

期投与試験 (TV48125-CNS-30051 試験) が先行して行われた。また、日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相試験 (TV48125-PK-10078 試験) より、単回投与時の安全性プロファイルが白人と相違ないことが確認された。このたび、日本人での推奨用法及び用量を検討するために異なる 2 種類の用法及び用量での反応性を確認し、さらに日本人でも TEV-48125 の有効性及び安全性が国際共同第 III 相検証試験と相違がないことを示す必要があると考え、本治験実施は妥当であると判断した。

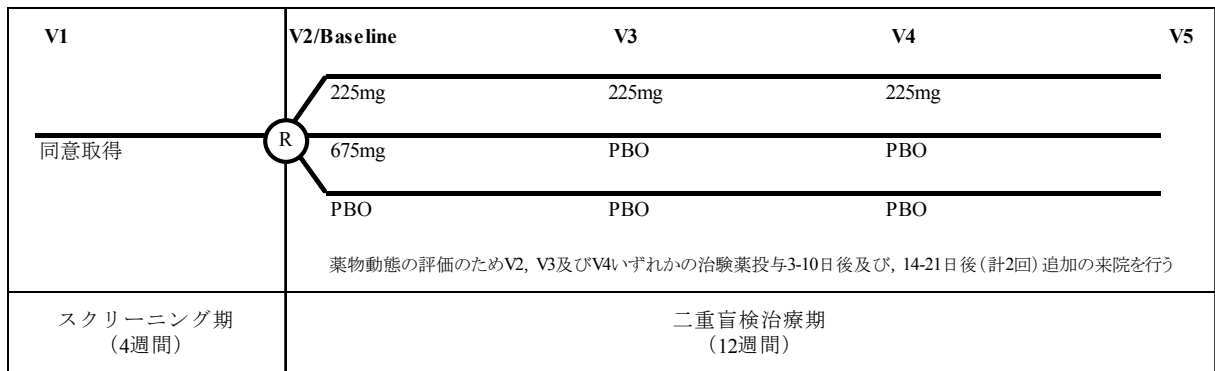
本治験は日韓共同試験として実施した。現在までに韓国人に対する TEV-48125 のデータは得られていないが、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の遺伝子多型に民族差がないこと、及び TEV-48125 の主要な薬理学的特性から TEV-48125 は内因的要因による影響を受けにくい薬剤であると考えられる。また、片頭痛の診断基準、疫学及び治療法に、日本と韓国で大きな違いが認められず、外因的要因による影響を受けにくいと考えられる。これらより、日本人と韓国人の間で TEV-48125 の薬物動態、安全性、有効性に実質的な差異は生じないと考え、本治験を日本人及び韓国人患者の両方で実施し、本剤の有効性及び安全性の評価を行うことが妥当と判断した。

目的：

EM 患者を対象とした予防的治療を目的として、TEV-48125 を皮下投与 (225 mg の月 1 回投与及び 675 mg の 3 ヶ月 1 回投与) した際のプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。

治験方法：

本治験は、EM 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、4 週間のスクリーニング期及び 12 週間の二重盲検治療期から構成された。EM 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を、TEV-48125 225/225/225 mg 群、TEV-48125 675 mg/プラセボ/プラセボ群及びプラセボ群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割付けた (V2/Baseline)。V2/Baseline, V3/Month 1, 及び V4/Month 2 に治験薬を投与し、薬物動態の評価のため V2/Baseline, V3/Month 1, 及び V4/Month 2 のいずれかの治験薬投与 3~10 日後、及び 14~21 日後に来院させた (合計 2 回)。治験薬初回投与 12 週後に最終評価のため投与終了時来院 (V5/End of treatment) をさせた。



PBO : プラセボ, R : 割付け

なお、「治験の中断」に記載したように、本治験では治験を中断した。中断までに割付けされた

被験者（治験中断例）をコホート 1 とし、治験再開後に登録された被験者集団をコホート 2 とした。コホート 2 では、本治験の当初の目的である、本剤の異なる 2 つの用法及び用量での有効性及び安全性をプラセボと比較するために、当初計画した 330 例を対象として治験を再開した。

被験者数：

同意取得 1332 例（本治験と 406-102-00001 試験で同意を取得した被験者）

コホート 1 の被験者数は 10.1 項に示した。以下にコホート 2 の被験者数を示す。

無作為割付 357 例（TEV-48125 225/225/225 mg 群 121 例，675 mg/プラセボ/プラセボ群 119 例，プラセボ群 117 例）

治験薬投与 356 例（TEV-48125 225/225/225 mg 群 121 例，675 mg/プラセボ/プラセボ群 118 例，プラセボ群 117 例）

診断及び主要な選択基準：

- 同意取得 12 ヶ月以上前に片頭痛 [The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) (ICHD-3 beta) 診断基準 (Classification Committee of the International Headache Society 2013) による]，の病歴を有する，又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 beta 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
- 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，次の EM の基準をすべて満たす患者
 - 頭痛が 6 日以上 14 日以下である。
 - 以下の基準のうちいずれかを満たす日が 4 日以上ある。
 - ICHD-3 beta 診断基準の「1.1 前兆のない片頭痛」の C 及び D
 - ICHD-3 beta 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
- 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 1 剤だけである。ただし，この場合，用法及び用量が同意取得前 2 ヶ月以上の期間，一定である。
- 28 日間のスクリーニング期間中に，電子頭痛ダイアリーに 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

被験薬，剤形，ロット番号：

剤形：単回使用の 2.25 mL プレフィルドシリンジ (27 G ½” ステイクトニードル付) に，TEV-48125 225 mg/1.5 mL (150 mg/mL) を含有した。

ロット番号（使用期限）：TBQF05J (2020.5)

製造者：Teva Pharmaceuticals International GmbH

対照薬，剤形，ロット番号：

剤形：単回使用の 2.25 mL プレフィルドシリンジ（27 G ½” ステイクトニードル付）に，プラセボを含有した。

ロット番号（使用期限）：TBQE04J（2020.4）

製造者：Teva Pharmaceuticals International GmbH

用法及び用量，投与方法：

TEV-48125 又はプラセボを月 1 回 3 ヶ月間，計 3 回，注射を行う治験担当者が皮下投与した。1 ヶ月 1 回投与は 4 週間（28 日）ごとの投与とした。

- TEV-48125 225/225/225 mg 群：
V2/Baseline に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）及びプラセボ 1.5 mL の注射剤を 2 本，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg），それぞれ投与した。
- TEV-48125 675 mg/プラセボ/プラセボ群：
V2/Baseline に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg），V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与した。
- プラセボ群：
V2/Baseline にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 3 本，V3/Month 1 及び V4/Month 2 の各規定来院時にプラセボ 1.5 mL の注射剤を 1 本，それぞれ投与した。

投与期間：3 ヶ月間

観察，検査又は評価項目：

有効性：電子頭痛ダイアリー，Migraine Disability Assessment（MIDAS）質問票，2-Item Patient Health Questionnaire/9-Item Patient Health Questionnaire（PHQ-2/PHQ-9），Migraine-Specific Quality of Life（MSQOL）質問票，EuroQol-5 Dimension，5 段階反応版（EQ-5D-5L）質問票，Patient Global Impression of Change（PGIC）スケール，Work Productivity and Activity Impairment（WPAI）質問票

薬物動態：血漿中薬物濃度測定のための採血

安全性：有害事象，臨床検査，身体所見，体重，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，Electronic Columbia-Suicide Severity Rating Scale（eC-SSRS），注射部位反応，尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）検査（妊娠可能な女性のみ），併用薬及び併用療法

免疫原性：血清中抗 TEV-48125 抗体評価のための採血

評価基準：

有効性：

主要評価項目：ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月（28 日）あたりの片頭

痛日数の平均変化量

副次的評価項目：

- 治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した患者の割合
- ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での急性期頭痛治療薬の 1 ヶ月あたりの使用日数の平均変化量
- 併用片頭痛予防薬を使用していない患者での、ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量
- ベースラインから治験薬最終投与（3 回目）4 週後に、MIDAS 質問票により測定した支障度スコアの平均変化量

薬物動態：血漿中 TEV-48125 濃度

免疫原性：血清中抗 TEV-48125 抗体の発現頻度

安全性：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）の有無と重症度，eC-SSRS

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 ELISA 法を用いて分析した。血清中抗薬物抗体（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：

EM 患者を対象とした第 IIb 相試験（LBR-101-022 試験）の結果，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の TEV-48125 225/225/225 mg 群とプラセボ群の投与群間差は 2.7 日，ベースラインから治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数の平均変化量の標準偏差は 4.1 日であった。慎重を期するため，本治験で想定される各 TEV-48125 投与群とプラセボ群の投与群間差を 1.8 日，標準偏差を 4.1 日と想定し，有意水準 0.05（両側）で症例数を算出すると 1 群 110 例で検出力 90%を上回った。以上より，1 群あたり 110 例，コホート 2 全体の目標症例数として 330 例と設定した。

解析対象：

- 登録された集団（Enrolled set, ES）：同意取得が得られた被験者

コホート 1 の解析対象は 9.7.1.1 項に示した。以下に，コホート 2 の解析対象を示す。

- 無作為割付けされた集団 2（Randomized set 2, RS 2）：ES のうち，コホート 2 で無作為割付けされた被験者
- 安全性解析対象集団 2（Safety set 2, SS 2）：RS 2 のうち，治験薬を 1 回以上投与された被験者
- 最大の解析対象集団（Full Analysis set, FAS）：SS 2 のうち，ベースライン及び治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のデータを有する被験者

Until the information herein is released by Otsuka to the public domain, the contents of this document are Otsuka confidential information and should not be duplicated or re-distributed without prior written consent of Otsuka.

- 薬物動態解析対象集団（Pharmacokinetic analysis set 2, PKS 2）：TEV-48125 を 1 回以上投与され、TEV-48125 投与後に本治験にて 1 点以上の血漿中薬物濃度測定のための採血日時データを有する被験者
- 免疫原性解析対象集団（Immunogenicity analysis set 2, IGS 2）：TEV-48125 を 1 回以上投与され、TEV-48125 投与後に本治験にて 1 点以上の血清中 ADA 評価のための採血日時データを有する被験者

有効性：

主要評価項目は、FAS を解析対象集団として、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。モデルには、投与群、性別、国、及びベースラインでの予防薬使用の有無を固定効果、ベースラインでの片頭痛日数及び片頭痛発症後年数を共変量として含めた。各 TEV-48125 投与群とプラセボ群の差の最小二乗平均値について、両側 95%信頼区間と p 値を求めた。

多重性の問題は閉手順を用いて回避した。両側有意水準 5%で TEV-48125 225/225/225 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された場合、両側有意水準 5%で TEV-48125 675 mg/プラセボ/プラセボ群とプラセボ群の検定を実施した。

薬物動態、免疫原性：

PKS 1 及び PKS 2 のそれぞれに対し、血漿中 TEV-48125 濃度について、それぞれの採血ポイントについて、投与群別に記述統計量を算出した。IGS 1 及び IGS 2 のそれぞれに対し、免疫原性評価結果の要約を示し、免疫原性発現頻度を算出した。

安全性：

SS 1 及び SS 2 のそれぞれを解析対象集団とした。有害事象はすべて器官別大分類、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）基本語で読替え、治験薬投与開始後に発現した有害事象（TEAE）、重症度別 TEAE、死亡に至った TEAE、重篤な TEAE、治験薬の中止に至った TEAE の発現割合を投与群ごとに求めた。

結果の要約：

コホート 1 の結果は 10～12 章に示した。以下に、コホート 2 の結果の要約を示す。

被験者の内訳、人口統計学的特性、及び被験者背景：

357 例が本治験でコホート 2 の投与群に無作為割付けされた。このうち治験薬が投与された被験者は 356 例で、その内訳はフレマネズマブ 225 mg/1 ヶ月群が 121 例、675 mg/3 ヶ月群が 118 例、プラセボ群が 117 例であった。無作為割付けされた被験者のうち、343 例（96.1%）が治験を完了し、14 例（3.9%）は治験を中止した。投与群別の中止例の割合は 225 mg/1 ヶ月群 2.5%、675 mg/3 ヶ月群 5.0%、プラセボ群 4.3%であり、投与群間で大きく異ならなかった。最も多かった中止理由は治験実施計画書からの逸脱（7 例）であり、次いで被験者による同意撤回（5 例）、有害事象（2 例）であった。

RS 2 の人口統計学的及び他の基準値の特性は各投与群で同様であった。各投与群の女性の割合は 83.5%～85.5%、年齢（平均値、以下同様）は 41.9～44.4 歳、体重は 58.6～59.4 kg、BMI は 22.5～23.0 であった。片頭痛予防薬を使用している被験者の割合は 18.8%～19.8%、片頭痛罹患年数は 18.3～22.0 年であった。ベースライン時の片頭痛日数は 8.6～9.0 日であった。

有効性の結果：

- 主要評価項目の治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差, 以下同様) は, 225 mg/1 ヶ月群, 675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ -4.00 ± 0.37 日, -4.02 ± 0.38 日及び -1.02 ± 0.38 日であった。プラセボ群に対する平均変化量の差(95%信頼区間)は, 225 mg/1 ヶ月群 -2.98 日($-3.74, -2.23$), 675 mg/3 ヶ月群 -3.00 日($-3.76, -2.24$) であり, 両フレマネズマブ群ともプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$, 675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。片頭痛日数は初回投与後 1 週からプラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で減少が認められた。
- 治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以上減少した被験者の割合は, 225 mg/1 ヶ月群, 675 mg/3 ヶ月群及びプラセボ群でそれぞれ 41.3%, 45.3%及び 11.2% であり, プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で高かった (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$, 675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。
- 治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの急性期頭痛治療薬の使用日数は, プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で減少した (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$, 675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。
- 片頭痛予防薬を使用していない被験者での治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの片頭痛日数は, プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で減少した (225 mg/1 ヶ月群 $p < 0.0001$, 675 mg/3 ヶ月群 $p < 0.0001$)。
- 治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたり中等度以上の頭痛日数は, プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で減少した。
- 治験薬最終投与 4 週後の MIDAS により測定した支障度スコアは, プラセボ群と比較して両フレマネズマブ群で減少した (225 mg/1 ヶ月群 $p = 0.0004$, 675 mg/3 ヶ月群 $p = 0.0007$)。また, 患者報告アウトカムとして実施した, MSQOL, EQ-5D-5L, PHQ-2/PHQ-9, WPAI 及び PGIC は両フレマネズマブ群で改善傾向が認められた。
- 治験薬初回投与後 12 週間での 1 ヶ月あたりの悪心又は嘔吐が認められた日数, 及び光過敏及び音過敏が認められた日数のベースラインからの平均変化量は, 両フレマネズマブ群ともにプラセボ群と比較して大きかった。

薬物動態, 免疫原性の結果：

- PKS 2 において, フレマネズマブ 225 mg/1 ヶ月群では, 平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度は 3 ヶ月間では定常状態に達しないことが示された。フレマネズマブ 675 mg/3 ヶ月群の平均血漿中フレマネズマブ濃度は, 投与後 3~10 日でピークに達し, その後低下した。初回投与後の平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度の両群比較から, 曝露量は用量依存的に増加することが示唆された。
- IGS 2 の 239 例中 3 例 (1.3%) で投与に関連する ADA 反応が認められ, 中和抗体の産生が

1 例で認められた。

安全性の結果：

- フレマネズマブ 225 mg/1 ヲ月, 675 mg/3 ヲ月は, EM 患者への 3 ヲ月間の皮下投与で良好な忍容性を示した。
- 有害事象は, フレマネズマブ 225 mg/1 ヲ月群 57.0% (69 例), 675 mg/3 ヲ月群 62.7% (74 例), プラセボ群 65.8% (77 例) に発現した。副作用は, 225 mg/1 ヲ月群 26.4% (32 例), 675 mg/3 ヲ月群 31.4% (37 例), プラセボ群 23.9% (28 例) に発現した。いずれかのフレマネズマブ投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象のうち, プラセボ群の 2 倍以上で発現した有害事象は, 注射部位疼痛, 注射部位そう痒感, インフルエンザであった。フレマネズマブ各投与群で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。有害事象の発現割合, 重症度の傾向は各投与群で大きく異ならなかった。
- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 投与中止に至った有害事象は, フレマネズマブ 225 mg/1 ヲ月群 0.8% (1 例), プラセボ群 0.9% (1 例) に発現し, 675 mg/3 ヲ月群での発現は認められなかった。
- 注射部位反応関連有害事象の発現割合は高かったが, フレマネズマブ各投与群での発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。フレマネズマブ各投与群で認められた事象は, いずれも軽度又は中等度であった。
- アナフィラキシーの診断の臨床基準に合致した事象は認められず, MedDRA PT「薬物過敏症」の発現もなかった。MedDRA SMQ「過敏症」に含まれる有害事象は, 225 mg/1 ヲ月群及び 675 mg/3 ヲ月群での発現割合がプラセボ群より高い傾向であったが, フレマネズマブ各投与群で認められた事象はいずれも軽度で, 重篤と判断された事象は認められず, 投与中止に至った事象も認められなかった。
- 中等度以上の眼科有害事象は, いずれの投与群でも認められなかった。薬物性肝障害, 心血管系有害事象の発現割合はいずれも低く, フレマネズマブ各投与群でプラセボ群と比較して発現割合が明らかに高いものはなかった。
- フレマネズマブ各投与群及びプラセボ群のいずれでも, 臨床検査値, バイタルサイン, 体重, 心電図, eC-SSRS スコアの安全性上問題となる顕著な変化は認められなかった。

結論：

本治験の結果から, EM 患者でのフレマネズマブ 675 mg の単回皮下投与 (3 ヲ月ごと) 及び 225 mg の月 1 回 3 ヲ月間の皮下投与は有効であることが示された。フレマネズマブは治験期間を通して片頭痛日数を減少させ, その効果は初回投与後 1 週から認められた。片頭痛日数は片頭痛予防薬を併用していない被験者のみでみてもプラセボと比較して減少した。また, フレマネズマブは急性期頭痛治療薬の使用日数を減少させた。さらに被験者の QOL の改善にも貢献することが示された。フレマネズマブの安全性に大きな問題はなく, 忍容性は良好であった。

以上のことから, フレマネズマブは EM 患者の有益な治療薬の 1 つになり得ると期待される。