目次

1. 製品開発の根拠....4
1.1 片頭痛の疾患背景....4
1.1.1 片頭痛の病態生理....4
1.1.2 片頭痛の臨床的特徴及び診断....5
1.1.3 片頭痛に対する現行の治療....6
1.2 エレヌマブ....7
1.3 臨床開発計画....8
1.3.1 海外における臨床開発の概要....8
1.3.2 国内における臨床開発....8
1.3.3 本申請に用いる臨床データパッケージ....9
1.3.4 進行中及び計画中の臨床試験....9
1.4 規制当局によるガイダンス及び助言....10
2. 生物薬剤学に関する概括評価....11
3. 臨床薬理に関する概括評価....12
3.1 薬物動態評価....12
3.2 日本人の薬物動態....13
3.3 薬力学評価....13
3.4 免疫原性....13
4. 有効性の概括評価....14
4.1 試験方法....14
4.1.1 試験デザインの特徴....14
4.1.2 有効性評価項目の適切性....14
4.1.3 統計学的考察....15
4.2 試験対象集団の特性....15
4.3 有効性の結果....16
4.3.1 月間片頭痛日数のベースラインからの変化....16
4.3.2 月間片頭痛日数がベースラインから50%以上減少した被験者の割合....17
4.3.3 片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化....17
4.3.4 部分集団における結果の比較....18
4.3.5 効果の持続....20
4.4 有効性のまとめ....21
5. 安全性の概括評価....23
5.1 安全性の評価....23
5.2 曝露状況....23
5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性....24
5.4 安全性の結果....24
5.4.1 有害事象の要約....24
5.4.2 比較的よく見られる有害事象....26
5.4.2.1 高頻度に認められた有害事象....26
5.4.2.2 グレード3以上の有害事象....27
5.4.3 死亡....27
5.4.4 重篤な有害事象....28
5.4.5 その他の重要な有害事象....28
5.4.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象....28
5.4.5.2 機器関連の有害事象....29
5.4.6 注目すべき有害事象....29
5.4.6.1 過敏症....29
5.4.6.2 注射部位反応....30
5.4.6.3 免疫原性....30

5.4.6.4 胃腸障害及び便秘関連事象....30
5.4.6.5 心臓、脳血管及び血管障害....31
5.4.7 臨床検査値及びバイタルサイン....32
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....32
5.5.1 部分集団解析....32
5.5.2 妊娠及び授乳時の使用....33
5.5.3 在宅での臨床使用....33
5.6 長期投与時の安全性....34
5.7 海外併合データ....34
5.8 市販後データ....35
5.9 安全性のまとめ....36
6. ベネフィットとリスクに関する結論....37
6.1 治療の背景....37
6.1.1 疾患又は症状....37
6.1.2 現行の治療....37
6.2 ベネフィット....37
6.3 リスク....39
6.4 ベネフィット・リスク評価....40
7. 参考文献....41

略語一覧

略語又は用語	定義／説明	
AHS	American Headache Scociety	米国頭痛学会
AI/Pen	autoinjector/pen	ペン型プレフィルド自己注射器
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMG 334	erenumab	エレヌマブ
AMQ	Amgen MedDRA Query	Amgen社が定義したMedDRA検索式
ASM	Amgen Singapore Manufacturing Pte Ltd. (Singapore)	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATO	Amgen Thousand Oaks	－
CGRP	calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CGRP-R	calcitonin gene-related peptide receptor	カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体
CI	confidence interval	信頼区間
CM	chronic migraine	慢性片頭痛
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺企図評価尺度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DBF	dermal blood flow	皮膚血流量
EM	episodic migraine	反復性片頭痛
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類第3版
IHS	International Headache Society	国際頭痛学会
JHSガイドライン2013	－	慢性頭痛の診療ガイドライン2013
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMD	monthly migraine days	月間片頭痛日数
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamic	薬力学
PFS	prefilled syringe	プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
Q4W	－	4週に1回
SC	subcutaneous(ly)	皮下
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類

1. 製品開発の根拠

1.1 片頭痛の疾患背景

片頭痛は、一般的な神経疾患の一つで、最もよくみられる一次性頭痛である。有病率は、国内では8.4%と推定され（Sakai and Igarashi, 1997）、米国では11.7%（Lipton et al, 2007）、欧州では14.7%（Stovner and Andree, 2010）と報告されている。片頭痛は、働き盛りかつ出産適齢期にあたる若年から中年の女性に多く、国内の30歳代、40歳代女性の有病率はそれぞれ17.7%、18.4%にも及んでいる（Takeshima et al, 2004）。

さらに、日常生活に支障をきたす特定の原因では、腰痛に次いで第2位となっている（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017）。片頭痛の好発年齢は若年から中年であり、海外の研究では、片頭痛は患者の日常生活に影響を及ぼすだけでなく社会の経済的損失も引き起こしていると報告されている（Vo et al, 2018; Hazard et al, 2009）。国内の研究でも、片頭痛患者のQOLは低く、労働生産性や社会的活動への制限が生じていることが報告されている（Sakai and Igarashi, 1997; Takeshima et al, 2004）。最近の患者サーベイを利用した研究によると、国内の片頭痛患者では片頭痛のない患者に比べて、統計学的に有意かつ臨床的に意義のあるQOLの低下を認め、労働生産性の障害及び医療資源の利用（診察回数）が約2倍であり、片頭痛患者の経済的損失は主に疾病就業（病気でも出勤して遂行能力が低下している状態）であった（Kikui et al, 2020）。

1.1.1 片頭痛の病態生理

片頭痛は、中枢神経活動の変化（脳幹核の活性、皮質の過剰興奮、拡延性皮質抑制）及び三叉神経血管系の関与（神経ペプチド放出の誘発により、頭蓋内血管及び硬膜の疼痛性炎症を引き起こす）を伴う神経血管性の疼痛症候群と考えられている。頭痛日数による分類である反復性片頭痛（EM）と慢性片頭痛（CM）とで病態生理の違いは不明であるが（Diener et al, 2012）、中枢神経系及び末梢神経系の双方がEM及びCMのいずれにも関与していることは明らかである。

中枢神経系の観点からは、EM患者及びCM患者を対象として皮質の興奮性を評価した研究では、EM、CMを問わず、一貫して皮質の興奮性が高いことが示された（Aurora et al, 2007; Aurora et al, 2005）。さらに、PET検査の結果、EM患者では発作時に脳橋など、ある特定の脳領域の活動が過剰になる場合があり、CM患者では当該領域に異常が認められた（Afridi et al, 2005; Weiller et al, 1995; Matharu et al, 2004）。これらの臨床における一連の画像研究において、EM患者及びCM患者では脳の同じ領域で同様の障害が観察されていることから、EM及びCMの病態生理学的機序の共通性が示唆された。

末梢神経系の観点からは、一連のエビデンスによりカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）が末梢神経系における片頭痛の主要な伝達物質であることが示唆されている。CGRPは強力な血管拡張作用を示し、片頭痛発作時に血中濃度が増加することが認められており（Goadsby et al, 1990）、片頭痛患者では発作間欠期でも増加する可能性がある（Ashina et al, 2000; Fusayasu et al, 2007）。片頭痛患者の血中CGRP濃度の増加と、片頭痛発作の頻度又は片頭痛の罹病期間との間に有意な相関性は認められなかったが（Ashina et al, 2000）、CM患者では発作間欠期の血漿中及び唾液中のCGRP濃度が対照被験者よりも高く、平均疼痛強度と強く関連していた（Jang et al, 2011）。

EMとCMとの間で、発作によるCGRP又はCGRP受容体（CGRP-R）発現の増加に差があるか否かは不明である。また、多くの研究で、CGRP-R拮抗薬による急性期片頭痛治療の有効性が示されている（Marcus et al 2014; Voss et al, 2016）。急性期片頭痛におけるCGRP-R拮抗薬の有効性及び片頭痛患者での血中CGRP増加を鑑みると、CGRP経路に対する阻害作用が、機序の観点から、EM及びCMに対する予防療法として広く有効であることを示唆する有力なエビデンスになると考える。

1.1.2 片頭痛の臨床的特徴及び診断

成人の片頭痛発作は4～72時間持続し、しばしば悪心、嘔吐、光過敏や音過敏を伴い、日常的な身体活動により悪化する。片頭痛の重症度によっては、患者の身体的機能及び就学や就労における社会的機能を大幅に損ねることがあり、片頭痛患者の約90%は中等度から高度の痛みを有し、4分の3の患者は頭痛発作時には身体機能の制限を余儀なくされ、3分の1の患者は床上安静が必要になると報告されている（Lipton et al, 2007）。さらに、患者によっては頭痛発作前に数時間から数日の予兆期や発作後に頭痛回復期があり、その症状には、活動性の亢進又は低下、抑うつ気分、特定の食物への過剰な欲求、反復性のあくび、倦怠感、頸のこりや痛みなどがある。そのため、頭痛発作時のみならず、これらの予兆期や頭痛回復期にも、患者は身体機能に障害を受け、通学・仕事や社会的活動を含むあらゆる日常活動にも支障を来たし、その影響は頭痛発作の頻度に応じて増加する。

片頭痛の診断は、慢性頭痛の診療ガイドライン2013（JHSガイドライン2013）（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 2013）では、国際頭痛分類に従い、階層的な分類である2桁（サブタイプ）又は3桁（サブフォーム）の診断基準による診断が勧められている。国際頭痛分類第3版（ICHD-3）（国際頭痛学会・頭痛分類委員会, 2018）では、片頭痛は主要なサブタイプである1.1「前兆のない片頭痛」又は1.2「前兆のある片頭痛」に分類できるとしている。これらの診断基準を表 1に示す。

また、頭痛日数により、1カ月あたりの頭痛日数が15日未満の片頭痛をEM、15日以上の片頭痛をCMと分類されるが（Katsarava et al, 2012）、EMとCMの区分は厳密なものではなく、患者がEMからCMへ、またその逆へしばしば移行するなど、連続性の同一の疾患であるとすることがエビデンスにより示されている（Manack et al, 2011; Bigal et al, 2008）。神経生理学的検査及び脳画像検査を含む様々な方法を用いたEM及びCMにおける研究の結果により、繰り返して生じる片頭痛発作が中枢性感作を増大し、続いて機能的、構造的及び病理学的変化を誘発する可能性が示されている（Chen et al, 2011; Mainero et al, 2011; Aurora and Wilkinson, 2007; Aurora et al, 2005）。なお、最近のICHD-3では、頭痛が頻発する、あるいは持続する患者においては個々の頭痛発作を鑑別することは困難であることから、サブタイプ1.3「慢性片頭痛」を独立させ、頭痛が1カ月に15日以上の頻度で3カ月を超えて起こり、少なくとも1カ月に8日の頭痛は片頭痛の特徴をもつものと定義している。

表 1　国際頭痛分類第3版に基づく片頭痛の診断基準

1.1　前兆のない片頭痛	1.2　前兆のある片頭痛
解説 頭痛発作を繰り返す疾患で、発作は4～72時間持続する。片側性、拍動性の頭痛で、中等度～重度の強さであり、日常的な動作により頭痛が増悪することが特徴的であり、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏（あるいはその両方）を伴う。	**解説** 数分間持続する、片側性完全可逆性の視覚症状、感覚症状またはその他の中枢神経症状からなる再発性発作であり、これらの症状は通常徐々に進展し、また通常それに引き続いて頭痛が生じ、片頭痛症状に関連すると考えられている。
診断基準 A. B～Dを満たす発作が5回以上ある B. 頭痛発作の持続時間は4～72時間（未治療もしくは治療が無効の場合） C. 頭痛は以下の4つの特徴の少なくとも2項目を満たす 1. 片側性 2. 拍動性 3. 中等度～重度の頭痛 4. 日常的な動作（歩行や階段昇降など）により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす 1. 悪心または嘔吐（あるいはその両方） 2. 光過敏および音過敏 E. ほかに最適なICHD-3の診断がない	**診断基準** A. BおよびCを満たす発作が2回以上ある B. 以下の完全可逆性前兆症状が1つ以上ある 1. 視覚症状 2. 感覚症状 3. 言語症状 4. 運動症状 5. 脳幹症状 6. 網膜症状 C. 以下の6つの特徴の少なくとも3項目を満たす 1. 少なくとも1つの前兆症状は5分以上かけて徐々に進展する 2. 2つ以上の前兆症状が引き続き生じる 3. それぞれの前兆症状は5～60分持続する 4. 少なくとも1つの前兆症状は片側性である 5. 少なくとも1つの前兆症状は陽性症状である 6. 前兆に伴って、あるいは前兆出現後60分以内に頭痛が発現する D. ほかに適切なICHD-3の診断がない

1.1.3　片頭痛に対する現行の治療

片頭痛に対する治療として、急性期には、通常、非ステロイド性抗炎症薬などの片頭痛に非特異的な薬剤と、トリプタンなどの片頭痛に特異的な薬剤が用いられる。急性期治療に加えて、1カ月あたりの片頭痛発作が2回以上又は片頭痛日数が6日以上ある患者では予防療法の実施の検討が勧められ、急性期治療のみでは日常生活に片頭痛発作による支障が残る場合、急性期治療薬が使用できない場合、永続的な神経障害を来すおそれのある特殊な片頭痛の場合、予防療法を行うことが推奨されている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会, 2013）。片頭痛の予防療法として、JHSガイドライン2013では様々な薬剤が推奨されている。

このうち国内で片頭痛に対する効能・効果を有する薬剤は、抗てんかん薬のバルプロ酸、β遮断薬のプロプラノロール及びカルシウム拮抗薬のロメリジンのみである。なお、バルプロ酸及びプロプラノロールは、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、片頭痛発作発症抑制における有用性が既に医学薬学上公知の事実であり公知申請に該当すると判断され、国内外の文献等の報告に基づき承認された。一方、JHSガイドライン2013で片頭痛の予防療法において推奨されているものの国内で片頭痛に対して承認されていない薬剤には、抗てんかん薬のトピラマート、抗うつ薬のアミトリプチリン、β遮断薬のメトプロロール、A型ボツリヌス毒素、カルシウム拮抗薬のベラパミル、アンジオテンシン受容体拮抗薬のカンデサルタン並びにアンギオテンシン変換酵素阻害薬のリシノプリルなどがある。これらの薬剤の有効性は、現在の規制や基準を満たさない

過去に実施された臨床試験の結果に基づいたものである（Holroyd et al, 1991; 後藤ら, 1995; Schrader et al, 2001; Tronvik et al, 2003; Mulleners et al, 2008; Chankrachang et al, 2011; Tomkins et al, 2001）。さらに、これらの薬剤の忍容性は必ずしも良好ではなく（Blumenfeld et al, 2013; Hepp et al, 2014）、副作用のために投与を中止せざるを得ないこともしばしばである。その結果、多くの片頭痛患者は薬剤を切り替え、複数の薬剤を使用することで、治療選択肢が限定される。

CM患者において処方された経口の片頭痛予防薬について、実際の薬物使用と服薬順守を評価した米国の請求書データベース研究において、6カ月及び12カ月の服薬順守率は、最初に使用した薬剤でそれぞれ24～26%及び13～16%であったが、3剤目に使用した薬剤ではそれぞれ13～20%及び2～13%であった（Hepp et al, 2017）。また、国内の保険請求書データベースを利用した最近の調査では、片頭痛と診断された患者のうち予防療法を受けていた患者は15%にとどまり、64%は急性期治療しか受けておらず、22%は治療を受けていなかった。また、その後の1年間に予防療法を受けた患者のうち62%が治療を中止した（Meyers et al, 2019）。

以上より、片頭痛は患者の日常生活に著しい影響を及ぼし、それによって引き起こされる社会的損失も大きいにもかかわらず、利用可能な予防療法は限られている上、十分な効果を有する薬剤はない。そのため、片頭痛の要因となっている病態生理に直接的に作用し、有効性、簡便性、忍容性に優れ、長期の治療継続による持続的なベネフィットを可能にする、新たな予防療法に対するアンメットメディカルニーズが高いと考える。

1.2　エレヌマブ

エレヌマブ（開発コード：AMG 334）は、CGRP-Rに対する選択性の高い強力なヒト免疫グロブリンG2モノクローナル抗体である。

CGRPは、カルシトニンファミリーに属するペプチドで、このファミリーにはカルシトニン、アミリン、アドレノメデュリンなどもある。CGRPは37個のアミノ酸からなるペプチドで、中枢及び末梢双方の神経系に発現する。CGRPは三叉神経系において、侵害受容情報の伝達を調節し、シナプス伝達及び疼痛反応を促進させる（Durham, 2004; Zimmermann et al, 1996; Wang et al, 1995; Poyner, 1992）ことに加えて、血管拡張を媒介することもできる。

CGRP-RはGタンパク共役型カルシトニン様受容体と1回膜貫通型タンパク質である受容体活性調節タンパク質で構成される複合体である。CGRP-Rは三叉神経節、脳幹の三叉神経頸髄複合体及び脳の血管系など片頭痛の病態生理に関連する部位に存在し（Zhang et al, 2007; Storer et al, 2004; Oliver et al,2002）、病態生理学的に片頭痛と関連する（Cernuda-Morollon et al, 2013; Petersen et al, 2005; Lassen et al, 2002; Goadsby et al, 1990）ことから、片頭痛の治療や予防にCGRP-Rを標的とすることは科学的な根拠に基づいている。実際に、低分子のCGRP-R拮抗薬を用いた臨床試験では、急性期片頭痛の改善及び片頭痛の予防において有効性を示した（Marcus et al 2014; Voss et al, 2016）。

また、片頭痛発作時に貯蔵小胞から大量に放出されたCGRPに結合し、阻害するためには、CGRPリガンドを標的とするモノクローナル抗体はより高い濃度を必要とすることから、理論的には、CGRPよりも標準的なCGRP-Rを標的とする方が一貫した治療効果が得られる可能性がある（Shi et al, 2016）。加えて、CGRPリガンドは、アミリンやアドレノメデュリン受容体のようなCGRP-R以外の他の受容体に結合し（Born et al, 2002）、非標準的CGRP-Rを介したCGRPリガンド介在経路を阻

害した際の下流の効果は十分解明されていない。したがって、CGRP-R拮抗薬は、CGRPが結合する近縁の受容体を潜在的に阻害することなく、CGRPのCGRP-Rへの結合をより選択的に阻害できると考えられる。

1.3 臨床開発計画

1.3.1 海外における臨床開発の概要

片頭痛の予防的治療を目的としたエレヌマブの臨床開発では、健康被験者及び片頭痛患者を対象に、エレヌマブの安全性、忍容性、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）を評価するために実施した単回投与試験（20101267試験）及び反復投与試験（20101268試験）の結果に基づき、第II相用量設定試験（20120178試験）を計画した。

20120178試験では、EM患者を対象に、エレヌマブ7 mg、21 mg及び70 mgを4週に1回（Q4W）で皮下（SC）投与した際の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目ではエレヌマブ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、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た。また、各エレヌマブ群の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボ群と同様であった。

20120178試験の結果に基づき、EM患者を対象とした第III相試験として、エレヌマブ70 mg及び140 mgを用いた20120296試験、並びにエレヌマブ70 mgを用いた20120297試験を実施し、エレヌマブの有効性及び安全性を評価した。さらに、CM患者を対象とした第II相試験（20120295試験、及びその継続投与試験である20130255試験）を実施し、エレヌマブ70 mg及び140 mgの有効性及び安全性を評価した。

これらの試験の結果を踏まえて、2018年に米国で、成人の片頭痛に対する予防療法として承認され、2020年7月現在、62の国又は地域で承認されている。欧米のガイドライン（American Headache Society [AHS], 2019; Sacco et al, 2019a; Sacco et al, 2019b）では、エレヌマブを含む抗CGRP-R抗体及び抗CGRP抗体について、臨床試験において有効性、安全性及び忍容性が示され、早い効果発現や、既存療法の失敗例や使用例でも効果を得られることが期待できるとされている。

1.3.2 国内における臨床開発

国内での臨床開発を開始するのに先立ち、米国において、日本人を含む健康被験者を対象とした第I相試験（20120130試験）を実施し、エレヌマブを単回SC投与後の安全性、忍容性、免疫原性及びPKを評価し、これらのパラメータについて日本人被験者と白人被験者とで比較した。その結果、日本人被験者と白人被験者におけるエレヌマブ70 mgでのPKプロファイルは類似しており、日本人被験者に最大用量140 mgまでをSC投与した際の安全性プロファイルは外国人被験者を対象とした単回投与試験（20101267試験）の安全性プロファイルと同様であった。これらの結果に基づき、海外第III相試験成績を日本人に外挿する目的で、20120296試験における有効性及び安全性と比較するための国内第II相試験（20120309試験）を計画した。

20120309試験では、EM患者を対象に、エレヌマブ28 mg、70 mg及び140 mgをQ4WでSC投与した際の有効性及び安全性を評価した。その結果、有効性の主要評価項目及び副次評価項目では、いず

れのエレヌマブ群でも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ものの、70 mg群と比較して28 mg群では部分的な効果であり、140 mg群では更なる効果の増大は認められなかった。エレヌマブの安全性プロファイル及び忍容性はいずれの群でも良好であった。

20120309試験の結果に基づき、国内においてエレヌマブの有効性を検証するため、第III相試験（20170609試験）を計画した。20170609試験では、EM患者及びCM患者を対象に、エレヌマブ70 mgをQ4WでSC投与した際の有効性及び安全性を評価した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目ではエレヌマブ群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が示され、EM及びCMの各部分集団でも臨床的に意義のある改善が認められた。また、エレヌマブの安全性プロファイル及び忍容性は良好であった。

これらの試験の結果を踏まえて、国内においても、成人の片頭痛に対する新たな予防療法として承認申請することとした。

1.3.3 本申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請で提出する臨床データパッケージを表 2に示す。評価資料には、国内で実施した第II相試験及び第III相試験各 1 試験、並びに海外で実施した第I相試験4試験、計6試験を含む。

表 2 臨床データパッケージ

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

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

1.3.4 進行中及び計画中の臨床試験

本承認申請時点で、小児片頭痛患者を対象とした第III相試験である20150125試験及び20160354試験（それぞれEM患者及びCM患者対象）を国内外で実施中である。国内で計画中の臨床試験はない。

1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

エレヌマブの国内での開発にあたっては表 3に示す治験相談を行った。これらの相談記録の写しをモジュール1.13に添付する。

表 3 治験相談

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

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

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

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

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

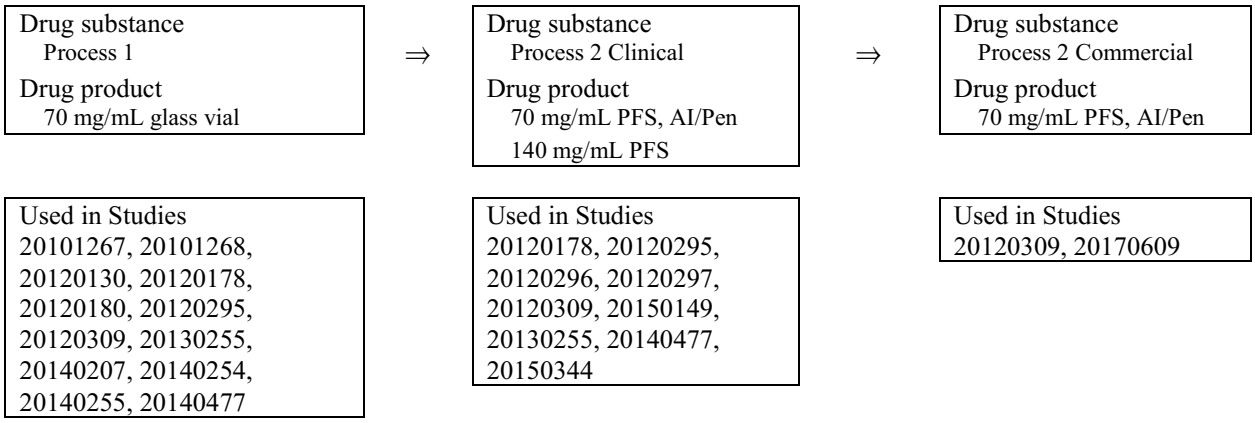
しかし、[redacted]及び[redacted]の試験結果を踏まえて[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行い、PMDAより助言を受けた結果、これらの試験結果に基づき[redacted]と判断することは困難であり、日本人における[redacted]及び日本人[redacted]を対象とした試験を臨床データパッケージに含める必要があるとされたことから、[redacted]することとした。当該試験の実施に際しては、[redacted]相談（受付番号P[redacted]）を行い、試験デザイン及び臨床データパッケージについてPMDAより助言を受けた。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

市販製剤は、70 mg/mLのエレヌマブを1.0 mL含むプレフィルドシリンジ（PFS）を組み入れたペン型プレフィルド自己注射器（AI/Pen）で提供する予定である。市販製剤の原薬は、シンガポールのAmgen Singapore Manufacturing Pte Ltd.（ASM, Singapore）において、Process 2（市販用）と呼ばれる実生産工程を用いて製造される。

エレヌマブの原薬は、最初にAmgen（Washington, 米国）及びAmgen Thousand Oaks（ATO）（California, 米国）でProcess 1と呼ばれる方法により製造された。Process 1で製造された原薬を第I相及び前期第II相試験で使用した（図 1）。Process 2（治験用）は、ATOにおいて2 kLの臨床スケールで開発され、第I相、第II相、及び第III相臨床試験で使用された（図 1）。その後、Process 2（治験用）はProcess 2（市販用）に[redacted]し、ASMで製造した：[redacted]及び[redacted]の変更は含まれず、[redacted]に関連した[redacted]作業の変更のみが含まれていた。Process 2（治験用）とProcess 2（市販用）を用いて製造された原薬間及び異なる製造所間の両方で分析学的同等性／同質性が示され、詳細は3.2.S.2.6（原薬の同等／同質性－ATO原薬からASM原薬）に記載した。

図 1 エレヌマブの臨床プログラムで使用した製造工程及び剤形



AI/Pen = autoinjector/Pen; PFS = prefilled syringe.
Source: 3.2.P.2.2 (Drug Product Development) and 3.2.P.2.3 (Manufacturing Process Development).

初期の臨床試験用に開発されたエレヌマブ製剤は、70 mg/mLのエレヌマブ（Process 1による原薬）を含有するガラス製バイアルで供給された。その後の臨床試験用には、70 mg/mLのエレヌマブ（Process 2による原薬）を含有するガラス製PFSで供給された。市販製剤は、70 mg/mLのエレヌマブ（Process 2による原薬）1.0 mLを含有するガラス製PFS（AI装填として使用）で供給予定である。ほとんどの臨床試験ではガラス製PFSを使用し、AI/Penも使用した。市販用PFSは、25 mM酢酸、7.3%（w/v）精製白糖及び0.010%（w/v）ポリソルベート80で製剤化される（最終pH 5.2）。

市販製剤の開発を支持するため、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]に応じた製剤の品質特性を評価する試験を行った。これらの試験は、3.2.P.2.2（製剤設計［70 mg/mL PFS］）に記載した。また、生物薬剤の詳細は、モジュール2.7.1に記載した。

Amgen社は、エレヌマブの臨床生物薬剤学試験（20140477試験）として、健康被験者を対象に第I相、単回投与、無作為化試験を行った。その結果、エレヌマブのPKは製剤又は剤形の違いによる影響は受けないと考える。

3. 臨床薬理に関する概括評価

本申請では、以下の目的でPK及びPDデータを使用した：

- 用量と曝露量、及び曝露量とPDとの相関を評価する。
- 性別、体重、人種、年齢及び注射部位がPK及びPDに及ぼす影響を特定する。
- 抗エレヌマブ抗体がエレヌマブのPKに及ぼす影響を評価する。
- エレヌマブとスマトリプタン又は経口避妊薬との併用による薬物相互作用を評価する。
- 日本人のPKを評価する。

3.1 薬物動態評価

概して、エレヌマブのPKは他のモノクローナル抗体薬のPKと同様である。エレヌマブは低用量／低濃度で非線形なPKを、高用量／高濃度（すなわち、70 mg超）で線形なPKを示し、これは標的介在性PKを示すモノクローナル抗体では一般的である。SC投与後、血中濃度は投与後4～11日の間でピークに達し、エレヌマブ140 mgを月1回（4週ごと）投与したときの生物学的利用能は約82%である。月1回投与では通常12週までに定常状態に到達し、蓄積はわずか（2倍未満）である。140 mgを月1回投与時の有効半減期は約28日である。臨床的に意味のあるPKへの影響、及び／又は片頭痛効果へのその後の影響を有する内因性因子は見られず、ゆえに特定患者に対する用量調整は必要ない（モジュール2.7.2　2項）。

生物学的製剤は薬物相互作用の可能性が低いこと、及びエレヌマブが炎症誘発性サイトカインを標的にせず炎症性疾患の治療薬でないことからも、薬物相互作用は生じないと考えられる。したがって、典型的なシトクロムP450基質を用いた薬物相互作用試験は、開発計画の一環として実施しなかった。しかし、妊娠可能な年齢の女性が片頭痛患者の大多数を占めることから、経口避妊薬（norgestimate／ethinyl estradiol）との薬物相互作用試験（20150334試験）を実施して添付文書に反映することとした。エレヌマブと経口避妊薬との間の薬物相互作用に科学的根拠はないものの、医師にこのような認識がない可能性があるため、Amgen社は添付文書に記載できるように薬物相互作用試験を実施した。その結果、エレヌマブは一般的に使用される経口避妊薬に影響を及ぼさないことが示された（モジュール2.7.2　2.3.2項）。

EM患者及びCM患者での試験を合わせると、試験期間中、被験者の多くがトリプタンを用いた薬物療法を受けていた。スマトリプタンのSC投与では血圧上昇がリスクとして知られており、エレヌマブには理論的に血圧上昇のリスクがあることから、併用時の主な懸念は相加効果又は相乗効果の可能性である。したがって、エレヌマブとスマトリプタンを併用したときの平均動脈圧への影響を検討する試験（20140255試験）を実施したところ、スマトリプタンを単独投与したときを上回る平均動脈圧への影響はないことが示された（モジュール2.7.2　3.3項）。エレヌマブとスマトリプタンの併用投与は、エレヌマブ又はスマトリプタンのPKに影響を及ぼさなかった（モジュール2.7.2　3.3項）。

他のモノクローナル抗体と同様、腎臓及び肝臓がモノクローナル抗体の消失経路ではないことから、腎機能障害又は肝機能障害がエレヌマブのPKに影響を及ぼすとは考えられない（モジュール2.7.2　3.5項及び3.6項）。したがって、腎機能障害又は肝機能障害患者を対象とした試験は実施しなかった。

3.2 日本人の薬物動態

健康被験者において、エレヌマブ70 mgを単回SC投与したときのエレヌマブのPKは、日本人被験者と白人被験者で類似することが示唆された（モジュール2.7.2　3.9.1項）。

EM患者では、日本人患者（20120309試験）の70及び140 mg投与群の体重の中央値が非日本人患者（20120296試験）と比較してそれぞれ28%及び23%低かったことに起因して、日本人患者（20120309試験）の定常状態におけるエレヌマブの血中トラフ濃度は、非日本人患者（20120296試験）と比較して平均30%高かった（モジュール2.7.2　3.9.2項）。日本人のEM患者（20170609試験）におけるエレヌマブの血中トラフ濃度は、非日本人のEM患者（20120296及び20120297試験）に比べ26%～46%高かった（モジュール2.7.2　3.9.3項）。

CM患者では、日本人患者（20170609試験）におけるエレヌマブの血中トラフ濃度は、非日本人患者（20120295試験）と比較して15%～24%とわずかに高かった（モジュール2.7.2　3.9.3項）。

日本人被験者で全般的に体重が低いことに起因する曝露量の比較的小さな差を考慮すると、用量ー曝露関係は非日本人被験者と同程度であると考えられ、日本人と非日本人被験者の間でエレヌマブのPKに臨床的に意味のある民族差は認められない。

また、日本人のCM患者におけるエレヌマブの血中トラフ濃度は、EM患者と同程度であった（モジュール2.7.2　3.9.5項）。

3.3 薬力学評価

開発初期の用量選択に有用な情報を得るため、CGRP-R拮抗作用を間接的に評価する方法であるカプサイシン誘発皮膚血流量（DBF）の阻害を検討した（モジュール2.7.2　3.1.3項）。しかし、第II相試験の結果から、DBFの最大阻害に必要な用量より高用量の全身曝露で片頭痛に対する有効性が認められた。

3.4 免疫原性

抗エレヌマブ抗体の産生によるエレヌマブ濃度への影響は軽度であった（モジュール2.7.2　3.8項）。

4. 有効性の概括評価

片頭痛の予防療法におけるエレヌマブの有効性は、主に、国内で実施した2試験の結果に基づき評価した。本項では、有効性の検証試験である第III相試験（20170609試験）を中心に、有効性及び用量反応性を評価した第II相試験（20120309試験）と合わせて記載する。参考資料とした海外試験については、モジュール2.7.3の2.2項及びモジュール2.7.6に記載した。

なお、20170609試験は本承認申請時点で実施中であり、本概要はすべての被験者のWeek 24までのデータに基づき作成した。

4.1 試験方法

4.1.1 試験デザインの特徴

20170609試験及び20120309試験はいずれも、多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、スクリーニング期、ベースライン期、二重盲検投与期、非盲検投与期及び安全性追跡調査期から構成された。

ベースライン期を完了し、適格とされた被験者を無作為化し、20170609試験ではエレヌマブ70 mg又はプラセボに1：1の比で、EM／CM及び片頭痛予防薬の使用状況を層別因子として、20120309試験ではエレヌマブ28 mg、70 mg、140 mg又はプラセボに1：2：2：2の比で、片頭痛予防薬の使用状況を層別因子として割り付けた。

いずれの試験でも、24週間の二重盲検投与期では各治験薬（エレヌマブ又はプラセボ）をQ4WでSC投与し、続く非盲検投与期ではすべての被験者にエレヌマブをQ4WでSC投与した。非盲検投与期のエレヌマブの投与量として、20170609試験ではすべての被験者にエレヌマブ70 mgを投与し、20120309試験では、当初70 mgと設定していたが治験実施計画書を改訂し、各被験者の改訂時の進捗に応じて70 mgを継続、140 mgに増量又は140 mgで開始のいずれかに変更した。

本項では、両試験の二重盲検投与期における主要評価項目及び副次評価項目の結果、並びに20120309試験の76週間の非盲検投与期における長期投与時の有効性結果を記載する。

4.1.2 有効性評価項目の適切性

20170609試験及び20120309試験では、主要評価項目として1カ月あたりの片頭痛日数（月間片頭痛日数［MMD］）のベースラインからの変化を、副次評価項目として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月間使用日数のベースラインからの変化を設定した。

片頭痛の予防的治療に関する比較試験の主要評価項目として、国際頭痛学会（IHS）の臨床評価ガイドラインでは片頭痛発作回数又は片頭痛日数のベースラインからの変化を用いることを推奨している（Tfelt Hansen et al, 2012）。一般的に個々の片頭痛発作、すなわち片頭痛発作回数を特定することは難しいことを考慮し、片頭痛の予防的治療に関する最近の臨床試験（Goadsby et al, 2017; Tepper et al, 2017; Dodick et al, 2018a; Detke et al, 2018; Stauffer et al, 2018; Skljarevski et al, 2018a; Skljarevski et al, 2018b; Dodick et al, 2018b）と同様に、片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目とした。

MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、患者及び医師にとって理解しやすく、治療選択の際の明確な指標となると考えられる。臨床的に意義のある減少率として、EMにおいては従来より50%以上と考えられており（Dodick et al, 2015）、CMに対しては確立していないものの30%以上とすることが議論されてきた（Silberstein et al, 2008）。また、IHSガイドラインや欧州医薬品庁ガイドラインでは、50%達成割合を副次評価項目とすることが推奨されており（Committee for Medicinal Products for Human Use, 2007）、片頭痛の予防的治療に関する臨床試験でもしばしば用いられている（Bigal et al, 2015; Dodick et al, 2014a; Dodick et al, 2014b; Silberstein et al, 2007; Brandes et al, 2004）。

また、片頭痛の予防療法による急性期発作の抑制や痛みの強さの軽減は、急性期治療薬の使用頻度の低減につながる。急性期治療薬は、副作用の懸念に加えて、頻繁な使用により薬剤の使用過多による頭痛を誘発するリスクがある。したがって、急性期治療薬の使用頻度を減らすことは、特に発作頻度の高い片頭痛患者において重要な治療の目標の一つであり、治療にあたる医師の関心の一つであると考えられる。なお、両試験の副次評価項目では、急性期治療薬のうち、片頭痛患者において広く使用され、薬剤の使用過多による頭痛の誘発を含む安全性及び忍容性を考慮して、片頭痛に特異的な薬剤を対象に使用日数を評価した。

4.1.3 統計学的考察

20170609試験及び20120309試験はいずれも、主要評価項目であるMMDのベースラインからの変化に関して、エレヌマブ群とプラセボ群との間に事前に規定した臨床的に意義のある差を検出するために十分な検出力を有しており、主要評価項目の主要解析に用いた解析手法は試験間で類似していた。

連続変数である主要評価項目及び副次評価項目（片頭痛急性期治療薬のベースラインからの変化）の主解析は、投与群、ベースライン値、層別因子、予定された来院及び投与群と予定された来院の交互作用で調整した反復測定線形混合効果モデル（repeated measures linear mixed effects model）を用いて解析し、欠測データの補完は行わなかった。投与群ごとのベースラインからの変化の最小二乗平均値（LSM）及び95%信頼区間（CI）、LSMの投与群間差（エレヌマブ70 mg群－プラセボ群）及び95%CI、並びにP値を報告した。さらに、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群の比較を検定によって行い、その際の有意水準は両側0.05とした。

カテゴリー変数である副次評価項目（MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合）については、欠測データを無効として補完し、層別Cochran-Mantel-Haenszel検定を用いて解析した。プラセボ群と比較したエレヌマブ70 mg 群のオッズ比、その95%CI及びP値を報告した。

なお、複数のエレヌマブ用量を検討した20120309試験では、低用量群の検定は高用量群が統計的に有意な場合にのみ行うこととした。

4.2 試験対象集団の特性

試験対象は、20170609試験ではEM患者（月間の頭痛日数が15日未満かつそのうち片頭痛日数が4日以上）及びCM患者（月間の頭痛日数が15日以上かつそのうち片頭痛日数が8日以上）、

20120309試験ではEM患者であり、いずれの試験でも12カ月以上の片頭痛（前兆の有無は問わない）の既往歴を有し、スクリーニング時の年齢が20～65歳の患者とした。

20170609試験では、261例を無作為化し、エレヌマブ70 mg群（130例）又はプラセボ群（131例）に割り付けた。二重盲検投与期では、すべての被験者に治験薬が1回以上投与され、254例（97.3%）が治験薬投与を完了した。20120309試験では、475例を無作為化し、エレヌマブ28 mg群（67例）、70 mg群（135例）、140 mg群（137例）又はプラセボ群（136例）に割り付けた。二重盲検投与期では、エレヌマブ28 mg群の1例を除くすべての被験者に治験薬が1回以上投与され、463例（97.5%）が治験薬投与を完了した。

20170609試験及び20120309試験において無作為化された被験者の多くが女性（それぞれ84.2%及び87.0%）であり、年齢の中央値は40歳代半ば（いずれも45歳）、体重の中央値は50 kg台半ば（それぞれ54.4 kg及び54.5 kg）であった。人口統計学的特性は、投与群間及び試験間でおおむね均衡であり、国内の片頭痛有病率は30歳代及び40歳代の女性で高いとの報告（Takeshima et al, 2004）ともおおむね一致する。ベースラインの疾患特性は、それぞれ、平均罹患期間が18.29年及び16.91年、片頭痛予防薬の使用歴がない患者の割合が22.6%及び33.7%であり、ベースライン期の平均MMDは12.12日及び7.86日であった。

なお、両試験で対象としなかった小児の片頭痛患者については、国内の施設も参加する国際共同第III相試験を実施中である。一方、高齢者については、60歳代及び70歳代以降の女性における片頭痛の有病率はそれぞれ5.2%及び1.2%と低いことから（Takeshima et al, 2004）、市販後に実際にエレヌマブが投与される高齢者は限られると考え、試験対象としなかった。

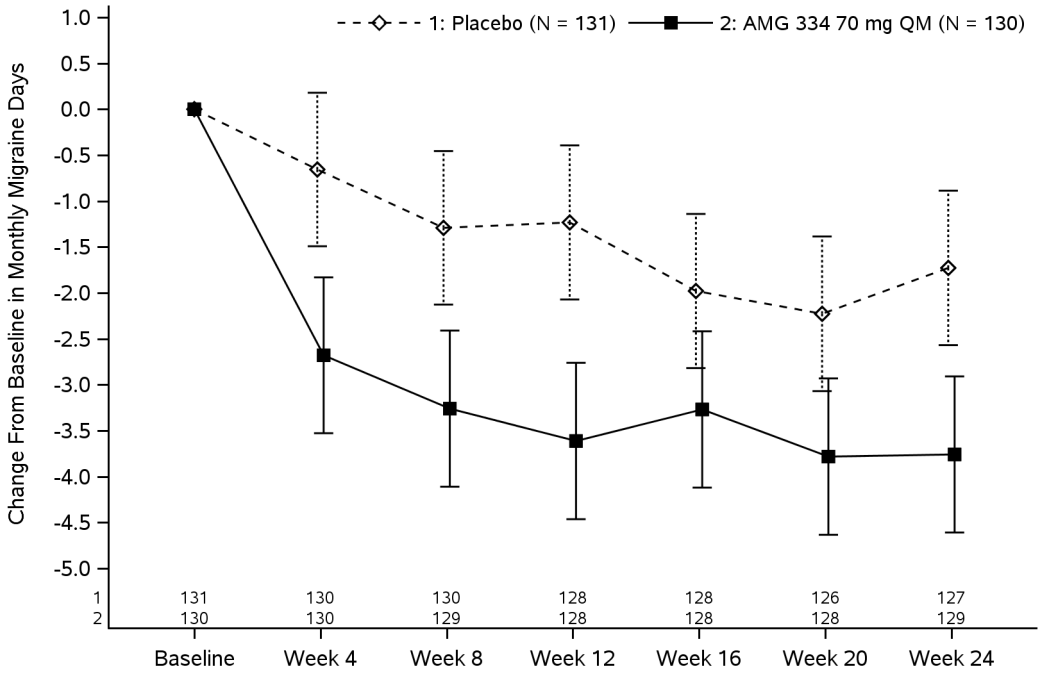
4.3 有効性の結果

4.3.1 月間片頭痛日数のベースラインからの変化

20170609試験における主要評価項目であるMonth 4、5、6（すなわちWeek 16、20、24）の平均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）日であり、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）日となり統計学的に有意であった（P<0.001）。EM及びCM別では、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）日及びCM被験者で−1.57（−3.39, 0.24）日であり、いずれも点推定値が−1日を下回った。MMDが少なくとも1日減少することは臨床的に意義のある変化と考えられる（Silberstein et al, 2010; Dodick et al, 2015）ことから、EM及びCMともエレヌマブ70 mg群で臨床的に意義のある改善が認められた。また、EMを対象とした20120309試験のエレヌマブ70 mg群においても、Month 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化のプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−2.31（−3.00, −1.62）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。

20170609試験におけるMMDのベースラインからの変化の来院ごとの推移を図 2に示す。エレヌマブ群のMMDのベースラインからの変化は、最初の規定来院であるWeek 4で−2.78日であり、その後はWeek 24の−3.84日まで緩やかな減少を示した。Week 4のMMDのベースラインからの変化のプラセボ群との差は、統計学的に名目上有意であった（LSMの群間差の95%CI上限は−0.98日）。20120309試験のエレヌマブ70 mg群においても同様の傾向が認められた。

図 2　MMDのベースラインからの変化（LSM［95%CI］）の推移：Observed, GLIMMIX Model
（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the analysis set

4.3.2　月間片頭痛日数がベースラインから50%以上減少した被験者の割合

20170609試験の副次評価項目であるMonth 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、エレヌマブ70 mg群及びプラセボ群でそれぞれ31.5%及び16.8%であり、エレヌマブ群でプラセボ群と比較して有意に高かった（P=0.005）。EM及びCM別では、EMでそれぞれ37.2%及び18.5%、CMでそれぞれ23.1%及び14.0%であった。また、EMを対象とした20120309試験のエレヌマブ70 mg群においても、Month 4、5、6の平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は28.9%であり、プラセボ群の7.4%と比較して有意に高かった（P<0.001）。

来院ごとのMMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合は、最初の規定来院であるWeek 4から二重盲検投与期を通じて、いずれの試験でもエレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して数値的に高かった。

4.3.3　片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化

20170609試験の副次評価項目であるMonth 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数のベースラインからの変化のLSM（95%CI）は、エレヌマブ70 mg群で−2.57（−3.21, −1.93）日、プラセボ群で−1.10（−1.74, −0.46）日であった。エレヌマブ70 mg群におけるプラセボ群との差のLSM（95%CI）は−1.47（−2.24, −0.71）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。EM及びCM別では、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−1.41（−2.21, −0.61）日及びCM被験者で−1.58（−3.10, −0.06）日であった。また、EMを対象とした20120309試験のエレヌマブ70 mg群では、Month 4、5、6における片頭痛急性期治療薬の平均月間使

用日数のベースラインからの変化のプラセボ群とのLSMの群間差（95%CI）は−2.07（−2.66, −1.49）日であり、統計学的に有意であった（P<0.001）。

来院ごとの片頭痛急性期治療薬の月間使用日数のベースラインからの変化は、いずれの試験でもエレヌマブ70 mg群で最初の規定来院であるWeek 4から減少を示し、二重盲検投与期間を通じてプラセボ群と比較して数値的に大きな減少を示した。

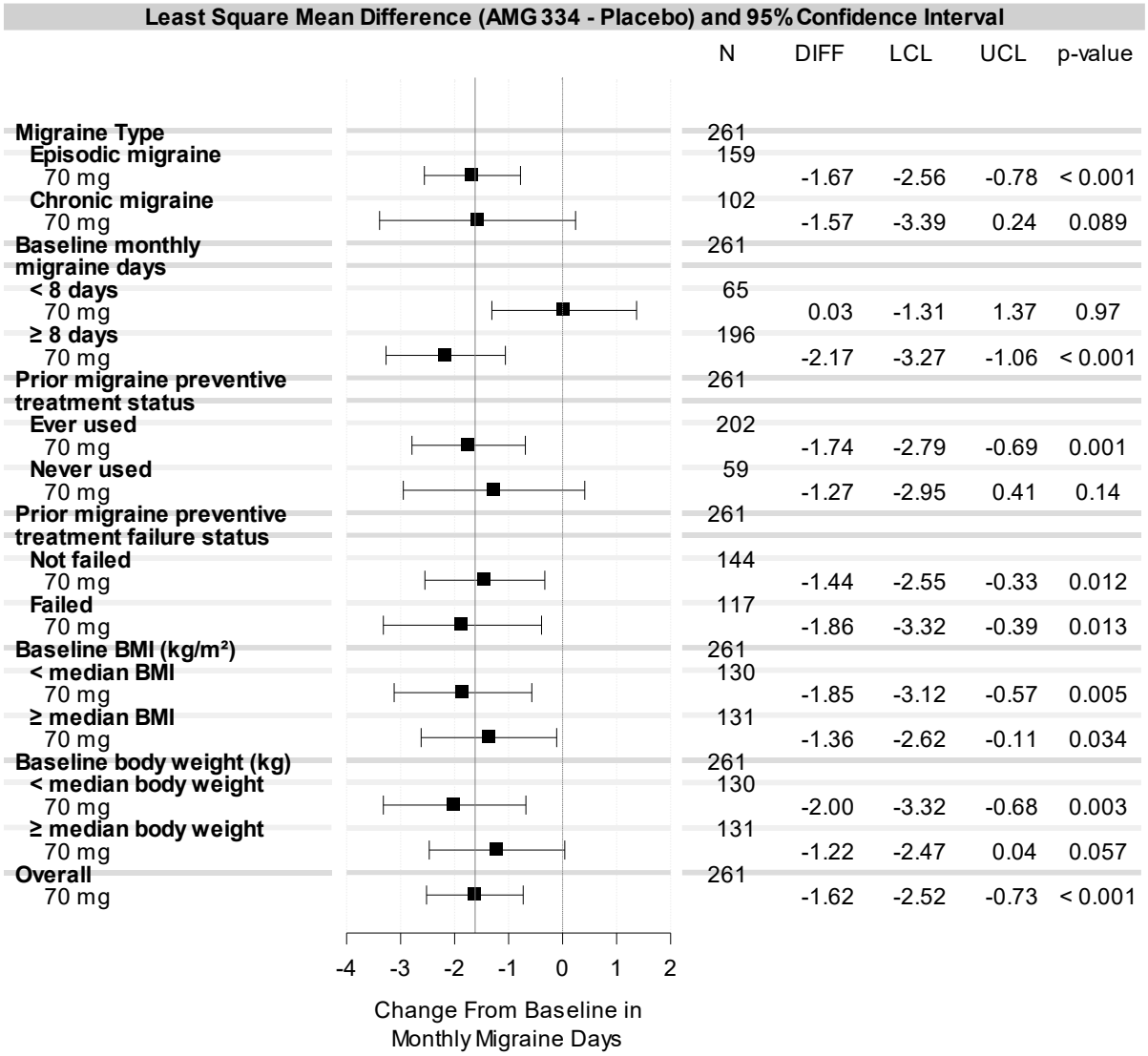
4.3.4 部分集団における結果の比較

20170609試験における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、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性による部分集団別のForest Plot（エレヌマブ群とプラセボ群とのLSMの群間差及び95%CI）を図 3に示す。

いずれの部分集団においても、20170609試験のエレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して、おおむね、数値的に高い効果が認められた。20170609試験のベースライン期のMMDが8日未満であった被験者では、Month 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化の群間差は0.03であったが、当該被験者数は65例と少なく、20120309試験では同様の傾向は認められなかった。

副次評価項目であるMonth 4、5、6の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についても、おおむね、プラセボ群と比較して数値的に高い効果が認められた。

図 3　Months 4、5、6における平均MMDのベースラインからの変化に関する部分集団解析（Forest Plot）（20170609試験、有効性解析対象集団）



N = Number of subjects in the model
Diff = Least squares mean difference; LCL = Lower confidence limit; UCL = Upper confidence limit
Diff < 0 favors AMG 334, and Diff > 0 favors placebo.

また、抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者の割合は、20170609試験のデータカットオフまでで5.4%（129例中7例）、20120309試験で3.2%（471例中15例、二重盲検投与期に8例及び非盲検投与期に14例）であった。これらの被験者のうち、二重盲検投与期にエレヌマブ70 mg投与を受けた20170609試験の7例及び20120309試験の4例におけるMonth 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化はそれぞれ−11.9～1.4日及び−5.6～−1.1日、20120309試験の非盲検投与期にエレヌマブ70 mg又は140 mg投与を受けた14例におけるWeek 100又は最終評価時のMMDのベースラインからの変化は−11.0～6.4日であった。少数例による評価であるために結論付けることは困難であったものの、抗体産生が認められた被験者で効果を得られないという明らかな傾向は認められなかった。ま

た、抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者において、中和抗体は検出されず、20170609試験の2例及び20120309試験の11例ではその後に抗エレヌマブ結合抗体陰性が確認された。

さらに、海外20120296試験（24週間の二重盲検投与期を含む）及び20120178試験（12週間の二重盲検投与期及び以降の非盲検投与期を含む）から得られた最長6カ月間のデータを併合し、エレヌマブ70 mg又は140 mgを投与された被験者のMMDのベースラインからの変化を抗エレヌマブ結合抗体又は中和抗体の陽性／陰性別に評価した。抗エレヌマブ結合抗体陽性であった被験者（計50例）におけるWeek 12のMMDのベースラインからの変化の平均値（標準誤差）は、エレヌマブ70 mg及び140 mg群で−3.2（0.7）日及び−4.1（0.8）日であり、抗エレヌマブ結合抗体陰性被験者（計684例）のそれぞれ−3.2（0.2）日及び−3.6（0.2）日と同程度であった。また、中和抗体が認められた被験者は2例のみであり、これらの被験者におけるMMDのベースラインからの変化は、抗結合抗体陰性被験者の範囲内であった。

以上より、国内試験で抗エレヌマブ結合抗体陽性が認められた被験者数は限られており、抗体産生による有効性への影響について結論付けることは困難であるものの、以下の理由から明らかな懸念はないと考えられた。

- 抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者の割合は低く、中和抗体を発現した被験者は認められなかった
- 海外試験では、抗エレヌマブ結合抗体陽性被験者のMMDのベースラインの変化は陰性被験者と同程度であった

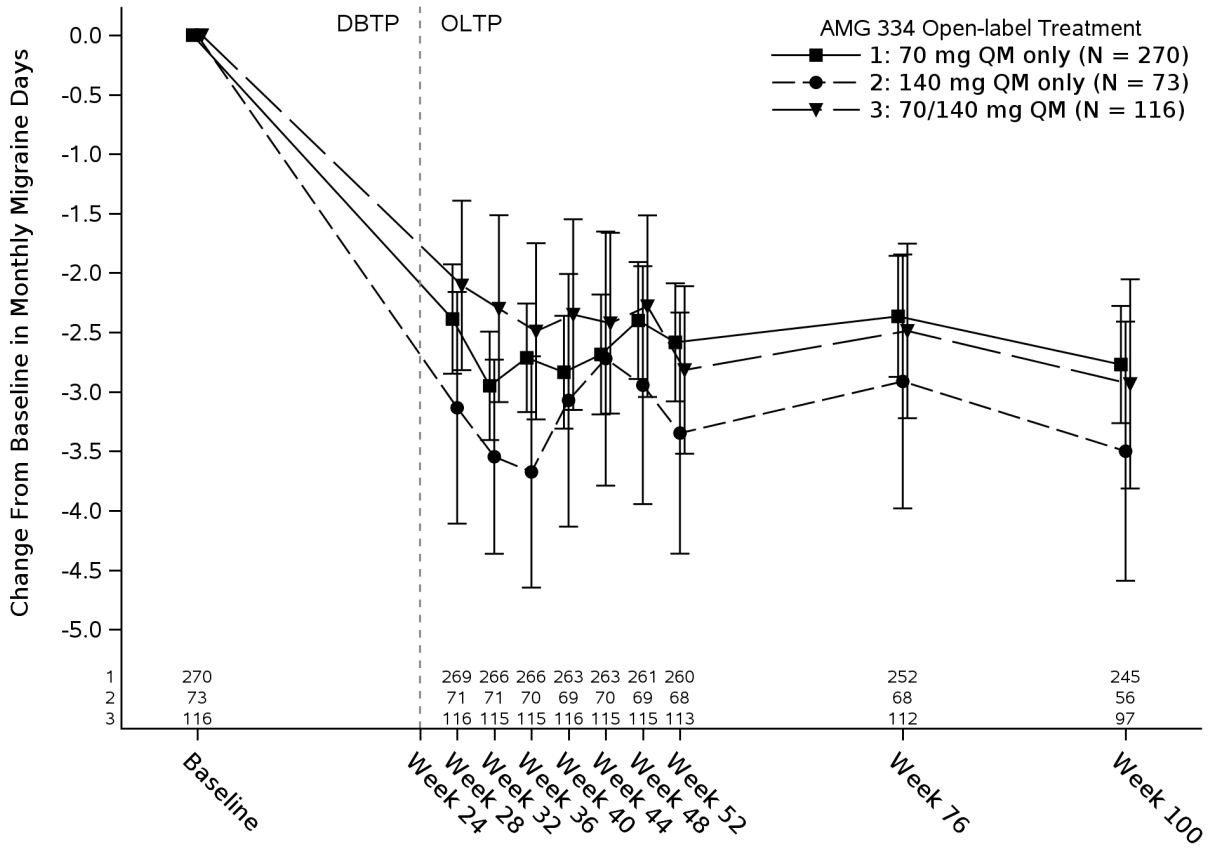
4.3.5　効果の持続

20120309試験の非盲検投与期において、エレヌマブ70 mg又は140 mgを1回以上投与された被験者（459例）におけるWeek 100までのMMDのベースラインからの変化を図 4示す。

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（SD）］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。

海外試験では、EMを対象とした20120178試験で最長5年超（Month 67）、CMを対象とした20130255試験では最長1年超（Week 64）の長期有効性が検討された。その結果、MMDのベースラインの変化は大きく増減することなく推移し、エレヌマブの効果が持続したことが示された。

図 4　MMDのベースラインからの変化（平均値［95%CI］）の推移
（20120309試験、非盲検投与期集団）



4.4　有効性のまとめ

- 国内のEM患者及びCM患者を対象とした第III相試験（20170609試験）において、主要評価項目であるMonth 4、5、6の平均MMDのベースラインからの変化はエレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少を示し、片頭痛の予防療法におけるエレヌマブの有効性が検証された。
  - EM及びCMのいずれにおいても臨床的に意義のある効果が認められた。
  - 副次評価項目についてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた。EM及びCM別でもプラセボ群と比較して改善が認められた。
  - 投与開始後4週から有効性が認められ、速やかな効果発現が示された。
  - 人口統計学的特性及びベースライン疾患特性によらずおおむね一貫した有効性が示された。
- EMを対象とした国内第II相試験（20120309試験）でも、主要評価項目及び副次評価項目についてエレヌマブ70 mg群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が認められた。
  - エレヌマブ28 mg群及びエレヌマブ140 mg群でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な効果が認められたものの（モジュール2.7.3　表3参照）、エレヌマブ70 mg群と比較して、28 mg群の効果は部分的であり、140 mg群で更なる効果の増大は認められなかった（モジュール2.7.3　4項参照）。

- 抗エレヌマブ結合抗体産生が認められた被験者の割合は低く、抗体産生による有効性への影響について結論付けることは困難であるものの、明らかな懸念はないと考えられた。
- 長期投与時も効果の持続が認められ、耐性発現又は効果減弱はないと考えられた。

5. 安全性の概括評価

エレヌマブの安全性は、主として国内で実施したEM患者を対象とした20120309試験、並びにEM患者及びCM患者を対象とした20170609試験の併合解析（国内併合解析）の結果に基づき評価した。海外で実施したEM患者を対象とした20120178試験（第II相）、20120296試験及び20120297試験（第III相）、並びにCM患者を対象とした20120295試験（第II相）及びその継続試験である20130255試験の併合解析（海外併合解析）の結果は参考として評価した（モジュール2.7.4　2.1.1.2項）。本項では国内併合解析の結果を主に示す。

5.1 安全性の評価

エレヌマブの安全性は、有害事象、臨床検査値及びバイタルサイン等による標準的な評価に加え、リスクとなる可能性がある事象を注目すべき有害事象として評価した。選択した注目すべき有害事象は以下のとおりである：タンパク製剤投与に関連する事象（過敏症、免疫原性及び注射部位反応）、CGRP阻害と理論上関連する可能性のある事象（心臓、脳血管及び血管障害、並びに胃腸障害）、臨床開発の過程又は市販後の使用経験から検出された事象（便秘関連事象）、及びその他エレヌマブの安全性プロファイルを検討する上で重要と考えられる事象（モジュール2.7.4　表3参照）。これらは、ICH国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類（SOC）、又はMedDRA標準検索式（SMQ）若しくはAmgen社が定義したMedDRA検索式（AMQ）を用いて有害事象を特定した。また、免疫原性については、抗エレヌマブ抗体の発現状況とその発現が影響すると考えられる有害事象（主に過敏症及び注射部位反応等）との関連を評価し、安全性への影響を検討した。有害事象の重症度は有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.03に従って判定した。

エレヌマブの安全性を包括的に評価するため、併合解析を行った。国内併合解析では、20120309試験における24週間のプラセボ対照の二重盲検投与期及び76週間の非盲検投与期を含む最終解析までのデータと、20170609試験における24週間のプラセボ対照の二重盲検投与期のデータに基づく、2つの併合データセット（Pool J-ISS-1及びPool J-ISS-2）を用いた。Pool J-ISS-1は20120309試験及び20170609試験の24週間のプラセボ対照の二重盲検併合データであり、エレヌマブの安全性をプラセボと比較して評価した。Pool J-ISS-2は20120309試験の全投与期の併合データであり、エレヌマブ70 mg又は140 mgを継続して投与したときの長期の安全性を評価した。

5.2 曝露状況

1. 二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1では468例がエレヌマブの投与を受け（エレヌマブ70 mg群265例、28 mg群66例、140 mg群137例）、267例がプラセボの投与を受けた。ほとんどの被験者（エレヌマブ70 mg群95.8%、28 mg群98.5%、140 mg群97.1%、プラセボ群97.4%）は治験実施計画書で規定されている6回の治験薬投与を受けた。曝露期間の平均値（SD）はエレヌマブ70 mg群で23.5（2.5）週であり、プラセボ群［23.6（2.0）週］と同程度で、その他のエレヌマブ群［エレヌマブ28 mg群23.8（0.6）週、140 mg群23.6（2.5）週］とも同程度であった。

2. 全投与期

Pool J-ISS-2では470例がエレヌマブ70 mg又は140 mgの投与を受け、このうち70 mgの投与を1回以上受けた被験者は414例であった。エレヌマブ70 mg又は140 mgの曝露期間の平均値（SD）は21.2（5.0）カ月であり、このうちエレヌマブ70 mgの曝露期間は14.7（8.1）カ月であった。エレヌマブ70 mg又は140 mgの投与を受けた470例のうち、453例（96.4%）が6カ月以上、444例（94.5%）が12カ月以上、437例（93.0%）が18カ月以上の曝露を受け、エレヌマブ70 mgの投与を受けた414例では、321例（77.5%）が6カ月以上、259例（62.6%）が12カ月以上、249例（60.1%）が18カ月以上の曝露を受けた。

5.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

Pool J-ISS-1の安全性解析対象集団735例のうち85.3%が女性であり、年齢の中央値は45.0歳（範囲20～64歳）、体重の中央値は54.4 kg（範囲32.1～102.0 kg）であった。EM患者の割合は86.1%、CM患者の割合は13.9%であった。半数以上の被験者は心血管リスク因子を有しており（心血管リスク因子が1つのみ：41.5%、2つ以上：16.3%）、最も多くみられた心血管リスク因子はコレステロール高値であった。人口統計学的特性及びベースライン特性はエレヌマブ70 mg群とプラセボ群と同様であり、エレヌマブの投与群間でもおおむね同様であった。

5.4 安全性の結果

5.4.1 有害事象の要約

1. 二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1における有害事象の要約を表 4に示す

すべての有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で68.3%であり、プラセボ群（64.0%）と比較して同程度であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下で、グレード3以上の有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で2.6%であり、プラセボ群（2.2%）と比較して同程度であった。死亡は報告されず、エレヌマブ70 mg群における重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ1.1%及び0.8%であり、プラセボ群（2.2%及び0.4%）と同程度であった。エレヌマブの投与量間ではグレード3以上、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象に用量依存的な傾向は認められなかった。

表 4　二重盲検プラセボ対照期の有害事象の要約（J-ISS-1：安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 267) n (%)	AMG 334 28 mg QM (N = 66) n (%)	AMG 334 70 mg QM (N = 265) n (%)	AMG 334 140 mg QM (N = 137) n (%)	AMG 334 Overall (N = 468) n (%)
All treatment-emergent adverse events	171 (64.0)	40 (60.6)	181 (68.3)	98 (71.5)	319 (68.2)
Grade ≥ 2	129 (48.3)	33 (50.0)	139 (52.5)	65 (47.4)	237 (50.6)
Grade ≥ 3	6 (2.2)	1 (1.5)	7 (2.6)	0 (0.0)	8 (1.7)
Grade ≥ 4	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
Serious adverse events	6 (2.2)	1 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.7)	5 (1.1)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	11 (4.1)	5 (7.6)	28 (10.6)	13 (9.5)	46 (9.8)

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
Grading categories determined using CTCAE version 4.03

[redacted]

2.　全投与期

Pool J-ISS-2における有害事象の要約を表 5に示す。本Poolでは、有害事象の発現頻度は曝露期間で調整した100人年あたりの被験者数として算出した。

エレヌマブ70 mg投与期間におけるすべての有害事象の発現頻度は223.1例／100人年であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下で、グレード3以上の有害事象の発現頻度は4.3例／100人年であった。死亡は報告されず、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度はそれぞれ3.7例／100人年及び1.1例／100人年であった。Pool J-ISS-1でのグレード3以上、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象の発現頻度（5.8例／100人年、2.5例／100人年、1.7例／100人年）と比較して、明らかな増加は認められなかった。

表 5　全投与期の有害事象の要約（J-ISS-2：安全性解析対象集団）

	AMG 334		
	70 mg QM (Subj-yr = 528.8) (N = 414) n (%) / e [r]	140 mg QM (Subj-yr = 343.8) (N = 269) n (%) / e [r]	Combined (Subj-yr = 872.7) (N = 470) n (%) / e [r]
All treatment-emergent adverse events	328 (79.2) / 147.0 [223.1]	230 (85.5) / 96.1 [239.4]	439 (93.4) / 192.6 [227.9]
Grade ≥ 2	267 (64.5) / 238.9 [111.7]	191 (71.0) / 153.6 [124.3]	375 (79.8) / 348.8 [107.5]
Grade ≥ 3	22 (5.3) / 510.2 [4.3]	9 (3.3) / 335.3 [2.7]	31 (6.6) / 842.1 [3.7]
Grade ≥ 4	1 (0.2) / 528.5 [0.2]	0 (0.0) / 343.8 [0.0]	1 (0.2) / 872.4 [0.1]
Serious adverse events	19 (4.6) / 512.8 [3.7]	10 (3.7) / 334.0 [3.0]	29 (6.2) / 846.8 [3.4]
Leading to discontinuation of investigational product	6 (1.4) / 527.4 [1.1]	2 (0.7) / 343.2 [0.6]	8 (1.7) / 870.6 [0.9]
Fatal adverse events	0 (0.0) / 528.8 [0.0]	0 (0.0) / 343.8 [0.0]	0 (0.0) / 872.7 [0.0]
Treatment-related treatment-emergent adverse events	42 (10.1) / 480.0 [8.8]	26 (9.7) / 315.1 [8.3]	64 (13.6) / 775.5 [8.3]

N = Number of subjects in the analysis set
n = Number of subjects reporting at least one occurrence of an adverse event
% = n / N * 100
e = Sum across all subjects, the total time at risk in years. Time at risk is the time at the specific dose level before the first event onset of a specific treatment-emergent adverse event or the time at the specific dose level during the entire study period if no event. Total time at risk for reporting a specific treatment-emergent adverse event at a dose level = sum of all subjects' time at risk for the treatment-emergent adverse event at the dose level / 365.25.
r = Exposure adjusted subject rate per 100 subject years (n / e * 100)
Grading categories determined using CTCAE version 4.03

[redacted]

5.4.2　比較的よく見られる有害事象

5.4.2.1　高頻度に認められた有害事象

1.　二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1において、エレヌマブ70 mg群で2%以上の被験者に認められた有害事象は、上咽頭炎（エレヌマブ70 mg群27.9%、プラセボ群29.2%、以下同順）、背部痛（5.3%、3.0%）、便秘（4.9%、1.5%）、齲歯（4.2%、1.9%）、咽頭炎（3.8%、2.6%）、胃腸炎（2.6%、3.0%）、上腹部痛（2.6%、0.7%）、口内炎（2.3%、1.1%）、及び筋骨格硬直（2.3%、1.1%）であった。全体的に、これらの事象はエレヌマブ70 mg群でプラセボ群に比較して発現割合が高かったものの、エレヌマブの投与群間では用量依存的な傾向は認められなかったが、便秘においてはプラセボ群（1.5%）及びエレヌマブ28 mg群（0.0%）に比較して、70 mg群（4.9%）及び140 mg群（5.1%）で発現割合が高かった。

2.　全投与期

Pool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間で100人年あたり5例以上の頻度で認められた有害事象は上咽頭炎（エレヌマブ70 mg投与期間60.1例／100人年、140 mg投与期間68.8例／100人年、以下同順）、インフルエンザ（10.0例／100人年、9.5例／100人年）、背部痛（6.8例／100人年、2.4例／100人年）、胃腸炎（5.8例／100人年、5.8例／100人年）であった。発現した有害事象の種類はPool J-ISS-1とおおむね同様であり、Pool J-ISS-1に比較して発現頻度に増加傾向がみられた有害事象はインフルエンザであった（Pool J-ISS-2：エレヌマブ70 mg投与期間10.0例／100人年、

Pool J-ISS-1：エレヌマブ70 mg群3.3例／100人年）。その他、Pool J-ISS-1に比較して発現頻度が顕著に増加した事象は認められなかった。

5.4.2.2　グレード3以上の有害事象

1.　二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1において、グレード3以上の有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で2.6%であり、プラセボ群（2.2%）と比較して同程度で、エレヌマブの投与群間で用量依存的な傾向は認められなかった（28 mg群1.5%、140 mg群0.0%）。エレヌマブを投与された被験者で計8例に認められたグレード3以上の有害事象は、いずれの事象も各1例での発現であり、発現したグレード3以上の有害事象に一定の傾向は認められなかった。このうち、グレード4の有害事象はエレヌマブ70 mg群で認められた全身性エリテマトーデスのみであった。本事象は重篤な有害事象と判定され、治験薬の投与は中止され、治験薬との関連ありと判断された。本事象以外で治験薬の投与中止に至った又は治験薬との関連ありと判断されたグレード3以上の事象は認められなかった。

2.　全投与期

Pool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間のグレード3以上の有害事象の発現頻度は4.3例／100人年であり、Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群（5.8例／100人年）と同程度であった。エレヌマブを投与された被験者で計31例に認められたグレード3以上の有害事象のうち、2例以上に発現した事象は咽頭炎（70 mg投与期間に2例）のみであった。その他は各1例の発現であり、グレード3以上の有害事象に一定の傾向は認められなかった。グレード4の有害事象は、二重盲検プラセボ対照期に1例に発現した全身性エリテマトーデスのみであった。

5.4.3　死亡

20120309試験及び20170609試験では死亡例は認められなかった。海外試験では3例の死亡が報告された。1例目は二重盲検投与期にエレヌマブ7 mg、非盲検投与期にエレヌマブ70 mgを約21カ月投与され、動脈硬化症及び高血圧性心疾患を発現し死亡に至った。2例目は二重盲検投与期にエレヌマブ70 mg、非盲検投与期にエレヌマブ140 mgを約8カ月投与され、不整脈原性右室異形成症／心筋症（死後に診断）による心不全を発現し死亡に至った。これらは心原性であったが、両被験者ともリスク因子を有しており、エレヌマブの投与とは別の原因があった。3例目は二重盲検投与期にエレヌマブ7 mg、非盲検投与期にエレヌマブ140 mgを約5年1カ月投与され、死因不明の立会者のいない死亡であった。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。したがって、いずれの死亡もエレヌマブ投与と関連のある安全性シグナルを示すものではないと判断された。

5.4.4　重篤な有害事象

1.　二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1において、重篤な有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で1.1%であり、プラセボ群（2.2%）と比較して同程度で、その他のエレヌマブ群とも同程度であった（28 mg群1.5%、140 mg群0.7%）。エレヌマブを投与された被験者で計5例に認められた重篤な有害事象は、いずれの事象も各1例での発現であり、発現した重篤な有害事象に一定の傾向は認められなかった。このうち治験薬の投与中止に至った又は治験薬と関連ありと判断された重篤な事象は、エレヌマブ70 mg群の1例に発現した全身性エリテマトーデスのみであった。

2.　全投与期

Pool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間の重篤な有害事象の発現頻度は3.7例／100人年であり、Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群（2.5例/100人年）と同程度であった。エレヌマブを投与された被験者で計29例に認められた重篤な有害事象は、いずれの事象も各1例のみの発現であり、一定の傾向は認められなかった。このうち治験薬と関連ありと判断された重篤な事象は全身性エリテマトーデス、出血性腸憩室及び乳癌（エレヌマブ70 mg投与期間に発現）、並びにマイコバクテリア感染（エレヌマブ140 mg投与期間に発現）であった。

5.4.5　その他の重要な有害事象

5.4.5.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

1.　二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で0.8%であり、プラセボ群（0.4%）と比較して同程度であった。その他のエレヌマブの投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。エレヌマブを投与された被験者で計2例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、エレヌマブ70 mg群で発現した全身性エリテマトーデス（グレード4）及びそう痒性皮疹（グレード2）であり、両事象とも治験薬との関連ありと判断された。両被験者での抗エレヌマブ結合抗体は陰性であった。

2.　全投与期

Pool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は1.1例／100人年であり、Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群（1.7例／100人年）と同程度であった。エレヌマブを投与された被験者で計8例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの事象も各1例のみの発現であり、一定の傾向は認められなかった。

5.4.5.2　機器関連の有害事象

1.　二重盲検プラセボ対照期

Pool J-ISS-1では機器関連の有害事象はエレヌマブ70 mg群の1例（0.4%）に認められた円形脱毛症のみであった。本事象の重症度はグレード1で、非重篤であり、治験薬の投与中止に至らなかった。

2.　全投与期

Pool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間の機器関連の有害事象の発現頻度は0.6例／100人年であった。エレヌマブを投与された被験者で計10例に認められた機器関連の有害事象のうち、2例以上に発現した事象は注射部位反応3例（エレヌマブ70 mg投与期間2例、140 mg投与期間2例）及び注射部位内出血2例（いずれも140 mg投与期間）であった。報告された機器関連の有害事象はいずれもグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。

5.4.6　注目すべき有害事象

本項では5.1項で定義した注目すべき有害事象のうち、エレヌマブの主要なリスクと考えられる過敏症、注射部位反応、免疫原性、胃腸障害及び便秘関連事象、並びに心臓、脳血管及び血管障害について示す。

5.4.6.1　過敏症

過敏症及びアナフィラキシー反応に関連する事象は、過敏症SMQ及びアナフィラキシー反応SMQによる検索式を用いて特定した。

Pool J-ISS-1において、過敏症SMQに該当する有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で8.3%であり、プラセボ群（2.2%）と比較して高く、その他のエレヌマブ群でもプラセボ群に比較して発現割合が高かった（28 mg群7.6%、140 mg群7.3%）。本期間にエレヌマブ70 mg群で1%以上に認められた事象は湿疹（エレヌマブ70 mg群1.9%、プラセボ群0.7%、以下同順）及び蕁麻疹（1.1%、0.4%）であった。本SMQに該当する有害事象のほとんどは重症度がグレード2以下であり、重篤な事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象はエレヌマブ70 mg群の1例に認められたそう痒性皮疹（グレード2）のみであった。全投与期のPool J-ISS-2においてもPool J-ISS-1と異なる傾向は認められなかった。

Pool J-ISS-1において、アナフィラキシー反応SMQの発現割合はエレヌマブ70 mg群で4.2%であり、プラセボ群（4.5%）と同程度で、その他のエレヌマブ群とも同程度であった（28 mg群4.5%、140 mg群2.2%）。エレヌマブ70 mg群で0.5%以上に認められた事象は蕁麻疹（エレヌマブ70 mg群1.1%、プラセボ群0.4%、以下同順）、咳嗽（0.8%、1.9%）、発疹（0.8%、0.0%）、丘疹状蕁麻疹（0.8%、0.0%）であった。本SMQに該当する有害事象の重症度はいずれもグレード2以下であり、重篤な事象は報告されなかった。治験薬の投与中止に至った事象はエレヌマブ70 mg群の1例に認められたそう痒性皮疹のみであった。全投与期のPool J-ISS-2においてもPool J-ISS-1と異なる傾向は認められなかった。

5.4.6.2　注射部位反応

注射部位反応に関連する事象は、注射部位反応AMQによる検索式を用いて特定した。

Pool J-ISS-1において、注射部位反応AMQに該当する有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で4.2%であり、プラセボ群（1.5%）と比較して高く、その他のエレヌマブ群でもプラセボ群に比較して発現割合が高かった（28 mg群4.5%、140 mg群4.4%）。本期間にエレヌマブ70 mg群で0.5%以上に認められた事象は注射部位紅斑（エレヌマブ70 mg群0.8%、プラセボ群0.0%、以下同順）、注射部位腫脹（0.8%、0.4%）、注射部位出血（0.8%、0.4%）及び注射部位反応（0.8%、0.0%）であった。本AMQに該当する有害事象は、いずれも重症度がグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。全投与期のPool J-ISS-2においてもPool J-ISS-1と異なる傾向は認められなかった。

5.4.6.3　免疫原性

20120309試験及び20170609試験で、エレヌマブ投与後、抗エレヌマブ結合抗体が産生された被験者はそれぞれ15例（3.2%）及び7例（5.4%）であった。また20170609試験では1例でベースライン時の結合抗体の結果が陽性であった。両試験において中和抗体はいずれの被験者でも認められなかった。

抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者で、エレヌマブ投与により過敏症又は注射部位反応等の免疫反応が誘発される可能性を示唆する所見は認められず、抗エレヌマブ抗体の発現状況とその発現が影響すると考えられる有害事象との関連は認められなかった。

5.4.6.4　胃腸障害及び便秘関連事象

胃腸障害及び便秘関連事象は、胃腸障害SOC及び便秘AMQよる検索式を用いて特定した。

Pool J-ISS-1において、胃腸障害SOCに該当する有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で22.3%であり、プラセボ群（12.4%）と比較して高かった。その他のエレヌマブ群では発現割合はプラセボ群と同程度であった（28 mg群13.6%、140 mg群14.6%）。本期間にエレヌマブ70 mg群で2%以上に認められた事象は便秘（エレヌマブ70 mg群4.9%、プラセボ群1.5%、以下同順）、齲歯（4.2%、1.9%）、上腹部痛（2.6%、0.7%）及び口内炎（2.3%、1.1%）であった。これらの事象の発現割合はいずれもエレヌマブ70 mg群でプラセボ群に比較して高く、便秘においては140 mg群でもプラセボ群に比較して高かった（5.1%）。便秘を除き、エレヌマブの投与群間で発現割合に明らかな違いが認められた事象はなかった。本SOCに該当する有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。全投与期のPool J-ISS-2では重篤な事象が報告されたが、このうち治験薬と関連ありと判断されたのはエレヌマブ70 mg投与期間に認められた出血性腸憩室のみであり、本事象は治験薬の投与を中止することなく回復した。その他、Pool J-ISS-1と異なる傾向はみられず、また、長期投与に伴い胃炎又は潰瘍を含む胃腸障害の発現頻度が増加する傾向は認められなかった（Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群：55.7例／100人年、Pool J-ISS-2のエレヌマブ70 mg投与期間：33.7例／100人年）。

Pool J-ISS-1における便秘AMQに該当する有害事象（便秘関連事象）の発現割合は、エレヌマブ70 mg群で5.3%であり、プラセボ群（1.5%）と比較して高かった。エレヌマブの投与群間では、28 mg群（0.0%）に比較して70 mg群及び140 mg群（5.8%）で発現割合が高かった。本期間にエレヌマブ70 mg群で認められた便秘関連事象は、便秘（エレヌマブ70 mg群4.9%、140 mg群5.1%、プラセボ群1.5%、以下同順）及び腹部膨満（0.4%、0.7%、0%）であった。いずれも重症度はグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。全投与期のPool J-ISS-2では、エレヌマブ70 mg投与期間に1例でグレード3及び重篤な術後イレウスが報告され、治験薬との関連なしと判断され、治験薬の投与中止には至らなかった。その他、グレード3以上又は重篤な事象は認められず、治験薬の投与中止に至った事象もなかった。また、長期投与に伴い便秘関連事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった（Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群：12.0例/100人年、Pool J-ISS-2のエレヌマブ70 mg投与期間：5.0例／100人年）。

5.4.6.5　心臓、脳血管及び血管障害

心臓、脳血管及び血管障害に関連する事象については、心臓障害SOC、並びに虚血性中枢神経系血管障害SMQ、虚血性心疾患SMQ、末梢動脈疾患AMQ及び高血圧SMQによる検索式を用いて特定した。

Pool J-ISS-1において、心臓障害SOCに該当する有害事象はエレヌマブ70 mg群及びプラセボ群ではいずれも1例（各0.4%）のみに認められ、その内訳は動悸及びプリンツメタル狭心症であった。その他のエレヌマブ群では、本SOCに該当する有害事象は140 mg群の4例（2.9%）に認められ、その内訳は動悸2例、心房細動1例、心室性期外収縮1例であった。エレヌマブを投与された被験者でこれら5例に認められた本SOCに該当する有害事象は、いずれもグレード1であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った事象はなかった。本期間にエレヌマブを投与された被験者で、虚血性中枢神経系血管障害SMQ、虚血性心疾患SMQ又は末梢動脈疾患AMQに該当する有害事象は認められなかった。全投与期のPool J-ISS-2においてもPool J-ISS-1と異なる傾向はみられず、長期投与に伴い心臓、脳血管及び血管障害関連事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった（心臓障害SOCに該当する有害事象　Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群：0.8例／100人年、Pool J-ISS-2のエレヌマブ70 mg投与期間：0.8例／100人年）。

Pool J-ISS-1において、高血圧SMQに該当する有害事象はエレヌマブ70 mg群及びプラセボ群では各1例（0.4%）のみに認められ、いずれの事象も高血圧であった。その他のエレヌマブ群では本SMQに該当する有害事象は認められなかった。エレヌマブ70 mgで発現した高血圧の重症度はグレード2であり、非重篤で治験薬の投与中止に至らず、治験薬との関連なしと判断された。全投与期のPool J-ISS-2において、エレヌマブ70 mg投与期間に1例でグレード3の高血圧が認められたが、非重篤で治験薬の投与中止には至らなかった。その他、Pool J-ISS-1と異なる傾向はみられず、長期投与に伴い高血圧SMQの発現頻度が増加する傾向は認められなかった（Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群：0.8例／100人年、Pool J-ISS-2のエレヌマブ70 mg投与期間：1.5例／100人年）。

5.4.7　臨床検査値及びバイタルサイン

血液、肝臓、腎臓、脂質、代謝及び筋肉に関する臨床検査値では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。Hy's Lawの基準に該当した被験者は認められず、肝機能値がベースラインから3グレード以上悪化した被験者は、ALT及びASTがベースラインのグレード0から3へ悪化したエレヌマブ140 mg群の1例のみであった。本被験者は原発性胆汁性胆管炎（非重篤及びグレード2）を発現し、ALT及びASTが高値（グレード3）となり、エレヌマブの投与を中断した。その後ALT及びASTはグレード0に回復したため投与を再開し、以降、肝機能値に異常は認められなかった。本事象は治験薬との関連なしと判断され、これらの肝機能値上昇は有害事象としては報告されなかった。エレヌマブを投与された被験者で肝機能値がベースラインから2グレード悪化した被験者は少数であった。

また、血圧及び心拍数を含むバイタルサインにおいても臨床的に問題となる変化は認められず、心電図検査及びコロンビア自殺企図評価尺度（C-SSRS）においても臨床的に重要な所見は認められなかった。

5.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1　部分集団解析

Pool J-ISS-1において、ベースライン時の性別、年齢、体重、片頭痛の種類（EM、CM）、心血管リスク数、腎機能障害、及び片頭痛予防薬の治療不成功歴に基づく部分集団での安全性を検討した。

性別、年齢中央値別（45.0歳未満及び以上）及び腎機能障害有無別では、すべての有害事象、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの集団においても、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群で同程度であった。なお、20120309試験及び20170609試験では65歳以上の被験者は含まれていない。

体重中央値別（54.4 kg未満及び以上）、EM又はCM被験者別及び片頭痛予防薬の治療不成功歴有無別では、すべての有害事象の発現割合がそれぞれ体重中央値未満の被験者（エレヌマブ70 mg群67.2%、プラセボ群57.9%、以下同順）、CM被験者（71.2%、58.0%）及び治療不成功歴を有する被験者（72.5%、61.8%）において、エレヌマブ70 mg群でプラセボ群に比較して高かったものの、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合については、いずれの集団においても、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群で同程度であった。

心血管リスク数別では、すべての有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、心血管リスク数別のいずれの集団においても、エレヌマブ70 mg群とプラセボ群でおおむね同程度であった。グレード3以上の有害事象の発現割合はリスク因子が1つのみの被験者において、エレヌマブ70 mg群（3.7%）でプラセボ群（0.0%）に比較して高い傾向がみられたものの、2つ以上の被験者においてはエレヌマブ70 mg群（0.0%）でプラセボ群（5.0%）に比較して発現割合は高くなかった。心臓障害SOCの発現割合は、心血管リスク因子なしの被験者ではエレヌマブ70 mg群0.0%、プラセボ群0.0%、リスク因子が1つのみの被験者ではエレヌマブ70 mg群0.0%、プラセボ群1.0%、2つ以上の被験者ではエレヌマブ70 mg群2.4%（1例）、プラセボ群0.0%であり、リス

ク因子数が増加しても、エレヌマブ70 mg群で心臓障害関連の事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、いずれの部分集団においてもエレヌマブ70 mg群とプラセボ群で有害事象の発現に明らかな違いは認められず、一部の部分集団では例数が少ないことに注意が必要であるものの、エレヌマブの安全性に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

5.5.2 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時のエレヌマブの使用を検討した臨床試験は実施していない。非臨床試験では、カニクイザルを用いた拡充型出生前及び出生後発生毒性試験において、母体毒性は認められず、胎児若しくは出生児の死亡、又は出生後6カ月までの成長及び発達に影響はないことが示された（モジュール2.6.6　1項）。

20120309試験及び20170609試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で4例（母性曝露が3例、父性曝露が1例）が妊娠前又は妊娠中にエレヌマブに曝露された。4例の出生転帰は切迫流産1例、稽留流産1例、出生児に合併症、医学的問題又は先天異常なし1例、及び転帰不明1例であり、このうち稽留流産は治験薬との関連があるかもしれないと判断された。エレヌマブに曝露された母親から授乳された乳児の報告はなかった。

また、エレヌマブの国内及び海外臨床試験に加えて、海外で報告された臨床試験以外の情報より、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で合計243例（母性曝露が238件、父性曝露が7件）が、妊娠前又は妊娠中にエレヌマブに曝露され、このうち44例は国内又は海外臨床試験からの報告であった。また、7例の乳児がエレヌマブに曝露された母親から授乳された。

報告された妊娠及び授乳の例数では、妊娠及び授乳に対するエレヌマブの影響について結論を導き出すには不十分であるが、これまでの報告に基づくと、安全性についての懸念は認められていない。

5.5.3 在宅での臨床使用

20120309試験では、在宅での臨床使用サブスタディとして、非盲検投与期に被験者がエレヌマブ140 mgを、70 mg/mL AI/Penを2回又は140 mg/mL AI/Penを1回のいずれかを使用して、在宅で自己投与が可能であるかを評価した。本サブスタディには合計49例が登録され、70 mg/mL AI/Pen 2回の自己投与に24例が、140 mg/mL AI/Pen 1回の自己投与に25例が無作為化に割り付けられた。すべての被験者が割り付けられた方法で、エレヌマブ140 mgを全量、2回自己投与した。

有害事象は70 mg/mL AI/Penを2回自己投与した被験者で45.8%、140 mg/mL AI/Penを1回自己投与した被験者で56.0%に発現した。発現した有害事象はすべてグレード2以下であった。ほとんどの事象は非重篤であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。機器関連の有害事象は3例（注射部位出血、注射部位反応、皮下出血、各1例）に発現し、注射部位反応（グレード2）以外の機器関連事象の重症度はグレード1であった。

全体として、在宅での自己投与による安全性に明らかな懸念は認められなかった。

5.6　長期投与時の安全性

長期投与時の安全性はPool J-ISS-2を用いて評価した。

Pool J-ISS-2でのエレヌマブ70 mg又は140 mgの曝露期間の平均値（SD）は21.2カ月（5.0）で、最長の曝露期間は25カ月であった。444例（94.5%）が12カ月以上、437例（93.0%）が18カ月以上のエレヌマブ70 mg又は140 mgの曝露を受けた。Pool J-ISS-2で発現した有害事象の種類はPool J-ISS-1とおおむね同様であり、重症度のほとんどはグレード2以下で、グレード3以上、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は、Pool J-ISS-1と比較し明らかな増加は認められなかった（5.4.1項参照）。

また、エレヌマブ70 mg又は140 mgの初回投与からの投与期間を1～3カ月、3超～6カ月、6超～12カ月、12超～18カ月、18超～24カ月、24カ月超とし集計した発現時期別の有害事象では、すべての有害事象の発現割合が初回投与後6超～12カ月及び12超～18カ月の期間に増加し、18カ月超以降に減少する傾向が認められ、個々の有害事象では、上咽頭炎及びインフルエンザの発現割合が初回投与後6超～12カ月及び12超～18カ月の期間に増加した。初回投与後6超～18カ月に有害事象の発現割合が増加した理由として、観察期間の違いに加え、季節性の事象の増加による可能性が考えられた。その他、発現割合が経時的に顕著に増加した又は新たに発現した事象は認めらなかった。なお、便秘の発現割合は初回投与後1～3カ月の期間に最も高かったが（4.0%）、それ以降は低頻度であった（3超～6カ月：1.1%、6超～12カ月：0.7%、12超～8カ月：0.4%、18超～24カ月：0.9%、24カ月超：0.0%）。

さらに、海外で実施された20120178試験における最長5年超のエレヌマブ投与時の安全性は、これまで報告された試験結果と一貫していた（モジュール2.7.6　12項）。

全体として、長期投与による新たな安全上の懸念は認められなかった。

5.7　海外併合データ

エレヌマブの安全性及び忍容性は海外試験においても良好であった。

海外併合解析における12週間のプラセボ対照の二重盲検併合データであるPool Aでは、すべての有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群で47.6%、140 mg群で46.0%、プラセボ群で48.9%であり、投与群間で同程度であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も投与群間で同程度であった（重篤な有害事象：エレヌマブ70 mg群で1.7%、140 mg群で1.4%、プラセボ群で1.6%、以下同順、治験薬の投与中止に至った有害事象：1.7%、2.0%、1.0%）。全エレヌマブ群で高頻度（2%以上）に認められた有害事象はウイルス性上気道感染、上気道感染、注射部位疼痛、疲労及び悪心であった。

24週間のプラセボ対照の二重盲検併合データであるPool Bで発現した有害事象のプロファイルはPool Aと一致していた。すべての有害事象の発現割合はエレヌマブ70 mg群57.6%、140 mg群56.1%、プラセボ群63.3%であり、投与群間で同程度であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下であり、重篤又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合も投与群間で同程度であった（重篤な有害事象：2.5%、2.5%、2.2%、治験薬の投与中止に至った有害事象：2.2%、3.1%、2.5%）。本Poolで発現した有害事象の種類はPool Aと同様であった。本Poolにおいて便秘はプラセボ群に比較してエレヌマブ140 mg群で発現割合が高い傾向が認められた（エレヌマブ70 mg群

1.9%、140 mg群3.8%、プラセボ群1.3%）。その他、投与群間で発現割合に明らかな差が認められた有害事象はなかった。

全投与期の併合データであるPool Cで発現した有害事象のプロファイルはPool A及びBと一致していた。Pool CとPool A及びBで発現した有害事象の種類は同様であり、二重盲検プラセボ対照期と比較して発現頻度が顕著に増加した有害事象は認められなかった。また、エレヌマブ70 mg及び140 mg投与量間で発現頻度に明らかな差が認められた有害事象は観察されなかった。非盲検投与期に3例の死亡が報告されたが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された（5.4.3項参照）。

国内外の有害事象プロファイルを比較するため、24週間の二重盲検併合データである国内Pool J-ISS-1のエレヌマブ70mg群と海外Pool Bのエレヌマブ70mg群及び140mg群とを比較した。すべての有害事象の発現割合は国内で海外に比較して高かったものの［国内Pool J-ISS-1のエレヌマブ70 mg群（以下同じ）：67.9%、海外Pool Bのエレヌマブ70 mg及び140 mg群（以下同じ）：57.6%及び56.1%］、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合については国内の方が低かった（国内Pool J-ISS-1：2.6%、1.1%、0.8%、海外Pool B：5.4%及び5.6%、2.5%及び2.5%、2.2%及び3.1%）。個々の有害事象では、最も多くみられた有害事象は国内外とも上咽頭炎であり、その発現割合は、国内で海外に比較して高かったが（国内Pool J-ISS-1：27.9%、海外Pool B：9.9%及び11.0%）、国内及び海外ともプラセボ群と同程度であった。また、便秘の発現割合は国内で海外に比較して高い傾向が認められたが（国内Pool J-ISS-1：4.9%、海外Pool B：1.9%及び3.8%）、重症度は同様であり、国内外のいずれにおいても便秘関連事象のほとんどはグレード2以下で、非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。その他、国内と海外併合解析の間で発現割合が顕著に異なる有害事象は認められなかった。

以上より、国内併合解析と海外併合解析で有害事象プロファイルに大きな違いは認められなかった。

5.8 市販後データ

Amgen社とNovartis社はエレヌマブを共同開発し、Amgen社が米国及び日本での、Novartis社が欧州連合及びその他の国での製造販売権を有している。定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）/定期的安全性最新報告（PSUR）には両社からの情報が統合されている。エレヌマブの国際誕生日（2018年5月17日）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（PBRER/PSUR No.3）終了時の市販後におけるエレヌマブの推定曝露量は、Novartis社の販売地域で22478人年であり、Amgen社の販売地域で203605人年である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日現在、Amgen社が受領した医学的に確認された又は未確認の副作用の自発報告は累積で計29220件である。このうち2278件が重篤な副作用であり、26942件が非重篤な副作用であった。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の時点でAmgen社が非介入市販後試験及びその他の非自発的な情報源から受領したの重篤な副作用は累積で計2287件である。これらの副作用報告はエレヌマブの既知の安全性プロファイルと一致しているか、原疾患に特徴的なものであった。

5.9 安全性のまとめ

- 国内の臨床試験で片頭痛患者を対象にエレヌマブ70 mgを投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 二重盲検プラセボ対照期では、すべての有害事象、グレード3以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれもエレヌマブ70 mg群とプラセボ群で同程度であった。有害事象の重症度はほとんどがグレード2以下で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低かった。死亡は国内試験では認められず、海外試験では3例に報告されたが、いずれも治験薬との関連は否定された。個々の有害事象では、エレヌマブ70 mg群で高頻度に認められた有害事象の発現割合は、全体的にエレヌマブ70 mg群でプラセボ群に比較して高かったものの、便秘の発現割合がプラセボ群及びエレヌマブ28 mg群に比較して70 mg群及び140 mg群で高かったことを除き、エレヌマブの投与群間で用量依存的な傾向は認められなかった。
- 注目すべき有害事象では、過敏症、注射部位反応、胃腸障害及び便秘関連事象の発現割合がエレヌマブ70 mg群でプラセボ群に比較して高かったものの、報告された事象のほとんどは重症度がグレード2以下、非重篤で、治験薬の投与中止に至らなかった。心血管及び脳血管事象並びに高血圧の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった。
- 抗エレヌマブ結合抗体の発現割合は低く、抗エレヌマブ結合抗体が陽性であった被験者で安全性への影響は認められなかった。
- 臨床検査値、血圧及び心拍数を含むバイタルサインでは、臨床的に問題となる変動は認められず、心電図及びC-SSRSに基づく評価でも重要な所見は認められなかった。
- ベースライン時の性別、年齢、体重、片頭痛の種類（EM、CM）、心血管リスク数、腎機能障害、及び片頭痛予防薬の治療不成功歴に基づく部分集団での安全性の検討では、いずれの部分集団においてもエレヌマブ70 mg群とプラセボ群で有害事象の発現に明らかな違いは認められなかった。
- 全投与期に認められた有害事象の種類及び発現頻度は、二重盲検プラセボ対照期とおおむね同様であり、長期投与に伴う新たな安全性上の懸念は認められなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

片頭痛は最もよくみられる一次性頭痛であり、世界的に日常生活に支障をきたす特定の原因では腰痛に次いで第2位となっている。片頭痛の頻度や重症度によっては、患者の身体的機能及び就学や就労における社会的機能を大幅に損ねることがある。さらに、片頭痛は社会経済的に著しい損失をもたらしている。

6.1.2 現行の治療

片頭痛の治療において、欧米では1カ月あたりの片頭痛日数が4日以上の場合は予防療法を考慮するとされる（AHS, 2019; Sacco et al, 2019a; Sacco et al, 2019b）。片頭痛患者の約25～30%が該当するものの、予防療法を受けている片頭痛患者は12.4%にとどまり、その主な理由は現行の予防薬の不十分な有効性並びに忍容性及び安全性の問題であった（Houle et al, 2013; Lipton et al, 2007）。

JHSガイドライン2013では、片頭痛発作が月に2回以上あるいは6日以上ある患者では予防療法の実施の検討が勧められ、予防療法におけるエビデンスの質が高い治療として様々な薬剤をあげている。しかしながら、これらの薬剤による片頭痛の予防効果は一定でなく、忍容性及び安全性は必ずしも良好でない。そのため、臨床試験や実臨床での使用におけるアドヒアランス及び治療継続率は低い（Hepp et al, 2015; Hepp et al, 2014）。さらに、国内で片頭痛の予防的治療に対する効能・効果を有する薬剤は3剤のみであり、このうち2剤は公知申請により国内外の文献等の報告に基づき承認された。

以上より、片頭痛は患者の日常生活に著しい影響を及ぼし、それによって引き起こされる社会的損失も大きいにもかかわらず、利用可能な予防療法は限られている上、臨床試験において有効性が検証された薬剤はない。そのため、片頭痛の要因となっている病態生理に直接的に作用し、有効性、忍容性、簡便性に優れ、長期の治療継続による持続的なベネフィットを可能にする、新たな予防療法に対するアンメットメディカルニーズは高いと考える。

6.2 ベネフィット

エレヌマブ70 mgの4週に1回のSC投与は、片頭痛の予防療法において以下のベネフィットが期待できると考える。

<u>片頭痛日数の低減</u>

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

意に高かった。EM及びCM別では、エレヌマブ70 mg群でそれぞれ37.2%及び23.1%に対してプラセボ群で18.5%及び14.0%であった。EM患者を対象とした20120309試験のエレヌマブ70 mg群においても、投与開始後4、5及び6カ月の平均MMDのベースラインからの減少は2.25日、50%以上減少した被験者の割合は28.9%であり、プラセボ群のそれぞれ0.06日増加及び7.4%と比べて統計学的に有意な改善が認められた。さらに、これらの効果は、人口統計学的特性や疾患特性によらずおおむね一貫していた。

片頭痛発作は日常生活にも支障を及ぼすような激しい痛みを伴うことから、片頭痛日数の低減は、患者の負担を軽減する、最も重要なベネフィットであると考える。

<u>片頭痛急性期治療薬の使用頻度の低減</u>

20170609試験のエレヌマブ70 mg群において、投与開始後4、5及び6カ月の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数はベースラインから2.57日減少し、プラセボ群の1.10日と比較して統計学的な有意差が認められた。EM及びCM別では、エレヌマブ70 mg群でそれぞれ2.08日及び3.59日の減少が認められたのに対し、プラセボ群では0.67日及び2.01日の減少であった。20120309試験のエレヌマブ70 mg群においても、投与開始後4、5及び6カ月の片頭痛急性期治療薬の平均月間使用日数の減少は1.19日であり、プラセボ群の0.88日増加と比べて統計学的に有意な改善が認められた。

片頭痛急性期治療薬では様々な副作用が認められており、例えば、トリプタンでは一過性の胸部不快感、軽度の鎮静、浮動性めまい、認知機能障害などが報告されている（Kalra and Elliott, 2007）。加えて、急性期治療薬の頻繁な使用は、薬剤の使用過多による頭痛への移行や、片頭痛の慢性化（すなわちEMからCMへの移行）を招く可能性がある（Buse et al, 2019）。したがって、片頭痛患者において片頭痛急性期治療薬の使用頻度を低減することは、それらの副作用のリスクを回避し、さらに、薬剤の使用過多による頭痛への進展や片頭痛の慢性化を防ぐことが可能であり、主要なベネフィットの一つであると考える。

<u>速やかな効果発現</u>

20170609試験のエレヌマブ70 mg群において、投与開始後1カ月のMMDはベースラインから2.78日減少し、プラセボ群の0.58日と比較して統計学的に名目上有意な差が認められた。また、海外のEM患者を対象とした20120296試験及びCM患者を対象とした20120295試験の事後解析では、投与開始後1週から、エレヌマブ群の片頭痛日数はプラセボ群と比べて大きく減少したことが確認された（Schwedt et al, 2018）。

激しい痛みを伴い、日常生活にも支障を及ぼす片頭痛発作が頻回に起こる片頭痛患者にとって、初回投与後から速やかに治療効果を得られることは、意義のあるベネフィットであると考える。

<u>良好な忍容性による低い治療中止率</u>

20170609試験及び20120309試験による国内併合解析では、24週間の二重盲検投与期に有害事象により投与を中止した被験者の割合はエレヌマブ70 mgで0.8%（265例中2例）と低く、プラセボ群の0.4%（267例中1例）と同程度であった。さらに、非盲検投与期を合わせた最長100週間（約2年）の

全投与期に有害事象により投与を中止した被験者は414例中6例（1.1例/100人年）であり、エレヌマブの忍容性が良好であることが示された。

治療中止率が非常に低いことはエレヌマブの良好な忍容性を示すものであり、最大の治療効果を得るための投与の継続と長期に渡るベネフィットをもたらすことができると考える。

持続的な有効性及び安全性

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

エレヌマブは、既存の片頭痛予防療法とは異なり、片頭痛と病態生理学的に関連するCGRP-Rに作用する新たな機序を有する薬剤である。片頭痛の予防療法は通常継続して行うことを踏まえると、長期投与時の持続的な有効性及び安全性が確認されていることは、エレヌマブの長期に渡るベネフィット・リスクのプロファイルをより的確なものとすると考える。

高い利便性

エレヌマブは4週に1回の皮下投与であり、注射のための頻回の通院の必要はなく、連日の内服等と比較してアドヒアランスは良好であると期待されることから、利便性の高い治療法であると考える。また、エレヌマブ投与を中止することなく投与期を完了した被験者の割合は、20170609試験の二重盲検投与期で97.3%、20120309試験の二重盲検投与期及び非盲検投与期でそれぞれ97.3%及び92.8%であったことからも、エレヌマブ投与の良好なアドヒアランスが示唆された。

さらに、国内の20120309試験のサブスタディでは、AI/Penを用いた在宅自己投与時の安全性を検討し、試験全体、すなわち医療従事者による投与と比べて、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

6.3 リスク

20170609試験及び20120309試験による国内併合解析では、二重盲検投与期の有害事象の発現割合はエレヌマブ群とプラセボ群とで同程度であり、大部分の事象の重症度はグレード1又は2であった。いずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度で低かった。便秘の発現割合がエレヌマブ70 mg群及び140 mg群においてプラセボ群及びエレヌマブ28 mg群と比較して高かったものの、その他に用量依存的な有害事象はないと考えられた。20120309試験の非盲検投与期においても、新たな安全性上の懸念は認められず、エレヌマブの安全性及び忍容性は良好であることが示された。便秘は、海外試験においてもエレヌマブ140 mg群でプラセボ群に比べて発現割合が高く、エレヌマブ投与との関連が示唆されたが、国内外試験で認められた便秘はいずれもグレード1又は2であり、ほとんどの事象はエレヌマブの投与中止に至らなかった。全体的に、海外試験と比較して、新たな安全性のリスクは特定されなかった。

海外の市販後では、重篤な合併症を伴う便秘、並びに発疹、血管浮腫及びアナフィラキシー様反応を含む重篤又は重度の過敏症反応が報告されている。これらの事象について引き続き適切な情報

収集及び提供を行う必要があるものの、全体として、エレヌマブの安全性に重大な懸念や明らかな重要なリスクは認められず、ベネフィット・リスクのプロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

6.4 ベネフィット・リスク評価

エレヌマブは、高いアンメットメディカルニーズが存在する片頭痛の予防療法において、片頭痛発作を抑制することにより痛みを経験する日数や日常生活への影響を軽減し、さらに、急性期治療薬の使用頻度を減らすことによりこれらの副作用のリスクや片頭痛の慢性化を回避することが可能であると考える。一方、忍容性は良好であり、安全性に大きな懸念はないと考える。

したがって、片頭痛患者の予防療法において、エレヌマブのベネフィットはリスクを上回り、片頭痛の要因となっている病態生理に直接的に作用する新規の作用機序を有する薬剤として、片頭痛患者に対する新たな予防療法の治療選択肢になると考える。

7. 参考文献

Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. Arch Neurol. 2005;62:1270-5.

American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache. 2019 Jan;59(1):1-18.

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.

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

Aurora SK, Wilkinson F. The brain is hyperexcitable in migraine. Cephalalgia. 2007;27:1442-53.

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.

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.

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.

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.

Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(8):965-73.

Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. Headache. 2019;59(3):306-338.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Durham PL. CGRP receptor antagonists: a new choice for acute treatment of migraine? Curr Opin Investig Drugs. 2004;5:731-5.

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.

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.

Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28:183-7.

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.

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.

Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. J Manag Care Pharm. 2014;20(1):22-33.

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.

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.

Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE. Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. Headache. 1991 May;31(5):333-40.

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.

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.

Kalra AA, Elliot D. Acute migraine: current treatment and emerging therapies. Ther Clin Risk Manag. 2007;3(3):449-59.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. Cephalalgia. 2008 Jun;28(6):585-97.

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.

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.

Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors. Pharmacol Ther. 1992;56:23-51.

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.

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.

Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17:15-22.

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.

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

Shi L, Lehto SG, Zhu DXD, 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.

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.

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.

Silberstein SD, Marmura MJ, Shaw J, Yu S. Headache prophylaxis with BoNTA: patient characteristics. Headache. 2010;50(1):63-70.

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.

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.

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.

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.

Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010;11:289-99.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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;92:11480-4.

Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nat Med. 1995;1:658-60.

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.

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;724:238-45.

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.

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

国際頭痛学会・頭痛分類委員会（日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会訳）. 国際頭痛分類. 第3版. 東京: 医学書院; 2018. https://www.jhsnet.net/kokusai_2019/all.pdf. Accessed 17 August 2020.