

<シンポジウム (1)ー7ー1>片頭痛治療 Update

トリプタンおよび CGRP 受容体アンタゴニスト

根来 清

(臨床神経 2012;52:971-972)

Key words : 片頭痛, トリプタン, CGRP受容体拮抗薬

はじめに

トリプタンはセロトニン受容体の 1B/1D 受容体に選択的に作用する薬剤で、片頭痛の発現機序として提唱された三叉神経血管説から生み出された片頭痛に特異的な発作頓挫薬である。三叉神経終末・脳血管内皮に存在するセロトニン 1B/1D 受容体を刺激し、三叉神経終末からの神経原性炎症を惹起する CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) 放出を抑制することなどから血管周囲の炎症・透過性亢進・血管拡張とそれともなっていく頭痛と片頭痛の随伴症状を改善する。トリプタンは片頭痛の治療を飛躍的に進展させた薬剤である一方で、副作用のために使用できない例、効果不十分例、血管合併症のため使用禁忌例などが存在する。このためトリプタン次世代の片頭痛急性期治療薬の開発が期待されている。

トリプタン

国内では、現在、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 剤が使用できる。錠剤以外に、スマトリプタンには点鼻薬、注射薬、自己注射キットがあり、ゾルミトリプタン、リザトリプタンには口腔内速溶錠・口腔内崩壊錠がある。錠剤と口腔内速溶錠・口腔内崩壊錠に薬剤動態、効果発現時間、有効性に有意な差はない。国内では未承認であるが、速効性が特徴とされる Almotriptan、血中半減期が長く効果持続の長い Frovatriptan、また現在開発中のトリプタンもある。さらに、NSAIDs とトリプタン併用の有用性がみとめられたことから、ナプロキセン・スマトリプタン合剤が米国で承認されている。トリプタンには血管収縮作用があるため、心筋梗塞、虚血性心疾患、脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往、末梢血管障害、コントロール不良の高血圧症、エルゴタミン製剤あるいは他のトリプタンとの併用、脳底型片頭痛・家族性片麻痺型片頭痛・眼筋麻痺性片頭痛などでは使用禁忌である。

トリプタンは片頭痛診療を一変させた薬剤であるが万能ではない。Non-responder あるいは効果不十分例が 30~60% 存在し、経口トリプタンの 2 時間後頭痛消失率は 12~40%、24 時間頭痛消失率は 16~26% である。経口薬で 2~16% に胸部

絞扼感、ねむけ、倦怠感などの副作用があり、さらに血管収縮作用があるため心血管系に危険因子を持つ患者では使用できない。このために、より効果的で副作用、血管収縮作用のない薬剤が望まれている。

CGRP 受容体拮抗薬

トリプタンより効果的で副作用、血管収縮作用のない片頭痛急性期治療薬として期待されるのが CGRP 受容体拮抗薬である。CGRP は血管拡張作用を有し、経静脈的に投与すると片頭痛発作を誘発する。CGRP 受容体拮抗薬は神経原性炎症を惹起する CGRP 放出を抑制することで片頭痛を抑制する。トリプタンと異なり血管収縮作用がないために脳・心の血管障害のリスクがあるようなトリプタン禁忌の患者にも使用できる。Olcegepant は静注で有効性が証明され経口薬の開発が期待されたが重篤な肝機能障害のために断念された。経口薬である Telcagepant の有効性はゾルミトリプタンとほぼ同等、リザトリプタンにわずかに劣ることが報告された。片頭痛抑制効果はトリプタンを超えることができず肝機能障害例の報告もあってその後の開発が中止された。現在開発中・治験続行中の CGRP 受容体に期待が持たれる。

まとめ

現行トリプタンは片頭痛抑制に有効ではあるが効果の点で、また、血管収縮作用、副作用の点で限界がある。CGRP 受容体アンタゴニストの片頭痛抑制効果はトリプタンと同等であるが血管収縮作用がない点で期待がもたれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文献

- 1) Tfelt-Hansen P, Olesen J. Taking the negative view of current migraine treatments: the unmet needs. CNS Drugs 2012;26:375-382.
- 2) Ho TW, Mannix LK, Fan X, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. Neurolog 2008;70:1304-1312.

- 3) Dodick D W, et al. Sustained pain freedom and no adverse events as an endpoint in clinical trials of acute migraine treatments: Application to patient-level data from a trial of the CGRP receptor antagonist, telcagepant, and zolmitriptan. *Cephalalgia* 2010;31:296-300.
- 4) Connor KM, et al. Long-Term Tolerability of Telcagepant for Acute Treatment of Migraine in a Randomized Trial. *Headache* 2011;51:73-84.

Abstract

Triptans and Calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists

Kiyoshi Negoro, M.D., Ph.D.
Negoro Neurological Clinic

While triptans, the 5-HT_{1B/1D} agonists, are effective and generally well-tolerated in many patients up to one-third of migraine patients either may not respond well to triptans, may not tolerate their side effects, or may have contraindications that preclude their use. Recurrence, triptan-related side effects, and cardiovascular constriction effects are demerits for acute migraine treatment.

CGRP receptor antagonists, the so-called gepants, were clearly designed and expected to be better than triptans. CGRP is located in sensory nerve endings around cranial blood vessels. CGRP is a strong dilator of cerebral arteries and intravenous infusion of CGRP cause a migraine attack. Olcegepant is the first selective CGRP receptor antagonist of proven efficacy in migraine. Olcegepant could only be administered intravenously and never taken beyond Phase II. Telcagepant is orally available and several completed Phase III trials have revealed positive results. In several comparative studies of telcagepant and triptans, telcagepant did not appear more effective than zolmitriptan or rizatriptan, although it had fewer triptan-related adverse events and drug-related adverse events. A small number of patients taking olcegepant showed marked elevation in liver transaminase levels. It was decided to discontinue development of olcegepant. New CGRP receptor antagonists would be expected for acute migraine treatment.

(*Clin Neurol* 2012;52:971-972)

Key words: migraine, triptan, CGRP receptor antagonists
