CO-U-ME こうめ

COMEDICAL NEWSPAPER

編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発刊

こうめちゃんがお届けします。
ーつなげる つながる 医療の輪!!ー

薬剤部　DI　ファーマ紙（シー）　No.125

第125号

R4年1月号

ふ　ぁ　ー　ま　し　ー

DI ファーマ紙 No.125

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますよう何卒よろしくお願い致します。

TOPICS　片頭痛治療薬について

【はじめに】

「片頭痛」は日常生活に支障をきたす原因疾患の第２位として挙げられており[1)]、悪心・嘔吐、光過敏、音過敏などの随伴症状を伴うため、仕事や生活に様々な影響を及ぼす疾患です。片頭痛であることにより、仕事に集中できない、家族との時間を犠牲にしてしまっていると感じています。特に 20～40 代の女性の有病率が高く、男性のおよそ 3 倍である 12.9%の日本人女性が片頭痛に悩まされており[2)]、女性ホルモンの働きやホルモンバランスの変化が関与していると考えられています。

しかし、急性期治療薬であるトリプタン製剤では効果がみられなかったり、副作用のため投与できなかったりすることもあります。2021 年、新しい片頭痛予防薬が認可されたため、今回は新薬を中心に片頭痛治療薬についてお話していきます。

【片頭痛の分類・症状】

頭痛は器質的疾患を原因とする二次性頭痛とそれ以外の一次性頭痛に大きく分類され、片頭痛は頭痛の原因となるような何らかの疾患がない一次性頭痛に分類されます(図１)。

そして、片頭痛は前兆の有無により「前兆のない片頭痛」と「前兆のある片頭痛」に大きく分かれます。およそ３割の方が前兆のある片頭痛をきたし、頭痛発作の前に閃輝暗点などの前兆がみられます(図 2)。また、片側の頭痛から両側の頭痛に移行することが多く、片側のみにとどまる頭痛は約 10%です。発作頻度は平均月 2 回程度ですが、個人差が大きく、年齢や環境によっても変化します。

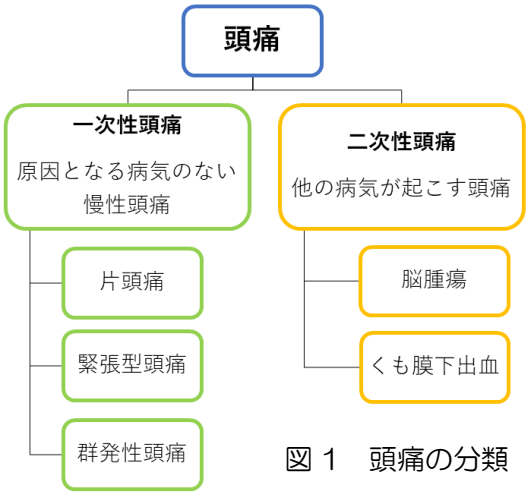

図１　頭痛の分類

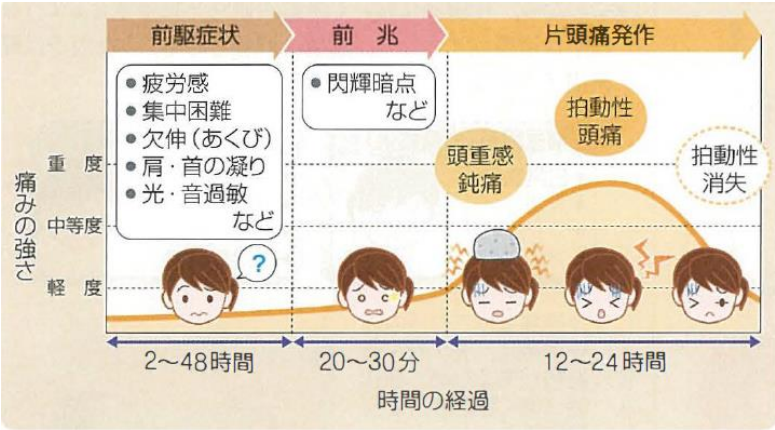

図２　片頭痛の経過
(病気がみえる vol7 より引用)

【片頭痛の発症メカニズム】

片頭痛における頭痛のメカニズムの詳細は不明な点も多いですが、原因の一つに「三叉神経血管説」があります。

① 脳の頭蓋内血管周囲には三叉神経が取り巻くように存在しています。

② 外的・内的刺激が起こると、三叉神経末端より血管作動性物質のであるサブスタンス P やカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が放出されます。

③ CGRP により血管が刺激され、血管が拡張します。また、血管透過性の亢進・血漿成分の漏出や肥満細胞の脱顆粒を生じ、痛みの物質(セロトニン、ヒスタミンなどの炎症物質)が放出され、神経原性炎症が引き起こされます。

④ 神経原性炎症が痛みとして脳に伝わると片頭痛が発症します。

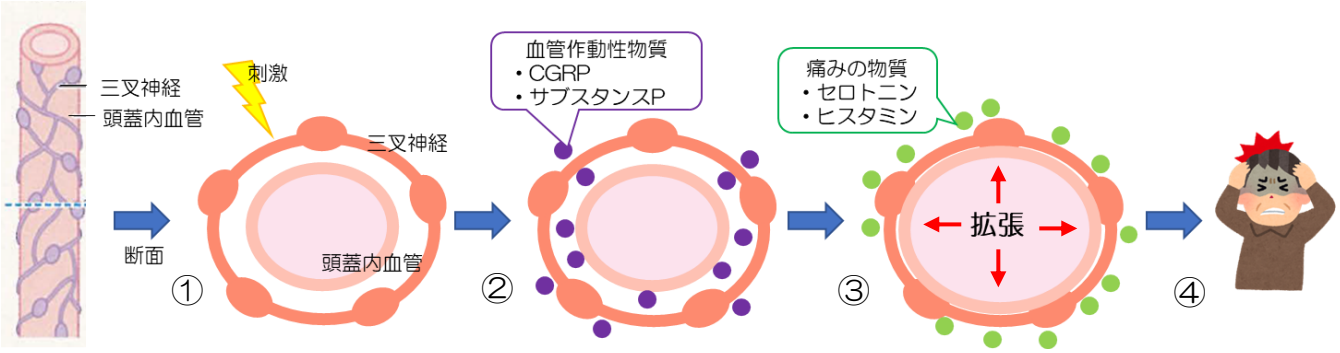

図３　片頭痛における頭痛のメカニズム　（病気がみえる vol7 より改変）

【片頭痛の急性期治療】

片頭痛の急性期治療は、迅速な鎮痛効果を発現させ、随伴症状を消失させることが目的です。治療効果が一定しており、頭痛を再発させないことを理想とし、症状が出現した際に患者自身で適宜症状を抑える方法です。

片頭痛を治療する薬物療法としては、

① アセトアミノフェン
② NSAID s
③ エルゴタミン製剤
④ トリプタン製剤

①～④の４つの方法があり、それぞれのメリット・デメリットについてまとめました。

① アセトアミノフェン

＜代表的な薬品名＞　アセトアミノフェン

＜使用する選択基準＞　軽度～中等度の片頭痛

＜メリット＞

・市販薬があるため入手しやすく、患者さん自身で早く服用できる
・市販薬の場合、NSAID s など他の鎮痛剤と配合されている薬剤が多く、相乗効果が期待できる
・副作用が比較的少なく、妊婦や小児に使いやすい

＜デメリット＞

・NSAID s に比べて効果が弱い

② NSAIDｓ

＜代表的な薬品名＞　ロキソプロフェン、イブプロフェン、アスピリン

＜使用する選択基準＞　軽度～中等度の片頭痛

＜メリット＞

・市販薬があるため入手しやすく、患者さん自身で早く服用できる

＜デメリット＞

・片頭痛の発作の早期に服用しないと効果が減弱する

・胃部不快・悪心・嘔吐などの副作用に注意が必要であり、胃薬との併用も推奨される

・腎機能への影響や胃粘膜障害の危険性を考慮し、漫然とした長期服用は避けるべきである

③ エルゴタミン製剤

＜代表的な薬品名＞　エルゴタミン酒石酸塩

＜作用機序＞　血管の平滑筋に直接作用して拡張した血管を収縮させ、片頭痛を抑える

＜使用する選択基準＞　トリプタン製剤使用後も頻回に片頭痛症状が起こる場合に使用

＜メリット＞

・片頭痛発作の早期服用時の効果はNSAIDｓと同様程度である

＜デメリット＞

・嘔気などの副作用が起こることがある

・妊娠中・授乳中の患者に禁忌となる

④ トリプタン製剤

＜代表的な薬品名＞　スマトリプタン、リザトリプタン

＜作用機序＞　三叉神経終末に存在するセロトニン 5-HT_{1D} 受容体を刺激することにより、CGRPやサブスタンスPの分泌を抑制し、血管の過度な拡張や炎症・痛みを抑えます(図 4)。

また、トリプタン製剤が血管内皮細胞に存在するセロトニン HT_{1B} 受容体を刺激することにより、血管収縮が引き起こされ、血管の過度な拡張が抑制されるため、片頭痛の痛みを抑制します。

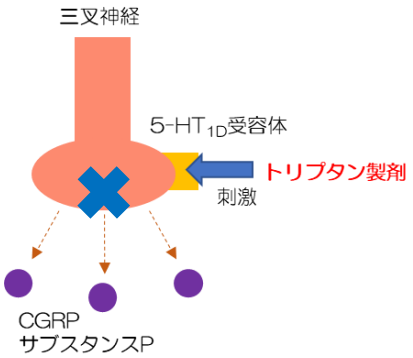

図４　トリプタン製剤の作用機序

＜使用する選択基準＞

中等度～重度の片頭痛またはNSAIDｓで効果がみられなかった軽度～中等度の片頭痛

＜メリット＞

・片頭痛発作が高度になってからでも効果が期待できる

・随伴症状も軽減させることができる

＜デメリット＞

・トリプタン製剤を複数回服用しても効果の発現がみられないノンレスポンダーの場合がある

・喉や頸部の締め付け感、胸部症状などの副作用が起こることがある

・5-HT_{1B} 受容体刺激による血管収縮作用のため、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳血管障害、一過性脳虚血発作のある患者、コントロールされていない高血圧患者には禁忌となる

・モノアミン酸化酵素阻害薬(MAO 阻害薬：セレギリン塩酸塩など)と併用禁忌である(スマトリプタン、ゾルミトリプタン、リザトリプタン)

表１　トリプタン製剤の比較

一般名	商品名	用法・用量（成人）	最大１日服用量	追加投与間隔	特徴	代表的な副作用
スマトリプタン	イミグラン®錠	１回 50 mg	200 mg/日	２時間以上	半減期が短く、経口吸収率が低いため、点鼻液・皮下注など様々な剤形がある。	消化器症状、顔面・四肢の熱感・冷感、
	イミグラン®キット皮下注	１回３mg	６mg/日	１時間以上		
	イミグラン®点鼻液	１回２０mg	40 mg/日	２時間以上		
リザトリプタン	マクサルト®錠	１回 10 mg	20 mg/日	２時間以上	Tmax(体内の薬の濃度が最高濃度に達するまでの時間)が約１時間であり、即効性がある。食事の影響は受けにくい。	傾眠、胸部症状、頭頸部の圧迫感
	マクサルト RPD®錠					
ゾルミトリプタン	ゾーミッグ®錠	１回 2.5 mg	10 mg/日	２時間以上	用量依存性で有害事象発生率が上昇する。効果が早く、脂溶性で吸収率が高いため、口腔内速放錠(RM 錠)もある。	無力感、感覚過敏、傾眠、悪心、咽頭の締め付け感
	ゾーミッグ RM®錠					
ナラトリプタン	アマージ®錠	１回 2.5 mg	５mg/日	４時間以上	Tmax が約 2.3 時間と速効性に欠けるが、副作用も少なく、食事の影響は受けにくい。	胸部症状
エレトリプタン	レルパックス®錠	１回 20 mg	40 mg/日	２時間以上	即効性がある。他剤と比較して副作用は少ない。食事により Tmax が延長する。CYP3A4 で代謝されるため薬物相互作用が比較的多い。	無力感、胸部症状、めまい、傾眠

※赤字は当院採用薬

【片頭痛の予防治療】

急性期治療のみでは頭痛による生活の支障が取り除けない場合や副作用/禁忌などの理由で有効な急性期治療を行うことができない場合には予防治療を行います。また、慢性頭痛診療ガイドライン 2013 において、片頭痛発作が月に 2 回以上あるいは 6 日以上ある患者では、予防治療の実施について検討することを推奨しています。

表２　予防薬剤薬効群

（慢性頭痛の診療ガイドライン 2013 より引用）

Group 1（有効）	Group 2（ある程度有効）	Group 3（経験的に有効）	Group 4（有効、副作用に注意）	Group 5（無効）
抗てんかん薬	抗てんかん薬	抗うつ薬	Ca 拮抗薬	抗てんかん薬
バルプロ酸	レベチラセタム	フルボキサミン	flunarizine	クロナゼパム
トピラマート	ガバペンチン	イミプラミン	その他	ラモトリギン
β遮断薬	β遮断薬	ノルトリプチリン	methysergide	カルバマゼピン
プロプラノロール	メトプロロール	パロキセチン	ジヒドロエルゴタミン	Ca 拮抗薬
timolol	アテノロール	スルピリド	melatonin	ニフェジピン
抗うつ薬	ナドロール	トラゾドン	オランザピン	β遮断薬
アミトリプチリン	抗うつ薬	ミアンセリン		アセブトロール
	fluoxetine	デュロキセチン		ピンドロール
	Ca 拮抗薬	クロミプラミン		アルプレノロール
	ロメリジン	Ca 拮抗薬		オクスプレノロール
	ベラパミル	ジルチアゼム		その他
	ARB/ACE 阻害薬	ニカルジピン		クロニジン
	カンデサルタン	ARB/ACE 阻害薬		
	リシノプリル	エナラプリル		
	その他	オルメサルタン		
	feverfew			
	マグネシウム製剤			
	ビタミン B_2			
	チザニジン			
	A 型ボツリヌス毒素			

単剤治療で開始することを原則とし、有効性の判定は少なくとも２か月以上としています。有害事象がない場合 3～6 か月は継続し、片頭痛のコントロールが良好になれば緩徐に漸減し、可能であれば中止します。片頭痛の予防治療における有効性のエビデンスの強さと効果、有害事象のリスクなどを考慮し、表２のようにグループ分けされています。

【CGRP 関連モノクローナル抗体薬】

CGRP および CGRP 受容体を標的としたモノクローナル抗体による片頭痛の予防治療薬が開発され、2021 年に 3 剤の薬剤が日本で製造販売承認されました。モノクローナル抗体薬は標的特異性が高く、効果持続性が優れており、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がほとんど認められません。

表３　CGRP 関連モノクローナル抗体薬の比較

製品名	エムガルティ®	アジョビ®	アイモビーグ®
一般名	ガルカネズマブ	フレマネズマブ	エレヌマブ
日本での承認時期	2021 年１月	2021 年６月	2021 年６月
剤形	オートインジェクター シリンジ	シリンジ	ペン
作用機序	抗 CGRP 抗体	抗 CGRP 抗体	抗 CGRP 受容体抗体
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト化抗体	完全ヒト抗体
対象患者	・前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛のある患者 ・非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者		
用法	１か月間隔で皮下注投与	４週間間隔または 12 週間間隔で皮下注投与	４週間間隔で皮下注投与
１回投与量	120 ㎎(初回のみ 240 ㎎)	225 ㎎(4 週間間隔) 675 ㎎(12 週間間隔)	70 ㎎
注射部位	腹部、大腿部、上腕部、 臀部	原則として上腕部、腹部、大腿部	上腕部、腹部、大腿部
用法・用量に関連する注意点	投与中は症状の経過を十分に観察し、投与開始後３か月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善がみられない場合には、投与中止を考慮する。その後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、投与中止を考慮する。		
保存方法	2～8℃で保存 (投与約 30 分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温に戻してから使用)		
	もし使用しなかった場合、室温(30℃以下)で７日間保存可		
副作用	注射部位反応	注射部位反応	注射部位反応、便秘、眠気
薬価	45,165 円/ｷｯﾄ（ｵｰﾄｲﾝｼﾞｪｸﾀｰ） 44,940 円/筒（ｼﾘﾝｼﾞ）	41,356 円/筒	41,356 円/キット
特徴	初回投与時にローディングドーズを行うため、定常状態に速やかに到達する	ライフスタイルに合わせた２つの投与方法がある	CGRP 受容体を選択的に阻害する 初回投与時から継続投与時、中断後の再開後も同一用法・用量である

【片頭痛の随伴症状および対処法】

片頭痛の随伴症状における嘔気や嘔吐に対しては、ドンペリドンなどの制吐薬が用いられます。様々な投与経路(経口、筋注、静注、坐薬)から投与することが可能であり、副作用も比較的少ないため、積極的な併用が推奨されています。

【おわりに】

片頭痛は日常生活への支障度が高い疾患であり、頻回に片頭痛発作を繰り返す患者さんに対する治療薬の選択が乏しいことが問題となっていました。また、薬物乱用頭痛(MOH)は頭痛治療薬の使用過多が原因で起こり、片頭痛のコントロールが困難な症例もあります。そこで、CGRP 関連モノクローナル抗体薬が開発され、片頭痛治療の幅が広がり、MOH の治療薬としても有用とされています。海外では、今回取り上げていない新規片頭痛治療薬が承認されており、今後も新規片頭痛治療薬に期待が高まっています。それぞれの患者さんに合った片頭痛治療薬を選択していけるように引き続き、薬剤部から情報を発信していきます。

＜文責　薬剤部＞

参考文献
1）GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence　Collaborators. Lancet. 2017;390(10100):1211-1259
2）Sakai F, Igarashi H：Prevalence of migraine in Japan：a nationwide survey. Cephalalgia1997;17:15-22.
3）慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会・編：慢性頭痛の診療ガイドライン 2013．医学書院．2013
4）月刊薬事 2021 vol.63 No.11:頭痛薬の使い方:p2227-2256
5）病気がみえる vol.7:メディックメディア:p380-385
6）薬局 2021 vol.72 No.8:片頭痛:p12-72

【副作用報告件数】　　12 月　0 件
【輸血副作用報告件数】10 月　0 件、11 月　0 件、12 月　0 件