

Jensen RH, et al. Efficacy and Safety of Eptinezumab in Episodic Cluster Headache. A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol doi:10.1001/jamaneurol.2025.1317

**【背景・目的】** 群発頭痛は激しい片側性の疼痛が 1 日何回も繰り返され、かつ群発期には連日性に生じるため生活障害度が高い。群発頭痛発作中のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 血中濃度上昇が報告されていることから、CGRP 関連抗体薬による治療が試みされている。臨床試験では、ガルカネズマブが反復性群発頭痛 (eCH) に有効性を示したものの、フレマネズマブには有効性が確認されず、臨床試験が中断されている。Eptinezumab (Ept) は静注される抗 CGRP 抗体であるため、急速な CGRP 機能抑制を行うことで片頭痛予防効果を速効的に示す。本論文は、Ept の eCH に対する予防効果と安全性を検討した第 3 相臨床試験 ALLEVIATE のデータを報告している。

**【方法・結果】** 2020 年 12 月～2023 年 10 月まで欧米と日本の 64 施設で施行された多施設二重盲検プラセボ対照臨床試験である (Eptinezumab in Participants With Episodic Cluster Headache [ALLEVIATE])。対象は 1 年以上の病歴を有する 18～75 歳の eCH 患者 (未治療の場合に群発期が 6 週間以上続く症例に限定) であり、52 週間のスクリーニング期間 1 のあとに 7 日間のスクリーニング期間 2 (群発期が始まって 1 週間以内に設定) の後に Ept 400 mg あいはプラセボ静注を行った。主要評価項目は Ept 投与後 1～2 週間におけるベースラインからの 1 週間当たりの頭痛発作回数の変化とした。主な副次評価項目は投与後 2 週目において頭痛発作が 50% 以上低下した患者の割合とした。628 例がスクリーニングされ、231 例が実薬とプラセボに 1:1 でランダム化された。ベースラインの 1 週間当たりの頭痛発作回数は平均 (SD) で、Ept 群 15.2 (8.1)、プラセボ群 15.7 (8.3) であった。上記の主要評価項目に関する最小二乗平均差は Ept 群 -4.0 (0.93) に対してプラセボ群 -4.6 (0.89) であり、群間差は 0.7 (95% 信頼区間 [CI], -1.3 to 2.6;  $p = 0.50$ ) で有意差は得られず、プラセボ群の方が数字上は減少が大きかった。一方、上記副次項目については、Ept 群 50.9% (54/106) に対してプラセボ群 37.3% (41/110) でオッズ比 (OR) は 1.77 (95% CI, 1.03–3.07;  $p = 0.04$ ) であり、さらに第 3 週で 62.5% (65/104) vs. 43.8% (49/112), OR 2.26 (95% CI, 1.30–3.97;  $p = 0.004$ )、第 4 週で 66.7% (68/102) vs. 50.5% (54/107), OR 2.14 (95% CI, 1.21–3.83;  $p = 0.009$ ) であり、いずれも Ept 群が有意に高率であった。さらに 75% 反応率、平均疼痛スコア、Patient Global Impression of Change (PGICs) などの PRO 指標に関しても検討されているが、これらはいずれも Ept 群での成績が良好であった。一方、治療中に発現した有害事象は Ept 群で 25.0%、プラセボ群で 26.5% に認められたが、いずれも重篤ではなかった。

**【結論・コメント】** 本臨床試験では主要評価項目において Ept 群で統計学的な優位性が示されなかった。しかし、副次評価項目では Ept の有効性を示す結果が得られている。これらの結果は、一部の症例のデータの影響が大きかったために生じてしまったと考察されている。本結果は、群発頭痛発作のバリエーションの大きさや発作の時間経過の不安定性などが臨床試験で有意差を出すことを難しくしていることを示す典型的な例であると考えられる。また、群発頭痛の病態における CGRP の重要性が、片頭痛に比較して大きくない可能性も示唆された。なお、慢性群発頭痛患者における Ept の安全性と忍容性を検討した CHRONICLE に関しては、以前に別の記事で詳しく紹介している。