

まだ発売されない片頭痛用のOTC薬

2024年12月20日に**要指導医薬品**として厚労省が製造承認した片頭痛用薬があります。現在2025年の4月になりましたが、まだ製品が発売されたという情報はありません。

1) 製造承認された片頭痛・緊張型頭痛のOTC医薬品とは

- ・主成分は**ジメトチアジン**メシル酸塩。商品はシオノギヘルスケアからは**ミグリステンS®**、商品名ゼリア新薬からは**マイフェミン®**で発売される予定です。
- ・適応症は「**片頭痛・緊張型頭痛における頭痛発作の発症抑制及び症状緩和**」になります。OTC医薬品での頭痛薬といえば単に「頭痛」に効くNSAIDsやアセトアミノフェン等でしたが、今回の成分は一般用医薬品としては初の「片頭痛・緊張型頭痛」に適応もつ薬になります。OTC医薬品でありがちな「主成分薬+補佐薬」になるのか「単一主成分薬」になるのかどうかは手元に情報がないため分かりません。

2) ジメトチアジンとは

医療用医薬品では1972年から発売されている**ミグリステン®錠**があります。私は1980年から薬剤師の仕事に就きましたが一度も見たことのない製品です。当時取り扱っていた片頭痛の薬といえばクリアミン®A錠やカフェルゴット®錠などの血管収縮作用をもつエルゴタミン製剤が中心でした。近年ではセロトニン受容体作動作用をもつトリプタン系薬剤も選択肢となり、また抗CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)モノクローナル抗体の注射薬も利用できるようになってきています。さらに頭痛の種類によって薬も使い分けられていますが今回はその詳細までは触れずジメトチアジンに絞ります。

①ジメトチアジンの作用機序とは

医療用医薬品のミグリステン錠の添付文書の作用機序をみると機序は明確ではないとしながらも**セロトニン拮抗薬**が片頭痛に有効として次の発症機序の説明がされています。

1. 片頭痛患者では血小板からの**セロトニンの異常放出**があり頭蓋血管が**収縮**し前駆症状が現れる。次いでセロトニンが代謝され減少すると血管が**反跳性に拡張**し片頭痛発作が起こる。
2. **一過性に増加したセロトニン**は血管の透過性を高めブラズマキニンやプロスタグランジンE₂、I₂を産生し**血管拡張、発痛発作**を引き起こす。

☛上記①1.のように**頭蓋血管の拡張が片頭痛発作の原因**とされているのは現在も同じです。現在片頭痛発作で利用されているトリプタン系薬は血管収縮作用をもつ**セロトニン受容体作動薬**、一方のジメトチアジンは「処方分かる医療薬理学 2024-2025」でも**抗セロトニン薬**として紹介されており、作用機序は**真逆**になっています。

②ジメトチアジンの用法・用量と効果発現時間

- ・1日60mgを1日**3回**に分けて服用します。
- ・作用発現時間では片頭痛発作の頻度、程度、持続時間の軽減は通常**4週間以内**に認められるとされ緊張性頭痛も同様の効果とされています。
- ☛用法・用量や効果発現時期からみても**発作時頓用の薬ではなく**医療用医薬品のトリプタン系薬とは**明らかに効果発現時間が遅い**ことが分かります。

③ジメトチアジンの薬物動態

- ・かなり昔に発売された薬のためか人でのデータはなくラットの試験結果しかありませんでした。そのデータからは最高血漿中濃度到達時間が2時間、また24時間後には血漿中から消失したとありますから22時間(24-2)が5半減期とすると半減期は4.4時間と推測されます。
- ・ラットでのジメトチアジンの未変化体尿中排泄率は0.03%なので肝消失型薬と考えられます。

3) ジメトチアジンの作用機序とトリプタン系作用機序が真逆になる理由とは？

セロトニンは多くの場合に血管平滑筋に存在する5HT_{2A}受容体や頭蓋内血管に存在する5HT₁受容体を刺激して**血管を収縮**しますが、時には血管内皮細胞に作用して一酸化窒素(NO)を遊離させて血管を拡張させるため例外もあると解釈しないといけない体内成分になります。一般に片頭痛発作に先立ち血管収縮が起こり、その後血管が拡張して片頭痛発作が起こるとされていますから**トリプタン系薬**は頭蓋内血管のセロトニン受容体を刺激して**血管を収縮**して片頭痛の**発作を抑制**します。

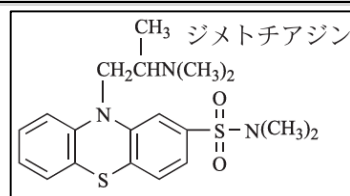
- ☛トリプタン系薬は5HT_{1B/1D}受容体を刺激して**脳血管収縮作用**や**CGRP分泌抑制作用**、ジダン系薬は5HT_{1F}受容体を刺激して**CGRP分泌抑制作用**を発揮して片頭痛発作に利用されます。

ジメトチアジンは抗セロトニン作用をもつ薬ですから2)①1.の記載から片頭痛発生の**最初の段階のセロトニンによる頭蓋内血管収縮作用(5HT_{2A})を抑制**し血管拡張状態にします。しかしジメトチアジンの飲み忘れなどがあり血管拡張状態が維持されなければ、何らかの影響でセロトニン濃度が優位になった時に片頭痛のキッカケになりえると思います。1日3回服用を継続させ定常状態(投与間隔8時間÷半減期4.4時間=1.8<3→定常状態有り)を維持させておくと頭痛は起こりにくくなりそうです。添付文書によると片頭痛患者250例に投与したところ153例が有効であったようで有効率は61.2%です(昔の試験なので統計学的処理の記載はありません)。

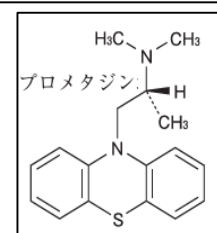
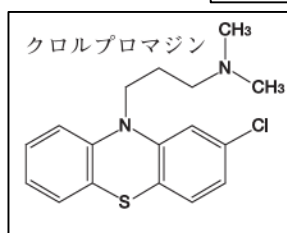
ジメトチアジンはあくまで片頭痛発症予防の薬で、逆に言うと片頭痛発症時での服用は逆効果になるので利用者への正しい指導が必要でOTC薬にしては使い分けが難しい印象があります。発症予防目的の薬では機序は異なりますがCa拮抗薬の**ロメリジン**(ミグシス[®]錠)も同様になります。

4) ジメトチアジンの副作用について

ミグリステン[®]錠の添付文書の副作用欄をみると5%以上に**眠気、口渇**があります。禁忌の欄をみるとフェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の患者とあります。ジメトチアジンの構造式は右図になります。さらにフェノチアジン系の代表格として第一世代抗精神病薬クロルプロマジン(コントミン[®])の構造を下左に掲載します。ついでに抗ヒスタミン薬プロメタジン(ピレチア[®])もその右に示します。この3つの構造式は非常によく似ていますのでどれかに過敏症があればどれも禁忌扱いになります。



さらにプロメタジンは抗ヒスタミン作用と抗コリン作用があります。ジメトチアジンにも抗ヒスタミン作用による眠気、抗コリン作用による口渇・便秘が生じてきます。副作用欄での記載はありませんが排尿困難の可能性もでてくるでしょう。



5) 私が個人的に思う発売前後に考えておくべき問題

医師の診断を受けずに自分が片頭痛ではないかと思って薬局に来る人が多いと思われるので、薬剤師も**片頭痛の診断基準**を知っておかねばならないでしょう。抗セロトニン薬は片頭痛**開始のきっかけ**を抑える**予防用の薬**のため1日3回を飲み続けないと効果が期待できない？片頭痛発作時での服用は無効で逆に症状を増悪しかねない？また飲み忘れも片頭痛発症になるのではない？等も考えておきましょう。

(終わり)