

日本標準商品分類番号

871190

2023年2月改訂(第5版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

ヒト抗CGRP受容体モノクローナル抗体製剤

薬価基準収載

アイモビーグ[®]皮下注70mgペン

エレヌマブ(遺伝子組換え)注
生物由来製品、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)aimovig[®]

剤形	注射剤(プレフィルドシリンジを組み入れたペン型プレフィルドオートインジェクター)
製剤の規制区分	生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アイモビーグ皮下注70 mg ペン 1製剤(1 mL)中エレヌマブ(遺伝子組換え)を70 mg含有
一般名	和名:エレヌマブ(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Erenumab (Genetical Recombination)(JAN)、 erenumab(r-INN)(USAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2021年6月23日 薬価基準収載年月日:2021年8月12日 販売開始年月日:2021年8月12日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アムジェン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians

本IFは2023年2月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 – (2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	8
2. 製品の治療学的特性.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	9
6. RMPの概要.....	10

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	11
2. 一般名.....	11
3. 構造式又は示性式.....	11
4. 分子式及び分子量.....	11
5. 化学名(命名法)又は本質.....	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	11

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質.....	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	12

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	13
2. 製剤の組成.....	13
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	13
4. 力価.....	13
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	14
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	14
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	14
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化).....	14
9. 溶出性.....	14
10. 容器・包装.....	14
11. 別途提供される資材類.....	14
12. その他.....	15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	16
2. 効能又は効果に関連する注意.....	16

3. 用法及び用量.....	16
4. 用法及び用量に関連する注意.....	17
5. 臨床成績.....	18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	40
2. 薬理作用.....	40

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	44
2. 薬物速度論的パラメータ.....	48
3. 母集団(ポピュレーション)解析.....	49
4. 吸収.....	49
5. 分布.....	50
6. 代謝.....	50
7. 排泄.....	51
8. トランスポーターに関する情報.....	51
9. 透析等による除去率.....	51
10. 特定の背景を有する患者.....	51
11. その他.....	51

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	52
2. 禁忌内容とその理由.....	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	52
5. 重要な基本的注意とその理由.....	52
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	53
7. 相互作用.....	54
8. 副作用.....	54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	61
10. 過量投与.....	61
11. 適用上の注意.....	61
12. その他の注意.....	61

目 次

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 62
- 2. 毒性試験 62

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 65
- 2. 有効期間 65
- 3. 包装状態での貯法 65
- 4. 取扱い上の注意 65
- 5. 患者向け資材 65
- 6. 同一成分・同効薬 65
- 7. 国際誕生年月日 65
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 65
- 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 65
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 65
- 11. 再審査期間 65
- 12. 投薬期間制限に関する情報 66
- 13. 各種コード 66
- 14. 保険給付上の注意 66

XI. 文献

- 1. 引用文献 68
- 2. その他の参考文献 69

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 70
- 2. 海外における臨床支援情報 74

XIII 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 77
- 2. その他の関連資料 77

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義/説明	
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADM	adrenomedullin	アドレノメデュリン
AI/Pen	autoinjector/pen	ペン型プレフィルドオートインジェクター
AMY	amylin	アミリン
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	時間0から無限大までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable or last measured concentration	時間0から最終測定可能時点までの血清中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau}	AUC for the dosing interval	1投与間隔の濃度-時間曲線下面積
AUC _t 、AUC _{0-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to t	時間0からtまでの血清中濃度-時間曲線下面積
B _{max}	maximum number of bound molecules per cell	平衡時最大結合数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	サイクリックアデノシン-リン酸
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CGRP	calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CHU	Clinical home use	在宅での臨床使用
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
C _{max}	maximum observed concentration	最高濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル
CT	calcitonin	カルシトニン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DBF	dermal blood flow	皮膚血流量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EE	ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
EU	European Union	欧州連合
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎臓
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IgG2	immunoglobulin G2	免疫グロブリンG2
IV	intravenous, intravenously	静脈内の、静脈内に
K _d	equilibrium dissociation constant	解離平衡定数
K _i	inhibition constant	阻害定数
k _{off}	dissociation rate	解離速度
k _{on}	association rate	結合速度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese translation	国際医薬用語集日本語版
MMD	monthly migraine days	月間片頭痛日数

略語表

略語又は用語	定義/説明
PFS	pre-filled syringe プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic 薬物動態
Q4W	every 4 weeks 4週間に1回
RSE	relative standard error 相対標準誤差
SC	subcutaneous 皮下
SD	standard deviation 標準偏差
SEM	standard error of the mean 平均値の標準誤差
SK-N-MC	human neuroblastoma ヒト神経芽細胞腫
t_{off}	time to 50% dissociation 解離半減期
t_{max}	time of maximum observed concentration 最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

片頭痛は、一般的な神経疾患の一つで、最もよくみられる一次性頭痛であり、成人の片頭痛発作は4～72時間持続し、しばしば悪心、嘔吐、光過敏や音過敏を伴い、日常的な身体活動により悪化する。また、世界的に日常生活に支障をきたす特定の原因では腰痛に次いで第2位となっている¹⁾。さらに、片頭痛の好発年齢は若年から中年であり、海外の研究では、片頭痛は患者の日常生活に影響を及ぼすだけでなく社会の経済的損失も引き起こしていると報告されており^{2,3)}、国内の研究でも、片頭痛患者の生活の質(Quality of life:QOL)は低く⁴⁾、労働生産性や社会的活動への制限が生じていることが報告されている⁵⁾。

片頭痛は、中枢神経活動の変化(脳幹核の活性、皮質の過剰興奮、拡張性皮質抑制)及び三叉神経血管系の関与(神経ペプチド放出の誘発により、頭蓋内血管及び硬膜の疼痛性炎症を引き起こす)を伴う神経血管性の疼痛症候群と考えられている。頭痛日数による分類である反復性片頭痛(EM)と慢性片頭痛(CM)とで病態生理の違いは不明であるが⁶⁾、中枢神経系及び末梢神経系の双方がEM及びCMのいずれにも関与していることは明らかである。中枢神経系の観点からは、皮質の興奮性を評価した研究^{7,8)}及びPET検査^{9,10,11)}において、EM患者及びCM患者では脳の同じ領域で同様の障害が観察されていることから、EM及びCMの病態生理学的機序の共通性が示唆された。末梢神経系の観点からは、一連のエビデンスによりカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が末梢神経系における片頭痛の主要な伝達物質であることが示唆されている。CGRPは血管拡張作用を示し、片頭痛発作時に血中濃度が増加することが認められており¹²⁾、片頭痛患者では発作間欠期でも増加する可能性がある^{13,14)}。片頭痛患者の血中CGRP濃度の増加と、片頭痛発作の頻度又は片頭痛の罹病期間との間に有意な相関性は認められなかったが¹³⁾、CM患者では発作間欠期の血漿中及び唾液中のCGRP濃度が対照被験者よりも高く、平均疼痛強度と関連していた¹⁵⁾。

アイモビーグ皮下注70 mgペン[一般名:エレヌマブ(遺伝子組換え)、以下アイモビーグ]は、米国Amgen社で開発されたCGRP受容体に対するヒトモノクローナルアンタゴニスト抗体であり、同じくカルシトニン(CT)レセプターファミリーであるアドレノメデュリン(ADM)、CT、及びアミリン(AMY)受容体に対して有意な薬理的活性はなく、CGRP受容体に対するアゴニスト活性もない。アイモビーグは特異的にCGRPの結合と競合し、CGRP受容体におけるその機能を阻害する、新規作用機序の片頭痛発作の発症抑制薬である。

海外においては、2012年より第I相試験が開始され、2018年5月に米国で、2018年7月に欧州連合で「成人の片頭痛に対する予防療法」を効能又は効果として承認を取得した。

本邦では、2016年よりEM患者を対象に第II相試験(20120309試験)^{16,17)}が、2019年よりEM患者及びCM患者を対象に第III相試験(20170609試験)^{18,19)}が開始された。これらの試験結果から、アイモビーグの有効性及び安全性が確認され、2021年6月に「片頭痛発作の発症抑制」を効能又は効果として承認を取得した。自己投与については、2022年9月に在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加された。

2. 製品の治療学的特性

1. 片頭痛の病態形成に中心的役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の受容体を選択的に阻害する完全ヒトモノクローナル抗体製剤である。(「I.1. 開発の経緯」及び「VI.2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 4週間に1回1本を皮下投与するCGRP受容体阻害薬である。(「V.3. 用法及び用量」の項参照)
3. 日本人の片頭痛患者^{*1)}に対する片頭痛発作の発症抑制効果が示された。
 - ・ 日本人の反復性片頭痛(EM:Episodic migraine)患者及び慢性片頭痛(CM:Chronic migraine)患者を対象とした国内第III相試験(20170609試験)において、エレヌマブ70 mg群の投与開始から4、5、6カ月目における平均月間片頭痛日数(MMD)は、ベースラインから3.60日有意に減少した($p < 0.001$ ^{*2)}、プラセボ群との比較)(検証的解析結果)。(「V.5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)
 - ・ エレヌマブ70 mg群におけるMMDの減少は、投与1カ月目から認められた^{*3)}(投与1、2、3、6カ月目: $p < 0.001$ 、4カ月目: $p = 0.016$ 、5カ月目: $p = 0.004$ 、プラセボ群との比較)。(「V.5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)
4. 海外の長期投与試験における有効性及び安全性の結果が報告されている。
 - ・ EM患者を対象とした海外第II相試験(20120178試験)の非盲検投与期(64週目まで)において、エレヌマブ70 mgを投与した患者の64.8%がMMDの50%以上の減少を示した^{*4)}。(「V.5. (4)2)安全性試験」の項参照)
 - ・ 同試験において、5年目(268週目)までの安全性の結果が報告されている。(「V.5. (4)2)安全性試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

5. 安全性

- ・ 重大な副作用として、外国における市販後の使用経験において、重篤な過敏症反応、重篤な便秘が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）
- ・ 主な副作用として、便秘、注射部位反応（紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹等）、傾眠が報告されている。（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

※1 承認された効能又は効果は、「片頭痛発作の発症抑制」である。

※2 投与群、片頭痛のタイプ（EM/CM）、片頭痛予防薬の使用状況〔あり（使用中/過去に使用）、使用歴なし〕、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）

※3 エレスマブ70 mg群におけるプラセボ群との最小二乗平均値の群間差の95%信頼区間上限は、投与1カ月目を含むすべての来院で0より小さく、これらの差は統計学的に名目上有意であった〔投与1カ月目のエレスマブ70 mg群におけるプラセボ群との最小二乗平均値の群間差の95%信頼区間上限は-0.98日、投与群、片頭痛のタイプ（EM/CM）、片頭痛予防薬の使用状況（あり〔使用中/過去に使用〕、使用歴なし）、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）〕

※4 非盲検投与期（64週目まで）の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合（中間解析）

3. 製品の製剤学的特性

プレフィルドシリンジを組み入れたペン型プレフィルドオートインジェクターであり、一回使用のコンビネーション製品である。（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料： ・最適使用ガイド （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） 患者向け資料： ・アイモビーグの投与を受ける患者さんへ （「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	有	最適使用推進ガイドライン エレスマブ（遺伝子組換え）（販売名：アイモビーグ皮下注70 mgペン）令和3年8月（令和4年11月改訂） （令和4年11月15日 薬生薬審発1115第13号） （独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページ参照）
保険適用上の留意事項通知	有	・抗CGRP受容体抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について （令和3年8月11日 保医発0811第4号） ・療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等の一部改正等について （令和4年8月31日 保医発0831第5号） （「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な過敏症 重篤な便秘	高血圧	妊婦における安全性 心血管系事象 長期投与における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(長期)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 患者向け資材(アイモビーグの投与を受ける患者さんへ)の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

アイモビーグ皮下注70 mgペン

(2)洋名

Aimovig Subcutaneous Injection Pens

(3)名称の由来

海外における販売名(AIMOVIG)に準じた。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

エレヌマブ(遺伝子組換え)(JAN)

(2)洋名(命名法)

Erenumab (Genetical Recombination)(JAN)

erenumab (r-INN)(USAN)

(3)ステム

ヒトモノクローナル抗体 -umab

3. 構造式又は示性式

エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 2鎖)2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ 鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{2240}H_{3440}N_{598}O_{682}S_{20}$:H鎖

$C_{1002}H_{1566}N_{270}O_{328}S_5$:L鎖

分子量: 約149,000

5. 化学名(命名法)又は本質

エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)1型受容体に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ 2鎖)2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖(λ 鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約149,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード:AMG 334

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～淡黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	-30℃	36カ月	規格内
加速試験	5℃	6カ月	一部の純度試験において規格外の有効成分の減少が認められた。
苛酷試験	25℃	3カ月	一部の純度試験において規格外の有効成分の減少が認められた。

測定項目: 性状、純度、pH、力価

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験方法:

酵素免疫測定法(ELISA)

定量法:

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

27Gの針付きシリンジに薬液を充てん・施栓した単回使用の注射剤で、ペン型プレフィルドオートインジェクター(コンビネーション製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

<p>外観</p>	
<p>性状</p>	<p>無色～淡黄色で、澄明～わずかな乳白色の液。半透明～白色の微粒子を含むことがある。</p>

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:5.2

浸透圧比:約1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	アイモビーグ皮下注70 mgペン	1 mL中の分量
有効成分	エレヌマブ(遺伝子組換え) ^{注)}	70 mg
添加剤	精製白糖	73 mg
	ポリソルベート80	0.1 mg
	pH調節剤	適量

注)本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

電荷類縁体、断片化種、高分子量分子種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	36カ月	規格内
加速試験	25℃	6カ月	一部の純度試験において規格外の有効成分の減少が認められた。力価は規格内であったが減少傾向が認められた。
	30℃	6カ月	
苛酷試験	40℃	1カ月	
光安定性試験	総照度約120万lux・hr及び総UVエネルギー200 W・h/m ² 以上、5℃		非包装では、規格外の高分子量分子種の増加が認められた。力価は規格内であったが減少傾向が認められた。

測定項目：性状、pH、不溶性微粒子、純度試験、力価

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

ペン1本

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

シリンジ:ホウケイ酸ガラス

注射針:ステンレス

針カバー:ラテックスフリーゴム

プランジャーストッパー:エラストマーゴム

注入器部分:ポリオキシメチレン樹脂、ABS樹脂、ステンレス、ナイロン樹脂

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

<解説>

反復性片頭痛 (EM) 患者を対象とした国内第II相試験 (20120309試験)^{16,17}、EM患者及び慢性片頭痛 (CM) 患者を対象とした国内第III相試験 (20170609試験)^{18,19}の臨床試験成績から、片頭痛患者において本剤投与により月間の片頭痛日数の低減が示されたことから、効能又は効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。(「V. 5. (3) 用量反応探索試験及び(4) 検証的試験」の項参照)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

<解説>

- 5.1 慢性頭痛の診療ガイドライン2013(慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 2013)において、片頭痛が月に2回以上あるいは6日以上あるような患者では予防療法の実施について検討することが勧められていたことを踏まえて設定した。
- 5.2 予防療法の適応となるのは片頭痛発作の急性期治療のみでは日常生活に支障をきたしている患者である旨記載されていることを踏まえて設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

・承認を受けた用法及び用量

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

70 mgを4週間に1回皮下投与する用法及び用量は、日本人及び白人の健康被験者を対象とした第I相試験 (20120130試験)²⁰、海外のEM患者を対象とした第II相試験 (20120178試験)^{21,22,23}、海外のCM患者を対象とした第II相試験 (20120295試験)²⁴、国内のEM患者を対象とした第II相試験 (20120309試験)^{16,17}及び国内のEM患者及びCM患者を対象とした第III相試験 (20170609試験)^{18,19}の有効性及び安全性データに基づいている。

20120309試験における用法及び用量は、日本人患者におけるエレヌマブの用量－反応関係を明らかにするため、主に20120178試験並びに20120130試験の結果に基づき選択した。20120178試験では、エレヌマブを4週間に1回皮下投与した際の有効性及び安全性を評価した。二重盲検投与期のエレヌマブ投与量は、カプサイシン誘発皮膚血流量の抑制作用を測定したモデルの結果に基づき、7 mg、21 mg及び70 mgを設定した。主要評価項目である3カ月目における月間片頭痛日数(MMD)のベースラインからの変化量では、エレヌマブ70 mg群でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、副次評価項目でも同様であった。広範囲の血中濃度での曝露－反応解析では、70 mgがエレヌマブの最小有効濃度であることが示され、より高用量を投与することでMMDのより大きな減少が期待できる可能性が示唆された。また、二重盲検投与期に何らかの有害事象が認められた患者の割合は各エレヌマブ群とプラセボ群で同程度であり、大部分の有害事象の重症度はグレード1又は2であった。20120130試験では、日本人被験者と白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの薬物動態(PK)は類似しており、日本人被験者にエレヌマブ21 mg、70 mg、140 mgを単回皮下投与、及び白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回投与したときの忍容性はいずれも良好であった。また、母集団PKモデルでは、エレヌマブのPKパラメータに対する人種による影響はないと考えられた。これらの結果から、20120309試験におけるエレヌマブの用法及び用量として、海外と同様に70 mg及び140 mgを4週間に1回皮下投与することとした。加えて、20120178試験のベースラインにおける体重の中央値は70 kg台半ばであり、日本人の体重は外国人と比較してもおおむね軽いことを考慮し、70 mgよりも低い投与量での用量－反応関係を明ら

V. 治療に関する項目

かにするため、28 mgも設定することとした。20120309試験では、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示され、主要評価項目である4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量についてエレヌマブ70 mg群で最大の治療効果が認められた。安全性では、二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた患者の割合は、投与群間でおおむね類似しており、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群において、便秘の発現割合がエレヌマブ28 mg群及びプラセボ群と比較して高かったものの、その他に投与群間で発現割合や重症度に明らかな相違が認められた有害事象はなく、用量依存的な有害事象はないと考えられた。20120295試験では、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示された。安全性では、12週間の二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた患者の割合は、投与群間でおおむね類似していた。したがって、CM患者においてもEM患者と同一の投与量により、高い有効性と良好な忍容性が得られると考えられた。

以上の結果から、エレヌマブ70 mg 4週間に1回の皮下投与の片頭痛予防効果を、EM及びCMのいずれも含む片頭痛患者を対象とした国内第III相試験(20170609試験)で検証した。エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して有効性が検証され、EM及びCMの部分集団においても臨床的に意義のあるMMDの減少が認められ、安全性及び忍容性が認められたことから、本剤の用法及び用量を、4週間に1回、70 mg投与とした。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

<解説>

7.1 国内臨床試験である20170609試験及び20120309試験において、一部の患者では投与開始後4カ月以降に初めて50%以上のMMDの減少を示したが、多くの患者は投与開始後3カ月以内に示した。治療継続の有益性を判断する時期として、欧州添付文書と同様に、投与開始3カ月後とすることが妥当と考え設定した。本剤が奏効しない場合や片頭痛発作の発現状況やライフスタイルの変化によって予防療法の必要がなくなった場合等において、漫然と本剤の投与を継続しないよう適正使用を図るため設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

国内臨床試験では、対象患者や試験デザインなどを海外臨床試験にあわせて設定した結果、承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

4. 効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

6. 用法及び用量

通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

臨床データパッケージ:評価及び参考資料

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	被験者数 (組入れ例数)	用法及び用量	主な評価項目	評価又は参考	概要
国内	20120309 ^{16, 17)}	II	EM患者	475例	プラセボ、エレヌマブ 28、70、又は 140 mgを Q4W で SC 投与 投与期間:24 週	有効性 / 安全性 / AI/Pen の自己投与を評価	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
			20120309 試験の二重盲検投与期の投与及び Week 24 の来院を完了した患者	459例	エレヌマブ 70 又は 140 mg を Q4W で SC 投与 投与期間:76 週			非盲検
			非盲検投与期に組み入れられた患者のうち、エレヌマブ 140 mg を 1 回以上投与された患者	49例	エレヌマブ 70 mg/mL AI/Pen を 2 回又は 140 mg/mL AI/Pen ^a を 1 回のいずれかを用いて Q4W で SC 投与 投与回数:計 3 回 (Day 1、Day 29 及び 57)			CHU サブスタディ
	20170609 ^{18, 19)}	III	EM患者及びCM患者	261例	プラセボ又はエレヌマブ 70 mgを Q4W で SC 投与 投与期間:24 週	有効性 / 安全性	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照
			20170609 試験の二重盲検投与期の投与及び Week 24 の来院を完了した患者	継続中	エレヌマブ 70 mgを Q4W で SC 投与 投与期間:28 週			非盲検
	海外	20101267 ^{25, 26)}	I a	健康被験者 片頭痛患者	61例 (健康被験者 49例、 片頭痛患者 12例)	プラセボを単回 SC 又は IV 投与、エレヌマブ 1、7、21、70、140、210 mgを単回 SC 投与、又はエレヌマブ 140 mgを単回 IV 投与	薬物動態 / 薬力学 / 安全性 / 免疫原性	評価
20101268 ^{26, 27)}		I b	健康被験者 片頭痛患者	48例 (健康被験者 32例、 片頭痛患者 16例)	プラセボ、エレヌマブ 21、70、又は 140 mgを Day 1、29、及び 57 に計 3 回 SC 投与、若しくはエレヌマブ 280 mgを Day 1 に 1 回、210 mgを Day 29、及び 57 に 2 回 SC 投与	薬物動態 / 薬力学 / 安全性 / 免疫原性	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、漸増反復投与
20120130 ²⁰⁾		I	健康日本人被験者 健康外国人被験者	32例 (日本人 24例、 外国人 8例)	プラセボ、エレヌマブ 21、70、又は 140 mgを単回 SC 投与	薬物動態 / 安全性 / 免疫原性	評価	無作為化、二重盲検、プラセボ対照

V. 治療に関する項目

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	被験者数 (組入れ例数)	用法及び用量	主な 評価 項目	評価 又は 参考	概要
	20140477 ²⁸⁾	I	健康被験者	395 例	エレヌマブ 70 mg 単回 SC 投与 (投与方法:PFS、AI/Pen、又はバイアル/シリンジ)	生物学的 同等性	評価	無作為化、 非盲検
	20160349 ²⁹⁾	I	健康被験者	211 例	エレヌマブ 140 mg 単回 SC 投与 (投与方法:PFS を用いて 1 mL[140 mg/mL]を 1 回投与、又は 1 mL [70 mg/mL]を 2 回投与)	生物学的 同等性	参考	無作為化、 非盲検
	20140255 ^{30, 31)}	I	健康被験者	34 例 Group A: 12 例 Group B: 22 例	プラセボ又はエレヌマブ 140 mg を単回 IV 投与+スマトリプタン 12 mg を SC 投与 Day 1: 全被験者にプラセボ投与 Day 2 及び 5: 全被験者にスマトリプタン投与 Day 4: Group A にはプラセボ投与、Group B にはエレヌマブ投与	血圧に対する影響 / 薬物動態 / 安全性 / 免疫原性	参考	無作為化、 1-way クロスオーバー、二重盲検、プラセボ対照、単回投与 (スマトリプタンとの併用投与)
	20150334 ^{32, 33)}	I b	健康女性被験者	41 例	エレヌマブ 140 mg を Day 66 (Cycle 3 の Day 10) に SC 投与 (1 mL[70 mg/mL]を PFS で 2 回投与)。 エチニルエストラジオール 0.035 mg / ノルゲステメート 0.250 mg を含有する経口避妊薬を 1 日 1 錠、21 日間経口投与し、その後の 7 日間は有効成分を含まない錠剤を経口投与 (合計 28 日間)。これを 3 サイクル (Cycle 1 ~ 3) 繰り返す。	薬物動態 / 安全性	参考	非盲検、単群、単回投与 (エレヌマブ及び経口避妊薬の併用投与)
	20150149 ³⁴⁾	I	健康被験者	90 例	Period 1: プラセボ 1 mL を PFS で単回 SC 投与 Period 2: エレヌマブ 140 mg を単回 SC 投与 (投与方法: 1 mL[140 mg/mL]を PFS で 1 回投与、2 mL[70 mg/mL]を注射器で 1 回投与、又は 1 mL[70 mg/mL]を PFS で 2 回投与)	薬物動態 / 免疫原性 / 安全性	参考	無作為化、 単回投与、 単盲検
	20120178 ^{21, 22, 23)}	II	EM 患者	483 例	プラセボ、エレヌマブ 7、21、又は 70 mg を Q4W で SC 投与 投与期間: 12 週	有効性 / 安全性	参考	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照 非盲検、単群、延長
20120178 試験の二重盲検投与期の投与及び Week 12 の来院を完了した患者			383 例	エレヌマブ 70 又は 140 mg ^b を Q4W で SC 投与 投与期間: 最大 256 週				
	20120295 ²⁴⁾	II	CM 患者	667 例	プラセボ、エレヌマブ 70、又は 140 mg を Q4W で SC 投与 投与期間: 12 週	有効性 / 安全性	参考	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照
	20130255 ³⁵⁾	II	20120295 試験の Week 12 の評価を完了し、プラセボ対照二重盲検投与期に投与	609 例	エレヌマブ 70 又は 140 mg を Q4W で SC 投与 投与期間: 52 週	長期の有効性 / 安全性	参考	非盲検

V. 治療に関する項目

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	被験者数 (組入れ例数)	用法及び用量	主な 評価 項目	評価 又は 参考	概要
			を中止していない患者					
	20140254 ³⁶⁾	IIa	慢性安定狭心症患者	89 例	プラセボ又はエレヌマブ 140 mg を単回 IV 投与	安全性	参考	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対 照
	20120296 ^{37), 38)}	III	EM 患者	955 例	プラセボ、エレヌマブ 70、又 は 140 mg を Q4W で SC 投 与 投与期間:24 週	有効性/ 安全性	参考	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対 照
			20120296 試験のプラ セボ対照二重盲検投 与期の投与及び Week 24 の来院を完 了した患者	845 例	エレヌマブ 70 又は 140 mg を Q4W で SC 投与 投与期間:28 週			非盲検(エ レヌマブの 投与量に 対する盲検 性は維持)
	20120297 ^{39), 40)}	III	EM 患者	577 例	プラセボ又はエレヌマブ 70 mg を Q4W で SC 投与 投与期間:12 週	有効性/ 安全性	参考	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対 照
			20120297 試験の二重 盲検投与期の治験薬 投与、及び Week 12 の来院を完了した患 者	538 例	エレヌマブ 70 mg を Q4W で SC 投与 投与期間:28 週			非盲検、単 群、延長

SC:皮下投与、IV:静脈内投与、Q4W:4週間に1回、PFS:プレフィルドシリンジ、AI/Pen:ペン型プレフィルドオートインジェクター
CHU:在宅での臨床使用

a:本邦未承認

b:治験実施計画書を改訂し、エレヌマブの投与量を 140 mg Q4W に増量した。この改訂は、主要解析(二重盲検投与期)及び中間解析(Week 64 までの非盲検投与期)後に実施した。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。

(2)臨床薬理試験

1) 忍容性試験

< 単回投与試験:日本人データ(外国人含む) > (20120130試験)²⁰⁾

健康被験者32例(日本人:24例、外国人:8例)に、エレヌマブを24例[日本人18例(21、70又は140 mg:各6例)、外国人6例(70 mg)]、プラセボを8例(日本人6例、外国人2例)に単回皮下投与したときの、安全性及び忍容性を検討した。

その結果、有害事象は、エレヌマブを投与した9/24例(37.5%) [日本人7/18例(38.9%)、外国人2/6例(33.3%)]及びプラセボを投与した3/8例(37.5%) [日本人3/6例(50.0%)、外国人0/2例]に認められた。いずれの有害事象も軽度又は中等度(CTCAEグレード1又は2)であり、重篤な有害事象又は死亡例も認められなかった。また、治験薬と関連のある有害事象(副作用)は認められなかった。

< 単回投与試験:外国人データ > (20101267試験)²⁵⁾

健康被験者48例及び片頭痛患者12例に、エレヌマブ[健康被験者:1又は7 mg(各3例)、21、70、140又は210 mg(各6例)、片頭痛患者:140 mg(6例)]又はプラセボ(健康被験者:12例、片頭痛患者:6例)を単回皮下投与、エレヌマブ[健康被験者:140 mg(6例)]を単回静脈内投与したときの安全性、忍容性を検討した。

その結果、健康被験者では、有害事象は40例(83.3%)に認められ、プラセボ群で10例(83.3%)、エレヌマブ

V. 治療に関する項目

1 mg皮下投与群で2例(66.7%)、7 mg皮下投与群で1例(33.3%)、21 mg皮下投与群で6例(100%)、70 mg皮下投与群で5例(83.3%)、140 mg皮下投与群で5例(83.3%)、210 mg皮下投与群で6例(100%)であり、140 mg静脈内投与群では5例(83.3%)であった。有害事象による治験薬投与の中止、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象(副作用)は健康被験者で12例(25%)に認められ、プラセボ群で4例(33.3%)及びエレヌマブ投与群全体で8例(22%)であった。プラセボ群では、頭痛3例(25.0%)及び全身性そう痒症1例(8.3%)であった。エレヌマブ投与群では、70 mg皮下投与群で1例(16.7%) (注射部位紅斑及び悪心)、140 mg皮下投与群で1例(16.7%) (頭痛、錯感覚及び筋力低下)、140 mg静脈内投与群で2例(33.3%) (頭痛及び疲労1例、心電図PR延長1例)、210 mg皮下投与群で4例(66.7%) (頭痛2例、感覚鈍麻1例、頭痛及び浮動性めまい1例)であった。CTCAEグレード2以上の治験薬と関連があると判断された有害事象はなかった。

片頭痛患者では、有害事象は11例(91.7%)に認められ、プラセボ群で5例(83.3%)及びエレヌマブ140 mg皮下投与群で6例(100%)であった。3例以上に報告された有害事象は鼻咽頭炎及びインフルエンザ様疾患であった。治験薬と関連があると判断された有害事象(副作用)はなかった。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

<反復投与試験:外国人データ>(20101268試験)²⁷⁾

健康被験者32例及び片頭痛患者16例に、エレヌマブ[健康被験者:21、70、140 mg又は(280 mg×1回(Day 1) + 210 mg×2回(Day 29及び57)) (各6例)、片頭痛患者:21又は140 mg(各6例)]又はプラセボ(健康被験者8例、片頭痛患者4例)をDay 1、29及び57に計3回反復皮下投与したときの安全性、忍容性を検討した。

その結果、健康被験者では、全体で27例[プラセボ投与群:5例(62.5%)、エレヌマブ投与群:22例(91.7%)]に有害事象が認められ、エレヌマブ投与群では、21、70及び140 mg投与でそれぞれ6例(100.0%)、(280 mg×1回 + 210 mg×2回)投与で4例(66.7%)であった。本治験中、死亡に至った有害事象はなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象(副作用)は、プラセボ投与群では認められず、エレヌマブ投与群で5例(20.8%)に認められた。70 mg投与群では2例(33.3%)5件であり、その内訳は頭痛2件、関節痛、多発性関節炎、発疹各1件、140 mg投与群では3例(50.0%)3件、内訳は頭痛3件であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、エレヌマブ70 mg投与群の多発性関節炎1例(重症度:CTCAEグレード2、転帰:不明)であり、治験薬の投与を中止した。

片頭痛患者では、治験薬を投与した16例全例に有害事象が認められた。本治験中、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象(副作用)は、錯感覚がエレヌマブ140 mg投与群に1例(16.7%)及びプラセボ投与群に1例(25.0%)発現した。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

2) 薬力学的試験

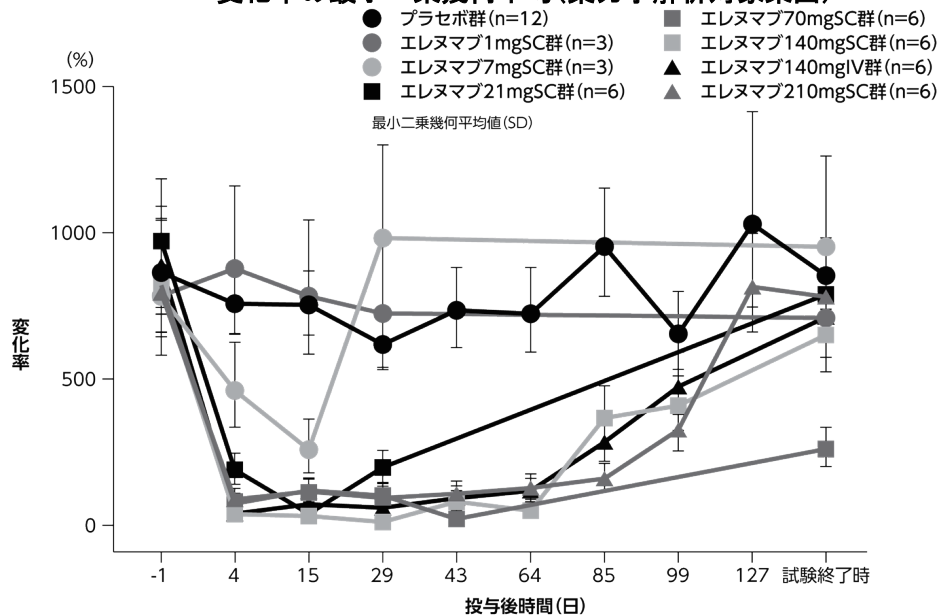
<外国人データ>(20101267試験)^{25,26)}

健康被験者48例及び片頭痛患者12例に、エレヌマブ[健康被験者:1及び7 mg(各3例)、21、70、140又は210 mg(各6例)、片頭痛患者:140 mg(6例)]又はプラセボ(健康被験者:12例、片頭痛患者:6例)を単回皮下投与、エレヌマブ[健康被験者:140 mg(6例)]を単回静脈内投与したときのカプサイシン誘発の皮膚血流量(DBF)増加に対する作用を検討した。

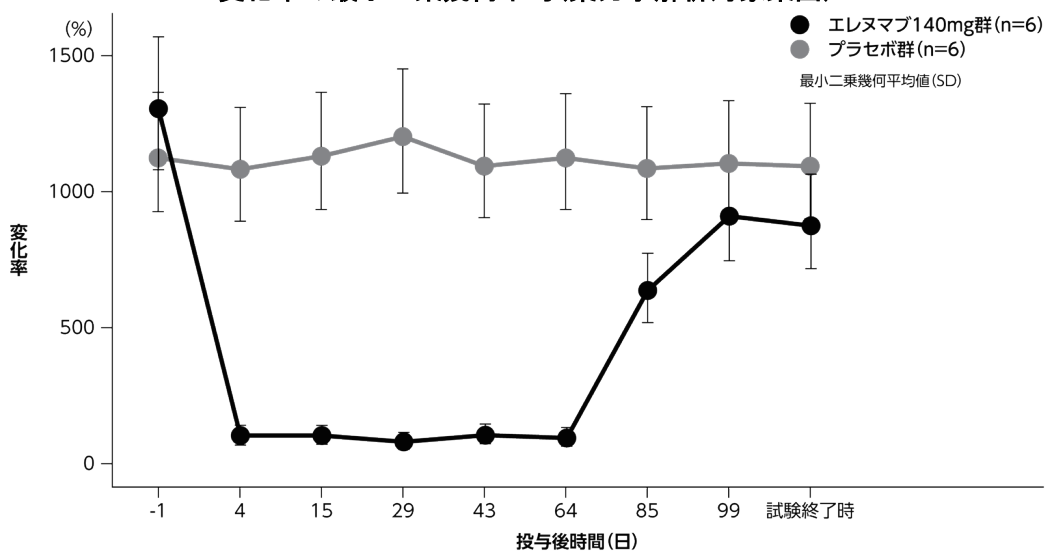
その結果、健康被験者では、エレヌマブ21 mg以上でDBFに対する抑制効果が認められた。また、片頭痛患者では、エレヌマブ140 mg皮下投与でDBFに対する抑制効果が認められた。

V. 治療に関する項目

健康被験者におけるDBFのカプサイシン誘発前からの
変化率の最小二乗幾何平均(薬力学解析対象集団)



片頭痛患者におけるDBFのカプサイシン誘発前からの
変化率の最小二乗幾何平均(薬力学解析対象集団)



<外国人データ> (20101268試験)^{26,27)}

健康被験者24例及び片頭痛患者16例に、エレヌマブ[健康被験者:21、70、140 mg(各6例)、片頭痛患者:21又は140 mg(各6例)]又はプラセボ(健康被験者6例、片頭痛患者4例)をDay 1、29及び57に計3回反復皮下投与したときのカプサイシン誘発のDBF増加に対する作用を検討した。

その結果、エレヌマブを投与した健康被験者では、Day 8の時点で、DBF(カプサイシン投与後/ベースライン)の最小二乗幾何平均の比(エレヌマブ/プラセボ)(95%CI、p値)は、エレヌマブ21、70及び140 mg投与ではそれぞれ、-79.33%(-87.54~-65.73、 $p < 0.001$ 、反復測定共分散解析)、-71.16%(-82.67~-52.00、 $p < 0.001$ 、反復測定共分散解析)及び-79.52%(-88.29~-64.17、 $p < 0.001$ 、反復測定共分散解析)であり、プラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加に対し有意な抑制が認められたが、その抑制率については、それぞれ89.88%、80.62%、90.08%であり、用量依存性は認められなかった。さらに、Day 57及びDay 85時点においてもDay 8同様、プラセボに対しエレヌマブの有意な抑制が認められたが、その後のすべての時点[Day 113(21 mg)、Day 169(70及び140 mg)及びDay 197(140 mg)]では、エレヌマブ投与群においてカプサイシン誘発

V. 治療に関する項目

DBF増加に対しプラセボ投与群と比較して有意な抑制は見られなかった。

また、片頭痛患者では、Day 8の時点で、DBF(カプサイシン投与後/ベースライン)の最小二乗幾何平均の比(エレヌマブ/プラセボ)(95%CI, p値)は、エレヌマブ21及び140 mg投与でそれぞれ-80.02%(-91.53~-52.87, p=0.001、反復測定共分散解析)及び-87.60%(-94.53~-71.88, p<0.001、反復測定共分散解析)であり、プラセボと比較してカプサイシン誘発DBF増加に対し有意な抑制が認められたが、その抑制率については、それぞれ86.58%及び94.78%であり、用量依存性はなかった。さらに、Day 57及びDay 85(21及び140 mg)並びにDay 169(140 mg)時点においてもDay 8同様、プラセボに対しエレヌマブの有意な抑制が認められたがその後すべての時点[Day 113(21 mg)及びDay 197(140 mg)]では、プラセボ投与群と比較してエレヌマブ投与群のカプサイシン誘発DBF増加に対する有意な抑制は見られなかった。

エレヌマブ21又は140 mg投与の健康被験者及び片頭痛患者間では、カプサイシン誘発DBF増加に対する作用に有意な差は見られなかった。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

3)QT/QTc評価試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(3)用量反応探索試験

＜国内反復投与試験＞(20120309試験)^{16,17)}

日本人反復性片頭痛(EM)患者を対象に片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価した。

項目	内容
試験デザイン	<p>第Ⅱ相試験</p> <p><u>二重盲検投与期</u> 多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較</p> <p><u>非盲検投与期</u> 多施設共同、非盲検 (日本、45施設)</p>
治験対象	<p>日本人成人EM患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期:475例(組み入れ例数) 非盲検投与期:459例[組み入れ例数、在宅での臨床使用(CHU)サブスタディ*:49例(登録例数)] <p>*:非盲検投与期に組み入れられた一部の患者は、CHUサブスタディに移行した。</p>
主要選択基準	<p><u>二重盲検投与期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 12カ月以上の片頭痛(前兆の有無は問わない)の既往歴を有し、スクリーニング前3カ月間の平均MMDが4日以上15日未満、かつ平均月間頭痛日数が15日未満である20歳以上、65歳以下の患者 <p><u>非盲検投与期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 20120309試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 24の来院を完了した患者 CHUサブスタディ 非盲検投与期にエレヌマブ140 mgを1回以上投与された患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛発症時の年齢が50歳を超えている患者 群発頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往がある患者 片頭痛と他の頭痛を区別できない患者 スクリーニング前の1カ月間で(期間を問わず)痛みのない期間がない持続性の片頭痛の患者 悪性腫瘍(過去5年以内の悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌及び非浸潤性乳管癌を除く)の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
方法	<p>初回スクリーニング期(最大3週間)、ベースライン期(4週間)、二重盲検投与期(24週間)、非盲検投与期(最長76週間)及び安全性追跡調査期(12週間)から構成された。</p> <p><u>二重盲検投与期</u> エレヌマブ(28、70又は140 mg)又はプラセボを4週間に1回、24週間皮下投与した。</p> <p><u>非盲検投与期</u> エレヌマブ70 mg又は140 mgを4週間に1回、最長76週間皮下投与した。なお、試験開始当初エレヌマブの投与量は70 mgに設定していたが、試験実施中に治験実施計画書を改訂し、改訂時の各患者の進捗に応じて非盲検投与期の投与量を以下のように設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> Week 48を完了:エレヌマブ70 mgの投与を継続(非盲検期70 mgの患者) 二重盲検投与期を継続中:エレヌマブ140 mgを投与(非盲検期140 mgの患者) 非盲検投与期に移行したが、Week 48は完了していない:次回投与時からエレヌマブ140 mgに増量(非盲検期70 mg/140 mgの患者) <p><u>CHUサブスタディ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 非盲検投与期に組み入れられた一部の患者はCHUサブスタディに移行し、エレヌマブ70 mg/mL AI/Penを同日に2回皮下投与する群又は140 mg/mL AI/Pen*を1回皮下投与する群に1:1で無作為に割り付けた。

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ エレスマブ70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Pen*を1回のいずれかを用いて4週に1回(計3回)、エレスマブ140 mgを皮下投与した。患者はDay 1(1回目)に治験実施医療機関で医師又はスタッフ監視の下、エレスマブ140 mgを自己投与し、Day 29及び57(2及び3回目)は在宅で自己投与した。 <p>* : 本邦未承認</p>
主要評価項目	投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量
副次評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合 ・ 投与開始から4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ 臨床検査値及びバイタルサイン ・ 抗エレスマブ抗体
その他の評価項目	<p>CHUサブスタディでの評価項目</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 29及び57における患者報告によるエレスマブ140 mgの全量投与の結果 <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象、重篤な有害事象、及び機器関連の有害事象の発現割合
解析方法	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有効性評価項目は、層別因子及びベースライン値を共変量とし、欠測値を補完しない線形混合効果モデルを用いて解析した。 ・ 連続変数の有効性評価項目(各投与群のベースラインからの調整後平均変化量、プラセボ群との調整後の群間差)については、対比較の検定により95%CI及びp値を算出した。 ・ 2値変数の有効性評価項目(プラセボ群との調整後オッズ比)については、95%CI及びp値を算出した。 <p>(非盲検投与期では有効性評価項目のベースラインとして、本試験のベースライン値を用いた。)</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全有害事象は投与群ごとに要約した。各有害事象名は、MedDRA version 20.1(二重盲検投与期)及びversion 22.0(非盲検投与期)を用いて読み替え、MedDRA/J version 20.1及びversion 22.0で翻訳した。また、有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。 ・ 二重盲検投与期及び非盲検投与期では、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、及び医療機器の使用に関連した(機器関連)有害事象について、それぞれ発現した患者の割合及び曝露で調整した発現頻度を要約した。 ・ 非盲検投与期の発現頻度は、当該有害事象の発現直前に投与したエレスマブの用量(70 mg又は140 mg)ごとに集計された。 <p><CHUサブスタディ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Day 29及び57にエレスマブ140 mg全量を在宅で自己投与した患者の割合を投与群ごとに集計した。 ・ CHUサブスタディに組み入れられた患者の有害事象、重篤な有害事象、及び機器関連の有害事象の発現割合を要約した。
結果	<p><u>二重盲検投与期</u></p> <p>有効性解析対象集団は、無作為化された475例のうち、治験薬を1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のMMDのベースラインからの変化が1回以上評価された患者473例(プラセボ群136例、エレスマブ28 mg群66例、70 mg群135例、140 mg群136例)を対象とした。また、安</p>

V. 治療に関する項目

全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者474例(プラセボ群136例、エレヌマブ28 mg群66例、70 mg群135例、140 mg群137例)を対象とした。

<有効性>

主要評価項目

- 投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、プラセボ群0.06(-0.46, 0.58)日、エレヌマブ28 mg群-1.19(-1.91, -0.47)日、70 mg群 -2.25(-2.78, -1.73)日、140 mg群-1.83(-2.35, -1.31)日であり、プラセボ群と比較していずれのエレヌマブ群でも統計的に有意な片頭痛日数の改善が認められた[エレヌマブ28 mg群:p=0.004、70 mg群及び140 mg群:p<0.001、投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況(あり(使用中)、あり(過去に使用)、使用歴なし)、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル(共分散構造:一次自己回帰)]。

副次評価項目

- 投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群(7.4%)と比較してエレヌマブ28 mg群(19.7%)、70 mg群(28.9%)、及び140 mg群(27.2%)で統計的に有意に上回った[エレヌマブ28 mg群:p=0.009、70 mg群及び140 mg群:p<0.001、片頭痛予防薬の使用状況(あり(使用中)、あり(過去に使用)、使用歴なし)によって層別化されたCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定]。
- 投与開始から4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95% CI)]は、プラセボ群0.88(0.44, 1.33)日と比較してエレヌマブ28 mg群-0.19(-0.80, 0.43)日、70 mg群-1.19(-1.64, -0.74)日、及び140 mg群-1.16(-1.60, -0.71)日でありいずれのエレヌマブ群においても有意な改善が認められた[エレヌマブ28 mg群:p=0.004、70 mg群及び140 mg群:p<0.001、投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況(あり(使用中)、あり(過去に使用)、使用歴なし)、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル(共分散構造:一次自己回帰)]。

EM患者を対象とした二重盲検投与期の結果

	プラセボ (N=136)	エレヌマブ		
		28 mg (N=66)	70 mg (N=135)	140 mg (N=136)
主要評価項目				
ベースラインのMMD(日) ^a	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量(日) ^{b,c}	0.06 (-0.46, 0.58)	-1.19 (-1.91, -0.47)	-2.25 (-2.78, -1.73)	-1.83 (-2.35, -1.31)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差(日) ^{b,c}	-	-1.25 (-2.10, -0.41)	-2.31 (-3.00, -1.62)	-1.89 (-2.58, -1.20)
p値 ^c	-	0.004	< 0.001	< 0.001
副次評価項目				
4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者(%)	10 (7.4)	13 (19.7)	39 (28.9)	37 (27.2)
共通オッズ比 ^d (95%信頼区間)	-	3.21 (1.30, 7.88)	5.60 (2.60, 12.06)	4.73 (2.24, 9.99)
p値 ^d	-	0.009	< 0.001	< 0.001

V. 治療に関する項目

	プラセボ (N=136)	エレヌマブ		
		28 mg (N=66)	70 mg (N=135)	140 mg (N=136)
副次評価項目(続き)				
ベースラインの片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数(日) ^a	5.57 (2.50)	5.54 (2.84)	5.45 (2.86)	5.97 (2.94)
4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量(日) ^{b,c}	0.88 (0.44, 1.33)	-0.19 (-0.80, 0.43)	-1.19 (-1.64, -0.74)	-1.16 (-1.60, -0.71)
4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のプラセボ群との差(日) ^{b,c}	-	-1.07 (-1.80, -0.35)	-2.07 (-2.66, -1.49)	-2.04 (-2.63, -1.45)
p値 ^c	-	0.004	< 0.001	< 0.001

a: 上段:平均 下段:標準偏差
b: 上段:最小二乗平均 下段:95%信頼区間
c: 投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況[あり(使用中)、あり(過去に使用)、使用歴なし]、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル(共分散構造:一次自己回帰)にて算出した。
d: 共通オッズ比とp値は、片頭痛予防薬の使用状況[あり(使用中)、あり(過去に使用)、使用歴なし]によって層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定から算出した。

<安全性>

- 有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群67.6% (92/136例)、エレヌマブ28 mg群60.6% (40/66例)、70 mg群70.4% (95/135例)、140 mg群69.3% (95/137例)であり、大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。治験薬と関連のある有害事象(副作用)の発現割合は、プラセボ群4.4% (6/136例)、エレヌマブ28 mg群7.6% (5/66例)、エレヌマブ70 mg群12.6% (17/135例)、エレヌマブ140 mg群9.5% (13/137例)であった。エレヌマブ各投与群で発現割合が1%以上の副作用は、エレヌマブ28 mg群で口内炎、注射部位そう痒感、上咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、筋肉疲労、感覚鈍麻 各1.5% (1/66例)、エレヌマブ70 mg群で傾眠2.2% (3/135例)、便秘、注射部位反応、白血球数減少 各1.5% (2/135例)、エレヌマブ140 mg群で便秘3.6% (5/137例)、注射部位紅斑1.5% (2/137例)であった。
- 死亡に至った有害事象は認められず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、プラセボ群の片頭痛1例(重症度:CTCAEグレード3、転帰:回復)及びエレヌマブ70 mg群の全身性エリテマトーデス1例(重症度:CTCAEグレード4、転帰:未回復)であった。
- 治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、プラセボ群の片頭痛1例及びエレヌマブ70 mg群の全身性エリテマトーデス1例、そう痒性皮膚疹1例であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変動はみられなかった。
- 安全性解析対象集団474例のうち、結合抗体検査結果が得られた患者の2.4% (8/338例)はベースライン時に抗エレヌマブ結合抗体陰性(又は未評価)、かつエレヌマブ投与後の結果が陽性であった[エレヌマブ28 mg群6.1% (4/66例)、70 mg群3.0% (4/135例)、140 mg群0% (0/137例)]。また、いずれの患者でも中和抗体は認められなかった。

非盲検投与期

- 有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は、いずれも治験薬が1回以上投与された459例(非盲検期70 mgの患者:270例、非盲検期140 mgの患者:73例、非盲検期70 mg/140 mgの患者:116例)を対象とした。
- CHUサブスタディには49例が登録され、70 mg/mL AI/Pen 2回の自己投与に24例が、

V. 治療に関する項目

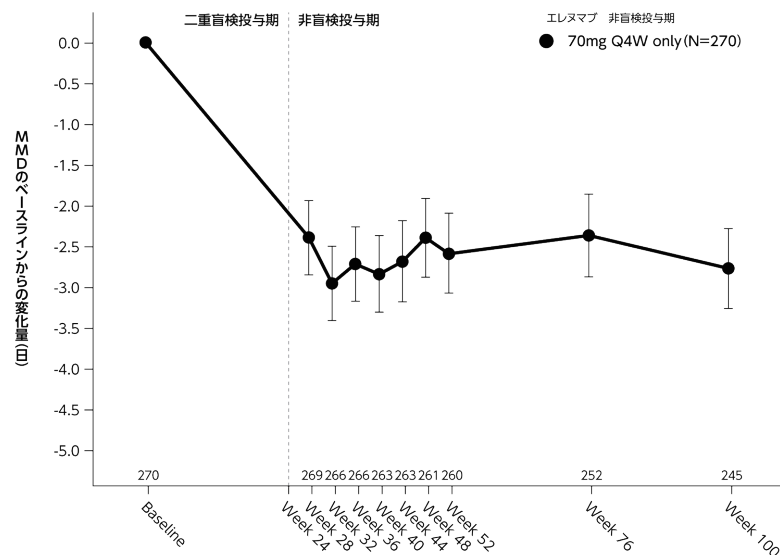
140 mg/mL AI/Pen* 1回の自己投与に25例が無作為に割り付けられ、すべての患者が割り付けられた方法で自己投与を行い、試験を完了した。

*：本邦未承認

<有効性>

- MMDのベースライン平均値(SD)は7.89(2.3)日であり、Week 28、Week 52及びWeek 100でのMMDのベースラインからの変化量の平均値(SD)はそれぞれ-2.43(3.89)、-2.76(4.01)日及び-2.91(4.05)日であった。
- 平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者数(%)はWeek 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ174例(38.2%)、190例(43.1%)及び177例(44.5%)であった。
- 片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースライン(SD)は5.66(2.78)日であり、平均月間使用日数のベースラインからの変化量(SD)はWeek 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ-1.34(3.43)、-1.66(3.61)及び-1.70(3.73)日であった。

非盲検投与期に70 mgのみ投与された患者における
MMD(日)のベースラインからの変化量(平均値±95%信頼区間)



N: 患者数, Q4W: 4週間に1回投与

<安全性>

- 有害事象の種類及び頻度は二重盲検投与期とおおむね同様であり、長期間の投与に伴う有害事象の発現頻度の変化及び新たな問題となる有害事象の発現は認められなかった。
- 非盲検投与期の曝露で調整した有害事象の発現頻度は、患者全体で100人・年あたり207.1例であり、エレヌマブ70 mg投与期間では211.7例、エレヌマブ140 mg投与期間では213.8例であった。大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。エレヌマブ投与による副作用の発現割合は、8.9%(41/459例)であり、発現割合が1%以上の副作用は、注射部位紅斑2.0%(9/459例)、注射部位反応1.1%(5/459例)であった。
- 死亡に至った有害事象は認められず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、エレヌマブ70 mgを投与した患者の乳癌(重症度:CTCAEグレード3、転帰:未回復)及び出血性腸憩室(重症度:CTCAEグレード3、転帰:回復)各1例、エレヌマブ140 mgを投与した患者のマイコバクテリア感染(重症度:CTCAEグレード2、転帰:未回復)1例であった。
- 治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象は、エレヌマブ70 mgを投与した患者の乳癌及び甲状腺機能亢進症各1例、エレヌマブ140 mgを投与した患者の紅斑性皮膚疹1例であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な変動はみられなかった。

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ エレスマブを投与した患者の1.5% (7/459例) に抗エレスマブ結合抗体が新たに検出された。これら7例のうち4例 (57.1%) の結合抗体は一過性に出現した。またこれら7例のうち4例は二重盲検投与期にプラセボ投与を受け、非盲検投与期にエレスマブ投与を開始し、他の3例は二重盲検投与期にエレスマブ投与を受け、結合抗体陰性であった (二重盲検投与期にエレスマブ28 mg投与群で非盲検投与期に70 mg/140 mgを投与:1例、二重盲検投与期にエレスマブ70 mg投与群で非盲検投与期に70 mgを投与:2例)。非盲検投与期に抗エレスマブ中和抗体が陽性となった患者はいなかった。 <p><CHUサブスタディ></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ すべての患者 (49/49例) がDay 29及び57の両時点で、割り付けられたいずれかの方法 (70 mg/mL AI/Penを2回投与又は140 mg/mL AI/Pen*を1回投与) での自己投与により、エレスマブ140 mgを全量投与した。中止例は認められなかった。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象全体の発現割合は51.0% (25/49例) であり、70 mg/mL AI/Penを2回投与した群では45.8% (11/24例) 及び140 mg/mL AI/Pen*を1回投与した群では56.0% (14/25例) であった。 ・ 両群あわせて2例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 [11例 (22.4%) : 70 mg/mL AI/Penを2回投与5例 (20.8%)、140 mg/mL AI/Pen*を1回投与6例 (24.0%)] 及び注射部位反応 [2例 (4.1%) : 70 mg/mL AI/Penを2回投与1例 (4.2%)、140 mg/mL AI/Pen*を1回投与1例 (4.0%)] であった。 ・ 重篤な有害事象は70 mg/mL AI/Penを2回投与した1例 (4.2%) に認められた (グレード2のマイコバクテリア感染)。当該事象は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、専用ペン型注入器との関連はないと判断された。 ・ 死亡又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。 ・ 機器関連の有害事象は、70 mg/mL AI/Penを2回投与した患者では2例 [注射部位出血及び皮下出血、各1例 (4.2%)]、140 mg/mL AI/Pen*を1回投与した患者では1例 [注射部位反応 (4.0%)] に発現した。 <p>* : 本邦未承認</p>
--	---

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレスマブ (遺伝子組換え) として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

< 国内反復投与試験 > (20170609試験)^{18,19)}

日本人EM患者及びCM患者を対象に片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価した。

項目	内容
試験デザイン	第III相試験 <u>二重盲検投与期</u> 多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 <u>非盲検投与期</u> 多施設共同、非盲検 (日本、41施設)
治験対象	日本人成人EM患者及びCM患者 ・ 二重盲検投与期:261例(EM患者:159例、CM患者:102例、組み入れ例数) ・ 非盲検投与期:継続中
主要選択基準	<u>二重盲検投与期</u> ・ 12カ月以上の片頭痛(前兆の有無は問わない)の既往歴を有し、スクリーニング前3カ月間にわたりCM又はEMの基準*を満たした20歳以上、65歳以下の患者 *EM:ベースラインの月間の頭痛日数が15日未満かつそのうち片頭痛日数が4日以上 CM:ベースラインの月間の頭痛日数が15日以上かつそのうち片頭痛日数が8日以上 <u>非盲検投与期</u> ・ 20170609試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 24の来院を完了した患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛発症時に50歳を超える患者 群発頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往歴のある患者 片頭痛と他の頭痛を区別できない患者 痛みが持続する片頭痛で、スクリーニング期間の1カ月前に(期間は問わない)痛みのない期間を経験していない患者 悪性腫瘍(過去5年間の非黒色腫皮膚がん、子宮頸がん又は非浸潤性乳管がんを除く)の患者 <p style="text-align: right;">等</p>
方法	初回スクリーニング期(最大3週間)、ベースライン期(4週間)、二重盲検投与期(24週間)、非盲検投与期(28週間)及び安全性追跡調査期(8週間)から構成された。 <u>二重盲検投与期</u> エレヌマブ70 mg又はプラセボを4週間に1回、24週間皮下投与した。 <u>非盲検投与期</u> すべての患者にエレヌマブ70 mgを4週間に1回、28週間皮下投与した。
主要評価項目	投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量
副次評価項目	<u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始から4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合 投与開始から4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量 <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 臨床検査値及びバイタルサイン 抗エレヌマブ抗体
探索的評価項目	投与開始から6カ月目までのMMDのベースラインからの変化量の推移 等

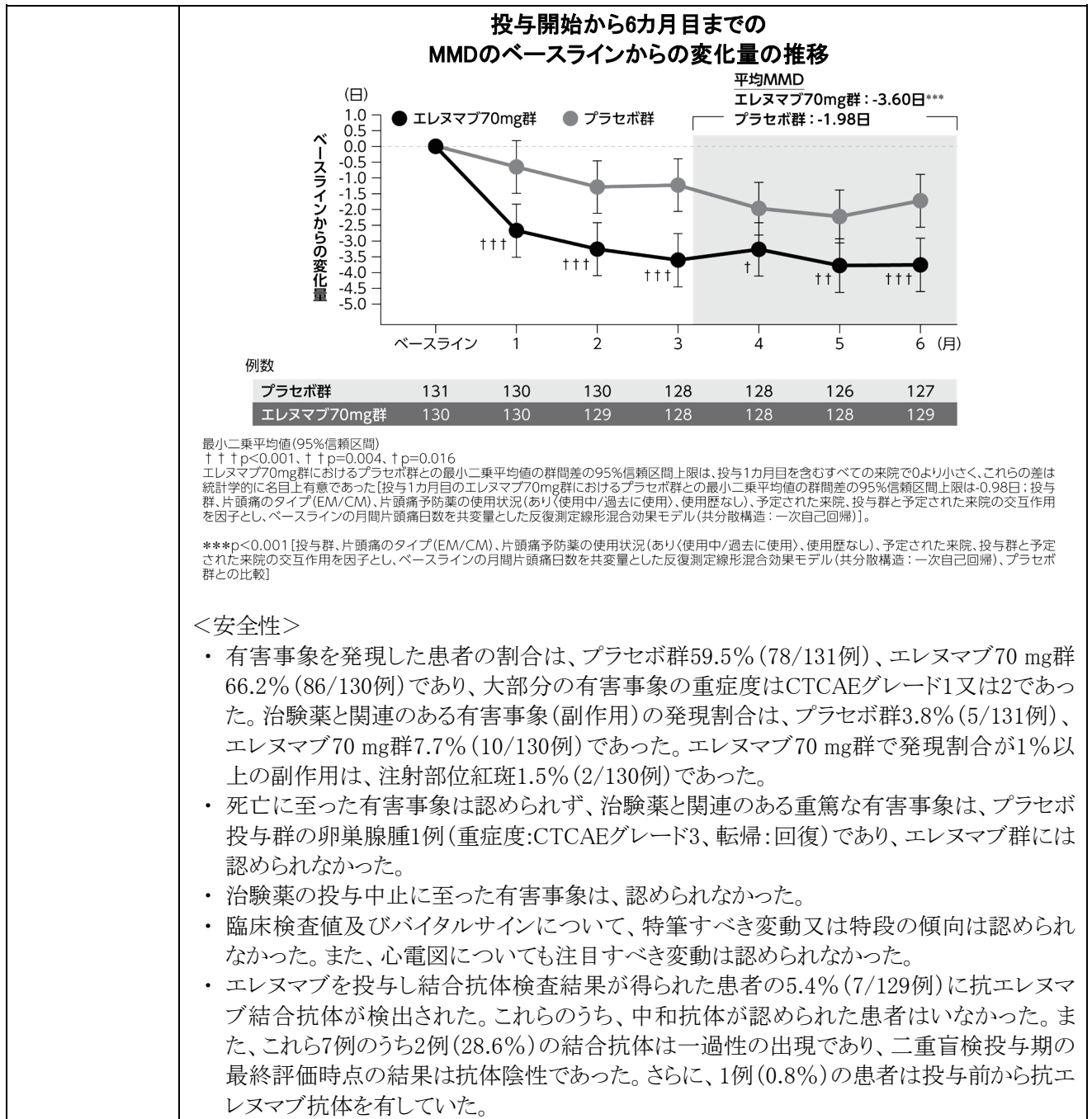
V. 治療に関する項目

<p>解析方法</p>	<p><u>二重盲検投与期</u> <有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 連続係数は、投与群、ベースライン値、層別因子、予定された来院及び投与群と予定された来院との交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデル (repeated measures linear mixed effects model) を用いて解析した。 二値変数は、欠測値を非奏効として補完した後、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。 本試験では、主要評価項目、副次評価項目、探索的評価項目について、反復性片頭痛 (EM) 患者及び慢性片頭痛 (CM) 患者別に部分集団解析を行った。投与開始から6か月目までのMMDのベースラインからの変化量の推移等は、1、2、3、4、5、6か月時点での測定によって求めた。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合を投与群ごとに一覧表に示し、器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象名は、MedDRA version 22.0以降を用いて読み替え、MedDRA/Jの対応するバージョンを用いて翻訳した。また、有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。
<p>結果</p>	<p><u>二重盲検投与期</u> 有効性解析対象集団は、無作為化された261例のうち、治験薬を1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のMMDのベースラインからの変化が1回以上評価された患者261例 (プラセボ群131例、エレヌマブ70 mg群130例) を対象とした。 安全性解析対象集団は、無作為化され治験薬を1回以上投与されたすべての患者261例 (プラセボ群131例、エレヌマブ70 mg群130例) を対象とした。</p> <p><有効性> 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始から4、5、6か月目における平均MMDのベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%CI)] は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群でそれぞれ-3.60 (-4.36, -2.85) 日及び-1.98 (-2.72, -1.24) 日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群との最小二乗平均値の群間差 (95%CI) は-1.62 (-2.52, -0.73) 日であり、エレヌマブ70 mg群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった [p<0.001、投与群、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり<使用中/過去に使用>)、使用歴なし)、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル (共分散構造: 一次自己回帰)]。 EM患者及びCM患者での各サブグループの投与開始から4、5、6か月目における平均MMDのベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%CI)] は、EM患者及びCM患者でそれぞれ-1.67 (-2.56, -0.78) 日及び-1.57 (-3.39, 0.24) 日であった。エレヌマブ70 mg群とプラセボ群との差 (点推定値) は-1.0日を下回り臨床的に意義のある差が認められた。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与開始から4、5、6か月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群 (16.8%) と比較してエレヌマブ70 mg群 (31.5%) で有意に上回った [共通オッズ比 (95%CI) : 2.33 (1.29, 4.23)、p=0.005、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり<使用中/過去に使用>)、使用歴なし) によって層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]。 投与開始から4、5、6か月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較してエレヌマブ70 mg群で有意に減少した [最小二乗平均値の差 (95%CI) : -1.47 (-2.24, -0.71) 日、p<0.001、投与群、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり<使用中/過去に使用>)、使用歴なし)、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル (共分散構造: 一次自己回帰)]。

V. 治療に関する項目

EM患者及びCM患者を対象とした二重盲検投与期の結果		
	プラセボ (N=131)	エレヌマブ70 mg (N=130)
主要評価項目		
ベースラインのMMD(日) ^a	11.84 (5.70)	12.40 (5.99)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量(日) ^{b, c}	-1.98 (-2.72, -1.24)	-3.60 (-4.36, -2.85)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差(日) ^{b, c}	-	-1.62 (-2.52, -0.73)
p値 ^c	-	<0.001
副次評価項目		
4、5、6カ月目における平均MMDがベースラインから50%以上減少した患者(%)	22 (16.8)	41 (31.5)
共通オッズ比 ^d (95%信頼区間)	- -	2.33 (1.29, 4.23)
p値 ^d	-	0.005
ベースラインの片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数(日) ^a	9.23 (5.21)	9.57 (5.88)
4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化量(日) ^{b, c}	-1.10 (-1.74, -0.46)	-2.57 (-3.21, -1.93)
4、5、6カ月目における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のプラセボ群との差(日) ^{b, c}	-	-1.47 (-2.24, -0.71)
p値 ^c	-	< 0.001
<p>a: 上段: 平均 下段: 標準偏差</p> <p>b: 上段: 最小二乗平均 下段: 95%信頼区間</p> <p>c: 投与群、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 [あり (使用中/過去に使用)、使用歴なし]、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル (共分散構造: 一次自己回帰) にて算出した。</p> <p>d: 共通オッズ比とp値は、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり (使用中/過去に使用)、使用歴なし) によって層別化された Cochran- Mantel- Haenszel (CMH) 検定から算出した。</p> <p>・ 最初の規定来院である4週目のMMDのベースラインからの変化の最小二乗平均 (LSM) は、エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群で-2.78及び-0.58日であった。エレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差の95%信頼区間上限は、4週目を含むすべての来院で0より小さく、これらの差は統計学的に名目上有意であった [投与開始から1カ月目のエレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群との最小二乗平均値の群間差の95%信頼区間上限は-0.98日; 投与群、片頭痛のタイプ (EM/CM)、片頭痛予防薬の使用状況 (あり (使用中/過去に使用)、使用歴なし)、予定された来院、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、ベースラインの月間片頭痛日数を共変量とした反復測定線形混合効果モデル (共分散構造: 一次自己回帰)]。</p>		

V. 治療に関する項目



(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレンマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

V. 治療に関する項目

2)安全性試験

参考:

<海外反復投与試験> (20120178試験)^{21,22,23)}

外国人反復性片頭痛 (EM) 患者を対象に片頭痛予防におけるエレヌマブの有効性及び安全性を評価した。

項目	内容
試験デザイン	<p>第Ⅱ相試験</p> <p><u>二重盲検投与期</u> 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</p> <p><u>非盲検投与期</u> 多施設共同、非盲検 (北米及び欧州の59施設)</p>
治験対象	<p>外国人EM患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期: 483例 (プラセボ群: 160例、エレヌマブ7 mg群: 108例、21 mg群: 108例、又は70 mg群: 107例、無作為割り付け例数) 非盲検投与期: 383例 (データカットオフ日までに非盲検投与期に移行した患者)
主要選択基準	<p><u>二重盲検投与期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> スクリーニング前12カ月以上にわたり、IHSのICHD-2に準拠して判定された片頭痛 (前兆の有無は問わない) の既往歴を有し、スクリーニング前の3カ月間各MMDが4日以上15日未満、かつ各月間頭痛 (片頭痛及び非片頭痛様頭痛) 日数が15日未満 (頭痛日数のうち片頭痛日数が50%以上) の18歳以上、60歳以下の患者 電子日誌に基づく記録からベースライン期の片頭痛日数及び頭痛日数が基準に合致し、かつ電子日誌の入力状況が80%以上であった患者 <p><u>非盲検投与期</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 20120178試験の二重盲検投与期の投与及びWeek 12の来院を完了した患者
主要除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 片頭痛発症時に50歳を超える患者 群発頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往歴のある患者 片頭痛と他の頭痛を区別できない患者 <p style="text-align: right;">等</p>
方法	<p>スクリーニング期 (最大3週間)、ベースライン期 (4週間)、二重盲検投与期 (12週間)、非盲検投与期 (最大256週間) 及び安全性追跡調査期 (8週間又は12週間*) から構成された。</p> <p><u>二重盲検投与期</u> エレヌマブ (7、21又は70 mg) 又はプラセボを4週間に1回、皮下投与した。</p> <p><u>非盲検投与期</u> 非盲検期に移行した全患者にエレヌマブ70 mgを4週間に1回、皮下投与し、治験実施計画書第3版による改訂後は全患者にエレヌマブ140 mgを4週間に1回で皮下投与した。 * 治験実施計画書第3版以降</p>
主要評価項目	二重盲検投与期 (12週間) の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化量
副次評価項目	<p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期 (12週間) の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合 二重盲検投与期 (12週間) の最後の4週間における月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化量 <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 臨床検査値及びバイタルサイン 自殺念慮及び自殺行動 (C-SSRSに基づく評価)

V. 治療に関する項目

<p>解析方法</p>	<p>・ 抗エレスマブ抗体</p> <p><u>二重盲検投与期</u></p> <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期(12週間)の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化量(主要評価項目)、及び月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化量(副次評価項目)については、層別因子及びベースライン時の観測データで調整した一般化線形混合効果モデルを用いて各評価時点の最小二乗平均値を算出した。投与群間の差及び線形性は、一般化混合効果モデルを用いて検定を行った。 二重盲検投与期(12週間)の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合(副次評価項目)については、層別因子及びベースライン時の片頭痛日数で調整した一般化線形混合効果モデルにより調整オッズ比を算出した。投与群間の差及び線形性は、一般化混合効果モデルを用いて検定を行った。 <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の重症度はCTCAE 4.03版に従い分類し、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。また、各有害事象名は、MedDRA version 17.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 17.1で翻訳した。
<p>結果</p>	<p><u>二重盲検投与期</u></p> <p>有効性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与され、かつベースライン期の片頭痛日数が4日以上(プラセボ群:153例、エレスマブ7 mg群:107例、エレスマブ21 mg群:102例、エレスマブ70 mg群:104例)を対象とした。本集団を対象とした解析は、無作為割付けの結果とは異なる治験薬が投与された場合でも、無作為割付けされた投与群に基づいて行うこととした。</p> <p>安全性解析対象集団は、無作為化され、治験薬を1回以上投与されたすべての患者472例(プラセボ群:153例、エレスマブ7 mg群:108例、エレスマブ21 mg群:105例、エレスマブ70 mg群:106例)を対象とした。本集団を対象とした解析は、無作為割付けの結果とは異なる治験薬が投与された場合は、実際に投与された治験薬に基づいて行うこととした。</p> <p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期(12週間)の最後の4週間におけるMMDのベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、プラセボ群-2.28(-2.89, -1.68)日、エレスマブ70 mg群-3.40(-4.13, -2.67)日であり、プラセボ群と比較してエレスマブ70 mg群でのみ有意に減少した[プラセボ群と比較した最小二乗平均値の差(95%CI):-1.12(-2.06, -0.17)日、p=0.021、投与群、来院、来院による治療、層別因子(地域)、ベースライン値を共変量とした一般化線形混合モデル(共分散構造:一次自己回帰)]。 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 二重盲検投与期(12週間)の最後の4週間における月間片頭痛発作回数のベースラインからの変化量[最小二乗平均値(95%CI)]は、プラセボ群で-1.44(-1.77, -1.11)回、エレスマブ70 mg群で-1.84(-2.24, -1.44)回[プラセボ群と比較した最小二乗平均値の差(95%CI):-0.40(-0.92, 0.12)回、p=0.13、以下同様]、7 mg群で-1.07(-1.46, -0.69)回[0.37(-0.14, 0.87)回、p=0.16]、21 mg群で-1.42(-1.83, -1.01)回[0.02(-0.51, 0.54)回、p=0.95]であった。 二重盲検投与期(12週間)の最後の4週間におけるMMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合は、プラセボ群29.9%、エレスマブ70 mg群で46.5%[プラセボ群とのオッズ比(95%CI):2.00(1.17, 3.42)、p=0.011、以下同様]、21 mg群で34.4%[1.25(0.71, 2.18)、p=0.44]、7 mg群で28.8%[0.93(0.53, 1.63)、p=0.80]であった。

V. 治療に関する項目

二重盲検投与期の結果(有効性解析対象集団)				
	プラセボ (N=153)	エレヌマブ		
		7 mg (N=107)	21 mg (N=102)	70 mg (N=104)
主要評価項目				
MMDのベースラインから の変化量(日) ^{a, b}	-2.28 (-2.89, 1.68)	-2.18 (-2.89, -1.46)	-2.39 (-3.14, -1.64)	-3.40 (-4.13, -2.67)
プラセボ群との差(日) ^{a, b}	-	0.11 (-0.83, 1.05)	-0.10 (-1.07, 0.86)	-1.12 (-2.06, -0.17)
p値 ^b	-	0.82	0.83	0.021
副次評価項目				
月間片頭痛発作回数の ベースラインからの変化 量(回) ^{a, b}	-1.44 (-1.77, -1.11)	-1.07 (-1.46, -0.69)	-1.42 (-1.83, -1.01)	-1.84 (-2.24, -1.44)
プラセボ群との差(回) ^{a, b}	-	0.37 (-0.14, 0.87)	0.02 (-0.51, 0.54)	-0.40 (-0.92, 0.12)
p値 ^b	-	0.16	0.95	0.13
MMDがベースラインから 50%以上減少した患者の 割合(%)	29.9	28.8	34.4	46.5
プラセボ群とのオッズ比 (95%信頼区間) ^{a, c}	-	0.93 (0.53, 1.63)	1.25 (0.71, 2.18)	2.00 (1.17, 3.42)
p値 ^c	-	0.80	0.44	0.011
<p>a: 上段:最小二乗平均 下段:95%信頼区間</p> <p>b: 投与群、来院、来院による治療、層化因子(地域)、及びベースライン値を共変量として含み、一次自己回帰共分散構造を仮定した一般化線形混合モデルを利用した。 ペアワイズ比較のp値は、多重度調整なしの名目上のp値。</p> <p>c: 層別因子及びベースライン時の片頭痛日数で調整した一般化線形混合効果モデルにより調整オッズ比を算出した。投与群間の差及び線形性は、一般化混合効果モデルを用いて検定を行った。</p>				
<p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象を発現した患者の割合は、プラセボ群53.6%(82/153例)、エレヌマブ7 mg群50.0%(54/108例)、21 mg群51.4%(54/105例)、70 mg群53.8%(57/106例)であり、大部分の有害事象の重症度はCTCAEグレード1又は2であった。 死亡に至った有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象は、認められなかった。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では心電図T波逆転及び片頭痛(各1例)、エレヌマブ7 mg群では帯状疱疹及び一過性脳虚血発作(各1例)、21 mg群では上腹部痛及び結膜炎(各1例)、70 mg群では温度変化不耐症、頭痛、片頭痛、妊娠、及び高血圧(各1例)であった。 臨床検査値及びバイタルサインについて、データカットオフ日までに血液生化学検査、血液学的検査、及びバイタルサインに臨床的に重要な所見はみられなかった。 C-SSRSに基づく評価では、自殺行動、自殺企図のない自傷行為、及び自殺既遂を行った患者は認められなかった。 ベースライン時以降の抗体検査結果が得られたエレヌマブ投与群全体の患者の10.4%(33/317例)が抗エレヌマブ結合抗体陽性であった。いずれの患者でも最終評価時点まで陽性が持続した。エレヌマブに対する中和抗体は、エレヌマブ群全体の2.8%(9/317例)で陽性であり、いずれの患者でも最終評価時点まで陽性が持続した。 				
<p>非盲検投与期(中間解析:64週目、最終解析:268週目)</p> <p>有効性解析対象集団は、非盲検投与期にエレヌマブを1回以上投与され、かつ二重盲検投与期のベースライン期の片頭痛日数が4日以上患者378例を対象とした。非盲検投与期で</p>				

V. 治療に関する項目

は64週までは全患者378例がエレスマブ70 mgの投与を受けた。また、非盲検投与期の有効性評価期間は、治験実施計画書初版では64週までであったが、エレスマブの投与量を140 mgに増量したことから治験実施計画書を改訂（第5版）し、非盲検投与期終了の268週までに変更した。268週目の有効性は、エレスマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した患者250例を対象とした。

安全性解析対象集団は、当該期間に治験薬を1回以上投与された383例を対象とした（64週まで）。

<有効性>

非盲検投与期では、有効性評価項目のベースラインは二重盲検投与期開始時とした。

（中間解析：64週目）

- ・ MMDのベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-4.98(0.25)日であった。
- ・ MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合は、64.8% (184/284例)であった。
- ・ 急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-3.80(0.22)日であった。
- ・ 片頭痛治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-2.35(0.20)日であった。

（最終解析：268週目）

- ・ MMDのベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-5.30(0.33)日であった。
- ・ MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合は、71.0% (98/138例)であった。
- ・ 急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-4.16(0.31)日であった。
- ・ 片頭痛治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量[平均値(SE)]は、-3.16(0.30)日であった。

ベースライン、64週目及び268週目*の非盲検投与期の結果(有効性解析集団)

		MMDのベースラインからの変化量(日)	MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合(%) ^a	急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量(日)	片頭痛治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化量(日)
ベースライン及び64週目の結果(中間解析)					
ベースライン	N	378	-	378	378
	平均値(SE)	8.78(0.13)	-	7.01(0.15)	4.30(0.19)
64週目	N	284	284	284	284
	平均値 ^c (SE) ^c	-4.98(0.25)	184 ^b (64.8) ^a	-3.80(0.22)	-2.35(0.20)
ベースライン及び268週目の結果(最終解析)					
ベースライン	N	250	-	250	250
	平均値(SE)	8.69(0.17)	-	7.15(0.19)	4.53(0.23)
268週目	N	138	138	138	138
	平均値 ^c (SE) ^c	-5.30(0.33)	98 ^b (71.0) ^a	-4.16(0.31)	-3.16(0.30)

*:エレスマブの投与量を70 mgから140 mgに増量した患者を対象 SE:標準誤差

a: % = n/N×100

b: MMDがベースラインから50%以上減少した患者数(n)

c: MMDがベースラインから50%以上減少した患者の割合を除く

V. 治療に関する項目

<p><安全性> 有害事象の発現頻度は100人・年あたりの患者数で示す。 (中間解析:64週目)</p> <ul style="list-style-type: none">有害事象の発現頻度は、171.1例であり、二重盲検投与期に投与した治験薬の投与群別の内訳は、プラセボ群175.1例、エレヌマブ7 mg群200.4例、21 mg群182.9例、70 mg群132.5例であった。死亡に至った有害事象はデータカットオフ日までに認められなかった。また、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、二重盲検投与期にプラセボを投与された心筋虚血(重症度:CTCAEグレード2、転帰:回復)の1例のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重盲検投与期の投与群別の内訳では、プラセボ群では心筋虚血、インフルエンザ様疾患、末梢性浮腫、頭痛、及び労作性呼吸困難(各1例)、エレヌマブ7 mg群では発疹(1例)、21 mg群では外陰部炎及びうつ病(各1例)、70 mg群では乳癌及びうつ病(各1例)であった。臨床検査値及びバイタルサインについて、データカットオフ日までに血液生化学検査、血液学的検査、及びバイタルサインに臨床的に重要な所見はみられなかった。C-SSRSに基づく評価では、自殺行動、自殺企図のない自傷行為、及び自殺既遂を行った患者は認められなかった。データカットオフ日までの全試験期間(二重盲検投与期及び非盲検投与期)において、エレヌマブの初回投与以降に検査結果が得られた368例のうち47例(12.8%)は抗エレヌマブ抗体が陽性であった。この47例のうち、45例(12.2%)は最終評価時点まで陽性が持続したが、2例(0.5%)は最終評価時点の結果が陰性であった。エレヌマブに対する中和抗体は、エレヌマブの初回投与以降に検査結果が得られた368例のうち11例(3.0%)で陽性であった。この11例のうち、8例(2.2%)は最終評価時点まで陽性が持続したが、3例(0.8%)は最終評価時点の結果が陰性であった。 <p>(最終解析:268週目)</p> <ul style="list-style-type: none">有害事象の発現頻度は、エレヌマブ70 mg投与期間と140 mg投与期間で同様であった。すべての有害事象の発現頻度は、エレヌマブ70 mg投与期間、140 mg投与期間、及び非盲検投与期全体(70 mgと140 mgの合計)でそれぞれ100人・年あたり142.0例、109.9例、及び123.0例であった。治験薬投与中止に至った有害事象は18例(4.7%)で発現し、16例(4.2%)はエレヌマブ70 mg投与中であった。2例以上に認められた事象は発疹及びうつ病(各2例)であり、これらの事象はいずれもエレヌマブ70 mgの投与中の患者に発現した。治験薬と関連がある死亡に至った有害事象及び治験薬と関連がある重篤な有害事象は、非盲検投与期間に認められなかった。臨床検査値及びバイタルサイン及び心電図に基づく評価では、安全性のリスクを示唆する臨床的に重要な変化はみられなかった。C-SSRSに基づく評価では、安全性解析対象集団383例のうち6例(1.6%)で自殺念慮又は自殺行動が認められた。そのうち2例(0.8%)が自殺行動を行い、これには予備行動、中断された自殺企図及び自殺企図各1例(重複あり)が含まれた。各1例に認められた自殺念慮及び自殺企図は有害事象として報告された。 <p><全試験期間での抗エレヌマブ抗体発現></p> <ul style="list-style-type: none">全試験期間では、エレヌマブが投与され、ベースライン時以降に抗体検査結果が得られた患者の14.6%(64/437例)で抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった。これら64例のうち42例(65.6%)の陽性反応は一過性で、最終評価時点の結果は陰性であった。中和抗体は2.5%(11/437例)に発現し、これら11例のうち10例(90.9%)の中和抗体は一過性の発現で、最終評価時点の結果は陰性であった。エレヌマブ初回投与前のベースライン時に抗エレヌマブ結合抗体を有していた患者はいなかった(0/434例)。全試験期間で、エレヌマブの初回投与として70 mg又は140 mgが投与され、ベースライン時以降に抗体検査結果が得られた患者では11.1%(25/225例)で抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった。これら25例のうち18例(72.0%)の陽性反応は一過性で、最終評価時点

V. 治療に関する項目

	の結果は陰性であった。中和抗体は2例(0.9%)に発現し、そのうち1例は一過性の発現で、最終評価時点の結果は陰性であったが、もう1例は早期に試験を中止し、試験終了時(28週目、非盲検投与期の16週目)に実施した最終評価では中和抗体の結果は陽性であった。
--	--

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・特定使用成績調査(長期)の概要

目的	使用実態下において、エレヌマブを投与された患者における高血圧及び心血管系事象の発現状況を把握するとともに、エレヌマブを長期に投与された患者の安全性及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	高血圧、心血管系事象、長期投与における安全性
調査予定期間	エレヌマブの販売開始6カ月後から6年間を予定
登録予定期間	最長3年間を予定
目標症例数	1300例(安全性解析対象集団として)
調査方法	中央登録方式
観察期間	24カ月(ただし、観察期間中にエレヌマブの投与を中止した場合は、エレヌマブの中止日から3カ月の後観察を行う。)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

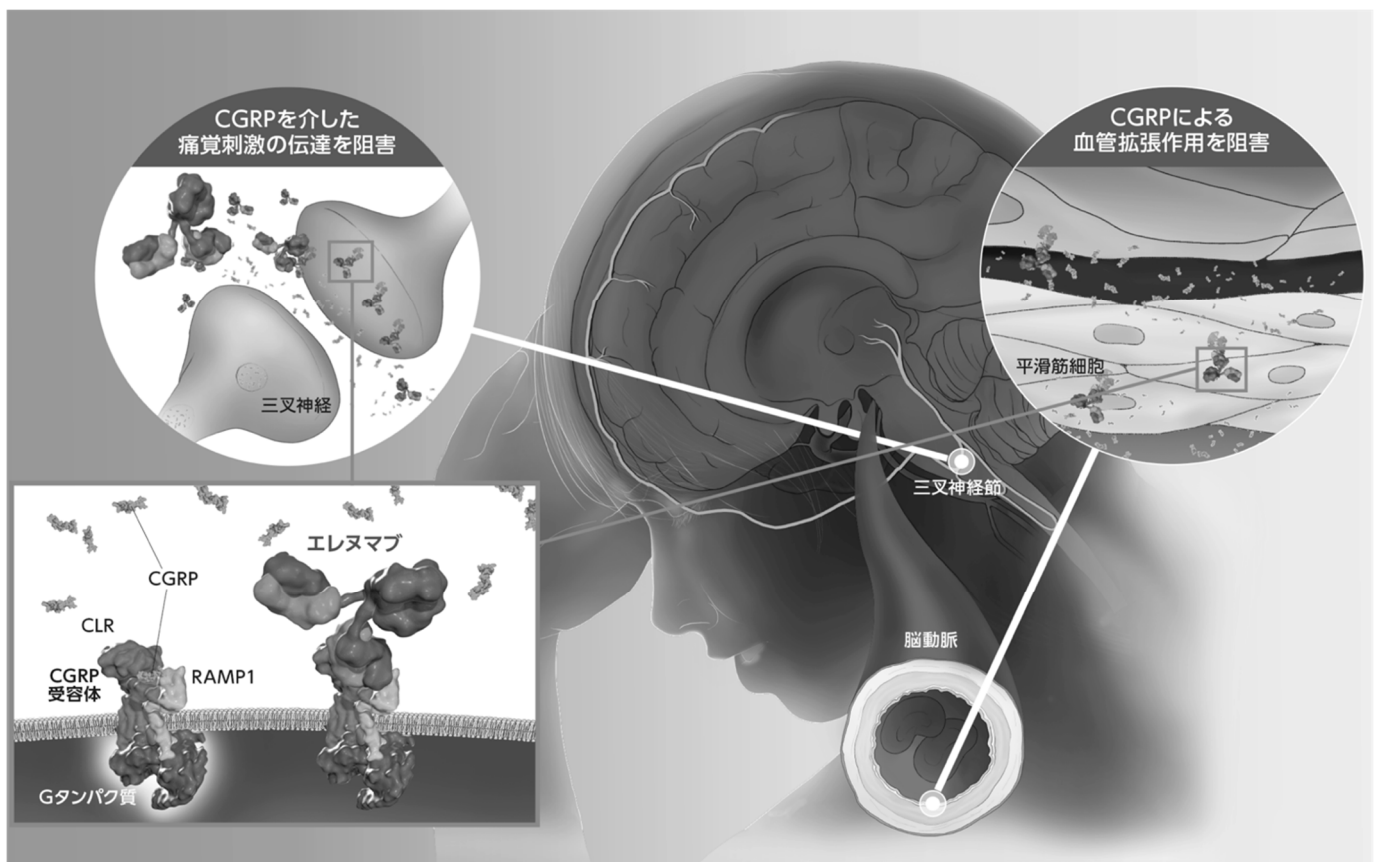
ガルカネズマブ(遺伝子組換え)、フレマネズマブ(遺伝子組換え)

注意:関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序⁴¹⁾

エレヌマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)受容体に直接作用するヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブによる片頭痛発作の発症抑制の作用機序は、エレヌマブが内因性のCGRPのCGRP受容体への結合を防ぐことにより、片頭痛発作の発現に関与するとされるCGRP受容体シグナルの伝達を阻害することである。



Durham PL. N Engl J Med 2004;350:1073-1075
Shi L et al. J Pharmacol Exp Ther 2016;356:223-231

(2)薬効を裏付ける試験成績

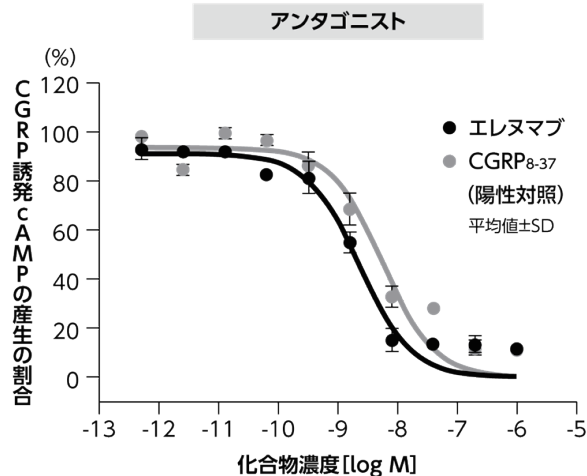
1)ヒトCGRP受容体におけるCGRP誘発cAMP蓄積に対するエレヌマブの拮抗作用(*in vitro*)^{41,42)}

細胞を用いたCGRP誘発cAMPの蓄積を測定する試験法により、内因性のヒトCGRP受容体を発現するヒト神経芽細胞腫(SK-N-MC)細胞におけるエレヌマブの機能活性を評価した。

エレヌマブは、試験した最高濃度(10 μ mol/L)まで、アゴニスト活性を示さなかった。一方、エレヌマブは、CGRP誘発cAMP蓄積を阻害し、そのIC₅₀値(平均値 \pm SD)は2.3 \pm 0.9 nmol/L、最大阻害率は約100%であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

SK-N-MC細胞のヒトCGRP受容体におけるCGRP誘発cAMP蓄積に対するエレヌマブの拮抗作用



CGRP₈₋₃₇: CGRPペプチド受容体拮抗薬(陽性対照)
CGRP (1 nM)を添加する前に、細胞をエレヌマブ (0.5 pM~1 μM) 又はCGRP₈₋₃₇ (0.5 pM~1 μM)とプレインキュベートした。

Reprinted from J Pharmacol Exp Ther, Shi L, 2016, 356(1), pp.223-31.

遺伝子組換えによりヒトCGRP受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞をCGRPで刺激した場合にも、エレヌマブによる拮抗作用が同様に認められ、そのIC₅₀値(平均値±SD)は5.1±1.0 nmol/Lであった。

2) ヒトCTファミリー受容体に対するエレヌマブの機能活性 (*in vitro*)⁴²⁾

エレヌマブは、ヒトアドレノメデュリン(ADM)-1受容体を安定的に発現するヒト胎児腎臓(HEK)細胞、ヒトADM-2受容体を安定的に発現するCHO細胞、ヒトCT受容体を安定的に発現するHEK細胞及びヒトアミン(AMY)受容体を内在的に発現するヒト乳がん(MCF-7)細胞において、濃度10 μmol/Lまでアゴニスト活性及び拮抗作用を示さなかった。

また、ADM、CT、AMY受容体を含む他のヒトCTファミリー受容体よりもCGRP受容体に対して5000倍以上高い選択性を示した。

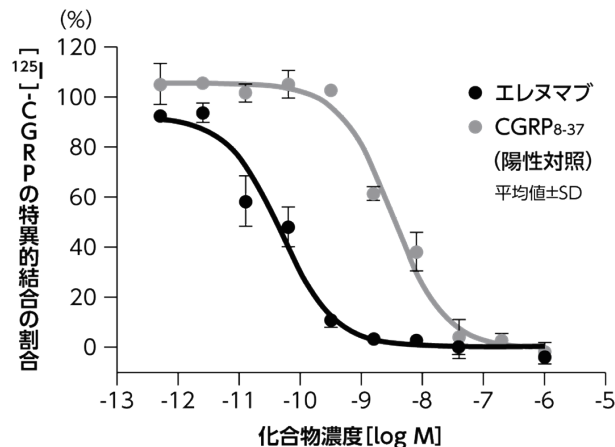
3) ヒトCGRP受容体に対するエレヌマブの競合的結合特性 (*in vitro*)^{42,43)}

内因性のヒトCGRP受容体を発現するSK-N-MC細胞の膜標本を用いて、放射性標識CGRP又は放射性標識エレヌマブの競合的結合試験を実施した。

エレヌマブはヒトCGRP受容体への¹²⁵I-CGRPの結合に対して競合的阻害作用を示し、阻害定数(K_i値)(平均値±SD)は20±10 pmol/Lであった。

VI. 薬効薬理に関する項目

SK-N-MC細胞膜への $[^{125}\text{I}]$ -CGRPの結合に対するエレヌマブの阻害作用



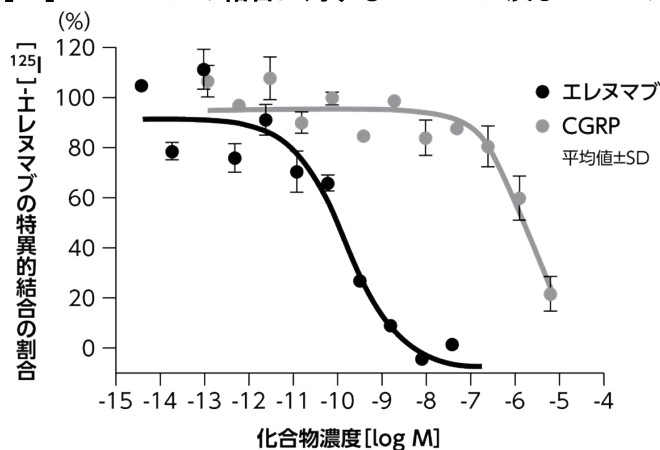
CGRP₈₋₃₇: CGRPペプチド受容体拮抗薬 (陽性対照)

SK-N-MC細胞膜を $[^{125}\text{I}]$ -CGRPと各濃度のエレヌマブ又はCGRP₈₋₃₇を共にインキュベートした。エラーバーは±SDを示す。

Reprinted from J Pharmacol Exp Ther, Shi L, 2016, 356(1), pp.223-31.

一方、CGRP受容体への $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの結合に対するCGRPの競合的阻害作用は、エレヌマブよりも顕著に弱く、エレヌマブ及びCGRPの K_i 値(平均値±SD)は、それぞれ 61 ± 14 pmol/L及び 500 nmol/L超であった。

SK-N-MC細胞膜への $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの結合に対するエレヌマブ及びCGRPの阻害作用



SK-N-MC細胞膜を $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブと各濃度のエレヌマブ又はCGRPを共にインキュベートした。エラーバーは±SDを示す。

4) ヒトCGRP受容体におけるエレヌマブの受容体結合動態 (*in vitro*)⁴⁴⁾

内因性CGRP受容体と結合する $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの飽和結合試験において、解離定数 (K_d) は 56 ± 10 pmol/L、平衡時最大結合数 (B_{max}) は 237 ± 9 fmol/mgタンパク質 (細胞膜標本) であった。

SK-N-MC細胞膜標本を用いた $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの結合動態の検討において、 $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの結合は約200 minで平衡に達し、その結合速度定数 (k_{on}) は 8.3×10^7 mol⁻¹ min⁻¹であった。

結合反応が平衡に達した後の解離動態の検討において、構造的に異なる抗CGRP受容体抗体 (Ab12G8.2) の過剰量 (100 nmol/L) を各測定時点 (2~1440 min) に添加したところ、 $[^{125}\text{I}]$ -エレヌマブの解離半減期 (t_{off}) は 67 ± 18 min、解離速度 (k_{off}) は 11×10^{-3} min⁻¹であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

5) エレヌマブの種選択性 (*in vitro*)⁴²⁾

細胞を用いた試験において、エレヌマブはヒト及びカニクイザルのCGRP受容体に同程度の効力で拮抗したが、ラットCGRP受容体に対しては阻害作用を示さなかった。

カニクイザル及びラットCGRP受容体に対するエレヌマブの拮抗効力

受容体(細胞株)	IC ₅₀ (平均値±SD、nmol/L)
カニクイザルCGRP受容体(HEK細胞)	5.7±2.8(n=4)
ラットCGRP受容体(L6細胞)	>10000(n=4)

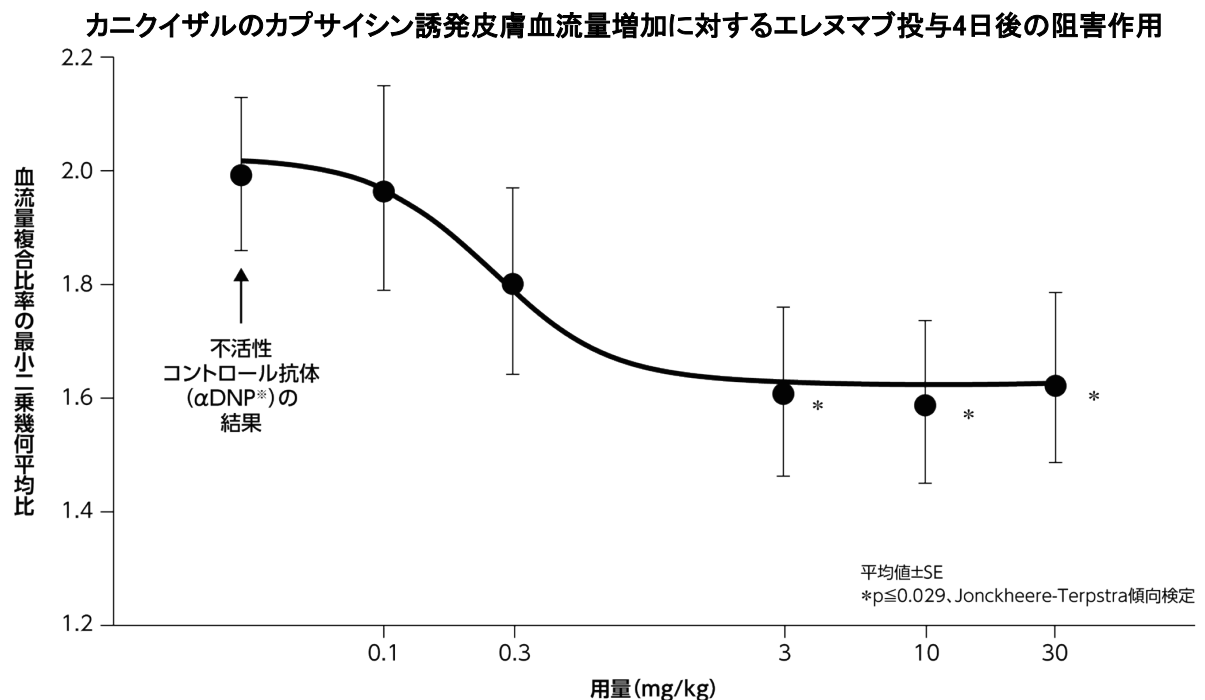
CGRP誘導cAMP蓄積を測定する機能的セルベースアッセイによりエレヌマブのアンタゴニスト活性を測定した。

受容体結合試験において、エレヌマブは、ウサギ又はイヌのCGRP受容体(K_i:それぞれ230及び260 nmol/L)と比較して、ヒトCGRP受容体(K_i:20 pmol/L)に対して10000倍超の差の結合親和性を示した。

6) カプサイシン誘発皮膚血流量(DBF)増加に対するエレヌマブの抑制作用 (*in vivo*)^{42,45)}

雄カニクイザルを用いて、カプサイシン誘発DBF増加に対するエレヌマブの阻害作用を測定し、CGRP受容体拮抗作用を評価した。

エレヌマブはカプサイシン誘発DBF増加を用量依存的に阻害した。阻害作用を示した最低用量は0.3 mg/kgであり、3 mg/kg以上の用量で最大の阻害に達した。



カニクイザルにエレヌマブ (0.1、0.3、3、10及び30 mg/kg) 又は対照の不活性コントロール抗体 (抗ジニトロフェノール、α DNP) (4 mg/kg) をDay 0に単回静脈内投与した。エレヌマブ投与4日後 (Day 4)、薬剤投与後のベースライン値を得た後で、カプサイシン液1 mgを局所 (カニクイザルの前腕腹側又は大腿内側につけたゴムのリングの内側) に投与し、レーザードップラー画像装置によりDBFを測定した。統計解析のため、カプサイシン局所投与によるDBFの増加は複合比率に対する最小二乗幾何平均比で表した。データは平均値±標準誤差 (SE) で表した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

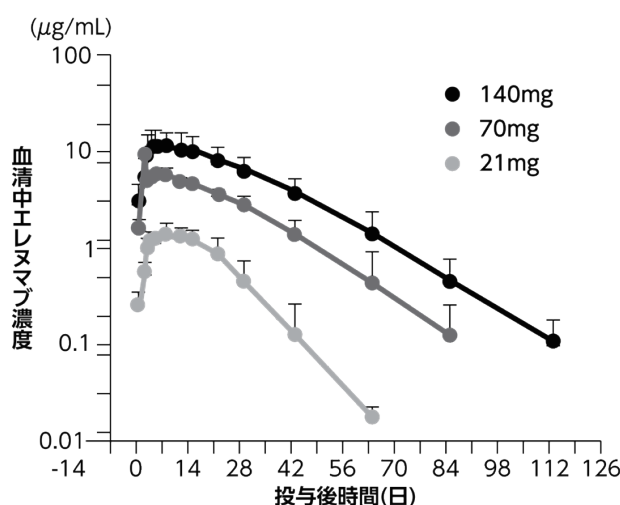
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

<日本人データ(健康被験者)> (20120130試験)²⁰⁾

日本人健康被験者18例にエレヌマブ21 mg、70 mg又は140 mgを単回皮下投与^{注)}したとき、 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC_{inf} により評価したエレヌマブの曝露量は、21~70 mgの範囲では用量比以上に増加(3.3倍の用量の増加に対し、 C_{max} は4.3倍、 AUC_{last} は5.3倍及び AUC_{inf} は5.2倍の増加)した。70~140 mgの範囲ではほぼ用量に比例した増加(2.0倍の用量の増加に対し、 C_{max} は2.1倍、 AUC_{last} は2.6倍及び AUC_{inf} は2.6倍)を示した。21~140 mg単回皮下投与後の t_{max} は4.0~7.0日であった。

日本人健康被験者における血清中エレヌマブ濃度-時間推移(平均値+標準偏差)



日本人健康被験者にエレヌマブを皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ

用量	N	t_{max} (day)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{last} (day \cdot μ g/mL)	AUC_{inf} (day \cdot μ g/mL)
21 mg	6	7.0 (3.0 - 12)	1.43 (0.38)	33.6 (10.8)	34.8 (12.9)
70 mg	6	5.6 (4.0 - 7.0)	6.13 (0.56)	178 (33)	182 (38)
140 mg	6	4.0 (3.0 - 11)	12.6 (3.9)	461 (104) ^a	478 (114) ^a

AUC_{last} 、 AUC_{inf} 及び C_{max} : 平均値(標準偏差)、 t_{max} : 中央値(最小値 - 最大値)

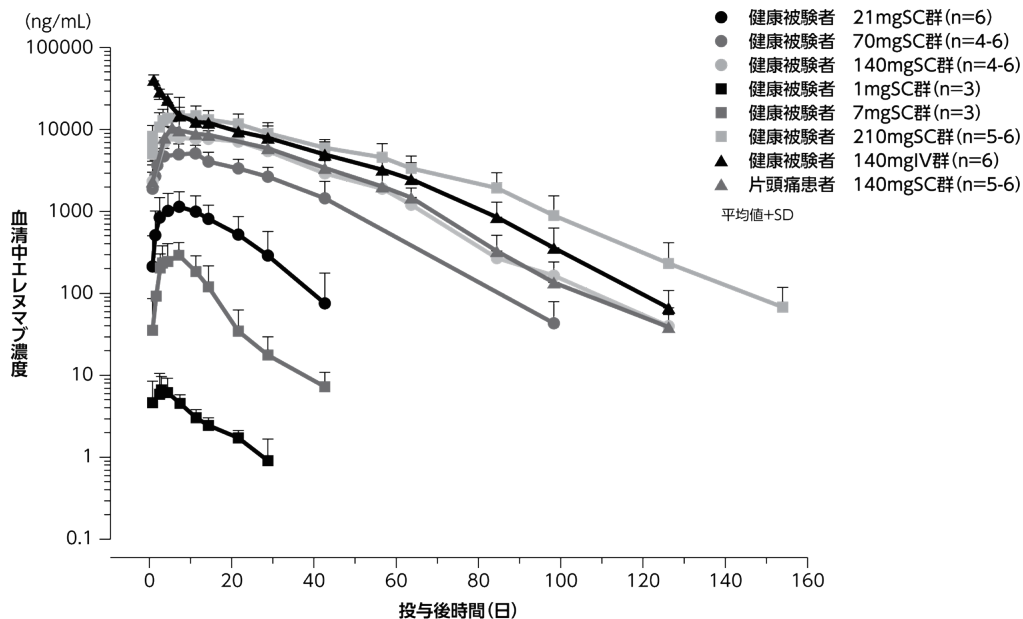
a: N=5

<外国人データ(健康被験者又は片頭痛患者)> (20101267試験)^{25,26)}

外国人健康被験者36例にエレヌマブ1 mg、7 mg、21 mg、70 mg、140mgあるいは210 mgを単回皮下投与^{注)}又はエレヌマブ140 mgを単回静脈内投与^{注)}、外国人片頭痛患者6例にエレヌマブ140 mgを単回皮下投与^{注)}したとき、エレヌマブの曝露量は1~70 mg皮下投与では用量比より大きな増加(用量が70倍の増加に対し、 C_{max} は812倍及び AUC_{last} は2009倍の増加)を示し、70~210 mgの皮下投与ではほぼ用量に比例した増加(用量が3倍の増加に対し、 C_{max} は2.4倍及び AUC_{last} は3.8倍の増加)が認められた。健康被験者と片頭痛患者の間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回静脈内投与
又は皮下投与したときの血清中エレヌマブ濃度—時間推移(平均値+SD)(薬物動態解析対象集団)



健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを単回静脈内投与
又は皮下投与したときの薬物動態パラメータ(平均[SD])(薬物動態解析対象集団)

用量	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^a (day)	AUC_{last} (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} (day $\cdot\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)	V_z (L)	AUC_{SC}/AUC_{IV} (%)
健康被験者									
21 mg SC	6	1.17 (0.646)	7.0 (3.0-10)	23.5 (15.5)	24.5 (17.0)	NR	NR	NR	NR
70 mg SC	4-6 ^b	6.25 (2.03)	6.0 (3.0-11)	171 (60.9)	174 (78.6)	NR	NR	NR	NR
140 mg SC	6	9.18 (1.97)	5.5 (4.0-21)	332 (57.9)	333 (57.9)	NR	NR	NR	NR
1 mg SC	3	0.0077 (0.00395)	4.0 (2.0-7.0)	0.0851 (0.0169)	NR	NR	NR	NR	NR
7 mg SC	3	0.302 (0.145)	7.0 (4.0-7.0)	4.01 (2.07)	4.13 (2.04)	NR	NR	NR	NR
210 mg SC	6	15.2 (4.78)	8.5 (4.0-11)	652 (221)	653 (222)	NR	NR	NR	NR
140 mg IV	6	47.8 (4.09)	0.069 (0.069- 0.38)	614 (112)	615 (112)	11.4 (0.524)	0.234 (0.0422)	3.86 (0.768)	54.1
片頭痛患者									
140 mg SC	6	9.93 (3.42)	11 (7.0-14)	367 (102)	367 (103)	NR	NR	NR	NR

SC:皮下投与、IV:静脈内投与、NR:データなし

a: 中央値(範囲)

b: 収集された検体の偏差により、血清濃度-時間の要約統計量より除外されたため、被験者数が変動した

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

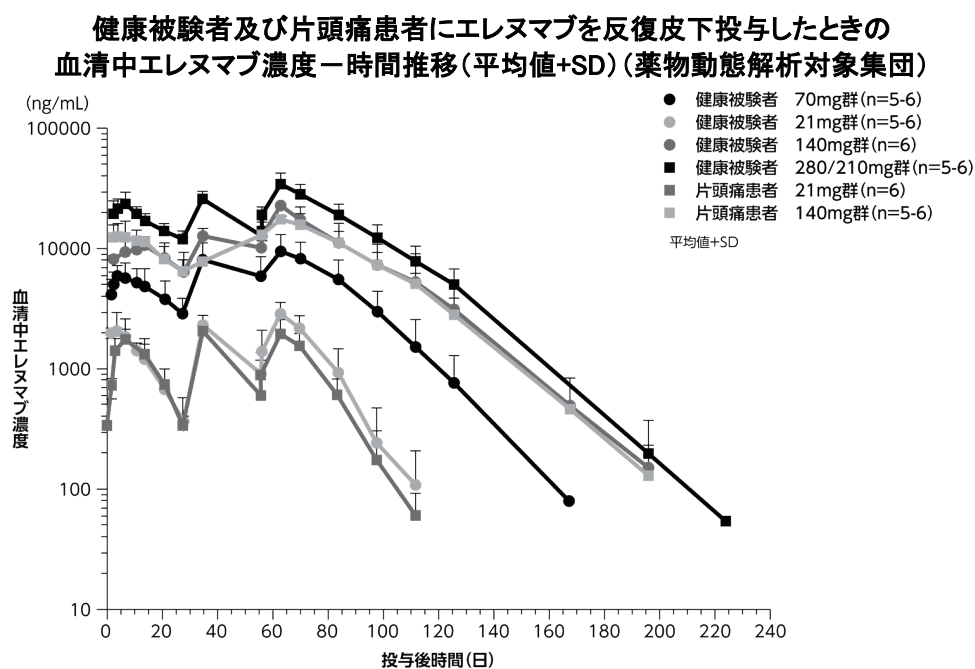
通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与

<外国人データ(健康被験者又は片頭痛患者)> (20101268試験)^{26,27)}

外国人健康被験者24例にエレヌマブ21 mg、70 mg、140 mg又は<280 mg×1回(Day1)+ 210 mg×2回(Day29及び57)>を、片頭痛患者12例にエレヌマブ21 mg又は140 mgをDay1、29及び57に計3回反復皮下投与^{注)}したとき、健康被験者における3回皮下投与後のエレヌマブ薬物動態は、21~70 mgでは非線形であったが、70~140 mgではほぼ用量比例性を示した。初回から3回目の投与までの蓄積は約1.6倍であった。健康被験者と片頭痛患者との間で薬物動態パラメータに明らかな差は見られなかった。



**健康被験者及び片頭痛患者にエレヌマブを
反復皮下投与したときの血清中エレヌマブ薬物動態パラメータの記述統計量[平均(SD)]**

用量	C_{max}	t_{max}^a	AUC_{tau}	C_{max}	t_{max}^a	AUC_{tau}	AUC_{last}	累積係数
	(μ g/mL)	(day)	(day· μ g/mL)	(μ g/mL)	(day)	(day· μ g/mL)	(day· μ g/mL)	
	1回目投与後			3回目投与後				
健康被験者								
21 mg (n=6)	2.15 (0.914)	4.0 (3.0-6.9)	34.7 (13.1)	2.60 (0.952)	6.9 (5.9-7.9)	49.5 (20.1)	59.3 (27.8)	1.42 (0.234)
70 mg (n=6)	6.26 (2.55)	4.0 (3.0-11)	124 (49.2)	9.63 (3.60) ^b	7.9 (6.9-14) ^b	216 (82.7) ^b	342 (144) ^b	1.56 (0.282) ^b
140 mg (n=6)	13.8 (4.00)	5.9 (3.1-13)	281 (89.1)	23.7 (7.89)	6.9 (6.9-8.0)	476 (161)	848 (376)	1.69 (0.118)
280 mg × 1回 + 210 mg × 2回 (n=6)	24.9 (4.90)	6.9 (3.0-6.9)	486 (57.8)	36.3 (6.18)	6.9 (6.9-8.0)	760 (143)	1410 (332)	NR
片頭痛患者								
21 mg (n=6)	1.76 (0.741)	6.9 (4.0-7.0)	28.7 (11.0)	2.00 (0.552)	6.9 (6.9-7.9)	37.9 (12.5)	45.0 (15.7)	1.50 (0.737)
140 mg (n=6)	11.0 (3.85)	11 (4.0-13)	244 (86.2) ^b	18.4 (5.98)	6.9 (6.9-7.0)	417 (117)	773 (214)	1.78 (0.137) ^b

NR: データなし、累積係数: (3回目投与後 AUC_{tau}) / (1回目投与後 AUC_{tau})

a: 中央値(範囲)

b: n = 5

VII. 薬物動態に関する項目

<日本人データ(反復性片頭痛患者)> (20120309試験)^{16,17)}

日本人EM患者にエレヌマブ28 mg、70 mg又は140 mgを4週間に1回、反復皮下投与^(注)したとき、エレヌマブの平均血清中トラフ濃度は、エレヌマブ28～70 mgの用量範囲では用量比よりも増加を示した(用量が2.5倍の増加に対し、血清中トラフ濃度は3.2～3.8倍増加)。用量範囲70～140 mgでは、エレヌマブの平均血清中トラフ濃度はほぼ用量に比例して増加した(用量が2.0倍の増加に対し、血清中トラフ濃度は2.1～2.4倍増加)。Day 8及びDay 64において、初回投与後又は定常状態において最高濃度を示すと予測される時点の血清中エレヌマブ濃度は、28～140 mgの用量範囲ではほぼ用量に比例して増加した。

EM患者にエレヌマブを4週間に1回、28、70及び140 mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度(ng/mL)

用量		1週間後 (Day 8)	4週間後	8週間後	9週間後 (Day 64)	12週間後	24週間後
28 mg	平均値	2530	1160	1620	4020	2050	2010
	標準偏差	598	536	736	1150	1150	1110
	例数	14	66	66	11	65	64
70 mg	平均値	7610	4080	5940	12100	6630	7430
	標準偏差	2180	1260	2000	3820	2360	2830
	例数	35	132	132	29	132	126
140 mg	平均値	15800	8700	12800	32000	15600	16700
	標準偏差	3180	2360	3560	7140	5240	5490
	例数	17	135	133	17	134	133

<日本人データ(片頭痛患者)> (20170609試験)¹⁸⁾

日本人EM患者及びCM患者130例にエレヌマブ70 mgを4週間に1回、反復皮下投与したときの12週目及び24週目におけるエレヌマブの血清中トラフ濃度は6.94 μ g/mL及び8.44 μ g/mLであった。

EM患者及びCM患者にエレヌマブを4週間に1回、70 mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度(μ g/mL)

用量		4週間後	8週間後	12週間後	24週間後
70 mg	平均値	4.14	6.11	6.94	8.44
	標準偏差	1.36	2.08	2.49	3.07
	例数	129	128	128	127

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

(3)中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

① 経口避妊薬との相互作用(外国人データ)^{32,33)}

健康成人女性24例を対象とした非盲検薬物相互作用試験において、エレヌマブ(140 mg皮下、単回投与)^{注)}と経口避妊薬[エチニルエストラジオール(EE)及びノルゲステメート[※]を含む]との相互作用を検討した。経口避妊薬(1サイクル:21日間投与後7日間休薬)単回投与と経口避妊薬とエレヌマブ(経口避妊薬3サイクル目のDay10)の併用投与の最小二乗幾何平均の比及びその90%CIは、EE、ノルゲステメート代謝物であるNGMN及びNGの C_{max} で、それぞれ1.04(0.88, 1.22)、1.05(0.90, 1.23)及び1.06(0.97, 1.16)であった。また、EE、NGMN及びNGの AUC_{tau} で、それぞれ1.02(0.91, 1.14)、1.02(0.94, 1.12)及び1.03(0.96, 1.10)であった。以上より、エレヌマブは併用した経口避妊薬(EE及びノルゲステメート[※]を含む)の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

※国内未発売

② スマトリプタンとの相互作用(外国人データ)^{30,31)}

健康被験者34例を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、エレヌマブ(140 mg静脈内、単回投与)^{注)}とスマトリプタン(1時間間隔で6 mgを2回皮下投与)を併用したところ、スマトリプタン単独と比較して、安静時の血圧に対する影響は認められなかった。また、薬物動態パラメータを、スマトリプタン単回投与した被験者及びエレヌマブを併用投与した被験者とで比較した結果、 C_{max} 、 AUC_{6hr} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比とその90%CIは、それぞれ0.95(0.82, 1.09)、0.98(0.93, 1.03)及び1.00(0.96, 1.05)であり、エレヌマブはスマトリプタンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント法

(2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析⁴⁶⁾により、平均吸収時間は3.36日であり、吸収相は約12日間以内で完了した。エレヌマブ-CGRP受容体複合体の一次吸収速度定数(k_a)の平均値(%RSE)は、0.298(9.13) L/dayと推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)^{25,26)}

健康被験者6例にエレヌマブ140 mgを単回静脈内投与^{注)}したところ、クリアランスの平均値(SD)は、0.234(0.0422) L/dayと推定された。

(5) 分布容積

(外国人データ)^{25,26)}

健康被験者6例にエレヌマブ140 mgを単回静脈内投与^{注)}したところ、終末相の分布容積の平均値(SD)は3.86(0.768) Lと推定された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6)その他

該当しない

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

3. 母集団(ポピュレーション)解析⁴⁶⁾

(外国人データ)

(1)解析方法

非線形混合効果モデル法

(末梢コンパートメントへの線形分布、中心コンパートメントにおける線形消失及び標的介在性の非線形消失を伴う2-コンパートメント薬物動態モデル)

(2)パラメータ変動要因

健康被験者並びにEM患者及びCM患者における非結合型のエレヌマブの薬物動態を定量的に特徴づけ、エレヌマブの薬物動態パラメータに及ぼす特定の内因性及び外因性因子(共変量)の影響を評価するため、母集団薬物動態解析には、7試験[第I相3試験(20101267試験、20101268試験、20120130試験)、第II相2試験(20120178試験、20120295試験)、第III相2試験(20120296試験、20120297試験)]から得られた血清中エレヌマブ濃度-時間データを含めた。解析データセットには、計2061例(健康被験者84例、EM患者1601例、CM患者376例)から得られた定量可能な血清中エレヌマブ濃度9759点を用いた。

その結果、エレヌマブの消失は、線形クリアランス及び非線形クリアランスであり、総クリアランスは、低濃度では3.09 L/day、高濃度では0.198 L/dayであった。臨床の用法及び用量で総クリアランスは主に線形であり、典型的な被験者でのエレヌマブの消失半減期は約28日であった。また、中心コンパートメントの分布容積の推定値(4350 mL、個体間変動= 42% CV)及び定常状態での分布容積(7600 mL)より、血漿以外への組織分布はわずかであることが示唆された。

エレヌマブの薬物動態は、年齢、性別、人種又は片頭痛の症状(EM又はCM)による影響を受けなかった。体重については、母集団薬物動態モデルにおける共変量であったが、40~163 kgの広範囲にわたり、体重が増加するとエレヌマブの曝露量が減少したものの、140 mgの固定用量と2 mg/kgを月1回皮下投与^{注)}では、シミュレーションによる血清中濃度-時間推移は大きく重なりあり、両用量で曝露量は同程度であった。そのため、体重に基づく用量調整は不要と考えられた。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

4. 吸収

(外国人データ)⁴⁶⁾

母集団薬物動態解析において、健康被験者にエレヌマブ70 mg又は140 mgを単回皮下投与^{注)}したときの絶対バイオアベイラビリティは82%と推定された。

(注)本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

VII. 薬物動態に関する項目

5. 分布

(1)血液—脳関門通過性

該当資料なし

参考⁴⁷⁾：

雄のカニクイザル(n=3/群)に、エレヌマブを0、75又は225 mg/kgの用量で週2回、1カ月間皮下投与するか、又は75 mg/kgの用量で週3回、1カ月間皮下投与した探索的1カ月間反復投与毒性試験において、最終投与24時間後の脳脊髄液中のエレヌマブ濃度を測定したところ、血清中濃度の0.1%未満であった。

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

参考⁴⁸⁾：

妊娠カニクイザル(n=30)にエレヌマブ(50 mg/kg)を妊娠20～22日から分娩まで2週に1回皮下投与(最多で1匹当たり合計11回投与)したとき、妊娠133日の投与後における成熟カニクイザルのエレヌマブ曝露量値(C_{max} 及び AUC_{0-14d})は、それぞれ422 μ g/mL及び4280 μ g·day/mLであった。分娩後/生後観察期間におけるエレヌマブの母動物/出生児平均血清中濃度は、分娩後/生後14、28及び91日でそれぞれ66/117 μ g/mL、23/46 μ g/mL及び0.009/0.188 μ g/mLであった。(「VIII. 6. (5)妊婦」及び「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

参考：

「VII. 5. (1)血液—脳関門通過性」の項参照

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

(6)血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

参考：

エレヌマブはモノクローナル抗体であることから、代謝試験は実施しなかった。モノクローナル抗体製剤の場合、通常の異化分解により、小さなペプチド及び個々のアミノ酸へと代謝されることが考えられる。

(2)代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

エレヌマブには二種の消失経路がある。低濃度では主に標的(CGRP-R)との飽和性の結合による経路を介し、高濃度では主にタンパク質の異化作用により消失する⁴⁹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者⁴⁶⁾

(外国人データ)

腎機能障害患者を対象に腎機能の影響を目的とした試験は実施していない。母集団薬物動態解析において、軽度(eGFR:50~80 mL/min/1.73 m²以上)又は中等度(eGFR:30~50 mL/min/1.73 m²)の腎機能障害患者と健康被験者(eGFR:80 mL/min/1.73 m²以上)との間で、エレヌマブの薬物動態に統計的に有意差は認められなかった。

(2)肝機能障害患者

肝機能障害患者におけるエレヌマブの薬物動態に関する検討は行っていない。モノクローナル抗体であるエレヌマブは主にタンパク質の異化作用により消失することから、肝機能障害はエレヌマブのクリアランスに影響しないと考えられる。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。

本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。(「IV. 2. (1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

<解説>

本剤の対象患者の選択や投与の中止・継続等について適切な判断が求められることを踏まえ、設定した。

8.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。

<解説>

本剤の適応は片頭痛発作の発症抑制であり、発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないため設定した。

8.3 本剤投与後に、重篤な合併症を伴う便秘が発現する可能性があることを患者に説明し、便秘が回復しない又は悪化する場合には医療機関を受診するよう患者に指導すること。特に、便秘の既往歴を有する患者及び消化管運動低下を伴う薬剤を併用している患者では発現リスクが高くなるおそれがあるため注意すること。
[11.1.2参照]

<解説>

海外市販後において、重篤な合併症を伴う便秘が報告されており、便秘の重篤化、及び便秘に伴う重篤な合併症の発現を防止するため、設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

8.4 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

- ・ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
- ・ 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・ 自己投与適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。
- ・ 自己投与を適用する場合は、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。

<解説>

自己投与の実施について

- ・ 自己投与については、製造販売承認時に評価を行った臨床試験で安全性が確認されている。自己投与は患者の利便性を向上すると考えられる。自己投与を実施するにあたっては、実施の妥当性を慎重に検討し、患者に対して適切な教育、訓練及び指導をすること。
- ・ 自己投与の対象となる患者への十分な教育・訓練の実施や副作用が疑われる場合の対応方法、及び使用済み製剤の安全な廃棄方法について、注意事項として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験(カニクイザル)において胎盤移行が認められた⁴⁸⁾。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験(カニクイザル)において、妊娠、胚胎児又は出生後の発達(生後6カ月まで)に影響は認められなかった⁴⁸⁾。

<解説>

妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は検討していないこと、一般にヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られていること、また、カニクイザルにおいて胎盤移行が認められたため設定した。

(「VII. 5. (2)血液—胎盤関門通過性」及び「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することから、本剤も移行する可能性がある。

<解説>

授乳中の投与に関する安全性は検討していないこと、また、本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されているため設定した。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施中(製造販売承認申請時)であり、評価結果は得られていないため設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な過敏症反応(頻度不明)

発疹、血管浮腫及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。

11.1.2 重篤な便秘(頻度不明)

重篤な合併症(腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等)を伴う便秘があらわれることがある。多くの症例では、本剤の初回投与後に発現している。[8.3参照]

<解説>

11.1.1 国内における臨床試験において、重篤な過敏症関連事象及びアナフィラキシー反応関連事象の発現は認められなかったが、重篤なもの以外では、プラセボ群に比べエヌマブ群における過敏症関連事象の発現割合は高い値を示した。また海外市販後において重篤な過敏症関連事象及びアナフィラキシー反応関連事象が報告されていることから設定した。

11.1.2 海外市販後において重篤な合併症を伴う便秘が報告されていることから、海外の製造販売後の安全性情報、並びに米国及び欧州添付文書における記載状況を考慮して設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
胃腸障害	便秘	下腹部痛、上腹部痛、慢性胃炎、出血性腸憩室、排便困難、胃炎、悪心、口内炎	口腔内潰瘍形成、口腔粘膜水疱形成
一般、全身障害および投与部位の状態	注射部位反応(紅斑、そう痒感、疼痛、腫脹など)	異常感、インフルエンザ様疾患、発熱	
感染症および寄生虫症		帯状疱疹、上咽頭炎	
臨床検査		白血球数減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球数減少	
筋骨格系および結合組織障害		四肢痛、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス	筋痙縮
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		乳癌	
神経系障害	傾眠	後頭神経痛、振戦	
精神障害		不安	
腎および尿路障害		頻尿	
生殖系および乳房障害		子宮頸部上皮異形成	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		喉頭肉芽腫、逆流性喉頭炎	
皮膚および皮下組織障害		円形脱毛症、発疹、そう痒性皮膚疹、蕁麻疹	そう痒症、脱毛症、丘疹性皮膚疹、剥脱性発疹、紅斑性皮膚疹、水疱
血管障害		高血圧	

<解説>

臨床試験(国内で実施した反復性片頭痛を対象とした第Ⅱ相試験及び反復性片頭痛及び慢性片頭痛を対象とした第Ⅲ相臨床試験)における70 mg投与群の併合解析データ及び企業中核データシート(CCDS)に基づき設定した。

なお、本剤の臨床試験結果はMedDRAの基本語を用いて集計した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用一覧表

二重盲検投与期における副作用発現一覧
(20120309試験:二重盲検投与期の安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 136) n (%)	本剤			
		28 mg (N = 66) n (%)	70 mg (N = 135) n (%)	140 mg (N = 137) n (%)	全体 (N = 338) n (%)
副作用発現例数(%)	6 (4.4)	5 (7.6)	17 (12.6)	13 (9.5)	35 (10.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.5)	6 (4.4)	7 (5.1)	14 (4.1)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	5 (3.6)	7 (2.1)
排便困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
口内炎	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7)	1 (1.5)	4 (3.0)	6 (4.4)	11 (3.3)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
注射部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.6)
注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (0.6)
注射部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (0.9)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.9)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.6)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高脂血症	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (1.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 136) n (%)	本剤			
		28 mg (N = 66) n (%)	70 mg (N = 135) n (%)	140 mg (N = 137) n (%)	全体 (N = 338) n (%)
筋肉疲労	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.6)
全身性エリテマトーデス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	3 (2.2)	1 (1.5)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
喉頭肉芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
逆流性喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA version 20.1、MedDRA/J version 20.1

N = 二重盲検投与期の安全性解析対象集団の例数

n = 少なくとも1件の副作用が報告された例数

% = $n/N \times 100$

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

非盲検投与期における曝露で調整した副作用発現一覧
(20120309 試験:非盲検投与期の安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	本剤		
	70 mg (N = 386) n (%)	140 mg (N = 189) n (%)	合計 (N = 459) n (%)
副作用発現例数	29 (7.5)	14 (7.4)	41 (8.9)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃腸障害	7 (1.8)	0 (0.0)	7 (1.5)
上腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
出血性腸憩室	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.3)	11 (5.8)	19 (4.1)
異常感	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
注射部位紅斑	4 (1.0)	5 (2.6)	9 (2.0)
注射部位疼痛	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
注射部位そう痒感	1 (0.3)	3 (1.6)	4 (0.9)
注射部位反応	3 (0.8)	3 (1.6)	5 (1.1)
注射部位腫脹	1 (0.3)	3 (1.6)	4 (0.9)
感染症および寄生虫症	2 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.7)
帯状疱疹	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
マイコプラズマ感染	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
臨床検査	4 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数減少	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
関節リウマチ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
傾眠	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
振戦	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
精神障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
不安	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.4)
ループス腎炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.4)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (0.4)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	本剤		
	70 mg (N = 386) n (%)	140 mg (N = 189) n (%)	合計 (N = 459) n (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	2 (1.1)	5 (1.1)
発疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
中毒性皮疹	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
丘疹状蕁麻疹	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)
高血圧	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.7)

MedDRA version 22.0、MedDRA/J version 22.0

N = 非盲検投与期の安全性解析対象集団、n = 少なくとも1件の副作用が報告された例数、% = n / N × 100

(注) 本剤で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

二重盲検投与期における副作用発現一覧
(20170609 試験:二重盲検投与期の安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語	プラセボ (N = 131) n (%)	本剤 70 mg (N = 130) n (%)
副作用発現例数 (%)	5 (3.8)	10 (7.7)
眼障害	1 (0.8)	0 (0.0)
硝子体出血	1 (0.8)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.8)	2 (1.5)
便秘	1 (0.8)	1 (0.8)
悪心	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	5 (3.8)
注射部位紅斑	0 (0.0)	2 (1.5)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)
発熱	0 (0.0)	1 (0.8)
注射部位疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.8)	1 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.8)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.8)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.8)	0 (0.0)
卵巣腺腫	1 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (1.5)
後頭神経痛	0 (0.0)	1 (0.8)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)
円形脱毛症	0 (0.0)	1 (0.8)
紅斑	1 (0.8)	0 (0.0)

MedDRA version 22.1、MedDRA/J version 22.1

N = 安全性解析対象集団の例数

n = 少なくとも1件の副作用が報告された例数

% = $n/N \times 100$

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当しない

参考:

国内第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験及び海外臨床試験において過量投与は報告されなかった。

臨床試験で投与されたエレヌマブの最高用量は、20101268試験(第Ⅰ相)^{26,27)}で健康被験者に投与した280 mgの単回皮下投与(Day 1)に続いて、210 mgの2回皮下投与(Day 29及び57)を実施した混合レジメンであった。この用量において、重篤な有害事象又は用量制限毒性は認められなかった。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与約30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻してから投与すること。

14.1.2 激しく振とうしないこと。

14.1.3 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

<解説>

本剤のCCDSに基づき、既存の皮下注ペン製剤の記載を参考に設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

14.2.4 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降はその投与日を起点として4週間に1回の間隔で投与すること。

<解説>

本剤のCCDSに基づき、既存の皮下注ペン製剤の記載を参考に設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤を4週間に1回投与された反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者600例において、抗エレヌマブ抗体の産生が22例(3.7%)に認められた。中和抗体は認められなかった。

<解説>

承認時までに実施した国内の臨床試験の結果に基づき記載した。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁰⁾

試験項目	動物種 [性別:n/群]	投与経路 投与期間	投与量	主な所見
心血管系	カニクイザル [雄:6]	皮下 単回	0、25、 225 mg/kg	不整脈、ECG波形、QRS及びQTc間隔の変化はみられなかった。また、PR間隔、心拍数及び血圧に生物学的意義のある変化はみられなかった。
呼吸数	カニクイザル [雄:6]	皮下 単回	0、25、 225 mg/kg	変化はみられなかった。
神経行動学的 検査	カニクイザル [雄:6]	皮下 単回	0、25、 225 mg/kg	変化はみられなかった。
腹腔内体温	カニクイザル [雄:6]	皮下 単回	0、25、 225 mg/kg	変化はみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

エレヌマブの単回投与毒性試験は実施しなかった。

参考⁴⁷⁾：

1カ月間反復投与毒性試験において、カニクイザルに100 mg/kgを単回静脈内投与する群を設けたところ、この用量で急性毒性はみられなかった。さらに、カニクイザルに225 mg/kgを単回皮下投与した安全性薬理試験、及びカニクイザルに225 mg/kgまでを皮下投与した反復投与毒性試験の初回投与後において、急性毒性はみられなかった。

(「IX. 1. (2)安全性薬理試験」及び「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

(2) 反復投与毒性試験⁴⁷⁾

動物種 [性別:n/群]	投与経路 (投与頻度) 投与回数/期間 [休薬期間]	投与量	主な所見
カニクイザル [雄:各3]	皮下(週2回又は週3回) 4週間	0、75、 225 mg/kg (0、225 mg/kgは週2回、75 mg/kgのみ週2回又は週3回)	一般状態観察、摂餌量、体重、臨床検査、器官重量及び剖検において、エレヌマブ関連の変化は認められなかった。
カニクイザル [雌雄:各3~5]	皮下(週2回) 4週間 [17週間 ^{a)}]	0、25、75、 225 mg/kg	一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、体温、呼吸数、臨床検査、肉眼観察、器官重量及び病理組織学的検査において、エレヌマブに関連する変化は認められなかった。 回復性試験において、特に所見は認められなかった。 無毒性量:225 mg/kg

IX. 非臨床試験に関する項目

動物種 [性別:n/群]	投与経路 (投与頻度) 投与回数/期間 [休薬期間]	投与量	主な所見
カニクイザル [雌雄:各7~9]	皮下(週2回) 13又は26週間 [15週間 ^b]	0、25、 150 mg/kg	エレヌマブに関連する変化は、皮下投与部位における単核細胞浸潤のみであった。 回復性試験において、特に所見は認められなかった。 無毒性量:150 mg/kg

a:0及び225 mg/kg群のみ b:26週間投与した0及び150 mg/kg群のみ

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

参考:

エレヌマブはげっ歯類において生物学的活性を示さないモノクローナル抗体であるため、げっ歯類モデルを用いたがん原性試験は実施できない。CGRP受容体拮抗作用の発がん性の可能性については、ノックアウトモデルの免疫機能、細胞増殖及び表現型特徴に対するCGRPの影響についての包括的なレビューを行い、エレヌマブの長期臨床使用によるがん原性リスクはないと結論付けられた。

(5)生殖発生毒性試験⁴⁸⁾

動物種 [性別:n/群]	投与経路(投与頻度) 投与回数/期間	投与量	主な所見
カニクイザル [雌(妊娠):20(対照群)、30(薬物投与群)]	皮下(2週に1回) 最多で11回(妊娠20~ 22日から分娩まで)	0、50 mg/kg	一般状態観察、摂餌量、体重、妊娠期間及び妊娠成績/生後成績(胎児死亡率又は出生児死亡率)において、エレヌマブ関連の変化は認められなかった。 母動物及び出生児発生に関する無影響量:50 mg/kg 2週1回投与

(6)局所刺激性試験

反復投与毒性試験において、皮下又は静脈内投与部位に肉眼的変化あるいは軽微から中等度の病理組織学的変化がみられたが、投与に起因するものでエレヌマブの薬理作用との関連性はないと考えられた。

(「IX. 2. (2)反復投与毒性試験」の項参照)

(7)その他の特殊毒性

1)免疫原性試験

該当資料なし

参考⁴⁷⁾:

免疫原性を評価するための試験は実施しなかったが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、免疫原性を評価した。

試験	免疫原性に関する結果
探索的1カ月間反復皮下投与毒性試験 ⁴⁷⁾	全例において、抗エレヌマブ抗体(ADA)陰性であった。循環血中免疫複合体(CIC)アッセイにおいて、75 mg/kg群の1例で、低濃度のCICが認められた [*] 。
1カ月間反復皮下投与毒性試験 ⁴⁷⁾	投与期間中にADAは検出されなかった。25 mg/kg群の1例に、CICが認められ [*] 、それによる二次的な免疫介在性病変と同様の病理組織学的変化(リンパ節の化膿性肉芽腫性炎症)が観察された。また、225 mg/kg群の休薬期間中の4例全例で結合抗体が検出され、4例中3例で検出可能なADAが認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

試験	免疫原性に関する結果
3及び6カ月間反復皮下投与毒性試験 ⁴⁷⁾	投与期間中に25 mg/kg群の14例中3例において、抗エレヌマブに対する中和抗体(Nab)が検出され、エレヌマブの曝露量減少も認められた[別の2例(25 mg/kg群の1例及び150 mg/kg群の1例)でも投与期間中にADAが検出されたが、薬物曝露量への影響は認められなかった]。また、150 mg/kg群の雄1例(6カ月間投与)で、ADA及び免疫複合体の発現 [*] による二次的な病理組織学的変化(免疫介在性血管炎症)が観察された。

※高い薬物濃度がイムノアッセイによる抗ADAの検出を妨害した可能性を見極めるため、CICアッセイを実施し、ADAの存在の有無を評価した。

2)組織交差反応性試験⁵¹⁾

動物種他 [n]	試験方法	処置濃度 ^{*1}	試験結果
カニクイザル [3例分]	<i>Ex vivo</i> 免疫組織化学的手法を採用した組織結合アッセイ 採取した小脳、大脳皮質及び脊髄組織の凍結切片に添加	5, 25 μ g/mL	特異的なAlexa-エレヌマブ ^{**2} 染色が、小脳及び脊髄に認められた。大脳皮質には特異的染色はみられなかった。
ヒト組織 [3例分]	<i>Ex vivo</i> 免疫組織化学的手法を採用した組織結合アッセイ 完全なヒト組織パネルの凍結切片に添加	5, 25 μ g/mL	特異的なAlexa-エレヌマブ ^{**2} 染色が、ヒトの小脳、脊髄及び下垂体(予想される発現に一致)に認められた。小脳では分子層灰白質の神経網にびまん性染色がみられ、脊髄では神経網に散在性の細線維状染色が認められた。25 μ g/mLのみにおいて下垂体前葉細胞の細胞質にも顆粒状染色がみられた。

※1 タンパク質濃度

※2 Alexa-エレヌマブ: Alexa Fluor 488標識エレヌマブを表す。

3)ヒト摘出冠動脈を用いた試験⁵¹⁾

動物種他 [n]	試験方法	処置濃度	試験結果
ヒト組織 [7例分]	<i>in vitro</i> 採取したヒト冠動脈の近位部及び遠位部を用いて、5-HT _{1B/1D} 受容体アゴニストのスマトリプタン(陽性対照)とエレヌマブの血管収縮能の有無を検討	1 nmol/L～ 1 μ mol/L	検討した最高濃度までのいずれの濃度においても、冠動脈の収縮を誘発しなかった。また、CGRPを介した血管拡張を競合的に阻害した。エレヌマブとスマトリプタンの併用による作用はスマトリプタン単独での血管収縮作用と同じであった。

4)依存性試験

該当資料なし

参考⁵²⁾：

カニクイザルを用いた探索的1カ月間反復皮下投与毒性試験において、脳脊髄液中のエレヌマブ濃度は血清中濃度の0.1%未満であり、テレメーター装着カニクイザルを用いた安全性薬理試験では、検討した最高用量(225 mg/kg、皮下投与)において、エレヌマブ関連の神経学的変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた1カ月間反復皮下投与毒性試験及び3及び6カ月間反復皮下投与毒性試験では、ヒトで用いられた用量の140 mg(4週間に1回)で得られた最高血清中濃度の88倍まで、出生児では3.4倍までの血清中濃度で、神経行動に関する一般状態の変化はみられず、これらの試験において、神経組織の病理組織学的変化はみられなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: アイモビーグ皮下注70 mgペン

生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分: エレヌマブ (遺伝子組換え)

2. 有効期間

36箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて2～8℃で保存すること。

20.2 遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.3 冷蔵庫から取り出した後は、30℃を超えない場所で外箱から出さずに保存し、7日以内に使用すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: 「アイモビーグの投与を受ける患者さんへ」

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2018年5月17日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2021年6月23日

承認番号: 30300AMX00290000

薬価基準収載年月日: 2021年8月12日

販売開始年月日: 2021年8月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間: 2021年6月23日～2031年6月22日

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
アイモビーグ皮下注 70 mgペン	1190406G1029	1190406G1029	199156701	629915601

14. 保険給付上の注意

抗CGRP受容体拮抗剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について(令和3年8月11日 保医発0811第4号)

- (1) アイモビーグ皮下注70 mgペンについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。
- (2) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。
 - ① 本製剤に関する治療の責任者として配置されている医師について、以下のアに該当し、イ～オのいずれかの学会の専門医の認定を有していることとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～オのうち該当するもの(「医師要件ア」から「医師要件オ」までのうち該当するものを全て記載)。
 - ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に5年以上の臨床経験を有している。
 - イ 日本神経学会
 - ウ 日本頭痛学会
 - エ 日本内科学会(総合内科専門医)
 - オ 日本脳神経外科学会
 - ② 本剤の投与開始前3カ月以上における1カ月あたりの片頭痛日数(片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数)の平均。
 - ③ 本剤の投与の可否の判断にあたっては、以下のアに該当し、イ～エのいずれかを満たす患者であることを確認することとされているため、本剤投与前の片頭痛発作の発症抑制薬による治療の状況(「前治療要件ア」から「前治療要件エ」のうち該当するものを全て記載)。
 - ア 非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。
 - イ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、効果が十分に得られず使用又は継続ができない。
 - ウ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、忍容性が低く使用又は継続ができない。
 - エ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念があり使用又は継続ができない。
- (3) 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3カ月(3回投与後)を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮することとされているため、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。
- (4) 本製剤の投与開始後も、定期的に投与継続の可否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

X. 管理的事項に関する項目

療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等の一部改正等について(令和4年8月31日 保医発0831第5号)抜粋

3 揭示事項等告示の一部改正に伴う留意事項について

アイモビーグ皮下注70mgペン

- ① 本製剤はエレヌマブ製剤であり、本製剤の自己注射を行っている患者に対して指導管理を行った場合は、診療報酬の算定方法(平成20年厚生労働省告示第59号)別表第一医科診療報酬点数表(以下「医科点数表」という。)区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定できるものであること。
- ② 本製剤は針付注入器一体型のキットであるので、医科点数表区分番号「C101」在宅自己注射指導管理料を算定する場合、医科点数表区分番号「C151」注入器加算及び「C153」注入器用注射針加算は算定できないものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet 2017;390(10100): 1211-1259 /ERE00134 (PMID: 28919117)
- 2) Vo P et al. J Headache Pain 2018;19(1):82 /ERE00155 (PMID: 30203163)
- 3) Hazard E et al. Value Health. 2009;12(1):55-64 /ERE00156 (PMID: 18671771)
- 4) Sakai F, Igarashi H. Cephalgia 1997;17(1):15-22 /ERE00094 (PMID: 9051330)
- 5) Takeshima T et al. Headache 2004;44(1):8-19 /ERE00154 (PMID: 14979878)
- 6) Diener HC et al. Nat Rev Neurol 2012;8(3):162-171 /ERE00157 (PMID: 22331030)
- 7) Aurora SK et al. Cephalgia 2007;27(12):1442-1453 /ERE00158 (PMID: 18034688)
- 8) Aurora SK et al. Headache 2005;45(5):546-552 /ERE00159 (PMID: 15953273)
- 9) Afridi SK et al. Arch Neurol 2005;62(8):1270-1275 /ERE00160 (PMID: 16087768)
- 10) Weiller C et al. Nat Med 1995;1(7):658-660 /ERE00161 (PMID: 7585147)
- 11) Matharu MS et al. Brain 2004;127(Pt 1):220-230 /ERE00162 (PMID: 14607792)
- 12) Goadsby PJ et al. Ann Neurol 1990;28(2):183-187 /ERE00043 (PMID: 1699472)
- 13) Ashina M et al. Pain 2000;86(1-2):133-138 /ERE00163 (PMID: 10779670)
- 14) Fusayasu E et al. Pain 2007;128(3):209-214 /ERE00164 (PMID: 17123735)
- 15) Jang MU et al. Oral Dis 2011;17(2):187-193 /ERE00165 (PMID: 20659258)
- 16) 社内資料:20120309試験 日本人第Ⅱ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.10) /ERE90009
- 17) Sakai F et al. Headache. 2019;59(10):1731-1742. /ERE00133 (PMID: 31612482)
- 18) 社内資料:20170609試験 日本人第Ⅲ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.11) /ERE90003
- 19) Takeshima T et al. Headache 2021;61(6):927-935 /ERE00219 (PMID: 34153117)
- 20) 社内資料:20120130試験 日本人第Ⅰ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.4) /ERE90002
- 21) 社内資料:20120178試験 海外第Ⅱ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.12) /ERE90019
- 22) Sun H et al. Lancet Neurol. 2016;15(4):382-390 /ERE00005 (PMID: 26879279)
- 23) Ashina M et al. Eur J Neurol. 2021;28(5):1716-1725. /ERE00068 (PMID: 33400330)
- 24) Tepper S et al. Lancet Neurol. 2017;16(6):425-434 /ERE00009 (PMID: 28460892)
- 25) 社内資料:20101267試験 海外第Ⅰ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.5) /ERE90005
- 26) de Hoon J et al. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(5):815-825 /ERE00002 (PMID: 28736918)
- 27) 社内資料:20101268試験 海外第Ⅰb相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.6) /ERE90012
- 28) 社内資料:20140477試験 海外第Ⅰ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.1) /ERE90016
- 29) 社内資料:20160349試験 海外第Ⅰ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.3) /ERE90017
- 30) 社内資料:20140255試験 薬物相互作用試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.7) /ERE90007
- 31) de Hoon J et al. Cephalgia. 2019;39(1):100-110 /ERE00001 (PMID: 29783863)
- 32) 社内資料:20150334試験 薬物相互作用試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.8) /ERE90008
- 33) Xu Y et al. CNS Drugs. 2019;33(5):513-522 /ERE00004 (PMID: 30963506)
- 34) 社内資料:20150149試験 海外第Ⅰ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.2) /ERE90018
- 35) Tepper SJ et al. Cephalgia. 2020;40(6):543-553 /ERE00130 (PMID: 32216456)
- 36) Depre C et al. Headache. 2018;58(5):715-723 /ERE00012 (PMID: 29878340)
- 37) 社内資料:20120296試験 海外第Ⅲ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.14) /ERE90010
- 38) Goadsby PJ et al. N Engl J Med. 2017;377(22):2123-2132 /ERE00015 (PMID: 29171821)
- 39) 社内資料:20120297試験 海外第Ⅲ相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.6.15) /ERE90011
- 40) Dodick DW et al. Cephalgia. 2018; 38(6):1026-1037 /ERE00017 (PMID: 29471679)
- 41) Manoukian R et al. J Headache and Pain 2019;20(1):44 /ERE00152 (PMID: 31039731)
- 42) Shi L et al. J Pharmacol Exp Ther 2016; 356(1):223-231 /ERE00019 (PMID: 26559125)
- 43) 社内資料:R20100182試験 ヒト神経芽細胞腫(SK-N-MC)細胞膜のヒトCGRP受容体に対するAMG 334の競合的結合特性(2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.3) /ERE90020
- 44) 社内資料:R20100183試験 ヒト神経芽細胞腫(SK-N-MC)細胞膜のヒトCGRP受容体におけるAMG 334の受容体結合動態試験(2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.4) /ERE90021
- 45) 社内資料:R20100187試験 カニクイザルのカプサイシン誘発皮膚血流量(DBF)増加に対するAMG 334の抑制作用についての*in vivo*評価(2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.2.6) /ERE90022
- 46) 社内資料:ポピュレーションPK試験報告書(2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.8) /ERE90004

XI. 文献

- 47) 社内資料:単回投与毒性試験(2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.2), 反復投与毒性試験(トキシコキネティクス評価を含む)(2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.3) /ERE90014
- 48) 社内資料:113734試験 生殖発生毒性試験(2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.6) /ERE90001
- 49) 社内資料:20101267試験 海外第I相試験及び20120130試験 日本人第I相試験(2021年6月23日承認、CTD 2.7.2.3.1.1) /ERE90006
- 50) 社内資料:113726試験 無麻酔テレメトリー装着雄カニクイザルにAMG 334を皮下投与し、呼吸数及び神経行動学的評価を行った、心血管系に関する単回投与試験(2021年6月23日承認、CTD 2.6.2.4.1) /ERE90013
- 51) 社内資料:その他の毒性試験(117454試験, 113722試験, 121150試験)(2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.8.7) /ERE90015
- 52) 社内資料:依存性試験(2021年6月23日承認、CTD 2.6.6.8.4) /ERE90024

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1) 外国における承認状況

エレヌマブは、2018年5月17日に米国で成人の片頭痛に対する予防療法として承認されて以降、2022年11月現在、EU全域、イギリス、カナダ、オーストラリアを含む77の国又は地域で承認されている。

主要先進国における承認申請状況(2022年11月現在)

地域・国	承認日
米国	2018年5月17日
オーストラリア	2018年6月28日
スイス	2018年7月13日
欧州連合／欧州経済地域	2018年7月26日
カナダ	2018年8月 1日

(2) 外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

片頭痛発作の発症抑制

【用法及び用量】

通常、成人にはエレヌマブ(遺伝子組換え)として70 mgを4週間に1回皮下投与する。

XII. 参考資料

① 米国における承認状況(2022年10月時点)

販売名	AIMOVIG® (erenumab-aooe) injection, for subcutaneous use
剤形・規格	注射剤 70 mg/mL又は140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン 70 mg/mL又は140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ
販売企業名	Amgen Inc.及びNovartis Pharmaceuticals Corporation
承認年	2018年
効能又は効果	AIMOVIGは成人の片頭痛の予防療法を適応とする。
用法及び用量	<p>2.1 推奨用量</p> <p>AIMOVIGの推奨用量は70 mgの月1回皮下投与である。一部の患者では140 mgの月1回皮下投与が有益な可能性がある。</p> <p>AIMOVIGの投与を忘れた場合は、できるだけ早い時期に投与すること。その後、AIMOVIGの最終投与日から月1回の投与を継続してよい。</p> <p>2.2 投与に関する重要な指示</p> <p>AIMOVIGの投与は皮下投与のみとする。</p> <p>AIMOVIGの対象は患者による自己投与である。使用する前に、患者及び／又は介護者に、単回投与用プレフィルドペン又は単回投与用プレフィルドシリンジを用いたAIMOVIGの調製・投与方法(無菌操作を含む)に関して適切な訓練を行うこと[使用説明書を参照]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与前30分程度、遮光した状態で室温に戻してから投与すること[包装／保存及び取扱い(16.2)を参照]。これは全量を投与するために重要であり、不快感を最小限にするのに役立つ。熱湯やマイクロ波などの熱源を用いて温めてはならない。 ・製剤を振とうしないこと。 ・投与前に、不溶性微粒子や変色がないか目視により確認し[剤形・含量(3)を参照]、変色、にごり、浮遊物が認められる場合は使用しないこと。 ・注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とすること。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。 ・プレフィルドペン及びプレフィルドシリンジはいずれも1回使用の製剤であり、注射液をすべて注射すること。

注)本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

XII. 参考資料

② 欧州の効能又は効果、用法及び用量(2022年10月時点)

販売名	Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled syringe Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen
剤形・規格	注射液(注射剤) ・Aimovig 70 mg又は140 mg注射液入りのプレフィルドシリンジ ・Aimovig 70 mg又は140 mg注射液入りのプレフィルドペン
販売企業名	Novartis Europharm Limited
承認年	2018年
効能又は効果	Aimovigは、月間片頭痛日数が4日以上 of 成人の片頭痛の予防療法を適応とする。
用法及び用量	<p>片頭痛の診断及び治療の経験を有する医師が投与を開始すること。</p> <p><u>用量</u> 投与対象は、エレヌマブによる治療開始時に月間片頭痛日数が4日以上 of 患者である。 推奨用量は、エレヌマブ70 mgの4週間ごとの投与とする。一部の患者では、エレヌマブ140 mgの4週間ごとの投与が有益な可能性がある(5.1項参照)。 140 mgの投与は、140 mgの皮下注射1回又は70 mgの皮下注射2回のいずれか一方で投与する。 臨床試験から、治療に反応している患者の多くが3カ月以内に臨床的利益を示したことが明らかにされている。投与から3カ月後に効果が認められない患者では、投与の中止を考慮すべきである。その後定期的に、投与継続の必要性を評価することが推奨される。</p> <p><u>特殊な対象集団</u> <u>高齢者(65歳以上)</u> Aimovigの高齢者集団における検討は行われていない。エレヌマブの薬物動態は年齢による影響を受けないため、用量調整は不要である。 <u>腎機能障害/肝機能障害</u> 軽度～中等度の腎機能障害又は肝機能障害を有する患者では、用量調整は不要である(5.2項参照)。 <u>小児集団</u> 18歳未満の小児におけるAimovigの安全性と有効性は確立されていない。データは得られていない。</p> <p><u>用法</u> Aimovigは皮下投与である。 Aimovigは、適切な訓練を受けた後で患者が自己投与することを想定している。適切な指導を受けた第三者によって本剤を投与することも可能である。本剤は、腹部、大腿又は上腕外側(腕の使用は、患者以外の者が注射剤を投与する場合に限る、5.2項参照)に投与することができる。 注射部位は順番に変えること。また、皮膚が圧痛、皮下出血、発赤を示す部位や硬結部位には注射しないこと。 <u>プレフィルドシリンジ</u> Aimovigプレフィルドシリンジの注射液はすべて注射すること。各プレフィルドシリンジは単回使用に限定され、残余注射液が残ることなく、すべて投与するように設計されている。 総合的な投与手順については患者向け添付文書の取扱説明書に記載する。</p>

XII. 参考資料

	<p><u>プレフィルドペン</u> Aimovigプレフィルドペンの注射液はすべて注射すること。各プレフィルドペンは単回使用に限定され、残余注射液が残ることなく、すべて投与するように設計されている。 総合的な投与手順については患者向け添付文書の取扱説明書に記載する。</p>
--	--

注) 本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報

本邦における電子化された添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験(カニクイザル)において胎盤移行が認められた⁴⁸⁾。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験(カニクイザル)において、妊娠、胎児又は出生後の発達(生後6カ月まで)に影響は認められなかった⁴⁸⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することから、本剤も移行する可能性がある。

米国添付文書上の記載(2022年10月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of AIMOVIg in pregnant women. No adverse effects on offspring were observed when pregnant monkeys were administered erenumab-aooe throughout gestation [see Data]. Serum erenumab-aooe exposures in pregnant monkeys were greater than those in humans at clinical doses.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2%-2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia during pregnancy.

Data

Animal Data

In a study in which female monkeys were administered erenumab-aooe (0 or 50 mg/kg) twice weekly by subcutaneous injection throughout pregnancy (gestation day 20-22 to parturition), no adverse effects on offspring were observed. Serum erenumab-aooe exposures (AUC) in pregnant monkeys were approximately 20 times that in humans at a dose of 140 mg once monthly.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of erenumab-aooe in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AIMOVIg and any potential adverse effects on the breastfed infant from AIMOVIg or from the underlying maternal condition.

XII. 参考資料

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility (一部抜粋)

Impairment of Fertility

Mating studies have not been conducted on erenumab-aooe. No histopathological changes in male or female reproductive organs were observed in monkeys administered erenumab-aooe (0, 25, or 150 mg/kg) by subcutaneous injection twice weekly for up to 6 months. Serum erenumab-aooe exposures (AUC) at the higher dose tested were more than 100 times that in humans at a dose of 140 mg once monthly.

欧州連合(EU)添付文書上の記載(2022年10月時点)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are a limited amount of data from the use of erenumab in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Aimovig during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether erenumab is excreted in human milk. Human IgGs are known to be excreted in breast milk during the first few days after birth, which is decreasing to low concentrations soon afterwards; consequently, a risk to the breast-fed infant cannot be excluded during this short period. Afterwards, use of Aimovig could be considered during breast-feeding only if clinically needed.

Fertility

Animal studies showed no impact on female and male fertility (see section 5.3).

妊婦への投与に関する海外情報(オーストラリア分類)

	分類
オーストラリアの分類: The Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy	B1 (2022年10月現在)

<参考>分類の概要

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XII. 参考資料

(2)小児等に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書上の記載(2022年10月時点)

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

欧州連合(EU)添付文書上の記載(2022年10月時点)

4.2 Posology and method of administration

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Aimovig in children below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Aimovig in prevention of migraine headaches in one or more subsets of the paediatric population (see section 4.2 for information on paediatric use).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料:

- ・適正使用ガイド
- ・アイモビーグ皮下注70 mg ペン 取扱説明書

患者向け資料:

- ・アイモビーグの投与を受ける患者さんへ

関連資料掲載先: <https://aimovig.jp/>

製造販売

アマジェン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

ERN210002MH5

2023年2月作成