

Pozo-Rosich P, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jul 26;S0140-6736(23)01049-8. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8.

【背景・目的】 Atogepant (ATO)は CGRP 受容体拮抗薬であり、反復性片頭痛に対する有効性と安全性は ADVANCE 試験で既に実証されている。慢性片頭痛 (CM)に対する予防療法には、CGRP 関連抗体薬や A 型ボツリヌス毒素などの注射薬の効果が高いとされているが、注射薬よりは経口薬を好む患者も多い。また、投与されたモノクローナル抗体の 95%が代謝されるには 5 ヶ月間を要するため、治療中に妊娠した場合に薬剤曝露期間が長くなる可能性がある。一方、ATO の半減期は約 11 時間であり、妊娠が判明した場合に中止することで曝露を短期間にとどめることが可能である。本研究では、CM に対する ATO の安全性と有効性が第 3 相臨床試験 (PROGRESS 試験)として検討された。

【方法・結果】 北米、中国、チェコ共和国、デンマーク、日本、韓国などの 142 医療機関で行われたランダム化二重盲検プラセボ対照第 3 相臨床試験である。対象は 1 年以上 CM の既往を有する 18~80 歳の片頭痛患者であり、ATO 30 mg 1 日 2 回投与群、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群、プラセボ投与群に 1:1:1 で割り付けを行った。主要評価項目は、12 週間の治療期間における 1 ヶ月あたりの平均片頭痛日数 (MMD)のベースラインからの変化に設定した。2019 年 3 月 11 日~2022 年 1 月 20 日の間に適性が評価され 1489 名の参加者の中で、778 名がランダム化された。ATO 30 mg 1 日 2 回投与群 257 名、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群 262 名、プラセボ投与群 259 名がそれぞれ割り付けられた。安全性評価の対象となった 773 名の参加者の中で 84 名が試験期間中に治療を中止した。ベースラインの MMD は ATO 30 mg 1 日 2 回投与群 18.6 ± 5.1 (平均 \pm SE)日、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群 19.2 ± 5.3 日、プラセボ投与群 18.9 ± 4.8 日であった。各群のベースラインからの MMD の変化は、それぞれ -7.5 ± 0.4 日、 -6.9 ± 0.4 日、 -5.1 ± 0.4 日であり、プラセボ群との最小二乗平均差は ATO 30 mg 1 日 2 回投与群 -2.4 日 (95%信頼区間 -3.5 to -1.3 ; adjusted $p < 0.0001$)、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群 -1.8 日 (95%信頼区間: -2.9 to -0.8 ; adjusted $p = 0.0009$)であった。なお、MSQ v2.1 RFR スコア、AIM-D スコア、HIT-6 スコアの改善に関しても、ATO 投与群とプラセボ投与群の間に有意差が認められた。一方、最も頻度の高かった有害事象は便秘であった (ATO 30 mg 1 日 2 回投与群: 10.9%、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群: 10%、プラセボ投与群 3%)と悪心 (ATO 30 mg 1 日 2 回投与群: 8%、ATO 60 mg 1 日 1 回投与群: 10%、プラセボ投与群 4%)であった。また、ATO 投与群では臨床的に有意なレベルの体重減少を認める頻度もプラセボ投与群に比較して高かった。

【結論・コメント】 ATO 30 mg 1 日 2 回投与と 60 mg 1 日 1 回投与は CM の予防効果を示すことが明らかとなった。ATO は、CGRP を標的にした経口薬として初めての薬剤といえる。忍容性については良好であるが、便秘と悪心の出現には注意が必要と考えられる。本研究は、多くの施設で施行された国際臨床試験であることから、多くの人種で ATO の CM に対する有効性と安全性が確認されたと言える。また、66%に薬剤の使用過多があり、38%は 2 種類以上の既存予防薬で治療が奏功しなかったことが分かっているため、いわゆる難治例の CM にも有効な治療手段である可能性が示された。