

CGRP受容体拮抗薬の経口薬

片頭痛の治療薬として急性期(発作時)用と予防用の二つに使える内服薬リメゲパント(ナルティーク® 75mg OD錠)が2025年12月に発売予定(12月14日時点ではまだですが)となっています。

1) リメゲパントの作用部位: CGRP受容体とは

今回も自分のための復習になりますが、CGRPは**カルシトニン遺伝子関連ペプチド**の略になります。**カルシトニン**とは甲状腺から分泌されるホルモンで骨代謝に関連し破骨細胞を抑制して血中Ca濃度を低下、また腎臓でのCaとリン酸の再吸収を阻害してそれぞれの血中濃度を低下させます。しかし骨密度上昇や骨折抑制の治療薬としてのエビデンスは弱く骨粗鬆症には利用されず、セロトニン神経系を介した骨粗鬆症に伴う鎮痛に適応を持っています(本ニュース592号)。そのカルシトニンとCGRPの遺伝子(DNA)情報は一つのDNA領域上に乗っているため、一つの大きなmRNAとして転写されます。そのmRNAは甲状腺ではカルシトニンが合成されるように切られ(スプライシング)、神経細胞ではCGRPが合成されるように切られて組織特有のタンパク質が合成されてきます。今回対象となるCGRPは脳内の**三叉神経**で合成されるタンパク質でストレス、睡眠不足、ホルモン変動、光刺激などの刺激によって三叉神経終末から放出されます。**CGRP受容体**は三叉神経終末から放出されたCGRPを受け取る血管平滑筋細胞(血管拡張に関与)、肥満細胞(神経原性炎症に関与)や三叉神経(疼痛シグナル伝達に関与)などに存在する受容体になり、それぞれの受容体がCGRPの刺激を受けると片頭痛発症につながります(ナルティーク®のインタビューフォームから)。

2) これまでのCGRP受容体拮抗薬と片頭痛予防効果

これまでの受容体拮抗薬は**抗CGRP受容体抗体薬の注射薬**しかありませんでした。そこに今回内服薬が出てきたことは患者さんにとっては有益だと言えます。**受容体に対する抗CGRP受容体抗体薬**にはエレンマブ(アゼピグ®皮下注®; 自己投与可能, 2021年発売)がありますが、**CGRP自体に対する抗CGRP抗体薬**もありガルカネズマブ(エムカ®皮下注®; 自己投与可能, 2021年発売)とフレマネズマブ(アジビ®皮下注®; 自己投与可能, 2022年発売)があります。いずれも**片頭痛発症の予防薬**になりますから投与中に片頭痛発作が起こると頭痛発作治療薬を頓用することになります。

抗体薬が発作時に無効なのは例えばアイモーグ皮下注®では最高血中濃度到達時間が5.6日ですから、発作が起きてすぐに注射しても間に合わないため発作時用にはなりません。次に予防効果が出る理由ですが添付文書では半減期の記載はありませんがグラフから読み取ると30日前後でトラフ濃度変化から3~6ヶ月程度で定常状態に達し、その間一定程度の数の抗体が受容体を覆い(非共有結合なので時には遊離状態にもなる)、三叉神経終末から放出されたCGRPからの刺激を受けないようにします。そしていつもなら片頭痛発作を起こしても不思議ではない量のCGRPの放出が起きたとしても抗体製剤の存在によってCGRP受容体への刺激が軽減され片頭痛発作が抑制されて予防効果が期待できるわけです。しかし三叉神経がかなり大きな刺激を受けて大量のCGRPが放出されると抗体製剤でも対応できず(おそらく競合反応で抗体が追い出される?)、片頭痛発作を引き起こす可能性もあります。アイモーグ皮下注®の反復性片頭痛の臨床試験では4週間あたりの頭痛日数が15日未満かつ片頭痛日数が**4日以上**の患者への試験が行われプラセボに対して**4、5、6ヶ月目における片頭痛が1.62**

日減少(群間差)したという結果を出しています(国内第Ⅲ相試験)。

3) これまでのトリプタン系薬と片頭痛発作治療効果

片頭痛発作時用にはトリプタン系薬が利用される機会が多いと思いますがトリプタン系には三叉神経終末側に存在するセロトニン受容体5-HT_{1B/1D}の刺激薬(イミグラン[®]、ゾーミック[®]等)と同受容体5-HT_{1F}の刺激薬(ラスミジタン：レイボー[®]錠)があります。三叉神経終末側に存在するそれらのセロトニン受容体(自己受容体)を刺激するとCGRPの放出が抑制され片頭痛発作時に起こるCGRPの大量放出をストップさせて片頭痛発症を抑制します。発作時に服用する理由としてはCGRPが存在している時に効果がある薬なので事前に投与しても薬の消失が早くて意味をなさないためです。また予防用に利用されない理由は「日本頭痛学会編；薬剤の使用過多による頭痛(MOH)」に**トリプタン乱用頭痛**として分類されている点があります。予防用とするには半減期が短いため1日2～3回服用する必要がありますが、さらに長期服用しますから反って頭痛や副作用の発症リスクが高くなり予防には適さないと考えられます。さらに付け加えるならば5-HT_{1B}は心臓や他の血管にもあり刺激薬は血管収縮に作用するため**狭心症、脳血管障害等の血管障害のある患者**さんには**禁忌**になっています。一方5-HT_{1F}には心血管系への作用は無視できるレベルなので禁忌にはなっていません。そのレイボー錠の添付文書によると発作抑制の国内の臨床試験結果として発作時の服用後**2時間**での頭痛消失割合は**プラセボ群16.6%、50mg群23.5%、100mg群32.4%、200mg群40.8%**とされ、オッズ比では100mg群と200mg群に有意な発作改善効果があるとしています。

5) 新規CGRP受容体拮抗薬の経口薬と発作予防効果と発作時効果

今回発売予定のリメゲパント(ナルティーク75mg OD錠：この系統薬をゲパント系というようです)は低分子薬として初めてCGRP受容体に結合する経口薬として予防用にも発作時用として利用できる薬として登場します。片頭痛**予防**にはリメゲパントを**1日おき**に1錠服用します。連日投与時の**半減期10時間**を利用すると**隔日**投与では48時間÷10時間=4.8(4以上は定常状態無し)となり計算上は定常状態が無いのですが、添付文書の記載からは隔日投与でも定常状態の存在が示唆されます。定常状態があるならば本来であれば発作を引き起こす量のCGRPが放出されてもリメゲパントがCGRP受容体をしっかり覆って予防に役立ち、かつ発作時に頓用してもT_{max}が1.75時間とトリプタン系と遜色ないため発作時効果も期待できます。ただCGRPとは競合的結合のため、もし大量のCGRPが放出されると予防であろうと発作時であろうと対応できない可能性があります。ナルティークOD錠の**予防効果**の臨床試験は28日間のうち片頭痛日数が**4日以上**かつ頭痛日数が18日以下の患者さん対象に**1ヶ月**間実施されましたがプラセボと比べて**1.1日**有意に減少させたとしています。前述の受容体抗体薬の減少日数は**1.62日**でしたから**予防効果は抗体薬とほぼ同等**で経口薬である点を考えると有用かもしれません。一方の**発作時**の臨床試験では2時間後の頭痛消失%は**19.4%**(プラセボ効果を差し引いた群間差)でした。前述した**ラスミジタン**(レイボー[®]錠)では頭痛消失時間は群間差表示ではなかったので比較するには無理がありますが単純にプラセボと差し引くと**15.8～24.2%**の人が2時間後に頭痛が消失したとなり**発作時効果もほぼ同等**という印象があります。

これまで見てきた中では効果の明確な違いを見いだすのは難しいところですが、発作時と予防用の二刀流内服薬として片頭痛治療に一つ有益な選択肢が増えたということでしょうか？とは言え、新薬は新たな副作用が発生しうるので注意すべきです。以上は各薬剤の添付文書に記載された臨床試験結果などからの**私の勝手な解釈**ですが、気になるのは**薬価の高さ**です。従来薬は頓用：レイボー錠100mg：570.9円、イミグラン錠50mg：283.8円、予防用：アイモビーグ皮下注70mg：38,980円(4週間に1回)ですが、**ナルティークOD錠75mg：2923.2円**(頓用で**2923.2円**、予防の隔日投与では1ヶ月15日分で**43,848円**)と相当高くなります。(終わり)