

Ashina M, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022;21:597-607.

【背景・目的】片頭痛発作によって日常生活や社会生活を行う上で機能障害や生活の質の低下を自覚する患者では予防療法の施行が検討される。1 ヶ月あたりの頭痛日数が 2~4 日以上ある、急性期治療薬が禁忌のために使用できない、十分な有効性が得られない、薬剤の使用過多による頭痛 (MOH) のリスクのある場合などでは予防療法の適応がある。さらに、既存の予防薬を用いても有効性が十分得られなかったり、忍容性が不良であったりする症例が存在する。Eptinezumab (ENZ) は CGRP に対するモノクローナル抗体であり、第 3 相臨床試験で片頭痛予防効果と安全性が実証されている。ENZ は海外では既に認可されているが、100 mg あるいは 300 mg を 12 週間ごとに静注投与される。本研究は、2~4 つの既存予防薬で治療が奏功しなかった症例に対して同薬の有効性と安全性を検討した第 3b 相試験である。

【方法・結果】2020 年 6~10 月に米国とヨーロッパの 96 施設で施行された二重盲検ランダム化プラセボ対照パラレルグループ試験で、28~30 日間のスクリーニング期間の後に 24 週間のプラセボ対照期間および 48 週間の用量盲検期間からなるデザインが用いられた。18~75 歳の反復性あるいは慢性片頭痛患者を対象とした。プロプラノロールあるいはメトプロロール、トピラマート、アミトリプチリン、フルナリジン、カンデサルタン、バルプロ酸あるいは divalproex、A 型あるいは B 型ボツリヌス毒素などが既存予防薬として用いられていたが、これらの薬剤の 2~4 つに対して 3 ヶ月以上用いても意味のある臨床的効果が得られない、あるいは有害事象のために中止された症例を対象とした。MOH 合併患者やオピオイド使用が 1 ヶ月に 4 日以内の患者も対象とした。プラセボ、ENZ 100 mg、ENZ 300 mg の 3 群にランダム化され、12 週間ごとに試験薬の静注が行われた。主要評価項目は初回投与後 12 週間における 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した。主要な副次評価項目としては、初回投与後 12 週間における片頭痛日数に関する 50% および 75% 反応率、2 回目投与後 12 週間における 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した。探索的評価項目として初回投与日に片頭痛を発生した患者の割合も検討された。

891 名が研究に参加し、ENZ 100 mg に 299 名、ENZ 300 mg 群に 294 名、プラセボ群に 298 名がランダム化され、865 名がプラセボ対照期間の過程を完了した。主要評価項目は ENZ 100 mg 群で -4.8 日、ENZ 300 mg 群で -5.3 日、プラセボ群の -2.1 日であった。プラセボ群との平均差は ENZ 100 mg で -2.7 日 ([95% CI -3.4 to -2.0]; $p < 0.0001$)、ENZ 300 mg 群で -3.2 日 ([-3.9 to -2.5]; $p < 0.0001$) と有意差が確認された。50% 反応率は初回投与後 12 週間の期間においては ENZ 100 mg 群で 42%、ENZ 300 mg で 49%、プラセボ群で 13% であった。2 回目投与後の 12 週間では ENZ 100 mg 群で 52%、ENZ 300 mg で 59%、プラセボ群で 24% であった。いずれも実薬群はプラセボ群に対して有意に高いオッズ比を示した。初回投与日に片頭痛を発生した患者の割合はプラセボ群では 44% であったが、ENZ 100 mg 群で 27%、ENZ 300 mg 群で 24% であり有意に低下していた。治療に関連した有害事象発生率は ENZ 100 mg 群で 42%、ENZ 300 mg で 41%、プラセボ群で 40% であった。最も多くの有害事象は COVID-19 感染症であった。重篤な有害事象は各群で 1~2% と低頻度であった。

【結論・コメント】ENZ は静注投与される唯一の CGRP 関連抗体薬である。また、投与間隔が 12 週間であることも大きな特徴である。今回の研究によって既存予防薬で治療が奏功しない症例でも速効性と有効性を示すことが実証された。また、他の CGRP 関連抗体薬でも既存予防薬で治療が奏功しない症例に対する有効性が検討されてい

るが、ENZ は他剤に比較して高い 50%反応率を示したことも重要な所見である。