審査報告書

令和 8 年 10 月 2 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］　アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
［一　般　名］　アトゲパント水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 27 日[1)]
［剤形・含量］　1 錠中にアトゲパント水和物をアトゲパントとして 10、30 又は 60 mg 含有する錠剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
［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急性期治療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。

［効能又は効果］
片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

（下線部追加）

［用法及び用量］
<片頭痛発作の急性期治療>
通常、成人にはアトゲパントとして 1 回 60mg を片頭痛発作時に経口投与する。

<片頭痛発作の発症抑制>
通常、成人にはアトゲパントとして 60mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

1) 本品目の「片頭痛発作の急性期治療」に係る承認申請は、新有効成分含有医薬品として令和 7 年 12 月 15 日になされていた。令和 8 年 2 月 19 日に別に承認申請されていた「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果で本品目が医療用医薬品として承認されたことから、新効能・新用量医薬品として一部変更承認申請がなされた。

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 8 月 18 日

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

申請品目

［販　売　名］　アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
［一　般　名］　アトゲパント水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 27 日 [1)]
［剤形・含量］　1 錠中にアトゲパント水和物をアトゲパントとして 10、30 又は 60 mg 含有する錠剤

［申請時の効能・効果］
片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

（下線部追加）

［申請時の用法・用量］
<片頭痛発作の急性期治療>
通常、成人にはアトゲパントとして 1 回 60mg を片頭痛発作時に経口投与する。

<片頭痛発作の発症抑制>
通常、成人にはアトゲパントとして 60mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

［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 2
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 2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 2
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 2
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 2
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 14
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 14

［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、経口の CGRP 受容体拮抗薬であり、本邦において 2026 年 2 月に「片頭痛発作の発症抑制」の効能・効果で承認されている。

申請者は、本薬が CGRP 刺激を阻害することで、片頭痛発作の発症抑制だけでなく症状軽減に対しても効果が期待できると考え、今般、国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、片頭痛発作の急性期治療に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

海外では、2026 年 8 月現在、片頭痛発作の発症抑制に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 60 を超える国又は地域で承認されている。また、2026 年 8 月現在、片頭痛発作の急性期治療に係る効能・効果については、欧州及び英国において承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、片頭痛患者における本薬の生物薬剤学試験及び臨床薬理に関する資料は初回承認時に評価済みである。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 1 試験が提出された。

表 1　主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名（jRCT 番号）	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	M24-305 （jRCT2051240004）	Ⅲ	片頭痛患者	1,328 例	二重盲検投与期： 片頭痛発作 4 回のうち、1 回の発作に対してプラセボ、3 回の発作に対して本薬 60 mg を単回経口投与 非盲検投与期： 1 回の片頭痛発作時に本薬 60 mg を単回経口投与	有効性 安全性

7.1　国際共同第Ⅲ相試験（M24-305 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2024 年 3 月～継続中（2025 年 7 月 7 日データカットオフ）

18 歳以上 75 歳以下の片頭痛患者（表 2）を対象に、本薬の急性期治療における有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検比較試験が国内外 147 施設で実施された（目標症例数：約 1,300 例[2)]）。

表 2　主な選択基準

・　ICHD-3 の診断に基づく前兆の有無を問わない片頭痛の既往歴を 1 年以上有し、最初の発症年齢が 50 歳未満 ・　スクリーニング前 3 カ月間の中等度又は重度の片頭痛発作回数が 2～8 回/月

本試験は、最長 16 週間の二重盲検投与期及び最短 8 週間の非盲検投与期（試験期間：合計 24 週間）から構成された[3)]。

参加者は表 3 ①～④のいずれかの投与群に無作為化割付けされ、二重盲検投与期では、4 回の中等度又は重度の片頭痛発作[4)]に対して、表 3 のとおりプラセボ又は本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。なお、各片頭痛発作時にプラセボが投与された患者集団をプラセボ群、本薬が投与された患者集団を本薬群と定義することとされた。また、二重盲検投与期に治験薬が 4 回投与された患者は非盲検投与期に移行し、片頭痛発作が認められた場合に本薬 60 mg を単回経口投与することとされた。なお、本薬 60 mg 単回投与の用法・用量は、片頭痛が CGRP 刺激による血管拡張及び血流量増加等に起因することから、第 I 相 PK/PD 試験（MK-8031P001 試験）[5)]より血流量増加抑制効果が認められ、既承認の 1 回当たりの用量であることも考慮し、決定された。

表 3　二重盲検投与期の各群の投与順及び割付け比

投与群[a]	割付け比	片頭痛発作			
		1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
①	3	プラセボ	本薬	本薬	本薬
②	1	本薬	プラセボ	本薬	本薬
③	1	本薬	本薬	プラセボ	本薬
④	1	本薬	本薬	本薬	プラセボ

a：プラセボ群は、1 回目は投与群①、2 回目は投与群②、3 回目は投与群③、4 回目は投与群④とされた。

片頭痛予防薬の新規の使用開始及び使用中薬剤の種類又は用量の変更は試験期間中禁止され、治験薬

---

2) 経口 CGRP 受容体拮抗薬である ubrogepant（本邦未承認）の検証的試験（UBR-MD-01 試験及び UBR-MD-02 試験）の成績に基づき、主要評価項目について、プラセボ群及び本薬群の結果を 13.0%及び 20.5%と仮定し、有意水準（両側）5%、有効性の評価対象からの除外割合を 20%とするとき、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すための検出力を 90%以上確保するために必要な症例数は無作為化症例として各群 650 例とされた。

3) 二重盲検投与期において片頭痛発作に対して治験薬を 4 回投与された患者は、非盲検投与期に移行し、試験期間が最長 24 週間となるまで継続された。また、二重盲検投与期に治験薬を 4 回投与されなかった患者は、二重盲検投与期終了時（16 週時）に治験を中止し、非盲検投与期に移行しなかった。

4) 各片頭痛発作について、過去 48 時間以内に他の頭痛が発現していない場合に治験薬の投与対象とされ、各片頭痛発作の発現から 4 時間以内に治験薬が投与された（当該規定は、非盲検投与期も二重盲検投与期と同じであった）。

5) 外国人健康成人男性を対象にプラセボ、本薬 0.4 mg、2.5 mg 又は 30 mg 単回投与時の安全性、薬物動態及びカプサイシン誘導性皮膚血流量を評価した単施設二重盲検試験

投与 2 時間後に頭痛の軽減が認められない場合には、レスキュー薬[6] が使用可能とされた。

＜全体集団＞

無作為化[7] された 1,328 例のうち、二重盲検投与期に治験薬が投与された 1,232 例が安全性解析対象集団 1 とされ、そのうちベースラインの片頭痛の重症度が記録され、二重盲検投与期のいずれかの発作の記録に基づき、治験薬投与後 48 時間以内に片頭痛の重症度又は MBS[8] が 1 回以上評価された 1,214 例（プラセボ群 612 例、本薬群 602 例）が mITT1 集団とされ、mITT1 が有効性解析対象集団とされた。

二重盲検投与期の中止例は 187 例であり、主な中止理由は、二重盲検投与期の片頭痛発作治療が 4 回未満のため非盲検期に移行しなかった 140 例、同意撤回 30 例、有害事象 7 例であった。

二重盲検投与期を完了し、非盲検投与期に移行した 1,045 例のうち、非盲検投与期に治験薬が投与された 982 例が安全性解析対象集団 2 とされた。データカットオフ時点で、895 例が試験を完了し、84 例が継続中であり、66 例が中止した。主な中止理由は、同意撤回 37 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた初回発作時の治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた患者割合（以下、「頭痛消失割合」）、並びに主な副次評価項目とされた初回発作時の治験薬投与 2 時間後に頭痛改善[9] が認められた患者割合（以下、「頭痛改善割合」）及び MBS 消失が認められた患者割合（以下、「MBS 消失割合」）は、表 4 のとおりであり、主要評価項目について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 4　二重盲検投与期における有効性の各評価項目の結果（mITT1 集団）

初回発作時の治験薬投与 2 時間後の各評価項目	プラセボ群 （612 例）	本薬群 （602 例）
頭痛消失割合 [a]	13.1（80）	24.3（146）
群間差（%）［95%CI］[b]	12.4［8.31, 16.52］	
オッズ比［95%CI］[b]	2.36［1.76, 3.15］	
p 値 [b, c]	＜0.0001	
頭痛改善割合 [a]	54.4（333）	72.1（434）
群間差（%）［95%CI］[b]	19.5［14.18, 24.76］	
オッズ比［95%CI］[b]	2.35［1.85, 2.98］	
MBS 消失割合 [a]	32.7（200）	43.7（263）
群間差（%）［95%CI］[b]	13.3［7.95, 18.56］	
オッズ比［95%CI］[b]	1.77［1.41, 2.24］	

a：%（達成例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。
b：投与群、発作、投与群と発作の交互作用、地域、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）、片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）並びにベースライン時の頭痛の重症度（中等度、重度）を因子とした一般化線形混合効果モデル。応答変数には二項分布を仮定し、logit リンク関数を用いた。被験者内共分散構造として無構造共分散行列を仮定した。MBS 消失に関する解析では、さらにベースライン時の MBS をモデルの因子として加えた。群間差及びその 95%CI は一般化線形混合効果モデルにより推定されたオッズ比に基づき算出した。
c：有意水準（両側）5%

6) レスキュー薬としては、トリプタン系薬剤、ジタン系薬剤、エルゴタミン誘導体、オピオイド、NSAIDs、アセトアミノフェンを含む他の鎮痛薬又は制吐薬が使用可能とされた。
7) 地域、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）並びに片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）を因子とした層別無作為化が実施された。
8) 最も煩わしい片頭痛随伴症状。頭痛以外の片頭痛随伴症状（羞明、音恐怖症、悪心）のうち、治験参加者がベースライン時に最も煩わしいと申告した 1 症状をいう。
9) 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失又は軽度になること

安全性について、二重盲検投与期の有害事象の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表 5　二重盲検投与期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団 1）

	プラセボ群 （1,177 例）	本薬群 （1,195 例）
すべての有害事象 [a]	11.4（134）	27.3（326）
主な有害事象 [b]		
上咽頭炎	1.3（15）	3.8（45）
上気道感染	0.4（5）	2.1（25）
悪心	0.5（6）	1.5（18）
下痢	0.3（3）	1.0（12）
COVID-19	0.2（2）	0.9（11）
浮動性めまい	0.2（2）	0.9（11）
インフルエンザ	0.3（4）	0.8（9）
尿路感染	0.2（2）	0.8（9）
疲労	0.3（4）	0.7（8）
腹痛	0.2（2）	0.7（8）
咳嗽	0.3（4）	0.6（7）
上腹部痛	0.4（5）	0.5（6）
便秘	0.2（2）	0.5（6）
胃腸炎	0.0（0）	0.5（6）
嘔吐	0.3（4）	0.4（5）
口腔咽頭痛	0.3（3）	0.4（5）
転倒	<0.1（1）	0.4（5）
関節痛	<0.1（1）	0.4（5）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0（0）	0.4（5）
片頭痛	0.4（5）	0.2（2）

%（例数）
a：二重盲検投与期間全体で治験薬の初回投与以降に発現した有害事象について、有害事象の発現直前に投与されていた治験薬別に集計された。ただし、直近の治験薬投与後 30 日を超えて発現した有害事象は除く
b：いずれかの群で 5 例以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1 例（鼠径ヘルニア）、本薬群で 6 例（顎膿瘍、直腸癌第 1 期、子宮平滑筋腫、前兆を伴う片頭痛、自殺念慮、子宮頸部上皮異形成各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 2 例（悪心・嘔吐、片頭痛各 1 例）、本薬群で 7 例（悪心・嘔吐、筋肉痛、直腸癌第 1 期、意識レベルの低下、傾眠・紅斑、混合性不安抑うつ障害、自殺念慮各 1 例）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、プラセボ群の悪心、嘔吐、片頭痛、本薬群の悪心、嘔吐、筋肉痛、意識レベルの低下、傾眠、紅斑は治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。

非盲検投与期において、有害事象の発現割合は 34.7%（341/982 例）であり、2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（5.6%（55/982 例））、上気道感染（3.6%（35/982 例））、インフルエンザ（2.2%（22/982 例））であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（転倒・頭部損傷、結腸癌・卵巣嚢胞、部分発作各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（脊椎痛）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

＜日本人集団＞

無作為化[7]された161例のうち、145例が安全性解析対象集団1とされ、144例（プラセボ群70例、本薬群74例）がmITTとされた。

二重盲検投与期を完了し、非盲検投与期に移行した119例のうち、117例が安全性解析対象集団2とされた。データカットオフ時点で、116例が試験を完了し、投与中止例は3例であり、主な中止理由は、追跡不能1例であった。

有効性について、主要評価項目とされた頭痛消失割合、並びに主な副次評価項目とされた頭痛改善割合及びMBS消失割合は、表6のとおりであった。

表6　二重盲検投与期における有効性の各評価項目の結果（mITT1集団、日本人集団）

初回発作時の治験薬投与2時間後の各評価項目	プラセボ群 （70例）	本薬群 （74例）
頭痛消失割合[a]	14.3（10）	35.1（26）
群間差（%）［95%CI］[b]	21.89［8.10, 35.69］	
オッズ比［95%CI］[c]	3.41［1.50, 7.76］	
頭痛改善割合[a]	68.6（48）	83.8（62）
群間差（%）［95%CI］[b]	17.12［3.30, 30.94］	
オッズ比［95%CI］[c]	2.54［1.13, 5.72］	
MBS消失割合[a]	54.3（38）	56.8（42）
群間差（%）［95%CI］[b]	−0.79［−17.91, 16.33］	
オッズ比［95%CI］[c]	1.21［0.62, 2.34］	

a：%（達成例数）。治験薬投与2時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与2時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者はnon-responderとして集計された。

b：投与群、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）、片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）並びにベースライン時の重症度（中等度、重度）を因子としたロジスティック回帰モデルの結果に基づき、デルタ法を用いて算出した。MBS消失に関する解析では、さらにベースライン時のMBSをモデルの因子として加えた。

c：投与群、発作、投与群と発作の交互作用、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）、片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）並びにベースライン時の重症度（中等度、重度）を因子とした一般化線形混合効果モデル。応答変数には二項分布を仮定し、logitリンク関数を用いた。被験者内共分散構造として無構造共分散行列を仮定した。MBS消失に関する解析では、さらにベースライン時のMBSをモデルの因子として加えた。

安全性について、二重盲検投与期の有害事象の発現割合は、表 7 のとおりであった。

表 7　二重盲検投与期における有害事象の発現状況
（安全性解析対象集団 1、日本人集団）

	プラセボ群 （133 例）	本薬群 （142 例）
すべての有害事象 [a]	12.8（17）	34.5（49）
主な有害事象 [b]		
上咽頭炎	0.8（1）	7.0（10）
上気道感染	0.0（0）	2.8（4）
COVID-19	1.5（2）	2.1（3）
下痢	0.8（1）	2.1（3）
転倒	0.8（1）	1.4（2）
悪心	0.0（0）	1.4（2）
インフルエンザ	0.0（0）	1.4（2）
マイコプラズマ性肺炎	0.0（0）	1.4（2）
関節痛	0.0（0）	1.4（2）
挫傷	1.5（2）	0.7（1）
靭帯捻挫	1.5（2）	0.0（0）

%（例数）
a：治験薬の初回投与日時以降に発現した有害事象について、発現直前に投与されていた治験薬別に集計された。ただし、直近の治験薬投与後 30 日を超えて発現した有害事象は除く。
b：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 2 例（直腸癌第 1 期、子宮頸部上皮異形成各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（直腸癌第 1 期）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

非盲検投与期において、有害事象の発現割合は 43.6%（51/117 例）であり、2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（14.5%（17/117 例））、上気道感染（3.4%（4/117 例））、挫傷（2.6%（3/117 例））であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（結腸癌・卵巣嚢胞）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　有効性について

7.R.1.1　臨床試験で認められた本薬の有効性について

申請者は、臨床試験で認められた本薬の片頭痛の急性期治療に係る有効性について、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（M24-305 試験）の全体集団において、主要評価項目である頭痛消失割合について本薬群のプラセボ群に対する優越性が示され、主な副次評価項目である頭痛改善割合及び MBS 消失割合はいずれも本薬群でプラセボ群よりも高かった（表 4）。さらに、2 回目以降の片頭痛発作に対しても本薬群でプラセボ群よりも頭痛消失割合が高かった（表 8）。

日本人集団においては、主要評価項目である頭痛消失割合及び副次評価項目の一つである頭痛改善割合の群間差はそれぞれ 21.9%及び 17.1%であり（表 6）、全体集団（12.4%及び 19.5%）より群間差が小さくなる傾向は認められなかった。一方、副次評価項目のうち MBS 消失割合の群間差が小さかった点（表 6）に関しては、本薬群（全体 43.7%、日本人 56.8%）に比べてプラセボ群（全体 32.7%、日本人

54.3%）の割合が高かったことが影響したと考えられた。なお、日本人集団でも全体集団と同様に、2 回目以降の片頭痛発作に対して、頭痛消失割合（表 8）及び MBS 消失割合（表 9）ともに本薬群でプラセボ群を上回っていた。全体集団及び日本人集団ともに 2 回目以降に対して初回発作時のプラセボ群の MBS 消失割合が高かった点に関して、治験薬への期待による心理的影響の可能性が考えられる。全体集団及び日本人集団ともに本薬群の MBS 消失割合は、発作回数によらず同程度であった点も踏まえ、本薬投与による日本人患者に対しても MBS 消失効果は期待できると考える。

以上より、日本人集団でも全体集団と同様に本薬の片頭痛の急性期治療における有効性は示されたと考える。

表 8　各発作時の頭痛消失割合（mITT1 集団）

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
1 回目	割合 [a]	13.1（80/612）	24.3（146/602）	14.3（10/70）	35.1（26/74）
	オッズ比［95%CI］[b]	2.36［1.76, 3.15］		3.41［1.50, 7.76］	
2 回目	割合 [a]	5.7（11/194）	29.9（290/971）	0（0/24）	32.7（37/113）
	オッズ比［95%CI］[b]	7.26［3.97, 13.30］		26.39［1.64, 425.11］	
3 回目	割合 [a]	10.6（20/188）	28.8（262/911）	5.3（1/19）	29.6（32/108）
	オッズ比［95%CI］[b]	3.08［1.96, 4.82］		4.98［0.89, 27.82］	
4 回目	割合 [a]	12.3（21/171）	32.7（281/860）	20.0（4/20）	30.3（30/99）
	オッズ比［95%CI］[b]	3.01［1.96, 4.64］		1.67［0.52, 5.32］	

a：上段：%（達成例数/評価例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。
b：投与群、発作、投与群と発作の交互作用、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）、片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）ベースライン時の頭痛の重症度（中等度、重度）、並びにベースライン時の MBS を因子とした一般化線形混合効果モデル。応答変数には二項分布を仮定し、logit リンク関数を用いた。被験者内共分散構造として無構造共分散行列を仮定した。

表 9　各発作時の MBS 消失割合（mITT1 集団）

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
1 回目	割合 [a]	32.7（200/612）	43.7（263/602）	54.3（38/70）	56.8（42/74）
	オッズ比［95%CI］[b]	1.77［1.41, 2.24］		1.21［0.62, 2.34］	
2 回目	割合 [a]	22.7（44/194）	46.1（448/971）	41.7（10/24）	58.4（66/113）
	オッズ比［95%CI］[b]	3.09［2.17, 4.41］		2.05［0.87, 4.79］	
3 回目	割合 [a]	22.3（42/188）	43.2（394/912）	31.6（6/19）	57.4（62/108）
	オッズ比［95%CI］[b]	2.46［1.74, 3.47］		2.02［0.80, 5.12］	
4 回目	割合 [a]	27.5（47/171）	46.9（403/859）	25.0（5/20）	60.6（60/99）
	オッズ比［95%CI］[b]	2.24［1.59, 3.15］		3.93［1.42, 10.85］	

a：上段：%（達成例数/評価例数）。治験薬投与 2 時間後のデータが欠測している者及び治験薬投与 2 時間後の評価以前にレスキュー薬を服用した者は non-responder として集計された。
b：投与群、発作、投与群と発作の交互作用、トリプタン系薬剤の使用歴及び反応性（トリプタン不適、トリプタン投与歴あり、トリプタン投与歴なし）、片頭痛予防薬の使用の有無（使用あり、使用なし）ベースライン時の頭痛の重症度（中等度、重度）、並びにベースライン時の MBS を因子とした一般化線形混合効果モデル。応答変数には二項分布を仮定し、logit リンク関数を用いた。被験者内共分散構造として無構造共分散行列を仮定した。

機構は、以下のとおり考える。

全体集団及び日本人集団いずれでも投与 2 時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められたことを踏まえると、本薬の頭痛に対する効果は示されたと考える。MBS に対する効果について、日本人集団では初回発作時の MBS 消失割合の群間差は小さいものの、少なくともプラセボ群を下回る患者割合ではなかったこと、2 回目以降の発作時において日本人集団のオッズ比（2.02～3.93）は全体集団（2.24～3.09）と同様であること（表 9）を踏まえると、MBS に対しても一定の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬の片頭痛発作に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.2　本薬の有効性に影響を与える因子について

申請者は、片頭痛の急性期治療における本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。

M24-305 試験における患者背景別の有効性の結果は表 10 のとおりであった。いずれの部分集団でもプラセボ群と比較して本薬群で頭痛消失割合が高くなる傾向が認められたことから、有効性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 10　患者背景別の頭痛消失割合（mITT1 集団、全体集団）

患者背景	プラセボ群	本薬群
女性	13.0（68/524）	24.0（122/508）
男性	13.6　（12/88）	25.5　（24/94）
ベースラインの頭痛の重症度：中等度	15.2（76/501）	27.4（130/475）
ベースラインの頭痛の重症度：重度	3.6　（4/111）	12.6　（16/127）
前兆あり	16.4（29/177）	26.8　（52/194）
前兆なし	11.7（51/435）	23.1　（94/407）
片頭痛予防薬の使用あり	10.9（15/138）	28.8　（38/132）
片頭痛予防薬の使用なし	13.7（65/474）	23.0（108/470）
トリプタン系薬剤不適	5.7　（5/88）	21.9　（21/96）
トリプタン系薬剤投与歴あり	12.8（53/415）	24.7　（98/396）
トリプタン系薬剤投与歴なし	20.2（22/109）	24.5　（27/110）
トリプタン系薬剤が禁忌となる心血管危険因子あり	8.3　（1/12）	33.3　（4/12）
トリプタン系薬剤が禁忌となる心血管危険因子なし	13.2（79/600）	24.1（142/590）

%（達成例数/評価例数）

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.1.3　繰り返し投与時の有効性について

本薬による急性期治療は対症療法であり、慢性的な疾患である片頭痛に対して本薬は長期にわたり繰り返し投与されることが想定される点について、申請者は以下のように説明した。

M24-305 試験の非盲検投与期間における本薬の投与回数別の投与 2 時間後に頭痛消失割合は図 1[10] のとおりであった。非盲検投与期間（平均 119.8 日、最長 218 日、最短 32 日）における片頭痛発作に対する治療であることから、投与回数の多い患者数は限られ、結果解釈に限界はあるものの、本薬の繰り返し投与による有効性低下の傾向は認められなかった。また、海外で実施された反復性片頭痛（EM）患者を対象に片頭痛発作の発症抑制を目的とした 3101-302-002 試験[11] の結果においても、本薬は片頭痛治療

[10] 片頭痛発作回数が 26 回以降の例数は限られることから、25 回までを掲載

[11] 外国人 EM 患者対象、本薬 60 mg を 1 日 1 回、最長 52 週間投与した際の長期安全性を評価する無作為化非盲検試験

への耐性を生じさせないことが示唆されており、急性期治療を目的に本薬を繰り返し投与された場合においても片頭痛に対する治療効果は期待できると考える。

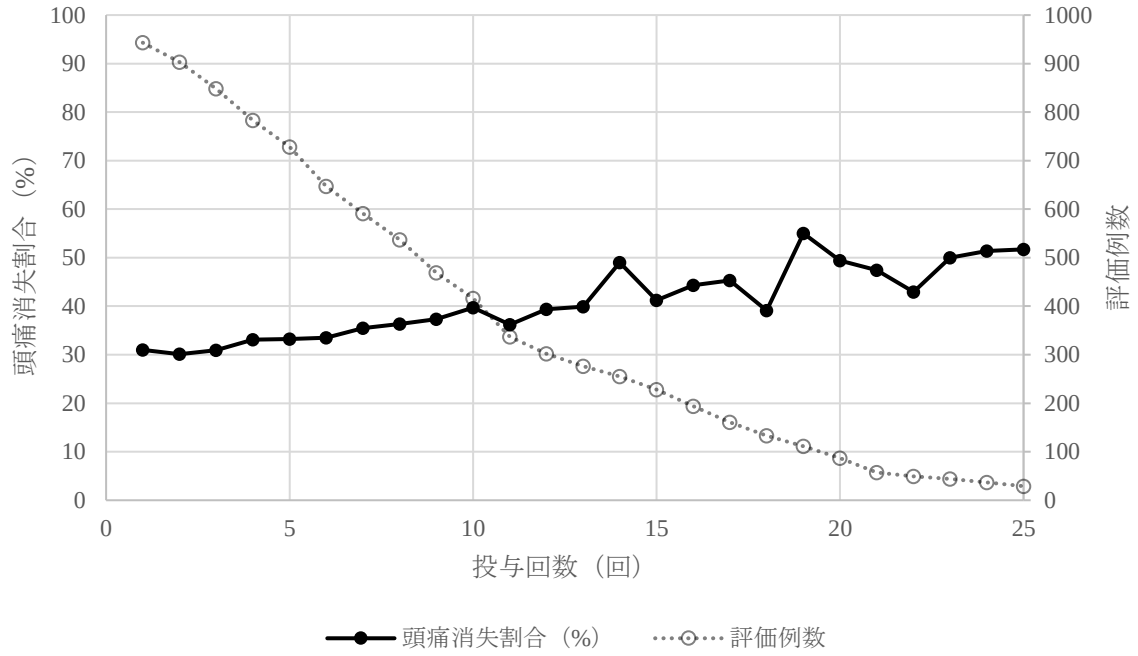


図 1　非盲検投与期間における本薬の投与回数別の頭痛消失割合

機構は、表 8 及び表 9 に示したように M24-305 試験の二重盲検期に本薬を繰り返し投与した場合の有効性は初回投与時と同様の傾向を示していること、及び申請者の説明も踏まえると、繰り返し投与時の本薬の有効性は一定程度期待できると判断する。

7.R.2　安全性について

申請者は、本薬の片頭痛の急性期治療における安全性について、以下のように説明した。

M24-305 試験で認められた有害事象の発現状況を、片頭痛発作の発症抑制を目的とした M22-056 試験[12)] 及び 3101-302-002 試験 [11)] における有害事象の発現状況と比較した結果は表 11 のとおりであり、片頭痛発作の発症抑制における使用時と比較して、急性期治療における使用時に新たな安全性上の懸念は示されていない。

[12)] 日本人 EM 患者対象、二重盲検期ではプラセボ、本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 12 週間、継続投与期では本薬 10 mg、30 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 12 週間投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験

表 11　M24-305 試験、M22-056 試験及び 3101-303-002 試験の有害事象の発現状況（全体集団）

	片頭痛発作の急性期治療			片頭痛発作の発症抑制			
	M24-305 試験			M22-056 試験		3101-303-002 試験	
	二重盲検投与期		非盲検投与期 (982 例 [b])	プラセボ群 (134 例 [c])	本薬 60 mg QD 群 (132 例 [c])	プラセボ群 (255 例 [c])	本薬 60 mg QD 群 (261 例 [c])
	プラセボ群 (1,177 例 [a])	本薬群 (1,195 例 [a])					
すべての有害事象	11.4（134）	27.3（326）	34.7（341）	46.3（62）	43.2（57）	49.4（126）	63.2（165）
死亡	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
重篤な有害事象	<0.1（1）	0.5（6）	0.3（3）	0.0（0）	0.0（0）	1.2（3）	2.7（7）
投与中止に至った有害事象	0.2（2）	0.6（7）	<0.1（1）	0.7（1）	1.5（2）	3.9（10）	3.4（9）
主な有害事象 [d]							
過敏症関連事象 [e]	0.0（0）	<0.1（1）	0.0（0）	0（0）	1.5（2）	2.4（6）	2.7（7）
心血管関連事象 [f]	0.0（0）	<0.1（1）	<0.1（1）	0（0）	0（0）	0.8（2）	1.9（5）
高血圧関連事象 [g]	<0.1（1）	0.2（2）	0.2（2）	0（0）	0（0）	0.8（2）	1.1（3）
肝障害関連事象 [h]	0.0（0）	0.0（0）	0.5（5）	0（0）	0（0）	0.4（1）	1.5（4）
レイノー現象 [i]	<0.1（1）	<0.1（1）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）	0.0（0）
便秘関連事象 [j]	2.1（25）	5.9（70）	6.0（59）	14.2（19）	18.9（25）	17.3（44）	25.3（66）
神経障害関連事象 [k]	1.1（13）	2.4（29）	1.9（19）	0.7（1）	2.3（3）	3.9（10）	3.8（10）
精神障害関連事象 [l]	0.3（4）	0.9（11）	1.0（10）	0（0）	0（0）	1.2（3）	0.8（2）

発現割合%（発現例数）
a：安全性解析対象集団 1
b：安全性解析対象集団 2
c：安全性解析対象集団
d：片頭痛発作の発症抑制に係る本薬の審査時（「アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg」審査報告書（令和 7 年 11 月 12 日）参照）に、本薬の作用機序や類薬のリスク等を踏まえ、個別に検討された有害事象
e：MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に該当する事象
f：MedDRA SMQ「高血圧（広域）」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候及び症状（狭域）」、「不整脈用語（徐脈性不整脈及び頻脈性不整脈を含む）（狭域）」、「先天性及び新生児不整脈（狭域）」、「心筋梗塞（狭域）」、「その他の虚血性心疾患（狭域）」、「中枢神経系出血及び脳血管性疾患（狭域）」、「出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害（狭域）」、「動脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「静脈の塞栓及び血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓及び血栓（狭域）」に該当する事象
g：MedDRA SMQ「高血圧（広域）」に該当する事象
h：MedDRA SMQ「肝障害（広域）」に該当する事象のうち肝新生物を除く事象
i：MedDRA PT「レイノー現象」に該当する事象
j：MedDRA PT「便秘」、「消化管運動障害」、「虚血性大腸炎」、「大腸過長」、「直腸閉塞」、「イレウス」等に該当する事象
k：MedDRA SOC「神経障害」に該当する事象
l：MedDRA SOC「精神障害」に該当する事象

また、海外の製造販売後安全性情報において、2021 年 9 月 28 日から 2025 年 2 月 28 日までの期間で、全世界における本薬の製造販売後の使用経験は累積で約 [redacted] 人・年と推計されており、片頭痛発作の発症抑制に係る本薬の審査時（「アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg」審査報告書（令和 7 年 11 月 12 日）参照）から新たな安全性リスクは報告されていない。

急性期治療での本薬の用量は発症抑制と同一であり、投与も発作発現時となるため、既承認の発症抑制用途での曝露量を超える可能性は低いと考えられることから、急性期治療に際しての新たな安全性リスクが生じる可能性は低いと考える。

以上より、本薬を急性期治療で使用する際も発症抑制と同様の安全対策を講じることで安全性は許容可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、片頭痛患者に対する本薬の急性期治療における安全性は発症抑制と同様の安全対策を講じることで許容可能と判断する。

7.R.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

本邦における頭痛の診療ガイドライン 2021 において、片頭痛発作の急性期治療薬として、アセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、トリプタン系薬剤、ラスミジタンコハク酸塩及び制吐剤が推奨されているが、これら既存薬では十分な効果が得られない患者が存在する。また、トリプタン系薬剤では、使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）が発現するおそれや、合併する心血管疾患の増悪リスクのために投与が困難な患者も存在する。

本薬は、経口投与可能な CGRP 受容体拮抗薬であり、M24-305 試験において、片頭痛発作に対する急性期治療薬としての本薬の有効性が示され、心血管疾患の増悪や薬物乱用頭痛等の安全性上の懸念は認められなかった。また、2025 年 9 月に本邦で承認された同一作用機序の経口 CGRP 受容体拮抗薬（リメゲパント）は、末期腎不全患者への投与は避けることが望ましいとされているが、片頭痛発作の発症抑制と同様、本薬は減量投与可能と考える。

以上の本薬の特徴を踏まえ、片頭痛発作の急性期治療における新たな治療選択肢として、臨床現場にて適切に使い分けがなされるものと考える。

本薬の投与対象は、M24-305 試験の対象患者を踏まえて、ICHD-3 に基づき片頭痛と確定診断された患者とし、片頭痛以外の原因による頭痛患者に投与されないように、特に、今までに片頭痛と確定診断されたことがない患者及び片頭痛の診断歴はあるとしても通常の片頭痛と異なる症状や経過を示す患者に対しては、本薬投与前に頭痛の原因を十分に確認してから投与する必要がある旨を効能・効果に関連する注意にて注意喚起する必要があると考える。

以上の検討結果から、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と考える。

［効能・効果］
片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

（下線部追加）

［効能・効果に関連する注意］（本申請での追加箇所のみ抜粋）
本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に以下のような患者は、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4　用法・用量について

申請者は、本薬の片頭痛発作の急性期治療における用法・用量について、以下のように説明した。

7.R.1 項及び 7.R.2 項のとおり、本薬 60 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、安全性は許容可能であったことから、片頭痛発作の急性期治療における本薬の用法・用量は、1 回 60 mg を片頭痛発作

時に経口投与と設定することが適切と考える。

ただし、以下の場合における本薬の情報は得られておらず、本薬の有効性及び安全性は明確でないことから、本薬以外の急性期治療薬の投与を考慮するよう注意喚起することが適切と考える。

- 急性期治療において本薬を投与しても発作が継続しており、同日中に急性期治療薬の追加投与が必要な場合
- 片頭痛発作の発症抑制を目的として本薬を投与中の患者において、片頭痛発作が発現し、急性期治療薬の投与が必要な場合

また、本薬を投与しても効果が全く認められない場合には、他の原因による頭痛の可能性が疑われるため、再検査を行い頭痛の原因を確認すべきであること、及び頭痛の原因が片頭痛であっても本薬で効果が認められていないため他の治療法への切替えを検討すべきであることを注意喚起することが適切と考える。

さらに、安全性の観点から、重度の腎機能障害患者及び末期腎不全への投与、並びに強い CYP3A 阻害剤及び OATP 阻害剤との併用に際しては、急性期治療時でも発症抑制時と同様に減量するよう注意喚起することが妥当と考える。

以上の検討結果から、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、以下のとおり設定することが適切と考える。

［用法・用量］

〈片頭痛発作の急性期治療〉

通常、成人にはアトゲパントとして 1 回 60mg を片頭痛発作時に経口投与する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

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

（下線部追加）

［用法・用量に関連する使用上の注意］（本申請での追加箇所、又は修正箇所のみ抜粋）

〈効能共通〉

- 重度の腎機能障害患者及び末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）の場合は、本剤の 1 回投与量をアトゲパントとして 10 mg とすること。
- 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の 1 回投与量をアトゲパントとして 10 mg とすること。
- OATP 阻害剤と併用する場合は、本剤の 1 回投与量をアトゲパントとして 30 mg とすること。

（下線部修正）

〈片頭痛発作の急性期治療〉

- 片頭痛発作に対して本剤を投与しても頭痛の消失に至らず発作が継続している場合、同日中は本剤を追加投与せず、本剤以外の急性期治療薬の投与を考慮すること。
- 本剤投与により全く効果が認められない場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認するとともに、他の治療法を考慮すること。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

- 片頭痛発作の発症抑制を目的として本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて本剤

以外の急性期治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5　製造販売後の検討事項について

機構は、本申請において、申請者による追加の医薬品安全性監視活動の計画がなされていない点に関して、以下の点を踏まえると、現時点では新たに製造販売後調査等を実施して検討すべき事項は認められないことから、通常の安全性監視活動を実施する申請者の方針は妥当であると判断する。

- 本薬は、片頭痛発作の発症抑制に係る複数の国内外第Ⅲ相試験及び長期安全性試験が実施されており、既に十分な安全性情報が集積されていること。
- M24-305 試験において、急性期治療に対する新たな安全性上の懸念が認められていないこと。
- 急性期治療での本薬の使用量を考慮すると、発症抑制時の曝露量を超える可能性は低いこと。

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき安全性上の課題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書面による調査を実施した。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 5.3.5.1-1）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急性期治療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。本品目は片頭痛発作の急性期治療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 9 月 30 日

申請品目

［販　売　名］　アクイプタ錠 10 mg、同錠 30 mg、同錠 60 mg
［一　般　名］　アトゲパント水和物
［申　請　者］　アッヴィ合同会社
［申請年月日］　令和 8 年 3 月 27 日 [1)]

［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、臨床的位置付け及び効能・効果、用法・用量並びに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.5 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 12 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 13 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 12　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（変更なし）

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
・過敏症	該当なし	・心血管系事象 ・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 13　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（下線部追加）

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（片頭痛発作の発症抑制）[a]	・市販直後調査による情報提供（片頭痛発作の発症抑制）[a]

a：2026 年 10 月に終了予定

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。なお、再審査期間は残余期間（令和 18 年 2 月 18 日まで）と設定する。

［効能・効果］

片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

（下線部追加）

［用法・用量］

<片頭痛発作の急性期治療>

通常、成人にはアトゲパントとして 1 回 60mg を片頭痛発作時に経口投与する。

<片頭痛発作の発症抑制>

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

（下線部追加）

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
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
CM	Chronic migraine	慢性片頭痛
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EM	Episodic migraine	反復性片頭痛
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders 3rd Edition	国際頭痛分類 第 3 版
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MBS	Most bothersome migraine-associated symptom	最も煩わしい片頭痛随伴症状
mITT	Modified intent-to-treat	－
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetics/pharmacodynamics	薬物動態／薬力学
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QD	Quaque die	1 日 1 回
リメゲパント	－	リメゲパント硫酸塩水和物
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
頭痛の診療ガイドライン 2021	－	頭痛の診療ガイドライン 2021. 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会; 2021
本剤	－	アクイプタ錠
本薬	－	アトゲパント水和物