

実診療における片頭痛の予防： 抗CGRP抗体の役割を探る

免責事項

- 未承認医薬品や、承認医薬品の承認されていない使用法について講演者が論じることがありますが、そのような場合、1つ以上の法域での承認状況を表している可能性があります
- 講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、touchIMEにより助言されています
- touchIMEの活動においてこれらの製品や使用法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法の推薦がtouchIMEによってなされたり暗示されたりするものではありません
- touchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません

片頭痛予防のための抗CGRP抗体： 実診療エビデンスからの洞察

柴田 護教授

東京歯科大学
市川総合病院
神経内科
千葉、日本



抗CGRP抗体による片頭痛予防
治療の臨床意思決定を後押しす
るうえで、実診療エビデンスは
どのような価値を有するか？

抗CGRP抗体に関する日本頭痛学会のガイドンス



予防療法の適応：¹ 片頭痛の急性期治療では日常生活の支障を十分に解決できない場合



予防薬の選択基準：¹

- 頭痛の特徴
- 併存疾患
- 禁忌事項
- 有効性
- 副作用



抗CGRP抗体の使用：¹

既存の予防薬で十分な効果が得られない場合や副作用が起こる場合



ガルカネズマブ、フレネズマブ
およびエレヌマブ：²⁻⁴

4MMD以上の状態が3ヶ月以上続いている成人患者の片頭痛の予防治療

CGRP, カルシトニン遺伝子関連ペプチド; MMD, 月間片頭痛日数.

1. 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会. 2021. 以下で入手可能：www.jhsnet.net/pdf/guideline_2021.pdf (2023年6月14日アクセス)；

2. 日本頭痛学会. CQ-3: ガルカネズマブ. 以下で入手可能：www.jhsnet.net/GUIDELINE/CGRP/4.pdf (2023年6月27日アクセス)；3. 日本頭痛学会.

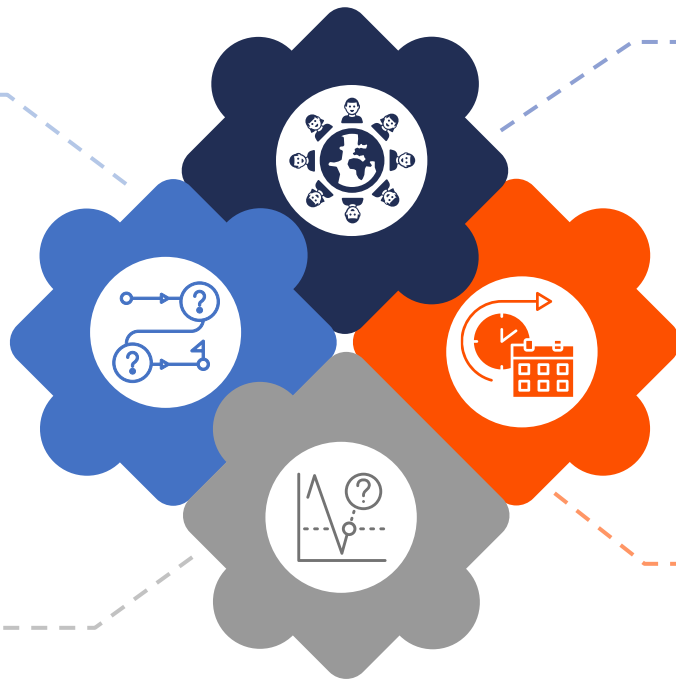
CQ-4: フレマネズマブ. 以下で入手可能：www.jhsnet.net/GUIDELINE/CGRP/5.pdf (2023年6月27日アクセス)；4. 日本頭痛学会. CQ-5: エレヌマブ. 以下で入手可能：

www.jhsnet.net/GUIDELINE/CGRP/7.pdf (2023年6月27日アクセス)。

抗CGRP抗体 の RWD : 臨床意思決定に関する洞察

治療中断の影響と最適な治療戦略¹

治療奏効/不奏効の潜在的予測因子²



大規模な不均質集団・サブグループにおける安全性および有効性（65歳以上、難治性、国別など）³⁻⁵

長期安全性および有効性データ^{6,7}

CGRP, カルシトニン遺伝子関連ペプチド; RWD, 実診療データ。

1. Gantenbein AR, et al. *Cephalgia*. 2021;41:1181-6;
2. Raffaelli B, et al. *J Headache Pain*. 2023;24:16;
3. Muñoz-Vendrell A, et al. *J Headache Pain*. 2023;24:63;
4. Schiano di Cola F, et al. *Neurol Sci*. 2022;43:5763-4;
5. Kim B, et al. 第65回AHS定期学術集会（米国テキサス州オースティン、2023年6月15～18日開催）において発表。P-65;
6. Iannone LF, et al. *CNS Drugs*. 2022;36:191-202;
7. Troy E, et al. *J Headache Pain*. 2023;24:5.

抗CGRP抗体の実診療エビデンスは、治験データを支持しているか

抗CGRP抗体のおよびRCTデータ

予防療法不奏功歴のある患者

試験の種類	エレヌマブ		エプチネズマブ		フレマネズマブ		ガルカネズマブ	
	RCT*1	RWD ¹	RCT*1	RWD ²	RCT*1	RWD ¹	RCT*1	RWD ¹
MMD やMHD の変化	-1.8	0~-15	100mg : -4.8 300mg : -5.3	約 100mg : -6.9 300mg : -6.9	月間 : -4.1 四半期間 : -3.7	EM : -5.0 CM : -10.0	-4.0	EM : -8.0 CM : -14.0
MMD≥50% 奏効率	30%	27~88%	100mg : 42% 300mg : 49%	>60%	月間 : 34% 四半期間 : 34%	64%	38%	EM : 77% CM : 64%
高頻度に発現 したAE	注射部位 紅斑 : 6%	便秘 : 10~65%	COVID-19: 100mg : 6% 300mg : 7%	新たな 安全性シグナルは確認されて いない	注射部位 紅斑 : 7%	注射部位 紅斑 : 8%	注射部位 紅斑 : 7%	便秘 : 20%、 注射部位 紅斑 : 8%

実診療データは、RCTで認められた抗CGRP抗体の有効性と安全性を概ね支持

*12週試験の結果。試験デザインや患者の特性が大きく異なるため、データの直接比較はできない。

AE, 有害事象; CGRP, カルシトニン遺伝子関連のペプチド; CM, 慢性片頭痛; EM, 反復性片頭痛; MHD, 月間頭痛日数; MMD, 月間片頭痛日数; RCT, 無作為化比較試験; RWD, 実診療データ。

1. Lee MJ, et al. *Cephalalgia*. 2023;43:1-15; 2. Starling A, et al. 第65回AHS定期学術集会 (米国テキサス州オースティン、2023年6月15~18日開催) において発表。P-114。

**抗CGRP抗体を使用した患者の実
診療エビデンスを集団別に見た
場合、興味深い結果はあったか**

各患者集団における抗CGRP抗体

国による差

例：韓国、¹ ブラジル²およびオーストラリア³

性別による差

例：男女^{6,7}

年齢による差

例：65歳以上の患者⁴
と青少年⁵

難治性

例：治療抵抗性が極めて高い患者⁸⁻¹⁰



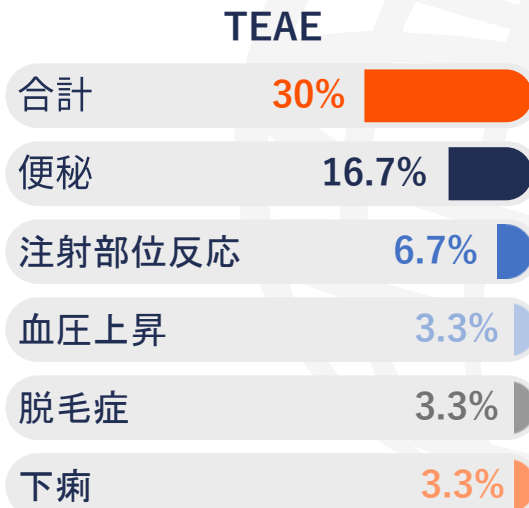
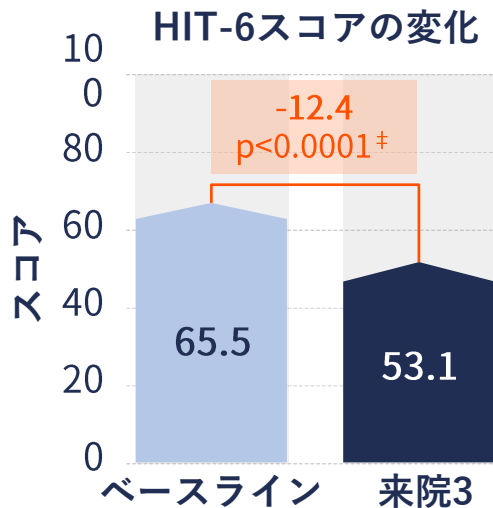
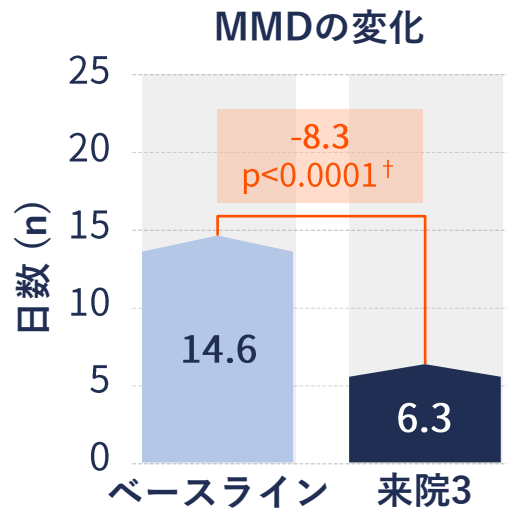
実診療データ研究は、各サブグループの患者における抗CGRP抗体の有効性と安全性を裏付けている

CGRP, カルシトニン遺伝子関連ペプチド.

1. Kim B, et al. 第65回AHS定期学術集会 (米国テキサス州オースティン、2023年6月15~18日開催) において発表. P-65; 2. Krymchantowski AV, et al. *Avanços em Medicina*. 2021;1:24-9; 3. Ray J, et al. *J Headache Pain*. 2022;23(Suppl. 1):P52; 4. Biswas S, et al. 第65回AHS定期学術集会 (米国テキサス州オースティン、2023年6月15~18日開催) において発表. P-233; 5. Katsuki M, et al. *Cureus*. 2023;15:e33689; 6. Ornello R, et al. *Front Neurol*. 2021;12:774341; 7. Ornello R, et al. *J Headache Pain*. 2022;23:38; 8. Argyriou AA, et al. *Eur J Neurol*. 2023;30:1435-42; 9. Scheffler A, et al. *J Headache Pain*. 2020;21:84; 10. Schiano di Cola F. *Neurol Sci*. 2022;43:5763-4.

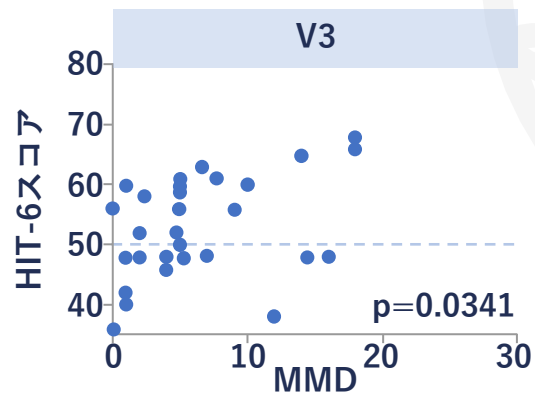
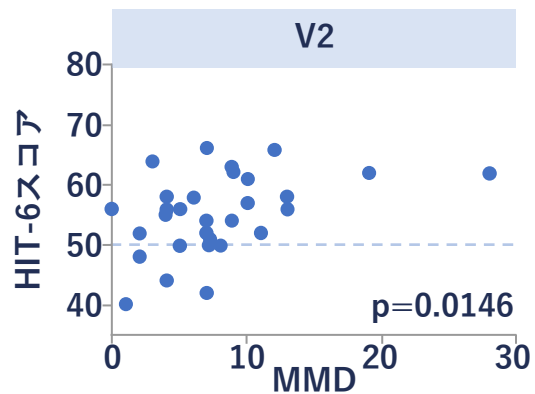
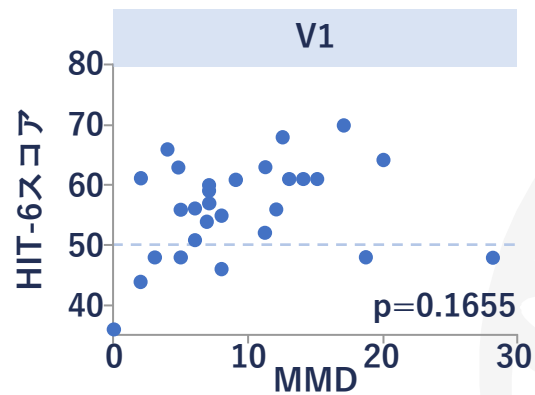
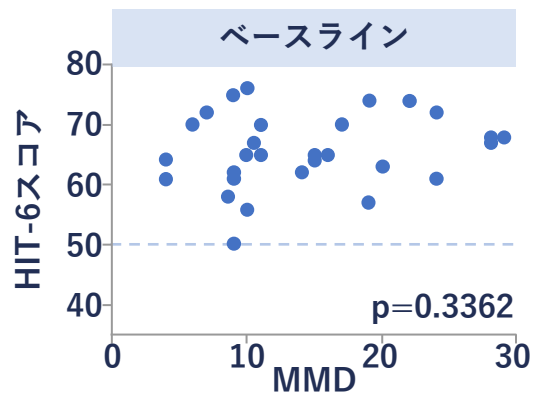
日本人患者における片頭痛予防のための抗CGRP抗体

1種類以上の予防薬において治療不奏効歴がある患者を対象とした単一施設前向きコホート試験 (N=30) *



*データはCGRP治療コホート全体のもの：ガルカネズマブ、n=15；フレマネズマブ、n=8；エレヌマブ、n=7。4週間以上のベースライン期間の後、CGRP抗体を患者に計3回投与。†フリードマン検定およびダンの事後検定。*一元配置分散分析とダンの事後検定。
CGRP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド；HIT-6、頭痛インパクトテスト；MMD、月間片頭痛日数；TEAE、治療関連有害事象。
Shibata M, et al. 第65回AHS定期学術集会（米国テキサス州オースティン、2023年6月15～18日開催）において発表。P-164.

MMDとHIT-6スコアの相関性



**CGRP抗体による治療の最適化
について、現在可能な実診療デ
ータが示唆していること**

抗CGRP抗体への切り替え、抗CGRP抗体からの切り替え



Iannone LF, et al. 2023¹
後ろ向き単一施設研究 (N=22)



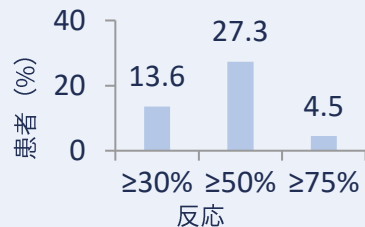
慢性 (n=19) または反復性片頭痛 (n=3)



- エレヌマブ (n=11) からガルカネズマブ (n=11)
- ガルカネズマブ (n=8) またはフレマネズマブ (n=3) からエレヌマブ (n=11)



切り替え後3ヶ月目の転帰 vs 切り替え時ベースライン



MHDおよびAMD
の有意な減少
(いずれも
 $p < 0.003$)



Overeem LH, et al. 2022²
後ろ向き多施設研究 (N=25)



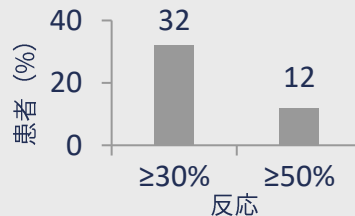
慢性 (n=22) または反復性片頭痛 (n=3)



- エレヌマブ (n=25) からガルカネズマブ (n=12)
またはフレマネズマブ (n=13)



切り替え後3ヶ月目の転帰 vs 切り替え時ベースライン



MHDの有意な
減少 ($p < 0.009$)

ある抗CGRP抗体治療で不奏効の患者は、別の抗CGRP抗体治療薬への切り替えで臨床効果が得られた

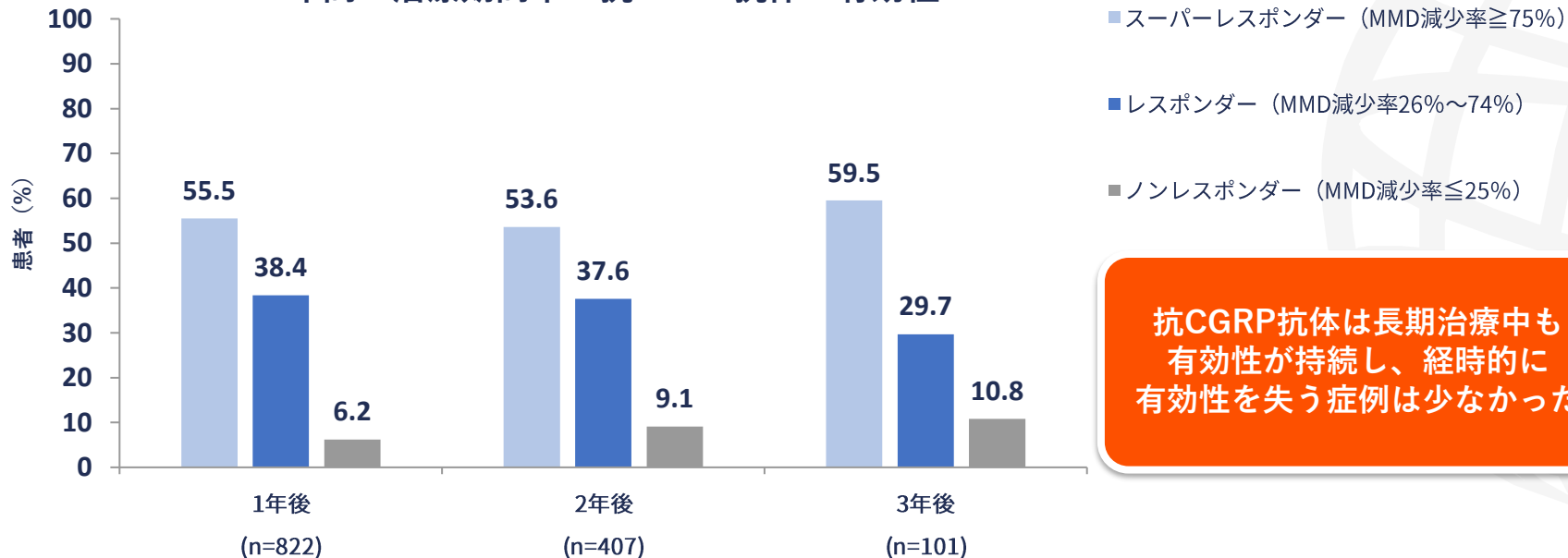
試験デザインや患者の特性が大きく異なるため、データの直接比較はできない。
AMD, 鎮痛薬服用日; CGRP, カルシトニン遺伝子関連ペプチド; MHD, 月間頭痛日数; MMD, 月間片頭痛日数。
1. Iannone LF, et al. *Cephalalgia*. 2023;43:1-11; 2. Overeem LH, et al. *Cephalalgia*. 2022;42:291-301.

抗CGRP抗体による長期治療



米国長期EMR解析 (n=2,025)

3年間の治療期間中の抗CGRP抗体の有効性

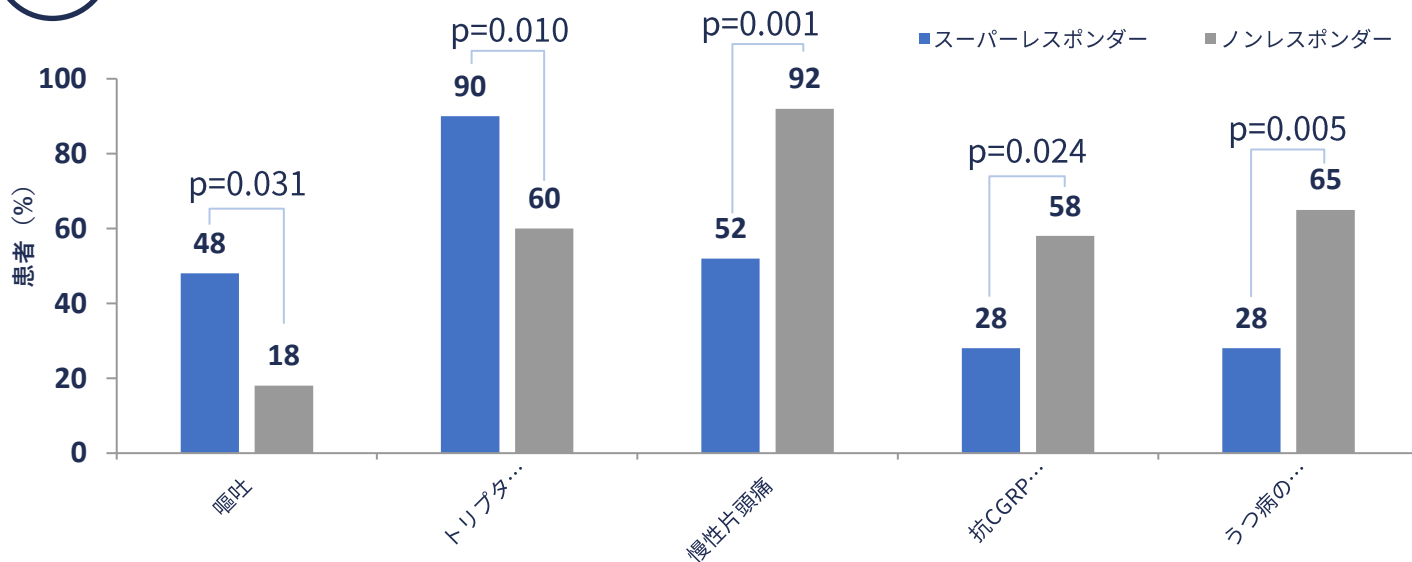


抗CGRP抗体は長期治療中も
有効性が持続し、経時的に
有効性を失う症例は少なかった

抗CGRP抗体に対するスーパーレスポンドーと ノンレスポンドーの特定



スーパーレスポンドー (n=29) とノンレスポンドー (n=26) の単一施設後ろ向きコホート研究*



ノンレスポンドーは
スーパーレスポンドー
と比較して、MHD
($p < 0.001$) および
MMD ($p < 0.035$)
も多く見られた

*スーパーレスポンドー：ベースラインに対する抗CGRP投与開始後3か月目のMHDの減少が75%以上（エレマブ：41%、フレマネズマブ：35%、ガルカネズマブ：24%）。
ノンレスポンドー：2種類の抗CGRPを投与しても、ベースラインに対する抗CGRP投与開始後3か月目のMHDの減少が25%以下（最初の抗CGRPとしてエレマブ：54%、フレマネズマブ：15%、ガルカネズマブ：31%。第二の抗CGRPとしてエレマブ：46%、フレマネズマブ：8%、ガルカネズマブ：46%）。
CGRP, カルシトニン遺伝子関連ペプチド; MHD, 平均月間頭痛日数; MMD, 月間片頭痛日数; MOH, 薬物乱用頭痛。
Raffaelli B, et al. *J Headache Pain*. 2023;24:16.