

CQ- 4	抗 CGRP 抗体（フレマネマブ）はどのような患者に使用するか。またどのように投与するか。
-------	---

推 奨	<ul style="list-style-type: none"> ● 3カ月以上の片頭痛日数が1ヵ月に平均4日以上である成人の片頭痛患者において、日常生活の指導や急性期治療薬の服用を適切に行っても日常生活に支障をきたし、保険適用のある既存の片頭痛予防薬で十分な効果が得られない、または忍容性や禁忌・副作用の観点から使用、または使用の継続ができない片頭痛患者への投与が推奨される。 ● 本剤は4週間に1回225mgを皮下投与する、又は12週間に1回675mgを皮下投与する。 ● 4週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月（3回投与後）、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月（1回投与後）又は6カ月（2回投与後）を目安に治療上の有益性を評価し、症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮する。またその後も定期的に投与継続の要否について検討する。 ● 4週間に1回の投与から12週間に1回の投与、又は12週間に1回の投与から4週間に1回の投与に変更する場合、変更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行う。 ● 投与時に併用している予防薬は、慢性片頭痛患者ではフレマネマブの効果を確認してからの漸減・中止、反復片頭痛では必要性を考慮して判断する。 ● 投与は重篤な副作用の発現時に適切な対応をとることが可能な医療機関で行う必要がある。 ● 新規作用機序の抗体薬であり、患者への経済的負担があることから、使用に際し、患者に必要性和安全性について、十分な説明が必要である。 ● 投与開始にあたり、医師要件、1ヵ月あたりの片頭痛日数、投与前の治療要件、投与開始3ヵ月（12週間に1回の投与の場合は6ヵ月）終了時点の評価を診療報酬明細書に記載する必要がある。 <p style="text-align: center;">（強い推奨, エビデンスの確実性：A）</p>
-----	---

背景・目的

カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin-gene related peptide：CGRP）に結合する遺伝子組換えヒト化 IgG2 モノクローナル抗体であるフレ

マネマブは新規の作用機序を有する片頭痛予防薬であり、薬理作用や安全性プロファイルが既存の片頭痛予防薬と明らかに異なる。わが国での有効性および安全性に関する情報が十分ではなく、2021年8月に厚生労働省から公表されたフレマネマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドライン¹⁾に基づき、日本頭痛学会として、フレマネマブ投与を考慮する患者およびその使用方法に関するガイドラインを作成した。

解説・エビデンス

片頭痛治療の主な目的は、痛みの軽減、生活機能の回復、および頭痛の頻度の減少などである。治療法は、頭痛頻度、障害レベル、過去の治療歴、および患者の好みに基づいて決定される。治療法として教育的介入、生活習慣の改善、および片頭痛誘因や増悪因子の管理、ならびに急性既治療および予防療法が含まれる²⁾。

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針2016（平成28年6月2日閣議決定）³⁾においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。この方針に基づき、2021年8月に厚生労働省から、フレマネマブ（遺伝子組換え）の最適使用推進ガイドラインが公表された。同ガイドラインでは投与の要否の判断にあたっては、以下の1～4のすべてを満たす患者であることを確認するとしている。

1. 国際頭痛分類第3版を参考に十分な診療を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、または慢性片頭痛であることが確認されている。
2. 本剤の投与開始前3カ月以上において、1カ月あたりの片頭痛日数が平均4日以上である。
3. 睡眠、食生活の指導、適正体重の維持、ストレスマネジメント等の非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。
4. 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬（プロプラノロール塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム、ロメリジン塩酸塩等）のいずれかが、下記①～③のうちの1つ以上の理由によって使用又は継続できない。
 - ① 効果が十分に得られない
 - ② 忍容性が低い
 - ③ 禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念がある

米国頭痛学会のコンセンサス⁴⁾では、18歳以上で1ヵ月あたり4日以上
MHD(monthly headache days)をもつ片頭痛患者で、6週間の投与で2種類以
上の片頭痛予防薬〔トピラマート、Divalproex sodium/バルプロ酸、 β 遮断
薬(メトプロロール、プロプラノロール、timolol、アテノロール、ナドロー
ル)、三環系抗うつ薬(アミトリプチリン、ノルトリプチリン、選択的セロト
ニン阻害薬(ベンラファキシン、デュロキセチン)、その他、米国神経学会/
米国頭痛学会のガイドラインでレベルAまたはBで推奨されている薬剤〕に
対して、副作用がみられたり効果不十分である片頭痛患者をCGRP関連製剤
の適応としている。わが国の片頭痛予防薬の保険適用が認められているのは
バルプロ酸、プロプラノロール、ロメリジンの3種類であり、最適使用推進
ガイドラインでは上記4の項目が採用されている。

フレマネズマブの海外/国内のいずれの臨床試験も1ヵ月あたり4日以上
の片頭痛をもつ片頭痛患者を対象としている。通常、成人にはフレマネズマブ
(遺伝子組換え)として4週間に1回225mgを皮下投与する、又は12週間
に1回675mgを皮下投与する⁵⁾。4週間に1回の投与から12週間に1回の
投与、又は12週間に1回の投与から4週間に1回の投与に変更する場合、変
更後の初回投与は、変更前の次回投与予定日に行う⁵⁾。

欧州頭痛連合のコンセンサス⁶⁾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片頭痛予防薬について、反復性片頭痛
の場合は中止、慢性片頭痛の場合は、CGRP関連製剤の効果がみられてから
の中止を勧めている。添付文書⁵⁾や最適使用推進ガイドライン¹⁾には、投与時
に併用している予防薬に対する言及はないが、慢性片頭痛に使用される機会
が多いことから、欧州頭痛連合のコンセンサスに従い、フレマネズマブの効
果を確認してからの中止が望まれる。反復性片頭痛では、必要性を考慮して
判断する必要がある。

フレマネズマブの海外/国内のいずれの臨床試験も18歳以上を対象としてい
るため、小児/思春期の患者は除外されており、今後の臨床試験が期待される
7)。

CGRPの阻害は血管収縮を来さないとされているが、海外/国内のフレマネ
ズマブの臨床試験では、特殊な片頭痛サブタイプ〔片麻痺性片頭痛(孤発性
又は家族性)および脳幹性前兆を伴う片頭痛(脳底型片頭痛)を含む〕の既
往歴を有する患者は対象から除外されており¹⁾、現時点ではこれらの患者への
投与はエビデンスが不十分である。

ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、フレマネズマブは母体
から胎児へ移行する可能性がある^{5,8)}。フレマネズマブのヒトの乳汁中への移
行および授乳された乳児への影響は不明であるが、ヒトIgGは乳汁中へ移行す
るので、フレマネズマブは授乳された乳児への移行する可能性が考えられる
^{5,8)}。2019年12月31日時点での世界保健機関のファーマコビジランスデータベ
ースであるVigiBaseからのCGRP関連製剤の安全性に関する報告⁹⁾では、94件
(エレヌマブ; 50件, ガルカネズマブ; 31件, フレマネズマブ; 13件) でみら

れる。薬物曝露は妊娠前5.3%(5/94)、妊娠中90.4%(85/94)、授乳中1.1%(1/94)、父親の曝露1.1%(1/94)、曝露時間不明2.1%(2.1%)であった。45.7%(43/94)では副作用の報告(母体毒性18件、母乳育児不良1件、自然流産23件、早産/未熟児3件、先天性欠損症2件)がみられたが、他の薬剤と比較して、特定の母体毒性、主要な先天性欠損症のパターンまたは自然流産の報告の増加は見られなかった。添付文書⁵⁾では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性および授乳婦に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する(有益投与)とされている。現時点では妊婦および授乳婦における安全性のエビデンスは不十分であり慎重な判断が望まれる。

フレマネズマブ投与中は症状の経過を十分に観察し、4週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月(3回投与後)、12週間に1回投与の場合は本剤投与開始後3カ月(1回投与後)又は6カ月(2回投与後)を目安に治療上の有益性を評価し、症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮する。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、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た場合には、本剤の投与中止を考慮する¹⁾。米国頭痛学会のコンセンサス⁴⁾においては、3ヵ月毎(3ヵ月製剤は6ヵ月毎)に評価し、①3ヵ月平均のMHDの50%以上の減少、もしくは②MIDAS(Migraine Disability Assessment; ベースラインが11-20点の場合は5点以上の減少、20点以上の場合は30%以上の減少)、MPFID(Migraine Physical Function Impact Diary; 5点以上の減少)、HIT-6(6-item Headache Impact Test; 5点以上の減少)のいずれか、がみられる場合を臨床的に意味のある改善としている。

有害事象に関しては注射部位疼痛が最多であるが、アナフィラキシー、血管浮腫、蕁麻疹等の重篤な過敏症が報告されているので、観察を十分に行い、必要に応じて適切な処置をとる^{1,5)}。重篤な過敏症反応は本剤投与数日後においてあらわれることがあり、また反応が長引くこともある^{1,5)}。有害事象が認められた場合には、以後の投与の中止も考慮する¹⁾。

米国の慢性片頭痛患者での経口片頭痛予防薬の検討¹⁰⁾では、経口片頭痛予防薬の1年間の継続率は約14%であり、クラスによる差はほとんどない。中止理由として、効果不十分や副作用が多いが、費用負担も挙げられている。抗体医薬品であるフレマネズマブは既存の片頭痛予防薬に比べて、高価であり、患者に経済的な負担を強いることになる。投与に際しては、患者に必要性和安全性について、十分な説明が必要である。現時点では、フレマネズマブレスポンダーのバイオマーカーは明らかではないが、医療経済的にもフレマネズマブの恩恵を強く受けることが期待される患者を見極め、投与開始後もコストベネフィットにも注意して、継続の可否を判断する必要がある。

フレマネズマブ投与開始にあたっては、最適使用推進ガイドラインに基づき、以下の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが求められている

¹¹⁾ (保医発0811第5号、令和3年8月11日)。

本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

① 本製剤に関する治療の責任者として配置されている医師について、以下のアに該当し、イ～オのいずれかの学会の専門医の認定を有していることとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～オのうち該当するもの（「医師要件ア」から「医師要件オ」までのうち該当するものを全て記載）。

ア 医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、頭痛を呈する疾患の診療に5年以上の臨床経験を有している。

イ 日本神経学会

ウ 日本頭痛学会

エ 日本内科学会（総合内科専門医）

オ 日本脳神経外科学会

② 本剤の投与開始前3ヶ月以上における1ヶ月あたりの片頭痛日数の平均。

③ 本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下のアに該当し、イ～エのいずれかを満たす患者であることを確認することとされているため、本剤投与前の片頭痛発作の発症抑制薬による治療の状況（「前治療要件ア」から「前治療要件エ」のうち該当するものを全て記載）。

ア 非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。

イ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、効果が十分に得られず使用又は継続ができない。

ウ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、忍容性が低く使用又は継続ができない。

エ 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬のいずれかが、禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念があり使用又は継続ができない。

本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3ヵ月（12週間に1回の投与の場合は6ヵ月）を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮することとされているため、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。

参考文献のリスト

1. 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>
(2021.8.13)
2. Lipton RB, Silberstein SD: Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. Headache 2015;55(Suppl 2): 103-122.

3. 経済財政運営と改革の基本方針2016 : https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/cabinet/2016/summary_ja.pdf(2021.8.13)
4. American headache society. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache* 2019;59(1):1-18.
5. アジヨビ®皮下注225mgシリンジ 添付文書 2021年6月改訂 (第1版)
6. 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.
7. Papetti L, Ursitti F, Moavero R, Ferilli MAN, Sforza G, Tarantino S, Vigevano F, Valeriani M. Prophylactic Treatment of Pediatric Migraine: Is There Anything New in the Last Decade? *Front Neurol*.2019;10: 771.
8. アジヨビ®皮下注225mgシリンジ インタビューフォーム 2021年6月改訂 (第1版)
9. 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.
10. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017;37(5):470-485.
11. 抗CGRP抗体製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定に伴う留意事項について (保医発0811第5号, 令和3年8月11日) :
http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20210811_04.pdf (2021.8.13)