

る国際共同第 III 相試験 (TV48125-CNS-30049, TV48125-CNS-30050, TV48125-CNS-30051 試験) に参画している。しかし, 国際共同第 III 相長期投与試験 (TV48125-CNS-30051 試験) のみでは, 本治験と並行して実施される第 IIb/III 相試験 (406-102-00001 試験, 406-102-00002 試験) の用法及び用量の日本人での 1 年投与完了例が 100 例に満たず日本人での長期投与時の安全性を十分に評価できない可能性があることから, 本治験の実施が必要であると判断した。

目的:

慢性片頭痛 (CM) 又は反復性片頭痛 (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 1 ヶ月 1 回投与 (CM は初回のみ 675 mg を投与) 及び 675 mg の 3 ヶ月 1 回投与] した際の長期的な安全性及び忍容性を評価する。

治験方法:

本治験は, CM 及び EM 患者を対象とした多施設共同, 無作為化, 非盲検試験であり, 4 週間のスクリーニング期, 52 週間の治療期及び治験薬最終投与 225 日後のフォローアップ期で構成された。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 (V1/Screening) を実施し, 適格性確認を行った。選択基準に合致し, 除外基準に抵触しなかった被験者を, CM 又は EM ごとに以下の投与群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割付けた (V2/Baseline)。いずれの投与群も, V2/Baseline に治験薬投与を開始し, 以下の各投与方法に従い治験薬投与を V14/Month 12 まで行い, さらに投与終了時来院として V15/End of treatment に最終評価を行った。また, 治験薬最終投与 225 日後 (TEV-48125 の半減期の約 5 倍) にあたる時期に, 抗薬物抗体 (ADA) 評価のため再来院させた (V16/Follow up)。なお, 試験を中止した場合は, 中止時評価を行い, 治験薬最終投与 225 日後に, ADA 評価のため再来院させた (V16/Follow up)。

【CM】

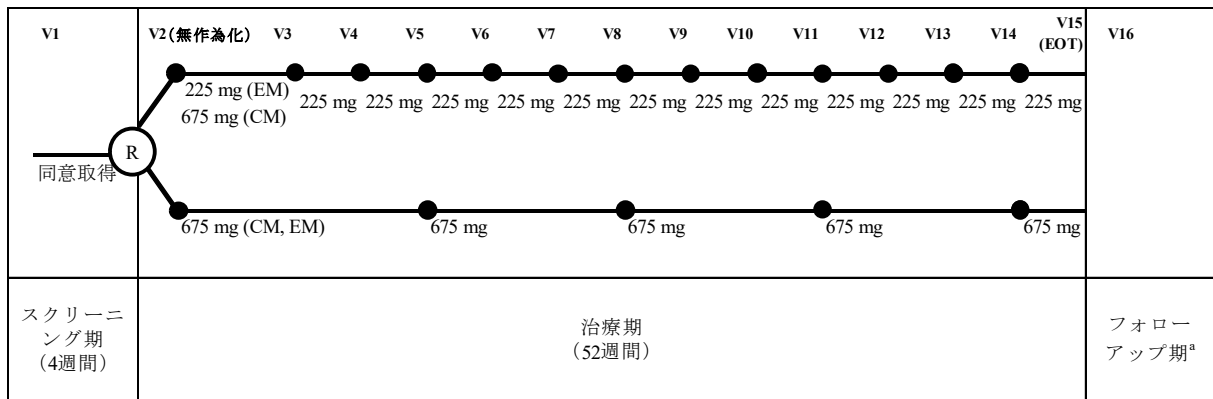
- TEV-48125 225 mg/1 ヶ月群
- TEV-48125 675 mg/3 ヶ月群

【EM】

- TEV-48125 225 mg/1 ヶ月群
- TEV-48125 675 mg/3 ヶ月群

本治験では ADA 評価を目的に, 各第 IIb/III 相試験 (406-102-00001 試験, 406-102-00002 試験) を完了又は中止した被験者 (ADA 評価のみのための継続例) も組入れた。

治験責任又は分担医師は, ADA 評価に関して文書による同意を取得し, 各第 IIb/III 相試験 (406-102-00001 試験, 406-102-00002 試験) の治験薬最終投与 225 日後に, ADA 評価のため再来院させた (V16/Follow up)。なお, ADA 評価のみのための継続例には治験薬を投与しなかった。



治験デザイン

EOT : End of treatment, R : 割付け

^a EOT から治験薬最終投与 225 日後までの期間をフォローアップ期と定義

被験者数 :

本治験中に投与を行う新規被験者 (新規例) :

同意取得 52 例

無作為割付 50 例 (TEV-48125 225 mg/1 カ月群 25 例, 675 mg/3 カ月群 25 例)

治験薬投与 50 例 (TEV-48125 225 mg/1 カ月群 25 例, 675 mg/3 カ月群 25 例)

ADA 評価のみのための継続例 :

同意取得 915 例

診断及び主要な選択基準 (新規例) :

主要な選択基準を以下に示す。

- 同意取得 12 カ月以上前に片頭痛の病歴を有する [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] , 又は臨床判断により片頭痛 (ICHD-3 beta 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又は CM の基準をすべて満たす患者

【EM】

- 頭痛が 4 日以上 14 日以下ある。
- 以下の片頭痛の基準のうちいずれかを満たす日が 4 日以上ある。

【CM】

- 頭痛が 15 日以上ある。
- 以下の片頭痛の基準のうちいずれかを満たす日が 8 日以上ある。

片頭痛の基準

- 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 2 剤以内である。ただし、この場合、用法及び用量が同意取得前 2 ヶ月以上にわたり一定である。
- 28 日間のスクリーニング期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医師が判断できた患者

被験薬, 用法及び用量, 剤形, 投与方法, ロット番号（新規例）：

剤形：単回使用の 2.25 mL プレフィルドシリンジ（27 G $\frac{1}{2}$ ”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

用法及び用量, 投与方法：注射を行う治験担当者が以下に従い、1 ヶ月に 1 回投与する群は 4 週間ごと計 13 回, 3 ヶ月に 1 回投与する群は 12 週間ごとに計 5 回, TEV-48125 を皮下投与した。なお, 1 ヶ月は 4 週間とした。

【CM】

- TEV-48125 225 mg/1 ヶ月群
V2/Baseline に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）、V3/Month 1～V14/Month 12 の各規定来院時に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）投与
- TEV-48125 675 mg/3 ヶ月群
V2/Baseline, V5/Month 3, V8/Month 6, V11/Month 9, V14/Month 12 の各規定来院時に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）投与

【EM】

- TEV-48125 225 mg/1 ヶ月群
V2/Baseline～V14/Month 12 の各規定来院時に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 1 本（225 mg）投与
- TEV-48125 675 mg/3 ヶ月群
V2/Baseline, V5/Month 3, V8/Month 6, V11/Month 9, V14/Month 12 の各規定来院時に TEV-48125 225 mg/1.5 mL の注射剤を 3 本（675 mg）投与

対照薬, 用法及び用量, 剤形, 投与方法, ロット番号（新規例）： 該当せず

投与期間（新規例）： 52 週間

観察、検査又は評価項目：

有効性（新規例）：電子頭痛ダイアリー，6-Item Headache Impact Test (HIT-6)（CM 被験者のみ），Migraine Disability Assessment（MIDAS）質問票（EM 被験者のみ），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（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：血漿中薬物濃度測定のための採血

安全性（新規例，ADA 評価のみのための継続例は有害事象，併用薬及び併用療法のみ）：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），注射部位反応の評価，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），前治療薬，併用薬，前治療及び併用療法

免疫原性（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：血清中抗 TEV-48125 抗体評価のための採血

評価基準：

安全性（新規例，ADA 評価のみのための継続例は有害事象のみ）：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

有効性（新規例）：

- 片頭痛日数
- 中等度以上の頭痛日数
- 重症度にかかわらない頭痛日数
- 急性期頭痛治療薬の使用日数
- 治療期に片頭痛予防薬の併用を中止した被験者数
- 悪心又は嘔吐が認められた日数
- 光過敏及び音過敏が認められた日数
- HIT-6（CM 被験者のみ）
- MIDAS（EM 被験者のみ）
- MSQOL
- EQ-5D-5L
- PGIC
- PHQ-2 及び PHQ-9
- WPAI

薬物動態（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：血漿中 TEV-48125 濃度

免疫原性（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：血清中抗 TEV-48125 抗体の発現頻度

薬物動態，免疫原性の評価方法（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：

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。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（新規例）：

被験者数の設定根拠：

統計手法による算出は行っていない。

日本人での長期投与時の安全性を十分に評価するために、本治験と並行して実施される第 IIb/III 相試験（406-102-00001 試験，406-102-00002 試験）の用法及び用量の日本人での 1 年投与完了例として 100 例を必要とした。国際共同第 III 相長期投与試験（TV48125-CNS-30051 試験）での日本人は、中止率 30%と仮定した場合、国際共同第 III 相検証試験（TV48125-CNS-30049 試験，TV48125-CNS-30050 試験）で TEV-48125 を投与された症例として約 80 例完了する見込みであった。不足する 20 例を補うために、本治験でも中止率 30%と仮定し、約 30 例が必要であった。国際共同第 III 相長期投与試験又は本治験のいずれかで中止率が 30%を上回る可能性を考慮し、確実に ICH E1 ガイドラインの 1 年投与完了例 100 例の基準を準拠することができるよう、新規症例として 40 例が必要と考えた。

解析対象（新規例及び ADA 評価のみのための継続例）：

- 登録された集団（Enrolled set, ES）：同意取得が得られた被験者
- 無作為割付けされた集団（Randomized set, RS）：ES のうち、無作為割付けされた新規被験者
- 安全性解析対象集団（Safety set, SS）：RS のうち、治験薬を 1 回以上投与された新規被験者
- 最大の解析対象集団（Full analysis set, FAS）：SS のうち、ベースライン及び治験薬初回投与後の電子頭痛ダイアリーに関する有効性評価データを有する新規被験者
- 薬物動態解析対象集団
 - 薬物動態解析対象集団 1（Pharmacokinetic analysis set 1, PKS 1）：EM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験（406-102-00002 試験）中断までに割付けされた被験者のうち本治験への継続例で、406-102-00002 試験で 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
 - 薬物動態解析対象集団 2（PKS 2）：新規例及び CM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験（406-102-00001 試験）からの継続例並びに EM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験（406-102-00002 試験）で治験再開後に登録された被験者のうち本治験への継続例で、本治験又は 406-102-00001 試験又は 406-102-00002 試験で 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
 - 免疫原性解析対象集団 1 (Immunogenicity analysis set 1, IGS 1) : EM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験 (406-102-00002 試験) 中断までに割付けされた被験者のうち本治験への継続例で、406-102-00002 試験で 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
 - 免疫原性解析対象集団 2 (IGS 2) : 新規例及び CM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験 (406-102-00001 試験) からの継続例並びに EM 患者を対象とした第 IIb/III 相試験 (406-102-00002 試験) で治験再開後に登録された被験者のうち本治験への継続例で、本治験又は 406-102-00001 試験又は 406-102-00002 試験で 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 : FAS を解析対象集団として、全体及び投与群ごとに要約した。

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で、全体、投与群別、疾患別かつ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 : 安全性評価項目について、SS を解析対象集団として、全体及び投与群ごとに要約した。有害事象はすべて器官別大分類、ICH 国際医薬用語集基本語で読替え、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 の発現割合を全体及び投与群ごとに求めた。治験薬と関連がある TEAE についても同様に集計した。

臨床検査、バイタルサイン及び体重、並びに 12 誘導心電図検査は、全体及び投与群ごとに、各項目の各時期 (最終評価時を含む) の測定値及びベースラインからの変化量について記述統計量を求めた。さらに、臨床検査は全体及び投与群ごとに、バイタルサイン及び体重は投与群ごとに、臨床的に重要と考えられる値 (Potentially clinically significant values) の基準に該当した被験者数について、頻度分布を求めた。12 誘導心電図検査の判定についてはベースラインからのシフトテーブルを作成した。

注射部位反応 (紅斑, 硬結, 斑状出血及び疼痛) については、全体及び投与群ごとに、各時期の重症度の頻度分布を求めた。

eC-SSRS は自殺念慮又は自殺行動が認められた被験者について、一覧表を作成した。

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 :

本治験中に投与を行う新規例として同意を取得した 52 例のうち、50 例が無作為割付けされた。治験薬が投与された被験者は 50 例で、その内訳はフレマネズマブ 225 mg/1 ヲ月群が 25 例、675 mg/3 ヲ月群が 25 例であった。無作為割付けされた 50 例のうち、44 例 (88.0%) が治験を完

了し、6例(12.0%)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 8.0% (2例)、675 mg/3 ヶ月群 16.0% (4例)であった。最も多かった中止理由は被験者による同意撤回(2例)及び有害事象(2例)であった。V16のフォローアップを完了した被験者は48例(96.0%)であった。

全フレマネズマブ群で女性の割合は84.0%、年齢(平均値 ± 標準偏差, 以下同様)は46.3 ± 7.4歳、体重は57.5 ± 9.9 kg、BMIは22.5 ± 3.9であった。全フレマネズマブ群で片頭痛予防薬を使用している被験者の割合は46.0%、片頭痛罹患年数は20.2 ± 11.7年であった。CM被験者は34例、EM被験者は16例であった。全フレマネズマブ群のベースライン時の片頭痛日数は13.9 ± 5.5日、ベースライン時の中等度以上の頭痛日数は12.3 ± 6.2日であった。

なお、ADA評価のみのための継続例として同意取得した915例のうち、406-102-00001試験からの継続例は512例、406-102-00002試験からの継続例は403例であった。V16のフォローアップを完了した被験者は830例であった。

有効性の結果：

- 片頭痛日数は全フレマネズマブ群で投与後1 ヶ月に減少が認められ、その効果は投与期間中悪化することなく維持された。全フレマネズマブ群で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、投与後3 ヶ月に26.0%、投与後12 ヶ月に33.3%であった。
- 中等度以上の頭痛日数は全フレマネズマブ群で投与後1 ヶ月に減少が認められ、その効果は投与期間中悪化することなく維持された。全フレマネズマブ群で1 ヶ月あたり中等度以上の頭痛日数が50%以上減少した被験者の割合は、投与後3 ヶ月に26.0%、投与後12 ヶ月に26.7%であった。
- 片頭痛による支障度をCM被験者はHIT-6、EM被験者はMIDASを用いて評価した。投与後12 ヶ月のいずれのスコアも全フレマネズマブ群でベースラインから減少した。

薬物動態、免疫原性の結果：

- PKS 2のフレマネズマブ225 mg/1 ヶ月群では、投与開始後6 ヶ月以降の平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度はCMとEMで類似していた。
- PKS 2のフレマネズマブ675 mg/3 ヶ月群では、投与開始後3 ヶ月以降の平均血漿中フレマネズマブ濃度はCMとEMで類似していた。
- PKS 2の投与開始後3、6及び12 ヶ月での平均血漿中フレマネズマブトラフ濃度は、CM、EMともにフレマネズマブ225 mg/1 ヶ月群と比較してフレマネズマブ675 mg/3 ヶ月群で低かった。
- IGS 2の587例中14例(2.4%)で投与に関連するADA反応が認められ、中和抗体の産生が12例で認められた。

安全性の結果：

- フレマネズマブ225 mg/1 ヶ月(CMは初回のみ675 mgを投与)及び675 mg/3 ヶ月は、CM又はEM患者への13 ヶ月間の皮下投与で良好な忍容性を示した。

- 有害事象は、全フレマネズマブ群 90.0% (45/50 例) [225 mg/1 ヲ月群 92.0% (23/25 例) , 675 mg/3 ヲ月群 88.0% (22/25 例)] に発現した。副作用は、全フレマネズマブ群 34.0% (17/50 例) [225 mg/1 ヲ月群 44.0% (11/25 例) , 675 mg/3 ヲ月群 24.0% (6/25 例)] に発現した。全フレマネズマブ群で発現割合が 10%以上であった有害事象は、上咽頭炎、注射部位紅斑、注射部位硬結であった。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。フレマネズマブ 225 mg/1 ヲ月群と 675 mg/3 ヲ月群で、発現した有害事象の種類は大きく異ならなかった。
- 死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、全フレマネズマブ群で 2 例 (4.0%) に発現し、裂孔原性網膜剥離及びくも膜下出血が各 1 例であった。いずれも治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った有害事象は、全フレマネズマブ群で 2 例 (4.0%) に発現し、注射部位紅斑及びくも膜下出血が各 1 例であった。
- 注射部位反応関連有害事象の発現割合は高かったが、発現した事象はいずれも軽度又は中等度であった。注射部位反応として、治験薬投与直後及び 1 時間後に紅斑、硬結、斑状出血、疼痛を評価したところ、いずれの反応も投与回数の増加に伴い悪化する傾向はなかった。
- 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。
- 心血管系有害事象は、重篤で投与中止に至ったくも膜下出血を除き、いずれも軽度又は中等度であった。
- 中等度以上の眼科有害事象の発現は 1 例であり、薬物性肝障害の発現は認められなかった。
- 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。
- ADA 評価のみのための継続例で、安全性に特段の問題は認められなかった。

結論：

CM 及び EM 患者でのフレマネズマブ 675 mg を 3 ヲ月 1 回皮下投与又は 225 mg を 1 ヲ月 1 回皮下投与した際の片頭痛日数及び中等度以上の頭痛日数は投与後 1 ヲ月で減少し、投与期間中維持された。長期的な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。