

Hershey AD, et al. Fremanezumab in Children and Adolescents with Episodic Migraine. *N Engl J Med* 2026;394:243-252.

【背景・目的】フレマネズマブはCGRPに対するモノクローナル抗体であり、成人の片頭痛の予防治療薬として広く用いられている。小児・思春期の片頭痛の治療においては、予防薬の効果は限定的であるため、生活習慣改善と急性期治療が主体となっている。しかし、小児・思春期における片頭痛有病率は11%と推定されており、学業や社会活動に大きな悪影響を及ぼしている。本論文では小児・思春期の反復性片頭痛に対するフレマネズマブの有効性と安全性を検討した国際的第3相臨床試験の結果が報告されている。

【方法・結果】本研究は2020年8月～2024年3月に9カ国で施行された多施設ランダム化プラセボ対照臨床試験である。対象は6～17歳の反復性片頭痛患者であり、実薬としては120 mg（体重45 kg未満）あるいは225 mg（体重45 kg以上）のフレマネズマブが4週間に1回3ヵ月にわたって投与され、プラセボ投与群と比較された。試験期間に片頭痛急性期治療薬の使用は許容された。また、30%の症例では2種類までの片頭痛予防薬の併用（スクリーニング前2ヵ月間に投与量変更なし）も許容された。4週間のベースライン期間の後に12週間の二重盲検期間が設定された。主要評価項目は、二重盲検期間平均の1ヵ月（4週間）あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化とした。副次評価項目には、1ヵ月あたりの中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化、1ヵ月あたりの片頭痛日数の50%反応率、急性期治療薬使用日数やPedMIDASスコアのベースラインからの変化などが設定された。237名がランダム化され、234名が解析対象となった。フレマネズマブ投与群123名（120 mg投与36名、225 mg投与87名）、プラセボ投与群111名となった。主要評価項目に関して、フレマネズマブ投与群では-2.5日（95%信頼区間: -3.2～-1.7日）、プラセボ投与群では-1.4日（95%信頼区間: -2.2～-0.7日）であり、フレマネズマブ投与群で有意な改善が確認された（ $P = 0.02$ ）。中等度以上の頭痛の変化についても、フレマネズマブ投与群では-2.6日（95%信頼区間: -3.4～-1.8日）、プラセボ投与群では-1.5日（95%信頼区間: -2.3～-0.7日）であり、フレマネズマブ投与群で有意な改善が確認された（ $P = 0.02$ ）。50%反応率は、フレマネズマブ投与群47.2%に対してプラセボ群27.0%でありオッズ比2.5（95%信頼区間: 1.4～4.4）でありフレマネズマブ投与の効果は有意に高かった（ $P = 0.002$ ）。急性期治療薬使用日数についてもフレマネズマブ投与はプラセボ投与に対して有意差をもって減少させ（ $P = 0.002$ ）、PedMIDASのスコアについても改善傾向が認められた。安全性については、注射部位紅斑がもっともよく認められた有害事象であり、フレマネズマブ投与群9.8%でプラセボ投与群5.4%であった。

【結論・コメント】本研究は小児・思春期反復性片頭痛に対するフレマネズマブの有効性と安全性を証明した。有効性については成人に対して施行されたHALO-EMの結果とほぼ同等の成績であった。本研究では、小児・思春期患者で問題になるプラセボ効果が比較的小さく抑えられたことも実薬とプラセボの間の有意差が生じた要因であったと述べられている。今後は、長期の有効性と安全性についても確認が必要であり、小児・思春期慢性片頭痛を対象にした同薬の臨床試験の結果についても期待したい。