

Ashina M, et al. A Monoclonal Antibody to PACAP for Migraine Prevention. *N Engl J Med* 2024;391:800–809.

【背景・目的】 Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)は視床下部に存在するペプチドとして同定され、血管拡張作用を有することに加えて、三叉神経節ニューロンにも発現している。片頭痛患者に PACAP を投与することによって、片頭痛発作が誘発されることも報告されている。PACAP リガンドに対するヒト化モノクローナル抗体 Lu AG09222 は PACAP のシグナル経路をブロックする作用があり、動物実験では三叉神経系の神経原性炎症や流涙を抑制する。本研究は、同抗体の片頭痛予防効果と安全性を検討する第 2a 相臨床試験 (HOPE Clinical Trial)として施行された。

【方法・結果】 欧米 25 施設で施行された二重盲検ランダム化プラセボ対照試験で、CGRP 関連薬剤やボツリヌス毒素を含む 2~4 種類の既存の予防療法で治療が奏効しなかった 18~65 歳の片頭痛 (前兆のある片頭痛、前兆のない片頭痛、慢性片頭痛)患者を対象とした。試験デザインは、28~30 日間のスクリーニング期間の後に、Lu AG09222 (750 mg あるいは 100 mg)あるいはプラセボを単回投与して、主要評価項目は 1~4 週間までのベースラインからの片頭痛日数の変化とした。観察期間は 12 週間後までとした。237 名が登録され、97 名が Lu AG09222 750 mg、46 名が 100 mg、94 名がプラセボを投与された。ベースラインの 4 週間における平均片頭痛日数は 16.7 であり、主要評価項目については 750 mg 投与群で -6.2 日でプラセボ投与群の -4.2 日に比較して有意差が認められた (平均差, -2.0 日; 95%信頼区間, -3.8~-0.3 日; $P = 0.02$)。なお、副次評価項目として設定された 50%反応率は 750 mg 投与群 32%、プラセボ群 27%であり、1~4 週間までのベースラインからの頭痛日数の変化は、750 mg 投与群で -5.8 日でプラセボ投与群の -4.1 日に比較して有意差が認められた (平均差, -1.7 日; 95%信頼区間, -3.5~0.0 日; $P = 0.0$)であった。一方、100 mg ではプラセボ群と有意差は得られなかった。観察期間の 12 週間に 750 mg 投与群でプラセボ投与群に比較して発生率の高かった有害事象は COVID-19 感染症 (7% vs. 3%)、鼻咽頭炎 (7% vs. 4%)、疲労感 (5% vs. 1%)であった。

【結論・コメント】 Lu AG09222 750 mg の単回投与は CGRP 関連薬剤を含む既存予防療法が奏効しなかった患者に対して有効性を示すことが明らかとなった。CGRP 関連薬剤でも 40~70%の患者では十分な効果が得られていない現状も指摘されており、PACAP を標的とした治療法がそのような患者にとって福音となる可能性が示された。本抗体をより多数例で検討する臨床試験が施行されており、その結果が期待される。なお、PACAP の特異的な受容体である PAC1 に対するモノクローナル抗体には明らかな片頭痛予防効果が示されなかったことから、VIP (vasoactive intestinal peptide)も作用する VPAC1 と VPAC2 を介した PACAP の作用が片頭痛発生に関与するのではないかと推察されている。PACAP が引き起こす細胞内シグナル伝達系の解明 (CGRP との相違点)を含めて、PACAP の基礎研究の発展についても期待したい。