

## 概要

治験計画番号：406-102-00005の治験総括報告書概要

治験依頼者名：大塚製薬株式会社

被験薬名：フレマネズマブ（TEV-48125）

治験の標題：片頭痛患者を対象にTEV-48125を院内及び在宅で皮下に自己投与した時の安全性を評価する多施設共同，非盲検試験

治験責任医師又は治験調整医師，及び治験実施医療機関：

多施設共同（10施設，日本）

公表文献：該当せず

治験期間：

最初の被験者の同意取得日：2020年6月17日

最後の被験者の最終観察日：2020年11月11日

開発のフェーズ：第3相

治験の中断：本治験では計画外の中断はなかった。

治験の科学的根拠及び妥当性：

海外においては，慢性及び反復性片頭痛患者を対象とした国際共同第III相試験

（TV48125-CNS-30049及びTV48125-CNS-30050試験），及び長期投与試験（TV48125-CNS-30051試験）を主な結果として，自己投与可能なプレフィルドシリンジ（PFS）の使用が承認された。その後，生物学的同等性試験（TV48125-BE-10145試験）において，オートインジェクター（AI）とPFSの生物学的同等性が示されたことから，自己投与可能なAIを追加承認申請し，2019年9月時点で，審査中であった。日本国内においては，2019年9月時点で，第IIb/III相試験（406-102-00001及び406-102-00002試験），及び長期投与試験（406-102-00003試験）を，PFS（自己投与不可）を用いて実施中であった。在宅での自己投与に対する医療ニーズが高いことから，患者の利便性の向上を目指し，自己投与（在宅投与）可能なAIを剤形追加したいと考えた。以上のことから，日本人片頭痛患者を対象として，TEV-48125（一般名：fremanezumab フレマネズマブ，以下，本剤）をAIを用いて在宅自己投与の際の安全性を評価する目的で，本治験を実施することは妥当と判断した。

**目的：**日本人片頭痛患者を対象として、本剤をAIを用いて在宅自己投与した際の安全性を評価する。

**治験方法：**

本治験は片頭痛患者を対象とした多施設共同、非盲検試験であり、4週間（28日間）のスクリーニング期及び8週間（57日間）の治療期から構成された。本治験では、本剤225 mg/1.5 mL

（150 mg/mL）を月1回、計2回AIを用いて被験者が皮下に自己投与した。1回目は院内にて、治験責任又は分担医師の監督下で自己投与を行い、2回目は在宅にて自己投与を行った。

治験責任又は分担医師は、文書による同意を取得後、スクリーニング検査（Visit 1/Screening）を実施し、被験者の適格性を確認した。Visit 2/Baselineまでに、治験責任又は分担医師は、片頭痛と診断され、選択基準に合致し、除外基準に抵触しなかった被験者に対して、自己投与に関する十分な教育訓練を実施した。手順どおりに自己投与が可能と判断された被験者は、Visit 2/Baseline時に治験責任又は分担医師による監督下で、院内でAIを用いて本剤の自己投与を行った。自己投与が可能と判断された被験者は、Visit 3の来院で規定の項目を実施後、在宅にてAIを用いて本剤の自己投与を行った。被験者は、血漿中薬物濃度測定のために、Visit 2/Baseline及びVisit 3の治験薬投与後3～10日に来院した。また、治験薬最終投与（在宅での自己投与）4週後に最終評価のため投与終了時来院をした（Visit 4/End of Treatment）。

**被験者数：**

同意取得78例

治験薬投与71例

**診断及び主要な選択基準：**

主要な選択基準を以下に示す。

- 1) 同意取得12ヵ月以上前より片頭痛 [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) 診断基準による] の病歴を有する、又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 診断基準により他の疾病に適合しない) が示唆される患者
- 2) 28日間のスクリーニング期間中に収集したベースライン情報で、以下の基準のうちいずれかを満たす日が4日以上ある患者
  - ICHD-3診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」のC及びD
  - ICHD-3診断基準の「1.2 前兆のある片頭痛」のB及びC
  - 片頭痛が疑われる（片頭痛診断基準のうち、1つが満たされていない）
  - 確定診断されており、頭痛にトリプタン系薬剤又は麦角誘導体を使用した
- 3) 片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために片頭痛予防薬 [併用禁止・制限薬に該当する予防薬を使用していない（使用した場合、最後に使用した時点から半減期の5倍以上の時間が経過している）、又は片頭痛の予防又は他の疾患の治療のために使用している片頭痛予防薬が2剤以内である。ただし、この場合、用法及び用量がスクリーニング検査（Visit 1/Screening）前2ヵ月以上の期間、一定でなければならないとした。

- 4) 28日間のスクリーニング期間中に、電子頭痛ダイアリー（eDiary）に24日以上（85%以上）頭痛に関する記録を入力し、かつ入力された内容が適切であると治験責任又は分担医師が判断できた患者
- 5) 同意取得時点で、治験責任又は分担医師が、本剤の自己投与が可能と判断した患者

**被験薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：**

治験薬は、コンビネーション製品であり、単回使用のAIに本剤225 mg/1.5 mL（150 mg/mL）を含有した。

本剤225 mg/1.5 mL（150 mg/mL）を月1回、計2回AIを用いて被験者が皮下に自己投与した。1回目は院内にて、治験責任又は分担医師の監督下で自己投与を行い、2回目は在宅にて自己投与を行った。

治験薬のロット番号（使用期限）を以下に示した。

ロット番号（使用期限）：TBSK41D（November 30, 2021）

製造者：Teva Pharmaceuticals International GmbH

**対照薬、用法及び用量、剤形、投与方法、ロット番号：**該当せず

**投与期間：**2ヵ月間（月1回、計2回）

**観察、検査又は評価項目：**

安全性に関する検査項目：有害事象、臨床検査、12誘導心電図検査、身体所見、バイタルサイン、体重、注射部位反応（紅斑、硬結、斑状出血及び疼痛）の有無、Columbia-Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）、前治療薬、併用薬、前治療及び併用療法、血漿中薬物濃度  
スクリーニング/その他：被験者背景、eDiaryのデータ（頭痛情報）、血清中抗薬物（TEV-48125）抗体（ADA）評価

**評価基準：**

主要評価項目：安全性（有害事象発現状況）

その他の評価項目：在宅での自己投与の実施状況、自己投与手順の遵守状況、AIの機器部分の不具合

探索的評価項目：有効性（片頭痛日数、頭痛日数、及び中等度以上の頭痛日数など）

**薬物動態、免疫原性の評価方法：**

生体試料分析：血漿中薬物濃度測定はTeva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.で確立された酵素免疫測定（ELISA）法を用いて分析した。血清中ADAはTeva Biopharmaceuticals USAで確立されたELISA法を用いて分析した。

**統計手法：**

被験者数の設定根拠：

検出力に基づく統計学的に必要な例数は算出しなかった。本剤をAIを用いて院内及び在宅で皮下に自己投与したときの安全性を評価するための例数として、50例と設定した。

解析対象：

安全性解析対象集団（SS）は、治験薬を1回以上投与された被験者を対象とした。

有効性解析対象集団（EAS）は、治験薬を1回以上投与され、ベースライン及びベースライン後にeDiaryに関する有効性評価データが10日以上ある被験者を対象とした。

有効性：

本治験では、有効性評価は探索的評価項目であった。

EASを対象に、治験薬初回投与後8週間での1ヵ月（28日）あたり及び各投与後4週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。中等度以上の頭痛日数及び頭痛日数について、同様に解析した。

治験薬初回投与後8週間での1ヵ月あたり及び各投与後4週間での1ヵ月あたりの片頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合を求めた。中等度以上の頭痛日数について、同様に解析した。

薬物動態：

血漿中薬物濃度測定用の採血時期ごとの各測定値について記述統計量を求めた。また、各測定値について箱ひげ図及び散布図を作成した。

免疫原性：

SSを対象に、ADA発現頻度を算出した。

安全性：

SSを対象とした。

有害事象はすべて器官別大分類、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）基本語で読替えた。治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）、重症度別TEAE、本剤と関連性があるTEAE、AIの機器部分と関連性があるTEAE、被験者による手技と関連性があるTEAE、死亡に至ったTEAE、重篤なTEAE、治験薬の中止に至ったTEAEの発現割合を全体、院内投与及び在宅投与ごとに求めた。

自己投与の実施状況、自己投与手順の遵守状況について、院内投与及び在宅投与ごとに頻度分布を求めた。AIの機器部分の不具合について、一覧表にまとめた。

**結果の要約：**

**被験者の内訳、人口統計学的特性、及び被験者背景：**

本治験で同意を取得した78例のうち、適格と判定された71例を登録例とした。71例全例が治験薬

を投与され、治験を完了した。

女性の割合は77.5%，年齢（平均値±標準偏差，以下同様）は $45.9 \pm 10.2$ 歳，体重は $58.3 \pm 10.6$  kg，BMIは $22.3 \pm 3.4$ であった。ベースライン時に片頭痛予防薬を使用している被験者の割合は42.3%，片頭痛罹患年数は $24.6 \pm 12.0$ 年，既往歴ありの割合は26.8%，合併症ありの割合は88.7%であった。

片頭痛のサブタイプ別でみると慢性片頭痛（CM）被験者は29例，反復性片頭痛（EM）被験者は40例，その他の被験者は2例であった。ベースライン時の片頭痛日数は $11.8 \pm 5.0$ 日，ベースライン時の中等度以上の頭痛日数は $10.5 \pm 4.6$ 日であった。

#### 有効性の結果：

- 片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数は投与後1ヵ月及び投与後2ヵ月で，ベースラインからの減少が認められた。

#### 薬物動態，免疫原性の結果：

- 血漿中フレマネズマブ濃度の平均値及び中央値は過去の試験と同様であった。
- 投与に関連するADA反応が認められた被験者はいなかった。

#### 安全性の結果：

- 片頭痛患者でのAIを用いたフレマネズマブ225 mgの院内自己投与及び在宅自己投与は，良好な忍容性を示した。
- 有害事象は46.5%（33例）に発現し，いずれも軽度又は中等度であった。発現割合が5%以上であった有害事象は，注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位疼痛，注射部位そう痒感で，いずれも注射部位反応に関連する事象であった。
- フレマネズマブと関連性がある有害事象は33.8%（24例）に発現した。発現割合が5%以上であったフレマネズマブと関連性がある有害事象は，いずれも注射部位反応に関連する事象であった。AIの機器部分と関連性がある有害事象及び被験者による手技と関連性がある有害事象の発現はなかった。
- 死亡，その他の重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 注射部位反応関連有害事象は32.4%（23例）に発現し，いずれも軽度又は中等度であった。緊急報告事象とされた薬物性肝障害の可能性を示す事象は認められなかった。MedDRA標準検索式「薬剤に関連する肝障害」に含まれる有害事象は4.2%（3例）に発現し，いずれも軽度であった。中等度以上の眼科有害事象，アナフィラキシー及び重度の過敏性反応，心血管系有害事象は認められなかった。
- 院内投与後の有害事象の発現割合は25.4%（18例），在宅投与後の有害事象の発現割合は36.6%（26例）であり，重症度はいずれの投与後もほとんどが軽度であった。各時期に5%以上の被験者に発現した有害事象は，院内及び在宅投与後ともに注射部位反応に関連する事象であった。

- 臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図の安全性上問題となる顕著な変化は認められなかった。また、自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者はいなかった。
- 自己投与の教育訓練の実施後、全例が院内及び在宅ともに自己投与が可能と判断され、自己投与を実施した。投与後に確認したAIの機器内の残液の状況、皮膚表面への液漏れの状況、及び自己投与手順の遵守状況から、AIを用いた院内及び在宅での自己投与はいずれも問題なく実施できたと判断した。
- AIの機器部分の不具合が在宅での自己投与後に1件報告されたが、安全性上の問題はなかった。

**結論：**

日本人片頭痛患者に、AIを用いてフレマネズマブ225 mgを院内及び在宅で自己投与した際の安全性に大きな問題はなく、忍容性が良好であることが確認された。また、片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数のベースラインからの減少が認められた。AIを用いた院内及び在宅での自己投与は、いずれも問題なく実施することが可能であった。