

CGRP 関連抗体薬の休薬と再開に関するエキスパートオピニオン

休薬を考慮すべき状況

1. 妊娠した（している）可能性がある，妊娠を予定している（挙児希望がある）。
2. 授乳を行う予定がある。
3. 健康や生活に支障を来す有害事象が認められる。
4. 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ている。
5. 治療上の有益性を評価し，症状の改善が認められていないと判断される。
6. 患者側から中止の希望がある。

再開を考慮すべき状況

片頭痛発作が増悪または再燃し，直近 3 ヶ月以上において，1 ヶ月あたりの片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数が平均 4 日以上である。

ガルカネズマブの再開投与時の投与量

添付文書では，初回投与量は 240 mg である。しかし，最終投与日からの間隔，頭痛の病状，患者側の希望などから，120 mg での再開を考慮してもよい。最終投与日から 6 ヶ月以上経過している場合は，240 mg で再開することが望ましい。

解説

片頭痛発症抑制薬として，CGRP 関連抗体薬が 2021 年以降，わが国でも認可され，片頭痛治療が劇的に進歩した。投与開始については，「厚労省最適使用推進ガイドライン」や日本頭痛学会が Web 公開している「CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン（暫定版）」で周知されているが，休薬や休薬後の再開についての目安や手順については記載が乏しかった。2023 年 11 月時点での国内外でのエビデンスにもとづき，診療向上委員会においてエキスパートオピニオンとして休薬と休薬後の再開について目安や方針について検討した。

CGRP 関連抗体薬は，妊娠中および授乳中の片頭痛患者に対しては，有益性を考慮して投与するように添付文書上は記載されている。しかし，欧州頭痛学会（European Headache Federation: EHF）は，それらの患者には CGRP 関連抗体薬の投与を避けるように提案している¹。妊婦および授乳中の患者は，CGRP 関連抗体薬のランダム化対照試験から除外されていたこともあり，胎児や新生児に対するリスクに関する十分な情報は存在しないが，WHO の医薬品安全性監視データベースによると，エレヌマブ 50 例，ガルカネズマブ 31 例，フレマネズマブ 13 例で妊娠例の安全性情報が得られている²。内訳としては，妊娠前 5 例に，妊娠中 85 例，授乳中と父親の曝露 1 例ずつとなっている（残り 2 例は不明）。18 例では母親に有害事象が報告され，1 例で授乳不良，23 例で自然流産，

3 例で早産/未熟児出産, 2 例で先天形態異常が確認された。自然流産の発生率は一般人口に比較して増加していなかった。しかし, エレヌマブは胎盤を通過するというカニクイザルを用いた実験的データが存在するため, 投与については慎重に考える必要がある³。かつ, CGRP には胎児胎盤循環に重要な役割を果たしており, CGRP 濃度は正常妊娠中に増加し, 妊娠高血圧腎症で低下する⁴。妊婦での CGRP 関連抗体薬の使用に関する懸念については, 1 ヶ月前後という長い半減期を有すため, 6 ヶ月を経過しないと循環系から除去されたとみなされないことを考慮すべきである⁵。

それ以外の休薬を考慮すべき状況と再開を考慮すべき状況は, 厚生労働省の「最適使用推進ガイドライン」やこれまでの「CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン」と同様とした。

ガルカネズマブの再開投与時の投与量について, 当学会のエキスパート 17 名にアンケートを施行した。その結果, 240 mg で再開すべき投与間隔について 6 ヶ月以上という回答が最多であった。これは, 6 ヶ月で抗体が循環系から除去されることを考えると妥当と思われる。

参考文献

1. Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain* 2022;23:67.
2. 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.
3. Bussiere JL, Davies R, Dean C, et al. Nonclinical safety evaluation of erenumab, a CGRP receptor inhibitor for the prevention of migraine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2019;106:224-238.
4. Yadav S, Yadav YS, Goel MM, Singh U, Natu SM, Negi MP. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:897-903.
5. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol* 2022;21:284-294.