

Mulleners WM, 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.

【背景・目的】片頭痛は悪心や光過敏を伴う間欠的な頭痛発作を主徴とする神経疾患であり、Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2016 研究においては障害生存年数の観点から全疾患の第2番目にランクされている。既存の片頭痛予防薬の治療を用いても、副作用のために継続困難であったり、十分な有効性が得られないために他剤への変更を要した症例は 43%に上ると報告されている。本研究では、そのような治療困難な片頭痛症例に対する CGRP に対するヒト化モノクローナル抗体 galcanezumab (GCN)の効果を検討している。

【方法・結果】 CONQUER と名付けられた本試験は、ベルギー、カナダ、チェコスロバキア、日本、米国など 12 国が参加した 2018 年 9 月～2019 年 3 月に施行された国際的多施設共同研究であり、18～75 歳の反復性片頭痛 (EM)および慢性片頭痛 (CM)患者を対象にした。エントリー直前に月に 4 日以上片頭痛日数があり、かつ月に 1 日以上頭痛を認めない日数が確認できていることに加えて、 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 (禁忌であったために使用できなかった場合は数に入れていない)。対象者は GCN 120 mg (1 回目は 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 3 ヶ月、オープンラベル試験期間 3 ヶ月と設定された。また、対象者は低頻度 EM (片頭痛日数 4～7 日/月)、高頻度 EM (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 (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 EM 患者 269 名、CM 患者 193 名であった。これまで治療が奏功しなかった予防薬としては、トピラマートが約 70%で最多であり、アミトリプチリンと β 遮断薬が続いた。また、治療が奏功しなかった原因としては、薬効不十分が約 80%で副作用出現が約 20%であった。主要評価項目は二重盲検期間における 1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化と設定された。GCN 群とプラセボ群を比較すると差は -3.1 (95%信頼区間 -3.9～-2.3)日であり、GCN の有意な効果を示された ($P<0.0001$)。EM と CM 共に有意な日数減少が観察された。また、これまで治療が奏功しなかった予防薬の数に関わらず有意な効果が認められ、むしろその数が多い方が大きな日数減少が認められる傾向があった (2 剤: -2.0 [95%信頼区間 -2.9～-1.0]日 3 剤: -4.1 [95%信頼区間 -5.8～-2.4]日 4 剤: -6.1 [95%信頼区間 -9.5～-2.8]日)。また、副次評価項目の 1 つである 1 ヶ月あたりの片頭痛日数が 50%以下に低下した症例の割合は、GCN 群で 37.7%、プラセボ群で 13.3%であり、オッズ比は 3.9 で有意差が確認された ($P<0.0001$)。使用する急性期治療薬の数と生活の質を評価する MSQ-RFR や MIDAS のスコアについても GCN 群ではプラセボ群に比較して有意な改善が認められた。一方で、有害事象の発現数については両群でほぼ同等であった。

【結論・コメント】 これまで erenumab や framanezumab に関して同様の検討があったが、本研究によって GCN も既存の予防薬で奏功しなかった症例に対して有効性と安全性を示すことが明らかにされた。奏功しなかった予防薬の数が多い方が、片頭痛日数の減少が認められやすいという結果は難治例の患者さんにとっては福音と思われる。わが国で、GCN などの抗体薬が導入された際には、このような難治例に対して使われる可能性があるため、我々頭痛診療に携わる者にとっては有望な結果と言える。