本資料は、米国アッヴィ社が 2022 年 3 月 10 日（米国時間）に発表したプレスリリースを日本語に抄訳し、2022 年 3 月 29 日（日本時間）、皆さまのご参考として供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先します。本資料（英文）については、こちらをご覧ください。
本リリース内の atogepant は、日本国内において承認されておりません。

PRESS RELEASE

2022 年 3 月 29 日

アッヴィ、atogepant の慢性片頭痛に対する予防効果に関する第 III 相試験の良好なデータを発表

- 慢性片頭痛の成人患者さんを対象とした atogepant を評価するピボタル第 III 相試験において主要評価項目を達成し、12 週間の投与期間を通して 1 カ月あたりの平均片頭痛日数がプラセボと比較しベースラインから統計学的に有意に減少 [1]
- 本試験において、すべての副次評価項目も統計学的に有意に改善 [1]
- 全体的な安全性プロファイルは、反復性片頭痛の患者さんを対象とした過去の試験で観察された安全性に関する知見と一致 [1]
- 本試験から得たデータに基づき、米国での atogepant の慢性片頭痛に対する予防効果の適応追加申請および世界各国での承認申請を予定
- これらの結果は、より多くの片頭痛患者さんをサポートするための医薬品ポートフォリオの進展に向けたアッヴィのコミットメントを強化

イリノイ州ノースシカゴ、2022 年 3 月 10 日（米国時間）－アッヴィ（NYSE: ABBV）は、経口カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体拮抗薬（ゲパント系薬剤）である atogepant について、成人の慢性片頭痛の予防効果を評価する第 III 相 PROGRESS 試験において、主要評価項目である 12 週間の投与期間を通した 1 カ月あたりの平均片頭痛日数が、60 mg 1 日 1 回投与（QD）および 30 mg 1 日 2 回投与（BID）の両群でプラセボ群と比較してベースラインから統計学的に有意な減少を示したことを発表しました。また本試験では、atogepant 60 mg QD 群および 30 mg BID 群で、多重比較の調整後、すべての副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められました [1]。

この第 III 相、国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験は、慢性片頭痛の予防療法として atogepant を経口投与したときの有効性、安全性および忍容性を評価するために実施されました。慢性片頭痛は 3 カ月以上にわたり 1 カ月あたり 15 日以上頭痛があり、そのうち 1 カ月に 8 日以上片頭痛の特徴を有する頭痛が認められる慢性神経疾患です[2,3]。慢性片頭痛に罹患して 1 年以上の患者さん合計 778 人を atogepant 60 mg QD 群、atogepant 30 mg BID 群またはプラセボ群の 3 つの投与群のいずれかにランダムに割付けしました[2]。

有効性解析は、米国および欧州連合の規制当局からの助言を踏まえ、わずかに定義が異なる 2 種類の解析対象集団を用いて実施しました。米国での申請を念頭に置いた modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団は、二重盲検期間に評価可能な頭痛日誌の電子データを提出した 755 人の患者さんで構成されました。欧州連合での申請を念頭に置いた off-treatment hypothetical estimand（OTHE）解析対象集団は、二重盲検期間およびフォローアップ期間に評価可能な頭痛日誌の電子データを提出した 760 人の患者さんで構成されました。

mITT 解析対象集団において、12 週間を通して atogepant 60 mg QD 群および atogepant 30 mg BID 群で 1 カ月あたりの片頭痛日数がそれぞれ 6.88 日および 7.46 日減少したのに対し、プラセボ群では 1 カ月あたりの片頭痛日数が 5.05 日減少しました（プラセボ群との比較 60 mg QD 群 p=0.0009、30 mg BID 群 p<0.0001、多重性調整済み）。OTHE 解析対象集団においては、12 週間を通して atogepant 60 mg QD 群および atogepant 30 mg BID 群で 1 カ月あたりの片頭痛日数がそれぞれ 6.75 日および 7.33 日減少したのに対し、プラセボ群では 1 カ月あたりの片頭痛日数が 5.09 日減少しました（プラセボ群との比較 60 mg QD 群 p=0.0024、30 mg BID 群 p=0.0001、多重性調整済み）[1]。

本試験では、両方の有効性解析対象集団において atogepant 60 mg QD 群および atogepant 30 mg BID 群のいずれも、すべての副次評価項目で統計学的に有意な改善を示しました。

主要副次評価項目は、12 週間の投与期間を通して 1 カ月あたりの平均片頭痛日数が 50%以上減少した患者さんの割合としました。mITT 解析対象集団において、atogepant 60 mg QD 群および atogepant 30 mg BID 群でそれぞれ 41.0%および 42.7%の患者さんが 50%以上の減少を達成した

のに対し、プラセボ群では 26.0%でした（プラセボ群との比較 全投与群 p≦0.0009、多重性調整済み）。OTHE 解析対象集団においては、atogepant 60 mg QD 群および atogepant 30 mg BID 群でそれぞれ 40.1%および 42.1%の患者さんが 50%以上の減少を達成したのに対し、プラセボ群では 26.5%でした（プラセボ群との比較 全投与群 p≦0.0024、多重性調整済み）[1]。

第 III 相 PROGRESS 試験の全体的な安全性プロファイルは、反復性片頭痛の患者さんを対象とした過去の試験で見られた安全性に関する知見と一致していました。最も高頻度（少なくとも 1 つの atogepant 群において 5%以上、かつプラセボ群より高い割合）で報告された有害事象は、便秘（atogepant 60 mg QD 群で 10.0%、atogepant 30 mg BID 群で 10.9%、プラセボ群で 3.1%）、悪心（atogepant 60 mg QD 群で 9.6%、atogepant 30 mg BID 群で 7.8%、プラセボ群で 3.5%）でした。便秘および悪心の大部分が軽度または中等度であり、投与中止には至りませんでした。肝臓に関する安全性の問題は認められませんでした。重篤な有害事象が認められた患者さんは、atogepant 60 mg QD 群で 2.7%、atogepant 30 mg BID 群で 1.6%、プラセボ群で 1.2%でした。これらの治験薬投与下の有害事象のうち、治験担当医師により治験薬に関連すると判定されたものはありませんでした [1]。

アッヴィの vice chairman 兼 president の Michael Severino M.D.は次のように述べています。「アッヴィは、12 年近くにわたる慢性片頭痛に関する知見を持ちます。片頭痛患者さんの症状はひとり一人異なるため、医療従事者が多様な治療選択肢を持つことが重要です。今回得られたデータと今後の承認申請は、世界全体で 10 億人を超える片頭痛の患者さんのために当社の先進的な片頭痛ポートフォリオの進展に向けた取り組みをさらに確実なものにしていきます。今後は、成人の慢性片頭痛予防に対する米国での atogepant の適応拡大を目指すと同時に、世界各国においても規制当局と協力し承認申請を進めていくことを楽しみにしています」

これらのデータは、atogepant の反復性片頭痛に対する予防効果を評価した第 III 相 ADVANCE 試験の結果に基づいています [4]。第 III 相 ADVANCE 試験の主要評価項目は、12 週間の投与期間を通した 1 カ月あたりの平均片頭痛日数についてプラセボと比較した際の統計学的に有意な減少でした [4]。

慢性片頭痛を対象とした第 III 相 PROGRESS 試験の結果に基づき、atogepant の適応を慢性片頭痛予防へ拡大するため、アッヴィは米国食品医薬品局（FDA）へ適応追加申請を行う予定です。また、第

III 相 PROGRESS 試験および反復性片頭痛を対象とした第 III 相 ADVANCE 試験の結果を根拠として、世界各国において承認申請を行う予定です。米国で atogepant を慢性片頭痛の予防治療薬として使用することは承認されておらず、その安全性および有効性は規制当局により評価されていません。米国外で atogepant を反復性片頭痛および慢性片頭痛の予防治療薬として使用することは承認されておらず、その安全性および有効性は規制当局により評価されていません。

第 III 相 PROGRESS 試験のすべての結果は今後学会にて発表予定です。本試験についての詳細は、www.clinicaltrials.gov（NCT03855137）をご覧ください。

第 III 相 PROGRESS 試験について

第 III 相 PROGRESS 試験は、慢性片頭痛の予防療法として atogepant を経口投与したときの安全性、忍容性および有効性を評価しました [2]。本試験の対象集団は、慢性片頭痛の診断を受けてから 1 年以上経過し、ランダム化前 28 日間における頭痛日数が 15 日以上、そのうち片頭痛日数が 8 日以上であった患者さんとしました [2]。主要評価項目は、atogepant 60 mg 1 日 1 回投与（QD）および atogepant 30 mg 1 日 2 回投与（BID）の両群における、プラセボ群と比較したときの 12 週間の投与期間を通した 1 カ月あたりの平均片頭痛日数の減少としました [2]。

全地域における主要副次評価項目は次のとおりです。12 週間の投与期間を通した 1 カ月あたりの平均頭痛日数のベースラインからの変化量（ベースラインはランダム化前 28 日間の片頭痛日数と定義しました）。12 週間の投与期間を通した 1 カ月あたりの急性期頭痛薬の平均使用日数のベースラインからの変化量（ベースラインはランダム化前 28 日間の片頭痛日数と定義しました）。12 週の投与期間中の 1 カ月あたりの平均頭痛日数が 50%以上減少した患者さんの割合。12 週時点の MSQ 第 2.1 版の役割機能制限ドメインスコアのベースラインからの変化量。MSQ 第 2.1 版は過去 4 週間において片頭痛が健康関連の生活の質に及ぼした影響について評価するための質問票です。質問票は 3 つのドメインにより構成されており、片頭痛による患者さんの日常的、社会的、仕事上の活動の制限、片頭痛がもたらすそれらの活動への影響、片頭痛に関連する感情的機能を評価します。

全地域における副次評価項目の詳細は、www.clinicaltrials.gov（NCT03855137）をご覧ください。

atogepant について

2021 年 9 月に米国食品医薬品局（FDA）により承認された atogepant は、反復性片頭痛の予防治療薬として開発された米国で使用可能な最初のそして唯一の CGRP 受容体拮抗薬（ゲパント系薬剤）です [5]。CGRP およびその受容体は、片頭痛の病態生理に関与する神経領域に発現し、片頭痛発作時には CGRP 濃度が上昇することが研究により明らかになっています [6]。atogepant には 3 種類の用量（10 mg、30 mg、60 mg）があり、1 日 1 回の投与で CGRP 受容体をブロックします [5]。

片頭痛および慢性片頭痛について

片頭痛は反復性の発作を伴う複雑な神経疾患であり、しばしば日常生活に支障をきたします。拍動性の頭痛に加え、極度の光過敏や音過敏、悪心等の複数の随伴症状を特徴とします [3]。有病率は高く、世界全体で 10 億人以上、米国だけでも 3,900 万人が罹患し、50 歳未満における生産性低下の主要原因となっています [7-9]。

慢性片頭痛の患者さんは、1 カ月に 15 日以上頭痛または片頭痛を発症し、そのうち 8 日以上は片頭痛に関連するものです [3]。世界の全人口の 1～2%が慢性片頭痛に罹患しています [10]。慢性片頭痛は、反復性片頭痛と比べ頭痛および片頭痛の発症日数が高頻度で合併症の有病率も高く、消耗性の高い病態を有することもあるため反復性頭痛とは区別されています [11-13]。慢性片頭痛の患者さんは、頻繁に動けなくなるほどの片頭痛発作により日常の活動が妨げられ、生活の質にも多大な影響を受けることもあります。そのため、社会にとって、また家族にとっても負担となっています [14-18]。慢性片頭痛は、重大な直接的・間接的コストの問題も有しており、患者さんや医療システムに経済的負担をもたらします [19-21]。慢性片頭痛のように高頻度でより重症度の高い片頭痛患者さんは、治療を必要としており、片頭痛の予防治療薬の 50%がこうした患者さんへ処方されています。

片頭痛領域におけるアッヴィ

アッヴィは片頭痛患者さんに寄り添い、支えることに取り組んでいます。医療従事者が様々な種類の片頭痛患者さんを治療できるよう、科学の進歩に努めています。片頭痛に関する啓発や関係団体との協働を通して、片頭痛の患者さんが治療の障壁を乗り越え、効果的な治療を受け、片頭痛による生活上の影響を軽減できるよう支援しています。

アッヴィについて

アッヴィのミッションは現在の深刻な健康課題を解決する革新的な医薬品の創製と提供、そして未来に向けて医療上の困難な課題に挑むことです。患者さん一人ひとりの人生を豊かなものにするため次の主要領域に取り組んでいます。免疫疾患、がん、神経疾患、アイケア、ウイルス、ウイメンズヘルス、消化器疾患、さらにアラガンエステティクスポートフォリオの製品・サービスです。アッヴィの詳細については、www.abbvie.com をご覧ください。Twitter アカウント@abbvie、Facebook、Instagram、YouTube や LinkedIn でも情報を公開しています。

References:

1. AbbVie. Data on File: ABVRRTI73750
2. Efficacy, Safety, and Tolerability, of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine. ClinicalTrials.gov.Available at: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03855137?term=NCT03855137&draw=2&rank=1.Accessed on February 23, 2022.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The InternationalClassification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211.
4. AbbVie Announces Positive Phase 3 Data for Atogepant in Migraine Prevention. AbbVie. Availableat: https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-announces-positive-phase-3-data-for-atogepant-in-migraine-prevention.htm. Accessed on February 23, 2022.
5. FDA Approves QULIPTA™ (atogepant), the First and Only Oral CGRP Receptor Antagonist SpecificallyDeveloped for the Preventive Treatment of Migraine. AbbVie. Available at:https://news.abbvie.com/news/press-releases/fda-approves-qulipta-atogepant-first-and-only-oral-cgrp-receptor-antagonist-specifically-developed-for-preventive-treatment-migraine.htm. Accessed on February23, 2022.
6. Russell, F. A., et al. "Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology." *Physiological reviews* vol. 94,4 (2014): 1099-142.
7. The Facts About Migraine. American Migraine Foundation. Available at:https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-facts/. Accessed on February 23, 2022.
8. Navigating Life with Migraine. American Migraine Foundation. Available at:https://americanmigrainefoundation.org/living-with-migraine/migraine-essentials/. Accessed on: February23, 2022.
9. Steiner, T. J., Stovner, L. J., Vos, T., Jensen, R., & Katsarava, Z. Migraine is first cause of disability inunder 50s: Will health politicians now take notice? J Headache Pain. 2018;19:17.
10. Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review.*Cephalalgia.* 2010;30:599-609.

11. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine andchronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16:86-92.
12. Buse DC, Manack A, Serrano DC, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraineand episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:428-432.
13. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic MigraineEpidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia.* 2015;35(7)563-578.
14. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic andepisodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia.*2011;31:301-315.
15. Lantéri-Minet M, Duru G, Mudge M, Cottrell S. Quality of life impairment, disability and economicburden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medicationoveruse: a systematic review. *Cephalalgia.* 2011;31:837-850.
16. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, et al. Impact of migraine on the family: perspectives of people withmigraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:596-611.
17. Buse DC, Powers SW, Gelfand AA, et al. Adolescent perspectives on the burden of a parent'smigraine: results from the CaMEO study. *Headache*. 2018;58:512-524.
18. Buse DC, Murray S, Dumas PK, et al. Life with migraine, effect on relationships, career and finances,and overall health and well-being results of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes(CaMEO) Study. *Cephalalgia*. 2018;38(Suppl 1):9-10.
19. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al. Direct and indirect costs of chronic and episodicmigraine in the United States: a web-based survey. *Headache.* 2016;56:306-322.
20. Sanderson JC, Devine EB, Lipton RB, et al. Headache-related health resource utilization in chronic andepisodic migraine across six countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:1309-1317.
21. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic andepisodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*.2011;31:301-315.