

成人の片頭痛予防療法におけるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）関連
抗体薬の使用に関する日本頭痛学会のポジションステートメント

日本頭痛学会理事会

協力：日本頭痛学会ガイドライン委員会

2025 年 10 月 27 日

Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting antibodies as a first-line option for the prevention of migraine in adults: A Japanese Headache Society position statement.

The Board of Directors, the Japanese Headache Society in collaboration with the Clinical Practice Guideline Committee, the Japanese Headache Society

Issued on October 27, 2025

<推奨文>

CGRP 関連抗体薬を、本邦で既承認の他の片頭痛予防薬（CGRP 受容体拮抗薬を含む）と同等に成人患者において予防療法の第一選択薬に含めることを推奨する。

<解説・エビデンス>

CGRP の片頭痛病態での役割

CGRP は 1982 年にカルシトニン遺伝子の splice variant を介して産生される 37 個のアミノ酸からなる新規ペプチドとして発見された¹。その後、別個の遺伝子から産生されるアイソフォームの存在も明らかとなり、カルシトニン遺伝子由来のアイソフォームは α CGRP、後から発見されたアイソフォームは β CGRP とそれぞれ呼ばれている²。片頭痛病態で主要な役割を果たしているのは前者であるが、本稿では CGRP で統一する。CGRP は、片頭痛病態と密接な関連のある三叉神経一次ニューロンに発現している³。CGRP の血中濃度は、健康者に比較して片頭痛患者で高いという複数の報告がある^{4,5}。また、CGRP 投与によって、片頭痛患者で片頭痛発作が誘発されることが知られている^{6,7}。以上より、CGRP は片頭痛で病因的な働きを有すると考えられて、CGRP 関連薬剤である CGRP 受容体拮抗薬（gepants: ゲバント）と CGRP 関連抗体薬が開発された。

CGRP 関連抗体薬の日本人データ：臨床試験

<ガルカネズマブ⁸>

対象は反復性片頭痛（EM）患者で、ガルカネズマブ 120 mg 投与群（初回投与は 240 mg）（n = 115）、ガルカネズマブ 240 mg 投与群（n = 114）、プラセボ群（n = 230）に割り付けられた 6 ヶ月間のランダム化二重盲検試験（RCT）。試験薬投与間隔は 1 ヶ月とした。主要評価項目である RCT 期間全体における 1 ヶ月当たりの片頭痛日数のベースラインからの変化に関して、プラセボ群（-0.59 日）に対して 120 mg 投与群（-3.6 日）、240 mg 投与群（-3.36 日）といずれも有差差（ $p < 0.001$ ）を示した。最も多かった投与中に認められた有害事象（TEAEs）は注射部位の紅斑で プラセボ群 2.2%、120 mg 投与群で 14.8%、240 mg 投与群で 27.2%にそれぞれ認められた。

<フレマネズマブ>

EM 患者対象の試験⁹では、フレマネズマブ 225 mg 投与群（n = 121）、フレマネズマブ 675 mg 単回投与群（n = 117）、プラセボ群（n = 116）に割り付けられた 3 ヶ月間の RCT。試験薬投与間隔は 4 週間とした。主要評価項目である RCT 期間全体における 1 ヶ月当たりの片頭痛日数のベースラインからの変化に関して、プラセボ群（-1.0 日）に対して 225 mg 投与群（-4.0 日）、675 mg 単回投与群（-4.0 日）といずれも有差差（ $p < 0.0001$ ）を示した。最も多かった TEAEs は注射部位の紅斑で プラセボ群 12.8%、225 mg 投与群で 15.7%、675 mg 投与群で 11.9%にそれぞれ認められた。

慢性片頭痛（CM）患者対象の試験¹⁰では、フレマネズマブ 225 mg 投与群（初回は 675 mg

であったが、これはその後に承認された用量でないことに注意) (n = 189)、フレマネズマブ 675 mg 単回投与群 (n = 191)、プラセボ群 (n = 191)に割り付けられた 3 ヶ月間の RCT。試験薬投与間隔は 4 週間とした。主要評価項目である RCT 期間全体における 1 ヶ月当たり
の中等度以上の頭痛日数のベースラインからの変化に関して、プラセボ群 (-2.4 日)に対して 225 mg 投与群 (-4.1 日)、675 mg 単回投与群 (-4.1 日)といずれも有差差 ($p < 0.001$)を示した。最も多かった TEAEs は注射部位の紅斑で プラセボ群 11.0%、225 mg 投与群で 15.4%、675 mg 投与群で 12.1%にそれぞれ認められた。

<エレヌマブ¹¹⁾>

対象は EM および CM 患者で、エレヌマブ 70 mg 投与群 (n = 130)、プラセボ群 (n = 131)に割り付けられた 6 ヶ月間の RCT。試験薬投与間隔は 4 週間とした。主要評価項目である RCT 期間の 4~6 ヶ月間における 1 ヶ月当たりの片頭痛日数のベースラインからの変化に関して、プラセボ群 (-1.98 日)に対して 70 mg 投与群 (-3.60 日)と有差差 ($p < 0.001$)を示した。最も多かった TEAEs は鼻咽頭炎で プラセボ群 26.9%、70 mg 投与群で 28.2%にそれぞれ認められた。

最適使用推進ガイドラインに従った実臨床使用

現在、上記 3 つの CGRP 関連抗体薬は次に示す最適使用推進ガイドラインに則って使用されている。

<患者選択について>

投与の要否の判断にあたっては、以下の 1.~4.のすべてを満たす患者であることを確認する。

1. 国際頭痛分類 (ICHD 第 3 版) を参考に十分な診療を実施し、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 CM であることが確認されている。
2. 本剤の投与開始前 3 ヶ月以上において、1 ヶ月あたりの片頭痛日数が平均 4 日以上である。
3. 睡眠、食生活の指導、適正体重の維持、ストレスマネジメント等の非薬物療法及び片頭痛発作の急性期治療等を既に実施している患者であり、それらの治療を適切に行っても日常生活に支障をきたしている。
4. 本邦で既承認の片頭痛発作の発症抑制薬 (プロプラノロール塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム、ロメリジン塩酸塩等) のいずれかが、下記①~③のうちの 1 つ以上の理由によって使用又は継続できない。

① 効果が十分に得られない

② 忍容性が低い

③ 禁忌、又は副作用等の観点から安全性への強い懸念がある

<投与の継続・中止について>

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 ヶ月 (3 回投与後) 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。またその後も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。

既に4年以上にわたって実臨床で用いられた結果、表1に示すように複数の日本人患者を対象にしたリアルワールドデータが発表されている¹²⁻²³。これらの結果は、データ取得や解析に関してRCTのような厳密性は有しないが、RCTのデータと矛盾しない有効性と安全性を示している。また、RCTでは患者選択が限定されたが、実臨床では年齢や合併症などに関してより幅広い患者に投与が行われ、有効性と安全性が検討されているという点に大きな意義がある。一方で、薬剤費を含む治療コストは依然として高く、医療経済的な観点も無視できない。したがって、CGRP関連抗体薬の導入にあたっては、患者・医療者双方が費用対効果や治療目標を共有し、持続可能で現実的な治療計画を立てることが求められる。

国外でのCGRP関連薬剤の使用に関する状況

CGRP関連抗体薬の実臨床への導入は日本に先行して欧米を中心に開始され、数多くのリアルワールドデータがこれまで発表されたが、約5800例を解析して有効性と安全性を示した研究も存在する²⁴。2022年にヨーロッパ頭痛連盟(EHF)が発表したガイドラインでは、予防療法を必要とする片頭痛患者に対する第一選択薬にCGRP関連抗体薬を含めることを提案した²⁵。同ガイドラインでは、CGRP関連抗体薬投与開始を引き延ばし、最適でない予防薬から開始することは患者に早急な利益をもたらさないばかりか、片頭痛を進行させて慢性化を引き起こす可能性もあると述べられている。CGRP関連抗体薬に遅れてCGRP受容体拮抗薬も世界的には使用されるようになった。2024年に米国頭痛学会(AHS)は、CGRP関連薬剤をトピラマート、バルプロ酸、 β 遮断薬などと共に片頭痛予防療法の第一選択薬と位置付けるポジションステートメントを発表した²⁶。対象患者としてはCM患者とMIDASスコアで11点以上あるいはHIT-6スコアで50点を超えるEM患者とした。2025年に国際頭痛学会(IHS)は片頭痛の薬物療法に関するエビデンスに基づくガイドラインを発表しているが、CGRP関連薬剤を“Strong in favor”として推奨している²⁷。さらに、最適な片頭痛コントロールを行うには、片頭痛日数あるいは中等度以上の頭痛日数を1ヵ月あたり4日未満にすることを提案した²⁸。この数字は「頭痛の診療ガイドライン2021」²⁹のCQII-3-1の「生活に支障をきたす頭痛が月に3日以上ある患者では予防療法の実施について検討してみることが勧められる。」という記載とおおむね矛盾しない。このように、世界的な状況としては、CGRP関連薬剤を早期から用いて予防療法を強化する方向に動いている。

結論

片頭痛は非常に生活支障度の高い疾患である³⁰。CGRP関連薬剤を片頭痛の予防療法の第一選択薬に位置付ける動きが世界的に認められることに加えて、日本人患者においても

CGRP 関連抗体薬の有効性と安全性を支持するリアルワールドデータが発表されている。以上を考慮して、日本頭痛学会としては同薬を本邦で既承認の他の片頭痛予防薬（CGRP 受容体拮抗薬を含む）と同等に成人患者において予防療法の第一選択薬に含めることを推奨する。ただし、使用にあたっては片頭痛診断の再確認、頭痛の病状解析、最適使用推進ガイドラインに記載されているような生活指導を事前に行い、患者との共同意思決定（shared decision making）を重視する必要がある。

参考文献

1. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982;298:240-244.
2. Alevizaki M, Shiraishi A, Rassool FV, Ferrier GJ, MacIntyre I, Legon S. The calcitonin-like sequence of the beta CGRP gene. *FEBS Lett* 1986;206:47-52.
3. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies - successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14:338-350.
4. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-187.
5. Garate G, Pascual J, Pascual-Mato M, Madera J, Martin MM, Gonzalez-Quintanilla V. Untangling the mess of CGRP levels as a migraine biomarker: an in-depth literature review and analysis of our experimental experience. *J Headache Pain* 2024;25:69.
6. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 2002;22:54-61.
7. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010;30:1179-1186.
8. Sakai F, Ozeki, A., Skljarevski, V. (2020) 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* 3:1-10.
9. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Tatsuoka Y, Imai N, Ning X, et al. (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1102-1111.
10. Sakai F, Suzuki N, Kim BK, Igarashi H, Hirata K, Takeshima T et al. (2021) Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. *Headache* 61(7):1092-1101.

11. 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;61:927-935.
12. Takizawa T, Ohtani S, Watanabe N, et al. Real-world evidence of galcanezumab for migraine treatment in Japan: a retrospective analysis. *BMC Neurol* 2022;22:512.
13. Suzuki S, Suzuki K, Shiina T, Haruyama Y, Hirata K. Real-world experience with monthly and quarterly dosing of fremanezumab for the treatment of patients with migraine in Japan. *Front Neurol* 2023;14:1220285.
14. Ito Y, Mitsufuji T, Okada M, et al. Early Effect of Calcitonin Gene-related Peptide Monoclonal Antibodies in Migraine with Medication Overuse: A Single-center Retrospective Study. *Intern Med* 2023;62:3455-3460.
15. Suzuki K, Suzuki S, Shiina T, et al. Effectiveness of three calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine: A 12-month, single-center, observational real-world study in Japan. *Cephalalgia* 2023;43:3331024231177649.
16. Ohtani S, Watanabe N, Ihara K, et al. Real-world evidence of fremanezumab for treating migraine in Japan: a retrospective study. *BMC Neurol* 2023;23:404.
17. 貞本泰孝. エレヌマブの片頭痛患者のアブセンティーイズムとプレゼンティーイズムに対する MIDAS を用いた有効性の検討. *日本頭痛学会誌* 2023;50:140-147.
18. Tanei T, Fuse Y, Maesawa S, et al. Real-world clinical results of CGRP monoclonal antibody treatment for medication overuse headache of migraine without abrupt drug discontinuation and no hospitalization. *Heliyon* 2024;10:e40190.
19. Shibata M, Fujita K, Hoshino E, et al. Real-world experience with calcitonin gene-related peptide-targeted antibodies for migraine prevention: a retrospective observational cohort study at two Japanese headache centers. *BMC Neurol* 2024;24:32.
20. 山王 直子 馬杉 綾子, 太田 実紀, 坂井 文彦. (2024) CGRP 関連抗体薬 1 年間の使用経験—特に卒薬例の特徴について—*日本頭痛学会誌* 50:605-611.
21. Kikui S, Daisuke D, Miyahara J, et al. Effectiveness of fremanezumab treatment in patients with migraine headache. *Pain Med* 2024;25:664-670.
22. 山元 正臣, 古川 義浩, 宮内 敦生, 原 渉, 門間 一成, 海田 賢一 (2024) 当院における galcanezumab による片頭痛治療のリアルワールドデータ. *神経治療* 41:442-446.
23. Ihara K, Takahashi N, Ohtani S, et al. Real-world Efficacy of Erenumab on Migraine-associated Symptoms and Patient-reported Satisfaction Levels: A Retrospective Study in Japan. *Intern Med* 2025;64:825-831.
24. Caronna E, Gallardo VJ, Egeo G, et al. Redefining migraine prevention: early treatment with anti-CGRP monoclonal antibodies enhances response in the real world. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:927-937.

25. 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.
26. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A, American Headache S. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache* 2024;64:333-341.
27. Ornello R, Caponnetto V, Ahmed F, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of migraine. *Cephalalgia* 2025;45:3331024241305381.
28. Sacco S, Ashina M, Diener HC, et al. Setting higher standards for migraine prevention: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2025;45:3331024251320608.
29. 頭痛の診療ガイドライン作成委員会. 頭痛の診療ガイドライン 2021. 東京: 医学書院, 2021.
30. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *Lancet* 2021;397:1485-1495.

日本人のCGRP関連抗体薬による片頭痛予防療法に関する論文

筆頭著者	発表年	雑誌名;号:最初のページ	症例数					有効性	有害事象発生状況
			全体	ガルカネズマブ	フレマネズマブ M	フレマネズマブ Q	エレスマブ	50% RR	
Takizawa T, et al.	2022	BMC Neurology 22:512	EM25/CM27	52				3M 全体：61.5% EM：76.0% CM：48.1%	重篤な有害事象：なし，注射部位反応（34.6%），便秘4例（7.7%），疲労感3例（5.8%），灼熱感，浮動感それぞれ2例（3.8%），蕁麻疹，脱毛，下肢のこわばり，悪寒，湿疹，血圧上昇，月経異常，腰痛，傾眠，頭痛それぞれ1（1.9%）
Suzuki S, et al.	2023	Frontiers in Neurology 14:1220285	EM54/CM73		75	42		6M 全体：67.6% EM：90.4% CM：52.2%	重篤な有害事象：なし，注射部位反応：11名（8.6%），便秘：1名（0.8%），治療中止例：1名（注射部位反応による）
Ito Y, et al.	2023	Intern Med 62: 3455	EM with MOH6	16	10			1M（50%RR記載なし） 平均 -5.7日	記載なし
Suzuki K, et al.	2023	Cephalalgia 43: 1	EM83/CM145	60	73	50	45	全体 1M36.0%,3M48.2%,6M61.0%,12M73.7% EM群 1M61.4%,3M66.3%,6M81.0%,12M91.7% CM群 1M22.1%,3M39.3%,6M49.0%,12M62.9%	重篤な有害事象：なし 注射部位反応22例9.6%，便秘6例（エレスマブ：4例，ガルカネズマブ：1例，フレマネズマブ：1例）2.6% 多くは軽微かつ一過性であり，追加治療は不要
Ohtani S, et al	2023	BMC Neurology 23: 404	EM19/CM10		19	10（M→Q）	75	4M. 全体55.2%, M52.6%, Q70.0% M→	注射部位反応16例(55.2%)，多くは軽度～中等度，重度は2名（発赤・腫脹），便秘，皮膚そう痒感（かゆみ），皮疹，吐き気，頭痛（新たなもの），背部痛，頭皮膚痛，動悸，めまい，それぞれ1名（3.4%）
貞本 泰孝	2023	日本頭痛学会誌 50: 140	EM53/CM22					6M（図より推定） 全体：約63.6%, EM：約65%, CM：約60%	重篤な有害事象：なし 便秘：22.7%（初回投与後に多く一過性、緩下剤で改善） 注射部位の掻痒：12%
Tanei T, et al.	2024	Heliyon 10:e40190	CM with MOH1	14	13		6	3M 85.7%	なし，副作用以外の脱落6例
Shibata M, et al.	2024	BMC Neurology 24:32	EM49/CM19	31	24		13	3M 全体：50.0% EM：53.1% CM：42.1%	重篤な有害事象：なし 便秘5人(7.4%)，注射部位反応2人(2.9%) 血圧上昇（SBP +20mmHg超），脱毛，下痢それぞれ1人（1.5%）治療中止なし
山王 直子，ら．	2024	日本頭痛学会誌 50: 605	EM320/CM256	222	174（MQ区別なし）		180	6M EM群 G63.0%,F59.6%,E66.7% CM群 G44.7%,F39.1%,E43.4%	重篤な有害事象：なし，疼痛82例（13.2%），発赤60例（9.7%），掻痒42例（6.8%）めまい，倦怠感，蕁麻疹，便秘それぞれ2例
Kikui S, et al.	2024	Pain Medicine 25: 664	EM38/CM55		93（MQ区別なし）			6M EM57.6%,CM45.5% 12M EM57.1%,CM54.2%	重篤な有害事象：なし，注射部位反応（4例）、便秘、倦怠感、発疹、掻痒（各1例）
山元 正臣，ら．	2024	神経治療 41: 442	EM17/CM18	35				6M EM88.2%, 3M CM 27.8%	重篤な有害事象：なし，4例（11.4%）：注射部位反応，嘔気，便秘、眠気
Ihara K, et al.	2025	Intern Med 64: 825	EM8/CM11				19	3M全体42%	注射部位反応：6例（32%ほとんど軽度），便秘：4例(21%全例が自然改善または軽度の治療で改善）
Yoshida S, et al.	2025	J Headache Pain 26: 51	EM13/CM14	27		27		3M 全体: 70.4% EM: 83.3% CM: 46.7%	重篤な有害事象：なし，注射部位反応 1 人(3.7%)