

Pozo-Rosich P, et al. Early Use of Erenumab vs Nonspecific Oral Migraine Preventives: The APPRAISE Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol 2024 Mar 25:e240368.

**【背景・目的】** 片頭痛予防薬には、 $\beta$  遮断薬や抗てんかん薬などが使用されてきた。それらの薬剤は片頭痛に特異的に開発されたものではないため、有効性が限定的であり、忍容性も決して高くない。その結果、アドヒアランスの低下や疾病負担の増加が引き起こされることもある。一方、片頭痛の病態にカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が重要な役割を果たすことが明らかになり、CGRP を標的にした薬剤の開発が成功したことで片頭痛特異的な予防療法が可能になっている。本研究では、CGRP 受容体抗体エレンマブと非特異的な経口片頭痛予防薬 (oral migraine preventive medications: OMPMs) を用いて、ランダム化によって片頭痛予防療法を割り付け、アドヒアランスと有効性の面で両者の比較を行っている。

**【方法・結果】** 1 カ月当たりの片頭痛日数が 4~14 日の成人反復性片頭痛患者 (過去 6 カ月で治療奏功しなかった予防薬が 1 あるいは 2) を対象に行われた 17 カ国 84 施設で施行された国際的多施設研究 (APPRAISE 研究) で、12 カ月間にわたりエレンマブあるいは OMPMs を用いてオープンラベルで治療を行った。主要評価項目としては、12 カ月時点で当初割り当てられた治療を継続して 50% 反応率 (1 カ月当たりの片頭痛日数 [MMDs] がベースラインから 50% 以上減少した患者の割合) を達成した患者の割合が設定された。副次評価項目としては、治療期間中の累積 MMDs のベースラインからの変化と患者が感じる変化についての全般的印象 (Patients' Global Impression of Change: PGIC) に基づくレスポンド率の割合が設定された。患者は、エレンマブと OMPMs に 2:1 の割合でランダム化された。866 名がスクリーニングされて、621 名がランダム化された (エレンマブ群 413 名、OMPM 群 208 名)。平均年齢は 41.3 歳で女性 87.8% であった。12 カ月の治療期間を完了した患者は 523 名であり、全体の 84.2% であった。12 カ月の時点で、主要評価項目達成率はエレンマブ群 56.2% に対して OMPM 群 16.8% であり、オッズ比は 6.48 (95% CI, 4.28-9.82) で有意に ( $P < 0.001$ ) エレンマブ群で高かった。PGIC に基づくレスポンド率も、エレンマブ群 76.0% に対して OMPM 群 18.8% であり、オッズ比は 13.75 (95% CI, 9.08-20.83) で有意に ( $P < 0.001$ ) エレンマブ群で高かった。累積 MMDs のベースラインからの変化 (月平均) も、OMPM 群に比較してエレンマブ群で有意な減少が確認された (-4.32 vs -2.65; treatment difference [SE]: -1.67 [0.35] days;  $P < 0.001$ )。治療変更を行った患者 (2.2% vs. 34.6%) と有害事象のために治療を中止した患者の数 (2.9% vs. 23.3%) はエレンマブ群で少なかった。今回の試験で新たな有害事象の発現はなかった。

**【結論・コメント】** 本研究は盲検ではないが、1~2 種類の既存予防薬に奏功しなかった成人反復性片頭痛患者に対しては、エレンマブ治療が OMPMs による治療に比べてアドヒアランスと有効性の両面で優れていることを示す結果を提示した。本研究のエレンマブの使用は、わが国の使用指針に近い形で行われているが、エレンマブと比較された OMPMs の内訳は、 $\beta$  遮断薬 31.3%、トピラマート 22.1%、三環系抗うつ薬 15.9% であった。これは現在のわが国の状況とやや異なるので、結果の解釈には注意が必要といえる。