

Lipton RB, et al. Early improvements with Atogepant for the preventive treatment of migraine. Results from 3 randomized Phase 3 trials. *Neurology* 2025;104:e210212. doi:10.1212/WNL.00000000000210212

【背景・目的】 CGRP は片頭痛病態に重要な役割を果たす神経ペプチドであり、CGRP 受容体拮抗薬 atogepant (ATO)は片頭痛予防薬として用いられている。ATO の片頭痛予防薬としての有効性と安全性を検討した第 III 相臨床試験には反復性片頭痛 (EM)を対象にした ADVANCE と ELEVATE、さらに慢性片頭痛 (CM)を対象にした PROGRESS の 3 つがある。ELEVATE については、経口予防薬 2~4 クラスで治療が奏功しなかった (効果不十分、忍容性の問題、あるいはその両者)既往が求められた。いずれの臨床試験においても、ATO は主要評価項目である「1 ヶ月あたりの片頭痛日数 (MMD)のベースラインからの変化」について有意差をもってプラセボに対して有効性を発揮し、安全性についても大きな懸念を示さなかった。本研究では、これらの 3 つの臨床試験のデータから投与開始後 4 週間における片頭痛日数減少効果と機能的アウトカムの改善に焦点をあてて解析した。

【方法・結果】 上記 3 つの臨床試験の二重盲検期間はいずれも 12 週であり、ADVANCE と ELEVATE では 18~80 歳の 1 年以上の病歴を有する EM 患者 (MMD は 4~14 日)を対象にした。ADVANCE での ATO 投与法は、10 mg/日、30 mg/日、60 mg/日のいずれも単回投与であり、ELEVATE では 60 mg/日の単回投与であった。一方、PROGRESS は 18~80 歳の CM 患者 (ベースラインで急性期治療薬の使用過多があっても可)を対象にしたが、30 mg 1 日 2 回投与あるいは 60 mg 単回投与の 2 通りが用いられた。なお、ADVANCE と PROGRESS には 4 つ以下の経口片頭痛予防薬で効果不十分であった患者が含まれていた。本研究では、共通の投与法である 60 mg 単回投与を受けた患者とプラセボ投与患者を対象に次の評価項目について比較を行った。

① Day 1 (投与開始翌日)に片頭痛発生を認めた患者の割合

プラセボに対する ATO のオッズ比 (OR)は ADVANCE で 0.39 (95% CI 0.23-0.67; $p = 0.0006$)、ELEVATE で 0.53 (95% CI 0.29-0.94, $p = 0.031$)、PROGRESS で 0.63 (95% CI 0.43-0.93, $p = 0.021$) であり、いずれもプラセボに比較して ATO が優越性を示した。

② 投与後 1~4 週間の 1 週間あたりの片頭痛日数 (WMD)のベースラインからの変化 (ベースラインの片頭痛日数はベースライン期間 4 週間の片頭痛日数の 1/4 として算出)

WMD のベースラインから投与後 1 週間への変化量をプラセボ群との最小二乗平均差で示すと、ADVANCE で -0.74 (95% CI -0.96--0.51; $p < 0.0001$) in ADVANCE, ELEVATE で -1.07 (95% CI -1.37--0.76, $p < 0.0001$)、PROGRESS で -0.85 (95% CI -1.17--0.53, $p < 0.0001$)であり、いずれもプラセボに比較して ATO が優越性を示した。2~4 週間後の成績も一貫して ATO の優越性が観察された。

③ 投与後 1~4 週間の片頭痛日数に基づいた MMD のベースラインからの変化

プラセボとの最小二乗平均差は ADVANCE で -2.35 (95% CI -2.99--1.70; $p < 0.0001$),

ELEVATE で-3.07 (95% CI -3.95--2.20, $p < 0.0001$)、PROGRESS で-2.43 (95% CI -3.49--1.36, $p < 0.0001$)であり、いずれもプラセボに比較して ATO が優越性を示した。

④ 投与後 1~4 週間の AIM-D ドメインのベースラインからの変化 (AIM-D は 11 項目からなる直近 24 時間での日常生活動作のパフォーマンスにおける支障度 [PDA ドメイン]と身体的障害度 [PI ドメイン]を評価する質問票)

PDA ドメインではプラセボとの最小二乗平均差は ADVENCE で-4.22 (95% CI -6.22--2.23; nominal $p < 0.0001$)、ELEVATE で-6.76 (95% CI -9.35--4.16, nominal $p < 0.0001$)、PROGRESS で-5.83 (95% CI -8.36--3.30, nominal $p < 0.0001$)であり、いずれもプラセボに比較して ATO が優越性を示した。2~4 週間後の成績も一貫して ATO の優越性が観察された。PI ドメインにおいても同様の結果であった。

⑤ 投与後 1~2 および 4 週間での EQ-5D-5L スコアのベースラインからの変化 (EQ-5D-5L は可動性、セルフケア、通常動作、痛み/不快、不安/うつの 5 つの面から健康状態を評価する Descriptive System Index と Visual Analogue Scale からなる質問票)

Descriptive System Index ではプラセボとの最小二乗平均差は 1~2 週間において ADVENCE で 0.05 (95% CI 0.02-0.07; nominal $p < 0.0001$)、PROGRESS で 0.04 (95% CI 0.02-0.06; nominal $p = 0.0003$)であり、いずれもプラセボに比較して ATO が優越性を示した。4 週間後でも一貫して ATO の優越性が観察された。VAS においても同様の結果であった。

⑥ 有害事象

投与後 4 週間における治療関連有害事象の発生率は以下の通りであった。ATO 投与群は ADVENCE で 36.4% (84/231)、ELEVATE で 33.3% (52/156)、PROGRESS で 41.0% (107/261)であった。一方、プラセボ投与群では ADVENCE で 33.3% (74/222)、ELEVATE で 29.9% (47/157)、PROGRESS で 29.4% (75/255)であった。

【結論・コメント】 ATO は EM と CM の両者において、MMD の減少と機能的アウトカムの改善を早期から発揮することが示された。その効果は投与後 1 日目においても明らかであり、速効性を有すると評価できる。さらに、安全性についても大きな懸念は示されなかった。3 つの臨床試験の結果が一致していたため、効果と安全性には一貫性が認められた。以上の結果から、ATO 60 mg 単回投与が有効な片頭痛予防療法と評価できる。