

Dodick DW, et al. Ubrogapant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet*. 2023 Nov 15;S0140-6736(23)01683-5. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01683-5.

【背景・目的】 Ubrogapant (UBR)は CGRP 受容体拮抗薬であり、片頭痛に対する急性期治療薬として用いられている。片頭痛発作では、頭痛発生に先行して早い場合には頭痛発現 48 時間前に予兆 (prodrome)と呼ばれる症状を呈することがある。多くの場合は、光過敏、疲労感、頸部痛などの症状であり、その背景には視床下部機能異常が関与すると考えられている。一部の片頭痛患者では、予兆の自覚によって頭痛発作発生を高率に予測することが可能である。本研究では、予兆の段階で UBR を投与することで、続発する頭痛発作発生の抑制が可能か否かを検討している。

【方法・結果】 米国 75 施設で施行された第 3 相ランダム化プラセボ対照臨床試験である (PRODROME trial)。1 年以上の片頭痛歴を有し、過去に 1 回は片頭痛急性期治療あるいは予防療法を受けた既往のある 18~75 歳の前兆のない片頭痛 (MO)あるいは前兆のある片頭痛 (MA)で、中等度から重度の片頭痛発作の頻度が 1 カ月に 2~8 回起こる患者とした。さらに、25 を超える予兆として特異性の高い症状リストを示し、そのような症状を経験してから 1~6 時間後に 75%以上の確率で頭痛が生じる患者を選択した。1087 名の患者がスクリーニングされ、60 日間のスクリーニング期間を経て、518 名がランダム化試験の対象となった。二重盲検期間では、2 回の予兆の起きた片頭痛発作に対して、1 回目プラセボ→2 回目 UBR 100 mg、あるいは 1 回目 UBR 100 mg→2 回目プラセボを投与される 2 群に 1:1 でランダム化された。1 回目と 2 回目の試験薬投与の間には 1 週間以上の washout 期間を設けた。被検者には予兆時に試験薬を服用するように指示をした。主要評価項目は、試験薬投与後の 24 時間において中等度あるいは重度の片頭痛発作が発生しないこととしたが、UBR 投与時は 46%、プラセボ投与時は 29%であり、前者では有意に低率であった (オッズ比: 2.09, 95%信頼区間 1.63-2.69; $p < 0.0001$)。副次評価項目として 48 時間後までの中等度あるいは重度の片頭痛発作が発生しないことが検討されたが、UBR 投与時は 41%、プラセボ投与時は 25%であり、前者では有意な片頭痛発作抑制が認められた (オッズ比: 2.13, 95%信頼区間 1.63-2.78; $p < 0.0001$)。試験薬投与後 48 時間以内に有害事象が生じた率は、UBR 投与時 17%、プラセボ投与時 12%であった。悪心、浮動性めまい、疲労感、傾眠が主な症状であった。

【結論・コメント】 本研究は、片頭痛予兆時の UBR 100 mg 投与によって中等度以上の頭痛発生が抑制されることを多くの患者を対象にして実証した。過去に経口ドンパリドンと経鼻ジヒデルゴタミンで同様の検討がなされているが、対象患者数や試験方法 (本試験では電子ダイアリーによる正確な症状の把握)などを考慮すると、予兆時の急性期治療薬によって頭痛発生に対して先制攻撃が有効であることを初めて厳密に実証し、「片頭痛予防薬」の概念の拡大にもつながる研究と評価できる。片頭痛メカニズムの観点からは、三叉神経系での早期の CGRP 受容体のブロックが有効である可能性に加えて、視床下部での CGRP 系の抑制が、その後の頭痛発生に重要な役割を果たしている可能性も否定できない。他の CGRP 受容体拮抗薬による追試でも同様の効果が得られるのかが興味もたれる。