

Atogepant による片頭痛予防効果

Ailani J, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021;385:695-706.

【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)が重要な役割を果たしていることが明らかになり、CGRP あるいは CGRP 受容体を標的にした薬剤が片頭痛急性期治療薬あるいは発作予防 (抑制)薬として開発された。Atogepant は経口 CGRP 受容体拮抗作用を有する低分子で半減期は約 11 時間である。本研究は、同薬の片頭痛予防効果と安全性を検討した全米で施行された第 3 相臨床試験 (ADVANCE)である。

【方法・結果】2018 年 12 月～2020 年 6 月に施行された全米 128 施設で施行された多施設二重盲検プラセボ対照臨床試験である。Atogepant 10, 30, 60 mg/日あるいはプラセボにランダムに割り付けられたが、その際に過去の片頭痛予防薬の投与歴に従って層別化が行われた。4 週間のスクリーニングおよびベースライン期間の後に、12 週間の二重盲検期間と 4 週間のフォローアップ期間が設定された。対象者は、18～80 歳までの 1 カ月あたりの片頭痛日数が 4～14 日の反復性片頭痛患者とした。主要評価項目は 12 週間の治療期間における 1 カ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化とした。副次評価項目は 12 週間の治療期間における 1 カ月あたりの頭痛日数のベースラインからの変化、同期間における片頭痛発作治療薬の使用日数のベースラインからの変化、1 カ月あたりの片頭痛日数の 3 カ月平均がベースラインから 50%以上減少した割合、12 週時点での MSQ2.1 版の Role Function-Restrictive のベースラインからの変化、12 週時点での AIM-D (Activity Impairment in Migraine-Diary)の日常活動能力スコア (Performance of Daily Activities score)と身体的障害スコア (Physical Impairment score)のベースラインからの変化とした。2270 名のスクリーニングを受けた患者のうち 910 名が登録され、873 名が薬効分析の対象となった。234 名が atogepant 10 mg に、223 名が同薬 30 mg に、222 名が同薬 60 mg に、214 名がプラセボに割り付けられた。ベースラインの 1 カ月あたりの片頭痛日数は 7.5～7.9 日であった。12 週間の治療期間における 1 カ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化は、10 mg 投与群で-3.7 日、30 mg 投与群で-3.9 日、60 mg 投与群で-4.2 日、プラセボ群で-2.5 日であった。プラセボ群との平均差は、10 mg 投与群で-1.2 日 (95% 信頼区間 [CI], -1.8～-0.6)、30 mg 投与群で-1.4 日 (95% CI, -1.9～-0.8)、60 mg 投与群で-1.7 日 (95% CI, -2.3～-1.2) (P<0.001, 全ての実薬投与群におけるプラセボ群との比較)であった。副次評価項目では、10 mg 投与群での AIM-D のスコアを除くと、全ての項目においてプラセボ投与群に比較して実薬投与群で良好な結果が得られた。片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した患者の割合は、10 mg 投与群で 55.6%、30 mg 投与群で 58.7%、60 mg 投与群で 60.8% であり、プラセボ投与群の 29.0%に比較していずれの実薬投与群でも有意差が確認された (P<0.001)。最もよく認められた有害事象は便秘であり、実薬投与群で 6.9～7.7%に認められた。さらに、悪心が実薬投与群で 4.4～6.1%に認められた。また、10 mg 投与群で、喘息と視神経炎が 1 例ずつ確認された。

【結論・コメント】本研究によって、atogepant の反復性片頭痛患者に対する予防治療薬としての有効性と安全性が再確認された。同薬が、CGRP 関連抗体薬や CGRP 受容体拮抗薬 rimegepant に加えて片頭痛予防薬の新たな選択肢として実臨床に供されることを期待したい。