総　説　診療と新薬 2021; 58: 797-832

診療と新薬 Web

新たな片頭痛発作の発症抑制薬：

エレヌマブの作用機序と有効性および安全性

平松且稔[1)]／鬼塚康弘[1)]／長谷部美紀[1)]／吉田龍司[2)]／沼知陽太郎[2)]

● 要旨

欧米のガイドラインではカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）を標的とした抗体製剤は片頭痛の予防療法として効果が期待できるとされ，エレヌマブを始めとして，複数の薬剤が承認されている。日本でも，2021 年に CGRP 関連薬剤であるガルカネズマブ，エレヌマブ，フレマネズマブが承認された。片頭痛の病態生理を考慮した片頭痛発作の予防療法の新たな選択肢が日本でも増えつつある。

本稿では，片頭痛の特徴や疾病負担，病態生理，従来の治療法に加え，片頭痛発作の発症抑制薬として新規薬剤クラスの抗 CGRP 受容体抗体であるエレヌマブの海外と日本で実施された主たる臨床試験の結果を要約した。CGRP は片頭痛のみではなく，様々な生理学的反応や恒常性維持反応に関与するペプチドであるので，CGRP 阻害の潜在的なリスクも，エレヌマブの臨床試験成績からレビューをした。反復性片頭痛患者と慢性片頭痛患者を対象としたエレヌマブの臨床試験の結果は，先行する海外の成績と同様に日本人患者においても，エレヌマブの投与により，月間片頭痛日数（MMD）が減少し，患者報告アウトカム指標も評価した反復性片頭痛患者の臨床試験からは，日常生活や社会活動の影響や支障に対する改善効果が示された。これらの結果は，エレヌマブの片頭痛の予防療法での短期および長期投与の有効性を支持するものであった。また，エレヌマブの安全性および忍容性は良好であり，長期にわたる治療の継続が可能であると考えられた。日本における片頭痛予防の従来の治療薬の大半は，片頭痛患者の特定の治療ニーズに対応できるように設計されたものでない。これらの治療薬はいくつかの副作用発現や忍容性のため，その使用は限られていた。CGRP 関連薬剤による特異的治療は，病態生理に即した片頭痛治療へとシフトしている。日常生活や社会活動の疾病負担の大きい片頭痛に対して，エレヌマブは，日本人片頭痛患者の治療アウトカム向上に寄与する新たな予防療法になると期待される。

1. はじめに

片頭痛は，代表的な一次性頭痛で，繰り返し発現する中等度以上の頭痛を特徴とした脳神経疾患である。1997 年に報告された我が国で初めての大規模疫学調査では，片頭痛患者は約 840 万人で，その 74％が日常生活への支障があり，34％は生活支障度が重度であった[1)]。それにも関わらず，片頭痛患者の 69％が医療機関を受診したことがなく，57％は市販薬のみを服用していた。片頭痛患者が自己判断に基づき鎮痛薬を長期間漫然と服用することは，薬剤使用過多による二次性頭痛のリスクを高め，一層の重症化・難治化につながる恐れがある。日本頭痛学会が 2005 年にまとめた「京都頭痛宣言」では，片頭痛発作により毎日 60 万人の日本人が苦痛を感じ，人間らしい生活を妨げられているとされ，片頭痛による生産性低下による日本経済への損失は年間 2,880 億円と試算されている[2)]。現在の片頭痛の治療は，患者の負担となる頭痛の緩和および頭痛発作の頻度や持続時間の軽減により，日常生活や社会活動上の支障を改善することが目標とされている。急性期治療では，重症度に応じて非ステロイド

1）アムジェン株式会社　メディカルアフェアーズ本部　2）アムジェン株式会社　医薬開発本部

系抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）やトリプタン系薬剤による片頭痛発作時の疼痛緩和やその他の頭痛関連症状の軽減が行われる。片頭痛の頻度や重症度が増加し，急性期治療薬のみでは生活上の支障を十分に改善できない場合には，発作頻度，重症度や持続時間を軽減し，生活機能の向上と生活への支障の軽減を目的とした予防療法が必要となる。概念は簡単であるが，片頭痛における予防的治療導入の時期や薬剤を決定することは容易でない。頭痛の診療ガイドライン 2021[3] を含めて，片頭痛の予防療法の開始時期や薬剤の決定について明確な基準は現時点ではない。また，2020 年まで日本における片頭痛予防の従来の治療薬の大半は，片頭痛患者の特定の治療ニーズに対応できるように設計されたものでない。これらの治療薬はいくつかの副作用発現が知られており，大部分の患者は忍容性が不良のため，その使用は限られていた[4)〜7)]。

しかし，近年，新たな片頭痛予防のパラダイムは，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide：CGRP）によるシグナル伝達を標的とした薬剤に焦点が当てられるようになってきた。CGRP は片頭痛の病因として重要な役割を果たすことが見出されている神経ペプチドである。したがって，この経路の標的薬剤の開発は，片頭痛治療における画期的な成果である。抗 CGRP モノクローナル抗体は，片頭痛予防という特別な目的のために開発された最初の治療薬である。エレヌマブは世界で初めて承認された CGRP 受容体に選択的に結合する完全ヒト IgG2 モノクローナル抗体であり，2018 年に米国および欧州で片頭痛の予防を適応として，製造販売が承認されている。2021 年 5 月現在，EU 全域，イギリス，カナダ，オーストラリアを含む 71 の国・地域で承認されており，本邦でも 2021 年 6 月「片頭痛発作の発症抑制」を効能・効果として製造販売承認された。

本稿では，基礎研究や海外および日本での臨床試験成績を中心に，エレヌマブの作用機序および片頭痛予防における有効性と安全性のプロファイルについて解説する。

2. 片頭痛とは

⑴ 臨床的な特徴

片頭痛は，繰り返し発現する中等度（日常生活や仕事に影響があるレベル）から重度（日常生活や仕事が不可能・寝込むレベル）の頭痛とその随伴症状を特徴とした複雑な脳神経疾患である。片頭痛による頭痛は，発作性に起こり，通常 4 〜 72 時間持続する。片側性のズキズキとした拍動性（脈打つような感じ）の痛みが典型的であるが，実際は両側性の痛みを経験する患者が 4 割近くもおり，また，非拍動性の片頭痛発作の場合もある。片頭痛の頭痛は，運動で痛みがまぎれる緊張型頭痛とは異なり，日常的な動作により増悪することが特徴的であり[3)]，通常，仕事，学校や社会活動といった日常生活に著しく支障を来す。また，頭痛の症状だけでなく，悪心や嘔吐，光過敏，音過敏，嗅覚過敏等の随伴症状が顕著に出現する。これらの症状の結果，片頭痛患者は，発作時の対処として，刺激を感じないようにとする。そのような行動の例として，発作中に静かな薄暗い部屋で静かに横になったり，座ったりするがある。国際頭痛分類第 3 版（International Classification of Headache Disorders, 3rd edition：ICHD-3）では，片頭痛は「前兆のない片頭痛」と全片頭痛患者の約 30％に相当する「前兆のある片頭痛」の 2 つの主要なタイプに分類される[8)]。前兆は，頭痛の直前または同時期に起こる症状で，通常 5 〜 20 分にわたり徐々に進展し，持続時間は 60 分未満である。キラキラした光，ギザギザの光（閃輝暗点）や視野欠損の視覚症状が最も多い。また，患者によっては，頭痛の数時間〜数日前に起こる漠然とした頭痛の予感や，眠気，疲労，食欲の変化等の予兆がある。また，片頭痛は，頭痛日数が月に 15 日未満を「反復性片頭痛」，頭痛日数が月に 15 日以上の頻度で 3 カ月を超えて起こり，片頭痛日数が月に 8 日以上を「慢性片頭痛」と定義されている[8)9)]。

⑵ 有 病 率

頭痛には，脳の一過性の異常により起こる一次性頭痛と，頭痛の原因となる何らかの疾患があって発生する二次性頭痛があり，片頭痛は代表的な一次性頭痛である。2016 年の全世界の片頭痛の有病者は 10.4 億人と推定されている[10)]。また，片頭痛の有病率は米国では 11.7％，欧州では 14.7％と報告さ

れている[11)12)]。日本での片頭痛の年間有病率は 8.4％と推定され[1)]，他国と同様に高いことが示された。特に若年から中年の女性での有病率は高く，国内の 30 ～ 40 歳代女性の有病率は約 18％にも及んでいる[13)]。

⑶ 疾病負担

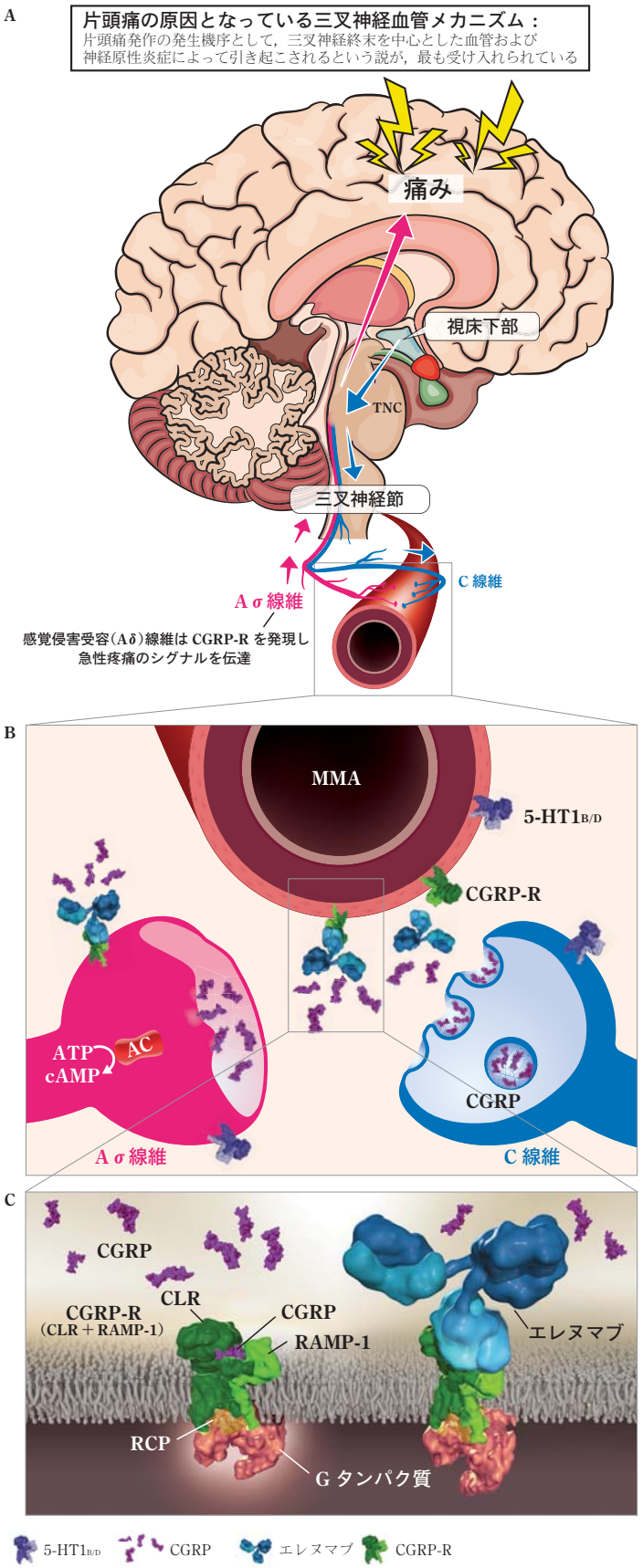
片頭痛は，個々の患者の身体面，心理面で非常に大きな障害を与え，社会に与える経済的影響も大きい慢性的な疾患であるが，社会的認知度は低く，たかが頭痛と軽んじられ，我慢を強いられる傾向がある。片頭痛患者は，ブロックで殴られたかのような激しい痛みと日常生活に支障がある症状を抱えていることへの職場や家庭等の周囲からの理解向上が望まれる。Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016（GBD 2016）は，日本を含む 195 の国や自治区の 328 の疾患について，年齢等の要因を考慮した上での理想的でない健康状態，障害を抱えて生きる期間である「障害生存年数（years lived with disability : YLD）」を 2016 年時点で推定した。全疾患中で，片頭痛は腰痛に次いで YLD が最も長く，生活上の支障を長期に来す疾病負担が大きいことが明らかになった[10)]。

片頭痛の疾病負担に関する欧州の報告では，2016 年の患者データベース（National Health and Wellness Survey : NHWS）を用いた横断研究より，片頭痛による精神的，身体的および健康状態に関する健康関連 QOL（Health-related Quality of Life : HRQoL）に対する有意な負担増，労働生産性に関して，病気による欠勤や休業による労働時間損失（absenteeism）の有意な増大，出勤しているが健康問題による労働能率低下（presenteeism）の有意な増大および医療資源の利用率の有意な増加が報告されている[14)]。また，米国での片頭痛の疾病負担に関する過去の研究レビュー報告では，片頭痛による HRQoL の損失，直接および間接費用の増加が報告されている[15)]。国内の報告では，日本の 2017 年 NHWS を用いた横断研究から，日本人片頭痛患者は患者背景をマッチさせた非片頭痛の対照群に対して，HRQoL の各指標が有意に低く，absenteeism が 2.2％に対して 6.4％，presenteeism が 22.5％に対して 40.2％，総労働生産性障害が 24.5％に対し 44.3％，総活動障害が 23.9％に対し 45.0％と有意に高く，年間の間接費用は，808,320 円に対して 1,492,520 円と有意に高いことが示されている[16)]。

⑷ 病態生理（図 1）

片頭痛の発生機序は完全には解明されていないが，中枢神経系，末梢神経系，自律神経機能を調整する大脳皮質，皮質下および脳幹領域における神経機能障害の遺伝的素因に関連する複雑な病態と考えられている[17)18)]。片頭痛発作は，中枢および末梢神経系の両方で，いくつかの異なる神経解剖学的領域を含むことが知られているが，典型的な片頭痛発作の開始と進行における中枢神経系と末梢神経系構造の特異的関係は，不明のままである。しかし，このような不明はあるが，光，音，匂い等の外部刺激による三叉神経血管系の活性化は，片頭痛の病因に重要な役割をしていると考えられる。三叉神経刺激は，髄膜および脳血管系を神経支配する無髄 C 線維からサブスタンス P，セロトニン，CGRP 等の血管作動性神経ペプチドの放出をもたらし，局所的な血管拡張および神経原性炎症を引き起こす。三叉神経 C 線維からの CGRP 放出は，trigeminus nucleus caudalis（TNC）にも影響し，侵害受容経路を活性化し，その活性化閾値を低下させると考えられている。この機序から，CGRP が疼痛感作（すなわち，非侵害刺激に対して痛みを感じる）の臨床現象を起こす生体物質であると考えられている。加えて，TNC での侵害受容経路活性化は視床，視床下部および大脳皮質での上流活性化を生じ，これが，典型的な片頭痛発作に関連する他の随伴症状の発生に最終的に関与している。例えば，片頭痛発作中の視床下部における TNC 侵害受容経路とドパミン作動性経路のクロストークは，悪心および嘔吐につながる可能性がある[19)]。同様に，視神経およびその皮質投射からの光信号による三叉神経視床ニューロン活性化の収束は，羞明（通常の光を不快に感じる光過敏症の状態）や光による異痛症（光が刺激となって痛みを感じる状態）を導いている可能性が高い[19)]。

しかし，片頭痛発作の臨床症状のすべてが三叉神経活性化によるわけでなく，片頭痛の病理発症機序を更に複雑にしている。片頭痛の前兆や，頭蓋外や頭部のアロディニア［異痛症：通常，痛みを感じない刺激（触れる，擦る，温度・気圧変化等）によって生じる強い痛みやしびれを感じる感覚異常］や気分変化，食物渇望，疲労，あくび等の片頭痛の予兆は，中枢神経由来であり，三叉神経系は直接関与し



大脳皮質

皮質拡延性抑制（cortical spreading depression, CSD）による大脳皮質での脱分極の広がりと機能的結合性の変化

- 片頭痛の前兆
- 認知機能の低下

髄膜神経および髄膜血管

神経原性炎症および血管拡張

- 片頭痛発作

視床

視床大脳皮質回路の感作および機能変化

- 羞明（通常の光を不快に感じる光過敏症の状態）
- 感覚過敏
- アロディニア（異痛症）

視床下部

視床下部機能障害および脳幹構造体の下行性制御

片頭痛予兆期の活性化

- 悪心および嘔吐
- 食欲の変化
- 疲労

三叉神経頸髄複合体

疼痛伝達または疼痛感作

- 頭頚部痛
- 頭部アロディニア（異痛症）

AC：アデニル酸シクラーゼ，ATP：アデノシン三リン酸，cAMP：環状アデノシン一リン酸，CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド，CGRP-R：カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体，CLR：カルシトニン受容体様受容体，MMA：中硬膜動脈，RAMP-1：受容体活性調節タンパク質 1，RCP：受容体構成要素タンパク質，TNC：trigeminus nucleus caudalis

©2021 Amgen

図 1　片頭痛の発症メカニズム，片頭痛の臨床症状とエレヌマブの作用機序

ていない。

片頭痛の誘発や悪化には，精神的な誘引（ストレス，精神的緊張，疲れ，寝不足），身体的な誘因（月経周期），環境的な誘因（天候の変化，温度差，頻回の旅行，匂い），生活上の誘因（空腹，アルコール）が関連している。そのため，片頭痛を起こしやすい状況を避けたり，生活習慣や食生活等を整えたりすることが，痛みの発生を抑えて生活への支障が生じるのを防ぐことができる可能性がある。

⑸ 診　　断

日本における片頭痛の診断は，国際頭痛分類第 3 版（ICHD-3）の診断基準[8] を用いて行われるようになってきている。2021 年 10 月に改訂された日本神経学会，日本頭痛学会および日本神経治療学会の共同監修による頭痛の診療ガイドライン 2021[3] でも，片頭痛の分類と診断は，ICHD-3 の診断基準[8] に準拠して分類し診断することが推奨されている。ICHD-3 の分類と診断基準[8] は厖大であり，常に暗記して習得することが目的でなく，必要に応じてその都度参照するために作成されている。

⑹ 治　　療

以下に，頭痛の診療ガイドライン 2021[3] に記載されている片頭痛の薬物療法について要約し，更に急性期治療と予防的治療に分けた。

- 片頭痛の急性期治療は，薬物治療が中心で，治療薬として 1）アセトアミノフェン，2）NSAIDs，3）エルゴタミン，4）トリプタン，5）制吐剤がある。片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨される。軽度～中等度の頭痛には NSAIDs を使用する。次に中等度～重度の頭痛，または軽度～中等度の頭痛でも過去に NSAIDs に効果がなかった場合にはトリプタンが推奨される。
- 片頭痛の予防療法は，片頭痛の頻度が増加し，片頭痛発作が月に 2 回以上，生活に支障をきたす頭痛が月に 3 日以上ある患者での検討が勧められる。急性期治療のみでは片頭痛発作による日常生活の支障がある場合，急性期治療薬が使用できない場合，永続的な神経障害をきたすおそれのある特殊な片頭痛には予防療法の実施が勧められる。片頭痛予防療法の目的は，1）発作頻度の減少，重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮，2）急性期治療への反応性の改善，3）生活機能の向上と生活への支障の軽減である。急性期治療薬の乱用は薬剤の使用過多による頭痛（MOH）を誘発するので，急性期治療薬の過剰な使用がある場合も予防療法が必要である。治療薬として，従来は 1）抗てんかん薬，2）β 遮断薬，3）抗うつ薬，4）Ca 拮抗薬，5）アンジオテンシンⅡ受容体遮断薬／アンジオテンシン変換酵素阻害薬，6）その他（マグネシウム等）があった。これらに加え，新規予防療法として CGRP あるいは CGRP 受容体を標的としたモノクローナル抗体が開発され，複数の大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験によって片頭痛に対する予防薬としての安全性と有効性が実証されている。

CGRP 関連薬剤については、本邦において 2021 年にガルカネズマブ，エレヌマブ，フレマネズマブが承認され、予防治療のオプションが豊富になりつつある。一方で，これまで片頭痛に必要な診断・治療は十分に提供されてはいなかった。日本の片頭痛患者の医療機関受診率は 31％と低く，また，医師から定期的に投薬を受けている受診者は 5％前後と報告されている[1)20)21)]。これは，投薬された薬剤の効果不十分による中止や副作用による中止，更には医師が片頭痛の診断および管理について知識を欠いていたため，診療を受けた経験がある患者でも正確な診断を受けていない場合が少なくなく，適切な治療に至っていない可能性等が理由として考えられた[22)23)]。これらの現状が，CGRP 関連薬剤の登場を機に改善されていくことが期待される。

臨床研究における片頭痛治療薬の治療効果は，4 週間あたりの片頭痛日数が主要評価項目として用いられることが多いが，片頭痛の日数がそれほど減少しなくても，片頭痛発作の重症度や随伴症状の軽減により，寝込んで登校できない，仕事ができない等が改善されて，患者の QOL や満足度が著しく改善されることがある。このため，片頭痛予防薬の評価は，HRQoL や生活への支障度等も併せて評価されるようになった。

3. 片頭痛の発症メカニズムとエレヌマブの作用機序

⑴ 片頭痛の発症メカニズム（図 1：A を参照）

前述のとおり，片頭痛の発生機序は完全には解明されていない。しかし，片頭痛における三叉神経血管系の関与は十分に確立されており，片頭痛の発症

機序について諸説あるが，「三叉神経終末を中心とした血管と神経原性の炎症によって引き起こされる」が片頭痛の発症として最も受けいれられている三叉神経血管メカニズムである[24)25)]。

片頭痛は，自律神経機能，情動機能，認知機能および感覚機能を調節する複数の大脳皮質，皮質下および脳幹領域の関与を含む複雑な神経疾患であり，前頭葉，側頭葉，頭頂葉，後頭葉および高位頸部を含む片頭痛発作時の頭部に関連する痛みは三叉神経血管系の活性化の結果であると考えられている。機械的，化学的または電気的刺激により三叉神経血管系が活性化されると，片頭痛で見られる痛みに非常に類似した頭痛の他，悪心や羞明など片頭痛に関連する他の症状が生じる。光，音，匂い等の外部刺激は視床下部から TNC，三叉神経節，三叉神経終末の無髄 C 線維に伝達され，中硬膜動脈の C 線維は CGRP，セロトニン等を放出し，血管拡張や神経原性炎症を引き起こす。この変化による疼痛シグナルは，有髄 Aδ線維から三叉神経節，TNC を介して急性の頭部の痛みを引き起こすと考えられている。

⑵ エレヌマブの作用機序（図 1：B を参照）

三叉神経終末が密に分布するのは硬膜であり，痛みの侵害刺激は，三叉神経終末である C 線維と Aδ線維を介して脳幹に伝えられる。エレヌマブの主な作用部位は中硬膜動脈と三叉神経節であると考えられ，そこには高密度に圧縮された CGRP 免疫反応性の C 線維と Aδ線維が認められる。C 線維から放出された CGRP は，中硬膜動脈および Aδ線維に存在する CGRP 受容体に結合し，局所的な血管拡張および炎症を引き起こす。逆に，CGRP 受容体の遮断により，アデニル酸シクラーゼの活性化が阻害され，cAMP 濃度を細胞内で低下することが明らかになっており，それに続く疼痛シグナルを抑制することが示唆されている。最終的に，エレヌマブは CGRP に対して競合的に CGRP 受容体に結合することで，中枢神経系への侵害受容性求心性感覚情報を遮断し，痛みの重症度の軽減等に役立つという仮説が立てられている。

なお，エレヌマブは分子量が大きいため，投与されたエレヌマブは血液脳関門を通過せず，硬膜等の三叉神経終末が分布する頭蓋内組織，三叉神経節，視床下部の一部，血管平滑筋は血液脳関門や血液神経関門に保護されていないことから，エレヌマブは到達し得ると考えられている。

また，中硬膜動脈，C 線維，Aδ線維には，もう一つの血管作動性神経ペプチドであるセロトニンの受容体（5-HT1$_{B/D}$）が存在し，エレヌマブは 5-HT1$_{B/D}$ には結合しない。トリプタン系薬剤は 5-HT1$_{B/D}$ に結合し，用量依存的に CGRP の放出を抑制し，トリプタン系薬剤の片頭痛に対する治療上の重要な作用部位は三叉神経節である。トリプタン系薬剤は，CGRP 受容体には結合しない。

⑶ CGRP と CGRP 受容体（図 1：C を参照）

CGRP は 37 個のアミノ酸からなるペプチドであり，中枢神経系，末梢神経系および腸神経系に広く発現している。CGRP は構造的に類似しているが，別々の遺伝子にコードされる 2 つの主要アイソフォーム（CGRPα と CGRPβ）が存在する[26)]。CGRPα は主に脳の求心性感覚ニューロンおよび三叉神経血管系に発現し，侵害受容における調節的役割を有し，脳動脈および髄膜動脈の血管緊張を調節すると考えられている。一方，CGRPβ は主に腸神経系のニューロンで発現しており，消化管の生理機能を調節するパラクリン／オートクリン機能を有すると考えられている（胃酸分泌，膵外分泌，胃および内臓循環系の血管拡張等）。CGRPα は末梢神経系／中枢神経系の C 線維および Aδ線維で発現するアイソフォームであり，主に片頭痛の病態生理に関連するアイソフォームである。

CGRP 受容体は，CLR（calcitonin receptor-like receptor）と RAMP1（receptor activity-modifying protein 1）から構成される[27)28)]。CGRP 結合の刺激を細胞内伝達系に伝えるにはエフェクターとして働く RCP（receptor component protein）が必要で，G タンパク質を介して，CGRP 結合の刺激を細胞内伝達系に伝達する[29)]。

また，CGRP と CGRP 受容体は，肺や胃腸粘膜にも存在し，更に消化管の血管周囲神経と皮膚求心性感覚神経にも CGRP が存在することが報告されている[30)～34)]。

⑷ エレヌマブ（図 1：C を参照）

エレヌマブは 456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本および 216 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）で，CGRP 受容体の細胞外領域に結合する完全ヒト IgG2 モノクローナル抗体である。一方，CGRP に

表 1　エレヌマブの片頭痛患者を対象とした主な臨床試験

＜海外試験＞

試験番号 ［文献］	相	対象患者	二重盲検試験	継続試験[a]
20120178 (G-Ph2-EM) [Sun 2016[40]] (G-Ph2- EM-OLT) [Ashina 2021[41]]	Ⅱ	反復性片頭痛患者	評価期間：12 週間 プラセボ（153 例） 7 mg（108 例） 21 mg（105 例） 70 mg（106 例）	評価期間：最長 5 年間[b] 70 → 140 mg （非盲検）
20120295 (G-Ph2-CM) [Tepper 2017[42]] 20130255 (G-Ph2-CM-OLT)	Ⅱ	慢性片頭痛患者	評価期間：12 週間 プラセボ（282 例） 70 mg（190 例） 140 mg（188 例）	評価期間：最長 52 週間[c] 70 mg 140 mg 70 → 140 mg （非盲検）
20120296 (STRIVE) [Goadsby 2017[43]， Goadsby 2020[54]]	Ⅲ	反復性片頭痛患者	評価期間：24 週間 プラセボ（319 例） 70 mg（314 例） 140 mg（319 例）	評価期間：28 週間 70 mg 140 mg （盲検）
20120297 (ARISE) [Dodick 2018[44]]	Ⅲ	反復性片頭痛患者	評価期間：12 週間 プラセボ（289 例） 70 mg（283 例）	評価期間：28 週間 70 mg （非盲検）

＜国内試験＞

試験番号 ［文献］	相	対象患者	二重盲検試験	継続試験[a]
20120309 (J-Ph2-EM) [Sakai 2019[45]] (J-Ph2-EM-OLT) [Sakai 2021[46]]	Ⅱ	反復性片頭痛患者	評価期間：24 週間 プラセボ（136 例） 28 mg（66 例） 70 mg（135 例） 140 mg（137 例）	評価期間：最長 76 週間[c] 70 mg 140 mg 70 → 140 mg （非盲検）
20170609 (J-Ph3-EM/CM) [Takeshima 2021[47]]	Ⅲ	反復性／ 慢性片頭痛患者	評価期間：24 週間 プラセボ（131 例） 70 mg（130 例）	評価期間：28 週間 70 mg （非盲検）

注：国内での承認用法用量は，「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」である。

a：各試験の二重盲検試験の投与を完了した被験者を再割付けした。

b：当初，エレヌマブ投与量は 70 mg であったが，実施計画書を改訂し，継続投与期間での 70 mg 投与期間の中央値が 2.0 年に達した時点で 70 mg から 140 mg に増量した。

c：当初，エレヌマブ投与量は 70 mg であったが，実施計画書を改訂しエレヌマブ 140 mg に変更した。実施計画書改訂時に 48 週時来院（20120309 試験）または 28 週時来院（20120295/20130255 試験）を完了していた被験者は 70 mg 投与を継続し，未完了の被験者は 70 mg から 140 mg に増量した。実施計画書改訂後の組入れ被験者は 140 mg 投与とした。

特異的に結合するガルカネズマブおよびフレマネズマブはヒト化モノクローナル抗体である。

⑸ 片頭痛の臨床症状（図 1：右を参照）

片頭痛の臨床症状の特徴は，拍動性の激しい痛みと随伴症状である。主たる臨床症状とその発症の重要な役割を担う組織等について，これまでの知見を要約する。

- 皮質拡延性抑制（cortical spreading depression：CSD）による大脳皮質での脱分極の広がりと機能的結合性の変化が片頭痛に伴う前兆，認知機能の低下に関与する[35)36)]。
- 髄膜神経および髄膜血管における神経原性炎症お

表 2 エレヌマブの臨床試験で用いた片頭痛日の定義

片頭痛日	被験者に適格な片頭痛（片頭痛の発症，持続または再発）が認められた暦日。適格な片頭痛は，前兆のある，または前兆のない片頭痛で 4 時間以上持続し，かつ以下の A および B の基準の少なくとも 1 つを満たす場合とした。
基準 A	以下の疼痛の特徴 2 項目以上が該当する。 ・片側性 ・拍動性 ・中等度～重度 ・運動／身体活動により増悪する
基準 B	以下の関連症状 1 項目以上が該当する。 ・悪心 ・嘔吐 ・光過敏および音過敏
備考	被験者が前兆の間，または頭痛治療の目的で片頭痛治療薬（トリプタンまたはエルゴタミン）を服用した場合は，疼痛の持続時間および特徴／関連症状に関わらず，当該暦日を片頭痛日とする。

よび血管拡張が片頭痛発作の痛みに関与する[37]。

- 視床における視床大脳皮質回路の感作および変化が差明，感覚過敏，アロディニアに関与する[35)38)]。
- 視床下部における機能障害と脳幹構造体の下降性制御が，片頭痛予兆期の活性化，悪心および嘔吐，食欲の変化，疲労に関与する[35)39)]。片頭痛患者ではアポモルフィン投与により，これらの症状が認められることから，視床下部領域におけるドパミンに対する過敏性が示唆される。
- 三叉神経頸髄複合体における痛みの伝達と疼痛感作が，頭頚部痛，頭部アロディニアに関与する[35)37)]。

4. エレヌマブの主な臨床試験

エレヌマブの片頭痛患者を対象とした主な臨床試験を**表 1** に示す。

国内外で実施された第Ⅱ相および第Ⅲ相試験において反復性および慢性片頭痛患者に対するエレヌマブの有効性および安全性の評価が行われた。

海外では，第Ⅱ相用量設定試験（G-Ph2-EM 試験）で，反復性片頭痛患者に対してエレヌマブ 70 mg の 4 週に 1 回（Q4W）投与による有効性が認められ，エレヌマブ 70 mg および 140 mg を用いた第Ⅲ相試験（STRIVE 試験）並びにエレヌマブ 70 mg を用いた第Ⅲ相試験（ARISE 試験）で反復性片頭痛患者に対する有効性および安全性が確認され，第Ⅱ相試験（G-Ph2-CM 試験）により慢性片頭痛患者に対してエレヌマブ 70 mg および 140 mg Q4W 投与の有効性および安全性が確認されたことから，成人の片頭痛に対する予防療法として承認されている（海外での承認用法用量：エレヌマブ 70 mg または 140 mg Q4W 投与）。

国内では，第Ⅱ相用量設定試験（J-Ph2-EM 試験）で，反復性片頭痛患者に対してすべてのエレヌマブ群に有効性が認められたが，28 mg 群の効果は 70 mg 群および 140 mg 群より限定的であり，70 mg 群および 140 mg 群における有効性および安全性は同等であった。このため，反復性および慢性片頭痛患者を対象に，エレヌマブ 70 mg を用いた第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）を実施し，反復性および慢性片頭痛患者に対して有効性および安全性が確認されたことから，国内では「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」を用法用量とし，成人の「片頭痛発作の発症抑制」の効能効果で製造販売承認された。

本稿では，これらの試験の二重盲検試験期間での主要評価項目［月間片頭痛日数（monthly migraine days：MMD）の変化日数］の結果の要約に加えて，海外試験（STRIVE 試験および G-Ph2-CM 試験）および国内試験（J-Ph3-EM/CM 試験）での副次評価指標や部分集団（他剤で効果不十分や薬剤の使用過多による頭痛の患者）の結果等を示す。ま

た，海外および国内での長期投与試験（G-Ph2-EM-OLT 試験および J-Ph2-EM-OLT 試験）の結果も要約する。

⑴ 試験デザイン

表 1 に示したエレヌマブの片頭痛患者を対象とした主な臨床試験は，いずれも多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験（投与期間：12 週間または 24 週間）とそれに続く継続試験（最長 5 年）からなる。各試験の二重盲検試験期間では，割付けに従いエレヌマブまたはプラセボが 4 週間に 1 回，投与された。また，継続試験では，二重盲検試験を完了した被験者を対象にエレヌマブ 70 mg または 140 mg が 4 週間に 1 回，投与された。本剤の長期投与試験は，海外第Ⅱ相試験（G-Ph2-EM 試験）の継続試験（G-Ph2-EM-OLT 試験）では最長 5 年間まで，国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM 試験）の継続試験（J-Ph2-EM-OLT 試験）では最長 76 週間まで，エレヌマブの長期投与（計 100 週間）を行った。

⑵ 有効性評価項目

＜主要評価項目＞

各評価時点の前 4 週間における片頭痛日数を MMD と定義した。エレヌマブの臨床試験で用いた片頭痛日の定義を**表 2** に示す。片頭痛日数は，被験者に条件を満たす片頭痛（片頭痛の発症，持続または再発）が認められた暦日とした。

二重盲検試験期間が 24 週間の試験（国内第Ⅱ相および第Ⅲ相，STRIVE 試験）では，二重盲検試験の最後の 3 カ月（第 4 ～ 6 カ月）の平均 MMD のベースラインからの変化日数を主要評価項目とした。また，二重盲検試験の最後の 3 カ月（第 4 ～ 6 カ月）の平均 MMD がベースラインから 50％以上，75％以上または 100％減少した被験者の割合を副次評価項目とした。一方，STRIVE 試験以外の海外試験（二重盲検試験期間 12 週間）では，二重盲検試験の最終評価時点（第 3 カ月）の前 4 週間の MMD を用い，ベースラインからの MMD の変化日数を算出した。

＜他の評価項目＞

本稿では，主要評価項目である MMD のベースラインからの変化日数に加えて，MMD がベースラインから 50％以上減少，75％以上減少および 100％減少した被験者の割合，並びに片頭痛の QOL を調査する問診票（Migraine-Specific QOL Questionnaire：MSQ），日常生活への影響度を調査する問診票（Headache Impact Test 6：HIT-6）や片頭痛の過去 3 カ月の日常生活への支障度を評価する問診票（Migraine Disability Assessment：MIDAS）を用いた患者報告アウトカム評価の結果も示す。

また，治療早期の効果を検討するため，初回投与後 4 週間の 1 週間あたりの片頭痛日数［週間片頭痛日数（weekly migraine days：WMD）］のベースラインからの変化量を評価した。

5. エレヌマブの有効性

⑴ 海外臨床試験

① MMD のベースラインからの変化日数[42)43)]

反復性片頭痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（STRIVE 試験）および慢性片頭痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（ピボタル試験）（G-Ph2-CM 試験）のエレヌマブ 70 mg または 140 mg 投与では，二重盲検試験の最終評価時点でのプラセボ群との比較で MMD のベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。エレヌマブ 70 mg 投与による最終評価時点での MMD は，反復性片頭痛患者では，最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD がベースラインから 3.2 日減少し，慢性片頭痛患者では，最終評価時点（第 3 カ月）での MMD がベースラインから 6.6 日減少した（**表 3**）。反復性および慢性片頭痛患者に対するエレヌマブ 140 mg 投与による MMD の減少は，それぞれの試験のエレヌマブ 70 mg 投与と同程度であった。

② 治療早期の効果：初回投与後 4 週間までの週間片頭痛日数の変化[49)]

エレヌマブの治療早期の効果を検討するため，反復性片頭痛患者（STRIVE 試験）および慢性片頭痛患者（G-Ph2-CM 試験）を対象とした 2 つの試験での初回投与後 4 週間（2 回目投与前）までの週間片頭痛日数の変化を評価した。

2 つの試験（反復性片頭痛患者 955 例，慢性片頭痛 667 例）において，エレヌマブ群の治療効果は初回投与後 1 週の早期から認められた。反復性片頭痛患者における WMD のベースラインから初回投与後 1 週の減少は，70 mg 群で－0.3 日（$p = 0.130$），140 mg 群で－0.6 日（$p < 0.001$），プラセ

表3 国内および海外での第II相および第III相試験でのエレヌマブの効果：二重盲検試験の最終評価時点でのMMDのベースラインからの変化日数

＜海外試験＞

Study	Phase	MMD	Placebo	Erenumab			
				7 mg	21 mg	70 mg	140 mg
20120178 (G-Ph2-EM)[40)48)]	II	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline at week 12, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	153 8.66 (2.59) −2.28 (−2.89, −1.68)	107 8.70 (2.68) −2.18 (−2.89, −1.46) 0.11 (−0.83, 1.05) 0.82	102 9.04 (2.66) −2.39 (−3.14, −1.64) −0.10 (−1.07, 0.86) 0.83	104 8.63 (2.47) −3.40 (−4.13, −2.67) −1.12 (−2.06, −0.17) 0.021	
20120295 (G-Ph2-CM)[42)48)]	II	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline at week 12, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	281 18.24 (0.28) −4.18 (−4.86, −3.50)			188 17.94 (0.32) −6.64 (−7.47, −5.81) −2.46 (−3.52, −1.39) ＜0.001	187 17.78 (0.34) −6.63 (−7.45, −5.80) −2.45 (−3.51, −1.38) ＜0.001
20120296 (STRIVE)[43)48)]	III	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline over months 4-6, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	316 8.25 (2.51) −1.83 (−2.18, −1.48)			312 8.31 (2.45) −3.23 (−3.58, −2.88) −1.40 (−1.88, −0.92) ＜0.001	318 8.33 (2.48) −3.67 (−4.02, −3.33) −1.85 (−2.33, −1.37) ＜0.001
20120297 (ARISE)[44)48)]	III	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline at week 12, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	288 8.38 (2.58) −1.84 (−2.25, −1.43)			282 8.13 (2.57) −2.88 (−3.30, −2.47) −1.04 (−1.61, −0.47) ＜0.001	

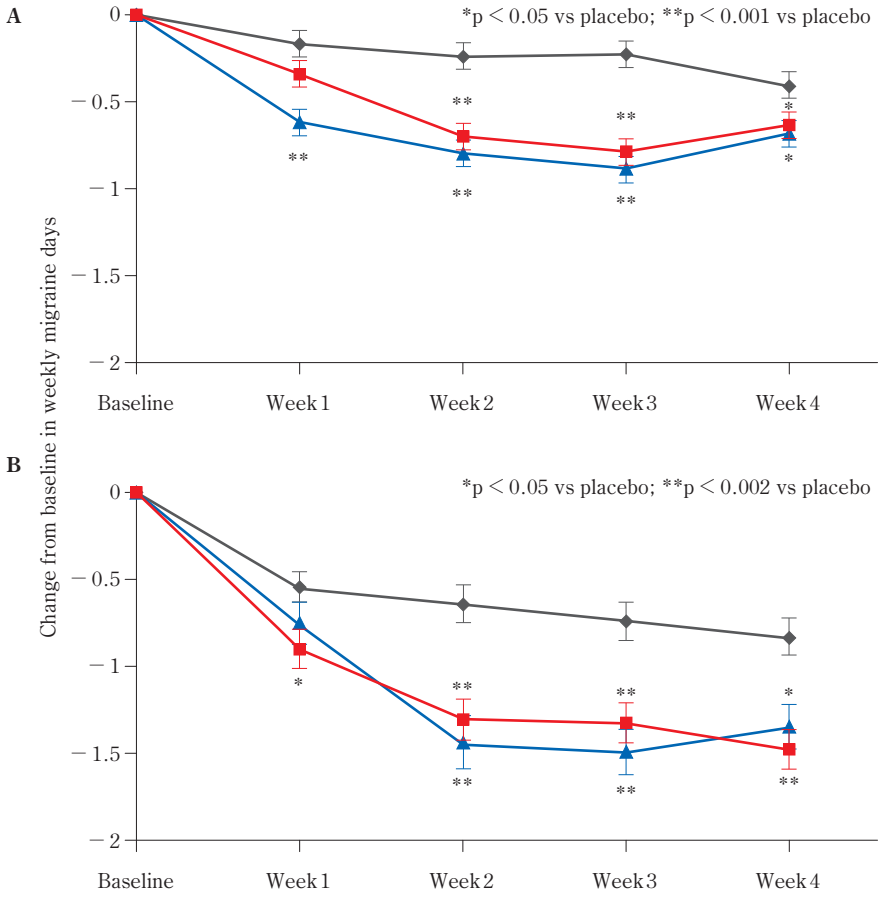
＜国内試験＞

Study	Phase	MMD	Placebo	Erenumab		
				28 mg	70 mg	140 mg
20120309 (J-Ph2-EM)[45)48)]	II	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline at week 24, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	136 7.67 (2.34) 0.06 (−0.46, 0.58)	66 7.75 (2.08) −1.19 (−1.91, −0.47) −1.25 (−2.10, −0.41) 0.004	135 7.84 (2.31) −2.25 (−2.78, −1.73) −2.31 (−3.00, −1.62) ＜0.001	136 8.18 (2.40) −1.83 (−2.35, −1.31) −1.89 (−2.58, −1.20) ＜0.001
20170609 (J-Ph3-EM/CM)[47)48)]	III	Number of patients in EAS Baseline, mean (SD) Change from baseline at week 24, LSM (95% CI) Difference from placebo (95% CI) p-value	131 11.84 (5.70) −1.98 (−2.72, −1.24)		130 12.40 (5.99) −3.60 (−4.36, −2.85) −1.62 (−2.52, −0.73) ＜0.001	

The adjusted analysis utilized a generalized linear mixed model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor(s), and baseline value as covariates and assumed a first-order autoregressive covariance structure. P values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.

CI＝confidence interval; EAS＝efficacy analytical set; MMD＝monthly migraine days; LSM＝least squares means; SD＝standard deviation

注：国内での承認用法用量は，「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」である



Data represent least squares means, error bars represent standard errors of the means.
Nominal p-values are descriptive without multiplicity adjustment.
Upper panel (A): episodic migraine (STRIVE study).
Lower panel (B): chronic migraine (G-Ph2-CM study).
(Reprinted under a Creative Commons CC BY 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/], originally published by Springer Nature in Schwedt T, et al. J Headache Pain 19(1): 92, 2018. Doi: 10.1186/s10194-018-0923-6. [Reference 49] © The Author(s).)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 2　反復性および慢性片頭痛患者におけるエレヌマブの治療早期の効果：初回投与後 4 週間までの 1 週間あたりの片頭痛日数の変化日数（STRIVE 試験および G-Ph2-CM 試験）

ボ群で－0.1 日であった（**図 2：A**）。同様に，慢性片頭痛患者における初回投与後 1 週の WMD の減少は，70 mg 群で－0.9 日（p＜0.05），140 mg 群で－0.8 日（p＝0.18），プラセボ群で－0.5 日であった（**図 2：B**）。

また，初回投与後 1 週にベースラインから WMD が 50%以上減少した被験者の割合のオッズ比（95%信頼区間）は，反復性片頭痛患者において，プラセボ群に対して，70 mg 群で 1.3（1.0，1.9），140 mg 群で 2.0（1.4，2.7）であった。同様に，慢性片頭痛患者において，プラセボ群に対して，70 mg 群で 1.8（1.1，2.8），140 mg 群で 1.9（1.2，2.9）であった。

エレヌマブでは，反復性および慢性片頭痛患者において初回投与後 1 週の早期から治療効果が認められた。別に報告された両試験の成績から，4 週以降の試験期間でも治療効果は維持されることが示されている[42)43)]。エレヌマブの良好なリスク・ベネフィットに加えて，エレヌマブの治療効果の早期発現は，重い疾病負荷を持つ患者にとって重要な便益になる可能性がある。

③ 他の片頭痛予防薬による治療不成功例での効果：MMD の変化[50)51)]

他の片頭痛予防薬による治療不成功例に対するエレヌマブの効果を検討するため，反復性片頭痛患者（STRIVE 試験）および慢性片頭痛患者（G-Ph2-CM 試験）を対象とした試験の部分集団での効果を評価した。

反復性片頭痛患者（STRIVE 試験）では，全体集団（組入れ例 955 例）のうち 42.4%（405 例）が他の片頭痛予防薬による治療を受けていた。このうち，91.4%（370 例）が 1 剤以上の治療不成功例，

39.8%（161 例）が 2 剤以上の治療不成功例であった。1 剤以上および 2 剤以上の片頭痛予防薬による治療不成功例の部分集団のエレヌマブ群における最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD のベースラインからの変化日数のプラセボ群との差（最小二乗平均値）は，1 剤以上の治療不成功例では 70 mg 群で－2.0 日（p＜0.001），140 mg 群で－2.5 日（p＜0.001）であり，2 剤以上の治療不成功例では 70 mg 群で－1.3 日（p＜0.05），140 mg 群で－2.7 日（p＜0.001）であった。このように，他の片頭痛予防薬の治療不成功例でもエレヌマブ 70 mg 群および 140 mg 群で，MMD はプラセボ群と比較して統計学的に有意に減少した。また，最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，1 剤以上の治療不成功例では，プラセボ群（17.5%）に対して，70 mg 群で 38.6%［2.9（1.6，5.3）］，140 mg 群で 39.7%，［3.1（1.7，5.5）］（いずれも p＜0.001），2 剤以上の治療不成功例では，プラセボ群（11.1%）に対して，70 mg 群で 26.5 %［2.9（1.0，8.3）］，140 mg 群で 36.2 %，［4.5（1.7，12.4）］（いずれも p＜0.05）であり，エレヌマブ群で有意に高かった。

慢性片頭痛患者（G-Ph2-CM 試験）では，全体集団（組入れ例 667 例）のうち 67.9%（453 例）が 1 剤以上の治療不成功例，49.0%（327 例）が 2 剤以上の治療不成功例であった。反復性片頭痛患者の結果と同様，エレヌマブ群では，1 剤以上および 2 剤以上の片頭痛予防薬による治療不成功例の部分集団の MMD がプラセボ群と比較して有意に減少した。他の片頭痛予防薬による治療不成功の慢性片頭痛患者の部分集団における最終評価時点（第 3 カ月）の MMD のベースラインからの変化日数のプラセボ群との差は，1 剤以上の治療不成功例では 70 mg 群で－2.5 日，140 mg 群で－3.3 日であり，2 剤以上の治療不成功例では 70 mg 群で－ 2.7 日，140 mg 群で－ 4.3 日であった（いずれも p＜0.001）（**図 3**）。また，最終評価時点（第 3 カ月）の MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，1 剤以上の治療不成功例では，プラセボ群（17.3%）に対して，70 mg 群で 34.7%［2.6（1.6，4.5）］，140 mg 群で 40.8%，［3.3（2.0，5.5）］（いずれも p＜0.001），2 剤以上の治療不成功例では，プラセボ群（14.2%）に対して，70 mg 群で 35.6 %［3.5（1.8，6.6）］，140 mg 群で 41.3%［4.2（2.2, 7.9）］（いずれも p＜0.001）であり，エレヌマブ群で有意に高かった。

エレヌマブは，他の片頭痛予防薬による治療不成功の反復性および慢性片頭痛患者のいずれの部分集団でも一貫した有効性を示した。これらの結果は，他剤での治療が不成功であった反復性および慢性片頭痛患者において，エレヌマブが新たな片頭痛予防薬となり得る可能性があることを示すものである。

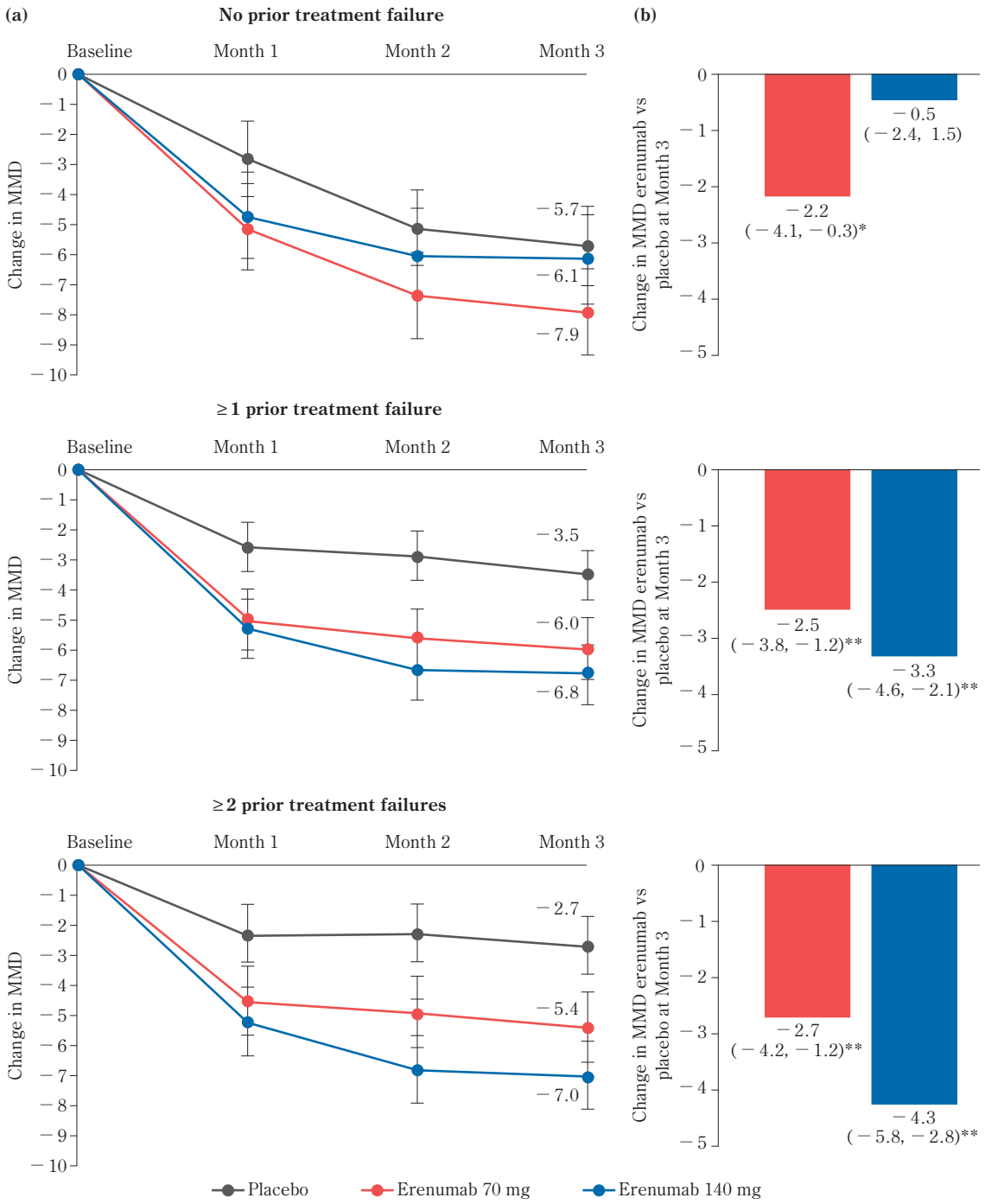
④ 反応率：MMD が 50%以上，75%以上および 100%減少した被験者の割合[52)53)]

エレヌマブの治療反応率として，MMD がベースラインから 50%以上，75%以上および 100%減少した被験者の割合を評価した。

反復性片頭痛患者（STRIVE 試験）に対する二重盲検試験の最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群で 26.6 %に対して，70 mg 群で 43.3%［2.1（1.5，3.0）］，140 mg 群で 50.0%［2.8（2.0，3.9）］（いずれも p＜0.001）であった。また，平均 MMD がベースラインから 75%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（7.9%）に対して，70 mg 群で 20.8%［3.1（1.9，5.2）］，140 mg 群で 22.0%［3.4（2.1，5.5）］（いずれも p＜0.001）であった。平均 MMD が 50%以上および 75%以上減少した被験者の割合はエレヌマブ群の方が有意に高かった。また，平均 MMD がベースラインから 100%減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，70 mg 群で 3.2%［1.1（0.5，2.8）］，140 mg 群で 5.0%［1.8（0.8，4.2）］であり，プラセボ群（2.8%）より数的に高かった（**図 4**）。

一方，エレヌマブ投与で治療反応が認められなかった被験者（第 4 ～ 6 カ月での平均 MMD のベースラインからの減少なし）の割合は，プラセボ群よりも有意に低かった（70 mg 群 19.2%，140 mg 群 16.7%，プラセボ群 32.9%）（**図 4**）。

STRIVE 試験の二重盲検試験（24 週間）に引き続いて行われた 28 週間の用量盲検試験終了までの計 52 週における 50%以上，75%以上および 100%減少した被験者の割合は，70 mg 群で 61.0%，38.5



Change from baseline in monthly migraine days over 3 months (a) and placebo-adjusted change from baseline in monthly migraine days at Month 3 (b). In panel (a), data are LSM (95% CI) change from baseline in MMD by treatment groups. In panel (b), data are differences in LSM (95% CI) change from baseline in MMD, erenumab versus placebo at Month 3. Adjusted analysis utilized a linear mixed model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factors (region and medication overuse status), and baseline value as covariates and assumed a first-order autoregressive covariance structure.

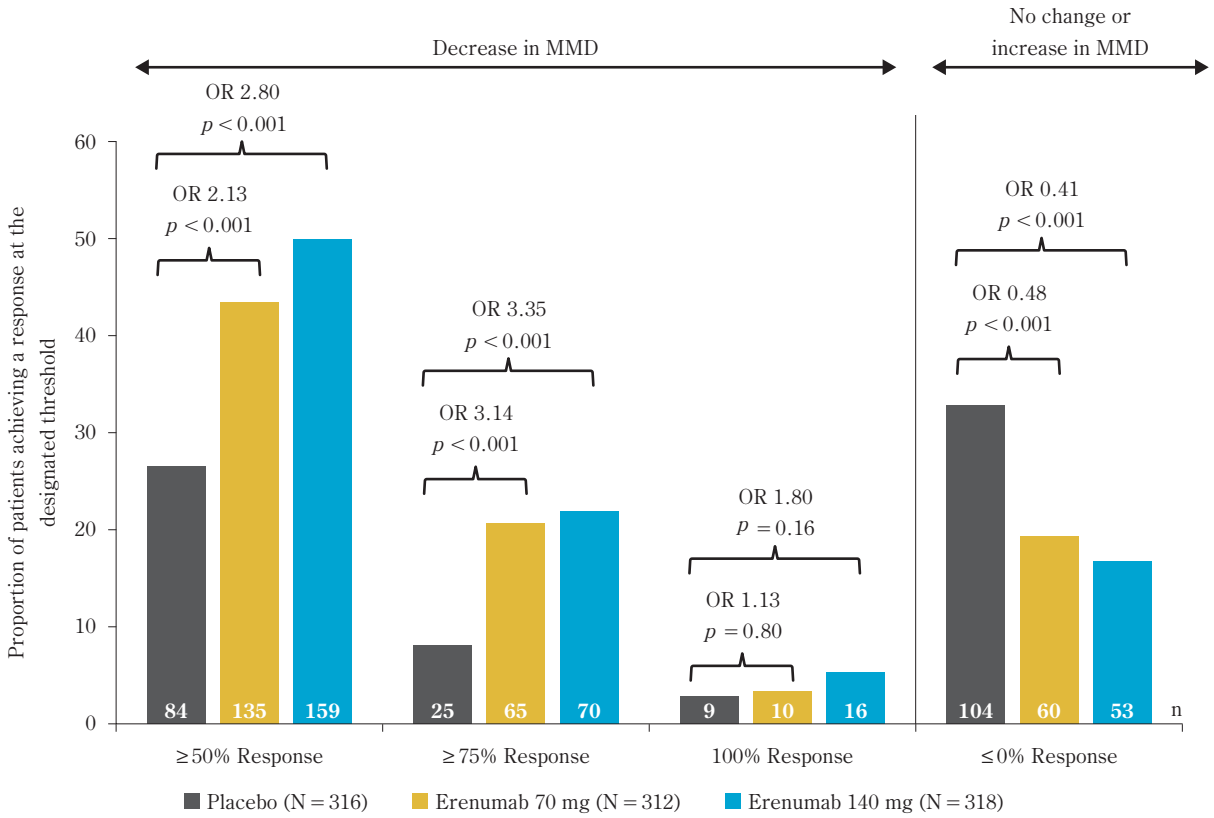
*$p < 0.05$, **$p < 0.001$.

CI: confidence interval; LSM: least squares mean; MMD: monthly migraine days.

(Ashina M, et al. Cephalalgia 38(10): pp. 1611-1621, copyright © 2018 by International Headache Society. Reprinted by Permission of SAGE Publications. [Reference 51])

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 3　片頭痛予防薬未治療または他の片頭痛予防薬による治療不成功の慢性片頭痛患者に対するエレヌマブの効果：MMD のベースラインからの変化日数（G-Ph2-CM 試験）



Proportions of patients achieving a ≥ 50%, ≥ 75%, or 100% decrease in monthly migraine days (MMD) and no change or increase in MMD during the last 3 months of the double-blind treatment phase (DBTP) (months 4 through 6). The common odds ratios (ORs) and *P* values are obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by stratification factors region and prior/current treatment with migraine prophylactic medication. The *P* values for pairwise comparisons are nominal *P* values obtained from the CMH test using data including placebo and corresponding erenumab dose group only. Proportion (%) = n/N * 100. 95% confidence interval (CI) of the ORs for ≥ 50% response: 70 mg vs placebo (1.52, 2.99) and 140 mg (2.00, 3.92); for ≥ 75% response: 70 mg (1.91, 5.18) and 140 mg (2.05, 5.49); for 100%: 70 mg (0.45, 2.84) and 140 mg (0.78, 4.17). Breslow-day test for homogeneity of the OR cross strata for the ≥ 75% responder over months 4, 5, and 6 is 0.52 for 70 mg and 0.20 for 140 mg. Breslow-day test for homogeneity of the OR across strata for the 100% responder over months 4, 5, and 6 is 0.54 for 70 mg and 0.53 for 140 mg. Number in the efficacy analysis set (N); number in the subgroup (n).

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Broessner G, et al. Headache 60(9): 2026-2040, 2020. Doi: 10.1111/head.13929. [Reference 52] © The Authors.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 4　反復性片頭痛患者でのエレヌマブの反応率：MMD がベースラインから 50%以上，75%以上および 100%減少した被験者の割合（STRIVE 試験）

%，19.8%であり，140 mg 群では，64.9%，40.8%，21.2%であった[54]。

慢性片頭痛患者（G-Ph2-CM 試験）に対する二重盲検試験の最終評価時点（第 3 カ月）での MMD がベースラインから 50%以上および 75%以上減少した被験者の割合もプラセボ群より有意に高かった。慢性片頭痛患者で MMD がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（23.5%）に対して，70 mg 群で 39.9%［2.2（1.5，3.3）］，140 mg 群で 41.2%［2.3（1.6，3.5）］（いずれも p < 0.001），MMD がベースラインから 75%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（7.8%）に対して，70 mg 群で 17.0%［2.4（1.4，4.3）］（p = 0.002），140 mg 群で 20.9%［3.1（1.8，5.5）］（p < 0.001）であった。また，MMD がベースラインから 100%減少した被験者の割合は，プラセボ群（0.4%）に対して，70 mg 群で 4.3%，140 mg 群で 2.7%であった。

この MMD の 50%以上，75%以上および 100%

減少の反応率の結果は，患者や医師が，反復性片頭痛患者や慢性片頭痛患者に対するエレヌマブ治療の効果の大きさを，現実的に期待するのに役立つ。

⑤ 急性期治療薬の使用過多の患者での効果：MMD の変化[55]

急性期治療薬の使用過多の患者に対するエレヌマブの効果を検討するため，慢性片頭痛患者を対象とした試験（G-Ph2-CM 試験）での部分集団での効果を評価した。

この部分集団解析では急性期治療薬の使用過多を「単一成分の鎮痛薬（アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬等の非麻薬性鎮痛薬）を月に 15 日以上使用，トリプタン系薬剤を月に 10 日以上使用，またはトリプタン系薬剤，エルゴタミン，鎮痛薬，オピオイドやブタルビタールの単一成分の鎮痛薬のいずれかの組合せで月に 10 日以上使用」と定義した。

急性期治療薬の使用過多なしの集団と同様，急性期治療薬の使用過多ありの集団（274 例）でもエレヌマブ群では MMD がプラセボ群と比較して有意に減少した。使用過多なしの集団の 3 カ月時点のベースラインからの MMD の変化日数は，プラセボ群（－4.7 日）に対して，70 mg 群および 140 mg 群ではいずれも－ 6.7 日であった［MMD の変化日数のプラセボ群との差（95％信頼区間）：いずれも－ 2.0（－ 3.4，0.7）日（p＜0.005）］（**図 5：A**）。また，使用過多ありの集団の 3 カ月時点のベースラインからの MMD の変化日数は，プラセボ群（－3.5 日）と比較して，70 mg 群および 140 mg 群ではいずれも－ 6.6 日であった［MMD の変化日数のプラセボ群との差（95％信頼区間）：いずれも－3.1（－ 4.8，－ 1.4）日（p＜0.001）］（**図 5：B**）。

両集団ともに MMD がベースラインから 50％以上減少した被験者の割合は，エレヌマブ投与後 1 カ月時点からプラセボ群と比較して有意に高かった。使用過多なしの集団の MMD が 50％以上減少した被験者の割合［オッズ比（95％信頼区間）］は，3 カ月時点でプラセボ群（27.4％）に対して，70 mg 群 で 42.3％［1.95（1.17，3.23）］（p＝0.010），140 mg 群で 45.9％［2.25（1.36，3.74）］（p＝0.002）であった（**図 5：C**）。また，使用過多ありの集団の MMD が 50％以上減少した被験者の割合［オッズ比（95％信頼区間）］は，プラセボ群（17.7％）に対して，70 mg 群で 36.4％［2.67（1.36，5.22）］（p＝0.004），140 mg 群で 34.6％［2.51（1.28，4.94）］（p＝0.007）であった（**図 5：D**）。

これらの所見は，急性期治療薬の使用過多の慢性片頭痛患者および併用薬の過剰使用による頭痛を有する可能性がある慢性片頭痛患者において，エレヌマブは片頭痛発作回数を改善する可能性を示している。

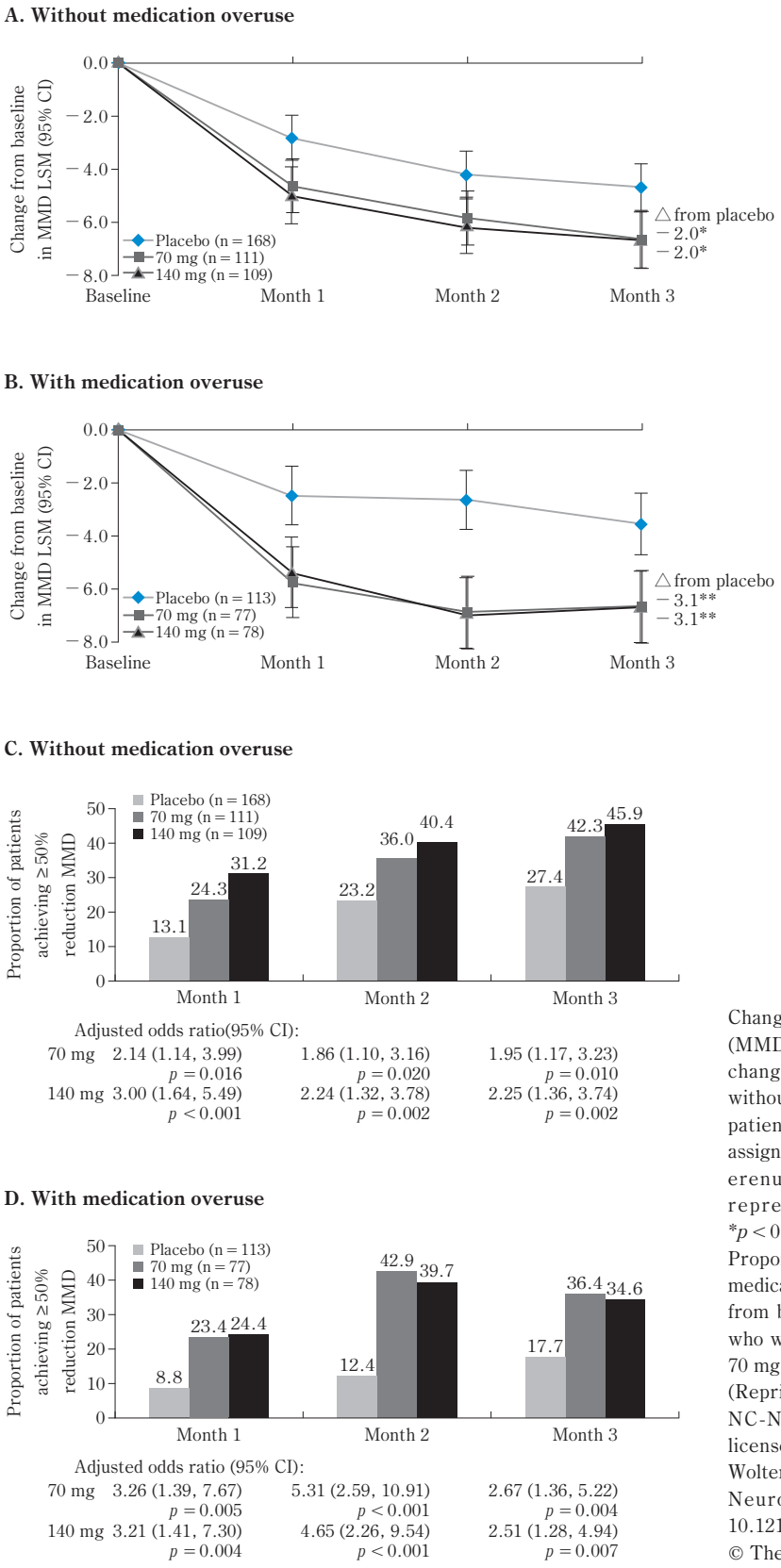
⑥ 患者報告アウトカムの評価[56]

患者報告アウトカム指標である MSQ[注 1)]，HIT-6[注 2)] および MIDAS[注 3)] をエレヌマブの投与前後に用いて，慢性片頭痛患者での片頭痛による QOL や日常生活への支障に対するエレヌマブ投与による効

注 1）MSQ：家族，余暇，活動，仕事，集中，疲労，エネルギー，解約，援助，中止，社交，挫折，重荷，心配の 14 項目から構成され，片頭痛による過去 4 週間の Quality of Life への影響を「日常役割機能の制限」，「日常役割機能の妨害」および「感情的機能」の 3 つの下位尺度（スコア範囲 0 ～ 100）で評価する質問票である（スコアが高いほど機能性が良好）。どの程度支障を来すかを，各質問に対して①なし，②少し，③時々，④かなり，⑤ほとんど，⑥常時，から回答する。MSQ の集団間における MID は「日常役割機能の制限」が 3.2，「日常役割機能の妨害」が 4.5，「感情的機能」が 7.5 である。

注 2）HIT-6：痛みの強さ，日常生活への影響，社会生活への影響，頭痛による精神的負担等の 6 つの質問（スコア範囲 36 ～ 78）からなる頭痛による日常生活への影響を測定するためのツールである（スコアが高いほど日常生活への影響が大きい）。慢性片頭痛患者での HIT-6 の集団間における MID は 2.3，個体内での最小重要変化は 5 とされている。スコアが高いほど影響が大きく，「頭痛が日常生活にかなりの影響を与えています。正常な生活機能を妨げる程の激しい痛みやその他の症状が，頭痛に悩まされる他の人々よりも重症です。（60 以上）」，「頭痛が日常生活にかなりの影響を与えています。すなわち激しい痛みやその他の症状のために，家庭，仕事，学校や社会活動が妨げられている場合があります。（56 ～ 59）」，「頭痛が日常生活にある程度の影響を与えています。頭痛により家庭，仕事，学校や社会活動が妨げられている状況は正常とはいえません。（50 ～ 55）」，「現状では，頭痛が日常生活にほとんど，あるいはまったく影響を与えていません。（49 以下）」に分類される。

注 3）MIDAS：日常生活を仕事・学校，家事，余暇の 3 つの領域に分類し，その不能状態を点数化して合計したものを支障度として評価する片頭痛の障害度の自己評価スケールである。質問は過去 3 カ月の日数とし，それぞれ 0 ～ 90 日の範囲で回答する。スコアが高いほど支障度が高く，「日常生活に支障全くなし，またはほとんどなし（0 ～ 5 点）」，「日常生活に軽度の支障（6 ～ 10 点）」，「日常生活に中等度の支障（11 ～ 20 点）」，「日常生活に重度の支障（21 ～ 40 点）」，「日常生活に極めて重度の支障（41 ～ 270 点）」に分類される。

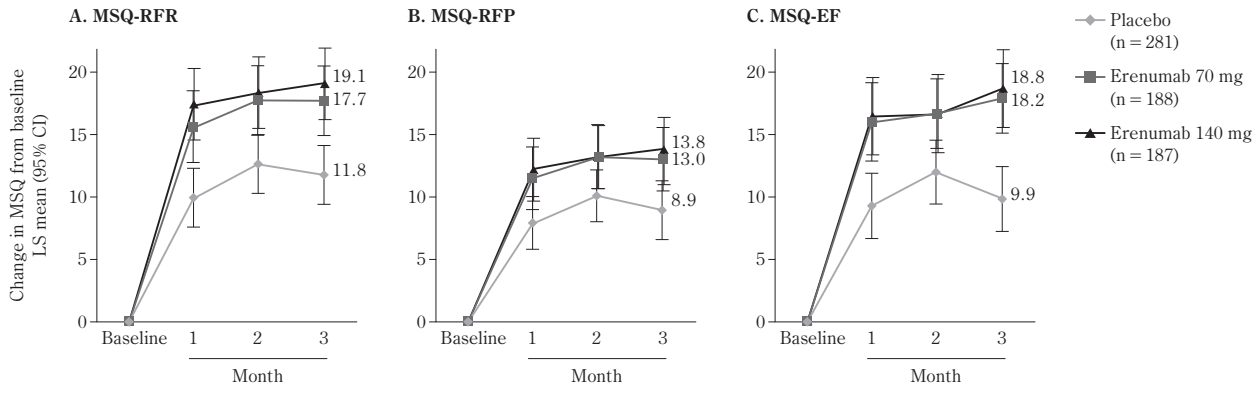


Change from baseline in monthly migraine days (MMD) over time. Least-squares mean (LSM) changes from baseline in MMD in patients (A) without and (B) with medication overuse among patients with chronic migraine (CM) who were assigned to receive placebo, erenumab 70 mg, or erenumab 140 mg every month. Error bars represent 95% confidence intervals (CIs). *$p < 0.005$, **$p < 0.001$ for erenumab vs placebo. Proportion of patients (C) without and (D) with medication overuse who achieved ≥ 50% change from baseline in MMD among patients with CM who were assigned to receive placebo, erenumab 70 mg, or erenumab 140 mg every month.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by Wolters Kluwer Health, Inc. in Tepper SJ, et al. Neurology 92(20): e2309-e2320, 2019. Doi: 10.1212/WNL.0000000000007497. [Reference 55] © The Author(s).)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 5 慢性片頭痛患者における頭痛治療薬の使用過多の有無別のエレヌマブの効果：MMD のベースラインからの変化日数および MMD が 50%以上減少した被験者の割合（G-Ph2-CM 試験）



Difference in LS mean from placebo (95%)

	Group-level MID ≥ 3.2			Group-level MID ≥ 4.5			Group-level MID ≥ 7.5		
70 mg	5.8 (2.1, 9.4)	5.1 (1.4, 8.8)	6.0 (2.3, 9.6)	3.7 (0.4, 6.9)	3.3 (0.0, 6.5)	4.1 (0.9, 7.4)	6.8 (2.7, 10.8)	4.8 (0.7, 8.8)	8.3 (4.3, 12.4)
	$p = 0.002$	$p = 0.007$	$p = 0.002$	$p = 0.028$	$p = 0.051$	$p = 0.013$	$p = 0.028$	$p = 0.051$	$p = 0.013$
140 mg	7.6 (3.9, 11.2)	5.7 (2.0, 9.4)	7.4 (3.7, 11.0)	4.4 (1.1, 7.6)	3.1 (0.2, 6.4)	4.9 (1.7, 8.2)	7.2 (3.2, 11.3)	4.7 (0.7, 8.8)	8.9 (4.9, 13.0)
	$p < 0.001$	$p = 0.002$	$p < 0.001$	$p = 0.009$	$p = 0.061$	$p = 0.003$	$p < 0.001$	$p = 0.023$	$p < 0.001$

Change in Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) scores from baseline over 3 months. Least-squares (LS) mean changes from baseline in (A) MSQ–role function-restrictive (MSQ-RFR), (B) MSQ–role function-preventive (MSQ-RFP), and (C) MSQ–emotional functioning (MSQ-EF) scores among participants with chronic migraine who were assigned to receive erenumab 70 mg, erenumab 140 mg, or placebo every month. The error bars represent 95% confidence intervals (CIs). Figure based on the efficacy analysis set. All p values ≤ 0.05, except for MSQ-RFP at month 2: erenumab 70 mg, $p = 0.051$, and erenumab 140 mg, $p = 0.061$. MID = minimally important difference.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by Wolters Kluwer Health, Inc. in Lipton RB, et al. Neurology 92(19): e2250-e2260, 2019. Doi: 10.1212/WNL.0000000000007452. [Reference 56] © The Author(s).)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 6　慢性片頭痛患者におけるエレヌマブの患者報告アウトカムに対する効果：片頭痛用クオリティオブライフ調査書（MSQ）による「日常役割機能の制限」，「日常役割機能の妨害」および「感情的機能」スコアのベースラインからの変化量（G-Ph2-CM 試験）

果を評価した。

慢性片頭痛患者を対象とした試験（G-Ph2-CM 試験）におけるエレヌマブ群およびプラセボ群のベースライン時の MSQ の「日常役割機能の制限」，「日常役割機能の妨害」および「感情的機能」のスコアの平均値は，それぞれ 42.8 ～ 45.6 点，60.3 ～ 62.9 点および 53.0 ～ 56.7 点の範囲であり，片頭痛が支障を全く来していない状態が 100 点であるので片頭痛による日常活動への明らかな制限が示唆された。エレヌマブ（70 mg および 140 mg）群では，投与 3 カ月時点でこれらの 3 つのスコアがプラセボ群と比較して有意に改善した。また，エレヌマブ群とプラセボ群のスコアの最小二乗平均値の差は，70 mg 群の「日常役割機能の妨害」を除いて，各領域スコアの集団間における最小重要差（minimally important difference : MID）を上回っていた（**図 6**）。

同様に，頭痛による日常生活への影響を示す HIT-6 および日常生活への支障度を示す MIDAS でも，エレヌマブ（70 mg および 140 mg）投与による効果が認められた。エレヌマブおよびプラセボ群のベースライン時の HIT-6 スコアの平均値は 62.7 ～ 63.4 点（頭痛が日常生活にかなりの影響を与え，激しい痛みやその他の症状が，頭痛に悩まされる他の人々よりも重症な状態）の範囲であった。投与 3 カ月時点の HIT-6 スコアの平均値は，プラセボ群（60.2 点）に対して，70 mg 群では 57.6 点，140 mg 群では 57.0 点に減少した［ベースラインからの変化量（95％信頼区間）：70 mg 群および 140 mg 群ともに －5.6（－6.5，－4.6）点，プラセボ群 －3.1（－3.9，－2.3）点］。また，投与 3 カ月時点で臨床的に意味のある改善となる 5 点以上の HIT-6 スコアの減少を示した被験者の割合［調整

オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（30.5%）に対して，70 mg 群で 49.4%［2.3（1.5，3.4）］，140 mg 群で 47.2%［2.3（1.5，3.4）］であり，エレヌマブ群で有意に高かった（いずれも $p < 0.001$）。

エレヌマブおよびプラセボ群のベースライン時の MIDAS の総スコアの平均値は 60.9 ～ 68.0 点の範囲であり，被験者全体の 81.9%が 21 点以上（日常生活に重度の支障），61.4%が 41 点以上（日常生活に極めて重度の支障）であった。投与 3 カ月時点の MIDAS の総スコアのベースラインからの変化量（95%信頼区間）は，プラセボ群の －7.5（－12.4，－2.7）点に対し，エレヌマブ 70 mg および 140 mg 群では，それぞれ －19.4（－25.2，－13.6）点および －19.8（－25.6，－14.0）点であった。投与 3 カ月時点で MIDAS の総スコアが 21 点以上（日常生活に重度の支障）であった被験者の割合［調整オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（77.7%）に対して，70 mg 群で 62.9%［0.4（0.3，0.7）］（$p < 0.001$），140 mg 群で 55.7%［0.4（0.2，0.6）］（$p < 0.001$）であった。また，41 点以上（日常生活に極めて重度の支障）であった被験者の割合［調整オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群（55.0%）に対して，70 mg 群で 40.4%［0.5（0.3，0.8）］（$p = 0.002$），140 mg 群で 36.9%［0.5（0.3，0.7）］（$p < 0.001$）であった。エレヌマブ群では，日常生活に重度または極めて重度の支障を来す被験者の割合がプラセボ群より有意に低かった。

患者報告アウトカムの結果は，エレヌマブ投与による片頭痛患者の HRQoL，社会的および精神的な影響，日常生活への支障に関する複数の指標において一貫した臨床的に意味のある改善効果を示唆するものである。

⑦ 長期投与での効果：MMD の変化，反応率および HIT-6 の変化[41]

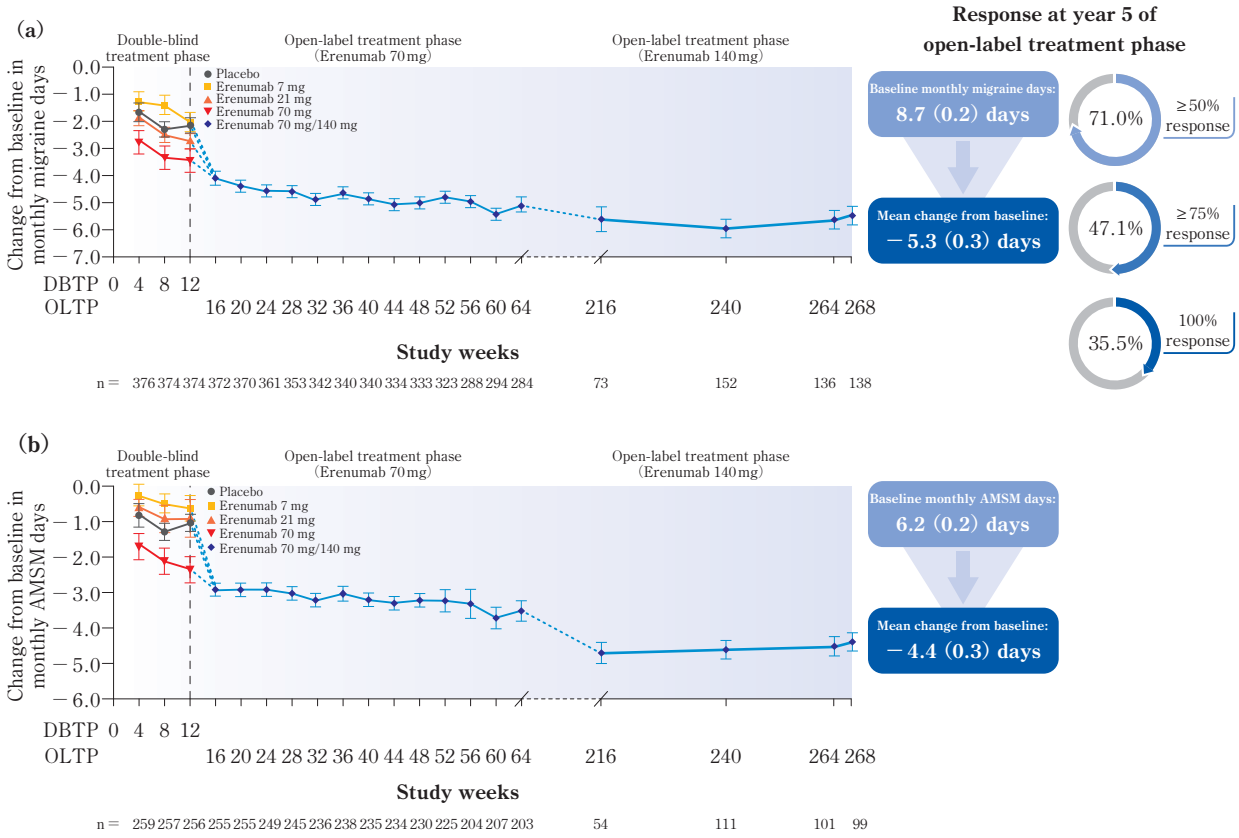
反復性片頭痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（G-Ph2-EM 試験）では，二重盲検試験（12 週）を完了した被験者（383 例）を引き続き最長 5 年（256 週）の非盲検試験（G-Ph2-EM-OLT 試験）に組み入れた。当初，非盲検試験のエレヌマブの投与量は 70 mg であった。その後，試験実施計画書を改訂し，非盲検試験における 70 mg の投与期間の中央値が 2.0 年（104.0 週）に達した時点で試験継続中であった 250 例の投与量をエレヌマブ 70 mg から 140 mg に増量した。

非盲検試験の 1 年目（二重盲検試験期間を含む全期間：第 16 ～ 52 週までの 4 週毎），4 年目および 5 年目（第 192，216，240，264，268 週）の各評価時点の前 4 週間の MMD や片頭痛に対する急性期治療薬の月間使用日数（monthly acute migraine-specific medication treatment days：MSMD）等の有効性データを収集した。

エレヌマブ 140 mg の増量までに中止した被験者（132 例）の中止理由は，被験者の希望（68 例），有害事象（16 例），追跡不能（13 例），効果不十分（12 例），コンプライアンス不良（6 例）およびその他（17 例）であった。また，エレヌマブ 140 mg の増量後に中止した被験者（36 例）の中止理由は，被験者の希望（16 例），有害事象（3 例），妊娠（2 例），コンプライアンス不良（1 例）およびその他（14 例）であり，効果不十分による中止例は認められなかった。

解析対象となった被験者集団の最長 5 年間のエレヌマブ長期投与による MMD および MSMD のベースラインからの変化日数を**図 7** に示す。エレヌマブによる MMD および MSMD の減少は 5 年間の長期投与でも維持された。5 年時点での MMD のベースラインからの変化日数は －5.3 日であり，ベースラインに対して，MMD は平均で 62.3%減少した。5 年時点での MMD がベースラインから 50%以上，75%以上および 100%減少した被験者の割合は，それぞれ 71.0%，47.1%および 35.5%であった。

また，HIT-6 の評価では，5 年時点のスコアの平均値がベースラインの 60.1 点（頭痛が日常生活にかなりの影響を与え，激しい痛みやその他の症状が，頭痛に悩まされる他の人々よりも重症な状態）から 49.4 点（現状では，頭痛が日常生活にほとんど，あるいはまったく影響を与えていない状態）まで改善した。臨床的に意味のある改善となる 5 点以上のスコア減少を示した被験者は，第 64 週では 66%，5 年時点（第 268 週）では 73%であった。同様に他の患者報告アウトカム指標（MSQ や MIDAS）でもエレヌマブ投与による日常生活の影響や支障の長期にわたる安定した改善が認められた。



Efficacy over time. (a) Change from baseline in monthly migraine days. The mean change from baseline in MMDs is shown for patients enrolled in the parent double-blind study receiving placebo, erenumab 7 mg, erenumab 21 mg, erenumab 70 mg, and for patients receiving erenumab 70/140 mg in the open-label treatment phase. Error bars represent SE. Proportions of patients who achieved ≥ 50%, ≥ 75%, and 100% reduction from baseline in MMDs (≥ 50%, ≥ 75%, and 100% responses) over weeks 253 to 256 are shown. (b) Change from baseline in monthly AMSM days in patients with baseline monthly acute migraine-specific medication use. The mean change from baseline in monthly AMSM days is shown for patients in the parent double-blind study receiving placebo, erenumab 7 mg, erenumab 21 mg, and erenumab 70 mg, and for patients receiving erenumab 70/140 mg in the open-label treatment phase. Error bars represent SE. AMSM, acute migraine-specific medication; DBTP, double-blind treatment phase; MMDs, monthly migraine days; MSMD, monthly acute migraine-specific medication treatment days; OLTP, open-label treatment phase; SE, standard error. (Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Ashina M, et al. Eur J Neurol 28(5): 1716-1725, 2021. Doi: 10.1111/ene.14715. [Reference 41] © 2021 The Authors.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

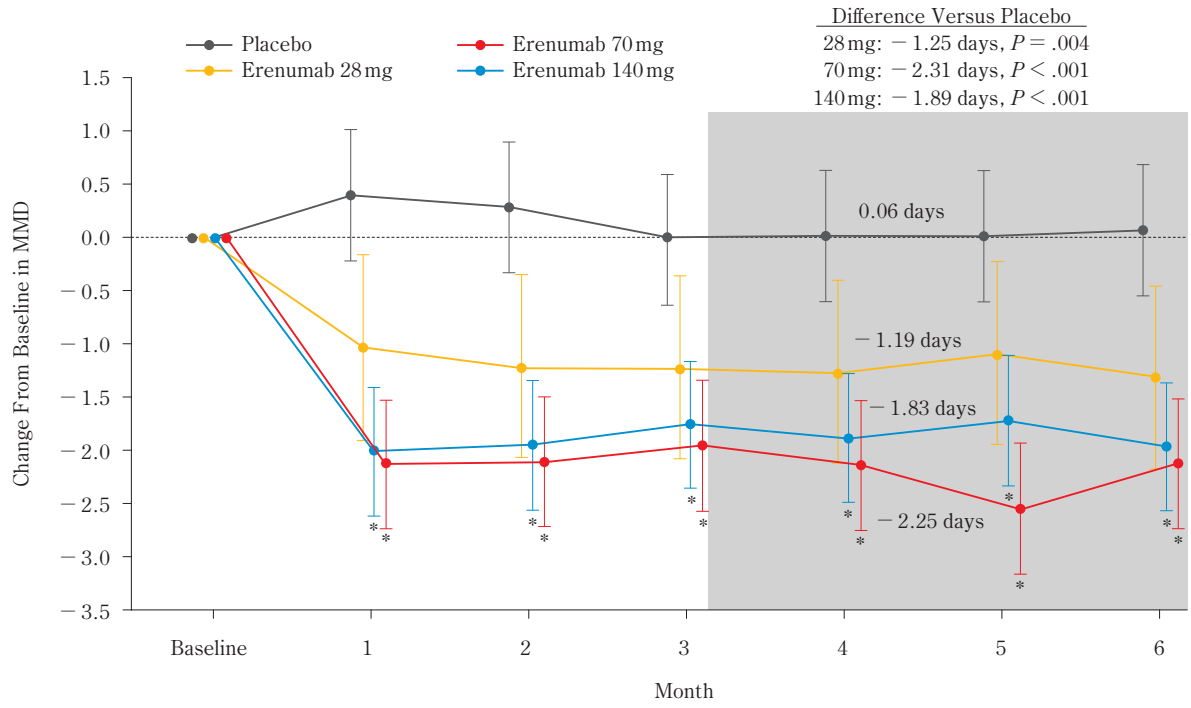
図 7　反復性片頭痛患者に対するエレヌマブ長期投与（最長 5 年間）による MMD および MSMD のベースラインからの変化日数（G-Ph2-EM-OLT 試験）

⑵ 国内臨床試験

① MMD のベースラインからの変化日数[45)47)]

日本人反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM 試験）では，エレヌマブの投与量（28 mg，70 mg および 140 mg）に関わらず，エレヌマブ初回投与後から MMD が減少した。二重盲検試験の最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD は，プラセボ群（0.06 日増加）に対して，28 mg 群で 1.19 日，70 mg で 2.25 日，140 mg 投与で 1.83 日減少し，すべてのエレヌマブ群で統計学的に有意な平均 MMD の減少が認められた［プラセボ群との最小二乗平均値の差：28 mg 群 − 1.25 日（p ＝ 0.004），70 mg 群 − 2.31 日（p ＜ 0.001），140 mg 群 − 1.89 日（p ＜ 0.001）］（**表 3** および **図 8**）。しかし，28 mg 群の効果は限定的であり，140 mg 群の効果は 70 mg 群のものを超えるものではなかった。

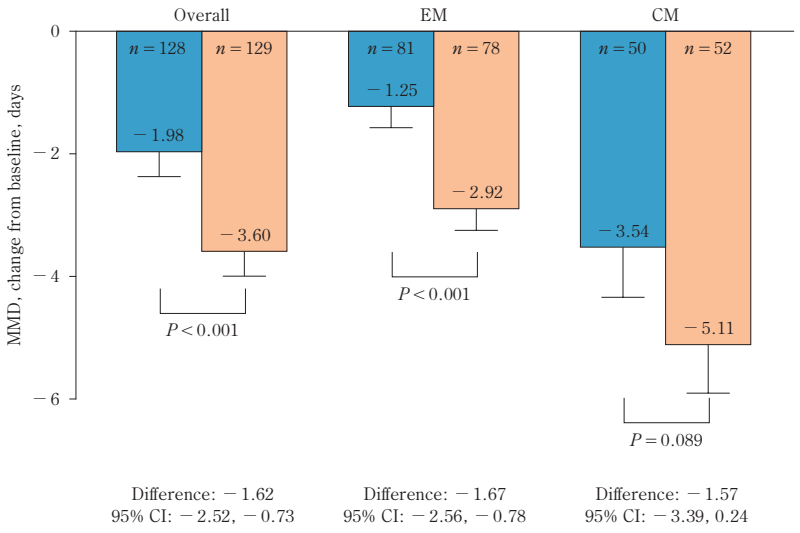
このため，国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）ではエレヌマブ 70 mg を 4 週間に 1 回皮下投与を推奨用量として有効性の検証が行われた。J-Ph3-



Change from baseline in MSMD. Data are shown as LSM with 95% CIs. The gray-shaded area represents months 4-6.
Confidence interval (CI); least squares mean (LSM); migraine-specific medication treatment days (MSMD).
*Denotes statistical significance.
(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Sakai F, et al. Headache 59(10): 1731-1742, 2019. Doi: 10.1111/head.13652. [Reference 45] © 2019 Amgen Inc.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 8　日本人反復性片頭痛患者でのエレヌマブの効果：MMD のベースラインからの変化日数（J-Ph2-EM 試験）



Change in MMD over months 4, 5 and 6. Mean change is shown inside each bar. Error bars indicate SE. Mean difference between groups along with a 95% CI and *p*-value is reported on the right. CM, chronic migraine; EM, episodic migraine; MMD, monthly migraine days.
(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Takeshima T, et al. Headache 61(6): 927-935, 2021. Doi: 10.1111/head.14138. [Reference 47] © 2021 Amgen Inc.)

図 9　日本人片頭痛患者の全体集団，反復性および慢性片頭痛患者の部分集団でのエレヌマブの効果：MMD のベースラインからの変化日数（J-Ph3-EM/CM 試験）

表 4　国内第Ⅱ相および第Ⅲ相試験の二重盲検試験の最終評価時点での副次評価項目の成績

（A）国内試験：MMD のベースラインから 50%以上減少の達成割合

Study	Phase	≥ 50% reduction in MMD	Placebo	Erenumab		
				28 mg	70 mg	140 mg
20120309 [45)48)]	Ⅱ	Number of patients in EAS	136	66	135	136
		Patients with ≥ 50% reduction from baseline at week 24, n (%)	10 (7.4)	13 (19.7)	39 (28.9)	37 (27.2)
		Odds ratio (95% CI)		3.21 (1.30, 7.88)	5.60 (2.60, 12.06)	4.73 (2.24, 9.99)
		p-value		0.009	＜0.001	＜0.001
20170609 [47)48)]	Ⅲ	Number of patients in EAS	131		130	
		Patients with ≥ 50% reduction from baseline at week 24, n (%)	22 (16.8)		41 (31.5)	
		Odds ratio (95% CI)			2.33 (1.29, 4.23)	
		p-value			0.005	

The common odds ratios and P values were obtained from a Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusted by stratification factor(s).

（B）国内試験：MSMD のベースラインからの変化日数

Study	Phase	Migraine days per month	Placebo	Erenumab		
				28 mg	70 mg	140 mg
20120309 [45)48)]	Ⅱ	Number of patients in EAS	136	66	135	136
		Baseline, mean (SD)	5.57 (2.50)	5.54 (2.84)	5.45 (2.86)	5.97 (2.94)
		Change from baseline at week 24, LSM (95% CI)	0.88 (0.44, 1.33)	− 0.19 (− 0.80, 0.43)	− 1.19 (− 1.64, − 0.74)	− 1.16 (− 1.60, − 0.71)
		Difference from placebo (95% CI)		− 1.07 (− 1.80, − 0.35)	− 2.07 (− 2.66, − 1.49)	− 2.04 (− 2.63, − 1.45)
		p-value		0.004	＜0.001	＜0.001
20170609 [47)48)]	Ⅲ	Number of patients in EAS	131		130	
		Baseline, mean (SD)	9.23 (5.21)		9.57 (5.88)	
		Change from baseline at week 24, LSM (95% CI)	− 1.10 (− 1.74, − 0.46)		− 2.57 (− 3.21, − 1.93)	
		Difference from placebo (95% CI)			− 1.47 (− 2.24, − 0.71)	
		p-value			＜0.001	

The adjusted analysis utilized a generalized linear mixed model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, stratification factor(s), and baseline value as covariates and assumed a first-order autoregressive covariance structure. P values for pairwise comparisons were nominal p-values without multiplicity adjustment.

CI = confidence interval; EAS = efficacy analytical set; LSM = least squares means; MMD = monthly migraine days; MSMD = monthly acute migraine-specific medication treatment days; SD = standard deviation

注：国内での承認用法用量は，「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」である

EM/CM 試験の対象となった日本人反復性および慢性片頭痛患者でも，二重盲検試験の最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD は，プラセボ群（1.98 日減少）に対して，70 mg 群では 3.60 日減少し，70 mg 群で平均 MMD の統計学的に有意な減少が認められた［プラセボ群との最小二乗平均値の差：－1.62 日（p＜0.001）］（**表 3** および**図 9**）。

J-Ph3-EM/CM 試験の反復性片頭痛患者および慢性片頭痛患者の部分集団でも平均 MMD は，それぞれ 2.92 日（p＜0.001）および 5.11 日（p＝0.089）減少し，両患者集団の結果と同様に，エレヌマブ 70 mg 投与による臨床的に意義のある改善の傾向が認められた（**図 9**）。

② 反応率：MMD が 50%以上減少した被験者の割合[45)47)]

日本人反復性片頭痛患者（J-Ph2-EM 試験）に対する二重盲検試験の最終評価時点（第 4 ～ 6 カ月）での平均 MMD がベースラインから 50%以上減少

した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群の7.4%に対して，70 mg群で28.9%［5.60（2.60，12.06）］，140 mg群で27.2%［4.73（2.24，9.99）］と有意に高かった（いずれもp＜0.001）（**表4：A**）。

J-Ph2-EM試験と同様，日本人反復性および慢性片頭痛患者を対象とした試験（J-Ph3-EM/CM試験）でも平均MMDがベースラインから50%以上減少した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群の16.8%に対して，70 mg群で31.5%［2.33（1.29，4.23）］と有意に高かった（p＝0.005）（**表4：A**）。

③ 片頭痛に対する急性期治療薬の使用日数：MSMDのベースラインからの変化日数[45)47)]

日本人反復性片頭痛患者（J-Ph2-EM試験）に対する二重盲検試験のすべての評価時点でプラセボ群と比較してエレヌマブ群（70 mgおよび140 mg）で，統計学的に有意なMSMDの減少が認められた。二重盲検試験の最終評価時点（第4～6カ月）の平均MSMDは，プラセボ群の0.88日増加に対して，28 mg群で0.19日，70 mgで1.19日，140 mg群で1.16日減少し，すべてのエレヌマブ群で統計学的に有意な平均MSMDの減少が認められた［プラセボ群との最小二乗平均値の差：28 mg群－1.07日（p＝0.004），70 mg群－2.07日（p＜0.001），140 mg群－2.04日（p＜0.001）］（**表4：B**）。

J-Ph3-EM/CM試験でも，二重盲検試験の最終評価時点（第4～6カ月）での平均MSMDは，プラセボ群（1.10日減少）に対して，70 mg群で2.57日減少し，エレヌマブ投与による統計学的に有意な平均MSMDの減少が認められた［プラセボ群との最小二乗平均値の差：－1.47日（p＜0.001）］（**表4：B**）。

④ 日本人片頭痛患者での患者報告アウトカムの評価：HIT-6[45)]

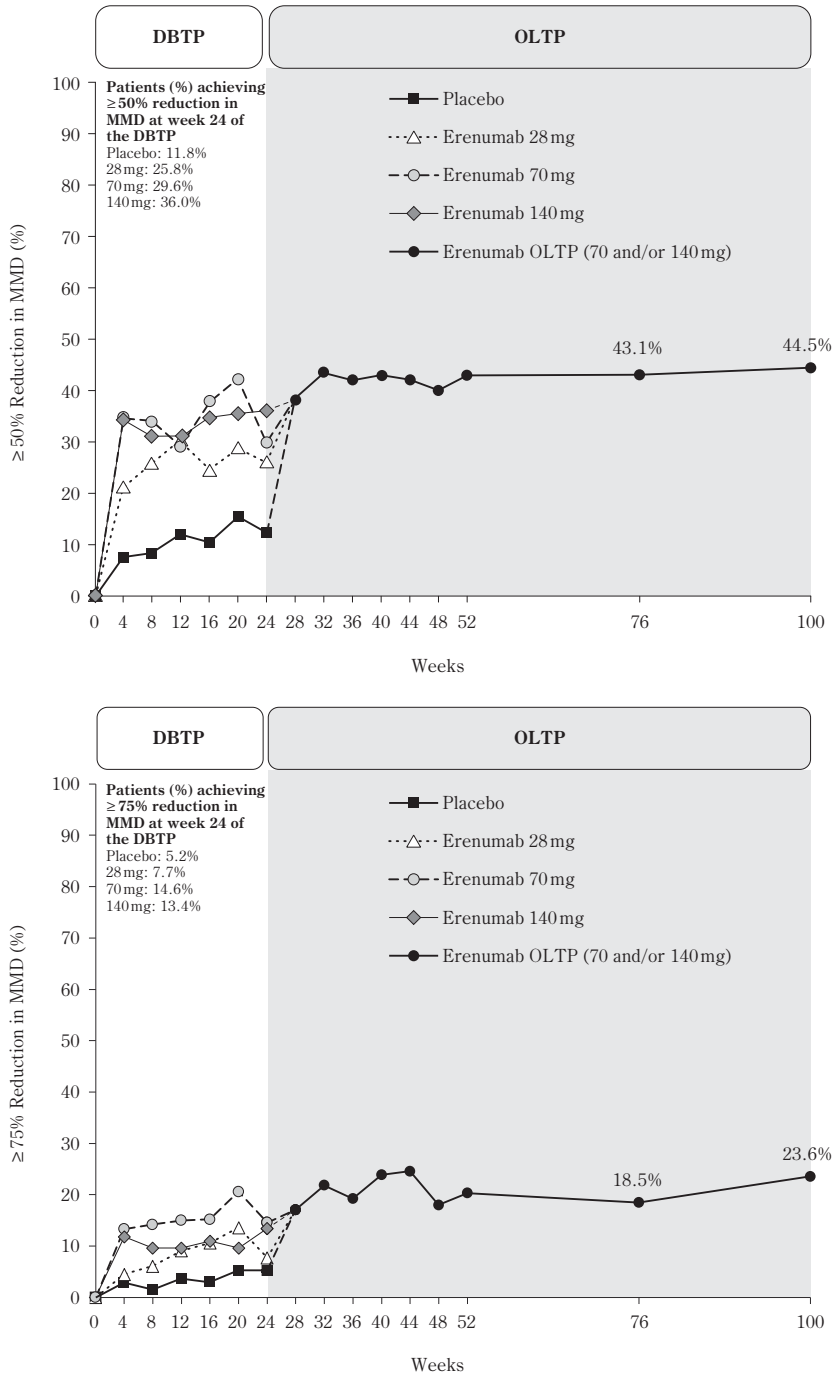
日本人反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM試験）におけるエレヌマブおよびプラセボ群のベースライン時のHIT-6スコアの平均値は57.4～58.9点（頭痛が日常生活にかなりの影響を与え，激しい痛みやその他の症状のために，家庭，仕事，学校や社会活動が妨げられている場合がある状態）の範囲であった。二重盲検試験の最終評価時点（第4～6カ月）の平均HIT-6スコアのベースラインからの変化量は，プラセボ群（－2.2点）に対して，70 mg群で－4.3点，140 mg群－4.2点であり，エレヌマブ（70 mgおよび140 mg）投与による統計学的に有意なHIT-6スコアの改善が認められた［プラセボ群との最小二乗平均値の差：70 mg群－2.1点（p＜0.001），140 mg群－2.0点（p＝0.001）］。両群ともにプラセボ群との差は集団間におけるMIDを上回っていた。また，臨床的に意味のある改善となる5点以上のHIT-6スコアの減少を示した被験者の割合［オッズ比（95%信頼区間）］は，プラセボ群で31.6%に対して，70 mg群で41.5%［1.54（0.93，2.54）（p＝0.092）］，140 mg群で44.9%［1.76（1.07，2.89）（p＝0.024）］であり，エレヌマブ群の方が高かった。

⑤ 日本人患者の長期投与での効果：MMDの変化，反応率，MSMDの変化およびHIT-6の変化[46)]

日本人反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM試験）では，二重盲検試験（24週）を完了した被験者（459例）を最長76週間の非盲検試験（J-Ph2-EM-OLT試験）に組み入れた。当初，非盲検試験のエレヌマブの投与量は70 mgであったが，試験実施計画書を改訂し，エレヌマブ投与量を140 mgに変更した。この改訂に伴い，すでに48週時来院を完了していた被験者（270例）は70 mg投与を継続することとし，48週時来院前の被験者（116例）は70 mgから140 mgに増量した。また，改訂後の移行例（73例）は，非盲検試験の全期間を通して140 mg投与とした。

459例中428例が非盲検試験を完了した。中止した被験者（31例）の中止理由は，被験者の希望（22例），有害事象（6例）およびその他（3例）であり，効果不十分による中止例は認められなかった。

日本人反復性片頭痛患者に対するエレヌマブ（70 mg，140 mgまたは70 mg/140 mg）の長期投与（最長100週間）でもMMDに対する効果は持続した。対象となった被験者のベースライン時（二重盲検試験前）の平均MMDは7.9日であり，最終評価時点（二重盲検試験期間を含む100週時点）でのMMDのベースラインからの変化日数は－2.9日であった［二重盲検試験終了の24週時点のMMDの変化日数：28 mg群－1.3日，70 mg群－2.3日，140



Proportions of patients achieving ≥ 50% reduction (upper panel) or ≥ 75% reduction (lower panel) from baseline in MMD.
Efficacy in the DBTP is shown by the randomized dose groups. Efficacy in the OLTP is shown for the total population. DBTP, double-blind treatment phase; MMD, monthly migraine days; OLTP, open-label treatment phase
(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Sakai F, et al. Headache 61(4): 653-661, 2021. Doi: 10.1111/head.14096. [Reference 46] © 2021 The Authors.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 10　日本人反復性片頭痛患者に対するエレヌマブ長期投与（最長 76 週間）による MMD がベースラインからの 50%以上および 75%以上減少した被験者の割合（J-Ph2-EM-OLT 試験）

表 5 反復性片頭痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（STRIVE 試験）の二重盲検試験期間の有害事象の発現頻度*

Event	Placebo (N = 319)	Erenumab, 70 mg (N = 314)	Erenumab, 140 mg (N = 319)
	number of patients (percent)		
Adverse event	201 (63.0)	180 (57.3)	177 (55.5)
Adverse events reported by ≥ 2% of patients in any trial group			
Nasopharyngitis	32 (10.0)	31 (9.9)	35 (11.0)
Upper respiratory tract infection	18 (5.6)	21 (6.7)	15 (4.7)
Sinusitis	7 (2.2)	7 (2.2)	11 (3.4)
Constipation	4 (1.3)	5 (1.6)	11 (3.4)
Arthralgia	6 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.2)
Fatigue	8 (2.5)	6 (1.9)	7 (2.2)
Nausea	6 (1.9)	7 (2.2)	6 (1.9)
Influenza	6 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)
Urinary tract infection	7 (2.2)	5 (1.6)	7 (2.2)
Back pain	7 (2.2)	6 (1.9)	6 (1.9)
Injection-site pain	1 (0.3)	10 (3.2)	1 (0.3)
Migraine	10 (3.1)	4 (1.3)	3 (0.9)
Hypertension	8 (2.5)	5 (1.6)	0
Adverse event leading to discontinuation of trial regimen	8 (2.5)	7 (2.2)	7 (2.2)
Serious adverse event †	7 (2.2)	8 (2.5)	6 (1.9)

* Data are for the safety analysis set (all patients who underwent randomization and received at least one dose of erenumab or placebo, analyzed according to randomly assigned trial regimen unless the dose received throughout the double-blind treatment phase differed from the one that had been randomly assigned). More than one adverse event could be reported by a patient.

† Serious adverse events are listed in Table S3 in the Supplementary Appendix[43].

(Reprinted from "N Engl J Med 377 (22): 2123-2132, 2017" [reference 43] with permission. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Translated with permission.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

mg 群 －2.2 日］。

非盲検試験の MMD の反応率も試験期間全体を通してほぼ一定の割合を維持し，100 週時点での MMD がベースラインから 50%以上および 75%以上減少した被験者の割合は，それぞれ 44.5%（177/398 例）および 23.6%（94/398 例）であった（**図 10**）。

MSMD のベースラインからの変化日数も非盲検試験期間を通して維持された。100 週時点での MSMD のベースライン（5.7 日）からの変化日数は－1.7 日であった［二重盲検試験終了の 24 週時点の MSMD の変化日数：28 mg 群 － 0.4 日，70 mg 群 － 1.1 日，140 mg 群 － 1.5 日］。また，ベースライン時に片頭痛薬を使用していた被験者集団の評価では，100 週時点での MSMD のベースライン（6.1 日）からの変化日数は－ 2.0 日であった。

また，100 週時点での HIT-6 スコアのベースライン（58.4 点）からの平均変化量は－ 6.4 点であった。HIT-6 スコアの平均変化量は非盲検試験期間を通して臨床的に意味のある改善となる 5 点以上のスコア減少を維持していた。

日本人反復性および慢性片頭痛患者を対象とした試験でも，海外での臨床試験の結果と同様，エレヌマブの片頭痛発作の予防効果が示された。また，患者報告アウトカム指標も評価した反復性片頭痛患者の臨床試験からは，日本人患者でのエレヌマブ投与による日常生活の影響や支障に対する改善効果が示された。

6. エレヌマブの安全性

⑴ 海外の主要臨床試験

① 海外第Ⅲ相試験（STRIVE 試験）[43]

反復性片頭痛患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（STRIVE 試験）の二重盲検試験期間での有害事象の発現頻度を**表 5** に示す。エレヌマブ 70 mg 群（314 例）および 140 mg 群（319 例）では，有害事

表 6　慢性片頭痛患者を対象とした海外第 II 相試験（G-Ph2-CM 試験）の二重盲検試験期間の有害事象の発現頻度

	Placebo (n = 282)	Erenumab 70 mg (n = 190)	Erenumab 140 mg (n = 188)
Adverse events	110 (39%)	83 (44%)	88 (47%)
Serious adverse events	7 (2%)	6 (3%)	2 (1%)
Abdominal adhesions	0	0	1 (< 1%)
Abdominal pain	0	0	1 (< 1%)
Cartilage injury	0	0	1 (< 1%)
Intervertebral disc protrusion	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Appendicitis	0	1 (< 1%)	0
Costochondritis	0	1 (< 1%)	0
Fibroma	0	1 (< 1%)	0
Non-cardiac chest pain	0	1 (< 1%)	0
Radius fracture	0	1 (< 1%)	0
Cholecystitis	1 (< 1%)	0	0
Migraine	1 (< 1%)	0	0
Pancreatitis	1 (< 1%)	0	0
Parotitis	1 (< 1%)	0	0
Urinary tract infection	1 (< 1%)	0	0
Vomiting	1 (< 1%)	0	0
Adverse events leading to treatment discontinuation	2 (< 1%)	0	2 (1%)
Constipation	0	0	1 (< 1%)
Gastro-oesophageal reflux disease	1 (< 1%)	0	0
Fatigue	0	0	1 (< 1%)
Panic attack	1 (< 1%)	0	0
Metrorrhagia	0	0	1 (< 1%)
Cough	1 (< 1%)	0	0
Dyspnoea	1 (< 1%)	0	0
Adverse events occurring in ≥ 2% of patients			
Injection-site pain	3 (1%)	7 (4%)	7 (4%)
Upper respiratory tract infection	4 (1%)	5 (3%)	6 (3%)
Nausea	7 (2%)	4 (2%)	6 (3%)
Nasopharyngitis	16 (6%)	6 (3%)	3 (2%)
Constipation	1 (< 1%)	0	8 (4%)
Muscle spasms	4 (1%)	1 (< 1%)	7 (4%)
Migraine	3 (1%)	3 (2%)	5 (3%)

Data are number of patients (%)

(Reprinted from Lancet Neurol 16(6) Tepper S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. pp. 425-434. Copyright (2017), with permission from Elsevier. [Reference 42])

注：国内での承認用法用量は，「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」である

象が 57.3%および 55.5%，重篤な有害事象が 2.5%および 1.9%，中止に至った有害事象がいずれも 2.2%に発現した。有害事象，重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度は，プラセボ群（319 例）（それぞれ 63.0%，2.2%および 2.5%）と同様であった。

② 海外第Ⅱ相試験（G-Ph2-CM 試験）[42]

慢性片頭痛患者を対象とした海外第 II 相試験（G-Ph2-CM 試験）での有害事象の発現頻度を**表 6** に示す。エレヌマブ 70 mg 群（190 例）および 140 mg 群（188 例）では，有害事象が 44%および 47%，重篤な有害事象が 3%および 1%に発現した。有害事象および重篤な有害事象の発現頻度は，プラ

表 7 海外臨床試験の二重盲検試験（4 試験併合データ）およびそれに続く非盲検投与試験（G-Ph2-EM-OLT 試験）のエレヌマブの曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度（100 人年あたりの発現件数）

	Double-blind treatment phase pooled data from four studies				Open-label treatment phase of current study		
	Placebo, N = 1043, *n* [*r*]	Erenumb			Erenumb		
		70 mg, N = 893, *n* [*r*]	140 mg, N = 507, *n* [*r*]	Total, N = 1,400, *n* [*r*]	70 mg, N = 383, *n* [*r*]	140 mg, N = 250, *n* [*r*]	Total, N = 383, *n* [*r*]
All AEs	551 [280.2]	460 [261.2]	267 [230.5]	727 [249.0]	323 [142.0]	216 [109.9]	340 [123.0]
Grade ≥ 2	321 [126.5]	252 [108.7]	153 [100.4]	405 [105.4]	249 [68.7]	180 [57.7]	286 [59.3]
Grade ≥ 3	40 [12.8]	36 [12.9]	22 [11.7]	58 [12.4]	55 [8.8]	40 [6.4]	83 [7.1]
Serious AEs	20 [6.3]	18 [6.4]	10 [5.2]	28 [5.9]	30 [4.5]	25 [3.8]	49 [3.8]
AEs leading to discontinuation of investigational product	13 [4.1]	15 [5.3]	12 [6.3]	27 [5.7]	16 [2.3]	2 [0.3]	18 [1.3]
Fatal AEs	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	1 [0.1]	1 [0.1]	2 [0.1]
Nasopharyngitis[b]	77 [25.4]	61 [22.5]	42 [23.2]	103 [22.8]	82 [14.2]	59 [10.1]	111 [10.6]
Upper respiratory tract infection	40 [12.7]	46 [16.6]	21 [11.1]	67 [14.4]	52 [8.3]	53 [8.8]	78 [6.7]
Influenza	20 [6.3]	20 [7.1]	11 [5.8]	31 [6.6]	36 [5.5]	31 [4.8]	56 [4.6]

Abbreviations: AEs, adverse events; *n*, number of patients reporting at least 1 occurrence of event; *r*, exposure-adjusted subject incidence rate per 100 subject-years.

[a] Events with ≥ 5 patients per 100 patient-years in either erenumab 70 mg/140 mg group during the open-label treatment phase.

[b] Nasopharyngitis was coded as viral upper respiratory tract infection in Medical Dictionary for Regulatory Activities version 20.0 used for double-blind treatment phase pooled analysis.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Ashina M, et al. Eur J Neurol 28(5): 1716-1725, 2021. Doi: 10.1111/ene.14715. [Reference 41] © 2021 The Authors.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

セボ群（282 例）（それぞれ 39％および 2％）と同様であった。中止に至った有害事象は，140 mg で 2 例（1％），プラセボ群で 2 例（＜1％）に認められたが，70 mg 群では認められなかった。

⑵ 海外の長期投与試験［268 週（5 年）］[41]

反復性片頭痛患者を対象として，海外で実施したプラセボ対照の二重盲検試験［12 週間：プラセボ群，70 mg 群，140 mg 群（4 試験併合データより）］とそれに続く非盲検試験の 256 週（5 年：70 mg 群，140 mg 群）の長期投与試験（G-Ph2-EM-OLT 試験）での曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度（100 人年あたりの発現件数）を**表 7** に示す。

海外 4 試験の安全性統合データの二重盲検試験でのエレヌマブ群（1,400 例）の曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度は，249.0/100 人年であり，プラセボ群（1,043 例）の 280.2/100 人年と同様であった。

二重盲検試験でのエレヌマブ群の重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度は，それぞれ 5.9/100 人年および 5.7/100 人年であり，プラセボ群の 6.3/100 人年および 4.1/100 人年と同様であった。

非盲検試験（383 例）での曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度は，123.0/100 人年であり，発現頻度の高い有害事象は鼻咽頭炎（10.6/100 人年），上気道感染（6.7/100 人年）およびインフルエンザ（4.6/100 人年）であった。また，非盲検試験での重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現頻度は，それぞれ 3.8/100 人年および 1.3/100 人年であった。二重盲検試験と比較して，非盲検試験での有害事象，重篤な有害事象，中止に至った有害事象の発現頻度の増加は認められなかった。2 例の死亡が報告されたが，いずれも担当医師によってエレヌマブ投与との関係なしと判定された。

非盲検試験において，平均の収縮期血圧（systolic blood pressure: SBP）および拡張期血圧（diastolic blood pressure: DBP）および心拍数に意味がある変化は認めなかった。平均 SBP/DBP は，ベースラインで 118/75 mmHg，追跡終了時で 121/78 mmHg と 5 年間にわたり血圧上昇（2 ～ 3 mmHg）を認めたが，その程度と傾向は，Framingham Heart Study で報告された加齢に伴う血圧上昇と類似していた[57)58)]。エレヌマブは，反復性片頭痛患者に対して，少なくとも 5 年間投与において良好な忍容性を

表 8　エレヌマブ 70 mg または 140 mg 投与後の全試験期間（5 年）を通じての抗エレヌマブ抗体の発現

	Erenumab 70 mg/140 mg (N = 401)
Patients with post-baseline results − N1	400
Baseline results, n (%)	
Binding antibody positive	0 (0.0)
Neutralizing antibody positive	0 (0.0)
Post-baseline results, n (%)	
Binding antibody positive	39 (9.8)
Transient[a]	30 (76.9)
Neutralizing antibody positive	3 (0.8)
Transient[a]	2 (66.7)
First occurrence of binding antibody positive relative to first erenumab 70 mg or 140 mg dose	
Baseline to 3 months	9 (2.3)
＞3 − 6 months	14 (3.5)
＞6 − 9 months	5 (1.3)
＞9 − 12 months	7 (1.8)
＞12 − 18 months	1 (0.3)
＞18 − 24 months	2 (0.5)
＞24 − 36 months	0 (0.0)
＞36 − 48 months	1 (0.3)
＞48 months	0 (0.0)

[a] Negative antibody result at the last time point tested for the patient; percentage based on patients with a post-baseline binding or neutralizing antibody. One patient withdrew from the study so subsequent neutralizing antibody status could not be determined.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Ashina M, et al. Eur J Neurol 28(5): 1716-1725, 2021. Doi: 10.1111/ene.14715. [Reference 41] © 2021 The Authors.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

示した。また，新たな安全性シグナルは認められなかった。

⑶ 海外臨床試験（免疫原性）

① 免疫原性[41]

前述した海外で実施した長期投与試験（G-Ph2-EM-OLT 試験）におけるエレヌマブ 70 mg または 140 mg 投与後の全試験期間（5 年）を通した抗エレヌマブ抗体の発現，エレヌマブに対する中和抗体陽性に関する成績を**表 8** に示す。

抗エレヌマブ抗体の発現は 9.8%（39/400 例）と低く，更に発現例のうち，エレヌマブに対する中和抗体陽性は 3 例（0.8%）であった。抗エレヌマブ抗体の発現の多くは，一過性の発現であり，発現例の 76.9%（30/39 例）は試験終了時までに陰性に戻った。中和抗体陽性 3 例中 2 例も，試験終了時までに陰性に戻り，残りの 1 例は試験を中止したため，その後の中和抗体の状態を判定することはできなかった。抗エレヌマブ抗体の多くは，エレヌマブ投与開始後 1 年間に発現（35/39 例）し，特に投与開始後 6 カ月間に発現（23/39 例）した。また，抗エレヌマブ抗体発現と有害事象発現との関連性は認められなかった。

⑷ 米国および欧州の添付文書の記載：注目すべき有害事象／副作用[59)60)]

米国および欧州のエレヌマブの添付文書では，「警告および注意」として過敏症反応，便秘および高血圧症が記載されている。また，欧州の添付文書では注目すべき副作用の一つとして注射部位反応が記載されている。以下にこれらの事象に関する情報を記載する。

① 過敏症反応

海外の市販後データでは，エレヌマブ治療開始後

表 9 国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM 試験）の二重盲検試験期間での有害事象の要約

n (%)	Placebo (N = 136)	Erenumab 28 mg (N = 66)	Erenumab 70 mg (N = 135)	Erenumab 140 mg (N = 137)
Adverse events	92 (67.6)	40 (60.6)	95 (70.4)	95 (69.3)
Adverse events in ≥ 2% of patients in any group				
Nasopharyngitis	40 (29.4)	22 (33.3)	39 (28.9)	45 (32.8)
Constipation	2 (1.5)	0 (0.0)	6 (4.4)	7 (5.1)
Pharyngitis	3 (2.2)	3 (4.5)	5 (3.7)	3 (2.2)
Back pain	2 (1.5)	3 (4.5)	7 (5.2)	1 (0.7)
Dental caries	3 (2.2)	2 (3.0)	6 (4.4)	2 (1.5)
Gastroenteritis	4 (2.9)	2 (3.0)	2 (1.5)	5 (3.6)
Upper abdominal pain	1 (0.7)	1 (1.5)	5 (3.7)	2 (1.5)
Grade ≥ 3 adverse events	4 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.2)	0 (0.0)
Serious adverse events	4 (2.9)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
Adverse events leading to discontinuation of investigational product	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 and coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 20.1. Analysis of safety included all patients who received ≥ 1 dose of investigational product, analyzed according to randomized treatment unless the incorrect dose was received during the double-blind treatment phase.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Sakai F, et al. Headache 59(10): 1731-1742, 2019. Doi: 10.1111/head.13652. [Reference 45] © 2019 Amgen Inc.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

に発疹，血管浮腫およびアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。過敏症反応の多くは，非重篤で，エレヌマブ投与後数時間以内に発現したが，投与 1 週間以降に発現した事例も認められた。エレヌマブ治療開始後に重篤または重度の過敏症反応が発現した場合には，投与を中止し，適切な処置を行う必要がある。

② 便秘／重篤な合併症を伴う便秘

海外の市販後データでは，エレヌマブ治療開始後に外科的処置が必要な事例を含む入院が必要となる重篤な合併症を伴う便秘が報告されている。このような重篤な合併症を伴う便秘は，多くはエレヌマブ初回投与後に発現した事象であるが，初回投与以降の治療継続中に発現した症例も報告されている。

便秘はエレヌマブの臨床試験で最も多く見られた有害事象の一つである。臨床試験で報告された便秘はほとんどが軽度または中等度であった。国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）でのエレヌマブ 70 mg 群の便秘の発現頻度は 4.6%であり，海外臨床試験の発現頻度と明らかな差はなかった。

なお，消化管運動を低下させる薬剤の併用は重度の便秘や便秘に関連した合併症のリスクを増加させる可能性があると考えられる。

③ 高血圧症

海外の市販後データでは，エレヌマブ治療開始後に高血圧の発現および高血圧の悪化が報告されている。これらの患者の多くは，高血圧の既往または高血圧のリスク因子を有していた。これらの事象に対する薬物治療が必要な症例の中には入院が必要な症例もあった。高血圧はエレヌマブ治療中のあらゆる時点で発現する可能性があるが，多くは投与 7 日以内に報告された。また，高血圧の発現または悪化の大部分はエレヌマブ初回投与後に報告された。高血圧症が報告された患者の多くではエレヌマブ投与を中止した。

④ 注射部位反応

海外でのプラセボ対照試験の二重盲検試験期間（12 週間）の安全性統合データでは，報告された注射部位反応の重症度は軽度から中等度であった。エレヌマブ 70 mg 投与の 1 例が注射部位発疹のため投与を中止した。報告された注射部位反応の大部分は，局所の疼痛，紅斑およびそう痒感であった。注射部位疼痛はエレヌマブ投与後 1 時間以内に多くは消失した。

⑸ 国内の主要臨床試験

① 国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM 試験）[45]

日本人反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相

表 10　国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）の二重盲検試験期間での有害事象の要約

	Placebo (N = 131) n (%)	Erenumab 70 mg Q4W (N = 130) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)*	77 (58.8)	85 (65.4)
CTCAE grade ≥ 2	66 (50.4)	72 (55.4)
CTCAE grade ≥ 3	2 (1.5)	4 (3.1)
CTCAE grade ≥ 4	1 (0.8)	0 (0.0)
TEAEs leading to investigational product discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)
Most frequent TEAEs (≥ 3% in either treatment group)		
Nasopharyngitis	37 (28.2)	35 (26.9)
Back pain	6 (4.6)	7 (5.4)
Constipation	1 (0.8)	6 (4.6)
Pharyngitis	4 (3.1)	5 (3.8)
Stomatitis	2 (1.5)	5 (3.8)
Diarrhea	1 (0.8)	5 (3.8)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.8)	5 (3.8)
Gastroenteritis	4 (3.1)	4 (3.1)
Dental caries	2 (1.5)	4 (3.1)
Serious adverse events	2 (1.5)	2 (1.5)
Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	1 (0.8)
Appendicitis	1 (0.8)	0 (0.0)
Ovarian adenoma	1 (0.8)	0 (0.0)
Brain contusion †	0 (0.0)	1 (0.8)
Clavicle fracture †	0 (0.0)	1 (0.8)
Skull fracture †	0 (0.0)	1 (0.8)
Subarachnoid hemorrhage †	0 (0.0)	1 (0.8)
Wound †	0 (0.0)	1 (0.8)

N = Number of patients in the safety analysis set

n = Number of patients reporting at least one occurrence; % = n/N × 100

* Coded using MedDRA version 22.1. CTCAE version 4.03

† From a patient who reported 5 serious TEAEs due to a bike accident which was not treatment-related.

(Adapted from reference 47 with permission. It is licensed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Takeshima T, et al. Headache 61(6): 927-935, 2021. Doi: 10.1111/head.14138. [Reference 47] © 2021 Amgen Inc.)

試験（J-Ph2-EM 試験）の二重盲検試験期間での有害事象の要約を**表 9** に示す。

70 mg 群（135 例）および 140 mg 群（137 例）の有害事象，重篤な有害事象および中止に至った有害事象のそれぞれの発現頻度は，70 mg 群で 70.4％，0.7％，1.5％，140 mg で 69.3％，0.7％，0.0％であり，プラセボ群（136 例）の 67.6%，2.9%，0.7%と同様であった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は，上咽頭炎，便秘，咽頭炎，背部痛，齲歯，胃腸炎，上腹部痛であった。便秘はプラセボ群，70 mg および 140 mg でそれぞれ 1.5%，4.4%および 5.1%に発現した。また，プラセボ群と比較して，エレヌマブ群では，注射部位関連事象の発現頻度が高かった（すべての注射部位関連事象の発現頻度 3%未満）。

エレヌマブ群では 3 例に重篤な有害事象［全身性エリテマトーデス（SLE），手骨折および胃腸炎と腸結核］が報告された。このうち，エレヌマブ 70 mg 群で発現した SLE は，エレヌマブ投与との関連ありと判断され，エレヌマブ投与中止に至った事象であった。この被験者は関節リウマチでメトトレキサートおよびプレドニゾロンで治療中であった。

② 国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）[47]

日本人反復性および慢性片頭痛患者を対象とした

国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）の二重盲検試験期間（24 週間）での有害事象の要約を**表 10** に示す。

エレヌマブ 70 mg 群（反復性片頭痛 79 例，慢性片頭痛 51 例の計 130 例）の有害事象，重篤な有害事象および中止に至った有害事象のそれぞれの発現頻度は，65.4%，1.5%，0.0%であり，プラセボ群（131 例）の 58.8%，1.5%，0.0%と同様であった。エレヌマブ 70 mg 群でよく見られた有害事象（4%以上）は，上咽頭炎（26.9%），背部痛（5.4%）および便秘（4.6%）であった。エレヌマブ 70 mg 群の 2 例に重篤な有害事象が報告されたが，いずれもエレヌマブ投与との関連なしと判断された。

エレヌマブ 70 mg の月（4 週）に 1 回の治療は，日本人反復性片頭痛患者および日本人慢性片頭痛患者に対して良好な安全性を示した。

⑹ 国内の長期投与試験［100 週（2 年）］

① 日本人患者でのエレヌマブ長期投与の安全性（J-Ph2-EM-OLT 試験）[46]

日本人反復性片頭痛患者を対象としたプラセボ対照の国内二重盲検試験（24 週間）とそれに続く非盲検試験（76 週）での，曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度（100 人年あたりの発現件数）を検討した。

二重盲検試験のエレヌマブ群（338 例）の曝露期間調整済みの有害事象の発現頻度は，271.0/100 人年で，プラセボ群の 257.3/100 人年と同様であった。

非盲検試験での曝露期間調整済みの有害事象発現頻度は，全例（459 例）で 207.1/100 人年で，二重盲検試験（プラセボ群：257.3/100 人年，エレヌマブ群：271.0/100 人年）と比較して増加は認められなかった。非盲検試験での発現頻度の高い有害事象は，鼻咽頭炎（60.1/100 人年），インフルエンザ（10.9/100 人年），胃腸炎（5.8/100 人年），背部痛（4.7/100 人年），咽頭炎（3.9/100 人年），上腹部痛（3.6/100 人年），齲歯（3.6/100 人年），膀胱炎（3.6/100 人年），気管支炎（3.0/100 人年）であった。重篤な有害事象の発現頻度は，非盲検試験では 3.7/100 人年であり，二重盲検試験のプラセボ群（6.5/100 人年）とエレヌマブ群（1.9/100 人年）の中間の値であった。中止に至った有害事象の発現頻度は，非盲検試験では 0.8/100 人年であり，二重盲検試験のプラセボ群（1.6/100 人年）およびエレヌマブ群（1.3/100 人年）より低かった。

非盲検試験中に新たな安全性シグナルは認められなかった。日本人反復性片頭痛患者に対するエレヌマブ 2 年投与での安全性プロファイルはこれまでに報告されている試験結果と同様であった。

⑺ 国内臨床試験（免疫原性）

① 免疫原性[45)47]

国内第Ⅱ相試験（J-Ph2-EM 試験）の二重盲検試験期間ではエレヌマブ投与の 2.4%（8/338 例），国内第Ⅲ相試験（J-Ph3-EM/CM 試験）の二重盲検試験期間では，エレヌマブ投与の 5.4%（7/129 例）に抗エレヌマブ抗体が発現したが，エレヌマブに対する中和抗体は認められなかった。

⑻ CGRP 阻害の潜在的なリスク[61]

CGRP は片頭痛のみではなく，様々な生理学的反応や恒常性維持反応に関与するペプチドである。CGRP は，心血管系の保護作用や血圧の制御，消化管での粘膜構造の維持や消化管運動の調節，創傷治癒の促進等に関与していると考えられている。このため，CGRP やその受容体を標的とした抗体製剤による CGRP の非選択的な阻害は，片頭痛患者でのリスクが高い心血管系への影響を含む，様々な潜在的なリスクがあると考えられる。

以下にエレヌマブの心血管系への影響と片頭痛の急性期治療薬スマトリプタンとの併用による影響を評価した試験の結果を示す。

① エレヌマブの血圧への影響：海外臨床試験の併合解析[62]

海外で実施した 4 つのプラセボ対照試験の安全性統合データを用いて，エレヌマブ投与による血圧への影響を評価した。ベースラインおよび二重盲検試験の各評価時点（12 週間まで）での安静時の SBP/DBP は，投与群間および評価時期に関わらず同様であった。また，プラセボ群とエレヌマブ群の各評価時点で SBP（20 mmHg 以上）または DBP（10 mmHg 以上）が増加した被験者の割合に，臨床的に意味のある差は認められなかった（**表 11**）。

② 冠動脈疾患による安定狭心症患者の運動時間に対するエレヌマブの影響[63]

冠動脈疾患による安定狭心症を有する患者を対象にエレヌマブ投与によるトレッドミル運動負荷試験（exercise treadmill test: ETT）の総運動時間への影響を評価した。

表 11　海外臨床試験の二重盲検試験の各評価時点においてベースラインから SBP が 20 mmHg 以上または DBP が 10 mmHg 以上増加した被験者の割合（4 試験併合データ）

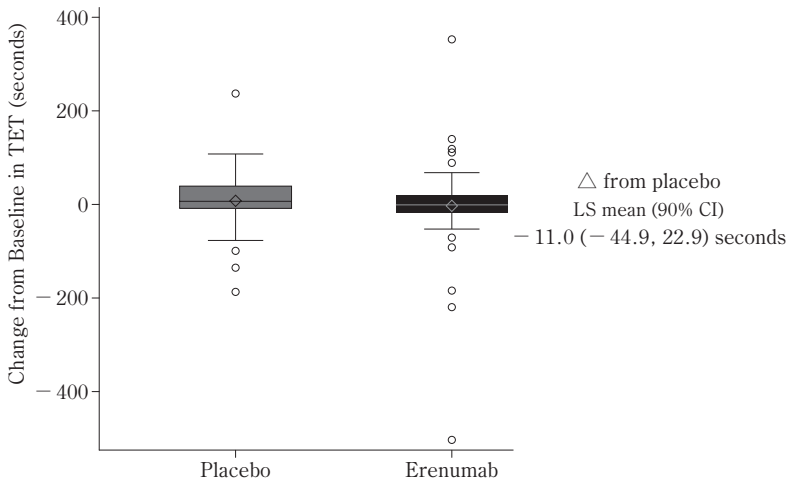
	Placebo QM (n = 1,043)	Erenumab 70 mg QM (n = 893)	Erenumab 140 mg QM (n = 507)
Week 4			
No. of patients with SBP/DBP result	1,022	878	501
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP ≤ 140 mm Hg	15 (1.5)	14 (1.6)	8 (1.6)
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP > 140 mm Hg	9 (0.9)	6 (0.7)	3 (0.6)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP ≤ 90 mm Hg	57 (5.6)	61 (6.9)	46 (9.2)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP > 90 mm Hg	10 (1.0)	19 (2.2)	2 (0.4)
Week 8			
No. of patients with SBP/DBP result	997	871	497
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP ≤ 140 mm Hg	12 (1.2)	17 (2.0)	7 (1.4)
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP > 140 mm Hg	3 (0.3)	6 (0.7)	3 (0.6)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP ≤ 90 mm Hg	58 (5.8)	65 (7.5)	47 (9.5)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP > 90 mm Hg	15 (1.5)	12 (1.4)	2 (0.4)
Week 12			
No. of patients with SBP/DBP result	985	860	482
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP ≤ 140 mm Hg	10 (1.0)	24 (2.8)	8 (1.7)
SBP increase ≥ 20 mm Hg to SBP > 140 mm Hg	8 (0.8)	8 (0.9)	4 (0.8)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP ≤ 90 mm Hg	70 (7.1)	67 (7.8)	44 (9.1)
DBP increase ≥ 10 mm Hg to DBP > 90 mm Hg	12 (1.2)	12 (1.4)	7 (1.5)

Abbreviations: DBP = diastolic blood pressure; QM = once monthly; SBP = systolic blood pressure.
Data are presented as number (%) of patients, except as specified.
Data from 12 weeks of double-blind treatment (or in the STRIVE study, the first 12 weeks of double-blind treatment) was integrated.
(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by Wolters Kluwer Health, Inc. in Kudrow D, et al. Neurology 94(5): e497-e510, 2020. Doi: 10.1212/WNL.0000000000008743. [Reference 62] © 2019 The Author(s).)
注：国内での承認用法用量は，「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」である

割付けに従い被験者にエレヌマブ 140 mg（45 例）またはプラセボ（44 例）を単回静脈内投与し，投与約 30 分後に ETT を行った。エレヌマブ群とプラセボ群の総運動時間のベースラインからの変化量は，それぞれ－ 2.9 秒および 8.1 秒であり，両投与群の調整平均値の差は－11.0 秒であった（**図 11**）。90％信頼区間の下限（－44.9 秒）は，事前に設定した非劣性マージン（－90 秒）の範囲内であり，エレヌマブの総運動時間に対する影響はプラセボに対して非劣性であると判断された。

③ エレヌマブとスマトリプタン併用による血圧とスマトリプタンの薬物動態への影響[64]

実臨床では，エレヌマブと急性期治療薬のトリプタンとが併用されるケースが想定される。そこで，健康成人 34 名を対象にエレヌマブとスマトリプタン併用による血圧，薬物動態，安全性への影響を第 I 相試験としてプラセボ対照の二重盲検試験で評価した。スマトリプタン単剤投与群（対照群：Day 1 と Day 4 にプラセボ静脈投与，Day 2 と Day 5 にスマトリプタン 6 mg を 1 時間空けて皮下に 2 回 / 日投与）とエレヌマブとスマトリプタン併用投与群（Day 1 にプラセボ静脈投与，Day 2 と Day 5 にスマトリプタン 6 mg を 1 時間空けて皮下に 2 回 / 日投与，Day 4 にエレヌマブ 140 mg 静脈内投与）とで比較した。対照群に対する動脈圧の最小二乗時間加重平均値の差は，－0.04 mmHg（90％信頼区間：－2.2，2.1）であり，事前に設定した 90％信頼区間の上限 5 mmHg を下回り，臨床的に意味がある差は認められなかった。また，SBP および DBP の最小二乗時間加重平均値の差は，それぞれ－1.9 mmHg および 1.01 mmHg であり，併用による臨床的な影響は同様に認められなかった。

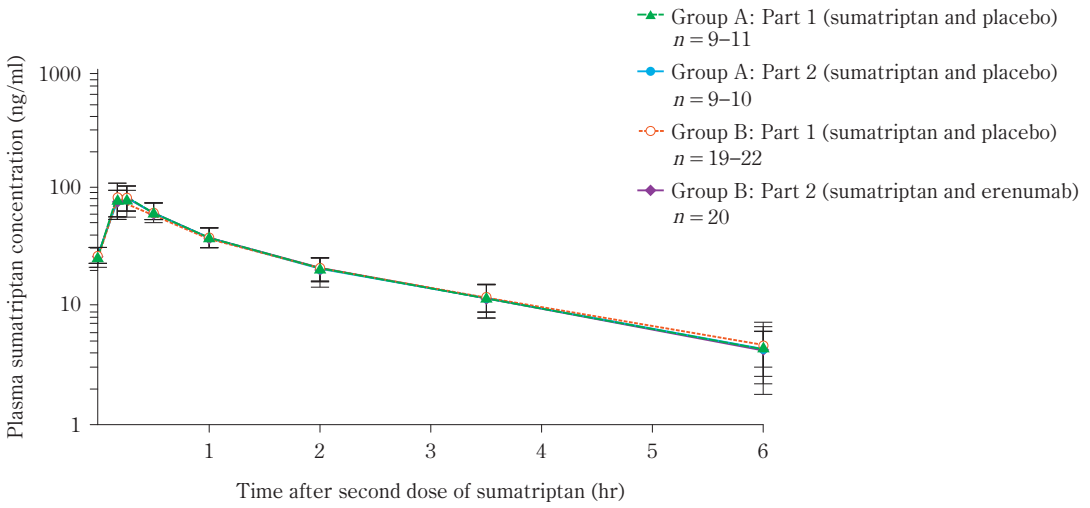


Change from baseline in total exercise time (TET). Effect of erenumab on total exercise time (TET) during the post-treatment exercise treadmill test (ETT). The box plot and whisker plot illustrate the median (line in middle of the box), mean (diamond), interquartile range (box), 1.5 interquartile range (whiskers), and outliers (open circles). CI, confidence interval.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/], originally published by John Wiley & Sons in Depre C, et al. Headache 58(5): 715-723, 2018. Doi: 10.1111/head.13316. [Reference 63] © 2018 Amgen Inc.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 11 冠動脈疾患による安定狭心症を有する患者にエレヌマブを単回静脈内投与したときのトレッドミル運動負荷試験による総運動時間への影響



Data presented are mean ± standard deviation.

(Reprinted under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 [https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/], originally published by SAGE Publications in de Hoon J, et al. Cephalalgia 39(1): 100-110, 2019. Doi: 10.1177/0333102418776017. [Reference 64] © International Headache Society 2018.)

注：国内での承認用法用量は，「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」である

図 12 血漿中スマトリプタン濃度推移

Day 5 の 2 回目のスマトリプタン投与から 6 時間後までの血漿中スマトリプタン濃度推移を**図 12** に示す。対照群に対するスマトリプタンの最高血漿中濃度，0 から 6 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{6hr}），0 から無限時間まで外挿した AUC（AUC_{∞}）の最小二乗幾何平均値の比は，それぞれ 0.95，0.98 および 1.00 であり，併用によるスマトリプタンの薬物動態に影響は認められなかった。また，エレヌマブとスマトリプタン併用に関連する安全性の臨床所見は認められなかった。

これらの心血管系に対する評価はエレヌマブの短期間の投与ならびに限られた症例での結果であるため，実臨床でのエレヌマブ投与患者の長期の安全性データの集積が必要である。

7. ま と め

本稿では，片頭痛の特徴や疾患負担，病態生理，従来の治療法に加え，新たな片頭痛予防薬であるエレヌマブの海外および日本での臨床試験の結果をレビューした。エレヌマブは，片頭痛の発現に重要な役割を果たす CGRP 受容体を標的とした完全ヒト IgG2 モノクローナル抗体である。反復性片頭痛患者と慢性片頭痛患者を対象としたエレヌマブの臨床試験の結果は，先行する海外の成績と同様に日本人患者においても，エレヌマブの投与により，MMD が減少し，患者報告アウトカム指標も評価した反復性片頭痛患者の臨床試験からは，日常生活や社会活動の影響や支障に対する改善効果が示された。これらの結果は，エレヌマブの片頭痛の予防療法での短期および長期投与の有効性を支持するものであった。また，エレヌマブの安全性および忍容性は良好であり，長期にわたる治療の継続が可能であると考えられた。日本における片頭痛予防の従来の治療薬の大半は，片頭痛患者の特定の治療ニーズに対応できるように設計されたものでなく，いくつかの副作用発現や忍容性のため，その使用は限られていた。CGRP 関連薬剤による特異的治療は，病態生理に即した片頭痛治療へとシフトしている。日常生活や社会活動の疾病負担の大きい片頭痛に対して，エレヌマブは，日本人片頭痛患者の治療アウトカム向上に寄与する新たな予防療法になると期待される。

8. 利 益 相 反

著者である平松且稔，鬼塚康弘，長谷部美紀，吉田龍司，沼知陽太郎は，アムジェン株式会社の社員である。

9. 謝　　辞

本稿はアムジェン株式会社の出資により，株式会社アスカコーポレーションの三宅義昭氏がメディカルライティングを支援した。

引 用 文 献

1）Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia*. **17**(1): 15-22, 1997.
2）日本頭痛学会．京都頭痛宣言（2005 年）．Available at: https://www.jhsnet.net/kyoto_2005.html. Accessed Feb 20, 2021.
3）頭痛の診療ガイドライン作成委員会編．頭痛の診療ガイドライン 2021．日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修，医学書院，2021.
4）Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. 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* **53**(4): 644-655, 2013.
5）Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm* **20**(1): 22-33, 2014.
6）Berger A, Bloudek LM, Varon SF, et al. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract* **12**(7): 541-549, 2012.
7）Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: a retrospective claims analysis. *Cephalalgia* **37**(5): 470-485, 2017.
8）Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* **38**(1): 1-211, 2018.
9）Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* **55**(Suppl 2): 103-122, 2015.
10）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* **390**(10100): 1211-1259, 2017.
11）Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine

prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* **68**(5): 343-349, 2007.
12) Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* **11**(4): 289-299, 2010.
13) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* **44**(1): 8-19, 2004.
14) Vo P, Fang J, Bilitou A, et al. 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* **19**(1): 82, 2018.
15) Hazard E, Munakata J, Bigal ME, et al. The burden of migraine in the United States: current and emerging perspectives on disease management and economic analysis. *Value Health* **12**(1): 55-64, 2009.
16) Kikui S, Chen Y, Todaka H, et al. Burden of migraine among Japanese patients: a cross-sectional National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain* **21**(1): 110, 2020.
17) Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, et al. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache* **59**(5): 659-681, 2019.
18) de Tommaso M, Vecchio E, Quitadamo SG, et al. Pain-related brain connectivity changes in migraine: a narrative review and proof of concept about possible novel treatments interference. *Brain Sci* **11**(2): 234, 2021.
19) Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* **97**(2): 553-622, 2017.
20) 下村登規夫，古和久典，高橋和郎．頭痛の疫学．*日内会誌* **82**(1): 8-13, 1993.
21) 小谷和彦，下村登規夫．頭痛の疫学．*Mod Physician* **20**(6): 703-705, 2000.
22) Lipton RB, Stewart WF, Simon D. Medical consultation for migraine: results from the American Migraine Study. *Headache* **38**(2): 87-96, 1998.
23) Lipton RB, Scher AI, Steiner TJ, et al. Patterns of health care utilization for migraine in England and in the United States. *Neurology* **60**(3): 441-448, 2003.
24) Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* **18**(8): 795-804, 2019.
25) Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, et al. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* **169**(2): 683-696, 2010.
26) Alevizaki M, A Shiraishi A, Rassool FV, et al. The calcitonin-like sequence of the beta CGRP gene. *FEBS Lett* **206**(1): 47-52, 1986.
27) Walker CS, Conner AC, Poyner DR, et al. Regulation of signal transduction by calcitonin gene-related peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* **31**(10): 476-483, 2010.
28) Liang YL, Khoshouei M, Deganutti G, et al. Cryo-EM structure of the active, Gs-protein complexed, human CGRP receptor. *Nature* **561**(7724): 492-497, 2018.
29) Luebke AE, Dahl GP, Roos BA, et al. Identification of a protein that confers calcitonin gene-related peptide responsiveness to oocytes by using a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator assay. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**(8): 3455-3460, 1996.
30) Dakhama A, Larsen GL, Gelfand EW. Calcitonin gene-related peptide: role in airway homeostasis. *Curr Opin Pharmacol* **4**(3): 215-220, 2004.
31) Zaki M, Coudron PE, McCuen RW, et al. H. pylori acutely inhibits gastric secretion by activating CGRP sensory neurons coupled to stimulation of somatostatin and inhibition of histamine secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **304**(8): G715-G722, 2013.
32) Mönnikes H, van der Voort IR, Wollenberg B, et al. Gastric perception thresholds are low and sensory neuropeptide levels high in helicobacter pylori-positive functional dyspepsia. *Digestion* **71**(2): 111-123, 2005.
33) Uddman R, Edvinsson L, Ekblad E, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): perivascular distribution and vasodilatory effects. *Regul Pept* **15**(1): 1-23, 1986.
34) Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* **94**(4): 1099-1142, 2014.
35) Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* **17**(2): 174-182, 2018.
36) Tedeschi G, Russo A, Conte F, et al. Increased interictal visual network connectivity in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* **36**(2): 139-147, 2016.
37) Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **55**: 533-552, 2015.
38) Noseda R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci* **13**(2): 239-245, 2010.
39) Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, et al. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain* **137**(Pt 1): 232-241, 2014.
40) Sun H, Dodick DW, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* **15**(4): 382-390, 2016.

41）Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol* **28**(5): 1716-1725, 2021.
42）Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* **16**(6): 425-434, 2017.
43）Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* **377**(22): 2123-2132, 2017.
44）Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* **38**(6): 1026-1037, 2018.
45）Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. A randomized phase 2 study of erenumab for the prevention of episodic migraine in Japanese adults. *Headache* **59**(10): 1731-1742, 2019.
46）Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, et al. Long-term efficacy and safety during open-label erenumab treatment in Japanese patients with episodic migraine. *Headache* **61**(4): 653-661, 2021.
47）Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* **61**(6): 927-935, 2021.
48）アムジェン株式会社．エレヌマブ皮下注 70 mg オートインジェクター，エレヌマブ皮下注 70 mg シリンジ，申請資料概要.
49）Schwedt T, Reuter U, Tepper S, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain* **19**(1): 92, 2018.
50）Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* **39**(7): 817-826, 2019.
51）Ashina M, Tepper S, Brandes JL, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* **38**(10): 1611-1621, 2018.
52）Broessner G, Reuter U, Bonner JH, et al. The spectrum of response to erenumab in patients with episodic migraine and subgroup analysis of patients achieving ≥ 50%, ≥ 75%, and 100% response. *Headache* **60**(9): 2026-2040, 2020.
53）Brandes JL, Diener HC, Dolezil D, et al. The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving ≥ 50%, ≥ 75%, and 100% response. *Cephalalgia* **40**(1): 28-38, 2020.
54）Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: results of the STRIVE study. *Neurology* **95**(5): e469-e479, 2020.
55）Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology* **92**(20): e2309-e2320, 2019.
56）Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine: patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology* **92**(19): e2250-e2260, 2019.
57）Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* **100**(4): 354-360, 1999.
58）Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* **103**(9): 1245-1249, 2001.
59）Amgen Inc. AIMOVIG® (erenumab). USPI. 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761077s009lbl.pdf. Accessed Mar 22, 2021.
60）Amgen Inc. AIMOVIG® (erenumab). Summary of Product Characteristics. 2020. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf. Accessed Mar 22, 2021.
61）Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain* **18**(1): 96, 2017.
62）Kudrow D, Pascual J, Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology* **94**(5): e497-e510, 2020.
63）Depre C, Antalik L, Starling A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of erenumab on exercise time during a treadmill test in patients with stable angina. *Headache* **58**(5): 715-723, 2018.
64）de Hoon J, Van Hecken A, Vandermeulen C, et al. Phase 1, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the effects of erenumab (AMG 334) and concomitant sumatriptan on blood pressure in healthy volunteers. *Cephalalgia* **39**(1): 100-110, 2019.

Novel Drug for Migraine Prophylaxis:
Mode of Action, Efficacy and Safety of Erenumab

Katsutoshi HIRAMATSU[1)]／Yasuhiro ONIZUKA[1)]／Miki HASEBE[1)]／Ryuji YOSHIDA[2)]／Yotaro NUMACHI[2)]

1）Medical Affairs, Amgen K.K., Tokyo, Japan
2）Development, Amgen K.K., Tokyo, Japan

Abstract

Antibodies targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) are expected to be effective for migraine prophylaxis in treatment guidelines in the USA and Europe, and multiple drugs including erenumab have been approved. In Japan, CGRP-related drugs including galcanezumab, erenumab, and fremanezumab were approved in 2021. Taking into account the pathophysiology of migraine, new options for prophylactic treatment of migraine are increasing in Japan.

This review article summarizes the characteristics, disease burden, pathophysiology, and conventional treatments of migraine, as well as the results of major overseas clinical studies and Japanese clinical studies of erenumab, a new class of anti-CGRP receptor antibody for migraine prophylaxis. Since CGRP is a peptide involved not only in migraine but also in various physiological and homeostatic responses, the potential risk of CGRP inhibition was also reviewed based on the results of clinical studies with erenumab. The results of clinical studies with erenumab in Japanese patients with episodic and chronic migraine showed that, similarly to the previous overseas studies, erenumab therapy reduced the number of migraine days per month (MMD), and the results of the clinical study with erenumab in Japanese patients with episodic migraine, in which patient-reported outcome measures were also evaluated, showed improvement effects on challenges and obstacles in activities of daily living and social activities. These results support the short- and long-term efficacy of erenumab for migraine prophylaxis. In addition, erenumab was safe and well tolerated, suggesting that long-term treatment can be continued. Most conventional migraine prophylaxis therapies in Japan are not designed to meet the specific treatment needs of migraine patients. The use of these treatments was limited by the occurrence of several adverse drug reactions and tolerability. Anti-migraine therapeutic strategies using CGRP-related drugs have shifted towards more precise migraine treatments according to the pathophysiology. Erenumab is expected to be a new preventive therapy for migraine, which has a large burden of disease in daily life and social activities, contributing to the improvement of treatment outcomes in Japanese migraine patients.