

CQ-10 CGRP 受容体拮抗薬リメゲパントを片頭痛治療においてどのように使用するか

推奨

リメゲパントは、成人の片頭痛発作の急性期治療および予防（発症抑制）療法に使用する。急性期治療としては、発作時に1回75 mgを経口投与する。予防（発症抑制）療法としては、75 mgを隔日に経口投与する。ただし、1日あたりの総投与量は75 mgを超えない。

（強い推奨/エビデンスの確実性 A）

背景・目的

近年、片頭痛の病態の中心的な役割を担うCGRP（calcitonin gene-related peptide）経路を標的とした治療薬が開発され、リメゲパントは経口投与が可能な小分子CGRP受容体拮抗薬（ゲパント）として登場した^{1,2)}。本剤は2025年9月に国内で承認された初のゲパント製剤であり、片頭痛に対して急性期治療および予防（発症抑制）療法の両者で有効性を示し、心血管系への影響が少なく、薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛：medication-overuse headache: MOH）を誘発しにくいことから、非侵襲的で安全性の高い新たな治療選択肢として期待されている³⁻⁵⁾。厚生労働省による最適使用推進ガイドラインは作成されていないが、留意事項は示されている（保医発1111第6号）⁶⁾。そこで、製造販売元の適正使用ガイド⁵⁾も踏まえ、臨床現場における適正使用の指針を示すことを目的として、本ガイドラインを作成した。

解説・エビデンス

1. CGRP 受容体拮抗薬（ゲパント）の開発背景

CGRP受容体拮抗薬は、トリプタンに代わる急性期治療薬として、開発が進められた¹⁾。最初に静注製剤であるolcegepantが開発され、主要評価項目である「投与2時間後の症状改善」が用量依存的に達成された⁷⁾。この結果により、CGRP受容体阻害が片頭痛に対する有効な治療手段となることを初めて明確に示された。その後、経口薬のtelcagepantが開発され、プラセボ対照試験で片頭痛発作の頓挫効果が確認され、さらにゾルミトリプタンに対する非劣性も示さ

れた。PET研究では、発作抑制効果を示す投与量でも中枢でのCGRP受容体占有率は低く、主な作用部位が血液脳関門外の末梢であることが明らかとなった⁸⁾。加えて、慢性投与により片頭痛予防効果が確認され、MOHを誘発しない点がトリプタンとの相違として注目された。安全性では心血管系への悪影響は認められなかったが、慢性投与により一部の患者で肝障害が出現したため、開発が一時中止された¹⁾。Olcegepantおよびtelcagepant は第1世代ゲパントに分類される。一方、リメゲパントを含む4種類の第2世代ゲパントが開発され、いずれも肝機能障害は大きな問題とならず、安全性の高い治療薬として臨床応用されるに至っている²⁾。また、リメゲパントの血液脳関門 (BBB)透過率は極めて低いと評価されている⁹⁾。

2. リメゲパントの臨床試験

(1) 急性期治療

海外第Ⅲ相試験 (BHV3000-303試験)¹⁰⁾では、18歳以上の片頭痛患者を対象に、中等度または重度の片頭痛発現時にリメゲパント75 mg (682例) またはプラセボ (693例) を単回経口投与した。主要評価項目である投与2時間後の頭痛消失率は、実薬群21.2%、プラセボ群10.9% ($p<0.00001$) であり、また最も煩わしい症状 (most bothersome symptom: MBS) の消失率は、実薬群35.1%、プラセボ群26.8% ($p=0.00009$) であった。いずれもプラセボに対する有意な優越性が示された。副作用の発現割合は6.9% (47/682) であり、主な副作用は悪心 (1.3%) であった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BHV3000-313)³⁾においても、リメゲパント75mg (238例) またはプラセボ (230例) を単回経口投与した結果、主要評価項目である投与2時間後の頭痛消失率は、実薬群32.4%、プラセボ群13.0% ($p<0.00001$) であり、プラセボに対する有意な優越性が確認された。副作用の発現割合は2.5% (6/238) であり、1%以上に認められた副作用はなかった。

(2) 発症抑制 (予防) 療法

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験 (BHV3000-305試験)¹¹⁾では、18歳以上の片頭痛患者を対象に、二重盲検期 (12週間) にリメゲパント75 mg (370例) またはプラセボ (371例) を隔日で経口投与した。主要評価項目である二重盲検期の最後の4週間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量は、実薬群

(-4.3日), プラセボ群 (-3.5日) であり, プラセボに対して有意な優越性を示した ($P=0.0099$). 副作用発現率は10.8% (40/370) であり, 主な副作用は悪心 (1.4%) およびうつ病 (1.1%) であった. 国内第Ⅲ相試験 (C4951021試験/BHV3000-309試験)⁴⁾では, 二重盲検期 (12週間) にリメゲパント75 mg (247例) またはプラセボ (249例) を隔日で経口投与した結果, 主要評価項目である二重盲検期の最後の4週間における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量は, 実薬群 (-2.4日) はプラセボ群 (-1.4日) であり, プラセボに対して有意な優越性を示した ($P=0.0021$). 副作用発現率は9.7% (24/247) であり, 主な副作用は便秘 (1.6%) であった.

3. リメゲパントの使用指針^{5,12)}

急性期治療薬としては, ICHD-3 の診断基準に基づき, 片頭痛と確定診断された症例の発作時にリメゲパント 75 mg を単回経口投与する. 非薬物療法や急性期治療を適切に実施しても日常生活に支障をきたす, 月に複数回以上の発作 (月に2回以上の発作, あるいは生活に支障をきたす頭痛が月に3日以上) を有する片頭痛患者に対して, 発症抑制 (予防) 療法として75 mg を隔日で経口投与する. ただし, 1日あたりの総投与量は原則として75 mg を超えない.

急性期治療薬として効果が全く得られない場合は, 再評価および他の疾患の可能性を再検討する. 日本人に対する52週間の長期投与において, MOHの報告はないが, 急性期治療目的での服用が頻回となる場合は, 治療方針の再検討を行う. 発症抑制 (予防) 療法では, 投与開始後およそ3ヵ月を目安に有用性を評価する. 本剤の処方にあたっては処方医師の制限はないが, 片頭痛治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで使用することが望ましい.

片頭痛発作の発症抑制 (予防療法としての隔日投与) 時の服薬指導

■ 基本

リメゲパント75 mgを隔日で一定の時刻に服用するよう説明する. 飲み忘れた場合は, 気づいた時点で服用する.

■ 服用日当日に片頭痛発作が起きた場合

● すでにその日に服用している場合

→ 急性期治療として追加服用はしない.

● まだ服用していない場合

→ 急性期治療として75 mgを服用可能.

ただし, その日は予防目的の服用としては扱われず, 翌日以降に予定通りの隔日服用を再開する.

■ 服用日以外に片頭痛発作が起きた場合

急性期治療として75 mgを服用可能. 翌日以降は通常どおり隔日で服用を継続する.

国内の添付文書や適正使用ガイドには, リメゲパントの月間投与日数に関する記載はない. この点に関する参考情報として, Food and Drug Administration (FDA) で承認された添付文書には¹³⁾, 「30日間に18回を超える使用の安全性は確立されていない」と記載されており, 30日間に18回を超えて使用する場合は必要性, 安全性につき慎重に観察を行うことが必要である.

リメゲパントの使用に際しては, 厚生労働省が示した以下の留意事項を遵守し, 必要な項目を診療報酬明細書の摘要欄に記載しなければならない⁶⁾.

① 本製剤の重要な基本的注意において, 「本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用する事. 」とされているので, 片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有し, 本製剤についての十分な知識を有している医師のもとで使用する事.

② 片頭痛発作の急性期治療

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること. 」とされているので, 使用に当たっては十分留意すること.

③ 片頭痛発作の発症抑制

ア 本製剤の効能又は効果に関連する注意において「十分な診察を実施し, 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, 又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること. 」とされており, 国内第Ⅲ相試験では, 「観察期間 (28日間) 中の片頭痛日数が4

日以上かつ頭痛日数が18日以下」の患者が対象とされていることから、使用に当たっては十分留意し、本製剤の投与開始前の4週間あたりの片頭痛日数の平均を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

イ 本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

ウ 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後3ヵ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。」とされているので、当該評価を実施した際の診療報酬明細書の摘要欄に、症状の改善が認められた旨を記載すること。

エ 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「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、本剤の投与中止を考慮すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

4. 併用注意薬および他の片頭痛治療薬との併用^{5,11)}

(1) 併用注意薬

リメゲパントはP-糖蛋白の基質であり、主としてCYP3A4で代謝されるため、これらの経路に影響を及ぼす薬剤との併用には注意を要する。本剤と他の経口片頭痛予防薬との併用は可能であるが、ベラパミルにCYP3A4阻害作用があるので注意が必要である。

(2) 他の片頭痛急性期治療薬（トリプタン、ラスミジタン、NSAIDsなど）

BHV3000-114試験において、リメゲパントをスマトリプタンと併用して連日投与しても、互いの薬物動態に対する影響はなく、血圧に対する影響も認められなかった。したがって、リメゲパントは用量や投与間隔の調節を要さず、トリプタンとの併用が可能である。ラスミジタンやNSAIDsとの併用も可能である。

(3) CGRP関連抗体薬

リメゲパントの安全性および忍容性を評価したBHV3000-201試験（第II/III

相，多施設共同，非盲検，長期安全性試験）において，CGRP関連抗体薬が投与されたサブグループでは，治験参加者13例のうち10例が試験を完了し、3例が治験薬の投与を中止した¹⁴⁾。中止理由の内訳は，治験参加者の希望が2例，有効性の欠如が1例であった。また，同試験における2例の症例報告も公表され，エレヌマブ投与中の患者が発作時にリメゲパント75 mgを服用したところ，すべての発作で有効性が認められ，他の鎮痛薬の頻回使用を中止できたことが報告されている¹⁵⁾。

さらに，リアルワールドの観察研究から，抗体薬を使用中に，急性期治療として併用した症例（n=141）において，頭痛消失（2時間以内：44.7%，4時間以内：78.8%）と機能改善（2時間以内：39.7%，4時間以内：68.8%）のデータが報告されている¹²⁾。CGRP関連抗体薬と本剤の併用(dual CGRP blockade：CGRP経路の二重遮断)は，CGRPの機能を強力に抑制すると考えられる。一方で，CGRPは局所脳血流の維持に関与する分子であることが指摘されている¹⁶⁾。散発的な報告ではあるが，CGRP関連薬剤の使用後に虚血性脳卒中¹⁷⁾，可逆性脳血管攣縮症候群^{18,19)}やレイノー（Raynaud）現象²⁰⁾が発生している。また，マウス脳梗塞モデルでゲパントの投与が脳梗塞巣拡大と神経学的脱落症候悪化を来したという研究報告もある²¹⁾。以上を考慮すると，脳卒中を含む心血管疾患のない場合は，抗体薬投与中に急性期治療薬としてリメゲパント併用の安全性は問題ないと考えられるが，治療上の有益性を慎重に評価したうえで，併用が適切と判断される症例に限り，投与を検討する。特に，下記の病態ではCGRP関連抗体薬と本剤の併用は慎重に行う必要があると考えられる²²⁾。

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 虚血性脳卒中およびその既往2. 虚血性心疾患およびその既往3. 脳小血管病4. 頭蓋内血管の高度狭窄5. くも膜下出血発症後の血管攣縮発生が予想される時期6. レイノー（Raynaud）現象 |
|---|

4. 特定の背景を有する患者に関する注意^{5,11)}

リメゲパントは血管収縮作用を持たないため，トリプタンが禁忌である心血

管リスクを有する症例にも投与可能である。また、片麻痺性片頭痛や脳幹性前兆を伴う片頭痛に対する投与制限もみられない。海外/国内のいずれの臨床試験も18歳以上を対象としているため、添付文書での使用対象は成人のみである。妊婦又は妊娠している可能性のある女性、授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（有益投与）。また、重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh分類C) および末期腎不全の患者(eGFR 15mL/min/1.73m²未満) では投与を避けることが望ましい。

引用文献

- 1) 柴田 護. 経口薬カルシトニン遺伝子関連ペプチドCGRP拮抗薬 gepantの開発状況. 神経治療. 2021;38 : 643-7.
- 2) 古和久典. ゲパントとディタン. Brain and Nerve. 2021;73 : 315-25.
- 3) Ikeda K, Matsumori Y, Kudo M, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the acute treatment of migraine in Japan: A dose-ranging, double-blind, randomized controlled trial. Headache 2025. Epub ahead of print.
- 4) Kitamura S, Matsumori Y, Yamamoto T, et al. Efficacy and safety of rimegepant for the preventive treatment of migraine in Japan: A double-blind, randomized controlled trial. Headache 2025;65: 1403-12.
- 5) ナルテイク®OD錠 適正使用ガイド. ファイザー株式会社作成資料.
- 6) 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発1111第6号, 令和7年11月11日）.
<https://www.hospital.or.jp/site/news/file/1762913829.pdf>
(2025.11.14)
- 7) Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004;350: 1104-10.
- 8) Hostetler ED, Joshi AD, Sanabria-Bohórquez S, et al. In vivo quantification of calcitonin gene-related peptide receptor occupancy by telcagepant in rhesus monkey and human brain using the positron emission tomography tracer [11C]MK-4232. J Pharmacol Exp Ther. 2013;347: 478-86.
- 9) Dos Santos JBR, da Silva MRR. Small molecule CGRP receptor antagonists

for the preventive treatment of migraine: A review. *Eur J Pharmacol.* 2022;922: 174902.

- 10) Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394: 737-45.
- 11) Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397: 51-60.
- 12) ナルテイク®OD錠 添付文書 2025年9月（第1版）
- 13) U.S. Food and Drug Administration. NURTEC ODT (rimegepant) Prescribing Information. Revised: May 2021.
- 14) Berman G, Croop R, Kudrow D, et al. Safety of Rimegepant, an Oral CGRP Receptor Antagonist, Plus CGRP Monoclonal Antibodies for Migraine. *Headache* 2020;60:1734-42.
- 15) Mullin K, Kudrow D, Croop R, et al. Potential for treatment benefit of small molecule CGRP receptor antagonist plus monoclonal antibody in migraine therapy. *Neurology* 2020;94: e2121-5.
- 16) Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94:1099-142.
- 17) Aradi S, Kaiser E, Cucchiara B. Ischemic Stroke Associated With Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitor Therapy for Migraine: A Case Report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28: 104286.
- 18) Rozen TD, Bhatt AA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome developing after an erenumab injection for migraine prevention. *Cephalalgia* 2022;42: 250-6.
- 19) Zhao M, Kaiser E, Cucchiara B, Zuflacht J. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Exacerbation After Calcitonin Gene-Related Peptide Inhibitor Administration. *Neurohospitalist* 2023;13: 415-8.
- 20) Gerard AO, Merino D, Van Obberghen EK, et al. Calcitonin gene-

related peptide-targeting drugs and Raynaud's phenomenon: a real-world potential safety signal from the WHO pharmacovigilance database. *J Headache Pain* 2022;23: 53.

- 21) Mulder IA, Li M, de Vries T, et al. Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. *Ann Neurol*. 2020;88: 771-84.
- 22) Eller MT, Schwarzova K, Gufler L, et al. CGRP-Targeted Migraine Therapies in Patients With Vascular Risk Factors or Stroke: A Review. *Neurology* 2025;105:e213852.