

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

<p>ヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体製剤</p> <p>ガルカネズマブ(遺伝子組換え)注射液</p> <p>エムガルティ®皮下注 120 mg オートインジェクター</p> <p>エムガルティ®皮下注 120 mg シリンジ</p> <p>Emgality® Subcutaneous Injection Autoinjectors</p> <p>Emgality® Subcutaneous Injection Syringes</p>

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター: 1 シリンジ 1 mL 中 ガルカネズマブ(遺伝子組換え)120 mg 含有 エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ: 1 シリンジ 1 mL 中 ガルカネズマブ(遺伝子組換え)120 mg 含有
一般名	和名: ガルカネズマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Galcanezumab(Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2021年1月22日 薬価基準収載年月日: 2021年4月21日 販売開始年月日: 2021年4月26日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 日本イーライリリー株式会社 販売元: 第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 医療関係者向けホームページ: www.lillymedical.jp 第一三共株式会社 製品情報センター TEL 0120-189-132 FAX 03-6225-1922 医療関係者向けホームページ: https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2022年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領 2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のため

の学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	12
1. 開発の経緯	1	1. 効能又は効果	12
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績	15
6. RMPの概要	4		
II. 名称に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	67
1. 販売名	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	67
2. 一般名	5	2. 薬理作用	67
3. 構造式又は示性式	6		
4. 分子式及び分子量	6	VII. 薬物動態に関する項目	77
5. 化学名(命名法)又は本質	7	1. 血中濃度の推移	77
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	2. 薬物速度論的パラメータ	80
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	80
III. 有効成分に関する項目	8	4. 吸収	84
1. 物理化学的性質	8	5. 分布	85
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	6. 代謝	85
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	7. 排泄	86
		8. トランスポーターに関する情報	86
IV. 製剤に関する項目	9	9. 透析等による除去率	86
1. 剤形	9	10. 特定の背景を有する患者	86
2. 製剤の組成	9	11. その他	86
3. 添付溶解液の組成及び容量	10		
4. 力価	10	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	87
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	1. 警告内容とその理由	87
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	2. 禁忌内容とその理由	87
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	87
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	87
9. 溶出性	11	5. 重要な基本的注意とその理由	87
10. 容器・包装	11	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	88
11. 別途提供される資材類	11	7. 相互作用	89
12. その他	11	8. 副作用	89
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響	94
		10. 過量投与	94

11. 適用上の注意	94
12. その他の注意	94
IX. 非臨床試験に関する項目	96
1. 薬理試験	96
2. 毒性試験	96
X. 管理的事項に関する項目	100
1. 規制区分	100
2. 有効期間	100
3. 包装状態での貯法	100
4. 取扱い上の注意	100
5. 患者向け資材	100
6. 同一成分・同効薬	100
7. 国際誕生年月日	100
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	101
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	101
11. 再審査期間	101
12. 投薬期間制限に関する情報	101
13. 各種コード	101
14. 保険給付上の注意	101
XI. 文献	103
1. 引用文献	103
2. その他の参考文献	104
XII. 参考資料	105
1. 主な外国での発売状況	105
2. 海外における臨床支援情報	106
XIII. 備考	109
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	109
2. その他の関連資料	109

略語表

略語	略語内容
ADA	抗薬物抗体
ANCOVA	共分散分析
AI	オートインジェクター
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔中の血清中濃度-時間曲線下面積
CCDS	企業中核データシート
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	信頼区間
CIDBF	カプサイシン誘発性皮膚血流
CL/F	見かけのクリアランス
CM	慢性片頭痛
C_{max}	最高血清中濃度
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血清中濃度
$C_{min,ss}$	定常状態における最低血清中濃度
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
DB-Phase	二重盲検投与期間
EM	反復性片頭痛
ePRO	電子版患者報告アウトカム
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
GLIMMIX	一般化線形混合モデル
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICHD	国際頭痛分類
IgG	免疫グロブリンG
IgG4	免疫グロブリンG サブクラス4
IHS	国際頭痛学会
IIV	個体間変動
K_a	吸収速度定数
LDI	レーザードップラーイメージング
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MHD	片頭痛日数
MIDAS	片頭痛の生活への支障度を見る問診票
MMRM	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MOH	薬剤の使用過多による頭痛
MSQ	片頭痛用クオリティオブライフ(生活の質)調査書
PFS	プレフィルドシリンジ
PGI-S	患者による重症度に関する包括印象度
PK	薬物動態
PD	薬力学
PSMQ-M	薬剤に対する患者の満足度に関する質問票-修正版
PopPK	母集団薬物動態
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清中濃度到達時間

略語	略語内容
TE-ADA	治験薬投与後の抗ガルカネズマブ抗体
US	米国
V/F	見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エムガルティ[一般名:ガルカネズマブ(遺伝子組換え)]はイーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)に特異的に結合するヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。

CGRP は、片頭痛発作時に三叉神経の末梢(三叉神経節ニューロン及び硬膜を含む)で発現が認められる神経ペプチドである。CGRP は、血管拡張因子であり、多くの炎症メディエーターの産生及び分泌を促進させ、炎症組織の充血、浮腫、及び疼痛を引き起こす。また、侵害受容ニューロンを直接興奮させることにより、疼痛伝達経路におけるニューロンの感作や活性化を引き起こし、グルタミン酸やサブスタンス P などのほかの疼痛伝達物質の作用も促進させる。血中の CGRP レベルの上昇は、片頭痛との関連性も認められており、CGRP の投与により、大部分の片頭痛患者に片頭痛発作が誘導されることが示されている。同様に、慢性片頭痛患者では、血漿中 CGRP 濃度が上昇している。

ガルカネズマブは CGRP に親和性($K_D=31$ pM)と選択性を有し、CGRP 受容体やその他のカルシトニンペプチドファミリー(アドレノメデュリン、アミリン、カルシトニン及びインテルメジン)には明らかな結合性を示さない。そのため、ガルカネズマブは CGRP に結合し、その生理活性を阻害することにより、片頭痛発作を抑制することが期待される。

海外では、反復性片頭痛患者を対象とした第 II b 相試験(CGAB 試験)及び反復性片頭痛患者を対象とした第 III 相試験(CGAG 試験及びCGAH 試験)、慢性片頭痛患者を対象とした第 III 相試験(CGAI 試験)を実施し、有効性、安全性を評価した。また、反復性及び慢性片頭痛患者を対象とした長期安全性投与試験である CGAJ 試験を実施した。その結果、ガルカネズマブの有効性、安全性、忍容性が示され、米国では 2018 年 9 月、欧州では 2018 年 11 月に片頭痛の予防を適応症として承認された。

日本では、反復性片頭痛患者を対象とした第 II 相試験(CGAN 試験)を実施した。加えて、反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者を対象とした第 III 相試験(CGAP 試験)を実施し、有効性及び安全性を評価した。さらに他剤で効果不十分な片頭痛(反復性片頭痛及び慢性片頭痛)患者を対象とした国際共同第 III 相試験(CGAW 試験)に参加し、有効性及び安全性を評価した。また、日本人及び白人健康被験者を対象に実施した第 I 相試験(CGAE 試験)では、忍容性、薬物動態/薬力学データに日本人と白人で大きな違いがないことが確認されたことや国内外の片頭痛患者における内因性及び外因性民族的要因はおおむね類似していることから、海外で実施された CGAB 試験、CGAG 試験、CGAH 試験、CGAI 試験及び CGAJ 試験を活用し、有効性、安全性を検討した結果に基づき、2020 年 1 月に製造販売承認申請を行い、2021 年 1 月に「片頭痛発作の発症抑制」の効能又は効果で承認された。自己投与については、2022 年 5 月に在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 片頭痛発作時に発現が認められる CGRP に特異的に結合する、ヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体である。
(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

- (2) 通常、成人には初回に 240 mg を投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。ガルカネズマブの血中濃度は開始用量として初回のみ 240mg 投与で、120 mg 投与開始^{※1}と比較し、速やかに定常状態に到達することが期待できる。(「V. 3. 用法及び用量」「VII. 3. 母集団(ポピュレーション)解析」の項参照)
- (3) 反復性片頭痛患者において、1 ヶ月あたりの MHD^{※2}が減少し、6 ヶ月間にわたって効果が維持された。また、MHD が減少することのオッズ比を検討した結果、投与 1 週目からプラセボ投与群と比較して有意差が認められた。(「V. 5. (3)用量反応探索試験」「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)
- ・反復性片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(CGAH 試験)において、1 ヶ月あたりの MHD の変化量(6 ヶ月平均値)は、プラセボ投与群と本剤投与群^{※3}で有意差が認められ($p < 0.001$ 、MMRM)、6 ヶ月間にわたって効果が維持された。
 - ・CGAH 試験において、MHD 減少効果の効果発現時期を検討した結果、本剤投与群は初回投与 1 週目から、プラセボ投与群と比較して有意差が認められた。($p < 0.001$ 、比例オッズモデル[multinomial response models])
 - ・同様に、反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(CGAN 試験)においても、1 ヶ月あたりの MHD の変化量(6 ヶ月平均値)は、プラセボ投与群と本剤投与群で有意差が認められた。($p < 0.001$ 、MMRM)
- (4) 反復性片頭痛患者において、50%反応率、75%反応率及び 100%反応率(1 ヶ月あたりの MHD^{※2}がベースラインより 50%以上、75%以上又は 100%減少した患者の割合)はプラセボ投与群と比較して有意差が認められた。(「V. 5. (3)用量反応探索試験」「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)
- ・CGAH 試験において、50%、75%及び 100%反応率(6 ヶ月平均値)は、プラセボ投与群と本剤投与群で有意差が認められた。(いずれも $p < 0.001$ 、GLIMMIX)
- (5) 慢性片頭痛患者並びに他剤で効果不十分な片頭痛患者において、1 ヶ月あたりの MHD^{※2}が減少し、3 ヶ月間にわたって効果が維持された。(「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)
- ・慢性片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(CGAI 試験)、並びに他剤で効果不十分な片頭痛患者(反復性及び慢性)を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CGAW 試験)において、1 ヶ月あたりの MHD の変化量(3 ヶ月平均値)は、プラセボ投与群と本剤投与群で有意差が認められ(いずれも $p < 0.001$ 、MMRM)、3 ヶ月間にわたって効果が維持された。
- (6) 重大な副作用として、重篤な過敏症反応(頻度不明)であるアナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。
- 主な副作用(発現頻度 1%以上)として、注射部位疼痛、注射部位反応(紅斑、そう痒感、内出血及び腫脹等)等が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

※1 承認外の用法及び用量

※2 片頭痛又は片頭痛の疑いが認められた日数を示す。電子版患者報告アウトカム(electronic Patient Reported Outcomes; ePRO)日誌のデータから抽出。

※3 初回のみ 240 mg 投与

3. 製品の製剤学的特性

1 回使い切り用のオートインジェクター及びプレフィルドシリンジの 2 種類の剤形から選択が可能である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	・医療従事者向け資材:適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資材:「エムガルティを使用される患者さんへ」オー トインジェクター用、シリンジ用 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン ガルカネズマブ(遺伝子組換え)(販売名:エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリ ンジ)(令和3年4月20日薬生薬審発0420第1号) (独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索 ページ参照)
保険適用上の留意事項通知	有	抗 CGRP 抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に 伴う留意事項について(令和3年4月20日付 保医発0420第 5号) 療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大 臣が定める揭示事項等の一部改正等について(令和4年4月 28日付 保医発0428第8号) (「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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	該当なし	・妊婦における安全性 ・長期投与における安全性 ・重篤な心血管イベント		
有効性に関する検討事項				
該当なし				
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動		
<table border="1"> <tr> <td> <p align="center">医薬品安全性監視計画の概要</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施 <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査（心血管イベント） <p>有効性に関する調査・試験の計画の概要</p> <p>該当なし</p> </td> </tr> </table>		<p align="center">医薬品安全性監視計画の概要</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施 <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査（心血管イベント） <p>有効性に関する調査・試験の計画の概要</p> <p>該当なし</p>	<table border="1"> <tr> <td> <p align="center">リスク最小化計画の概要</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（エムガルティを使用される患者さんへ）オートインジェクター用、シリンジ用の作成と提供 </td> </tr> </table>	<p align="center">リスク最小化計画の概要</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（エムガルティを使用される患者さんへ）オートインジェクター用、シリンジ用の作成と提供
<p align="center">医薬品安全性監視計画の概要</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施 <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査（心血管イベント） <p>有効性に関する調査・試験の計画の概要</p> <p>該当なし</p>				
<p align="center">リスク最小化計画の概要</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ・患者向け資材（エムガルティを使用される患者さんへ）オートインジェクター用、シリンジ用の作成と提供 				

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エムガルティ®皮下注 120 mg オートインジェクター

エムガルティ®皮下注 120 mg シリンジ

(2) 洋名

Emgality® Subcutaneous Injection Autoinjectors

Emgality® Subcutaneous Injection Syringes

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ガルカネズマブ(遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Galcanezumab (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

ヒト化モノクローナル抗体:-zumab

3. 構造式又は示性式

構造式:

アミノ酸配列及びジスルフィド結合:

L鎖

```

DIQMTQSPSS  LSASVGDRVT  ITCRASKDIS  KYLNWYQQKP  GKAPKLLIYY
          |
TSGYHSGVPS  RFSGSGSGTD  FTLTISSLQP  EDFATYYCQQ  GDALPPTFGG
          |
GTKVEIKRTV  AAPSVFIFPP  SDEQLKSGTA  SVVCLLNNFY  PREAKVQWKV
          |
DNALQSGNSQ  ESVTEQDSKD  STYSLSSSTLT  LSKADYEKHK  VYACEVTHQG
          |
LSSPVTKSFN  RGEC
    
```

H鎖

```

QVQLVQSGAE  VKKPGSSVKV  SCKASGYTFG  NYWMQWVRQA  PGQGLEWMGA
          |
IYEGTGKTVY  IQKFADRVTI  TADKSTSTAY  MELSSLRSED  TAVYYCARLS
          |
DYVSGFGYWG  QGTTVTVSSA  STKGPSVFPL  APCSRSTSES  TAALGCLVKD
          |
YFPEPVTVSW  NSGALTSGVH  TFPAVLQSSG  LYSLSVVTV  PSSSLGTKTY
          |
TCNVDHKPSN  TKVDKRVESK  YGPPCPPCPA  PEAAGGPSVF  LFPPKPKDTL
          |
MISRTPEVTC  VVVDVSQEDP  EVQFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQFNSTYR
          |
VVSVLTLVHQ  DWLNGKEYKC  KVSNGKLPSS  IEKTISKAKG  QPREPQVYTL
          |
PPSQEEMTKN  QVSLTCLVKG  FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTTPVLDS
          |
GSFFLYSRLT  VDKSRWQEGN  VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSLG
    
```

H鎖 Q1: 部分的ピログルタミン酸; H鎖 N296: 糖鎖結合; H鎖 G445: 部分的プロセシング及び L444 アミド化
L鎖 C214-H鎖 C133, H鎖 C225-H鎖 C225, H鎖 C228-H鎖 C228: ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{6392}H_{9854}N_{1686}O_{2018}S_{46}$ (タンパク質部分、4本鎖)

H鎖: $C_{2168}H_{3339}N_{569}O_{675}S_{17}$

L鎖: $C_{1028}H_{1592}N_{274}O_{334}S_6$

分子量: 約 147,000

5. 化学名(命名法)又は本質

和名:

ガルカネズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト α -及び β -カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG4の定常部からなる。H鎖の227、233及び234番目のアミノ酸残基は、それぞれPro、Ala及びAlaに置換されており、C末端のLysは除去されている。ガルカネズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ガルカネズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約147,000)である。

洋名:

Galcanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human α - and β -calcitonin gene-related peptides (CGRP) monoclonal antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at positions 227, 233 and 234 are substituted by Pro, Ala and Ala, respectively, and C-terminal Lys is deleted. Galcanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Galcanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.147,000) composed of 2 H-chains (γ 4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY2951742

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH: 5.3～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-65℃以下	ポリエチレン容器	36ヵ月	規格内
加速試験		2～8℃	ポリエチレン容器	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	40℃	ガラス容器	4週間	凝集体の増加、純度の低下及び電荷バリエーションの変動が認められた
	光安定性試験	20℃ 総照度120万lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上	ポリエチレン容器、 ガラス容器	—	凝集体の増加、純度の低下及び電荷バリエーションの変動が認められた

測定項目: 純度試験、力価、タンパク質含量、pH、電荷不均一性等

強制分解による生成物: 凝集体等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法: 陽イオン交換クロマトグラフィー法、阻害活性測定法、ペプチドマップ法

定量法: 紫外可視吸光度測定法


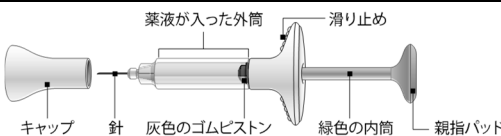
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販売名	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ
区別	注射剤(オートインジェクター製剤)	注射剤(シリンジ製剤)
	固定注射針付きシリンジを注入器に セットしたコンビネーション製品 (キット製品)	固定注射針付きシリンジにシリンジ構成部品を 付けたコンビネーション製品 (キット製品)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ
外観		
性状	無色～微黄色～微褐色の澄明又はわずかに乳白光を呈する液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ
pH	5.3～6.3	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ
有効成分	1 シリンジ 1 mL 中ガルカネズマブ(遺伝子組換え) 120 mg	
添加剤	L-ヒスチジン	0.5 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	1.5 mg
	ポリソルベート 80	0.5 mg
	塩化ナトリウム	8.8 mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件*	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2~8°C	ガラス製シリンジ	24 ヶ月	規格内
加速試験	温度:30°C 湿度:65%RH	ガラス製シリンジ	6 ヶ月	純度の低下及び電荷バリエーションの変動が認められた
光安定性試験	20°C 総照度 120 万 lux·hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200 W·hr/m ² 以上	ガラス製シリンジ (曝光)	—	凝集体の増加、純度の低下 及び電荷バリエーションの変動 が認められた

*安定性試験は特に記載がなければ遮光下で実施。

測定項目: 純度試験、力価、性状、タンパク質含量、電荷不均一性等

保存条件*	保存形態	保存期間**	結果
温度:30°C 湿度:65%RH	ガラス製シリンジ	4 週間	規格内

*安定性試験は特に記載がなければ遮光下で実施。

**2~8°Cで23 ヶ月間保存した検体を、この保存条件で4 週間まで保存した。

測定項目: 純度試験、力価、性状、タンパク質含量、電荷不均一性等

2~8°Cで遮光保存するとき、エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター及びエムガルティ皮下注 120 mg シリンジの有効期間は 24 ヶ月と設定した。ただし、室温(30°C以下)で遮光保存するときには、7 日以内に使用することとした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター〉

1 mL[1 オートインジェクター]

〈エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ〉

1 mL[1 シリンジ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター〉

シリンジ:ガラス

ゴムピストン:ブロモブチルゴム

注射針:ステンレス鋼

構成部品(注入器やキャップ等):アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート(PC)、熱可塑性エラストマー

〈エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ〉

シリンジ:ガラス

ゴムピストン:ブロモブチルゴム

注射針:ステンレス鋼

構成部品(外筒やキャップ等):アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート(PC)、熱可塑性エラストマー

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

(解説)

本剤の効能又は効果は、外国人の片頭痛患者を対象とした第Ⅲ相試験(CGAG 及び CGAH、CGAI、CGAJ 試験)並びに日本人の片頭痛患者を対象とした第Ⅱ相試験(CGAN 試験)及び第Ⅲ相試験(CGAP 試験)、日本人及び外国人の他剤で効果不十分な片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CGAW 試験)の結果に基づき、設定した。

CGAN 試験において、反復性片頭痛患者での 1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(6 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、この結果は CGAG 及び CGAH 試験と類似していた。

CGAI 試験において、慢性片頭痛患者での 1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(3 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、また CGAP 試験において、反復性及び慢性片頭痛患者での 12 ヶ月の投与期間を通しての MHD(片頭痛の疑いを含む)減少が認められた。

CGAW 試験において、反復性及び慢性片頭痛患者での 1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(3 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

さらに、CGAP 試験及び CGAJ 試験において、効果の持続性が示された。

以上、上記に示した臨床試験結果を踏まえ、ガルカネズマブは、片頭痛患者(反復性又は慢性片頭痛)に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、これらの試験に組み入れられた患者背景等を考慮して本剤の効能又は効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

(解説)

適正使用の観点から、本剤の予防療法の適応となる患者を踏まえ設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。

(解説)

本剤はキット製品であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部、大腿部、上腕部又は臀部)の皮下に投与すること。注射場所は毎回変更すること。(「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、外国人の片頭痛患者を対象とした第Ⅱb 相試験(CGAB 試験)及び第Ⅲ相試験(CGAG 及び CGAH、CGAI、CGAJ 試験)並びに日本人及び白人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験(CGAE 試験)、日本人の片頭痛患者を対象とした第Ⅱ相試験(CGAN 試験)及び第Ⅲ相試験(CGAP 試験)、日本人及び外国人の他剤で効果不十分な片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(CGAW 試験)の結果に基づき、設定した。

海外での用法・用量設定

CGAB 試験において、ガルカネズマブ 120 mg 及び 300 mg 投与群では、MHD(片頭痛の疑いを除く)のベースラインからの変化量(12 週の二重盲検投与期間の平均値)は、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた。一方、ガルカネズマブの用量が 120 mg 未満の投与群では、プラセボ投与群と比較して、統計学的に有意な差は認められなかった。そのため、海外第Ⅲ相試験では、ガルカネズマブ 120 mg 以上の用量を評価することが妥当であると考えられた。また、CGAB 試験において、開始用量は設定されなかったが、ガルカネズマブ 300 mg 投与群では試験開始早期の Month 1 よりプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められたが、ガルカネズマブ 120 mg 投与群では Month 3 まで統計学的に有意な差は認められなかった。母集団薬物動態(PopPK)モデルを用いたシミュレーションの結果、ガルカネズマブ 120 mg を投与する際に 240 mg の開始用量を設定することで、1 ヶ月目からガルカネズマブの血中濃度が定常状態になった。また、薬物動態/薬力学(PK/PD)解析の結果、ガルカネズマブ 240 mg 投与時と 300 mg 投与時で有効性は同様であることが考えられた。

CGAG、CGAH、及び CGAI 試験において、1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(CGAG 及び CGAH 試験:6 ヶ月の二重盲検期間の平均値、CGAI 試験:3 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、ガルカネズマブ 120 mg/月投与群及びガルカネズマブ 240 mg/月投与群のいずれも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

CGAJ 試験において、1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量は、一部の来院時点(Month)で、ガルカネズマブ 240 mg/月投与群がガルカネズマブ 120 mg/月投与群よりも統計学的に有意に大きかったが、1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(12 ヶ月の投与期間の平均値)は、ガルカネズマブの 2 投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

また、CGAG、CGAH、及び CGAI 試験の結果より、外国人の片頭痛患者におけるガルカネズマブ 120 mg/月及び 240 mg/月の良好な安全性プロファイルが確認された。

US/EU migraine PopPK 解析(主に外国の片頭痛患者を解析対象として実施した PopPK 解析)の結果、開始用量として初回に 240 mg のガルカネズマブを投与したとき、血清中ガルカネズマブ濃度は月 1 回 120 mg を投与したときの定常状態の曝露量に達した。

以上より、海外では、ガルカネズマブの推奨用法・用量として、120 mg/月(開始用量 240 mg)を申請し、承認された。

国内での用法・用量設定

CGAE 試験において、日本人及び白人健康被験者の PK 及び PD(血漿中総 CGRP 濃度)に大きな違いは認められなかった。その他の内因性民族的要因及び外因性民族的要因、並びにガルカネズマブの作用機序からも、日本人と外国人で民族差が生じる可能性は低いと考えられた。したがって、CGAN 及び CGAP 試験では、海外第Ⅲ相試験と同じ用法・用量[ガルカネズマブ 120 mg/月(開始用量 240 mg)投与及びガルカネズマブ 240 mg/月投与]を評価することとした。

CGAN 試験において、1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(6 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、ガルカネズマブ 120 mg/月投与群及びガルカネズマブ 240 mg/月投与群のいずれも、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、ガルカネズマブの 2 投与群間で、結果に大きな違いは認められなかった。これらの結果は、CGAG 試験及び CGAH 試験と類似していた。

CGAP 試験において、慢性片頭痛患者における 1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量は、ガルカネズマブ 120 mg/月投与群及びガルカネズマブ 240 mg/月投与群との間で、大きな違いは認められなかった。

CGAW 試験では、全体集団で、1 ヶ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースラインからの変化量(3 ヶ月の二重盲検期間の平均値)は、ガルカネズマブ 120 mg/月投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、日本人集団でも全体集団と類似した有効性が確認された。

また、国内外の臨床試験の片頭痛患者における安全性及び忍容性を評価した CGAN、CGAG、CGAH、CGAI 及び CGAW 試験の結果より、ガルカネズマブ 120 mg/月及び 240 mg/月の良好な安全性プロファイルが確認された。

JP migraine PopPK 解析(US/EU migraine PopPK 解析の最終モデルを用いて、CGAN 試験及び CGAP 試験から得られた日本人 PK データを加えて実施した PopPK 解析)での共変量解析の結果、民族(日本人と外国人)の違いはガルカネズマブの PK に影響を及ぼさなかった。

以上より、日本人の片頭痛患者では、ガルカネズマブ 120 mg/月と 240 mg/月の有効性が示されており、安全性にも特段の懸念はないと考えられた。また、ガルカネズマブの PK 及び PD に民族差は認められなかった。したがって、国内においてもガルカネズマブの海外における推奨用法・用量と同様に、初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与とすることは妥当であると考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3ヵ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。[17.1.5 参照]

(解説)

本剤投与継続・中止の判断が生じる場合として、安全性の問題で投与継続が困難と判断される場合に加え、以下の場合が想定される。

- ・投与を継続しても十分な有効性が期待できない場合
- ・病状が改善する等して本剤の投与が不要となる場合

症状の改善が認められない場合については、主な評価試験の有効性の主要な評価期間が3ヵ月であったこと、及び慢性頭痛の診療ガイドライン 2013¹⁾において、予防療法は2～3ヵ月程度の期間をかけて効果を判定する旨記載されていることを踏まえ、投与開始後3ヵ月を目安に投与継続の要否を判断するとした。

頭痛発作の消失・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ついては、患者固有の背景や状況により異なることから、具体的なタイミングや基準を設定することは困難である。しかしながら、一般に片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示すと考えられていること、及び片頭痛の誘発・増悪には精神的因子、環境因子等が関与すると考えられていること(慢性頭痛の診療ガイドライン 2013¹⁾)を踏まえると、患者を取り巻く環境が大きく変わる等して片頭痛のコントロールが良好になった場合には、投与継続の要否を判断する目安の期間の有無によらず、医師が患者の状態を考慮して本剤の投与継続の要否を判断することとした。なお、本剤を日本人片頭痛患者に長期(最長18ヵ月間)投与した際の有効性及び安全性は、CGAN 試験及びCGAP 試験で検討されており、有効性の持続と許容可能な安全性が確認されている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

試験名	実施国	対象者 (投与例数)	試験デザイン	評価 / 参考	試験の目的
第I相試験					
CGAE	外国	日本人及び白人健康被験者 45例(日本人25例) <u>単回投与コホート</u> 35例(日本人19例) <u>反復投与コホート</u> 10例(日本人6例)	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与及び反復投与試験	◎	単回又は反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価
CGAA	外国	男性健康被験者 63例 <u>単回投与パート</u> 54例 <u>反復投与パート</u> 9例	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与及び反復投与試験	○	単回及び反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価

試験名	実施国	対象者 (投与例数)	試験デザイン	評価 / 参考	試験の目的
CGAO	外国	健康被験者 178 例 パート A 18 例 パート B 160 例	単施設、無作為化、単回投与試験 パート A 二重盲検、プラセボ対照試験 パート B 非盲検、並行群間比較試験	○	パート A 溶液製剤を PFS で皮下投与したときの忍容性を評価 パート B 凍結乾燥品又は溶液製剤を PFS で皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価
CGAQ	外国	健康被験者 160 例	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	○	PFS 又は AI で単回皮下投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価
第Ⅱ相試験					
CGAN	日本	日本人反復性片頭痛患者 459 例	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験	◎	片頭痛予防効果について、プラセボに対する優越性を評価
CGAB	外国	反復性片頭痛患者 410 例	第Ⅱb相、用量範囲、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	◎	・片頭痛予防効果について、有効性及び安全性を評価 ・第Ⅲ相試験での用量を決定
ART-01	外国	片頭痛患者 217 例	第Ⅱa相、概念実証、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	○	片頭痛予防における有効性及び安全性を3カ月にわたり評価
第Ⅲ相試験					
CGAW	外国 / 日本	他剤で効果不十分な反復性及び慢性片頭痛患者 462 例(日本人 42 例)	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験	◎	片頭痛予防効果について、プラセボに対する優越性を評価
CGAG	外国	反復性片頭痛患者 858 例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	◎	片頭痛予防効果について、プラセボに対する優越性を評価
CGAH	外国	反復性片頭痛患者 915 例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	◎	片頭痛予防効果について、プラセボに対する優越性を評価
CGAI	外国	慢性片頭痛患者 1113 例	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	◎	片頭痛予防効果について、プラセボに対する優越性を評価
CGAP	日本	日本人片頭痛患者 311 例 CGAN 試験の投与期間を完了した反復性片頭痛患者 246 例 非盲検投与期間に新たに組み入れられた慢性片頭痛患者 65 例	多施設共同、無作為化、長期安全性、非盲検試験	◎	長期投与時(1年間)の安全性及び忍容性を評価
CGAJ	外国	反復性又は慢性片頭痛患者 270 例	多施設共同、無作為化、非盲検、長期安全性試験	◎	長期投与時(1年間)の安全性及び忍容性を評価

(2) 臨床薬理試験

第 I 相試験 (CGAE 試験)²⁾

目的	日本人及び白人健康被験者を対象に、本剤を単回又は反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回又は反復投与試験
対象	日本人及び白人健康被験者 45 例 (日本人 25 例)
試験方法	・単回投与: 本剤 5、50、120、300 mg ^{注)} 又はプラセボを単回皮下投与 ・反復投与: 本剤 300 mg ^{注)} 又はプラセボを 4 週間ごとに 3 回 (約 8 週間) 皮下投与
結果	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現頻度は、単回投与 [single dose (SD)] コホートでは、プラセボ投与で 75.0% (6/8 例)、本剤投与で 88.9% (24/27 例)、反復投与 [multiple dose (MD)] コホートでは、プラセボ投与で 100.0% (2/2 例)、本剤投与で 87.5% (7/8 例) であった。有害事象の重症度はいずれも軽度から中等度であった。 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、SD コホートでは、プラセボ投与で 62.5% (5/8 例)、本剤投与で 70.4% (19/27 例)、MD コホートでは、プラセボ投与で 100.0% (2/2 例)、本剤投与で 87.5% (7/8 例) に有害事象が認められた。このうち、日本人被験者では、本剤 SD コホートで 66.7% (10/15 例)、本剤 MD コホートで 80.0% (4/5 例) に治験薬との因果関係が否定できない有害事象が認められた。 治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち最も多く認められたのは、本剤投与で SD コホート及び MD コホートのいずれでも、注射部位紅斑 (基本語) [SD コホート: 63.0% (17/27 例)、MD コホート: 62.5% (5/8 例)] であり、次に多かったのは注射部位反応 (基本語) [SD コホート: 11.1% (3/27 例)、MD コホート: 62.5% (5/8 例)] であった。注射部位反応 (高位語) の発現について、投与回数に依存した傾向は認められなかった。 本試験中の死亡及び重篤な有害事象の発現はなく、有害事象により本試験を中止した被験者もなかった。 <p>以上より、本剤単回投与 (最大用量 300 mg) 及び本剤 300 mg の反復投与 (4 週間ごと、全 3 回) は、日本人及び白人健康被験者のいずれでも忍容性は良好であった。</p>

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ (遺伝子組換え) として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1) 第 II b 相試験 (CGAB 試験)³⁾

目的	外国人反復性片頭痛患者を対象に、本剤 5、50、120 又は 300 mg/月投与の少なくとも 1 用量が、片頭痛予防効果でプラセボに対して優越性 [*] を示すかを検討する。
試験デザイン	第 II b 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量反応試験
対象	反復性片頭痛患者 (本剤 5 mg 投与群: 68 例、本剤 50 mg 投与群: 68 例、本剤 120 mg 投与群: 70 例、本剤 300 mg 投与群: 67 例、プラセボ投与群: 137 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18~65 歳の男性又は女性 スクリーニング時の初回来院 (Visit 1) の 1 年以上前から IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン (1.1 又は 1.2) の定義による片頭痛の既往歴を有し、最初の発症が 50 歳より前である患者 ベースライン測定期間中の MHD が 4~14 日であり、片頭痛発作が少なくとも 2 回以上であった患者 妊娠の可能性のある女性は組み入れ時に血清妊娠検査で陰性でかつ治験期間中及び治験完了後 3 ヶ月間は、確実な避妊方法を実施することに同意する患者 スクリーニング時に、臨床検査値が正常基準範囲内にあった、又は正常基準範囲外であったが治験担当医師によって臨床的に問題とならないと判断された患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> CGRP 抗体医薬、CGRP 受容体に対する抗体医薬又は神経成長因子 (NGF) に対する抗体医薬を使用中、又は曝露歴があった患者、これらの治験に参加歴のある患者 抗 CGRP 以外の抗体医薬を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 ICHD 第 3 版 β 版で定義される片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛 (孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) を含む] の罹患歴を有する患者 無作為割付け前 3 ヶ月以内に、ICHD 第 3 版 β 版で定義される片頭痛又は緊張型頭痛以外の頭痛 (群発頭痛、MOH を含む) の既往歴を有した患者

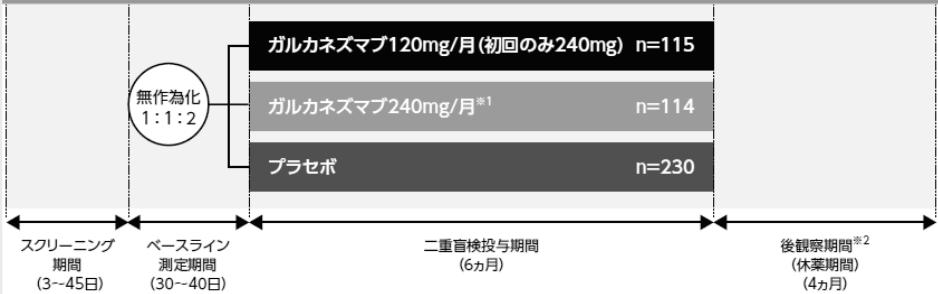
	・28日間あたりの頭痛(片頭痛、片頭痛の疑い又はその他の頭痛)日数が15日以上であった患者 等
試験方法	本剤5、50、120又は300mg/月 ^{注)} のいずれかの用量又は相当量のプラセボを28日に1回(12週間で全3回)皮下投与* 投与期間:12週間二重盲検投与期間後に3カ月の後観察期間を設定 *皮下投与の部位は、上腕、腹部、大腿部及び臀部
評価項目	<有効性> 患者報告 electronic Patient Reported Outcome Interactive Voice Response System (ePRO IVRS)による28日間あたりのMHD、片頭痛の疑いを発現した日数、頭痛日数、片頭痛発作回数、片頭痛と関連した症候、頭痛の重症度及び急性期治療薬の使用日数及び反応率(50%、75%及び100%) 等 <安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 等 <PK/PD> 血清中ガルカネズマブ濃度、血漿中総CGRP濃度 等
結果	<有効性> 本剤120mg投与群についての結果を記載する。 <u>主要評価項目</u> ・ベイズ推定法による用量反応解析では、12週間の二重盲検投与期間のうち、最後の28日間(Month 3)のMHDのベースラインからの変化量は、本剤120mg投与群で-4.80日、プラセボ投与群で-3.66日であり、プラセボ投与群より改善する事後確率は99.6%であった。したがって、本剤120mg/月投与は、プラセボ投与群に対して優越性が認められた。 ・制限付き最尤法によるMMRMによる解析では、Month 3のMHDのベースラインからの変化量は、本剤120mg投与群で-4.9日、プラセボ投与群では-3.6日であり、本剤120mg投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた(多重性の調整あり、p=0.015)。また、二重盲検投与期間全体(Month 1~3)のMHDのベースラインからの変化量でも、本剤120mg投与群はプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた(p=0.018)。 <安全性> 本剤120mg投与群についての結果を記載する。 二重盲検投与期間 ・有害事象の発現頻度は、本剤120mg投与群で51.4%(36/70例)、プラセボ投与群で51.1%(70/137例)であった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤120mg投与群で20.0%(14/70例)、プラセボ投与群で15.3%(21/137例)であった。 ・死亡及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はなかった。 ・治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象は、本剤120mg投与群では認められなかった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に240mgを皮下投与し、以降は1カ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

※:優越性は、本剤の少なくとも1用量で、12週間の投与期間のうち最後の28日間あたりのMHD(片頭痛の疑いを除く)のベースラインからの変化量を指標として、プラセボ投与群より改善する事後確率95%以上であることとした。

2)国内第Ⅱ相試験(CGAN試験)^{4, 5, 6)}

目的	主要目的:反復性片頭痛患者を対象に、1カ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(6カ月平均値)について、本剤投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検証する。 副次目的:反復性片頭痛患者を対象に、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	日本人反復性片頭痛患者459例 (プラセボ投与群:230例、本剤120mg/月投与群:115例、本剤240mg/月投与群:114例)
主な選択基準	・18~65歳の男性又は女性

	<ul style="list-style-type: none"> ・IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン(1.1 又は 1.2)の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニング時の初回来院(Visit 1)の 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前である患者 ・Visit 1 の前 3 ヶ月以内の MHD が月に平均 4~14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 ・ベースライン測定期間で、MHD が月に平均 4~14 日であり、片頭痛発作が月に 2 回以上あり、ePRO 日誌の入力コンプライアンスが 80%以上であった患者 ・治験期間中及び治験薬の最終投与 5 ヶ月後までは、確実な避妊方法を実施することに同意する患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ[片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の罹患歴を有する患者 ・本剤又は他の CGRP もしくはその受容体に対する抗体医薬を使用している、又は以前に、本治験又は CGRP もしくはその受容体に対する抗体医薬を用いた治験を完了又は中止したことがあるなどの曝露歴がある患者 ・抗体医薬を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>試験方法</p>	<p>対象を本剤 120 mg/月投与群、240 mg/月投与群又はプラセボ投与群に、1:1:2 の比率で無作為に割り付け、本剤(120 もしくは 240 mg)又はプラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与*した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p>  <p>※1 承認外の用法及び用量 ※2 CGAP 試験に参加しない患者又は本試験を早期中止した患者 *皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u> 6 ヶ月の二重盲検投与期間中の 1 ヶ月あたりの MHD(MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数と定義)のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目</u> 1 ヶ月あたりの MHD がベースライン値より 50%以上(50%反応率)、75%以上(75%反応率)又は 100%(100%反応率)減少した患者の割合の投与期間 6 ヶ月平均値、急性期治療薬を必要とした 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(Month 1~6)、MSQ、PGI-S <u>その他の副次評価項目</u> 効果発現時期</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><免疫原性> 抗薬物抗体(ADA)及び中和抗体</p> <p><PK/PD> 血清中ガルクネズマブ濃度、血漿中総 CGRP 濃度</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。主要解析は、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する MMRM を用いた。モデルには固定効果として投与群、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、及びベースラインの MHD-来院(月)の交互作用を含めた。主要評価項目において、多重性を調整した p 値の算出には、両側有意水準 5%で実施されたステップダウン法の Dunnett 検定を</p>

用いて、本剤の各用量とプラセボの治療効果のそれぞれの組合せを比較した。なお、その他の有効性の項目に関しては多重性の調整は行わなかった。副次評価項目の解析についても、原則主要解析と同様の MMRM を用いた。反応率を含め、来院ごとに評価される 2 値変数の有効性評価項目は、GLIMMIX を用いた。効果発現時期は、各来院の MHD のベースラインからの変化量の主要解析モデルによる結果を用いた。1 ヶ月目及び以降のすべての来院で本剤投与群がプラセボ投与群より統計学的な有意差を示した場合、さらに詳細に評価するために、1 ヶ月目の週単位の MHD の回数を指標として解析を行った。各週の MHD の値を順序データとして取り扱い、GLIMMIX を用いた順序データの繰り返し測定モデルにより解析した。初回投与時には本剤 240mg の投与を受けることを考慮し、本モデルでは累積ロジットリンクによる比例オッズモデル (multinomial response models) を用い、本剤投与群とプラセボ投与群を比較した。

結 果 <有効性>
本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

主要評価項目

・二重盲検投与期間 6 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群で -0.6 日、本剤 120 mg/月投与群で -3.6 日であり、プラセボ投与群に対して、本剤 120 mg/月投与群で統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

表 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量

項目	プラセボ投与群 (N=230)	本剤 120 mg/月投与群 (N=115)
ベースライン (平均値±標準偏差)	8.6±3.0 (N=230) ^a	8.6±2.8 (N=115) ^a
二重盲検投与期 6 ヶ月 (平均値±標準偏差)	8.3±5.1 (N=225) ^a	5.6±4.4 (N=104) ^a
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^b	-0.6±0.2 (N=230) ^a	-3.6±0.3 (N=115) ^a
群間差(95%CI) ^b		-3.0(-3.8,-2.2)

a: 解析対象集団

b: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、有意水準: 両側 0.05)。MHD のベースラインからの変化量を用い、多重性を調整した p 値の算出には、両側有意水準 5% で実施されたステップダウン法の Dunnett 検定を用いて、本剤の各用量とプラセボの治療効果のそれぞれの組合せを比較。投与群、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用を固定効果、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD と来院(月)の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造: 無構造、6 ヶ月の投与期間における投与群の主効果により推定)。

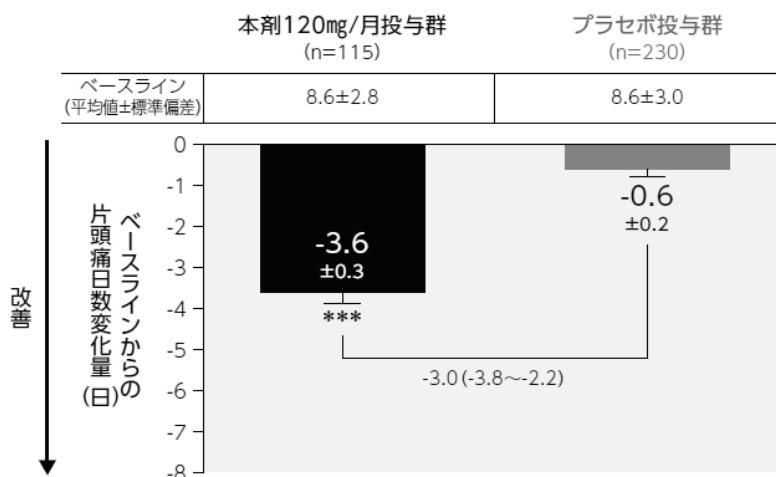


図 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (6 ヶ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。ステップダウン法の Dunnett 検定を用いて、本剤の各用量とプラセボの治療効果のそれぞれの組合せを比較。MMRM (固定効果: 投与群、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院(月)の交互作用)を使用。

・ベースラインからの1ヵ月あたりのMHD変化は、本剤120mg/月投与群で、Month 1及び以降のすべての時点で、プラセボ投与群と比較して統計学的に有意な差が認められた(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

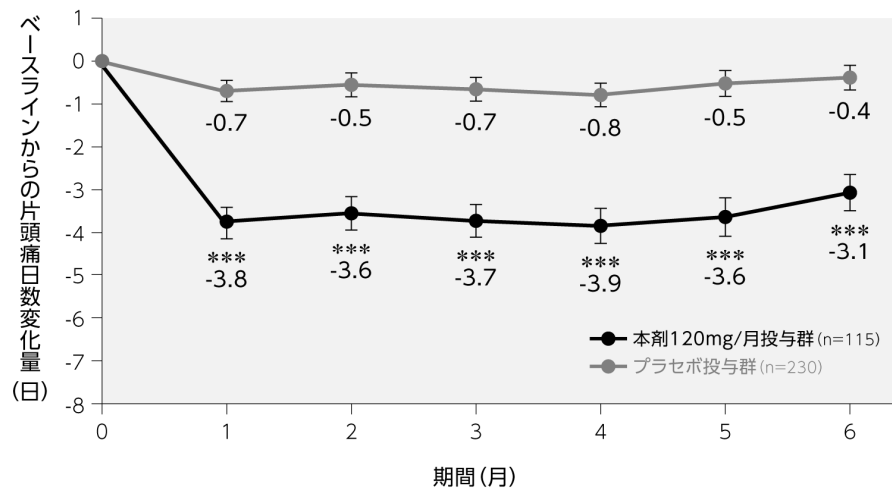


図2. 効果発現時期; MHDのベースラインからの変化量の推移

最小二乗平均値±標準誤差

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの1ヵ月あたりのMHD、ベースラインのMHD-来院(月)の交互作用)を使用。

副次評価項目

主な副次評価結果は以下の通りであった。

表2. 主な副次評価項目の解析結果(ITT解析対象集団)

項目	プラセボ投与群 (N=230)	本剤120mg/月投与群 (N=115)
50%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	20.3	49.8
75%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	9.6	25.5
100%反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	2.8	9.0
急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(日、6ヵ月平均) ^b	-0.1	-3.0
MSQ第2.1版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(点、Month 4~6の平均) ^b	10.1	17.1
PGI-Sによるベースラインからの変化量(点、Month 4~6の平均) ^b	-0.2	-0.3

a: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIXを使用。

b: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRMを使用。

・反応率の解析結果では、50%、75%及び100%反応率は、プラセボ投与群に対して、本剤120mg/月投与群で統計学的に有意な差を示した(いずれも $p < 0.001$ 、GLIMMIX)。

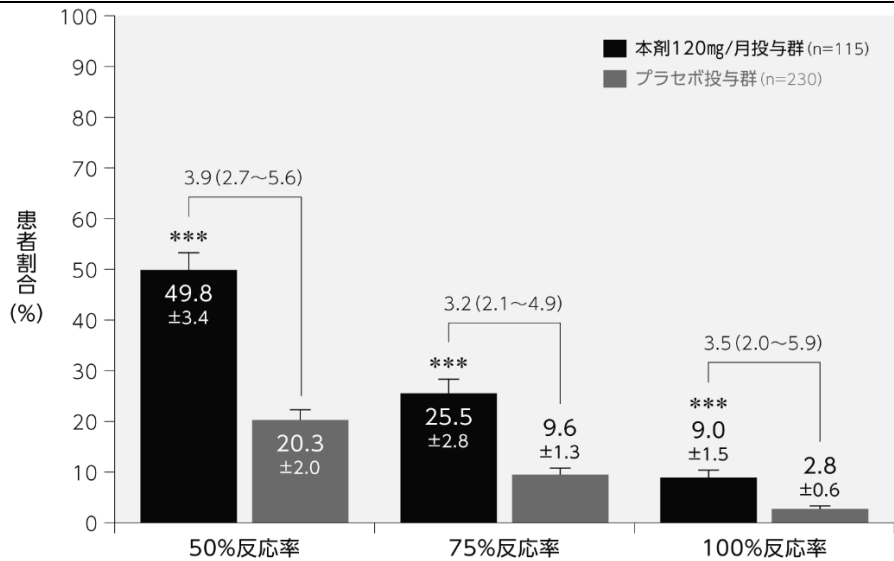


図 3. 50%反応率、75%反応率及び 100%反応率(6 カ月平均値)

患者割合±標準誤差、オッズ比(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIX (共変量: 投与群、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD) を使用。

- 急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (Month 1~6) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -0.1 日、-3.0 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した ($p < 0.001$, MMRM)。

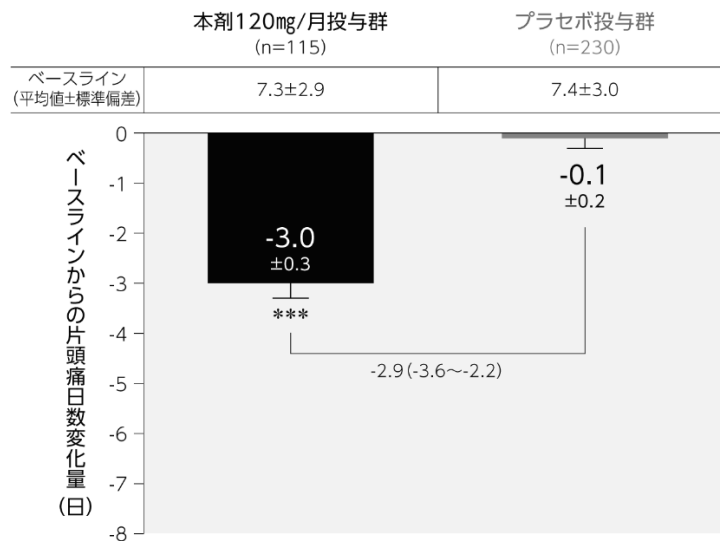


図 4. 急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (6 カ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの同 MHD と来院(月)の交互作用、ベースラインの MHD カテゴリー[8 未満又は 8 以上]) を使用。

- MSQ 第 2.1 版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (Month 4~6 の平均) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 10.1、17.1 であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整なし、 $p < 0.001$, MMRM)。

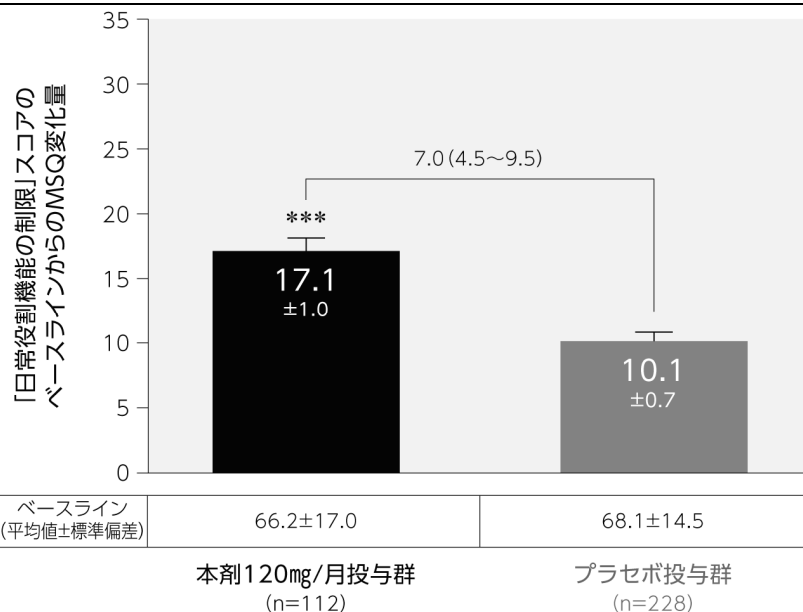


図 5. MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (3ヵ月平均値:4~6ヵ月後)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

***: p<0.001 (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの MSQ の「日常役割機能の制限」スコア、ベースラインの同スコア-来院(月)の交互作用、ベースラインの MHD カテゴリー [8 未満又は 8 以上]) を使用。

<安全性>

本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

二重盲検投与期間[6ヵ月間]

- ・有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 64.8% (149/230 例)、本剤 120 mg/月投与群で 85.2% (98/115 例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 29.6% (34/115 例)、プラセボ投与群 7.4% (17/230 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 3 のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 3 例 [半月板損傷、突発性難聴及び埋伏歯 (各 1 件)] に認められ、このうち突発性難聴は本剤との因果関係が否定できないと判断された。プラセボ投与群では認められなかった。
- ・本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 5 例 [注意欠陥多動性障害、心機能検査異常、突発性難聴、耳鳴及び心室性期外収縮 (各 1 件)] に認められ、プラセボ投与群では認められなかった。
- ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

表 3. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (いずれかの群で 1%以上に発現) <二重盲検投与期間> <安全性解析対象集団>

	プラセボ投与群 (N=230)	本剤 120 mg/月投与群 (N=115)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	17 (7.4)	34 (29.6)
注射部位紅斑	5 (2.2)	17 (14.8)
注射部位腫脹	3 (1.3)	12 (10.4)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	10 (8.7)
注射部位疼痛	3 (1.3)	7 (6.1)
注射部位硬結	1 (0.4)	3 (2.6)
注射部位炎症	0 (0.0)	3 (2.6)
注射部位熱感	0 (0.0)	2 (1.7)
便秘	1 (0.4)	2 (1.7)

n (%)

MedDRA version 21.1

	<p><免疫原性> 二重盲検投与期間+後観察期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検投与期間及び後観察期間(通算10ヵ月間、プラセボ投与群:100例、本剤120mg/月投与群:51例、本剤240mg/月投与群:52例)にTE-ADAが陽性を示した患者は、本剤120mg/月投与群で35.3%(18例)、本剤240mg/月投与群で30.8%(16例)であり、プラセボ投与群では認められなかった。TE-ADAが陽性を示した本剤投与群すべての患者が中和抗体も陽性であった。
--	--

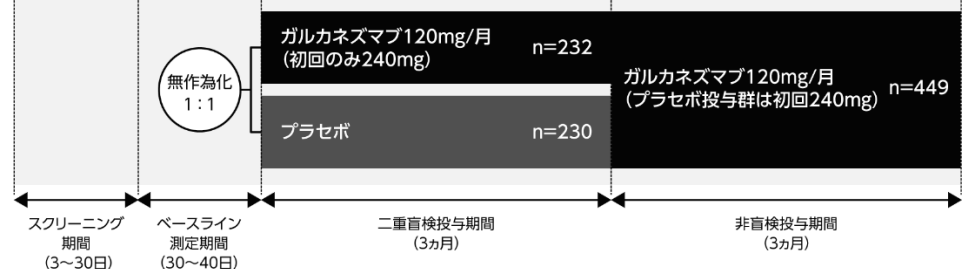
注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回到240mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120mgを皮下投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第Ⅲ相二重盲検比較試験(CONQUER試験、CGAW試験)^{7,8)}

目的	<p>主要目的:他剤で効果不十分な片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者を対象に、1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(3ヵ月平均値)について、本剤投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検証する。</p> <p>副次目的:他剤で効果不十分な片頭痛患者を対象に、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性及び安全性を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	<p>他剤で効果不十分な成人片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ITT解析対象集団:462例(日本人:42例) (プラセボ投与群:230例、本剤120mg/月投与群:232例) ・反復性片頭痛(EM)患者:269例(日本人:16例) (プラセボ投与群:132例、本剤120mg/月投与群:137例) ・慢性片頭痛(CM)患者:193例(日本人:26例) (プラセボ投与群:98例、本剤120mg/月投与群:95例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18~75歳の男性又は女性 ・ICHD第3版ガイドライン(1.1、1.2又は1.3)の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニング時の初回来院(Visit1)の1年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が50歳より前である患者。Visit1の3ヵ月前以内のMHDが月に平均4日以上であり、頭痛のない日が月に1日以上であった患者 ・Visit1までの過去10年間に効果不十分(2ヵ月以上の最大耐用量の投与)であった、又は安全性及び忍容性を理由として、2~4種類の片頭痛予防薬[*]が効果不十分であった記録(医療記録、処方記録又は医師の確認)を有する患者 <p style="text-align: right;">等</p> <p>[*]プロプラノロール、メプロロロール、トピラマート、バルプロ酸、divalproex、アミトリプチリン、flunarizine、カンデサルタン、A型又はB型ボツリヌス毒素及び片頭痛予防薬として各国で承認されている医薬品</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤もしくは他のCGRP抗体又はその受容体に対する抗体医薬の使用歴を有する患者 ・モノクローナル抗体又はその他のタンパク質製剤、もしくは治験薬に対して過敏症の既往歴を有する患者 ・片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けている患者 ・過去10年間で、効果不十分(2ヵ月以上の最大耐用量の投与)、又は安全性及び忍容性を理由として、5種類以上の片頭痛予防薬[*]で臨床的な有用性が得られなかった患者 ・ICHD第3版で定義される群発頭痛又は片頭痛サブタイプ[片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆のある片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の罹患歴を有する患者 ・無作為割付け前3ヵ月以内に、ICHD第3版で定義される片頭痛、緊張型頭痛、MOH以外のその他の頭痛に罹患していた患者 ・Visit1の心電図検査で急性の心疾患イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくはスクリーニングの6ヵ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、又は脳卒中の既往歴があった、もしくは心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者 ・Visit1で肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者 ・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者 ・自殺傾向があり、自殺リスクが極めて高いと治験担当医師により判断された患者 <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	<p>対象を本剤 120 mg/月投与群又はプラセボ投与群に、1:1 の比率で無作為に割り付け、本剤 120 mg 又はプラセボを月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。3 ヶ月目以降、本剤 120 mg/月投与群はさらに 3 ヶ月間投与を継続し(本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群)、プラセボ投与群は本剤 120 mg(初回のみ 240 mg)に切り替え(プラセボ/本剤 120 mg/月投与群)、月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p>  <p>スクリーニング期間 (3~30日) ベースライン測定期間 (30~40日) 二重盲検投与期間 (3ヵ月) 非盲検投与期間 (3ヵ月)</p> <p>無作為化 1:1</p> <p>ガルクネズマブ120mg/月 (初回のみ240mg) n=232 プラセボ n=230 ガルクネズマブ120mg/月 (プラセボ投与群は初回240mg) n=449</p> <p>* 皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性及びヘルスアウトカム></p> <p>主要評価項目 二重盲検期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD (MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日と定義) のベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団)</p> <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (ITT 反復性片頭痛集団) 二重盲検期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD がベースライン値より 50%以上 (50%反応率)、75%以上 (75%反応率) 又は 100%減少した (100%反応率) 患者の割合の平均値 (ITT 解析対象集団及び ITT 反復性片頭痛集団) MSQ 第 2.1 版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (3 ヶ月後) (ITT 解析対象集団及び ITT 反復性片頭痛集団) <p style="text-align: right;">等</p> <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 ヶ月あたりの急性期治療薬の使用日数の変化量 (ITT 解析対象集団) PGI-S (ITT 解析対象集団) MIDAS 総スコア及び個別項目 (ITT 解析対象集団) 効果発現時期 <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析には ITT 集団、反復性片頭痛を有する ITT 部分集団及びサブグループ解析には慢性片頭痛を有する ITT 部分集団を用いた。安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。主要解析は、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する MMRM を用いた。モデルには固定効果として投与群、国、来院 (月)、投与群-来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD (連続値)、及びベースラインの MHD-来院 (月) の交互作用を含めた。主要評価項目及び主な副次評価項目は gatekeeping 法を用いて多重検定を行った (以下の順序で逐次解析を実施、主要: MHD 変化量 [ITT 集団]、副次 1: MHD 変化量 [反復性片頭痛を有する ITT 部分集団]、副次 2: 50% 反応率 [ITT 集団]、副次 3: 50% 反応率 [反復性片頭痛を有する ITT 部分集団]、副次 4: MSQ の「日常役割機能の制限」スコア変化量 [ITT 集団]、副次 5: MSQ の「日常役割機能の制限」スコア変化量 [反復性片頭痛を有する ITT 部分集団]、副次 6: 75% 反応率 [反復性片頭痛を有する ITT 部分集団]、副次 7: 100% 反応率 [反復性片頭痛を有する ITT 部分集団]、副次 8: 75% 反応率 [ITT 集団]、副次 9: 100% 反応率 [ITT 集団])。</p> <p>上記を除く評価項目では、多重性の調整は実施しなかった。複数の来院で評価される (繰り返し測定値のある) その他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの評価項目については、主要解析と類似の MMRM を用いて解析を行った。モデルにはベースライン時の MHD の頻度のカテゴリ (低/高頻度反復性片頭痛又は慢性片頭痛) を共変量として含めた。繰り返し測定値のないその他の有効性評価項目及びヘルスアウトカムの評価項目の最終観察時点 (LOCF) のベースラインからの変化量は共分散モデルを用いて解析した。来院ごとに評価される 2 値変数の有効性評価項目 (例: 反応率) は、GLIMMIX を用いて解析を行った。繰り返し測定値のない有効性の 2 値変数はロジスティック回帰を用いて解析した。繰り返し測定値のないヘルスアウトカムの一部の</p>

	<p>評価項目のベースラインからの変化量は Kruskal-Wallis 検定を用いて解析した。ITT 慢性片頭痛集団におけるサブグループ解析は、1 ヶ月あたりの MHD について実施した。</p>						
結 果	<p><有効性及びヘルスアウトカム> 本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。</p> <p><u>主要評価項目</u> 二重盲検投与期間 (ITT 解析対象集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -1.0 日、-4.1 日であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、$p < 0.0001$、MMRM) (表 1、図 1)。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤120mg/月投与群 (n=230)</th> <th>プラセボ投与群 (n=228)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン (平均値±標準偏差)</td> <td>13.4±6.1</td> <td>12.9±5.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>図 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (3 ヶ月平均値) <二重盲検投与期間> (ITT 解析対象集団)</p> <p>最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95% 信頼区間) ***: $p < 0.0001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、国、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院 (月) の交互作用) を使用。</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの減少は Month 1 の時点で本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群に比べて有意な差が認められ、Month 3 まで持続した (多重性の調整なし、$p < 0.001$、MMRM) (図 4)。 <p><u>主な副次評価項目</u> 二重盲検投与期間 (ITT 解析対象集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期間 3 ヶ月平均値の反応率は、50% 反応率 (プラセボ投与群: 13.3%、本剤 120 mg/月投与群: 37.7%、以下同順)、75% 反応率 (3.3%、14.5%) 及び 100% 反応率 (0%、4.9%) であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群に対して統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$、GLIMMIX) (表 2)。 二重盲検投与期間 3 ヶ月の MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 10.7、23.2 であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、$p < 0.001$、MMRM) (表 2)。 <p>二重盲検投与期間 (ITT 反復性片頭痛集団)</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -0.3 日、-2.9 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、$p < 0.0001$、MMRM) (表 1、図 2)。 		本剤120mg/月投与群 (n=230)	プラセボ投与群 (n=228)	ベースライン (平均値±標準偏差)	13.4±6.1	12.9±5.7
	本剤120mg/月投与群 (n=230)	プラセボ投与群 (n=228)					
ベースライン (平均値±標準偏差)	13.4±6.1	12.9±5.7					

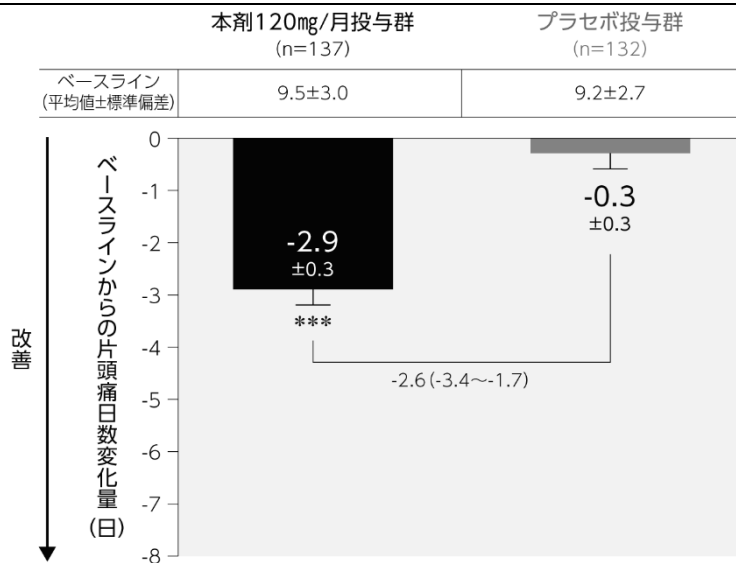


図 2. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(3 カ月平均値)
 〈二重盲検投与期間〉〈ITT 反復性片頭痛集団〉

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.0001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、国、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの1 カ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院(月)の交互作用)を使用。

- ・二重盲検投与期間 3 カ月平均値の反応率は、50%反応率(プラセボ投与群: 17.1%、本剤 120 mg/月投与群: 41.8%、以下同順)、75%反応率(3.7%、18.4%)及び 100%反応率(0%、7.7%)であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群に対して統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、GLIMMIX)(表 2)。
- ・二重盲検投与期間 3 カ月の MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 11.9、23.4 であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、MMRM)(表 2)。

その他の副次評価項目

二重盲検投与期間(ITT 解析対象集団)

- ・二重盲検投与期間 3 カ月の 1 カ月あたりの急性期治療薬の使用日数の変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-0.8 日、-4.2 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、MMRM)(表 2)。
- ・Month 3 での PGI-S のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-0.283、-0.664 であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、ANCOVA)(表 2)。
- ・Month 3 での MIDAS 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-3.3、-21.1 であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整なし、 $p < 0.0001$ 、MMRM)。

<非盲検投与期間における有効性及びヘルスアウトカム>

ITT 解析対象集団

- ・Month 6 での 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-5.2 日、-5.6 日であった。
- ・プラセボ/本剤 120 mg/月投与群での 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、Month 4 までに本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群と同程度まで減少し、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群と同様に Month 6 まで持続した(図 4)。
- ・Month 6 での 50%反応率は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 53.1%、53.6%であり、両投与群で類似していた。
- ・Month 6 での MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 27.2、27.6 であり、両投与群で類似していた。

- Month 6 での 1 カ月あたりの急性期治療薬の使用日数の変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-4.7 日、-5.3 日であった。
- Month 6 での MIDAS 総スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-23.6、-25.4 であった。

ITT 反復性片頭痛集団

- Month 6 での 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-4.5 日、-3.8 日であった。

<ITT 慢性片頭痛集団における有効性>

- 二重盲検投与期間 3 カ月での 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-2.2 日、-5.9 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整なし、 $p < 0.0001$ 、MMRM)(表 1、図 3)。
- 二重盲検投与期間 3 カ月平均値の反応率は、50%反応率(プラセボ投与群: 8.9%、本剤 120 mg/月投与群: 32.0%、以下同順)、75%反応率(2.1%、8.8%)、100%反応率(0%、3.0%)であった(表 2)。
- 非盲検投与期間の Month 6 での 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ/本剤 120 mg/月投与群、本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-6.5 日、-8.2 日であった。

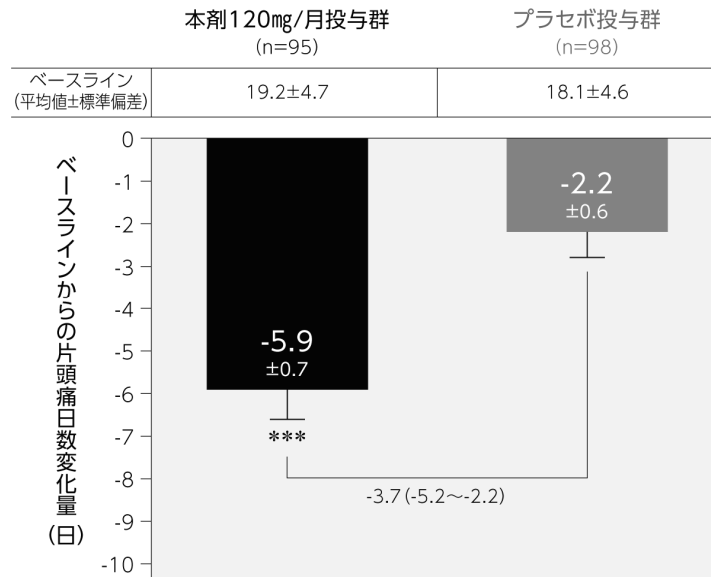


図 3. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(3 カ月平均値)
<二重盲検投与期間><ITT 慢性片頭痛集団>

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.0001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、国、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院(月)の交互作用)を使用。

表 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(二重盲検投与期間)

項目	ITT 反復性片頭痛集団		ITT 慢性片頭痛集団		ITT 解析対象集団 (全体集団)	
	プラセボ 投与群 (N=132)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=137)	プラセボ 投与群 (N=98)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=95)	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=232)
ベースライン (平均値±標準 偏差)	9.2±2.7 (N=132) ^a	9.5±3.0 (N=137) ^a	18.1±4.6 (N=96) ^a	19.2±4.7 (N=93) ^a	12.9±5.7 (N=228) ^a	13.4±6.1 (N=230) ^a
二重盲検投与 期 3 ヶ月 (平均値±標準 偏差)	8.0±4.8 (N=129) ^a	5.9±4.2 (N=136) ^a	15.9±6.3 (N=95) ^a	12.3±7.3 (N=88) ^a	11.4±6.7 (N=224) ^a	8.4±6.4 (N=224) ^a
ベースラインか らの変化量 (最小二乗平均 値±標準誤差)	-0.3±0.3 (N=132) ^{a,b}	-2.9±0.3 (N=137) ^{a,b}	-2.2±0.6 (N=96) ^{a,c}	-5.9±0.7 (N=93) ^{a,c}	-1.0±0.3 (N=228) ^{a,b}	-4.1±0.3 (N=230) ^{a,b}
群間差 (95%CI)		-2.6 (-3.4,-1.7) ^b		-3.7 (-5.2,-2.2) ^c		-3.1 (-3.9,-2.3) ^b

a: 解析対象集団

b: $p < 0.0001$ (多重性の調整あり、有意水準: 両側 0.05)。MHD のベースラインからの変化量を用い、gated testingにより多重性を調整したp値の算出には、本剤とプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用を固定効果、ベースラインの1 ヶ月あたりの MHD 及びベースラインの1 ヶ月あたりの MHD と来院(月)の交互作用を共変量とした MMRM(共分散構造: 無構造、3 ヶ月の投与期間における投与群の主効果により推定)。

c: $p < 0.0001$ (多重性の調整なし、有意水準: 両側 0.05)。MHD のベースラインからの変化量を用い、p 値の算出には、本剤とプラセボの治療効果を比較。投与群、地域又は国、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用を固定効果、ベースラインの1 ヶ月あたりの MHD 及びベースラインの1 ヶ月あたりの MHD と来院(月)の交互作用を共変量とした MMRM(共分散構造: 無構造、3 ヶ月の投与期間における投与群の主効果により推定)。

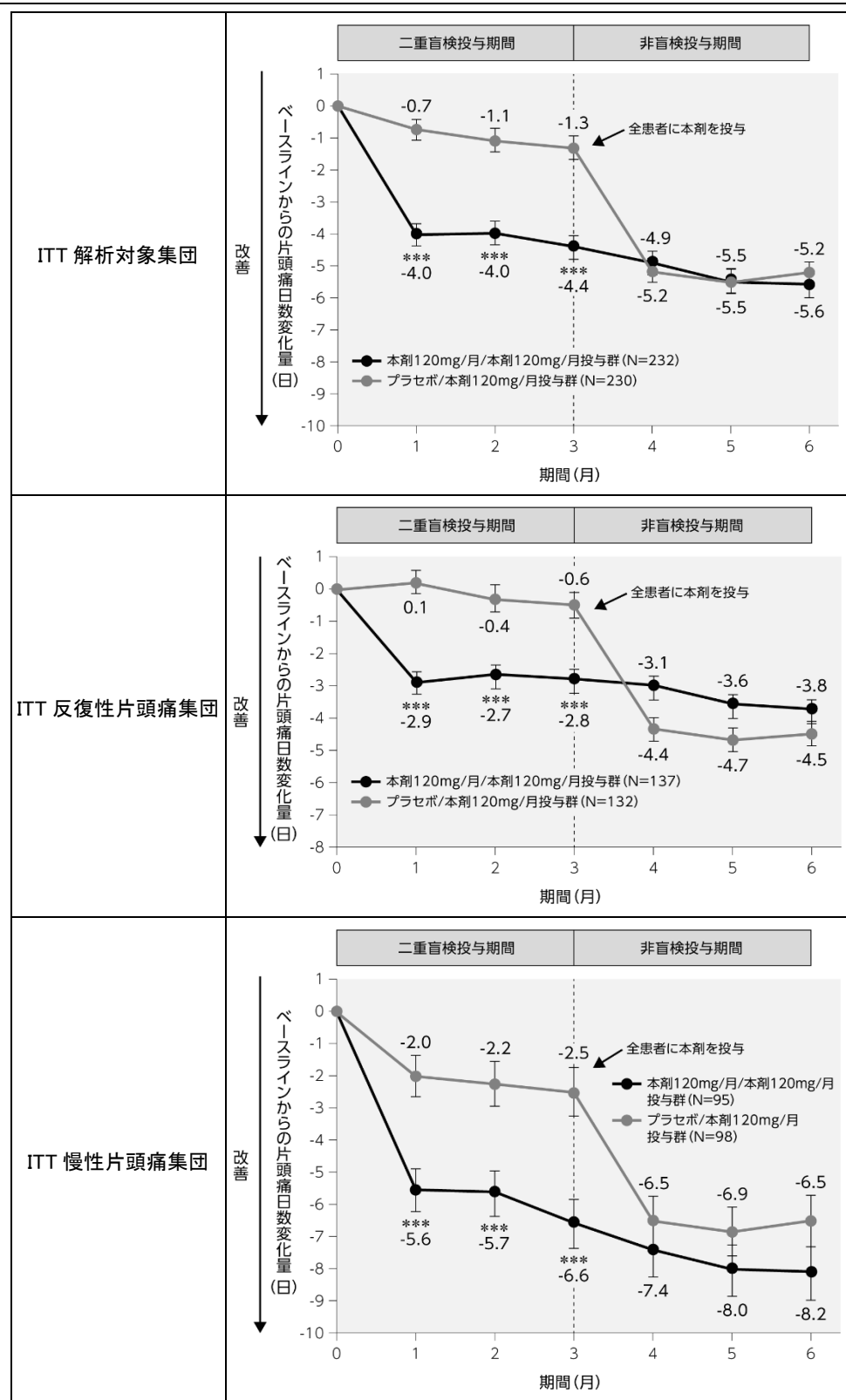


図 4. 効果発現時期: MHD のベースラインからの変化量の推移 (二重盲検投与期間及び非盲検投与期間)

2 群間の各月の統計的比較に対する p 値を含む。

最小二乗平均値 ± 標準誤差

***: p<0.001 (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、国、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院 (月) の交互作用) を使用。

表 2. 主な副次評価項目及びその他の副次評価項目の解析結果 (ITT 解析対象集団)

全体集団						
	反復性片頭痛患者		慢性片頭痛患者		全体	
	プラセボ 投与群 N=132	本剤 120 mg/ 月投与群 N=137	プラセボ 投与群 N=98	本剤 120 mg/ 月投与群 N=95	プラセボ 投与群 N=230	本剤 120 mg/ 月投与群 N=232
50%以上反応した患者の割合 ^a						
割合、%	17.1	41.8	8.9	32.0	13.3	37.7
(標準誤差)	(2.5)	(3.2)	(2.4)	(4.0)	(1.8)	(2.5)
オッズ比		3.481		4.821		3.935
95%CI		2.252, 5.381		2.424, 9.588		2.719, 5.693
p 値		<0.001		<0.001*		<0.001
75%以上反応した患者の割合 ^a						
割合、%	3.7	18.4	2.1	8.8	3.3	14.5
(標準誤差)	(1.5)	(2.5)	(1.2)	(2.4)	(1.1)	(2.0)
オッズ比		5.878		4.547		5.012
95%CI		2.374, 14.554		1.290, 16.025		2.352, 10.679
p 値		<0.001		0.0187*		<0.001
100%反応した患者の割合 ^a						
割合、%	0	7.7	0.0 ^b	3.0 ^b	0	4.9
(標準誤差)	(0.0)	(1.9)			(0.0)	(1.4)
オッズ比		>999.999		NA		>999.999
95%CI		548.706, >999.999		NA		>999.999, >999.999
p 値		<0.001		NA		<0.001
MSQ 第 2.1 版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 ^a						
最小二乗平均値	11.88	23.39	6.71	20.61	10.68	23.21
(標準誤差)	(1.80)	(1.79)	(1.99)	(2.05)	(1.34)	(1.35)
差 vs プラセボ		11.51		13.90		12.53
(標準誤差)		(2.22)		(2.53)		(1.70)
95%CI		7.14, 15.89		8.91, 18.89		9.19, 15.87
p 値		<0.001		<0.001*		<0.001
1 ヶ月あたりの急性期治療薬の使用日数のベースラインからの変化量 ^c						
最小二乗平均値	-0.32	-3.33	-1.38	-5.40	-0.80	-4.19
(標準誤差)	(0.35)	(0.35)	(0.59)	(0.61)	(0.31)	(0.32)
差 vs プラセボ		-3.01		-4.02		-3.40
(標準誤差)		(0.41)		(0.72)		(0.38)
95%CI		-3.81, -2.21		-5.44, -2.61		-4.14, -2.65
p 値		<0.001*		<0.001*		<0.001*
PGI-S のベースラインからの変化量 ^d						
最小二乗平均値	-0.385	-0.718	-0.006	-0.466	-0.283	-0.664
(標準誤差)	(0.1214)	(0.1212)	(0.1264)	(0.1311)	(0.0863)	(0.0873)
p 値		0.0213*		0.0031*		<0.001*

* 多重性の調整なし

a: 連続変数の結果は、MMRM を用いた。反応率の結果は、GLIMMIX を用いた。PGI-S 及び MSQ の「日常役割機能の制限」は、Month 3 の結果である。その他の評価項目は、二重盲検投与期間全体の結果である (3 ヶ月の平均)。

b: 反応率が低く解析モデルを適用できなかったため、95%CI、標準誤差及び p 値は算出せず、反応率のみ示した。

c: 変化量は、MHD かどうかに関係なく、急性期治療薬が投与された日を評価した。急性期治療薬の使用による MHD を評価するために、別の事後解析が行われたことに注意する。

d: ベースライン時及びベースライン後の値を測定した患者の例数は、ITT 解析対象集団でプラセボ投与群: 225 例、本剤投与群: 228 例であり、反復性片頭痛患者でプラセボ投与群: 128 例、本剤投与群: 136 例であった。慢性片頭痛患者の解析は、事後解析であることに注意する。

NA: Not Applicable

<日本人集団における有効性>

本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

二重盲検投与期間

日本人全体集団

- ・二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 0.58 日、-3.51 日であった(多重性の調整なし、 $p < 0.01$ 、MMRM)。
- ・日本人集団でも ITT 解析対象集団と同様に、1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量を指標とした効果の持続性が示された。

反復性片頭痛集団

- ・二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 3.19 日、-3.75 日であった(多重性の調整なし、 $p < 0.05$ 、MMRM)。
- ・日本人集団の反復性片頭痛を有する部分集団の効果の持続性は、ITT 反復性片頭痛集団と類似していた。

慢性片頭痛集団

- ・二重盲検投与期間 3 ヶ月での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -1.02 日、-3.16 日であった(多重性の調整なし、 $p = 0.2053$ 、MMRM)。
- ・日本人集団の慢性片頭痛を有する部分集団の効果の持続性は、ITT 慢性片頭痛集団と類似していた。

<安全性>

安全性解析対象集団には無作為割付けされたすべての患者のうち、治験薬の投与を 1 回以上受けた患者を含めた。

二重盲検投与期間[3 ヶ月間]

- ・有害事象の発現頻度はプラセボ投与群で 53.0%(122/230 例)、本剤 120 mg/月投与群で 51.3%(119/232 例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 15.9%(37/232 例)、プラセボ投与群 14.8%(34/230 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 3 のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 2 例[痔核及び扁桃炎(各 1 件)]、プラセボ投与群で 2 例[ベーチェット症候群及び下肢骨折(各 1 件)]に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。
- ・本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 1 例(全身性皮疹)に認められ、因果関係は否定されなかった。またプラセボ投与群では、認められなかった。
- ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

表 3. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象
(いずれかの群で 1%以上に発現)〈二重盲検投与期間〉〈安全性解析対象集団〉

	プラセボ 投与群 (N=230)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=232)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	34 (14.8)	37 (15.9)
注射部位紅斑	6 (2.6)	8 (3.4)
注射部位疼痛	13 (5.7)	5 (2.2)
便秘	2 (0.9)	4 (1.7)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	3 (1.3)
上咽頭炎	3 (1.3)	2 (0.9)
注射部位硬結	4 (1.7)	1 (0.4)
注射部位知覚異常	3 (1.3)	1 (0.4)
注射部位内出血	4 (1.7)	0 (0.0)
注射部位反応	6 (2.6)	0 (0.0)

n (%)

MedDRA version 22.0

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回到 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

②外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(EVOLVE-1 試験、CGAG 試験)^{9、10、11)}

目 的	<p>主要目的:反復性片頭痛患者を対象に、1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(6 ヶ月平均値)について、本剤投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検討する。</p> <p>副次目的:反復性片頭痛患者を対象に、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性及び安全性を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	反復性片頭痛患者 858 例 (プラセボ投与群:433 例、本剤 120 mg/月投与群:213 例、本剤 240 mg/月投与群:212 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～65 歳の男性又は女性 ・IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン(1.1 又は 1.2)の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニング時の初回来院(Visit 1)の 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前の患者 ・ベースライン測定期間中の来院(Visit 1)の前 3 ヶ月以内の MHD が月に平均 4～14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 ・ベースライン測定期間で、MHD が月に 4～14 日であり、片頭痛発作が月に 2 回以上あり、ePRO 日誌の入力コンプライアンスが 80%以上であった患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤又は他の抗 CGRP 抗体に曝露歴があった患者 ・抗 CGRP 以外の抗体医薬を使用していた、又は試験期間中に使用する予定がある患者 ・ベースライン測定期間中の来院(Visit 2)の 30 日前以内に片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けていた患者。また Visit 2 の 4 ヶ月前以内に頭部/頸部への A 型及び B 型ボツリヌス毒素の注入を受けていた患者 ・クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬[*]に対し、十分な投与量(最大用量で 2 ヶ月以上投与)でも効果が見られなかった患者 ・ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、群発頭痛又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の罹患歴を有する患者 ・無作為割付け前 3 ヶ月以内に、ICHD 第 3 版 β 版で定義される片頭痛又は緊張型頭痛以外の頭痛罹患歴を有した患者 ・Visit 1 の前に、過去 3 ヶ月間の頭痛(片頭痛、片頭痛の疑い又はその他の頭痛)日数が月に平均 15 日以上であった又は ICHD 第 3 版 β 版で定義される慢性片頭痛を有すると疑われる患者 ・急性心血管イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくは、スクリーニングの 6 ヶ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、脳卒中、深部静脈血栓症/肺塞栓症の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者 ・Visit 1 で肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者 ・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者。過去 1 ヶ月以内に積極的な自殺傾向が確認された患者 <p style="text-align: right;">等</p> <p>[*]抗てんかん薬(バルプロ酸、トピラマート)、β 遮断薬(プロプラノロール、メプロロール)、抗うつ薬(アミトリプチン)又は A 型/B 型ボツリヌス毒素等。</p>
試 験 方 法	<p>対象を本剤 120 mg/月投与群、240 mg/月投与群又はプラセボ投与群に、1:1:2 の比率で無作為に割り付け、本剤(120 もしくは 240 mg)又はプラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与[*]した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p> <p>The diagram illustrates the study timeline. It is divided into four main phases: 1. スクリーニング期間 (3～45日): Initial screening period. 2. ベースライン測定期間 (30～40日): Baseline measurement period. 3. 二重盲検投与期間 (6ヵ月): The main treatment period where patients are randomized into three groups: Galcanezumab 120mg/month (n=213), Galcanezumab 240mg/month (n=212), and Placebo (n=433). A '無作為化 1:1:2' label indicates the randomization process. 4. 後観察期間 (休業期間) (4ヵ月): Post-observation period (treatment holiday) for 4 months. </p> <p>[*]承認外の用法及び用量 [*]皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>

<p>評価項目</p>	<p><有効性及びヘルスアウトカム> <u>主要評価項目</u> 二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD (MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数と定義) のベースラインからの変化量 <u>主な副次評価項目</u> ・二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD がベースライン値より 50%以上 (50%反応率)、75%以上 (75%反応率) 又は 100%減少した (100%反応率) 患者の割合の平均値 ・急性期治療薬を必要とした 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (Month 1~6) ・MSQ 第 2.1 版の下位尺度である「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (Month 4~6 の平均) ・PGI-S のベースラインからの変化量 (Month 4~6) <u>その他の副次評価項目</u> 効果発現時期 <安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値 <免疫原性> ADA 及び中和抗体</p>									
<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。主要解析は、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する MMRM を用いた。モデルには固定効果として投与群、地域、来院 (月)、投与群-来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、及びベースラインの MHD-来院 (月) の交互作用を含めた。各有効性評価項目の投与群間比較についても、原則主要解析と同様の MMRM を用いて解析を行った。主要目的及び主な副次目的の評価は superchain multiple testing procedure を用いて行い、全体の第一種の過誤確率を 5%に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目について、多重性の調整を行った。多重検定における各評価項目の投与群間比較 (本剤 120 mg/月投与群とプラセボ投与群、本剤 240 mg/月投与群とプラセボ投与群) は、主要 (MHD 変化量) では Dunnett 検定、副次 1 (50%反応率、75%反応率) では Hochberg 法、副次 2 (急性期治療薬を必要とした MHD、MSQ の「日常役割機能の制限」スコア変化量) では Bonferroni-Holm 法、副次 3 (100%反応率)、副次 4 (PGI-S の変化量) は逐次検定した。各仮説検定に対して調整済み有意水準 (α) を算出し、未調整 p 値が調整済み有意水準 (α) 以下である場合、多重性の調整を行った上で統計学的に有意であると判断した。上記を除く評価項目では、多重性の調整は実施しなかった。反応率を含め、来院ごとに評価される 2 値変数の有効性評価項目は、GLIMMIX を用いて解析を行った。MSQ の評価については、主要解析と同様の MMRM 解析を用いると共に、ベースラインにおける MHD カテゴリー (8 未満又は 8 以上) を共変量として追加した。効果発現時期は、各来院の MHD のベースラインからの変化量の主要解析モデルによる結果を用いた。1 カ月目及び以降のすべての来院で本剤投与群がプラセボ投与群より統計学的な有意差を示した場合、さらに詳細に評価するために、1 カ月目の週単位の MHD の回数を指標として解析を行った。各週の MHD の値を順序データとして取り扱い、GLIMMIX を用いた順序データの繰り返し測定モデルにより解析した。初回投与時には本剤 240 mg の投与を受けることを考慮し、本モデルでは累積ロジットリンクによる比例オッズモデル (multinomial response models) を用い、本剤投与群とプラセボ投与群を比較した。</p>									
<p>結果</p>	<p><有効性及びヘルスアウトカム> 本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。 <u>主要評価項目</u> ・二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -2.8 日、-4.7 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、$p < 0.001$、MMRM)。 <p style="text-align: center;">表 1. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">項目</th> <th style="width: 25%;">プラセボ投与群 (N=433)</th> <th style="width: 25%;">本剤 120 mg/月投与群 (N=213)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)^b</td> <td style="text-align: center;">-2.8±0.2 (N=425)^a</td> <td style="text-align: center;">-4.7±0.3 (N=210)^a</td> </tr> <tr> <td>群間差(95%CI)^b</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-1.9 (-2.5, -1.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 解析対象集団 b: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM を使用。</p> </p>	項目	プラセボ投与群 (N=433)	本剤 120 mg/月投与群 (N=213)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^b	-2.8±0.2 (N=425) ^a	-4.7±0.3 (N=210) ^a	群間差(95%CI) ^b	-1.9 (-2.5, -1.4)	
項目	プラセボ投与群 (N=433)	本剤 120 mg/月投与群 (N=213)								
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^b	-2.8±0.2 (N=425) ^a	-4.7±0.3 (N=210) ^a								
群間差(95%CI) ^b	-1.9 (-2.5, -1.4)									

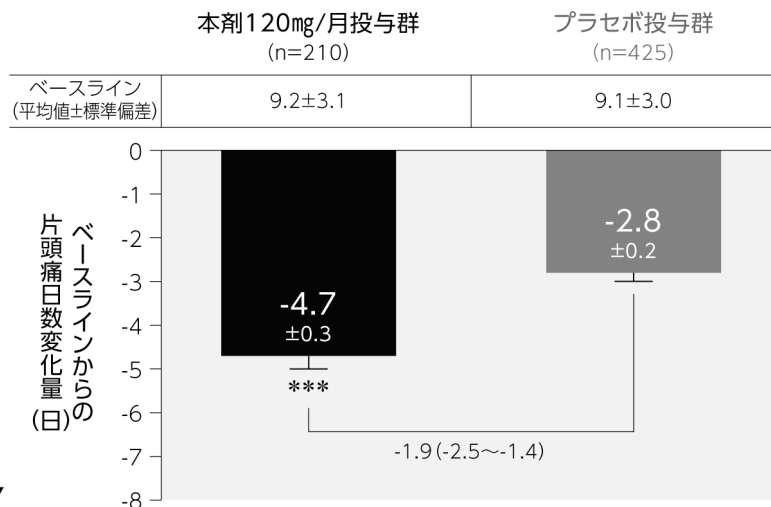


図 1. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (6 カ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院 (月)、投与群と来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院 (月) の交互作用) を使用。

・二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの減少は Month 1 の時点でプラセボ投与群に比べて有意な差が認められ、Month 6 まで持続した (多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

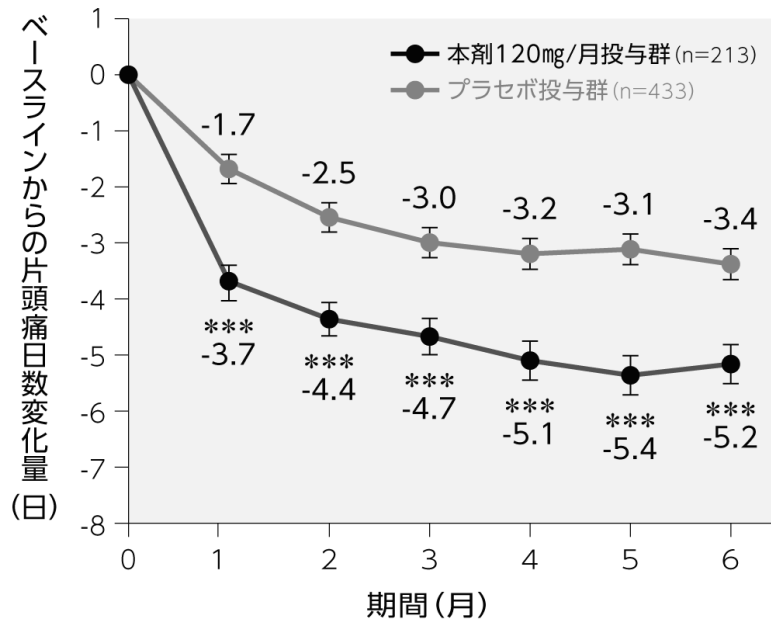


図 2. 効果発現時期; MHD のベースラインからの変化量の推移

最小二乗平均値±標準誤差

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院 (月)、投与群-来院 (月) の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの MHD-来院 (月) の交互作用) を使用。

主な副次評価項目

・二重盲検投与期間 6 カ月平均値の反応率は、50%反応率 (プラセボ投与群: 38.6%、本剤 120 mg/月投与群: 62.3%、以下同順)、75%反応率 (19.3%、38.8%)、100%反応率 (6.2%、15.6%) であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、GLIMMIX)。

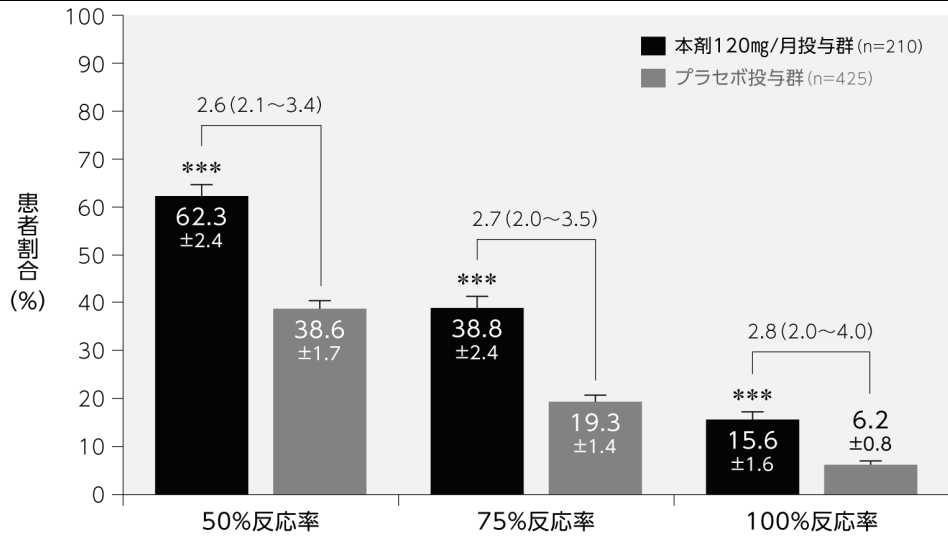


図 3. 50%反応率、75%反応率及び 100%反応率 (6ヵ月平均値)

患者割合±標準誤差、オッズ比 (95%信頼区間)

***: p<0.001 (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIX (共変量: 投与群、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの1ヵ月あたりのMHD)を使用。

・急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量 (Month 1~6) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-2.2 日、-4.0 日であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、p<0.001、MMRM)。

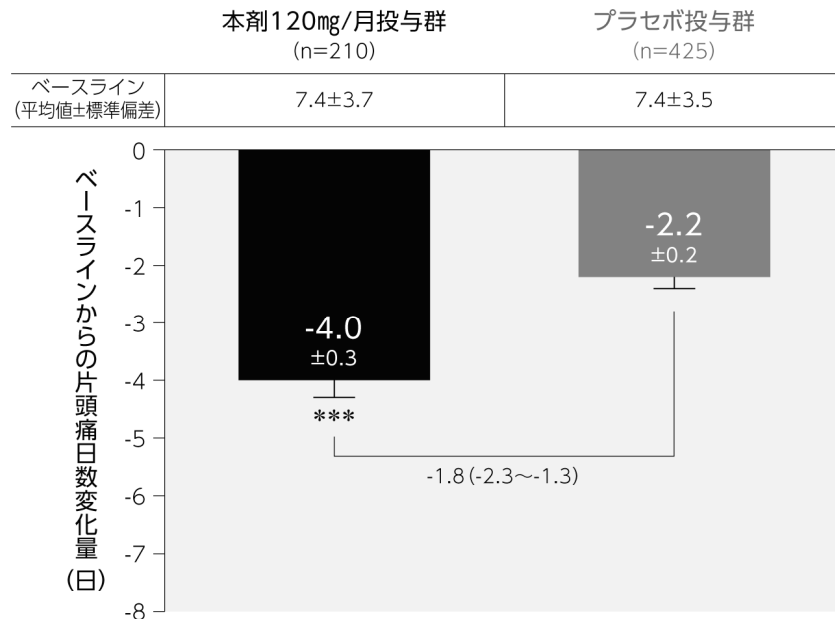


図 4. 急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量 (6ヵ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

***: p<0.001 (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHD、ベースラインの同MHDと来院(月)の交互作用、ベースラインのMHDカテゴリー[8未満又は8以上])を使用。

・MSQ 第 2.1 版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (Month 4~6 の平均) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 24.7、32.4 であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、p<0.001、MMRM)。

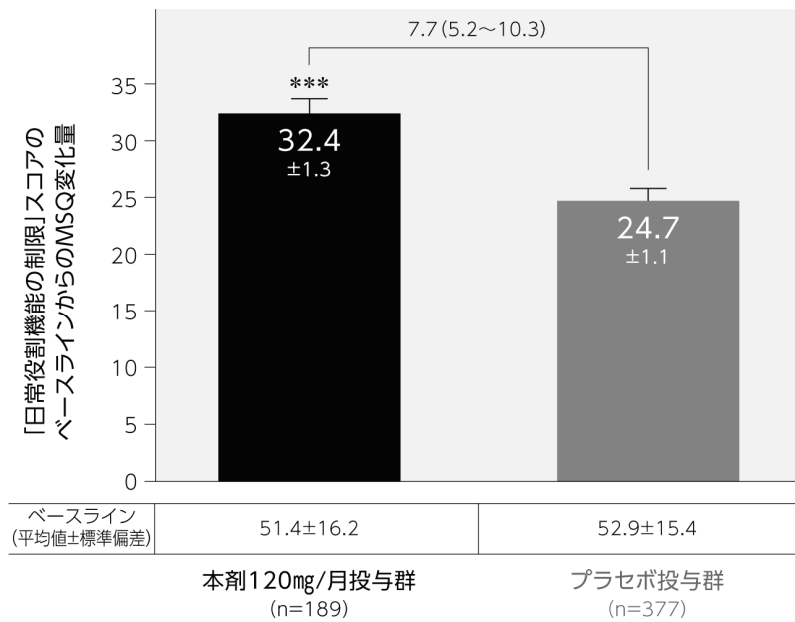


図 5. MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (3カ月平均値: 4~6ヵ月後)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

***: p<0.001 (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの MSQ の「日常役割機能の制限」スコア、ベースラインの同スコアと来院(月)の交互作用、ベースラインの MHD カテゴリー [8 未満又は 8 以上]) を使用。

・PGI-S による患者の片頭痛症状全般の重症度の変化量 (Month 4~6) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -1.3、-1.6 であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、p=0.002、MMRM)。

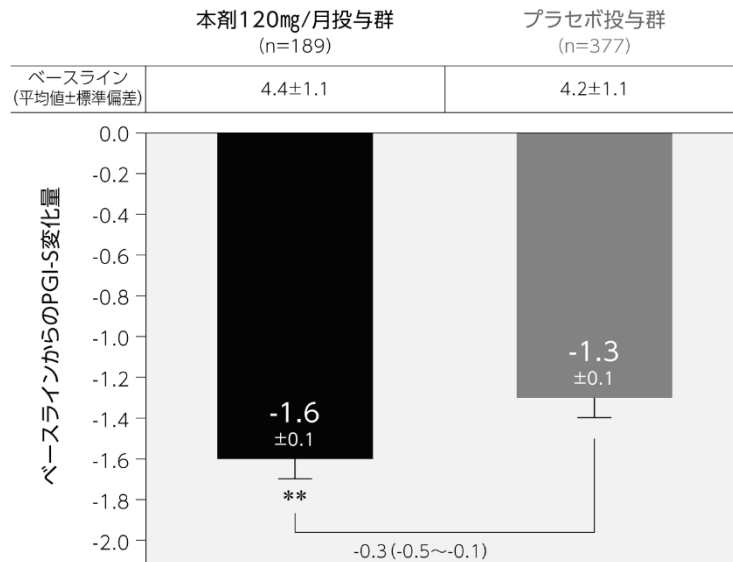


図 6. PGI-S のベースラインからの変化量 (3カ月平均値: 4~6ヵ月後)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差 (95%信頼区間)

** : p=0.002 (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの PGI-S スコア、ベースラインの同スコアと来院(月)の交互作用、ベースラインの MHD カテゴリー [8 未満又は 8 以上]) を使用。

表 2. 主な副次評価項目の解析結果

項目	プラセボ 投与群 (N=433)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=213)
50%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	38.6	62.3
75%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	19.3	38.8
100%反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	6.2	15.6
急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(日、6ヵ月平均) ^b	-2.2	-4.0
MSQ 第 2.1 版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(点、Month 4~6 の平均) ^b	24.7	32.4
PGI-S によるベースラインからの変化量(点、Month 4~6 の平均) ^c	-1.3	-1.6

a: p<0.001(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIXを使用。

b: p<0.001(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRMを使用。

c: p=0.002(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRMを使用。

<安全性>

本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

安全性の解析は二重盲検投与期間中のそれぞれの最頻投与量に応じた投与群にて実施した。最頻投与量は、二重盲検投与期間中で投与回数が最も多かった用量とした。最頻投与量がプラセボであった患者は 432 例、本剤 120 mg/月であった患者は 206 例であった。

二重盲検投与期間[6ヵ月間]

- ・有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 60.4%(261/432 例)、本剤 120 mg/月投与群で 65.5%(135/206 例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 36.4%(75/206 例)、プラセボ投与群 26.9%(116/432 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 3 のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 6 例[癒痕ヘルニア嵌頓、靭帯断裂、急性膵炎、漿液腫、小腸閉塞、腱炎及び乳腺管状癌(各 1 件)]、プラセボ投与群で 5 例[胆石症(2 件)、深部静脈血栓症、肺塞栓症及び脊椎骨棘(各 1 件)]に認められた。いずれも本剤との因果関係が否定された。
- ・本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 7 例[片頭痛、体重増加、注射部位紅斑、筋肉痛、末梢腫脹、全身性皮疹及び乳腺管状癌(各 1 件)]、プラセボ投与群で 10 例[片頭痛、うつ病、関節痛、胆石症、深部静脈血栓症、浮動性めまい、全般性不安障害、坐骨神経痛、頭部白癬及び脊椎骨棘(各 1 件)]に認められた。
- ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

表 3. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象
(いずれかの群で 1%以上に発現)〈二重盲検投与期間〉〈安全性解析対象集団〉

	プラセボ 投与群 (N=432)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=206)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	116 (26.9)	75 (36.4)
注射部位疼痛	74 (17.1)	33 (16.0)
注射部位紅斑	11 (2.5)	10 (4.9)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	9 (4.4)
注射部位反応	4 (0.9)	7 (3.4)
疲労	5 (1.2)	5 (2.4)
注射部位硬結	0 (0.0)	3 (1.5)
注射部位腫脹	1 (0.2)	3 (1.5)
体重増加	2 (0.5)	3 (1.5)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (1.0)
注射部位不快感	1 (0.2)	2 (1.0)
上気道感染	0 (0.0)	2 (1.0)
下痢	3 (0.7)	2 (1.0)
浮動性めまい	4 (0.9)	2 (1.0)
悪心	9 (2.1)	1 (0.5)
自発陰茎勃起※	1 (1.4)	0 (0.0)

n(%)

MedDRA version 19.1

※男性特異的な治験薬との因果関係が否定できない有害事象に対する分母:n=31(本剤 120 mg/月投与群)、n=71(プラセボ投与群)

<免疫原性>


二重盲検投与期間+後観察期間

・二重盲検投与期間及び後観察期間(通算 10 ヶ月間)に TE-ADA が陽性を示した患者は、プラセボ投与群で 2.6%(9/352 例)、本剤 120 mg/月投与群で 23.3%(41/176 例)、本剤 240 mg/月投与群で 23.1%(39/169 例)であった。これらのうち、プラセボ投与群の 1 例を除くすべての患者は中和抗体も陽性であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

③外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(EVOLVE-2 試験、CGAH 試験)^{11、12、13)}

目的	<p>主要目的:反復性片頭痛患者を対象に、1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(6 ヶ月平均値)について、本剤投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検討する。</p> <p>副次目的:反復性片頭痛患者を対象に、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性及び安全性を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	反復性片頭痛患者 915 例 (プラセボ投与群:461 例、本剤 120 mg/月投与群:231 例、本剤 240 mg/月投与群:223 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18~65 歳の男性又は女性 ・IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン(1.1 又は 1.2)の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニング時の初回来院(Visit 1)の 1 年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が 50 歳より前の患者 ・ベースライン測定期間中の来院(Visit 1)の前 3 ヶ月以内の MHD が月に平均 4~14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 ・ベースライン測定期間で、MHD が月に 4~14 日であり、片頭痛発作が月に 2 回以上あり、ePRO 日誌の入カコンプライアンスが 80%以上であった患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤又は他の抗 CGRP 抗体に曝露歴があった患者 ・抗 CGRP 以外の抗体医薬を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 ・ベースライン測定期間中の来院(Visit 2)の 30 日前以内に片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けていた患者。また Visit 2 の 4 ヶ月前以内に頭部/頸部への A 型及び B 型ボツリヌス毒素の注入を受けていた患者 ・クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬※に対し、十分な投与量(最大用量で 2 ヶ月以上投

	<p>与)でも効果が認められなかった患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、群発頭痛又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の罹患歴を有する患者 ・Visit 1 の前に、過去 3 ヶ月間の頭痛日数が月に平均 15 日以上であった又は ICHD 第 3 版 β 版で定義される慢性片頭痛を有すると疑われる患者 ・急性心血管イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくは、スクリーニングの 6 ヶ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、深部静脈血栓症/肺塞栓症の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定のある患者。脳卒中の既往歴を有する患者 ・Visit 1 で肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者 ・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者。過去 1 ヶ月以内に積極的な自殺傾向が確認された患者 <p style="text-align: right;">等</p> <p>※抗てんかん薬(バルプロ酸、トピラマート)、β 遮断薬(プロプラノロール、メブプロロール)、抗うつ薬(アミトリプチリン)又は A 型/B 型ボツリヌス毒素等。</p>
<p>試験方法</p>	<p>対象を本剤 120 mg/月投与群、240 mg/月投与群又はプラセボ投与群に、1:1:2 の比率で無作為に割り付け、本剤(120 もしくは 240 mg)又はプラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与*した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p>  <p>スクリーニング期間 (3~45日) ベースライン測定期間 (30~40日) 二重盲検投与期間 (6ヵ月) 後観察期間 (休業期間) (4ヵ月)</p> <p>※承認外の用法及び用量 *皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性及びヘルスアウトカム></p> <p><u>主要評価項目</u> 二重盲検投与期間 6 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD (MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数と定義)のベースラインからの変化量</p> <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検投与期間 6 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD がベースライン値より 50%以上 (50%反応率)、75%以上 (75%反応率)又は 100%減少した (100%反応率)患者の割合の平均値 ・急性期治療薬を必要とした 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (Month 1~6) ・MSQ 第 2.1 版の下位尺度である「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (Month 4~6 の平均) ・PGI-S のベースラインからの変化量 (Month 4~6) <p><u>その他の副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・効果発現時期 <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><免疫原性> ADA 及び中和抗体</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。主要解析は、制限付き最尤法による繰返し測定値に関する MMRM を用いた。モデルには固定効果として投与群、地域、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、及びベースラインの MHD-来院(月)の交互作用を含めた。各有効性評価項目の投与群間比較についても、原則主要解析と同様の MMRM を用いて解析を行った。主要目的及び主な副次目的の評価は superchain multiple testing procedure を用いて行い、全体の第一種の過誤確率を 5%に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目について、多重性の調整を行った。</p>

多重検定における各評価項目の投与群間比較(本剤 120 mg/月投与群とプラセボ投与群、本剤 240 mg/月投与群とプラセボ投与群)は、主要(MHD 変化量)では Dunnett 検定、副次 1(50%反応率、75%反応率)では Hochberg 法、副次 2(急性期治療薬を必要とした MHD、MSQ の「日常役割機能の制限」スコア変化量)では Bonferroni-Holm 法、副次 3(100%反応率)、副次 4(PGI-S の変化量)は逐次検定した。各仮説検定に対して調整済み有意水準(α)を算出し、未調整 p 値が調整済み有意水準(α)以下である場合、多重性の調整を行った上で統計学的に有意であると判断した。上記を除く評価項目では、多重性の調整は実施しなかった。反応率を含め、来院ごとに評価される 2 値変数の有効性評価項目は、GLIMMIX を用いて解析を行った。MSQ の評価については、主要解析と同様の MMRM 解析を用いると共に、ベースラインにおける MHD カテゴリー(8 未満又は 8 以上)を共変量として追加した。効果発現時期は、各来院の MHD のベースラインからの変化量の主要解析モデルによる結果を用いた。1 カ月目及び以降のすべての来院で本剤投与群がプラセボ投与群より統計学的な有意差を示した場合、さらに詳細に評価するために、1 カ月目の週単位の MHD の回数を指標として解析を行った。各週の MHD の値を順序データとして取り扱い、GLIMMIX を用いた順序データの繰り返し測定モデルにより解析した。初回投与時には本剤 240 mg の投与を受けることを考慮し、本モデルでは累積ロジットリンクによる比例オッズモデル(multinomial response models)を用い、本剤投与群とプラセボ投与群を比較した。

結 果
 <有効性及びヘルスアウトカム>
 本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

主要評価項目

・二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-2.3 日、-4.3 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

表 1. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量

項目	プラセボ投与群 (N=461)	本剤 120 mg/月投与群 (N=231)
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^a	-2.3±0.2 (N=450) ^a	-4.3±0.3 (N=226) ^a
群間差(95%CI) ^b		-2.0 (-2.6, -1.5)

a: 解析対象集団

b: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM を使用。

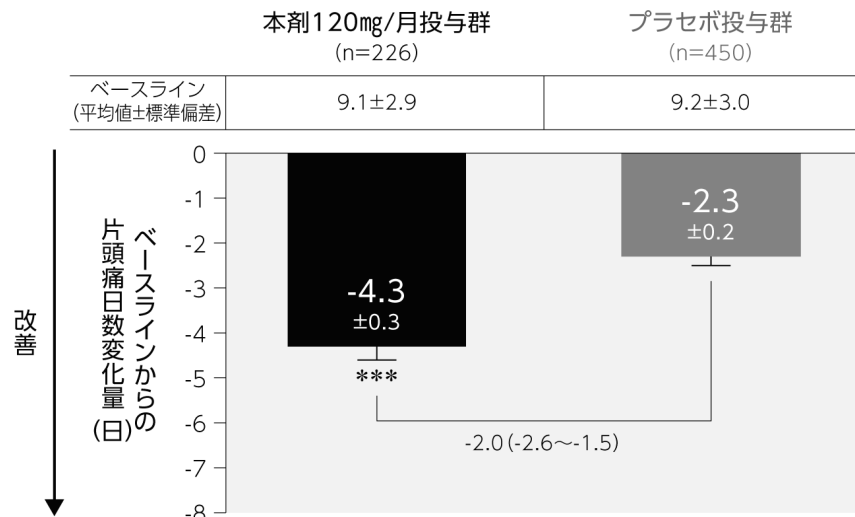


図 1. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(6 カ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 カ月あたりの MHD、ベースラインの MHD と来院(月)の交互作用)を使用。

・二重盲検投与期間 6 カ月の 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの減少は Month 1 の時点でプラセボ投与群に比べて有意な差が認められ、Month 6 まで持続した(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

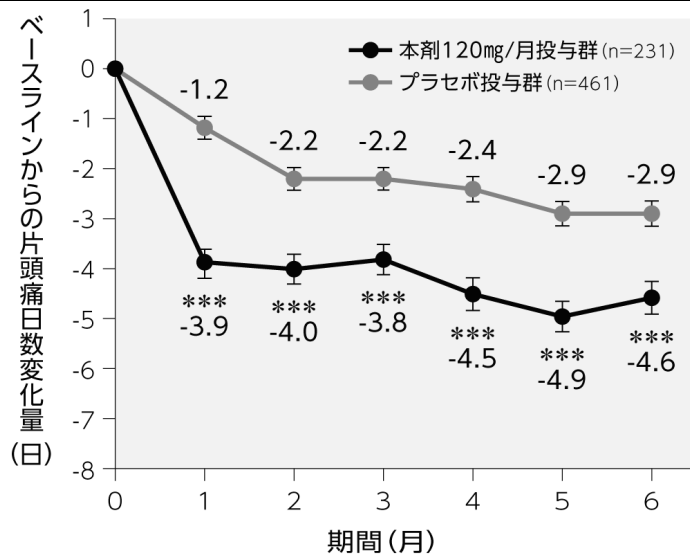


図 2. 効果発現時期: MHD のベースラインからの変化量の推移

最小二乗平均値±標準誤差

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM (固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD-来院(月)の交互作用)を使用。

主な副次評価項目

・二重盲検投与期間 6 ヶ月平均値の反応率は、50% 反応率 (プラセボ投与群: 36.0%、本剤 120 mg/月投与群: 59.3%、以下同順)、75% 反応率 (17.8%、33.5%)、100% 反応率 (5.7%、11.5%) であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、いずれも $p < 0.001$ 、GLIMMIX)。

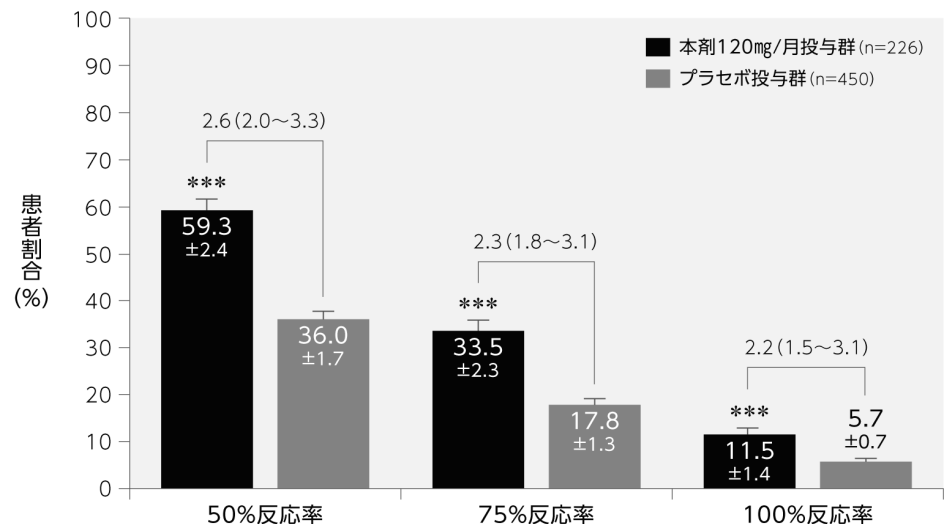


図 3. 50% 反応率、75% 反応率及び 100% 反応率 (6 ヶ月平均値)

患者割合±標準誤差、オッズ比 (95% 信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIX (共変量: 投与群、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD)を使用。

・急性期治療薬を必要とした 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (Month 1~6) は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -1.9 日、-3.7 日であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した (多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

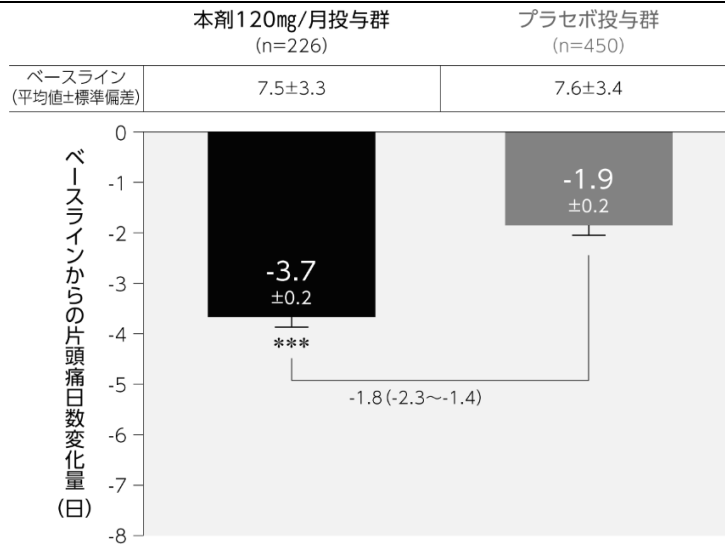


図4. 急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(6ヵ月平均値)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHD、ベースラインの同MHD-来院(月)の交互作用、ベースラインのMHDカテゴリー[8未満又は8以上])を使用。

・MSQ第2.1版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(Month 4~6の平均)は、プラセボ投与群、本剤120mg/月投与群でそれぞれ19.7、28.5であり、本剤120mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、MMRM)。

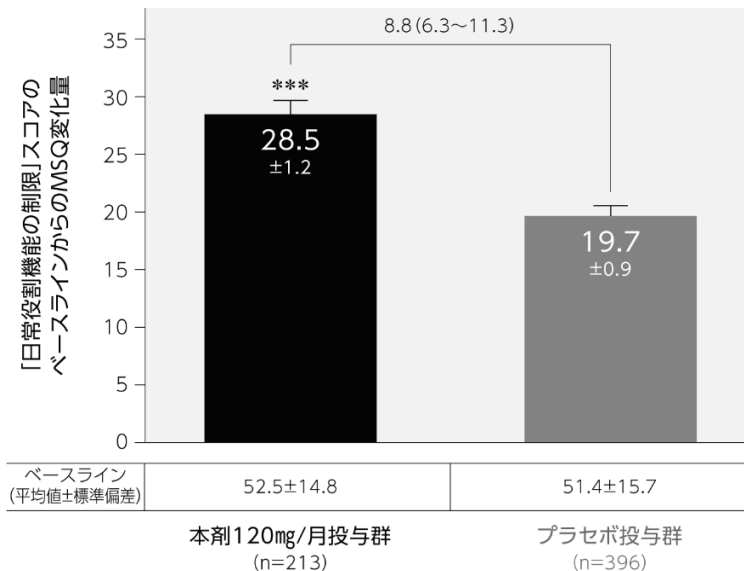


図5. MSQの「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(3ヵ月平均値: 4~6ヵ月後)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、地域、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインのMSQの「日常役割機能の制限」スコア、ベースラインの同スコア-来院(月)の交互作用、ベースラインのMHDカテゴリー[8未満又は8以上])を使用。

・PGI-Sによる患者の片頭痛症状全般の重症度の変化量(Month 4~6)は、プラセボ投与群、本剤120mg/月投与群でそれぞれ-0.9、-1.2であり、本剤120mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、 $p = 0.002$ 、MMRM)。

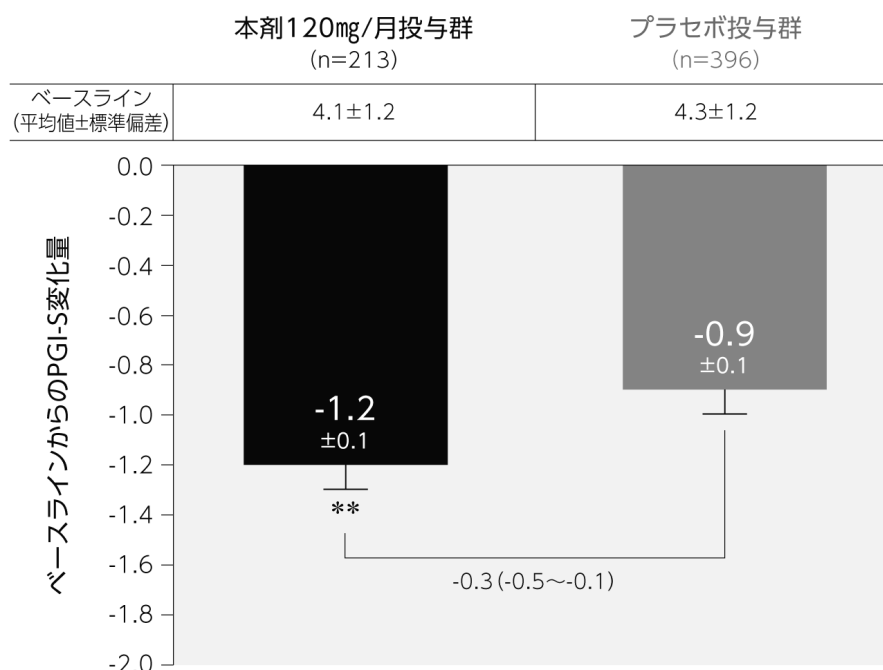


図 6. PGI-S のベースラインからの変化量(3カ月平均値:4~6ヵ月後)

最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

**: $p=0.002$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果:投与群、地域、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの PGI-S スコア、ベースラインの同スコア-来院(月)の交互作用、ベースラインの MHD カテゴリー[8未満又は8以上])を使用。

表 2. 主な副次評価項目の解析結果

項目	プラセボ 投与群 (N=461)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=231)
50%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	36.0	59.3
75%以上反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	17.8	33.5
100%反応した患者の割合(%、6ヵ月平均) ^a	5.7	11.5
急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(日、6ヵ月平均) ^b	-1.9	-3.7
MSQ 第2.1版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(点、Month 4~6の平均) ^b	19.7	28.5
PGI-Sによるベースラインからの変化量(点、Month 4~6の平均) ^c	-0.9	-1.2

a: $p<0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIXを使用。

b: $p<0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRMを使用。

c: $p=0.002$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRMを使用。

<安全性>

本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

安全性の解析は二重盲検投与期間中のそれぞれの最頻投与量に応じた投与群にて実施した。最頻投与量は、二重盲検投与期間中で投与回数が最も多かった用量とした。最頻投与量がプラセボであった患者は 461 例、本剤 120 mg/月であった患者は 226 例であった。

二重盲検投与期間[6ヵ月間]

- ・有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 62.3%(287/461 例)、本剤 120 mg/月投与群で 65.0%(147/226 例)であった。
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 27.4%(62/226 例)、プラセボ投与群 21.0%(97/461 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 3 のとおりであった。

	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 5 例[子宮頸部腺癌、膀胱機能障害、胃炎、細菌性咽頭炎及び直腸ポリープ(各 1 件)]に認められた。プラセボ投与群で 5 例[足骨折、胆嚢ポリープ、痔核、片頭痛、肋骨骨折、交通事故及び自殺企図(各 1 件)]に認められ、このうち自殺企図は本剤との因果関係が否定できないと判断された。 ・本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 5 例[注射部位反応、子宮頸部腺癌、気管支拡張症、胃炎及びそう痒性皮疹(各 1 件)]、プラセボ投与群で 8 例[アトピー性皮膚炎、顔面痛、疲労、高血圧、四肢痛、自殺企図、失神及び回転性めまい(各 1 件)]に認められた。 ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。 <p style="text-align: center;">表 3. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (いずれかの群で 1%以上に発現)〈二重盲検投与期間〉〈安全性解析対象集団〉</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;">プラセボ 投与群 (N=461)</th> <th style="width: 20%;">本剤 120 mg/月 投与群 (N=226)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験薬との因果関係が否定できない有害事象</td> <td>97 (21.0)</td> <td>62 (27.4)</td> </tr> <tr> <td>注射部位疼痛</td> <td>38 (8.2)</td> <td>21 (9.3)</td> </tr> <tr> <td>注射部位反応</td> <td>0 (0.0)</td> <td>6 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>注射部位紅斑</td> <td>4 (0.9)</td> <td>6 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>注射部位そう痒感</td> <td>0 (0.0)</td> <td>6 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>注射部位腫脹</td> <td>0 (0.0)</td> <td>5 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>4 (0.9)</td> <td>3 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>3 (0.7)</td> <td>3 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>2 (0.4)</td> <td>3 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>5 (1.1)</td> <td>2 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>6 (1.3)</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>5 (1.1)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">n (%) MedDRA version 19.1</p> <p><免疫原性> 二重盲検投与期間+後観察期間 ・二重盲検投与期間及び後観察期間(通算 10 ヶ月間)に TE-ADA が陽性を示した患者は、プラセボ投与群で 1.3%(5/393 例)、本剤 120 mg/月投与群で 24.3%(49/202 例)、本剤 240 mg/月投与群で 24.7%(48/194 例)であった。このうち、2 例(プラセボ投与群:1 例、本剤 240 mg/月投与群:1 例)を除くすべての患者は中和抗体も陽性であった。</p>		プラセボ 投与群 (N=461)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=226)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	97 (21.0)	62 (27.4)	注射部位疼痛	38 (8.2)	21 (9.3)	注射部位反応	0 (0.0)	6 (2.7)	注射部位紅斑	4 (0.9)	6 (2.7)	注射部位そう痒感	0 (0.0)	6 (2.7)	注射部位腫脹	0 (0.0)	5 (2.2)	鼻咽頭炎	4 (0.9)	3 (1.3)	浮動性めまい	3 (0.7)	3 (1.3)	発疹	2 (0.4)	3 (1.3)	疲労	5 (1.1)	2 (0.9)	悪心	6 (1.3)	1 (0.4)	腹痛	5 (1.1)	0 (0.0)
	プラセボ 投与群 (N=461)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=226)																																						
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	97 (21.0)	62 (27.4)																																						
注射部位疼痛	38 (8.2)	21 (9.3)																																						
注射部位反応	0 (0.0)	6 (2.7)																																						
注射部位紅斑	4 (0.9)	6 (2.7)																																						
注射部位そう痒感	0 (0.0)	6 (2.7)																																						
注射部位腫脹	0 (0.0)	5 (2.2)																																						
鼻咽頭炎	4 (0.9)	3 (1.3)																																						
浮動性めまい	3 (0.7)	3 (1.3)																																						
発疹	2 (0.4)	3 (1.3)																																						
疲労	5 (1.1)	2 (0.9)																																						
悪心	6 (1.3)	1 (0.4)																																						
腹痛	5 (1.1)	0 (0.0)																																						

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

④外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(REGAIN 試験、CGAI 試験)^{14, 15)}

目 的	<p>主要目的:慢性片頭痛患者を対象に、1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(3 ヶ月平均値)について、本剤投与群のプラセボ投与群に対する優越性を検討する。</p> <p>副次目的:慢性片頭痛患者を対象に、本剤投与群とプラセボ投与群の有効性及び安全性を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対 象	慢性片頭痛患者 1113 例 (プラセボ投与群:558 例、本剤 120 mg/月投与群:278 例、本剤 240 mg/月投与群:277 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18~65 歳の男性又は女性 ・IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン(1.3)の定義による慢性片頭痛の診断を受けており、頭痛日数が月に平均 15 日以上、月に 3 ヶ月以上あり、月に少なくとも 8 日以上は片頭痛の特徴を有する頭痛を発現する患者 ・最初の発症が 50 歳より前であり、スクリーニング時の初回来院(Visit 1)の 3 ヶ月前以内で、月に少なくとも 1 日以上頭痛のない日があり、ベースライン測定期間中に少なくとも 1 日以上頭痛のない日があった患者 ・ベースライン測定期間中、頭痛日数が 15 日以上であり、このうち少なくとも 8 日以上は片頭痛の特徴を有した患者 ・ePRO 日誌の入カコンプライアンスが 80%以上の患者

	<p>・治験期間中及び治験薬の最終投与 5 ヶ月後までは、確実な避妊方法を実施することに同意する患者</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>・本剤又は他の抗 CGRP 抗体に曝露歴を有する患者</p> <p>・抗 CGRP 以外の抗体医薬を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者</p> <p>・ベースライン測定期間の来院(Visit 2)の 30 日前以内に使用を禁止された片頭痛予防薬(トピラマート及びプロプラノロール以外)を使用していた患者。また頭部/頸部への A 型及び B 型ボツリヌス毒素の注入を Visit 2 の 4 ヶ月前以内に受けていた患者</p> <p>・クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬[*]に対し、十分な投与量(最大用量で 2 ヶ月以上投与)でも効果が見られなかった患者</p> <p>・ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、群発頭痛又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の罹患歴を有する患者</p> <p>・無作為割付け前 3 ヶ月以内に、ICHD 第 3 版 β 版で定義される片頭痛、緊張型頭痛又は MOH 以外の頭痛罹患歴を有した患者</p> <p>・急性心血管イベント及び/又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくは、スクリーニングの 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、深部静脈血栓症/肺塞栓症の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者。又は、脳卒中の既往歴を有する患者</p> <p>・Visit 1 で肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者</p> <p>・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者。過去 1 ヶ月以内に積極的な自殺傾向が確認された患者</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p>※抗てんかん薬(バルプロ酸、トピラマート)、β 遮断薬(プロプラノロール、メプロロール)、抗うつ薬(アミトリプチン)又は A 型/B 型ボツリヌス毒素等。</p>
試験方法	<p>対象を本剤 120 mg/月投与群、240 mg/月投与群又はプラセボ投与群に、1:1:2 の比率で無作為に割り付け、本剤(120 もしくは 240 mg)又はプラセボを月 1 回、3 ヶ月間皮下投与[*]した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。3 ヶ月目以降、非盲検投与期間に進んだ全患者に対して、初回のみ本剤 240 mg を投与し、次の来院時は 120 mg を投与した。さらにその次以降の来院時はいずれの患者も 120 mg または 240 mg を月 1 回皮下投与[*]とし、非盲検投与期間は最長 9 ヶ月間とした。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容された。また、ベースライン測定期間の 2 ヶ月以上前から予防治療の目的でトピラマート^{**}又はプロプラノロールを安定した用量で使用していた場合、併用が許容された。</p> <p>※1 承認外の用法及び用量 ※2 初回 240 mg、2 回目は 120 mg、3 回目以降は治験担当医師の判断に基づき、本剤 120 mg/月又は 240 mg/月を投与した。 * 皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部 * * 日本では、片頭痛発作の発症抑制に対して未承認</p>
評価項目	<p><有効性及びヘルスアウトカム></p> <p><u>主要評価項目</u> 二重盲検投与期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD(MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数と定義)のベースラインからの変化量</p> <p><u>主な副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・二重盲検投与期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD がベースライン値より 50%以上(50%反応率)、75%以上(75%反応率)又は 100%減少した(100%反応率)患者の割合の平均値 ・二重盲検投与期間 3 ヶ月の急性期治療薬を必要とした 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量

	<p>・MSQ 第 2.1 版の下位尺度である「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量 (Month 3)</p> <p>・PGI-S のベースラインからの変化量 (Month 3)</p> <p><u>その他の副次評価項目</u></p> <p>・効果発現時期</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性> 有害事象、バイタルサイン、臨床検査値</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p><免疫原性> ADA 及び中和抗体</p>									
解 析 方 法	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団、非盲検投与期間解析対象集団^{※1} 及び後観察期間解析対象集団^{※2}を用いた。</p> <p>主要解析は、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する MMRM を用いた。モデルには固定効果として投与群、地域、来院(月)、ベースラインにおける薬剤の使用過多、予防治療薬の併用、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの 1 ヶ月あたりの MHD、及びベースラインの MHD-来院(月)の交互作用を含めた。各有効性評価項目の投与群間比較についても、原則主要解析と同様の MMRM を用いて解析を行った。主要目的及び主な副次目的の評価は superchain multiple testing procedure を用いて行い、全体の第一種の過誤確率を 5%に制御した。主要評価項目及び主な副次評価項目について、多重性の調整を行った。多重検定における各評価項目の投与群間比較(本剤 120 mg/月投与群とプラセボ投与群、本剤 240 mg/月投与群とプラセボ投与群)は、主要(MHD 変化量)では Dunnett 検定、副次 1(50%反応率、75%反応率)では Hochberg 法、副次 2(急性期治療薬を必要とした MHD、MSQ の「日常役割機能の制限」スコア変化量)では Bonferroni-Holm 法、副次 3(PGI-S の変化量)及び副次 4(100%反応率)は逐次検定した。各仮説検定に対して調整済み有意水準(α)を算出し、未調整 p 値が調整済み有意水準(α)以下である場合、多重性の調整を行った上で統計学的に有意であると判断した。上記を除く評価項目では、多重性の調整は実施しなかった。反応率を含め、来院ごとに評価される 2 値変数の有効性評価項目は、GLIMMIX を用いて解析を行った。MSQ の評価については、主要解析と同様の MMRM 解析を用いた。</p> <p>※1 非盲検投与期間に進んだ患者のうち、本剤の投与を少なくとも 1 回以上受けた患者</p> <p>※2 少なくとも 1 回以上本剤の投与を受けた後、後観察期間に進んだすべての患者</p>									
結 果	<p><有効性及びヘルスアウトカム> 本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。</p> <p><u>主要評価項目</u> 二重盲検投与期間</p> <p>・二重盲検投与期間 3 ヶ月の 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -2.7 日、-4.8 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、$p < 0.001$、MMRM)。</p> <p style="text-align: center;">表 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量</p> <table border="1" data-bbox="459 1496 1420 1688"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>プラセボ投与群 (N=558)</th> <th>本剤 120 mg/月 投与群 (N=278)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)^b</td> <td>-2.7±0.4 (N=538)^a</td> <td>-4.8±0.4 (N=273)^a</td> </tr> <tr> <td>群間差(95%CI)^b</td> <td></td> <td>-2.1 (-2.9, -1.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: 解析対象集団 b: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM を使用。</p>	項目	プラセボ投与群 (N=558)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=278)	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^b	-2.7±0.4 (N=538) ^a	-4.8±0.4 (N=273) ^a	群間差(95%CI) ^b		-2.1 (-2.9, -1.3)
項目	プラセボ投与群 (N=558)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=278)								
ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^b	-2.7±0.4 (N=538) ^a	-4.8±0.4 (N=273) ^a								
群間差(95%CI) ^b		-2.1 (-2.9, -1.3)								

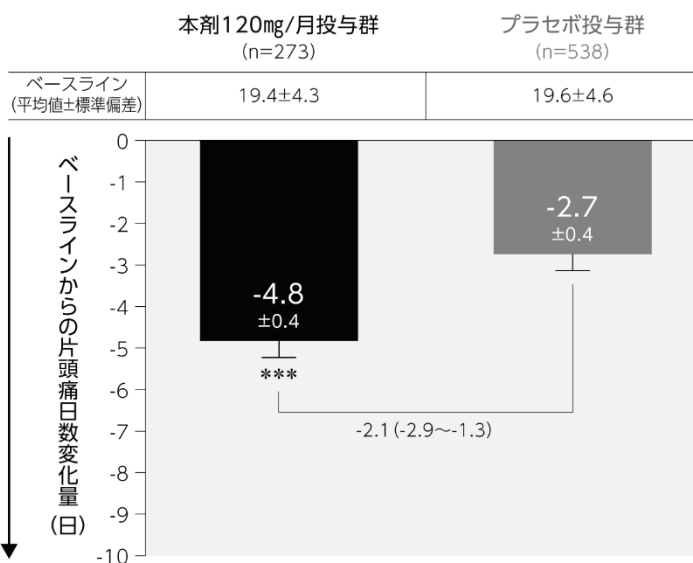


図 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量(3 ヶ月平均値)〈二重盲検投与期間〉
最小二乗平均値±標準誤差、群間差(95%信頼区間)

***: $p < 0.001$ (多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、地域、来院(月)、ベースラインにおける薬剤の使用過多、予防薬の併用、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD -来院(月)の交互作用)を使用。

・1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの減少は、本剤 120 mg/月投与群では Month 1 の時点から速やかに認められ、Month 3 まで持続した。(多重性の調整なし、 $p < 0.001$ 、MMRM)

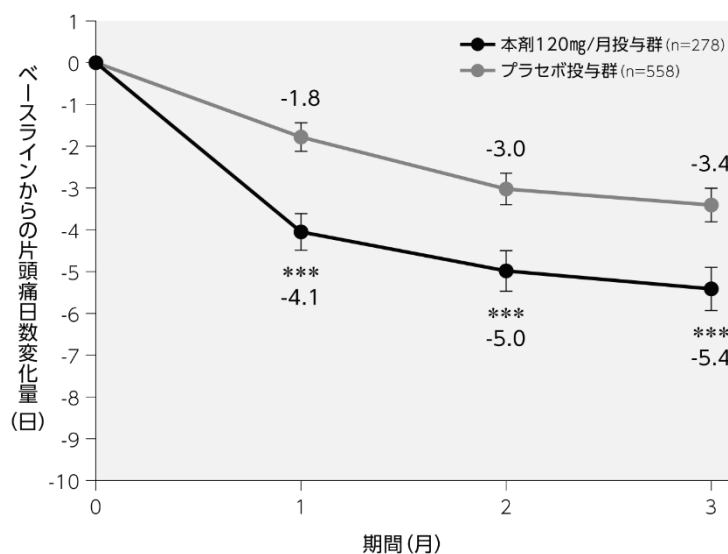


図 2. 効果発現時期: MHD のベースラインからの変化量の推移〈二重盲検投与期間〉
最小二乗平均値±標準誤差

***: $p < 0.001$ (多重性の調整なし、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。MMRM(固定効果: 投与群、地域、来院(月)、ベースラインにおける薬剤の使用過多、予防薬の併用、投与群と来院(月)の交互作用、ベースラインの1 ヶ月あたりの MHD、ベースラインの MHD -来院(月)の交互作用)を使用。

主な副次評価項目

・二重盲検投与期間 3 ヶ月平均値の反応率は、50%反応率(プラセボ投与群: 15.4%、本剤 120 mg/月投与群: 27.6%、以下同順)、75%反応率(4.5%、7.0%)、100%反応率(0.5%、0.7%)であった。50%反応率において、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意な差を示した(多重性の調整あり、 $p < 0.001$ 、GLIMMIX)。

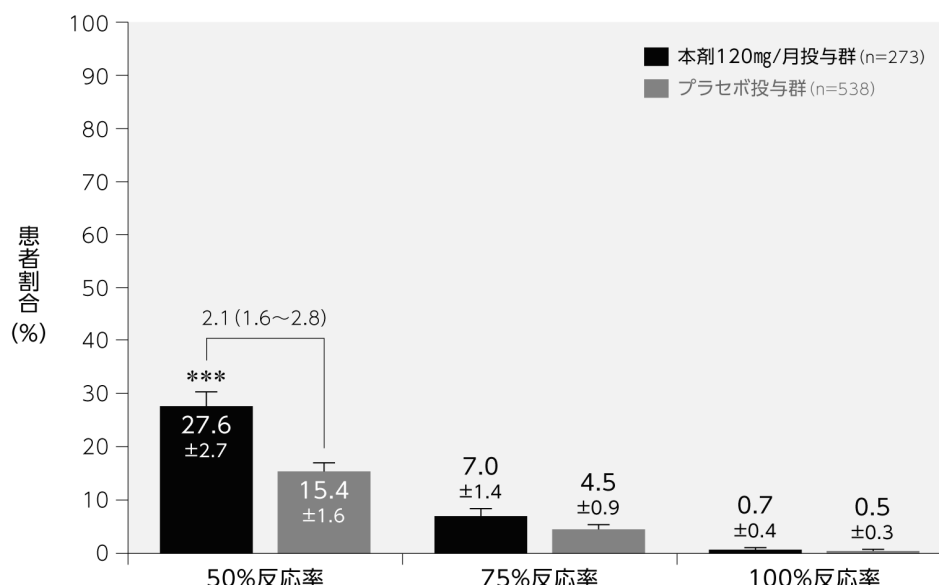


図 3. 50%反応率、75%反応率及び100%反応率(3ヵ月平均値)〈二重盲検投与期間〉

患者割合±標準誤差、オッズ比(95%信頼区間)

***: p<0.001(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05)。GLIMMIX(共変量: 投与群、来院(月)、投与群-来院(月)の交互作用、ベースラインの1ヵ月あたりのMHD)を使用。

- ・二重盲検投与期間3ヵ月の急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(Month 1~3)は、プラセボ投与群、本剤120 mg/月投与群でそれぞれ-2.2日、-4.7日であった。
- ・Month 3でのMSQの「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤120 mg/月投与群でそれぞれ16.8、21.8であった。
- ・Month 3でのPGI-Sによる患者の片頭痛症状全般の重症度の変化量は、プラセボ投与群、本剤120 mg/月投与群でそれぞれ-0.6、-0.8であった。

表 2. 主な副次評価項目の解析結果

項目	プラセボ投与群 (N=558)	本剤120 mg/月 投与群 (N=278)
50%以上反応した患者の割合(%、3ヵ月平均) ^a	15.4	27.6
75%以上反応した患者の割合(%、3ヵ月平均) ^b	4.5	7.0
100%反応した患者の割合(%、3ヵ月平均) ^b	0.5	0.7
急性期治療薬を必要とした1ヵ月あたりのMHDのベースラインからの変化量(日、3ヵ月平均) ^c	-2.2	-4.7
MSQ第2.1版の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量(点、Month 3) ^c	16.8	21.8
PGI-Sによるベースラインからの変化量(点、Month 3) ^c	-0.6	-0.8

a: p<0.001(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05) GLIMMIXを使用

b: 有意差なし(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05) GLIMMIXを使用

c: 有意差なし(多重性の調整あり、プラセボ投与群に対する有意水準=0.05) MMRMを使用

<安全性>

本剤120 mg/月投与群についての結果を記載する。

本試験では、安全性の解析は二重盲検投与期間中のそれぞれの最頻投与量に応じた投与群にて実施した。最頻投与量は、二重盲検投与期間中で投与回数が最も多かった用量とした。最頻投与量がプラセボであった患者は558例、本剤120 mg/月であった患者は273例であった。

<p>二重盲検投与期間[3ヵ月間]</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 50.0%(279/558 例)、本剤 120 mg/月投与群で 58.2%(159/273 例)であった。 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 23.1%(63/273 例)、プラセボ投与群 18.3%(102/558 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 3 のとおりであった。 重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 1 例(結腸癌)、プラセボ投与群で 4 例[アルコール性膵炎、鼻出血、胃炎及び心筋梗塞(各 1 件)]に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。 本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 1 例(体重増加)、プラセボ投与群で 6 例[片頭痛(2 件)、腹痛、脱毛症、頭痛及び心筋梗塞(各 1 件)]に認められた。 本期間内において、死亡例の報告はなかった。 <p style="text-align: center;">表 3. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (いずれかの群で 1%以上に発現)〈二重盲検投与期間〉(安全性解析対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 20%;">プラセボ 投与群 (N=558)</th> <th style="width: 20%;">本剤 120 mg/月 投与群 (N=273)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>治験薬との因果関係が否定できない有害事象</td> <td>102(18.3)</td> <td>63(23.1)</td> </tr> <tr> <td> 注射部位疼痛</td> <td>24(4.3)</td> <td>16(5.9)</td> </tr> <tr> <td> 注射部位反応</td> <td>10(1.8)</td> <td>8(2.9)</td> </tr> <tr> <td> 悪心</td> <td>10(1.8)</td> <td>7(2.6)</td> </tr> <tr> <td> 注射部位紅斑</td> <td>5(0.9)</td> <td>4(1.5)</td> </tr> <tr> <td> 疲労</td> <td>5(0.9)</td> <td>3(1.1)</td> </tr> <tr> <td> インフルエンザ様疾患</td> <td>2(0.4)</td> <td>3(1.1)</td> </tr> <tr> <td> 頸部痛</td> <td>0(0.0)</td> <td>3(1.1)</td> </tr> <tr> <td> 頭痛</td> <td>4(0.7)</td> <td>3(1.1)</td> </tr> <tr> <td> 体重増加</td> <td>0(0.0)</td> <td>3(1.1)</td> </tr> <tr> <td> 浮動性めまい</td> <td>10(1.8)</td> <td>2(0.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">n(%) MedDRA version 19.1</p> <p>〈免疫原性〉 二重盲検投与期間及び非盲検投与期間+後観察期間</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期間及び非盲検投与期間+後観察期間(通算 16 ヶ月)に TE-ADA が陽性を示した患者は 20.2%(207/1025 例)であり、このうち、196 例の患者は中和抗体も陽性であった。 				プラセボ 投与群 (N=558)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=273)	治験薬との因果関係が否定できない有害事象	102(18.3)	63(23.1)	注射部位疼痛	24(4.3)	16(5.9)	注射部位反応	10(1.8)	8(2.9)	悪心	10(1.8)	7(2.6)	注射部位紅斑	5(0.9)	4(1.5)	疲労	5(0.9)	3(1.1)	インフルエンザ様疾患	2(0.4)	3(1.1)	頸部痛	0(0.0)	3(1.1)	頭痛	4(0.7)	3(1.1)	体重増加	0(0.0)	3(1.1)	浮動性めまい	10(1.8)	2(0.7)
	プラセボ 投与群 (N=558)	本剤 120 mg/月 投与群 (N=273)																																				
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	102(18.3)	63(23.1)																																				
注射部位疼痛	24(4.3)	16(5.9)																																				
注射部位反応	10(1.8)	8(2.9)																																				
悪心	10(1.8)	7(2.6)																																				
注射部位紅斑	5(0.9)	4(1.5)																																				
疲労	5(0.9)	3(1.1)																																				
インフルエンザ様疾患	2(0.4)	3(1.1)																																				
頸部痛	0(0.0)	3(1.1)																																				
頭痛	4(0.7)	3(1.1)																																				
体重増加	0(0.0)	3(1.1)																																				
浮動性めまい	10(1.8)	2(0.7)																																				

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

2) 安全性試験

①国内第Ⅲ相長期投与試験(CGAP 試験)^{16, 17)}

目 的	<p>主要目的:片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者を対象に、本剤を 1 年間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>副次目的:片頭痛患者を対象に、本剤の有効性及び PK 等を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期安全性試験
対 象	<p>日本人の反復性片頭痛(EM)患者及び慢性片頭痛(CM)患者:311 例</p> <ul style="list-style-type: none"> EM 患者(CGAN 試験の二重盲検投与期間を完了し、試験の継続に同意した EM 患者): 246 例(EM-本剤 120 mg/月投与群:120 例、EM-本剤 240 mg/月投与群:126 例) CM 患者(本試験開始時に組み入れた CM 患者): 65 例(CM-本剤 120 mg/月投与群:32 例、CM-本剤 240 mg/月投与群:33 例)
主な選択基準	<p>EM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> CGAN 試験の治験期間Ⅲ(二重盲検投与期間)を完了した EM 患者 (CGAN 試験の選択基準については、「V. 5. (3)2)国内第Ⅱ相試験(CGAN 試験)」の項参照) <p>CM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの時点で 18~65 歳 IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドライン(1.3)の定義による慢性片頭痛の診断を受けており、最初

	<p>の発症が 50 歳より前である患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・頭痛日数が月に 15 日以上頻度で 3 ヶ月を超えて起こり、少なくとも月に 8 日の頭痛は片頭痛の特徴を持つ状態であった患者 ・スクリーニング時の初回来院 (Visit 1) の前 3 ヶ月で、頭痛のない日が月に 1 日以上あり、ベースライン測定期間で、頭痛のない日が 1 日以上あり、頭痛日数が 15 日以上あり、そのうち 8 日以上で片頭痛の特徴が認められた患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>主な除外基準</p>	<p><u>EM 患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤以外の抗体医薬 (キメラ型抗体含む、例: アダリムマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ) を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 ・CGAN 試験中に頭部又は頸部に傷害を受けた患者 ・急性心血管イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくは、CGAN 試験中に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、脳卒中、深部静脈血栓症 / 肺塞栓症の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者 ・CGAN 試験中の肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者 ・自殺傾向があり、自殺リスクが極めて高いと治験担当医師により判断された患者。C-SSRS の「自殺念慮」について、質問 4 又は質問 5 のいずれかに対し「はい」と回答した患者。もしくは、過去 1 ヶ月以内に自殺念慮又は行動に関する C-SSRS の「自殺行動」パートで、自殺関連行動 (企図の実行、阻止された企図、中止した企図、予備行為又は行動) のいずれかに「はい」と回答した患者 <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>CM 患者</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けていた患者 ・クラスの異なる片頭痛予防薬 3 種類以上に対し、十分な投与量 (最大用量で 2 ヶ月以上投与) でも効果が認められなかった患者 ・ICHD 第 3 版 β 版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、再発性有痛性眼筋麻痺性ニューロパチー、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛 (孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) を含む] の罹患歴を有する患者 ・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者 (大うつ病性障害又は全般性不安障害を有する患者で、治験担当医師により疾患状態が安定しており治験期間中も安定状態が維持されると判断された場合は、併用禁止薬を使用していなければ組入れを検討可能とした) ・自殺傾向があり、自殺リスクが極めて高いと治験担当医師により判断された患者。C-SSRS の「自殺念慮」について、質問 4 又は質問 5 のいずれかに対し「はい」と回答した患者。もしくは、過去 1 ヶ月以内に自殺念慮又は行動に関する C-SSRS の「自殺行動」パートで、自殺関連行動 (企図の実行、阻止された企図、中止した企図、予備行為又は行動) のいずれかに「はい」と回答した患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>試験方法</p>	<p><u>EM 患者</u></p> <p>CGAN 試験で本剤 120 mg/月投与群及び 240 mg/月投与群であった患者は、本試験でも継続して本剤 120 mg/月投与 (EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群) 及び 240 mg/月投与 (EM-本剤 240 mg/月/本剤 240 mg/月投与群) に割り付け、月 1 回、12 ヶ月間皮下投与*した。CGAN 試験でプラセボ投与群であった患者は、本試験では本剤 120 mg/月投与 (EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群) 又は 240 mg/月投与 (EM-プラセボ/本剤 240 mg/月投与群) に、1:1 の比率で無作為に割り付け、本剤 120 又は 240 mg を月 1 回、12 ヶ月間皮下投与*した。プラセボ投与群から切り替えた本剤 120 mg/月投与群 (EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群) は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。</p> <p><u>CM 患者</u></p> <p>対象を本剤 120 mg/月投与群又は 240 mg/月投与群に、1:1 の比率で無作為に割り付け、本剤 120 又は 240 mg を月 1 回、12 ヶ月間皮下投与*した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。</p> <p>投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p>

	<p>CGAN試験から移行</p> <p>反復性片頭痛</p> <p>ガラカネズマブ120mg/月</p> <p>ガラカネズマブ120mg/月 n=58</p> <p>プラセボ</p> <p>無作為化 1:1</p> <p>ガラカネズマブ120mg/月(初回のみ240mg) n=62</p> <p>ガラカネズマブ240mg/月* n=64</p> <p>ガラカネズマブ240mg/月</p> <p>ガラカネズマブ240mg/月* n=62</p> <p>慢性片頭痛</p> <p>無作為化 1:1</p> <p>ガラカネズマブ120mg/月(初回のみ240mg) n=32</p> <p>ガラカネズマブ240mg/月* n=33</p> <p>スクリーニング期間 (3~45日)</p> <p>ベースライン測定期間 (30~40日)</p> <p>非盲検投与期間 (12ヵ月)</p> <p>後観察期間 (休業期間) (4ヵ月)</p> <p>※承認外の用法及び用量 *皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目</p> <p><安全性></p> <p>有害事象、中止割合、バイタルサイン、体重、心電図検査、臨床検査値、及び C-SSRS による自殺傾向を含むその他安全性評価項目</p> <p>副次評価項目</p> <p><免疫原性></p> <p>本剤に対する ADA 発現及び影響の評価、中和抗体</p> <p><有効性></p> <p>・1ヵ月あたりの MHD(片頭痛の疑いを含む)のベースライン(Visit 3)からの変化量</p> <p>等</p> <p><ヘルスアウトカム></p> <p>・MSQ 第 2.1 版総スコア及び各領域スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量</p> <p>・MIDAS 総スコア及び個別項目スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量</p> <p>等</p> <p><患者の治療満足度></p> <p>・PSMQ-M による治療満足度</p> <p><後観察期間中の安全性及び試験治療の残存効果></p> <p>・安全性パラメータの解析</p> <p>・後観察期間で最初に反応が消失する(50%反応基準を満たさなくなる又は片頭痛予防薬の使用を開始する)までの期間</p> <p><PK/PD></p> <p>血清中ガラカネズマブ濃度、血漿中総 CGRP 濃度</p>
<p>解析方法</p>	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。</p> <p>有効性の評価項目におけるベースラインからの変化量では、ベースラインとベースライン後の測定データがそろった患者のみを解析に含めた。有効性の解析は要約統計量で算出した。</p> <p>抗薬物抗体発現は、ベースライン時に陰性の患者はベースライン後の抗体価が 1:20 以上、ベースライン時に陽性の患者はベースライン後の抗体価が 4 倍以上と定義した。</p>
<p>結果</p>	<p>主要評価項目</p> <p><安全性></p> <p>本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。</p> <p><u>有害事象及び中止割合</u></p> <p>非盲検投与期間[12ヵ月間]</p> <p>・有害事象の発現頻度は、EM-本剤 120 mg/月投与群で 90.0%(108/120 例)、CM-本剤 120 mg/月投与群で 96.9%(31/32 例)であった。</p>

- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、EM-本剤 120 mg/月投与群 32.5%(39/120 例)、CM-本剤 120 mg/月投与群 28.1%(9/32 例)であった。主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 1 のとおりであった。
- ・重篤な有害事象は、EM-本剤 120 mg/月投与群で 4 例[子宮ポリープ、乳癌、急性胆管炎及び靱帯断裂(各 1 件)]、CM-本剤 120 mg/月投与群で 1 例(ストレス心筋症)に認められた。このうち、ストレス心筋症は本剤との因果関係が否定できないと判断された。
- ・有害事象によって治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、EM-本剤 120 mg/月投与群で 4.2%(5/120 例)、CM-本剤 120 mg/月投与群で 9.4%(3/32 例)であった。
- ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

表 1. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象
(いずれかの群で 1%以上に発現)〈非盲検投与期間〉〈安全性解析対象集団〉

	EM-本剤 120 mg/月 投与群 (N=120)	CM-本剤 120 mg/月 投与群 (N=32)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	39(32.5)	9(28.1)
注射部位紅斑	21(17.5)	3(9.4)
注射部位そう痒感	17(14.2)	5(15.6)
注射部位腫脹	10(8.3)	0(0.0)
注射部位疼痛	5(4.2)	2(6.3)
注射部位硬結	5(4.2)	1(3.1)
注射部位熱感	3(2.5)	0(0.0)
注射部位反応	2(1.7)	0(0.0)
便秘	2(1.7)	0(0.0)
注射部位発疹	0(0.0)	1(3.1)
不快感	0(0.0)	1(3.1)
動悸	0(0.0)	1(3.1)
ストレス心筋症	0(0.0)	1(3.1)

n(%)

MedDRA version 22.0

後観察期間[4 ヶ月間]

- ・後観察期間解析対象集団における治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、EM-本剤 120 mg/月投与群 117 例及び CM-本剤 120 mg/月投与群 32 例のいずれにおいても認められなかった。
- ・重篤な有害事象は、EM-本剤 120 mg/月投与群で 1 例(椎間板突出)に認められたが、本剤との因果関係は否定された。
- ・本期間内において、いずれの群でも死亡例の報告はなかった。

バイタルサイン、体重及び心電図検査

非盲検投与期間[12 ヶ月間]

- ・バイタルサイン及び心電図検査について、本剤 120 mg/月投与は臨床的に問題となるような影響を与えなかった。
- ・バイタルサイン又は心電図検査のベースラインからの変化量及びカテゴリー変化について、投与群間で臨床的に意義のある変化は認められず、本剤の投与による QT 延長も認められなかった。
- ・バイタルサインと関連した有害事象により試験を中止した患者は認められなかった。
- ・体重について、最終観察時点(LOCF)の体重のベースラインからの変化量は 1 kg 未満であった。投与群間で低体重又は高体重のカテゴリー変化の基準を満たした患者の発現割合に統計学的に有意な差は認められなかった。体重増加又は減少による治験薬の投与中止例はなかった。

後観察期間[4 ヶ月間]

- ・バイタルサイン、心電図検査、体重について臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

	<p>臨床検査値</p> <p>非盲検投与期間[12ヵ月間]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 120 mg/月投与は臨床検査値について、臨床的に問題となるような影響を与えなかった。臨床検査値について、それぞれの投与群で、LOCF でのベースラインからの変化量で、臨床的に問題となるような差は認められなかった。 ・臨床検査に関連する有害事象で重篤な有害事象は認められなかった。 <p>後観察期間[4ヵ月間]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床検査値について臨床的に問題となるような変化は認められなかった。 ・臨床検査に関連する重篤な有害事象の報告は認められなかった。 <p>C-SSRS による自殺傾向</p> <p>非盲検投与期間[12ヵ月間]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動の発現及び自殺意思のない自傷行動は認められなかった。 <p>後観察期間[4ヵ月間]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EM-本剤 120 mg/月投与群の 1 例で Recent history 及び All prior history と比較して自殺念慮が認められた。自殺行動の発現及び自殺意思のない自傷行動は認められなかった。 <p>副次評価項目</p> <p><免疫原性></p> <p>CGAP 試験のみ</p> <p>非盲検投与期間+後観察期間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非盲検投与期間及び後観察期間中(計 16 ヶ月)に TE-ADA が陽性を示した患者は 63 例(21.1%)[EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群で 19.6%(11/56 例)、EM-本剤 240 mg/月/本剤 240 mg/月投与群で 11.9%(7/59 例)、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群で 27.9%(17/61 例)、EM-プラセボ/本剤 240 mg/月投与群で 15.0%(9/60 例)、CM-本剤 120 mg/月投与群で 38.7%(12/31 例)、CM-本剤 240 mg/月投与群で 21.9%(7/32 例)]であり、すべての患者が中和抗体も陽性であった。 <p><有効性></p> <p>本試験で本剤 120 mg/月を投与された患者の結果について以下に記載する。</p> <p>MHD のベースライン(Visit 3)からの変化量(図 1)</p> <p>非盲検投与期間[12ヵ月間]</p> <p>EM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Month 12 での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群で-1.8 日、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群で-4.3 日であった。なお、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群での CGAP 試験の結果を含めた解析結果では、18 ヶ月の MHD の継続的な改善が認められた(図 2)。 <p>CM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Month 12 での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、CM-本剤 120 mg/月投与群で-9.4 日であった。 <p>後観察期間[4ヵ月間]</p> <p>EM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Month 16 での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群で-1.5 日、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群で-4.0 日であった。 <p>CM 患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Month 16 での 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は、CM-本剤 120 mg/月投与群で-8.5 日であった。
--	--

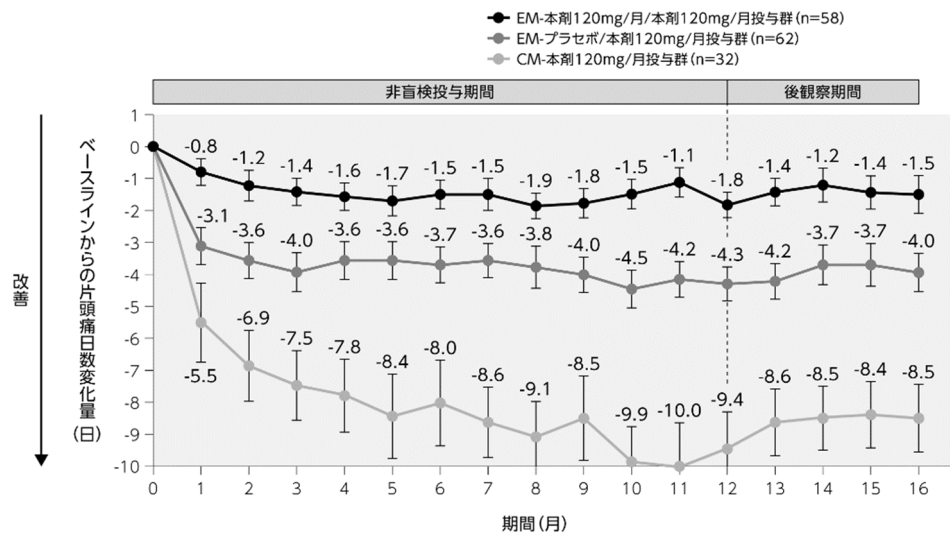


図 1. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

平均値±標準誤差

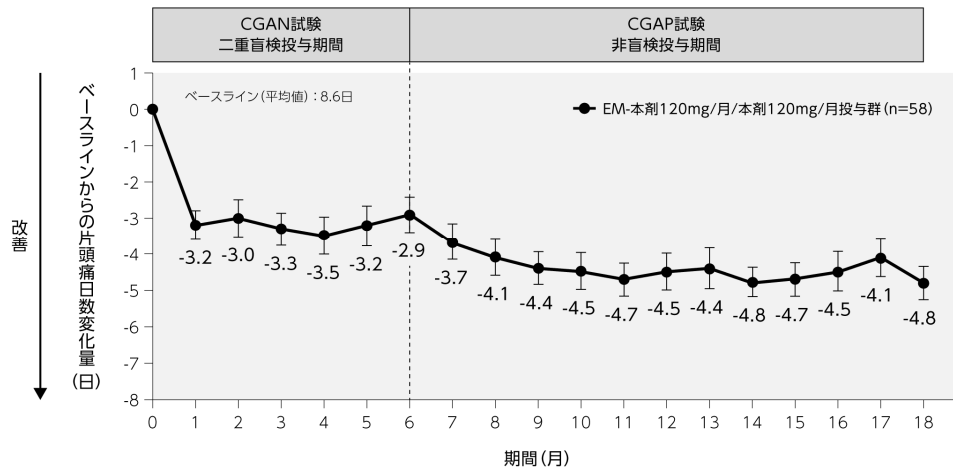


図 2. 1 カ月あたりの MHD のベースラインからの変化量 (ITT 集団のうち CGAP 試験に移行した反復性片頭痛患者)

平均値±標準誤差

1 カ月あたりの MHD の経時変化

EM 患者

EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群は、12 カ月の非盲検投与期間を通して、CGAN 試験での有効性をおおむね維持するか、さらに改善が認められ、本剤投与による効果の持続性が示された。また、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群では、MHD のベースラインからの減少は Month 1 から認められ、その後数カ月で MHD の減少は最大になり、12 カ月の非盲検投与期間の終了まで MHD の減少の維持が認められた(図 3)。

CM 患者

MHD のベースラインからの減少は Month 1 から認められ、その後数カ月で MHD の減少が最大になり、12 カ月の非盲検投与期間の終了まで MHD の減少の維持が認められた(図 3)。

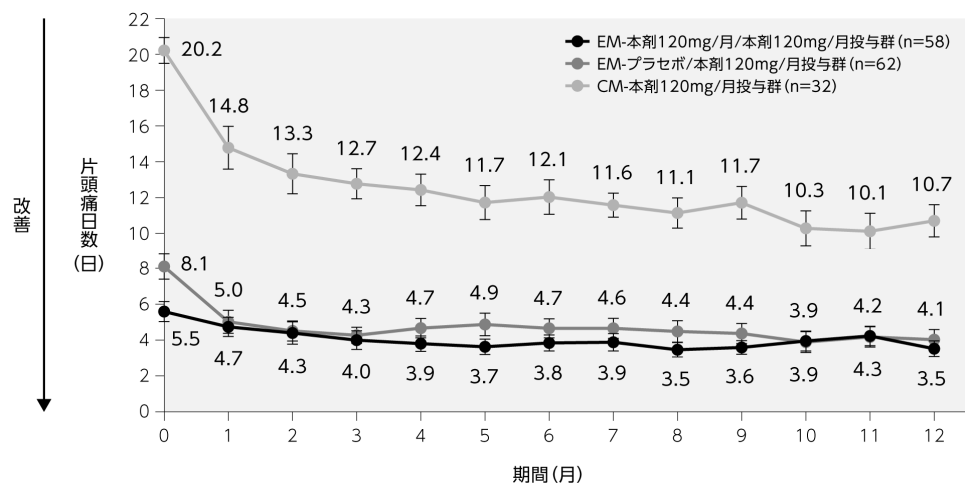


図 3. 1 ヶ月あたりの MHD の経時変化 (非盲検投与期間)
(ITT 解析対象集団)

平均値±標準誤差

<ヘルスアウトカム>

本剤 120 mg/月投与群についての結果を記載する。

MSQ 総スコア及び各領域スコア

非盲検投与期間[12 ヶ月間]

EM 患者

- ・Month 12 での MSQ 総スコアのベースラインからの変化量は、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群で 1.02、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群で 7.51 であった。
- ・MSQ の「日常役割機能の制限」スコアは、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群では、CGAN 試験の有効性をおおむね維持するか、有効性が認められた。また、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群では、12 ヶ月の非盲検投与期間のすべての来院時点で、ベースライン時 (Month 0) のスコアと比較して増加した。

CM 患者

- ・Month 12 での MSQ 総スコアのベースラインからの変化量は、CM-本剤 120 mg/月投与群で 19.23 であった。
- ・MSQ の「日常役割機能の制限」スコアは、CM-本剤 120 mg/月投与群では、12 ヶ月の非盲検投与期間のすべての来院時点で、ベースライン時のスコアと比較して増加した。

表 2. MSQ の「日常役割機能の制限」スコアのベースラインからの変化量
(反復性及び慢性片頭痛患者、ITT 解析対象集団)

	ベースライン*	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群					
変化量(標準誤差)	84.04	1.90(1.21)	1.73(1.37)	1.53(1.47)	1.68(1.31)
例数	58	57	56	56	56
EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群					
変化量(標準誤差)	77.97	7.03(1.30)	6.05(1.47)	6.75(1.63)	8.77(1.67)
例数	62	61	60	58	58
CM-本剤 120 mg/月投与群					
変化量(標準誤差)	60.00	15.80(2.67)	21.24(2.51)	20.99(3.01)	22.65(2.85)
例数	32	32	30	29	28

*ベースラインスコアは、平均値より導き出された

MIDAS 総スコア

非盲検投与期間[12ヵ月間]

EM 患者

・Month 12 での MIDAS 総スコアのベースラインからの変化量は、EM-本剤 120 mg/月/本剤 120 mg/月投与群では、CGAN 試験での有効性をおおむね維持するか、有効性が認められた。また、MIDAS 総スコアは、EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群では、12 ヶ月の非盲検投与期間のすべての来院時点で、ベースライン時のスコアと比較して減少した。

CM 患者

・Month 12 での MIDAS 総スコアのベースラインからの変化量は、CM-本剤 120 mg/月投与群で 12 ヶ月の非盲検投与期間のすべての来院時点で、ベースライン時のスコアと比較して減少した。

表 3. MIDAS 総スコアのベースラインからの変化量
(反復性及び慢性片頭痛患者、ITT 解析対象集団)

	ベースライン*	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12
EM-本剤 120 mg/月/ 本剤 120 mg/月投与群					
変化量(標準誤差)	7.11	-1.42(1.15)	-0.46(1.11)	-0.71(1.31)	-0.38(1.20)
例数	57	57	56	56	56
EM-プラセボ/本剤 120 mg/月投与群					
変化量(標準誤差)	14.81	-1.08(5.04)	-4.48(1.95)	-4.95(1.99)	-8.67(2.28)
例数	62	61	60	58	58
CM-本剤 120 mg/月 投与群					
変化量(標準誤差)	38.72	-15.97(6.19)	-18.30(5.96)	-24.83(6.70)	-20.71(6.17)
例数	32	32	30	29	28

*ベースラインスコアは、平均値より導き出された

<患者の治療満足度>

PSMQ-M による治療満足度

非盲検投与期間[12ヵ月間]

・満足度(Satisfaction):

Month 12 での本剤による治療に対する満足度(5段階評価)は、EM 及び CM 患者で「極めて満足」又は「ある程度満足」と回答した患者がいずれの投与群でも 70%以上であった。

・嗜好性(Preference):

Month 12 での前治療薬と比較した本剤による治療の嗜好性(5段階評価)は、EM 及び CM 患者で「治療薬の方がずっとよい」又は「治療薬の方がよい」と回答した患者がいずれの投与群でも 70%以上であった。

・副作用(Side effect):

Month 12 での前治療薬と比較した本剤による治療の副作用(5段階評価)は、EM 及び CM 患者で「副作用がかなり少ない」又は「副作用が少ない」と回答した患者がいずれの投与群でも 69%以上であった。

<後観察期間中の安全性及び試験治療の残存効果>

「V-5. (4)2)①国内第Ⅲ相長期投与試験(CGAP 試験)」の項参照

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

②外国第Ⅲ相長期投与試験 (CGAJ 試験)^{18, 19, 20)}

目的	<p>主要目的:片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者を対象に、本剤を1年間投与したときの安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>副次目的:片頭痛患者を対象に、本剤の有効性及びPK等を検討する。</p>
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、非盲検、長期安全性試験
対象	外国人反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者 270 例 (本剤 120 mg/月投与群:135 例、本剤 240 mg/月投与群:135 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18～65歳の男性又は女性 ・IHSのICHD第3版β版ガイドライン(1.1, 1.2又は1.3)の定義による片頭痛の診断を受けており、スクリーニング時の初回来院(Visit 1)の1年以上前から片頭痛歴があり、最初の発症が50歳より前である患者 ・Visit 1の前3ヵ月以内のMHDが月に平均4日以上であり、同期間に少なくとも1日以上頭痛のない日があった患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・抗CGRP以外の抗体医薬を使用していた、又は治験期間中に使用する予定があった患者 ・非盲検投与期間の初回投与(Visit 2)の30日前以内に片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けていた患者。またVisit 2の4ヵ月前以内に頭部/頸部へのA型及びB型ボツリヌス毒素の注入を受けていた患者 ・クラスの異なる3種類以上の片頭痛予防薬[*]に対し、十分な投与量(最大用量で2ヵ月以上投与)でも効果が見られなかった患者 ・ICHD第3版β版で定義される新規発症持続性連日性頭痛、群発頭痛、又は片頭痛サブタイプ[片麻痺性片頭痛(孤発性又は家族性)、眼筋麻痺性片頭痛、及び脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む]の既往歴を有する患者 ・無作為割付け前3ヵ月以内に、ICHD第3版β版で定義される片頭痛、緊張型頭痛又はMOH以外の頭痛既往歴を有する患者 ・急性心血管イベント及び/又は重篤な心血管リスクを示す所見を得た、もしくは、スクリーニングの6ヵ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、脳卒中、深部静脈血栓症/肺塞栓症の既往歴を有する、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者 ・Visit 1で肝機能検査値に臨床的に問題となる正常基準範囲外の項目があった患者 ・重大な活動性又は不安定性の精神疾患を有することが既往歴により確認された患者。過去1ヵ月以内に積極的な自殺傾向が確認された患者 <p style="text-align: right;">等</p> <p>[*]抗てんかん薬(バルプロ酸、トピラマート)、β遮断薬(プロプラノロール、メプロロール)、抗うつ薬(アミトリプチリン)又はA型/B型ボツリヌス毒素等。</p>
試験方法	<p>対象を本剤120 mg/月投与群又は240 mg群に、1:1の比率で無作為に割り付け、本剤120又は240 mgを月1回、12ヵ月間皮下投与[*]した。本剤120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ240 mgを投与した。投与期間中、許可された急性期治療薬の使用継続は許容されたが、予防治療薬の併用は不可とした。</p> <p>※承認外の用法及び用量 *皮下投与の部位は、腹部、大腿部、上腕及び臀部</p>
評価項目	<p>主要評価項目 <安全性> 有害事象、中止割合、バイタルサイン、体重、心電図検査、臨床検査値、及びC-SSRSによる自殺傾向を含むその他安全性評価項目</p> <p>副次評価項目 <PK/PD> ・血清中ガルカネズマブ濃度測定によるPK評価</p>

	<p>・血漿中総 CGRP 濃度測定によるガルカネズマブの標的結合 (PD) 評価</p> <p><免疫原性> ADA 及び中和抗体の発現及び影響の評価</p> <p><有効性、ヘルスアウトカム及び患者の治療満足度> ・1 ヶ月あたりの MHD (片頭痛の疑いを含む) のベースラインからの変化量 ・MSQ 第 2.1 版総スコア及び個別項目のベースラインから最終評価時点までの変化量 ・MIDAS 総スコアのベースラインから最終評価時点までの変化量 ・PSMQ-M による治療満足度</p> <p>等</p> <p><後観察期間中の安全性及び試験治療の残存効果> 安全性パラメータの解析</p> <p>等</p> <p><AI の使用成績評価> AI の使用による安全性及び忍容性、及びデバイス成績</p>
解 析 方 法	<p>有効性の解析には ITT 集団、安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。</p> <p>有効性の評価項目は、連続変数では、実施医療機関、投与群、来院 (月)、投与群-来院 (月) の交互作用、ベースラインの MHD 及びベースラインの MHD-来院 (月) の交互作用を固定効果とする制限付き最尤法による MMRM を用いて、解析を行った。2 値変数では、投与群、来院 (月)、投与群-来院 (月) の交互作用及びベースラインの MHD を固定効果とする GLIMMIX を用いた。</p>
結 果	<p>主要評価項目</p> <p><非盲検投与期間 [12 ヶ月間] における安全性、バイタルサイン、体重、心電図検査、臨床検査値、C-SSRS による自殺傾向></p> <p>本試験では、安全性の解析は非盲検投与期間中のそれぞれの最頻投与量 (非盲検投与期間中で投与回数が最も多かった用量) に応じた投与群にて実施した。最頻投与量が本剤 120 mg/月であった患者は 129 例であった。</p> <p><u>有害事象及び中止割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 82.2% (106/129 例) であった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 41.9% (54/129 例) であった。 ・主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、下記の表 1 のとおりであった。 ・重篤な有害事象は、本剤 120 mg/月投与群で 3 例 [腰髄神経根障害、片頭痛及び変形性関節症 (各 1 件)] に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。 ・有害事象によって治験薬の投与中止に至った被験者の割合は、本剤 120 mg/月投与群で 4.7% (6/129 例) であった。 ・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

表 1. 主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象
(1%以上に発現)〈非盲検投与期間〉〈安全性解析対象集団〉

	本剤 120 mg/月投与群 (N=129)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	54(41.9)
注射部位疼痛	22(17.1)
注射部位反応	15(11.6)
注射部位紅斑	9(7.0)
鼻咽頭炎	5(3.9)
注射部位そう痒感	5(3.9)
そう痒症	4(3.1)
注射部位内出血	3(2.3)
注射部位血腫	3(2.3)
注射部位腫脹	3(2.3)
副鼻腔炎	2(1.6)
疲労	2(1.6)
注射部位硬結	2(1.6)
筋肉痛	2(1.6)
筋痙縮	2(1.6)
悪心	2(1.6)
上腹部痛	2(1.6)
錯感覚	2(1.6)
感情不安定	2(1.6)
咳嗽	2(1.6)
体重増加	2(1.6)
発疹	2(1.6)
月経困難症 [※]	1(1.0)
月経前痛 [※]	1(1.0)

n(%)

MedDRA version 19.1

※ 女性特異的な治験薬との因果関係が否定できない有害事象に対する分母:n=104

バイタルサイン、体重及び心電図検査

・バイタルサイン及び心電図検査において本剤 120 及び 240 mg/月投与は臨床的に問題となるような影響を与えなかった。また投与群間で臨床的に意義のある差は示さなかった。バイタルサイン及び心電図検査と関連した有害事象によって試験を中止した患者は認められなかった。
・体重について、最終観察時点(LOCF)での体重のベースラインからの変化量は 1 kg 未満であった。体重増加又は減少による治験薬の投与中止例は認められなかった。

臨床検査値

・本剤 120 及び 240 mg/月投与は臨床検査値について、臨床的に問題となるような影響を与えなかった。臨床検査値について、最終観察時点(LOCF)でのベースラインからの変化量で、投与群間で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

C-SSRS による自殺傾向

・自殺行動を発現した患者は認められず、C-SSRS により、4 例(本剤 120 mg/月投与群:3 例、本剤 240 mg/月投与群:1 例)の患者が自殺念慮を各 1 件発現したことが示された。このうちの 1 例はうつ病の既往歴を有しており、自殺念慮によって治験薬の投与を中止した。

副次評価項目

<PK/PD>

非盲検投与期間中及び後観察期間中、270 例の患者から 1696 試料[非盲検投与期間中:1479 試料(Visit 3~Visit 15)、後観察期間中:217 試料(Visit 17)]の評価可能な血清中ガルカネズマブ濃度が得られた。

血清中ガルカネズマブ濃度測定による PK 評価

・本剤 240 mg を反復皮下投与したときの定常状態における血清中ガルカネズマブ濃度は本剤 120 mg/月投与群に比べて約 2 倍高く、血清中ガルカネズマブ濃度は投与量に比例して増加した。

表 2. Visit/Month ごとの血清中ガルカネズマブ濃度 (ng/mL)

本剤 120 mg/月投与群							
	治療期間						後観察期間/ 早期終了
Visit	3 ^a	4 ^a	5	6	9	15	17
Month	0.5	1	2	3	6	12	16
例数	NA	NA	125	124	118	92	101
算術平均値	NA	NA	18700	18900	18400	15200	1090
算術標準偏差	NA	NA	6880	7760	9310	8040	1050
最小値	NA	NA	3122.73	4582.79	1106.35	20.94	1.22
中央値	NA	NA	18222.65	17765.35	16398.95	13697.59	667.76
最大値	NA	NA	37504.14	46534.99	47298.61	36703.93	4238.81
本剤 240 mg/月投与群							
	治療期間						後観察期間/ 早期終了
Visit	3 ^a	4 ^a	5	6	9	15	17
Month	0.5	1	2	3	6	12	16
例数	267	264	132	127	120	110	116
算術平均値	26400	19000	30100	31600	34100	33100	2540
算術標準偏差	8760	6720	12600	12300	15800	16300	2930
最小値	6300.15	3553.72	6561.32	6234.26	1070.87	1291.90	29.46
中央値	24863.84	18272.80	29819.40	32138.34	34399.44	33339.01	1835.69
最大値	55256.62	39862.96	69667.98	58755.06	76477.14	78549.26	22464.66

a: 全患者は、Visit 2 (Month 0) で 240 mg を投与された。Visit 5 (Month 2) で 120 mg の用量を反映する濃度が初めて測定された。

NA: Not Applicable

血漿中総 CGRP 濃度測定によるガルカネズマブの標的結合 (PD) 評価

・本剤の投与後、血漿中総 CGRP 濃度の上昇が認められた。本剤の投与後に標的リガンドである CGRP の濃度が上昇したことから、本剤が CGRP と結合し CGRP の消失を低下させることが示された。

表 3. Visit/Month ごとの血漿中総 CGRP 濃度 (ng/mL)

ベースライン								
	治療期間							後観察期間/ 早期終了
Visit	2 ^a	3	4	5	6	9	15	17
Month	0	0.5	1	2	3	6	12	16
例数	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
算術平均値	0.413	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
算術標準偏差	0.334	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
最小値	0.06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
中央値	0.27	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
最大値	1.13	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
本剤 120 mg/月投与群								
	治療期間							後観察期間/ 早期終了
Visit	2	3 ^b	4 ^b	5	6	9	15	17
Month	0	0.5	1	2	3	6	12	16
例数	NA	NA	NA	122	121	117	92	73
算術平均値	NA	NA	NA	2.71	3.11	3.23	2.79	0.673
算術標準偏差	NA	NA	NA	0.815	1.01	1.13	1.15	0.497
最小値	NA	NA	NA	0.88	1.28	0.81	0.30	0.07
中央値	NA	NA	NA	2.66	3.05	3.24	2.79	0.57
最大値	NA	NA	NA	5.93	6.57	6.37	6.21	2.34
本剤 240 mg/月投与群								
	治療期間							後観察期間/ 早期終了
Visit	2	3 ^b	4 ^b	5	6	9	15	17
Month	0	0.5	1	2	3	6	12	16
例数	NA	267	264	131	125	118	107	94
算術平均値	NA	1.38	2.03	3.19	3.78	4.15	3.88	1.27
算術標準偏差	NA	0.482	0.631	1.08	1.39	1.51	1.86	0.911
最小値	NA	0.09	0.45	1.12	1.17	0.53	0.22	0.08
中央値	NA	1.30	1.97	3.03	3.52	3.95	3.74	1.17
最大値	NA	4.38	4.33	7.45	8.12	8.31	13.80	4.65

a: 初回投与前の全患者の値

b: 全患者は、Visit 2 (Month 0) で 240 mg を投与された。Visit 5 (Month 2) で 120 mg の用量を反映する濃度が初めて測定された。

NA: Not Applicable

<免疫原性>

非盲検投与期間+後観察期間

・非盲検投与期間及び後観察期間(計 16 ヶ月、本剤 120 mg/月投与群:101 例、本剤 240 mg/月投与群:109 例)に TE-ADA が陽性を示した患者の割合は、本剤 120 mg/月投与群で 26.7% (27/101 例)、本剤 240 mg/月投与群で 12.8% (14/109 例)であり、すべての患者が中和抗体も陽性を示した。

<非盲検投与期間における有効性、ヘルスアウトカム及び患者の治療満足度>

ITT 解析対象集団のうち、本剤 120 mg/月を投与された患者 135 例の結果について以下に記載する。

1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量

・1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量は本剤 120 mg/月投与群では-5.6 日であった。

・1 ヶ月あたりの MHD の経時変化について、1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの減少は Month 1 から認められた(-4.5 日)。1 ヶ月あたりの MHD はその後数ヶ月で定常状態に至り、12 ヶ月の非盲検投与期間中、1 ヶ月あたりの MHD の減少の維持が認められた。

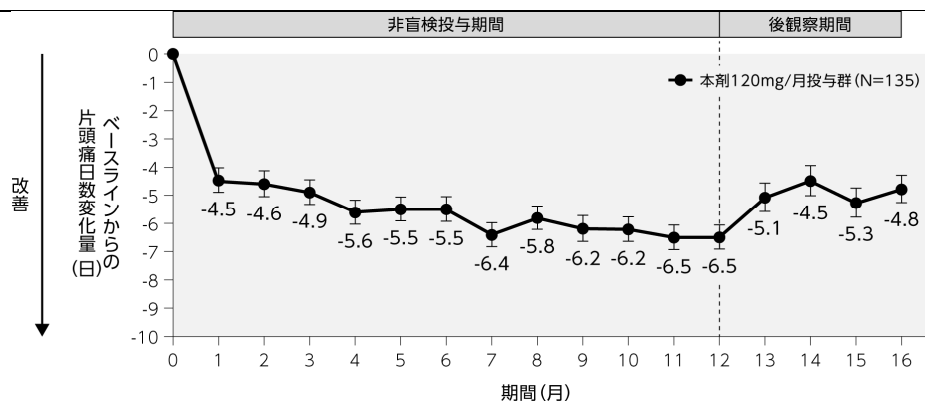


図 1. 1 ヶ月あたりの MHD のベースラインからの変化量
最小二乗平均値±標準誤差、MMRM を使用した。

MSQ 総スコア及び個別項目

- ・MSQ 総スコアの変化量は、本剤 120 mg/月投与群で 28.3 であった。
- ・Month 12 の MSQ の「日常役割機能の制限」スコアの変化量は、ベースライン時のスコア (47.4) と比較して、34.1 増加した。

MIDAS 総スコア

- ・ベースライン時の MIDAS 総スコアは、本剤 120 mg/月投与群で 45.8 であり、12 ヶ月の非盲検投与期間の終了時 (Month 12) には本剤 120 mg/月投与群で 7.9 に減少した。

PSMQ-M による治療満足度

本剤に対する PSMQ-M について、本剤 120 mg/月投与群全体における 12 ヶ月の非盲検投与期間 (Month 1、Month 6、Month 12) に肯定的な評価をした患者の割合は、「全体的な治療満足度」は 68.9～74.8%、「前治療薬と比べた好ましさ」は 73.5～85.3%、「副作用の少なさ」は 71.2～81.2% であった。

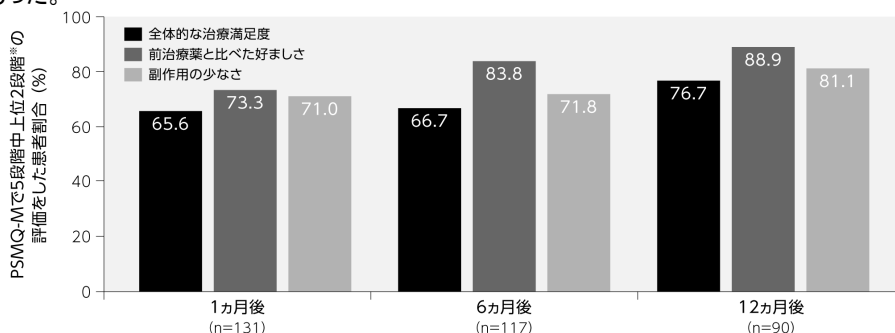


図 2. PSMQ-M の推移

- ※「全体的な治療満足度」については、「極めて満足」、「ある程度満足」、「普通」、「ある程度不満」、「極めて不満」の 5 段階で評価する。
「前治療薬と比べた好ましさ (嗜好性)」については、「本剤の方がずっと良い」、「本剤の方が良い」、「前治療薬と変わらない」、「前治療薬の方が良い」、「前治療薬の方がずっと良い」の 5 段階で評価する。「副作用の少なさ」は、「副作用がかなり少ない」、「副作用が少ない」、「前治療薬と変わらない」、「前治療薬より多い」、「前治療薬よりかなり多い」の 5 段階で評価する。
患者満足度は、「全体的な治療満足度」について「極めて満足」又は「ある程度満足」と回答した患者、「前治療薬と比べた好ましさ」について「本剤の方がずっと良い」又は「本剤の方が良い」と回答した患者、「副作用の少なさ」について「副作用がかなり少ない」又は「副作用が少ない」と回答した患者の割合とした。

<後観察期間[4 ヶ月間]における安全性>

本試験では、安全性の解析は非盲検投与期間中のそれぞれの最頻投与量 (非盲検投与期間中で投与回数が最も多かった用量) に応じた投与群にて実施した。270 例のうち後観察期間に進んだ 236 例 (本剤 120 mg/月投与群: 112 例、本剤 240 mg/月投与群: 124 例) に対して、後観察期間の安全性を評価した。

- ・後観察期間における有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 34.8% (39/112 例) であった。

・後観察期間解析対象集団における治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 2.7% (3/112 例)であった。

・重篤な有害事象は 3 例[出血性卵巣嚢胞、心内膜炎、感染性動脈瘤、くも膜下出血、肺の悪性新生物(各 1 件)]に認められた。このうち、肺の悪性新生物は本剤との因果関係が否定できないと判断された。

・本期間内において、死亡例の報告はなかった。

<AI の使用成績評価>

本試験では注入器として PFS を用いていた患者が AI に変更することが可能であった (Month 9 終了後から変更可能、AI での投与は、最大で 3 ヶ月間)。ITT 解析対象集団のうち、PFS 及び AI の両方を使用した患者 179 例 (本剤 120 mg/月投与群: 84 例、本剤 240 mg/月投与群: 95 例) の結果を以下に記載する。

・本剤投与群全体で、AI の初回自己投与時では PFS の初回自己投与時よりも注射部位関連事象の発現頻度は高かった [PFS: 3.9% (7/179 例)、AI: 8.9% (16/179 例)]。

表 4. 非盲検投与期間での各注入器の初回自己投与時の注射部位関連事象
(安全性解析対象集団)

基本語 (PT)	投与群	N	PFS 使用時に AE を発現した患者 n (%) ^a	AI 使用時に AE を発現した患者 n (%) ^b	p 値 (注入器の種類で比較) ^c
注射部位関連事象	本剤 120 mg/月	84	3 (3.57)	5 (5.95)	0.480
	本剤 240 mg/月	95	4 (4.21)	11 (11.58)	0.071
	全体	179	7 (3.91)	16 (8.94)	0.061
注射部位疼痛以外の注射部位関連事象	本剤 120 mg/月	84	2 (2.38)	4 (4.76)	0.414
	本剤 240 mg/月	95	3 (3.16)	8 (8.42)	0.132
	全体	179	5 (2.79)	12 (6.70)	0.090
注射部位疼痛	本剤 120 mg/月	84	1 (1.19)	2 (2.38)	-
	本剤 240 mg/月	95	2 (2.11)	6 (6.32)	-
	全体	179	3 (1.68)	8 (4.47)	-

MedDRA version 19.1

a: PFS を用いた初回自己投与 (Visit 4)
b: AI を用いた初回自己投与
c: McNemar's exact 検定の p 値
※AI を少なくとも 1 回注射した患者のみを解析対象とした。AI の使用前に発現した有害事象 (発現日に基づく) は PFS に関連するとみなし、AI 使用後に発現した有害事象は AI に関連しているとみなした。全 PT は、全 AE の部分集団である。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ (遺伝子組換え) として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

- (5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈製造販売後データベース調査(心血管イベント)、実施予定〉

重篤な心血管イベント

【目的】

使用実態下における本剤の使用と重篤な心血管イベントの発現との関連性を検討する。

本剤処方後の重篤な心血管イベントの発症率を測定することで、使用実態下における本剤使用の重篤な心血管イベントの発現リスクを評価する。

【実施計画】

[検討中(詳細については疫学相談を踏まえて検討する。)]

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(7) その他

効果発現時期

日本人の反復性片頭痛患者を対象とした CGAN 試験、外国人の反復性片頭痛患者を対象とした CGAG 試験及び CGAH 試験、慢性片頭痛患者を対象とした CGAI 試験並びに他剤で効果不十分な片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者を対象とした CGAW 試験における各来院(Month)での MHD のベースラインからの変化量の主要解析モデルによる結果を用いて、効果発現時期を評価した。各本剤投与群でプラセボ投与群と比較して統計学的に有意な改善が認められた最初の来院(Month)以降、二重盲検投与期間のすべての来院(Month)で統計学的に有意な差が持続された場合、その最初の来院(Month)を効果発現時期と判断した。

すべての試験で本剤 120 mg/月投与群の 1 ヶ月間隔に基づく効果発現時期は Month 1 であった。しかし、本剤 120 mg/月投与群では、開始用量として本剤 240 mg が投与されたため、Month 1 で認められた最初の効果は、240 mg の用量に基づくものであったことに留意する必要がある。また、CGAW 試験において、部分集団(反復性又は慢性片頭痛患者)でも、本剤 120 mg/月投与群で Month 1 から効果発現が認められ、日本人集団でも同様であることが示唆された。

すべての試験で、本剤投与群ではプラセボ投与群と比較して 1 週目から統計学的に有意な MHD の減少(オッズ比>1)が認められ、その統計学的な有意差は 2~4 週目まで持続した。

表 Month 1 までの 1 週あたりの MHD における本剤投与群のプラセボ投与群に対するオッズ比 (ITT 解析対象集団)
(CGAN 試験及び CGAG 試験、CGAH 試験、CGAI 試験、CGAW 試験)

	Week1	Week2	Week3	Week4
CGAN 試験				
オッズ比*	4.02	2.49	2.24	2.55
95% CI	2.70, 5.99	1.68, 3.68	1.51, 3.33	1.72, 3.78
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CGAG 試験				
オッズ比*	2.71	3.08	2.11	1.56
95% CI	2.00, 3.66	2.27, 4.17	1.55, 2.86	1.15, 2.11
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
CGAH 試験				
オッズ比*	2.88	2.76	2.41	2.67
95% CI	2.16, 3.86	2.07, 3.68	1.80, 3.22	1.99, 3.58
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CGAI 試験				
オッズ比*	2.15	2.00	1.80	1.87
95% CI	1.63, 2.84	1.52, 2.64	1.36, 2.39	1.40, 2.50
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CGAW 試験				
オッズ比*	3.64	4.36	2.54	2.77
95% CI	2.43, 5.45	2.91, 6.55	1.70, 3.80	1.83, 4.19
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*プラセボ投与群に対する本剤投与群(すべての初回投与は 240 mg)の MHD 減少のオッズ比。値は、すべての MHD カテゴリー(0 vs >0, ≤1 vs >1, ≤2 vs >2, ≤3 vs >3, ≤4 vs >4, ≤5 vs >5, and ≤6 vs >6)数の比較でプラセボ投与群に対し、本剤投与群が MHD の少ない日数に対し X 倍であったことを示す。累積ロジットリンクによる比例オッズモデルを用いた。患者をランダム切片として使用。

VI. 薬効薬理に関する項目

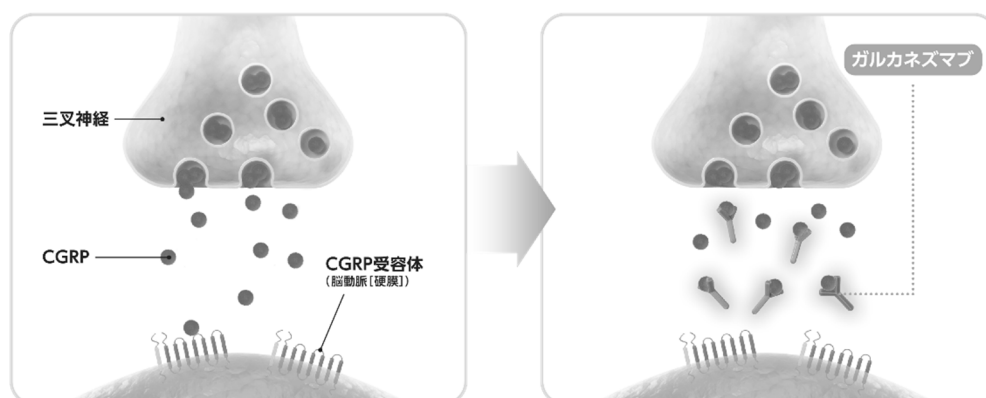
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ガルカネズマブはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)に結合するヒト化抗 CGRP モノクローナル抗体で、CGRP 受容体を阻害することなく、CGRP の生理活性を阻害する。ガルカネズマブは CGRP に高い親和性($K_D=31\text{pM}$)と選択性を有し、CGRP 受容体や CGRP 関連ペプチド(アドレノメデュリン、アミリン、カルシトニン及びインテルメジン)には明らかな結合性を示さなかった(CGRP に対する親和性はこれらペプチドに対する親和性の 10,000 倍より大きい)(*in vitro*)。片頭痛患者では片頭痛発作の誘発に関連するとされる CGRP の血中濃度が上昇しており、ガルカネズマブの CGRP 活性の阻害作用により、片頭痛発作の発症が抑制されると考えられる²¹⁾。



監修：社会医療法人寿会 富永病院 副院長 竹島 多賀夫 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

①臨床薬理試験

1) 血漿中 CGRP 濃度に対する影響 (CGAE 試験) (健康被験者、外国人データ含む)²⁾

血液中におけるガルカネズマブと CGRP の結合を検討するため、日本人健康被験者に、ガルカネズマブ又はプラセボを単回皮下投与し、血漿中総 CGRP※濃度を評価した。ガルカネズマブ 5~300 mg 単回投与後の血漿中総 CGRP 濃度は下図のとおりであった。血液中におけるガルカネズマブと CGRP が結合すると、非結合 CGRP に比べクリアランスが低下するため、血漿中総 CGRP 濃度が上昇すると考えられた。

※総 CGRP=ガルカネズマブ結合 CGRP(結合型)+非結合 CGRP(遊離型)

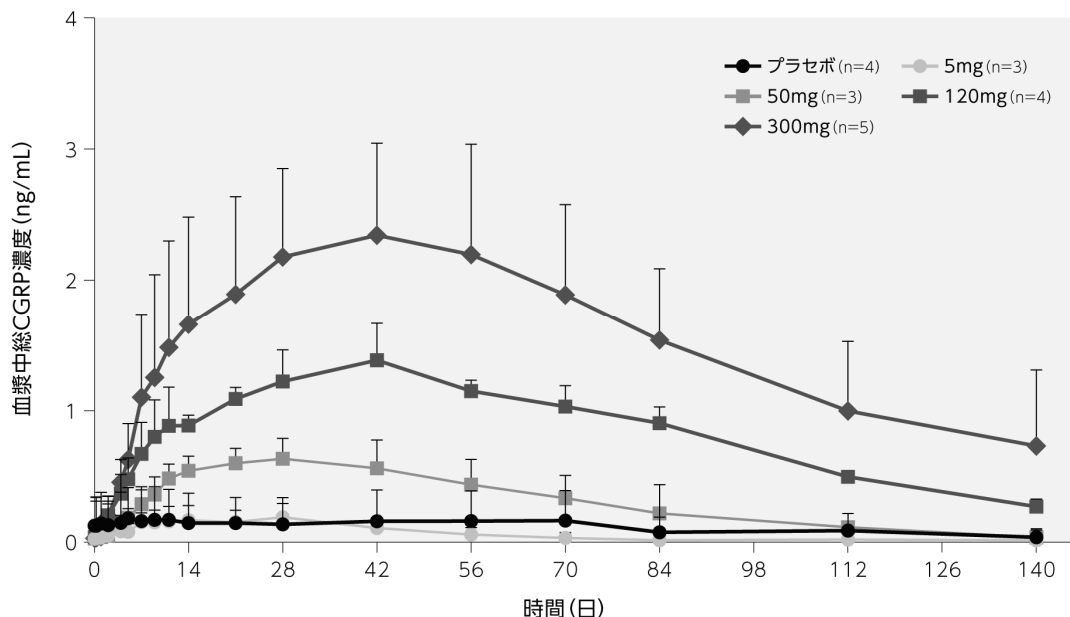


図 日本人健康被験者における単回皮下投与時の血漿中総 CGRP 濃度の推移

平均値+標準偏差

対象・方法: 日本人健康被験者 19 例にガルカネズマブ 5 mg(3 例)、50 mg(3 例)、120 mg(4 例)もしくは 300 mg(5 例)又はプラセボ(4 例)を単回皮下投与したときの血漿中総 CGRP 濃度の時間推移を評価した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

2) CIDBF 増加に対する抑制作用(CGAA 試験)(健康被験者、外国人データ)²²⁾

カプサイシンの血管拡張作用に対するガルカネズマブの抑制作用を検討するため、外国人健康被験者に、ガルカネズマブ又はプラセボを単回又は反復皮下投与し、カプサイシン誘発性皮膚血流(CIDBF)増加*を評価した。ガルカネズマブ単回皮下投与時の CIDBF は、ガルカネズマブ 75~600 mg で、投与後 3 日目までに減弱した。ガルカネズマブ 150 mg 反復皮下投与時の CIDBF は、投与後 134 日目の最終測定までプラセボと比べて減弱がみられた。これらの CIDBF の減弱は、ガルカネズマブによる CGRP 活性の抑制によるものと考えられた。

*カプサイシン誘発性 CGRP 放出に影響を及ぼす化合物の非臨床及び臨床での PD 的バイオマーカー(capsaicin-induced dermal blood flow)²³⁾

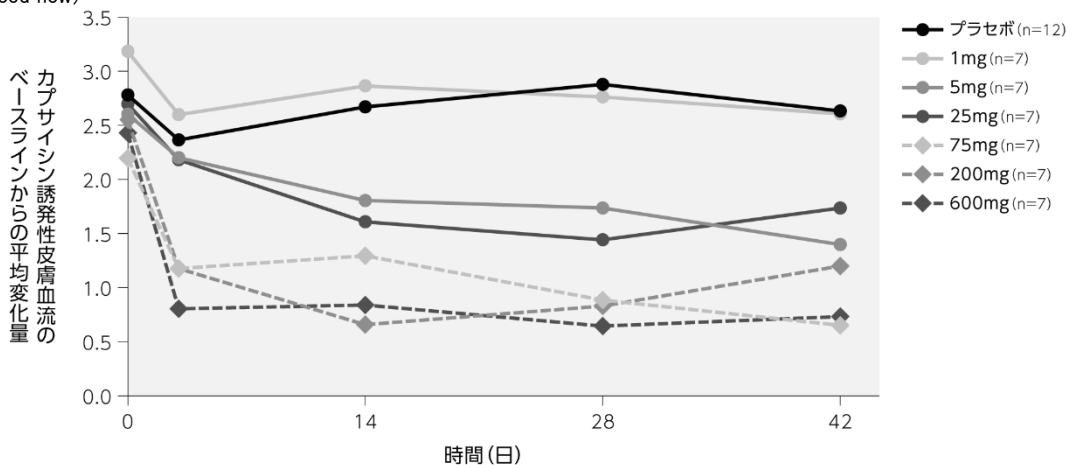


図 外国人健康被験者におけるガルカネズマブ単回皮下投与時の CIDBF 変化の推移

平均値

対象・方法: 外国人健康被験者男性 54 例に、ガルカネズマブ 1、5、25、75、200 もしくは 600 mg(各 7 例)又はプラセボ(12 例)を単回皮下投与した。CIDBF は投与後 3~42 日目まで、レーザードップラーイメージングを用いて評価した。

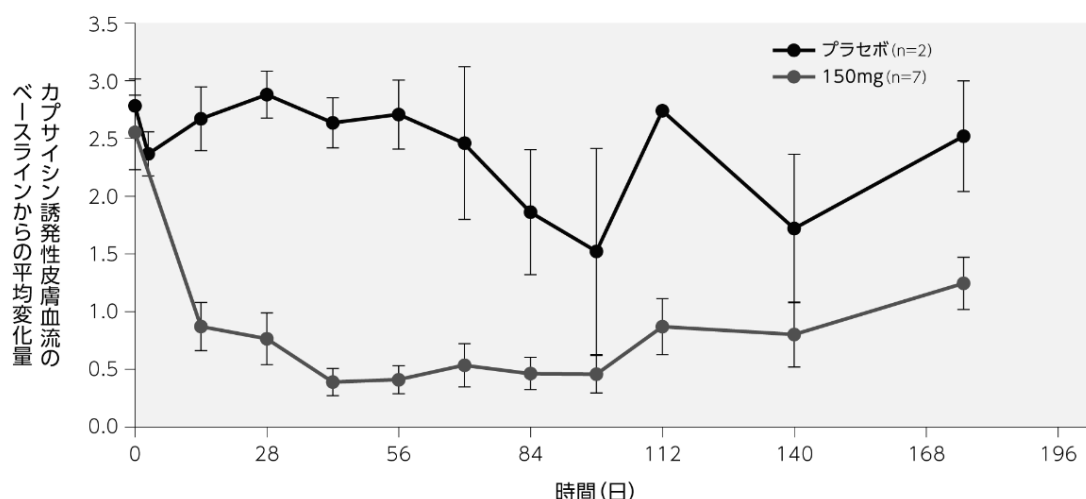


図 外国人健康被験者におけるガルカネズマブ反復皮下投与時の CIDBF 変化の推移

平均値±標準偏差

対象・方法:外国人健康被験者男性9例に、ガルカネズマブ 150 mg(7例)又はプラセボ(2例)を2週に1回(計4回)反復皮下投与した。CIDBFは投与後14~176日目まで、レーザードップラーイメージングを用いて評価した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に240 mgを皮下投与し、以降は1ヵ月間隔で120 mgを皮下投与する。」である。

②非臨床試験

1) CGRP に対する結合親和性 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト及びラット CGRP に対するガルカネズマブの結合反応速度及び親和性を評価した。その結果、ガルカネズマブのヒト及びラット CGRP に対する K_D は、それぞれ 31 pM 及び 250 pM であり、ガルカネズマブはヒト及びラット CGRP にナノモル以下の親和性で結合した。

K_D =平衡解離定数

表 ガルカネズマブのヒト及びラット CGRP に対する結合能 (*in vitro*)

結合対象	結合速度($10^6 M^{-1}s^{-1}$)	解離速度($10^{-4}s^{-1}$)	K_D (pM)	測定回数
ヒト CGRP	7.4(1.2)	2.2(1.3)	31(19)	6
ラット CGRP	8.2(3.0)	19(3.2)	250(64)	5

K_D =平衡解離定数、解離速度/結合速度、平均値(標準偏差)

方法:生理学的な pH、イオン強度及び温度 (37°C) 条件下において、センサーチップに固定化したプロテイン A でガルカネズマブを捕捉した後、CGRP 試料 (0、0.31、0.63、1.3、2.5 又は 5.0 nM) を処理し、Biacore®T100 を用いた表面プラズモン共鳴アッセイで評価した。

2) ヒト CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト α CGRP 及び β CGRP 誘発環状アデノシン-3'-5'-リン酸 (cAMP) 産生に対するガルカネズマブの阻害作用を、ヒト CGRP 受容体発現ヒト神経上皮腫細胞株 SK-N-MC で評価した。その結果、ガルカネズマブのヒト α CGRP 及び β CGRP による cAMP 産生に対する IC_{50} は、それぞれ 0.35 nM 及び 0.18 nM であり、IgG4 対照抗体では阻害作用が認められなかったことから、ガルカネズマブは α CGRP 及び β CGRP が CGRP 受容体に結合して活性化することを抑制し、cAMP 産生を阻害することが示された。

IC_{50} =50%阻害濃度

表 ガルカネズマブのヒト α CGRP 及び β CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*in vitro*)

阻害対象(測定回数)	IC ₅₀ (nM)
ヒト α CGRP 誘発 cAMP 産生 (n=4)	0.35(0.07)
#1	0.323
#2	0.275
#3	0.39
#4	0.43
ヒト β CGRP 誘発 cAMP 産生 (n=2)	0.18(0.02)
#1	0.1605
#2	0.1912

IC₅₀=50%阻害濃度、平均値±標準偏差

方法:ガルカネズマブ又はヒトIgG4 対照抗体(いずれも 2.54 pM~50 nM)をSK-N-MC 細胞に添加した後、ヒト α CGRP (2 nM) 又は β CGRP (2 nM)を添加してインキュベートし、均一時間分解蛍光(HTRF[®])アッセイで cAMP 濃度を測定した。

※ homogeneous time resolved fluorescence

3) ウサギ CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*In vitro*)²¹⁾

ウサギを用いた毒性試験の妥当性を裏付ける目的で、ヒト CGRP 受容体を介したウサギ CGRP 誘発 cAMP 産生に対するガルカネズマブの阻害作用を、ヒト CGRP 受容体発現 SK-N-MC 細胞で評価した。その結果、ガルカネズマブはウサギ CGRP によるヒト CGRP 受容体を介した cAMP 産生を阻害することが示された。K_b は 4.1±0.2 pM (IC₅₀=0.06 nM、n=4)であった。

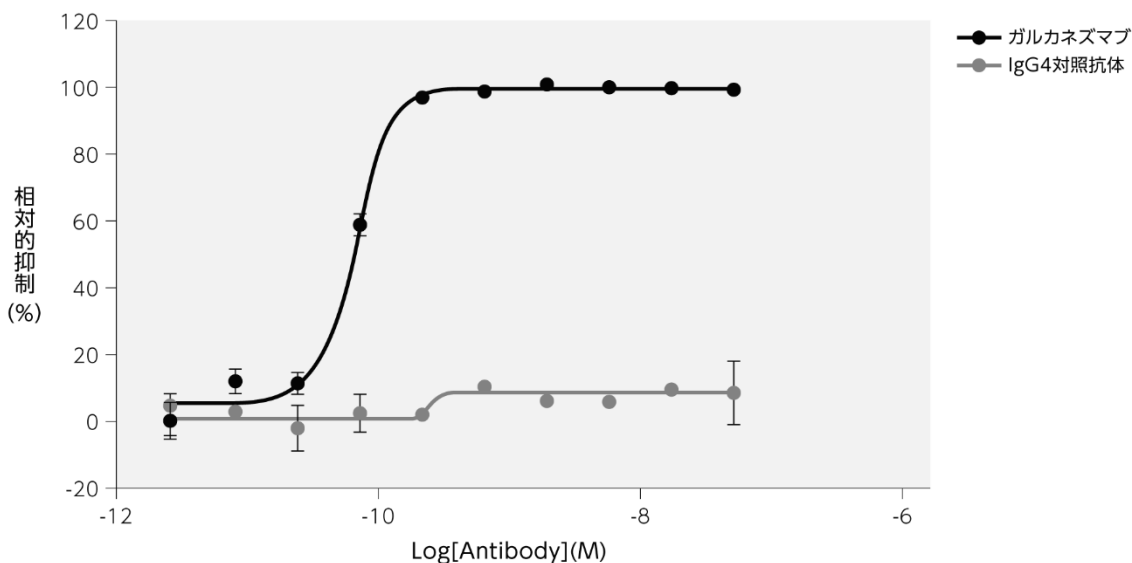


図 ガルカネズマブのウサギ CGRP 誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*in vitro*)

平均値±標準誤差 (n=4)

方法:ウサギ及びヒト CGRP 誘発 cAMP 産生の濃度反応性試験を実施後、ガルカネズマブ又はヒトIgG4 対照抗体をヒト CGRP 受容体発現 SK-N-MC 細胞に添加した後、ヒト又はウサギ CGRP [いずれも 0.8 nM (それぞれの EC₅₀ の 4 及び 13 倍に相当)]を添加してインキュベートし、HTRF アッセイで cAMP 濃度を測定した。ヒト CGRP を用いた試験におけるガルカネズマブ濃度は 0.5、1.5、4.5、14、41、124、370、1,111、3,333 及び 10,000 pM で、ウサギ CGRP を用いた試験におけるガルカネズマブ濃度は 2.5、7.6、23、69、206、617、1,852、5,556、16,667 及び 50,000 pM であった。

EC₅₀=50%効果濃度

4) ヒト CGRP 及びアミリン誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト CGRP 及びアミリン誘発 cAMP 産生に対するガルカネズマブの阻害作用を、ヒトアミリン 1 (AMY1) 受容体発現チャイニーズハムスター卵巣-K1 細胞で評価した。その結果、ガルカネズマブは CGRP 刺激時の cAMP 産生を阻害し、 K_b 値は 53.7 ± 1.2 pM ($IC_{50}=0.9$ nM, $n=2$) であったが、アミリン刺激による cAMP 産生は検討したいずれの濃度でも阻害しなかった ($K_b > 20$ nM)。

K_b =結合定数、 IC_{50} =50%阻害濃度

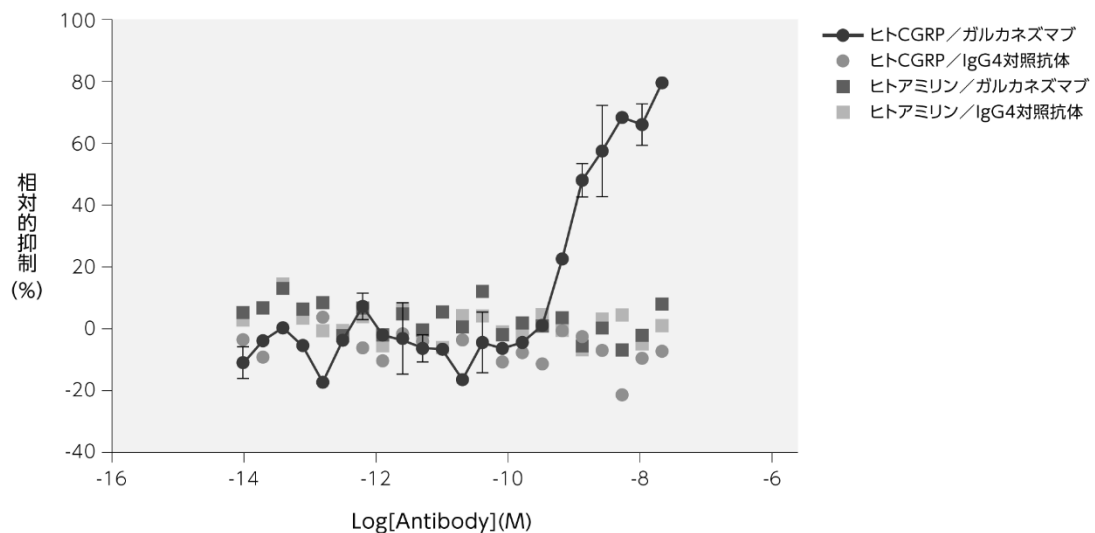


図 ガルカネズマブのヒト CGRP 及びアミリン誘発 cAMP 産生に対する阻害作用 (*in vitro*)

平均値±標準誤差 ($n=2$)

方法: ヒト CGRP 及びアミリン誘発 cAMP 産生の濃度反応性試験を実施後、ガルカネズマブ又はヒト IgG4 対照抗体をヒト AMY1 受容体発現チャイニーズハムスター卵巣-K1 細胞に添加した後、ヒト CGRP 又はアミリン[いずれも 0.8 nM(いずれも EC_{50} の 40 倍に相当)]を添加してインキュベートし、HTRF アッセイで cAMP 濃度を測定した。ガルカネズマブ濃度は 0.01、0.02、0.04、0.08、0.15、0.3、0.6、1.2、2.4、4.9、9.8、20、39、78、156、313、625、1,250、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 pM であった。

EC_{50} =50%効果濃度

5) カルシトニンペプチドファミリーに対する結合親和性 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト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、アドレノメデュリン及びインターメジン)に対するガルカネズマブの結合親和性を評価した。その結果、陽性対照であるヒト CGRP に対して、ガルカネズマブはいずれの濃度でも結合性を示した(図 A)が、陰性対照での結合は検出されなかった(図 B)。また、ガルカネズマブは最大 500 nM の濃度でもアミリン、カルシトニン及びインターメジンには結合性を示さなかった(図 C、E、I)。また、アドレノメデュリンについては、センサーグラムには変化がみられた(図 G、H)が、最低濃度処理時にはシグナル変化はほとんどみられず、高濃度処理時には陰性対照にも変化がみられた。さらに、シグナル強度は分子量に比例するため、同程度の分子数が結合した場合、CGRP の 1.6 倍の分子量のアドレノメデュリンのシグナル強度は CGRP の 1.6 倍強いと予想されたが、確認されたシグナル強度は予想よりも低くなった。これより、ガルカネズマブはヒトアドレノメデュリンに特異的に結合しないことが示唆された。

以上、カルシトニンペプチドファミリーと比較して、ガルカネズマブは CGRP に特異的に結合すると考えられた。

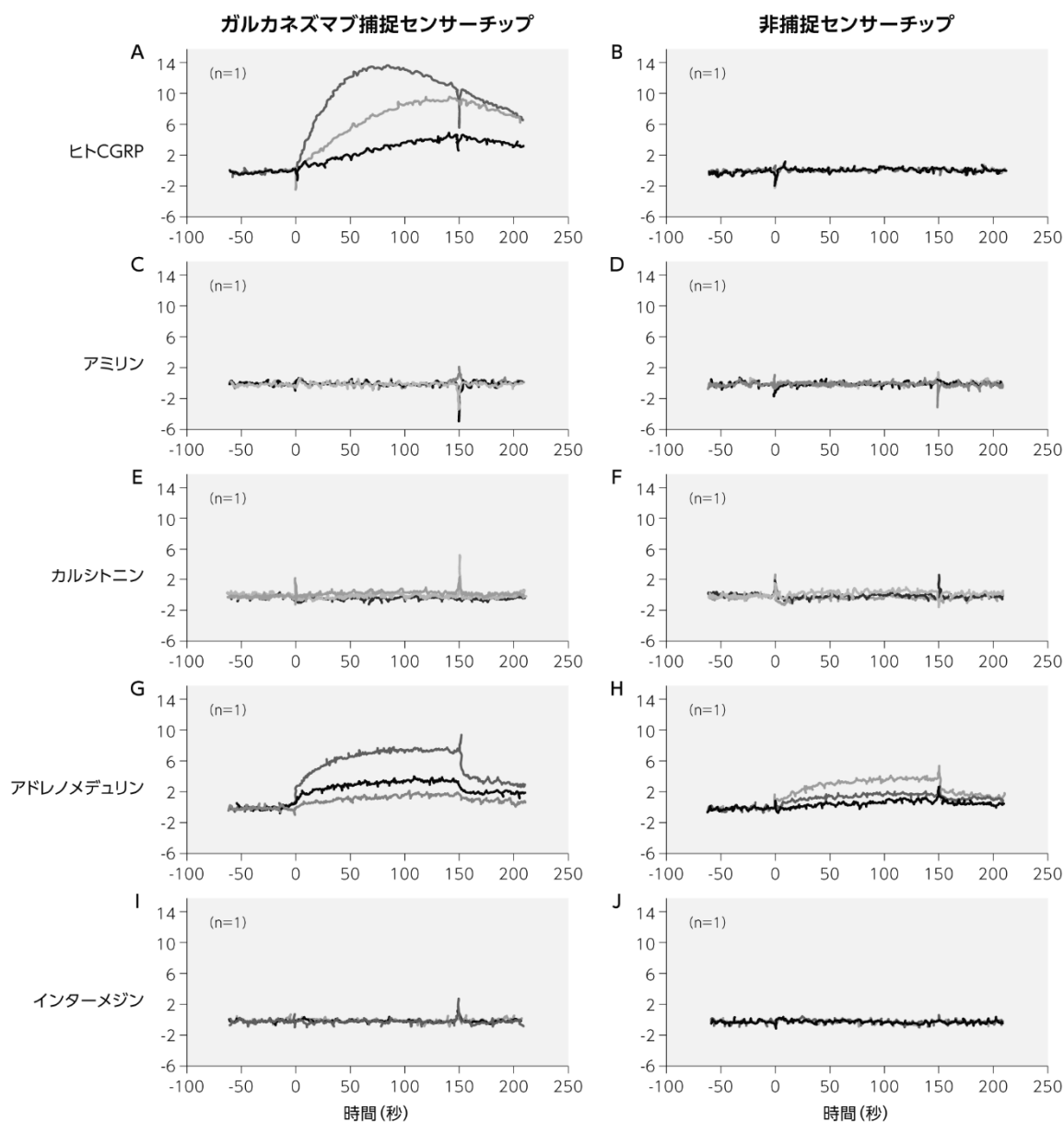


図 ガルカネズマブのカルシトニンペプチドファミリーペプチドに対する結合特性 (*in vitro*)

(n=1)

方法: センサーチップに固定化したプロテイン A でガルカネズマブを捕捉後に、ヒトカルシトニンペプチドファミリー測定試料(いずれも 56、167 及び 500 nM)を処理し、表面プラズモン共鳴アッセイで評価した。CGRP 試料[0.56、1.7 及び 5 nM(測定試料の 1/100 の濃度)]を陽性対照、ガルカネズマブ非捕捉センサーチップを陰性対照とした。

6) ヒト CGRP 受容体に対する結合親和性 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト CGRP 受容体に対するガルカネズマブの結合親和性を、CGRP 受容体発現 HEK293 細胞及び非発現 HEK293 細胞で評価した。その結果、抗 CGRP 受容体抗体が CGRP 受容体発現 HEK293 細胞に特異的に標識したのに対し、ガルカネズマブは CGRP 受容体発現及び非発現 HEK293 細胞のいずれにも結合性を示さず、ガルカネズマブはヒト CGRP 受容体に結合しないことが示された。

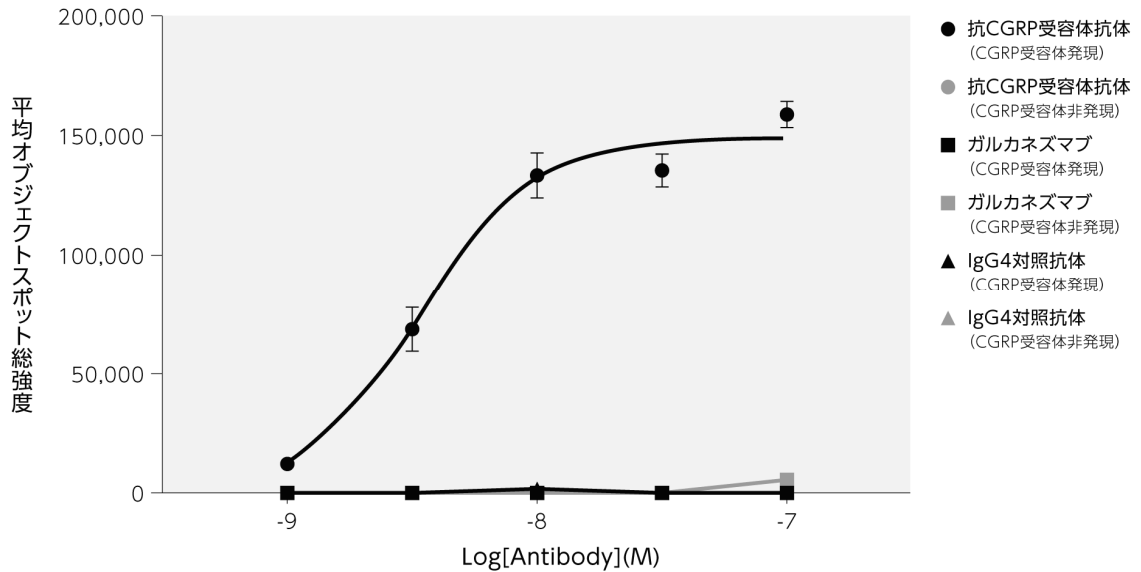


図 ガルカネズマブの CGRP 受容体発現及び非発現 HEK293 細胞に対する結合性 (*in vitro*)

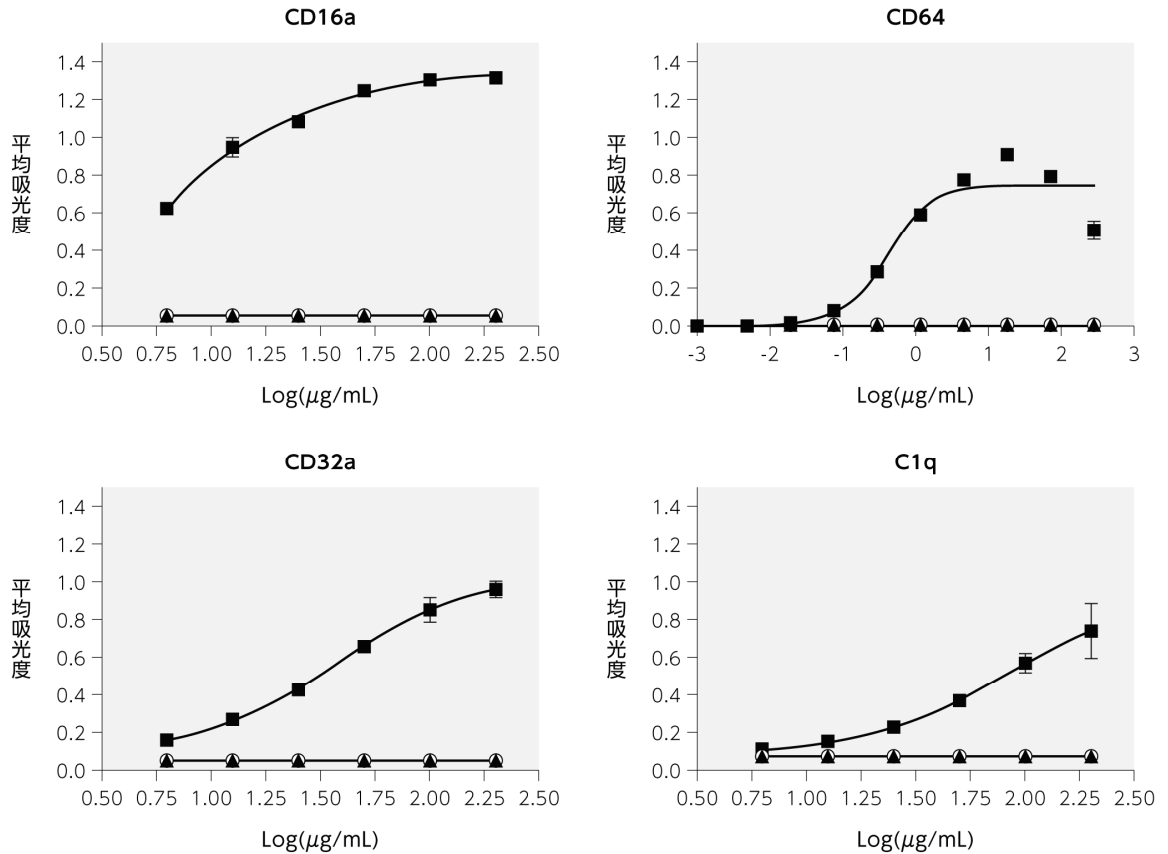
平均値±標準誤差 (n=6)

方法: Alexa488 標識一次抗体 [抗 CGRP 受容体抗体、ガルカネズマブ又は IgG4 対照抗体 (いずれも 1~100 nM)] を、CGRP 受容体発現 HEK293 細胞に添加してインキュベートし、平均オブジェクトスポット総強度^{*}で評価した。CGRP 受容体非発現 HEK293 細胞を陰性対照とした。

^{*}選択したフィールドにおける各細胞核からの所定の距離内の総スポット強度の合計をそのフィールドの総細胞数で正規化した値

7) Fc γ 受容体 I、II a 及び III a 並びに補体成分 C1q に対する結合親和性 (*In vitro*)²¹⁾

ヒト Fc γ 受容体 I、II a 及び III a (それぞれ CD64、CD32a 及び CD16a) 並びに補体成分 C1q に対するガルカネズマブの結合親和性を評価した。その結果、ヒト IgG1 陽性対照抗体が 4 分子すべてに結合したのに対し、ガルカネズマブはいずれにも結合性を示さなかった。ガルカネズマブが Fc 領域を介した免疫活性化作用を誘発する可能性は低いことが示唆された。



■ ヒトIgG1陽性対照抗体 ▲ ヒトIgG4陰性対照抗体 ○ ガルカネズマブ
 図 ガルカネズマブの CD16a、CD32a、CD64 及び C1q に対する結合能 (*in vitro*)

平均値±標準偏差

方 法:ガルカネズマブ、ヒト IgG1 陽性対照抗体又はヒト IgG4 陰性対照抗体(いずれも 6.25~200 $\mu\text{g/mL}$)を、CD16a、CD32a、CD64 又は C1q に添加してインキュベートした後、西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG F(ab')₂ を添加してインキュベート、さらにテトラメチルベンジジン試薬を添加してインキュベートし、比色分析用マイクロプレートリーダーで吸光度を測定した。

8) CIDBF 増加に対する抑制作用(ラット)²¹⁾

カプサイシンを局所適用した際の CIDBF 増加に対するガルカネズマブの抑制作用を検討するため、ラットに、ガルカネズマブ又はヒト IgG4 対照抗体を単回皮下投与し、5 日後にカプサイシンを局所適用したときの CIDBF 変化率を評価した。ガルカネズマブ投与ラットの CIDBF 増加は、IgG4 対照抗体投与ラットと比較して 25 分後に 80.5%抑制された($p < 0.001$, t 検定)。ガルカネズマブはラットにおいて、カプサイシンにより放出された内因性 CGRP の作用を抑制することが示された。

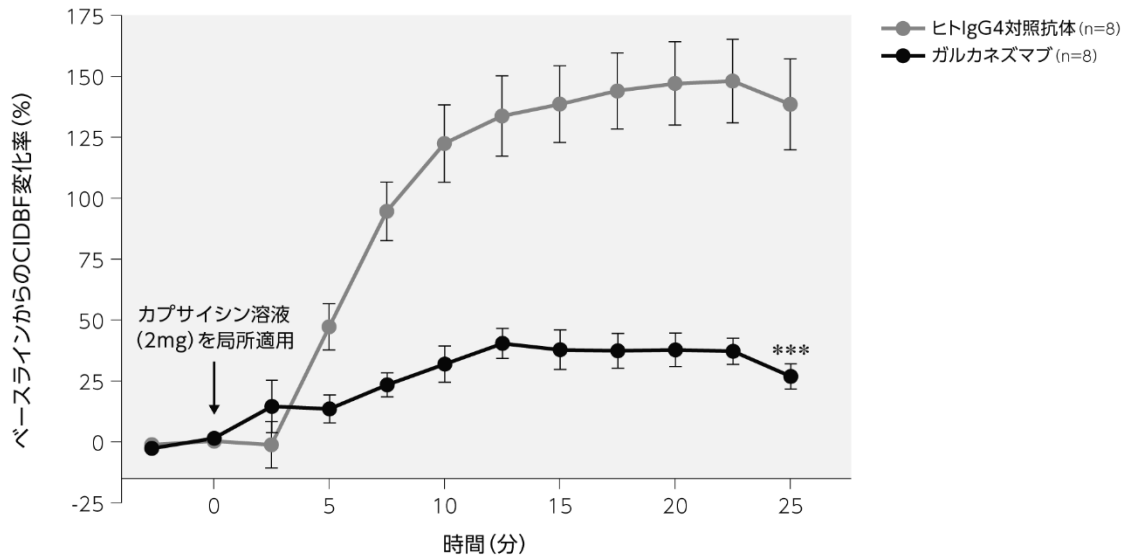


図 ガルカネズマブ単回皮下投与後の CIDBF 変化率の推移(ラット)

平均値±標準誤差 (n=8)

***: p<0.001, t 検定

方 法: Lewis ラット(雄 n=8/群)に、ガルカネズマブ又はヒト IgG4 対照抗体(いずれも 4 mg/kg)を単回皮下投与した。5 日後に、ベースラインの CIDBF を測定後、カプサイシン溶液(2 mg, 8 μ L)を局所適用し、レーザードップラーイメージングを用いて CIDBF を 25 分後まで評価して、25 分後のデータを t 検定により解析した。

9) CIDBF 増加に対する抑制作用(サル)²¹⁾

カプサイシンを局所適用した際の CIDBF 増加に対するガルカネズマブの抑制作用を検討するため、サルにガルカネズマブを 5 mg/kg の用量で静脈内投与し(投与 0 日)、投与 1、15 及び 29 日後に LDI スキャンのベースラインを測定し、その後カプサイシン溶液を前腕皮膚に局所適用して、5 分ごとに 25 分間繰り返し LDI スキャンを行った。CIDBF の変化は各測定日のベースラインからの変化率で表し、カプサイシン適用 25 分後の CIDBF をガルカネズマブ投与前のカプサイシンの作用(投与-20 日)と比較して、ガルカネズマブによる阻害作用を定量化した。

サルにカプサイシンを局所適用すると、25 分後に CIDBF がベースラインから 105%増加した(投与-20 日)。ガルカネズマブ投与後のカプサイシン局所適用 25 分後の血流増加は、投与-20 日と比較して、1、15 及び 29 日後にそれぞれ 87%、71%及び 63%抑制された。

以上、ガルカネズマブはサル前腕皮膚の CGRP を中和し、その作用は強力で長期間持続することが示された。

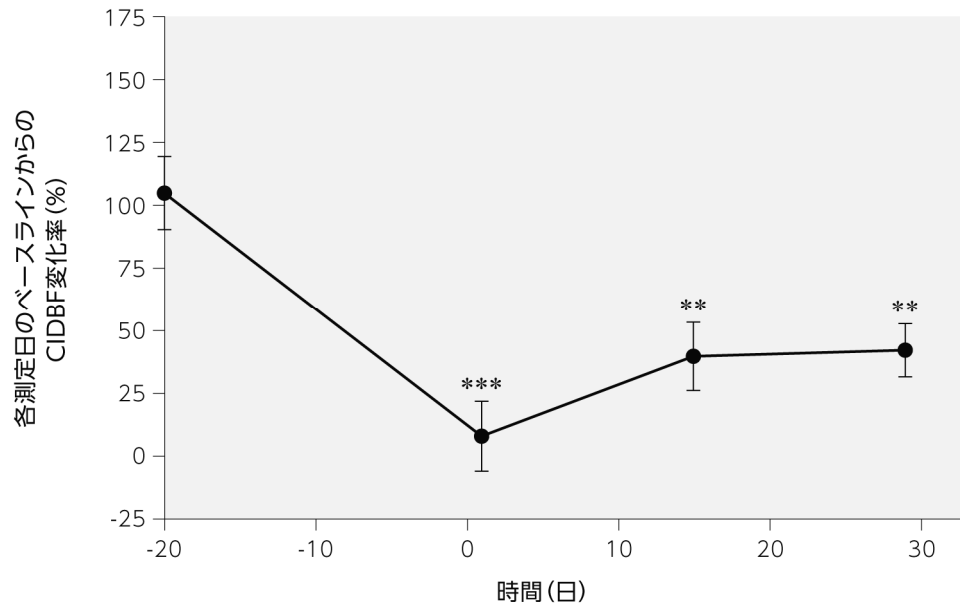


図 ガルカネズマブ単回静脈内投与後の CIDBF 変化率の推移(サル)

平均値±標準誤差 (n=4~6)

** : p<0.01, *** : p<0.001, MMRM

方法:サル(n=4~6)に、ガルカネズマブ(5 mg/kg)を静脈内に単回投与した。1、15 及び 29 日後に、ベースラインの CIDBF を測定後、カプサイシン溶液(2 mg、20 μL)を前腕皮膚に局所適用し、レーザードップラーイメージングを用いて 25 分後の CIDBF を評価し、ガルカネズマブ投与 20 日前のデータと比較して、ベースラインからの変化率を応答変数、動物をランダム効果、時間を固定効果、無構造を共分散構造とする MMRM により解析した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時(健康被験者)

日本人健康被験者に本剤 5~300 mg^{注)}を単回皮下投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度は以下のとおりである。ガルカネズマブは、 t_{max} 5~9 日で吸収され、 $t_{1/2}$ は約 23~30 日間であった。

日本人及び外国人健康被験者の PK パラメータは同程度であり(表)、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加と共に上昇した²⁾。

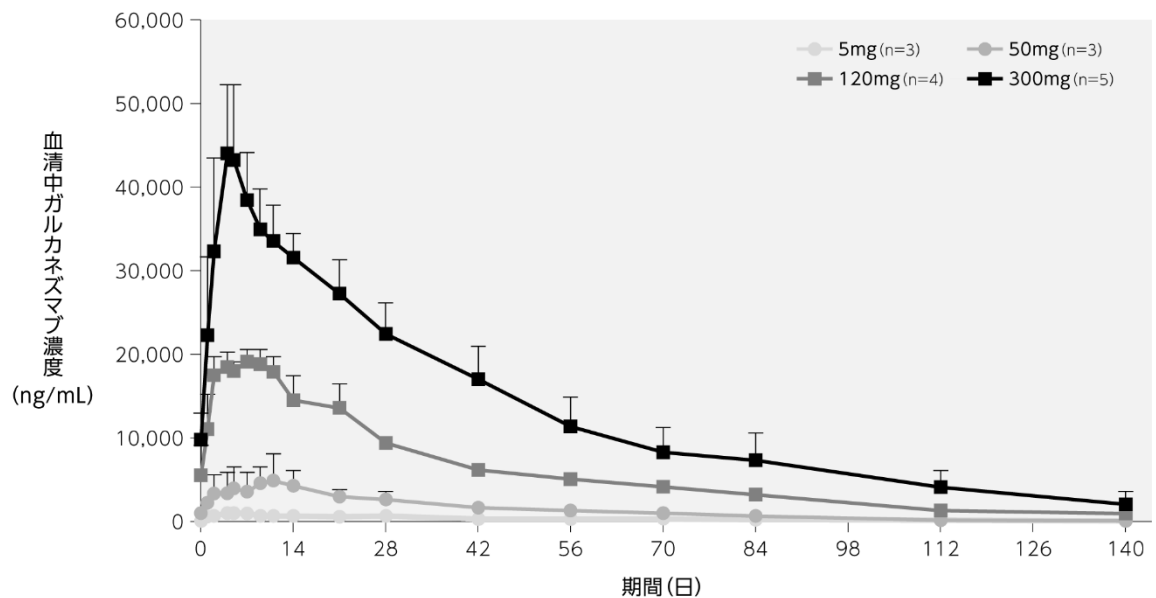


図 日本人健康被験者における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブ濃度推移
平均値+標準偏差

表 日本人及び外国人健康被験者における単回皮下投与時の血清中ガルカネズマブの PK パラメータ

対象	投与量 (例数)	t_{max} * ¹ (day)	$t_{1/2}$ * ² (day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·day/mL)	CL/F (mL/day)	V_z/F (mL)
日本人	5 mg (N=3)	6.26 (4-7)	22.8 (17.0-29.4)	914 (11)	27900 (19)	179 (19)	5890 (12)
	50 mg (N=3)	9 (9-11)	22.6 (18.6-27.7)	4480 (63)	180000 (48)	277 (48)	9020 (28)
	120 mg (N=4)	4.62 (4-9)	28.7* ³ (24.8-32.8)	19500 (9)	829000* ³ (4)	145* ³ (4)	5990* ³ (12)
	300 mg (N=5)	5 (4-5)	29.5 (21.8-47.9)	44400 (19)	1870000 (28)	160 (28)	6810 (20)
外国人	5 mg (N=3)	7 (7-7)	27.0 (24.3-30.1)	657 (28)	28800 (36)	174 (36)	6750 (25)
	50 mg (N=2)	9, 5* ⁴	23.2, 23.5* ⁴	6470, 2460* ⁴	288000, 103000* ⁴	174, 486* ⁴	5830, 16500* ⁴
	120 mg (N=3)	7 (5-9)	26.8 (21.1-30.9)	16200 (31)	700000 (65)	171 (65)	6620 (40)
	300 mg (N=3)	5 (4-5)	24.0 (21.0-29.2)	36800 (7)	1440000 (5)	209 (5)	7220 (14)

幾何平均値(変動係数%)

* 1:中央値(最小値-最大値)

* 2:幾何平均値(最小値-最大値)

* 3:N=3

* 4:個別値

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ(遺伝子組換え)として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

2) 反復投与(日本人反復性及び慢性片頭痛患者)

日本人反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者に本剤を初回に 240 mg 皮下投与し、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg 皮下投与したときの血清中ガルカネズマブのトラフ濃度は以下のとおりであった。血清中ガルカネズマブのトラフ濃度は初回投与後に定常状態に到達し、投与後 6 ヶ月では反復性片頭痛患者で 20400 ng/mL、慢性片頭痛患者で 21000 ng/mL であった^{4, 16)}。

表 1. 反復皮下投与時の血清中ガルカネズマブのトラフ濃度(ng/mL)[平均値(標準偏差)](CGAN 試験)

対象	1 ヶ月*		2 ヶ月		3 ヶ月		6 ヶ月	
反復性片頭痛患者	N=229	20600(6000)	N=115	19600(6750)	N=113	20600(7360)	N=104	20400(7490)

表 2. 反復皮下投与時の血清中ガルカネズマブのトラフ濃度(ng/mL)[平均値(標準偏差)](CGAP 試験)

対象	1 ヶ月*		2 ヶ月		3 ヶ月		6 ヶ月	
慢性片頭痛患者	N=64	21300(7580)	N=32	22100(9340)	N=32	22000(9000)	N=30	21000(8330)

* 初回に 240 mg を皮下投与したとき

2309 例(日本人患者 420 例を含む)のデータを用いた PopPK 解析に基づくと、初回に 240 mg を皮下投与したときのガルカネズマブの C_{max} は約 31 μ g/mL(変動係数 26%)であった。以降 120 mg 又は 240 mg^{注)}を 1 ヶ月間隔で皮下投与したとき、定常状態における C_{max} はそれぞれ約 30 μ g/mL(変動係数 32%)又は 58 μ g/mL(変動係数 29%)であった²⁴⁾。5~300 mg^{注)}投与時に、吸収速度に用量依存性は認められなかった。

表 3. PopPK 解析により推定した CGAN 試験及び CGAP 試験における日本人での血清中ガルカネズマブの PK パラメータ

投与量		120 mg ^{注1)}	240 mg
投与 6 カ月	$C_{max, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	32.9(23)	66.2(22)
	$t_{max, ss}$ (h) ^{注2)}	124	124
	$C_{min, ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	19.0(32)	38.4(31)
	$AUC_{\tau, ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	19100(26)	38400(26)

幾何平均値 (変動係数%)

注 1) 初回のみ 240 mg を投与

注 2) 中央値

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ (遺伝子組換え) として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

3) 注射器が PK に及ぼす影響 (CGAQ 試験) (健康被験者、外国人データ)^{25, 26)}

外国人健康被験者 160 例に、ガルカネズマブ 240 mg をオートインジェクター又はプレフィルドシリンジで単回皮下投与したときの血清中ガルカネズマブの濃度推移及び PK パラメータは、下記のとおりであった。また、US/EU migraine PopPK 解析の結果同様、投与部位 (上腕、腹部又は大腿部) 間で、ガルカネズマブの吸収に統計学的な有意差は認められなかった。

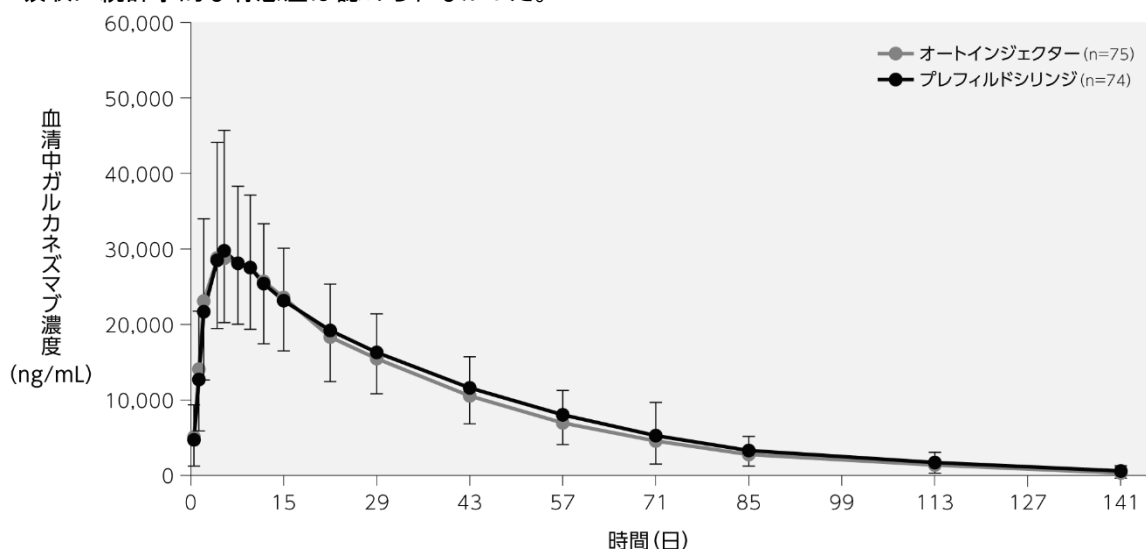


図 外国人健康被験者におけるオートインジェクター及びプレフィルドシリンジ投与による血清中ガルカネズマブ濃度推移

平均値 ± 標準偏差

表 外国人健康被験者におけるオートインジェクター及びプレフィルドシリンジ投与による血清中ガルカネズマブの PK パラメータ

	T_{max} ^{※1)} (day)	$T_{1/2}$ ^{※2)} (day)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·day/mL)
オートインジェクター (n=75)	5.00 (1.00-13.92)	22.8 (11.8-40.2)	32,300 (33)	1,110,000 (35)
プレフィルドシリンジ (n=74)	6.96 (1.95-19.91)	23.3 (12.3-35.1)	31,500 (40)	1,170,000 (35)

T_{max} = 最高血清中濃度到達時間、 $T_{1/2}$ = 消失半減期、 C_{max} = 最高血清中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ = 0 時間から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積

幾何平均値 (変動係数%)

※1 中央値 (最小値-最大値)、※2 幾何平均値 (最小値-最大値)

方法: 外国人健康被験者 160 例を対象に、ガルカネズマブ 240 mg (120 mg を 2 回) をオートインジェクター (80 例) 又はプレフィルドシリンジ (80 例) で単回皮下投与したときの血清中ガルカネズマブの濃度推移及び PK パラメータを評価した。また PK に及ぼす投与部位の影響を確認するため、投与部位 (上腕部、腹部又は大腿部) で層別化した。

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤 5～300 mg を単回皮下投与した日本人及び白人健康被験者 26 例[日本人健康被験者:15 例、白人健康被験者:11 例]から、静脈血検体を投与前から投与 20 週間後に採取し、ノンコンパートメント法により被験者ごとの PK パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス
「VII. 1. (2)1)単回投与時(健康被験者)」「VII. 1. (2)2)反復投与(日本人反復性及び慢性片頭痛患者)」「VII. 7. 排泄」の項参照

(5) 分布容積
「VII. 1. (2)1)単回投与時(健康被験者)」の項参照

(6) その他
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

1 次吸収及び線形性の消失を伴う 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析(US/EU migraine PopPK 解析、JP migraine PopPK 解析)(外国人データ含む)^{24, 27)}

ガルカネズマブの PK 特性は、2 つの PopPK 解析を実施して評価した。

US/EU migraine PopPK 解析では、臨床試験 6 試験^{*1} の片頭痛患者(ガルカネズマブ 5～300 mg を月 1 回、3 ヶ月間反復皮下投与、又は 120 mg^{**2} もしくは 240 mg を月 1 回、3、6 もしくは 9 ヶ月間反復皮下投与)及び

日本人を含む健康被験者(5~300 mg を単回皮下投与、又は 300 mg を月 1 回、2 カ月間反復皮下投与)のデータ(1,889 例)を用いて、ガルカネズマブの PK や PK に影響を及ぼす可能性のある内因性要因(年齢、体重、人種及び性別等)等を検討した。

US/EU migraine PopPK 解析に、国内第 II 相試験(CGAN 試験)及び国内第 III 相長期投与試験(CGAP 試験)を加えて併合した、JP migraine PopPK 解析では、臨床試験 8 試験^{※3}の日本人 420 例を含む片頭痛患者(ガルカネズマブ 5~300 mg を月 1 回、3 カ月間反復皮下投与、又は 120 mg^{※2}もしくは 240 mg を月 1 回、3、6、9 もしくは 12 カ月間反復皮下投与)及び日本人を含む健康被験者(5~300 mg を単回皮下投与、又は 300 mg を月 1 回、2 カ月間反復皮下投与)のデータ(2,309 例)を用いて、ガルカネズマブの PK や民族(日本人又は外国人)が PK に与える影響を検討した。

2,309 例(日本人患者 420 例を含む)のデータを用いた PopPK 解析に基づくと、初回に 240 mg を皮下投与したときのガルカネズマブの C_{max} は約 31 $\mu\text{g/mL}$ (変動係数 26%)であった。以降 120 mg 又は 240 mg を 1 カ月間隔で皮下投与したとき、定常状態における C_{max} はそれぞれ約 30 $\mu\text{g/mL}$ (変動係数 32%)又は 58 $\mu\text{g/mL}$ (変動係数 29%)であった。5~300 mg 投与時に、吸収速度に用量依存性は認められなかった。

※1 CGAO 試験、CGAE 試験、CGAB 試験、CGAG 試験、CGAH 試験、CGAI 試験

※2 初回のみ 240 mg 投与

※3 CGAN 試験、CGAP 試験、CGAO 試験、CGAE 試験、CGAB 試験、CGAG 試験、CGAH 試験、CGAI 試験

1) 内因性要因が PK に及ぼす影響(US/EU migraine PopPK 解析、JP migraine PopPK 解析)(外国人データ含む)²⁴⁾

US/EU migraine PopPK 解析において、性別、年齢、体重、人種、民族(非ヒスパニック又はヒスパニック)、免疫原性(抗薬物抗体陽性/陰性と抗体価)、Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{CR} 及びビリルビン濃度は、ガルカネズマブの PK に影響を及ぼさず、これらの要因に基づく用量調節の必要はないと考えられた。

また、JP migraine PopPK 解析において、民族(日本人又は外国人)はガルカネズマブの PK に影響を及ぼさなかった。

なお、US/EU migraine PopPK 解析において、ビリルビン濃度及び CL_{CR} がガルカネズマブの PK に影響を及ぼさず、また IgG モノクローナル抗体はタンパク質異化経路により消失すると考えられるため、ガルカネズマブの PK に対する肝機能及び腎機能の影響に関する試験は実施していない。

CL_{CR} =クレアチニンクリアランス

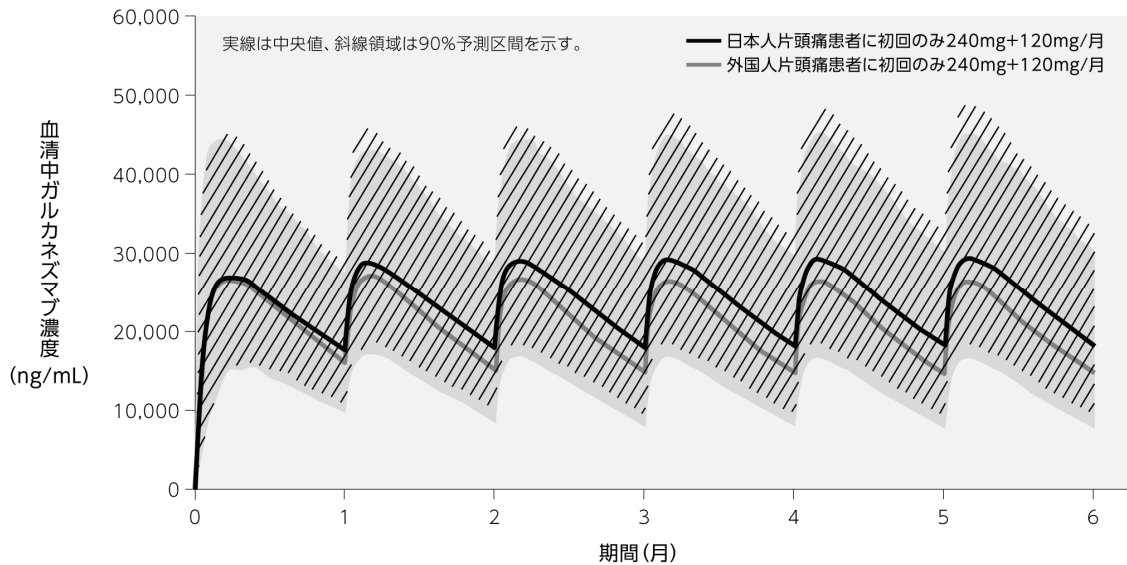


図 日本人及び外国人患者における血清中ガルカネズマブ濃度推移の予測
(JP migraine PopPK 解析)

方法: JP migraine PopPK 解析を用いて、ガルカネズマブ開始用量 240 mg 投与後に、月 1 回 120 mg を 5 回投与したときの日本人及び外国人片頭痛患者における血清中ガルカネズマブ濃度-時間プロファイルを予測した。

2) 開始用量

(JP migraine PopPK 解析)

JP migraine PopPK 解析を用いて予測した、日本人片頭痛患者に対するガルカネズマブ 120 mg (初回のみ 240 mg 投与) 又は 120 mg を月 1 回、6 ヶ月間反復皮下投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度-時間プロファイルは、下記の図のとおりであった。

血清中ガルカネズマブ濃度は、開始用量 240 mg 投与後に、120 mg を月 1 回、反復皮下投与したときの定常状態の曝露量に達した。

JP migraine PopPK 解析の結果、吸収速度定数 (K_a) は 0.02/hr (IIV 95%)、 CL/F は 0.00772 L/h (IIV 32%)、 V/F は 7.06 L (IIV 32%) であった。

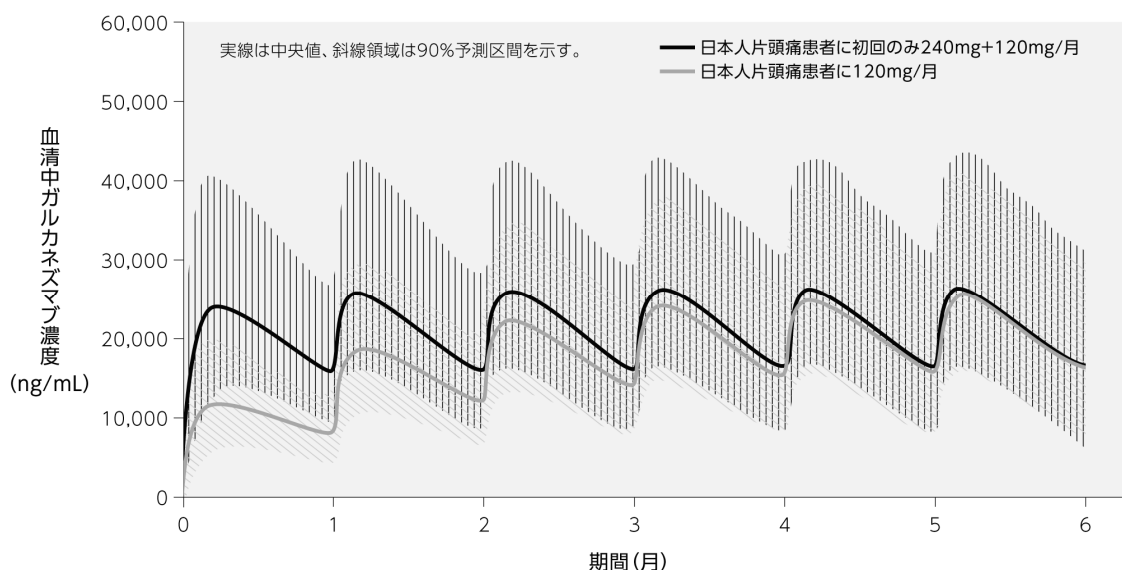


図 血清中ガルカネズマブ濃度推移の予測 (JP migraine PopPK 解析)

方 法: JP migraine PopPK 解析を用いて、ガルカネズマブ開始用量 240 mg 投与後に月 1 回 120 mg を 5 回投与、又は月 1 回 120 mg を 6 回投与したときの日本人片頭痛患者における血清中ガルカネズマブ濃度-時間プロファイルを予測した。

表 JP migraine PopPK 解析の最終モデルの母集団 PK パラメータ及び固定効果パラメータの推定値

パラメータ	推定値 (%SEE)	IIV ^a (%SEE)	95%信頼区間 (ブートストラップ法)
吸収率			
吸収速度定数 (Ka) (/hr)	0.0200 (5)	95% (15)	(0.0187-0.0225)
クリアランス			
CL/F (L/h)	0.00772 (1)	32% (6)	(0.00758-0.00782)
体重が CL/F ^b に与える影響	0.558 (5)	—	(0.500-0.617)
分布容積			
V/F (L)	7.06 (1)	32% (6)	(6.95-7.17)
IIV^c			
共分散 (Ka と CL/F)	0.0617 (19)		(0.0272-0.0927)
共分散 (CL/F と V/F)	0.0664 (8)		(0.0541-0.0791)
残差 (比例誤差) ^d	22% (3)		(21-23)

BW=体重; CL/F=見かけのクリアランス; CV=変動係数; IIV=個体間変動; SEE=推定値の標準誤差; V/F=見かけの分布容積

a %IIV = $100 \times \sqrt{\exp(\omega^2) - 1}$; ω^2 は関連するパラメータの分散である。

b $CL/F_{\text{individual}} = CL/F_{\text{population}} * (BW_{\text{individual}} / 73.6)^{0.558}$; 73.6 は母集団の体重の中央値であり、0.558 はモデルによって予測された体重の影響の推定値である。

c ω^2 間の共分散

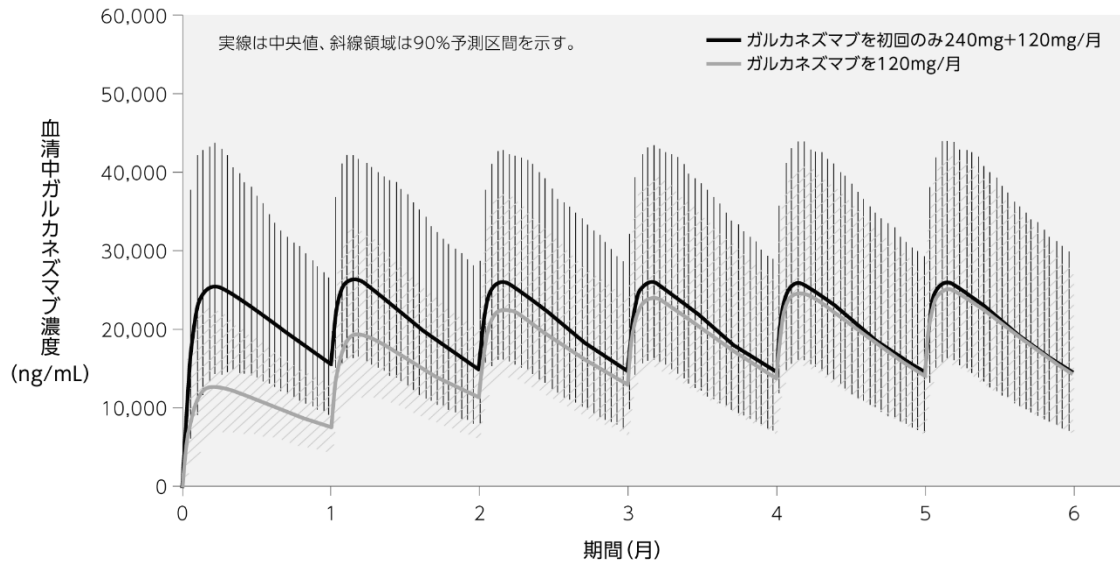
d %CV = $100 \cdot \sqrt{\sigma^2(1)}$; σ は残差 (比例誤差) を示す。

(US/EU migraine PopPK 解析) (外国人データ含む)^{24, 27} (参考データ)

US/EU migraine PopPK 解析を用いて予測した、ガルカネズマブ 120 mg (初回のみ 240 mg 投与) 又は 120 mg を月 1 回、6 ヶ月間反復皮下投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度-時間プロファイルは、下記の図のとおりであった。

血清中ガルカネズマブ濃度は、開始用量 240 mg 投与後に、120 mg を月 1 回、反復皮下投与したときの定常状態の曝露量に達した。

US/EU migraine PopPK 解析の結果、吸収速度定数 (Ka) は 0.0199/hr (IIV 92%)、CL/F は 0.00785 L/h (IIV 34%)、V/F は 7.33 L (IIV 34%) であった。



US/EU migraine PopPK 解析 (CTD2.7.2.3.1.1) から作成

図 血清中ガルカネズマブ濃度推移の予測 (US/EU migraine PopPK 解析)
(外国人データ含む)

方 法: US/EU migraine PopPK 解析を用いて、ガルカネズマブ開始用量 240 mg 投与後に月 1 回 120 mg を 5 回投与、又は月 1 回 120 mg を 6 回投与したときの血清中ガルカネズマブ濃度-時間プロファイルを予測した。

表 US/EU migraine PopPK 最終モデルの母集団 PK パラメータ及び固定効果パラメータの推定値

パラメータ	推定値 (%SEE)	IIV ^a (%SEE)	95%信頼区間 (ブートストラップ法)
吸収率			
吸収速度定数 (Ka) (/hr)	0.0199 (2)	92% (5)	(0.0181-0.0217)
クリアランス			
CL/F (L/h)	0.00785 (1)	34% (6)	(0.00770-0.00799)
体重が CL/F ^b に与える影響	0.601 (6)	—	(0.522-0.698)
分布容積			
V/F (L)	7.33 (1)	34% (7)	(7.20-7.47)
IIV^c			
共分散 (Ka と CL/F)	0.0694 (19)		(0.0115-0.102)
共分散 (CL/F と V/F)	0.0716 (9)		(0.0615-0.0848)
残差 (比例誤差) ^d	22% (3)		(21-22)

BW=体重; CL/F=見かけのクリアランス; CV=変動係数; IIV=個体間変動; SEE=推定値の標準誤差; V/F=見かけの分布容積

^a %IIV = $100 \times \sqrt{\exp(\omega^2) - 1}$; ω N は関連するパラメータの分散である。

^b $CL/F_{\text{individual}} = CL/F_{\text{population}} * (BW_{\text{individual}} / 73.6)^{0.601}$; 73.6 は母集団の体重の中央値であり、0.601 はモデルによって予測された体重の影響の推定値である。

^c ω 2 間の共分散

^d %CV = $100 \cdot \sqrt{\sigma^2(1)}$; σ は残差 (比例誤差) を示す。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはガルカネズマブ (遺伝子組換え) として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。」である。

4. 吸収

PopPK 解析の結果同様、投与部位によって、ガルカネズマブの吸収は大きく変わらなかった^{24, 25)}。(「VII. 1. (2) 3) 注入器が PK に及ぼす影響 (CGAQ 試験) (健康被験者、外国人データ)」の項参照)

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

SD ラット(雄)に^[125]I-ガルカネズマブを 4 mg/kg 単回皮下投与したところ、中枢神経系組織(視床下部、前頭前野皮質、小脳及び脊髄など)のガルカネズマブの濃度は、同時に採取した血漿中濃度の 0.10%~0.35%の範囲であった。また、脳脊髄液中のガルカネズマブ濃度は試験期間を通して血漿中濃度の 0.10%~0.13%であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

SD ラット(雌)にガルカネズマブを 100 mg/kg の用量(10 mL/kg の投与容量)で、交配前(14 日間)から受胎を通して器官形成期まで皮下投与したところ、妊娠 20 日のラット胎児の血清中濃度は母動物の血清中濃度の 25%~39%であった。また、妊娠ニュージーランドホワイトウサギに 100 mg/kg の用量(2 mL/kg の投与容量)で、皮下投与したところ妊娠 29 日のウサギ胎児の血清中濃度は母動物の血清中濃度の 110%~441%であった²⁸⁾。

「Ⅷ. 6. (5)妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

乳汁移行試験は実施しなかったが、IgG 抗体はヒトの乳汁中に移行することが示されている^{29, 30)}。

(4) 髄液への移行性

「Ⅶ. 5. (1)血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

ガルカネズマブの中樞移行性を評価した試験において、SD ラット(雄)に^[125]I-ガルカネズマブを 4 mg/kg 単回皮下投与したところ、末梢組織(硬膜、脾臓及び三叉神経節)におけるガルカネズマブの濃度は血漿中濃度の 5%~11%であった。なお、ガルカネズマブはモノクローナル抗体であり、その分布は主に血管系に限られると予想されたことから、その他の組織分布試験は実施しなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ガルカネズマブは IgG4 モノクローナル抗体であり、内因性 IgG と同様に異化経路によりペプチド断片及びアミノ酸に分解されると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

ガルカネズマブは代謝酵素阻害及び酵素誘導に関与しないと考えられる。

- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当しない(皮下投与する薬剤であるため)
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

ガルカネズマブは IgG4 モノクローナル抗体であり、タンパク質の異化経路によりペプチド及びアミノ酸に分解されて体内から消失すると考えられることから、排泄に関する試験は実施しなかった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

ガルカネズマブ(遺伝子組換え)はタンパク質であることから、透析で除去されないと考えられる。

腹膜透析: 該当資料なし

血液透析: 該当資料なし

直接血液灌流: 該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害患者

肝機能障害患者における本剤の PK に関する検討は行っていない。IgG モノクローナル抗体は、主に細胞外異化経路により消失し、肝機能障害はガルカネズマブのクリアランスに影響しないと考えられる。PopPK 解析(JP migraine PopPK)に基づくと、ビリルビン濃度はガルカネズマブの CL/F に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。(「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照)

(2) 腎機能障害患者

腎機能障害患者における本剤の PK に関する検討は行っていない。IgG モノクローナル抗体の腎排泄は低いと考えられる。PopPK 解析(JP migraine PopPK)に基づくと、クレアチニンクリアランス(最小値~最大値:24~308 mL/min)はガルカネズマブの CL/F に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。(「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照)

(3) その他

PopPK 解析(JP migraine PopPK)に基づくと、年齢、性別、体重、人種、又は民族はガルカネズマブの CL/F 及び V/F に影響を及ぼさなかった²⁴⁾。(「VII. 3. (2)パラメータ変動要因」の項参照)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴を有する患者[11.1.1 参照]

(解説)

一般に過去に本剤の成分に対し重篤な過敏症を発現した場合、本剤の再投与により重篤な過敏症状を発現する可能性があることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

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

8.3 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。

・自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

・自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。[11.参照]

・自己投与を適用する場合は、使用済みのオートインジェクターあるいはシリンジを再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

(解説)

8.1 本剤の対象患者の選択や投与の中止・継続等には、適切な判断が求められることを踏まえ設定した。

- 8.2 適正使用の観点から、本剤は発現した頭痛発作の対症療法に用いる薬剤ではないことを明確にすることから設定した。
- 8.3 本剤は皮下投与の注射剤であり、医師又は医師の直接の監督のもとで投与することが適切として、注意喚起を設定した。自己投与の適用については、その妥当性の検討及び確認が必要であり、医師の管理指導の下で実施することが重要であることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

- (1) 合併症・既往歴等のある患者
設定されていない
- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている。本剤はウサギ及びラットにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児に有害な影響は認められなかった²⁸⁾。

(解説)

本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は臨床試験では除外されており、一般にヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られていること、またウサギ及びラットにおいて胎児への移行が報告されているため、企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]の記載を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られていることから、本剤も授乳された乳児への移行の可能性が考えられる。

(解説)

本剤の乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響を検討した試験はないが、一般にヒト IgG は乳汁移行することが知られているため CCDS の記載を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験結果は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応(頻度不明)

アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてもあらわれることがあり、また反応が長引くことがある。[2.参照]

(解説)

海外市販後の自発報告において重篤な過敏症が報告されているため、観察の実施や処置の必要性についてCCDSの記載を参考に設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
副作用分類	1%以上	1%未満	頻度不明
感 覚 器		回転性めまい	
消 化 器		便秘	
注 射 部 位	注射部位疼痛(10.1%)、注射部位反応(紅斑、そう痒感、内出血、腫脹等)(14.9%)		
皮 膚		そう痒症、蕁麻疹	発疹

(解説)

本剤の副作用として臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された事象を CCDS の記載を参考に設定した。なお、事象の頻度は CGAN、CGAG、CGAH、CGAI(DB-Phase)、CGAW、CGAP 及び CGAJ 試験において、本剤を初回 240 mg、以降は 1 カ月間隔で 120 mg 又は 240 mg 投与された群の頻度に基づき算出した。

◆副作用頻度一覧表等

反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者を対象とした、日本人及び外国人の臨床試験*)を併合した副作用・感染症の発現状況

*)CGAN、CGAP、CGAW、CGAG、CGAH、CGAI(DB-Phase)、CGAJ 試験において、本剤を初回 240 mg、以降は 1 ヶ月間隔で 120 mg 又は 240 mg 投与群

	合計		
評価対象例数	2582	錯乱状態	1 (0.04)
副作用発現症例数	780	失見当識	1 (0.04)
副作用発現割合(%)	30.21	多幸気分	1 (0.04)
副作用の種類	N (%)	易刺激性	1 (0.04)
感染症および寄生虫症	49 (1.90)	リビドー減退	1 (0.04)
上咽頭炎	23 (0.89)	気分変化	1 (0.04)
上気道感染	7 (0.27)	気分動揺	1 (0.04)
副鼻腔炎	6 (0.23)	臭気恐怖症	1 (0.04)
インフルエンザ	5 (0.19)	睡眠障害	1 (0.04)
気管支炎	2 (0.08)	神経系障害	56 (2.17)
咽頭炎	2 (0.08)	浮動性めまい	22 (0.85)
扁桃炎	2 (0.08)	頭痛	7 (0.27)
尿路感染	2 (0.08)	注意力障害	4 (0.15)
外陰腔真菌感染*	1 (0.05)	嗜眠	4 (0.15)
遊走性紅斑	1 (0.04)	片頭痛	4 (0.15)
胃腸炎	1 (0.04)	傾眠	4 (0.15)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.04)	錯感覚	3 (0.12)
帯状疱疹	1 (0.04)	知覚過敏	2 (0.08)
膿痂疹	1 (0.04)	失神寸前の状態	2 (0.08)
喉頭炎	1 (0.04)	失語症	1 (0.04)
口腔ヘルペス	1 (0.04)	不器用	1 (0.04)
肺炎	1 (0.04)	異常感覚	1 (0.04)
細菌性副鼻腔炎	1 (0.04)	味覚異常	1 (0.04)
ウイルス感染	1 (0.04)	神経圧迫	1 (0.04)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.08)	感覚障害	1 (0.04)
肺の悪性新生物	1 (0.04)	失神	1 (0.04)
乳頭の悪性新生物	1 (0.04)	三叉神経障害	1 (0.04)
血液およびリンパ系障害	2 (0.08)	眼障害	12 (0.46)
貧血	1 (0.04)	霧視	4 (0.15)
リンパ節症	1 (0.04)	眼充血	2 (0.08)
免疫系障害	3 (0.12)	眼の隈	1 (0.04)
過敏症	3 (0.12)	眼そう痒症	1 (0.04)
代謝および栄養障害	9 (0.35)	眼瞼皮膚乾燥	1 (0.04)
食欲減退	2 (0.08)	流涙増加	1 (0.04)
体液貯留	1 (0.04)	近視	1 (0.04)
食物渴望	1 (0.04)	眼窩周囲腫脹	1 (0.04)
高血糖	1 (0.04)	羞明	1 (0.04)
低カリウム血症	1 (0.04)	光視症	1 (0.04)
食欲亢進	1 (0.04)	視力障害	1 (0.04)
インスリン抵抗性	1 (0.04)	耳および迷路障害	12 (0.46)
多飲症	1 (0.04)	回転性めまい	7 (0.27)
精神障害	19 (0.74)	突発性難聴	2 (0.08)
不安	4 (0.15)	耳鳴	2 (0.08)
不眠症	4 (0.15)	片耳難聴	1 (0.04)
感情不安定	2 (0.08)	聴覚過敏	1 (0.04)
注意欠陥多動性障害	1 (0.04)	メニエール病	1 (0.04)
		心臓障害	6 (0.23)
		動悸	3 (0.12)

洞性不整脈	1 (0.04)
ストレス心筋症	1 (0.04)
頻脈	1 (0.04)
血管障害	9 (0.35)
ほてり	5 (0.19)
高血圧	3 (0.12)
血腫	1 (0.04)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (0.89)
咳嗽	6 (0.23)
口腔咽頭痛	6 (0.23)
鼻閉	3 (0.12)
呼吸困難	2 (0.08)
鼻出血	2 (0.08)
鼻漏	2 (0.08)
喘息	1 (0.04)
副鼻腔うっ血	1 (0.04)
副鼻腔痛	1 (0.04)
くしゃみ	1 (0.04)
いびき	1 (0.04)
胃腸障害	85 (3.29)
悪心	30 (1.16)
便秘	18 (0.70)
下痢	14 (0.54)
腹部不快感	6 (0.23)
腹痛	5 (0.19)
上腹部痛	5 (0.19)
消化不良	4 (0.15)
腹部膨満	3 (0.12)
口内乾燥	3 (0.12)
歯痛	3 (0.12)
下腹部痛	1 (0.04)
肛門そう痒症	1 (0.04)
排便回数増加	1 (0.04)
歯の知覚過敏	1 (0.04)
口の感覚鈍麻	1 (0.04)
口腔内潰瘍形成	1 (0.04)
嚥下痛	1 (0.04)
嘔吐	1 (0.04)
肝胆道系障害	2 (0.08)
肝機能異常	2 (0.08)
皮膚および皮下組織障害	57 (2.21)
そう痒症	15 (0.58)
発疹	11 (0.43)
紅斑	5 (0.19)
蕁麻疹	5 (0.19)
ざ瘡	4 (0.15)
湿疹	4 (0.15)
脱毛症	3 (0.12)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.08)
多汗症	2 (0.08)
そう痒性皮膚疹	2 (0.08)
水疱	1 (0.04)
アトピー性皮膚炎	1 (0.04)
斑状出血	1 (0.04)
扁平苔癬	1 (0.04)
寝汗	1 (0.04)

アレルギー性そう痒症	1 (0.04)
全身性そう痒症	1 (0.04)
全身性皮膚疹	1 (0.04)
皮膚反応	1 (0.04)
温熱蕁麻疹	1 (0.04)
筋骨格系および結合組織障害	42 (1.63)
筋肉痛	10 (0.39)
筋痙縮	8 (0.31)
頸部痛	6 (0.23)
関節痛	5 (0.19)
背部痛	5 (0.19)
四肢痛	3 (0.12)
四肢不快感	2 (0.08)
滑液包炎	1 (0.04)
椎間板突出	1 (0.04)
関節腫脹	1 (0.04)
筋障害	1 (0.04)
骨炎	1 (0.04)
変形性関節症	1 (0.04)
腱痛	1 (0.04)
腎および尿路障害	10 (0.39)
頻尿	3 (0.12)
排尿困難	2 (0.08)
蛋白尿	2 (0.08)
緊張性膀胱	1 (0.04)
腎機能障害	1 (0.04)
尿臭異常	1 (0.04)
生殖系および乳房障害	9 (0.35)
月経困難症*	2 (0.09)
不規則月経*	2 (0.09)
子宮痙攣*	2 (0.09)
月経過多*	1 (0.05)
月経障害*	1 (0.05)
月経前痛*	1 (0.05)
膣出血*	1 (0.05)
乳房分泌	1 (0.04)
乳房圧痛	1 (0.04)
一般・全身障害および投与部位の状態	588 (22.77)
注射部位疼痛	260 (10.07)
注射部位紅斑	172 (6.66)
注射部位そう痒感	132 (5.11)
注射部位反応	104 (4.03)
注射部位腫脹	62 (2.40)
注射部位硬結	37 (1.43)
疲労	27 (1.05)
注射部位発疹	21 (0.81)
注射部位内出血	15 (0.58)
注射部位血腫	11 (0.43)
注射部位熱感	9 (0.35)
無力症	8 (0.31)
インフルエンザ様疾患	7 (0.27)
注射部位浮腫	7 (0.27)
注射部位不快感	6 (0.23)
注射部位出血	6 (0.23)
注射部位炎症	6 (0.23)
注射部位腫瘍	6 (0.23)

注射部位過敏反応	5 (0.19)
注射部位蕁麻疹	5 (0.19)
注射部位変色	4 (0.15)
注射部位刺激感	4 (0.15)
注射部位知覚異常	4 (0.15)
疼痛	4 (0.15)
末梢腫脹	3 (0.12)
注射部位丘疹	2 (0.08)
注射部位小水疱	2 (0.08)
倦怠感	2 (0.08)
非心臓性胸痛	2 (0.08)
発熱	2 (0.08)
投与部位そう痒感	1 (0.04)
悪寒	1 (0.04)
不快感	1 (0.04)
冷感	1 (0.04)
熱感	1 (0.04)
歩行障害	1 (0.04)
高熱	1 (0.04)
治癒不良	1 (0.04)
硬結	1 (0.04)
注射部位皮膚炎	1 (0.04)
注射部位湿疹	1 (0.04)
注射部位知覚低下	1 (0.04)
注射部位結節	1 (0.04)
末梢性浮腫	1 (0.04)
穿刺部位疼痛	1 (0.04)
腫脹	1 (0.04)

温度変化不耐症	1 (0.04)
予想外の治療反応	1 (0.04)
口渇	1 (0.04)
臨床検査	31 (1.20)
体重増加	12 (0.46)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.12)
肝機能検査値上昇	3 (0.12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.08)
肝酵素上昇	2 (0.08)
体重減少	2 (0.08)
乳房生検	1 (0.04)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.04)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.04)
血圧上昇	1 (0.04)
血中尿酸増加	1 (0.04)
心電図QT延長	1 (0.04)
心拍数増加	1 (0.04)
インスリンCペプチド減少	1 (0.04)
国際標準比増加	1 (0.04)
リパーゼ増加	1 (0.04)
血小板数増加	1 (0.04)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.15)
肉離れ	2 (0.08)
挫傷	1 (0.04)
処置による疼痛	1 (0.04)
外科および内科処置	1 (0.04)
乳房形成	1 (0.04)

MedDRA/J version 22.0

*女性特異的な事象に対する分母：N = 2182

本副作用頻度一覧表の発現症例数・発現割合は、MedDRA PT ごとに記載しているが、添付文書では、同様の事象（MedDRA PT）はまとめて記載しているため、本副作用頻度一覧表の数値と一致しない場合がある。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻しておくこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

投与時は以下の点を注意すること。

・注射部位は、腹部、大腿部、上腕部、臀部とする。同じ部位の中で繰り返し注射する場合、毎回注射する箇所を変更すること。傷や発赤等のない部位に投与すること。

・本剤は皮下にのみ投与すること。

・本剤は 1 回使用の製剤であり、再利用しないこと。感染のおそれがある。

・投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与し、以降はその投与日を起点として 1 ヶ月間隔で 120 mg を投与すること。

・240 mg を投与する場合は 120 mg オートインジェクター又はシリンジを 2 本皮下投与すること。

(解説)

14.1.1 臨床試験と同様に投与 30 分前に室温に戻しておくことを記載した。

14.1.2 投与前に目視により本剤の品質に異常がないか確認することを記載した。

14.2 ・本剤の投与において望ましい注射部位並びに同一箇所への繰り返しの投与及び傷や発赤のある部位は避けることを明記した。

・本剤は皮下投与による使用に限ることを明記した。

・本剤は 1 本、1 回の使い切り製剤であり、単回の使用に限ることを明記した。

・本剤の投与間隔が 1 ヶ月を超えてしまった場合に適切な対応ができるように、CCDS を参考に設定した。

・本剤は 1 本あたり 120 mg を含有する製剤であり、240 mg を投与する際には 2 本投与する必要があることから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

抗薬物抗体の存在は本剤の薬物動態、有効性及び安全性に影響を及ぼさなかった。本剤を 1 ヶ月間隔で投与された患者において、抗薬物抗体の陽性率は 6 ヶ月で 7.8%(7/90)、18 ヶ月で 15.5%(9/58)であり、そのほとんどは中和抗体活性が陽性であったが、抗体価は低かった。

(解説)

15.1 CGAN 試験から CGAP 試験に移行した日本人反復性片頭痛患者を対象にガルカネズマブ 120 mg/月投与群における治験薬投与後の抗薬物抗体の陽性率は 18 カ月で 15.5%(9/58 例)であった。抗薬物抗体陽性患者のほとんどで中和抗体が検出され中和抗体陽性患者の割合は 13.8%(8/58 例)であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験²¹⁾

安全性薬理評価は、カニクイザル(2~4歳)を用いた6週間及び6ヵ月間反復投与毒性試験において実施した。

試験項目		動物種 (例数/群)	投与経路	投与量	投与期間	試験結果 (特記所見)
心血管系	心電図[心拍数、QT 間隔及び Bazett 法で補正した QT (corrected QT:QTc)間隔]	カニクイザル (雌雄各 3~6 例/群)	皮下	0、1.5、15 及び 100 mg/kg/週	6 週間	影響なし
		カニクイザル (雌雄各 4 例/群)		0、2 及び 100 mg/kg/週	6 ヵ月間	
呼吸系	呼吸数及び呼吸系の特異所見の有無	カニクイザル (雌雄各 3~6 例/群)	皮下	0、1.5、15 及び 100 mg/kg/週	6 週間	影響なし
		カニクイザル (雌雄各 4 例/群)		0、2 及び 100 mg/kg/週	6 ヵ月間	
中枢神経系	神経学的検査及び体温	カニクイザル (雌雄各 4 例/群)	皮下	0、2 及び 100 mg/kg/週	6 ヵ月間	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁸⁾

(1) 単回投与毒性試験(ラット、カニクイザル)

ガルカネズマブの単回投与毒性試験は実施していない。ICH M3(R2)ガイドラインに従い、反復投与毒性試験における初回投与時の毒性の結果を評価した。

ラットに 100 mg/kg(6 週間及び 3 ヵ月間反復投与毒性試験)もしくは 250 mg/kg までの用量(6 ヵ月間反復投与毒性試験)で単回皮下投与又は雌雄のカニクイザルに 100 mg/kg までの用量で単回皮下投与(6 週間、3 ヵ月間及び 6 ヵ月間反復投与毒性試験)したときの忍容性は良好であった。死亡及びガルカネズマブ関連の全身毒性は認められなかった。

表 動物種毎の概略の致死量

動物種	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
SD ラット	皮下	♂ ♀ : > 250
カニクイザル	皮下	♂ ♀ : > 100

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、若齢サル及びラットを用いて実施した(6週間、3ヵ月間及び6ヵ月間)。

動物種 (例数/群)	投与量 /投与経路	投与期間	試験成績
SDラット (雌雄各10例)	0、1.5、15及び 100 mg/kg/週/ 皮下	6週間	・死亡なし ・15 mg/kg以上の群の雄ラット及び100 mg/kg群の雌ラット:投与部位反応(暗色部位、炎症、混合細胞浸潤及び出血) ・無毒性量:100 mg/kg
SDラット (雌雄各10例)	0、15及び 100 mg/kg/週/ 皮下	3ヵ月間	・死亡及び所見なし ・無影響量及び無毒性量:100 mg/kg
SDラット (雌雄各15例)	0、20及び 250 mg/kg/週/ 皮下	6ヵ月間	・ガルカネズマブに関する死亡及び所見なし ・20 mg/kg以上の群の雌雄ラット:投与部位反応(軽微又は軽度の血管周囲単核細胞浸潤、軽微から中等度の慢性炎症、軽微又は中等度の色素) ・無毒性量:250 mg/kg
カニクイザル (雌雄各3例)	0、1.5、15及び 100 mg/kg/週/ 皮下	6週間	・死亡なし ・1.5 mg/kg以上の群の雌サル及び15 mg/kg以上の群の雄サル:投与部位反応(軽微から軽度の炎症) ・無毒性量:100 mg/kg
カニクイザル (雌雄各3例)	0、15及び 100 mg/kg/週/ 皮下	3ヵ月間	・死亡なし ・15 mg/kg以上の群の雌雄サル:投与部位反応[軽微から軽度の単核細胞浸潤(主にリンパ球)] ・無毒性量:100 mg/kg
カニクイザル (雌雄各4例)	0、2及び 100 mg/kg/週/ 皮下	6ヵ月間	・死亡なし ・2 mg/kg以上の雌サル:投与部位反応(軽微から軽度の血管周囲単核細胞浸潤) ・無毒性量:100 mg/kg

(3) 遺伝毒性試験

ガルカネズマブはモノクローナル抗体であるため、ICH S6(R1)ガイダンスに従い、遺伝毒性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

ガルカネズマブのがん原性を評価するための非臨床試験は実施しなかったが、ICH S6(R1)ガイドラインに従いガルカネズマブの非臨床データ及び CGRP の生物学的作用に関連する公表文献を精査した。その結果、ガルカネズマブのがん原性は低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、主にラットを用いて実施し、ガルカネズマブの雌雄の受胎能、胚・胎児発生(ウサギも使用)並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価した。

試験項目	動物種 (例数/群)	投与量 /投与経路	投与期間	試験成績
雄受胎能	SDラット 雄 試験群：各 25例	0、30及び 250 mg/kg/ 週/皮下	交配前(28日間)から交配期 間を通して計画剖検日まで(6 週間以上)	・生殖に関する毒性所見は認められ なかった ・無毒性量：250 mg/kg
雌受胎能及 び胚・胎児発 生	SDラット 雌 試験群：各 30例	0、30及び 100 mg/kg/ 週/皮下	交配前(14日間)から受胎を 通して器官形成期まで(試験 0、7、14並びに妊娠6、13日)	・生殖及び胚・胎児発生に関する毒 性所見は認められなかった ・無毒性量：100 mg/kg
(追加試験)	SDラット 雌 試験群：各 26例	0及び 250 mg/kg/ 週2回/皮下	交配前(14日間)から受胎を 通して器官形成期まで(交配 前及び交配期間中に週2回、 妊娠3、6、9、12、15、18日)	・生殖及び胚・胎児発生に関する毒 性所見は認められなかった ・無毒性量：250 mg/kg
胚・胎児発生	ニュージ ーランドホ ワイトウサ ギ 雌 試験群：各 30例	0、30及び 100 mg/kg/ 週2回/皮下	妊娠7、12、16及び20日	・胚・胎児発生における毒性所見は認 められなかった ・無毒性量：100 mg/kg
出生前及び 出生後並び に母体の機 能	SDラット 雌 試験群：各 26例	0、30及び 250 mg/kg/ 週2回/皮下	妊娠6、9、12、15、18及び21 日並びに分娩後2、5、8、11、 14、17及び20日	・次世代児の成長、発達及び生殖に 関する毒性所見は認められなかつ た ・無毒性量：250 mg/kg
幼若ラットを 用いた毒性 試験	幼若SDラ ット 雄雌 試験群：雌 雄各50例	0、30及び 250 mg/kg/ 週2回/皮下	生後21日から90日まで(週2 回)	・生存、一般状態観察、体重、摂餌 量、性成熟、行動検査、生殖、骨 長、骨密度メトリー検査、臨床検 査及び病理組織学的検査におい て、毒性所見は認められなかった ・死亡なし ・無毒性量：250 mg/kg

(6) 局所刺激性試験

ガルカネズマブの皮下投与時の局所刺激性は、反復投与毒性試験の中で評価した。

ガルカネズマブの皮下投与により投与部位の所見が観察され、ラットにおける病理組織学的変化として軽微から中等度の炎症及び混合単核細胞浸潤が見られ、サルでは、軽微からごく軽度の炎症又は単核細胞浸潤が認められた。これらの変化は重症度が低く、関連する一般状態の変化が見られず、回復性が認められたことから毒性変化ではないと考えられた。

「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験

ヒト、サル及びラットから採取した正常組織を用いてガルカネズマブの組織交差反応性の検討を試みたが、ガルカネズマブの結合を特異的に検出する適切な方法は確立できなかった。

2) 薬物乱用に関する試験

実施しなかったが、以下に示す考察からガルカネズマブの乱用性は低いと考えられた。

・ガルカネズマブはモノクローナル抗体であるため、既知の乱用性を有する薬剤との化学的及び薬理的

類似性はなく、代謝によりそのような懸念が生じることもないと考えられる。

- ・動物を用いたガルカネズマブの反復投与毒性試験において、中枢神経系への影響は認められず、薬物乱用に関連する鎮静、興奮及びその他の異常行動は見られなかった。ラット及びサルを用いた6週間及び3ヵ月間反復投与毒性試験では休薬期間をおいたが、この期間中、いずれの動物種においても、退薬関連反応は認められなかった。
- ・臨床データから、ガルカネズマブは鎮静、興奮、オピオイド、幻覚誘発及びカンナビノイド様特性を示さないと考えられた。

3) 不純物の評価

ガルカネズマブの規格に設定した不純物の毒性は、ガルカネズマブの毒性試験において評価した。ラット及びサルの6ヵ月間反復投与毒性試験における原薬中の不純物量に基づくと、不純物の安全域は、臨床用量での推定最大曝露量の約6~57倍であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤: エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ガルカネズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は使用しないこと。

20.2 激しく振とうしないこと。

20.3 室温で保存する場合は 30℃を超えない場所で遮光保存し、7 日以内に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他患者向け資材: 「エムガルティを使用される患者さんへ」オートインジェクター用、シリンジ用 (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材、「I. 概要に関する項目」の項参照)

(日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: www.lillymedical.jp)

第一三共株式会社 医療関係者向けホームページ <https://www.medicalcommunity.jp> へ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 27 日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	2021 年 1 月 22 日	30300AMX00004	2021 年 4 月 21 日	2021 年 4 月 26 日
エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ	2021 年 1 月 22 日	30300AMX00005	2021 年 4 月 21 日	2021 年 4 月 26 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年:2021 年 1 月 22 日～2029 年 1 月 21 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター	1190404G2026	1190404G2026	1991222010101	629912201
エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ	1190404G1020	1190404G1020	1991239010101	629912301

14. 保険給付上の注意

抗 CGRP 抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(令和 3 年 4 月 20 日付 保医発 0420 第 5 号)

- (1) エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター及び同 120 mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ① 本製剤に関する治療の責任者として配置されている医師について、以下のアに該当し、イ～オのいずれかの学会の専門医の認定を有していることとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～オのうち該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件オ」までのうち該当するものを全て記載)。

ア 医師免許取得後 2 年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に 5 年以上の臨床経験を有している。

イ 日本神経学会

ウ 日本頭痛学会

エ 日本内科学会(総合内科専門医)

オ 日本脳神経外科学会

② 本剤の投与開始前 3 ヶ月以上における 1 ヶ月あたりの Migraine Headache Days (MHD、片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数)の平均。

③ 本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下のアに該当し、イ～エのいずれかを満たす患者であることを確認することとされているため、本剤投与前の片頭痛発作の発症抑制薬による治療の状況(「前治療要件ア」から「前治療要件エ」のうち該当するものを全て記載)。

ア 非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。

イ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、効果が十分に得られず使用又は継続ができない。

ウ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、忍容性が低く使用又は継続ができない。

エ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念があり使用又は継続ができない。

(3) 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 カ月(3 回投与後)を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮することとされているため、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。

(4) 本製剤の投与開始後も、定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について(令和 4 年 4 月 28 日付 保医発 0428 第 8 号)抜粋

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター及び同皮下注 120 mg シリンジ

① 本製剤はガルカネズマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成 20 年厚生労働省告示第 59 号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。

② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | PMID | 文献請求番号 |
|--|------------|------------|
| 1) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会(編). 日本神経学会・日本頭痛学会(監修). 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 東京: 医学書院; 2013. | | |
| 2) 社内資料:日本人及び外国人健康被験者を対象としたガルカネズマブの第I相試験(CGAE試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.2) | | |
| 3) Vladimir S, et al.: JAMA Neurol. 2018; 75(2): 187-193 | (29255900) | (CNS31595) |
| 4) 社内資料:日本人反復性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第II相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(CGAN試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.6) | | |
| 5) Sakai F, et al.: Cephalalgia Reports. 2020; 3: 1-10 | | (CNS31571) |
| 6) Shibata M, et al.: J Pain Res. 2020; 13: 3531-3538 | (33408512) | (CNS31660) |
| 7) Mulleners WM, et al.: Lancet Neurol. 2020; 19(10): 814-825 | (32949542) | (CNS31578) |
| 8) 社内資料:他剤で効果不十分な成人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(CGAW試験/CONQUER試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.7) | | |
| 9) Stauffer VL, et al.: JAMA Neurol. 2018; 75(9): 1080-1088 | (29813147) | (CNS31573) |
| 10) 社内資料:成人反復性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(CGAG試験/EVOLVE-1試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.8) | | |
| 11) Detke HC, et al.: Headache. 2020; 60(2): 348-359 | (31710104) | (CNS31661) |
| 12) Skljarevski V, et al.: Cephalalgia. 2018; 38(8): 1442-1454 | (29848108) | (CNS31574) |
| 13) 社内資料:成人反復性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(CGAH試験/EVOLVE-2試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.9) | | |
| 14) Detke HC, et al.: Neurology. 2018; 91(24): e2211-e2221 | (30446596) | (CNS31575) |
| 15) 社内資料:成人慢性片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相無作為化二重盲検プラセボ対照試験(CGAI試験/REGAIN試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.10) | | |
| 16) 社内資料:日本人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相非盲検長期安全性試験(CGAP試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.13) | | |
| 17) Hirata K, et al.: Expert Opin Drug Saf. 2021; 20(6): 721-733 | (33393835) | (CNS31597) |
| 18) Camporeale A, et al.: BMC Neurol. 2018; 18(1): 188-199 | (30413151) | (CNS31576) |
| 19) Ford JH, et al.: Patient Prefer Adherence. 2018; 12: 2413-2424 | (30519007) | (CNS31579) |
| 20) 社内資料:外国人片頭痛患者を対象としたガルカネズマブの第III相非盲検長期投与試験(CGAJ試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.14) | | |
| 21) 社内資料:ガルカネズマブの薬理試験(2021年1月22日承認、CTD2.6.2) | | |
| 22) 社内資料:外国人健康被験者を対象としたガルカネズマブの第I相試験(CGAA試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.3) | | |
| 23) Hershey JC, et al.: Regulatory Peptides. 2005; 127(1-3): 71-77 | (15680472) | (CNS31580) |
| 24) 社内資料:ガルカネズマブの母集団薬物動態解析(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.3、2.7.2.5) | | |
| 25) 社内資料:白人健康被験者を対象にシリンジ又はオートインジェクターでガルカネズマブを単回皮下投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した第I相試験(CGAA試験)(2021年1月22日承認、CTD2.7.6.5) | | |
| 26) Stauffer VL, et al.: Patient Prefer Adherence. 2018; 12: 1785-1795 | (30271122) | (CNS31596) |

- 27) Kielbasa W, et al.: J Clin Pharmacol. 2020; 60: 229-239 (31482569) (CNS31572)
- 28) 社内資料:ガルカネズマブの毒性試験(2021年1月22日承認、CTD2.6.6)
- 29) Koenig A, et al.: J Hum Lact. 2005; 21 (4): 439-443 (16280560) (CNS31594)
- 30) 本間 和宏 他: 日本母乳哺育学会雑誌. 2013; 7(1): 42-54

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022 年 3 月末現在でガルカネズマブは「片頭痛の予防」を効能・効果として米国及び欧州を含め 60 カ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはガルカネズマブ（遺伝子組換え）として初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。

外国における発売状況（2022 年 4 月時点）

国名	米国
販売名	Emgality
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2018 年
剤形	注射剤
含量	120 mg/mL
効能又は効果	○成人の片頭痛の予防 ○成人の反復性群発頭痛の治療
用法及び用量	○成人の片頭痛の予防 初回に 240 mg(120 mg を 2 回連続)を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。本剤を投与しそこなった場合は、できるだけ速やかに投与すること。その後は、最終投与日から 1 カ月間隔で投与できる。 ○成人の反復性群発頭痛の治療 群発頭痛発生時に 300 mg(100 mg を 3 回連続)を皮下投与し、以降は群発頭痛が治まるまで 1 カ月間隔で皮下投与する。 群発頭痛発生時に本剤を投与しそこなった場合は、できるだけ速やかに投与すること。その後は、群発頭痛が治まるまで最終投与日から 1 カ月間隔で投与できる。

国名	欧州
販売名	Emgality
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2018 年
剤形	注射剤
含量	120 mg/mL
効能又は効果	1 カ月あたりの片頭痛日数が 4 日以上の成人の片頭痛予防
用法及び用量	ガルカネズマブとして初回に 240 mg を皮下投与し、以降は 1 カ月間隔で 120 mg を皮下投与する。本剤を投与しそこなった場合はできるだけ速やかに投与し、1 カ月間隔で投与を再開するよう、患者を指導すること。 本剤を投与開始後 3 カ月以内に治療上の有益性を評価すること。その後の投与継続の可否は、患者ごとに判断すること。投与継続の必要性については、その後の定期的な評価が推奨される。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦の添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。本剤はウサギ及びラットにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児に有害な影響は認められなかった。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られていることから、本剤も授乳された乳児への移行の可能性が考えられる。

また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA(米国添付文書)では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/×の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B1(2019年5月)

参考:分類の概要

オーストラリアの分類:(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

なお、FDA(米国添付文書)における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年3月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Pregnancy Exposure Registry</u></p> <p>There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to EMGALITY during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register pregnant patients, or pregnant women may enroll themselves in the registry by calling 1-833-464-4724 or by contacting the company at www.migrainepregnancyregistry.com.</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of EMGALITY in pregnant women. Administration of galcanezumab-gnlm to rats and rabbits during the period of organogenesis or to rats throughout pregnancy and lactation at plasma exposures greater than that expected clinically did not result in adverse effects on development (<i>see Animal Data</i>).</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2%-2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia during pregnancy.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>When galcanezumab-gnlm was administered to female rats by subcutaneous injection in two studies (0, 30, or 100 mg/kg; 0 or 250 mg/kg) prior to and during mating and continuing throughout organogenesis, no adverse effects on embryofetal development were observed. The highest dose tested (250 mg/kg) was associated with a plasma exposure ($C_{ave, ss}$) 38 or 18 times that in humans at the recommended human dose (RHD) for migraine (120 mg) or episodic cluster headache (300 mg), respectively. Administration of galcanezumab-gnlm (0, 30, or 100 mg/kg) by subcutaneous injection to pregnant rabbits throughout the period of organogenesis produced no adverse effects on embryofetal development. The higher dose tested was associated with a plasma $C_{ave, ss}$ 64 or 29 times that in humans at 120 mg or 300 mg, respectively.</p> <p>Administration of galcanezumab-gnlm (0, 30, or 250 mg/kg) by subcutaneous injection to rats throughout pregnancy and lactation produced no adverse effects on pre- and postnatal development. The higher dose tested was associated with a plasma $C_{ave, ss}$ 34 or 16 times that in humans at 120 mg or 300 mg, respectively.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of galcanezumab-gnlm in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EMGALITY and any potential adverse effects on the breastfed infant from EMGALITY or from the underlying maternal condition.</p>

<小児等への投与に関する情報>

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SmPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年3月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州の SmPC (2021年7月)	4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of galcanezumab in children aged 6 to 18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of galcanezumab in children below the age of 6 years for the prevention of migraine.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当資料なし

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト: www.lillymedical.jp

第一三共株式会社 医療関係者向けホームページ <https://www.medicalcommunity.jp> へ掲載

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

製造販売元

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

TEL:0120-360-605(医療関係者向け)

www.lillymedical.jp

販売元

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL:0120-189-132