

総説

片頭痛治療の新時代

—治療ゴールとアルゴリズムの提案—

間中 信也¹・山王 直子²
團野 大介³・滝沢 翼⁴
丹治 由佳⁵・小森 美華⁵

要 旨

片頭痛は社会的活動が活発な年齢で有病率が高く、社会経済的ならびに日常生活上での負担が大きい疾患である。最近報告された、本邦の片頭痛患者の治療状況、社会経済的および日常生活への影響を調査したOVERCOME (Japan) studyの結果によると、医療機関への受診率、急性期治療薬の満足度、発作予防薬の使用率の低さなどが明らかとなっている。2018年以降、欧米をはじめとして世界各国でラスミジタンやCGRP関連抗体薬などの、新規作用機序を持つ片頭痛治療薬が相次いで発売された。本邦においてもラスミジタン、CGRP関連抗体薬であるガルカネズマブ、エレヌマブ、フレマネズマブが2021年以降承認され、片頭痛治療は新たな時代を迎えている。本稿では、日本人患者を対象とした新規薬剤の臨床試験結果および、本邦、米国、欧州でのガイドラインにおけるこれら薬剤の位置づけを紹介する。加えて、新規薬剤による治療を踏まえ、急性期治療、発作予防治療という枠を超えた片頭痛治療全般の新たな治療ゴールとして「片頭痛発作に関連した支障がない状態」を提示するとともに、その達成を目的とした治療アルゴリズムを提案する。

1：医療法人社団 綾和会 間中病院 2：医療法人社団 AOT 品川ストリングスクリニック

3：社会医療法人寿会 富永病院 脳神経内科・頭痛センター 4：慶應義塾大学医学部 神経内科

5：日本イーライリリー株式会社

責任著者連絡先：日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部 丹治由佳

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5-1-28 LILLY PLAZA ONE BLDG.

E-mail : tanji_yuka@lilly.com

はじめに

片頭痛は典型的には片側性、拍動性、痛みの程度は中等度から重度の強度で、日常的な体動で悪化し、吐き気や、光・音に対する過敏性を伴うといった特徴を有する再発性の神経疾患である¹⁾。そのため、日常生活に支障をきたし、労働生産性の低下による経済的損失が生じていることが指摘されている²⁾³⁾。国際頭痛学会 (International Headache Society : IHS) の頭痛分類委員会により発表された国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) においても、片頭痛は有病率が高く、社会経済的および日常生活上の負担が大きい一次性頭痛と位置づけられている¹⁾⁴⁾。本邦における IHS 基準による片頭痛の年間有病率は非高齢者で6.0%、年代別有病率は男性では1位が20歳代で4.1%、2位が30歳代で3.5%、女性では1位が40歳代で18.4%、2位が30歳代で17.7%と報告⁵⁾されており、いずれも社会的活動が活発な年齢で有病率が高い。

片頭痛にまつわる医療・疾病負担の現状

近年、本邦において片頭痛患者17071名 (ICHD-3の片頭痛基準を満たす14033名を含む) から回答を得た横断的、観察的、住民を対象としたウェブ調査 (OVERCOME (Japan) Study)^{2)6)~8)} が行われ、本邦の片頭痛患者の治療状況、社会経済的および日常生活への影響が明らかにされた。この調査によると、全回答者の36.5%の患者が片頭痛または重度の頭痛で医療機関を受診することをためらったことがあり⁶⁾、実際に医療機関を受診したのは全回答者の57.4%、過去12カ月以内に受診したのは39.7%にとどまった²⁾。急性期治療薬を使用している患者14869名のうち、「治療効果が非常に悪い」または「治療効果が悪い」と回答した割合は48.3% (それぞれ6.5%、41.8%) に上り、トリプタン系薬剤の使用を中

止したことがある患者で最も多い理由は「薬が効かなかったから」で21.7%であった⁷⁾。全回答者の89.8%が発作予防薬を試したことがなく、慢性片頭痛患者でも81.1%が発作予防薬を使ったことがなかった⁶⁾。全回答者の29.0%が片頭痛の発作予防治療 (片頭痛の発作抑制) の対象者であったが、発作予防薬を使用している患者は全回答者の4.2% (発作予防治療対象者の14.5%) にすぎず²⁾、発作予防薬の服用を試みて中止した際の理由として最も多いのは「効かないから」で全回答者の24.4%であった⁶⁾。

全回答者を対象とした社会経済的影響については、過去7日間の片頭痛に起因する損失作業時間の指標である Work Productivity and Activity Impairment for Migraine (WPAI-M) のアブセンティーイズムスコア (欠勤した労働時間の割合) は平均で4.2%、プレゼンティーイズムスコア (損なわれた労働時間の割合) は平均で34.3%であった。労働生産性の損失率は36.2%に上り、日常活動の障害率は35.9%であった²⁾。本邦の一般生活者を対象としたアンケート調査に基づくデータベースである National Health and Wellness Survey の2017年のデータを利用した解析⁹⁾ では、片頭痛に起因する労働生産性低下による経済的損失額は、年間約149万円と推定されている。

Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS) スコアによる日常生活への支障度の評価では、中等度から重度の支障 (MIDAS スコアが11以上) が全回答者の20.7%で報告²⁾された。これまでに、オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、台湾、英国、米国の参加者を含む国際片頭痛負荷研究¹⁰⁾で報告されたMIDASスコアが11以上の患者の割合 (49.8%) と比較すると、日本人におけるMIDASによる支障度評価は低い。しかし、我慢を美德とし、体調が優れなくても仕事や家事の遂行、社会的イベントに参加することが期待される日本独特の文化の影響

を反映して、このような結果になることは以前にも指摘されており¹¹⁾、本邦の片頭痛患者の負担は諸外国と同等に評価されていない可能性が高い。

また、OVERCOME (Japan) study²⁾では片頭痛患者の年代についても調査されており、全回答者の年代別割合は18~29歳が24.4%、30~39歳が25.0%、40~49歳が24.9%、50~59歳が17.7%、60~69歳が5.7%、70歳以上が2.4%で、改めて社会的責任を担う世代である30~59歳が67.6%を占めていることが確認された。

急性期治療薬を使用している患者9075名を対象とした調査では、発作間欠期の支障において重度の負担を抱える患者が29.1%であった。トリプタン系薬剤は疾患特異的急性期治療薬として片頭痛で推奨される薬剤であるが、急性期治療薬を使う患者のうちトリプタン系薬剤を使用している患者は27.9%にとどまり、また、月あたりの頭痛日数が多く発作重症度の高い状態の患者に偏ってトリプタン系薬剤が処方されているなど、発症早期の治療介入が適切に行われていない可能性が示唆された。また、トリプタン系薬剤を処方されたとしても、重度の支障を抱える患者においては改善が乏しく、薬剤の効果不十分の割合が高く(60.9%)、発作間欠期の支障も重度(50.1%)であることが示された。さらに、トリプタン系薬剤使用患者の不十分な治療効果は、発作間欠期の支障における重度の負担と有意に関連していた⁸⁾。

また、片頭痛の急性期治療薬の乱用により、薬剤の使用過多による頭痛が誘発され頭痛が慢性化することが知られており、本邦では、片頭痛患者の10.4%で薬剤の使用過多による頭痛がみられたことが報告¹²⁾¹³⁾されている。

以上のように、トリプタン系薬剤が使用されるようになって20年を経た現在(2020年の調査)においても、本邦ではいまだ医療機関への受診率、急性期治療薬の満足度、発作予

防薬の使用率が十分ではなく、米国の同様の試験¹⁴⁾と比較しても低いことが明らかにされた。

片頭痛の薬物治療

片頭痛治療は、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される。急性期治療では主に、5HT_{1B/1D}受容体作動薬であるトリプタン系薬剤、アセトアミノフェン、非ステロイド性消炎鎮痛剤(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs)が使用され、発作予防治療では主に、バルプロ酸などの抗てんかん剤、アミトリプチリンなどの抗うつ薬、プロプラノロールなどのβ遮断薬、ロメリジンなどのカルシウム拮抗薬が使用されてきた¹²⁾。しかし、2018年以降に新薬が相次いで承認されたことにより、片頭痛に対する薬物治療は大きく変化している¹⁵⁾。新規急性期治療薬として、トリプタン系薬剤でみられる5HT_{1B}受容体刺激による血管収縮作用を抑えた選択的5HT_{1F}受容体作動薬であるラスミジタン、CGRP受容体拮抗薬であるubrogepant、rimegepant、zavegepantが¹⁵⁾、新規発作予防薬として、抗CGRP抗体薬であるフレマネズマブ、ガルカネズマブ、eptinezumab、および抗CGRP受容体抗体薬であるエレスマブ、CGRP受容体拮抗薬であるatogepant、rimegepantが挙げられる¹⁵⁾。このうち、本邦ではラスミジタン、ガルカネズマブ、エレスマブ、フレマネズマブが承認されている。本稿では、最近上市された新規治療薬に対して本邦で行われた臨床試験成績に焦点をあてて紹介する。

ラスミジタン

MIDASスコアが11点以上で1カ月あたりの発作回数が3~8回の成人日本人患者を対象としたMONONOFU試験¹⁶⁾では、主要評価項目である投与2時間後の頭痛消失した患者の

割合はラスミジタン50mg投与群で23.5%，100mg投与群で32.4%，200mg投与群で40.8%，プラセボ群で16.6%であり，プラセボ群に対してラスミジタン100mgおよび200mg投与群で有意に高かった。副次評価項目である投与2時間後の頭痛改善した患者の割合はラスミジタン50mg投与群で68.2%，100mg投与群で80.2%，200mg投与群で78.2%，プラセボ群で55.0%であり，プラセボ群に対してすべてのラスミジタン投与群で有意に高かった。ラスミジタン投与群では有害事象として，主に浮動性めまい，傾眠，倦怠感が報告されたが，ほとんどが軽度かつ短時間であり，重大な有害事象は報告されなかった。

MONONOFU試験と同様の背景の片頭痛患者を対象とした米国の第3相試験⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾においても同様の有効性と安全性が報告されている。

CGRP 関連抗体薬

1. ガルカネズマブ

日本人反復性片頭痛患者を対象としたCGAN試験⁽¹⁾では，主要評価項目である初回投与から6カ月間の1カ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は，月1回ガルカネズマブ120mg投与群（初回のみ240mg）で3.6日減少，月1回240mg投与群で3.4日減少，プラセボ群で0.6日減少であり，両ガルカネズマブ投与群ともにプラセボ群に対して有意に改善された。副次評価項目である1カ月あたりの片頭痛日数がベースラインより50%以上，75%以上，100%減少した患者の割合は月1回ガルカネズマブ120mg投与群，240mg投与群，プラセボ群で50%以上減少がそれぞれ49.8%，48.2%，20.3%，75%以上減少が25.5%，25.0%，9.6%，100%減少が9.0%，8.1%，2.8%であり，すべてにおいてプラセボ群に対して両ガルカネズマブ投与群の割合が有意に高かった。ガルカネズマブ投与群で多く報告された有害事象は，注射部位反応（紅斑，膨張，そ

う痒，疼痛）であり，これらのほとんどは重症度が軽度から中等度で，安全性に懸念は認められなかった。

他剤で効果不十分の反復性および慢性片頭痛患者（日本人を含む）を対象としたCGAW試験⁽⁹⁾では，主要評価項目である初回投与から3カ月間の1カ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は，月1回ガルカネズマブ120mg投与群（初回のみ240mg）で4.1日減少，プラセボ群で1.0日減少であり，プラセボ群に対して有意な片頭痛日数の減少を示した。報告された有害事象はガルカネズマブ投与群とプラセボ群と同様であり，安全性に懸念は認められなかった。

反復性片頭痛患者または慢性片頭痛患者を対象とした海外第3相試験^{(20)~(22)}においても，同様の有効性および安全性が報告されている。

2. エレスマブ

日本人の反復性片頭痛患者または慢性片頭痛患者を対象とした第3相試験⁽²³⁾では，主要評価項目である初回投与から4~6カ月間の1カ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は，月1回エレスマブ70mg投与群，プラセボ群でそれぞれ3.6日減少，2.0日減少であり，エレスマブ投与群ではプラセボ群に対して有意に改善された。反復性片頭痛患者では，月1回エレスマブ70mg投与群，プラセボ群での平均片頭痛日数のベースラインからの変化はそれぞれ2.9日減少，1.3日減少であり，エレスマブ投与群ではプラセボ群に対して有意に改善されたが，慢性片頭痛患者では有意差はみられなかった。副次評価項目である初回投与から4~6カ月間の1カ月あたりの片頭痛日数がベースラインより50%以上減少した患者の割合は，月1回エレスマブ70mg投与群，プラセボ群でそれぞれ31.5%，16.8%であり，プラセボ群に対して月1回エレスマブ70mg投与群の割合が有意に高かった。エレスマブ投与群とプラセボ群両群で多くみられた有害事象は上咽頭炎，背部痛，便秘であ

り、安全性に懸念は認められなかった。

反復性片頭痛患者を対象とした海外の第3相試験²⁴⁾においても、同様の有効性が報告され、安全性に懸念は認められなかった。

3. フレマネズマブ

反復性片頭痛または慢性片頭痛と診断された日本人および韓国人を対象とした第2/3相試験では、反復性片頭痛患者を対象とした主要評価項目である初回投与から12週間時点での1カ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、月1回フレマネズマブ225mg投与群、3カ月に1回675mg投与群、プラセボ群で、それぞれ4.0日減少、4.0日減少、1.0日減少であり、両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群に対して有意に改善された²⁵⁾。副次評価項目である初回投与から12週間の1カ月あたりの片頭痛日数がベースラインより50%以上減少した患者の割合は、月1回フレマネズマブ225mg投与群、3カ月に1回675mg投与群、プラセボ群で、それぞれ41.3%、45.3%、11.2%であり、プラセボ群に対して両フレマネズマブ投与群の割合が有意に高かった。一方、慢性片頭痛患者を対象とした主要評価項目である初回投与から12週間時点での1カ月あたりの重症度が少なくとも中等度である平均片頭痛日数のベースラインからの変化は、月1回フレマネズマブ225mg投与群、3カ月に1回675mg投与群、プラセボ群で、それぞれ4.1日減少、4.1日減少、2.4日減少であり、両フレマネズマブ投与群ともにプラセボ群に対して有意に改善された²⁶⁾。副次評価項目である初回投与から12週間の1カ月あたりの重症度が少なくとも中等度である片頭痛日数がベースラインより50%以上減少した患者の割合は、月1回フレマネズマブ225mg投与群、3カ月に1回675mg投与群、プラセボ群で、それぞれ29.0%、29.1%、13.2%であり、プラセボ群に対して両フレマネズマブ投与群の割合が有意に高かった。フレマネズマブ投与群とプラセボ群で最も多くみられ

た有害事象は注射部位反応であったが、両群での発現割合は大きくは変わらなかった²⁵⁾²⁶⁾。

反復性片頭痛患者、慢性片頭痛患者、およびこれまでに2~4種類の片頭痛予防薬で効果がなかった片頭痛患者を対象とした海外第3相試験^{27)~29)}においても、同様の有効性が報告されており、安全性の懸念は認められなかった。

主要な治療ガイドラインの改訂状況

これらの新規治療薬の登場を受けて、片頭痛治療に関する様々なガイドラインの改訂が行われている。本邦においては日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修のもと、現時点(2023年9月)で最新である「頭痛の診療ガイドライン2021」¹²⁾が公開されているが、上述の新規治療薬・発作予防薬についてはエビデンスの紹介にとどまり、治療指針には含まれていない。ガルカネズマブ、エレスマブ、フレマネズマブについては、日本頭痛学会が公開している「CGRP関連新規片頭痛治療薬ガイドライン(暫定版)」³⁰⁾にて治療指針として、バルプロ酸、プロプラノロール、ロメリジン等の発作予防薬で十分な効果が得られない、忍容性が低い、禁忌または副作用の観点から安全性へ強い懸念がある場合のいずれかに該当する場合にCGRP関連抗体薬を使用するとしており、セカンドラインに位置づけられている。また、厚生労働省より最適使用推進ガイドライン^{31)~33)}が作成されており、これらの薬剤について使用する施設、投与対象となる患者、投与に際して留意すべき事項が示されている。

米国頭痛学会(American Headache Society:AHS)は2019年にポジションステートメント³⁴⁾を発表し、ガルカネズマブ、エレスマブ、フレマネズマブ、eptinezumabについては、既存の発作予防薬(少なくとも2種類)を6週間もしくはonabotulinumtoxin Aを6カ月間試したが、忍容性が悪いまたは反応が不

十分である場合に使用すると、セカンドラインに位置づけた。また、新規急性期治療薬であるラスミジタン, ubrogepant, rimegepant についても、米国での薬剤費を鑑み、トリプタン系薬剤が禁忌または少なくとも2種類のトリプタン系薬剤に反応または忍容性がない場合に使用すると、同様にセカンドラインに位置づけた。2021年にはアップデートされたコンセンサスステートメント³⁵⁾が発表され、ラスミジタンについては確立した有効性があるとされたが、ubrogepant, rimegepantとともに2019年と同様の位置づけとなっている。また、2022年にはCGRP関連抗体薬の忍容性は良好であるとしつつも、高血圧症の新規発症やレイノー現象といった予期せぬ副作用が報告³⁶⁾されており、ファーストラインで使用するためにはさらなる市販後調査が必要であるとした。2021年のコンセンサスステートメント以降に米国で承認されたCGRP受容体拮抗薬であるatogepantとzavegepantについては、現在までにその使用に関する言及はなされていない。

欧州頭痛連盟 (European Headache Federation: EHF) は2019年に抗CGRP抗体薬, 抗CGRP受容体抗体薬の使用ガイドライン³⁷⁾を発表し、既存の発作予防薬のうち少なくとも2種類が無効, または併存疾患, 副作用, コンプライアンス不良のため他の発作予防薬が使用できない場合に抗CGRP抗体薬, 抗CGRP受容体抗体薬を使用することを推奨し、セカンドラインに位置づけた。しかしその後、実臨床でのエビデンスが蓄積したことから2022年にガイドラインをアップデート³⁸⁾し、ガルカネズマブ, エレヌマブ, フレマネズマブ, eptinezumabを片頭痛予防治療のファーストラインに位置づけ、効果不十分の場合は別のCGRP関連抗体薬への変更も選択肢の1つとした。薬剤の使用過多による頭痛についても言及しており、これまでの臨床試験や実臨床研究から、CGRP関連抗体薬が有効であるとし

て、それらの使用を提案している。EHFでは新規急性期治療薬であるCGRP受容体拮抗薬と選択的5HT_{1F}受容体作動薬についてのガイドラインおよびステートメントは現在までに発表されていない。

国際頭痛学会 (IHS) も今後、診療ガイドラインを公表することを発表している。

以上のように、CGRP関連抗体薬は米国、欧州および本邦では発作予防治療におけるセカンドラインに位置づけられたが、欧州では、実臨床でのエビデンスの蓄積を踏まえてファーストラインへと転換されている。

疾病負担と治療の進歩を踏まえた上での治療ゴールの在り方

「頭痛の診療ガイドライン2021」¹²⁾によれば、現在の片頭痛の急性期治療のゴールは「副作用・副反応なく片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、患者の機能を回復させること」、発作予防治療のゴールは「①片頭痛の発作頻度の減少, 重症度の軽減と頭痛持続時間の短縮, ②急性期治療への反応性の改善, ③生活機能の向上と生活への支障の軽減」と設定されている。しかしながら、これらのゴールは各治療に対する一過性の目標にとどまっている。我々は新規治療薬が登場し片頭痛治療が大きく変化している中で、急性期治療と発作予防治療を統合した患者および医療従事者が目指すべき長期的な治療ゴールを設定する必要があると考えた。2023年のEHF-SAS (School of Advanced Studies) によるCGRP関連抗体薬の卒業に関する論文³⁹⁾では、片頭痛予防の理想的な治療ゴールを「片頭痛発作のない状態」「片頭痛に関連した支障がない状態」にすることが提案された。本邦においても、新規薬剤による発作予防治療が可能になったことから、今後の議論のきっかけとして、上記提案および現行の治療ガイドラインをもとに本稿で新たに長期的な治療ゴールを提案したい。

片頭痛のように反復性に発作を繰り返す疾患でありながら、発作のない状態を治療ゴールとしている喘息、リウマチ、てんかんのような疾患もある^{40)~42)}。我々は、新規治療薬の登場により、片頭痛においても理想的な治療ゴールとして「片頭痛発作のない状態」が目指せる時代になったと考えている。しかし、片頭痛患者では緊張型頭痛の合併が一定の割合でみられ⁴³⁾⁴⁴⁾、頭痛の有無の観点からは、片頭痛発作が本当にゼロになったかの判断には難しさがある。また、発作をゼロにするための過剰な投与による副作用の懸念もあるが、発作がゼロでなくても発作頻度の減少や重症度の低下によって日常生活への影響やQOLが改善されることから⁶⁾、本稿では「片頭痛発作に関連した支障がない状態」を急性期治療と発作予防治療を統合した長期的な新たな治療ゴールとして提案する。これは、片頭痛発作による直接的な支障だけではなく、近年注目されつつある発作間欠期の支障、つまり発作間欠期にみられる、1) 集中力の低下、乗り物酔いのような症状、感覚過敏（光、音、におい）、異痛症（アロディニア）などの症状と、2) 発作に対する不安や抑うつ症状、片頭痛患者を繊細、神経質などとみなす偏見を含めた機能的・社会的・心理的障害のいずれもがなく、患者自身が片頭痛をコントロールできている状態である⁴⁵⁾。

「片頭痛発作に関連した支障がない状態」は発作ゼロと異なり、どのような状態を示すかが曖昧であることから、具体的な基準をもって評価する必要がある。その基準として、日本人を対象にその妥当性が評価されているHIT-6 (Headache Impact Test-6) スコアが、日常生活にほとんどまたは全く影響なしと判断される50点未満⁴⁶⁾、MMD (Monthly Migraine Days : 1カ月あたりの片頭痛日数) が4日未満とする。MMDに関しては、反復性片頭痛から慢性片頭痛への移行リスクとして1カ月あたりの片頭痛日数が3日以上であることが

報告⁴⁷⁾されており、米国での大規模疫学研究⁴⁸⁾にもとづく発作予防治療基準では1カ月あたりの片頭痛日数が4日未満で機能的障害がない患者は予防治療不要とされている⁴⁷⁾。また、片頭痛日数や発作時の支障を測定するスコアで表現されない発作間（発作間欠期）の支障の評価として、HIT-6において、活力、認知機能、精神的苦痛の評価にあたるスコア項目である4~6の質問、および学校や仕事での障害、家族や社会生活での障害、計画や約束をする困難さ、感情的・情動的・認知的苦痛を評価するMigraine Interictal Burden Scale-4 (MIBS-4) の活用も検討できる⁴⁹⁾。

なお、発作時には早期の頭痛消失が重要である。急性期治療薬の効果が不十分であることは、慢性片頭痛への移行リスクを増加させる⁵⁰⁾。ラスミジタンに対する海外第3相試験の事後解析⁵¹⁾では、治療後2時間で頭痛が消失した患者では、頭痛が改善にとどまった患者と比較し、片頭痛に関連した支障の消失を経験する割合が有意に高いことが報告されている。そのほか、片頭痛発作は脳梗塞、白質病変や認知症のリスクを上昇させることが示唆され⁵²⁾⁵³⁾、慢性片頭痛患者では中脳水道周囲灰白質の鉄沈着亢進など、脳の器質的・構造的異常が認められることも知られている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。したがって、片頭痛日数の増加や支障の増悪を待たずに適切に片頭痛をコントロールし、慢性片頭痛への移行を防ぐことが肝要である。また、片頭痛を患者自身がコントロールすることで、自己肯定感に正の影響を与えられ、QOLの改善にもつながると推測される。セルフコントロールできている感覚を積み重ねることによって、発作ゼロの治療ゴールがより間近になることが期待される。本稿で提案する治療ゴールは医療従事者の治療指針となるだけでなく、患者にとっても、その目標に向かう治療に積極的に参加するきっかけになり得ると考える。

治療アルゴリズム

上述した新しい治療ゴールを目指すためには、具体的な治療の道筋を提示することが必要である。また、専門医以外では最新の片頭痛治療について十分な情報を有していない場合がある。そのため、「頭痛の診療ガイドライン2021」の内容を踏まえつつ、エビデンスをもとに新規治療薬の使用についても言及した治療アルゴリズム案を図1に提示する。

急性期治療

急性期治療では、頭痛消失を指標として片頭痛発作の重症度により薬剤を選択する（図1上）。重症度、特に中等度を客観的に評価するための指標には明確なコンセンサスはないが、本アルゴリズム案では、薬剤選択における重要な状態である中等度の指標を現在の痛みの程度を視覚的に表わす Visual Analogue Scale (VAS) が4~6とし、患者自身による説明では「寝込みたいが寝込むほどではない」「つらいけど何とか動く」などが該当するとした。頭痛が軽度~中等度であればNSAIDs（アセトアミノフェンも可）を選択するが、軽度~中等度であっても過去にNSAIDsで十分な有効性が得られなかった患者、または中等度~重度であれば経口トリプタン系薬剤またはラスミジタンを選択する。頻回の嘔吐を伴う重度発作がある患者には非経口トリプタン系薬剤を選択する。トリプタン系薬剤が禁忌・不耐性の場合にはラスミジタンを、ラスミジタンが禁忌・不耐性の場合にはトリプタン系薬剤を選択する。「頭痛の診療ガイドライン2021」¹²⁾において、ラスミジタンはトリプタン系薬剤と同じ薬効グループに位置づけられていることから、経口トリプタン系薬剤とラスミジタンを同等の選択肢とした。いずれの場合でも随伴症状として悪心・嘔吐がある場合には制吐薬の併用が有用である。頭痛が軽

度~中等度で過去にNSAIDsで十分な有効性が得られなかった、または中等度~重度の患者で経口トリプタン系薬剤またはラスミジタンが有効性不十分の場合はNSAIDsを追加できる。なお、この段階の患者には発作予防治療の開始を考慮する。ラスミジタンと経口トリプタン系薬剤との同時併用による上乗せ効果は現時点で検討されておらず、今後のエビデンスが期待される。

発作予防治療

発作予防治療では、片頭痛による支障がない状態を治療ゴールとして、「頭痛の診療ガイドライン2021」に準拠して、片頭痛発作が月2回以上または生活に支障をきたす頭痛が月3日以上ある患者を対象にする（図1下）。ファーストラインとして、片頭痛発作抑制に適応があるβ遮断薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、Ca拮抗薬の中から患者の基礎疾患や妊娠可能性の有無を踏まえ薬剤を選択し、低用量から投与し、漸増する。有効性が認められれば治療ゴールを念頭に有効性を維持しつつ、可能であれば徐々に減量する。ファーストラインの有効性が不十分、または有害事象などにより上記の発作予防薬を使用できない患者で、生活に支障をきたす頭痛日数の3カ月以上の平均が月あたり4日以上であれば、CGRP関連抗体薬のいずれかを選択し、治療ゴールの達成を目指す。「CGRP関連新規片頭痛治療薬ガイドライン（暫定版）」³⁰⁾では効果判定は発作予防薬投与後3カ月とされているが、投与後3カ月で有効性が認められない患者の約半数において投与後3~6カ月の間に有効性が認められたとの報告³⁶⁾もあり、投与後3カ月で有効性が不十分であっても、患者と相談しながら状況次第では6カ月程度までは継続投与することも考慮に入れる。また、有効性の判断は頭痛日数のみならず、1回の発作の重症度や持続時間、生活の支障の改善（具体的には

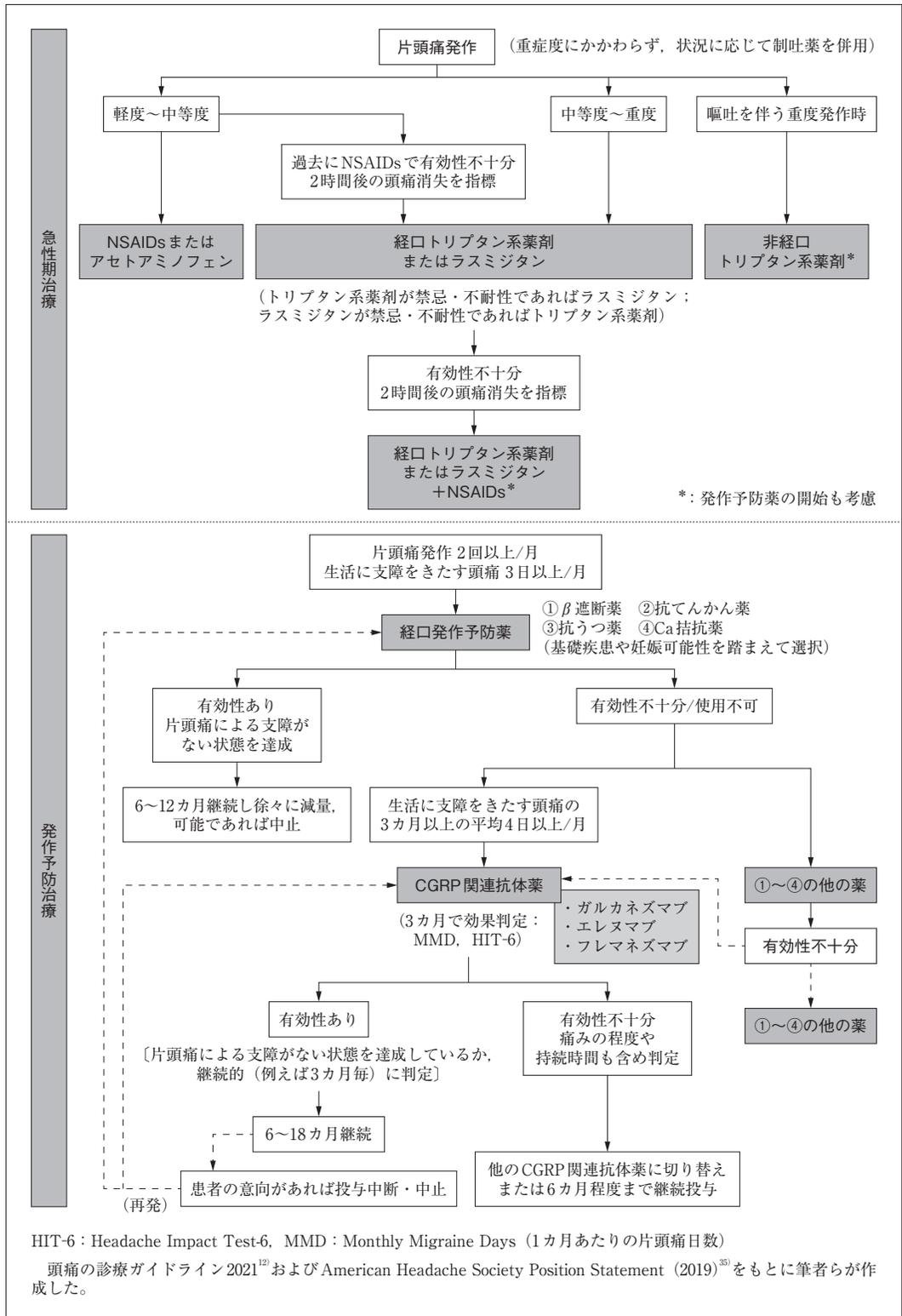


図1 片頭痛の急性期および発作予防の薬物治療アルゴリズム案

HIT-6が50点以下)、発作間欠期の支障改善も考慮に入れる。また、CGRP関連抗体薬の中から別の薬剤への切り替えも検討する。HIT-6やMMDなどの治療ゴールの基準を満たす有効性が認められれば、治療ゴールの基準を安定して維持することを念頭に評価（例えば3カ月毎）を続けながら、投与を継続する。投与をいつまで継続するべきかについてのエビデンスはないが、海外および本邦の臨床試験での18カ月投与のデータが存在すること、および臨床経験とEHFによるガイドラインを参考として投与継続期間の目安は6~18カ月とし³⁸⁾⁵⁷⁾、投与継続期間中でも患者の意向を尊重し投与を中断・中止することもできる。CGRP関連抗体薬の継続期間については、今後の実臨床からのエビデンスが待たれる。投薬中止後に再発した場合はアルゴリズムを最初から適用するか、CGRP関連抗体薬の投与再開を検討する。

今後の課題

片頭痛はその発症早期に適切な治療を受けることが重要である。急性期治療の効果が非常に低い場合、最大治療効果を得た場合と比較して1年後の慢性片頭痛への移行率が2倍以上増加したことが報告⁵⁰⁾されている。OVERCOME (Japan) Study⁷⁾によると本邦の片頭痛で急性期治療薬を使用している患者のうち、6.5%が「治療効果が非常に悪い」、41.8%が「治療効果が悪い」と回答した。また、OVERCOME (Japan) Studyでは、頭痛専門医を受診した片頭痛患者は7.9%にとどまっており、片頭痛や重度の頭痛で医療機関を受診をためらったことがある患者は、全回答者の36.5%であった。さらに、トリプタン系薬剤を使用している患者のうち、29.2%が、痛みが中等度または重度になるまでトリプタン系薬剤を服用しておらず、片頭痛患者の約3分の1が適切かつ早期の治療を受けていな

い可能性がある²⁾⁶⁾⁷⁾。片頭痛患者が適切な治療を受けるためには、多くの片頭痛患者が受診する非専門医に対する治療ゴールの普及が欠かせない。また、機能的・社会的・心理的障害のない状態を患者自身がコントロールすることを目指すこの治療ゴールにより、患者自身が片頭痛発作をコントロールできているという自己認識を育み、患者の自己肯定感の向上と、よりよい疾患管理のアウトカムにつながると思う。本稿で明示した治療ゴールとアルゴリズムが、専門医ならびに非専門医だけでなく、患者自身の疾患理解と片頭痛治療への一助となれば幸いである。付け加えて、日常生活での支障を周囲に伝えず悩みを抱えている片頭痛患者が多いと考えられることから、治療を受ける患者に対しても片頭痛について広く、正しく知ってもらうための疾患教育活動が必要である。勤労世代に片頭痛患者が多いことを考えると、相談窓口である産業医への普及啓発とともに勤労世代の産業医への受診勧奨も有用であろう。

<謝辞>

本総説の作成は日本イーライリリー株式会社および第一三共株式会社の資金提供のもと、河合成道(Ph.D.)とシュプリンガー・ヘルスケア、inScience Communicationsの山崎敦子(Ph.D., CMPP)が支援した。

利益相反

間中信也はアムジェン株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料等を受領した。山王直子はアムジェン株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料を受領した。團野大介はアムジェン株式会社、大塚製薬株式会社、第一三共株式会社、日本イーライリリー株式会社から講演料を受領した。滝沢翼は株式会社ツムラ、日本イーライリリー株式会社から研究費を、アムジェン株式会社、大塚製薬株式会社、帝人株

株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ファイザー株式会社からコンサルティング料を, アムジェン株式会社, エーザイ株式会社, 大塚製薬株式会社, 協和キリン株式会社, 興和株式会社, 参天製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, 第一三共株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ユーシービー・ジャパン株式会社から講演料を受領した。丹治由佳および小森美華は日本イーライリリー株式会社の社員であり, Eli Lilly and Companyの株式を保有している。

文 献

- 1) Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 ; **38** : 1-211.
- 2) Hirata K, Ueda K, Komori M, et al. Comprehensive population-based survey of migraine in Japan : results of the Observational Survey of the Epidemiology, Treatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) study. *Curr Med Res Opin*. 2021 ; **37** : 1945-55.
- 3) 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.
- 4) Pescador Ruschel MA, De Jesus O. In : *Migraine Headache*. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing [Internet] ; 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32809622/> (アクセス日 : 2023年10月6日)
- 5) Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : the Daisen study. *Headache*. 2004 ; **44** : 8-19.
- 6) Matsumori Y, Ueda K, Komori M, et al. Burden of Migraine in Japan : Results of the Observational Survey of the Epidemiology, Treatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. *Neurol Ther*. 2022 ; **11** : 205-22.
- 7) Takeshima T, Ueda K, Komori M, et al. Potential Unmet Needs in Acute Treatment of Migraine in Japan : Results of the OVERCOME (Japan) Study. *Adv Ther*. 2022 ; **39** : 5176-90.
- 8) Hirata K, Komori M, Ueda K, et al. Outcomes and Factors Associated with Insufficient Effectiveness of Acute Treatments of Migraine in Japan : Results of the Observational survey of the Epidemiology, Treatment, and Care Of Migraine (OVERCOME [Japan]) Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2023 ; **10** : 415-28.
- 9) Kikui S, Chen Y, Todaka H, et al. Burden of migraine among Japanese patients : a cross-sectional National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain*. 2020 ; **21** : 110.
- 10) Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs : results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*. 2011 ; **31** : 301-15.
- 11) Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine : A phase 2 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia Rep*. 2020 ; **3** : 1-10.
- 12) II 片頭痛. 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会編. 頭痛の診療ガイドライン2021. 医学書院 : 2021.
- 13) Katsuki M, Yamagishi C, Matsumori Y, et al. Questionnaire-based survey on the prevalence of medication-overuse headache in Japanese one city-Itoigawa study. *Neurol Sci*. 2022 ; **43** : 3811-22.
- 14) Lipton RB, Nicholson RA, Reed ML, et al. Diagnosis, consultation, treatment, and

- impact of migraine in the US : Results of the OVERCOME (US) study. *Headache*. 2022 ; **62** : 122-40.
- 15) 菊井祥二, 竹島多賀夫. 頭痛と予防医療. 神経治療 2023 ; **40** : 92-8.
- 16) Sakai F, Takeshima T, Homma G, et al. Phase 2 randomized placebo-controlled study of lasmiditan for the acute treatment of migraine in Japanese patients. *Headache*. 2021 ; **61** : 755-65.
- 17) Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine : A phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018 ; **91** : e2222-32.
- 18) Goadsby PJ, Wietecha LA, Dennehy EB, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain*. 2019 ; **142** : 1894-904.
- 19) Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2020 ; **19** : 814-25.
- 20) Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine : The EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018 ; **75** : 1080-8.
- 21) Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine : Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 ; **38** : 1442-54.
- 22) Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine : The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018 ; **91** : e2211-21.
- 23) Takeshima T, Sakai F, Hirata K, et al. Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients : Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2021 ; **61** : 927-35.
- 24) Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 ; **377** : 2123-32.
- 25) Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention : Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 ; **61** : 1102-11.
- 26) Sakai F, Suzuki N, Kim BK, et al. Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention : Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache*. 2021 ; **61** : 1092-101.
- 27) Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 ; **377** : 2113-22.
- 28) Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 ; **319** : 1999-2008.
- 29) Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 ; **394** : 1030-40.
- 30) 日本頭痛学会. CGRP 関連新規片頭痛治療薬ガイドライン (暫定版). 2021.

- 31) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ガルカネズマブ (遺伝子組換え) (販売名: エムガルティ皮下注120mgオートインジェクター, エムガルティ皮下注120mgシリンジ). 令和3年4月 (令和4年11月改訂).
- 32) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン エレスマブ (遺伝子組換え) (販売名: アイモビーグ皮下注70mgペン). 令和3年8月 (令和4年11月改訂).
- 33) 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン フレマネズマブ (遺伝子組換え) (販売名: アジョビ皮下注225mgシリンジ, アジョビ皮下注225mgオートインジェクター). 令和3年8月 (令和4年11月改訂).
- 34) American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019 ; **59** : 1-18.
- 35) Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement : Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 ; **61** : 1021-39.
- 36) Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement : Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2022 ; **62** : 111-2.
- 37) Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019 ; **20** : 6.
- 38) Sacco S, Amin FM, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention—2022 update. *J Headache Pain*. 2022 ; **23** : 67.
- 39) Al-Hassany L, Lyons HS, Boucherie DM, et al. The sense of stopping migraine prophylaxis. *J Headache Pain*. 2023 ; **24** : 9.
- 40) 第1章 総説. 「喘息予防・管理ガイドライン2021」作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン2021. 協和企画 : 2021.
- 41) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 ; **69** : 631-7.
- 42) Halford JJ, Edwards JC. Seizure freedom as an outcome in epilepsy treatment clinical trials. *Acta Neurol Scand*. 2020 ; **142** : 91-107.
- 43) Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005 ; **20** : 243-9.
- 44) Hagen K, Åsberg AN, Uhlig BL, et al. The epidemiology of headache disorders : a face-to-face interview of participants in HUNT4. *J Headache Pain*. 2018 ; **19** : 25.
- 45) Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, et al. The not so hidden impact of interictal burden in migraine : A narrative review. *Front Neurol*. 2022 ; **13** : 1032103.
- 46) 坂井文彦, 福内靖男, 岩田 誠ほか. 日本語版Headache Impact Test (HIT-6) の信頼性の検討. *臨床医薬* 2004 ; **20** : 1045-54.
- 47) Bigal ME, Lipton RB. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 2006 ; **46** : 1334-43.
- 48) Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States : results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*. 2007 ; **47** : 355-63.
- 49) Buse DC, Rupnow MFT, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine : migraine attacks, migraine-related functional impairment,

- common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc.* 2009 ; **84** : 422-35.
- 50) Lipton RB, Fanning KM, Serrano D, et al. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology.* 2015 ; **84** : 688-95.
- 51) Lipton RB, Baygani SK, Tepper SJ, et al. A close association of freedom from pain, migraine-related functional disability, and other outcomes : results of a post hoc analysis of randomized lasmiditan studies SAMURAI and SPARTAN. *J Headache Pain.* 2021 ; **22** : 101.
- 52) Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004 ; **291** : 427-34.
- 53) Jiang W, Liang GH, Li JA, et al. Migraine and the risk of dementia : a meta-analysis and systematic review. *Aging Clin Exp Res.* 2022 ; **34** : 1237-46.
- 54) 菊井祥二, 竹島多賀夫. 脳画像検査からみた片頭痛の病態生理～片頭痛慢性化と鉄沈着～. 日本頭痛学会誌 2021 ; **48** : 142-6.
- 55) Xu WJ, Barisano G, Phung D, et al. Structural MRI in Migraine : A Review of Migraine Vascular and Structural Changes in Brain Parenchyma. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2023 ; **15**.
- 56) Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, et al. Late Response to Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine : A Multicenter, Prospective, Observational Study. *Neurology.* 2023 ; **101** : 482-8.
- 57) Hirata K, Takeshima T, Sakai F, et al. A long-term open-label safety study of galcanezumab in Japanese patients with migraine. *Expert Opin Drug Saf.* 2021 ; **20** : 721-33.

A New Era of Migraine Treatment : Proposal of Treatment Goals and Algorithms

Shinya Manaka¹, Naoko Sanno², Daisuke Danno³, Tsubasa Takizawa⁴,
Yuka Tanji⁵ and Mika Komori⁵

1 : Manaka Hospital, Medical Corporation Ryouwakai

2 : Shinagawa Strings Clinic, Medical Corporation AOT

3 : Headache Center, Department of Neurology, Tominaga Hospital, Medical Corporation Kotobukikai

4 : Department of Neurology, Keio University School of Medicine

5 : Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K.

Corresponding author : Yuka Tanji

Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan

LILLY PLAZA ONE BLDG, 5-1-28, Isogami-dori, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 651-0086, Japan

E-mail : tanji_yuka@lilly.com

Abstract

Migraine is a disease with a high prevalence among people at the age of the most active participation in society, and it imposes a great burden from the standpoint of socioeconomics and daily life. The recently reported results of the OVERCOME (Japan) study, which investigated the treatment status of migraine patients, the social and economic effects of the disease, and migraine's impact on the daily lives of patients in

Japan, revealed low rates of treatment seeking, low satisfaction with drugs for migraine acute medications, and low use of preventive medications. Since 2018, several migraine treatment drugs with novel mechanism of action, including lasmiditan and CGRP-related antibody drugs, have been launched one after another in Europe, the United States, and other countries throughout the world. In Japan, lasmiditan, and CGRP-related antibodies galcanezumab, erenumab, and fremanezumab have been approved since 2021, and migraine treatment is entering a new era. This review article presents the results of clinical studies of new drugs in Japanese patients and the positioning of these drugs in guidelines in Japan, the United States, and Europe. With novel migraine drugs in mind, we propose a new treatment goal for overall migraine treatment that transcends the usual boundaries of acute treatment or preventive treatment, aiming for “a state in which there is no migraine-related disability.” We also propose a treatment algorithm for achieving that goal.

(受理日：2023年11月28日)