

2015年6月29日
テバ製薬株式会社
テバファーマスーティカル株式会社

この資料は、2015年6月18日にテバ本社（イスラエル）が発表した報道資料の邦訳です。
訳に齟齬が生じる場合、原文が優先されます。

**テバ、反復性片頭痛と慢性片頭痛の両方に対する TEV-48125 の有効性と
安全性について第 IIb 相片頭痛試験の解析により新たな知見が得られたと
米国頭痛学会（AHA）で発表**

- ・ TEV-48125 は、慢性片頭痛と反復性片頭痛両方の治験で複数用量にわたり全ての有効性評価項目を達成した初めての治験薬である。
- ・ 反復性片頭痛試験と慢性片頭痛試験のいずれにおいても、検討した TEV-48125 の全ての用量で1回の投与によりプラセボとの統計学的有意差を示した。
- ・ 3ヵ月投与後において、低用量群の53%、高用量群の59%の患者で反復性片頭痛日数が少なくとも50%減少した。他の予防薬が投与されていないサブグループでは、それぞれ66%及び67%の患者で反復性片頭痛日数が50%減少した。
- ・ TEV-48125 は、投与開始後数日以内に有意な改善を示す、初めての慢性片頭痛予防薬である。
- ・ TEV-48125 の安全性プロファイルはプラセボと差がなく、試験治療下での抗薬物抗体（ADA）反応は認められなかった。

2015年6月18日、エルサレム - テバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド<以下、テバ社>（NYSE 及び TASE : TEVA）は本日、2用量の TEV-48125 の片頭痛予防効果と作用発現速度に関する第 IIb 相試験の追加の解析で得られた新たなデータを発表した。TEV-48125 は、高頻度の反復性片頭痛（1ヵ月8~14日の頭痛）及び慢性片頭痛（1ヵ月15日以上頭痛）の予防を目的として月1回皮下投与する、新規抗 CGRP モノクローナル抗体である。

このデータは、2015年6月18~21日にワシントン DC で開催される第57回米国頭痛学会（AHS）で発表される。反復性片頭痛に対する有効性と作用発現データは2015年6月20日（土）正午（東部標準時）の口頭発表、慢性片頭痛試験で得られた作用発現速度データは6

月 19 日（金）の最新ニュースポスターセッションで発表される。

反復性片頭痛に関するデータ：

1 ヶ月の片頭痛日数が平均 11.4 日、頭痛日数が平均 12.5 日の計 297 例を、プラセボ又は TEV-48125 (225 mg 又は 675 mg) 月 1 回投与群に無作為割付した。他の片頭痛予防薬は、用量が一定である場合は使用継続を認めた。いずれの用量の TEV-48125 もプラセボを上回る効果を示し、主要評価項目 (3 ヶ月目における 1 ヶ月の片頭痛日数のベースラインからの減少と定義、プラセボ群 = -3.46、225 mg 群 = -6.27、 $p < 0.0001$ 、675 mg 群 = -6.09、 $p < 0.0001$) と副次的評価項目 (1 ヶ月の頭痛日数のベースラインからの減少と定義、225 mg 群 : $p < 0.001$ 、675 mg 群 : $p < 0.001$) を達成した。

これらの結果から、検討した TEV-48125 のいずれの用量も 1 回の投与で、プラセボとの統計学的有意差を示すことが明らかとなった。さらに、試験期間全体 (1~12 週目) での片頭痛日数が 50%以上減少した患者がプラセボ群では 28%であったのに対し、225 mg 群と 675 mg 群ではそれぞれ 53% ($p < 0.001$) 及び 59% ($p < 0.001$) であった。これらの結果は、他の予防薬が併用投与されていなかった患者のサブグループではさらに著明であり、反復性片頭痛日数が 50%以上減少した患者がプラセボ群では 22%であったのに対し、225 mg 群と 675 mg 群ではそれぞれ 66% ($p < 0.001$) 及び 67% ($p < 0.01$) であった。

さらに、3 ヶ月投与後において、試験期間全体での反復性片頭痛日数が 75%以上減少した患者は、プラセボ群、225 mg 群及び 675 mg 群でそれぞれ 11%、34% ($p < 0.01$) 及び 31% ($p < 0.001$) であった。他の予防薬が併用投与されていなかった患者のサブグループ解析では、この減少がみられた患者はプラセボ群、225 mg 群及び 675 mg 群のそれぞれ 8%、48%及び 36%であった。

慢性片頭痛：

第 11b 相慢性片頭痛試験の初期の時点での有効性について新たに行った追加解析のデータも、6 月 19 日（金）の最新ニュースポスタープレゼンテーションで発表する。これは、慢性片頭痛 (頭痛が 1 ヶ月 15 日以上) の患者に対する TEV-48125 投与開始後 1 ヶ月間の各時点における有効性と安全性を検討することが目的であった。

解析の結果、いずれの用量の TEV-48125 でも、投与開始わずか 1 週間後に平均頭痛時間数がプラセボと比較して有意に減少し、その有用性は投与 2 週目及び 3 週目も持続することが示された。プラセボ群との有意差を示したのは、900 mg 群が投与 3 日後 ($p < 0.05$)、675/225 mg 群が 7 日後 ($p < 0.01$) であった。

いずれの試験でも、TEV-48125 の投与に伴う投与関連性の重篤な有害事象の報告はなかった。試験治療下で発現した有害事象の発現率には、TEV-48125 の各用量群とプラセボ群の間で意味のある差はなかった。抗薬物抗体発現率は、現時点までのところこの系統の薬剤の中で最も低かった（この試験において抗 TEV-48125 抗体は 1.1%、ただし試験薬投与前から発現）。

「これらの試験で得られたデータは、生活への影響及びアンメットニーズが大きい反復性片頭痛と慢性片頭痛で苦しむ何百万もの人々にとって吉報だ。予防効果の発現は非常に速く、1 回投与後にみられ、難治性患者でも片頭痛日数が大きく減少するため、慢性片頭痛と反復性片頭痛の患者に対する幅広い効果のある治療薬の提供に近づいたと考える」と、テバグローバル・クリニカル・ディベロップメント（片頭痛・頭痛分野）のマルセロ・E・ビガルは述べた。

「この有望な結果は、慢性片頭痛と反復性片頭痛の両方で複数用量にわたり初めて得られたもので、TEV-48125 の開発を第 III 相に進める裏付けとなるエビデンスをさらに強化するものである。さらに、これらの結果は既存の片頭痛予防薬の使用継続を認めた患者を含む集団で得られたものであり、この点が、これまでに報告された他の抗 CGRP 薬の試験とは異なる。我々は、これまでの成果に基づき研究が進展することを期待している」と、テバグローバル R & D プレジデント兼チーフ・サイエンティフィック・オフィサーのマイケル・ハイデンは述べた。

高頻度の反復性片頭痛試験について（ClinicalTrials.gov 識別番号：NCT02025556）

この試験は、高頻度の反復性片頭痛に対する 2 用量の TEV-48125 皮下投与とプラセボの予防効果と安全性を 297 例において比較した、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群試験である。

用量反応性を明らかにし第 III 相試験に用いる用量を選択できるようにするため、この試験では複数の用量を選択した。

投与は 28 日ごとに 1 回（月 1 回）3 ヶ月間行った。患者を登録して 3 投与群（高用量 TEV-48125 群、低用量 TEV-48125 群又はプラセボ群）のいずれかに無作為割付し、皮下投与を月 1 回行った。この試験は米国内の約 60 施設で実施した。

慢性片頭痛試験について（ClinicalTrials.gov 識別番号： NCT02021773）

この試験は、TEV-48125 とプラセボを比較した多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群、複数用量試験である。28 日間の導入期間後、選択基準を満たした患者（ $n=264$ ）を高用量 TEV-48125（900 mg）群、低用量 TEV-48125（675/225 mg）群又はプラセボ群のいずれかに無作為割付し、月 1 回 3 ヶ月間皮下投与を行った。

この試験は、頭痛時間が 1 ヶ月平均約 162 時間（片頭痛日数：1 ヶ月約 17 日、頭痛日数：1 ヶ月約 21 日）の重度の慢性片頭痛患者 264 例を対象として行った。対象患者の片頭痛罹患期間は平均 18 年であった。

評価した TEV-48125 の用量はいずれも、頭痛時間数のベースラインからの減少（主要評価項目）の点でプラセボを有意に上回った（ $p<0.05$ 及び $p<0.01$ ）。TEV-48125 は、3 ヶ月目における中等度又は重度の頭痛日数（副次的評価項目）も有意に減少させた（ $p<0.05$ 及び $p<0.05$ ）。

被験者は、頭痛と健康状態に関する情報を試験中毎日、電子的頭痛ダイアリーシステムで記録した。この試験は米国内の約 60 施設で実施した。

TEV-48125 について

TEV-48125（旧 LBR-101/RN-307）は、片頭痛のよくバリデートされた標的であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）と結合するモノクローナル抗体である。CGRP 自体又はその受容体を標的とすることにより、CGRP を介したシグナル伝達を阻害できる可能性がある。

テバ社のアプローチはリガンドである CGRP を標的とするものであるため、投与中も CGRP

を介したシグナル伝達が少なからず生じる。このため、CGRP 系の正常な生理的機能を長期にわたり完全に阻害したときに生じる可能性がある影響（まだ解明されていない）を避けることができる。

TEV-48125 は、慢性片頭痛と高頻度の反復性片頭痛の両方を適応として開発が進められている、月 1 回皮下注射する製剤である。高頻度の反復性片頭痛の予防に関する最近発表された第 IIb 相試験のデータでも、2 用量の TEV-48125 の有効性と安全性が 300 例で示されており、この結果は慢性片頭痛試験のデータ（単回投与後に 1 ヶ月当たりの平均片頭痛日数を有意に減少させた）と一致した。これらのデータにより、TEV-48125 は、慢性片頭痛と反復性片頭痛両方の治験において複数用量にわたり有効性評価項目と安全性評価項目を達成した、初めてかつ現在までで唯一の治療薬である。

TEV-48125 については、健常志願者 118 例に実薬を投与した 6 件の第 I 相試験が問題なく完了している。結果は 2013 年 12 月に Cephalalgia（国際頭痛学会誌）に掲載され、2014 年の米国神経学会で発表された。投与関連性の有害事象はほとんどが軽度かつ一過性であり、自然消失した。

片頭痛について

片頭痛の全世界における有病率は 15%近いと推定されている。全世界における障害の具体的原因の中では第 7 位に挙げられており、障害による損失年数（YLD）全体の 2.9%が片頭痛によるものである。神経障害の中では、片頭痛は能力障害の原因の第 1 位であり、2 位を大きく引き離し、YLD 全体の半分以上が片頭痛によるものである（J Headache Pain. 2013; 14(1)、<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606966/>）。例えば英国では、片頭痛のみで、毎年約 2500 万日の就労日数又は就学日数が失われている（<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>）。

米国では約 320 万人が慢性片頭痛に苦しんでおり、そのほとんどが女性である。慢性片頭痛の特徴は、頭痛が 1 ヶ月に 15 日以上発現することである。慢性片頭痛患者は、孤立しやすくほとんど家に閉じこもったままになることが多いため、「目に見えない患者集団」と呼ばれることが多い。

慢性片頭痛は患者にとって大きな負担であり、承認されている治療の選択肢が少ないこ

とが、負担をさらに大きくしている。片頭痛患者全体の 4 人に 1 人を超える比率で予防的治療が奏効する可能性があるが、予防的治療が有用である可能性がある患者のかなりの比率がそのような治療を受けていない。従って、慢性片頭痛の予防は依然として大きな課題であり、新しい安全かつ有効な片頭痛予防薬に対しては依然として高い医学的ニーズがある。

反復性片頭痛は全世界で人口の最高 14%にみられ、女性の有病率は約 20%である。高頻度の反復性片頭痛は、患者、家族及び社会に大きな影響を及ぼす。

反復性片頭痛は最も多い神経疾患であり、有病率は糖尿病、てんかん及び喘息を合計したよりも高い。

以上