

2021年度 薬物治療塾 Dコース前期 第1回目勉強会要旨

開催日時:2021年11月23日(火) 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:エムガルティ®皮下注(ガルカネズマブ)

主な検討資料: 医薬品インタビューフォーム 2021年4月改訂(第2版)、

審査報告書:令和2年11月6日(審査報告(1) 令和2年9月3日、審査報告(2) 令和2年11月2日)、
申請資料概要

論文名: Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial
Lancet Neurol 2020; 19: 814-25

検討理由:

- ・既存の片頭痛治療薬との違い、本薬の位置づけを理解する
- ・審査対象の臨床論文をもとに有効性の評価方法、本薬に適する患者層について理解する
- ・新規作用機序の薬剤であるが、安全性における注意点を確認する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): ガルカネズマブ

製品名(医薬品名): エムガルティ®皮下注

参照資料: ①IF:2021年4月改訂(第2版) ②審査報告書:令和2年11月6日(審査報告(1) 令和2年9月3日、
審査報告(2) 令和2年11月2日)

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は60kg、体表面積は1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	不明	iv データなし
Ae(%)	—	① p.86 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。 ⇒腎排泄は、ほぼ0%と推測される
CLtot(mL/min)	—	iv データなし <参考> ① p.78 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 パラメータより、日本人、120mg(sc)、単回 CL/F=145mL/day(=0.10mL/min)
Vd(L)	—	iv データなし <参考> ① p.78 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 パラメータより、日本人、120mg(sc)、単回 Vz/F=5.99L; Vz≤5.99L
fuP	—	該当資料なし 抗体製剤なので、タンパク結合する可能性は低いと考えられる。

B/P	—	該当資料なし
-----	---	--------

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	モノクロナール抗体なので、生体の異化による消失と考えられる。 推定 Ae=0%	<30%	腎外消失型
Vd	(Vd' << 5.99/0.5 ≒ 12L)	<20L	(細胞外分布型)
EeR'	細網内皮系は、肝臓以外の組織にも広く存在するため、特定の臓器クリアランスとして考察できない。そのため、全体としても、消失能依存的な特徴を示すと考えられる。		消失能依存型
ER	(—)		
fuP	血漿タンパクと結合する可能性が低い。fuB ≒ 1.0	0.2-1.0	binding insensitive

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	Vp	Vdf	Vp/fuB
CLtot	fuB・CLinteR	CLtotf	CLinteR
CLsc	fuB・CLinteR/Fa	CLscf	CLinteR/Fa
AUCiv	D/(fuB・CLinteR)	AUCivf	D/CLinteR
AUCsc	Fa・D/(fuB・CLinteR)	AUCscf	Fa・D/CLinteR
CBssave(sc)	(Fa・D/τ)/(fuB・CLinteR)	CBssavef(sc)	(Fa・D/τ)/CLinteR
t1/2	0.693・Vp/(fuB・CLinteR)		

※Binding Insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

※Binding Insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

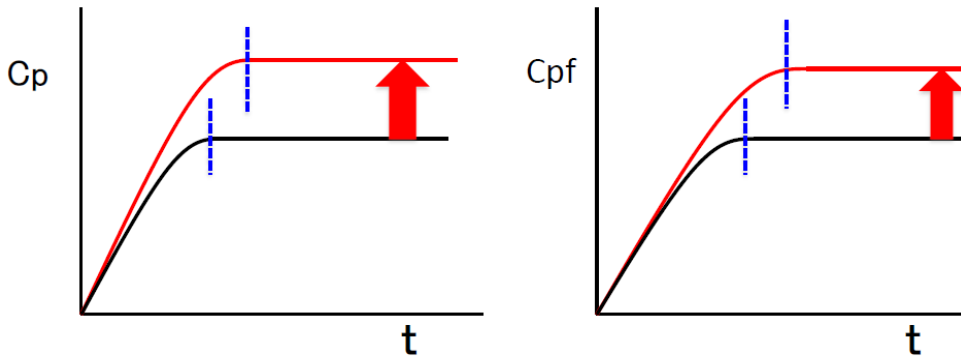
パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)		変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	CLinteR ↓		CLinteR ↓
Vd	↔	Vdf	↔
CLtot	↓	CLtotf	↓

CLsc	↓	CLscf	↓
AUCiv	↑	AUCivf	↑
AUCsc	↑	AUCscf	↑
CBssave	↑	CBssavef	↑
t1/2	↑	t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

① ClinteR の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 28$ 日

$kel = CL/Vd$ or $t1/2$ の値を使用して算出

② p.16 6.2.1.1 日本人及び白人を対象とした単回及び反復皮下投与試験 (CGAE 試験)

表 14 日本人健常人、120mg 単回皮下投与時 $t1/2 = 28.7$ 日

$\tau = n \cdot t1/2$ より $n \doteq 1.0$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] \doteq 2$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

② p.17

健康被験者 8 例 (日本人 5 例、白人 3 例) を対象に、本薬 300 mg を 4 週に 1 回 (計 3 回) 反復皮下投与

表 16: 本薬を反復皮下投与したときの本薬の PK パラメータ

測定時点	対象	例数	AUC _{τ} ($\mu\text{g} \cdot \text{day}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} ^a (day)	t _{1/2} (day)	累積係数
1 日目	日本人	5	808 (44)	38.0 (49)	5.00	—	—
	白人	3	679 (42)	33.7 (38)	4.00	—	—
29 日目	日本人	5	1310 (59)	64.1 (58)	9.00	—	—
	白人	3	785, 725 ^b	54.0 (70)	4.00	—	—
57 日目	日本人	5	1410 (54)	67.1 (66)	4.00	34.7 (33)	1.74 (10)
	白人	2	1080, 955 ^b	51.8, 46.2 ^b	5.00, 5.00 ^b	24.9, 29.6 ^b	1.71, 2.01 ^b

幾何平均値 (変動係数%)

a: 中央値、b: 2 例の個別値、—: 算出せず

$AUC \tau (3 \text{ 回目}) / AUC \tau (1 \text{ 回目}) = 1410 / 808 = 1.75$

➤ 蓄積性は、おおよそ 2 倍と推測される。

<考察>

本薬は静注投与のデータなく、単回投与時の半減期についても皮下投与でのデータである。従って、血中濃度推移の消

失相の傾きが消失速度定数ではなく吸収速度定数となって見えている (flip-flop 現象) 可能性が考えられる。しかし、本薬固有の k_{el} を反映している実データの蓄積係数においても約 2 倍であることから、本薬においては flip-flop は見られていないと考えられる。

【定常状態到達時間】

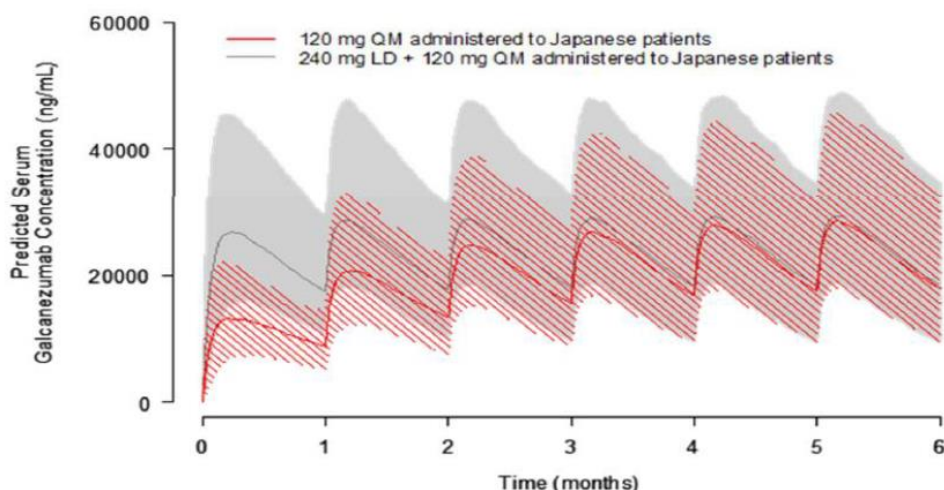
定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} \div 4 \sim 5$ ヶ月

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

➤ 蓄積係数 $\div 2$ より、維持量 120mg、4週間隔であれば初回のみ 240mg 投与すれば初回投与時から、ほぼ定常状態を維持できると予想される。

② p.19 6.2.3.2 外国人及び日本人を対象とした臨床試験を用いた PPK 解析(以下、抜粋)

PPK 解析により予測した本薬 120 mg を月 1 回反復皮下投与、又は本薬 120 mg (初回のみ 240 mg) を月 1 回反復皮下投与したときの血清中本薬濃度の推移は図 1 のとおりであった。当該結果を踏まえ、申請者は、本薬 120 mg を月 1 回で反復投与する際に、初回投与時の用量を 240 mg とすることで、投与開始後速やかに血清中本薬濃度が定常状態に到達することが予測される。



Abbreviations: LD = loading dose; PopPK = population pharmacokinetics; QM = once every month. Solid line is the median response. Shaded region represents the 90% prediction interval (PI) of galcanezumab concentrations calculated from 500 simulation iterations.

図 1 : PPK 解析により予測した血清中本薬濃度の推移

承認用法・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。

➤ PK の観点から負荷用量を維持量の 2 倍に設定したのは妥当

文献評価シート

薬物名（一般名）：ガルカネズマブ注射液

製品名（医薬品名）：エムガルディ皮下注 120mg オートインジェクター

／エムガルディ皮下注 120mg シリンジ

論文名：Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial
Lancet Neurol 2020; 19: 814–25

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 有効性・安全性の検討 2～4 つの標準片頭痛予防薬カテゴリーで治療に失敗した経験のある反復性 又は、慢性片頭痛の患者	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P815,右側 18 行目 「In the CONQUER study, we aimed to～」
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・ 標準片頭痛予防薬カテゴリーで治療に失敗した経験のある患者が対象 ・ 既に第Ⅲ相試験が複数実施されており（2 つまでの予防薬で治療に失敗した患者を含む）、本試験では、より実臨床に近い患者を含めたことは想定できるが、なぜ更に試験を行ったのかの経緯があっても良かった。 ・ 反復性片頭痛、慢性片頭痛の両方を含めた理由の記載は本文中にはなし 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 多施設、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 3b 相試験 12 か国(ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、 など)、64 施設、65 人の研究者 割付比 プラセボ：ガルカネズマブ(1:1)	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P815,Methods,Study design and participantss
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外 基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 ■組み入れ基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 18-75 歳 ・ 片頭痛の診断：予兆あり、なし or 慢性片頭痛 (ICHD-3) ・ スクリーニングから 1 年以上前の片頭痛の病歴 ・ 50 歳前より片頭痛の発症あり ・ 過去 3 か月通しての平均で「片頭痛出現日が月 4 日以上、頭痛の無い日 が月 1 回以上」 ・ 過去 10 年間で標準片頭痛予防薬カテゴリーの 2～4 つの治療薬で失敗した 病歴あり（文書で）：<u>効果不十分（最大耐用量で 2 か月以上）又は安全性、 忍容性の理由による</u>（両方あるいは一つが当てはまる） ・ 治療の失敗に禁忌薬服用による理由は含めない 【治療薬カテゴリー】 <ul style="list-style-type: none"> ・ プロプラノロール、メトプロロール、トピラマート、 バルプロ酸 or ジバルプロエックス※、アミトリプチリン フルナリジン※、カンデサルタン、ボツリヌス毒素 A 型 or B 型 （※は日本で承認なし） ・ 地域的予防治療薬は appendix2 に記載 【その他】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 急性期治療薬は研究期間中に継続して服用可(NSAIDs、トリプタン製剤、 エルゴタミン製剤など) ・ 以下の急性期治療薬は制限付きで許可された オピオイド、バルビツール酸系薬は月に 4 日以内 ステロイド注射薬の単回投与は緊急時に一度のみ可能 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P816,右側 4 行目 「Eligible participants were ～」

<p>■除外基準</p> <p>【既往歴】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・群発頭痛 ・サブタイプの片頭痛（片麻痺性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、脳幹前兆を伴う片頭痛） ・スクリーニング 6 か月以内の頭部、頸部の損傷 or 重大な外傷性脳損傷の病歴（頭痛の質、頻度に顕著に関与するもの） ・急性心血管イベント or 重大な心血管リスク（両方か一方） ・スクリーニング中の ECG の結果、心筋梗塞、不安定型狭心症、PCI、CABG or スクリーニング前 6 か月以内の脳卒中 ・肝機能検査に基づく肝疾患 ・深刻な or 医療的に不安定 or 精神状態 <p>※完全なリストは appendix(pp3,4)に記載あり</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>【Randomisation and masking】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回投与：プラセボ(2 回皮下投与) ガルカネズマブ 240mg(120mg×2) ・用法・用量：月 1 回、プラセボ or ガルカネズマブ 120mg 皮下投与 ・無作為化：コンピューターによるランダムシーケンスを利用（国と片頭痛頻度の層別化による web 応答システム） ・慢性片頭痛の登録患者数は 40% ・episodic migraine(反復性片頭痛) 低頻度:月に 15 日未満の頭痛と月 4～8 日未満の片頭痛 高頻度：月に 15 日未満の頭痛と月 8～14 日の片頭痛 慢性片頭痛：月に 15 日以上頭痛と月 8 日以上片頭痛 <p>【Procedures】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・片頭痛予防の治療を wash out ・3～30 日：スクリーニング期間 ・1 カ月：予測ベースライン期間(電子日記の頭痛に基づいて患者の適格性の確認) ・3 か月：無作為化、二重盲検、プラセボ対象、治療期間 ・3 か月：非盲検治療期間 (欄外の Study design の図参照) <p>※この研究では二重盲検の治療期間のみ結果を提示</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P816, 右側、Randomisation and masking 「Eligible～」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生活状況は不明。生活状況が片頭痛発現の要因となるのではないか ・期間（3 ヶ月）は短期的な治療効果としてはおおよそ妥当。過去の試験で反復性片頭痛患者では 6 か月まで評価しているが、慢性片頭痛患者も含まれているため 3 ヶ月となっているのでは？ ・測定方法は患者自身の評価となるため eDiary を毎日記録できることが前提。頭痛発作時など欠測がでるのも必須 ・評価に個人差が出るのでは？
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>【主要エンドポイント】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ガルカネズマブとプラセボの月ごとの片頭痛日数のベースラインからの一月あたりの平均変化日数の差（二重盲検治療期間である 3 か月の期間中） ・片頭痛日数の定義：最低 30 分以上続く、ICHD3 基準を満たす「片頭痛」又は「片頭痛疑い」のあるものを伴う暦日 ・上記定義に当てはまる症状が含まれないトリプタン製剤、エルゴタミン製剤を服用した日は、片頭痛日数に含まれない <p>【副次エンドポイント】 Fig1、appendix p5-7</p> <ul style="list-style-type: none"> ・反復性片頭痛のサブ集団のプライマリーエンドポイント ・反応率（平均％：≥50%、≥75%、≥100%のベースラインからの減少。1～3 か月期間の月ごと） ・3 か月目における MSQ-RFR スコアのベースラインからの平均変化量 ・3 か月目における MIDAS アンケート合計スコアのベースラインからの平均変化量 ・二重盲検期間の 3 か月における、全体的なベースラインにおける月間日数平均変化値（薬物治療を行った急性頭痛を伴った日にち） ・その他：appendix : 18 項目（Clinical Trial.gov） 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P817、左側、下から 14 行目、Outcomes 「The primary objective～」</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>■Y □N ■NA</p>	<p>P819、Table1</p> <p>片頭痛の明確な重症度判定の基準なし。 頭痛の頻度、治療失敗の数、治療期間日数などについて記載</p>

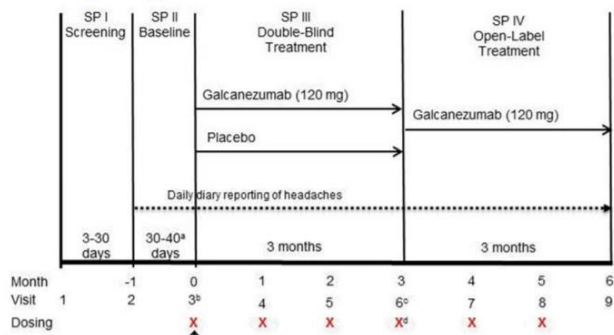
		あり。試験患者集団の重症度は大よそ把握可能と思われる。 ・MSQ スコア、MIDAS でも評価可能
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 ・目標症例：420名 ・検出力：96% ・両側検定：0.05	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P817、右側、下から8行目、Statistical analysis 「The target sample size～」
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨牀的に意味があるものか。 ・effect size：0.39 ・参考とした以前の研究：引用文献 No.18-20（第Ⅲ相） ・目標効果量は conservatively に推定したと記載あり 【参考】 ・2.5 臨床に関する概括評価 p12 CGAW 試験の日本人症例数について ・効果量 = (A 群平均値 - B 群平均値) ÷ 標準偏差 【参考】 ・トピラマート（日本では保険適応外）、海外試験 Brandes JL, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:965-73 結果：1カ月当たりの発症頻度 トピラマート 100mg/日：-2.1回、200mg/日：-2.4回 プラセボ：-1.1回	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P818、右側、4行目「Tese target effect～」 ・効果量 0.39 と設定するにあたって、目標とする数値（平均で何日の差）がなく、また理由が不明。 ・effect size は標準化された数値だが、疾患毎で設定する効果量は異なるのではないか？ ・他の同効薬（抗体医薬品）の設定値も参考にするとほぼ同様か ・0.39 はやや低めの印象
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。 ・マスキング：スポンサー、研究者、研究スタッフ、患者 ・ガルカネズマブとプラセボは、プレフィルド [®] 式の使い捨て注射器で供給（区別がつかず、同じ不活性成分を使用）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P816、26行目「The sponsor,～」
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。 <参考>Clinical Trials.gov ・主要：MMRM ・副次：MMRM 多重性： 主要な副次評価項目は順次、ゲートキーピング階層に従って検定（P818 左下から8行目）	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P818、下から6行目、「Change from baseline of continuous variables with repeated measures～」 ・本文中から mixed model repeated measures の記載はないが、本文内容より Clinical Trials.gov と同じ MMRM と思われる。 ・感度分析について特に記載がない
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。 ・資金提供：Eli Lilly ・研究設計など：Eli Lilly ・統計分析：IQVIA	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P824 右側 Acknowledgments P818 右側 Role of the funding source
Method の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・予防薬のカテゴリーでは日本で承認されていない医薬品が含まれている ・軽症、初期治療患者は含まれていない ・効果量を 0.39 と設定している。論文を読むだけでは効果量 0.39 が当該疾患の治療効果として適切なのか評価困難 ・患者自身による評価。当該疾患において妥当と考えるが、主観的な側面はある。 ・生活状況が結果に影響するのではないか。（試験期間中と普段の生活で異なるなど） ・国際共同試験だが、生活環境、治療薬など地域差がないとは言えないのではないか ・片頭痛の高齢者患者は稀。妊娠可能な年齢層が対象として考えられるが、妊婦・授乳婦は除外されている。 ・本試験で血中 CGRP 濃度は測定されているのか不明。（投与前の血中 CGRP 濃度の高い人と低い人とで効果 		

に違いはでないのか?)

・組入れ基準で治療薬の失敗を「効果不十分(最大耐用量で2か月以上)又は安全性、忍容性の理由による(両方あるいは一つが当てはまる)」としている。既存薬のアドヒアランスは良くないとの記載もあり、既存の予防薬の使用状況が不明(組入れ前に予防薬を継続していたか、過去の予防薬の投与期間など)

<参考>

5.1. Study Design



Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2 : Trial profile
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者(脱落者)や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2 : Trial profile
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 スクリーニング期間 : 2018.9.10~2019.3.21 【Clinical Trials.gov】 試験実行開始 : 2018.7.31 完了期間 (主要エンドポイント) : 2019.6.19 完了期間 (副次エンドポイント) : 2019.9.19	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P818、右側、Results「Between Sept 10~」 ※本文中には実行開始期間、完了期間の記載はなし
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	※本文中には実行開始期間、完了期間の記載はなし Clinical Trials.gov に記載あり
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P819、Table1
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。 ・有効性及び安全性:ランダム化後、少なくとも試験薬を1回投与された全ての患者⇒FAS	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P818 左上7行目~ The efficacy and safety analysis population included ~
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。 【主要エンドポイント】1カ月あたりの片頭痛発症日数 ・Total : プラセボ-1 ガルカネズマブ-4.1 (差-3.1) ・反復性片頭痛 : プラセボ-0.3 ガルカネズマブ-2.9 (差-2.6) ・慢性片頭痛 : プラセボ-2.2 ガルカネズマブ-6.0 (差-3.7) 【副次エンドポイント (一部記載)】 ・1カ月当たりの片頭痛発症日数 ≥50%減少 : プラセボ 13.3% ガルカネズマブ 37.7% ≥75%減少 : プラセボ 3.3% ガルカネズマブ 14.5% ≥100%減少 : プラセボ 0% ガルカネズマブ 4.9%	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P820、Fig3 P821、Table2
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P820、Fig3 P821、Table2

<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p> <p>副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P822、Table3</p>
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者の 80%以上は女性 ・人種の 80%は白人、15%がアジア人種（日本人含む）。結果は Total の患者の結果であり、日本人での効果も同様か不明。 ・有効性も安全性も評価期間は 3 ヶ月と短期間の結果。 ・安全性は重篤な有害事象の発現は低く、プラセボとの違いも見られない傾向だが、心血管系リスクのある患者は除外されており、注意は必要。新規作用機序であり薬理作用に関連する有害事象（便秘など消化器症状など）にも注意が必要。 ・慢性片頭痛の集団でプラセボ効果が大きい傾向 ・主要評価項目（月当たりの片頭痛日数）は反復性片頭痛より慢性片頭痛患者で効果は大きい傾向 ・table1、Fig2 より、主要評価項目（月当たりの片頭痛日数）のプラセボ群との差は中央値で-3.1 日。ベースライン時（約 13 日）でみると、その減少の差は僅か。統計的には有意差があるが、その効果の差の意味、実質的な効果の程度についてはやや疑問が残る。 		

<p>Discussion</p>		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P822 Discussion 1 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・統計的有意差ありの記載と主要評価項目（月当たりの片頭痛日数）は全患者集団で 3.1 日の差があったと記載あるが、症例数設定で設定した effect size : 0.39 との考察は記載なし ・副次評価項目の結果について臨床的意義があったと記載あり（50%,75%反応率） <p>MSQ-RFR ドメインや MIDAS total scores の結果も臨床的意義があったと記載あるも、どの程度の差が臨床的に意味のある差と事前に設定していたかについては記載なかった。</p>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P823、右側、8 行目「Limitation of～」</p> <p>試験同様に国際頭痛分類の定義に従った診断が必要</p>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など</p> <p>【限界点】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去 10 年間、予防治療薬 4 種類以上で失敗した方は含まれていない ・深刻な心血管疾患など、重篤又は不安定な健康状態の患者は含まれていない 	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P823、右側、8 行目「Limitation of～」</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P823、右側、29 行目「This Study has～」</p>

<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要評価項目（月当たりの片頭痛日数）の臨床的意義や、他剤と比べた違いなど言及されていない。 ・50%,75%反応率や MSQ-RFR ドメインや MIDAS total scores について臨床的意義のある改善が得られたと記載しているが、複数ある副次評価項目の一部の結果である。 ・本試験では過去の臨床試験より除外基準を緩めた（～75 歳、他の抗体医薬品の投与可など）が、新たな安全性に問題なく、心筋梗塞などの症例もなく、安全性があることを強調しているが、長期の安全性など注意は必要 ・既存の予防薬で治療に失敗しており、国際頭痛分類の定義に従った片頭痛、慢性片頭痛で片頭痛の回数の多 		
--	--	--

い患者において本薬は選択肢となると考えられるが、本薬は注射剤であり、高価であることから、投与開始するかは十分検討すべきではないか。また、定期的な効果、副作用の評価も必要か。

・妊娠可能な女性が対象患者として多いと考えられるが。妊婦・授乳婦は臨床試験では除外されており、使用開始時には説明と確認が必要。(詳細は審査報告書を参照)

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない