

CQ- 6

CGRP 関連抗体薬と既存の予防薬の併用療法はどのように実施するか。

推奨

- CGRP関連抗体薬と既存の予防薬の併用療法のエビデンスは現時点で不十分であるが、臨床試験や海外の実臨床において広く行われていることより、既存の予防薬に一定の効果がある場合は、CGRP関連抗体薬の併用が勧められる。
- 既存の予防薬にCGRP関連抗体薬を併用した場合は、4~12週間を目途にCGRP関連抗体薬の効果を判定し、症状の改善が認められれば、既存の予防薬の減量、中止を検討する。

強い推奨, エビデンスの確実性: B

解説・エビデンス

片頭痛予防療法のゴールは、①発作頻度、重症度と頭痛持続時間の軽減、②急性期治療の反応の改善により、③生活機能の向上と、生活への支障の軽減することである<sup>1)</sup>。2018年に米国頭痛学会が発表したコンセンサスステートメント<sup>2)</sup>では予防療法の効果判定の指標として、一般的には片頭痛発作日数の50%以上の減少が用いられる。併用療法の有効性のエビデンスは乏しく、原則として予防療法は単独で使用する。しかし、実臨床においては、難治例や有害事象のため用量を増やせない症例では併用療法が行われている<sup>1)</sup>。

CGRP 関連抗体薬における一部の臨床試験<sup>3-9)</sup>では、既存の予防薬を併用しながら CGRP 関連抗体薬が投与されているが、既存の予防薬の有無による臨床効果を比較検討した報告はなく、CGRP 関連抗体薬と既存の予防薬との併用療法のエビデンスは現時点で不十分である。欧州頭痛連合のコンセンサス<sup>10)</sup>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既存の予防薬について、反復性片頭痛 (episodic migraine: EM) の場合は中止、慢性片頭痛 (chronic migraine: CM) の場合は、CGRP 関連製剤の効果が見られてからの中止を勧めている。CGRP 関連製剤の添付文書<sup>11-13)</sup>や最適使用推進ガイドライン<sup>14-16)</sup>には、投与時に併用している予防薬に対する言及はなされていない。

EM に対する CGRP 関連抗体薬の海外の臨床試験では片頭痛日数に対する50%反応率は、44.1-61%<sup>4,5,17)</sup>と報告され、一部では無効例も存在する。CGRP 関連抗体薬のみでは予防療法の目標である治療前の50%以上の減少を達成できない症例も存在する。以上から EM 患者でも既存の予防薬で一定の効果がみられていれば、投与開始時には併用することが考慮される。

エレヌマブの real world の米国からの2報告では、投与対象はそれぞれ CM が95% (101/110)<sup>18)</sup>、94% (1,034/1,103)<sup>19)</sup>であり、圧倒的に CM に対して

投与されている。わが国では團野ら<sup>20)</sup>のガルカネズマブの使用調査で CM が 69.7% (106/152), EM が 30.3% (36/152) が投与されており、海外に比べ EM に使用する割合が高い可能性がある。

片頭痛の慢性化の機序は明確にはなっていないが、慢性的に片頭痛発作にさらされ続けることで中枢神経系が痛み刺激に過敏な状態になり、トリプタンなどの急性期治療薬によっても痛みが軽減されない状況（中枢神経感作）に陥っていると考えられている。CGRP 関連抗体は血液脳関門を通過できず、三叉神経節などの末梢で作用すると考えられており、これらの治療により片頭痛の中枢神経感作が改善するかどうかについては検討されていない。CM 患者の大部分は中枢神経感作をきたしていると考えられ、初期には中枢で作用すると考えられている既存の予防薬を併用するのが合理的であるかもしれない。

2021 年の米国頭痛学会のコンセンサスステートメント<sup>21)</sup>では、既存の予防薬から CGRP 関連抗体薬への移行期間（両方の治療が行われる期間）は定義されていない。片頭痛の治療反応性は個別化されているため、既存の予防薬を中止するかどうかは、既存の予防薬に CGRP 関連抗体薬を追加後、4, 8, 12 週間で治療効果を評価する必要があるとしており、CGRP 関連抗体薬の反応をみて、漸減・中止を検討する。エレヌマブ投与により平均 8.0 ヶ月の経過観察期間で、既存の予防薬の中止率は 36.1%（三環系抗うつ薬 33.8%, カルシウム拮抗薬 32%,  $\beta$  遮断薬 23.5%, 抗てんかん薬 21.6%, 降圧薬 21.5%）であった<sup>22)</sup>。

CGRP 関連抗体薬（臨床試験）における既存の予防薬併用の割合

○反復性片頭痛

ガルカネズマブ：なし

フレマネズマブ：27-34% (Bigal<sup>3)</sup>)、20-21% (HALO EM<sup>4)</sup>)

エレヌマブ：2-3% (STRIVE<sup>5)</sup>)、6-7% (ARISE<sup>6)</sup>)

Eptinezumab：なし

○慢性片頭痛

ガルカネズマブ：13-16% (REGAIN<sup>7)</sup>)

フレマネズマブ：38-43% (Bigal<sup>8)</sup>)、20-22% (HALO CM<sup>9)</sup>)

エレヌマブ：なし

Eptinezumab：なし

CGRP 関連抗体薬を導入する患者は、EM・CMに関わらず片頭痛による生活への支障度が高い患者であるため、個々の患者の状態を把握したうえで、既存の予防薬を継続するか否かを検討し、経過をみていく必要がある。

最後に CGRP 関連抗体薬と既存の予防薬との併用療法のエビデンスは現時点で不十分であるが、海外の実臨床では広く使用されており、併用を否定するものではないことが「頭痛の診療ガイドライン 2021<sup>23)</sup>」で言及されている。

参考文献のリスト

- 1) 竹島多賀夫, 柏谷嘉宏, 菊井祥二. 片頭痛の予防療法. *ペインクリニック* 2013; 34: 929-938.
- 2) American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache* 2019; 59(1): 1-18.
- 3) Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015; 14:1081-1090.
- 4) Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319:1999–2008.
- 5) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377:2123–2132.
- 6) Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38:1026–1037.
- 7) Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: the randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018;91 e1–e11.
- 8) Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, Silberstein SD. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol* 2015;14: 1091–1100.
- 9) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 2017;377: 2113–2122.
- 10) 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.
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) アジョビ®皮下注 225mg シリンジ 添付文書 2021 年 6 月改訂 (第 1 版)

- 14) 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\(2021.9.11\)](https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000768564.pdf(2021.9.11))
- 15) 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>  
(2021.9.11)
- 16) 最適使用推進ガイドライン フレマネズマブ（遺伝子組換え）：  
<https://www.pref.nagasaki.jp/shared/uploads/2021/08/1628654482.pdf>  
(2021.9.11)
- 17) Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2018;38(8):1442-1454.
- 18) 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.
- 19) Faust E, Pivneva I, Yang K, Betts KA, Ahmed Z, Joshi S, Hogan R, Blumenfeld A, Schim J, Feoktistov A, Carnes K, Bensink M, Wu EQ, Chou DE, Chandler D. Real-World Treatment Profiles, Clinical Outcomes, and Healthcare Resource Utilization of Patients with Migraine Prescribed Erenumab: A Multicenter Chart-Review Study of US Headache Centers. *Neurol Ther*. 2021;10: 293-306.
- 20) 團野大介, 菊井祥二, 竹島多賀夫. 新しい頭痛発症抑制薬「抗 CGRP モノクローナル抗体」による片頭痛治療 - ガルカネズマブ発売後早期のリアルワールドデータ 日本医事新報 2021; 5092: 34-37.
- 21) Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2021;61:1021-1039.
- 22) Hines DM, Shah S, Multani JK, Wade RL, Buse DC, Bensink M. Erenumab patient characteristics, medication adherence, and treatment patterns in the United States. *Headache* 2021;61:590-602.
- 23) CGRP 関連薬剤 (CGRP 受容体拮抗薬, 抗 CGRP 抗体, 抗 CGRP 受容体抗体) は片頭痛の予防に有効か, 頭痛の診療ガイドライン 2021, 頭痛の診療ガイドライン作成委員会 編, 医学書院, 東京, pp239-247, 2021.