



2022年5月5日放送

片頭痛の新規薬物療法

東京歯科大学市川総合病院 神経内科
部長・教授 柴田 護

はじめに

片頭痛は頭痛発作が繰り返される神経疾患です。頭痛は中等度以上の強さで、悪心や光・音過敏を伴い、体動によって増悪するのが特徴です。さらに、1/4～1/3の患者では、前兆と呼ばれる一過性の神経症候（閃輝暗点など）が頭痛に先行あるいは随伴して認められます。前兆としては閃輝暗点が多く、持続時間は5～60分です。このような発作により、仕事を適切に遂行することが困難となり、日常生活を送ることに支障を来します。片頭痛の病型は、1ヵ月の中で頭痛が15日以上存在し、8日以上において片頭痛を認める慢性片頭痛（chronic migraine : CM）とそれ以外の反復性片頭痛（episodic migraine : EM）に大別されますが、特に前者における生活支障度は相当大きいです。また、片頭痛は10～40歳代で有病率が高いため、社会全体の生産性に与える影響が甚大です^{1,2}。また、女性における有病率は男性の約3倍であるため、女性の活躍を阻む要因にもなっていることも指摘できます。片頭痛治療は1990年代のトリプタン導入以降大きな進展がありませんでしたが、病態生理の解明の進歩によって分子標的治療の道が開かれ、現在大きく様変わりしています。今日は片頭痛薬物治療について新規治療薬を含めて説明しようと思います。

片頭痛治療の原則

まずは、片頭痛治療の原則を説明します。

片頭痛治療は、薬物治療と非薬物治療に分けられます。さらに、薬物治療は、発作を頓挫させる目的の急性期治療と発作予防治療に大別できます。現在の急性期治療の主役は5-HT_{1B/1D/1F}受容体作動薬であるトリプタンです。頭痛の診療ガイドライン20213では、成人の日常生活に支障をきたす片頭痛発作では、NSAIDsよりもトリプタンを使用することが提案されております。現在わが国では、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、エレクトリ

プタン、リザトリプタン、ナラトリプタンの 5 種類が使用できます。スマトリプタンには錠剤に加えて点鼻薬や皮下注キットがあります。5-HT_{1B} 受容体刺激には血管収縮作用があるため、心血管系合併症を有する患者では禁忌であることは注意が必要です。片頭痛では、急性期治療薬の長期にわたる使用過多によって頭痛が増悪する「薬剤の使用過多による頭痛 (medication-overuse headache : MOH)」が発生しうることが知られています。

発作予防薬は、発作の頻度を低下させると共に、片頭痛発作の強さや持続時間を減少させ、トリプタンなどの急性期治療薬の反応性を改善する効果があります。一般に治療効果判定には 2~3 ヶ月間を要します。昨年までは、わが国ではロメリジン (カルシウム拮抗薬)、バルプロ酸、プロプラノロールが保険収載され、アミトリプチリンには適応外使用が認められている状況でした。片頭痛の病態では、皮質拡延性抑制 (cortical spreading depolarization/depression : CSD)、中枢神経ニューロンの過剰興奮性、下行性疼痛抑制系機能不全などの中枢神経機能異常が重要な役割を果たしており、これらの予防薬は、そのような中枢神経系の病態を改善することにより効果を発揮すると考えられます。一方で、眠気やめまいといった中枢神経系の副作用のために継続が困難な場合があります。これらの予防薬の明確な使い分けはありませんが、バルプロ酸は妊娠可能な患者では禁忌とされており、ロメリジンも妊娠時には禁忌です。プロプラノロールは喘息合併例やリザトリプタン使用時には禁忌です。アミトリプチリンはうつ症状の合併した患者では有用ですが、口渇や便秘などが出現しやすいことが注意点です。

CGRP 関連抗体薬

ここからは CGRP 関連抗体薬の話をご紹介します。

片頭痛の頭痛発生部位は硬膜と考えられています。硬膜には三叉神経一次ニューロンが分布していますが、三叉神経無髄 C 線維からカルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide : CGRP) が異常放出されると、A δ 線維上にある CGRP 受容体に作用して末梢性感作が誘導されることが知られています^{4,5}。さらに、二次ニューロン (三叉神経脊髄路核尾側亜核)、三次ニューロン (視床) レベルで中枢性感作が続発することで、通常は痛みと認識されない血管拍動などによる機械的刺激が強い拍動性頭痛として感知されるようになると片頭痛独特の発作が生じると考えられています。トリプタンは片頭痛発作時の三叉神経終末からの CGRP 放出を抑制しますが、CGRP そのものを標的にした治療法の開発が進められ、わが国でも 2021 年に抗 CGRP 抗体であるガルカネズマブとフレマネズマブ、抗 CGRP 受容体抗体であるエレヌマブが保険収載されました。これらは発作予防薬として用いられています。これらの抗体薬を使用するにあたっては、施設要件や患者要件が適正使用推進ガイドラインに定められております。後者については、過去 3 ヶ月以上において片頭痛日数が 1 ヶ月に平均 4 日以上である成人の片頭痛患者において、日常生活の指導や急性期治療薬の服用を適切に行っても日常生活に支障をきたし、保険適用のある既存の片頭痛予防薬が忍容性や副作用から使用の継続ができない片頭痛患者への投与が推

奨られていることから、第二選択薬以降の薬剤として使用されています。なお、CGRP 関連抗体薬は既存予防薬に比較して高価なことも注意が必要です。

モノクローナル抗体の優れている点は、高い標的特異性と効果の持続性です。主な有害事象は注射部位反応であり、中枢神経系にほとんど移行しないため、めまいや眠気などの副作用はほぼ認められません。エレヌマブは完全ヒト抗体で、それ以外はヒト化抗体です。いずれの製剤もプラセボに対して有意な片頭痛予防効果と安全性が大規模臨床試験で実証されており、リアルワールドデータでも裏付けられております。いずれの CGRP 関連抗体薬も「1 ヶ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの減少」を主要評価項目として有効性が実証されました。反復性片頭痛と慢性片頭痛の両者に有効で、後者については MOH 合併例に対しても有効性が認められています。しかも効果発現は速く、週の単位で有効性が発揮されます。有害事象については注射部位反応が主ですが、血圧上昇、便秘、疲労感、脱毛などが時に認められます。eptinezumab と呼ばれる薬剤はわが国へはまだ導入されていませんが、eptinezumab は唯一静注で用いられる抗体薬であり、速効性が期待されています。EM に対する第 3 相臨床試験 PROMISE-1 では、30 mg, 100 mg, 300 mg を静注投与の効果がプラセボ投与と比較された。主要評価項目は試験期間中（1～12 週）における 4 週間あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化に設定された。100 mg および 300 mg 投与群でプラセボ群との有意差が確認されました⁶。有害事象に関しては eptinezumab 投与群で上気道感染症と疲労感の頻度がプラセボ投与群に比較して高かった。CM に対する第 3 相臨床試験 PROMISE-2 では、PROMISE-1 と同様の主要評価項目が設定され、100 mg, 300 mg を静注投与の効果がプラセボ投与と比較されました。両治療群で有意な効果が確認されましたが、300 mg 投与群では鼻咽頭炎の頻度がプラセボ投与群に比較して上昇していました⁷。また、EM と CM の両者において速効性の指標となる投与翌日における発作頻度の減少効果も実証されています。

CGRP 関連抗体薬以外の片頭痛新規治療薬

最後に CGRP 関連抗体薬以外の片頭痛新規治療薬について説明します。

まず、急性期治療薬についてです。前述のようにトリプタンの抗片頭痛作用は CGRP の放出抑制により発揮されますが、5-HT_{1B} 受容体刺激による血管収縮が問題になります。これを回避するために開発されたのが、選択的な 5-HT_{1F} 受容体作動薬ラスミジタンと CGRP 受容体拮抗薬（ゲパント：gepant）です。

(1) ラスミジタン⁸

5-HT_{1F} 受容体作動薬として開発されたラスミジタン（lasmiditan）が 2022 年 1 月に製造承認されました。一般に 100 mg が投与されますが、50～200 mg まで用量設定可能で、頭痛の消失後に再発した場合は 24 時間で総量 200 mg まで服薬できます。ラスミジタンは 5-HT_{1B} や 5-HT_{1D} 受容体に比較して 5-HT_{1F} 受容体に 470 倍親和性が高いので血管収縮作

用を示すことなく抗片頭痛作用を発揮します。マウス *ex vivo* アッセイで、同薬による硬膜や三叉神経系ニューロンからの CGRP 放出抑制作用が実証されています⁹。これまで2つの第3相臨床試験の結果が報告されていますが、SAMURAI 試験¹⁰では MIDAS スコアが11点を超えて、1ヵ月当たり3~8回の発作を有する比較的生活支障度の高い患者を対象にして、投与2時間後の頭痛消失を主要評価項目と設定しています。その結果、ラスミジタン100 mg および200 mg 経口投与でプラセボに対して有意な効果が示され、さらに最も煩わしい随伴症状 (MBS) の消失効果も明らかとなりました。SPARTAN 試験でも同様の結果が得られたが、50 mg でもプラセボに対して有意差が確認された。これらの研究において、投与量100~200 mg で2時間後の頭痛消失率28.2~38.8%と高い効果が得られました。しかし、浮動性めまいが12~18%と比較的高率に認められ、傾眠や異常感覚の訴えもありました。ラスミジタンの中枢移行率の高さが、このような有害事象の発現に関与していると推察されています。これらの第3相試験に関連した行われた長期オープンラベル試験 GLADIATOR においては効果の持続性が確認されています。一方、浮動性めまいの発現頻度は片頭痛発作に対する本薬投与回数が増えるにしたがって減少することも明らかになりました。なお、米国では本薬服用後8時間は自動車運転を避けるように勧告されています。

(2) CGRP 受容体拮抗薬 (ゲパント)¹¹

CGRP には血管拡張作用がありますが、通常の血管トーンスの維持には関与していないため、CGRP 受容体作用を抑制しても血管収縮期は起きません。そこで CGRP 受容体拮抗薬の開発も進められました。最も早く臨床成績が報告されたのは BIBN 4096 BS (olcegepant) でした。同薬は静注製剤であり、主要評価項目である「投与2時間後における症状の改善」が用量依存的に達成されました。CGRP 受容体拮抗薬による片頭痛抑制作用は、血液脳関門の外で発揮されていることが明らかとなりました。ubrogepant については、2つの第3相臨床試験によって、プラセボに比較して、投与2時間後における頭痛消失と最も煩わしい症状 (most bothersome symptom : MBS) の消失に関して、投与量50 mg および100 mg で有意な効果が実証されました。主な有害事象は、悪心、傾眠、口渇でした。rimegepant も、第3相臨床試験で、投与2時間後における頭痛消失と MBS の消失に関して、投与量75 mg でプラセボに対して有意な効果が実証されており¹²、口腔内崩壊錠でも同様の効果が確認されました。本薬については悪心と尿路感染症が有害事象として報告されています。rimegepant 口腔内崩壊錠と ubrogepant は海外では既に上市されています。

2) 発作予防薬

CGRP 受容体拮抗薬は、片頭痛発作予防薬としても開発が進められており、rimegepant 75 mg 隔日投与で有効性が第2/3相試験で実証されています。治療効果は EM 患者にも CM 患者にも確認されました。有害事象に関しては、rimegepant 群で鼻咽頭炎や悪心が認められています。さらに、atogepant の片頭痛発作予防効果も EM 患者を対象にした第3相臨

床試験で実証されています¹³。CM患者を対象にした治験がわが国を含めてグローバルに施行中で、今年の3月に1ヵ月当たりの片頭痛日数の減少効果を示すことがプレスリリースされました。

なお、両薬剤とも海外では既に発作予防薬として臨床応用されています。なお、これらのCGRP受容体拮抗薬の慢性投与はMOHを発生させないことも明らかにされています。片頭痛予防治療におけるCGRP受容体拮抗薬とCGRP関連モノクローナル抗体の使い分けは今後はっきりしていく問題であるが、投与中の妊娠が判明した場合などには、前者では休薬によって早く効果が消失するので、安全性が高いと考えられます。

このように片頭痛治療は現在変革の時期を迎えております。片頭痛病態の解析が進み、メカニズムの理解に基づいて治療薬が開発されていることが特筆すべき変化と言えます。

特に、CGRP関連抗体薬は安全性と有効性に両方に優れた片頭痛知治療薬です。急性期治療薬としてはトリプタンの弱点である血管収縮作用を有しないラスミジタンやCGRP受容体拮抗薬が誕生し、より安全な治療が行われるようになっていきます。

文献

- 1 Kikui S, Chen Y, Todaka H, Asao K, Adachi K, Takeshima T. Burden of migraine among Japanese patients: a cross-sectional National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain* 2020;21:110.
- 2 Shimizu T, Sakai F, Miyake H, et al. Disability, quality of life, productivity impairment and employer costs of migraine in the workplace. *J Headache Pain* 2021;22:29.
- 3 日本神経学会 日, 日本神経治療学会. 頭痛の診療ガイドライン 2021. 東京: 医学書院, 2021.
- 4 Melo-Carrillo A, Strassman AM, Nir RR, et al. Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Delta) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors. *J Neurosci* 2017;37:10587-10596.
- 5 Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338-350.
- 6 Ashina M, Saper J, Cady R, et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1). *Cephalalgia* 2020;40:241-254.
- 7 Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020;94:e1365-e1377.
- 8 Mecklenburg J, Raffaelli B, Neeb L, Sanchez Del Rio M, Reuter U. The potential of lasmiditan in migraine. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420967847.
- 9 Labastida-Ramirez A, Rubio-Beltran E, Haanes KA, et al. Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system. *Pain* 2020;161:1092-1099.
- 10 Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology* 2018;91:e2222-e2232.
- 11 Moreno-Ajona D, Perez-Rodriguez A, Goadsby PJ. Gepants, calcitonin-gene-related peptide receptor antagonists: what could be their role in migraine treatment? *Curr Opin Neurol* 2020;33:309-315.
- 12 Lipton RB, Croop R, Stock EG, et al. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med* 2019;381:142-149.
- 13 Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med* 2021;385:695-706.