

Atogepant による片頭痛予防効果を検討した第 2b/3 相臨床試験

Goadsby PJ, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered atogepant for the prevention of episodic migraine in adults: a double-blind, randomized phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19:727-737.

【背景・目的】片頭痛の病態に CGRP が関与することは、CGRP および CGRP 受容体に対する複数の抗体によって高い再現性をもって片頭痛予防効果が得られたことから、確実視されている。さらに、CGRP 受容体拮抗薬 rimegepant および ubrogepant は共に片頭痛発作頓挫作用を示し、海外では既に片頭痛急性期治療薬として認可されている。CGRP 受容体拮抗薬 atogepant は半減期が約 10 時間と比較的長いため、片頭痛予防薬としての作用が期待されている。本研究は、同薬の反復性片頭痛 (EM) 予防作用を検討した第 2b/3 相臨床試験である。

【方法・結果】2016 年 9 月～2018 年 4 月まで米国 78 施設で行われた多施設ランダム化プラセボ対照臨床試験であり、18～75 歳の EM 患者を対象とした。既存の 3 種類以上の予防薬に対して十分な効果が得られなかった症例、試験開始 3 ヶ月間あるいはベースライン期間 (4 週間) にトリプタンやエルゴタミン製剤を月に 10 日以上服用した症例や NSAIDs やアセトアミノフェンを 15 日以上服薬した症例は除外された。186 名がプラセボ投与群に、93 名が 1 日 1 回 10 mg 投与群に、183 名が 1 日 1 回 30 mg 投与群に、186 名が 1 日 1 回 60 mg 投与群に、86 名が 1 日 2 回 30 mg 投与群に、91 名が 1 日 2 回 60 mg 投与群にそれぞれランダム化されて割り付けられた。全体の 87% が女性であり、28% の患者は過去に予防薬が投与されていた。急性期治療薬に関しては、68% で NSAIDs が、36% でトリプタンが使用されていた。ランダム化治療期間は 12 週間とした。主要評価項目は、1 ヶ月間の片頭痛日数のベースラインからの変化とし、副次評価項目としては、1 ヶ月間の頭痛日数のベースラインからの変化、1 ヶ月間の片頭痛日数が 50% 以上低下した患者の割合、1 ヶ月間の急性期頭痛薬使用日数のベースラインからの変化とした。主要評価項目に関しては、プラセボ投与群と比較して、93 名が 1 日 1 回 10 mg 投与群で -1.2 (95% 信頼区間 -1.9～-0.4)、1 日 1 回 30 mg 投与群で -0.9 (95% 信頼区間 -1.6～-0.3) に、1 日 1 回 60 mg 投与群で -0.7 (95% 信頼区間 -1.49～-0.1)、1 日 2 回 30 mg 投与群で -1.4 (95% 信頼区間 -2.2～-0.6)、1 日 2 回 60 mg 投与群で -1.3 (95% 信頼区間 -2.1～-0.5) であり、いずれも有意差が確認された。一方、2 つの副次評価項目に関しては、1 日 2 回 30 mg および 60 mg 投与群でのみでプラセボ投与群と比較して有意差が確認された。有害事象に関しては、悪心と疲労感の頻度が高かったが、投与量との明らかな相関性は認められなかった。また、肝トランスアミナーゼ上昇は 4 名に認められたが、そのうち 3 名はプラセボ投与群であった。

【結論・コメント】atogepant は EM 患者の発作予防に有効であることが明らかとなった。一方、主要評価項目に関しては、プラセボ投与群と比較した効果は比較的小さく、投与量と効果の量反応関係も明らかではなかった。既に、CGRP 関連抗体の片頭痛予防効果が実証されて、実用化されているが、投与中の妊娠についての安全性が懸念されている。CGRP 受容体拮抗薬は、休薬により抗体薬と比較すると早く効果が消失するので、そのような場面での安全性は高いと考えられる。また、トリプタンと異なり慢性投与されても薬剤の使用過多による頭痛 (MOH) を引き起こさないことも確認された。