を 2%と想定した場合に、プラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性を示すための検出力をそれぞれ約 94%及び 99%確保可能な症例数は 840 例（各群 280 例（EM 患者が 40%、CM 患者が 60%組み入れられると仮定））であった。

³⁷⁾ 二重盲検期間と同一の用量。ただし、二重盲検期間にプラセボ群に割り付けられた患者は、継続投与期間では本薬 100 又は 300 mg に 1：1 の比で再度無作為化された。

とされた。また、片頭痛予防薬は、スクリーニングの 1 週間³⁸⁾ 以上前から試験期間を通じて禁止された³⁹⁾。急性期治療薬は、スクリーニングの 12 週間以上前から用量変更を行わない場合、使用が可能であった。

① 二重盲検期間

無作為化⁴⁰⁾された 892 例（プラセボ群 299 例、100 mg 群 299 例、300 mg 群 294 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 891 例（298 例、299 例、294 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン¹⁹⁾及び二重盲検期間の投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週の 3 期間のうち 1 期間以上の月間片頭痛日数が評価可能である 890 例（298 例、299 例、293 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 26 例（5 例、11 例、10 例）であり、主な中止理由は有害事象 8 例（1 例、1 例、6 例）、同意撤回 8 例（1 例、5 例、2 例）、有効性の欠如 4 例（1 例、3 例、0 例）、プロトコル逸脱 2 例（0 例、1 例、1 例）、追跡不能 1 例（0 例、1 例、0 例）であった。

FAS における EM 及び CM 患者の内訳は、EM 患者 484 例（164 例、162 例、158 例）、CM 患者 405 例（134 例、137 例、134 例）⁴¹⁾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のベースライン¹⁹⁾からの変化量は表 35 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。

表 35：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 (298 例)	本薬 100 mg 群 (299 例)	本薬 300 mg 群 (293 例)
ベースライン 平均値±標準偏差（例数）	13.86±5.72（298）	13.82±5.58（299）	13.71±5.44（293）
投与 1～4 週	11.44±6.26（298）	8.04±6.57（299）	7.65±6.34（293）
投与 5～8 週	10.77±6.25（295）	8.11±6.57（298）	7.45±6.32（289）
投与 9～12 週	11.00±6.71（292）	8.83±6.60（295）	8.14±6.49（289）
ベースラインからの変化量 平均値±標準偏差 ^a （例数）	－2.1±0.38（298）	－4.8±0.37（299）	－5.3±0.37（293）
群間差（本薬各用量群－プラセボ群） 最小二乗平均値 [95%CI] ^a p 値 ^b	—	－2.7 [－3.4, －2.0] <0.0001	－3.2 [－3.9, －2.5] <0.0001

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域、ベースラインの頭痛日数（14 日以下、14 日超）、投与群と評価期間の交互作用及びベースラインの頭痛日数と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

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及び Holm 法を組み合わせることにより調整された。

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現状況は表 36 のとおりであった。

³⁸⁾ CGRP 阻害薬の経口剤は 4 週間、注射剤は 24 週間

³⁹⁾ 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。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。

⁴⁰⁾ 国及びベースラインの頭痛日数（14 日以下、14 日超）を因子とした層別無作為化。

⁴¹⁾ 本薬 300 mg 群に割り付けられた 1 例は、ベースライン時に継続中の頭痛があり、当初は片頭痛とされたものの、その後の追加情報により当該頭痛は片頭痛に該当しないことが判明した。

表 36：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (298 例)	本薬 100 mg 群 (299 例)	本薬 300 mg 群 (294 例)
すべての有害事象	39.9 (119)	43.1 (129)	41.5 (122)
主な事象 ^a			
COVID-19	5.4 (16)	6.7 (20)	5.8 (17)
関節痛	0 (0)	2.0 (6)	1.4 (4)
背部痛	1.3 (4)	2.0 (6)	1.0 (3)
上咽頭炎	1.0 (3)	1.7 (5)	3.1 (9)
疲労	1.3 (4)	0.7 (2)	2.0 (6)

% (例数)

a：いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 3 例（脳震盪・手骨折・交通事故、片頭痛、自殺念慮、各 1 例）、本薬 100 mg 群で 6 例（COVID-19、頸髄神経根障害、胆石症、胃炎、上腕骨骨折、網膜剥離、各 1 例）、300 mg 群で 7 例（アナフィラキシー反応、COVID-19、各 2 例、椎間板突出、乳癌・痙攣発作、心因性発作、各 1 例）に認められ、このうちアナフィラキシー反応（2 例）及び心因性発作は治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例（片頭痛）、本薬 100 mg 群で 1 例（薬物過敏症）、300 mg 群で 6 例（アナフィラキシー反応 2 例、乳癌、片頭痛、妊娠、心因性発作、各 1 例）に認められ、このうちアナフィラキシー反応（2 例）、心因性発作、薬物過敏症及び片頭痛（300 mg 群の 1 例）は治験薬との因果関係ありと判断された。

② 継続投与期間

継続投与期間に移行した 865 例（本薬 100 mg 群 433 例、300 mg 群 432 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン及び継続投与期間のうち 1 期間（投与 25～72 週までの 4 週間毎、計 12 期間）以上の月間片頭痛日数が評価可能である 858 例（430 例、428 例）が FAS_LT とされ、FAS_LT が有効性解析対象集団とされた。中止例は 83 例（41 例、42 例）であり、主な中止理由は有害事象 11 例（2 例、9 例）、同意撤回 35 例（21 例、14 例）、有効性の欠如 26 例（13 例、13 例）、プロトコル逸脱 2 例（0 例、2 例）、コンプライアンス不良 2 例（0 例、2 例）であった。

有効性について、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 3 のとおりであった。

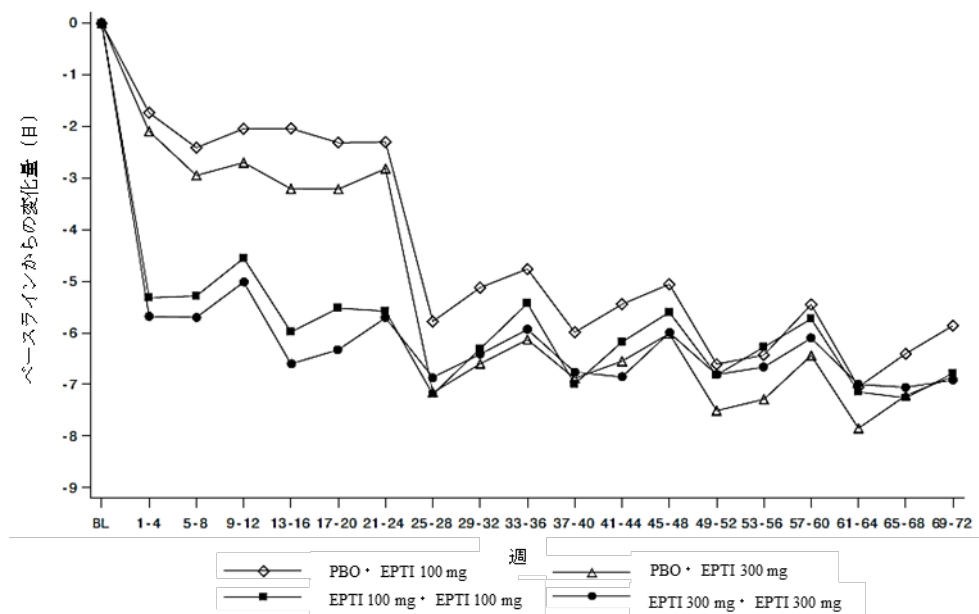


図3：月間片頭痛日数のベースラインからの変化量（FAS_LT）

PBO・EPTI 100 mg：本薬 100 mg 群のうち、二重盲検期間にプラセボ群であった患者集団
 EPTI 100 mg・EPTI 100 mg：本薬 100 mg 群のうち、二重盲検期間に本薬 100 mg 群であった患者集団
 PBO・EPTI 300 mg：本薬 300 mg 群のうち、二重盲検期間にプラセボ群であった患者集団
 EPTI 300 mg・EPTI 300 mg：本薬 300 mg 群のうち、二重盲検期間に本薬 100 mg 群であった患者集団
 BL：ベースライン、24 週まで：二重盲検期間、25 週以降：継続投与期間

安全性について、継続投与期間における有害事象の発現状況は表 37 のとおりであった。

表 37：継続投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬 100 mg 群		本薬 300 mg 群	
	プラセボ ^a (145 例)	本薬 100 mg ^a (288 例)	プラセボ ^a (148 例)	本薬 300 mg ^a (284 例)
すべての有害事象	49.7 (72)	55.2 (159)	54.7 (81)	52.1 (148)
主な事象 ^b				
COVID-19	17.2 (25)	21.9 (63)	20.9 (31)	22.2 (63)
上咽頭炎	4.8 (7)	6.6 (19)	8.8 (13)	9.5 (27)
上気道感染	2.8 (4)	4.5 (13)	4.1 (6)	2.8 (8)
背部痛	0.7 (1)	2.8 (8)	1.4 (2)	0.7 (2)
片頭痛	0 (0)	2.4 (7)	0.7 (1)	1.1 (3)
関節痛	0.7 (1)	2.1 (6)	1.4 (2)	2.1 (6)
上腹部痛	0.7 (1)	1.4 (4)	2.0 (3)	1.1 (3)
気管支炎	0.7 (1)	1.4 (4)	2.0 (3)	1.1 (3)
尿路感染	2.1 (3)	1.0 (3)	2.7 (4)	1.8 (5)
高血圧	2.1 (3)	1.0 (3)	0 (0)	0.7 (2)
咽頭炎	0 (0)	1.0 (3)	2.0 (3)	1.4 (4)
そう痒症	0.7 (1)	0.7 (2)	0 (0)	2.1 (6)
悪心	0.7 (1)	0.7 (2)	3.4 (5)	1.1 (3)
閉経	0.7 (1)	0.3 (1)	2.0 (3)	0 (0)
膀胱炎	0 (0)	0.3 (1)	3.4 (5)	1.1 (3)

% (例数)

a：二重盲検期間の投与群

b：いずれかの集団で 2%以上に認められた有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 100 mg 群で 11 例（二重盲検期間にプラセボ群であった患者 2 例、100 mg 群であった患者 9 例）、300 mg 群で 16 例（二重盲検期間にプラセボ群であった患者 7 例、300 mg 群であった患者 9 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 100 mg 群で 3 例（二重盲検期間に 100 群であった患者 3 例（関節リウマチ、心室性期外収縮、嘔吐、各 1 例））、300 mg 群で 9 例（二重盲検期間にプラセボ群であった患者 3 例（乳癌、気管支痙攣、過敏症、各 1 例）、300 mg 群であった患者 6 例（妊娠 2 例、アナフィラキシー反応、皮膚炎、游走性紅斑、低血圧、各 1 例））に認められた。このうち、気管支痙攣、過敏症、アナフィラキシー反応、皮膚炎、游走性紅斑及び嘔吐は治験薬との因果関係ありと判断された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 臨床試験で認められた有効性について

申請者は、臨床試験で認められた本薬の有効性について、以下のように説明した。EM と CM は一つの連続的な病態であり、患者は頭痛頻度の増減によって EM から CM へ、又は CM から EM へしばしば移行する（Headache. 2017; 57: 109-25、Neurology. 2011; 76: 711-18）。本薬の開発では、EM 患者を対象とした海外第Ⅲ試験（006 試験）、CM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（011 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（19140A 試験）、並びに他の片頭痛予防薬で効果不十分な EM 及び CM 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（18898A 試験）を実施し、対象患者は各試験開始時点の ICHD の診断基準に基づき選択した。当該 4 つの第Ⅲ相試験において、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性が示され（表 23、表 26、表 29、表 35）、かつプラセボ群と本薬各用量群との群間差は臨床的意義があるとされる－1 日（J Pain 2015; 16: 164-75）を概ね下回った。また、このうち 18898A 試験では、月間片頭痛日数のベースラインからの変化量のプラセボ群と本薬各用量群との群間差について、EM 患者集団と CM 患者集団との間でも大きな違いは認められず、いずれの患者集団でも－1 日を下回った（表 38）。

表 38：18898A 試験の EM 患者及び CM 患者別の投与 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（FAS⁴¹⁾）

	EM 患者			CM 患者		
	プラセボ群 (164 例)	本薬 100 mg 群 (162 例)	本薬 300 mg 群 (158 例)	プラセボ群 (134 例)	本薬 100 mg 群 (137 例)	本薬 300 mg 群 (134 例)
ベースラインからの 変化量 ^{a, b}	－1.0±0.40	－3.1±0.40	－4.0±0.39	－3.3±0.66	－6.5±0.65	－6.6±0.66
群間差 (本薬各用量群－ プラセボ群) ^{b, c}	—	－2.1 [－2.9, －1.4]	－3.0 [－3.7, －2.2]	—	－3.3 [－4.5, －2.0]	－3.4 [－4.6, －2.1]

a：最小二乗平均値±標準誤差

b：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域及び投与群と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

c：最小二乗平均値 [95%CI]

第Ⅲ相試験の副次評価項目である月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合について、プラセボ群と比較して本薬各用量群で改善する傾向が認められた（表 39）。6-Item Headache Impact

Test (HIT-6：片頭痛に関連した支障度の評価) 及び EuroQol-5 Dimension 5 段階反応版 (EQ-5D-5L：全般的健康状態の評価) は表 40 のとおりであり、また、Migraine-Specific Quality-of-Life (MSQ：被験者の QOL に対する片頭痛及び片頭痛治療の影響の評価)、Work Productivity and Activity Impairment: migraine-specific (WPAI:M：仕事や日常活動の生産性の評価) 等について、プラセボ群と比較して本薬各用量群で良好な結果であったことから、患者の QOL に関しても本薬投与による改善が示唆されていると考える。

表 39：投与 1～12 週における月間片頭痛日数の平均日数がベースラインから
50%以上減少した患者の割合 (FAS)

対象患者	試験名	対象集団	50%以上減少した患者の割合% (例数)		
			プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 300 mg 群
EM 患者	006 試験	全体集団	37.4 (83/222)	49.8 (110/221)	56.3 (125/222)
CM 患者	011 試験	全体集団	39.3 (144/366)	57.6 (205/356)	61.4 (215/350)
	19140A 試験	全体集団	21.8 (71/325)	37.8 (122/323)	42.9 (139/324)
EM 及び CM 患者	18898A 試験	全体集団	13.1 (39/298)	42.1 (126/299)	49.5 (145/293)
		EM ^a 患者集団	10.8 (18/167)	45.3 (77/170)	56.8 (92/162)
		CM ^a 患者集団	16.0 (21/131)	38.0 (49/129)	40.0 (52/130)

a：18898A 試験における EM 及び CM の分類は 006 試験、011 試験及び 19140A 試験と異なる基準が用いられたことから、006 試験、011 試験及び 19140A 試験と同一の基準を適用して解析した。

表 40：投与 12 週における HIT-6 合計スコア及び EQ-5D-5L VAS スコアの
ベースラインからの変化量 (FAS)

評価項目	対象患者	試験名	プラセボ群	本薬 100 mg 群	本薬 300 mg 群
HIT-6 合計スコア ^{a, b}	CM 患者	011 試験	-4.01±0.66	-5.49±0.67	-6.68±0.67
		19140A 試験	-4.52±0.46	-7.27±0.46	-8.31±0.47
	EM 及び CM 患者	18898A 試験	-3.07±0.61	-6.86±0.61	-8.51±0.60
EQ-5D-5L VAS スコア ^{a, b}	EM 患者	006 試験	1.54±0.73	1.94±0.72	1.95±0.72
	CM 患者	011 試験	-1.23±1.22	-0.64±1.23	1.60±1.23
		19140A 試験	0.01±1.21	3.27±1.21	3.94±1.24
	EM 及び CM 患者	18898A 試験	-3.09±1.39	2.03±1.40	4.37±1.38

a：最小二乗平均値±標準誤差

b：011 試験は投与群、評価時点 (投与 4、12 週)、国又は地域、ベースラインの片頭痛日数 (17 日未満、17 日以上)、スクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用 (使用あり、使用なし)、投与群と評価時点の交互作用、ベースラインの片頭痛日数と評価時点の交互作用及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用と評価時点の交互作用を固定効果、各スコアのベースライン値及びベースライン値と評価時点の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造)。19140A 試験は 011 試験のモデルにおいて評価時点を投与 4、8、12 週とし、スクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用に係る固定効果を除いたモデル。18898A 試験は 011 試験のモデルにおいて評価時点を投与 4、8、12 週とし、ベースラインの片頭痛日数をベースラインの頭痛日数 (14 日以下、14 日超) に置き換え、スクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用に係る固定効果を除いたモデル。006 試験は 011 試験のモデルにおいて評価時点を投与 4、8、12 週とし、ベースラインの片頭痛日数及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用に係る固定効果を除いたモデル。

また 006 試験、19140A 試験の継続試験である 19140B 試験、及び 18898A 試験では、本薬 100 又は 300 mg が 12 週間に 1 回、先行試験の投与を含めると最大計 6 回投与され、本薬の効果の持続性が確認された (図 1、図 2 及び図 3 参照)。

以上より、EM 及び CM 患者に対する本薬の有効性が示されたと考える。

機構は、EM 又は CM 患者を対象とした第Ⅲ相試験において、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量についてプラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性が示され、かつ主要評価項目のプラセボ群と本薬各用量群との群間差が一定の臨床的意義のある変化とされて

いる－1日を概ね下回ったこと、副次評価項目である月間片頭痛日数がベースラインから50%以上減少した患者の割合、HIT-6等についてもプラセボ群と比較して本薬各用量群で良好な結果であったことから、EM及びCM患者に対する本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.1.2 有効性に影響を与える患者背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える患者背景因子について、以下のように説明した。006試験、011試験及び19140A試験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、患者の性別、ベースラインの年齢別、片頭痛日数別、前兆のある片頭痛の有無別、片頭痛予防薬の投与歴の有無別⁴²⁾、並びにベースライン及び試験期間中の片頭痛予防薬の併用の有無別⁴³⁾の部分集団解析結果は表41及び表42のとおりであり、各部分集団と全体集団の結果に大きな違いはなかった。さらに、18898A試験について、患者の性別、ベースラインの年齢別、前兆のある片頭痛の有無別、片頭痛予防薬の投与歴の有無別及び過去に効果不十分又は不耐であった片頭痛予防薬の薬剤数別の部分集団解析結果は表43のとおりであり、各部分集団と全体集団の結果に大きな違いはなかった。以上より、本薬の有効性に明確に影響を与える背景因子は認められていないと考える。

表 41：006試験の患者背景因子別の投与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）

患者背景因子	プラセボ群	本薬群			群間差（本薬各用量群－プラセボ群） ^a		
		30 mg	100 mg	300 mg	本薬 30 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 300 mg 群
男性	36 例	34 例	44 例	25 例	0.4 [－1.27, 2.07]	－0.5 [－1.96, 1.01]	－0.8 [－2.70, 1.05]
女性	186 例	189 例	177 例	197 例	－1.2 [－1.95, －0.55]	－0.9 [－1.65, －0.20]	－1.3 [－2.04, －0.61]
35 歳以下 ^b	88 例	93 例	73 例	89 例	－0.6 [－1.65, 0.46]	－1.2 [－2.40, －0.10]	－1.0 [－2.06, 0.14]
35 歳超 ^b	134 例	130 例	148 例	133 例	－1.3 [－2.09, －0.46]	－0.7 [－1.46, 0.11]	－1.4 [－2.28, －0.61]
月間片頭痛日数 9 日以下 ^b	144 例	144 例	142 例	142 例	－1.3 [－2.02, －0.56]	－1.1 [－1.85, －0.38]	－1.5 [－2.22, －0.73]
月間片頭痛日数 9 日超 ^b	78 例	79 例	79 例	80 例	－0.4 [－1.54, 0.69]	－0.3 [－1.45, 0.78]	－0.8 [－1.94, 0.37]
前兆のある 片頭痛あり ^b	167 例	162 例	167 例	173 例	－0.9 [－1.69, －0.13]	－0.8 [－1.63, －0.06]	－1.0 [－1.82, －0.25]
前兆のある 片頭痛なし ^b	55 例	61 例	54 例	49 例	－1.3 [－2.39, －0.11]	－0.9 [－1.96, 0.22]	－2.0 [－3.19, －0.76]

a：最小二乗平均値 [95%CI]。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：ベースライン

⁴²⁾ 006試験について、片頭痛予防薬の投与歴のある患者は少数（各群15例未満）であり、解釈に限界があることから、片頭痛予防薬の投与歴の有無別の部分集団解析は実施されなかった。

⁴³⁾ 006試験について、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週まで禁止された（7.3.1項参照）ことから、ベースライン及び試験期間中の片頭痛予防薬の併用の有無別の部分集団解析は実施されなかった。

表 42 : 011 試験及び 19140A 試験の患者背景因子別の投与 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）

試験名	患者背景因子	プラセボ群	本薬群		群間差（本薬各用量群－プラセボ群） ^a	
			100 mg	300 mg	本薬 100 mg 群	本薬 300 mg 群
011 試験	男性	41 例	49 例	36 例	－2.4 [－4.79, 0.01]	－2.6 [－5.35, 0.12]
	女性	325 例	307 例	314 例	－1.9 [－2.93, －0.96]	－2.5 [－3.48, －1.55]
	35 歳以下 ^b	141 例	113 例	114 例	－2.6 [－4.14, －1.06]	－3.0 [－4.54, －1.46]
	35 歳超 ^b	225 例	243 例	236 例	－1.6 [－2.78, －0.51]	－2.3 [－3.40, －1.13]
	月間片頭痛日数 17 日未満 ^b	204 例	192 例	193 例	－2.6 [－3.58, －1.53]	－3.1 [－4.12, －2.08]
	月間片頭痛日数 17 日以上 ^b	162 例	164 例	157 例	－1.2 [－2.70, 0.35]	－1.8 [－3.32, －0.25]
	前兆のある片頭痛あり ^b	127 例	115 例	128 例	－1.1 [－2.59, 0.40]	－1.6 [－3.11, －0.07]
	前兆のある片頭痛なし ^b	239 例	241 例	222 例	－2.4 [－3.56, －1.27]	－3.1 [－4.20, －1.93]
	片頭痛予防薬の投与歴あり ^b	46 例	51 例	62 例	－4.6 [－7.19, －2.04]	－1.4 [－3.90, 1.02]
	片頭痛予防薬の投与歴なし ^b	320 例	305 例	288 例	－1.5 [－2.51, －0.57]	－2.8 [－3.76, －1.79]
	片頭痛予防薬の併用あり ^b	158 例	152 例	147 例	－1.4 [－2.73, 0.01]	－2.0 [－3.39, －0.60]
	片頭痛予防薬の併用なし ^b	208 例	204 例	203 例	－2.4 [－3.63, －1.23]	－2.9 [－4.08, －1.71]
19140A 試験	男性	43 例	47 例	48 例	－3.13 [－5.82, －0.44]	－3.19 [－5.87, －0.50]
	女性	282 例	276 例	276 例	－2.28 [－3.17, －1.39]	－2.70 [－3.59, －1.81]
	35 歳以下 ^b	86 例	91 例	93 例	－3.33 [－5.01, －1.66]	－3.60 [－5.27, －1.94]
	35 歳超 ^b	239 例	232 例	231 例	－2.13 [－3.12, －1.14]	－2.50 [－3.49, －1.50]
	月間片頭痛日数 17 日未満 ^b	161 例	162 例	163 例	－2.35 [－3.40, －1.30]	－2.67 [－3.72, －1.62]
	月間片頭痛日数 17 日以上 ^b	164 例	161 例	161 例	－2.45 [－3.78, －1.11]	－2.79 [－4.13, －1.45]
	前兆のある片頭痛あり ^b	62 例	54 例	66 例	－1.11 [－3.06, 0.85]	－1.56 [－3.41, 0.28]
	前兆のある片頭痛なし ^b	263 例	269 例	258 例	－2.68 [－3.63, －1.73]	－3.03 [－3.99, －2.07]
	片頭痛予防薬の投与歴あり ^b	108 例	122 例	130 例	－1.73 [－3.10, －0.36]	－2.37 [－3.73, －1.02]
	片頭痛予防薬の投与歴なし ^b	217 例	201 例	194 例	－2.82 [－3.91, －1.72]	－2.92 [－4.02, －1.82]
	片頭痛予防薬の併用あり ^b	104 例	110 例	112 例	－2.03 [－3.44, －0.62]	－2.32 [－3.73, －0.90]
	片頭痛予防薬の併用なし ^b	221 例	213 例	212 例	－2.63 [－3.70, －1.56]	－2.94 [－4.00, －1.87]

a : 最小二乗平均値 [95%CI]。011 試験は投与群を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びスクリーニング前 3 カ月間の片頭痛予防薬の使用（使用あり、使用なし）を共変量とした共分散分析。19140A 試験は投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域及び投与群と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベースライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。ただし、片頭痛予防薬の投与歴の有無（投与歴あり、投与歴なし）別の部分集団解析のみ試験期間中の片頭痛予防薬の使用（使用あり、使用なし）及び試験期間中の片頭痛予防薬の使用と評価期間の交互作用も固定効果としてモデルに含めた。

b : ベースライン

表 43：18898A 試験の患者背景因子別の投与 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）

患者背景因子	プラセボ群	本薬群		群間差（本薬各用量群－プラセボ群） ^a	
		100 mg	300 mg	本薬 100 mg 群	本薬 300 mg 群
男性	35 例	22 例	33 例	－2.3 [－4.9, 0.2]	－2.3 [－4.5, －0.1]
女性	263 例	277 例	260 例	－2.6 [－3.4, －1.9]	－3.3 [－4.1, －2.6]
35 歳以下 ^b	69 例	58 例	66 例	－2.3 [－4.0, －0.6]	－2.6 [－4.2, －1.0]
35 歳超 ^b	229 例	241 例	227 例	－2.7 [－3.5, －2.0]	－3.4 [－4.1, －2.6]
前兆のある片頭痛あり ^b	89 例	83 例	91 例	－2.0 [－3.4, －0.6]	－3.4 [－4.8, －2.0]
前兆のある片頭痛なし ^b	209 例	216 例	202 例	－2.9 [－3.7, －2.1]	－3.0 [－3.8, －2.2]
過去に効果不十分又は不耐であった片頭痛 予防薬 ^c が 2 種類 ^b	180 例	187 例	183 例	－2.3 [－3.2, －1.4]	－2.5 [－3.4, －1.5]
過去に効果不十分又は不耐であった片頭痛 予防薬 ^c が 2 種類超 ^b	117 例	111 例	109 例	－3.1 [－4.2, －1.9]	－4.2 [－5.4, －3.1]

a：投与群、評価期間（投与 1～4 週、5～8 週、9～12 週）、国又は地域、ベースラインの頭痛日数（14 日以下、14 日超）、
投与群と評価期間の交互作用及びベースラインの頭痛日数と評価期間の交互作用を固定効果、月間片頭痛日数のベース
ライン値及びベースライン値と評価期間の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は無構造）。

b：ベースライン

c：表 34 参照

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

7.R.1.3 日本人患者における本薬の有効性について

申請者は、日本人患者（プラセボ群 102 例、本薬 100 mg 群 102 例、300 mg 群 102 例）における本薬
の有効性について、以下のように説明した。CM 患者を対象とした 19140A 試験の主要評価項目（月間片
頭痛日数のベースラインからの変化量）及び副次評価項目（月間片頭痛日数がベースラインから 50%以
上減少した患者の割合）について、日本人集団で全体集団と同様にプラセボ群と比較して本薬各用量群
で改善する傾向が認められたこと（7.3.3 項、表 39 及び表 44 参照）から、全体集団で認められた本薬の
有効性は日本人でも期待できると考える。

表 44：19140A 試験の投与 1～12 週における月間片頭痛日数がベースラインから
50%以上減少した患者の割合（FAS、日本人集団）

	プラセボ群 (101 例)	本薬 100 mg (100 例)	本薬 300 mg (101 例)
50%以上減少した患者の割合	7.9 (8)	19.0 (19)	23.8 (24)

%（例数）

また、日本人 EM 患者を対象とした試験は実施していないが、以下の点を踏まえると、日本人 EM 患
者において、外国人 EM 患者と同様の有効性が期待できると考える。

- 本邦及び米国における有病率は 8.4%及び 15%であり大きな違いはなく、男性に比べて女性で多い
ことも同様であること（Cephalalgia 1997; 17: 15-22、Headache. 2018; 58: 496-505.）。また、国内外と
もに片頭痛の診断及び分類には ICHD-3 が用いられており、急性期治療及び予防療法で使用される
医薬品も大きく異なること
- 日本人及び外国人患者との間で本薬の PK に大きな差異は認められないこと（6.R.1 項参照）

- 19140A 試験において、日本人 CM 患者において外国人 CM 患者と同様に本薬の有効性が示されたこと（7.3.3 項参照）

機構は、以下のように考える。CM 患者を対象とした 19140A 試験における日本人集団の主要評価項目及び副次評価項目の結果はいずれも全体集団と同様の傾向を示しており、日本人 CM 患者においても本薬の有効性は期待できると判断する。また、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性民族的要因に明確な国内外差は認められていないこと等から、本薬について、外国人の EM 患者と同様の有効性が、日本人の EM 患者に対しても期待できると判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討結果を踏まえると、片頭痛患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。本項では、本薬の作用機序や類薬のリスク等から懸念される事象について検討する。

なお、Periodic Safety Update Report（調査単位期間 2024 年 2 月 21 日～2025 年 2 月 20 日）によると、2020 年 2 月 21 日から 2025 年 2 月 20 日までの期間で、全世界における本薬の製造販売後の使用経験は累積で 171284 人年と推計される。2025 年 2 月 20 日までに報告された製造販売後の重篤な有害事象は合計 907 例（9%）であったが、後述する高血圧、レイノー現象及び便秘を除き、新たな安全性リスクは報告されていない。

7.R.2.1 過敏症関連の有害事象について

申請者は、過敏症関連の有害事象について、以下のように説明した。本事象は、臨床試験では治験薬の投与中又は投与当日に発現し、治験薬の投与回数が増えるにつれ発現割合が低下する傾向が認められたことから、第Ⅲ相試験（006 試験、011 試験、19140A 試験及び 18898A 試験）の二重盲検期間⁴⁴⁾の統合データセットに基づき検討を行った。第Ⅲ相試験の二重盲検期間における過敏症関連事象⁴⁵⁾の発現状況は表 45 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かった。本薬群で認められた重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応 5 例（100 mg 群 2 例、300 mg 群 3 例）、過敏症 1 例（100 mg 群）であり、いずれも治験薬との関連があると判断されており、治験薬の投与中に発現し、治験薬の投与中断後に回復した事象であった。

表 45：第Ⅲ相試験の二重盲検期間における過敏症関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (1211 例)	本薬 30 mg (219 例)	本薬 100 mg (1205 例)	本薬 300 mg (1194 例)
過敏症関連事象	2.0 (24)	4.1 (9)	3.1 (37)	3.9 (46)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0.2 (3)	0.3 (3)
治験薬の投与中止に至った事象	0 (0)	1.8 (4)	0.5 (6)	1.0 (12)

%（例数）

海外の製造販売後安全性情報では、過敏症関連事象の報告は 812 例あり、重篤な事象は 17%（134 例、1000 人年あたり 0.8 件）であった。ほとんどは回復又は軽快し、死亡は認められなかった。

⁴⁴⁾ 011 試験及び 19140A 試験は 12 週間、006 試験及び 18898A 試験は 24 週間

⁴⁵⁾ MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（狭域）」、「血管浮腫（狭域）」及び「過敏症（狭域）」

以上より、添付文書において、重篤な過敏症反応を重大な副作用として注意喚起するとともに、臨床試験における発現状況について情報提供する。

機構は、以下のように考える。提出された国内外の臨床試験成績及び海外の製造販売後の安全性情報を踏まえると、アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症について、十分な注意を払う必要があり、添付文書の「重大な副作用」の項で注意喚起することは妥当である。

7.R.2.2 心血管関連及び高血圧関連の有害事象について

申請者は、心血管関連及び高血圧関連の有害事象について、以下のように説明した。CGRP は血管拡張作用を有するため、本薬により心血管系リスクが増加する可能性があるか検討した。第Ⅲ相試験の二重盲検期間における心血管関連事象⁴⁶⁾の発現割合は、プラセボ群で2.1% (26/1211 例)、本薬 30 mg 群で2.3% (5/219 例)、100 mg 群で2.1% (25/1205 例)、300 mg 群で0.9% (11/1194 例)であり、プラセボ群と比較して本薬群で心血管関連事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は高血圧を除き、本薬 100 mg 群で1例(血圧上昇)に認められ、治験薬との因果関係があると判断されたが、重篤な有害事象は認められなかった。また、第Ⅲ相試験に組み入れられた虚血性心血管疾患の既往を有する患者は0.8% (22/2618 例)と限られていたが、虚血性心血管疾患の有無によらず心血管関連事象の発現状況に特段の差異は認められず、心血管の既往が本薬投与後の心血管関連事象の発現に影響する可能性は低いと考える。高血圧の発現割合は、プラセボ群で1.0% (12/1211 例)、本薬 30 mg 群で0.5% (1/219 例)、100 mg 群で0.8% (10/1205 例)、300 mg 群で0.6% (7/1194 例)であり、プラセボ群と比較して本薬群で高血圧の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至った事象は2例(本薬 30 mg 群、100 mg 群各1例)に認められ、そのうち1例(本薬 100 mg 群)は治験薬との関連があると判断されたが、重篤な有害事象は認められなかった。また、拡張期及び収縮期血圧の測定値で、プラセボ群と本薬群の間に臨床的に意味のある差は認められなかった。さらに、第Ⅲ相試験では高血圧症の既往を有する患者は6.8% (177/2618 例)組み入れられたが、高血圧症の既往の有無によらず血圧値に意味のある変化は認められなかったことから、高血圧症の既往が本薬投与後の血圧値に影響する可能性は低いと考える。

海外の製造販売後安全性情報では、心筋梗塞⁴⁷⁾、その他の虚血性心疾患⁴⁸⁾、脳卒中⁴⁹⁾及び高血圧⁵⁰⁾はそれぞれ7例、6例、18例及び201例報告され、該当期間において全世界での出荷数量から推定した曝露年人に基づき算出した1000人年あたりの心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、脳卒中及び高血圧の報告はそれぞれ0.04件、0.04件、0.11件及び1.17件であった。なお、米国では、製造販売後にFDAの有害事象報告システムにおいて、本薬を含むCGRP阻害薬の安全性上のリスクとして高血圧が特定されたことを踏まえ、本薬の添付文書の「Warnings and Precautions」の項に高血圧が追記された。

以上より、高血圧を含む心血管関連事象の発現と本薬との関連を明確に示す情報は示されていないことから、現時点で心血管関連事象に係る注意喚起を行う必要はないと考える。ただし、本薬の作用機序

⁴⁶⁾ MedDRA SMQ「不整脈(狭域)」、「心不全(狭域)」、「心筋症(狭域)」、「中枢神経系血管障害(狭域)」、「塞栓および血栓(狭域)」、「高血圧(狭域)」、「虚血性心疾患(狭域)」、「肺高血圧症(狭域)」及び「トルサード・ポアント/QT延長(狭域)」

⁴⁷⁾ MedDRA SMQ「心筋梗塞(狭域)」

⁴⁸⁾ MedDRA SMQ「その他の虚血性心疾患(狭域)」

⁴⁹⁾ MedDRA SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患(狭域)」

⁵⁰⁾ MedDRA SMQ「高血圧(狭域)」

の観点から心血管系リスクが想定され、特に重大な心血管疾患又は脳血管疾患を有する患者では発現リスクが増加する可能性があるため、医薬品リスク管理計画において重要な不足情報に設定するとともに、通常の医薬品安全性監視活動において心血管疾患の既往又は合併がある患者における安全性について定期的な評価を行い、得られた情報に基づき必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.3 レイノー現象関連の有害事象について

申請者は、レイノー現象関連の有害事象について、以下のように説明した。臨床試験では、レイノー現象関連事象⁵¹⁾は認められなかった。

海外の製造販売後安全性情報では、レイノー現象関連事象の報告は 43 例であり、重篤例は認められず、全世界での出荷数量から推定した曝露人年に基づき算出したレイノー現象関連事象の報告は 1000 人年あたり 0.14 件であった。なお、米国では、製造販売後に FDA の有害事象報告システムにおいて、本薬を含む CGRP 阻害薬の安全性上のリスクとしてレイノー現象が特定されたことを踏まえ、本薬の添付文書の「Warnings and Precautions」の項にレイノー現象が追加された。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.4 消化器関連及び便秘関連の有害事象について

申請者は、消化器関連及び便秘関連の有害事象について、以下のように説明した。第Ⅲ相試験の二重盲検期間における消化器関連事象⁵²⁾の発現割合は、プラセボ群で 7.3% (88/1211 例)、本薬 30 mg 群で 13.7% (30/219 例)、100 mg 群で 6.4% (77/1205 例)、300 mg 群で 8.5% (101/1194 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で明らかに発現割合が高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（プラセボ群、本薬 100 mg 群各 2 例）に認められたが、本薬群で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。本薬 100 mg 群で認められた重篤な有害事象のうち、処置後便秘が認められた 1 例には便秘の既往歴があり、治験薬との因果関係はなしと判断された。

海外の製造販売後安全性情報では消化器関連事象の報告は 2421 件であり、全世界での出荷数量から推定した曝露人年に基づき算出した消化器関連事象の報告は 1000 人年あたり 8.8 件であった（調査単位期間 2020 年 2 月 21 日～2025 年 12 月 15 日）。また、便秘関連事象⁵³⁾は 196 件、192 例に認められ、1000 人年あたり 0.7 件であった。重篤な便秘関連事象の報告は 15 例（腸閉塞 9 例、小腸閉塞 1 例、その他 5 例）であり、このうち 12 例では便秘等の既往歴又は便秘との関連が知られている併用薬（オピオイド等）が使用されていた。なお、米国では製造販売後に FDA の有害事象報告システムにおいて、本薬を含む CGRP 阻害薬の安全性上のリスクとして重篤な合併症を伴う便秘が特定されたことを踏まえ、本薬

⁵¹⁾ MedDRA PT 「レイノー現象」

⁵²⁾ MedDRA SOC 「胃腸障害」

⁵³⁾ MedDRA PT 「消化管運動低下」、「排便回数減少」、「腸アトニー／腸管無力症」、「腸偽閉塞」、「閉塞性排便」、「処置後便秘」、「糞便腫／糞石」、「糞便除去／摘便」、「消化管閉塞」、「腸閉塞」、「大腸閉塞」、「小腸閉塞」、「大腸閉塞整復」及び「大腸閉塞整復」

の添付文書の「Warnings and Precautions」及び「Adverse Reactions」の項に重篤な合併症を伴う便秘が追加された。

以上の臨床試験や海外製造販売後の発現状況を踏まえると、便秘を含む消化器関連事象と本薬との関連は明確ではないと考える。しかしながら、腸閉塞等の重篤な合併症を伴う便秘症例も報告されており、これらの症例では主に便秘に関する病歴等を有していたことから、便秘又は消化管運動低下のリスクを有する患者に対する本薬投与時には、特に注意して投与されるよう、添付文書において適切に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.5 妊娠への影響について

申請者は、妊娠への影響について、以下のように説明した。片頭痛は若年女性の罹患率が高く、本薬投与中に患者の妊娠が判明する可能性があることから、本薬の妊娠への影響について非臨床試験及び臨床試験等の情報に基づき検討した。非臨床試験では、生殖機能や妊孕性、初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生に影響は認められなかった（5.5 項参照）。臨床試験中に妊娠が判明した患者 39 例の妊娠の転帰は表 46 のとおりであり、子癇前症は認められなかった。現時点では臨床使用時に本薬が妊娠へ影響を及ぼす可能性は示唆されていないが、本薬を妊娠中の患者に投与したデータは限られていることから、本薬の妊娠中又は妊娠している可能性のある患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することについて、添付文書で注意喚起する。また、片頭痛患者には若年女性が多いことも踏まえ、医薬品リスク管理計画において「妊婦における安全性」を重要な不足情報に設定するとともに、通常の医薬品安全性監視活動において妊婦への投与が報告された場合は当該症例について可能な限り追跡調査し、得られた情報に基づき必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する予定である。

表 46：臨床試験における妊娠の転帰

	プラセボ群	本薬 10 mg	本薬 30 mg	本薬 100 mg	本薬 300 mg
妊娠	7 例	1 例	4 例	9 例	18 例
転帰					
選択的中絶	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	38.9 (7)
健康児出産	71.4 (5)	100 (1)	75.0 (3)	22.2 (2)	27.8 (5)
自然流産	0 (0)	0 (0)	25.0 (1)	11.1 (1)	11.1 (1)
不明	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	44.4 (4)	22.2 (4)

% (例数)

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.6 その他の有害事象について

申請者は、①自殺関連の有害事象、②痙攣発作関連の有害事象及び③肝障害関連の有害事象について、それぞれ以下のように説明した。

① 自殺関連の有害事象について

第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、自殺関連事象⁵⁴⁾はプラセボ群と比較して本薬群で明らかに発現割合が高くなる傾向は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で5例（自殺企図3例、自殺念慮1例、希死念慮を有するうつ病1例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

以上より、本薬と自殺関連事象との関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。

② 痙攣発作関連の有害事象について

第Ⅲ相試験の二重盲検期間において、痙攣発作関連事象⁵⁵⁾は本薬 300 mg 群で2例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係なしと判断された。

以上より、本薬と痙攣発作の関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。

③ 肝障害関連の有害事象

第Ⅲ相試験の二重盲検期間における肝障害関連事象⁵⁶⁾の発現割合は、プラセボ群 1.2% (15/1211 例)、本薬 30 mg 群 2.3% (5/219 例)、100 mg 群 0.9% (11/1205 例)、300 mg 群 1.0% (12/1194 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合が明らかに高くなる傾向は認められず、本薬群で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。

以上より、本薬と肝障害の関連性を明確に示唆する情報は得られていないことから、添付文書での特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、①～③の申請者の説明を了承した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、片頭痛治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。片頭痛に対する薬物療法は、急性期治療と予防療法に大別される。急性期治療のみでは片頭痛発作により患者の日常生活に支障が認められる場合や急性期治療薬が使用できない場合には、予防療法が推奨される。本邦では、予防療法として、従来の経口剤（バルプロ酸ナトリウム、プロプラノロール塩酸塩、ロメリジン塩酸塩等）に加え、CGRP 阻害薬として経口剤（アトゲパント、リメゲパント）、及び注射剤（ガルカネズマブ（遺伝子組換え）、フレマネズマブ（遺伝子組換え）及びエレヌマブ（遺伝子組換え））が患者の既往、状態（合併症、妊娠の有無等）等を考慮して用いられている。

既承認の CGRP 阻害薬の注射剤が皮下投与製剤で、投与頻度が 4 週間又は 12 週間に 1 回（3 回穿刺が必要）であるのに対し、本薬は静脈内投与製剤であり、投与頻度は 12 週間に 1 回（1 回の穿刺）と少なく済む。本薬は、臨床試験において片頭痛発作の発症抑制としての有効性が示されており、安全性について新たな懸念は認められていないことから、既承認の皮下投与製剤との投与頻度の違い、投与方法の違い等を考慮して使い分けられると考える。

⁵⁴⁾ MedDRA SMQ「自殺／自傷（狭域）」

⁵⁵⁾ MedDRA SMQ「痙攣（狭域）」

⁵⁶⁾ MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）」

機構は、以下のように考える。本薬は、第Ⅲ相試験において、EM 及び CM 患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.1 及び 7.R.2 項参照）、片頭痛発作の発症抑制に対して既存の CGRP 阻害薬と同様の位置付けで用いられる治療選択肢の一つになると考えられる。また、本薬と同様に 12 週間隔での投与が可能な既存の CGRP 阻害薬は、投与ごとに 3 回穿刺が必要な皮下投与製剤のみであることを考慮すると、患者背景やライフスタイルに応じて選択可能な治療法を増やすことに一定の意義はあるものと判断する。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、効能・効果について、以下のように説明した。第Ⅲ相試験において、患者背景及び併用薬によらず EM 及び CM 患者に対する本薬の有効性が示されたこと（7.R.2 項参照）から、本薬の投与対象は月間頭痛日数によらず、片頭痛発作の発症抑制が必要な片頭痛患者とすることが妥当と考え、効能・効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。また、本薬の投与対象を明確にするため、最新のガイドライン等を参考に非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること、及び前兆の有無を問わない片頭痛の発作が月に複数回以上発現していることを確認した上で本薬の適用を考慮することを添付文書の効能・効果に関連する注意として記載する。

[効能・効果]

片頭痛発作の発症抑制

[効能・効果に関連する注意]

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

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用量・用法について

機構は、7.R.5.1～2 の検討結果から、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断する。

[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。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、以下のとおり投与継続の可否を考慮すること。
 - 投与開始後 6 カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、投与中止を考慮すること。
 - 開始 6 カ月以降も継続する場合は、定期的に投与継続の要否を検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、投与中止を考慮すること。

7.R.5.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、本薬の用量を 1 回 100 mg の 1 用量とすることが適切と判断した経緯について、以下のよう

に説明した。第Ⅲ相試験（006 試験、011 試験、19140A 試験及び 18898A 試験）の主たる用量は、海外第Ⅱ相試験（005 試験等）の結果を考慮して、本薬 100 又は 300 mg とした。第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について、本薬 100 mg 群と 300 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が示され、主要評価項目のプラセボ群との群間差は 100 mg 群と比較して 300 mg 群で大きい傾向を示したものの臨床的に意義のある差は認められなかった。加えて、以下の点も考慮すると、本薬 100 mg と 300 mg の有効性に明確な差異はなく、用量の選択に係る考え方を明確にするための情報も得られていないと考える。

- 副次評価項目である月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合、HIT-6、PGIC、MSQ、WPAI:M 等について、本薬 100 mg 群と 300 mg 群の結果に明確な違いは認められなかったこと（7.R.1 項参照）
- 005 試験、006 試験及び 011 試験を用いた曝露－反応解析の結果からは、本薬 100～300 mg の範囲内では本薬曝露量の増加と月間片頭痛日数の変化量との間で明確な相関は認められなかったこと
- 19140B 試験において、投与 12 週時に本薬 100 mg から 300 mg に増量²⁴⁾された患者のうち、増量後に初めて月間片頭痛日数が 19140A 試験のベースラインから 50%以上減少した患者は少数であったこと（表 47）
- 本薬 300 mg 投与により 100 mg 投与を上回る有効性が期待できる具体的な患者集団は特定されていないこと（7.R.1.2 項参照）

表 47：19140B 試験において月間片頭痛日数が 19140A 試験のベースラインから 50%以上減少した患者の割合の 12 週間ごとの推移（19140B 試験において本薬 300 mg が 1 回以上投与された患者集団）

	投与 1～12 週	投与 13～24 週	投与 25～36 週	投与 37～48 週	投与 49～60 週
投与 12 週以降も本薬 100 mg が継続された患者集団	90.9 (30/33)	72.7 (24/33)	75.0 (24/32)	75.9 (22/29)	86.2 (25/29)
投与 12 週時に本薬 300 mg に増量された患者集団	12.2 (15 ^a /123)	20.3 (25/123)	25.2 (30/119)	25.0 (29/116)	22.8 (26/114)

%（達成した患者数／評価例数）

a：増量基準³⁵⁾を満たさないことから、本来は 100 mg を継続すべきところ、300 mg への増量が行われた患者

また、投与期間が長期にわたる可能性がある片頭痛発作の発症抑制において、有効性に差が認められないのであれば、ベネフィット・リスクの観点から、本薬の曝露を最小限にするための用量を選択することは妥当と考える。欧米における本薬の承認用量には 300 mg が含まれるものの、欧米を含む 45 を超える国又は地域における推奨用量は 100 mg であり、欧州の一部の国では 100 mg のみが処方用量となっている。海外製造販売後の情報からも実臨床で主に 100 mg が投与されていることが示されており、当該用量での安全性情報が蓄積されている。

以上より、片頭痛発作の発症抑制における本薬の用量は、1 回 100 mg と設定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験において、主要評価項目である月間片頭痛日数のベースラインからの変化量について、プラセボ群に対する本薬 100 mg 群及び 300 mg 群の優越性が示され、主要評価項目のプラセボ群との群間差や副次評価項目である 50%反応割合は 100 mg 群より 300 mg 群で数値

的に良好な傾向を示していた。しかしながら、申請者が説明するように、19140B 試験における 300 mg への増量後の 50%反応割合の推移や第Ⅲ相試験における HIT-6 等の副次評価項目の結果を踏まえると、300 mg の有効性が 100 mg を明確に上回るとは言い難い。したがって、1 回あたりの用量を 100 mg とする申請用法・用量は妥当と判断する。

7.R.5.2 投与の継続・中止の判断について

申請者は、片頭痛発作の発症抑制における本薬の投与継続・中止について、以下のように説明した。国内外の診療ガイドライン及び専門家コンセンサスでは、予防療法の効果判定時期について、治療開始後少なくとも 2～3 カ月を要し、12 週ごとに投与される抗 CGRP モノクローナル抗体では、少なくとも 2 回の投与後に治療効果を評価することが一般的に妥当であるとされている（Headache. 2021; 61: 1021、J Headache Pain. 2022; 23: 67）。

006 試験、011 試験及び 18898A 試験の本薬 100 mg 群において、月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合の 12 週ごとの推移は表 48 のとおりであり、1 回目投与後（投与 1～12 週）と比較して 2 回目投与後（投与 13～24 週）で高く、それ以降は概ね維持された。当該推移及びガイドライン等の有効性評価に係る推奨期間を踏まえると、本薬の投与継続の可否については、2 回投与後に相当する投与開始後 6 カ月を目安に評価し、症状の改善が認められない場合には投与中止を考慮することが適切である。以上の投与継続可否の判断時期に加え、頭痛発作発現の消失、軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には本薬の投与中止を考慮する必要があることについて、添付文書で注意喚起する。

表 48：月間片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合の
12 週ごとの推移（FAS^a）

	投与 1～12 週	投与 13～24 週	投与 25～36 週	投与 37～48 週	投与 49～60 週	投与 61～72 週
006 試験 本薬 100 mg 群 ^b	49.8 (110/221)	62.0 (137/221)	63.8 (141/221)	64.7 (143/221)	—	—
011 試験 本薬 100 mg 群 ^c	57.6 (205/356)	61.0 (217/356)	—	—	—	—
18898A 試験 本薬 100 mg 群 ^d	43.0 (123/286)	52.7 (149/283)	59.6 (168/282)	60.6 (171/282)	62.6 (169/270)	68.3 (172/252)

%（達成した患者数／評価例数）

a：18898A 試験は FAS_{LT}

b：本薬 100 mg を 12 週間に 1 回、全 4 回投与

c：本薬 100 mg を 12 週間に 1 回、全 2 回投与

d：本薬 100 mg を 12 週間に 1 回、全 6 回投与

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

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

- 本邦において片頭痛発作の発症抑制を適応症とした CGRP 阻害薬が複数承認されており、それらの使用実績において、CGRP 阻害薬のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすような安全性上の

懸念は認められていないこと

- 本薬について臨床上許容可能な安全性が示され（7.R.2 項参照）、既承認の CGRP 阻害薬と比較して安全性上の新たな懸念は認められていないこと

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

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の片頭痛発作の発症抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。片頭痛発作の発症抑制における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 8 月 3 日

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

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.6 項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 49 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 重篤な過敏症反応	該当なし	・ 心血管事象 ・ 妊婦における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年と判断する。

[効能・効果]

片頭痛発作の発症抑制

[用法・用量]

通常、成人にはエプチネズマブ（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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADA	Anti-drug antibodies	抗薬物抗体
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	Antibody dependent cell mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
AUC	Area under the plasma concentrationtime curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CDC	Complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	Capillary electrophoresis-sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリー電気泳動
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
cIEF	Capillary isoelectric focusing	キャピラリー等電点電気泳動
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CM	Chronic migraine	慢性片頭痛
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension 5-levels	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
FcRn	Neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
GCP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HIT-6	6-Item Headache Impact Test	頭痛インパクトテスト
IC ₅₀	50% 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
ICH S6 (R1) ガイドライン	－	「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）
ICH Q5A (R2) ガイドライン	－	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性評価に関するガイドライン」の一部改正について（令和7年1月19日付け医薬薬審第0109第3号）
ICH Q5B ガイドライン	－	組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成10年1月6日付け医薬薬審第3号）

略語	英語	日本語
ICH Q5D ガイドライン	—	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン	—	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にもなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
K _D	—	平衡解離定数
LIVCA	Limit of in vitro cell age	<i>In vitro</i> 細胞齢の上限
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
mFAS	Modified full analysis set	調整済みの最大の解析対象集団
MMRM	Mixed models repeated measures	反復測定混合効果モデル
MSQ	Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire	片頭痛用の生活の質アンケート
NZW	New Zealand White	—
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QOL	Quality of life	生活の質
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SK-N-MC	Human neuroblastoma	ヒト神経芽細胞腫由来
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SPR	Surface Plasmon Resonance	表面プラズモン共鳴
UF/DF	Ultrafiltration/diafiltration	限外ろ過／透析ろ過
VAS	Visual analogue scale	視覚的アナログスケール
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントにおける分布容積
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントにおける分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WPAI:M	Work Productivity and Activity Impairment: migraine-specific	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：片頭痛
001 試験	—	ALD403-CLIN-001 試験
005 試験	—	ALD403-CLIN-005 試験
006 試験	—	ALD403-CLIN-006 試験
011 試験	—	ALD403-CLIN-011 試験
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ビエプチ点滴静注 100 mg
本薬	—	エプチネズマブ（遺伝子組換え）