アイモビーグ皮下注70 mgペン
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアムジェン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

アムジェン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

成人の片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で中等度～重度の強さで、日常的な動作により頭痛が悪化することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う（Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2018）。片頭痛は重症度によって患者の身体的機能及び就学や就労における社会的機能を大幅に損ねることがあり、片頭痛患者の約90%は中等度から重度の痛みを有し、4分の3の患者は頭痛発作時には身体機能の制限を余儀なくされ、3分の1の患者は床上安静が必要になると報告されている（Lipton et al, 2007）。さらに患者によっては頭痛発作前に数時間から数日の予兆期や発作後に頭痛回復期があり、その症状には、活動性の亢進又は低下、抑うつ気分、特定の食物への過剰な欲求、反復性のあくび、倦怠感、頚部のこりや痛みなどがある。そのため、頭痛発作時のみならず、これらの予兆期や頭痛回復期にも、患者は身体機能に障害を受け、通学・仕事や社会的活動を含むあらゆる日常活動に支障を来たし、その影響は頭痛発作の頻度に応じて増加する。

片頭痛は、中枢神経処理の変化（脳幹核の活性、皮質の過剰興奮、拡延性皮質抑制）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。反復性片頭痛（EM）と慢性片頭痛（CM）の病態生理の違いは不明であるが（Diener et al, 2012）、中枢神経系及び末梢神経系の双方の構造が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、ヒトの一連の画像研究において、EM及びCMの生物学的機序が類似しているとのエビデンスが得られている。EM及びCM患者を対象とした皮質の興奮性を評価した研究では、EM、CMを問わず、一貫して皮質の興奮性が高いことが示された（Aurora et al, 2007; Aurora et al, 2005）。高い皮質興奮性は、EM患者よりもCM患者で認められたが、両片頭痛患者とも対照被験者よりかなり高い皮質興奮がみられた。さらに、positron emission tomography検査の結果、EMでは発作時に脳橋などある特定の脳の領域の活動が過剰になる場合があり、CMでは当該領域に異常が認められた（Afridi et al, 2005; Weiller et al, 1995; Matharu et al, 2004）。これらのデータでEM及びCM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、両者に共通する病態生理学的機序が示唆された。

末梢神経系の観点からは、一連のエビデンスによりcalcitonin gene-related protein（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は強力な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（Goadsby et al, 1990）、片頭痛患者では発作間欠期でも増加する可能性がある（Ashina et al, 2000; Fusayasu et al, 2007）。片頭痛患者のCGRP血中濃度の増加と、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（Ashina et al, 2000）、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、平均疼痛強度と強く関連していた（Jang et al, 2011）。EMとCMとの間で、発作によるCGRP又はCGRP受容体（CGRP-R）発現の増加に差があるか否かは不明である。また、多くの研究で、CGRP-R拮抗薬による急性片頭痛治療の有効性が示されている（Connor et al 2009; Ho et al, 2008a; Ho et al, 2008b; Olesen et al, 2004）。

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）では、片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では予防療法の実施の検討が勧められ、予防療法におけるエビデンスの質が高い治療として様々な薬剤をあげている。しかしながら、これらの薬剤による片頭痛の予防効果は一定でなく、忍容性及び安全性は必ずしも良好でない。さらに、国内で片頭痛に対する効能・効果を有する薬剤は3剤のみであり、このうち2剤は公知申請により国内外の文献等の報告に基づき承認された。片頭痛患者に対する既存の予防治療では有効性に限界があり、忍容性や安全性にも重大な問題があるために、片頭痛の予防治療は大きなアンメットメディカルニーズのある領域である。

急性片頭痛におけるCGRP拮抗薬の有効性及び片頭痛患者でのCGRP増加を鑑みると、CGRP経路に対する拮抗作用が、病態生理学的機序の観点から、EM及びCMに対して広く有効な予防治療となることを示唆する有力なエビデンスになると考える。

片頭痛におけるCGRPの果たす潜在的役割に基づいて、片頭痛の急性治療を目的とした多くのCGRP拮抗薬が開発されている。ペプチド様のCGRP-R拮抗物質であるolcegepant、及び低分子拮抗物質であるtelcagepantは、臨床試験においていずれもトリプタン系薬剤と同程度の有効性を示した（Olesen et al, 2004, Ho et al, 2008a, Ho et al, 2008b）。カニクイザルを用いた前臨床試験及び健康被験者を対象とした臨床試験では、olcegepantやtelcagepantと同様に、エレヌマブもカプサイシン誘発皮膚血流量（DBF）を用量依存的に阻害することが認められており、この所見はCGRP-Rの阻害に関する薬力学的エビデンスを示すものであり、CGRP-Rを標的することの臨床的意義が確認された。エレヌマブは、CGRP-R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学的活性はなく、CGRP-Rに対するアゴニスト活性もない。エレヌマブは強力かつ特異的にCGRPの結合と競合し、CGRP-Rにおけるその機能を阻害する。このような作用機序を基にエレヌマブは、米国アムジェン社により、20[redacted]年より臨床試験が開始された。"Indicated for the preventive treatment of migraine in adults"の適応で2018年5月17日に米国で、2018年7月26日に欧州連合にて承認されており、2021年1月31日現在、エレヌマブは67の国又は地域で承認されている。

1.5.2 開発の経緯

エレヌマブの開発の経緯を図 1に示した。

1.5.2.1 品質

開発期間中の治験薬供給及び市販用製剤製造を目的として、エレヌマブ原薬の製造工程を最適化した（プロセス1及びプロセス2）。非臨床試験及び臨床試験に使用した原薬は、Amgen Washington（AWA）又はAmgen Thousand Oaks（ATO）にて製造され、製剤はATO又はAmgen Manufacturing Limited（AML）で製造された。現在原薬の製造はATO及びAmgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd.（ASM）の2製造所において行われ、その後AMLで製剤の製造が行われている。本邦ではASM原薬を使用した製剤のみを有効期間36カ月で申請する予定である。

本承認申請の製剤は、70 mg/mLガラス製プレフィルドシリンジ（PFS）を装着したペン型プレフィルド自己注射器（AI/Pen）であり、一回使用のコンビネーション製剤である。承認申請時には、ATO原薬由来製剤36カ月及びASM原薬由来製剤[redacted]カ月の長期保存試験成績を提出する。なお有効期間の36カ月はATO原薬由来製剤の安定性を基に設定しており、ATO原薬由来製剤とASM原薬由来製剤の同等性／同質性を確認して、ASM原薬由来製剤に有効期間36カ月を適用している。ASM原薬由来製剤の36カ月までの長期保存試験成績は2021年[redacted]月頃までに得られる予定である。

1.5.2.2 非臨床試験

1.5.2.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験

エレヌマブは、CGRP-Rに直接作用するヒトモノクローナル免疫グロブリンG2（IgG2）であり、内因性CGRPの作用を阻害する。細胞を用いた*in vitro*試験では、エレヌマブはヒトCGRP-RにおけるCGRPの機能を阻害し、その50%阻害濃度（IC_{50}）は2.3 ± 0.9 nmol/Lであり、ADM-1受容体、ADM-2受容体、CT受容体及びAMY受容体を含む他のファミリー受容体（IC_{50}：>10 µmol/L）よりもCGRP-Rに対して高い選択性を示した。エレヌマブは、試験最高濃度（10 µmol/L）までアゴニスト活性を示さなかった。エレヌマブはCGRP-RへのCGRPの結合に競合し、その阻害定数（K_i）は20 ± 10 pmol/L、CGRP-Rとの相互作用の解離定数（K_d）は56 ± 10 pmol/Lであった。また、CGRP-Rからのエレヌマブの解離半減期（t_{off}）は67 ± 18分であった。

エレヌマブはヒト及びカニクイザルのCGRP-Rを同程度の効力で阻害したが、ラット、ウサギ及びイヌのCGRP-Rに対する効力は弱いか、又は生物活性を示さなかった。エレヌマブ結合領域のアミノ酸配列はラットとマウスで相同性が高いため、マウスとの交差反応性については検討しなかった。これらのことから、非臨床毒性試験は、カニクイザルを用いて実施した。

薬理作用としては、エレヌマブの静脈内（IV）投与は、カニクイザルにおけるカプサイシン誘発皮膚血流量増加を阻害した。この作用は用量依存性であり、顕著な阻害作用が認められた最低用量は0.3 mg/kgであり、3 mg/kg以上の用量では顕著かつ最大の阻害作用に達した。

副次的薬理試験

エレヌマブの副次的な薬理作用として、CGRP-R拮抗作用と全身血圧変化との関連性、CGRP-R拮抗作用と血管収縮及び心臓虚血脆弱性との関連性、CGRP-R拮抗作用の骨代謝に影響する可能性、CGRP-R拮抗作用の胃粘膜に影響する可能性、がん原性リスクとの関連性、正常妊娠時に推定されるCGRPの役割、CGRP及びCGRP-R拮抗作用の呼吸恒常性への影響などが考えられる。これまでに蓄積されたデータから現在想定している用法・用量では、対象とする患者において前述した安全性にかかわる懸念を増大することはないと考えられる。

安全性薬理試験

心血管評価項目、呼吸数及び神経行動学的検査におけるエレヌマブの影響について、テレメトリー装着カニクイザルを用いて検討した。25又は225 mg/kgの用量での単回皮下（SC）投与で、エレヌマブに関連する不整脈及び心電図（ECG）波形の変化はみられなかった。エレヌマブに関連する

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ず、体温、呼吸数及び神経行動学的検査においてもエレヌマブに関連する変化はみられなかった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

カニクイザルに用量0.1～300 mg/kgのエレヌマブをIV及びSC投与したときの薬物動態（PK）を評価した。一部の試験では、抗薬物抗体（ADA）の生成についても評価した。PKデータをプールしてモデルを構築し、総合的PKパラメータを算出した。主な所見は以下の通りである。

- 単回IV投与したときの最高血清中濃度（C_{max}）及び血清中濃度－時間曲線下面積（AUC）は、0.1～3 mg/kgの範囲で用量比を上回る増加を示し、3～300 mg/kgの範囲で用量に比例して増加した。
- エレヌマブを反復SC投与したときの蓄積係数は小さく、用量25～225 mg/kgを4週間反復SC投与したときで約2倍、25及び150 mg/kgを3及び6カ月間反復SC投与したときで1.6～3.0倍であった。
- 標的介在性消失と一致する非線形性のPKを示した。
- SC投与時のバイオアベイラビリティは60%と推定された。
- モノクローナル抗体に典型的な分布容積を示し、血管外への分布は限られていることが示唆された。
- 一部の動物でADAが検出され、これに伴って血清中エレヌマブ濃度の低下が認められたが、薬理学的及び毒性学的に意味のある用量でのPK評価を損なうものではなかった。

1.5.2.2.3 毒性試験

臨床プログラムにおける予定投与経路に合わせるため、すべての反復投与毒性試験においてSC投与経路を使用した。反復投与毒性試験では薬力学解析は実施しなかったが、評価した用量での薬物曝露量は、*in vivo*におけるカプサイシン誘発皮膚血流量試験において最大の薬理反応が得られた用量／曝露量を、大幅に上回っていた。エレヌマブの投与頻度は、反復投与毒性試験では週2回又は3回、拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験（ePPND）では2週に1回（Q2W）とした。すべての毒性試験におけるエレヌマブの全身曝露量を、遊離型エレヌマブを測定するための酵素免疫測定法を用いて評価した。用量及び投与頻度は、医薬品規制調和国際会議ガイドライン（ICH S6(R1)）に従い、薬物曝露量の動的範囲及びヒトへのリスク評価を可能にする適切な曝露量比が、いずれも得られるように設定した。さらに、完全なヒト組織パネル及び特定のカニクイザルの限定的な組織を用いた*in vitro*交差反応性試験並びにエレヌマブの血管作動性反応の有無を評価するための*in vitro*摘出ヒト冠動脈試験も実施した。毒性試験及びトキシコキネティクス（TK）試験（114005試験を除く）は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）規制に従って実施し、経済協力開発機構（OECD）の基準を満たすものであった。

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG検査、体温、呼吸数、臨床検査、肉眼観察及び器官重量において、エレヌマブ関連の毒性変化は認められなかった。SC投与部位の変化が観察された。さらに、免疫複合体関連病変と一致する血

管炎症を反映した病理組織学的変化が一部の動物で観察され、循環血中抗エレヌマブ免疫複合体に起因すると考えられた。ヒトタンパク質をカニクイザルに投与すると、それに関連して、しばしばヒトタンパク質に対する抗体が発現するが、動物モデルにおける免疫原性は、ヒトにおけるADAの発現頻度又は免疫を介した有害事象についての予測的価値は低い。3及び6カ月間反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）は、検討した最高用量である150 mg/kgの週2回投与に設定された。NOAELでみられた最高濃度（C_{max}）は2620 μg/mLであった。Day 0からDay 7までのAUC_{0-7d}は15300 μg·day/mLであり、ヒトで用いられた用量の140 mg月1回投与（QM）の約123倍であった。

ICH S6(R1) に従い、エレヌマブの遺伝毒性試験は実施しなかった。がん原性リスクを評価するための非臨床試験は実施しなかったが、エレヌマブのがん原性の有無に関する包括的な評価を、薬物の標的及び経路に関する知見、効力を裏付ける試験及び副次的薬理試験、非臨床試験で得られたデータ並びに特にがん原性リスクを検討した広範な文献のレビューに基づいて実施した。これらの評価から、エレヌマブの長期臨床使用に関連するがん原性のリスクはないと考えられる。

エレヌマブを妊娠カニクイザルに50 mg/kgの用量でQ2Wで妊娠20～22日から分娩までSC投与したときの忍容性は良好で、母動物毒性及び胎児／出生児死亡率への影響はみられず、生後6カ月までの出生児の成長及び発達への影響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（NOEL）は50 mg/kg Q2W投与（AUC_{0-14d}は4280 μg·day/mL；C_{max}は422 μg/mL）に設定され、ヒトで用いられた最大用量の140 mg QM投与との曝露量比（AUCに基づく）は約17倍であった。分娩後（生後）14、28及び91日におけるエレヌマブの母動物／出生児の平均血清中濃度は、それぞれ66／117 μg/mL、23／46 μg/mL及び0.009／0.188 μg/mLであった。生後1カ月間の出生児平均血清中濃度は、ヒトで用いられた最大用量の140 mgQM投与における定常状態でのC_{max}の約1.4～3.4倍であった。

以上、カニクイザルを用いた非臨床試験において、ヒトで用いられた最大用量の140 mg QM投与で得られた曝露量（AUC）の123倍まで（反復投与毒性試験）又は17倍まで（ePPND試験）、エレヌマブ関連の毒性は認められなかった。これらの非臨床試験の結果により、ヒトへのリスクに関して懸念される安全性シグナルはないことが示唆される。

1.5.2.3 臨床試験

1.5.2.3.1 臨床試験の概要

本承認申請で提出する臨床データパッケージを表 1に示す。評価資料には、国内で実施したEM患者を対象とした第II相試験及び、EM患者及びCM患者を対象とした第III相試験各1試験、並びに海外で実施した第I相試験4試験、計6試験を含む。

表 1　臨床データパッケージ

国内／海外	相	治験実施計画書番号及び概要	評価／参考
国内	II	20120309　EM患者	評価
	III	20170609　EM患者及びCM患者	評価
海外	I	20101267　単回投与	評価
		20101268　反復投与	評価
		20120130　単回投与（日本人被験者含む）	評価
		20140477　生物学的同等性（PFS製剤、PF-AI製剤、バイアル製剤）	評価
		20160349　生物学的同等性（140 mg/mLのPFS製剤、70 mg/mLのPFS製剤）	参考
		20140255　薬物相互作用（トリプタン）	参考
		20150334　薬物相互作用（経口避妊薬）	参考
		20150149　単回投与	参考
	II	20120178　EM患者	参考
		20120295　CM患者	参考
		20130255　CM患者（20120295試験後の継続投与試験）	参考
		20140254　安定狭心症患者（トレッドミルによるQT）	参考
	III	20120296　EM患者	参考
		20120297　EM患者	参考

PFS: pre-filled syringe（プレフィルドシリンジ）
PF-AI: pre-filled autoinjector（プレフィルド自己注射器）

以下に、本申請で評価資料とした臨床試験の概要を示す。

1.5.2.3.1.1　第I相試験、生物薬剤学試験、臨床薬理試験

第I相試験として、海外において2012年より健康成人を対象としてエレヌマブ 1～210 mgをSC及びIVにより投与する単回投与試験（20101267試験）が実施され、安全性及び忍容性は良好であった。その後、健康成人と片頭痛患者を対象としてエレヌマブ 21～280 mgをSCにより月1回で3回投与する反復投与試験（20101268試験）が実施され、安全性及び忍容性は良好で、薬物動態は70 mg以上で線形性を示した。

日本人健康被験者を対象として、米国において2012年からエレヌマブ21、70、140 mgをSCにより投与する単回投与試験（20120130試験、白人を含む）が実施された。安全性及び忍容性は良好であり、薬物動態に日本人被験者と白人被験者とで大きな差はなかった。

生物薬剤学試験として、海外で生物学的同等性を確認する試験（20140477試験）が実施された。バイアルを対照として、70 mg AI/Penあるいは70 mg PFSとの同等性が確認された。さらに、70 mg PFSを対照として、70 mg AI /Penとの同等性が確認された。

臨床薬理試験として、併用薬剤との相互作用を検討する二つのPK試験が実施された。エレヌマブとスマトリプタンの併用投与による薬物相互作用を検討した試験（20140255試験）では、エレヌマブはスマトリプタンの薬物動態に影響しないことが示唆された。エレヌマブと経口避妊薬の併用投与による薬物相互作用を検討した試験（20150334試験）では、エチニルエストラジオール／ノルゲスチメートとエレヌマブとの間に薬物動態の相互作用はなかった。

1.5.2.3.1.2 国内第II相試験（20120309）

20120309試験は、成人のEM患者を対象とした、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、第II相試験であった。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均の月間片頭痛日数（MMD）のベースラインからの変化は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。安全性においては、有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群、エレヌマブ28 mg群、70 mg群、及び140 mg群の間で同程度であった。非盲検投与期に認められた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増加及び問題となる有害事象の発現は認められなかった。

1.5.2.3.1.3 国内第III相試験（20170609）

20170609試験は、成人のEM及びCM患者を対象とした、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、第III相試験であった。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化は、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。安全性においては、有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、いずれもプラセボ群、エレヌマブ70 mg群の間で同程度であった。

1.5.2.3.2 規制当局との主要な面談

エレヌマブの国内での開発にあたっては表 2に示す治験相談を行った。これらの相談記録の写しをモジュール1.13に添付する。

表 2 治験相談

区分	受付番号	面談日
[redacted]相談	P[redacted]	平成2[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談	P[redacted]	平成2[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談	P[redacted]	平成3[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]相談	P[redacted]	平成3[redacted]年[redacted]月[redacted]日

国内での開発計画に関して、[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行い、[redacted]及び[redacted]について相談し、以下のとおり医薬品医療機器総合機構（PMDA）より助言を受けた。

- 主要評価項目について[redacted]を実施し、[redacted]と判断できた場合には[redacted]することは可能
- 国内第II相試験を十分な検出力を有するデザインで実施した場合に、[redacted]できなくなるのであれば[redacted]とすることも一案と考える

したがって、実施中であった[redacted]を[redacted]とし、[redacted]を[redacted]として計画することとした。

その後、[redacted]の結果が得られたことから、[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行ったところ、[redacted]の結果を踏まえると、[redacted]、[redacted]を[redacted]とした[redacted]を用いて臨床データパッケージを構築し、国内で[redacted]であると考える旨の助言を受けた。したがって、当時計画されていた[redacted]を[redacted]とし、[redacted]として[redacted]を実施した。

しかし、[redacted]及び[redacted]の試験結果を踏まえて[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行い、PMDAより助言を受けた結果、これらの試験結果に基づき[redacted]と判断することは困難であり、日本人における[redacted]及び日本人[redacted]を対象とした試験を臨床データパッケージに含める必要があるとされたことから、[redacted]することとした。当該試験の実施に際しては、[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行い、試験デザイン及び臨床データパッケージについてPMDAより助言を受けた。

図 1　開発の経緯図

			[redacted]
品質	原薬	製造	
		規格及び試験方法	
		安定性	
	製剤	製造	
		規格及び試験方法	
		安定性	
薬理	効力を裏付ける試験		
	安全性薬理試験		
薬物動態	分析法バリデーション		
	吸収		
	その他の薬物動態試験		
毒性	反復投与毒性試験		
	生殖発生毒性試験		
	その他		
臨床	国内	第II相	20120309　EM患者
		第III相	20170609　EM患者及びCM患者
	海外	第I相	20101267　単回投与
			20101268　反復投与
			20120130　単回投与
			20140477　生物学的同等性
			20160349　生物学的同等性
			20140255　薬物相互作用
			20150334　薬物相互作用
			20150149　単回投与
		第II相	20120178　EM患者
			20120295　CM患者
			20130255　CM患者
			20140254　安定狭心症患者
		第III相	20120296　EM患者
			20120297　EM患者

1.5.3 有用性及び特徴

エレヌマブは片頭痛で想定される病態生理学的機序に直接作用するという意味で、既存の片頭痛予防治療にないユニークな作用機序を持ち、片頭痛患者における片頭痛の予防薬として以下の特徴及び有用性を有している。

1.5.3.1 非臨床試験

1. 作用機序

エレヌマブによる片頭痛予防の作用機序は、エレヌマブは内因性カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体（R）への結合を防ぐことにより、頭痛に関与する重要な伝達経路である三叉神経血管系においてシグナルの伝達を阻害することである（Manoukian et al, 2019）。

2. 薬理作用

1) *in vitro*試験で認められたCGRP-Rに対する強力な親和性
エレヌマブは、ヒトCGRP-Rへの[^{125}I]-CGRPの結合に対して競合的に拮抗した（K_i値：0.02 nM）。エレヌマブは、細胞を用いた機能解析（ヒトCGRP-R）において、CGRP刺激によるcAMPの産生を完全に阻害し（IC_{50}：2.3nM）、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-Rに対して5000倍以上高い選択性を示した（Shi et al, 2016）。

2) *in vivo*効力試験で認められたカプサイシン誘発皮膚血流増加抑制
エレヌマブの作用について、カニクイザルによるカプサイシン誘発皮膚血流増加モデルを用いて評価した結果、エレヌマブは、カプサイシンによる皮膚血流の増加を用量依存的に抑制した（Shi et al., 2016）。

1.5.3.2 臨床試験

1. 片頭痛日数の低減

- 20170609試験のエレヌマブ70 mg群において、投与開始後4、5及び6カ月の平均MMDはベースラインから3.60日減少し、プラセボ群の1.98日と比較して統計学的な有意差が認められた。EM及びCM別では、エレヌマブ70 mg群でそれぞれ2.92日及び5.11日の減少であるのに対して、プラセボ群で1.25日及び3.54日の減少であり、いずれも臨床的に意義のある減少であると考えられた。
- 20170609試験のエレヌマブ70 mg群における投与開始後4、5及び6カ月の平均MMDが50%以上減少した被験者の割合は31.5%であり、プラセボ群の16.8%と比較して統計学的な有意差が認められた。EM及びCM別では、エレヌマブ70 mg群でそれぞれ37.2%及び23.1%に対してプラセボ群で18.5%及び14.0%であった。

2. 片頭痛急性期治療薬の使用頻度低減

- 20170609試験のエレヌマブ70 mg群において、投与開始後4、5及び6カ月の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数はベースラインから2.57日減少し、プラセボ群の1.10日と比較して統計学的

な有意差が認められた。EM及びCM別では、エレヌマブ70 mg群でそれぞれ2.08日及び3.59日の減少が認められ、プラセボ群では0.67日及び2.01日の減少であった。

3. 速やかな効果発現
- 20170609試験のエレヌマブ70 mg群において、投与開始後1カ月のMMDはベースラインから2.78日減少し、プラセボ群の0.58日と比較して統計学的に名目上有意な差が認められた。
- 海外のCM患者を対象とした20120295試験の事後解析では、投与開始後1週から、エレヌマブ群の片頭痛日数はプラセボ群と比べて大きく減少したことが確認された（Schwedt et al, 2018）。

4. 良好な忍容性による低い中止率
- 20170609試験及び20120309試験による国内併合解析では、24週間の二重盲検投与期に有害事象により投与を中止した被験者の割合はエレヌマブ70 mgで0.8%と低く、プラセボ群の0.4%と同程度であった。
- 最長76週間の非盲検投与期を合わせた全投与期に有害事象により投与を中止した被験者は470例中8例（0.9例/100人年）であり、エレヌマブの忍容性が良好であることが示された。

5. 持続的な有効性及び安全性
- 国内の20120309試験では、約2年の投与時のエレヌマブの有効性及び安全性が確認された。さらに、海外では、EM患者で最長5年超、CM患者で最長1年超の投与時のエレヌマブの有効性及び安全性が確認されている。

6. 高い利便性
- エレヌマブは4週に1回の皮下投与であり、注射のための頻回の通院の必要はなく、アドヒアランスへの影響は連日の内服等と比較して少ないと期待されることから、利便性の高い治療法であると考える。

エレヌマブは、新規作用機序を有する片頭痛患者における片頭痛の予防薬であり、投与開始1カ月後より有効性を示す注射剤である。臨床試験における有効性及び安全性データの解析で明らかとなった好ましいベネフィットリスクプロファイルは、日本人の片頭痛患者に対して、片頭痛の予防薬として顕著なベネフィットを有し、一方で、忍容性は良好で安全性に大きな懸念はないことから本邦でも片頭痛患者に対して意義のある新たな予防治療の選択肢となる。また、EM患者及びCM患者のいずれにおいても臨床的に意義のある有効性を示したことから、申請者は本剤が幅広い片頭痛頻度を有する患者層に対してエレヌマブを投与することは適切であると考える。以上より、ベネフィット・リスクのバランスを考慮し、片頭痛患者における片頭痛の予防を適応症としてエレヌマブを承認申請することとした。

1.5.4　効能・効果（案）、用法・用量（案）

片頭痛患者において、エレヌマブの片頭痛の予防に対する有効性及び安全性が確認されたことから、以下の効能・効果、用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

表 3　予定される販売名、効能・効果、用法・用量

一般名（JAN）	エレヌマブ（遺伝子組換え）
販売名	アイモビーグ皮下注70mgペン
効能・効果	片頭痛患者における片頭痛の予防
用法・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。

1.5.5　申請適応以外での開発

現在、小児片頭痛患者における片頭痛の予防に対する国際共同試験が実施中である。以下に、当該開発の概要を示す。

1.5.5.1　小児片頭痛患者に係る開発

1.5.5.1.1　開発が必要と判断した理由

本邦における小児片頭痛患者の疫学データは限られているが、12～15歳では4.8%（男児: 3.3%、女児: 6.5%）、15～18歳では15.6%（男児: 13.7%、女児: 17.5%）が片頭痛を罹患していると報告されており（Ando et al, 2007, Suzuki et al, 2005）、罹患率は他国と同様である。片頭痛の痛みは、学業成績（Ferracini et al, 2014）、運動及び日常生活の感情的側面及び社会的側面（Powers et al, 2003）を含む、生活機能に重大な影響を与える。急性期治療を行ったとしても、患者は負担を感じている。フィンランドにおいて、プロプラノロールが8歳以上の小児での使用が承認されていること及び米国でトピラマートが青少年での使用で承認されていることを除いて、小児（18歳未満）における予防治療薬の安全性及び有効性は明確には確立されてない。プロプラノロールの副作用（不眠症、倦怠感、体重増加、抑鬱症状）やトピラマートで比較的多くみられる認知及び知覚障害（精神運動遅延、記憶障害、集中力及び注意力の欠如、四肢知覚異常）は学校生活や社会生活において弊害となることから、実際、これらの薬剤の小児での使用は限定的になる。日本では、抗てんかん薬であるトピラマートが、承認はされていないが小児の片頭痛の予防治療として推奨されている。なお、日本人小児片頭痛患者における片頭痛の予防を評価するランダム化対照試験は実施されていない（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 2013）。アミトリプチリンやシプロヘプタジン等、その他の薬剤は忍容性の問題から使用は限定的であると考えられる。

したがって、日本人小児片頭痛の治療には高いアンメットメディカルニーズがあり、エレヌマブはその新しい作用機序により治療を改善する可能性がある。日本人成人片頭痛患者を対象とした国内第II相試験（20120309試験）及び国内第III相試験（20170609試験）で良好な有効性、安全性及び忍容性プロファイルが示されたことから、本邦においても小児片頭痛患者に対するエレヌマブの臨床的評価を行なうことは支持されると考えている。

1.5.5.1.2 成人と同時に開発できなかった理由

片頭痛を有する主な患者層は若年から中年の女性であることから、成人の開発を先行して実施した。その後得られた試験の結果から、体重差を考慮することで、成人の至適用量から小児の用法・用量を設定することが可能であると考えられたことから、小児を対象とした試験が遅れて計画された。詳細は以下の通りである。

エレヌマブは片頭痛の予防を適応として、世界で初めて米国において2018年5月17日に承認された。20[redacted]年よりFDA及びEMAと小児開発に関する議論を開始し、20[redacted]年11月18日に第III相試験の小児試験のデザイン及び解析計画が合意された。

20[redacted]年10月22日に米国で実施した児童（6歳以上12歳未満）及び青少年（12歳以上18歳未満）の片頭痛患者を対象にエレヌマブの安全性、忍容性及びPKを評価する12週間の第I相試験（20120172試験）の第1回目の中間解析が完了し、米国の12歳以上18歳未満の青少年におけるPKデータ、非日本人成人でのPKデータ及び現時点で得られている日本人成人でのPKデータからエレヌマブのPKプロファイルは異なる年齢及び地域で同様であることが示唆された。少年のPK及び安全性データは、成人被験者に70 mg又は140 mgを投与したときの推定曝露量、安全性及び忍容性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

成人を対象とした母集団PKモデルにおける検討において、人種による曝露量の違いは認められず、唯一体重が曝露量に影響する共変量であると示されている。第I相試験における米国の青少年の体重及び日本人青少年で予測される体重を考慮すると、日本人青少年と米国の青少年のPKプロファイルは同様になると考えられる。なお、6歳以上12歳未満の児童について、PK、安全性及び忍容性プロファイルは成人及び青少年で現在まで得られているデータと一致すると予測している。

以上のことから、当時、日本人成人片頭痛患者を対象にエレヌマブの有効性及び安全性を検証することを目的とする国内第III相試験（20170609試験）を実施中であったが、FDA及びEMAと合意した小児臨床開発プログラムに基づく国際共同第III相試験に日本も参加することが日本人小児片頭痛患者の用法・用量を確立する上で最も適切かつ効率的で最速の方法だと考えられた。

1.5.5.1.3 開発計画の概略

1.5.5.1.3.1 非臨床試験の概略

エレヌマブは、小児（6歳以上、12歳未満）及び青少年（12歳以上、18歳未満）を含めた片頭痛の予防的治療の目的で開発中である。反復投与毒性試験で評価した動物の年齢は、少なくともヒトの性成熟過程における小児期後期／前期思春期に相当する。たとえば、カニクイザルの1カ月間反復投与毒性試験（113724試験）では開始時2.5～4.3歳の動物を使用し、3及び6カ月間反復投与毒性試験（113732試験）では、開始時4.3～7.4歳の動物を使用した。上記の毒性試験における年齢の範囲は、概ねヒトでは約10歳以上に相当するが、一部の成長過程（免疫系の発達など）は、より若いヒトの年齢に外挿するのが適切と考えられる（Morford et al, 2011、Martin and Weinbauer, 2010、Beck et al, 2006）。これらの反復投与毒性試験によると、12歳以上の小児被験者を対象とした評価は、非臨床安全性の観点から支持される。小児における安全性をさらに担保するための非臨床試験として、カニクイザル発生時の母動物曝露によりエレヌマブの影響の有無を評価するePPND試験を実施した。

生後3カ月（ヒトでは0～2歳に相当する [Weinbauer et al, 2012]）までの新生児曝露（胎盤移行の結果）がみられたが、出生児の成長及び発達にはエレヌマブに関連した影響は認められなかった。ePPND試験では、発生に関するNOELは50 mg/kg 2週1回投与であった。今後の臨床試験への6歳以上、12歳未満の小児の組入れを担保するため、幼若カニクイザルを用いた毒性試験を実施中である。

1.5.5.1.3.2 臨床試験の概略

小児臨床開発プログラムは以下の3つの臨床試験から構成され、これらはFDA及びEMAと合意したものである。当該開発計画については、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号P[redacted]）でPMDAの助言を受けた。両試験ともに2019年9月18日に治験計画届を提出し（受付番号：2019-3248及び2019-3249）、治験を開始している。

20150125試験と20160354試験の試験デザインは、投与フェーズ、割付け比率、用量、評価方法、評価項目を含め同一である。これらの試験実施計画書は小児における片頭痛の頻度の範囲で横断的に有効性及び安全性が評価できるようにデザインされている。

- 児童（6歳以上12歳未満）及び青少年（12歳以上18歳未満）の片頭痛患者を対象にエレヌマブの安全性、忍容性及びPKを評価する12週間の第I相、非盲検、PK/安全性試験（20160172試験）。40週間の非盲検長期継続投与期間（青少年のみ）及び12週間の安全性追跡調査期間が含まれる。なお、本試験は米国でのみ実施中であり、2018年5月4日に最初の被験者が登録されている。
- EMを有する児童（6歳以上12歳未満）及び青少年（12歳以上18歳未満）を対象にエレヌマブの有効性及び安全性を評価する24週間の第III相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。40週間の用量盲検下での長期継続投与期間及び12週間の安全性追跡調査期間が含まれる（20150125試験[OASIS PEDIATRIC-EM]）。なお、本試験は日本、米国、カナダ、欧州（ベルギー、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ロシア、スイス、英国）で実施中であり、米国では2019年7月19日、欧州では2019年10月30日、日本では2020年2月15日に最初の被験者が登録されている。
- CMを有する児童（6歳以上12歳未満）及び青少年（12歳以上18歳未満）を対象にエレヌマブの有効性及び安全性を評価する24週間の第III相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験。40週間の用量盲検下での長期継続投与期間及び12週間の安全性追跡調査期間が含まれる（20160354試験[OASIS PEDIATRIC-CM]）。なお、本試験は日本、米国、カナダ、欧州（ベルギー、フィンランド、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ロシア、英国）で実施中であり、米国では2019年9月5日、欧州では2019年10月21日、日本では2020年8月26日に最初の被験者が登録されている。

米国で実施中の20160172試験ではPK及び安全性に関して2回の中間解析が計画されている。1回目の中間解析は最初の6例がWeek8の評価を終了したとき、最初の12週までに得られた全てのデータを用いて実施した。1回目の中間解析の予備的な結果から青少年でのエレヌマブの曝露量は予測された範囲内（成人と同様）であり、安全性上の懸念は認められなかった。

米国、欧州において20150125試験及び20160354試験の主要解析結果を用いて承認申請する場合は20[redacted]年の第三四半期、最終解析結果を用いて承認申請する場合は20[redacted]年の第三四半期を予定しており、日本においても米国、欧州と同時期の承認申請を予定している。米国、欧州における臨床データパッケージは日本と同様である。

1.5.6 References

Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. Brain. 2005;128:932-939.

Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, Teramoto J, Kobayashi S, Hattori A, Togari H. Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. Brain Dev. 2007 Sep;29(8):482-5.

Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. Pain. 2000;86:133-138

Aurora SK, Barrodale P, Chronicle EP, Mulleners WM. Cortical inhibition is reduced in chronic and episodic migraine and demonstrates a spectrum of illness. Headache. 2005;45:546-52

Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. Headache. 2007;47:996-1003.

Beck MJ, Padgett EL, Bowman CJ, et al. Nonclinical juvenile toxicity testing. In: Hood RD, ed. Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach. 2nd ed. CRC Press; 2006;263-327.

Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, Fei K, Assaid C, Lines C, Ho TW. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. Neurology. 2009;73:970-977.

Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine--classification, characteristics and treatment. Nat Rev Neurol. 2012;8:162-171.

Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Quality of life and health-related disability in children with migraine. Headache. 2014; 54(2):325-34.

Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. Pain. 2007;128:209-14.

Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28:183-187.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf. Accessed 7 September 2020.

Ho TW, Ferrari MD, Dodick DW, et al. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. Lancet. 2008a;372:2115-2123.

Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP-R antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology. 2008b;70:1304-1312.

Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. Oral Dis. 2011;17:187-193.

Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-9.

Manoukian R, Sun H, Miller S, Shi D, Chan B, Xu C. Effects of monoclonal antagonist antibodies on calcitonin gene-related peptide receptor function and trafficking. J Headache and Pain 2019; 20:44.

Martin PL, Weinbauer GF. Developmental toxicity testing of biopharmaceuticals in nonhuman primates: previous experience and future directions. Int J Toxicol. 2010;29:552-568.

Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RS, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. Brain. 2004;127:220-230.

Morford LL, Bowman CJ, Blanset DL, et al. Preclinical safety evaluations supporting pediatric drug development with biopharmaceuticals: strategy, challenges, current practices. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.2011;92:359-380.

Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004;350:1104-1110.

Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. Pediatrics. 2003 Jul; 112.

Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, Boudreau GP, McAllister P, Vu T, Zhang F, Cheng S, Picard H, Wen S, Kahn J, Klatt J, Mikol D. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. J Headache Pain. 2018 Oct 1;19(1):92.

Shi L, Lehto SG, Zhu DXD, Sun H, Zhang J, Smith BP, Immke DC, Wild KD, Xu C. Pharmacologic characterization of AMG 334, a potent and selective human monoclonal antibody against the calcitonin gene-related peptide receptor. J Pharmacol. Exp. Ther. 2016; 356:223-231.

Suzuki S, Hirata K, Tatsumoto M. The prevalence and character of primary headache in Japanese high school students. Rinsho Shinkeigaku. 2005;45:717-723.

Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995;1:658-660.

Weinbauer GF, Chellman GJ, Rasmussen AD, Vogelwedde E. Use of Primate Pediatric Model. In: Hoberman AM, Lewis EM, eds. Pediatric Nonclinical Drug Testing: Principles, Requirements, and Practices. Wiley; 2012;255-279.

慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編. 慢性頭痛の診療ガイドライン2013. 2013年版. 東京: 医学書院; 2013. https://www.jhsnet.net/GUIDELINE/gl2013/gl2013_main.pdf. Accessed 17 August 2020.

1.6.1　外国における使用状況等に関する資料

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、2021年1月31日現在、EU全域、イギリス、カナダ、オーストラリアを含む67の国又は地域で承認されている。

外国におけるエレヌマブの添付文書に関する情報（2021年2月時点の情報）として、EUにおける製品特性概要を1.6.2、その和文を1.6.3に、米国における添付文書を1.6.4、その和文を1.6.5に、企業中核データシート（CCDS）を1.6.6に示す。

表 1　主要先進国における承認申請状況

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

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

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

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 70 mg erenumab.

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled syringe

Each pre-filled syringe contains 140 mg erenumab.

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 70 mg erenumab.

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen

Each pre-filled pen contains 140 mg erenumab.

Erenumab is a fully human IgG2 monoclonal antibody produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection)

The solution is clear to opalescent, colourless to light yellow.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aimovig is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of migraine.

Posology

Treatment is intended for patients with at least 4 migraine days per month when initiating treatment with erenumab.

The recommended dose is 70 mg erenumab every 4 weeks. Some patients may benefit from a dose of 140 mg every 4 weeks (see section 5.1).

Each 140 mg dose is given either as one subcutaneous injection of 140 mg or as two subcutaneous injections of 70 mg.

Clinical studies have demonstrated that the majority of patients responding to therapy showed clinical benefit within 3 months. Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who have shown no response after 3 months of treatment. Evaluation of the need to continue treatment is recommended regularly thereafter.

Special populations
Elderly (aged 65 years and over)
Aimovig has not been studied in elderly patients. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of erenumab are not affected by age.

Renal impairment / hepatic impairment
No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment or hepatic impairment (see section 5.2).

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.

Method of administration

Aimovig is for subcutaneous use.

Aimovig is intended for patient self-administration after proper training. The injections can also be given by another individual who has been appropriately instructed. The injection can be administered into the abdomen, thigh or into the outer area of the upper arm (the arm should be used only if the injection is being given by a person other than the patient; see section 5.2). Injection sites should be rotated and injections should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard.

Pre-filled syringe
The entire contents of the Aimovig pre-filled syringe should be injected. Each pre-filled syringe is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining.

Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet.

Pre-filled pen
The entire contents of the Aimovig pre-filled pen should be injected. Each pre-filled pen is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining.

Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with certain major cardiovascular diseases were excluded from clinical studies (see section 5.1). No safety data are available in these patients.

Hypersensitivity reactions

Serious hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and anaphylactic reactions, have been reported with erenumab in post-marketing experience. These reactions may occur within minutes, although some may occur more than one week after treatment. In that context, patients should be warned about the symptoms associated with hypersensitivity reactions. If a serious or severe hypersensitivity reaction occurs, initiate appropriate therapy and do not continue treatment with erenumab (see section 4.3).

Constipation

Constipation is a common undesirable effect of Aimovig and is usually mild or moderate in intensity. In a majority of the cases, the onset was reported after the first dose of Aimovig; however patients have also experienced constipation later on in the treatment. In most cases constipation resolved within three months. In the post-marketing setting, constipation with serious complications has been reported with erenumab. In some of these cases hospitalisation was required, including cases where surgery was necessary. History of constipation or the concurrent use of medicinal products associated with decreased gastrointestinal motility may increase the risk for more severe constipation and the potential for constipation-related complications. Patients should be warned about the risk of constipation and advised to seek medical attention in case constipation does not resolve or worsens. Patients should seek medical attention immediately if they develop severe constipation. Constipation should be managed promptly as clinically appropriate. For severe constipation, discontinuation of treatment should be considered.

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Latex-sensitive individuals

The removable cap of the Aimovig pre-filled syringe/pen contains dry natural rubber latex, which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No effect on exposure of co-administered medicinal products is expected based on the metabolic pathways of monoclonal antibodies. No interaction with oral contraceptives (ethinyl estradiol/norgestimate) or sumatriptan was observed in studies with healthy volunteers.

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).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aimovig is expected to have no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

A total of over 2,500 patients (more than 2,600 patient years) have been treated with Aimovig in registration studies. Of these, more than 1,300 patients were exposed for at least 12 months.

The reported adverse drug reactions for 70 mg and 140 mg were injection site reactions (5.6%/4.5%), constipation (1.3%/3.2%), muscle spasms (0.1%/2.0%) and pruritus (0.7%/1.8%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Less than 2% of patients in these studies discontinued due to adverse events.

Tabulated list of adverse reactions

Table 1 lists all adverse drug reactions that occurred in Aimovig-treated patients during the 12-week placebo-controlled periods of the studies, as well as in the post-marketing setting. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).

Table 1 List of adverse reactions

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency category
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions[a] including anaphylaxis, angioedema, rash, swelling/oedema and urticaria	Common
Gastrointestinal disorders	Constipation	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus[b]	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	Common
General disorders and administration site conditions	Injection site reactions[a]	Common
[a] See section “Description of selected adverse reactions”		
[b] Pruritus includes preferred terms of generalised pruritus, pruritus and pruritic rash.		

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions
In the integrated 12-week placebo-controlled phase of the studies, injection site reactions were mild and mostly transient. There was one case of discontinuation in a patient receiving the 70 mg dose due to injection site rash. The most frequent injection site reactions were localised pain, erythema and pruritus. Injection site pain typically subsided within 1 hour after administration.

Cutaneous and hypersensitivity reactions
In the integrated 12-week placebo-controlled phase of the studies, non-serious cases of rash, pruritus and swelling/oedema were observed, which in the majority of cases were mild and did not lead to treatment discontinuation.

Cases of anaphylaxis and angiodoema were also observed in the post-marketing setting.

Immunogenicity
In the clinical studies, the incidence of anti-erenumab antibody development during the double-blind treatment phase was 6.3% (56/884) among subjects receiving a 70 mg dose of erenumab (3 of whom had *in vitro* neutralising activity) and 2.6% (13/504) among subjects receiving a 140 mg dose of erenumab (none of whom had *in vitro* neutralising activity). There was no impact of anti-erenumab antibody development on efficacy or safety.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported in clinical studies.

Doses up to 280 mg have been administered subcutaneously in clinical studies with no evidence of dose-limiting toxicity.

In the event of an overdose, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Analgesics, antimigraine preparations, ATC code: N02CX07

Mechanism of action

Erenumab is a human monoclonal antibody that binds to the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor. The CGRP receptor is located at sites that are relevant to migraine pathophysiology, such as the trigeminal ganglion. Erenumab potently and specifically competes with the binding of CGRP and inhibits its function at the CGRP receptor, and has no significant activity against other calcitonin family of receptors.

CGRP is a neuropeptide that modulates nociceptive signalling and a vasodilator that has been associated with migraine pathophysiology. In contrast with other neuropeptides, CGRP levels have been shown to increase significantly during migraine and return to normal with headache relief. Intravenous infusion of CGRP induces migraine-like headache in patients.

Inhibition of the effects of CGRP could theoretically attenuate compensatory vasodilation in ischaemic-related conditions. A study evaluated the effect of a single intravenous dose of 140 mg Aimovig in subjects with stable angina under controlled exercise conditions. Aimovig showed similar exercise duration compared to placebo and did not aggravate myocardial ischaemia in these patients.

Clinical efficacy and safety

Aimovig (erenumab) was evaluated for prophylaxis of migraine in two pivotal studies across the migraine spectrum in chronic and episodic migraine. In both studies, the patients enrolled had at least a 12-month history of migraine (with or without aura) according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III) diagnostic criteria. Elderly patients (>65 years), patients with opioid overuse in study in chronic migraine, patients with medication overuse in study in episodic migraine, and also patients with pre-existing myocardial infarction, stroke, transient ischaemic attacks, unstable angina, coronary artery bypass surgery or other re-vascularisation procedures within 12 months prior to screening were excluded. Patients with poorly controlled hypertension or BMI >40 were excluded from Study 1.

Chronic migraine
Study 1
Aimovig (erenumab) was evaluated as monotherapy for prophylaxis of chronic migraine in a randomised, multicentre, 12-week, placebo-controlled, double-blind study in patients suffering from migraine with or without aura (≥15 headache days per month with ≥8 migraine days per month).

667 patients were randomised in a 3:2:2 ratio to receive placebo (n = 286) or 70 mg (n = 191) or 140 mg (n = 190) erenumab, stratified by the presence of acute medication overuse (present in 41% of overall patients). Patients were allowed to use acute headache treatments during the study.

Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between study arms. Patients had a median age of 43 years, 83% were female and 94% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 18 migraine days per month. Overall, 68% had failed one or more previous prophylactic pharmacotherapies due to lack of efficacy or poor tolerability, and 49% had failed two or more previous prophylactic pharmacotherapies due to lack of efficacy or poor tolerability. A total of 366 (96%) patients in the erenumab arms and 265 (93%) patients in the placebo arm completed the study (i.e. completed Week 12 assessment).

Reduction in mean monthly migraine days from placebo was observed in a monthly analysis from Month 1 and in a follow-up weekly analysis an onset of erenumab effect was seen from the first week of administration.

Figure 1 Change from baseline in monthly migraine days over time in Study 1 (including primary endpoint at Month 3)

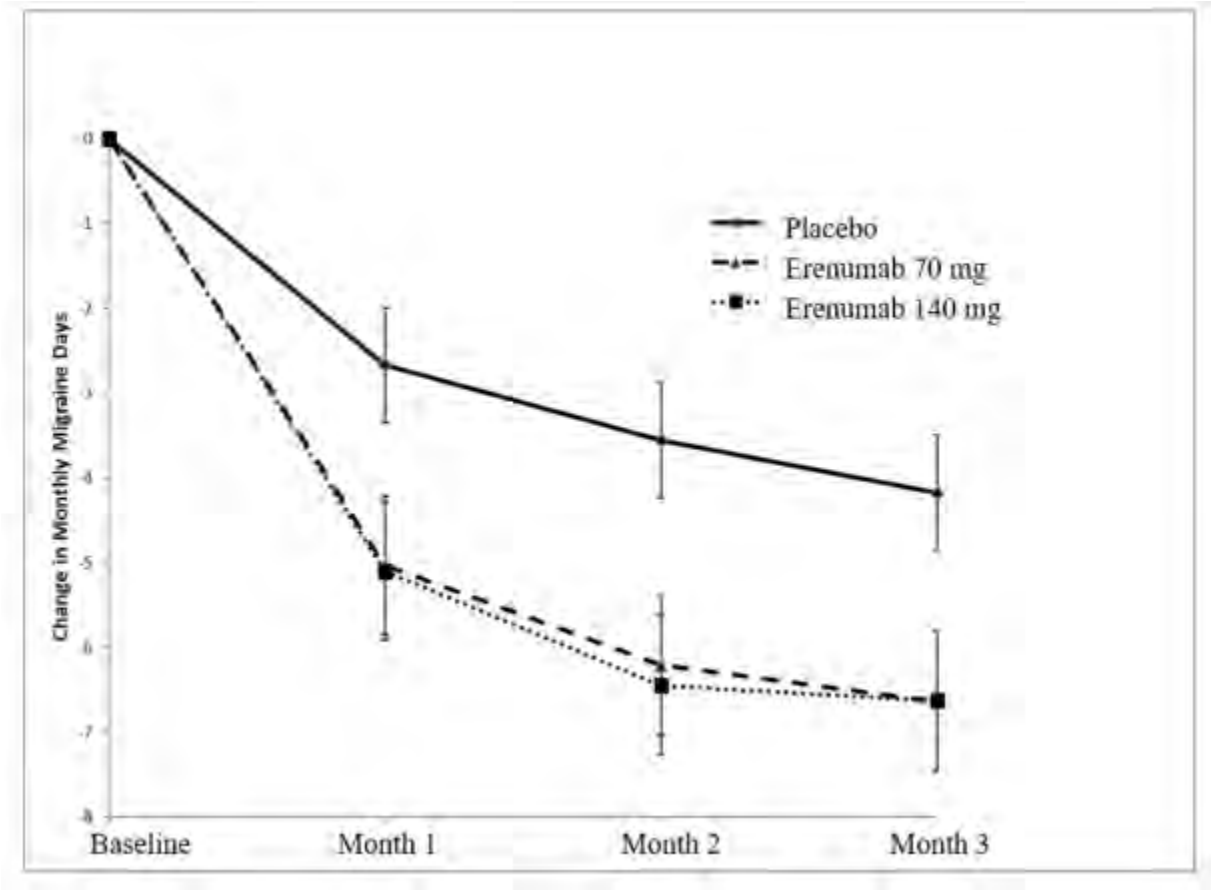


Table 2 Change from baseline in efficacy and patient-reported outcomes at Week 12 in Study 1

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 187)	Aimovig (erenumab) 70 mg (n = 188)	Placebo (n = 281)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Efficacy outcomes					
MMD					
Mean change (95% CI)	-6.6 (-7.5, -5.8)	-6.6 (-7.5; -5.8)	-4.2 (-4.9, -3.5)	Both -2.5 (-3.5, -1.4)	Both <0.001
Baseline (SD)	17.8 (4.7)	17.9 (4.4)	18.2 (4.7)		
≥50% MMD responders					
Percentage [%]	41.2%	39.9%	23.5%	n/a	Both <0.001[a,d]
≥75% MMD responders					
Percentage [%]	20.9%	17.0%	7.8%	n/a	n/a[b]
Monthly acute migraine-specific medication days					
Mean change (95% CI)	-4.1 (-4.7, -3.6)	-3.5 (-4.0, -2.9)	-1.6 (-2.1, -1.1)	70 mg: -1.9 (-2.6, -1.1) 140 mg: -2.6 (-3.3, -1.8)	Both <0.001[a]
Baseline (SD)	9.7 (7.0)	8.8 (7.2)	9.5 (7.6)		
Patient-reported outcome measures					
HIT-6					
Mean change[c] (95% CI)	-5.6 (-6.5, -4.6)	-5.6 (-6.5, -4.6)	-3.1 (-3.9, -2.3)	70 mg: -2.5 (-3.7, -1.2) 140 mg: -2.5 (-3.7, -1.2)	n/a[b]
MIDAS total					
Mean change[c] (95% CI)	-19.8 (-25.6, -14.0)	-19.4 (-25.2, -13.6)	-7.5 (-12.4, -2.7)	70 mg: -11.9 (-19.3, -4.4) 140 mg: -12.2 (-19.7, -4.8)	n/a[b]

CI = confidence interval; MMD = monthly migraine days; HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = not applicable.

[a] For secondary endpoints, all p-values are reported as unadjusted p-values and are statistically significant after adjustment for multiple comparisons.

[b] For exploratory endpoints, no p-value is presented.

[c] For HIT-6: Change and reduction from baseline were evaluated in the last 4 weeks of the 12-week double-blind treatment phase. For MIDAS: Change and reduction from baseline were evaluated over 12 weeks. For data collection a recall period of 3 months has been used.

[d] p value was calculated based on the odds ratios.

In patients failing one or more prophylactic pharmacotherapies the treatment difference for the reduction of monthly migraine days (MMD) observed between erenumab 140 mg and placebo was -3.3 days (95% CI: -4.6, -2.1) and between erenumab 70 mg and placebo -2.5 days (95% CI: -3.8, -1.2). In patients failing two or more prophylactic pharmacotherapies the treatment difference was -4.3 days (95% CI: -5.8; -2.8) between 140 mg and placebo and -2.7 days (95% CI: -4.2, -1.2) between 70 mg and placebo. There was also a higher proportion of subjects treated with erenumab who achieved at least 50% reduction of MMD compared to placebo in the patients failing one or more prophylactic pharmacotherapies (40.8% for 140 mg, 34.7% for 70 mg versus 17.3% for placebo), with an odds ratio of 3.3 (95% CI: 2.0, 5.5) for 140 mg and 2.6 (95% CI: 1.6, 4.5) for 70 mg. In patients failing two or more prophylactic pharmacotherapies the proportion was 41.3% for 140 mg and 35.6% for 70 mg versus 14.2% for placebo with an odds ratio of 4.2 (95% CI: 2.2, 7.9) and 3.5 (95% CI: 1.8, 6.6), respectively.

Approximately 41% of patients in the study had medication overuse. The treatment difference observed between erenumab 140 mg and placebo and between erenumab 70 mg and placebo for the reduction of MMD in these patients was -3.1 days (95% CI: -4.8, -1.4) in both cases, and for the reduction of acute migraine-specific medication days was -2.8 (95% CI: -4.2, -1.4) for 140 mg and -3.3 (95% CI: -4.7, -1.9) for 70 mg. There was a higher proportion of patients in the erenumab group who achieved at least a 50% reduction of MMD compared to placebo (34.6% for 140 mg, 36.4% for 70 mg versus 17.7% for placebo), with an odds ratio of 2.5 (95% CI: 1.3, 4.9) and 2.7 (95% CI: 1.4, 5.2), respectively.

Efficacy was sustained for up to 1 year in the open-label extension of Study 1 in which patients received 70 mg and/or 140 mg erenumab. 74.1% of patients completed the 52-week extension. Pooled across the two doses, a reduction of -9.3 MMD was observed after 52 weeks relative to core study baseline. 59% of patients completing the study achieved a 50% response in the last month of the study.

Episodic migraine
Study 2
Aimovig (erenumab) was evaluated for prophylaxis of episodic migraine in a randomised, multicentre, 24-week, placebo-controlled, double-blind study in patients suffering from migraine with or without aura (4-14 migraine days per month).

955 patients were randomised in a 1:1:1 ratio to receive 140 mg (n = 319) or 70 mg (n = 317) erenumab or placebo (n = 319). Patients were allowed to use acute headache treatments during the study.

Demographics and baseline disease characteristics were balanced and comparable between study arms. Patients had a median age of 42 years, 85% were female and 89% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month. Overall, 39% had failed one or more previous prophylactic pharmacotherapies due to lack of efficacy or poor tolerability. A total of 294 patients (92%) for 140 mg, 287 (91%) patients for 70 mg and 284 patients (89%) in the placebo arm completed the double-blind phase.

Patients treated with erenumab had a clinically relevant and statistically significant reduction from baseline in the frequency of migraine days from Months 4 to 6 (Figure 2) compared to patients receiving placebo. Differences from placebo were observed from Month 1 onwards.

Figure 2 Change from baseline in monthly migraine days over time in Study 2 (including primary endpoint over Months 4, 5 and 6)

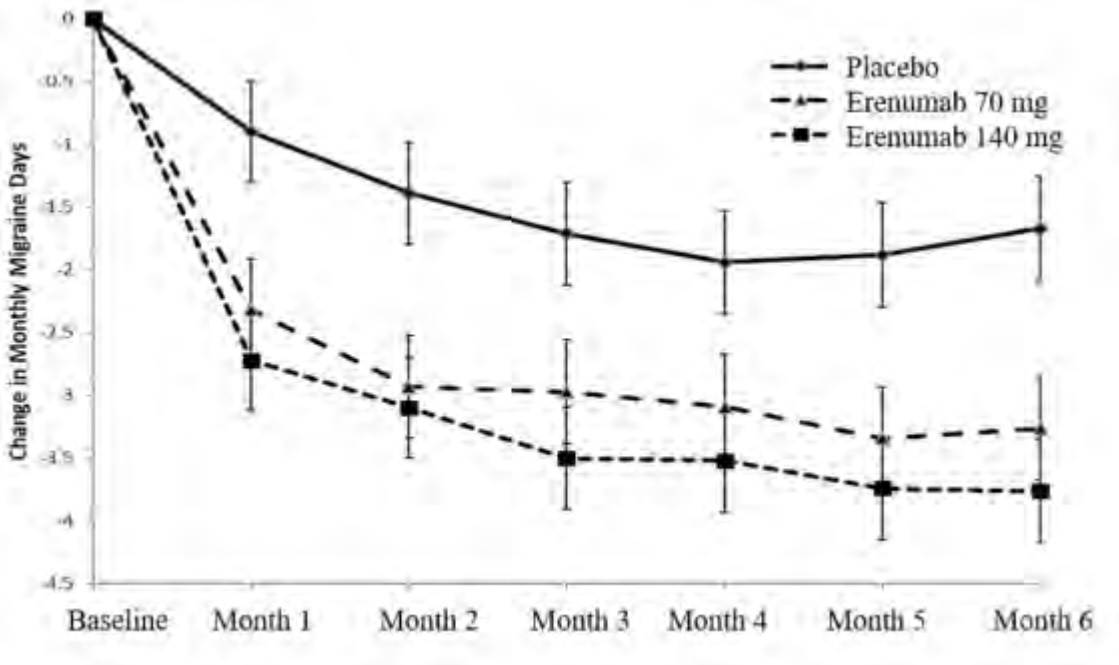


Table 3 Change from baseline in efficacy and patient-reported outcomes at Weeks 13-24 in Study 2

	Aimovig (erenumab) 140 mg (n = 318)	**Aimovig (erenumab) 70 mg** (n = 312)	**Placebo** (n = 316)	**Treatment difference** (95% CI)	**p-value**
Efficacy outcomes					
MMD					
Mean change	-3.7	-3.2	-1.8	70 mg: -1.4 (-1.9, -0.9)	Both
(95% CI)	(-4.0, -3.3)	(-3.6, -2.9)	(-2.2, -1.5)	140 mg: -1.9 (-2.3, -1.4)	<0.001[a]
Baseline (SD)	8.3 (2.5)	8.3 (2.5)	8.2 (2.5)		
≥50% MMD responders					Both
Percentage [%]	50.0%	43.3%	26.6%	n/a	<0.001[a,d]
≥75% MMD responders					
Percentage [%]	22.0%	20.8%	7.9%	n/a	n/a[b]
Monthly acute migraine-specific medication days				70 mg: -0.9(-1.2, -0.6)	Both
Mean change	-1.6	-1.1	-0.2	140 mg: -1.4 (-1.7, -1.1)	<0.001[a]
(95% CI)	(-1.8, -1.4)	(-1.3, -0.9)	(-0.4, 0.0)		
Baseline (SD)	3.4 (3.5)	3.2 (3.4)	3.4 (3.4)		
Patient-reported outcome measures					
HIT-6					
Mean change[c]	-6.9	-6.7	-4.6	70 mg: -2.1 (-3.0, -1.1)	n/a[b]
(95% CI)	(-7.6, -6.3)	(-7.4, -6.0)	(-5.3, -4.0)	140 mg: -2.3 (-3.2, -1.3)	
MIDAS (modified) total					n/a[b]
Mean change[c]	-7.5	-6.7	-4.6	70 mg: -2.1 (-3.3, -0.9)	
(95% CI)	(-8.3, -6.6)	(-7.6, -5.9)	(-5.5, -3.8)	140 mg: -2.8 (-4.0, -1.7)	

CI = confidence interval; MMD = monthly migraine days; HIT-6 = Headache Impact Test; MIDAS = Migraine Disability Assessment; n/a = not applicable.

[a] For the secondary endpoints, all p-values are reported as unadjusted p-values and are statistically significant after adjustment for multiple comparisons.

[b] For exploratory endpoints, no p-value was presented.

[c] For HIT-6: Change and reduction from baseline were evaluated in the last 4 weeks of the 12-week double-blind treatment phase. For MIDAS: Change and reduction from baseline were evaluated over 24 weeks. For data collection a recall period of 1 month has been used.

[d] p value is calculated based on the odds ratios.

In patients failing one or more prophylactic pharmacotherapies the treatment difference for the reduction of MMD observed between erenumab 140 mg and placebo was -2.5 (95% CI: -3.4, -1.7) and between erenumab 70 mg and placebo -2.0 (95% CI: -2.8, -1.2). There was also a higher proportion of subjects treated with erenumab who achieved at least 50% reduction of MMD compared to placebo (39.7% for 140 mg and 38.6% for 70 mg, with an odds ratio of 3.1 [95% CI: 1.7, 5.5] and 2.9 [95% CI: 1.6, 5.3], respectively).

Efficacy was sustained up to 1 year in the active re-randomisation part of Study 2. Patients were re-randomised in the active treatment phase (ATP) to 70 mg or 140 mg erenumab. 79.8% completed the entire study out to 52 weeks. The reduction in monthly migraine days from baseline to Week 52 was -4.22 in the 70 mg ATP group and -4.64 days in the 140 mg ATP group. At Week 52, the proportion of subjects who achieved a ≥50% reduction in MMD from baseline was 61.0% in the 70 mg ATP and 64.9% in the 140 mg ATP group.

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).

5.2 Pharmacokinetic properties

Erenumab exhibits non-linear kinetics as a result of binding to the CGRP-R receptor. However, at therapeutically relevant doses, the pharmacokinetics of erenumab following subcutaneous dosing every 4 weeks are predominantly linear due to saturation of binding to CGRP-R. Subcutaneous administration of a 140 mg once monthly dose and a 70 mg once monthly dose in healthy volunteers resulted in a C_{max} mean (standard deviation [SD]) of 15.8 (4.8) µg/ml and 6.1 (2.1) µg/ml, respectively, and AUC_{last} mean (SD) of 505 (139) day*µg/ml and 159 (58) day*µg/ml, respectively.

Less than 2-fold accumulation was observed in trough serum concentrations following 140 mg doses administered subcutaneously every 4 weeks and serum trough concentrations approached steady state by 12 weeks of dosing.

Absorption

Following a single subcutaneous dose of 140 mg or 70 mg erenumab administered to healthy adults, median peak serum concentrations were attained in 4 to 6 days, and estimated absolute bioavailability was 82%.

Distribution

Following a single 140 mg intravenous dose, the mean (SD) volume of distribution during the terminal phase (Vz) was estimated to be 3.86 (0.77) l.

Biotransformation / Elimination

Two elimination phases were observed for erenumab. At low concentrations, the elimination is predominately through saturable binding to target (CGRP-R), while at higher concentrations the elimination of erenumab is largely through a non-specific proteolytic pathway. Throughout the dosing period erenumab is predominantly eliminated via a non-specific proteolytic pathway with the effective half-life of 28 days.

Special populations

Patients with renal impairment
Patients with severe renal impairment (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) have not been studied. Population pharmacokinetic analysis of integrated data from the Aimovig clinical studies did not reveal a difference in the pharmacokinetics of erenumab in patients with mild or moderate renal impairment relative to those with normal renal function (see section 4.2).

Patients with hepatic impairment
No studies have been performed in patients with hepatic impairment. Erenumab, as a human monoclonal antibody, is not metabolised by cytochrome P450 enzymes and hepatic clearance is not a major clearance pathway for erenumab (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity, toxicity to reproduction and development.

Carcinogenicity studies have not been conducted with erenumab. Erenumab is not pharmacologically active in rodents. It has biological activity in cynomolgus monkeys, but this species is not an appropriate model for evaluation of tumorigenic risk. The mutagenic potential of erenumab has not been evaluated; however, monoclonal antibodies are not expected to alter DNA or chromosomes.

In repeated-dose toxicology studies there were no adverse effects in sexually mature monkeys dosed up to 150 mg/kg subcutaneously twice weekly for up to 6 months at systemic exposures up to 123-fold and 246-fold higher than the clinical dose of 140 mg and 70 mg, respectively, every 4 weeks, based on serum AUC. There were also no adverse effects on surrogate markers of fertility (anatomical pathology or histopathology changes in reproductive organs) in these studies.

In a reproduction study in cynomolgus monkeys there were no effects on pregnancy, embryo-foetal or post-natal development (up to 6 months of age) when erenumab was dosed throughout pregnancy at exposure levels approximately 17-fold and 34-fold higher than those achieved in patients receiving erenumab 140 mg and 70 mg, respectively, every 4 weeks dosing regimen based on AUC. Measurable erenumab serum concentrations were observed in the infant monkeys at birth, confirming that erenumab, like other IgG antibodies, crosses the placental barrier.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium hydroxide (for pH adjustment)
Glacial acetic acid
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Pre-filled syringe

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.
After removal from the refrigerator, Aimovig must be used within 14 days when stored at room temperature (up to 25°C), or discarded. If it is stored at a higher temperature or for a longer period it must be discarded.

Pre-filled pen

Store in a refrigerator (2°C - 8°C). Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.
After removal from the refrigerator, Aimovig must be used within 14 days when stored at room temperature (up to 25°C), or discarded. If it is stored at a higher temperature or for a longer period it must be discarded.

6.5 Nature and contents of container

Pre-filled syringe

Aimovig is supplied in a pre-filled syringe (1 ml, Type 1 glass) with a stainless steel needle and a needle cover (rubber containing latex).

Aimovig is available in packs containing 1 pre-filled syringe.

Pre-filled pen

Aimovig is supplied in a pre-filled pen (1 ml, Type 1 glass) with a stainless steel needle and a needle cover (rubber containing latex).

Aimovig is available in packs containing 1 pre-filled pen and in multipacks containing 3 (3x1) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Before administration, the solution should be inspected visually. The solution should not be injected if it is cloudy, distinctly yellow or contains flakes or particles.

Pre-filled syringe

To avoid discomfort at the site of injection, the pre-filled syringe(s) should be left to stand at room temperature (up to 25°C) for at least 30 minutes before injecting. It should also be protected from direct sunlight. The entire contents of the pre-filled syringe(s) must be injected. The syringe(s) must not be warmed by using a heat source such as hot water or microwave and must not be shaken.

Pre-filled pen

To avoid discomfort at the site of injection, the pre-filled pen(s) should be left to stand at room temperature (up to 25°C) for at least 30 minutes before injecting. It should also be protected from direct sunlight. The entire contents of the pre-filled pen(s) must be injected. The pen(s) must not be warmed by using a heat source such as hot water or microwave and must not be shaken.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/001-006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

26 July 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Amgen, Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA
91320
United States

Amgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd.
1 Tuas View Drive
Singapore 637026
Singapore

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Aimovig 70 mg, 140 mg solution for injection in pre-filled syringe:

Alcon-Couvreur
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgium

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

Aimovig 70 mg, 140 mg solution for injection in pre-filled pen:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberg
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK – pre-filled syringe

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 70 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/003 Pack containing 1 pre-filled syringe

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 70 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Aimovig 70 mg injection
erenumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK – pre-filled syringe

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled syringe
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled syringe contains 140 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled syringe

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/006 Pack containing 1 pre-filled syringe

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

SYRINGE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Aimovig 140 mg injection
erenumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 70 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/001 Pack containing 1 pre-filled pen

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 70 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX) – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 70 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pens in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/002 Multipack containing 3 (3x 1) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 70 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX) – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 70 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen
Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/002 Multipack containing 3 (3x 1) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 70 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Aimovig 70 mg injection
erenumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON OF UNIT PACK – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 140 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/004 Pack containing 1 pre-filled pen

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON OF MULTIPACK (INCLUDING BLUE BOX) – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 140 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

Multipack: 3 (3 packs of 1) pre-filled pens

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pens in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/005 Multipack containing 3 (3x 1) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACK (WITHOUT BLUE BOX) – pre-filled pen

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

One pre-filled pen contains 140 mg erenumab.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.
Needle cap contains latex.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 pre-filled pen
Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Subcutaneous use
Single use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/18/1293/005 Multipack containing 3 (3x 1) pre-filled pens

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aimovig 140 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

PEN LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Aimovig 140 mg injection
erenumab
SC

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe
Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled syringe
erenumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Aimovig is and what it is used for
2. What you need to know before you use Aimovig
3. How to use Aimovig
4. Possible side effects
5. How to store Aimovig
6. Contents of the pack and other information

1. What Aimovig is and what it is used for

Aimovig contains the active substance erenumab. It belongs to a group of medicines called monoclonal antibodies.

Aimovig works by blocking the activity of the CGRP molecule, which has been linked to migraine (CGRP stands for calcitonin gene-related peptide).

Aimovig is used to prevent migraine in adults who have at least 4 migraine days per month when starting treatment with Aimovig.

2. What you need to know before you use Aimovig

Do not use Aimovig:
- if you are allergic to erenumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Aimovig:
- if you have ever had an allergic reaction to rubber latex. The container of this medicinal product contains latex rubber within the cap.
- if you suffer from a cardiovascular disease. Aimovig has not been studied in patients with certain cardiovascular diseases.

Talk to your doctor or get emergency medical help immediately:
- if you get any symptoms of a serious allergic reaction, such as rash or swelling usually of the face, mouth, tongue, or throat; or difficulty breathing. Serious allergic reactions can happen within minutes, but some may happen more than one week after using Aimovig.
- Contact a doctor if you get constipation and seek medical help immediately if you develop constipation with severe or constant belly (abdominal) pain and vomiting swelling of abdomen or bloating. Constipation can occur when treated with Aimovig. It is usually mild or moderate in intensity. However, some patients using Aimovig have had constipation with serious complications and have been hospitalised. Some cases have required surgery.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children or adolescents (under 18 years old) because the use of Aimovig has not been studied in this age group.

Other medicines and Aimovig
Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

Pregnancy
Your doctor will decide whether you should stop using Aimovig during pregnancy.

Breast-feeding
Monoclonal antibodies like Aimovig are known to pass into breast milk during the first few days after birth, but after this first period Aimovig can be used. Talk to your doctor about using Aimovig while breast-feeding in order to help you decide whether you should stop breast-feeding or stop using Aimovig.

Driving and using machines
Aimovig is unlikely to affect your ability to drive and use machines.

Aimovig contains sodium
Aimovig contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially “sodium-free”.

3. How to use Aimovig

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

If you have not noticed any treatment effect after 3 months, tell your doctor who will decide whether you should continue treatment.

Use Aimovig exactly as prescribed by your doctor. If your doctor prescribes the 70 mg dose you should have one injection once every 4 weeks. If your doctor prescribes the 140 mg dose you should have either one injection of Aimovig 140 mg or two injections of Aimovig 70 mg once every 4 weeks. If you are having two injections of Aimovig 70 mg, the second injection must be given immediately after the first one at a different injection site. Make sure that you inject the entire contents of both syringes.

Aimovig is given as an injection under your skin (known as a subcutaneous injection). You or your caregiver can give the injection into your abdomen or your thigh. The outer area of your upper arm can also be used as an injection site, but only if someone else is giving you the injection. If you need 2 injections, they should be given in different sites to avoid hardening of the skin and should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard.

Your doctor or nurse will give you or your caregiver training in the right way to prepare and inject Aimovig. Do not try to inject Aimovig until this training has been given.

Aimovig syringes are for single use only.

For detailed instructions on how to inject Aimovig, see "Instructions for use of Aimovig pre-filled syringe" at the end of this leaflet.

If you use more Aimovig than you should
If you have received more Aimovig than you should or if the dose has been given earlier than it should have been, tell your doctor.

If you forget to use Aimovig
- If you forget an Aimovig dose, take it as soon as possible after you realise.
- Then contact your doctor, who will tell you when you should schedule your next dose. Follow the new schedule exactly as your doctor has told you.

If you stop using Aimovig
Do not stop using Aimovig without talking to your doctor first. Your symptoms may return if you stop the treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects are listed below. Most of these side effects are mild to moderate.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- allergic reactions such as rash, swelling, hives or difficulty breathing (see section 2)
- constipation
- itching
- muscle spasms
- injection site reactions, such as pain, redness and swelling where the injection is given.

Aimovig may cause skin reactions such as rash or itching.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Aimovig

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Keep the syringe(s) in the outer carton in order to protect from light. Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

After Aimovig has been taken out of the refrigerator, it must be kept at room temperature (up to 25°C) in the outer carton and must be used within 14 days, or else discarded. Do not put Aimovig back in the refrigerator once it has been removed.

Do not use this medicine if you notice that the solution contains particles, is cloudy or is distinctly yellow.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Aimovig contains
- The active substance is erenumab.
- Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe contains 70 mg erenumab.
- Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled syringe contains 140 mg erenumab.
- The other ingredients are sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.

What Aimovig looks like and contents of the pack
Aimovig solution for injection is clear to opalescent, colourless to light yellow, and practically free from particles.

Each pack contains one single-use pre-filled syringe.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
Alcon-Couvreur
Rijksweg 14
B-2870 Puurs
Belgium

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

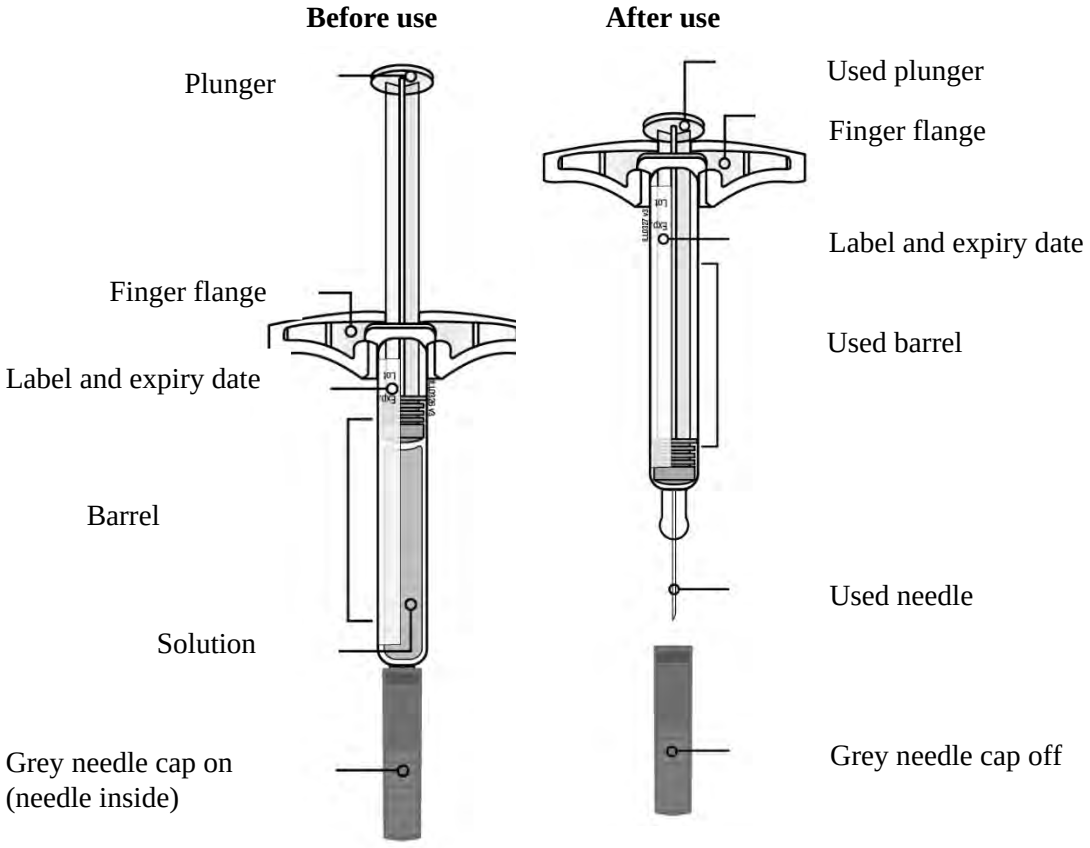
This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

Instructions for use of Aimovig pre-filled syringe

Illustration of the syringe



Note: Needle is inside the grey needle cap.

General

Before you use the Aimovig pre-filled syringe, read this important information:



Step 1: Prepare
Note: The prescribed dose of Aimovig is either 70 mg or 140 mg. This means that for the 70 mg dose you must inject the contents of one 70 mg single-use syringe. For the 140 mg dose you must inject the contents of either one 140 mg single-use syringe or two 70 mg single-use syringes, one after the other.

(**A)**

Remove Aimovig pre-filled syringe(s) from the carton by holding it/them at the barrel. You may need to use either one or two syringes based on your prescribed dose. Do not shake.

To avoid discomfort at the site of injection, leave the syringe(s) at room temperature for at least 30 minutes before injecting.

Note: Do not try to warm the syringe(s) by using a heat source such as hot water or microwave.

(B)

Inspect the syringe(s). Make sure the solution you see in the syringe is clear and colourless to light yellow.

Note:
- Do not use the syringe if any part of it appears cracked or broken.
- Do not use the syringe if it has been dropped.
- Do not use the syringe if the needle cap is missing or is not securely attached.

In all cases described above, use a new syringe, and if you are unsure contact your doctor or pharmacist.

(C)

Gather all materials needed for the injections:



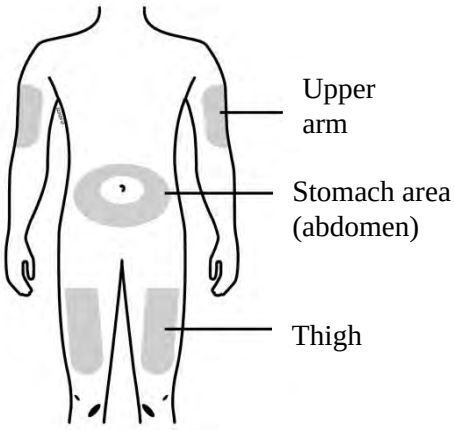


Wash your hands thoroughly with soap and water.

On a clean, well-lit work surface, place the:
- New syringe(s)
- Alcohol wipes
- Cotton balls or gauze pads
- Adhesive plasters
- Sharps disposal container

(D)

Prepare and clean the injection site(s).



Only use the following injection sites:
- Thigh
- Stomach area (abdomen) (except for a 5 cm area around the navel)
- Outer area of upper arm (only if someone else is giving you the injection)

Clean the injection site with an alcohol wipe and let the skin dry.

Choose a different site each time you give yourself an injection. If you need to use the same injection site, just make sure it is not the same spot on that site you used last time.

Note:
- After you have cleaned the area, do not touch it again before injecting.
- Do not choose an area where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks.

Step 2: Get ready

(E)

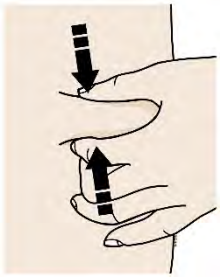
Pull the grey needle cap straight off and away from your body, only when you are ready to inject. The injection must be administered within 5 minutes. It is normal to see a drop of liquid at the end of the needle.



Note**:**
- Do not leave the grey needle cap off for more than 5 minutes. This can dry out the medicine.
- Do not twist or bend the grey needle cap.
- Do not put the grey needle cap back onto the syringe once it has been removed.

(F)

Firmly pinch the skin at the injection site.



Note: Keep skin pinched while injecting.

Step 3: Inject

(G)

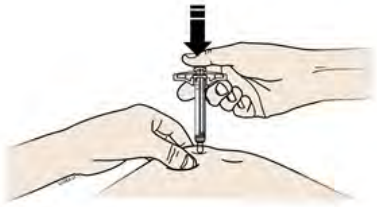
While pinching, insert the syringe needle into the skin at an angle of 45 to 90 degrees.



Do not place your finger on the plunger while inserting the needle.

(H)

Using slow and constant pressure, push the plunger rod all the way down until it stops moving.



(I)

When done, release your thumb, and gently lift the syringe off of the skin and then release the pinched skin.



Note: When you remove the syringe, if it looks like there is still medicine in the syringe barrel this means you have not received a full dose. Contact your doctor.

Step 4: Finish

(J)



Discard the used syringe and the grey needle cap.
Put the used syringe in a sharps disposal container immediately after use. Talk to your doctor or pharmacist about proper disposal. There may be local regulations for disposal.

Note:
- Do not reuse the syringe.
- Do not recycle the syringe or sharps disposal container, or throw them into household waste.

Always keep the sharps disposal container out of the reach of children.

(K)

Examine the injection site.
If there is any blood on the skin, press a cotton ball or gauze pad onto the injection site. Do not rub the injection site. Apply an adhesive plaster if needed.

If your dose is 140 mg and you are using two Aimovig 70 mg syringes, repeat steps 1(D) to 4 with the second syringe to inject the full dose.



Package leaflet: Information for the user

Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen
Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen
erenumab

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Aimovig is and what it is used for
2. What you need to know before you use Aimovig
3. How to use Aimovig
4. Possible side effects
5. How to store Aimovig
6. Contents of the pack and other information

1. What Aimovig is and what it is used for

Aimovig contains the active substance erenumab. It belongs to a group of medicines called monoclonal antibodies.

Aimovig works by blocking the activity of the CGRP molecule, which has been linked to migraine (CGRP stands for calcitonin gene-related peptide).

Aimovig is used to prevent migraine in adults who have at least 4 migraine days per month when starting treatment with Aimovig.

2. What you need to know before you use Aimovig

Do not use Aimovig:
- if you are allergic to erenumab or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor before using Aimovig:
- if you have ever had an allergic reaction to rubber latex. The container of this medicinal product contains latex rubber within the cap.
- if you suffer from a cardiovascular disease. Aimovig has not been studied in patients with certain cardiovascular diseases.

Talk to your doctor or get emergency medical help immediately:
- if you get any symptoms of a serious allergic reaction, such as rash or swelling usually of the face, mouth, tongue, or throat; or difficulty breathing. Serious allergic reactions can happen within minutes, but some may happen more than one week after using Aimovig.
- Contact a doctor if you get constipation and seek medical help immediately if you develop constipation with severe or constant belly (abdominal) pain and vomiting swelling of abdomen or bloating. Constipation can occur when treated with Aimovig. It is usually mild or moderate in intensity. However, some patients using Aimovig have had constipation with serious complications and have been hospitalised. Some cases have required surgery.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children or adolescents (under 18 years old) because the use of Aimovig has not been studied in this age group.

Other medicines and Aimovig
Tell your doctor or pharmacist if you are using, have recently used or might use any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before using this medicine.

Pregnancy
Your doctor will decide whether you should stop using Aimovig during pregnancy.

Breast-feeding
Monoclonal antibodies like Aimovig are known to pass into breast milk during the first few days after birth, but after this first period Aimovig can be used. Talk to your doctor about using Aimovig while breast-feeding in order to help you decide whether you should stop breast-feeding or stop using Aimovig.

Driving and using machines
Aimovig is unlikely to affect your ability to drive and use machines.

Aimovig contains sodium
Aimovig contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially “sodium-free”.

3. How to use Aimovig

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor if you are not sure.

If you have not noticed any treatment effect after 3 months, tell your doctor who will decide whether you should continue treatment.

Use Aimovig exactly as prescribed by your doctor. If your doctor prescribes the 70 mg dose you should have one injection once every 4 weeks. If your doctor prescribes the 140 mg dose you should have either one injection of Aimovig 140 mg or two injections of Aimovig 70 mg once every 4 weeks. If you are having two injections of Aimovig 70 mg, the second injection must be given immediately after the first one at a different injection site. Make sure that you inject the entire contents of both pens.

Aimovig is given as an injection under your skin (known as a subcutaneous injection). You or your caregiver can give the injection into your abdomen or your thigh. The outer area of your upper arm can also be used as an injection site, but only if someone else is giving you the injection. If you need 2 injections, they should be given in different sites to avoid hardening of the skin and should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard.

Your doctor or nurse will give you or your caregiver training in the right way to prepare and inject Aimovig. Do not try to inject Aimovig until this training has been given.

Aimovig pens are for single use only.

For detailed instructions on how to inject Aimovig, see "Instructions for use of Aimovig pre-filled pen" at the end of this leaflet.

If you use more Aimovig than you should
If you have received more Aimovig than you should or if the dose has been given earlier than it should have been, tell your doctor.

If you forget to use Aimovig
- If you forget an Aimovig dose, take it as soon as possible after you realise.
- Then contact your doctor, who will tell you when you should schedule your next dose. Follow the new schedule exactly as your doctor has told you.

If you stop using Aimovig
Do not stop using Aimovig without talking to your doctor first. Your symptoms may return if you stop the treatment.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Possible side effects are listed below. Most of these side effects are mild to moderate.

Common: may affect up to 1 in 10 people
- allergic reactions such as rash, swelling, hives or difficulty breathing (see section 2)
- constipation
- itching
- muscle spasms
- injection site reactions, such as pain, redness and swelling where the injection is given.

Aimovig may cause skin reactions such as rash or itching.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Aimovig

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the label and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Keep the pen(s) in the outer carton in order to protect from light. Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

After Aimovig has been taken out of the refrigerator, it must be kept at room temperature (up to 25°C) in the outer carton and must be used within 14 days, or else discarded. Do not put Aimovig back in the refrigerator once it has been removed.

Do not use this medicine if you notice that the solution contains particles, is cloudy or is distinctly yellow.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Aimovig contains
- The active substance is erenumab.
- Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen contains 70 mg erenumab.
- Aimovig 140 mg solution for injection in pre-filled pen contains 140 mg erenumab.
- The other ingredients are sucrose, polysorbate 80, sodium hydroxide, glacial acetic acid, water for injections.

What Aimovig looks like and contents of the pack
Aimovig solution for injection is clear to opalescent, colourless to light yellow, and practically free from particles.

Aimovig is available in packs containing one single-use pre-filled pen and in multipacks containing 3 (3x1) pre-filled pens.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ireland

Manufacturer
Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6336 Langkampfen
Austria

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

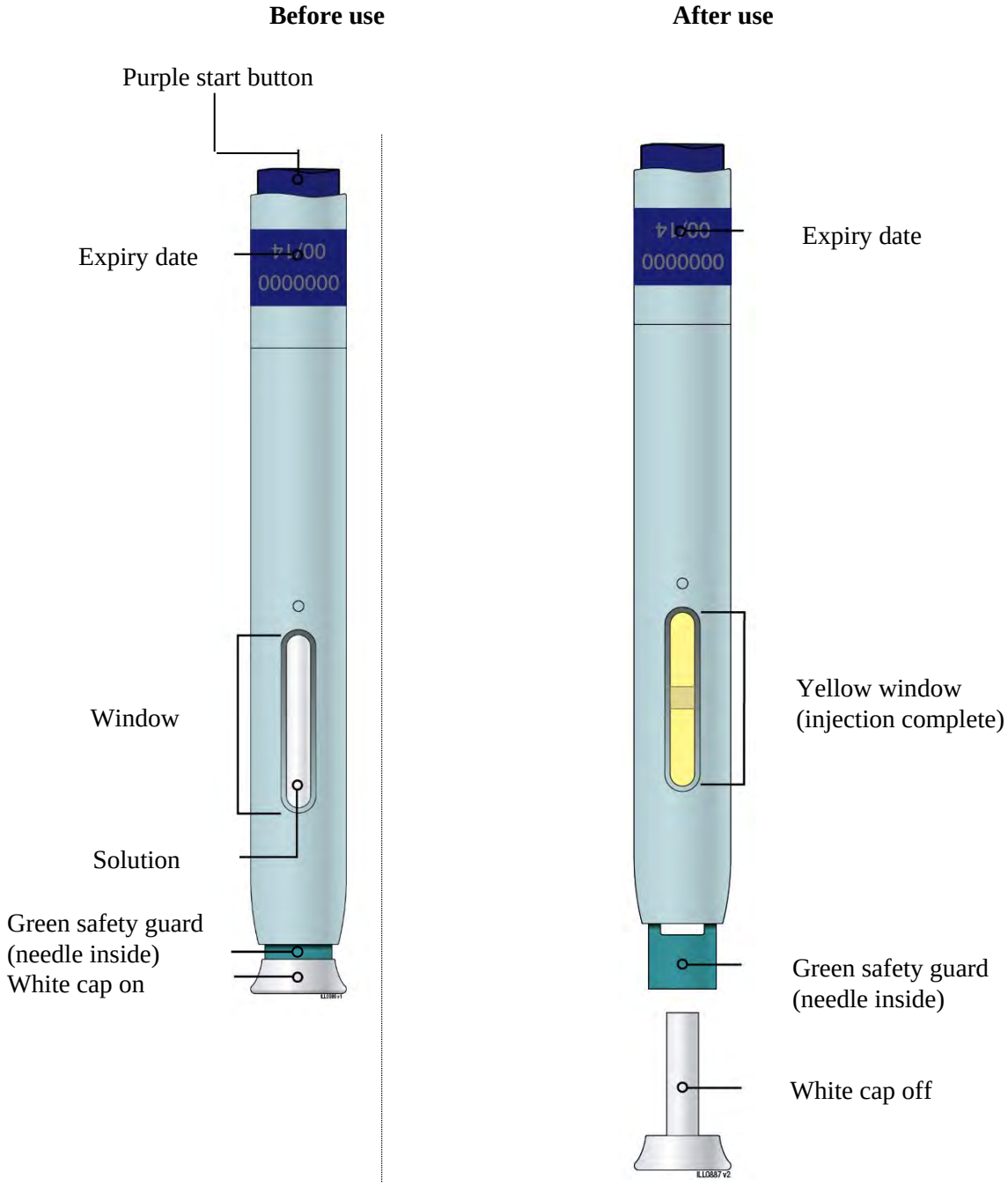
This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

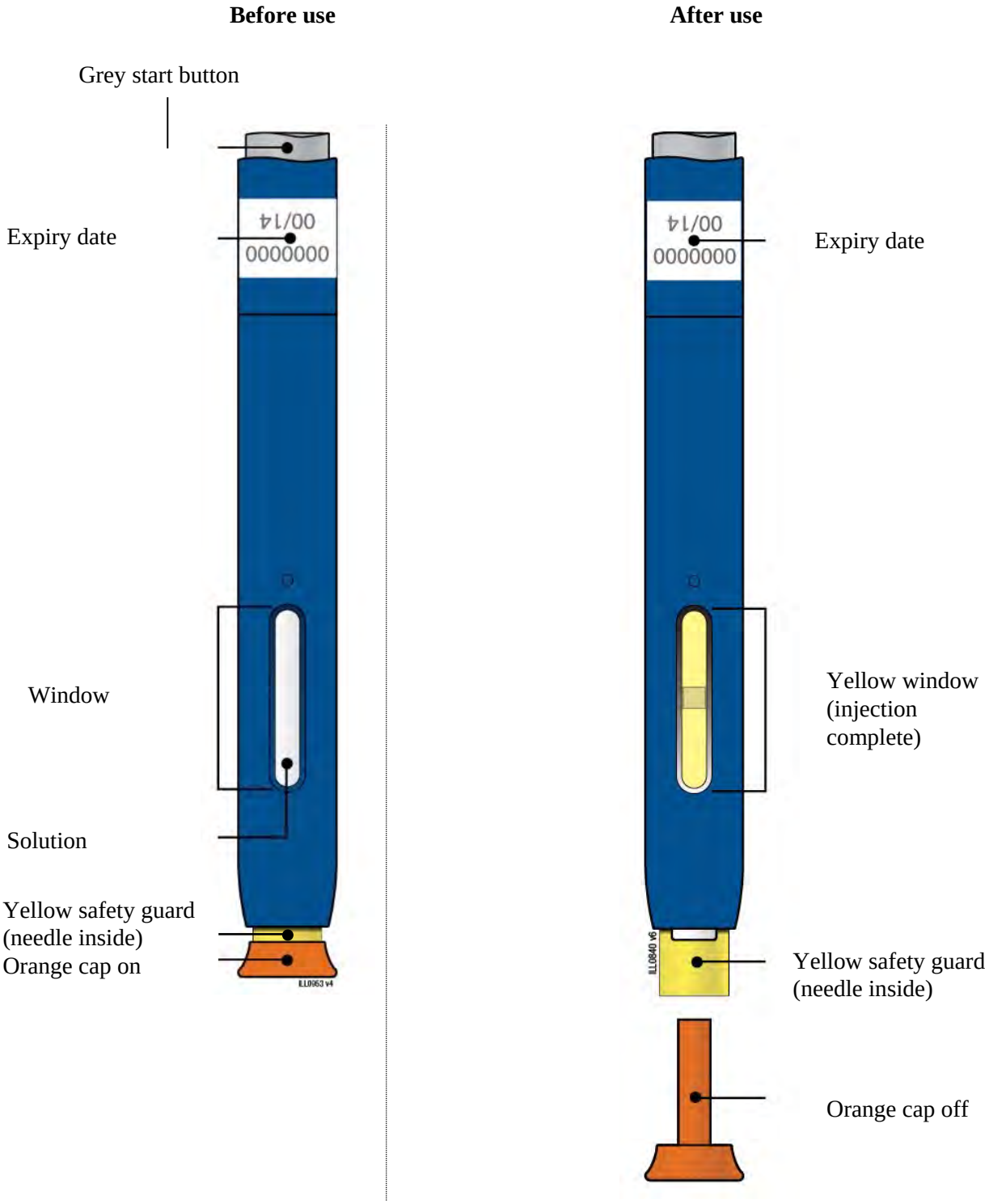
Instructions for use of Aimovig pre-filled pens

Illustration of the Aimovig 70 mg pen (with light blue body, purple start button, white cap and green safety guard)



Note: Needle is inside the green safety guard.

Illustration of the Aimovig 140 mg pen (with dark blue body, grey start button, orange cap and yellow safety guard)



Note: Needle is inside the yellow safety guard.

General

Before you use the Aimovig pre-filled pen, read this information.

Step 1: Prepare
Note: The prescribed dose of Aimovig is either 70 mg or 140 mg. This means that for the 70 mg dose you must inject the contents of one 70 mg single-use pen. For the 140 mg dose you must inject the contents of either one 140 mg single-use pen or two 70 mg single-use pens, one after the other.

(A)

Carefully lift Aimovig pre-filled pen(s) out of the carton. You may need to use either one or two pens based on your prescribed dose. Do not shake.

To avoid discomfort at the site of injection, leave the pen(s) at room temperature for at least 30 minutes before injecting.

Note: Do not try to warm the pen(s) by using a heat source such as hot water or microwave.

(B)

Inspect the pen(s). Make sure the solution you see in the window is clear and colourless to light yellow.

Note:
- Do not use the pen(s) if any part appears cracked or broken.
- Do not use any pen that has been dropped.
- Do not use the pen if the cap is missing or is not securely attached.

In all cases described above, use a new pen, and if you are unsure contact your doctor or pharmacist.

(C)

Gather all materials needed for the injection(s).

Wash your hands thoroughly with soap and water.

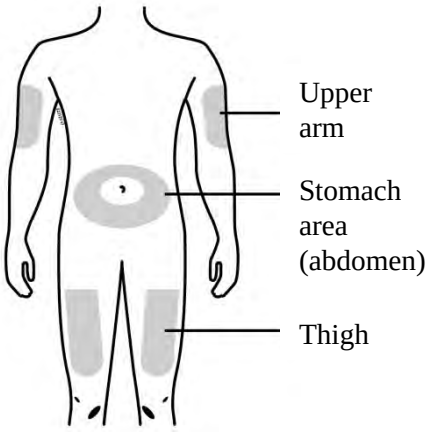
On a clean, well-lit work surface, place the:
- New pen(s)
- Alcohol wipe(s)
- Cotton ball(s) or gauze pad(s)
- Adhesive plaster(s)
- Sharps disposal container





(D)

Prepare and clean the injection site(s).



Only use the following injection sites:
- Thigh
- Stomach area (abdomen) (except for a 5 cm area around the navel)
- Outer area of upper arm (only if someone else is giving you the injection)

Clean the injection site with an alcohol wipe and let the skin dry.

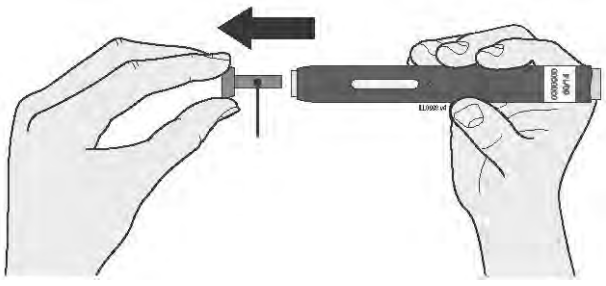
Choose a different site each time you give yourself an injection. If you need to use the same injection site, just make sure it is not the same spot on that site you used last time.

Note:
- After you have cleaned the area, do not touch it again before injecting.
- Do not choose an area where the skin is tender, bruised, red, or hard. Avoid injecting into areas with scars or stretch marks.

Step 2: Get ready

(E)

Pull the cap straight off, only when you are ready to inject. The injection must be administered **within 5 minutes**. It is normal to see a drop of liquid at the end of the needle or safety guard.

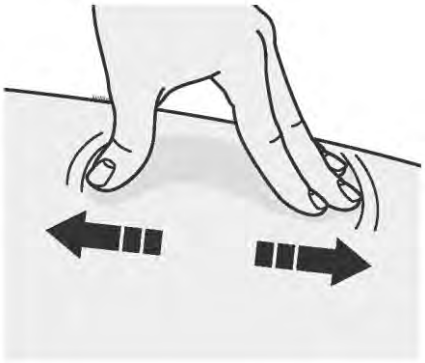


Note:
- Do not leave the cap off for more than 5 minutes. This can dry out the medicine.
- Do not twist or bend the cap.
- Do not put the cap back onto the pen once it has been removed.
- Do not put your fingers into the safety guard.

(F)

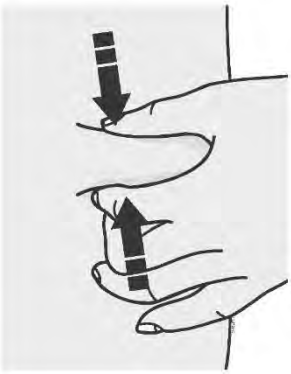
Create a firm surface at the selected injection site (thigh, stomach, or outer areas of the upper arm), by using **either** the Stretch method **or** the Pinch method.

Stretch method
Stretch skin firmly by moving your thumb and fingers in opposite directions, creating an area about **five** cm wide.



or

Pinch method
Pinch skin firmly between your thumb and fingers, creating an area about **five** cm wide.

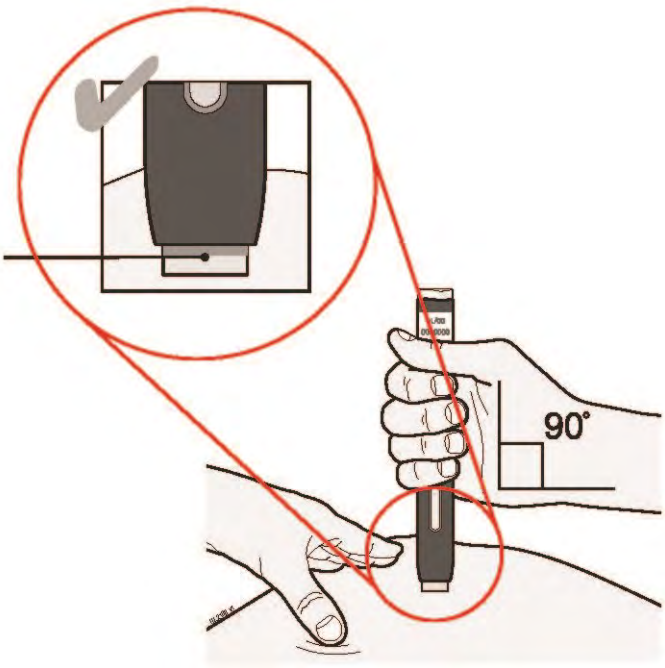


Note: It is important to keep skin stretched or pinched while injecting.

Step 3: Inject

(G)

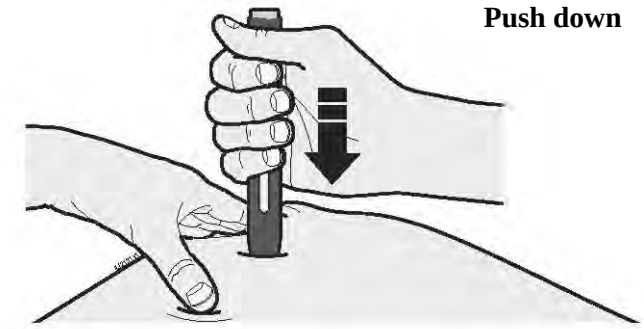
Keep holding the stretched/pinched skin. With the cap off, put the safety guard of the pen on the skin at an angle of 90 degrees. The needle is inside the safety guard.



Note: Do not touch the start button yet.

(H)

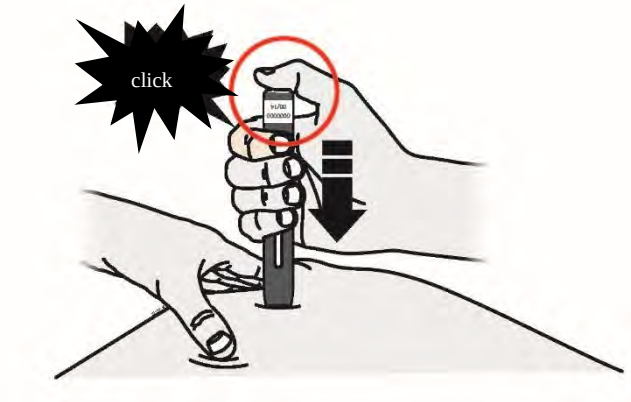
Firmly push the pen down onto the skin until it stops moving.



Note: You must push all the way down but do not touch the start button until you are ready to inject.

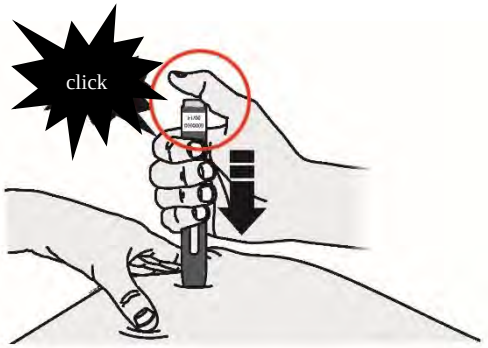
(I)

Press the start button. You will hear a click.

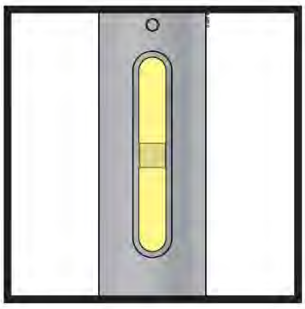


(J)

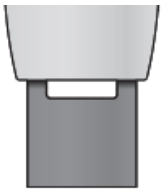
Remove your thumb from the button, but keep pushing down on the skin. The injection could take about 15 seconds.




15 seconds



Note: When the injection is completed, the window will turn from clear to yellow and you may hear a second click.



Note:

- After you remove the pen from the skin, the needle will automatically be covered by the safety guard.
- When you remove the pen, if the window has not turned yellow, or if it looks like the medicine is still injecting, this means you have not received a full dose. Contact your doctor immediately.

Step 4: Finish

(K)

Discard the used pen and the cap.
Put the used pen in a sharps disposal container immediately after use. Talk to your doctor or pharmacist about proper disposal. There may be local regulations for disposal.

Note:
- Do not reuse the pen.
- Do not recycle the pen or sharps disposal container, or throw them into household waste.
- Always keep the sharps disposal container out of the reach of children.



(L)

Examine the injection site.
If there is any blood on the skin, press a cotton ball or gauze pad onto the injection site. Do not rub the injection site. Apply an adhesive plaster if needed.

If your dose is 140 mg and you are using two Aimovig 70 mg pens, repeat steps 1(D) to 4 with the second pen to inject the full dose.



ANNEX IV

SCIENTIFIC CONCLUSIONS AND GROUNDS FOR THE VARIATION TO THE TERMS OF THE MARKETING AUTHORISATION(S)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for erenumab, the scientific conclusions of CHMP are as follows:

In view of available data on the cases of serious constipation from spontaneous reports, further characterisation of constipation events in the Summary of Product Characteristics is warranted.

The CHMP agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for erenumab the CHMP is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing erenumab is unchanged subject to the proposed changes to the product information

The CHMP recommends that the terms of the marketing authorisation(s) should be varied.

別添I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（欧州製品概要）

▼本医薬品は、追加モニタリングの対象である。このため、新たな安全性情報の迅速な特定が可能である。医療専門家は、副作用の疑いがある場合には報告するよう求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照のこと。

1. 医薬品の名称

Aimovig 70 mg注射液入りのプレフィルドシリンジ

Aimovig 140 mg注射液入りのプレフィルドシリンジ

Aimovig 70 mg注射液入りのプレフィルドペン

Aimovig 140 mg注射液入りのプレフィルドペン

2. 定性的及び定量的組成

Aimovig 70 mg注射液入りのプレフィルドシリンジ

プレフィルドシリンジ1本あたりエレヌマブ70 mgを含有する。

Aimovig 140 mg注射液入りのプレフィルドシリンジ

プレフィルドシリンジ1本あたりエレヌマブ140 mgを含有する。

Aimovig 70 mg注射液入りのプレフィルドペン

プレフィルドペン1本あたりエレヌマブ70 mgを含有する。

Aimovig 140 mg注射液入りのプレフィルドペン

プレフィルドペン1本あたりエレヌマブ140 mgを含有する。

エレヌマブは、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た完全ヒトIgG2モノクローナル抗体である。

添加物一覧については6.1項を参照のこと。

3. 剤形

注射液（注射剤）

無色～淡黄色の溶液であり、澄明～わずかな乳白色である。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

Aimovigは、月間片頭痛日数が4日以上の成人の片頭痛の予防療法を適応とする。

4.2 用法・用量

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。

用量

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日以上の患者である。

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。

特殊な対象集団

高齢者（65歳以上）

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。

腎機能障害／肝機能障害

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）。

小児集団

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。

用法

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。

プレフィルドシリンジ

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。

プレフィルドペン

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。

4.3 禁忌

本医薬品の有効成分、又は6.1項に記載された添加物のいずれかに対する過敏症

4.4 重要な警告及び使用上の注意

特定の主要な心血管疾患を有する患者は臨床試験から除外された（5.1項参照）。このような患者では安全性データは得られていない。

過敏症反応

本剤の市販後の使用経験から、重篤な過敏症反応（発疹、血管浮腫、アナフィラキシー様反応等）が報告されている。これらの反応は投与後数分以内に発現することもあれば、1週間以上経過した後に発現することもある。このような過敏症反応に関連する症状について、患者に注意するよう促すこと。重篤又は重度の過敏症反応が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置をとること。

便秘

便秘はAimovigの一般的な望ましくない作用であり、通常は軽度又は中等度である。大部分の症例では、発症はAimovigの初回投与後に報告されたが、複数回投与後の発現も報告されている。ほとんどの症例で便秘は3カ月以内に回復した。市販後において、重篤な合併症を伴う便秘がエレヌマブで報告されている。これらの症例の一部では入院が必要となり、手術が必要な症例も含まれた。便秘の既往又は消化管運動低下を伴う薬剤の併用は、より重度の便秘のリスク及び便秘に関連する合併症を増加させる可能性があるため、便秘のリスクについて患者に警告し、便秘が回復しない又は悪化する場合は医師の診察を受けるように助言すること。重度の便秘が発現した場合は直ちに医師の診察を受けること。便秘は臨床的に適切かつ速やかに管理すべきである。重度の便秘には投与中止を考慮すること。

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるために、名前及び投与された製剤のロット番号を明記すること。

ラテックス過敏症者

Aimovigのプレフィルドシリンジ／ペンの着脱式キャップは乾燥天然ゴムのラテックスを含有し、ラテックスに感受性がある患者ではアレルギー反応が惹起される可能性がある。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

モノクローナル抗体の代謝経路に基づき、併用薬の曝露に対する影響は予想されていない。経口避妊薬（エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート）やスマトリプタンとの相互作用は、健康被験者を対象とした治験では認められていない。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦にエレヌマブを投与したデータは限られている。動物試験では、生殖毒性に関して直接的又は間接的な悪影響は示されていない（5.3項参照）。予防措置として妊婦へAimovigの投与は避けることが望ましい。

授乳

エレヌマブがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。ヒトIgGは、出産後最初の数日間の母乳に排泄され、その後すぐに減少することが知られているため、この短期間に母乳で育った乳児に対するリスクを否定することはできない。臨床的に必要な場合に限り、授乳期間中のAimovigの投与を検討する。

受胎能

動物試験では、雌雄の受胎能への影響は示されなかった（5.3項参照）。

4.7 運転及び機械操作能力への影響

Aimovigが運転及び機械操作能力に及ぼす影響は、認められない又は無視できる程度と予想される。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

登録試験では、計2,500例を超える患者（2,600人年超）にAimovigが投与されている。このうち1,300例を超える患者が12カ月以上曝露された。

Aimovig 70 mg及び140 mgを投与された患者で報告された副作用は、注射部位反応（5.6%／4.5%）、便秘（1.3%／3.2%）、筋痙縮（0.1%／2.0%）及びそう痒症（0.7%／1.8%）であった。多くの副作用の重症度は軽度又は中等度であった。これらの試験で有害事象のために投与を中止した患者は2%未満であった。

副作用の一覧表

試験の12週間のプラセボ対照期間及び製造販売後にAimovigが投与された患者に認められたすべての副作用を表1に示す。各器官別大分類では、副作用が発現頻度の高い順に示されている。各頻度分類では、副作用が重症度の高い順に示されている。加えて、各副作用に対応する頻度分類は以下のルールに基づいている：極めて高頻度（1/10以上）、高頻度（1/100以上1/10未満）、低頻度（1/1,000以上1/100未満）、まれ（1/10,000以上1/1,000未満）、極めてまれ（1/10,000未満）。

表1　　副作用の一覧表

器官別大分類	副作用	頻度分類
免疫系障害	血管浮腫、アナフィラキシー、発疹、腫脹／浮腫、蕁麻疹などの過敏症	高頻度
胃腸障害	便秘	高頻度
皮膚および皮下組織障害	そう痒症[b]	高頻度
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	高頻度
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[a]	高頻度
[a] 下記の「特定の副作用の説明」の項目を参照のこと。 [b] そう痒症には、全身性そう痒症、そう痒症、そう痒性皮疹の基本語が含まれる。		

特定の副作用の説明

注射部位反応

併合した試験結果において12週間プラセボ対照期間に認められた注射部位反応は軽度であり、多くは一過性であった。エレヌマブ70 mgを投与された患者において、注射部位発疹のために投与を中止した症例が1例認められた。最も高頻度の注射部位反応は、限局性疼痛、紅斑及びそう痒症であった。通常、注射部位疼痛は投与後1時間以内に消失した。

皮膚反応及び過敏症反応

併合した試験結果において12週間プラセボ対照期間に認められた発疹、そう痒症及び腫脹／浮腫の症例は重篤ではなく、多くは軽度であり、投与の中止には至らなかった。

市販後の使用経験では、血管浮腫及びアナフィラキシーも認められた。

免疫原性

臨床試験において、二重盲検投与期間中の抗エレヌマブ抗体の発現率は、エレヌマブ70 mgを投与された被験者では6.3%（56/884）（そのうち3例は*in vitro*中和活性を有していた）、エレヌマブ140 mgを投与された被験者では2.6%（13/504）（*in vitro*中和活性を有する被験者はいなかった）であった。有効性及び安全性において、抗エレヌマブ抗体発現の影響は認められなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本医薬品の承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告によって、本医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続したモニタリングが可能になる。医療関係者は、付録Vに一覧を示した各国の報告システムを通じて、副作用が疑われる事象をすべて報告すること。

4.9 過量投与

臨床試験では、過量投与の症例は報告されていない。

臨床試験では、エレヌマブ280 mg以下の用量が皮下投与され、許容されない有害事象は認められなかった。

過量投与が起こった場合は患者の症状に対する治療を行い、必要に応じて対症療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：鎮痛薬、抗片頭痛製剤、ATC分類：N02CX07

作用機序

エレヌマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）受容体に結合するヒトモノクローナル抗体である。CGRP受容体は、三叉神経節などの片頭痛病態生理に関連する部位に位置している。エレヌマブは、CGRPの受容体への結合と強力かつ特異的に競合し、CGRP受容体でのCGRPの機能を阻害するが、他のカルシトニンファミリーに属する受容体に対しては有意な活性を示さない。

CGRPは、侵害受容シグナル伝達と、片頭痛病態生理に関連している血管拡張神経を調節する神経ペプチドである。他の神経ペプチドとは対照的に、CGRPのレベルは、片頭痛の期間中には有

意に上昇するが、頭痛の軽減に伴い正常に戻ることが示されている。CGRPの静脈内注入によって患者に片頭痛のような頭痛が誘発される。

CGRPの作用を阻害すると、理論上、虚血に関連した症状での代償性血管拡張を減弱する可能性がある。試験では、運動を管理した状態下の安定狭心症患者を対象に、Aimovig140 mg単回静脈内投与の影響を評価した。Aimovig投与群では、プラセボ投与群と比較して同程度の運動時間を示し、心筋虚血の悪化は認められなかった。

臨床的有効性及び安全性

Aimovig（エレヌマブ）は、慢性片頭痛及び反復性片頭痛を対象とした2つのピボタル試験で、片頭痛の予防療法について評価された。両試験への登録患者は、12カ月以上にわたり、国際頭痛分類第3版（ICHD-III）の診断基準に準拠した片頭痛（前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛）の既往を有していた。高齢患者（65歳超）、慢性片頭痛を対象とした試験ではオピオイド乱用性患者、反復性片頭痛を対象とした試験では薬剤の使用過多による患者、また、スクリーニング前12カ月以内に心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はその他の血行再建術を有する患者は除外された。管理不良の高血圧患者又はBMIが40を超える患者は、試験1から除外された。

慢性片頭痛

試験1

前兆の伴う片頭痛又は前兆の伴わない片頭痛の既往を有する患者（月間頭痛日数が15日以上で、月間片頭痛日数が8日以上）を対象とした無作為化、多施設共同、12週間、プラセボ対照、二重盲検試験では、Aimovig（エレヌマブ）を慢性片頭痛の予防療法のための単独療法として評価した。

667例を、プラセボ群（n = 286）、エレヌマブ70 mg群（n = 191）、140 mg群（n = 190）に3：2：2の比率でランダム化し、片頭痛急性期治療薬の使用過多（全患者のうち41%で認められた）の有無で層別化した。患者は、治験期間中に片頭痛急性期治療薬を使用することが認められた。

被験者背景及びベースライン時の疾病特性は投与群間で均衡であり、比較が可能であった。患者の年齢の中央値は43歳、83%が女性であり、94%が白人であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は、月間片頭痛日数が約18日であった。全体のうち68%の患者では、過去の予防薬療法薬において、有効性の欠如又は忍容性不良のために1回以上の不成功歴があり、49%の患者では2回以上の不成功歴があった。エレヌマブ群の計366例（96%）及びプラセボ群の265例（93%）が本治験を完了した（12週目の評価を完了した）。

エレヌマブの効果は投与した最初の週から認められ、1カ月目からの月1回の解析及び追跡調査における週1回の解析で、プラセボと比較して平均月間片頭痛日数の減少が認められた。

図1　　試験1における月間片頭痛日数の経時的なベースラインからの変化（投与3カ月目の主要評価項目まで）

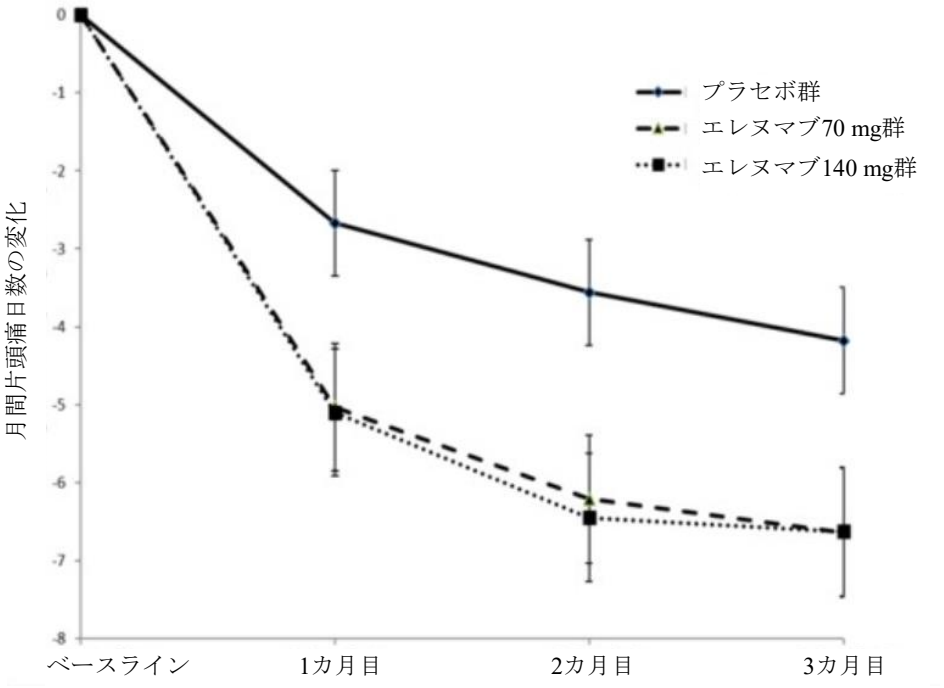


表2　試験1における投与12週目の有効性アウトカム及び患者報告アウトカムのベースラインからの変化

	Aimovig（エレヌマブ）140 mg (n = 187)	**Aimovig（エレヌマブ）70 mg** (n = 188)	**プラセボ** (n = 281)	**治療群間差** (95% CI)	P値
有効性アウトカム					
MMD					
平均変化 (95% CI)	-6.6 (-7.5, -5.8)	-6.6 (-7.5; -5.8)	-4.2 (-4.9, -3.5)	いずれも-2.5 (-3.5, -1.4)	いずれも <0.001
ベースライン (SD)	17.8 (4.7)	17.9 (4.4)	18.2 (4.7)		
MMDが50%以上減少した被験者					
割合 [%]	41.2%	39.9%	23.5%	該当せず	いずれも <0.001[a,d]
MMDが75%以上減少した被験者					
割合 [%]	20.9%	17.0%	7.8%	該当せず	該当せず[b]
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数					
平均変化 (95% CI)	-4.1 (-4.7, -3.6)	-3.5 (-4.0, -2.9)	-1.6 (-2.1, -1.1)	70 mg: -1.9 (-2.6, -1.1) 140 mg: -2.6 (-3.3, -1.8)	いずれも <0.001[a]
ベースライン (SD)	9.7 (7.0)	8.8 (7.2)	9.5 (7.6)		
患者報告アウトカムの測定					
HIT-6					
平均変化[c] (95% CI)	-5.6 (-6.5, -4.6)	-5.6 (-6.5, -4.6)	-3.1 (-3.9, -2.3)	70 mg: -2.5 (-3.7, -1.2) 140 mg: -2.5 (-3.7, -1.2)	該当せず[b]
MIDASの合計					
平均変化[c] (95% CI)	-19.8 (-25.6, -14.0)	-19.4 (-25.2, -13.6)	-7.5 (-12.4, -2.7)	70 mg: -11.9 (-19.3, -4.4) 140 mg: -12.2 (-19.7, -4.8)	該当せず[b]

CI = 信頼区間、MMD = 月間片頭痛日数、HIT-6 = 頭痛インパクトテスト、MIDAS = 片頭痛の障害評価

[a] 副次評価項目では、すべてのP値は未補正P値として報告され、多重比較のために補正すると統計的に有意となる。

[b] 探索的評価項目ではP値を示さない。

[c] HIT-6では、ベースラインからの変化及び減少を12週間の二重盲検投与期間の最後の4週間で評価した。MIDASでは、ベースラインからの変化及び減少を12週間にわたり評価した。データ収集の際の回答対象期間は3カ月とした。

[d] P値はオッズ比に基づき算出した。

予防療法薬の治療不成功歴が1回以上ある患者において、月間片頭痛日数（MMD）の減少に関して認められた治療群間差は、エレヌマブ140 mg群とプラセボ群との間で-3.3日（95%信頼区間［CI］：-4.6、-2.1）、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群との間で-2.5日（95% CI：-3.8、-1.2）であった。予防療法薬の治療不成功歴が2回以上ある患者において認められた治療群間差は、エレヌマブ140 mg群とプラセボ群との間で-4.3日（95% CI：-5.8、-2.8）、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群との間で-2.7日（95% CI：-4.2、-1.2）であった。また、予防療法薬の不成功歴が1回以上ある患者において、MMDが50%以上減少した患者の割合は、エレヌマブ投与群（140 mg：40.8%、70 mg：34.7%）の方がプラセボ投与群（17.3%）よりも高く、オッズ比はエレヌマブ140 mg投与群では3.3（95% CI：2.0、5.5）、エレヌマブ70 mg投与群では2.6（95% CI：1.6、4.5）であった。予防療法薬の治療不成功歴が2回以上ある患者でのこの割合は、エレヌマブ140 mg群で41.3%、

70 mg群で35.6%に対して、プラセボ群では14.2%であり、オッズ比はそれぞれ4.2（95% CI：2.2、7.9）、3.5（95% CI：1.8、6.6）であった。

この試験では患者の約41%が薬剤の使用過多が認められた。このような患者において、MMDの減少に関して認められた治療群間差は、エレヌマブ140 mg群とプラセボ群との間及びエレヌマブ70 mg群とプラセボ群との間のいずれにおいても-3.1日（95% CI：-4.8、-1.4）であり、片頭痛急性期治療薬の使用日数の減少に関して認められた治療群間差は、140 mg群で-2.8日（95% CI：-4.2、-1.4）、70 mg群で-3.3日（95% CI：-4.7、-1.9）であった。MMDが50%以上減少した患者の割合は、エレヌマブ群（140 mg：34.6%、70 mg：36.4%）の方がプラセボ群（17.7%）よりも高く、オッズ比はそれぞれ2.5（95% CI：1.3、4.9）、2.7（95% CI：1.4、5.2）であった。

患者にエレヌマブ70 mg及び／又は140 mgを投与した試験1の非盲検長期継続投与では、有効性が最長1年持続していた。患者の74.1%が52週の長期継続投与を完了した。2つの用量を統合すると、主要試験のベースラインと比較して、52週後に-9.3日のMMD減少が認められた。試験を完了した患者の59%が、試験の最終月に50%の減少を達成した。

反復性片頭痛

試験2

前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛に罹患した患者（月間片頭痛日数が4～14日）を対象とした無作為化、多施設共同、24週間、プラセボ対照、二重盲検試験では、反復性片頭痛の予防療法についてAimovig（エレヌマブ）を評価した。

955例を、エレヌマブ140 mg群（n = 319）、70 mg群（n = 317）又はプラセボ群（n = 319）に1：1：1の比率でランダム化した。患者は、治験期間中に頭痛急性期治療薬を使用することが認められた。

被験者背景及びベースライン時の疾病特性は投与群間で均衡であり、比較が可能であった。患者の年齢の中央値は42歳、85%が女性であり、89%が白人であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は、月間片頭痛日数が約8日であった。全体として、39%が過去の予防療法薬において、有効性の欠如又は忍容性不良のために1回以上の不成功歴があった。140 mg群294例（92%）、70 mg群287例（91%）及びプラセボ群284例（89%）が二重盲検期を完了した。

エレヌマブ投与群における片頭痛頻度は、プラセボ投与群と比較して、4～6カ月目から臨床的に意義があり、統計的に有意なベースラインからの減少を示した（図2）。プラセボ群との差は1カ月目から認められた。

図2　　試験2における月間片頭痛日数の経時的なベースラインからの変化（投与4、5、6カ月目の主要評価項目まで）

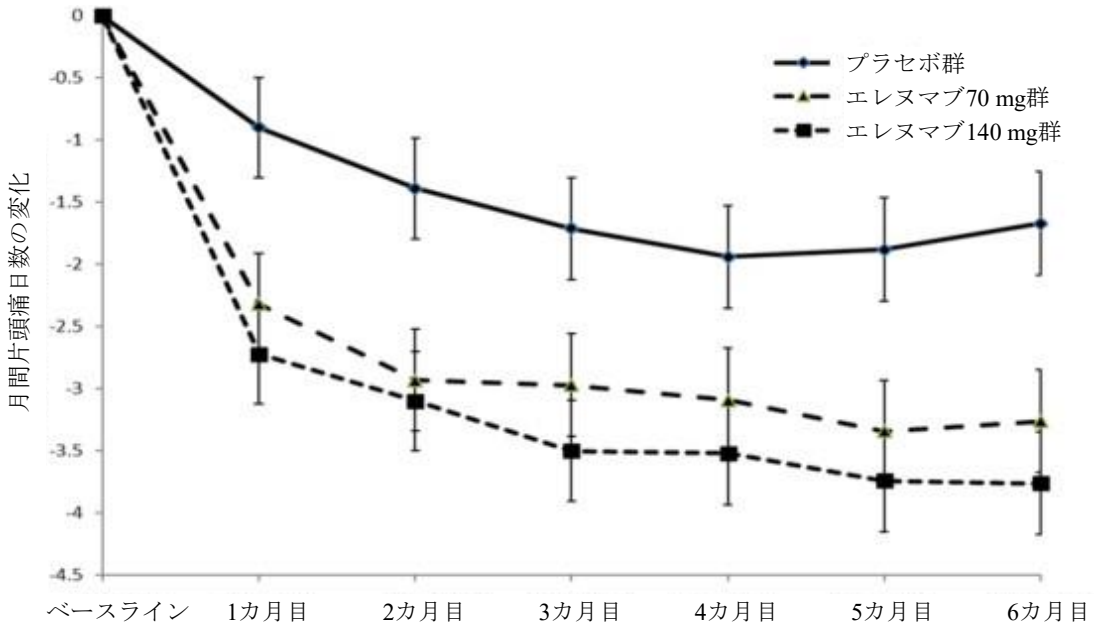


表3　試験2における投与13～24週目の有効性アウトカム及び患者報告アウトカムのベースラインからの変化

	Aimovig（エレヌマブ）140 mg (n = 318)	**Aimovig（エレヌマブ）70 mg** (n = 312)	**プラセボ** (n = 316)	**治療群間差** (95% CI)	**P値**
有効性アウトカム					
MMD					
平均変化 (95% CI)	-3.7 (-4.0, -3.3)	-3.2 (-3.6, -2.9)	-1.8 (-2.2, -1.5)	70 mg: -1.4 (-1.9, -0.9) 140 mg: -1.9 (-2.3, -1.4)	いずれも <0.001[a]
ベースライン (SD)	8.3 (2.5)	8.3 (2.5)	8.2 (2.5)		
MMDが50%以上減少した被験者					
割合 [%]	50.0%	43.3%	26.6%	該当せず	いずれも <0.001[a,d]
MMDが75%以上減少した被験者					
割合 [%]	22.0%	20.8%	7.9%	該当せず	該当せず[b]
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数					
平均変化 (95% CI)	-1.6 (-1.8, -1.4)	-1.1 (-1.3, -0.9)	-0.2 (-0.4, 0.0)	70 mg: -0.9(-1.2, -0.6) 140 mg: -1.4 (-1.7, -1.1)	いずれも <0.001[a]
ベースライン (SD)	3.4 (3.5)	3.2 (3.4)	3.4 (3.4)		
患者報告アウトカムの測定					
HIT-6					
平均変化[c] (95% CI)	-6.9 (-7.6, -6.3)	-6.7 (-7.4, -6.0)	-4.6 (-5.3, -4.0)	70 mg: -2.1 (-3.0, -1.1) 140 mg: -2.3 (-3.2, -1.3)	該当せず[b]
MIDAS（修正）の合計					
平均変化[c] (95% CI)	-7.5 (-8.3, -6.6)	-6.7 (-7.6, -5.9)	-4.6 (-5.5, -3.8)	70 mg: -2.1 (-3.3, -0.9) 140 mg: -2.8 (-4.0, -1.7)	該当せず[b]

CI = 信頼区間、MMD = 月間片頭痛日数、HIT-6 = 頭痛インパクトテスト、MIDAS = 片頭痛の障害評価

[a] 副次評価項目では、すべてのP値は未補正P値として報告され、多重比較のために補正すると統計的に有意となる。

[b] 探索的評価項目ではP値を示さなかった。

[c] HIT-6では、ベースラインからの変化及び減少を12週間の二重盲検投与期間の最後の4週間で評価した。MIDASでは、ベースラインからの変化及び減少を24週間にわたり評価した。データ収集の際の回答対象期間は1カ月とした。

[d] P値はオッズ比に基づき算出している。

予防療法薬の治療不成功歴が1回以上ある患者において、MMDの減少に関して認められた治療群間差は、エレヌマブ140 mg群とプラセボ群との間で-2.5日（95% CI：-3.4、-1.7）、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群との間で-2.0日（95% CI：-2.8、-1.2）であった。また、MMDが50%以上減少した患者の割合は、エレヌマブ投与群（140 mg：39.7%、70 mg：38.6%）の方がプラセボ投与群よりも高く、オッズ比はそれぞれ3.1（95% CI：1.7、5.5）、2.9（95% CI：1.6、5.3）であった。

試験2の実薬への再無作為化パートでは、有効性が最長1年持続していた。患者は実薬投与期（ATP）にエレヌマブ70 mg群又は140 mg群に再無作為化され、79.8%が52週間の試験全体を完了した。52週目までの月間片頭痛日数のベースラインからの減少は、70 mg ATP群で-4.22日、140 mg ATP群で-4.64日であった。52週目にMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、70 mg ATP群で61.0%、140 mg ATP群で64.9%であった。

小児集団

欧州医薬品庁は、1つ以上の小児部分集団を対象に片頭痛の予防のためにAimovigを投与した試験結果の提出を延期している（小児等への投与についての情報は4.2項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

エレヌマブは、CGRP受容体に対する結合の結果として非線形の動態を示す。しかし、エレヌマブを治療上適切な用量で4週間ごとに皮下投与した後のエレヌマブの薬物動態は、CGRP-Rに対する結合が飽和しているため、主に線形となった。健康被験者を対象に140 mgを月1回及び70 mgを月1回皮下投与したところ、平均C_{max}（標準偏差［SD］）はそれぞれ15.8（4.8）μg/mL及び6.1（2.1）μg/mL、平均AUC_{last}（SD）はそれぞれ505（139）day*μg/mL及び159（58）day*μg/mLであった。

140 mgを4週間ごとに皮下投与したところ血清中トラフ濃度での蓄積は2倍未満であり、12週間の投与によって血清中トラフ濃度は定常状態に近づいた。

吸収

健康成人にエレヌマブ140 mg又は70 mgを単回皮下投与したところ、4～6日で血清中最高濃度の中央値に達し、絶対的バイオアベイラビリティは82%と推定された。

分布

140 mgを単回静脈内投与したところ、終末相の分布容積（Vz）の平均値（SD）は3.86（0.77）Lと推定された。

代謝／消失

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、高濃度では主に非特異的なタンパク分解による経路を介して消失する。エレヌマブは、投与期間を通して非特異的なタンパク分解経路を介して主に消失し、有効半減期は28日である。

特殊な対象集団

腎機能障害を有する患者

重度の腎機能障害（eGFRが30 mL/min/1.73 m^2未満）を有する患者は検討されていない。エレヌマブの臨床試験から得られたデータを統合して実施した母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害患者と、腎機能が正常な患者との間に、エレヌマブの薬物動態に差は認められなかった（4.2項参照）。

肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者を対象とした試験は実施されていない。エレヌマブは、ヒトモノクローナル抗体のため、シトクロムP450酵素によって代謝されず、肝クリアランスはエレヌマブの主要なクリアランス経路ではない（4.2項参照）。

5.3 非臨床安全性データ

通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験に基づき、非臨床データからヒトに対して特に有害な影響は認められなかった。

エレヌマブを用いたがん原性試験は実施していない。エレヌマブは、げっ歯類に対しては薬理学的活性を示さない。エレヌマブは、カニクイザルに対しては生物学的活性を示すが、本種は発がんリスクを評価するための適切なモデルではない。エレヌマブの遺伝毒性は評価されていないが、モノクローナル抗体がDNAや染色体を変えるとは考えにくい。

反復投与毒性試験において、性成熟したサルに血清AUCに基づき臨床用量の70及び140 mgを4週間ごと投与したときの全身曝露量のそれぞれ最大246倍及び123倍となる曝露量となる最大150 mg/kgを週2回、最長6カ月間皮下投与したところ、有害な影響は認められなかった。これらの試験では、代替マーカーの受胎能（生殖器の解剖病理学的又は組織病理学的な変化）にも有害な影響は認められなかった。

カニクイザルを用いた生殖発生毒性試験では、AUCに基づき、ヒトに70及び140 mgを4週間に1回の投与したときの曝露量のそれぞれ約34及び17倍高い曝露量を妊娠期間中投与したところ、受胎能、胚・胎児発生、出生後発生（最長生後6カ月）に影響は認められなかった。出生時のサルで測定可能なエレヌマブの血清中濃度が観察され、エレヌマブが、他のIgG抗体と同様に、胎盤関門を通過することが確認された。

6. 薬剤学的特性

6.1 添加物一覧

精製白糖

ポリソルベート80

水酸化ナトリウム（pH調節用）

氷酢酸

注射用水

6.2 配合禁忌

配合変化試験が実施されていない場合は、本医薬品を他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

2年

6.4 重要な保管上の注意

プレフィルドシリンジ

冷蔵庫（2℃～8℃）で保管すること。凍結を避けて保存すること。

遮光のため、プレフィルドシリンジを外箱から出さないこと。

Aimovigを冷蔵庫から取り出して室温（25℃以下）で保管するときは14日以内に使用しなければならず、そうでない場合は廃棄すること。25℃より高い温度で保管した場合又は14日を超えて保管した場合は、廃棄すること。

プレフィルドペン

冷蔵庫（2℃～8℃）で保管すること。凍結しないこと。

遮光のため、プレフィルドペンを外箱から出さないこと。

Aimovigを冷蔵庫から取り出して室温（25℃以下）で保管するときは14日以内に使用しなければならず、そうでない場合は廃棄すること。25℃より高い温度で保管した場合又は14日を超えて保管した場合は、廃棄すること。

6.5 容器の材質及び内容物

プレフィルドシリンジ

Aimovigは、ステンレススチール製注射針と注射針カバー（ラテックスを含有するゴム製）付きのプレフィルドシリンジ（1 mL、Type 1ガラス製）で構成される。

Aimovigは、1本のプレフィルドシリンジが入ったパックである。

プレフィルドペン

Aimovigは、ステンレススチール製注射針と注射針カバー（ラテックスを含有するゴム製）付きのプレフィルドペン（1 mL、Type 1ガラス製）で構成される。

Aimovigの包装形態は、1本のプレフィルドペンが入ったパック及び3本のプレフィルドペンが入ったマルチパック（3×1）である。

すべての包装サイズが販売されているとは限らない。

6.6 廃棄及び他の取扱いに関する重要な注意

投与前に溶液を目視により確認し、にごりが認められる場合、明らかに黄色の場合、又は薄片や粒子が認められる場合は、使用しないこと。

プレフィルドシリンジ

注射部位に不快感が生じないように、プレフィルドシリンジは、投与前に室温（25℃以下）下で30分以上静置すること。また、直射日光を避けること。プレフィルドシリンジの注射液はすべて注射しなければならない。熱湯やマイクロ波などの熱源を用いてシリンジを温めてはならない。また、シリンジを振とうしないこと。

プレフィルドペン

注射部位に不快感が生じないように、プレフィルドペンは、投与前に室温（25℃以下）下で30分以上静置すること。また、直射日光を避けること。プレフィルドペンの注射液はすべて注射しなければならない。熱湯やマイクロ波などの熱源を用いてペンを温めてはならない。また、ペンを振とうしないこと。

未使用の医薬品や廃棄物は各国の要件にしたがって廃棄すること。

7. 医薬品製造販売承認取得者

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ireland

8. 製造販売承認番号

EU/1/18/1293/001-006

9. 初回承認日／承認更新日

2018年7月26日

10. 本文改訂年月

本医薬品についての詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイトhttp://www.ema.europa.eu.から入手できる。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use AIMOVIG safely and effectively. See full prescribing information for AIMOVIG.

AIMOVIG® (erenumab-aooe) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2018

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Dosage and Administration (2.2)	02/2021
Warnings and Precautions (5.3)	04/2020

----------INDICATIONS AND USAGE----------

AIMOVIG is a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist indicated for the preventive treatment of migraine in adults. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- For subcutaneous use only (2.1, 2.2)
- Recommended dosage is 70 mg once monthly; some patients may benefit from a dosage of 140 mg once monthly (2.1)
- The needle shield within the white or orange cap of the prefilled autoinjector and the gray needle cap of the prefilled syringe contain dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex (2.2)
- Administer in the abdomen, thigh, or upper arm subcutaneously (2.2)
- See Dosage and Administration for important administration instructions (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Injection: 70 mg/mL solution in a single-dose prefilled SureClick® autoinjector (3)
- Injection: 140 mg/mL in a single-dose prefilled SureClick® autoinjector (3)
- Injection: 70 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)
- Injection: 140 mg/mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

AIMOVIG is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to erenumab-aooe or to any of the excipients. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity Reactions: If a serious hypersensitivity reaction occurs, discontinue administration of AIMOVIG and initiate appropriate therapy. Hypersensitivity reactions can occur within hours to more than one week after administration. (5.1)
- Constipation with Serious Complications: Serious complications of constipation may occur. (5.2)
- Hypertension: New-onset or worsening of pre-existing hypertension may occur. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions in AIMOVIG clinical studies (occurring in at least 3% of treated patients and more often than placebo) are injection site reactions and constipation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Amgen Medical Information at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda gov/medwatch.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Patient Labeling.

Revised: 02/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosing
2.2 Important Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Constipation with Serious Complications
5.3 Hypertension
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Immunogenicity
6.3 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

AIMOVIG is indicated for the preventive treatment of migraine in adults.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosing

The recommended dosage of AIMOVIG is 70 mg injected subcutaneously once monthly. Some patients may benefit from a dosage of 140 mg injected subcutaneously once monthly.

If a dose of AIMOVIG is missed, administer as soon as possible. Thereafter, AIMOVIG can be scheduled monthly from the date of the last dose.

2.2 Important Administration Instructions

AIMOVIG is for subcutaneous use only.

The needle shield within the white or orange cap of the AIMOVIG prefilled autoinjector and gray needle cap of the AIMOVIG prefilled syringe contain dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex.

AIMOVIG is intended for patient self-administration. Prior to use, provide proper training to patients and/or caregivers on how to prepare and administer AIMOVIG using the single-dose prefilled autoinjector or single-dose prefilled syringe, including aseptic technique *[see Instructions for Use]*:

- Prior to subcutaneous administration, allow AIMOVIG to sit at room temperature for at least 30 minutes protected from direct sunlight *[see How Supplied/Storage and Handling (16.2)]*. This is important for administering the entire dose and helps minimize discomfort. Do not warm by using a heat source such as hot water or a microwave.
- Do not shake the product.
- Inspect visually for particulate matter and discoloration prior to administration *[see Dosage Forms and Strengths (3)]*. Do not use if the solution is cloudy or discolored or contains flakes or particles.
- Administer AIMOVIG in the abdomen, thigh, or upper arm subcutaneously. Do not inject into areas where the skin is tender, bruised, red, or hard.
- Both prefilled autoinjector and prefilled syringe are single-dose and deliver the entire contents.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AIMOVIG is a sterile, clear to opalescent, colorless to light yellow solution available as follows:

- Injection: 70 mg/mL in a single-dose prefilled SureClick autoinjector
- Injection: 140 mg/mL in a single-dose prefilled SureClick autoinjector

- Injection: 70 mg/mL in a single-dose prefilled syringe
- Injection: 140 mg/mL in a single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

AIMOVIG is contraindicated in patients with serious hypersensitivity to erenumab-aooe or to any of the excipients. Reactions have included anaphylaxis and angioedema *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and anaphylaxis, have been reported with AIMOVIG in postmarketing experience. Most hypersensitivity reactions were not serious and occurred within hours of administration, although some occurred more than one week after administration. If a serious or severe hypersensitivity reaction occurs, discontinue administration of AIMOVIG and initiate appropriate therapy *[see Contraindications (4), and Patient Counseling Information (17)]*.

5.2 Constipation with Serious Complications

Constipation with serious complications has been reported following the use of AIMOVIG in the postmarketing setting. There were cases that required hospitalization, including cases where surgery was necessary. In a majority of these cases, the onset of constipation was reported after the first dose of AIMOVIG; however, patients have also presented with constipation later on in treatment. AIMOVIG was discontinued in most reported cases of constipation with serious complications. Constipation was one of the most common (up to 3%) adverse reactions reported in clinical studies *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor patients treated with AIMOVIG for severe constipation and manage as clinically appropriate *[see Patient Counseling Information (17)]*. The concurrent use of medications associated with decreased gastrointestinal motility may increase the risk for more severe constipation and the potential for constipation-related complications.

5.3 Hypertension

Development of hypertension and worsening of pre-existing hypertension have been reported following the use of AIMOVIG in the postmarketing setting. Many of the patients had pre-existing hypertension or risk factors for hypertension. There were cases requiring pharmacological treatment and, in some cases, hospitalization. Hypertension may occur at any time during treatment but was most frequently reported within seven days of dose administration. In the majority of the cases, the onset or worsening of hypertension was reported after the first dose. AIMOVIG was discontinued in many of the reported cases.

Monitor patients treated with AIMOVIG for new-onset hypertension, or worsening of pre-existing hypertension, and consider whether discontinuation of AIMOVIG is warranted if evaluation fails to establish an alternative etiology.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below and elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Constipation with Serious Complications *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

The safety of AIMOVIG has been evaluated in 2537 patients with migraine who received at least one dose of AIMOVIG, representing 2310 patient-years of exposure. Of these, 2057 patients were exposed to 70 mg or 140 mg once monthly for at least 6 months, 1198 patients were exposed for at least 12 months, and 287 patients were exposed for at least 18 months.

In placebo-controlled clinical studies (Studies 1, 2, and 3) of 2184 patients, 787 patients received at least one dose of AIMOVIG 70 mg once monthly, 507 patients received at least one dose of AIMOVIG 140 mg once monthly, and 890 patients received placebo during 3 months or 6 months of double-blind treatment *[see Clinical Studies (14)]*. Approximately 84% were female, 91% were white, and the mean age was 42 years at study entry.

The most common adverse reactions (incidence ≥ 3% and more often than placebo) in the migraine studies were injection site reactions and constipation. Table 1 summarizes the adverse reactions that occurred during the first 3 months in the migraine studies (Studies 1, 2, and 3).

Table 1: Adverse Reactions Occurring with an Incidence of at Least 2% for Either Dose of AIMOVIG and at Least 2% Greater than Placebo During the First 3 Months in Studies 1, 2, and 3

Adverse Reaction	AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 787 %	AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 507 %	Placebo N = 890 %
Injection site reactions[a,b]	6	5	3
Constipation	1	3	1
Cramps, muscle spasms	< 1	2	< 1

[a] Injection site reactions include multiple adverse reactions related terms, such as injection site pain and injection site erythema.
[b] The rate of injection site reactions reported in Table 1 is with the prefilled syringe.

In Studies 1, 2, and 3, 1.3% of patients treated with AIMOVIG discontinued double-blind treatment because of adverse events. The most frequent injection site reactions were injection site pain, injection site erythema, and injection site pruritus.

6.2 Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is potential for immunogenicity. The detection of antibody

formation, including neutralizing antibodies, is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibodies to erenumab-aooe in the studies described below with the incidence of antibodies in other studies or to other products may be misleading.

The immunogenicity of AIMOVIG has been evaluated using an immunoassay for the detection of binding anti-erenumab-aooe antibodies. For patients whose sera tested positive in the screening immunoassay, an *in vitro* biological assay was performed to detect neutralizing antibodies.

In controlled studies with AIMOVIG, the incidence of anti-erenumab-aooe antibody development was 6.2% (48/778) in patients receiving AIMOVIG 70 mg once monthly (2 of whom had *in vitro* neutralizing activity) and 2.6% (13/504) in patients receiving AIMOVIG 140 mg once monthly (none of whom had *in vitro* neutralizing activity). The neutralizing anti-erenumab-aooe antibody positive rate may be underestimated because of limitations of the assay. Although these data do not demonstrate an impact of anti-erenumab-aooe antibody development on the efficacy or safety of AIMOVIG in these patients, the available data are too limited to make definitive conclusions.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of AIMOVIG. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Skin and Appendages: Hypersensitivity reactions, including rash, angioedema, and anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Gastrointestinal Disorders: Constipation with serious complications *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Vascular Disorders: Hypertension [see Warnings and Precautions (5.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of AIMOVIG did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

11 DESCRIPTION

Erenumab-aooe is a human immunoglobulin G2 (IgG2) monoclonal antibody that has high affinity binding to the calcitonin gene-related peptide receptor. Erenumab-aooe is produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. It is composed of 2 heavy chains, each containing 456 amino acids, and 2 light chains of the lambda subclass, each containing 216 amino acids, with an approximate molecular weight of 150 kDa.

AIMOVIG (erenumab-aooe) injection is supplied as a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to light yellow solution for subcutaneous administration. Each 1 mL 70 mg

single-dose prefilled autoinjector and 70 mg single-dose prefilled glass syringe contains 70 mg erenumab-aooe, acetate (1.5 mg), polysorbate 80 (0.10 mg), and sucrose (73 mg). Each 1 mL 140 mg single-dose prefilled autoinjector and 140 mg single-dose prefilled glass syringe contains 140 mg erenumab-aooe, acetate (2.0 mg), polysorbate 80 (0.10 mg), and sucrose (65 mg). Enclosed within the autoinjector is a single-dose, prefilled glass syringe. The solution of AIMOVIG has a pH of 5.2.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Erenumab-aooe is a human monoclonal antibody that binds to the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor and antagonizes CGRP receptor function.

12.2 Pharmacodynamics

In a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers, concomitant administration of erenumab-aooe (140 mg intravenous, single-dose) with sumatriptan (12 mg subcutaneous, given as two 6 mg doses separated by one hour) had no effect on resting blood pressure compared with sumatriptan alone. AIMOVIG is for subcutaneous use only.

12.3 Pharmacokinetics

Erenumab-aooe exhibits non-linear kinetics as a result of binding to the CGRP receptor. The C_{max} mean and AUC_{last} mean following subcutaneous administration of a 70 mg once monthly and a 140 mg once monthly dose in healthy volunteers or migraine patients are included in Table 2.

Less than 2-fold accumulation was observed in trough serum concentrations (C_{min}) for episodic and chronic migraine patients following subcutaneous administration of 70 mg once monthly and 140 mg once monthly doses (see Table 2). Serum trough concentrations approached steady state by 3 months of dosing. The effective half-life of erenumab-aooe is 28 days.

Table 2: Pharmacokinetic Parameters of AIMOVIG

	AIMOVIG 70 mg Subcutaneously Once Monthly	**AIMOVIG 140 mg Subcutaneously Once Monthly**
C_{max} mean (SD)[a,b]	6.1 (2.1) mcg/mL	15.8 (4.8) mcg/mL
AUC_{last} mean (SD)[a,b]	159 (58) day*mcg/mL	505 (139) day*mcg/mL
C_{min} (SD)		
Episodic migraine	5.7 (3.1) mcg/mL	12.8 (6.5) mcg/mL
Chronic migraine	6.2 (2.9) mcg/mL	14.9 (6.5) mcg/mL

[a] SD = standard deviation
[b] from a single-dose study

Absorption

Following a single subcutaneous dose of 70 mg or 140 mg erenumab-aooe administered to healthy adults, median peak serum concentrations were attained in approximately 6 days, and estimated absolute bioavailability was 82%.

Distribution

Following a single 140 mg intravenous dose, the mean (SD) volume of distribution during the terminal phase (V_z) was estimated to be 3.86 (0.77) L.

Metabolism and Excretion

Two elimination phases were observed for erenumab-aooe. At low concentrations, the elimination is predominantly through saturable binding to target (CGRP receptor), while at higher concentrations the elimination of erenumab-aooe is largely through a non-specific, non-saturable proteolytic pathway.

Specific Populations

The pharmacokinetics of erenumab-aooe were not affected by age, gender, race, or subtypes of migraine spectrum (episodic or chronic migraine) based on population pharmacokinetics analysis.

Patients with Renal or Hepatic Impairment
Population pharmacokinetic analysis of integrated data from the AIMOVIG clinical studies did not reveal a difference in the pharmacokinetics of erenumab-aooe in patients with mild or moderate renal impairment relative to those with normal renal function. Patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2) have not been studied. No dedicated clinical studies were conducted to evaluate the effect of hepatic impairment or renal impairment on the pharmacokinetics of erenumab-aooe. Renal or hepatic impairment is not expected to affect pharmacokinetics of erenumab-aooe.

Drug Interaction Studies

P450 Enzymes
Erenumab-aooe is not metabolized by cytochrome P450 enzymes; therefore, interactions with concomitant medications that are substrates, inducers, or inhibitors of cytochrome P450 enzymes are unlikely.

Oral Contraceptives
In an open-label drug interaction study in healthy female volunteers, erenumab-aooe (140 mg subcutaneous, single-dose) did not affect the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate.

Sumatriptan
In a study in healthy volunteers, concomitant administration of erenumab-aooe with sumatriptan had no effect on the pharmacokinetics of sumatriptan *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

The carcinogenic potential of erenumab-aooe has not been assessed.

Mutagenesis

Genetic toxicology studies of erenumab-aooe have not been conducted.

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.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of AIMOVIG was evaluated as a preventive treatment of episodic or chronic migraine in three randomized, double-blind, placebo-controlled studies: two studies in patients with episodic migraine (4 to 14 migraine days per month) (Study 1 and Study 2) and one study in patients with chronic migraine (≥ 15 headache days per month with ≥ 8 migraine days per month) (Study 3). The studies enrolled patients with a history of migraine, with or without aura, according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-III) diagnostic criteria.

Episodic Migraine

Study 1 (NCT 02456740) was a randomized, multi-center, 6-month, placebo-controlled, double-blind study evaluating AIMOVIG for the preventive treatment of episodic migraine. A total of 955 patients with a history of episodic migraine were randomized to receive either AIMOVIG 70 mg (N = 317), AIMOVIG 140 mg (N = 319), or placebo (N = 319) by subcutaneous injection once monthly (QM) for 6 months. Patients were allowed to use acute headache treatments including migraine-specific medications (i.e., triptans, ergotamine derivatives) and NSAIDs during the study.

The study excluded patients with medication overuse headache as well as patients with myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, unstable angina, coronary artery bypass surgery, or other revascularization procedures within 12 months prior to screening.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in mean monthly migraine days over months 4 to 6. Secondary endpoints included the achievement of a ≥ 50% reduction from baseline in mean monthly migraine days over months 4 to 6 ("≥ 50% MMD responders"), the change from baseline in mean monthly acute migraine-specific medication days over months 4 to 6, and the change from baseline in mean Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) over months 4 to 6. The MPFID measures the impact of migraine on everyday activities (EA) and physical impairment (PI) using an electronic diary administered daily. Monthly MPFID scores are averaged over 28 days, including days with and without migraine; scores are scaled from 0 to 100. Higher scores indicate worse impact on EA and PI. Reductions from baseline in MPFID scores indicate improvement.

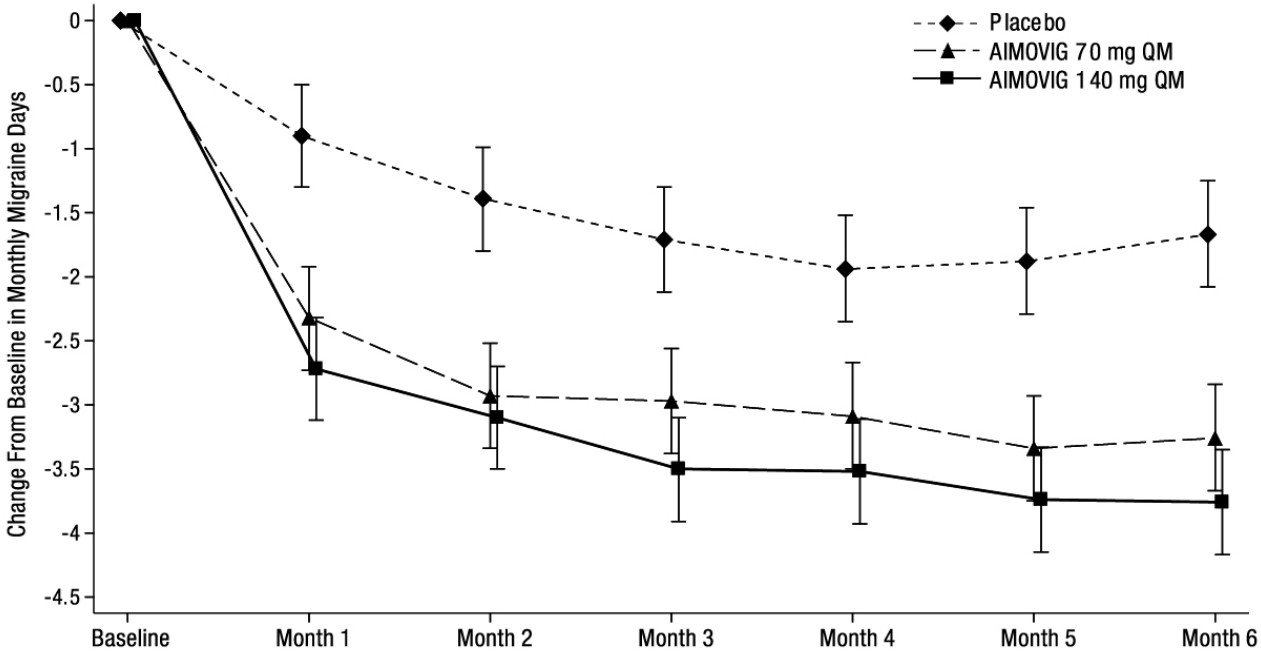
A total of 858 (90%) patients completed the 6-month double-blind study. Patients had a median age of 42 years (range: 18 to 65 years), 85% were female, and 89% were white. Three percent of patients were taking concomitant preventive treatments for migraine. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month and was similar across treatment groups.

AIMOVIG treatment demonstrated statistically significant improvements for key efficacy endpoints compared to placebo, as summarized in Table 3.

Table 3: Efficacy Endpoints Over Months 4 to 6 in Study 1

	AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 312	**AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 318**	**Placebo N = 316**
Monthly Migraine Days (MMD)			
Change from baseline	-3.2	-3.7	-1.8
Difference from placebo	-1.4	-1.9	
p-value	< 0.001	< 0.001	
≥ 50% MMD responders			
% Responders	43.3%	50.0%	26.6%
Difference from placebo	16.7%	23.4%	
Odds ratio relative to placebo	2.1	2.8	
p-value	< 0.001	< 0.001	
Monthly acute migraine-specific medication days			
Change from baseline	-1.1	-1.6	-0.2
Difference from placebo	-0.9	-1.4	
p-value	< 0.001	< 0.001	

Figure 1: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 1[a]



[a] Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

Figure 2 shows the distribution of change from baseline in mean monthly migraine days over months 4 to 6 in bins of 2 days by treatment group. A treatment benefit over placebo for both doses of AIMOVIG is seen across a range of changes from baseline in monthly migraine days.

Figure 2: Distribution of Change from Baseline in Mean Monthly Migraine Days Over Months 4 to 6 by Treatment Group in Study 1

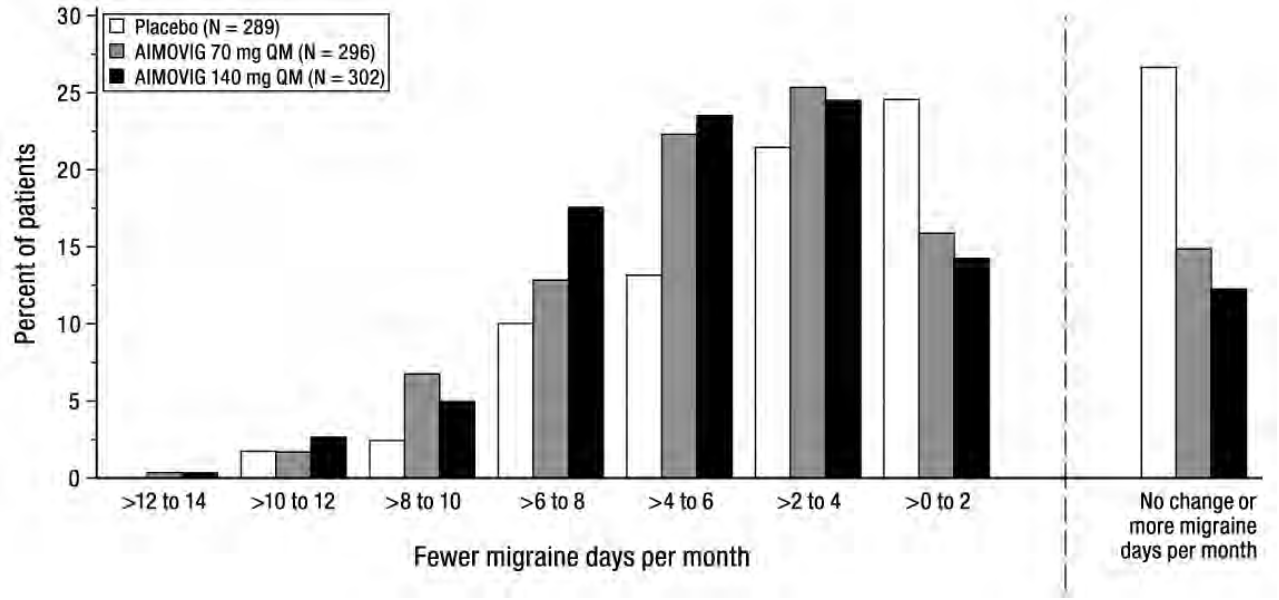


Figure excludes patients with missing data.

Compared to placebo, patients treated with AIMOVIG 70 mg once monthly and 140 mg once monthly showed greater reductions from baseline in mean monthly MPFID everyday activity scores averaged over months 4 to 6 [difference from placebo: −2.2 for AIMOVIG 70 mg and −2.6 for AIMOVIG 140 mg; *p*-value < 0.001 for both], and in mean monthly MPFID physical impairment scores averaged over months 4 to 6 [difference from placebo: −1.9 for AIMOVIG 70 mg and −2.4 for AIMOVIG 140 mg; *p*-value < 0.001 for both].

Study 2 (NCT 02483585) was a randomized, multi-center, 3-month, placebo-controlled, double-blind study evaluating AIMOVIG for the preventive treatment of episodic migraine. A total of 577 patients with a history of episodic migraine were randomized to receive either AIMOVIG 70 mg (N = 286) or placebo (N = 291) by subcutaneous injection once monthly for 3 months. Patients were allowed to use acute headache treatments including migraine-specific medications (i.e., triptans, ergotamine derivatives) and NSAIDs during the study.

The study excluded patients with medication overuse headache as well as patients with myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, unstable angina, coronary artery bypass surgery, or other revascularization procedures within 12 months prior to screening.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in monthly migraine days at month 3. Secondary endpoints included the achievement of a ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine days (“≥ 50% MMD responders”), the change from baseline in monthly acute migraine-specific medication days at month 3, and the proportion of patients with at least a 5-point score reduction from baseline in MPFID at month 3.

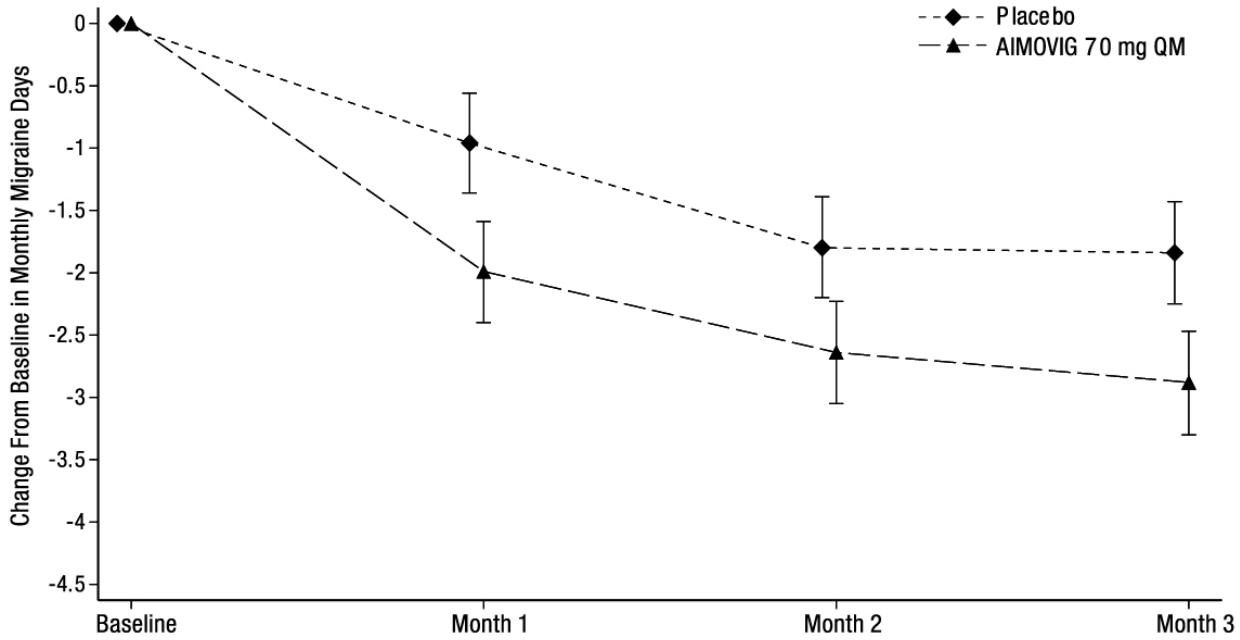
A total of 546 (95%) patients completed the 3-month double-blind study. Patients had a median age of 43 years (range: 18 to 65 years), 85% were female, and 90% were white. Six to seven percent of patients were taking concomitant preventive migraine treatment. The mean migraine frequency at baseline was approximately 8 migraine days per month and was similar between treatment groups.

AIMOVIG treatment demonstrated statistically significant improvements for key efficacy endpoints compared to placebo, as summarized in Table 4.

Table 4: Efficacy Endpoints at Month 3 for Study 2

	AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 282	**Placebo N = 288**
Monthly Migraine Days (MMD)		
Change from baseline	-2.9	-1.8
Difference from placebo	-1.0	
p-value	< 0.001	
≥ 50% MMD responders		
% Responders	39.7%	29.5%
Difference from placebo	10.2%	
Odds ratio relative to placebo	1.6	
p-value	0.010	
Monthly acute migraine-specific medication days		
Change from baseline	-1.2	-0.6
Difference from placebo	-0.6	
p-value	0.002	

Figure 3: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 2[a]



[a] Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

Figure 4 shows the distribution of change from baseline in monthly migraine days at month 3 in bins of 2 days by treatment group. A treatment benefit over placebo for AIMOVIG is seen across a range of changes from baseline in monthly migraine days.

Figure 4: Distribution of Change from Baseline in Monthly Migraine Days at Month 3 by Treatment Group in Study 2

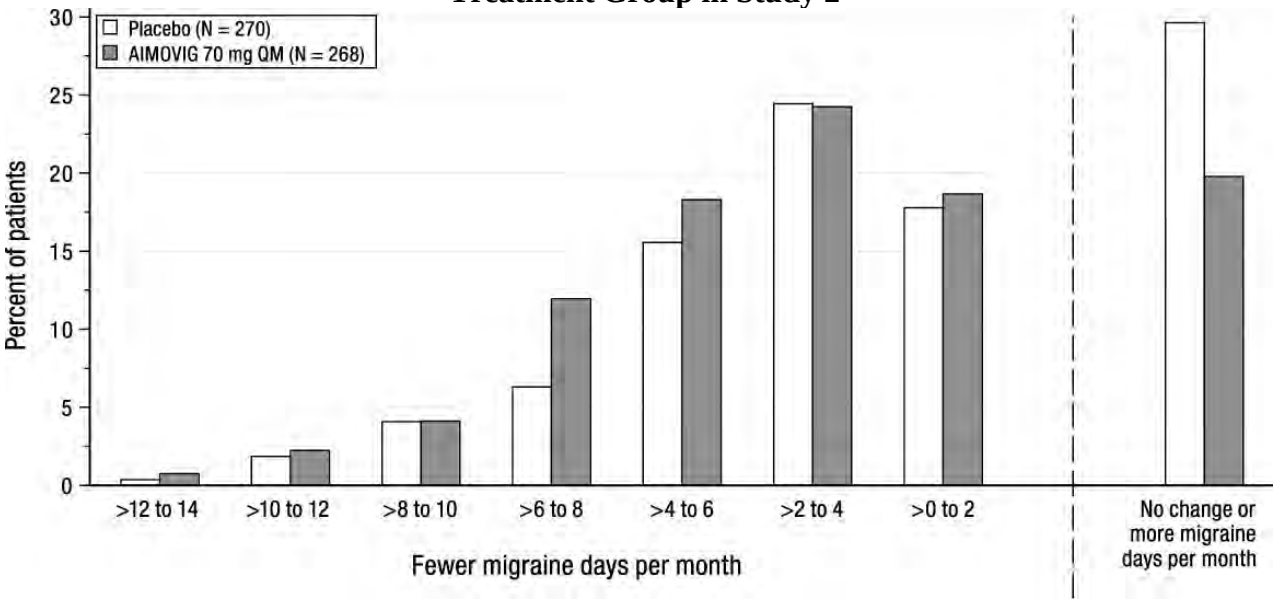


Figure excludes patients with missing data.

The pre-specified analysis for the MPFID was based on at least a 5-point reduction within-patient responder definition. AIMOVIG 70 mg once monthly was not significantly better than placebo for the proportion of responders for everyday activity [difference from placebo: 4.7%; odds ratio = 1.2; *p*-value = 0.26] and physical impairment [difference from placebo: 5.9%; odds ratio = 1.3; *p*-value = 0.13]. In an exploratory analysis of the change from baseline in the mean MPFID scores at month 3, patients treated with AIMOVIG 70 mg, as compared to placebo, showed nominally greater reductions of physical impairment scores [difference from placebo: -1.3; *p*-value = 0.021], but not of everyday activities scores [difference from placebo: -1.1; *p*-value = 0.061].

Chronic Migraine

Study 3 (NCT 02066415) was a randomized, multi-center, 3-month, placebo-controlled, double-blind study evaluating AIMOVIG as a preventive treatment of chronic migraine. A total of 667 patients with a history of chronic migraine with or without aura were randomized to receive AIMOVIG 70 mg (N = 191), AIMOVIG 140 mg (N = 190), or placebo (N = 286) by subcutaneous injections once monthly for 3 months. Patients were allowed to use acute headache treatments including migraine-specific medications (i.e., triptans, ergotamine derivatives) and NSAIDs during the study.

The study excluded patients with medication overuse headache caused by opiate overuse and patients with concurrent use of migraine preventive treatments. Patients with myocardial infarction, stroke, transient ischemic attacks, unstable angina, coronary artery bypass surgery, or other revascularization procedures within 12 months prior to screening were also excluded.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in monthly migraine days at month 3. Secondary endpoints included the achievement of a ≥ 50% reduction from baseline in monthly migraine days ("≥ 50% MMD responders") and change from baseline in monthly acute migraine-specific medication days at month 3.

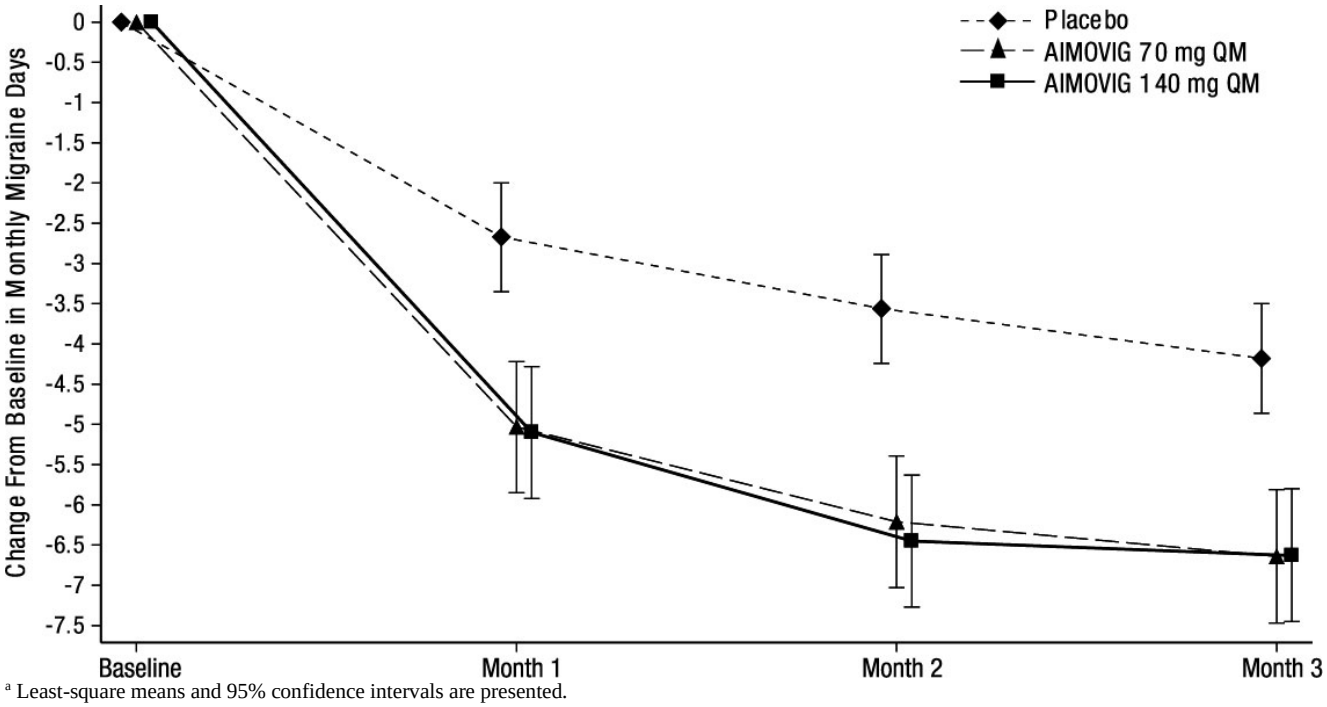
A total of 631 (95%) patients completed the 3-month double-blind study. Patients had a median age of 43 years (range: 18 to 66 years), 83% were female, and 94% were white. The mean migraine frequency at baseline was approximately 18 migraine days per month and was similar across treatment groups.

AIMOVIG treatment demonstrated statistically significant improvements for key efficacy outcomes compared to placebo, as summarized in Table 5.

Table 5: Efficacy Endpoints at Month 3 in Study 3

	AIMOVIG 70 mg Once Monthly N = 188	**AIMOVIG 140 mg Once Monthly N = 187**	**Placebo N = 281**
Monthly Migraine Days (MMD)			
Change from baseline	-6.6	-6.6	-4.2
Difference from placebo	-2.5	-2.5	
p-value	< 0.001	< 0.001	
≥ 50% MMD responders			
% Responders	39.9%	41.2%	23.5%
Difference from placebo	16.4%	17.7%	
Odds ratio relative to placebo	2.2	2.3	
p-value	< 0.001	< 0.001	
Monthly acute migraine-specific medication days			
Change from baseline	-3.5	-4.1	-1.6
Difference from placebo	-1.9	-2.6	
p-value	< 0.001	< 0.001	

Figure 5: Change from Baseline in Monthly Migraine Days in Study 3[a]



[a] Least-square means and 95% confidence intervals are presented.

Figure 6 shows the distribution of change from baseline in monthly migraine days at month 3 in bins of 3 days by treatment group. A treatment benefit over placebo for both doses of AIMOVIG is seen across a range of changes from baseline in migraine days.

Figure 6: Distribution of Change from Baseline in Monthly Migraine Days at Month 3 by Treatment Group in Study 3

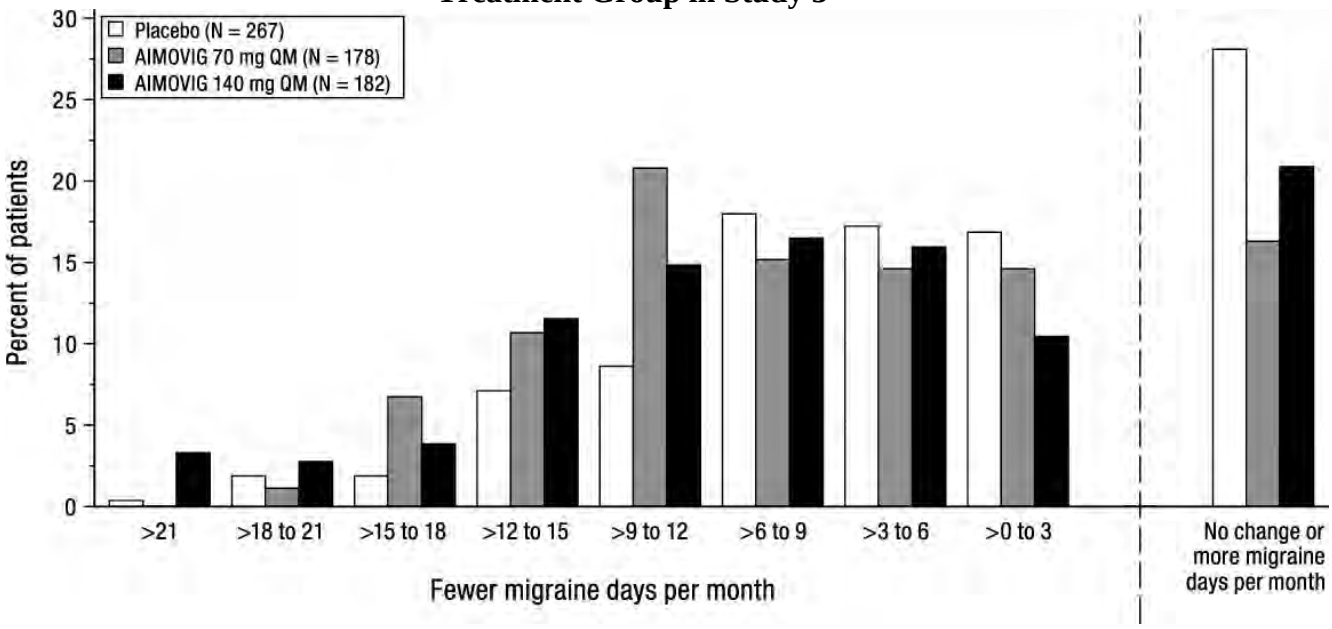


Figure excludes patients with missing data.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

AIMOVIG (erenumab-aooe) injection is a sterile, clear to opalescent, colorless to light yellow solution for subcutaneous administration.

The needle shield within the white or orange cap of the AIMOVIG prefilled autoinjector and gray needle cap of the AIMOVIG prefilled syringe contain dry natural rubber (a derivative of latex). Each single-dose prefilled SureClick® autoinjector or single-dose prefilled syringe of AIMOVIG contains a Type 1 glass syringe and stainless steel needle and delivers 1 mL of 70 mg/mL or 140 mg/mL solution.

AIMOVIG is supplied as follows:

SureClick® Autoinjector

- Pack of 1 autoinjector: 70 mg/mL single-dose prefilled autoinjector
  NDC 55513-841-01
- Pack of 1 autoinjector: 140 mg/mL single-dose prefilled autoinjector
  NDC 55513-843-01

Syringe

- Pack of 1 syringe: 70 mg/mL single-dose prefilled syringe
  NDC 55513-840-01
- Pack of 1 syringe: 140 mg/mL single-dose prefilled syringe
  NDC 55513-842-01

16.2 Storage and Handling

- Store refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light until time of use.
- If removed from the refrigerator, AIMOVIG should be kept at room temperature (up to 25°C [77°F]) in the original carton and must be used within 7 days. Throw away AIMOVIG that has been left at room temperature for more than 7 days.
- Do not freeze.
- Do not shake.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Information on Preparation and Administration:

Provide guidance to patients and caregivers on proper subcutaneous administration technique, including aseptic technique, and how to use the single-dose prefilled autoinjector or single-dose

prefilled syringe *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Instruct patients and/or caregivers to read and follow the Instructions for Use each time they use AIMOVIG.

Advise latex-sensitive patients that the needle shield within the white or orange cap of the AIMOVIG prefilled autoinjector and gray needle cap of the AIMOVIG prefilled syringe contain dry natural rubber (a derivative of latex) that may cause allergic reactions in individuals sensitive to latex *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Advise patients to let AIMOVIG sit at room temperature for at least 30 minutes prior to administration *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Hypersensitivity Reactions:

Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious or severe hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Constipation with Serious Complications:

Advise patients that constipation with serious complications can occur with AIMOVIG and that they should contact their healthcare providers if they experience severe constipation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hypertension:

Advise patients that development of hypertension and worsening of pre-existing hypertension can occur with AIMOVIG and that they should contact their healthcare providers if they experience elevation in their blood pressure *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

For more information, go to www.aimovig.com or call 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436).

AMGEN® NOVARTIS

AIMOVIG® (erenumab-aooe)

Manufactured by:
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A.
U.S. License No. 1080

Marketed by:
Amgen Inc. (Thousand Oaks, CA 91320), and
Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, NJ 07936)

Patent: http://pat.amgen.com/aimovig/
© 2018-2021 Amgen Inc. All rights reserved.
[part number] V5

添付文書概要
この概要には、AIMOVIGの安全かつ有効な使用に必要な情報がすべて記載されているとは限らない。AIMOVIGの添付文書の完全版を参照のこと。

AIMOVIG®（エレヌマブ）注射剤、皮下投与用
米国初回承認年：2018年

----------最近の大きな変更----------

用法・用量（2.2）	2021年 2月
警告及び使用上の注意（5.2）	2020年 4月

----------効能・効果----------
AIMOVIGは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬であり、成人の片頭痛の予防療法を適応とする（1）。

----------用法・用量----------
- 皮下投与のみ（2.1、2.2）。
- 推奨用量は70 mgの月1回投与であり、一部の患者では140 mgの月1回投与が有益な可能性がある（2.1）。
- プレフィルドペンの白色又はオレンジ色キャップ内の注射針シールド、及びプレフィルドシリンジの灰色の注射針キャップは乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有し、ラテックスに感受性がある患者ではアレルギー反応が惹起される可能性がある（2.2）。
- 腹部、大腿又は上腕に皮下投与すること（2.2）。
- 投与に関する重要な指示については用法・用量を参照のこと（2.2）。

----------剤形・含量----------
- 注射剤：70 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン（3）
- 注射剤：140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン（3）
- 注射剤：70 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ（3）
- 注射剤：140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ（3）

----------禁忌----------
AIMOVIGは、エレヌマブ又は添加物のいずれかに対する重篤な過敏症には禁忌である（4）。

----------警告及び使用上の注意----------
- 過敏症：重篤な過敏症が認められた場合は、AIMOVIGの投与を中止し、適切な治療を開始すること。過敏症は、投与後数時間以内から、1週間を超えて認められることもある（5.1）。
- 重篤な合併症を伴う便秘：便秘の重篤な合併症が認められることがある（5.2）。
- 高血圧：高血圧の発現及び既存の高血圧の悪化が認められることがある（5.3）。

----------副作用----------
AIMOVIGの臨床試験で最も多く認められた副作用（プラセボ投与患者よりもAIMOVIG投与患者に多く報告された発現率3%以上の副作用）は、注射部位反応及び便秘である（6.1）。

副作用の疑いについて報告する場合は、Amgen Medical Information［1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)］又はFDA（1-800-FDA-1088若しくはwww.fda.gov/medwatch）に連絡すること。

患者カウンセリング情報及びFDA承認済みの患者向け添付文書については17項を参照のこと。

改訂：2021年2月

添付文書の完全版：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 投与に関する重要な指示
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 重篤な合併症を伴う便秘
5.3 高血圧
6 副作用
6.1 臨床試験での経験
6.2 免疫原性
6.3 製造販売後調査
8 特殊な集団への投与
8.1 妊婦への投与
8.2 授乳婦への投与
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 発がん性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
16 供給形態／保存及び取扱い
16.1 供給形態
16.2 保存及び取扱い
17 患者カウンセリング情報

*添付文書の完全版で省略された項目及び下位項目は記載していない。

添付文書の完全版

1. 効能・効果

AIMOVIGは成人の片頭痛の予防療法を適応とする。

2. 用法・用量

2.1 推奨用量

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。

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。

2.2 投与に関する重要な指示

AIMOVIGの投与は皮下投与のみとする。

AIMOVIGプレフィルドペンの白色又はオレンジ色キャップ内の注射針シールド、及びAIMOVIGプレフィルドシリンジの灰色の注射針キャップは乾燥天然ゴム（ラテックス誘導体）を含有し、ラテックスに感受性がある患者ではアレルギー反応が惹起される可能性がある。

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］*。

- 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］*。これは全用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。

3. 剤形・含量

AIMOVIGは、無菌、無色～淡黄色の溶液で、澄明～わずかな乳白色であり、提供される剤形・含量は以下のとおりである。

- 注射剤：70 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン
- 注射剤：140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドペン
- 注射剤：70 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ
- 注射剤：140 mg/mL注射液入りの単回投与用プレフィルドシリンジ

4. 禁忌

AIMOVIGは、エレヌマブ又は添加物のいずれかに対する重篤な過敏症には禁忌である。過敏症にはアナフィラキシーや血管浮腫が含まれる*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症

AIMOVIGに関して、発疹、血管浮腫、アナフィラキシーを含む過敏症が製造販売後調査で報告されている。多くの過敏症は重篤ではなく、投与から数時間以内に認められるが、投与から1週間を超えて認められるものもあった。重篤又は重度の過敏症が認められた場合は、AIMOVIGの投与を中止し、適切な治療を開始すること*［禁忌（4）及び患者カウンセリング情報（17）を参照］*。

5.2 重篤な合併症を伴う便秘

製造販売後調査では、AIMOVIGの投与に関して、重篤な合併症を伴う便秘が報告されている。入院が必要な症例（手術が必要な症例を含む）が認められた。これらの症例の多くでは、AIMOVIGの初回投与後に便秘の開始が報告されたが、その後の治療中にも患者は便秘を呈していた。重篤な合併症を伴う便秘の発症について報告された多くの症例では、AIMOVIGの投与を中止した。便秘は、臨床試験で最も高頻度（3%以下）に報告された副作用の一つである*［副作用（6.1）を参照］*。

重度の便秘についてAIMOVIG投与患者をモニタリングし、臨床的に適切に管理すること*［患者カウンセリング情報（17）を参照］*。胃腸の運動性を低下させる薬剤と併用すると、より重度の便秘及び便秘に関連した合併症のリスクを増大させる可能性がある。

5.3 高血圧

市販後のAIMOVIG使用例において、高血圧の発現及び既存の高血圧の悪化が報告されている。患者の多くは高血圧または高血圧の危険因子を有していた。薬物治療を必要とする症例があり、一部の症例では入院が必要であった。高血圧は治療中いつでも起こる可能性があるが、投与後7日以内に最も高い頻度で報告された。大部分の症例では、高血圧の発現または悪化が初回投与後に報告され、多くの症例はAIMOVIG投与を中止した。

AIMOVIGで治療を受ける患者においては、新たに発現した高血圧または既存の高血圧の悪化について監視し、評価を行い、他の病因を確認できない場合には、AIMOVIG投与中止が妥当であるか検討する。

6. 副作用

以下の重篤な副作用について、以下に述べるとともに、本添付文書の他の項でも述べる。

- 過敏症*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*
- 重篤な合併症を伴う便秘*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*
- 高血圧*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、他剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、実際の診療で認められた副作用発現率を反映しているとは限らない。

AIMOVIGを1回以上投与した片頭痛患者2537例についてAIMOVIGの安全性が評価され、2310人年の曝露量が示されている。このうち2057例は70 mg又は140 mgに月1回、最短6カ月間曝露され、1198例は最短12カ月間曝露され、287例は最短18カ月間曝露された。

2184例を対象としたプラセボ対照試験（試験1、2及び3）では、3カ月間又は6カ月間の二重盲検投与期間中に、787例にAIMOVIG 70 mgを月1回で1回以上投与し、507例にAIMOVIG 140 mgを月1回で1回以上投与し、890例にプラセボを投与した*［臨床成績（14）を参照］*。患者の約84%が女性、91%が白人であり、治験登録時の平均年齢は42歳であった。

片頭痛の治験で最も多く認められた副作用（プラセボ投与患者よりもAIMOVIG投与患者に多く報告された発現率3%以上の副作用）は注射部位反応及び便秘であった。片頭痛の治験（試験1、2及び3）での最初の3カ月間に認められた副作用を表1に要約する。

表1：試験1、2及び3での最初の3カ月間にAIMOVIGのいずれかの用量群で2%以上に認められ、プラセボ群より2%以上高頻度で認められた副作用

副作用	AIMOVIG 70 mg月1回 N = 787 %	AIMOVIG 140 mg月1回 N = 507 %	プラセボ N = 890 %
注射部位反応[a,b]	6	5	3
便秘	1	3	1
筋痙攣、筋痙縮	< 1	2	< 1

[a] 注射部位反応は、注射部位疼痛や注射部位紅斑などの複数の副作用関連語を含む。
[b] 表1で報告された注射部位反応の発現率は、プレフィルドシリンジ使用時のものである。

試験1、2及び3では、AIMOVIG投与患者のうち1.3%が有害事象のために二重盲検投与を中止した。最も高頻度に認められた注射部位反応は、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位そう痒症であった。

6.2　免疫原性

あらゆる医薬品としてのタンパク質と同様に、免疫原性が生じる可能性がある。抗体（中和抗体を含む）産生が検出できるかどうかは測定法の感度と特異性に大きく依存している。さらに、測定法で観察された抗体（中和抗体を含む）発現陽性率は、測定法の手法、検体の取扱い、検体採取時期、併用薬、基礎疾患などのいくつかの要因に影響される可能性がある。このような理由から、以下に述べる治験でのエレヌマブに対する抗体発現率を、他の治験での抗体発現率や他剤の抗体発現率と比較すると、誤解を招くおそれがある。

AIMOVIGの免疫原性は、抗エレヌマブ抗体との結合を検出する免疫測定法を用いて評価されている。スクリーニング免疫測定法での血清検査で陽性となった患者については、中和抗体を検出するための*in vitro*バイオアッセイを実施した。

AIMOVIGの対照試験において、抗エレヌマブ抗体の発現率は、AIMOVIG 70 mgの月1回投与患者では6.2%（48／778）（そのうち2例は*in vitro*中和活性を有していた）、AIMOVIG 140 mgの月1回投与患者では2.6%（13／504）（*in vitro*中和活性を有する患者はいなかった）であった。中和活性を有する抗エレヌマブ抗体陽性率は、測定法の限界のために過小評価される可能性がある。これらのデータから、抗エレヌマブ抗体の発現によって、このような患者でのAIMOVIGの有効性と安全性に及ぼされる影響は示されていないが、入手可能なデータが限られているため、最終的な結論を出すことはできない。

6.3　製造販売後調査

AIMOVIGの承認後の使用中に、以下の副作用が特定されている。これらの副作用は規模が不明な母集団から自発的に報告されるため、その頻度を推定したり、薬剤曝露との因果関係を確定することは困難である。

*皮膚及び付属器：*発疹、血管浮腫、アナフィラキシーを含む過敏症*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

*胃腸障害：*重篤な合併症を伴う便秘*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

*血管障害：*高血圧*［警告及び使用上の注意（5.3）を参照］*。

8.　特殊な集団への投与

8.1　妊婦への投与

リスクの概要

AIMOVIGの妊婦への投与に関連した胎児への発育上のリスクについて、十分なデータは得られていない。妊娠したサルに妊娠期間を通してエレヌマブを投与したところ、出生児に有害な影響は認められなかった*［データを参照］*。妊娠したサルでのエレヌマブの血清中曝露量は、ヒトの臨床用量での曝露量よりも多かった。

米国の一般集団では、臨床的に認識されている妊娠における主要な先天性欠損及び自然流産の背景リスクは、それぞれ2～4%及び15～20%と推定されている。片頭痛を有する女性の出産における主要な先天性欠損（2.2～2.9%）及び自然流産（17%）の推定割合は、片頭痛のない女性で報告された割合と同程度である。

臨床経験

疾患に関連した母体及び／又は胚／胎児へのリスク
公表されたデータから、片頭痛を有する女性は妊娠中に子癇前症のリスクが高くなる可能性があることが示唆されている。

データ
動物データ
雌のサルにエレヌマブ（0 mg/kg又は50 mg/kg）を週2回皮下注射により妊娠期間を通して（分娩までの妊娠日数は20～22日）投与した試験では、出生児に有害な影響は認められなかった。妊娠したサルでのエレヌマブの血清中曝露量（AUC）は、ヒトに140 mgを月1回投与したときの曝露量の約20倍であった。

8.2　授乳婦への投与

リスクの概要

エレヌマブのヒト母乳中への移行、母乳栄養児に対する影響又は乳汁産生に対する影響に関するデータは得られていない。授乳による胎児への発育上及び健康上のベネフィットについては、母体へのAIMOVIGの臨床的な必要性及びAIMOVIG又は母体の基礎疾患が母乳栄養児に及ぼす潜在的に有害な影響を踏まえて検討すべきである。

8.4　小児等への投与

小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

65歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断するために十分な例数の65歳以上の患者がAIMOVIGの臨床試験には含まれていなかった。一般的に、高齢患者の用量選定は慎重に行うべきであり、肝機能、腎機能又は心機能が低下している頻度、合併症を有する頻度、他剤での治療を受けている頻度が高いことから、用量の下限で投与が開始される。

11.　性状

エレヌマブは、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体との結合に高い親和性を有するヒト免疫グロブリンG2（IgG2）モノクローナル抗体である。エレヌマブは、組換えDNA技術によりチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞内で製造される。エレヌマブは、各鎖にアミノ酸456個が含まれている重鎖2本と、各鎖にアミノ酸216個が含まれているラムダサブクラスの軽鎖2本から成り、分子量は約150 kDaである。

AIMOVIG（エレヌマブ）注射剤は、無菌、保存剤無添加、澄明～わずかな乳白色、無色～淡黄色の皮下投与用の溶液として供給される。70 mg単回投与用プレフィルドペン及び70 mg単回投与用プレフィルドガラスシリンジは、それぞれ1 mL中にエレヌマブを70 mg、酢酸塩（1.5 mg）、ポリソルベート80（0.10 mg）及び精製白糖（73 mg）を含む。140 mg単回投与用プレフィルドペン及び140 mg単回投与用プレフィルドガラスシリンジは、それぞれ1 mL中にエレヌマブを140 mg、酢酸塩（2.0 mg）、ポリソルベート80（0.10 mg）及び精製白糖（65 mg）を含む。ペンの中に単回投与用プレフィルドガラスシリンジが密閉されている。AIMOVIG溶液のpHは5.2である。

12.　臨床薬理

12.1　作用機序

エレヌマブは、CGRP受容体と結合してCGRP受容体に拮抗するヒトモノクローナル抗体である。

12.2　薬力学

健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で、エレヌマブ（140 mgを静脈内、単回投与）とスマトリプタン（12 mg皮下、1時間間隔で6 mgを2回投与）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。エレヌマブの投与は皮下投与のみとする。

12.3　薬物動態

エレヌマブは、CGRP受容体に対する結合の結果として非線形な動態を示す。健康被験者又は片頭痛患者に70 mgを月1回あるいは140 mgを月1回皮下投与した後の平均C_{max}及び平均AUC_{last}を表2に示す。

反復性片頭痛及び慢性片頭痛の患者に70 mgを月1回及び140 mgを月1回皮下投与したところ、血清中トラフ濃度（C_{min}）の蓄積は2倍未満であった（表2を参照）。3カ月間の投与によって血清中トラフ濃度は定常状態に達した。エレヌマブの有効半減期は28日である。

表2：AIMOVIGの薬物動態学的パラメータ

	AIMOVIG 70 mg 月1回皮下投与	**AIMOVIG 140 mg 月1回皮下投与**
平均C_{max} (SD)[a,b]	6.1 (2.1) µg/mL	15.8 (4.8) µg/mL
平均AUC_{last} (SD)[a,b]	159 (58) day*µg/mL	505 (139) day*µg/mL
C_{min} (SD)		
反復性片頭痛	5.7 (3.1) µg/mL	12.8 (6.5) µg/mL
慢性片頭痛	6.2 (2.9) µg/mL	14.9 (6.5) µg/mL

[a] SD = 標準偏差
[b]単回投与試験からの算出値

吸収

健康成人にエレヌマブ70 mg又は140 mgを単回皮下投与したところ、約6日で最高血清中濃度の中央値に達し、絶対バイオアベイラビリティは82%と推定された。

分布

140 mgを単回静脈内投与したところ、終末相の分布容積（V_z）の平均値（SD）は3.86（0.77）Lと推定された。

代謝及び排泄

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受容体）との飽和性の結合による経路を介し、高濃度では主に非特異的なタンパク分解による経路を介して消失する。

特殊な対象集団

母集団薬物動態解析により、エレヌマブの薬物動態は年齢、性別、人種又は片頭痛患者の症状（反復性片頭痛又は慢性片頭痛）による影響を受けなかった。

腎機能障害又は肝機能障害を有する患者
エレヌマブの臨床試験から得られたデータを統合して実施したの母集団薬物動態解析によると、軽度又は中等度の腎機能障害患者と腎機能が正常な患者との間で、エレヌマブの薬物動態に差は認められなかった。重度の腎機能障害（eGFRが 30 mL/min/1.73 m^2未満）を有する患者は検討されていない。エレヌマブの薬物動態に対する肝機能障害又は腎機能障害の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施しなかった。腎機能障害又は肝機能障害はエレヌマブの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低い。

薬物間相互作用に関する試験

P450酵素
エレヌマブはシトクロムP450酵素によって代謝されないため、シトクロムP450酵素の基質、誘導剤又は阻害剤となる併用薬との相互作用の可能性は低い。

経口避妊薬
健康な女性被験者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）は、併用した経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートを含む）の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

スマトリプタン
健康被験者を対象とした治験で、エレヌマブとスマトリプタンとを併用したところ、スマトリプタンの薬物動態に対する影響は認められなかった*［臨床薬理（12.2）を参照］*。

13. 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性
エレヌマブのがん原性は評価されていない。

変異原性
エレヌマブの遺伝毒性試験は実施されていない。

受胎能障害
エレヌマブに関する交配試験は実施されていない。サルにエレヌマブ（0、25又は150 mg/kg）を週2回、最長6カ月間皮下投与したところ、雌雄の生殖器に組織病理学的な変化は認められなかった。試験した高用量でのエレヌマブの血清中曝露量（AUC）は、ヒトに140 mgを月1回投与したときのAUCの100倍を上回っていた。

14. 臨床成績

AIMOVIGの有効性について、反復性片頭痛又は慢性片頭痛の予防療法を指標とし、3つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で評価された。このうち2試験（試験1及び試験2）は反復性片頭痛患者（月間片頭痛日数が4～14日）を、1試験（試験3）は慢性片頭痛患者（月間頭痛日数が15日以上で、月間片頭痛日数が8日以上）を対象としていた。治験には、国際頭痛分類第3版（ICHD-III）の診断基準に準拠した片頭痛（前兆のある片頭痛又は前兆のない片頭痛）の既往を有する患者を登録した。

反復性片頭痛
試験1（NCT 02456740）は、反復性片頭痛の予防療法についてAIMOVIGを評価する無作為化、多施設共同、6カ月間、プラセボ対照、二重盲検試験であった。反復性片頭痛の既往を有する計955例を、AIMOVIG 70 mg（N = 317）、AIMOVIG 140 mg（N = 319）又はプラセボ（N = 319）のいずれかの6カ月間、月1回皮下投与に無作為化割付けした。患者は、治験期間中に、片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体）及びNSAIDを含む頭痛急性期治療薬を使用することが認められた。

薬剤の使用過多による頭痛患者、及びスクリーニング前12カ月以内に心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はその他の血行再建術を有する患者は、治験から除外された。

有効性の主要評価項目は投与4～6カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化であった。副次評価項目には、投与4～6カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少の達成（「MMDが50%以上減少した被験者」）、投与4～6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、及び投与4～6カ月目における平均Migraine Physical Function Impact Diary（MPFID）のベースラインからの変化が含まれていた。MPFIDは、1日1回確認される電子版日誌を用いて、片頭痛が日常生活（EA）及び身体障害（PI）に及ぼす影響を測定する。月間MPFIDスコアは、片頭痛の有無にかかわらず28日間で平均され、スコアは0～100点である。スコアが高いほど、EA及びPIへの影響が悪化していることを示す。MPFIDスコアのベースラインからの減少は改善していることを示す。

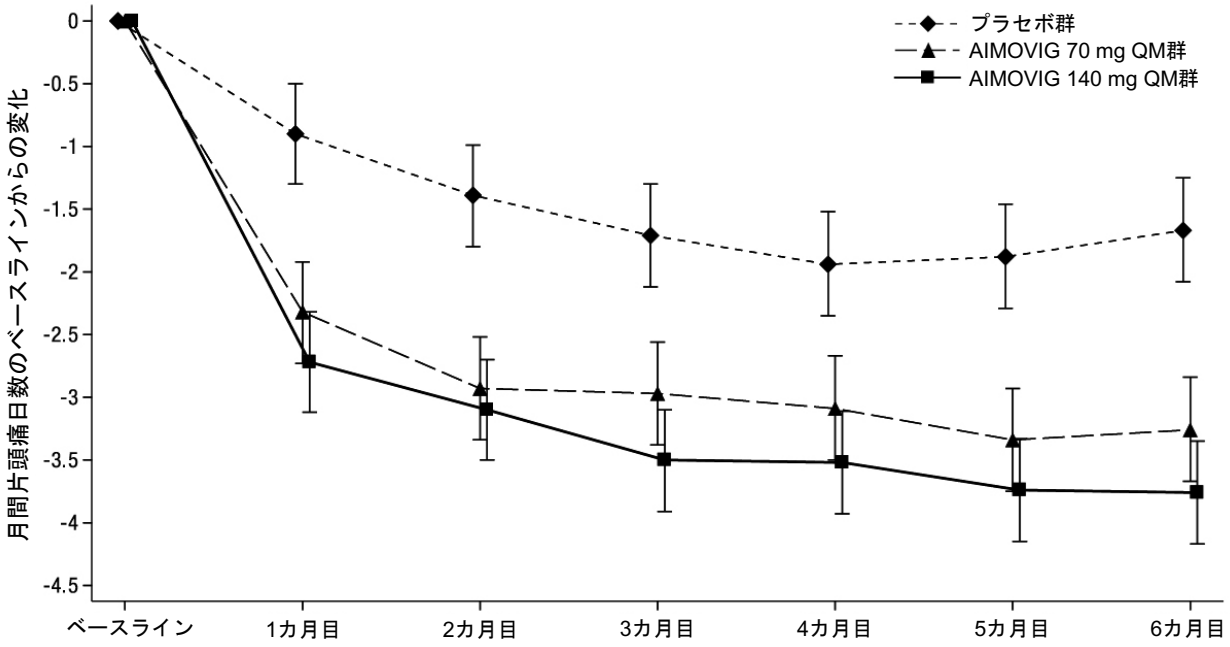
計858例（90%）が6カ月間の二重盲検試験を完了した。患者の年齢の中央値は42歳（範囲：18～65歳）、85%が女性であり、89%が白人であった。3%の患者は片頭痛予防療法薬を併用していた。ベースライン時の平均月間片頭痛日数は約8日であり、投与群間で同程度であった。

表3に要約したように、AIMOVIG投与群では、プラセボ群と比較して、有効性の主要評価項目において統計学的に有意な改善が示された。

表3：試験1におけるAIMOVIG又はプラセボ投与4～6カ月目の有効性評価項目

	AIMOVIG 70 mg月1回 N = 312	**AIMOVIG 140 mg月1回 N = 318**	**プラセボ N = 316**
月間片頭痛日数（MMD）			
ベースラインからの変化	-3.2	-3.7	-1.8
プラセボとの差	-1.4	-1.9	
P値	< 0.001	< 0.001	
MMDが50%以上減少した被験者			
反応者の割合	43.3%	50.0%	26.6%
プラセボとの差	16.7%	23.4%	
プラセボと比較したオッズ比	2.1	2.8	
P値	< 0.001	< 0.001	
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数			
ベースラインからの変化	-1.1	-1.6	-0.2
プラセボとの差	-0.9	-1.4	
P値	< 0.001	< 0.001	

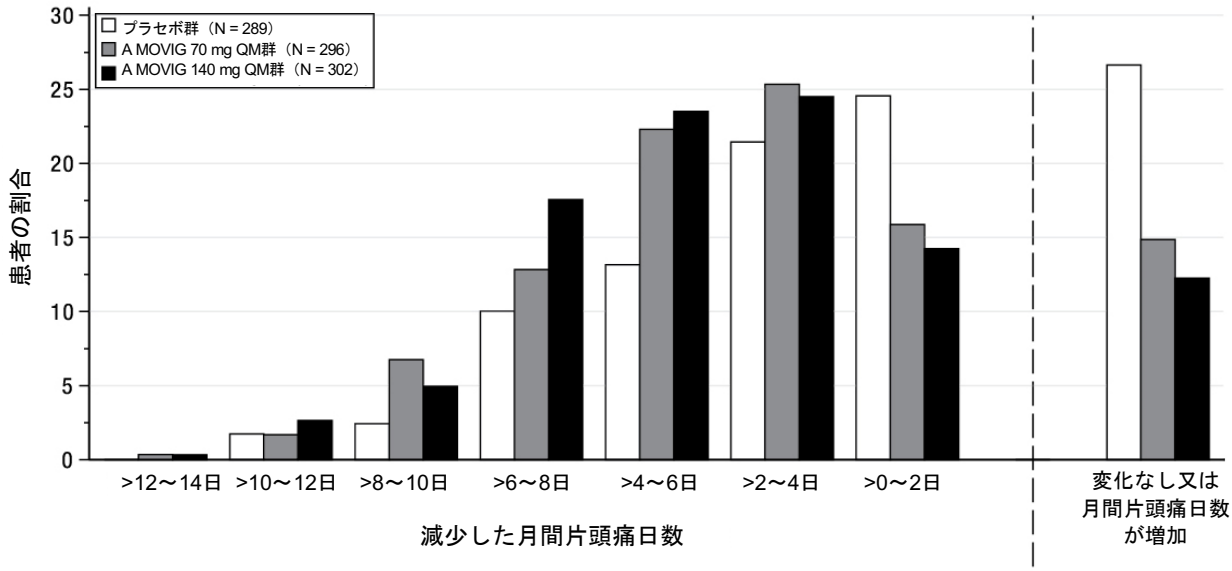
図1：試験1における月間片頭痛日数のベースラインからの変化[a]



[a] 最小二乗法の平均値及び95%信頼区間を示す。

図2に、投与群別に2日幅で、投与4～6カ月目における平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化の分布を示す。月間片頭痛日数のベースラインからの変化範囲について、AIMOVIGの両群ではプラセボ群を上回る治療ベネフィットが認められた。

図2：試験1における投与4～6カ月目
の平均月間片頭痛日数のベースラインからの変化の投与群別分布



欠測値を有する患者は図から除外している。

AIMOVIGを70 mg月1回及び140 mg月1回投与した患者では、プラセボ投与群の患者と比較して、投与4～6カ月目を平均した月間平均MPFIDの日常生活領域への影響スコア［プラセボとの差：AIMOVIG 70 mgでは-2.2、AIMOVIG 140 mgでは-2.6、P値はいずれも0.001未満］及び4～6カ月目を平均した月間平均MPFIDの身体障害領域スコア［プラセボとの差：AIMOVIG 70 mgでは-1.9、AIMOVIG 140 mgでは-2.4、P値はいずれも0.001未満］のベースラインからの減少が大きいことが示された。

試験2（NCT 02483585）は、反復性片頭痛の予防療法についてAIMOVIGを評価する無作為化、多施設共同、3カ月間、プラセボ対照、二重盲検試験であった。反復性片頭痛の既往を有する計577例をAIMOVIG 70 mg（N = 286）又はプラセボ（N = 291）のいずれかに無作為化した。投与は月1回皮下投与3カ月間であった。患者は、治験期間中に、片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体）及びNSAIDを含む頭痛急性期治療薬を使用することが認められた。

薬剤の使用過多による頭痛患者、及びスクリーニング前12カ月以内に心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はその他の血行再建術を有する患者は、治験から除外された。

有効性の主要評価項目は投与3カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化であった。副次評価項目には、月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少の達成（「MMDが50%以上減少した被験者」）、投与3カ月目における片頭痛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、及び3カ月目におけるMPFIDのスコアがベースラインから5点以上低下した患者の割合であった。

計546例（95%）が3カ月間の二重盲検試験を完了した。患者の年齢の中央値は43歳（範囲：18～65歳）、85%が女性であり、90%が白人であった。6～7%の患者は片頭痛の予防療法薬を併用してい

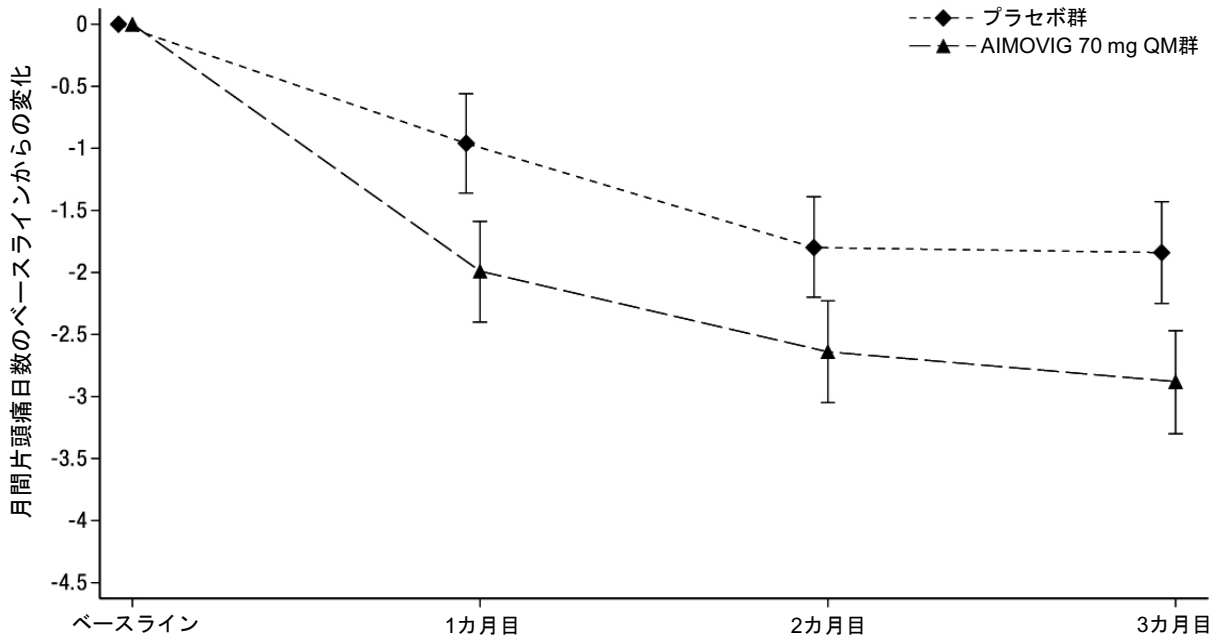
た。ベースライン時の平均片頭痛頻度は、月間片頭痛日数が約8日であり、投与群間で同程度であった。

表4に要約したように、AIMOVIGを投与したところ、プラセボと比較して、有効性の主要評価項目に統計学的に有意な改善が示された。

表4：試験2におけるAIMOVIG及びプラセボ投与3カ月目の有効性評価項目

	AIMOVIG 70 mg月1回 N = 282	**プラセボ N = 288**
月間片頭痛日数（MMD）		
ベースラインからの変化	-2.9	-1.8
プラセボとの差	-1.0	
P値	< 0.001	
MMDが50%以上減少した被験者		
反応者の割合	39.7%	29.5%
プラセボとの差	10.2%	
プラセボと比較したオッズ比	1.6	
P値	0.010	
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数		
ベースラインからの変化	-1.2	-0.6
プラセボとの差	-0.6	
P値	0.002	

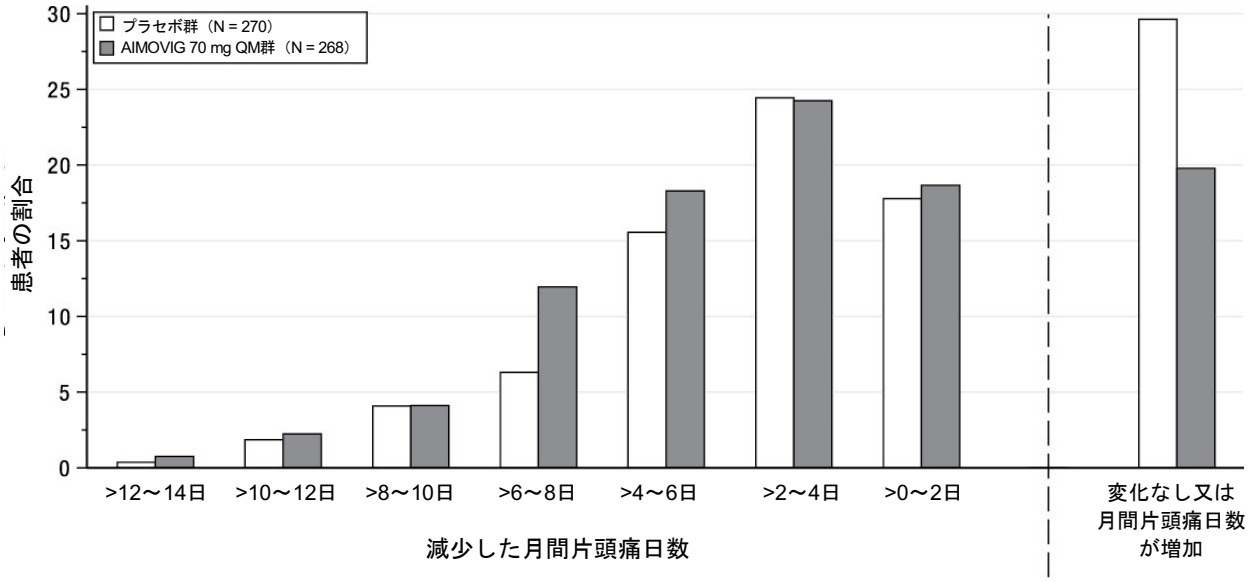
図3：試験2における月間片頭痛日数のベースラインからの変化[a]



[a] 最小二乗法の平均値及び95%信頼区間を示す。

図4は、投与群別に2日幅で、3カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化の分布を示す。月間片頭痛日数のベースラインからの変化範囲について、AIMOVIG群ではプラセボ群を上回る治療ベネフィットが認められた。

図4：試験2における投与3カ月目の月間片頭痛日数のベースラインからの変化の投与群別分布



欠測値を有する患者は図から除外している。

事前に規定したMPFIDの解析は、同一患者においてで5点以上低下した患者を反応者とする定義に基づいていた。AIMOVIG 70 mgを月1回投与したところ、日常生活［プラセボとの差：4.7%、オッズ比＝1.2、P値＝0.26］及び身体障害［プラセボとの差：5.9%、オッズ比＝1.3、P値＝0.13］に関する反応者の割合は、プラセボよりも有意に良好とはならなかった。投与3カ月目の平均MPFIDスコアのベースラインからの変化を探索的に解析したところ、AIMOVIG 70 mg群は、プラセボ群と比較して、身体障害領域スコアでは名目上有意な低下を示した［プラセボとの差：-1.3、P値＝0.021］が、日常生活領域への影響スコアでは名目上有意な低下を示さなかった［プラセボとの差：-1.1、P値＝0.061］。

<u>慢性片頭痛</u>

試験3（NCT 02066415）は、慢性片頭痛の予防療法としてAIMOVIGを評価する無作為化、多施設共同、3カ月間、プラセボ対照、二重盲検試験であった。慢性片頭痛（前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛）の既往を有する計667例を、AIMOVIG 70 mg（N＝191）、AIMOVIG 140 mg（N＝190）又はプラセボ（N＝286）に無作為割付けした。投与は月1回皮下投与3カ月間であった。患者は、治験期間中に、片頭痛治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン誘導体）及びNSAIDを含む頭痛急性期治療薬を使用することが認められた。

オピオイドの乱用による薬剤の使用過多による頭痛患者及び片頭痛の予防療法薬を併用している患者は、治験から除外された。スクリーニング前12カ月以内に心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、冠動脈バイパス手術、又はその他の血行再建術を有する患者は、治験から除外された。

有効性の主要評価項目は、投与3カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化であった。副次評価項目には、月間片頭痛日数のベースラインから50%以上の減少の達成（「MMDが50%以上減少した被験者」）及び投与3カ月目における片頭痛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とした。

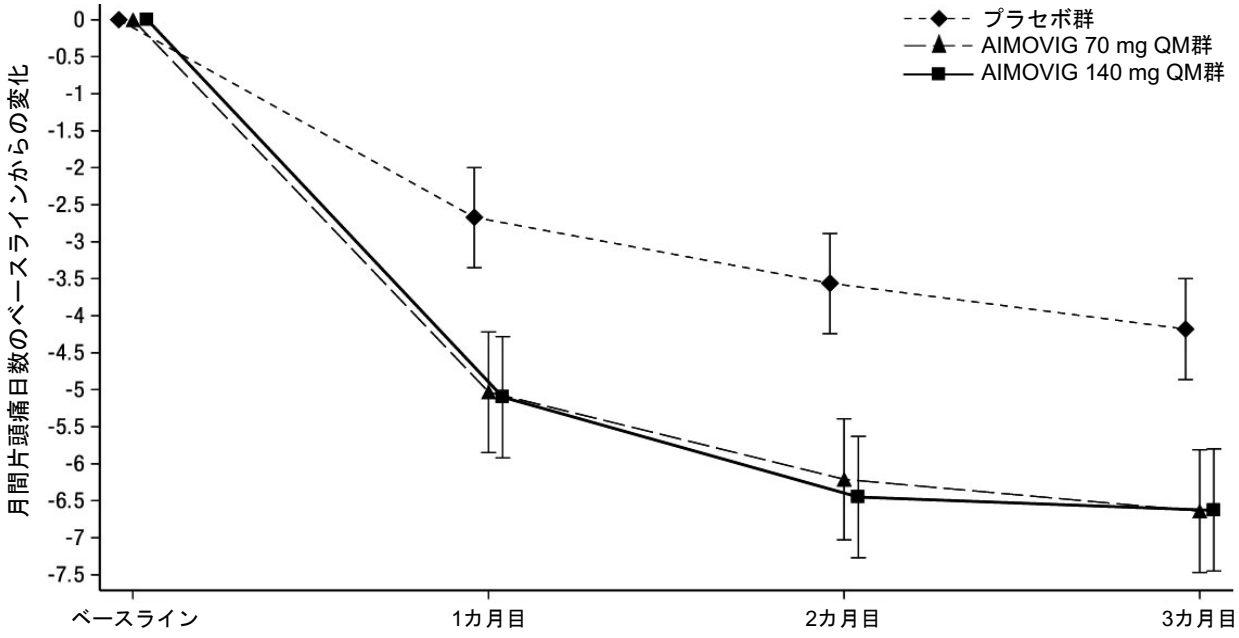
計631例（95%）が投与3カ月間の二重盲検試験を完了した。患者の年齢の中央値は43歳（範囲：18～66歳）、83%が女性であり、94%が白人であった。ベースライン時の平均片頭痛頻度は、月間片頭痛日数が約18日であり、投与群間で同程度であった。

表5に要約したように、AIMOVIGを投与したところ、プラセボと比較して、有効性の主要評価項目に統計学的に有意な改善が示された。

表5：試験3におけるAIMOVIG及びプラセボ投与3カ月目の有効性評価項目

	AIMOVIG 70 mg月1回 N = 188	**AIMOVIG 140 mg月1回 N = 187**	**プラセボ N = 281**
月間片頭痛日数（MMD）			
ベースラインからの変化	-6.6	-6.6	-4.2
プラセボとの差	-2.5	-2.5	
P値	< 0.001	< 0.001	
MMDが50%以上減少した被験者			
反応者の割合	39.9%	41.2%	23.5%
プラセボとの差	16.4%	17.7%	
プラセボと比較したオッズ比	2.2	2.3	
P値	< 0.001	< 0.001	
片頭痛急性期治療薬の月間使用日数			
ベースラインからの変化	-3.5	-4.1	-1.6
プラセボとの差	-1.9	-2.6	
P値	< 0.001	< 0.001	

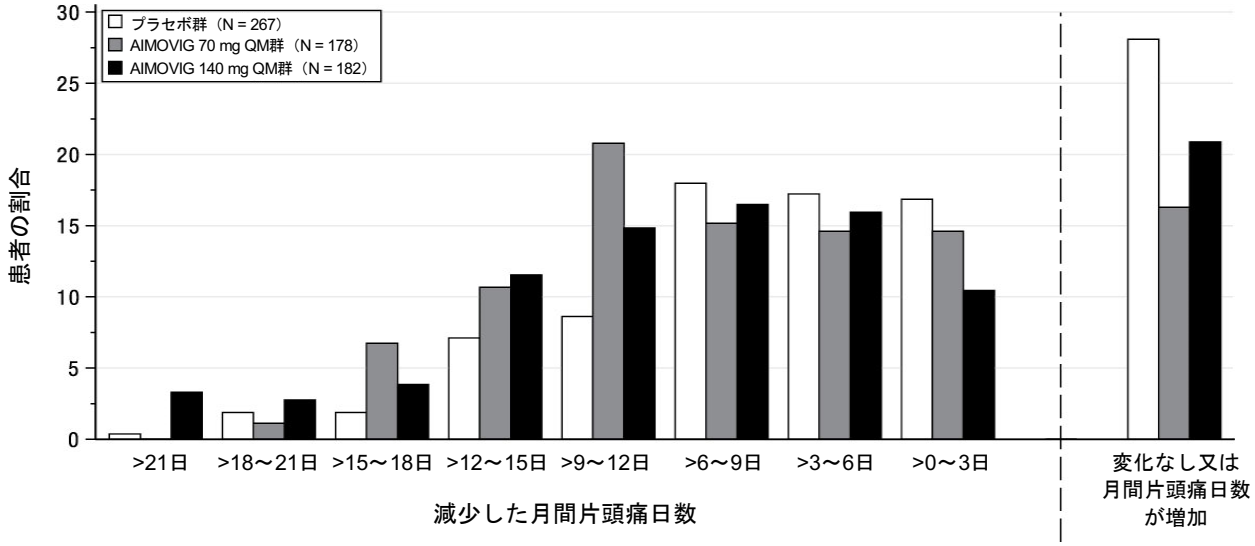
図5：試験3における月間片頭痛日数のベースラインからの変化[a]



[a] 最小二乗法の平均値及び95%信頼区間を示す。

図6は、投与群別に3日幅で、投与3カ月目における月間片頭痛日数のベースラインからの変化の分布を示す。片頭痛日数のベースラインからの変化範囲について、AIMOVIGの両群ではプラセボ群を上回る治療ベネフィットが認められた。

図6：試験3における投与3カ月目の月間片頭痛日数のベースラインからの変化の投与群別分布



欠測値を有する患者は図から除外している。

16. 供給形態／保存及び取扱い

16.1 供給形態

AIMOVIG（エレヌマブ）注射液は、無菌、無色～淡黄色の液で、澄明～わずかな乳白色の皮下投与用の溶液である。

AIMOVIGプレフィルドペンの白色又はオレンジ色キャップ内の注射針シールド、及びAIMOVIGプレフィルドシリンジの灰色の注射針キャップは乾燥天然ゴム（ラテックス）が含有されている。
AIMOVIGのそれぞれの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には、Type 1ガラス製シリンジ及びステンレススチール製注射針が含まれ、70 mg/mL又は140 mg/mLの注射液を1 mLを投与することができる。

AIMOVIGは以下のように提供される。

ペン
- ペン1本入りパック：70 mg/mL単回投与用プレフィルドペン
  NDC 55513-841-01
- ペン1本入りパック：140 mg/mL単回投与用プレフィルドペン
  NDC 55513-843-01

シリンジ
- シリンジ1本入りパック：70 mg/mL単回投与用プレフィルドシリンジ
  NDC 55513-840-01
- シリンジ1本入りパック：140 mg/mL単回投与用プレフィルドシリンジ
  NDC 55513-842-01

16.2 保存及び取扱い

- 遮光のため、使用時まで外箱に入れた状態で、2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵庫に保存すること。

- AIMOVIGを冷蔵庫から取り出す場合は、室温（25°C［77°F］以下）で外箱から出さずに保存し、7日以内に使用しなければならない。室温下で7日を超えて保存されたAIMOVIGは廃棄すること。
- 凍結を避けて保存すること。
- 振とうしないこと。

17. 患者カウンセリング情報

FDA承認済みの患者向け添付文書（患者向けの情報及び使用説明書）を読むように患者を指導すること。

調製及び投与に関する情報：
患者及び介護者には、無菌操作を含む皮下注射の正しい方法や、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の使用方法について指導を行うこと*［用法・用量（2.2）を参照］*。患者及び／又は介護者には、AIMOVIGを使用するときは毎回、使用説明書を読み、使用説明書を遵守するよう指示すること。

ラテックスに感受性がある患者に対しては、AIMOVIGプレフィルドペンの白色又はオレンジ色キャップ内の注射針シールド、及びAIMOVIGプレフィルドシリンジの灰色の注射針キャップは乾燥天然ゴム（ラテックス）を含有し、ラテックスに感受性がある患者ではアレルギー反応が惹起される可能性があることを説明すること*［用法・用量（2.2）を参照］*。

投与前に室温下で30分以上静置するよう患者に指示すること*［用法・用量（2.2）を参照］*。

過敏症：
重篤又は重度の過敏症の症状が発現した場合は、直ちに受診するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）を参照］*。

重篤な合併症を伴う便秘：
患者には、AIMOVIGを用いると重篤な合併症を伴う便秘が認められる可能性があることを説明し、重度の便秘が発現した場合は医療提供者に連絡するように指導すること*［警告及び使用上の注意（5.2）を参照］*。

高血圧：
高血圧の項が新設され、「患者に対して、Aimovigによる高血圧の発現及び既存の高血圧の悪化が起こることがあるので、血圧上昇が認められた場合には医療関係者に連絡することを説明すること。」が追記された。

詳細な情報については、www.aimovig.comを参照すること、又は1-800-77-AMGEN（1-800-772-6436）に連絡すること。

AIMOVIG®（エレヌマブ）

製造元：
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A.
U.S. License No. 1080

販売元：
Amgen Inc.（Thousand Oaks, CA 91320）及び
Novartis Pharmaceuticals Corporation（East Hanover, NJ 07936）

特許：http://pat.amgen.com/aimovig/
© 2018-2020 Amgen Inc. 無断複写・複製・転載を禁じる。
［品番］V4

[redacted]

[redacted]

erenumab

[redacted]

[redacted]

[redacted]