

CQ- 2

抗 CGRP 抗体ガルカネズマブ (エムガルティ) は片頭痛の
予防に有効か

推 奨

抗 CGRP 抗体ガルカネズマブ (エムガルティ) は、反復性および慢性片頭痛に対する予防薬としての安全性と有効性が複数の大規模プラセボ対照ランダム化二重盲検試験によって実証されている。また、既存の片頭痛予防治療薬で治療が奏功しない症例に対しても有効性が確認されている

(強い推奨、エビデンスの確実性：A)

解説・エビデンス

ガルカネズマブ (エムガルティ) は、CGRP をエピトープとするヒト化 IgG4 モノクローナル抗体である。反復性片頭痛患者を対象にした 2 つの第 3 相臨床試験が施行されており、試験薬 (ガルカネズマブあるいはプラセボ) が 4 週間毎に皮下注投与された。主要評価項目は 24 週間の二重盲検期間における 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された。

EVOLVE-1 では 858 名を対象とし、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ群 9.1 日、120 mg 投与群 (初回投与時は 240 mg) 9.2 日、240 mg 投与群 9.1 日であった。プラセボ投与群で 2.8 日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群では 4.7 日、240 mg 投与群では 4.6 日の減少を認め、いずれも有意差が確認された¹。有害事象としては注射部位疼痛があったが、発生率に群間有意差は認められなかった。EVOLVE-2 では、915 名を対象に同様の検討が行われ、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ群 9.2 日、120 mg 投与群 (初回投与時は 240 mg) 9.07 日、240 mg 投与群 9.06 日であった。プラセボ投与群で 2.3 日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群では 4.3 日、240 mg 投与群では 4.2 日の減少が認められ、両投与量でプラセボの 2.3 日の減少に比較して有意差が確認されている²。注射部位反応は実薬投与群で有意に高かった。また、投与 1 週間後の段階で既に有意な効果が実証されている³。慢性片頭痛患者を対象にした第 3 相臨床試験 REGAIN では 1113 名が対象となり、3 ヶ月間の二重盲検期間における 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化を主要評価項目とした。ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ群 19.6 日、120 mg 投与群 (初回投与時は 240 mg) 19.4 日、240 mg 投与群 19.2 日であった。プラセボ投与群で 2.7 日の減少が認められたのに対して、120 mg 投与群で 4.8 日、240 mg 投与群で 4.6 日であり、両投与量ともプラセボに対して有意差を示した³。240 mg 投与群で注射部位反応や副鼻腔炎の頻度が有意に高かった。また、これらの臨床試験では片頭痛日数の改善だけでなく、QOL 向上も報告されている。治療効果の持続性に関しては、片頭痛日数低下を 6 ヶ月間にわたって 50% 以上に維持できた症例は反復性片頭痛患者で約 20%、慢性片頭痛患者で約 15% であった⁴。一方、有

害事象に関しては注射部位疼痛が最多であり、重篤な有害事象の発現に関して群間差は認められなかった⁵。さらに、EVOLVE-1、EVOLVE-2、REGAINの患者を解析したところ、薬剤の使用過多による頭痛（medication-overuse headache: MOH）の合併例でも有効性が確認されている⁶。日本人反復性片頭痛患者を対象にした第2相臨床試験（CGAN試験）においては、二重盲検期間が6ヵ月に設定され、ベースラインの片頭痛日数は、プラセボ群8.6日、120 mg投与群（初回投与時は240 mg）8.6日、240 mg投与群9.0日であった。この期間中での4週間あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、120 mg投与群で3.60日、240 mg投与群で3.36 mg日の減少がそれぞれ認められ、いずれもプラセボ群の0.59日の減少に対して有意差が示された⁷。また、4週間あたりの片頭痛日数が50%以上減少した患者の割合は、120 mg投与群で49.8%、240 mg投与群で48.2%であり、いずれもプラセボ群の20.3%に対して有意に高値であった。さらに、長期安全性⁸、治療満足度⁹、QOL改善効果¹⁰も確認されている。反復性片頭痛、慢性片頭痛に対する第3相非盲検長期投与試験（CGAP試験）が実施され、有効性と安全性が確認されている。

β 遮断薬、トピラマート、バルプロ酸あるいはdivalproex、アミトリプチリン、フルナリジン、カンデサルタン、A型あるいはB型ボツリヌス毒素の7つの予防薬のカテゴリーの中で2~4つを用いても治療困難であった症例を対象にした第3b相臨床試験CONQUERも行われている¹¹。対象者は120 mg（初回投与時は240 mg）あるいはプラセボを4週間毎に皮下注射され、二重盲検期間は3ヵ月と設定された。また、対象者は低頻度反復性片頭痛患者（片頭痛日数4~7日/月）、高頻度反復性片頭痛患者（片頭痛日数8~14日/月かつ頭痛日数15日/月未満）、慢性片頭痛患者（片頭痛日数8日/月以上かつ頭痛日数15日/月以上）に層別化された。参加人数は反復性片頭痛患者269名、慢性片頭痛患者193名であった。主要評価項目は二重盲検期間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化であった。ベースラインの片頭痛日数は、実薬群13.4日、プラセボ群13.0日であった。実薬群とプラセボ群の差は-3.1日であり、有意な効果が示された。反復性片頭痛、慢性片頭痛の両者に有効であった。有害事象の多くは注射部位反応であり、重篤な有害事象の発現に関して群間差は認められなかった。

抗CGRP抗体fremanezumabとeptinezumab、抗CGRP受容体抗体erenumabにも片頭痛予防効果が確認されているが、その詳細は別項目で解説する。

参考文献のリスト

1. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2018; 75: 1080-1088. 2018/05/31. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1212.
2. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. 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: 1442-1454. 2018/06/01. DOI: 10.1177/0333102418779543.
3. Detke HC, Millen BA, Zhang Q, et al. Rapid Onset of Effect of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. *Headache* 2020; 60: 348-359. 2019/11/12. DOI: 10.1111/head.13691.
 4. Forderreuther S, Zhang Q, Stauffer VL, et al. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. *J Headache Pain* 2018; 19: 121. 2018/12/31. DOI: 10.1186/s10194-018-0951-2.
 5. Oakes TM, Kovacs R, Rosen N, et al. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With Galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies. *Headache* 2020; 60: 110-123. 2019/11/14. DOI: 10.1111/head.13684.
 6. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2020; 333102420966658. 2020/11/05. DOI: 10.1177/0333102420966658.
 7. Sakai F, Ozeki A, Skijarevsky V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia Reports* 2020; 3. DOI: 10.1177/2515816320932573.
 8. Hirata K, Takeshima T, Sakai F, et al. A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine. *Expert Opin Drug Saf* 2021: 1-13. 2021/01/05. DOI: 10.1080/14740338.2021.1866536.
 9. Tatsuoka Y, Takeshima T, Ozeki A, et al. Treatment Satisfaction of Galcanezumab in Japanese Patients with Episodic Migraine: A Phase 2 Randomized Controlled Study. *Neurol Ther* 2021 2021/04/10. DOI: 10.1007/s40120-021-00236-5.
 10. Shibata M, Nakamura T, Ozeki A, et al. Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) Version 2.1 Score Improvement in Japanese Patients with Episodic Migraine by Galcanezumab Treatment: Japan Phase 2 Study. *J Pain Res* 2020; 13: 3531-3538. 2021/01/08. DOI: 10.2147/JPR.S287781.
 11. Mulleners WM, Kim BK, Lainez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 814-825. 2020/09/20. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30279-9.