1.8.1　添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること

ヒト抗CGRP受容体モノクローナル抗体製剤
エレヌマブ（遺伝子組換え）注

アイモビーグ皮下注70mgペン

Aimovig Subcutaneous injection Pens

日本標準商品分類番号
８７１１９

貯　　法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品、
処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
販売開始	

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1　組成

販 売 名	アイモビーグ皮下注70mgペン	1mL中の分量
有効成分	エレヌマブ(遺伝子組換え)[注)]	70mg
添 加 剤	精製白糖	73mg
	ポリソルベート80	0.1mg
	pH調節剤	適量

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

3.2　製剤の性状

性 状	無色～淡黄色で、澄明～わずかな乳白色の液。半透明～白色の微粒子を含むことがある。
pH	5.2
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4.　効能又は効果

片頭痛発作の発症抑制

5.　効能又は効果に関連する使用上の注意

5.1　十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2　最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

6.　用法及び用量

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

7.　用法及び用量に関連する注意

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

8.　重要な基本的注意

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

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

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

8.4　本剤の注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。

8.5　本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

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

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験（カニクイザル）において胎盤移行が認められた[1)]。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験（カニクイザル）において、妊娠、胚胎児又は出生後の発達（生後6カ月まで）に影響は認められなかった[1)]。

9.6　授乳婦

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

9.7　小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

11.　副作用

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

11.1　重大な副作用

11.1.1　重篤な過敏症反応（頻度不明）

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

11.1.2　重篤な便秘（頻度不明）

重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）を伴

う便秘があらわれることがある。多くの症例では、本剤の初回投与後に発現している。［8.3参照］

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

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

14.1.2 激しく振とうしないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。

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

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエレヌマブ21mg、70mg又は140mgを単回皮下投与[注)]したときの血清中エレヌマブの濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1にそれぞれ示す[2)]。

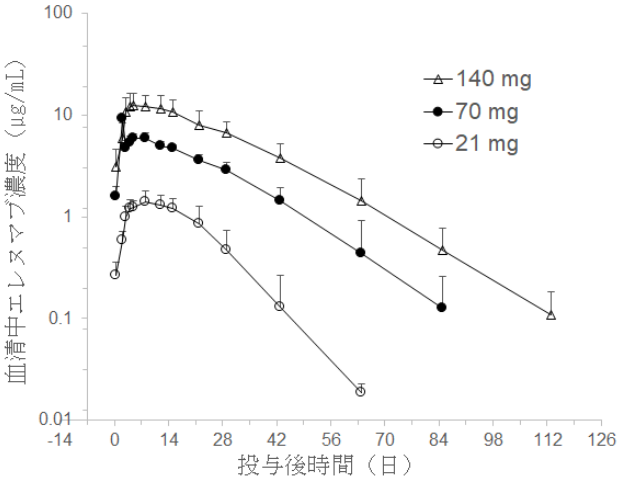


図1　健康成人における血清中エレヌマブ濃度-時間推移

表1　健康成人にエレヌマブを皮下投与したときのエレヌマブの薬物動態パラメータ

用量	N	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (day・μg/mL)
21mg	6	7.0（3.0 – 12）	1.43（0.38）	33.6（10.8）
70mg	6	5.6（4.0 – 7.0）	6.13（0.56）	178（33）
140mg	6	4.0（3.0 – 11）	12.6（3.9）	461（104）[a]

AUC_{last}及びC_{max}：平均値（標準偏差）

t_{max}：中央値(最小値 – 最大値)

a：5例

16.1.2 反復投与

反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者にエレヌマブを4週間に1回、70mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度は表2のとおりであった[3)]。

表2　反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者にエレヌマブを4週間に1回、70mgを反復皮下投与したときのエレヌマブの血清中トラフ濃度（μg/mL）

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

16.2 吸収

母集団薬物動態解析[4)]において、健康成人にエレヌマブ70mg又は140mgを単回皮下投与[注)]したときの絶対バイオアベイラビリティは82%と推定された（外国人データ）。

16.3 分布

エレヌマブ140mgを単回静脈内投与[注)]したところ、終末相の分布容積の平均値（標準偏差）は3.86（0.77）Lと推定された[5)]（外国人データ）。

16.5 排泄

エレヌマブには二種の消失経路がある。低濃度では主に標的（CGRP-R）との飽和性の結合による経路を介し、高濃度では主

にタンパク質の異化作用により消失する[6]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

母集団薬物動態解析[4]において、軽度（eGFR：50～80mL/min/1.73m²以上）又は中等度（30～50mL/min/1.73m²）の腎機能障害患者と健康成人（eGFR：80mL/min/1.73m²以上）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（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 経口避妊薬

健康成人女性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（140mg皮下、単回投与）[注)]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[7]（外国人データ）。

16.7.2 スマトリプタン

健康成人を対象としたランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験で、エレヌマブ（140mg静脈内、単回投与）[注)]とスマトリプタン（1時間間隔で6mgを2回皮下投与）を併用したところ、スマトリプタン単独と比較して、安静時の血圧に対する影響は認められなかった[8]（外国人データ）。また、エレヌマブはスマトリプタンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

注)本剤の承認用法・用量は70mgを4週間に1回皮下投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験

ベースラインの月間片頭痛日数（MMD）が月4日以上、月間頭痛日数（MHD）が月15日未満の成人の反復性片頭痛患者（473例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[9]において、エレヌマブ28mg、70mg、140mg又はプラセボを4週間に1回6カ月間（24週間）投与した。二重盲検投与期に続き、非盲検投与期としてエレヌマブ70mg又は140mgを4週に1回、最長76週間投与した。

主要評価項目である投与開始から4、5、6カ月目における平均のMMDのベースラインからの変化量は表1の通りであり、エレヌマブ28mg群、70mg群及び140mg群でプラセボ群との差は統計学的に有意な片頭痛日数の改善が認められた[注)]。

非盲検投与期に70mgのみ投与された患者におけるMMDのベースラインからの変化量を図2に示す。

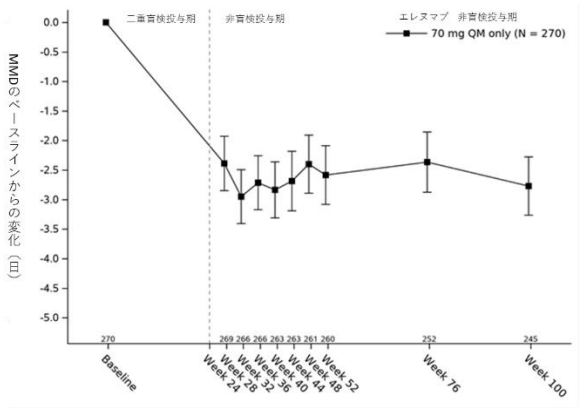
表1　国内第II相試験の二重盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化量

	プラセボ (N=136)	エレヌマブ		
		28mg (N=66)	70mg (N=135)	140mg (N=136)
ベースラインのMMD（日）[a]	7.67 (2.34)	7.75 (2.08)	7.84 (2.31)	8.18 (2.40)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量（日）[b, c]	0.06 (-0.46, 0.58)	-1.19 (-1.91, -0.47)	-2.25 (-2.78, -1.73)	-1.83 (-2.35, -1.31)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差（日）[b, c]	-	-1.25 (-2.10, -0.41)	-2.31 (-3.00, -1.62)	-1.89 (-2.58, -1.20)
p値[c]	-	0.004	<0.001	<0.001

a：上段：平均　下段：標準偏差

b：上段：最小二乗平均　下段：95%信頼区間

c：投与群、予定された来院、片頭痛予防薬の使用状況（あり［使用中］、あり［過去に使用］、使用歴なし）、投与群と予定された来院の交互作用を因子とし、月間片頭痛日数のベースライン値を共変量とした反復測定線形混合効果モデル（共分散構造：一次自己回帰）にて算出した。



N：被験者数

QM：4週に1回投与

図2　国内第II相試験の非盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化

6カ月間の二重盲検投与期における副作用の発現割合[注)]は、474例中、エレヌマブ28mg群で7.6%（5／66例）、エレヌマブ70mg群で12.6%（17／135例）、エレヌマブ140mg群で9.5%（13／137例）、プラセボ群で4.4%（6／136例）であった。エレヌマブ各投与群で発現割合が1%以上の副作用は、エレヌマブ28mg群で口内炎1.5%（1／66例）、注射部位掻痒1.5%（1／66例）、上咽頭炎1.5%（1／66例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1.5%（1／66例）、筋肉疲労1.5%（1／66例）、感覚鈍麻1.5%（1／66例）、エレヌマブ70mg群で便秘1.5%（2／135例）、注射部位反応1.5%（2／135例）、白血球数減少1.5%（2／135例）、傾眠2.2%（3／135例）、エレヌマブ140mg群で便秘3.6%（5／137例）、注射部位紅斑1.5%（2／137例）であった。

非盲検投与期におけるエレヌマブ投与による副作用の発現割合は、8.9%（41／459例）であり、発現割合が1%以上の副作用は、注射部位紅斑2.0%（9／459例）、注射部位反応1.1%（5／459例）であった。

17.1.2 国内第III相試験

ベースラインのMMDが月4日以上、MHDが月15日未満の成人の反復性片頭痛患者及びベースラインのMMDが月8日以上、MHDが月15日以上の成人の慢性片頭痛患者（それぞれ159例及び102例、合計261例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[3]において、エレヌマブ70mg又はプラセボを4週間に1回6カ月間（24週間）投与した。

主要評価項目である投与開始から4、5、6カ月目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量は表2の通りであり、エレヌマブ70mg群のプラセボ群との差は統計学的に有意であった[注)]。反復性片頭痛患者及び慢性片頭痛患者での各サブグループの4、5、6カ月目における平均MMDのエレヌマブ70mg群とプラセボ群との差（点推定値）は、-1.0日を下回り（反復性片頭痛患者：-1.67日　95%信頼区間[-2.56, -0.78]、慢性片頭痛患者：-1.57日　95%信頼区間[-3.39, 0.24]）、臨床的に意義のある差が認められた。

表2　国内第III相試験の二重盲検投与期におけるMMD（日）のベースラインからの変化量

	プラセボ (N=131)	エレヌマブ 70mg (N=130)
ベースラインのMMD（日）[a]	11.84 (5.70)	12.40 (5.99)
4、5、6カ月目における平均MMDのベースラインからの変化量（日）[b, c]	-1.98 (-2.72, -1.24)	-3.60 (-4.36, -2.85)
4、5、6カ月目における平均MMDのプラセボ群との差（日）[b, c]	-	-1.62 (-2.52, -0.73)
p値[c]	-	<0.001

a：上段：平均　下段：標準偏差

b：上段：最小二乗平均　下段：95%信頼区間

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

6カ月間の二重盲検投与期における副作用の発現割合[注)]は、261例中、70mg群で8.5%（11／130例）、プラセボ群で3.1%（4／131例）であった。エレヌマブ70mg群で発現割合が1%以上の副作用は、注射部位紅斑1.5%（2／130例）であった。

注）本剤の承認用法・用量は、70mgを4週間に1回皮下投与である。

18. 薬効薬理

18.1 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（CGRP）受容体に直接作用するヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブによる片頭痛発作の発症抑制の作用機序は、エレヌマブが内因性のCGRPのCGRP受容体への結合を防ぐことにより、片頭痛発作の発現に関与するとされるCGRP受容体シグナルの伝達を阻害することである[10)]。

18.2 *In vitro*における薬理活性

エレヌマブは、ヒトCGRP受容体への[^{125}I]-CGRPの結合に対して競合的に拮抗した（Ki値：0.02nM）。エレヌマブは、細胞を用いた機能解析（ヒトCGRP受容体）において、CGRP刺激によるcAMPの産生を阻害し（IC_{50}：2.3nM）、アドレノメデュリン、カルシトニン、アミリン受容体を含む他のヒトカルシトニンファミリー受容体よりもCGRP受容体に対して5000倍以上高い選択性を示した[11)]。

18.3 *In vivo*における薬理活性

エレヌマブは、カニクイザルへの単回静脈内投与により、カプサイシンによる皮膚血流量増加を用量依存的に抑制した[11)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：エレヌマブ（遺伝子組換え）
Erenumab (Genetical Recombination)

本　質：エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1型受容体に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

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

22. 包装

ペン1本

23. 主要文献

1) 社内資料：113734試験 生殖発生毒性試験（X年X月X日承認、CTD 2.6.6.6）
2) 社内資料：20120130試験 日本人第I相試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.4）
3) 社内資料：20170609試験 日本人第III相試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.11）
4) 社内資料：ポピュレーションPK試験報告書（X年X月X日承認、CTD 2.7.2.3.8）
5) 社内資料：20101267試験 海外第I相試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.5）
6) 社内資料：20101267試験 海外第I相試験及び20120130試験 日本人第I相試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）
7) 社内資料：20150334試験 薬物相互作用試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.8）
8) 社内資料：20140255試験 薬物相互作用試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.7）
9) 社内資料：20120309試験 日本人第II相試験（X年X月X日承認、CTD 2.7.6.10）
10) Manoukian R, et al. :J Headache and Pain 2019; 20:44.
11) Shi L, et al. : J Pharmacol Exp Ther 2016; 356:223-231.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

目次

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠.....3
1.8.2.1 効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意.....3
1.8.2.2 効能・効果の設定根拠.....3
1.8.2.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠.....4
1.8.2.4 用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意.....4
1.8.2.5 用法・用量の設定根拠.....4
1.8.2.6 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠.....5

略語一覧

略語又は用語	定義／説明	
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
MMD	monthly migraine days	月間片頭痛日数
CI	confidential interval	信頼区間
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
PK	pharmacokinetic	薬物動態

1.8.2　効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意

効能・効果（案）

片頭痛発作の発症抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意（案）＞

5.1 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。

5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

1.8.2.2　効能・効果の設定根拠

反復性片頭痛（EM）患者を対象とした国内第II相試験（20120309試験）では、合計473例の被験者をプラセボ又はエレヌマブ28 mg、70 mg、140 mgにそれぞれ2：1：2：2の比で無作為化し、24週間の二重盲検プラセボ対照試験期間及び76週間の非盲検投与期において4週間に1回皮下投与した。主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均月間片頭痛日数（MMD）のベースラインからの変化の最小二乗平均（LSM）（95%信頼区間（CI））は、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−1.19（−1.91, −0.47）日、−2.25（−2.78, −1.73）日、−1.83（−2.35, −1.31）日及びプラセボ群で0.06（−0.46, 0.58）日であった。エレヌマブ群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は28 mg群、70 mg群及び140 mg群でそれぞれ−1.25（−2.10, −0.41）日、−2.31（−3.00, −1.62）日及び−1.89（−2.58, −1.20）日であり、いずれも統計学的に有意であった（28 mg群P=0.004、70 mg群及び140 mg群P<0.001）。副次評価項目であるMonth4、5、6における平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合及び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も、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な改善が認められた。非盲検投与期では、459例がエレヌマブ70 mg又は140 mgを1回以上投与され、エレヌマブ70 mgのみを投与された270例において、ベースライン期のMMDの平均値（標準偏差）は、7.79（2.36）日であった。MMDのベースラインからの変化の平均値（95%CI）は、Week 28、Week 52及びWeek 100でそれぞれ−2.39（−2.85, −1.93）日、−2.58（−3.08, −2.09）日及び−2.77（−3.26, −2.28）日であり、非盲検投与期を通してほぼ同程度で推移した。エレヌマブ140 mgのみを投与された73例並びに70 mg及び140 mgを投与された116例でも同様の傾向であった。

EM及び慢性片頭痛患者（CM）を対象とした国内第III相試験（20170609試験）では、合計261例の被験者（EM：159例、CM：102例）をプラセボ又はエレヌマブ70 mgにそれぞれ1：1の比で無作為化し、24週間の二重盲検プラセボ対照試験において4週間に1回皮下投与した。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のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群でそれぞれ−3.60（−4.36, −2.85）日及び−1.98（−2.72, −1.24）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−1.62（−2.52, −0.73）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。EM及びCMサブグループでのMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群のEM被験者でそれぞ

れ−2.92（−3.58, −2.26）日及び−1.25（−1.90, −0.60）日、CM被験者で−5.11（−6.68, −-3.54）日及び−3.54（−5.14, −1.93）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は、EM被験者で−1.67（−2.56, −0.78）日、CM被験者で−1.57（−3.39, 0.24）日であり、EM、CMとも点推定値が臨床的に意義のある差である−1日を下回った。副次評価項目である投与開始からMonth 4、5、6における平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合及び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も、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な改善が認められた。

以上より、片頭痛患者において本剤投与による月間の片頭痛日数の低減が示されたことから、効能・効果を「片頭痛発作の発症抑制」と設定した。

1.8.2.3　効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

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

1.8.2.4　用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意

用法及び用量（案）

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意（案）＞

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

1.8.2.5　用法・用量の設定根拠

70 mgを4週間に1回皮下投与する用法・用量は、日本人及び白人の健康被験者を対象とした第I相試験（20120130試験）、海外のEM患者を対象とした第II相試験（20120178試験）、海外のCM患者を対象とした第II相試験（20120295試験）、国内第II相試験（20120309試験）及び国内第III相試験（20170609試験）の有効性及び安全性データに基づいている。20120309試験における用法・用量は、日本人被験者におけるエレヌマブの用量－反応関係を明らかにするため、主に、20120178試験並びに20120130試験の結果に基づき選択した。海外のEM患者を対象とした20120178試験では、エレヌマブを4週間に1回皮下投与した際の有効性及び安全性を評価した。二重盲検投与期のエレヌマブ投与量は、カプサイシン誘発皮膚血流量の抑制作用を測定したモデルの結果に基づき、7 mg、21 mg及び70 mgを設定した。主要評価項目であるMonth 3におけるMMDのベースラインからの変化では、エレヌマブ70 mg群でのみプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ、副次評価項目でも同様であった。広範囲の血中濃度での曝露－反応解析では、70 mgがエレヌマブの最小有効濃度であることが示され、より

高用量を投与することでMMDのより大きな減少が期待できる可能性が示唆された。また、二重盲検投与期に何らかの有害事象が認められた被験者の割合は各エレヌマブ群とプラセボ群で同程度であり、大部分の有害事象の重症度はグレード1又は2であった。日本人及び白人の健康被験者を対象とした20120130試験では、日本人被験者と白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回皮下投与したときの薬物動態（PK）は類似しており、日本人被験者にエレヌマブ21 mg、70 mg、140 mgを単回皮下投与、及び白人被験者にエレヌマブ70 mgを単回投与したときの忍容性はいずれも良好であった。また、母集団PKモデルでは、エレヌマブのPKパラメータに対する人種による影響はないと考えられた。これらの結果から、20120309試験におけるエレヌマブの用法・用量として、海外と同様に、70 mg及び140 mgを4週間に1回皮下投与することとした。加えて、20120178試験のベースラインにおける体重の中央値は70 kg台半ばであり、日本人の体重は外国人と比較してもおおむね軽いことを考慮し、70 mgよりも低い投与量での用量－反応関係を明らかにするため、28 mgも設定することとした。

20120309試験では、エレヌマブ28 mg群、70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示され、主要評価項目であるMonth 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化について70 mg群で最大の治療効果が認められた。また、70 mg群と比較して、28 mg群では数値的に1.0日程度上回ることからその効果は部分的と考えられ、140 mg群で更なる効果の増大は認められなかった。安全性では、二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね類似しており、エレヌマブ70 mg群及び140 mg群において、便秘の発現割合がエレヌマブ28 mg群及びプラセボ群と比較して高かったものの、その他に投与群間で発現割合や重症度に明らかな相違が認められた有害事象はなく、用量依存的な有害事象はないと考えられた。

海外のCM患者を対象とした20120295試験では、70 mg群及び140 mg群のいずれにおいても、主要評価項目及び副次評価項目についてプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示された。安全性では、12週間の二重盲検投与期に何らかの有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が認められた被験者の割合は、投与群間でおおむね類似していた。したがって、CM患者においてもEM患者と同一の投与量により、高い有効性と良好な忍容性が得られると考えられた。

以上の結果から、エレヌマブ70 mg 4週間に1回の皮下投与の片頭痛予防効果を、EM及びCMのいずれも含む片頭痛患者を対象とした国内第III相試験（20170609試験）で検証した。

20170609試験では、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して優れた有効性が検証され、EM及びCMの部分集団においても臨床的に意義のある月間片頭痛日数の減少が認められ、良好な安全性及び忍容性が認められたことから、日本人片頭痛患者に対する70 mgを4週間に1回投与することは適切であると考える。

1.8.2.6　用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

国内臨床試験である20170609試験及び20120309試験において、一部の被験者では投与開始後4カ月以降に初めて50%以上のMMDの減少を達成するが、多くの被験者は投与開始後3カ月以内に達成した。治療継続の有益性を判断する時期として、欧州添付文書と同様に、投与開始3カ月後とすることが妥当と考え、本剤が奏功しない場合や片頭痛発作の発現状況やライフスタイルの変化によって予防療法

の必要がなくなった場合等において、漫然と本剤の投与を継続しないよう適正使用を図るため設定した。

1.8.3. 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 禁忌 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往がある場合には、再発する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与を避けること。
5. 効能及び効果に関連する使用上の注意 5.1 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。 5.2 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。	5. 効能・効果に関連する使用上の注意 1.8.2を参照。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3カ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。	7. 用法及び用量に関連する注意 1.8.2を参照。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。	8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の対象患者の選択や投与の中止・継続等について適切な判断が求められることを踏まえ、設定した。
8.2 本剤は発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないので、本剤投与中に頭痛発作が発現した場合には必要に応じて頭痛発作治療薬を頓用させること。投与前にこのことを患者に十分に説明しておくこと。	8.2 本剤の適応は片頭痛発作の発症抑制であり、発現した頭痛発作を緩解する薬剤ではないため設定した。
8.3 本剤投与後に、重篤な合併症を伴う便秘が発現する場合があることを患者に説明し、便秘が回復しない又は悪化する場合には医療機関を受診するよう患者に指導すること。特に、便秘の既往歴を有する患者及び消化管運動低下を伴う薬剤を併用している患者では発現リスクが高くなるおそれがあるため注意すること。［11.1.2参照］	8.3 海外市販後において重篤な合併症を伴う便秘が報告されており、便秘の重篤化、及び便秘に伴う重篤な合併症の発現を防止するため、設定した。
8.4 本剤の注射針カバーは天然ゴム（ラテックス）を含み、アレルギー反応を起こすことがあるので、投与に際し、問診を行うこと。	8.4 天然ゴム（ラテックス）へのアレルギーについて、本剤の投与に際し問診を行う必要性を考慮し設定した。
8.5 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。 ・ 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。	8.5 自己投与の実施について 自己投与の対象となる患者への十分な教育・訓練の実施や副作用が疑われる場合の対応方法、及び使用済み製剤の安全な廃棄方法について、注意事項として設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
・ 自己投与の適用については、その妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。 ・ 自己投与適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 ・ 自己投与を適用する場合は、使用済みの注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導すること。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られている。生殖発生毒性試験（カニクイザル）において胎盤移行が認められた。なお、臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験（カニクイザル）において、妊娠、胚胎児又は出生後の発達（生後6カ月まで）に影響は認められなかった。	9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性における安全性は検討していないこと、一般にヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られていること、またカニクイザルにおいて胎盤移行が認められたため設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトの乳汁中への移行及び授乳された乳児への影響は不明である。ヒトIgGは乳汁中へ移行することから、本剤も移行する可能性がある。	9.6 授乳婦 授乳中の投与に関する安全性は検討していないこと、また、本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明であるが、ヒトIgGは乳汁中に移行することが報告されているため設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。	9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施中（申請時）であり、評価結果は得られていないため設定した。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 重篤な過敏症反応（頻度不明） 発疹、血管浮腫及びアナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応があらわれることがある。 11.1.2 重篤な便秘（頻度不明） 重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）を伴う便秘があらわれることがある。多くの症例では、本剤の初回投与後に発現している。［8.3参照］	11. 副作用 臨床試験（国内で実施した反復性片頭痛を対象とした第II相試験及び反復性片頭痛及び慢性片頭痛を対象とした第III相臨床試験）における70 mg投与群の併合解析データ及び企業中核データシート（CCDS）に基づき設定した。なお、本剤の臨床試験結果はMedDRAの基本語を用いて集計した。

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

使用上の注意（案）	設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 投与約30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻してから投与すること。 14.1.2 激しく振とうしないこと。 14.1.3 使用前に異物や変色がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は皮下にのみ投与すること。 14.2.2 注射部位は上腕部、腹部又は大腿部とし、同一部位への反復投与は行わないこと。皮膚が敏感なところ、挫傷、発赤又は硬結している部位への注射は避けること。 14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。 14.2.4 投与予定日に投与できなかった場合は、可能な限り速やかに投与を行い、以降はその投与日を起点として4週間に1回の間隔で投与すること。	14. 適用上の注意 本剤のCCDSに基づき、既存の皮下注ペン製剤の記載を参考に設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 本剤を4週間に1回投与された反復性片頭痛及び慢性片頭痛患者600例において、抗エレヌマブ抗体の産生が22例（3.7%）に認められた。中和抗体は認められなかった。	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 承認時までに実施した国内の臨床試験の結果に基づき記載した。

1.9　一般名称に係る文書

1.9.1　JAN

WHO Recommended International Nonproprietary Names（r-INN）に基づきJANの届出を行った。医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成30年7月3日付薬食審査発0703第4号により通知された。次ページに本通知を示す。

JAN：

（日本名）　エレヌマブ（遺伝子組換え）

（英　名）　Erenumab（Genetical Recombination）

化学名：

（日本名）

エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1型受容体に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

（英　名）

Erenumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human calcitonin gene-related peptide (CGRP) type 1 receptor. Erenumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Erenumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains (γ2-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

1.9.2　INN

r-INN：erenumab

本薬は、WHO Drug Information 2017年31巻1号、Recommended INN: List 77に掲載されている。

薬生薬審発 0703 第 4 号
平 成 30 年 7 月 3 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　29-4-B6
JAN（日本名）：エレヌマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Erenumab (Genetical Recombination)

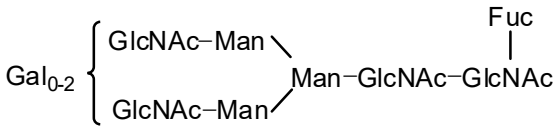
アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY
DNNKRPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSRLSAVV
FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT
HEGSTVEKTV APTECS

H鎖 QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV
ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR
LNYYDSSGYY HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE
STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT
VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP
REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
SLSPGK

L 鎖 Q1，H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖結合；H 鎖 K456：部分的プロセシング
L 鎖 C215 – H 鎖 C144，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C233 – H 鎖 C233，
H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：鎖間ジスルフィド結合
または
L 鎖 C215 – H 鎖 C144，L 鎖 C215 – H 鎖 C232，H 鎖 C144 – H 鎖 C232，H 鎖 C233 – H 鎖 C233，
H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6484}H_{10000}N_{1736}O_{2020}S_{50}$（タンパク質部分，4 本鎖）

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

L 鎖　$C_{1002}H_{1566}N_{270}O_{328}S_{5}$

エレヌマブは，ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1 型受容体に対する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である．エレヌマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．エレヌマブは，456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（λ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Erenumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human calcitonin gene-related peptide (CGRP) type 1 receptor. Erenumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Erenumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2H-chains (γ2-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2L-chains (λ-chains) consisting of 216 amino acid residues each.

登録番号　29-4-B13

JAN（日本名）：クレネズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Crenezumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCRSSQSLV YSNGDTYLHW YLQKPGQSPQ

LLIYKVSNRF SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHVP

WTFGQGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK

VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE

VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H鎖　EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYGMSWVRQA PGKGLELVAS

INSNGGSTYY PDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCASGD

YWGQGTTVTV SSASTKGPSV FPLAPCSRST SESTAALGCL VKDYFPEPVT

VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT KTYTCNVDHK

PSNTKVDKRV ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE

VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV

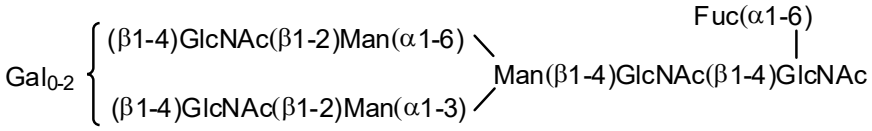
LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM

TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS

RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLG

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 L437：部分的アミド化；H 鎖 N289：糖鎖結合
L 鎖 C219 – H 鎖 C126，H 鎖 C218 – H 鎖 C218，H 鎖 C221 – H 鎖 C221：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6348}H_{9796}N_{1688}O_{2010}S_{44}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2112}H_{3260}N_{560}O_{664}S_{16}$

L 鎖　$C_{1062}H_{1642}N_{284}O_{341}S_{6}$

クレネズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトアミロイドベータペプチド抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG4 定常部からなり，H 鎖の 220 番目のアミノ酸残基は Pro に置換され，C 末端の Lys は除去されている．クレネズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．クレネズマブは，438 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

Crenezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human amyloid beta peptide antibody, human framework regions and human IgG4 constant regions, whose amino acid residue at position 220 is substituted by Pro, and C-terminal Lys is deleted in the H-chain. Crenezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Crenezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 438 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　29-4-B14

JAN（日本名）：ネモリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Nemolizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASEDIY SFVAWYQQKP GKAPKLLIYN

AQTEAQGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQH HYDSPLTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖　QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYIMNWVRQA PGQGLEWMGL

INPYNGGTDY NPQFQDRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG

YDDGPYTLET WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ

TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKSCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF

RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTISKTK GQPREPQVYT

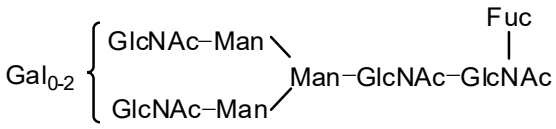
LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS

DGSFFLYSKL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSP

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合

L 鎖 C214 – H 鎖 C224，H 鎖 C227 – H 鎖 C227，H 鎖 C230 – H 鎖 C230：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6384}H_{9814}N_{1678}O_{2034}S_{48}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2163}H_{3328}N_{566}O_{679}S_{18}$

L 鎖　$C_{1029}H_{1583}N_{273}O_{338}S_{6}$

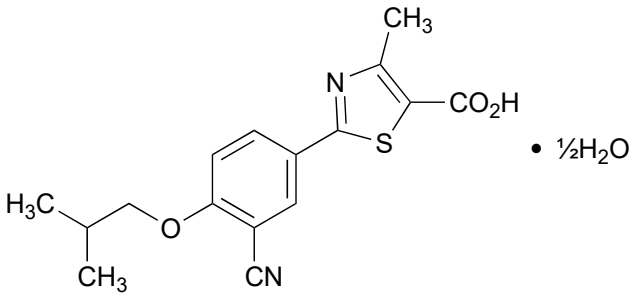
ネモリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-31 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる．H 鎖の 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 と 418 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln と Glu に置換されており，C 末端の Gly と Lys は除去されている．ネモリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．ネモリズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Nemolizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-31 receptor antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, amino acid residues at position 134, 136, 140, 141, 222, 267, 354 and 418 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln and Glu, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Nemolizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Nemolizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　29-5-B4

JAN（日本名）：フェブキソスタット水和物

JAN（英　名）：Febuxostat Hydrate



$C_{16}H_{16}N_2O_3S \cdot \frac{1}{2}H_2O$

2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸　ヘミ水和物

2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid hemihydrate

登録番号　29-5-B5

JAN（日本名）：アニフロルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Anifrolumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　EIVLTQSPGT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SSFFAWYQQK PGQAPRLLIY

GASSRATGIP DRLSGSGSGT DFTLTITRLE PEDFAVYYCQ QYDSSAITFG

QGTRLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK

VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ

GLSSPVTKSF NRGEC

H鎖　EVQLVQSGAE VKKPGESLKI SCKGSGYIFT NYWIAWVRQM PGKGLESMGI

IYPGDSDIRY SPSFQGQVTI SADKSITTAY LQWSSLKASD TAMYYCARHD

IEGFDYWGRG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF

PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC

NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APEFEGGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY

RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA SIEKTISKAK GQPREPQVYT

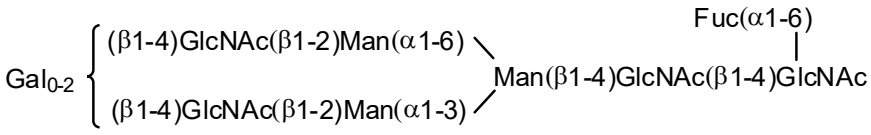
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

H 鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

L 鎖 C 215 – H 鎖 C220，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6444}H_{9964}N_{1712}O_{2018}S_{44}$ (タンパク質部分，4 本鎖)

H 鎖　$C_{2194}H_{3392}N_{576}O_{673}S_{17}$

L 鎖　$C_{1028}H_{1606}N_{280}O_{336}S_5$

アニフロルマブは，I 型インターフェロン受容体 1 （インターフェロン アルファ，ベータ及びオメガ受容体 1）に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり，H 鎖 234，235 と 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Phe，Glu と Ser に置換されている．アニフロルマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される．アニフロルマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Anifrolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against type I interferon receptor 1 (interferon alpha, beta and omega receptor 1), whose amino acid residues at position 234, 235 and 331 are substituted by Phe, Glu and Ser, respectively, in the H-chain. Anifrolumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Anifrolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 215 amino acid residues each.

登録番号　29-5-B8

JAN（日本名）：ブロルシズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Brolucizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

MEIVMTQSPS TLSASVGDRV IITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY

LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISSLQ PDDFATYYCQ NVYLASTNGA

NFGQGTKLTV LGGGGGSGGG GSGGGGSGGG GSEVQLVESG GGLVQPGGSL

RLSCTASGFS LTDYYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP YYATWAKGRF

TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD IWGQGTLVTV

SS

$C_{1164}H_{1768}N_{310}O_{372}S_8$

ブロルシズマブは，遺伝子組換え一本鎖抗体（scFv）であり，2-111 番目はヒト化抗ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）モノクローナル抗体の L 鎖の可変領域，133-252 番目はヒト化抗ヒト VEGF モノクローナル抗体の H 鎖の可変領域からなる．ブロルシズマブは，252 個のアミノ酸残基からなるタンパク質である．

Brolucizumab is a recombinant single-chain antibody (scFv) composed of variable regions of an L-chain derived from humanized anti-human vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody at positions 2-111, and an H-chain derived from humanized anti-human VEGF monoclonal antibody at positions 133-252. Brolucizumab is a protein consisting of 252 amino acid residues.

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 77

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

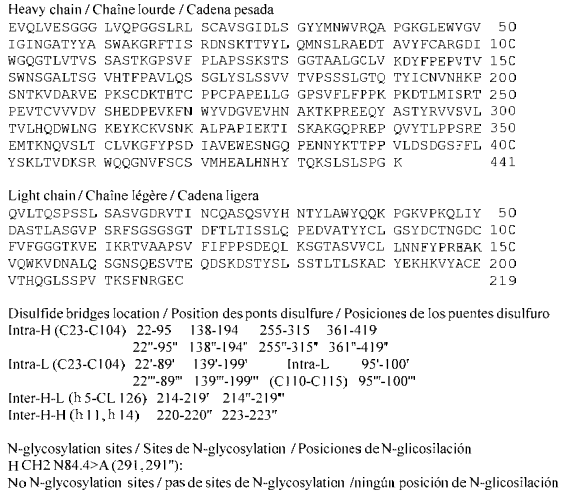
Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 77

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 77

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGIDLS GYYMNWVRQA PGKGLEWVGV  50
IGINGATYYA SWAKGRFTIS RDNSKTTVYL QMNSLRAEDT AVYFCARGDI 100
WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV 150
SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP 200
SNTKVDARVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK PKDTLMISRT 250
PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY ASTYRVVSVL 300
TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP QVYTLPPSRE 350
EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP VLDSDGSFFL 400
YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG K          441
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QVLTQSPSSL SASVGDRVTI NCQASQSVYH NTYLAWYQQK PGKVPKQLIY  50
DASTLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDVATYYCL GSYDCTNGDC 100
FVFGGGTKVE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK 150
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE 200
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC                                   219
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104) 22-95   138-194   255-315   361-419
                   22"-95"  138"-194"  255"-315"  361"-419"
Intra-L (C23-C104) 22'-89'   139'-199'      Intra-L      95'-100'
                   22"'-89"'  139"'-199"'  (C110-C115)  95"'-100"'
Inter-H-L (h 5-CL 126) 214-219'  214"-219"'
Inter-H-H (h 11, h 14)  220-220"  223-223"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

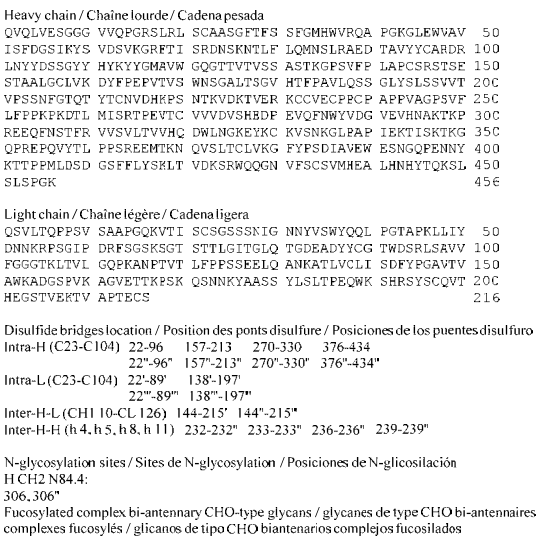
H CH2 N84.4>A (291, 291"):

No N-glycosylation sites / pas de sites de N-glycosylation /ningún posición de N-glicosilación

erenumabum #

erenumab	immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* CALCRL (calcitonin receptor like receptor, calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR, CGRP-R, CRLR)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*03 (93.90%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (131-228), hinge (229-240), CH2 (241-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (131-456)], (144-215')-disulfide with lambda light chain (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (98.00%) -IGLJ2*01) [8.3.11] (1'-110') -IGLC1*01 (111'-216')]; dimer (232-232":233-233":236-236":239-239")-tetrakisdisulfide
érénumab	immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* CALCRL (récepteur analogue au récepteur de la calcitonine, récepteur du peptide apparenté au gène de la calcitonine, CGRPR, CGRP-R, CRLR)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*03 (93.90%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (131-228), charnière (229-240), CH2 (241-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (131-456)], (144-215')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (98.00%) -IGLJ2*01) [8.3.11] (1'-110') -IGLC1*01 (111'-216')]; dimère (232-232":233-233":236-236":239-239")-tétrakisdisulfure
erenumab	inmunoglobulina G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* CALCRL (receptor análogo del receptor de la calcitonina, receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CGRPR, CGRP-R, CRLR)], *Homo sapiens* anticuerpo monoclonal;

cadena pesada gamma2 (1-456) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*03 (93.90%) -(IGHD) -IGHJ6*01) [8.8.23] (1-130) -IGHG2*01, G2m.. (CH1 (131-228), bisagra (229-240), CH2 (241-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (131-456)], (144-215')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-216') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (98.00%) -IGLJ2*01) [8.3.11] (1'-110') -IGLC1*01 (111'-216')]; dímero (232-232'':233-233'':236-236'':239-239'')-tetrakisdisulfuro



Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SFGMHWVRQA PGKGLEWVAV  50
ISFDGSIKYS VDSVKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCARDR 100
LNYYDSSGYY HYKYYGMAVW GQGTTVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE 150
STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT 200
VPSSNFGTQT YTCNVDHKPS NTKVDKTVER KCCVECPPCP APPVAGPSVF 250
LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP 300
REEQFNSTFR VVSVLTVVHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPAP IEKTISKTKG 350
QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY 400
KTTPPMLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL 450
SLSPGK                                                  456
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY  50
DNNKRPSGIP DRFSGSKSGT STTLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSRLSAVV 100
FGGGTKLTVL GQPKANPTVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV 150
AWKADGSPVK AGVETTKPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT 200
HEGSTVEKTV APTECS                                       216
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104)  22-96    157-213   270-330   376-434
                    22"-96"  157"-213" 270"-330" 376"-434"
Intra-L (C23-C104)  22'-89'   138'-197'
                    22"'-89"' 138"'-197"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)  144-215' 144"-215"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11)  232-232" 233-233" 236-236" 239-239"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

```
H CH2 N84.4:
306, 306"
```

Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

eretidigenum velentivecum #

eretidigene velentivec

Recombinant, non-replicating, lentiviral vector w1.6_hWAS_WPREmut6 (VSV-G*) encoding the human Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) gene under the control of its native promoter, post-transcriptionally-regulated by a modified WPRE (mut6 WPRE**)
* VSV-G = vesicular stomatitis virus G envelope protein
** WPRE m6 = WPRE mut6 = mut6 = mut6 WPRE: mutated woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element

érétidigène vélentivec

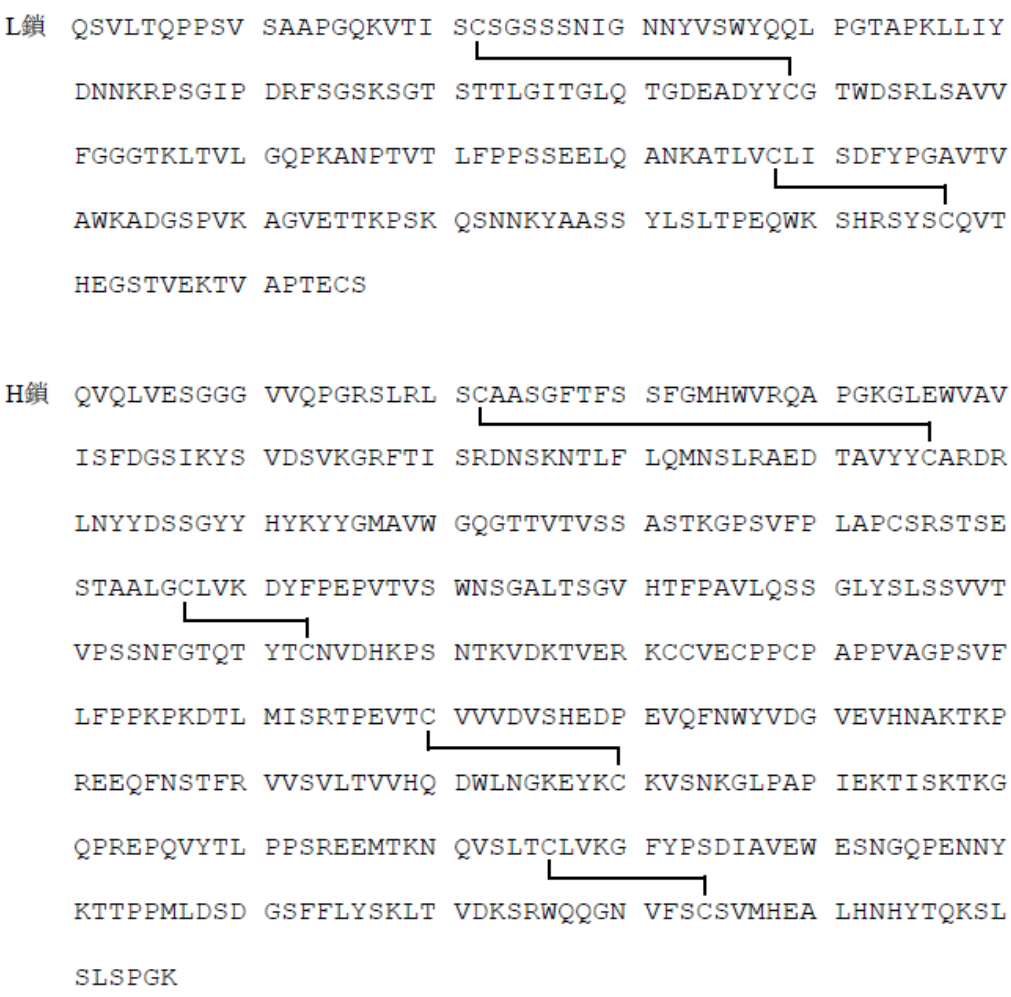
vecteur lentiviral recombinant sans capacité de réplication w1.6_hWAS_WPREmut6 (VSV-G*) contenant le gène humain du syndrome de Wiskott-Aldrich sous le contrôle de son promoteur natif, régulé en post-transcription par WPRE** modifié (mut6 WPRE**)
* VSV-G = glycoprotéine G du virus de la stomatite vésiculaire
**WPRE m6 = WPRE mut6 = mut6 = mut6 WPRE: élément muté de régulation post-transcriptionnelle du virus de l'hépatite de la marmotte d'Amérique

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	エレヌマブは、ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）1型受容体に対する遺伝子組換えヒトIgG2モノクローナル抗体である。エレヌマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エレヌマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ2鎖）2本及び216個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。
構造式	別紙に記載
効能・効果	片頭痛発作の発症抑制
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。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	アイモビーグ皮下注70mgペン 1製剤単位（1 mL）中にエレヌマブ（遺伝子組換え）を70 mg 含有
毒性	安全性薬理試験として、心血管評価項目、呼吸数及び神経行動学的検査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。エレヌマブ25又は225 mg/kgの単回皮下投与で、エレヌマブに関連する不整脈並びに心電図（ECG）波形、QRS間隔及び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。 反復投与毒性試験では、雄のカニクイザルに、エレヌマブを75 mg/kg（週2回又は3回）及び225 mg/kg（週2回）の用量で1カ月間皮下投与したところ、エレヌマブ関連の所見は認められなかった。また、カニクイザルを用いた1カ月間反復投与毒性試験において、エレヌマブを25、75及び225 mg/kgの用量で週2回皮下投与した。さらに、エレヌマブの100 mg/kgの用量での単回静脈内投与による評価も実施した。一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、体温、呼吸数、臨床検査、肉眼観察及び器官重量において、エレヌマブ関連の変化は認められなかった。病理組織学的検査では、エレヌマブに直接関連する変化はみられなかった。25 mg/kg群の雌1匹で、循環血中抗エレヌマブ免疫複合体の発現による二次的な免疫複合体関連病変（リンパ節の化膿性肉芽腫性炎症）の合併症がみられたため、29日目に安楽死させた。無毒性量（NOAEL）は高用量の225 mg/kg（皮下投与、週2回）であった。カニクイザルを用いた3及び6カ月間の複合的な反復投与毒性試験において、エレヌマブを25又は150 mg/kgの用量で週2回皮下投与した。25 mg/kg群の14匹中3匹で、本試験の投与期間中に抗エレヌマブ抗体（ADA）が検出され、それに関連して投与期間中のエレヌマブの曝露量が減少した。これらの動物はトキシコキネティクス（TK）解析から除外した。投与期間中に異なる2匹（25 mg/kg群の1匹及び150 mg/kg群の1匹）で結合抗体が検出されたが、測定可能な薬物曝露量への影響は認められなかった。少数例でADAが発現したにもかかわらず、エレヌマブ投与群の薬物曝露量は、全試験期間を通して確実な毒性評価を可能にするものであった。一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG、体温、呼吸数、臨床検査、骨形成又は骨吸収のマーカー、肉眼観察及び器官重量において、エレヌマブ関連の変化は認められなかった。エレヌマブに関連する変化は、皮下投与部位における単核細胞浸潤のみであった。 150 mg/kg群の雄1匹における病理組織学的変化として、ADA及び免疫複合体の発現による二次的な免疫介在性血管炎症が観察された。NOAELは高用量の150 mg/kgにであった。 ICH S6(R1)に従い、遺伝毒性試験は実施していない。 がん原性試験について、エレヌマブはげっ歯類において生物学的活性を示さないモノクローナル抗体であるため、げっ歯類モデルを用いたがん原性試験は実施できな

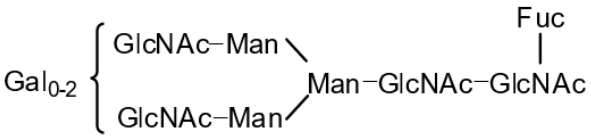
<table>
<tr><td></td><td>い。このため、ICH S6(R1)に従い、がん原性試験は実施していない。
拡充型出生前及び出生後の発生に関する試験において、エレヌマブを投与していない50匹の成熟した妊娠カニクイザルに、エレヌマブを0又は50 mg/kgの用量で妊娠20～22日から分娩まで、2週に1回皮下投与し（最多で1匹当たり11回投与）、母動物及びその出生児の発生への影響を評価するとともに、妊娠期から出生までエレヌマブを投与した母動物の出生児について、生後6カ月まで成長及び発達への影響を評価した。対照群の母動物2匹で、検出可能な濃度のエレヌマブが認められた（1匹は妊娠48～76日、他の1匹は妊娠104～127日）。対照群の母動物1匹及びその出生児で、それぞれ分娩後14～28日及び生後14～98日に、検出可能な濃度のエレヌマブが認められた。また、対照群の別の出生児1匹で、生後14日のみに検出可能な濃度のエレヌマブが認められた。溶媒対照のコンタミネーション検査を実施したが、検出可能な濃度のエレヌマブが認められた原因は判明しなかった。被験物質への曝露が一過性であったことから、これらの動物を対照として使用することに問題はなく、TKを含めた本試験の全体的解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。エレヌマブを妊娠カニクイザルに50 mg/kgの用量で2週に1回で皮下投与したときの忍容性は良好であった。一般状態観察、摂餌量、体重、妊娠期間及び妊娠成績／生後成績（すなわち胎児死亡率又は出生児死亡率）には、エレヌマブ関連の変化は認められなかった。母動物及び出生児発生に関する無作用量（NOEL）は50 mg/kg（2週に1回）であった。
組織交差反応性試験は、免疫組織化学的手法を採用した*in vitro*組織結合アッセイを実施した。カニクイザルでは特異的なAlexa-エレヌマブ染色が、小脳及び脊髄に認められた。大脳切片には特異的染色は認められなかった。ヒトでは特異的なAlexa-エレヌマブ染色が、小脳、脊髄及び下垂体に認められた（予想される発現部位に一致していた）。小脳では分子層灰白質の神経網にびまん性染色が認められ、脊髄では神経網に散在性の細線維状染色が認められた。下垂体前葉細胞の細胞質にも顆粒状染色がみられた。エレヌマブはモノクローナル抗体であり、細胞膜を通過しないため、細胞の細胞質コンパートメントに接近しないと予想される。下垂体の細胞内構成要素への結合は、エレヌマブに関して安全性上の懸念となるものではないと考えられる。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>副作用発現率（臨床検査値異常を含む）11.2%（42/376例）
<table><tr><td>副作用の種類</td><td>発現率</td></tr><tr><td>注射部位反応</td><td>2.9%（11例）</td></tr><tr><td>便秘</td><td>1.9%（7例）</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>1.1%（4例）</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>0.5%（2例）</td></tr><tr><td>白血球数減少</td><td>0.5%（2例）</td></tr><tr><td>高血圧</td><td>0.5%（2例）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>アムジェン株式会社　製剤：製造販売</td></tr>
</table>

別紙
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



L 鎖 Q1，H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N306：糖鎖結合；H 鎖 K456：部分的プロセシング
L 鎖 C215 – H 鎖 C144，H 鎖 C232 – H 鎖 C232，H 鎖 C233 – H 鎖 C233，
H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：鎖間ジスルフィド結合
または
L 鎖 C215 – H 鎖 C144，L 鎖 C215 – H 鎖 C232，H 鎖 C144 – H 鎖 C232，H 鎖 C233 – H 鎖 C233，
H 鎖 C236 – H 鎖 C236，H 鎖 C239 – H 鎖 C239：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	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
申請者：	アムジェン株式会社
効能・効果：	片頭痛発作の発症抑制
用法・用量：	通常、成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として70mgを4週間に1回皮下投与する。
生物由来原料等の使用の有無	■使用→ 使用している場合は以下の欄を記入 □不使用
使用した生物由来原料等	□ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、 ■動物由来細胞・組織、□動物由来成分（血液、その他） 原材料名；
生物由来原料等の使用目的	■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原材料、□製剤添加物、 □その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	1. 生物由来原料基準（平成26年9月26日制定　厚生労働省告示第375号） 2. ICH Q5A 3. ICH Q5D
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]ウイルス不活化
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： －[redacted]ウイルス不活化 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： 異種指向性マウス白血病ウイルス（xMuLV）：≥ 14.78 仮性狂犬病ウイルス（PrV）：≥ 19.75 レオウイルス3型（Reo-3）：≥ 8.35 マウス微小ウイルス（MMV）：≥ 10.77 別表 1　工程のLog_{10}減少値　参照
製造工程の概要（フローチャート）：（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別図 1　原薬製造方法のフローチャート　参照

別紙様式 2

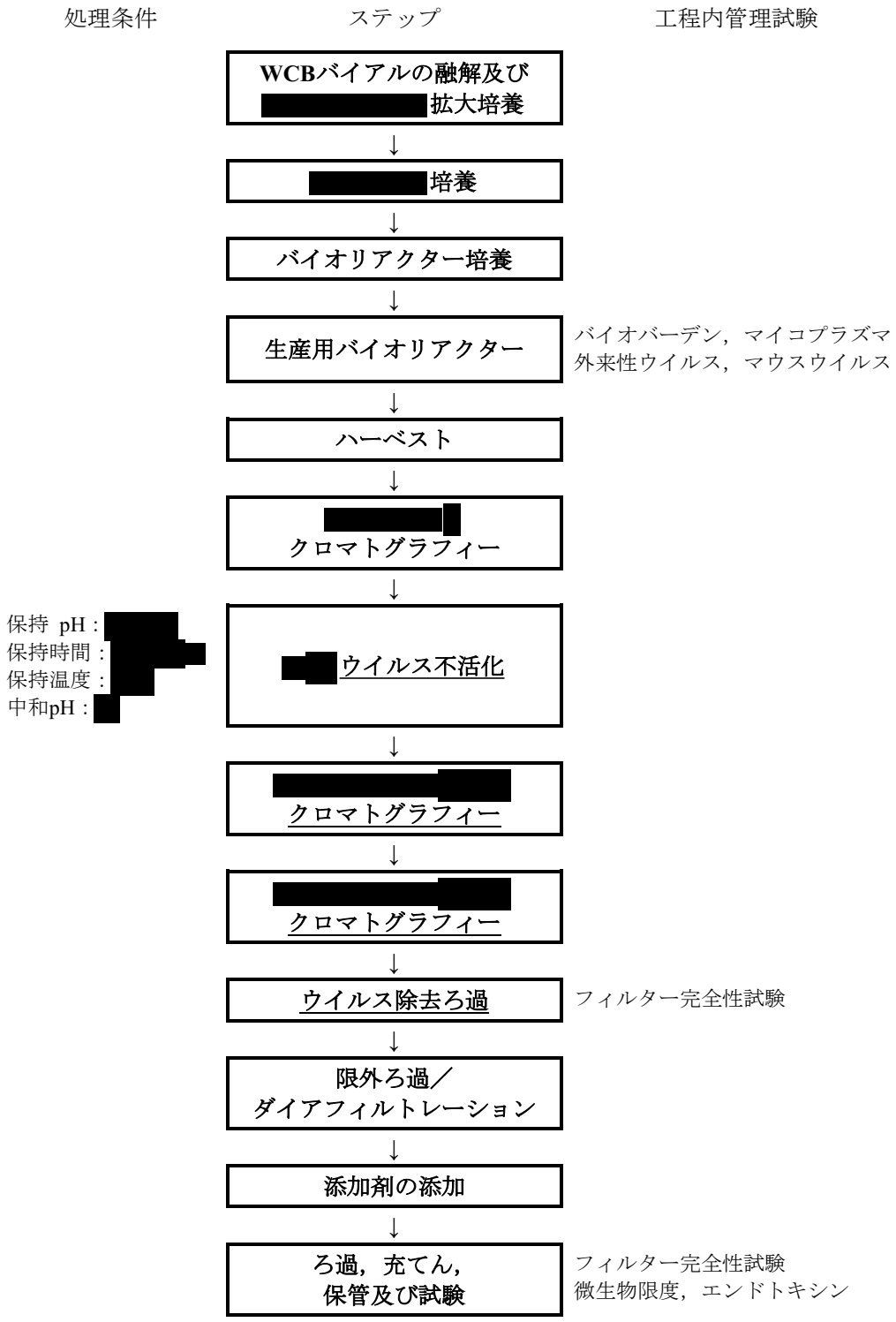
使用した生物由来原料等の名称	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 □反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、 □その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	1. 生物由来原料基準（平成26年9月26日制定　厚生労働省告示第375号） 2. ICH Q5A 3. ICH Q5D
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	次のウイルス除去工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 次のウイルス不活化工程を原薬の製造で行う。 －[redacted]ウイルス不活化
製造工程の概要（フローチャート）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別図 1　原薬製造方法のフローチャート　参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ウイルスクリアランス試験 検証した製造工程： －[redacted]ウイルス不活化 －[redacted]クロマトグラフィー －[redacted]クロマトグラフィー －ウイルス除去ろ過 モデルウイルス及び総クリアランス： 異種指向性マウス白血病ウイルス（xMuLV）：≥ 14.78 仮性狂犬病ウイルス（PrV）：≥ 19.75 レオウイルス3型（Reo-3）：≥ 8.35 マウス微小ウイルス（MMV）：≥ 10.77 別表 1　工程のLog_{10}減少値　参照

別表 1　工程のLog$_{10}$減少値

工程	xMuLV	MMV	Reo-3	PrV
[redacted]ウイルス不活化 [redacted]クロマトグラフィー [redacted]クロマトグラフィー ウイルス除去ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス[a]	≥ 14.78	≥ 10.77	≥ 8.35	≥ 19.75

[a] [redacted]工程について，xMuLV，PrV及びReo-3を用いた試験は実施していないが，ワーストケースとなるMMVに対するクリアランス指数を推定値として用いた場合に総ウイルスクリアランス指数は，それぞれ≥20.38，≥13.95及び≥25.35となる．

別図 1　原薬製造方法のフローチャート



エレヌマブ（遺伝子組換え）

添付資料一覧

アムジェン株式会社

エレヌマブ

第3部　品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.S	原薬	Amgen	—	Amgen	評価

3.2.P　製剤

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.P	製剤	Amgen	—	Amgen	評価

3.2.A　その他

資料番号	資料表題	著者	実施期間	試験実施場所	評価・参考
3.2.A	その他	Amgen	—	Amgen	評価

第3部　品質に関する文書

3.3 参考文献

資料番号	著者・表題・出典
3.3-1	Antes B, Amon S, Rizzi A, et al. Analysis of lysine clipping of a humanized Lewis-Y specific IgG antibody and its relation to Fc-mediated effector function. J. Chrom. B. 2007; 852:250-256.
3.3-2	ASTM Standard E 3051, Standard Guide for Specification, Design, Verification, and Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing. 2016
3.3-3	Bachmann, M.F. and Zinkernagel, R.M. (1997) Neutralizing antiviral B cell responses. Annu Rev Immunol 15, 235-70.
3.3-4	Bessa J, Boeckle S, Beck H, et al. The Immunogenicity of Antibody Aggregates in a Novel Transgenic Mouse Model. Pharm Res. 2015;32:2344-2359.
3.3-5	Bi V Jawa, Joubert MK, Kaliyaperumal A, et al. Development of a human antibody tolerant mouse model to assess the immunogenicity risk due to aggregated biotherapeutics. J Pharm Sci. 2013; 102:3545-55.
3.3-6	Bianchi AA, McGrew JT. High-level Expression of Full-Length Antibodies using Transcomplementing Expression Vectors. Biotech and Bioeng. 2003;84:439-444.
3.3-7	Bindon CI, Hale G, Bruggemann M, Waldmann H. Human Monoclonal IgG Isotypes Differ In Complement Activating Function at the level of c4 as well as C1q. J. Exp. Med. 1988;168:127-142.
3.3-8	Bjellqvlsl H, Hughes GJ, Pasquali C, et al. The focusing positions of polypeptides in immobilized pH gradients can be predicted from their amino acid sequences. Electrophoresis. 1993; 14:1023-1031.
3.3-9	Boshart M, Weber F, Jahn G, Dorsch-Hasler K, Fleckenstein B, Schaffner W. A Very Strong Enhancer is Located Upstream of an Immediate Early Gene of Human Cytomegalovirus. Cell. 1985;41:521-530.
3.3-10	Cai B, Pan H, Flynn GC. C-terminal lysine processing of human immunoglobulin G2 heavy chain in vivo. Biotechnol Bioeng. 2011;108:404-412.
3.3-11	Chelius D, Jing K, Lueras A. Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies. Anal Chem. 2006;76:2370-2376
3.3-12	Chusainow J, Yang YS, Yeo JHM, et al. A study of monoclonal antibody-producing CHO cell lines: what makes a stable high producer? Biotech and Bioeng. 2008;102(4):1182-1196.
3.3-13	Connelly S, Manley JL. A Functional mRNA Polyadenylation Signal is Required for Transcription Termination by RNA Polymerase II. Genes & Development. 1988; 2:440-452.
3.3-14	Dangl J, Wensel TG, Morrison SL, Stryer L, Herzenberg LA, Oi VT. Segmental flexibility and complement fixation of genetically engineered chimeric human, rabbit and mouse antibodies. The EMBO Journal. 1988; 7(7):1989-1994.
3.3-15	Davies MV, Kaufman RJ. The Sequence Context of the Initiation Codon in the Encephalomyocarditis Virus Leader Modulates Efficiency of Internal Translation Initiation. Journal of Virology. 1992;66(4): 1924-1932.
3.3-16	Diepold K, Bomans K, Wiedmann M, et al. Simultaneous Assessment of Asp Isomerization and Asn Deamidation in Recombinant Antibodies by LC-MS following Incubation at Elevated Temperatures. Plos one. 2012; 7(1):1-11.
3.3-17	Dillon TM, Bondarenko PV, Rehder DS, Pipes GD, Kleemann GR, Ricci MS. Optimization of a reversed-phase high-performance liquid chromatography/mass spectrometry method for characterizing recombinant antibody heterogeneity and stability. J. Chromatogr. A. 2006; 1120:112-120.
3.3-18	Dillon TM, Ricci MS, Vezina C, et al. Structural and functional characterization of disulfide isoforms of the human IgG2 subclass. The Journal of Biological Chemistry. 2008;283(23):16206-16215.
3.3-19	Ding, Weibing. Determination of Extractables and Leachables from Single-Use Systems. Chemie Ingenieur Technik. Wiley Publication, 2013, 85, No.1-2, pp186-196
3.3-20	Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. Brit J Clin Pharmacol. 2015;80(2):193–99.
3.3-21	Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch. Biochem. Biophys. 1959; 82:70-77.
3.3-22	Frangione B, Milstein C, Pink JR. Structural Studies of Immunoglobulin G. Nature. 1969; 221:145-148.
3.3-23	Fuller RS, Funnell BE, Komberg A. The DNA Protein Complex with the E. Coli Chromosomal Replication Origin (oriC) and Other DNA Sites. Cell. 1984; 38:889-900.
3.3-24	Galfre G and Milstein C. Preparation of Monoclonal Antibodies. Methods in Enzymology. 1981; 73:3-46.

資料番号	著者・表題・出典
3.3-25	Gao X, Ji JA, Veeravalli K, et al. Effect of Individual Fc Methionine Oxidation on FcRn Binding: Met252 Oxidation Impairs FcRn Binding More Profoundly than Met428 Oxidation. J Pharm Sci. 2015; 104:368-377.
3.3-26	Garber E, Demarest SJ. A broad range of Fab stabilities within a host of therapeutic IgGs. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2007; 355:751-757.
3.3-27	Gefroh E, Dehghani H, Mcclure M, Connell-crowley L, Vedantham G. Use of MMV as a Single Worst-Case Model Virus in Viral Filter Validation Studies. Technology Application. 2014; 68(3):297-311.
3.3-28	Gingeras TR, Sciaky D, Gelinas RE, et al. Nucleotide Sequences from the Adenovirus-2 Genome. J Biol Chem. 1982;257(22):13475-13491.
3.3-29	Goadsby PJ., MD, PhD," L. Edvinsson, MD, PhD., R. Ekman, MDS., Vasoactive Peptide Release in the Extracerebral Circulation of Humans During Migraine Headache. Ann Neurol. American Neurological Association. 1990;28:183-187
3.3-30	Goetze AM, Liu YD, Zhang Z, et al. High-mannose glycans on the Fc region of therapeutic IgG antibodies increase serum clearance in humans. Glycobiology. 2011; 21(7): 949-959.
3.3-31	Goetze AM, Liu YD, Arroll T, Chu L, Flynn GC. Rates and impact of human antibody glycation in vivo. Glycobiology. 2012; 22:221-234.
3.3-32	Graf LH and Chasin LA. Direct Demonstration of Genetic Alterations at the Dihydrofolate Reductase Locus After Gamma Irradiation. Molec Cell Biol. 1982; 2:93-96.
3.3-33	Gu S, Wen D, Weinreb PH, et al. Characterization of trisulfide modification in antibodies. Anal Biochem. 2010; 400:89-98.
3.3-34	Guo S. et al. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. PAIN 157 2016 Dec; 157(12):2773-2781.
3.3-35	Harris RJ. Processing of C-terminal lysine and arginine residues of proteins isolated from mammalian cell culture. Journal of Chromatography A. 1995; 705:129-134.
3.3-36	Jakobovits A, Kucherlapati R, Klapholz S, Mendez M, Green L, inventors; Abgenix, Inc., applicant. Transgenic mammals having human Ig loci including plural VH and Vk regions and antibodies produced therefrom. International application number PCT/US97/23091. International publication number WO 98/24893. International publication date: 11 June 1998.
3.3-37	Jefferis R, Lund J, Pound J. IgG-Fc-mediated effector functions: molecular definition of interaction sites for effector ligands and the role of glycosylation. Immunological Reviews. 1998;163:59-76.
3.3-38	Jiang Y, Narhi LO. Applying selective biophysical techniques in assessing the comparability of protien therapeutics - case studies. American Pharmaceutical Review. 2006; 9(5):34-43.
3.3-39	Jiang X-R, Song A, Bergelson S, et al. Advances in the assessment and control of the effector functions of therapeutic antibodies. Nature Reviews Drug Discovery. 2011; 10:101-110.
3.3-40	Johnson KA, Paisley-Flango K, Tangarone BS, Porter TJ, Rouse JC. Cation exchange- HPLC and mass spectrometry reveal C-terminal amidation of an IgG1 heavy chain. Anal. Biochem. 2007; 360:75-83.
3.3-41	Kao FT and Puck TT. Genetics of Somatic Mammalian Cells VII. Induction and Isolation of Nutritional Mutants in Chinese Hamster Cells. Proc Nat Acad Sci. 1968;60:1275-1281.
3.3-42	Kaufman RJ, Davies MV, Wasley LC, Michnick D. Improved Vectors for Stable Expression of Foreign Genes in Mammalian Cells by Use of the Untranslated Leader Sequence from EMC Virus. Nucleic Acids Research. 1991;19(16):4485-4490.
3.3-43	Kozak M. The Scanning Model for Translation: an Update. J Cell Biol. 1989;108: 229-241.
3.3-44	Lam XM, Yang JY, LC Jeffrey. Antioxidants for Prevention of Methionine Oxidation in Recombinant Monoclonal Antibody HER2. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1997;86(11):1250-1255.
3.3-45	Lassen LH. et al. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalagia. 2002;22:54–61.
3.3-46	Li K, Rogers G, Nashed-Samuel Y et al. Creating a Holistic Extractables and Leachables (E7L) Program for Biotechnology Products. PDA J Pharm Sci Technol. 2015 Sep-Oct; 69(5): 590-619.
3.3-47	Liu YD, Zhang van Enk J, Flynn GC. Human antibody Fc deamidation in Vivo. Biologicals. 2009; 37(5):313-322.
3.3-48	Liu YD, Goetze AM, Bass RB, Flynn GC. N-terminal glutamate to pyroglutamate conversion in vivo for human IgG2 antibodies. J Biol Chem. 2011:286;11211-11217.
3.3-49	Liu YD, Wang T, Chou R, et al. IgG2 disulfide isoform conversion kinetics. Mol. Immunol. 2013; 54: 217-226.

資料番号	著者・表題・出典
3.3-50	Lucicano Valim YM, Lachmann PJ. The effect of antibody isotype and antigenic epitope density on the complement-fixing activity of immune complexes: a systematic study using chimaeric anti-NIP antibodies with human Fc regions. Clin. exp. Immunol. 1991; 84:1-8.
3.3-51	Mendez MJ, et al. Functional transplant of megabase human immunoglobulin loci recapitulates human antibody response in mice. Nature Genetics. 1997; 15: 146-156.
3.3-52	Mitchell, P.L. Misuse of Regression for Empirical Validation of Models. Agricultural Systems, Vol. 54, No. 3, pp. 313-326, 1997.
3.3-53	Morris AE, Lee C, Thomas JN, inventors. Expression augmenting sequence elements (EASE) for eukaryotic expression systems. US patent 6, 312, 951. 06 November 2001.
3.3-54	Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. Nature. 2008; 8:34-47.
3.3-55	Ochsenbein, A.F., Pinschewer, D.D., Odermatt, B., Ciurea, A., Hengartner, H. and Zinkernagel, R.M. (2000) Correlation ofT cell independence of antibody responses with antigen dose reaching secondary lymphoid organs: implications for splenectomized patients and vaccine design. J Immunol 164, 6296-302.
3.3-56	Pace CN, Vajdos F, Fee L, Grimsley G, Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. Protein Science. 1995; 4:2411-2423.
3.3-57	Prigge ST, Kolhekar AS, Eipper BA, Mains RE, Amzel LM. Amidation of bioactive peptides: The structure of peptidylglycine α-hydroxylating monooxygenase. Science. 1997; 278:1300-1305.
3.3-58	Pristatsky P, Cohen SL, Krantz D, Acevedo J, Ionescu R, Vlasak J. Evidence for trisulfide bonds in a recombinant variant of a human IgG2 monoclonal antibody. Anal Chem. 2009; 81:6148-6155.
3.3-59	Raddant, A. and Russo, A. (2011) Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. Expert Review. Mol. Med. Vol. 13, e36, November 2011, doi:10.1017/S1462399411002067
3.3-60	Raju TS, Briggs JB, Borge SM, Jones AJ. Species-specific variation in glycosylation of IgG: evidence for the species-specific sialylation and branch-specific galactosylation and importance for engineering recombinant glycoprotein therapeutics. Glycobiology. 2000;10:477-486.
3.3-61	Rasmussen B et al. Isolation, Characterization and Recombinant Expression in Veggie-CHO: A Serum-Free CHO Host Cell Line. Cytotechnology. 1998;28:31-42.
3.3-62	Repetto R, Munk M, Brown S, et al. Application of Single-Use Systems in Pharmaceutical Manufacturing. PDA Technical Report No. 66; 2014.
3.3-63	Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA. 2004; 292(3):344-350.
3.3-64	Roopenian DC and Akilesh S. FcRn: the nenonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007; 7(9):715-725.
3.3-65	Schneider-Merck T, et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. J Immunol. 2010; 184:512-520.
3.3-66	Schuck P. Size-distribution analysis of macromolecules by sedimentation velocity ultracentrifugation and Lamm equation modeling. Biophysical Journal. 2000; 78(3): 1606-1619.
3.3-67	Silberstein S, et al. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. Headache. 2015;55(8):1171–82.
3.3-68	Stoner MR, Fischer N, Nixon L, et al. Protein–solute interactions affect the outcome of ultrafiltration/diafiltration operations. J Pharm Sci. 2004; 93(9):2332-2342.
3.3-69	Stracke J, Emrich T, Rueger P, et al. A novel approach to investigate the effect of methionine oxidation on pharmacokinetic properties of therapeutic antibodies. mAbs. 2014; 6:1229-1242.
3.3-70	Subramani S, Mulligan R, Berg P. Expression of the Mouse Dihydrofolate Reductase Complementary Deoxyribonucleic Acid in Simian Virus 40 Vectors. Mol Cell Biol. 1981; 1(9):854-864.
3.3-71	Sutcliffe JG. Nucleotide Sequence of the Ampicillin Resistance Gene of Escherichia Coli Plasmid pBR322. Proc. Natl. Acad. Sci. 1978;57(8): 3737-3741.
3.3-72	Tous GI, Wei Z, Feng J, et al. Characterization of a novel modification to monoclonal antibodies: Thioether cross-link of heavy and light chains. Anal Chem. 2005; 77(9):2675-2682.
3.3-73	Trexler-Schmidt M, et al. Identification and prevention of antibody disulfide bond reduction during cell culture manufacturing. Biotechnology and Bioengineering. 2010; 106(3):452-461.
3.3-74	Urlaub G and Chasin LA. Isolation of Chinese Hamster Cell Mutants Lacking Dihydrofolate Reductase Activity. Proc Natl Acad Sci. 1980;77: 4216-4220.
3.3-75	Valliere-Douglas J, Kodama P, Mujacic M, et al. Asparagine-linked oligosaccharides present on a non-consensus amino acid sequence in the CH1 domain of human antibodies. J Biol Chem. 2009; 284(47):32493-32506.

エレヌマブ

資料番号	著者・表題・出典
3.3-76	Valliere-Douglas J, Eakin CM, Wallace A, et al. Glutamine-linked and Non-consensus Asparagine-linked Oligosaccharides Present in Human Recombinant Antibodies Define Novel Protein Glycosylation Motifs. J Biol Chem. 2010; 285(21):16012–16022.
3.3-77	Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. Frontiers in Immunology. 2014; 5(520):1-17.
3.3-78	Walsh G, Jefferis R. Post-translational modifications in the context of therapeutic proteins. Nat Biotechnol. 2006; 24(10):1241-1252.
3.3-79	Wang W, Vlasak J, Li Y, et al. Impact of methionine oxidation in human IgG1 Fc on serum half-life of monoclonal antibodies. Molecular Immunology. 2011; 48:860-866.
3.3-80	Wright A, Morrison SL. Effect of glycosylation on antibody function: implications for genetic engineering. Trends Biotechnol. 1997;15:26-32.
3.3-81	Wypych J, Li M, Guo A, et al. Human IgG2 antibodies display disulfide-mediated structural isoforms. The Journal of Biological Chemistry. 2008;283(23): 16194-16205.
3.3-82	Yang, J, Goetze, Andrew M., Flynn, Gregory C, Assessment of naturally occurring covalent and total dimer levels in human IgG1 and IgG2. Molecular Immunology 58 2014 108–115
3.3-83	Zhang W and Czupryn M, Free sulfhydryl in recombinant monoclonal antibodies. Biotechnol. Prog. 2002; 18:509-513.
3.3-84	Zhang B, Harder AG, Connelly HM, Maheu LL. Cockrill SL. Determination of Fab-hinge disulfide connectivity in structural isoforms of a recombinant human immunoglobulin G2 antibody. Anal. Chem. 2010; 82:1090-1099.
3.3-85	Zhang YT, Hu J, Pace AL, Wong R, Wang YJ, Kao YH. Characterization of asparagine 330 deamidation in an Fc-fragment of IgG1 using cation exchange chromatography and peptide mapping. Journal of chromatography B. 2014; 965:65-71.

エレヌマブ

第4部　非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1　薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.1.1-1	Study R20100182 - Competition Binding Assays with AMG 334 at Human Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptors in Human Neuroblastoma (SK-N-MC) Membranes	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-2	Study R20100181 - In Vitro Functional Activity of AMG 334 at the Human Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptor in Cell-based Functional Assays	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-3	Study R20100183 - Receptor Kinetics Studies with AMG 334 at Human Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptors in Human Neuroblastoma (SK-N-MC) Membranes	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-4	Study R20100184 - Species Selectivity of AMG 334 at Cynomolgus Monkey, Rat, Rabbit, and Dog Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) Receptors	Amgen	20[redacted]-20[redacted] Amendment:20[redacted]	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-5	Study R20100185 - In Vitro Functional Activity of AMG 334 at Adrenomedullin, Calcitonin, and Amylin Receptors in the Calcitonin Receptor Family in Cell-based Functional Assays	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.1.1-6	Study R20100187 - Assessment of Various Doses of AMG 334 in the Prevention of Capsaicin-induced Increase in Dermal Blood Flow in Male Cynomolgus Monkeys	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価

4.2.1.3　安全性薬理試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.1.3-1	Study 113726 - Single-Dose Cardiovascular Study with Respiration Rate and Neurobehavioral Evaluation of AMG 334 Administered by Subcutaneous Injection to Telemetry-Instrumented Conscious Male Cynomolgus Monkeys	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.2.1-1	Study ICD 447.1 - Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum by ECL Immunoassay	Amgen	20[redacted] (Date of report)	[redacted]	参考
4.2.2.1-2	Study 121057 - Method Validation of an ECL Immunoassay for the Quanitification of AMG 334 in Normal, Maternal, and Infant Cynomolgus Monkey Serum	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	参考
4.2.2.1-3	Study MET-002805 - Analytical Method for an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum using the MSD Sector Imager 6000	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-4	Study MVR-000415 - Analytical Method Validation Report for an Electrochemiluminescence Immunoassay to Detect Antibodies Against AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum using the MSD Sector Imager 6000	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-5	Study MET-002751 - A Quantitative Bioassay to measure biologically Active AMG 334 in Cynomologus Serum	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-6	Study MET-002752 - A Drug Recovery Based Bioassay to Detect Neutralizing Antibodies to AMG 334 in Cynomolgus Serum	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-7	Study MVR-000401 - A Method Validation Report for AMG 334 Bioassay Methods: MET-002751 and MET-002752	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-8	Study MET-002549 - Detection of Drug Induced Circulating Immune complexes (CIC) in Monkey Serum using MSD 6000	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-9	Study MVR-000376 - Analytical Method Validation Report for Detection of Drug Induced Immune complexes in cynomolgus Monkey Serum using MSD 6000	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-10	Study 114076 - Partial Method Validation of an Analytical Method for the Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum by MSD	Amgen	20[redacted]-20[redacted] 20[redacted] (Date of report)	[redacted]	参考
4.2.2.1-11	Study 115031 - Method Validation for the Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Technology from Meso Scale Discovery	Amgen	20[redacted] Ammendment :20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	評価
4.2.2.1-12	Study MET-002803 - Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum using an Electrochemiluminescent Technology from Meso Scale Discovery	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考
4.2.2.1-13	Study 115901 - Method Transfer Validation for the Quantification of AMG 334 in Cynomolgus Monkey Serum by ECL Immunoassay	Amgen	20[redacted] (Date of report)	[redacted]	評価

4.2.2.1-14	Study ICD 612.1 - An ECL Immunoassay Method for the Quantification of AMG 334 in Normal, Maternal and Infant Cynomolgus Monkey Serum	Amgen	20[redacted] (Date of report)	[redacted]	参考

4.2.2.2 吸収

資料番号	資料表題	著者	実施期間（年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.2.2-1	Study 113591 - A Single-Dose Intravenous Exploratory Toxicity Study of AMG 589-Related Molecules in Female Cynomolgus Monkeys	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間（年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.2.7-1	Study 115653 - Predicting Exposure for AMG 334 First-in-Human Clinical Trial Using Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Models in Cynomolgus Monkeys	Amgen	20[redacted] (Date of report)	Amgen Thousand Oaks	参考

4.2.3 毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間（年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.2-1	Study 114005 - 1-Month Subcutaneous Injection Exploratory Toxicity Study of AMG 334 in Male Cynomolgus Monkeys	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	参考
4.2.3.2-2	Study 113724 - A 1-Month Subcutaneous and Single Dose Intravenous Toxicity Study of AMG 334 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Month Recovery Period	Amgen	20[redacted]-20[redacted] Amendment 1: 20[redacted]	[redacted]	評価
4.2.3.2-3	Study 113732 - AMG 334: 3-Month and 6-Month Subcutaneous Toxicology Study in the Cynomolgus Monkey with a 15-Week Recovery Period	Amgen	20[redacted]-20[redacted] Amendment 1: 20[redacted]	[redacted]	評価

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.3 出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間（年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.5.3-1	Study 113734 - AMG 334: Enhanced Pre-postnatal Developmental Study in Cynomolgus Monkeys with a 6-Month Postnatal evaluation	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考
4.2.3.7.7-1	Study 117454 - AMG 334: Tissue Cross-Reactivity Study in Limited Cynomolgus Monkey Tissues	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価
4.2.3.7.7-2	Study 113722 - Tissue Cross-reactivity of AMG 334 with Human Tissues Ex Vivo	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	評価
4.2.3.7.7-3	Study 121150 - Human Isolated Coronary Artery Study	Amgen	20[redacted]-20[redacted]	[redacted]	参考

第4部　非臨床試験報告書

4.3 参考文献

資料番号	著者・表題・出典
4.3-1	Allen JE and Sutherland TE. Host protective roles of type 2 immunity: Parasite killing and tissue repair, flip sides of the same coin. *Semin Immunol.* 2014;26:329-340.
4.3-2	Allen JE and Wynn TA. Evolution of Th2 immunity: a rapid repair response to tissue destructive pathogens. *PLoS Pathog.* 2011; 7(5):e1002003.
4.3-3	Altmayr F, Jusek G, Holzmann B. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide causes repression of tumor necrosis factor-α transcription and suppression of ATF-2 promoter recruitment in Toll-like receptor-stimulated dendritic cells. *J Biol Chem.* 2010;285:3525-3531.
4.3-4	Aoki-Nagase T, Nagase T, Oh-hashi Y, et al. Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in CGRP-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 283:L963-970.
4.3-5	Arulmani U, Schuijt MP, Heiligers JP, Willems EW, Villalón CM, Saxena PR. Effects of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist BIBN4096BS on α-CGRP-induced regional haemodynamic changes in anaesthetised rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;94:291-297.
4.3-6	Asahina A, Hosoi J, Beissert S, Stratigos A, Granstein RD. Inhibition of the induction of delayed-type and contact hypersensitivity by calcitonin gene-related peptide. *J Immunol.* 1995a;154:3056-3061.
4.3-7	Asahina A, Hosoi J, Murphy GF, Granstein RD. Calcitonin gene-related peptide modulates Langerhans ell antigen-presenting function. *Proc Assoc Am Physicians.* 1995b; 107:242-244.
4.3-8	Asahina A, Moro O, Hosoi J, et al. Specific induction of cAMP in Langerhans cells by calcitonin gene-related peptide: relevance to functional effects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995c;92:8323-8327.
4.3-9	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.
4.3-10	Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell.* 2005;7:211-217.
4.3-11	Bailey RJ and Hay DL . Pharmacology of the human CGRP1 receptor in Cos 7 cells. *Peptides.* 2006;27:1367–1375.
4.3-12	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.
4.3-13	Behm MO, Blanchard RL, Murphy MG, et al. Effect of telcagepant on spontaneous ischemia in cardiovascular patients in a randomized study. *Headache.* 2011;51:954-960.
4.3-14	Bell D and McDermott BJ. Calcitonin gene-related peptide in the cardiovascular system: characterization of receptor populations and their (patho)physiological significance. *Pharmacol Rev.* 1996;48:253–288.
4.3-15	Bindea G, Mlecnik B, Angell HK, Galon J. The immune landscape of human tumors: Implications for cancer immunotherapy. *OncoImmunology.* 2014;3:e27456.
4.3-16	Blanchard RL, Rowe J, Palcza J, et al. High dose telcagepant has no effect on 24-hr ambulatory blood pressure or heart rate in healthy volunteers. *Headache.* 2010;50 suppl 1:35-36.
4.3-17	Blanchard RL, Sun H, McCrea JB, et al. A Clinical Study Demonstrates No Potential for Recreational Abuse of Telcagepant. American Headache Society, 52nd Annual Scientific Meeting, 2010 p54.
4.3-18	Bleckmann A, Leha A, Artmann S, et al. Integrated miRNA and mRNA profiling of tumor educated macrophages identifies prognostic subgroups in estrogen receptor positive breast cancer. *Mol Oncol.* 2015;9:155-166.
4.3-19	Boado RJ, Zhou Q-H, Lu JZ, Hui EK-W, Pardridge WM. Pharmacokinetics and brain uptake of a genetically engineered bifunctional fusion antibody targeting the mouse transferring receptor. *Mol Pharm.* 2010;7:237-244.
4.3-20	Bodor J, Feigenbaum L, Bodorova J, Bare C, Reitz MS Jr, Gress RE. Suppression of T cell responsiveness by inducible cAMP early repressor (ICER). *J Leukoc Biol.* 2001; 69:1053-1059.
4.3-21	Bodor J, Spetz AL, Strominger JL, Habener JF. cAMP inducibility of transcriptional repressor ICER in developing and mature human T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:3536-3541.
4.3-22	Bouschet T, Martin S, Henley JM. Receptor-activity-modifying proteins are required for forward trafficking of the calcium-sensing receptor to the plasma membrane. *J Cell Sci.* 2005;118:4709–4720.
4.3-23	Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, et al. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol.* 2002;123:58-65.
4.3-24	Bracci-Laudiero L, Aloe L, Caroleo MC, et al. Endogenous NGF regulates CGRP expression in human monocytes, and affects HLA-DR and CD86 expression and IL-10 production. *Blood.* 2005;106:3507-3514.
4.3-25	Brain SD and Cambridge H. Calcitonin gene-related peptide: vasoactive effects and potential therapeutic role. *Gen Pharmacol.* 1996;27:607-611.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-26	Brain SD and Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev.* 2004; 84: 903–934.
4.3-27	Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene related peptide is a potent vasodilator. *Nature.* 1985;313:54-56.
4.3-28	Bugelski PJ, Treacy G. Predictive power of preclinical studies in animals for the immunogenicity of recombinant therapeutic proteins in humans. *Curr Opin Mol Ther.* 2004;6:10-16.
4.3-29	Burley DS, Hamid SA, Baxter GF. Cardioprotective actions of peptide hormones in myocardial ischemia. *Heart fail Rev.* 2007; 12:279-291.
4.3-30	Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res.* 1970;13:1-27.
4.3-31	Cadieux A, Monast NP, Pomerleau F, Fournier A, Lanoue C. Bronchoprotector properties of calcitonin gene-related peptide in guinea pig and human airways: Effect of pulmonary inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:235-243.
4.3-32	Calland, JW, Harris SE, Carnes DL et al. Human pulp cells respond to calcitonin gene related peptide in vitro. *J Endod.* 1997;23:485-489.
4.3-33	Carucci JA, Ignatius R, Wei Y, et al. Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor. *J Immunol.* 2000;164:3494-3499.
4.3-34	Chai W, Mehrotra S, Jan Danser AH, Schoemaker RG. The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in ischemic preconditioning in isolated rat hearts. *Eur J Pharmacol.* 2006;531:246-253.
4.3-35	Chaitman BR, Ho AP, Behm MO, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of telcagepant on exercise time in patients with stable angina. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:459-466.
4.3-36	Chan KY, Edvinsson L, Eftekhari S, et al. Characterization of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) in human isolated coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334:746-752.
4.3-37	Chanez P, Springall D, Vignola AM, et al. Bronchial mucosal immunoreactivity of sensory neuropeptides in severe airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:985-990.
4.3-38	Chang CL and Hsu SYT. Roles of CLR/RAMP receptor signaling in reproduction and development. *Cur Protein Pept Sci.* 2013;14:393-406.
4.3-39	Chaput N, Conforti R, Viaud S, Spatz A, Zitvogel L. The Janus face of dendritic cells in cancer. *Oncogene.* 2008;27:5920-5931.
4.3-40	Cheng L. Khan M, Mudge AW. Calcitonin gene-related peptide promotes Schwann cell proliferation. *J Cell Biol.* 1995;129:789-796.
4.3-41	Christopoulos A, Christopoulos G, Morfis M, et al. Novel receptor partners and function of receptor activity-modifying proteins. *J Biol Chem.* 2003; 278:3293–3297.
4.3-42	Christopoulos G, Paxinos G, Huang XF, et al. Comparative distribution of receptors for amylin and the related peptides calcitonin gene related peptide and calcitonin in rat and monkey brain. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995;73:1037-1041.
4.3-43	Clementi G, Amico-Roxas M, Caruso A, Cutul VMC, Maugeri S, Prato A. Protective effects of calcitonin gene-related peptide in different experimental models of gastric ulcers. *Eur J Pharmacol.* 1993;238:101-104.
4.3-44	Clementi G, Amico-Roxas M, Caruso A, et al. Effects of CGRP in different models of mouse ear inflammation. *Life Sci.* 1994;54:PL119-124.
4.3-45	Connat JL Schnüriger V, Zanone R, et al. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide differently modulates proliferation and differentiation of smooth muscle cells in culture depending on the cell type. *Reg Pept.* 2001;101:169-178.
4.3-46	Connor KM, Aurora SK, Loeys T, et al. Long-term tolerability of telcagepant for acute treatment of migraine in a randomized trial. *Headache.* 2011;51:73-84.
4.3-47	Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 2009;73:970-977.
4.3-48	Cornish J, Callon KE, Lin CQx, et al. Comparison of the effects of calcitonin gene related peptide and amylin on osteoblasts. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1302-1309.
4.3-49	Coupe MO, Mark JCW, Yacoub M, Oldershaw PJ, Bames PJ. Autoradiographic mapping of calcitonin gene-related peptide receptors in human and guinea pig hearts. *Circulation.* 1990;81:741-747.
4.3-50	Coussens LM and Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420:860-867.
4.3-51	Dackor RT, Fritz-Six K, Dunworth WP, Gibbons CL, Smithies O, Caron KM. Hydrops fetalis, cardiovascular defects, and embryonic lethality in mice lacking the calcitonin receptor-like receptor gene. *Mol Cell Biol.* 2006;26:2511-2518.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-52	Dakhama A, Kanehiro A, Mäkelä MJ, Loader JE, Larsen GL, Gelfand EW. Regulation of airway hyperresponsiveness by calcitonin gene-related peptide in allergen sensitized and challenged mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1137-1144.
4.3-53	Demoulin S, Herfs M, Delvenne P, Hubert P. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms. *J Leukoc Biol.* 2013;93:343-352.
4.3-54	Depre M, MacLeod C, Palcza J, et al. Lack of hemodynamic interaction between CGRP receptor antagonist telcagepant (MK-0974) and sumatriptan: Results from a randomized study in patients with migraine. *Cephalgia.* 2013;33:1292-1301.
4.3-55	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.
4.3-56	Ding W, Stohl LL, Wagner JA, Granstein RD. Calcitonin gene-related peptide biases Langerhans cells toward Th2-type immunity. *J Immunol.* 2008;181:6020-6026.
4.3-57	Ding W, Wagner JA, Granstein RD. CGRP, PACAP, and VIP modulate Langerhans cell function by inhibiting NF-κB activation. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:2357-2367.
4.3-58	Domenech VS, Nylen ES, White JC, et al. Calcitonin gene-related peptide expression in sepsis: postulation of microbial infection-specific response elements within the calcitonin I gene promoter. *J Investig Med.* 2001;49:514-521.
4.3-59	Dong YL, Vegiraju S, Chauhan M, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in control of human fetoplacental vascular tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H230-H239.
4.3-60	Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:991-998.
4.3-61	Durham PL. CGRP-receptor antagonists – a fresh approach to migraine therapy? *N Engl J Med.* 2004;350:1073-1075.
4.3-62	Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, et al. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalgia.* 2010;30:1233-1240.
4.3-63	Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia.* 1994;14:320-327.
4.3-64	Edvinsson L, Mulder H, Goadsby PJ, Uddman R. Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in the trigeminal ganglion: cerebral vasodilatation from trigeminal nerve stimulation involves mainly calcitonin gene-related peptide. *J Auton Nerv Syst.* 1998;70:15-22.
4.3-65	Eftekhari S and Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level. *BMC Neurosci.* 2011;12:112.
4.3-66	European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, EMA/CHMP/BMWP/86289/2010. 2012.
4.3-67	Evangelista, S. Role of calcitonin gene-related peptide in gastric mucosal defence and healing. *Curr Pharm Des.* 2009;15:3571-3576.
4.3-68	FDA Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic protein products. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug administration. August 2014.
4.3-69	Fernandez S, Knopf MA, Bjork SK, McGillis JP. Bone marrow-derived macrophages express functional CGRP receptors and respond to CGRP by increasing transcription of c-fos and IL-6 mRNA. *Cell Immunol.* 2001;209:140-148.
4.3-70	Forneris M, Gottardo L, Albertin G, Malendowicz LK, Nussdorfer GG. Expression and function of adrenomedullin and its receptors in Conn's adenoma cells. *Int J Mol Med.* 2001;8:675–679.
4.3-71	Fox FE, Kubin M, Cassin M, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits proliferation and antigen presentation by human peripheral blood mononuclear cells: effects on B7, interleukin 10, and interleukin 12. *J Invest Dermatol.* 1997;108:43-48.
4.3-72	Frank RT, Aboody KS, Najbauer J. Strategies for enhancing antibody delivery to the brain. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1816(2):191-198.
4.3-73	Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006;313:1960-1964.
4.3-74	Gangula PR, Dong YL. Wimalawansa SJ, Yallampalli C. Infusion of pregnant rats with calcitonin gene-related peptide (CGRP)8-37, a CGRP receptor antagonist, increases blood pressure and fetal mortality and decreases fetal growth. Biol Reprod. 2002;67:624-629.
4.3-75	Gangula PRR, Zhao H, Supowit SC, et al. Increased blood pressure in α-calcitonin gene-related peptide/calcitonin gene knockout mice. *Hypertension.* 2000;35:470-475.
4.3-76	Gibiansky L, Gibiansky E, et al. Approximations of the target-mediated drug disposition model and identifiability of model parameters. *J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2008;35:573-591.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-77	Glowka TR, Steinebach A, Stein K , et al. The novel CGRP receptor antagonist BIBN4096BS alleviates a postoperative instestinal inflammation and prevents postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil.* 2015:27:1038-1049.
4.3-78	Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol.* 1988;23:193-196.
4.3-79	Gomes RN, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits local acute inflammation and protects mice against lethal endotoxemia. *Shock.* 2005;24:590-594.
4.3-80	Granholm S, Lundberg P, Lerner UH. Expression of the calcitonin receptor, calcitonin receptor-like receptor, and receptor activity modifying proteins during osteoclast differentiation. *J Cell Biochem.* 2008;104:920–933.
4.3-81	Gupta S, Devanarayan V, Finco D, et al. Recommendations for the validation of cell based assays used for the detection of neutralizing antibody immune responses elicited against biological therapeutics. *J Pharm Biomed Anal.* 2011;55:878-88.
4.3-82	Han TH, Blanchard RL, Palcza J, et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of telcagepant, an oral calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, in adults *J Clin Pharmacol.* 2010;50:1367-1376.
4.3-83	Harris N and Gause WC. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminths. *Trends Immunol.* 2011;32:80-88.
4.3-84	Harzenetter MD, Keller U, Beer S, Riedl C, Peschel C, Holzmann B. Regulation and function of the CGRP receptor complex in human granulopoiesis. Exp Hematol. 2002;30:306-312.
4.3-85	Harzenetter MD, Novotny AR, Gais P, Molina CA, Altmayr F, Holzmann B. Negative regulation of TLR responses by the neuropeptide CGRP is mediated by the transcriptional repressor ICER. *J Immunol.* 2007;179:607-615.
4.3-86	Hay DL, Poyner DR and Quironi R, International Union of Pharmacology. LXIX. Status of the Calcitonin Gene-Related Peptide Subtype 2 Receptor, *Pharmacol Rev.* 2008; 60:143–145.
4.3-87	Hay DL, Poyner DR and Sexton PM. GPCR modulation by RAMPs. *Pharmacol Ther.* 2006;109:173-197.
4.3-88	Ho AP, Dahlöf CGH, Silberstein SD, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant over four migraine attacks. *Cephalalgia.* 2010;30:1443-1457.
4.3-89	Ho TW, Ho AP, Chaitman BR, et al. Randomized, controlled study of telcagepant in patients with migraine and coronary artery disease. *Headache.* 2012;52:224-235.
4.3-90	Hoff AO, Catala-Lehnen P, Thomas PM, et al. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest.* 2002;110: 1849–1857.
4.3-91	Hökfelt T, Avidsson U, Ceccatelli S, et al. Calcitonin gene-related peptide in the brain, spinal cord, and some peripheral systems. *Ann NY Acad Sci.* 1992; 657:119-134.
4.3-92	Holzer P. Peptidergic sensory neurons in the control of vascular functions: mechanisms and significance in the cutaneous and splanchnic vascular beds. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1992;121:49–146.
4.3-93	Holzer P. Local microcirculatory reflexes and afferent signalling in response to gastric acid challenge. *Gut.* 2000;47:iv46-iv48.
4.3-94	Holzmann B. Antiinflammatory activities of CGRP modulating innate immune responses in health and disease. *Curr Protein Pept Sci.* 2013a;14:268-274.
4.3-95	Holzmann B. Modulation of immune responses by the neuropeptide CGRP. *Amino Acids.* 2013b;45:1-7.
4.3-96	Hoopes SL, Willcockson HH, Caron KM. Characteristics of multi-organ lymphangiectasia resulting from temporal deletion of calcitonin receptor-like receptor in adult mice. *PLoS One.* 2012;7:e45261.
4.3-97	Hoovers JMN, Redeker E, Speleman F, et al. High-resolution chromosomal localization of the human calcitonin/CGRP/IAPP gene family members. *Genomics.* 1993;15:525-529.
4.3-98	Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, et al. Regulation of langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature.* 1993; 363:159-163.
4.3-99	Howarth PH, Springall DR, Redington AE, Djukanovic R, Holgate ST, Polak JM. Neuropeptide-containing nerves in endobronchial biopsies from asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:288-296.
4.3-100	Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, et al. The role of calcitonin and α-calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473:210-217.
4.3-101	Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients* 2011:3:442-474.
4.3-102	ICH Harmonized Tripartite Guideline. M3(R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, 2009.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-103	ICH Harmonized Tripartite Guideline. S6 (R1): Addendum to ICH S6: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals, 2011.
4.3-104	ICH Harmonized Tripartite Guideline. S5 (R2): Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility, 2005.
4.3-105	ICH Harmonized Tripartite Guideline. S8: Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals, 2005.
4.3-106	International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline Q3A(R2). Impurities in New Drug Substances. October 2006.
4.3-107	International Conference on Harmonisation (ICH). ICH Harmonized Tripartite Guideline Q3B(R2). Impurities in New Drug Products. June 2006.
4.3-108	Iovino M, Feifel U, Yong CL, Wolters JM, Wallenstein G. Safety, tolerability and pharmacokinetics of BIBN 4096 BS, the first selective small molecule calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, following single intravenous administration in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 2004;24:645-656.
4.3-109	Irie K, Hara-Irie F, Ozawa H, Yajima T. Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing nerve fibers in bone tissue and their involvement in bone remodeling. *Microsc Res Tech.* 2002;58 85-90.
4.3-110	Jones AR and Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res.* 2007;24(9):1759-1771.
4.3-111	Jusek G, Reim D, Tsujikawa K, Holzmann B. Deficiency of the CGRP receptor component RAMP1 attenuates immunosuppression during the early phase of septic peritonitis. *Immunobiology.* 2012; 217:761-767.
4.3-112	Källner G, Gonon A, Franco-Cereceda A. Calcitonin gene-related peptide in myocardial ischaemia and reperfusion in the pig. *Cardiovas Res.* 1998;38:493-499.
4.3-113	Kapoor K, Arulmani U, Heiligers JPC, et al. Effects of BIBN4096BS on cardiac output distribution and on CGRP-induced carotid haemodynamic responses in the pig. *Eur J Pharmacol.* 2003;475:69-77.
4.3-114	Karsan N and Goadsby PJ. CGRP mechanism antagonists and migraine management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:25.
4.3-115	Kawamura N, Tamura H, Obana S, et al. Differential effects of neuropeptides on cytokine production by mouse helper T cell subsets. *Neuroimmunomodulation.* 1998; 5:9-15.
4.3-116	Kawanami Y, Morimoto Y, Kim H, et al. Calcitonin gene-related peptide stimulates proliferation of alveolar epithelial cells. *Respiratory Research.* 2009;10:8.
4.3-117	Kawase T, Okuda K, Burns DM. Immature osteoblastic MG63 cells possess two calcitonin generated peptide receptor subtypes that respond differently to [Cys(Acm)$^{(2,7)}$] calcitonin gene-related peptide and $CGRP_{(8–37)}$. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;289:C811-C818.
4.3-118	Keith IM. The role of endogenous lung neuropeptides in regulation of the pulmonary circulation. *Physiol Res.* 2000;49:519-537.
4.3-119	Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:493-507.
4.3-120	Kelley MJ, Snider RH, Becker KL, Johnson BE. Small cell lung carcinoma cell lines express mRNA for calcitonin and α- and β-calcitonin gene related peptides. *Cancer Letters.* 1994;81:19–25.
4.3-121	Kitazawa T and Streilein JW. Hapten-specific tolerance promoted by calcitonin gene related peptide. *J Invest Dermatol.* 2000;115:942-948.
4.3-122	Koren E, Zuckerman LA, Mire-Sluis AR. Immune responses to therapeutic proteins in humans - clinical significance, assessment and prediction. *Curr Pharmaceut Biotech.* 2002;3:349-360.
4.3-123	Kurashige C, Hosono K, Matsuda H, Tsujikawa K, Okamoto H, Majima M. Roles of receptor activity-modifying protein 1 in angiogenesis and lymphangiogenesis during skin wound healing in mice. *FASEB J.* 2014;28:1237-1247.
4.3-124	Kurosawa M, Messlinger K, Pawlak M, Schmidt RF. Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali: mediation by calcitonin gene-related peptide. *Br J Pharmacol.* 1995;114:1397-1402.
4.3-125	Lanlua P, Gangula PR, Taglialatela G, Yallampalli C. Gestational changes in calcitonin gene-related peptide, nerve growth factor, and its receptors in rat dorsal root ganglia. *Biol Reprod.* 2001;65:1601-1605.
4.3-126	Lenhart PM, Nguyen T, Wise A, Caron KM, Herring AH, Stube AM. Adrenomedullin signaling pathway polymorphisms and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2014;31:327-334.
4.3-127	Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci.* 2004;93:2645-68.
4.3-128	Lu JT, Son YJ, Lee J, et al. Mice lacking α-calcitonin gene-related peptide exhibit normal cardiovascular regulation and neuromuscular development. *Mol Cell Neurosci.* 1999; 14:99-120.
4.3-129	Lu R, Li YJ, Deng HW. Evidence for calcitonin gene-related peptide-mediated ischemic preconditioning in the rat heart. *Regul Pept.* 1999;82:53-57.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-130	Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Hua X, Hökfelt T, Fischer JA. Co-existence of substance P and calcitonin generelated peptide-like immunoreactivities in sensory nerves in relation to cardiovascular and bronchoconstrictor effects of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* 1985;108:315–319.
4.3-131	Lynch JJ, Regan CP, Edvinsson L, Hargreaves RJ, Kane SA. Comparison of the vasoconstrictor effects of the calcitonin gene-related peptide receptor antagonist telcagepant (MK-0974) and zolmitriptan in human isolated coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;55:518-521.
4.3-132	Lynch JJ, Shen YT, Pittman TJ, et al. Effects of the prototype serotonin 5-$HT_{(1B/1D)}$ receptor agonist sumatriptan and the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist $CGRP_{(8-37)}$ on myocardial reactive hyperemic response in conscious dogs. *Eur J Pharmacol.* 2009;623:96-102.
4.3-133	Mager DE and Jusko WJ. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target mediated drug disposition. *J Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2001;28:507 532.
4.3-134	Magness RR. Maternal cardiovascular and other physiologic responses to the endocrinology of pregnancy. In: Bazar F (ed.), *Endocrinology of Pregnancy.* Totowa, NJ: Humana Press:1998; 507-539.
4.3-135	Mallee JJ, Salvatore CA, LeBourdelles B, et al. Receptor activity-modifying protein 1 determines the species selectivity of non-peptide CGRP receptor agonists. *J Biol Chem.* 2002;277:14294-14298.
4.3-136	Manoukian R, Sun H, Miller S, Shi D, Chan B, Xu C. 2019. Effects of monoclonal antagonist antibodies on calcitonin gene-related peptide receptor function and trafficking. J. Headache and Pain 20:44-56.
4.3-137	Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008; 454:436-444.
4.3-138	Martin PL, Weinbauer GF. Developmental toxicity testing of biopharmaceuticals in nonhuman primates: previous experience and future directions. *Int J Toxicol.* 2010;29:552-568.
4.3-139	Matsuda R, Kezuka T, Nishiyama C, et al. Suppression of murine experimental autoimmune optic neuritis by mature dendritic cells transfected with calcitonin gene related peptide gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:5475-5485.
4.3-140	McCormack DG, Mak JC, Coupe MO, Barnes PJ. Calcitonin gene-related peptide vasodilation of human pulmonary vessels. *J Appl Physiol.* 1989;67:1265-1270.
4.3-141	McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998;393:333-339.
4.3-142	Menen RS, Hassanein MK, Momiyama M, et al. Tumor-educated macrophages promote tumor growth and peritoneal metastasis in an orthotopic nude mouse model of human pancreatic cancer. *In Vivo.* 2012;26:565-569.
4.3-143	Mikami N, Matsushita H, Kato T,et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J Immunol.* 2011; 186:6886-6893.
4.3-144	Mikami N, Sueda K, Ogitani Y, et al. Calcitonin gene-related peptide regulates type IV hypersensitivity through dendritic cell functions. *PLoS One.* 2014;9:e86367.
4.3-145	Mire-Sluis AR, Barrett YC, Devanarayan V, et al. Recommendations for the design and optimization of immunoassays used in the detection of host antibodies against biotechnology products. *J Immunol Methods.* 2004;289:1-16.
4.3-146	Moffat GJ, Retter MW, Kwon G et al. Placental transfer of a fully human IgG2 monoclonal antibody in the cynomolgus monkey, rat and rabbit: a comparative assessment from during organogenesis to late gestation. *Birth Defects Res Part B* 2014;101:178-188.
4.3-147	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.
4.3-148	Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, et al. Differential expression of α-CGRP and β-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience.* 1988;25:195–205.
4.3-149	Nagakawa O, Ogasawara M, Murata J, Fuse H, Saiki I. Effect of prostatic neuropeptides on migration of prostate cancer cell lines. *Int J Urology.* 2001;8:65–70.
4.3-150	Naot D, Bava U, Matthews B, et al. Differential gene expression in cultured osteoblasts and bone marrow stromal cells from patients with Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2007;22:298–309.
4.3-151	Naot D, Callon KE, Grey A, Cooper GJS, Reid IR, Cornish J. A potential role for adrenomedullin as a local regulator of bone growth. *Endocrinology.* 2001;142:1849–1857.
4.3-152	Napoli C, Pinto A, Cirino G. Pharmacological modulation, preclinical studies, and new clinical features of myocardial ischemic preconditioning. *Pharmacol Ther.* 2000;88:311- 331.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-153	Oh-hashi Y, Shindo T, Kurihara Y, et al. Elevated sympathetic nervous activity in mice deficient in αCGRP. *Circ Res.* 2001;89:983-990.
4.3-154	Ohno T, Hattori Y, Komine R et al. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. *Gastroenterology.* 2008;134:215-225.
4.3-155	Ono K, Delay M, Nakajima T, Irisawa H, Giles W. Calcitonin gene-related peptide regulates calcium current in heart muscle. *Nature.* 1989;340:721-724.
4.3-156	Pacini F, Fugazzola L, Basolo F, Elisei R, Pinchera A. Expression of calcitonin gene related peptide in medullary thyroid cancer. *J Endocr Invest.* 1992;15:539–542.
4.3-157	Palmer JBD, Cuss FMC, Mulderry PK, et al. Calcitonin gene-related peptide is localised to human airway nerves and potently constricts human airway smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 1987; 91:95-101.
4.3-158	Papantoniou V, Tsiouris S, Sotiropoulou M, et al. The potential role of calcitonin gene related peptide (CGRP) in breast carcinogenesis and its correlation with 99mTc- (V)DMSA scintimammography. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:420–427.
4.3-159	Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012;12:252-264.
4.3-160	Pardridge WM. Drug targeting to the brain. *Pharmaceut Res.* 2007; 24:1733-1744.
4.3-161	Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human α-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77:202-213.
4.3-162	Poduslo JF, Curran GL, Berg CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:5705-5709.
4.3-163	Ponce R, Abad L, Amaravadi L, et al. Immunogenicity of biologically-derived therapeutics: Assessment and interpretation of nonclinical safety studies. *Regul Tox Pharm.* 2009;54:164-182.
4.3-164	Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, Born W, et al. International Uniton of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. Pharmacol. Rev. 2002; 54:233-246.
4.3-165	Prado MA, Evans-Bain B, Dickerson IM. Receptor component protein (RCP): a member of a multi-protein complex required for G-protein-coupled signal transduction. *Biochem Soc Trans.* 2002;30:460–464.
4.3-166	Ramachandran V, Arumugam T, Hwang RF, Greenson JK, Simeone DM, Logsdon CD. Adrenomedullin is expressed in pancreatic cancer and stimulates cell proliferation and invasion in an autocrine manner via the adrenomedullin receptor, ADMR. *Cancer Res.* 2007;67:2666–2675.
4.3-167	Regan CP, Stump GL, Kane SA, Lynch JJ. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonism does not affect the severity of myocardial ischemia during atrial pacing in dogs with coronary artery stenosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328:571-578.
4.3-168	Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R eds. *Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice* , 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders: 1989;777–823.
4.3-169	Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature.* 1983;304:129-135.
4.3-170	Russell FA, King R. Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94:1099-1142.
4.3-171	Saeki T, Ohno T, Boku K, Saigenji K, Katori M, Majima M. Mechanism of prevention by capsaicin of ethanol-induced gastric mucosal injury—a study in the rat using intravital microscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:135–144.
4.3-172	Salmon AM, Damaj MI, Marubio LM, Epping-Jordan MP, Merlo-Pich E, Changeux JP. Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in αCGRP-deficient mice. *Nat Neurosci.* 2001;4:357-358.
4.3-173	Salmon AM, Evrard A, Damaj I, Changeux JP. Reduction of withdrawal signs after chronic nicotine exposure of α-calcitonin gene-related peptide knock-out mice. *Neurosci Lett.* 2004;360:73-76.
4.3-174	Schinke T, Liese S, Priemel M, et al. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking α-calcitonin gene-related peptide. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:2049 2056.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-175	Schreiber RD, Old LJ and Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331:1565-1570.
4.3-176	Sekiguchi N, Kanatsuka H, Sato K, et al. Effect of calcitonin gene-related peptide oncoronary microvessels and its role in acute myocardial ischemia. *Circulation.* 1994;89:366-374.
4.3-177	Senna AA, Zedan M, El-Salam GEA, El-Mashad AI. Study of plasma adrenomedullin level in normal pregnancy and preclampsia. *Medscape J Med.* 2008;10:29.
4.3-178	Shankar G,Devanarayan V, Amaravadi L et al. Recommendations for the validation of immunoassays used for detection of host antibodies against biotechnology products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008;48:1267-81.
4.3-179	Shen YT, Mallee JJ, Handt LK, et al. Effects of inhibition of α-CGRP receptors on cardiac and peripheral vascular dynamics in conscious dogs with chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42:656-661.
4.3-180	Shen YT, Pittman, TJ, Buie PS, et al. Functional role of α-calcitonin gene-related peptide in the regulation of the cardiovascular system. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:551-558.
4.3-181	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. Therap. 2016; 356:223-231.
4.3-182	Sinclair SR, Kane SA, Van der Schueren BJ, et al. Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK-0974). *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:15-22.
4.3-183	Sisirak V, Faget J, Gobert M , et al. Impaired IFN-α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res.* 2012;72:5188-5197.
4.3-184	Song QJ, Xiao J, Deng HW, Li YJ. Role of calcitonin gene-related peptide in prostaglandins-mediated ischemic preconditioning in guinea pig hearts. *Acta Pharmacol Sin.* 2001;22:3-9.
4.3-185	St-Amour I, Pare I, Alata W et al. Brain bioavailability of human intravenous immunoglobulin and its transport through the murine blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:1983-1992.
4.3-186	Sternini C. Enteric and visceral afferent CGRP neurons. *Ann NY Acad Sci.* 1992 657:170-186.
4.3-187	Stevenson JC, MacDonald DW, Warren RC, Booker MW. Whitehead MI. Increased concentration of circulating calcitonin-gene related peptide during normal human pregnancy. *Br Med J* 1986; 293;1329-1330.
4.3-188	Sun W, Guo J, Tang Y, Wang X. Alteration of capsaicin and endotoxin-induced calcitonin gene-related peptide release from mesenteric arterial bed and spinal cord slice in 18-month-old rats. *J. Neurosci. Res.* 1998;53:385–392.
4.3-189	Suzuki K, Kobayashi Y, Morita T. Serum calcitonin gene-related peptide levels in untreated prostate cancer patients. *Int J Urology.* 2006;13:781–784.
4.3-190	Tabrizi M, Bornstein GG, Suria H. Biodistribution mechanism of therapeutic monoclonal antibodies in health and disease. *AAPS Journal.* 2010;12:33-43.
4.3-191	Taché Y. Brainstem neuropeptides and vagal protection of the gastric mucosal against injury: role of prostaglandins, nitric oxide and calcitonin-gene related peptide in capsaicin afferents. *Curr Med Chem.* 2012;19:35–42.
4.3-192	Taché Y, Pappas T, Lauffenburger M, Goto Y, Walsh JH, and Debas H, Calcitonin Gene-Related Peptide: Potent Peripheral Inhibitor of Gastric Acid Secretion in Rats and Dogs, *Gastroenterogy.* 1984;87:344-9
4.3-193	Tam CW, Husmann K, Clark NC, et al. Enhanced vascular responses to adrenomedullin in mice overexpressing receptor-activity-modifying protein 2. *Circ Res.* 2006;98:262–270.
4.3-194	Tan TT and Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:209-216.
4.3-195	Thouënnon E, Pierre A, Tanguy Y, et al. Expression of trophic amidated peptides and their receptors in benign and malignant pheochromocytomas: high expression of adrenomedullinRDC1 receptor and implication in tumoral cell survival. *Endoc Relat Cancer.* 2010;17:637–651.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-196	Toda M, Suzuki T, Hosono K, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide. *PNAS.* 2008;105: 13550–13555.
4.3-197	Tokoyoda K, Tsujikawa K, Matsushita H, et al. Up-regulation of IL-4 production by the activated cAMP/cAMP-dependent protein kinase (protein kinase A) pathway in CD3/CD28-stimulated naive T cells. *Int Immunol.* 2004;16:643-653.
4.3-198	Torii H, Hosoi J, Beissert S, et al. Regulation of cytokine expression in macrophages and the Langerhans cell-like line XS52 by calcitonin gene-related peptide. *J Leukoc Biol.* 1997;61:216-223.
4.3-199	Triguero D, Buciak JB, Yang J, Pardridge WM. Blood-brain barrier transport of cationized immunoglobulin G: Enhanced delivery compared to native protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86:4761-4765
4.3-200	Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, Håkanson R, Sundler F. Calcitonin gene-relatedpeptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept.* 1986;15:1–23.
4.3-201	Umeda Y and Arisawa M. Inhibition of natural killer activity by calcitonin gene-related peptide. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1989;11:309-320.
4.3-202	Valentijn K, Gutow AP, Troiano N, Gundberg C, Gilligan JP, Vignery A. Effects of calcitonin gene-related peptide on bone turnover in ovariectomized rats. *Bone* 1997;21:269–274.
4.3-203	Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine.* 2003;21:3374-3376.
4.3-204	Van der Schueren BJ, Blanchard R, Murphy MG, et al. The potent calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, telcagepant, does not affect nitroglycerin-induced vasodilation in healthy men. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:708-717.
4.3-205	Van der Schueren BJ, Blanchard R, Murphy MG, et al. Effect of MK-0974, an oral CGRP antagonist, on the hemodynamic response to sublingual nitroglycerin. *Headache.* 2008;48(Suppl. 1):S63-S64.
4.3-206	Van Rossum D, Hanisch UK, Quirion R. Neuroanatomical localization, pharmacological characterization and functions of CGRP, related peptides and their receptors. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997;215:649-78
4.3-207	Vargas HM, Amouzadeh HR, Engwall MJ. Nonclinical strategy considerations for safety pharmacology: evaluation of biopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:91-102.
4.3-208	Verheggen R, Bumann K, Kaumann AJ. BIBN4096BS is a potent competitive antagonist of the relaxant effects of α-CGRP on human temporal artery: comparison with $CGRP_{(8-37)}$. *Br J Pharm.* 2002;136:120-126
4.3-209	Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD and Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:235-271.
4.3-210	Vitale G and Pucillo CE. New roots for IgE-producing B cells. *Cell Mol Immunol.* 2012;9:321.
4.3-211	Walker CS, Conner AC, Poyner DR, Hay DL. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2010;31:476-483.
4.3-212	Walter S, Alibhoy A, Escandon R, Bigal ME. Evaluation of cardiovascular parameters in cynomolgus monkeys following IV administration of LBR-101, a monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide. *mAbs.* 2014;6:871-878.
4.3-213	Wang F, Millet I, Bottomly K, Vignery A. Calcitonin gene-related peptide inhibits interleukin 2 production by murine T lymphocytes. *J Biol Chem.* 1992;267:21052-21057.
4.3-214	Wang H, Xing L, Li W, Hou L, Guo J, Wang X. Production and secretion of calcitonin gene-related peptide from human lymphocytes. *J Neuroimmunol.* 2002; 13:155-162.
4.3-215	Wang L and Wang DH. TRPV1 gene knockout impairs postischemic recovery in isolated perfused heart in mice. *Circulation.* 2005;112:3617-3623.
4.3-216	Wang X, Jones SB, Zhou Z, Han C, Fiscus RR. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and neuropeptide Y (NPY) levels are elevated in plasma and decreased in vena cava during endotoxin shock in the rat. *Circ Shock.* 1992;36:21-30.
4.3-217	Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. *Curr Opin Chem Biol.* 2013;17:393-399.
4.3-218	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.* John Wiley & Sons, Inc.; 2012;Ch13:255-279.
4.3-219	Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev.* 1996;17:533-585.

資料番号	著者・表題・出典
4.3-220	Wu DM, van Zwieten PA, Doods HN. Effects of calcitonin gene-related peptide and BIBN4096BS on myocardial ischemia in anesthetized rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2001;22:588-594.
4.3-221	Yallampalli C, Dong YL, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide reverses the hypertension and significantly decreases the fetal mortality in preeclampsia rats induced by nitro-L-arginine methyl ester. *Hum Reprod.* 1996;11:895–899.
4.3-222	Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics.* 2013;10:459-472.
4.3-223	Zhang L, Hoff AO, Wimalawansa SJ, Cote GJ, Gagel RF, Westlund KN. Arthritic calcitonin/α calcitonin gene-related peptide knockout mice have reduced nociceptive hypersensitivity. *Pain.* 2001;89:265-273.
4.3-224	Zhong B and Wang DH. TRPV1 gene knockout impairs preconditioning protection against myocardial injury in isolated perfused hearts in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H1791-1798.
4.3-225	Bergenholm L, Parkinson J, Mettetal J, Evans ND, Chappell MJ, Collins T. Predicting QRS and PR interval prolongations in humans using nonclinical data. *Br. J Pharmacol.* 2017; 174:3268-83.

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 2	臨床試験一覧表	Amgen	－	－	－	－

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.2　比較バイオアベイラビリティ（BA）試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 1 2-1	Study 20140477 - An Open Label Randomized Parallel Group Study in Healthy Volunteers to Assess the Relative Bioavailability of 3 Different AMG 334 Treatments	Amgen	2016 01 31 - 2016 08 24	5 centers in USA	評価	無
5 3 1 2-2	Study 20150149 - Single-Blind, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Three 140 mg AMG 334 Subcutaneous Treatments in Healthy Subjects	Amgen	2015 10 15 - 2016 02 09	1 center in USA	参考	無
5 3 1 2-3	Study 20160349 - An Open Label Randomized Parallel Group Study in Healthy Volunteers to Assess the Relative Bioavailability of 2 Different 140 mg AMG 334 Prefilled Syringe Treatments	Amgen	2017 03 28 - 2017 08 04	3 centers in USA	参考	無

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 1 4-1	Study 115463 - AMG 334: Validation of an ELISA for the Quantitative Determination of AMG 334 in Human Serum GCL-301: An ELISA for the Quantitative Determination of AMG 334 in Human Serum Method Validation Report 115463	Amgen	－	－	－	無

5 3 1 4-2	Study 116327 - Method Validation for the Quantification of AMG 334 in Human Serum Using an ELISA Method MET-003226 Method Validation Report 116327 Method Validation Report 116327 Amendment 1	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-3	Study 117576 - AMG 334: Quantification of AMG 334 in Human Serum by ELISA Method BAL-II/STP/011/06 Method Validation Report 117576 Method Validation Report 117576 Amendment 1 Method Validation Report 117576 Amendment 2	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-4	Study MVR-000443 - AMG 334: Analytical Method Validation Report for an Electrochemiluminescence Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 334 in Human Serum using the MSD Sector Imager 6000 Method MET-002952 Method Validation Report MVR-000443	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-5	Study MVR-000471 - AMG 334: Analytical Method Validation Report for a Bioassay Method for the Detection of Neutralizing Antibodies against AMG 334 in Human Serum Method MET-003420 Method Validation Report MVR-000471	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-6	Study C14003 - AMG 334: Method Validation for an Electrochemiluminescent Immunoassay for the Detection of Antibodies Against AMG 334 In Human Serum Using the MSD Sector Imager 6000 Method BAL-II/MOA/017 Method Validation Report C14003 Method Validation Report C14003 Amendment 1 Method Validation Report C14003 Amendment 2	Amgen	－	－	－	無

5 3 1 4-7	Study 121237 - AMG 334: Validation of a Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies Against AMG 334 in Human Serum Method BAL-II/MOA/008 Method Validation Report 121237	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-8	Study 120433 - AMG 334: Validation of Bioassay for the Detection of Neutralizing Antibodies against AMG 334 in Human Serum Method GCL-368 Method Validation Report 120433	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-9	Study 121791 - AMG 334: Method Validation of an ELISA Method for the Quantitation of AMG 334 in Human Serum Method ICD 612 Method Validation Report 121791	Amgen	－	－	－	無
5 3 1 4-10	Study MVR-000444: An Analytical Method Validation Report for a Bioassay Method for the Detection of Neutralizing Antibodies against AMG 334 in Normal Human Serum Method MET-002953 Method Validation Report MVR-000444	Amgen	－	－	－	無

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 3 1-1	Study 20120130 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of AMG 334 in Healthy Japanese Subjects	Amgen	2012 11 09 - 2013 03 29	2 centers in USA	評価	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 3 2-1	Study 20101267 - A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Single Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and Migraine Patients	Amgen	2012 03 13 - 2013 03 27	A single center in Belgium	評価	無
5 3 3 2-2	Study 20101268 - Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Ascending Multiple-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AMG 334 in Healthy Subjects and in Migraine Patients	Amgen	2012 11 14 - 2014 07 10	A single center in Belgium	評価	無

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 3 5-1	Study 123319 - PPK Modeling Report	Amgen	－	－	－	無
5 3 3 5-2	Study 123320 - Population PK/PD Modeling Report	Amgen	－	－	－	無

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 4 1-1	Study 20140255 - Phase 1, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-dose Study to Evaluate the Effect on Blood Pressure of AMG 334 Given Concomitantly With Subcutaneous Sumatriptan (Imitrex™) in Healthy Subjects	Amgen	2016 02 22 - 2016 08 11	1 center in Belgium	参考	無
5 3 4 1-2	Study 20150334 - A Multi-center, Open-label, Pharmacokinetic Drug Interaction Study of AMG 334 and a Combined Oral Contraceptive in Healthy Female Subjects	Amgen	2016 02 12 - 2016 09 23	3 centers in USA	参考	無

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 4 2-1 1	Study 20140254 Primary Analysis - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina	Amgen	2015 11 23 - 2017 01 23	35 centers in Bulgaria, Czech Republic, Latvia, New Zealand, Poland, Romania, Slovakia, South Africa, Switzerland, and USA	参考	無
5 3 4 2-1 2	Study 20140254 Final Analysis - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of AMG 334 on Exercise Time During a Treadmill Test in Subjects With Stable Angina	Amgen	2015 11 23 - 2017 04 13			無

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 5 1-1 1	Study 20120309 Primary Analysis - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2016 01 06 - 20[redacted]	45 centers in Japan	評価	有
5 3 5 1-1 2	Study 20120309 Final Analysis - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2016 01 06 - 2019 06 05			有
5 3 5 1-2	Study 20170609 Primary Analysis - A Phase 3 Japanese Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab in Migraine Prevention	Amgen	2019 02 14 - 20[redacted]	41 centers in Japan	評価	有
5 3 5 1-3 1	Study 20120178 Primary Analysis -A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2013 08 06 - 20[redacted]	59 centers in North America and Europe	参考	無
5 3 5 1-3 2	Study 20120178 Interim Analysis - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2013 08 06 - 20[redacted]			無
5 3 5 1-3 3	Study 20120178 Final Analysis - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2013 08 06 - 2019 11 12			無
5 3 5 1-4	Study 20120295 Final Analysis - A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Chronic Migraine Prevention	Amgen	2014 03 05 - 2016 04 28	69 centers in Canada, Czech Republic, Denmark, Germany, Finland, Norway, Poland, Sweden, United Kingdom, and USA	参考	有

5 3 5 1-5 1	Study 20120296 Primary Analysis - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2015 07 17 - 20[redacted]	121 centers in Canada, Austria, Belgium, Czech Republic, Finland, Germany, Poland, Slovakia, Sweden, the United Kingdom, Turkey, the Netherlands and USA	参考	無
5 3 5 1-5 2	Study 20120296 Final Analysis - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2015 07 17 - 2017 06 19			無
5 3 5 1-6 1	Study 20120297 Primary Analysis -A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2015 07 20 - 20[redacted]	69 centers in Denmark, France, Greece, Portugal, Russia, Spain, Switzerland, and USA	参考	無
5 3 5 1-6 2	Study 20120297 Final Analysis - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention	Amgen	2015 07 20 - 2017 03 20			無

5.3.5.2　非対照試験報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 5 2-1	Study 20130255 Final Analysis - An Open-label Extension (OLE) Study to Assess the Long term Safety and Efficacy of AMG 334	Amgen	2014 06 30 - 2017 05 26	64 centers across North America and Europe	参考	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 5 3-1 1	Japan Integrated Statistical Analysis Plan ISS	Amgen	20[redacted] （Date of report）	[redacted]	－	無
5 3 5 3-1 2	Japan Integrated Summary: TFLs	Amgen	－	[redacted]	－	無
5 3 5 3-2 1	Global Integrated Statistical Analysis Plan ISS	Amgen	20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	－	無
5 3 5 3-2 2	Global Integrated Summary of Safety: TFLs	Amgen	－	[redacted]	－	無
5 3 5 3-3	Integrated Immunogenicity Report	Amgen	20[redacted] （Date of report）	[redacted]	－	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 6	Erenumab (Aimovig) PBRER PSUR No 03 Erenumab (Aimovig) PBRER PSUR No 04	Amgen	20[redacted] - 20[redacted] 20[redacted] - 20[redacted]	[redacted]	－	－

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	資料表題	著者	実施期間 （年／月／日）	試験実施場所	評価・参考	申請電子データ 有無
5 3 7	患者データ一覧表及び症例記録	Amgen	－	—	－	－

第5部　臨床試験報告書

5.4　参考文献

資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. Arch Neurol. 2005;62:1270-5.
5.4-2	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.
5.4-3	American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache. 2019 Jan;59(1):1-18.
5.4-4	Kikui S, Chen Y, Todaka H, Asao K, Adachi K, Takeshima T. Burden of migraine among Japanese patients: a cross-sectional National Health and Wellness Survey. J Headache Pain. 2020;21(1):110.
5.4-5	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;86:133-8.
5.4-6	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.
5.4-7	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.
5.4-8	Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. Cephalalgia. 2007;27:1442-53.
5.4-9	Bhargava A, Clifton MS, Mhaske P, et al. Local injection of dsRNA targeting calcitonin receptor-like receptor (CLR) ameliorates Clostridium difficile toxin A-induced ileitis. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(2):731-736.
5.4-10	Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14:1081-90.
5.4-11	Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. Headache. 2008;48:7-15.
5.4-12	Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache. 2008;48:1157-68.
5.4-13	Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, Wilcox TK, Kawata AK, Lipton RB. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). Headache. 2013 Apr;53(4):644-55.
5.4-14	Boado RJ, Zhou Q-H, Lu JZ, Hui EK-W, Pardridge WM. Pharmacokinetics and brain uptake of a genetically engineered bi-functional fusion antibody targeting the mouse transferrin receptor. Mol Pharm 2010;7:237-244.
5.4-15	Born W, Fischer JA, Muff R. Receptors for calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin, and amylin: the contributions of novel receptor-activity-modifying proteins. Receptors Channels. 2002;8:201-9.
5.4-16	Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(8):965-73.
5.4-17	Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. Headache. 2019;59(3):306-338.
5.4-18	Cernuda-Morollon E, Larrosa D, Ramon C, Vega J, Martinez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013;81(14):1191-6.
5.4-19	Chankrachang S, Arayawichanont A, Poungvarin N, Nidhinandana S, Boonkongchuen P, Towanabut S, Sithinamsuwan P, Kongsaengdao S. Prophylactic botulinum type A toxin complex (Dysport®) for migraine without aura. Headache. 2011 Jan;51(1):52-63.
5.4-20	Chen WT, Wang SJ, Fuh JL, Lin CP, Ko YC, Lin YY. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. Pain. 2011;152(2):254-8.
5.4-21	Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiol. 2006;59:374-80.
5.4-22	Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. European Medicines Agency. 2007;Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1.
5.4-23	Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. Neurology. 2009;73:970-977.
5.4-24	Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-21.

資料番号	著者・表題・出典
5.4-25	Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD. Chronic migraine-classification, characteristics and treatment. Nat Rev Neurol. 2012;8:162-71.
5.4-26	Dirks NL and Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):633-659.
5.4-27	Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings ELH, et al. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2014a;13:885-92.
5.4-28	Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. Lancet Neurol. 2014b;13:1100-7.
5.4-29	Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. J Pain. 2015;16(2):164-75.
5.4-30	Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. Cephalalgia. 2018a;38(6):1026-37.
5.4-31	Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA. 2018b;319(19):1999-2008.
5.4-32	Durham PL. CGRP receptor antagonists: a new choice for acute treatment of migraine? Curr Opin Investig Drugs. 2004;5:731-735.
5.4-33	Evangelista S. Role of calcitonin gene-related peptide in gastric mucosal defence and healing. Curr Pharm Des 2009;15(30):3571-3576.
5.4-34	Food and Drug Administration. Guidance for industry Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. US Department of Health and Human Services. July 2009.
5.4-35	Frank RT, Aboody KS, Najbauer J. Strategies for enhancing antibody delivery to the brain. Biochim Biophys Acta. 2011;1816(2):191-198.
5.4-36	Fryar CD, Kruszon-Moran D, Gu Q, Ogden CL. Mean Body Weight, Height, Waist Circumference, and Body Mass Index Among Adults: United States, 1999-2000 Through 2015-2016. Natl Health Stat Report. 2018 Dec;(122):1-16.
5.4-37	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.
5.4-38	GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 Sep 16;390(10100):1211-59.
5.4-39	Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours. Clin Pharmacokinet. 2012;51:247-260.
5.4-40	Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28:183-7.
5.4-41	Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. N Engl J Med. 2017;377(22):2123-32.
5.4-42	Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ. A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab. Br J Clin Pharmacol. 2006;63:548-561.
5.4-43	Hazard E, Munakata J, Bigal ME, Rupnow MFT, Lipton RB. The burden of migraine in the United States: current and emerging perspectives on disease management and economic analysis. Value Health. 2009;12(1):55-64.
5.4-44	Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. J Manag Care Pharm. 2014;20(1):22-33.
5.4-45	Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia. 2015;35(6):478-88.
5.4-46	Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. Cephalalgia. 2017 Apr;37(5):470-85.
5.4-47	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.
5.4-48	Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurology. 2008b;70:1304-1312.
5.4-49	Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache. 1991 May;31(5):333-40.
5.4-50	Houle TT, Turner DP, Houle TA, et al. Rounding behavior in the reporting of headache frequency complicates headache chronification research. Headache. 2013;53:908-19.
5.4-51	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;17:187-93.

資料番号	著者・表題・出典
5.4-52	Jones AR and Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. Pharm Res. 2007;24(9):1759-1771.
5.4-53	Kalra AA, Elliot D. Acute migraine: current treatment and emerging therapies. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(3):449-59.
5.4-54	Katsarava Z, Buse D, Manack AN, Lipton R. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. Curr Pain Headache Rep. 2012;16:86-92.
5.4-55	Keates AC, Castagliuolo I, Qiu B, Nikulasson S, Sengupta A, Pothoulakis C. CGRP upregulation in dorsal root ganglia and ileal mucosa during clostridium difficile toxin A-induced enteritis. Am J Physiol. 1998;274(1 Pt 1):G196-202.
5.4-56	Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. Cephalalgia. 2002;22(1):54-61.
5.4-57	Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68:343-9.
5.4-58	Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. Ann Neurol. 2011;70(5):838-45.
5.4-59	Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology. 2011;76:711-8.
5.4-60	Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. Cephalalgia. 2014 Feb;34(2):114-25.
5.4-61	Matharu MS, Bartsch T, Ward N, Frackowiak RSJ, Weiner R, Goadsby PJ. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. Brain. 2004;127:220-30.
5.4-62	Meyers JL, Davis KL, Lenz RA, Sakai F, Xue F. Treatment patterns and characteristics of patients with migraine in Japan: a retrospective analysis of health insurance claims data. Cephalalgia. 2019;39:1518-34.
5.4-63	Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia. 2008 Jun;28(6):585-97.
5.4-64	Ng CM, Joshi A, Dedrick RL, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-efficacy analysis of efalizumab in patients with moderate to severe psoriasis. Pharm Res. 2005:22:1088-1100.
5.4-65	Ng CM, Stefanich E, Anand BS, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of nondepleting anti CD4 monoclonal antibody (TRX1) in healthy human volunteers. Pharm Res. 2006:23:95-103.
5.4-66	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.
5.4-67	Oliver KR, Wainwright A, Edvinsson L, Pickard JD, Hill R. Immunohistochemical localization of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying proteins in the human cerebral vasculature. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22:620-9.
5.4-68	Pardridge WM. Drug targeting to the brain. Pharm Res 2007;24(9):1733-1744.
5.4-69	Petersen KA, Lassen LH, Birk S, Lesko L, Olesen J. BIBN4096BS antagonizes human α-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. Clin Pharmacol Ther. 2005;77:202-13.
5.4-70	Poduslo JF, Curran GL, Berg, CT. Macromolecular permeability across the blood-nerve and blood-brain barriers. Proc Natl Acad Sci USA. 1994;91(12):5705-5709.
5.4-71	Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors. Pharmacol Ther. 1992;56:23-51.
5.4-72	Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain. 2019a Jan 16;20(1):6.
5.4-73	Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. J Headache Pain. 2019b May 23;20(1):58.
5.4-74	Saeki T, Ohno T, Boku K, Saigenji K, Katori M, Majima M. Mechanism of prevention by capsaicin of ethanol-induced gastric mucosal injury—a study in the rat using intravital microscopy. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:135–144.
5.4-75	Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17:15-22.
5.4-76	Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ. 2001 Jan 6;322(7277):19-22.

エレヌマブ

資料番号	著者・表題・出典
5.4-77	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.
5.4-78	Shi L, Lehto SG, Zhu DXD, et al. 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(1):223-31.
5.4-79	Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Headache. 2007;47:170-80.
5.4-80	Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick DW, et al. Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. Cephalalgia. 2008;28:484-95.
5.4-81	Silberstein SD, Marmura MJ, Shaw J, Yu S. Headache prophylaxis with BoNTA: patient characteristics. Headache. 2010 Jan;50(1):63-70.
5.4-82	Sinclair SR, Kane SA, Van der Schueren BJ, et al. Inhibition of capsaicin-induced increase in dermal blood flow by the oral CGRP receptor antagonist, telcagepant (MK-0974). Br J Clin Pharmacol. 2010;69:15-22.
5.4-83	Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim B-K, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018a;38(8):1442-54.
5.4-84	Skljarevski V, Oakes TM, Zhang Q, Ferguson MB, Martinez J, Camporeale A, et al. Effect of different doses of galcanezumab vs placebo for episodic migraine prevention: a randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2018b;75(2):187-93.
5.4-85	Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, et al. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(1):29-36.
5.4-86	St-Amour I, Pare I, Alata W, et al. Brain bioavailability of human intravenous immunoglobulin and its transport through the murine blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab, 2013;33(12):1983-1992.
5.4-87	Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-8.
5.4-88	Storer RJ, Akerman S, Goadsby P. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. Br J Pharmacol. 2004;142:1171-81.
5.4-89	Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010;11:289-99.
5.4-90	Sutjandra L, Rodriguez RD, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of denosumab in healthy subjects and postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis. Clin Pharmacokinet. 2011;50:793-807.
5.4-91	Tache Y, Pappas T, Lauffenburger M, Goto Y, Walsh JH, Debas H. Calcitonin gene-related peptide: potent peripheral inhibitor of gastric acid secretion in rats and dogs. Gastroenterology. 1984; 87:344–349.
5.4-92	Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. Headache. 2004 Jan;44(1):8-19.
5.4-93	Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017;16(6):425-34.
5.4-94	Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012;32:6-38.
5.4-95	Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. Am J Med. 2001 Jul;111(1):54-63.
5.4-96	Triguero D, Buciak JB, Yang J, Pardridge WM. Blood-brain barrier transport of cationized immunoglobulin G: enhanced delivery compared to native protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1989;86(12):4761-4765.
5.4-97	Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Jan 1;289(1):65-9.
5.4-98	Van der Schueren BJ, Rogiers A, Vanmolkot FH, et al. Calcitonin gene-related peptide8-37 antagonizes capsaicin-induced vasodilation in the skin: evaluation of a human in vivo pharmacodynamic model. J Pharmacol Exp Ther. 2008 Apr;325(1):248-55.

エレヌマブ

資料番号	著者・表題・出典
5.4-99	Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. J Headache Pain. 2018 Sep 10;19(1):82.
5.4-100	Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, Assaid C, Aurora SK, Michelson D. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. Cephalalgia. 2016 Aug;36(9):887-98.
5.4-101	Waldman TA, Strober W. Metabolism of immunoglobulins. In: Kallos P, Waksman BH, eds. Progress in Allergy, vol 13, Basel, Switzerland: S Karger; 1969:1-110.
5.4-102	Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, Cleland J, Stevens G, Roberts I. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. BMC Public Health. 2012 Jun 18;12:439.
5.4-103	Wang X, Yue TL, Barone FC, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:11480-11484.
5.4-104	Watts RJ, Dennis MS. Bispecific antibodies for delivery into the brain. Curr Opin Chem Biol. 2013;17(3):393-399.
5.4-105	Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995;1:658-60.
5.4-106	Yoshikawa R, Mikami N, Otani I, et al. Suppression of ovalbumin-induced allergic diarrhea by diminished intestinal peristalsis in RAMP1-deficient mice. Biochem Biophys Res Commun. 2011;410(3):389-393.
5.4-107	Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease. Neurotherapeutics 2013;10(3):459-472.
5.4-108	Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. J Neurosci. 2007;27:2693-703.
5.4-109	Zimmermann U, Fischer JA, Frei K, Fischer AH, Reinscheid RK, Muff R. Identification of adrenomedullin receptors in cultured rat astrocytes and in neuroblastboma x glioma hybrid cells (NG108-15). Brain Res. 1996;724:238-245.
5.4-110	後藤文雄、田代邦雄、沓沢尚之、他. KB-2796（塩酸ロメリジン）の片頭痛に対する臨床評価　後期第II相試験. 臨床評価. 1995; 23(1):13-37.
5.4-111	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.
5.4-112	Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Quality of life and health-related disability in children with migraine. Headache. 2014; 54(2):325-34.
5.4-113	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.
5.4-114	Suzuki S, Hirata K, Tatsumoto M. The prevalence and character of primary headache in Japanese high school students. Rinsho Shinkeigaku. 2005;45:717-723.

エレヌマブ

第3部　品質に関する文書
3.2.R　各極の要求資料

第4部　非臨床試験報告書
4.2.1.2　副次的薬理試験
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用
4.2.2.3　分布
4.2.2.4　代謝
4.2.2.5　排泄
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用
4.2.3.1　単回投与毒性試験
4.2.3.3　遺伝毒性試験
4.2.3.4　がん原性試験
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験
4.2.3.6　局所刺激性試験
4.2.3.7.1　抗原性試験
4.2.3.7.2　免疫毒性試験
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
4.2.3.7.4　依存性試験
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書