

CGRP 受容体拮抗薬アトゲバントを片頭痛治療においてどのように使用する
か

推奨

アトゲバントは、成人の片頭痛発作の予防（発症抑制）療法に使用する。予防（発症抑制）療法として、60 mg を 1 日 1 回経口投与する。重度腎機能障害、末期腎不全患者（クレアチニンクリアランス 30mL/分未満）、強い CYP3A 阻害剤併用時には、10 mg を 1 日 1 回、OATP 阻害剤併用時には、30 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（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、アトゲバントは経口投与が可能な小分子 CGRP 受容体拮抗薬（ゲバント）として登場した^{1,2)}。本剤は 2026 年 2 月に国内で承認された 2 剤目のゲバント製剤である。急性期治療にも適応を有するリメゲバントに対し、アトゲバントは予防（発症抑制）療法に特化したゲバントである³⁻⁵⁾。リメゲバントと同様に、厚生労働省による最適使用推進ガ

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 0414 第 1 号）⁶⁾。そこで、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0.25～5 mgにおいて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が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、連日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、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、アトゲパントを含む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⁾。アトゲパントは脳内への移行が限定的であり、主として末梢で作用すると考えられている⁹⁾。

2. アトゲパントの臨床試験

(1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：RELEASE試験³⁾（M22-056試験）

反復性片頭痛（episodic migraine：EM）患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（RELEASE試験）では、日本人成人患者523例（ベースラインの月間片頭痛日数〔MMD〕が4日以上、月間頭痛日数〔MHD〕が15日未満）に対して、アトゲパント10mg、30mg、60mgまたはプラセボを1日1回、12週間投与した。主要評価項目である二重盲検期間におけるMMDのベースラインからの変化量は、60mg群（-3.34日）と、プラセボ群（-1.24日）と比較して有意な減少を示し、本剤の優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ，MMRM）。治験薬と関連ありと判断された有害事象（副作用）発現頻度は、60mg群で15.2%（20/132例）であり、主な副作用は、便秘9.8%（13/132例）、悪心3.0%（4/132例）であった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験：PROGRESS試験⁴⁾ (3101-303-002試験)

慢性片頭痛 (chronic migraine : CM) 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (PROGRESS試験) では、18歳以上の患者773例 (日本人157例を含む) に対し、アトゲパント30mg 1日2回または60mg 1日1回を12週間投与した。主要評価項目であるMMDのベースラインからの変化量は、60mg群 (-6.88日) と、プラセボ群 (-5.05日) と比較して有意な減少を示し、本剤の優越性が検証された ($p < 0.001$, MMRM)。副作用発現頻度は60mg群で17.2% (45/261例) であり、主な治験薬と関連ありと判断された有害事象 (副作用) は、悪心5.7% (15/261例)、便秘5.4% (14/261例)、食欲減退2.3% (6/261例) であった。

(3) 国内第Ⅲ相長期投与試験：3101-306-002試験⁵⁾

日本人のPROGRESS (3101-303-002試験) を完了したCM患者155例に加え、新たに組み入れられたMMDが4日以上EM患者31例を含む、計186例が登録され、52週間の国内第Ⅲ相長期投与試験において、アトゲパントの有効性および安全性が検討された。アトゲパント60mgを1日1回投与した結果、主要な臨床指標であるMMD、MHD、急性期治療薬使用日数、およびHIT-6スコアのいずれにおいても、投与期間を通じて持続的な改善が認められた。安全性に関しては、有害事象の発現率は約88%であったが、大部分は軽度から中等度で

あった。主な有害事象としては、便秘、悪心、疲労などが認められたが、多くは一過性であり、治療継続に大きな影響を及ぼすものはなかった。重篤な有害事象の発現は限定的であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

3. アトゲパントの使用指針

アトゲパントは、成人における片頭痛発作の発症抑制を目的として使用される経口CGRP受容体拮抗薬である。通常用量は60 mgを1日1回経口投与とされている。本剤の適応は、前兆の有無にかかわらず月に複数回以上の片頭痛発作を有する患者、またはCM患者において検討されるべきであり、十分な診察によりこれらの条件を満たすことを確認した上で適用を判断する必要がある。最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、急性期治療を適切に行ってもなお日常生活に支障をきたす症例に限定して投与することが推奨される^{10,11)}。

なお、本剤は片頭痛発作の発症抑制を目的とした薬剤であり、急性期治療には使用できない。そのため、患者に、投与開始前に、発作時には別途急性期治療薬を使用する必要があることを説明しておく必要がある。

投与継続の判断にあたっては、投与開始後3カ月を目安に有効性を評価し、十分な改善が得られない場合には中止を検討する。また、継続する場合においても、定期的に投与継続の要否を再評価することが推奨されている^{10,11)}。

さらに、患者背景に応じた用量調整が重要であり、重度の腎機能障害患者および末期腎不全患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）、強力な CYP3A 阻害薬併用時には 10 mg/日へ減量し、OATP 阻害薬併用時には 30 mg/日へ減量する必要がある^{10,11)}。

アト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こと。」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こと。
- ② 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、反復性片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相試験では、「月間片頭痛日数（MMD）が4日以上、月間頭痛日数（MHD）が15日未満」の患者を対象とされており、慢性片頭痛患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、「MMD が8日以上、MHD が15日以上」の患者を対象とされている

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月間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。

③ 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。

④ 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤投与開始後3カ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。

⑤ 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「本剤投与開始3カ月以降も本剤投与を継続する場合には、定期的に投与継続の要否を検討し、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

(1) 薬物相互作用^{10,11)}

本剤は主にCYP3Aにより代謝されるため、クラリスロマイシン、イトラコナゾール、リトナビルなどの強力なCYP3A阻害薬との併用により血中濃度が上昇し、副作用リスクが増加する可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合にはアトゲパントの用量を10 mgに減量する必要がある。また、シクロスポリン、リファンピシンなどのOATP阻害薬との併用では曝露量増加が報告されており、30 mgへの減量が推奨される。さらに、本剤はP-糖タンパク質 (P-gp) および乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であることから、これらのトランスポーター阻害薬との併用により薬物動態が変動する可能性に留意する (ベラパミルはP-gp drug efflux pump阻害作用があるので注意が必要)。

(2) 他の片頭痛治療薬との併用

① 急性期治療薬との併用

アトゲパントは予防（発症抑制）療法薬であり、トリプタン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、およびラスミジタンなどの急性期治療薬との併用が前提となる。臨床試験³⁻⁵⁾においてもトリプタンやNSAIDsの併用は許容されており、重大な安全性上の問題は報告されていない。ラスミジタンとの併用を直接検討した十分な臨床試験成績は限られるが、作用機序が異なることから、明確な薬理的禁忌は想定されない。急性期治療薬との併用は臨床上問題なく実施可能であると考えられるが、過剰使用は薬剤の使用過多による頭痛を誘発する

可能性があるため、使用頻度には留意する必要がある。急性期治療薬としてのリメゲパントとアトゲパントとの併用は、薬理的には想定し得るが、安全性・有効性を支持する直接的エビデンスは極めて限られる。したがって、これらの併用は標準的治療としては推奨されず、他の急性期治療薬が使用困難な症例などに限り、個々の症例に応じて慎重に検討すべきである。

② CGRP関連抗体薬との併用

CGRP関連抗体薬とゲパントの併用に関する既報の多くは、抗体薬による予防療法に対し、ゲパントを急性期治療として併用したものであり、概ね良好な忍容性が示されている¹²⁻¹⁴⁾。一方、アトゲパントとCGRP関連抗体薬をいずれも予防目的で併用するdual CGRP blockadeについては、十分な前向きエビデンスがない。そのため、標準治療としては推奨せず、難治例で慎重に検討すべきである。

5. 特定の背景を有する患者に関する注意^{10,11)}

アト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)では投与しないことが望ましい。

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) Matsumori Y, Yamada H, Nagaseki Y, et al. Atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in Japanese participants: A phase 2/3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an active treatment extension (RELEASE). Cephalalgia 2025;45: 3331024251374569.
- 4) Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023;402: 775-85.
- 5) Matsumori Y, Nagy K, Takahashi A, et al. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Japanese Participants: A Phase 3, Open-Label, 52-Week Extension Study. Neurol Ther. 2026 Mar 11. doi: 10.1007/s40120-026-00905-3. Epub ahead of print.

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0414第1号，令和8年4月14日）。

<https://www.jmha.or.jp/contentsdata/kikaku/shinryouhousyu/mailemailservice/20260414-1.pdf> （2026.4.14）

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) Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024 Jan;17(1):e13707.

10) アクイプタ®錠 添付文書 2026年2月（第1版）

11) アクイプタ®錠 インタビューフォーム 2026年2月（第1版）

12) Alsaadi T, Suliman R, Santos V, et al. Safety and Tolerability of Combining CGRP Monoclonal Antibodies with Gepants in Patients with Migraine: A Retrospective Study. *Neurol Ther.* 2024;13: 465-73.

- 13) Jakubowska B, Sowa-Kućma M. Gepants: targeting the CGRP pathway for migraine relief. *Front Pharmacol.* 2025;16: 1708226.
- 14) Shah T, Bedrin K, Tinsley A. Calcitonin gene relating peptide inhibitors in combination for migraine treatment: A mini-review. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4: 1130239.