

Ailani J, et al. Safety and tolerability of ubrogapant for the acute treatment of migraine in participants taking atogepant for the preventive treatment of episodic migraine: Results from the TANDEM study. *Headache*. 2024 Nov 21. doi: 10.1111/head.14871.

【背景・目的】 CGRP 受容体拮抗薬（ゲパント）は片頭痛に対する急性期治療と予防療法に使用されており、米国を中心にその使用頻度が増えてきている。その結果、Atogepant で片頭痛予防を行いながら、発作急性期には Ubrogapant で対応する状況も生まれている。同じ機序を有する治療薬を併用することに関して、安全性や忍容性を検討した大規模な研究データはこれまで発表でいなかった。本研究は、反復性片頭痛(EM)患者に対する Atogepant と Ubrogapant の同時使用の安全性と忍容性を目的に施行された。

【方法・結果】 米国の多施設で行われた TANDEM study と呼ばれた第 4 相試験であり、オープンラベルで 12 週間の Atogepant 60 mg/日投与による予防療法を行う Treatment Period 1 (TP1)に引き続いて、同治療を継続しながらブレイクスルー片頭痛発作 (breakthrough migraine attack)に対してオープンラベルで Ubrogapant 100 mg を必要に応じて使用する 12 週間の TP2 が設けられた。対象は 18～80 歳の 1 年以上の病歴を有する EM 患者とした。263 例が登録され、そのうちの 262 例が TP1 において治療を受けた (Safety Population 1)。さらに 218 例が TP2 を完了した (Safety Population 2)。TP 2 の 12 週間における Ubrogapant の使用日数の平均 (標準偏差: SD)は 6.6 (5.03)であった。TP1 および TP2 における治療時に出現した有害事象 (TEAEs: treatment-emergent adverse events)は、それぞれ 49.6%と 43.1%の患者で認められた (全期間では 66.4%)。両時期に最もよく認められた (5%以上)TEAEs は、COVID-19 (8.4%, 3.2%)、疲労感 (6.5%, 1.4%)、悪心 (6.1%, 0.9%)、食欲低下 (5.7%, 0.9%)および便秘 (5.3%, 0.9%)であった (カッコ内それぞれ TP1 と TP2)。TP2 で 1 回も Ubrogapant を用いなかった患者は 25 名おり、40.0%で TEAEs の発生が確認された。TP2 において、Ubrogapant の使用回数や服薬量に比例した TEAEs の発生率や種類の増加は確認されなかった。治療期間全体で、TEAEs が理由となった Atogepant あるいは Ubrogapant の投与中止は 9.9%の患者で発生していた。重篤な TEAEs としては、TP1 で尿管結石、TP2 で頸髄症が 1 例ずつ確認されたが、いずれも両薬剤によって引き起こされたものではないと結論付けられた。また、全期間を通じて血圧変化は 3%未満と低頻度であったが、13.2%の患者で 7%以上の体重減少が認められた。TP1 に 3 名の ASL/ALT 上昇 (正常上限の 3 倍以上)を呈した患者がいたが、Atogepant 投与と関連した可能性は低いと考えられた。TP2 に ASL/ALT 上昇は確認されなかった。

【結論・コメント】 EM 患者に対する Atogepant 60 mg/日の投与下における Ubrogapant 100 mg の急性期における同時使用は安全であり、やや消化器系の副作用はあるものの忍容性も高いと考えられる。さらに両者同時使用を行っても、これまで両薬剤の単独使用で既知となっている以上の安全性の懸念は確認されなかった。本研究はゲパントの安全性と忍容性の高さを裏付け、臨床使用に関して重要なデータを提供したと評価できる。