1. 薬理学的分類

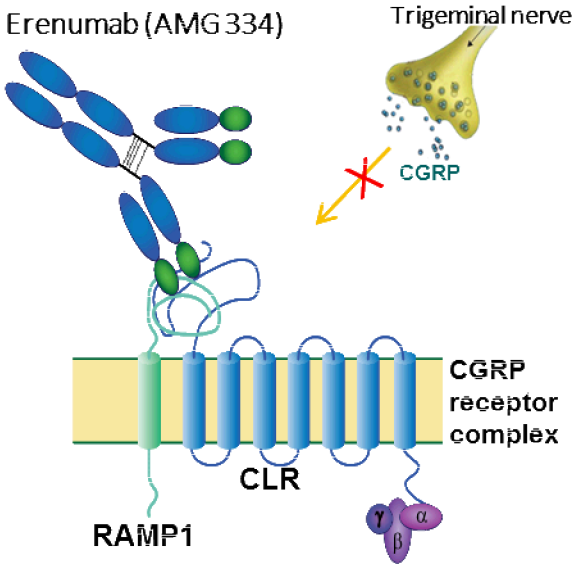
エレヌマブ（開発コード：AMG 334）はカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）受容体（R）に対する強力で選択的なヒト免疫グロブリンG2モノクローナル抗体である。

2. 作用機序

CGRPは侵害受容性シグナル伝達を調節する神経ペプチドであり、片頭痛の病態生理に関連する血管拡張物質である。他の神経ペプチドとは対照的に、血漿CGRPレベルは片頭痛中に有意に増加し、頭痛の軽減とともに正常に戻ることが示されている（Raddant, 2011; Goadsby, 1990）。さらに、CGRPの静脈内注入は患者の片頭痛様頭痛を誘発し、CGRPが片頭痛の原因となる可能性を示唆する（Edvinsson, 2015; Lassen, 2002; Guo, 2016; Silberstein, 2015）。CGRP-Rは片頭痛の病態生理に関連する部位に存在する。

エレヌマブは、CGRP-Rに対するヒトモノクローナルアンタゴニスト抗体であり、同じくカルシトニンレセプターファミリーであるアドレノメデュリン、カルシトニン、及びアミリン受容体に対して有意な薬理学的活性はなく、CGRP-Rに対するアゴニスト活性もない。エレヌマブは強力かつ特異的にCGRPの結合と競合し、CGRP-R（図 1）におけるその機能を阻害する。

図 1　エレヌマブの作用機序



3. 予定している適応症

片頭痛は最も一般的な神経疾患の1つであり、最も一般的な一次性頭痛である。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位となっており（GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017）、個人にとっても社会経済的にも大きな負担となっている。日本における年間有病率は8.4%であり、米国の成人の約12%、欧州及びカナダでは成人の15%が片頭痛に罹患している（Sakai and Igarashi, 1997; Stovner and Andree, 2010; Lipton et al, 2007）。基礎

となる病態生理を直接標的とし、片頭痛患者の広範な集団において、効果的で使いやすく、忍容性が良く、長期の治療効果をもたらすことができる新しい予防療法に対する高いアンメットメディカルニーズがある。

本製造販売承認申請は、エレヌマブの成人片頭痛患者における片頭痛予防を効能・効果とし、その根拠となる情報を提供する。申請用法・用量であるエレヌマブの4週に1回、70 mgの投与は、良好な安全性と忍容性プロファイルに加え、片頭痛のスペクトラム［反復性片頭痛（EM）及び慢性片頭痛（CM）］にわたって患者に臨床的な意義のあるベネフィットを提供する。本剤の臨床データパッケージには、評価資料として4試験の第I相試験、片頭痛患者を対象とした2試験の有効性及び安全性を確認する国内第II相試験及び第III相試験が含まれ（参考資料として4試験の第I相試験、6試験の海外第II相及び第III相試験が含まれる）、エレヌマブが国内外のEM及びCM患者に投与された際の、エレヌマブの有効性及び安全性を総合的に評価することが可能であった。

EM及びCM患者を対象とした臨床試験の結果に基づいて海外規制当局からEM及びCMを適応症として承認を取得した。国内では第II相試験でEM患者、第III相試験でEM及びCM患者を対象に臨床試験を実施した。本製造販売承認申請は、エレヌマブの片頭痛患者における片頭痛予防に対する有効性、安全性及び忍容性に関するデータに基づくものである。

4. 参考文献

Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies agianst CGRP and its receptor in migraine treatment. Brit J Clin Pharmacol. 2015;80(2):193–99.

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 countiries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017;390:1211-59.

Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Ann Neurol. 1990;28(2):183-187.

Guo S. et al. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. Pain 2016:157:2773–2781.

Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. 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;68:343-349.

Raddant A, Russo A. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. Expert Rev Mol Med. 2011;13(36):1–18.

Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. Cephalalgia. 1997;17(1):15-22

Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic monoclonal antibodies: what headache specialist need to know. Headache. 2015;55(8):1171–82.

Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010;11:289-299.