

Rasmussen NB, et al. The effect of Lu AG09222 on PACAP38- and VIP-induced vasodilation, heart rate increase, and headache in healthy subjects: an interventional, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *J Headache Pain* 2023;24:60.

【背景・目的】 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)は、VIP (vasoactive intestinal peptide)にホモロジーの高いペプチドである。PACAP38と PACAP27の2つのアイソフォームが知られている。PACAP は、視床下部、三叉神経節ニューロン、肥満細胞など片頭痛病態に関連の高い組織や細胞に発現しており、片頭痛患者に PACAP を投与すると片頭痛発作が誘発される。PACAP の作用する受容体としては PAC1 受容体、VPAC1 受容体、VPAC2 受容体の3種類が知られている。PAC1 に対するモノクローナル抗体は、有意な片頭痛予防効果を示せなかったことが既に報告されているが、PACAP そのものに対するモノクローナル抗体である Lu AG09222 の片頭痛予防効果が期待されている。本研究では、PACAP38 投与が引き起こす生理的反応に対する Lu AG09222 の効果を検討している。

【方法・結果】 18~45 歳の一次性頭痛の既往のない（稀発性反復性緊張型頭痛を除く）健常者を対象にした proof of concept を目的とした第 I 相臨床試験として施行され、次の3つのグループからなる二重盲検試験としてデザインされた。シーケンス 1: プラセボ→生理食塩水→生理的食塩水, シーケンス 2: プラセボ→PACAP38→VIP, シーケンス 3: Lu AG09222→PACAP38→VIP の3つのシーケンスがあり、3つめの薬剤投与は原則的に8日後に行われた。さらに10~12週後に有害事象の有無の確認が行われた。PACAP38とVIPは血管拡張作用があるが、本研究の主要評価項目はPACAP38投与開始直後から120分後までの浅側頭動脈(STA)直径変化のAUC(AUCSTA-PACAP38)とした(10分ごとに測定)。副次評価項目は、血管拡張変化、顔面血流、心拍数、安全性と忍容性とした。頭痛発生は探索的評価項目に位置づけられた。シーケンス1には5名、シーケンス2と3には10名ずつが割り当てられた。シーケンス1では、いずれの測定項目にも明らかな変化が認められなかった。シーケンス3のLu AG09222前投与とPACAP38投与が行われた被験者では、シーケンス2の被験者に比較してSTA直径のAUCは有意に低値であった(平均値(標準誤差)[95%信頼区間]AUC -35.4(4.32)[-44.6, -26.3] mm × 分; $P < 0.0001$)。また、Lu AG09222はPACAP38誘発性の顔面血流と心拍数の増加に対しても抑制効果を示した。しかし、VIPによって引き起こされたSTA直径、顔面血流、心拍数の増加に対してはLu AG09222は明らかな効果を示さなかった。PACAP38投与後8時間時点での頭痛強度は、プラセボに対してLu AG09222を投与された被験者で有意に低かった。重篤な有害事象の発生はなく、シーケンス2と3の間で出現率に差のある事象は確認されなかった。Lu AG09222に対する抗体産生も確認されなかった。

【結論・コメント】 Lu AG09222は、PACAP38による頭部血管拡張、心拍数増加、頭痛発生に対して抑制効果を示した。同抗体については片頭痛患者に対する静注投与によって、片頭痛発作予防効果を示すことが第II相試験で最近発表されている。今後の開発の進展を期待したい。