

CQ- 5

抗 CGRP 受容体抗体（エレヌマブ）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

- 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で十分な効果が得られない、または忍容性や禁忌・副作用の観点から使用、または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。
- 本剤70mgを4週間に1回皮下投与する。
- 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な投与継続の要否について検討する。
- 投与時に併用している予防薬は、慢性片頭痛患者ではエレヌマブの効果を確認してからの漸減・中止、反復性片頭痛では必要性を考慮して判断する。
- 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。
- 本剤投与後に、重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）を伴う便秘が発現する可能性があることを患者に説明し、便秘が回復しない、または悪化する場合には医療機関を受診するように指導する。
- 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。

強い推奨，エビデンスの確実性：A

背景・目的

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin-gene related peptide：CGRP）受容体に結合する遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であるエレヌマブは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8月に厚生労働省から公表されたエレヌマブ（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、エレヌ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，ならびに急性既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とする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8月に厚生労働省から，エレヌマブ（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するとしている。

1. 国際頭痛分類第3版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か月以上において，1か月あたりの片頭痛日数が平均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. 本邦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

米国頭痛学会のコンセンサス⁴⁾では，18歳以上で1か月あたり4日以上MHD(monthly headache days)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〔トピラマート，Divalproex sodium/バルプロ酸，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），三環系抗うつ薬（ Amitriptyline，Nortriptyline，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），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，副作用がみられたり効果不十分である片頭痛患者を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。

エレヌマブの海外/国内のいずれの臨床試験も1ヵ月あたり4日以上片頭痛をもつ片頭痛患者を対象としている。通常，成人にはエレヌマブ（遺伝子組換え）として70mgを4週間に1回皮下投与する⁵⁾。海外では140mg製剤が販売されているが，わが国では発売されていない。皮下注ペン型で販売されており，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¹⁾には，投与時に併用している予防薬に対する言及はないが，慢性片頭痛に使用される機会が多いことから，欧州頭痛連合のコンセンサスに従い，エレヌマブの効果を確認してからの中止が望まれる。反復性片頭痛では，必要性を考慮して判断する必要がある。

エレヌマブの海外の臨床試験は18歳以上，国内では20歳以上を対象としているため，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⁾。わが国では6歳以上の小児/思春期の反復性片頭痛および慢性片頭痛において，エレヌマブの有効性及び安全性を評価する第3相試験が行われている⁹⁾。

CGRPの阻害は血管収縮を来さないとされているが，海外/国内のエレヌ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）および脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底型片頭痛）を含む〕の既往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。エレヌマブは生殖発生毒性試験（カニクイザル）において胎盤移行が認められた。なお，臨床用量の40倍の曝露量で実施した生殖発生毒性試験（カニクイザル）において，妊娠，胎児又は出生後の発達（生後6カ月まで）に影響は認められなかった⁵⁾。エレヌ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¹⁰⁾では，94件（エレヌマブ; 50件，ガルカネズマブ; 31件，フレマネズマブ; 13件）で見られる。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23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，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。現時点では妊婦および授乳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。

エレヌ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ヵ月毎（3ヵ月製剤は6ヵ月毎）に評価し、①3ヵ月平均の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⁾。便秘は臨床試験で報告された最も一般的な有害事象の1つであるが、市販後の海外でのリアルワールドのデータとして、重篤な合併症（腸閉塞、糞塊、腹部膨満及びイレウス等）として、入院や手術が必要となる便秘が報告され^{12),13)}、アメリカ食品医薬品局から安全性関連情報が発出されている¹⁴⁾。これらの症例の大部分は、エレヌマブの初回投与後に報告されている^{1),7)}。本剤投与後に、重篤な合併症を伴う便秘が発現する可能性があることを患者に説明し、便秘が回復しない、または悪化する場合には医療機関を受診するように指導する必要がある⁷⁾。医師は便秘の有無を確認し、必要に応じて緩下剤の投与やエレヌマブの投与の中止を考慮する必要がある。特に便秘の既往歴を有する患者および消化管運動低下を伴う薬剤を併用している患者では発現リスクが高くなるおそれがあるため注意を要する⁷⁾。

米国の慢性片頭痛患者での経口片頭痛予防薬の検討¹⁵⁾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。抗体医薬品であるエレヌ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。投与に際してが、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、エレヌ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、医療経済的にもエレヌ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。

エレヌ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¹⁶⁾（保医発 0811 第 4 号，令和 3 年 8 月 11 日）。

本製剤の投与開始にあたっては、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、投与開始にあたっては、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ヶ月あたりの片頭痛日数の平均。

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 エレヌマブ（遺伝子組換え）：

<https://www.pref.nagasaki.jp/shared/uploads/2021/08/1628654469.pdf>

(2021.8.13)

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(2021.8.13)
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. アイモビーグ®皮下注70mgペン インタビューフォーム 2021年6月改訂 (第1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. アイモビーグ®皮下注70mgペン添付文書 2021年6月改訂 (第1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. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=32782> (2021.8.13)
10. <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?clinicalTrialId=32783> (2021.8.13)
11. 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;41: 789-798.
12. Robblee J, Devick KL, Mendez N, Potter J, Slonaker J, Starling AJ. Real-world patient experience with erenumab for the preventive treatment of migraine. *Headache* 2020;60: 2014-2025.
13. Kanaan S, Hettie G, Loder E, Burch R: Real-world effectiveness and tolerability of erenumab: a retrospective cohort study. *Cephalalgia* 2020;40: 1511-1522.
14. U.S. Food and Drug Administration: Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC).<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1894> (2021.8.13)
15. 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.

16. 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0811第4号，令和3年8月11日）：

http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20210811_03.pdf (2021.8.13)