

5 新規治療法開発の最新情報

柴田 護

point

- eptinezumabは静脈投与されるCGRP関連抗体薬であり、即効性が特徴である。
- CGRP受容体拮抗薬はgepantsと呼ばれ、既に4種類が海外で臨床応用されている。
- 新規片頭痛治療薬を用いる際には、薬物相互作用に注意が必要である。
- 非侵襲的ニューロモデュレーション（磁気刺激、電気刺激）は急性期治療および予防療法の両面で有用である。

1 eptinezumab (Vyepti[®])

わが国では未承認であるが、米国やEU圏などで使用されている。100mgあるいは300mgの製剤を生食で希釈して、30分間で静注する。投与回数は3カ月に1回である。eptinezumabは、効果の持続性と即効性を併せもったCGRP関連抗体薬と位置づけられている。

かつてはALD403と呼ばれており、第Ⅱ相臨床試験では、1カ月当たり5～14日の片頭痛日数を有する高頻度反復性片頭痛患者を対象に1,000mgを1回静注し、プラセボとの比較が行われた¹⁾。投与後5～8週での片頭痛日数のベースラインからの変化を有効性の主要評価項目に設定したが、プラセボと比較して有意差が得られなかった。

第Ⅲ相臨床試験としては、反復性片頭痛を対象にしたPROMISE-1と慢性片頭痛を対象にしたPROMISE-2が行われた。PROMISE-1では、

30mg, 100mg, 300mg投与の効果が検討され、主要評価項目の投与後1~12週での片頭痛日数のベースラインからの変化について、100mgと300mgの投与量でプラセボと有意差が認められた²⁾。また、PROMISE-2でも同じ主要評価項目で、100mgと300mgの投与量でプラセボと有意差が認められた³⁾。他のCGRP関連抗体薬との薬効の比較は難しいが、PROMISE-1ではプラセボ効果も大きかったことから、効果量が比較的小さい印象があった。

一方、これらの研究では即効性を評価するために投与後1~4週間での効果の解析も行われたが、75%反応率を示す患者はPROMISE-1で100mg群30.8%、300mg群で31.5%、PROMISE-2で100mg群30.9%、300mg群36.9%と高率であり、健康関連QOL向上に寄与することが示されている。さらに、eptinezumabには投与翌日(Day 1)における片頭痛の発生率も低下させる効果も示された⁴⁾。

急性期治療薬としての効果も検討されている、治療薬投与2時間後における頭痛の消失と最も煩わしい症状(MBS)の消失は片頭痛急性期治療薬の効果を評価する最も重要な指標である。片頭痛発作中のeptinezumab静注によって2時間後の片頭痛消失率23.5%(プラセボ投与12.0%)、MBS消失率55.5%(プラセボ投与35.8%)となっており、いずれもプラセボに対して有意差が確認され、かつ投与4時間後でも実薬とプラセボ間での有意差は残存していた(RELIEF study)⁵⁾。これを受けて、現在eptinezumabは片頭痛急性期治療薬としての開発も進められている。また、他のCGRP関連抗体薬同様2~4種類の既存要望薬で治療が奏効しなかった症例に対しても、eptinezumabはプラセボに比較して片頭痛日数を減らす効果が実証されている⁶⁾。なお、安全性や忍容性に関しては、鼻咽頭炎、疲労感、下痢、悪心などの有害事象が認められているが、いずれの発生率も低値であった。米国での価格は100mg製剤で約\$1,700(日本円にして約23万円)である。

以上をまとめると、eptinezumabは即効性と持続性を兼ね備えている

ものの、静注製剤であることや価格の面を考えると、何らかの理由で特に早く病状を安定させたい希望を有する症例や、他のCGRP関連抗体薬で効果が得られない難治症例での使用が考えられる。また、急性期治療薬として承認される唯一のCGRP関連抗体薬としても期待されている。さらに、反復性群発頭痛治療薬としての開発も進められている(米国臨床試験NCT04688775)。

2 CGRP受容体拮抗薬(ゲパント)

1 atogepant (QULIPTA[®])

QULIPTA[®]の商品名で、米国などで販売されているCGRP受容体拮抗薬である。用量としては10mg, 30mg, 60mgの3種類が選択可能である。CYP3A4で代謝されるため、同酵素阻害作用のある薬と併用する場合は低用量が選択される。ABCトランスポーターファミリーであるP糖タンパク質(P-gp)、有機アニオン輸送ポリペプチド(organic anion transport protein:OATP)、有機アニオントランスポーター(organic anion transporter 1:OAT1)の基質でもあるため、これらの阻害作用のある薬との併用にも注意が必要である(表1)。Tmaxは1~2時間で、半減期は11時間である。

反復性片頭痛患者を対象にした第Ⅱ/Ⅲb相臨床試験では、10mg, 30mg, 60mgを1日1回投与と、30mgと60mgの1日2回投与の、予防薬としての効果と安全性がプラセボを対照に検討されている(30mg, 60mgを1日1回投与への割り付け数が約2倍と不均衡があった)⁷⁾。有効性の主要評価項目は1カ月当たりの片頭痛日数のベースラインからの変化とされ、すべての用量においてプラセボに対して有意差が確認されたが、50%反応率については30mgと60mgの1日2回投与のみがプラセボに対して有意差を示した。有害事象としては悪心、便秘、疲労感、食思不振、傾眠などが認められた。

表1 片頭痛治療において薬物相互作用で注意すべき薬剤

CYP3A4阻害薬	イトラコナゾール ボリコナゾール ミコナゾール フルコナゾール クラリスロマイシン エリスロマイシン アミオダロン ジルチアゼム ベラパミル アムロジピン シメチジン イストラデフィリン テネリグリブチン フルボキサミン シクロスポリン プロモクリブチン エチニルエストラジ オール リトナビル (グレープフルーツ ジュース)	P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump阻害薬	アミオダロン アジスロマイシン カルベジロール クラリスロマイシン シクロスポリン エリスロマイシン イトラコナゾール フルコナゾール チカグレロル ベラパミル
		P-glycoprotein (P-gp) drug efflux pump誘導薬	シクロスポリン 尿酸生成抑制薬 フェブキソスタット (フルクミン) トロンボボエチン 受容体作用薬 エルトロンボパグ オラミン 高アンドロゲン薬 ダロルタミド
CYP3A4誘導薬	デキサメタゾン リファンピシン フェノバルビタール フェニトイン ホスフェニトイン カルバマゼピン プリミドン ボセンタン (セントジョーンズ ワート)	OATP (organic anion transport protein) 阻害薬	シクロスポリン エストロン-3-硫酸 リファンピシン クラリスロマイシン リトナビル
		OAT1 (organic anion transporter 1) 阻害薬	プロベネシド ベンジルペニシリン

ADVANCEと呼ばれる第Ⅲ相臨床試験では、10mg、30mg、60mgの1日1回投与とプラセボとの比較が行われ、いずれの用量でも1カ月当たりの片頭痛日数のベースラインからの変化と50%反応率に関してプラセボに対して有意差が確認された⁸⁾。しかし、あまり明らかな用量依存性は観察されなかった。主な有害事象は便秘、上気道感染、悪心であり、特に便秘は実薬投与群で7%前後に認められた。

FDAは、2021年9月に反復性片頭痛予防薬として承認している。さらに、2023年4月にFDAは慢性片頭痛に対しても適応を拡大した。

onabotulinumtoxinとの併用による慢性片頭痛治療も検討されている⁹⁾。
本薬剤の薬価は、米国で1カ月当たり\$991となっている。

2 rimegepant (Nurtec[®] ODT)

Nurtec[®] ODTの商品名で、米国などで販売されているCGRP受容体拮抗薬で、口腔内崩壊錠が製剤化されている。特徴的なのは、急性期治療と予防治療の両者に適応を有している点である。急性期治療薬としては、1日当たり75mgが使用される。一方、予防薬としては75mg隔日投与が行われるが、30日当たり18錠を超えての使用については安全性が確認されていないことから、急性期使用を含めて原則この範囲内で使用する。バイオアベイラビリティ64%、Tmax 1.5時間、半減期は11時間で、CYP3A4で代謝される。しかし、受容体阻害を介したメカニズムによる有効性は2日間持続すると報告されている¹⁰⁾。AMY1受容体にも比較的高い結合親和性を呈すると報告されている。

75mgの急性期治療薬としての効果は、2つの第Ⅲ相試験で検討された。中等度～重度の片頭痛発作に対して服用を指示し、投与2時間後の頭痛消失とMBSの消失を主要評価項目とした。302試験では、投与2時間後の頭痛消失19.6%でプラセボ群12.0%（絶対差7.6% [95%信頼区間3.3～11.9]、 $P < 0.001$ ）、投与2時間後のMBS消失37.6%でプラセボ群25.2%（絶対差12.4% [95%信頼区間6.9～17.9]、 $P < 0.001$ ）であった¹¹⁾。口腔内崩壊錠を用いた第Ⅲ相試験でも、投与2時間後の頭痛消失21%でプラセボ群11%（絶対差10% [95%信頼区間6～14、 $P < 0.001$]）、投与2時間後のMBS消失35%でプラセボ群27%（絶対差8%；95%信頼区間3～13、 $P = 0.009$ ）と同様の結果であった¹⁰⁾。かつ、48時間後の頭痛消失率もプラセボに比較して高率であった。

予防薬としての安全性と有効性に関しては、75mg口腔内崩壊錠の隔日投与で検討されている。反復性および慢性片頭痛患者を対象にした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では、主要評価項目である1カ月当たりの片頭痛日数の投与

9～12週におけるベースラインからの変化に関して、プラセボと比較して有意差が確認された¹²⁾。さらに、1～4週においてもプラセボとの有意差が認められていた。50%反応率は49%で達成されていたが、プラセボでも41%となっており、*P*値は0.044であった。有害事象は悪心と鼻咽頭炎であり、正常値の3倍を超える上昇を示した高トランスアミナーゼ血症は実薬で4/370 (1.1%)、プラセボで1/371 (0.3%)であった。QOL、生活支障度、生産性に関しても、実薬群で良好な結果が認められた。MOH発生は確認されなかった。なお、rimegepantの体重補正を行った相対的乳児投与量 (relative infant dose : RID) は、母親への投与量の1%未満であったと報告されている¹³⁾。本薬剤の薬価は、米国で8錠で約\$980である。

3 ubrogepant (Ubrelyv[®])

2019年12月にFDAで承認された初のCGRP受容体拮抗薬で、急性期治療薬として使用される。50mgあるいは100mgを使用し、症状の軽減が認められない場合は2時間後に追加投与が行われている。1日当たりの最大投与量は200mgである。Tmaxは1.5時間であるが、高脂肪食で吸収が遅延する¹⁴⁾。87%が血漿タンパクに結合する。CYP3A4によって代謝され、半減期は5～7時間である。血液脳関門透過率は高くないため、中枢のCGRP受容体への結合はわずかである¹⁴⁾。CGRP受容体に対して強い阻害作用を有し、AMY1受容体にも中等度の親和性と阻害作用を示す。

第Ⅲ相試験であるACHIEVE Iは低頻度反復性片頭痛患者を対象に施行され、主要評価項目の投与2時間後時点での頭痛の消失とMBSの消失に関して、50mgと100mgに有効性が確認された¹⁵⁾。第Ⅲ相試験ACHIEVE IIでは、25mgと50mgに投与2時間後時点での頭痛の消失効果は確認されたが、MBSの消失に関しては50mgのみに有効性が確認された¹⁶⁾。これらの試験では、投与2時間時点で中等度以上の頭痛が残存していた場合には追加投与が行われ、ubrogepantの50mg追加投与による2時間後の頭痛消失効果も確認された。頭痛消失効果は、頭痛が軽度の段階で投与さ

れたほうが大きいことが後解析で確認されている¹⁶⁾。なお、ubrogepantの効果は過去のトリプタン反応性の有無にかかわらず認められ、試験参加者の中にはトリプタン禁忌例や不応例も含まれていた。

リアルワールド研究では、前兆の存在、反復性片頭痛、過去に治療が奏効しなかった予防薬の数が少ないこと、onabotulinumtoxin A有効例、CGRP関連抗体薬有効例でubrogepantの効果が良好であったと報告されている¹⁷⁾。有害事象としては、悪心、口渇、傾眠が挙げられている。なお、CGRP関連抗体薬のガルカネズマブやエレヌマブ投与中でも、ubrogepantは安全に使用でき、忍容性に問題がないことが報告されている¹⁸⁾。

4 zavegepant

第3世代gepantであり、CGRP受容体に対する K_i (阻害定数)は0.023nMである。可溶性が高く、経鼻薬、経口薬、皮下注薬としての開発が進められている。経鼻薬としての第II b/III相臨床試験の結果では、10mgと20mgでプラセボに対して、投与2時間後での頭痛消失とMBS消失に関して有意差が認められた。Tmaxは約30分であり、実際に20mgの用量ではプラセボに対して、投与30分後に通常機能への復帰が有意差をもって認められた。有害事象としては、味覚異常が10~15%と比較的高率に経験され、悪心や鼻腔違和感なども報告された。米国で施行された第III相試験では、10mg投与で投与2時間後での頭痛消失とMBS消失のみならず、投与15分および20分後での頭痛の軽減効果もプラセボに対して有意差をもって認められた¹⁹⁾。ZAVZPRET™として2023年3月にFDAに承認されている。経口投与でのバイオアベイラビリティは低いが、アゼピノインダゾール(azepino-indazole)へと構造変化させることで改善できる²⁰⁾。現在、片頭痛予防薬としての経口薬の開発も進められている(米国臨床試験NCT04804033)。

これらのCGRP受容体拮抗薬の急性期治療についての臨床試験の成績を表2に、用量などを表3にそれぞれまとめた。