

## 片頭痛発作中の eptinezumab 投与による治療効果の検討

Winner PK, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: A randomized clinical trial. JAMA. 2021;325:2348-2356.

**【背景・目的】** 片頭痛病態にカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が密接に関与することから、片頭痛予防薬に CGRP 関連抗体が臨床応用されている。その中で、eptinezumab は唯一静注投与される製剤であり、速効性が期待できる。バイオアベイラビリティは 100% であり、最高血中濃度は投与 30 分後に観察される。また、投与翌日における片頭痛発生率が抑制されることが示されている。本臨床試験では、片頭痛発作中の eptinezumab 投与が、頭痛と最も煩わしい随伴症状 (MBS) に与える影響が検討された。

**【方法・結果】** 全米 42 施設とジョージア 5 施設で行われた、第 3 相二重盲検ランダム化プラセボ対照試験である。18~65 歳の反復性片頭痛患者 (前兆の有無を問わない) を対象とした。中等度~重度の片頭痛発作中 (発作開始後 1~6 時間) の投与が行われたが、当該片頭痛発作の直前 24 時間には片頭痛発作がなく、急性期治療薬も服用していないことを組み入れ条件とした。登録患者は eptinezumab 100 mg あるいはプラセボにランダムに割り付けられ、30 分間で静注投与を受けた。投与開始から 2 時間は急性期治療薬の投与は禁止されたが、それ以降はレスキュー薬としての投与が容認された。主要評価項目は、頭痛が消失するまでの時間と MBS が無くなるまでの時間の 2 つに設定された。副次評価項目としては、投与開始 2 時間時点における頭痛の消失、同時点での MBS の消失、投与開始 4 時間時点における頭痛の消失、同時点での MBS の消失、投与後 24 時間以内における急性期治療薬の使用が設定された。480 名の患者に対して、238 名が eptinezumab 投与群に、242 名がプラセボ投与群に割り付けられた。他の予防薬併用患者は、eptinezumab 群で 16.4%、プラセボ群で 16.5% を占め、慢性片頭痛既往歴は、eptinezumab 群で 10.5%、プラセボ群で 11.2% に認められた。頭痛消失までの時間に関しては、ハザード比 1.54 (95%信頼区間 1.20-1.98) で eptinezumab 群が良好な結果であった ( $P < 0.001$ )。Eptinezumab 群での中間値は 4 時間、プラセボ群では 9 時間であった。MBS 消失までの時間に関しては、ハザード比 1.75 (95%信頼区間 1.41-2.19) で eptinezumab 群が良好な結果であった ( $P < 0.001$ )。Eptinezumab 群での中間値は 2 時間、プラセボ群では 3 時間であった。投与後 2 時間時点での頭痛消失に関しては、オッズ比 2.27 (95%信頼区間 1.39-3.72) で eptinezumab 群が良好な結果であり ( $P < 0.001$ )、eptinezumab 群で 23.5% であったのに対してプラセボ群では 12.0% であった (群間差 11.6% [95%信頼区間: 4.78%-18.31%])。投与後 2 時間時点での MBS 消失に関しては、オッズ比 2.25 (95%信頼区間 1.55-3.25) で eptinezumab 群が良好な結果であり ( $P < 0.001$ )、eptinezumab 群で 55.5% であったのに対してプラセボ群では 35.8% であった (群間差 19.6% [95%信頼区間: 10.87%-28.39%])。投与後 24 時間以内における急性期治療薬の使用に関しては、オッズ比 0.31 (95%信頼区間 0.21-0.45) で eptinezumab 群が良好な結果であり ( $P < 0.01$ )、eptinezumab 群で 31.5% であったのに対してプラセボ群では 59.9% であった (群間差 -28.4% [95%信頼区間: -36.95%--19.86%])。いくつかの探索的副次評価項目が設定されていたが、次の片頭痛発作までの中間値は、eptinezumab 群で 10 日であったのに対してプラセボ群では 5 日であった (ハザード比 0.60 [95%信頼区間 0.49-0.73],  $P < 0.001$ )。治療に関連した有害事象に関しては、eptinezumab 群でアレルギー反応が 2.1% に認められた。

**【結論・コメント】** 本研究では、eptinezumab の効果が投与当日に認められており、発現の速さが改めて実証された。これまで片頭痛発作中に CGRP 関連抗体が投与される臨床試験は行われなかったが、本研究の結果から eptinezumab には予防薬だけでなく、急性期治療薬としての側面があることが示されたといえる。