妊娠早期の CGRP 関連抗体薬とプロプラノロールの使用と自然流産リスク

Flatman LK, et al. Early Pregnancy Use of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies and Propranolol and Spontaneous Abortion Risk. JAMA Neurol. 2026 Oct 12:e263573. doi: 10.1001/jamaneurol.2026.3573.

【背景・目的】片頭痛は妊娠可能な女性に好発する疾患であり、妊娠中の患者に薬物治療を行う場合には安全性に対する配慮が必要である。CGRP 関連薬剤は片頭痛発作の治療や予防に有効であり、近年使用頻度が増加している。一方で、CGRP 関連抗体薬は比較的重症で、薬剤などの医療資源の投入が多い患者に使用される傾向がある。また、CGRP は血流調節、着床、胎盤発育、胎児胎盤循環に関与するという報告があるため、CGRP 機能阻害が実際の妊娠に与える影響については十分な注意が必要である。本研究では、妊娠早期に CGRP 関連抗体薬あるいはプラプラノロールの曝露を受けた片頭痛患者と薬剤曝露を受けなかった対照群（非曝露群）の自然流産発生率を比較した。

【方法・結果】本研究は Merative MarkerScan Commercial Database に由来する 2018～2021 年の AM-PREGNANT コホートを研究対象とした（2018 年は米国でエレヌマブが発売された年）。CGRP 関連抗体薬（エレヌマブ、フレマネズマブ、ガルカネズマブ、エプチネズマブ）は最終投与後 135～155 日曝露されたとみなされた。プロプラノロールへの曝露は同薬の投与日とその翌日までとした。個々症例の妊娠調査期間は、最終月経日から自然流産発生時、追跡不能時期、あるいは 20 週後までに設定した。上記コホート全体では 7991200 例の妊娠が認められた。この中で、15～45 歳、継続的医療保険加入、最終月経日 2018 年 11 月 1 日以降という組み入れ基準に該当する 7119 名の妊婦（平均年齢 31.6 歳）に認められた 7579 例の単胎妊娠について、自然流産発生率が検討された。保険病名として片頭痛が登録されていた者あるいは最終月経日 6 ヵ月以前にトリプタンやエルゴタミン製剤を投与されていたものを片頭痛患者と定義した。
上記 7579 例の妊娠のうち、1862 例で自然流産が認められた。CGRP 関連抗体薬曝の内訳は、172 例が妊娠前～妊娠中に、147 例が妊娠前のみに、31 例が妊娠中にのみにそれぞれ確認された。CGRP 関連抗体薬への曝露期間中には 100 回の自然流産（28.6%）が発生したのに対し、CGRP 関連抗体薬を使用せずプロプラノロールに曝露された期間中には 37 例の自然流産（12.8%）が発生した。非曝露群と比較して、CGRP 関連抗体薬への曝露は自然流産リスクの上昇と関連していた（調整ハザード比[aHR]：1.42、95%信頼区間[CI]：1.12–1.80）。この結果は、バイアスを調整した解析においても同様であった（ハザード比[HR]：1.33、95%シミュレーション区間[SI]：1.23–1.45）。一方、プロプラノロール曝露では、自然流産リスク上昇との関連は認められなかった（aHR：1.02、95% CI：0.71–1.47、バイアス調整後 HR：1.00、95% SI：0.96–1.03）。また、コホート内の CGRP 関連薬剤使用患者では、トリプタンや NSAIDs などの治療薬利用が多かっただけでなく、うつの有病率が高く、抗うつ薬使用も多かった。

【結論・コメント】本研究では、比較的多くの症例を対象とした検討により、妊娠早期における CGRP 関連抗体薬への曝露と自然流産リスクの上昇との関連が示唆された点が注目される。ただし、結果の解釈にあたっては、片頭痛の重症度や病状、併用薬を含む他の薬剤への曝露状況の違いが結果に影響している可能性も考慮する必要がある。本研究はレセプトデータに基づくことから片頭痛の重症度や病状を詳細に評価することが困難であり、交絡の影響を否定できない点に留意すべきである。一方で、プロプラノロール曝露と自然流産の増加の関連性は認められず、同薬が妊娠時にも比較的安全に使用できる予防薬であるという従来の考え方を支持する結果であった。