

Ashina M, et al. Assessment of Erenumab safety and efficacy in patients with migraine with and without aura: A secondary analysis of randomized clinical trials. JAMA Neurol . 2021 Dec 20. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4678.

**【背景・目的】** 前兆のない片頭痛 (MO) と前兆のある片頭痛 (MA) では片頭痛治療薬の反応性が異なる可能性が指摘されている。例えば、スマトリプタン 100 mg の投与後 2 時間時点での頭痛消失率は MO で 32% であったのに対して MA では 24% と有意差が報告されており、MA での反応性は不良である (Hansen JM Neurology 2015;84:1880-1885.)。CGRP 関連抗体は末梢で作用するため、皮質拡張性抑制 (CSD) が関与する MA に対する治療効果が MO と異なる可能性も考えられる。また、MA は MO に比較して血管性リスクが高いことも指摘されている。本研究では、CGRP 受容体抗体であるエレンマブの有効性と安全性が MA と MO で異なるかに関して、これまで施行された 4 つの二重盲検プラセボ対照ランダム化試験の結果をもとに検証している。

**【方法・結果】** 2013 年 8 月から 2019 年 11 月までに、北米、ヨーロッパ、ロシア、トルコの施設で施行された 4 つの臨床研究の *posthoc* 二次解析を行った。18~65 歳の反復性および慢性片頭痛患者に、ランダム化期間はプラセボあるいはエレンマブ (70 mg あるいは 140 mg/月) の皮下注投与を行った。オープンラベル延長期間はエレンマブ (70 mg あるいは 140 mg/月) のみの皮下注投与が行われた。有効性に関する評価項目は、1 ヶ月当たりの片頭痛日数 (monthly migraine days: MMD) と急性期片頭痛治療薬 (acute migraine-specific medication: AMSM) の使用日数のベースラインからの変化とした。安全性に関しては有害事象の発生率で評価を行った。患者を前兆の病歴の有無に従って分類し、それぞれの群で評価した。慢性片頭痛症例では試験薬投与による前兆発生の変化についても検討した。ランダム化された 2682 名の患者の中で、1400 名 (52.2%) がエレンマブを 1 回以上投与され、1043 名 (38.9%) の患者がプラセボを投与された。患者の平均年齢は 41.7 歳であり 84.1% が女性であった。前兆の有無に関わらず MMD と AMSM 使用日数のベースラインからの減少はエレンマブ投与群でプラセボ群に比較して有意に大きく、この減少はオープンラベル延長期間を通じて維持された。前兆の既往のある反復性片頭痛患者においては、12 週における MMD のベースラインからの最小二乗法で算出したプラセボ群との差は 70 mg 投与群で -1.1 (95% 信頼区間: -1.7~-0.6) で、140 mg 投与群で -0.9 (95% 信頼区間: -1.6~-0.2) であった。前兆の既往のない反復性片頭痛患者においては、70 mg 投与群で -1.2 (95% 信頼区間: -1.6~-0.7) で、140 mg 投与群で -2.5 (95% 信頼区間: -3.2~-1.8) であった。前兆の既往のある慢性片頭痛患者においては、MMD のベースラインからの最小二乗法で算出したプラセボ群との差は 70 mg 投与群で -2.1 (95% 信頼区間: -3.8~-0.5) で、140 mg 投与群で -3.1 (95% 信頼区間: -4.8~-1.4) であった。前兆の既往のない慢性片頭痛患者においては、70 mg 投与群で -2.7 (95% 信頼区間: -4.1~-1.3) で、140 mg 投与群で -2.1 (95% 信頼区間: -3.5~-0.7) であった。ベースラインで AMSM を使用していた患者の AMSM 使用日数に関しては、前兆の既往のある反復性片頭痛患者においては、12 週での最小二乗法で算出したプラセボ群との差は 70 mg 投与群で -0.9 (95% 信頼区間: -1.4~-0.3) で、140 mg 投与群で -1.3 (95% 信頼区間: -2.0~-0.5) であった。前兆の既往のない反復性片頭痛患者においては、70 mg 投与群で -1.3 (95% 信頼区間: -1.8~-0.8) で、140 mg 投与群で -2.4 (95% 信頼区間: -3.1~-1.8) であった。前兆の既往のある慢性片頭痛患者においては、AMSM 使用日数のベースラインからの最小二乗法で算出したプラセボ群との差は 70 mg 投与群で -2.4 (95% 信頼区間: -3.9~-1.0) で、140 mg 投与群で -3.7 (95% 信頼区間: -5.0~-2.3) であった。前兆の既往のない慢性片頭痛患者においては、70 mg 投与群で -2.3 (95% 信頼区間: -3.5~-1.0) で、140 mg 投与群で -3.0 (95% 信頼区間: -4.2~-1.7) であった。

全般的な安全性評価に関しては、前兆の既往の有無に関わらず各治療群同様の結果であり、経時的な有害事象の増加は認められなかった。

**【結論・コメント】** 4つのランダム化臨床試験の結果を総合すると、エレヌマブによって前兆の既往のある症例においても片頭痛頻度や AMSM 使用頻度は減少し、安全性にも問題がないと考えられる。しかし、前兆の既往のない症例に比較して有意差は得られなかったものの、平均値で見ると有効性が低い傾向が認められた。エレヌマブの前兆の発生頻度に対する効果は今回の解析からは明らかでなかった。