

| | |
|-------|--|
| CQ- 3 | 抗 CGRP 抗体（ガルカネズマブ）はどのような患者に使用するか。またどのように投与するか。 |
|-------|--|

| | |
|-----|--|
| 推 奨 | <ul style="list-style-type: none"> ● 3カ月以上の片頭痛日数が1ヵ月に平均4日以上である成人の片頭痛患者において、日常生活の指導や急性期治療薬の服用を適切に行っても日常生活に支障をきたし、保険適用のある既存の片頭痛予防薬が忍容性や副作用から使用の継続ができない片頭痛患者への投与が推奨される。 ● 初回にローディングドーズとして240mg、以降は1カ月間隔で120mgを皮下投与する。 ● 3カ月(3回投与後)を目安に治療上の有益性を評価し、症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮する。またその後も定期的に投与継続の要否について検討する。 ● 投与は重篤な副作用の発現時に適切な対応をとることが可能な医療機関で行う必要がある。 ● 新規作用機序の抗体薬であり、患者への経済的負担があることから、使用に際し、患者に必要性和安全性について、十分な説明が必要である。 ● 投与開始にあたり、医師要件、1ヵ月あたりの片頭痛日数、投与前の治療要件、投与開始3ヵ月終了時点の評価を診療報酬明細書に記載する必要がある。 <p style="text-align: center;">(強い推奨, エビデンスの確実性: A)</p> |
|-----|--|

背景・目的

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin-gene related peptide：CGRP）に結合する遺伝子組換えヒト化 IgG4 モノクローナル抗体であるガルカネズマブは新規の作用機序を有する片頭痛予防薬であり、薬理作用や安全性プロファイルが既存の片頭痛予防薬と明らかに異なる。わが国での有効性および安全性に関する情報が十分ではなく、2021年4月に厚生労働省から公表されたガルカネズマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドライン¹に基づき、日本頭痛学会として、ガルカネズマブ投与を考慮する患者およびその使用方法に関するガイドラインを作成した。

解説・エビデンス

片頭痛治療の主な目的は、痛みの軽減、生活機能の回復、および頭痛の頻度の減少などである。治療法は、頭痛頻度、障害レベル、過去の治療歴、および患者の好みに基づいて決定される。治療法として教育的介入、生活習慣の改善、

および片頭痛誘因や増悪因子の管理，ならびに急性期治療および予防療法が含まれる²。

医薬品の有効性・安全性の確保のためには，添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに，近年の科学技術の進歩により，抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で，これらの医薬品を真に必要な患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており，経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）³においても，革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。この方針に基づき，2021 年 4 月に厚生労働省から，ガルカネズマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインが公表された。同ガイドラインでは投与の要否の判断にあたっては，以下の 1～4 のすべてを満たす患者であることを確認としている。

1. 国際頭痛分類第 3 版(ICHHD-3)を参考に十分な診療を実施し，前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している，または慢性片頭痛であることが確認されている。
2. 本剤の投与開始前 3 カ月以上において，1 カ月あたりの migraine headache days（MHD:片頭痛又は片頭痛の疑い[注]が起こった日数）が平均 4 日以上である。
3. 睡眠，食生活の指導，適正体重の維持，ストレスマネジメント等の非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり，それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。
4. 本剤で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬（プロプラノロール塩酸塩，バルプロ酸ナトリウム，ロメリジン塩酸塩等）のいずれかが，下記①～③のうちの 1 つ以上の理由によって使用又は継続できない。
 - ① 効果が十分に得られない
 - ② 忍容性が低い
 - ③ 禁忌，又は副作用等の観点から安全性への強い懸念がある

[注]片頭痛の疑いとは，ICHHD-3 の 1.1 「前兆のない片頭痛」の診断基準の C（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，のうち少なくとも 2 項目）あるいは D（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，のうち少なくとも 1 項目）を完全には満たさない発作をさす。片頭痛発作の早期に急性期治療薬を服用し軽減した場合など、片頭痛と確定診断された患者自身が片頭痛の発作であると考えているが、診断基準の項目を満たさない発作が該当する。

米国頭痛学会のコンセンサス⁴では，18 歳以上で 1 カ月あたり 4 日以上 MHD をもつ片頭痛患者で，6 週間の投与で 2 種類以上の片頭痛予防薬[①トピ

ラマート, ②Divalproex sodium/バルプロ酸, ③ β 遮断薬 (メトプロロール, プロプラノロール, timolol, アテノロール, ナドロール), ④三環系抗うつ薬 (アミトリプチリン, ノルトリプチリン), ⑤選択的セロトニン阻害薬 (ベンラファキシン, デュロキセチン), ⑥その他, 米国神経学会/米国頭痛学会のガイドラインでレベル A または B で推奨されている薬剤] に対して, 副作用や効果不十分がみられる片頭痛患者を CGRP 関連製剤の適応としている. わが国の片頭痛予防薬の保険適用が認められているのはバルプロ酸, プロプラノロール, ロメリジンの 3 種類であり, 最適使用推進ガイドラインでは上記 4 の項目が採用されている.

ガルカネズマブの海外/国内のいずれの臨床試験も 1 ヶ月あたり 4 日以上 MHD をもつ片頭痛患者を対象としている. 通常, 成人にはガルカネズマブ (遺伝子組換え) として初回に 240mg を皮下投与し, 以降は 1 カ月間隔 120 mg を皮下投与する. 日本人の片頭痛患者にガルカネズマブの初回用量 240mg のローディングドーズで 120mg 投与開始と比較し, 速やかに定常状態に到達する⁵. オートインジェクターも同時に販売されており, 将来的には自己注射の導入も視野に入っている.

欧州頭痛連合のコンセンサス⁶では, エキスパートオピニオンとして, CGRP 関連製剤導入時に服用している片頭痛予防薬について, 反復性片頭痛の場合は中止, 慢性片頭痛の場合は, CGRP 関連製剤の効果がみられてからの中止を勧めている. 添付文書⁷や最適使用推進ガイドラインには, 投与時に併用している予防薬に対する言及はなく, 現時点では, 必要性を考慮して個々に判断する必要がある.

18 歳以上を対象としているため, 海外/国内のいずれの臨床試験も 18 歳未満の小児/思春期の患者は除外されており, 今後の臨床試験が期待される⁸. わが国でも 6 歳以上の小児/思春期のガルカネズマブの臨床試験が行われている. CGRP の阻害は血管収縮を来さないとされているが, 海外/国内のガルカネズマブの臨床試験では, 特殊な片頭痛サブタイプ [片麻痺性片頭痛 (孤発性又は家族性), 眼筋麻痺性片頭痛および脳幹性前兆を伴う片頭痛 (脳底型片頭痛) を含む] の罹患歴を有する患者は対象から除外されており, 現時点ではこれらの患者への投与はエビデンスが不十分である.

ヒト IgG は胎盤関門を通過することが知られている. ガルカネズマブはウサギおよびラットにおいて胎児への移行が報告されているが, 胎児に有害な影響は認められなかった⁵). ガルカネズマブのヒトの乳汁中への移行および授乳された乳児への影響は不明であるが, ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られていることから, 授乳された乳児への移行の可能性が考えられる⁵. 2019 年 12 月 31 日時点での世界保健機関のファーマコビジランスデータベースである VigiBase からの CGRP 関連製剤の安全性に関する報告⁹)では, 94 件 (erenumab; 50 件, ガルカネズマブ; 31 件, fremanezumab; 13 件) でみられる. 薬物曝露は妊娠前 5.3% (5/94), 妊娠中 90.4% (85/94), 授乳中 1.1% (1/94), 父親の曝露 1.1% (1/94), 曝露時間不明 2.1% (2.1%) であった.

45.7%(43/94)では副作用の報告（母体毒性 18 件，母乳育児不良 1 件，自然流産 3 件，早産/未熟児 3 件，先天性欠損症 2 件）がみられたが，他の薬剤と比較して，特定の母体毒性や主要な先天性欠損症のパターンまたは自然流産の報告の増加は見られなかった．添付文書⁷では，妊婦又は妊娠している可能性のある女性および授乳婦に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（有益投与）とされている．現時点では妊婦における安全性のエビデンスは不十分であり慎重な判断が望まれる．

ガルカネズマブ投与中は症状の経過を十分に観察し，投与開始後 3 カ月（3 回投与後）を目安に治療上の有益性を評価し，症状の改善が認められない場合には，本剤の投与中止を考慮し，その後も定期的に投与継続の要否について検討し，頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には，本剤の投与中止を考慮する¹⁾．米国頭痛学会のコンセンサス⁴においては，3 カ月毎（3 カ月製剤は 6 カ月毎）に評価し，①3 カ月平均の MHD の 50%以上の減少，もしくは②MIDAS(Migraine Disability Assessment; ベースラインが 11-20 点の場合は 5 点以上の減少，20 点以上の場合は 30%以上の減少)，MPFID(Migraine Physical Function Impact Diary; 5 点以上の減少)，HIT-6(6-item Headache Impact Test; 5 点以上の減少)のいずれか，がみられる場合を臨床的に意味のある改善としている．

有害事象に関しては注射部位疼痛が最多であるが，アナフィラキシー，血管浮腫，蕁麻疹等の重篤な過敏症が報告されているので，観察を十分に行い，必要に応じて適切な処置をとる^{1,7)}．重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてあらわれることがあり，また反応が長引くこともある^{1,7)}．有害事象が認められた場合には，以後の投与の中止も考慮する¹⁾．

米国の慢性片頭痛患者での経口片頭痛予防薬の検討¹⁰⁾では，経口片頭痛予防薬の 1 年間の継続率は約 14%であり，クラスによる差はほとんどない．中止理由として，効果不十分や副作用が多いが，費用負担も挙げられている．抗体医薬品であるガルカネズマブは既存の片頭痛予防薬に比べて，高価であり，患者に経済的な負担を強いることになる．投与に際しては，患者に必要性和安全性について，十分な説明が必要である．現時点では，ガルカネズマブレスポンダーのバイオマーカーは明らかではないが，医療経済的にもガルカネズマブの恩恵を強く受けることが期待される患者を見極め，投与開始後もコストベネフィットにも注意して，継続の可否を判断する必要がある．

ガルカネズマブ投与開始にあたっては，最適使用推進ガイドラインに基づき，以下の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが求められている¹¹⁾（保医発 0420 第 5 号，令和 3 年 4 月 20 日）．

本製剤の投与開始に当たっては，次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること．

①本製剤に関する治療の責任者として配置されている医師について、以下のアに該当し、イ～オのいずれかの学会の専門医の認定を有していることとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～オのうち該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件オ」までのうち該当するものを全て記載）。

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に5年以上の臨床経験を有している。

イ 日本神経学会

ウ 日本頭痛学会

エ 日本内科学会（総合内科専門医）

オ 日本脳神経外科学会

②本剤の投与開始前3ヶ月以上における1ヶ月あたりのMHDの平均。

③本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下のアに該当し、イ～エのいずれかを満たす患者であることを確認することとされているため、本剤投与前の片頭痛発作の発症抑制薬による治療の状況（「前治療要件ア」から「前治療要件エ」のうち該当するものを全て記載）。

ア 非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。

イ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、効果が十分に得られず使用又は継続ができない。

ウ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、忍容性が低く使用又は継続ができない。

エ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念があり使用又は継続ができない。

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3カ月（3回投与後）を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮することとされているため、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。

参考文献のリスト

1. 最適使用推進ガイドライン ガルカネズマブ（遺伝子組換え）：
[https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000768564.pdf\(2021.5.6\)](https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000768564.pdf(2021.5.6))
2. Lipton RB, Silberstein SD: Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55(Suppl 2): 103-122.
3. 経済財政運営と改革の基本方針2016 : [https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2016/summary_ja.pdf\(2021.5.6\)](https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2016/summary_ja.pdf(2021.5.6))
4. American headache society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59(1):1-18.
5. エムガルティ®皮下注120 mg オートインジェクター, エムガルティ®皮

- 下注120 mg シリンジ インタビューフォーム 2021年4月改訂（第2版）
6. 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*.2019;20(1): 6.
 7. エムガルティ®皮下注120 mg オートインジェクター, エムガルティ®皮下注120 mg シリンジ 添付文書 2021年4月改訂（第3版）
 8. Papetti L, Ursitti F, Moavero R, Ferilli MAN, Sforza G, Tarantino S, Vigevano F, Valeriani M. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol*.2019;10: 771.
 9. Nosedà R, Bedussi F, Gobbi C, Zecca C, Ceschi A. Safety profile of erenumab, galcanezumab and fremanezumab in pregnancy and lactation: Analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Cephalalgia 2021 Online ahead of print*.
 10. 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;37(5):470-485.
 11. 抗CGRP抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について（保医発0420第5号，令和3年4月20日）：
https://www.hospital.or.jp/pdf/14_20210420_05.pdf(2021.5.6)