2023年6月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
87 119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

片頭痛治療剤　5-HT_{1F}受容体作動薬

ラスミジタンコハク酸塩錠

レイボー®錠 50mg
レイボー®錠 100mg

REYVOW® tablets

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	レイボー錠 50mg：　1 錠中ラスミジタンコハク酸塩として 57.824mg （ラスミジタンとして 50mg） レイボー錠 100mg：1 錠中ラスミジタンコハク酸塩として 115.65mg （ラスミジタンとして 100mg）
一般名	和　名：ラスミジタンコハク酸塩（JAN） 洋　名：Lasmiditan Succinate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022 年 1 月 20 日 薬価基準収載年月日：2022 年 4 月 20 日 販売開始年月日：2022 年 6 月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本イーライリリー株式会社 販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本イーライリリー株式会社　Lilly Answers リリーアンサーズ TEL　0120-360-605 医療関係者向けホームページ：　www.lillymedical.jp 第一三共株式会社　製品情報センター TEL　0120-189-132　FAX　03-6225-1922 医療関係者向けホームページ：　https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，IFと略す）が誕生した．1988年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がIFの位置付け，IF記載様式，IF記載要領を策定し，その後1998年に日病薬学術第３小委員会が，2008年，2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた．IF記載要領2008以降，IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「IF記載要領2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

2．IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．IFの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

3．IFの利用にあたって

電子媒体のIFは，PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」，「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

4．利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．IFは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない．販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMPの概要 4

Ⅱ. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名(命名法)又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

Ⅲ. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

Ⅳ. 製剤に関する項目 9
1. 剤　形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

Ⅴ. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
4. 用法及び用量に関連する注意 14
5. 臨床成績 15

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 69
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 69
2. 薬理作用 69

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 77
1. 血中濃度の推移 77
2. 薬物速度論的パラメータ 80
3. 母集団(ポピュレーション)解析 81
4. 吸収 81
5. 分布 81
6. 代謝 83
7. 排泄 84
8. トランスポーターに関する情報 84
9. 透析等による除去率 85
10. 特定の背景を有する患者 85
11. その他 87

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 88
1. 警告内容とその理由 88
2. 禁忌内容とその理由 88
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 88
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 88
5. 重要な基本的注意とその理由 88
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 89
7. 相互作用 91
8. 副作用 92
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 96
10. 過量投与 96

11. 適用上の注意 96
12. その他の注意......97

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 98
1. 薬理試験......98
2. 毒性試験......101

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 104
1. 規制区分......104
2. 有効期間......104
3. 包装状態での貯法 104
4. 取扱い上の注意 104
5. 患者向け資材 104
6. 同一成分・同効薬 104
7. 国際誕生年月日 104
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 104
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容......105
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 105
11. 再審査期間 105
12. 投薬期間制限に関する情報 105
13. 各種コード......105
14. 保険給付上の注意 105

ⅩⅠ. 文献......106
1. 引用文献......106
2. その他の参考文献 108

ⅩⅡ. 参考資料 109
1. 主な外国での発売状況 109
2. 海外における臨床支援情報......110

ⅩⅢ. 備考 112
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報......112
2. その他の関連資料......112

略語表

略語	略語内容
ANOVA	分散分析
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC0-t_{last}	0時間から最終定量可能時点(tlast)までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	乳癌耐性タンパク質
BMI	体格指数
Cpm	1分間の心拍数
CCDS	企業中核データシート
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CI	信頼区間
CL	全身クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール
CYP	チトクロームP450
EC_{50}	50%効果濃度
eGFR	推算糸球体ろ過量
E_{max}	最大効果スコア
FDA	米国食品医薬品局
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICHD	国際頭痛分類
IHS	国際頭痛学会
Ka	吸収速度定数
K_i	阻害定数
MedDRA	ICH国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH国際医薬用語集日本語版
MIDAS	片頭痛の生活への支障度を見る問診票
MAO	モノアミンオキシダーゼ
PGI-C	患者による変化に関する包括印象度
P-gp	P-糖タンパク質
PK	薬物動態
pKa	酸解離定数
PopPK	母集団薬物動態
QT/QTc	心電図QT間隔／心拍数で補正したQT間隔
RA_AUC	AUC_{τ}から算出した累積係数
RA_Cmax	C_{max}から算出した累積係数
SD	標準偏差
SE	標準誤差
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

V_z/F	見かけの分布容積
V_2/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積
5-HT	セロトニン

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レイボー錠（一般名：ラスミジタンコハク酸塩）は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより片頭痛発作の急性期治療薬として開発された、低分子の選択的セロトニン1F受容体作動薬である。

片頭痛の病態には、中枢での疼痛シグナル伝達、及び末梢での三叉神経系の過活動が関係しているとされ、セロトニン1F受容体が三叉神経系や視床、大脳皮質に発現していることから、セロトニン1F受容体の片頭痛の病態への関連性が指摘されてきた[1)]。ラスミジタンは、血液—脳関門通過性を有し、セロトニン1F受容体に選択的に結合する。これにより、中枢での疼痛情報の伝達を抑制し、末梢では三叉神経からの神経原性炎症や疼痛伝達に関わる神経伝達物質［カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）やグルタミン酸など］の放出を抑制することで、片頭痛発作に対する作用を示すと考えられている。また、ラスミジタンのセロトニン1F受容体に対する親和性の高さは、血管収縮作用と関連するセロトニン1B受容体の約440倍であり、ヒト冠動脈を用いた非臨床試験で血管収縮作用が認められなかった[2)]。このように、ラスミジタンは、現在の標準治療薬とは異なる化学構造及び薬理学的プロファイルを有する世界初のジタン系薬剤であり、血管収縮作用を伴わずに三叉神経の過活動を抑制し、片頭痛発作に対する作用を発揮すると考えられている。

片頭痛は、一次性頭痛のなかでも臨床的に重要な疾患で、頭痛に加えて悪心、嘔吐、光過敏及び音過敏等を伴うことが多く、日常動作で頭痛が増悪するため生活に大きな支障をきたす。「頭痛の診療ガイドライン2021」では、「現時点における理想的な片頭痛急性期治療は、①2時間以内に頭痛が消失し、②普段と同じレベルの活動（function）が可能となり、③不快な有害事象（締めつけ感、だるさなど）がないか最小限である、と規定できる（エキスパートオピニオン）」としている[3)]。

ラスミジタンは、新規の作用機序を持ち、片頭痛のアンメット・メディカル・ニーズを満たす可能性のある新たな片頭痛急性期治療薬として期待され、開発された。

ラスミジタンの臨床開発においては、第Ⅰ相20試験、第Ⅱ相3試験及び第Ⅲ相4試験が実施された。米国では2019年10月に「成人に対する前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療」を適応として承認された。国内では、外国第Ⅲ相試験であるLAHK試験をブリッジング対象試験とした国内第Ⅱ相試験（LAIH試験）を実施し、ブリッジングが成立したと判断された。そのため、検証試験である外国第Ⅲ相3試験（LAHK試験、LAHJ試験、LAIJ試験）及び長期安全性試験である外国第Ⅲ相試験（LAHL試験）の結果を日本人の結果として外挿し、有効性及び安全性が評価された。

上記の結果に基づき、日本では2020年11月に製造販売承認申請を行い、2022年1月に「片頭痛」の効能又は効果で承認された。

2. 製品の治療学的特性

（1） セロトニン1F受容体への選択性を有する（*in vitro*）、世界初のジタン系薬剤である。血液―脳関門通過性を有し、中枢では片頭痛疼痛シグナル伝達の抑制作用、末梢では三叉神経の過活動の抑制作用を示した（ラット）。（「Ⅵ.2.（1）作用部位・作用機序」の項参照）

- 片頭痛の病態には、中枢での疼痛シグナル伝達、及び末梢での三叉神経系の過活動が関係しているとされる。また、視床や、大脳皮質、三叉神経系の神経細胞やシナプスに発現しているセロトニン1F受容体は、この疼痛シグナル伝達や三叉神経の過活動を調整している。
- 本剤は、ラットでは投与15分後までに血液―脳関門を通過した（15分後の脳／血漿比1.56）。本剤は中枢及び末梢においてセロトニン1F受容体に選択的に結合することにより、作用を示すと考えられている。
- 本剤のセロトニン1F受容体に対する親和性は、血管収縮に関連するセロトニン1B受容体に対する親和性より約440倍高く（*in vitro*）、内胸動脈、冠動脈等の収縮作用を示さなかった（*ex vivo*）。

（2） 服用2時間後に、中等度／重度の頭痛が消失[※1]（100mg群、200mg群）、又は改善[※2]した（全用量群）。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

- 服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた［$p<0.001$、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定：LAIH試験（国内第Ⅱ相試験）］。
- 服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者割合において、本剤50mg群、100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた［$p<0.05$、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定：LAIH試験（国内第Ⅱ相試験）］。

（3） 発作開始1時間未満に服用した場合も、1時間以降に服用した場合も、服用2時間後に頭痛が改善[※2]した（100mg群、200mg群）。（「Ⅴ.5.（7）その他」の項参照）

- 片頭痛発作開始から服用までの時間別の部分集団解析の結果、発作開始1時間未満に服用した場合も、発作開始1時間以降に服用した場合も、服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者割合は本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた。また、発作開始1時間以降に服用した場合は、頭痛消失が認められた被験者割合についても本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた［$p<0.05$、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定：LAIH試験（国内第Ⅱ相試験）］。

（4） 服用30分後（200mg群）、服用1時間後（100mg群）に効果の発現がみられた。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

- 服用後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者割合において、本剤200mg群では服用30分後から、100mg群では服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた［$p<0.05$、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定：LAIH試験（国内第Ⅱ相試験）］。

（5） 服用24時間後の頭痛消失の持続（Modified）[※3]がみられた（100mg群、200mg群）。（「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照）

- 服用24時間後の頭痛消失の持続（Modified）が認められた被験者割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた［$p<0.01$、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定：LAIH試験（国内第Ⅱ相試験）］。

(6)　安全性

重大な副作用として、セロトニン症候群（0.1%未満）があらわれることがある。

主な副作用（発現頻度1%以上）として、浮動性めまい（18.8%）、動悸、回転性めまい、悪心、疲労（無力症を含む）、異常感（ゆったり感、酩酊感を含む）、筋力低下、嗜眠（倦怠感、不快感を含む）、錯感覚、傾眠（鎮静、過眠症を含む）、感覚鈍麻、協調運動障害（歩行障害、不器用等を含む）が報告されている。（「Ⅷ.8.副作用」の項参照）

注）安全性評価は、特に記載のない限り、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象を「有害事象（TEAE）」として記載した。

※1　頭痛の重症度が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」になること
※2　頭痛の重症度が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること
※3　片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬*を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛の重症度が「消失」又は「軽度」であること

* LAIH試験において、レスキュー（服用2時間後の時点で頭痛が消失していない場合）、又は片頭痛再発（服用2時間後の時点で頭痛が消失したものの、その後再発した場合）に対する薬剤が必要な被験者は、NSAID、アセトアミノフェン、及び／又は制吐薬を日本で承認されている用法・用量で使用してもよいこととした。また、トリプタン系薬剤、エルゴタミン、オピオイド、及びバルビツール酸塩は治験薬服用後24時間以内に服用してはならないこととした。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は明るい灰色（50mg錠）又は薄い紫色（100mg錠）の楕円形の錠剤である。色による識別及び苦味をマスキングするためにフィルムコーティングをしている。（「Ⅳ.1.剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ. 備考」の項参照） ・患者向け資材：「レイボー錠を服用される方へ」 （「ⅩⅢ. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について （令和4年4月19日付保医発0419第1号） （「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)　承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2)　流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・傾眠、めまい等の中枢神経症状 ・セロトニン症候群	・薬剤の乱用	・妊婦における使用
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、評価に基づく安全確保措置の検討及び実施
追加の医薬品安全性監視活動 ・製造販売後データベース調査（妊婦における使用） ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供 ・患者向け資材（レイボー錠を服用される方へ）の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　名

レイボー®錠50mg

レイボー®錠100mg

(2) 洋　名

REYVOW® tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和　名(命名法)

ラスミジタンコハク酸塩(JAN)

(2) 洋　名(命名法)

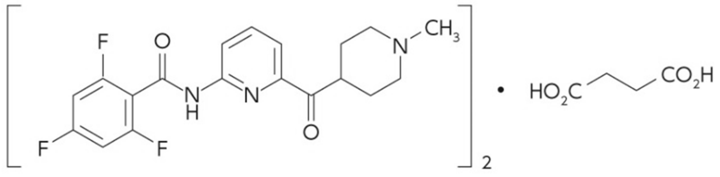
Lasmiditan Succinate(JAN)

(3) ス テ ム

不明

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $(C_{19}H_{18}F_3N_3O_2)_2 \cdot C_4H_6O_4$

分子量: 872.81

5. 化学名(命名法)又は本質

和　名: 2,4,6-トリフルオロ-*N*-{6-[(1-メチルピペリジン-4-イル)カルボニル]ピリジン-2-イル}ベンズアミド ヘミコハク酸塩(JAN)

洋　名: 2,4,6-Trifluoro-*N*-{6-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]pyridin-2-yl}benzamide hemisuccinate(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY573144、COL-144

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1） 外観・性状

白色の粉末である。

（2） 溶解性

溶媒	日局の表示
メタノール	やや溶けやすい
水	やや溶けにくい
テトラヒドロフラン	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	やや溶けにくい
エタノール	溶けにくい
ジクロロメタン	溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい

（3） 吸湿性

吸湿性を示さない。

（4） 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約198°C

（5） 酸塩基解離定数

pKa：4.28、9.04、10.77

（6） 分配係数

LogP：2.97

（7） その他の主な示性値

pH：6.85（1.00mg/mL 懸濁液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>30°C/65%RH、24ヵ月</td><td>ポリエチレン袋＋アルミ袋</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40°C/75%RH、6ヵ月</td><td>ポリエチレン袋＋アルミ袋</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>温度</td><td>70°C/20%RH、21日</td><td>ガラスバイアル(開放)</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>温度及び湿度</td><td>70°C/75%RH、21日</td><td>ガラスバイアル(開放)</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>総照度　約300万lx・hr
総近紫外放射エネルギー
1330W・hr/m^2</td><td>ガラスバイアル(開放)</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目:性状、純度試験、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法、粉末X線回折測定法

定量法:液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		レイボー錠50mg	レイボー錠100mg
外観及び性状	性状・剤形	明るい灰色、フィルムコーティング錠	薄い紫色、フィルムコーティング錠
	外形		
	直径（mm）	長径：約　8.90 短径：約　4.90	長径：約　11.20 短径：約　6.15
	厚さ（mm）	3.30	4.0
	重量（g）	0.12	0.24

(3) 識別コード

販売名	レイボー錠50mg	レイボー錠100mg
識別コード	L−50 4312	L−100 4491
表示部位	錠剤、PTPシート	錠剤、PTPシート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レイボー錠50mg	レイボー錠100mg
有効成分	1錠中ラスミジタンコハク酸塩として57.824mg （ラスミジタンとして50mg）	1錠中ラスミジタンコハク酸塩として115.65mg （ラスミジタンとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄、三二酸化鉄(100mg錠のみ含有)	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

（3） 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

レイボー錠50mg及びレイボー錠100mg

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>30°C/65%RH、24ヵ月</td><td>PTP包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40°C/75%RH、6ヵ月</td><td>PTP包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">苛酷試験</td><td>温度</td><td>70°C/20%RH、14日</td><td>開放</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>温度及び湿度</td><td>70°C/75%RH、14日</td><td>開放</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>総照度　120万lx・hr以上
総近紫外放射エネルギー
200W・hr/m^{2}以上</td><td>開放</td><td>規格内</td></tr>
</table>

測定項目：性状、純度試験、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

10. 容器・包装

（1） 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

レイボー錠50mg：30錠 ［10錠（PTP）×3］

レイボー錠100mg：30錠 ［10錠（PTP）×3］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

片頭痛

（解説）

国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、有効性及び安全性は、外国第Ⅲ相試験であるLAHJ試験、LAHK試験、LAIJ試験及び国内第Ⅱ相試験であるLAIH試験の成績を主要な臨床試験成績として評価した。また、長期間欠投与の安全性については外国第Ⅲ相試験であるLAHL試験より評価した。これらの結果を踏まえ、試験に組み入れられた患者背景を考慮して、本剤の効能又は効果を「片頭痛」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準[4)]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。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者

・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

（解説）

主要な臨床試験では、国際頭痛学会による国際頭痛分類の診断基準1.1及び1.2.1[4)]を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者を組み入れ、片頭痛急性期における発作に対する本剤の有効性、安全性を確認した。片頭痛ではない二次性頭痛に対しては有効ではなく、二次性頭痛の鑑別が重要となるため設定した。

3. 用法及び用量

（1） 用法及び用量の解説

通常、成人にはラスミジタンとして1回100mgを片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて1回50mg又は200mgを投与することができる。

頭痛の消失後に再発した場合は、24時間あたりの総投与量が200mgを超えない範囲で再投与できる。

（2） 用法及び用量の設定経緯・根拠

<u>米国における用法・用量設定</u>

片頭痛患者を対象としたLAHK試験及びLAHJ試験では、頭痛消失及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失についてプラセボ群と比較して本剤50、100及び200mg群で統計学的に有意な改善を示し、その有効性は用量依存的に増加した。また、本剤各用量のいずれにおいても頭痛消失や頭痛改善、随伴症状の消失等の有効性の発現はプラセボと比較して早い時間から認められ、用量が高くなるに従ってより早期に効果の発現が認められた。

LAHK試験及びLAHJ試験の併合解析では、初回のラスミジタン服用で認められた有害事象の発現割合は本剤50、100、200mg群でそれぞれ25.4%、36.2%、40.5%であった。
以上の結果から、本剤の3用量（50、100及び200mg）いずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考えた。
臨床試験での有効性・安全性の確認は最大用量400mgまで実施され（LAIE試験及びLAHO試験）、有効性・安全性が示唆されている。また、QT評価試験（LAHP試験）及びヒト乱用の可能性及び離脱症状／依存性を評価した試験（LAHB試験及びLAHE試験）で本剤400mgを評価し、安全性が示唆されている。しかし、運転能力の障害を評価した試験（LAHG試験及びLAIF試験）では、24時間の最大用量を200mgとして評価し、高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者に対する試験（LAHA試験、LAHF試験及びLAHN試験）でも最大用量を200mgとして評価したことから、1日の推奨最大用量を200mgと設定した。

日本人における用法・用量設定

日本人の片頭痛患者を対象としたLAIH試験の結果、本剤100及び200mgの有効性が検証された。本剤50mgの日本人患者での有効性は検証されていないものの、LAIH試験における本剤50mg群の服用2時間後の頭痛消失の割合はプラセボ群より数値的に高く、服用2時間後の頭痛改善の割合はプラセボ群と比較して有意な改善が認められた。また、LAIH試験と外国第Ⅲ相試験であるLAHK試験では本剤50mg群に同様の頭痛消失割合が示された。LAIH試験とLAHK試験の間でブリッジングが成立し、海外の検証試験の結果を日本人の結果として外挿することが可能と考えられたことから、日本人に対しても本剤50mgの有効性が期待できるものと考えた。
日本人に対する本剤の安全性について、LAIH試験では重篤な有害事象の発現はなく、非重篤な事象の多くは軽度で一過性であり、処置なく回復した。LAIH試験において認められた有害事象の発現割合は、本剤50、100及び200mg群でそれぞれ50.6%、70.7%、80.8%であり、外国第Ⅲ相試験と同様に用量依存的に増加した。最も発現割合の高かった事象は外国第Ⅲ相試験と同様に浮動性めまいであり、用量依存的な発現割合の増加が認められた。発現割合が高かった有害事象の種類に外国第Ⅲ相試験（LAHK試験、LAHJ試験、LAIJ試験）と大きな違いはなく、日本人で特別な安全性上の懸念は認められなかった。
以上の結果から、本剤の3用量（50、100及び200mg）いずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考えた。
また、以下を考慮してベネフィットとリスクのバランスが最も良好である100mgを日本人での推奨用量と判断した。

- 片頭痛治療で最も重要とされる頭痛消失について、本剤50、100、及び200mgのいずれの用量でも日本人で有効性が期待できると考えられること
- 臨床上意味があると考えられている頭痛改善割合に、本剤100、200mgで大きな違いはなく、100mgで効果が認められていること
- 患者にとって重要な片頭痛の随伴症状や最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失については、本剤100、200mg群で同程度の効果が認められていること
- 頭痛消失割合には用量反応性が認められていること

・ 有害事象の発現割合が用量依存的に増加すること、特に、最も多く認められた有害事象である浮動性めまいの発現割合が用量依存的に増加すること
・ 発現した有害事象の重症度は、本剤50及び100mg群では軽度であった被験者の割合が200mg群に比べ高かったこと

また、片頭痛のレスキュー治療及び再発治療※のための治験薬の追加服用／再服用に対する解析の結果、再発治療のため再服用した被験者での有効性が期待できると考えたが、レスキュー治療のための追加服用では有効性が認められなかった。そのため、本剤50mg又は100mg服用後に片頭痛発作が消失し、その後に再発した場合、24時間以内に200mgを超えない範囲で再発治療のための再服用をすることができるとした。なお、24時間以内に200mgを超えない規定は、米国における最大用量の規定と同じ理由で設定した。

※ LAHK/LAHJ試験において、治験薬初回投与2時間後に頭痛消失が認められず、治験薬以外の片頭痛に対する急性期治療薬を使用していない場合の初回投与から24時間以内の治験薬の追加投与を「レスキュー治療」、治験薬初回投与2時間後以内に頭痛消失が認められたが、2時間後以降に再発した場合、初回投与から24時間以内の治験薬の追加投与を「再発治療」とした。

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ.1.効能又は効果」及び「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤は片頭痛発作時のみに使用し、予防的に使用しないこと。 7.2 本剤を投与しても頭痛の消失に至らず継続している発作に対する追加投与の有効性は確立していない。 7.3 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。 7.4 用量は、臨床試験における用量ごとの有効性と副作用発現状況を参考に、患者の背景、病態、併用薬等を考慮して選択すること。副作用発現状況を考慮しても100mgより高い有効性又は早期の有効性発現が必要な場合は200mgの使用を、100mgの忍容性に懸念がある場合は50mgの使用を検討すること。［17.1.1-17.1.4参照］

（解説）

7.1 本剤が片頭痛発作発現時の服用において有効性を示していることから、予防的に投与しないことを注意喚起することとした。

7.2 LAHK試験及びLAHJ試験の併合解析の結果、本剤を投与しても頭痛の消失に至らなかった場合、同じ発作に対する追加投与の有効性が確立されなかったため、追加投与について情報提供を行うこととした。（「Ⅴ.5.(7)2）片頭痛の再発治療のための再服用」の項参照）

7.3 「頭痛の診療ガイドライン2021」において、経過が一次性頭痛としては典型的でない場合や治療に対する反応性が悪い場合は、再度、二次性頭痛の可能性を検討することが推奨されていることを踏まえ、有効性が認められない場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認する旨注意喚起することとした。

7.4 50、100、又は200mgの選択においては有効性と安全性の観点から選択すること、及び本剤の効果発現時期、効果持続時間等の有効性と副作用発現率を参考に臨床現場の医師が判断できるよう、添付文書17.1.1-17.1.4に示された臨床成績を参照するように設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料 ○:参考資料

試験名	実施国	対象者 (例数)	試験デザイン	評価／参考	試験の目的
第Ⅰ相試験					
LAIE	外国	健康被験者 27例(日本人16例)	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、3期クロスオーバー、プラセボ対照試験	◎	ラスミジタン単回及び2回(2時間間隔)経口投与後の安全性及び忍容性の評価
LAHP	外国	健康被験者 56例	単一施設、二重盲検、無作為化、4期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照試験	◎	ラスミジタン投与後の心臓の脱分極及び再分極持続時間に対する影響の評価
LAHR	外国	健康被験者 30例	単一施設、無作為化、非盲検、2期クロスオーバー、逐次投与、無対照試験	○	ラスミジタンを空腹時及び食後に経口投与後のバイオアベイラビリティの評価
LACA	外国	パートⅠ 健康被験者25例 パートⅡ 健康被験者16例	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、クロスオーバー、並行群間、プラセボ対照試験	○	ラスミジタン単回静脈内投与後の安全性及び忍容性の評価
LAHS	外国	健康被験者 60例	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、用量漸増、プラセボ対照試験	○	ラスミジタン投与後の安全性及び忍容性の評価
LAHQ	外国	健康被験者 44例 パートⅠ 29例 パートⅡ 28例	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、2期クロスオーバー、パイロット試験	○	パートⅠ ラスミジタンの液剤及び錠剤を経口投与後の相対的バイオアベイラビリティの評価 パートⅡ ラスミジタンの錠剤を経口投与後のPKの評価
LAHH	外国	健康被験者 8例	単一施設、非無作為化、非盲検、無対照試験	○	[^{14}C]-標識ラスミジタンを単回経口投与後のPKの評価
LAHC	外国	反復性片頭痛患者 16例	多施設共同、非盲検、非無作為化、2期、無対照試験	○	片頭痛発作中及び発作間欠期中の反復性片頭痛患者にラスミジタン単回経口投与後のPKの評価
LAHN	外国	正常な腎機能被験者及び重度腎機能障害被験者 16例 正常な腎機能被験者 8例 重度腎機能障害被験者 8例	多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間、無対照試験	○	腎機能障害を有する被験者にラスミジタン単回経口投与後のPKの評価
LAHF	外国	正常な肝機能被験者及び軽度並びに中等度肝機能障害被験者 24例 正常な肝機能被験者 8例 軽度肝機能障害被験者 8例 中等度肝機能障害被験者 8例	多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間、無対照試験	○	軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者にラスミジタン単回経口投与後のPKの評価

試験名	実施国	対象者 （例数）	試験デザイン	評価／参考	試験の目的
LAHA	外国	健康被験者 35例 若年被験者（18歳以上45歳以下） 17例 高齢被験者（65歳以上） 18例	若年被験者 多施設共同、非盲検、非無作為化、無対照試験 高齢被験者 多施設共同、二重盲検、無作為化、2期クロスオーバー、プラセボ対照試験	○	高齢健康被験者（65歳以上）にラスミジタン単回経口投与後のPKの評価
LAIG	外国	高齢健康被験者（65歳以上） 36例	多施設共同、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、3期クロスオーバー、プラセボ対照試験	○	高齢健康被験者（65歳以上）にラスミジタン単回経口投与後の血圧上昇の評価
LAHD	外国	健康被験者 44例	単一施設、非盲検、非無作為化、2期固定順序、実薬対照試験	○	プロプラノロールとラスミジタンの併用投与後及びプロプラノロール単独投与後の心拍数の評価
LAHI	外国	健康被験者 42例	単一施設、二重盲検、無作為化、3期クロスオーバー、実薬対照試験	○	ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後及び単独投与後の薬力学の比較
LAHU	外国	健康被験者 40例	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、4期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照試験	○	ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後及び単独投与後の心血管への影響の評価
LAHT	外国	健康被験者 30例	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、並行群間、2期固定順序、プラセボ対照試験	○	ラスミジタンとトピラマートの併用投与後及び単独投与後の安全性及び忍容性の評価
LAHE	外国	健康被験者 70例 コホート1 40例 コホート2 30例	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、反復漸増投与、プラセボ対照試験	○	ラスミジタン反復投与後の安全性及び忍容性の評価
LAHG	外国	健康被験者 90例	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、5期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照試験	○	ラスミジタンの投与が運転能力に及ぼす影響の評価
LAIF	外国	健康被験者 68例	多施設共同、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、4期クロスオーバー、プラセボ対照試験	○	ラスミジタンの投与が運転能力に及ぼす影響の持続時間の評価
LAHB	外国	健康被験者 58例（評価期間）	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、2期/5期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照試験	○	ラスミジタンの薬物嗜好性のプラセボ及びアルプラゾラムとの比較評価

試験名	実施国	対象者 （例数）	試験デザイン	評価／参考	試験の目的
第Ⅱ相試験					
LAIH	日本	日本人片頭痛患者 691例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	◎	ラスミジタン服用2時間後の有効性のプラセボとの比較 （ブリッジング試験）
LAHM	外国	片頭痛患者 130例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	○	ラスミジタン静脈内投与2時間後の有効性のプラセボとの比較
LAHO	外国	片頭痛患者 391例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験	○	ラスミジタン服用2時間後の有効性のプラセボとの比較
第Ⅲ相試験					
LAHK	外国	片頭痛患者 2583例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	◎	ラスミジタン服用2時間後の有効性のプラセボとの比較 （ブリッジング対象試験）
LAHJ	外国	片頭痛患者 1856例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	◎	ラスミジタン服用2時間後の有効性のプラセボとの比較
LAIJ	外国	片頭痛患者 1471例	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	◎	ラスミジタン服用2時間後の有効性のプラセボとの比較及び複数回の片頭痛発作に対するラスミジタン服用2時間後の一貫した有効性のプラセボとの比較
LAHL	外国	片頭痛患者 2030例	多施設共同、前向き、無作為化、非盲検、長期安全性試験	◎	ラスミジタン長期間間欠的服用後の安全性及び忍容性の評価

注）本剤の承認された効能・効果及び用法・用量は「Ⅴ.1.効能又は効果」及び「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：第Ⅰ相臨床試験（LAIE試験）[5)]

目的	日本人健康被験者で本剤の単回及び2回（2時間間隔）経口投与後の安全性及び忍容性、並びに白人健康被験者で本剤単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	無作為化、被験者・治験担当医師盲検、3期クロスオーバー試験 3コホートのいずれかに被験者を組み入れた。
対象	日本人及び白人健康被験者27例（日本人16例）
試験方法	各コホートでは無作為化された投与順序に従い、各投与期のDay 1に治験薬を投与した。 コホート1（日本人被験者）：プラセボ、本剤50mg、100mg、又は200mgを投与 コホート2（日本人被験者）：プラセボ、プラセボ×2（2時間間隔で2回）、本剤50mg、100mg、200mg、200mg×2（2時間間隔で2回）又は400mg[注)]を投与 コホート3（白人被験者）：プラセボ、本剤50mg、100mg、又は200mgを投与 各投与期の間には、約72時間のウォッシュアウト期間を設けた。
結果	・日本人及び白人被験者に本剤50～400mgを単回経口投与及び200mgを2回（2時間間隔）経口投与した後の忍容性は良好であった。 ・日本人被験者での有害事象[※1]の発現割合は、本剤投与全体で81.3%（13/16例）、プラセボ投与で60.0%（6/10例）、プラセボ×2投与で0.0%（0/2例）であった。白人被験者での有害事象の発現割合は、本剤投与全体で54.5%（6/11例）、プラセボ投与で0.0%（0/8例）であった。日本人被験者に認められた有害事象の発現割合と種類は白人被験者より多かったものの、日本人及び白人の両集団で認められた結果にこれまでに得られたデータと大きな違いはなかった。 ・日本人被験者での副作用[※2]の発現割合は、本剤投与全体で75.0%（12/16例）、プラセボ投与で40.0%（4/10例）、プラセボ×2投与で0.0%（0/2例）であった。本剤用量別では50mg投与16.7%（1/6例）、100mg投与57.1%（4/7例）、200mg投与75.0%（6/8例）、400mg投与71.4%（5/7例）、200mg×2投与71.4%（5/7例）であり、用量が高くなると発現割合が高くなる傾向が認められた。白人被験者での副作用の発現割合は本剤投与全体で45.5%（5/11例）、プラセボ投与で0.0%（0/8例）であった。本剤用量別では、50mg投与37.5%（3/8例）、100mg投与37.5%（3/8例）、200mg投与33.3%（3/9例）であり、明確な投与量依存的な傾向は認められなかった。 ・日本人被験者に多く認められた副作用は、傾眠50.0%（8/16例）、感覚鈍麻37.5%（6/16例）、浮動性めまい31.3%（5/16例）及び悪心25.0%（4/16例）であった。これらの副作用はプラセボ投与後と比べて本剤投与後に多く認められ、傾眠、感覚鈍麻及び浮動性めまいの発現割合は投与量の増加に伴って上昇した。 ・本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。 ※1 試験期間中の有害事象 ※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象と定義

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

2) 薬力学試験

① 退薬症状への影響(LAHE試験)(外国人データ)[6)]

目的	主要目的:健康被験者に本剤200mg及び400mg[注)]を反復投与後の安全性及び忍容性を評価する。 副次目的:本剤1日1回投与後に退薬症状が生じる可能性について評価する。
試験デザイン	第Ⅰ相、単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、反復漸増投与試験
対象	健康被験者70例
主な選択基準	18～65歳の健康な男女
試験方法	被験者は以下の2つの投与方法のうち、いずれかに組み入れられた。 ・コホート1:プラセボ又は本剤200mgを1日1回7日間経口投与する。 ・コホート2:プラセボ又は本剤400mgを1日1回7日間経口投与する。 上記の方法で投与後、投与を突然中止した後の退薬症状を、ベンゾジアゼピン退薬症状質問票及びPenn Physician Withdrawal Checklistスコアを用いて評価した。
評価項目	・ベンゾジアゼピン退薬症状質問票(0から40まで選択でき、スコア0は退薬症状がないことを示す) ・Penn Physician Withdrawal Checklistスコア(0から60まで選択でき、スコア0は退薬症状がないことを示す)
解析方法	ベンゾジアゼピン退薬症状質問票及びPenn Physician Withdrawal Checklistのスコアを投与群ごとに要約し、各時点の合計スコアの平均値を投与群ごとに求めた。各評価時点で本剤群とプラセボ群とをt検定により比較した。
結果	＜薬力学＞ ・ベンゾジアゼピン退薬症状質問票に回答されたスコアの大部分が0であり、本剤200mg投与後2日目に確認されたスコア0.4が最大平均値であった。また、1日1回7日間投与時点と1日1回7日間投与後の14日間のスコアにも変化はなく、薬物投与の日数に依存したスコアの増加は認められなかった。 ・Penn Physician Withdrawal Checklistスコアの平均は1日1回7日間投与時点でプラセボ群で0.182、本剤200mg群で0.037であった。1日1回7日間投与後の14日間のスコアは、プラセボ群で0、本剤200mg群で0.071であった。 以上より、本剤投与後に退薬症状を示唆する結果は示されなかった。 ＜安全性＞ ・有害事象[※1]の発現割合は、コホート1で55.0%(22/40例)、コホート2で30.0%(9/30例)であった。 ・副作用[※2]の発現割合は、コホート1で35.0%(14/40例)、コホート2で20.0%(6/30例)であった。副作用のうち、最も発現割合が高かったものは浮動性めまいであり、コホート1で15.0%、コホート2で10.0%であった。2例以上に認められた副作用は、コホート1で眼痛(5.0%)、疲労(10.0%)、振戦(7.5%)、コホート2で多幸気分(6.7%)であった。 ・試験中止に至った有害事象は2例(結節性調律、毛包炎)に認められ、このうち本剤400mg投与で1例に認められた事象(結節性調律)は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。 ・本試験において、重篤な有害事象及び死亡例の報告はなかった。 ※1 試験期間中の有害事象 ※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象と定義

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

② 自動車運転能力に及ぼす影響（LAHG試験）（外国人データ）[7、8)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>本剤50mg、100mg及び200mgの投与が運転シミュレータで評価する運転能力に及ぼす影響を、CRCDS-MiniSim※1を用いた車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差（SDLP※2）により測定し、プラセボ及びアルプラゾラム1.0mg（陽性対照）と比較して評価する。

※1 Cognitive Research Corporation Driving Simulator-MiniSim
※2 standard deviation of lateral position</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第Ⅰ相、単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、単回投与、プラセボ及び実薬対照、5期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>健康被験者90例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・21～50歳の健康な男女
・BMIが18～32kg/m^2
・有効な運転免許を有し、シミュレータ酔いに関する質問票でシミュレータ酔いを示さず、規則的な睡眠パターンを有し、エプワース眠気尺度スコアが10未満である健康な現役ドライバー</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>被験者は5期のいずれかで、プラセボ、本剤50mg、100mg、200mg又はアルプラゾラム1.0mg（評価項目の感度の担保）を単回経口投与した。投与1.5時間後の運転能力に及ぼす影響を、CRCDS-MiniSimを用いたSDLPを指標に評価した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td><u>主要評価項目</u>
CRCDS-MiniSimを用いたSDLP（車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差）
<u>副次評価項目</u>（自己申告による評価項目）
安全運転に対する自己認識に関する質問（「今、運転しても安全と感じるか。」）</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>主要評価項目であるSDLPは、投与順序、投与期、投与を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて解析した。分散成分共分散構造を使用し、Kenward-Rogerの方法を用いて自由度を調整した。本剤各用量投与後とプラセボ投与後におけるSDLPの差の95%信頼区間の上限が4.4cm※未満の場合、その用量はプラセボに対し非劣性とみなした。SDLPの被験者内での差が絶対値で4.4cmより大きい対は、McNemar検定を用いて比較した。

※ プラセボと血中アルコール濃度0.05%の間で過去に特定されたSDLPの変化に相当する</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜薬力学＞
<u>主要評価項目</u>
・アルプラゾラム1.0mg及びプラセボ投与1.5時間後におけるSDLPの最小二乗平均値の差の95%信頼区間の上限が非劣性限界である4.4cmを上回ったため、本試験の分析感度が確認された。
・本剤各用量及びプラセボ投与1.5時間後におけるSDLPの最小二乗平均値の差の95%信頼区間の上限は、非劣性限界である4.4cmを上回った。以上より、本剤の投与1.5時間後における運転能力に対する障害が示された。

治験薬単回経口投与1.5時間後のSDLP（cm）（LAHG試験）
<table><tr><td></td><td>プラセボ</td><td>本剤50mg</td><td>本剤100mg</td><td>本剤200mg</td><td>アルプラゾラム1.0mg</td></tr><tr><td>最小二乗平均値</td><td>29.08</td><td>38.94</td><td>44.42</td><td>50.14</td><td>51.78</td></tr><tr><td>プラセボとの差（95%信頼区間）</td><td>－</td><td>9.86（7.39, 12.33）</td><td>15.35（12.87, 17.82）</td><td>21.06（18.60, 23.52）</td><td>22.71（20.23, 25.18）</td></tr></table>
<u>副次評価項目</u>
・運転シミュレータでの運転前に安全運転に関する自己認識を評価したところ、「安全に運転できる」と回答した被験者は、本剤50mg、100mg及び200mg投与後でそれぞれ80.0%、67.9%及び55.3%であった。また、アルプラゾラム1.0mg投与後では、「安全に運転できる」と回答した被験者は43.5%であった。</td></tr>
</table>

＜安全性＞

・有害事象[※1]の発現割合は、プラセボ、本剤50mg、100mg及び200mg並びにアルプラゾラム1.0mg投与後でそれぞれ21.2%（18/85例）、44.8%（39/87例）、65.1%（56/86例）、75.3%（67/89例）、89.4%（76/85例）であった。主な有害事象は、下記の表のとおりであった。

・副作用[※2]の発現割合は、プラセボ、本剤50mg、100mg及び200mg並びにアルプラゾラム1.0mg投与後でそれぞれ17.6%、43.7%、60.5%、75.3%、87.1%であった。

・重篤な有害事象は、プラセボ投与後で1例（小脳血腫）に認められた。同被験者はその前に3回の本剤及びアルプラゾラム1.0mgの投与を受けていたが、治験薬との因果関係は否定され、治験終了時に回復していた。

・試験中止に至った有害事象は、本剤200mg投与後で1例（関節脱臼）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

・本試験において、死亡例の報告はなかった。

主な有害事象一覧（本剤投与で5%以上に発現）（LAHG試験）

基本語	プラセボ (n=85)	本剤50mg (n=87)	本剤100mg (n=86)	本剤200mg (n=89)	アルプラゾラム 1.0mg (n=85)
傾眠	2 (2.4)	10 (11.5)	23 (26.7)	38 (42.7)	45 (52.9)
浮動性めまい	1 (1.2)	14 (16.1)	17 (19.8)	36 (40.4)	26 (30.6)
疲労	2 (2.4)	15 (17.2)	10 (11.6)	7 (7.9)	14 (16.5)
頭痛	3 (3.5)	8 (9.2)	3 (3.5)	6 (6.7)	6 (7.1)
悪心	0 (0.0)	3 (3.4)	5 (5.8)	6 (6.7)	3 (3.5)
嗜眠	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (4.7)	7 (7.9)	3 (3.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.7)	5 (5.6)	0 (0.0)

n（%） MedDRA version 19.1

※1 試験期間中の有害事象
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象と定義

③ 自動車運転能力に及ぼす持続時間（LAIF試験）（外国人データ）[8、9)]

目的	本剤100mg及び200mgの投与が自動車の運転シミュレータでの運転能力に及ぼす影響の持続時間をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	第Ⅰ相、多施設共同、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ及び実薬対照、4期クロスオーバー試験
対象	健康被験者68例
主な選択基準	・21～50歳の健康な男女 ・BMIが18～35kg/m^2 ・過去3年間に年間8,000マイル以上運転し、規則的な睡眠パターンを有し、エプワース眠気尺度スコアが10未満である、健康な現役ドライバー
試験方法	被験者に、最大4回（0、6、10及び22時間時点）以下を投与した。 ・プラセボ：盲検性維持のため、実薬を投与しないすべての投与時期に投与 ・本剤100mg及び200mg：単回投与をそれぞれ1回投与（0時間時点） ・ジフェンヒドラミン50mg（陽性対照）：3回投与（6、10及び22時間時点） 運転評価は初回投与の8、12及び24時間後に実施した。
評価項目	<u>主要評価項目</u> CRCDS-MiniSim[※1]を用いたSDLP[※2]（車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差） <u>副次評価項目</u>（自己申告による評価項目） 安全運転に対する自己認識に関する質問（「今、運転しても安全と感じるか。」） ※1 Cognitive Research Corporation Driving Simulator-MiniSim ※2 standard deviation of lateral position

解析方法

本剤100mg対プラセボ、本剤200mg対プラセボ、及びジフェンヒドラミン50mg対プラセボについて、各時点ごとに対比較を行い、最小二乗平均値の差及び95%信頼区間を示した。
主要評価項目であるSDLPは、投与順序、投与期及び投与を固定効果とした反復測定混合効果モデル、及び各運転時点の被験者の反復測定値を用いて解析した。非構造化共分散構造を使用し、Kenward-Rogerの方法を用いて自由度を調整した。本剤各用量投与後とプラセボ投与後におけるSDLPの差の95%信頼区間の上限が4.4cm※未満の場合、その用量はプラセボに対し非劣性とみなした。SDLPの被験者内での差が絶対値で4.4cmより大きい対は、McNemar検定を用いて比較した。

※ CRCDS-MiniSimに関して、プラセボと血中アルコール濃度0.05%の間で過去に特定されたSDLPの変化に相当する

結果

＜薬力学＞

主要評価項目

・ジフェンヒドラミン50mg及びプラセボ投与8、12及び24時間後におけるSDLPの最小二乗平均値の差の95%信頼区間の上限が非劣性限界である4.4cmを上回ったため、本試験の分析感度が確認された。
・本剤各用量及びプラセボ投与8、12及び24時間後におけるSDLPの最小二乗平均値の差の95%信頼区間の上限は、非劣性限界である4.4cmを下回った。以上より、本剤の投与8、12及び24時間後における運転能力に対する障害は示されなかった。

本剤単回経口投与8、12及び24時間後のSDLP（cm）（LAIF試験）

		プラセボ	本剤100mg	本剤200mg
8時間後	最小二乗平均値	29.85	30.83	31.61
	プラセボとの差（95%信頼区間）	−	0.98（−0.43, 2.39）	1.76（0.32, 3.20）
12時間後	最小二乗平均値	30.41	30.29	30.09
	プラセボとの差（95%信頼区間）	−	−0.12（−1.28, 1.04）	−0.32（−1.51, 0.88）
24時間後	最小二乗平均値	32.04	31.07	31.00
	プラセボとの差（95%信頼区間）	−	−0.97（−2.30, 0.36）	−1.04（−2.40, 0.32）

副次評価項目

・運転シミュレータでの運転前に安全運転に関する自己認識を評価したところ、本剤100mg又は200mg投与後では、すべての被験者は安全に運転できると感じていた。また、プラセボ投与8時間後に1例、ジフェンヒドラミン50mg投与12時間後に1例、24時間後に2例が、安全に運転できないと感じていた。

＜安全性＞

・有害事象※1の発現割合は、プラセボ、本剤100mg及び200mg並びにジフェンヒドラミン50mg投与後でそれぞれ16.4%（11/67例）、42.6%（29/68例）、44.1%（30/68例）、17.6%（12/68例）であった。主な有害事象は、下記の表のとおりであった。
・副作用※2の発現割合は、プラセボ、本剤100mg及び200mg並びにジフェンヒドラミン50mg投与後でそれぞれ10.4%（7/67例）、33.8%（23/68例）、38.2%（26/68例）、13.2%（9/68例）であった。
・本試験において、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡例の報告はなかった。

主な有害事象一覧（いずれかの群で5%以上に発現）（LAIF試験）

基本語	プラセボ （n=67）	本剤100mg （n=68）	本剤200mg （n=68）	ジフェンヒドラミン 50mg （n=68）
浮動性めまい	1 (1.5)	11 (16.2)	12 (17.6)	1 (1.5)
傾眠	0 (0.0)	6 (8.8)	7 (10.3)	5 (5.9)
疲労	1 (1.5)	7 (10.3)	4 (5.9)	1 (1.5)
錯感覚	1 (1.5)	4 (5.9)	6 (8.8)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	3 (4.4)	6 (8.8)	1 (1.5)

n（%）　MedDRA version 20.1

※1 試験期間中の有害事象
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象と定義

3） QT/QTc評価試験：外国第Ⅰ相臨床試験（LAHP試験）（外国人データ）[10]

項目	内容
目的	本剤100mg及び400mg[注)]投与後の心臓の脱分極及び再分極持続時間に対する影響を、Fridericia法を用いた補正QT（QTcF）間隔を指標に、プラセボ投与と比較する。
試験デザイン	無作為化、ダブルダミー、二重盲検、プラセボ対照、4期クロスオーバー試験
対象	健康被験者56例
試験方法	被験者は、4つの投与期間に4種類の治験薬（プラセボ、本剤100mg、400mg、モキシフロキサシン400mg）を無作為化された投与順序に従って単回経口投与された。各投与期の間には、7～14日間のウォッシュアウト期間を設けた。
結果	・本剤（100mg又は400mg）投与後のΔΔQTcFの両側90%信頼区間の上限は全評価時点で10msec未満であり、臨床用量の範囲で本剤はQT延長を引き起こさないことが示唆された。

本剤単回経口投与後の全評価時点のΔΔQTcF（LAHP試験）

	本剤100mg			本剤400mg			モキシフロキサシン		
		90% CI			90% CI			90% CI	
測定時点 (h)	推定値 (ms)	下限	上限	推定値 (ms)	下限	上限	推定値 (ms)	下限	上限
投与前	−0.27	−1.85	1.31	1.26	0.00	2.52	−1.45	−2.96	0.05
0.5	−3.24	−4.73	−1.75	−3.47	−4.91	−2.02	7.20	5.35	9.05
1	−3.03	−4.67	−1.39	−0.81	−2.68	1.06	12.54	10.93	14.15
1.5	−3.60	−5.31	−1.90	0.13	−1.67	1.94	11.66	10.10	13.22
2	−2.18	−4.04	−0.31	2.28	0.33	4.23	12.42	10.83	14.02
2.5	−1.36	−3.40	0.67	3.22	1.08	5.36	11.12	9.47	12.76
3	−0.64	−2.72	1.43	4.42	2.15	6.68	12.23	10.28	14.18
3.5	−0.76	−2.73	1.21	5.56	3.61	7.51	12.55	10.72	14.38
4	0.45	−1.49	2.39	7.37	5.46	9.28	12.34	10.66	14.03
6	−1.94	−4.07	0.19	3.29	1.20	5.37	8.38	6.16	10.59
8	−3.35	−5.42	−1.29	1.77	−0.36	3.91	7.64	5.54	9.73
12	−2.79	−4.83	−0.76	−0.20	−2.06	1.66	5.55	3.64	7.46
24	0.05	−1.82	1.93	1.20	−0.54	2.93	4.72	2.99	6.46

h：時間、ms：ミリ秒、ΔΔQTcF：ベースラインによる調整後のFridericia補正QT間隔のプラセボとの差

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

(3) 用量反応探索試験

1) 外国第Ⅱ相用量反応試験（LAHO試験）（外国人データ）[11)]

目的	主要目的：片頭痛の急性期治療に対する本剤の単回用量及び反復用量を設定するために、各用量の本剤服用2時間後の頭痛改善※が認められた被験者割合を評価する。 副次目的：各用量の本剤服用後の片頭痛の状態の経時変化及び影響を探索する。 ※ 各評価項目の定義については評価項目の項参照
試験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
対象	片頭痛患者512例 （プラセボ群103例、本剤50mg群106例、100mg群104例、200mg群100例、400mg群99例）
主な選択基準	・ 18～65歳の男女 ・ ICHD-2の診断基準1.1及び1.2.1を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 ・ 片頭痛の罹病期間が1年以上である患者 ・ 片頭痛の発症年齢が50歳未満である患者 ・ 1ヵ月あたりの片頭痛発作回数が1～8回である患者 ・ 片頭痛発作及び治験薬の服用に関する詳細を記録するために、片頭痛日誌カードに記入する能力と意思がある患者
試験方法	スクリーニング後、被験者を本剤（50、100、200又は400mg[注)]）群又はプラセボ群に1：1：1：1：1の割合で無作為に割り付けた。被験者は、治験期間中1回の片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作開始後4時間以内に本剤（50、100、200又は400mg）又はプラセボを単回服用した。服用後48時間、治験薬服用による効果を日誌カードに記録した。服薬期間は最長8週間とした。
評価項目	＜有効性＞ <u>主要評価項目</u> 服用2時間後の頭痛改善※1が認められた被験者の割合 <u>副次評価項目</u> 服用2時間後の頭痛消失※2が認められた被験者の割合 等 ＜安全性＞ 有害事象※3 等 ※1 頭痛の重症度がベースライン時の中等度又は重度から軽度又は消失になること。 ※2 頭痛の重症度がベースライン時の中等度又は重度から消失になること。 ※3 有害事象（AE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義した。また、重篤な有害事象（TE-SAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義した。
解析計画	mITT集団を対象とした主要評価項目の解析を検証的な解析とした。安全性は安全性解析対象集団（ITT集団）を対象とした。 主要評価項目である服用2時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合を、固定順序法を用いて検定した。Cochran-Armitageの傾向検定を用いて、改善率と用量の線形相関を評価し、有意であった場合は、Pearsonのカイ二乗検定を用いて群間差をそれぞれ解析した。最初に、プラセボと本剤の最高用量（400mg）とを比較し、以降、プラセボと本剤200mgとの比較、プラセボと本剤100mgとの比較、本剤50mgと400mgとの比較、プラセボと本剤50mgとの比較の順で検定を行った。これらの検定は、一つ前の検定で統計学的有意差が得られた場合のみ実施した。また、副次評価項目の服用2時間後の頭痛消失をCochran-Armitageの傾向検定を用いて、消失率と用量の線形相関を評価した。いずれの統計的検定も有意水準は両側5%とした。

結果

＜有効性＞

主要評価項目

・服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群25.9%、本剤50mg群43.0%、100mg群64.2%、200mg群50.7%、400mg群64.7%であり、本剤各用量群とプラセボ群では統計学的な有意差が認められた（いずれの比較もp<0.03、Pearsonのカイ二乗検定）。

・また、頭痛改善が認められた被験者の割合と本剤の用量の間に統計学的に有意な用量反応傾向が認められた（p<0.0001、Cochran-Armitage検定）。

服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合（LAHO試験、主要評価項目、mITT集団）

	プラセボ群 (n=81)	本剤 50mg群 (n=79)	本剤 100mg群 (n=81)	本剤 200mg群 (n=69)	本剤 400mg群 (n=68)
服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合、n（%）	21 (25.9)	34 (43.0)	52 (64.2)	35 (50.7)	44 (64.7)
p値 （vs. プラセボ）※	－	0.0227	<0.0001	0.0018	<0.0001

※ Pearsonのカイ二乗検定（両側）

最初の2時間以内にレスキュー薬を服用又は2時間後の頭痛の重症度を記録しなかった被験者は、頭痛改善しなかったものとした。

副次評価項目

・服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、プラセボ群7.4%、本剤50mg群13.9%、100mg群13.6%、200mg群18.8%、400mg群27.9%であった。

・頭痛消失が認められた被験者の割合と本剤の用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0006、Cochran-Armitage検定）。

服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（LAHO試験、副次評価項目、mITT集団）

プラセボ群 (n=81)	本剤50mg群 (n=79)	本剤100mg群 (n=81)	本剤200mg群 (n=69)	本剤400mg群 (n=68)
7.4%	13.9%	13.6%	18.8%	27.9%

＜安全性＞（安全性解析対象集団）

・有害事象（AE）※1の発現割合は、プラセボ群31.4%（27/86例）、本剤50mg群68.3%（56/82例）、100mg群73.2%（60/82例）、200mg群87.3%（62/71例）、400mg群87.1%（61/70例）であった。

・副作用※2の発現割合は、プラセボ群22.1%（19/86例）、本剤50mg群64.6%（53/82例）、100mg群72.0%（59/82例）、200mg群85.9%（61/71例）、400mg群84.3%（59/70例）であった。

・重篤な有害事象（TE-SAE）※3は、本剤200mg群で1例（浮動性めまい）に認められ、治験薬とおそらく関連があると判断された。

・本試験において、死亡例は認められなかった。

主な有害事象（AE）一覧（いずれかの群で5%以上に発現）（LAHO試験）

基本語	プラセボ群 (n=86)	本剤 50mg群 (n=82)	本剤 100mg群 (n=82)	本剤 200mg群 (n=71)	本剤 400mg群 (n=70)
浮動性めまい	1 (1.2)	19 (23.2)	23 (28.0)	27 (38.0)	26 (37.1)
疲労	2 (2.3)	10 (12.2)	17 (20.7)	15 (21.1)	17 (24.3)
回転性めまい	1 (1.2)	8 (9.8)	12 (14.6)	12 (16.9)	17 (24.3)
錯感覚	2 (2.3)	2 (2.4)	9 (11.0)	12 (16.9)	14 (20.0)
傾眠	2 (2.3)	8 (9.8)	10 (12.2)	8 (11.3)	8 (11.4)
重感	1 (1.2)	4 (4.9)	4 (4.9)	7 (9.9)	5 (7.1)
悪心	−	4 (4.9)	9 (11.0)	3 (4.2)	5 (7.1)
無力症	−	4 (4.9)	7 (8.5)	3 (4.2)	4 (5.7)
筋力低下	−	3 (3.7)	5 (6.1)	4 (5.6)	3 (4.3)
感覚鈍麻	−	−	3 (3.7)	4 (5.6)	4 (5.7)
振戦	1 (1.2)	3 (3.7)	3 (3.7)	−	4 (5.7)

n（%）　　MedDRA version 12.1

※1 有害事象（AE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義

※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象（TEAE）と定義

※3 重篤な有害事象（TE-SAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

(4) 検証的試験

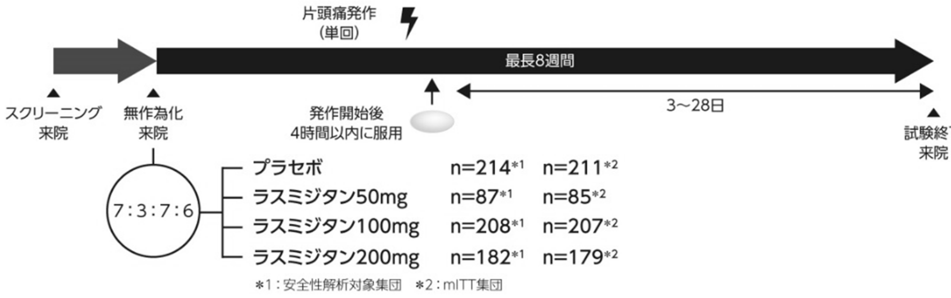
1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅱ相二重盲検試験（LAIH/MONONOFU試験）[12、13]

目的	主要目的：片頭痛における頭痛消失※に対する本剤200mg群の有効性をプラセボ群と比較する。 副次目的：片頭痛における頭痛消失に対する本剤群の用量反応性をプラセボ群と比較する。また、片頭痛における頭痛改善※に対する本剤100mg群の有効性をプラセボ群と比較する。 ※ 各評価項目の定義については評価項目の項参照
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	日常生活への支障がある片頭痛を有する日本人成人患者846例 （プラセボ群258例、本剤50mg群109例、100mg群261例、200mg群218例）
主な選択基準	・ 18歳以上の男女 ・ ICHD-2の診断基準1.1及び1.2.1を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 ・ 1ヵ月あたりの片頭痛発作回数が3～8回（1ヵ月の頭痛日数が15日未満）である患者 ・ 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が1年以上である患者 ・ 片頭痛の発症年齢が50歳未満である患者 ・ MIDAS※総スコアが11以上である患者 等 ※ Migraine Disability Assessment：過去3ヵ月間の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）。

<table>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・ 過去12ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者
・ 1ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が3回超の患者
・ スクリーニング前3ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者
・ 自殺リスクが極めて高いと判断された患者、又はVisit 1（スクリーニング）もしくはVisit 2前1ヵ月以内にC-SSRS※の回答に基づき自殺念慮又は行動が認められた患者
・ Visit 1（スクリーニング）前1年以内に薬物又はアルコールの乱用歴／依存歴があるもしくは乱用／依存が認められる患者
等

※ コロンビア自殺評価スケール
注）冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴がある患者は組み入れ可能とした。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>対象をプラセボ群又は本剤50mg群、100mg群、もしくは200mg群に、7：3：7：6の比で無作為に割り付けた。被験者は、1回の片頭痛発作に対して、頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められず、他の片頭痛治療薬を服用していない場合に、治験薬（プラセボ又は本剤50mg、100mg、もしくは200mg）を発作発現後4時間以内に服用した。被験者は、治験薬の服用後48時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録し、有害事象、併用薬の使用、及びその他関連する情報の詳細は紙患者日誌に記録した。


</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
<u>主要評価項目</u>
・ 服用2時間後に頭痛消失※1が認められた被験者の割合（200mg群 vs. プラセボ群）[T1]
<u>重要な副次評価項目</u>
・ 服用2時間後の頭痛消失の用量反応性（プラセボ群と50mg群、100mg群及び200mg群）[T2]
・ 服用2時間後に頭痛改善※2が認められた被験者の割合（100mg群 vs. プラセボ群）[T3]
<u>その他の評価項目</u>
・ 服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（50mg群及び100mg群 vs. プラセボ群）
・ 服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合（50mg群及び200mg群 vs. プラセボ群）
・ 服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※3の消失が認められた被験者の割合
・ 服用後に頭痛消失、頭痛改善及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
・ 頭痛消失の持続※4が認められた被験者の割合
・ 実際の頭痛消失までの時間
・ 服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合※5
・ 服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合※6
等

＜安全性＞
<u>安全性評価項目</u>
・有害事象※7
等

※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」になること。
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること。
＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。</td></tr>
</table>

	※3 most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）。 ※4 片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬*を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛が消失していること。なお、頭痛消失の持続（Modified）は、片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛の重症度が「消失」又は「軽度」であることと定義。 ＊LAIH試験において、レスキュー（服用2時間後の時点で頭痛が消失していない場合）、又は片頭痛再発（服用2時間後の時点で頭痛が消失したものの、その後再発した場合）に対する薬剤が必要な患者は、NSAID、アセトアミノフェン、及び／又は制吐薬を日本で承認されている用法・用量で使用してもよいこととした。また、トリプタン系薬剤、エルゴタミン、オピオイド、及びバルビツール酸塩は治験薬服用後24時間以内に服用してはならないこととした。 ※5 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし（0）、軽度の支障（1）、著しい支障（2）、絶対安静が必要（3）］を用いて評価する）で「支障なし（0）」と評価した被験者の割合。ただし、治験薬服用前に「支障なし（0）」と評価した被験者は解析から除外した。 ※6 PGI-C［patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する］により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合。 ※7 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義
解析計画	有効性の解析は電子患者日誌に基づき実施した。治験薬を服用する前（服用前）、服用0.5、1、1.5、2、3、4、24及び48時間後の時点で、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、［T1］、［T2］、次いで［T3］の順で逐次的にgatekeepingにより検定を行い、第一種の過誤確率が両側0.05であることが保証された。［T1］、［T2］及び［T3］は、mITT集団※1を対象に行った。安全性評価項目は、安全性解析対象集団※2を対象に行った。 ［T1］は、説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰によるWald検定に基づいて実施した。［T2］は、Cochran-Armitage傾向検定により、0、50、100及び200を対比係数として実施した。また、［T3］は説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルによるWald検定に基づいて実施した。 ［T1］、［T2］及び［T3］の主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析以外では、多重性の調整を行わなかった。検定は両側有意水準0.05で実施した。 また、事前に規定した有効性の部分集団解析［片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別（1時間未満／1時間以降）、トリプタンの前治療への反応別（トリプタンで反応が得られた／トリプタンでは不十分であった、直近で使用したトリプタンに基づく）、片頭痛発作開始時期と月経期間の関連別（月経開始2日前から合計5日間／その他）、有害事象としての浮動性めまい及び傾眠の発現の有無別（発現あり／発現なし）等］を行った。 頭痛消失、頭痛改善及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失の解析において、特定の評価時点で当該評価項目の入力がなかった場合（欠測値）、及び他剤を服用した場合の他剤服用後は、non-responderとした。 実際の頭痛消失までの時間（Time-to-event）の解析では、中央値と95%信頼区間（BrookmeyerとCrowleyの方法）を算出した。 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義し、有害事象（TEAE）及び副作用を解析した。有害事象（TEAE）は最大重症度の解析、浮動性めまい、回転性めまい及び主な有害事象の発現までの時間及び持続時間の解析等を行った。 ※1 modified intent-to-treat集団：ITT集団（無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者）のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者 ※2 無作為化され1回以上治験薬を服用した被験者

結果

＜有効性＞

◆頭痛消失及び頭痛改善（mITT集団）

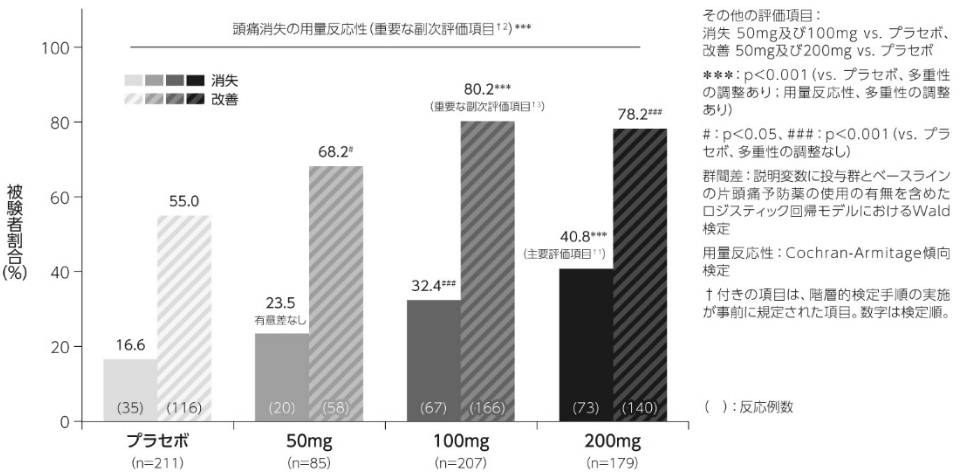
<u>服用2時間後の頭痛消失及び頭痛改善</u>

> 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、[T1]、[T2]、次いで[T3]の順で逐次的にgatekeepingにより検定を行った。
> これにより、主要評価項目及び重要な副次評価項目の第一種の過誤確率が両側0.05であることが保証された。
> [T1]主要評価項目　　　　　200mg群 vs. プラセボ群の服用2時間後の頭痛消失
> [T2]重要な副次評価項目　服用2時間後の頭痛消失の用量反応性
> [T3]重要な副次評価項目　100mg群 vs. プラセボ群の服用2時間後の頭痛改善

・服用2時間後に頭痛消失※1、頭痛改善※2が認められた被験者の割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた注）（p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。[頭痛消失の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）、頭痛改善の100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果]

注）頭痛消失において本剤50mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）

・また、服用2時間後の頭痛消失の用量依存性が認められた（p<0.001、Cochran-Armitage傾向検定）。（重要な副次評価項目、検証的な解析結果）



服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
（LAIH試験、主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の評価項目、mITT集団）

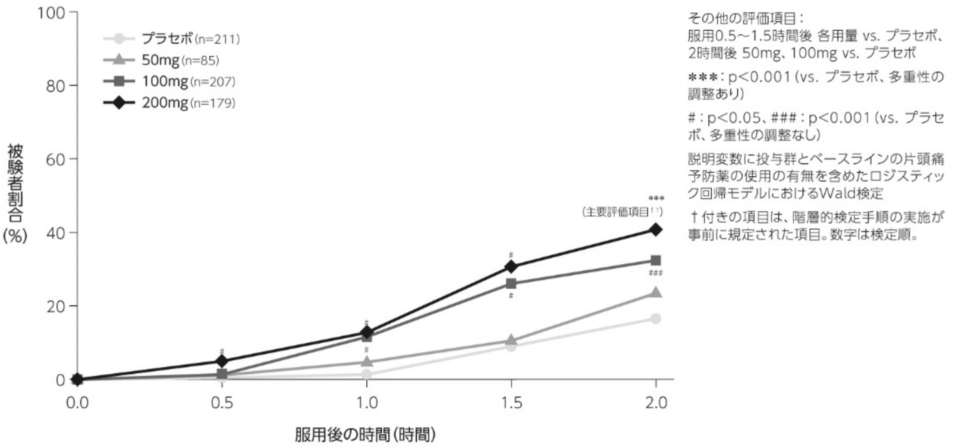
※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」になること
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること
　＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
　　0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。

<u>服用後の頭痛消失及び頭痛改善</u>

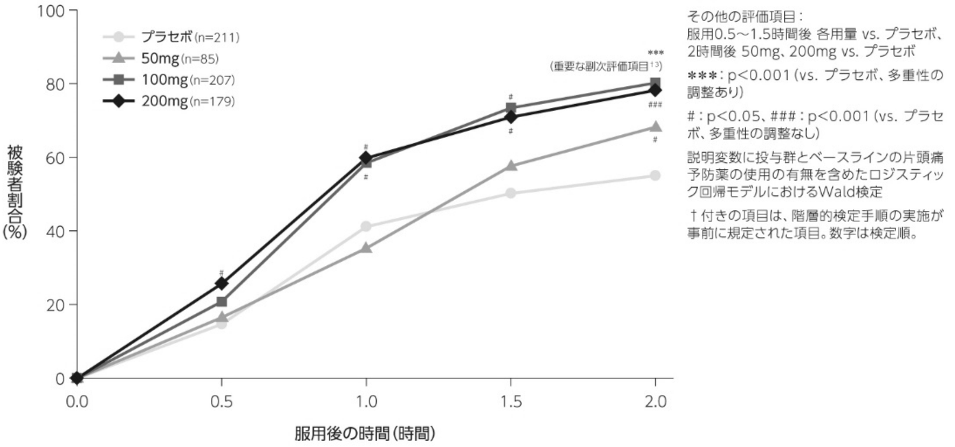
・服用後に頭痛消失が認められた被験者の割合において、本剤200mg群では服用30分後から、100mg群では服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注1）（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。[頭痛消失が認められた被験者の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）は検証的な解析結果]

・また、服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合においても、200mg群では服用30分後から、100mg群では服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注2）（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。[頭痛改善が認められた被験者の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果]

注1）本剤50mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）
注2）本剤50mg群では服用2時間後までプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）



服用後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（LAIH試験、その他の評価項目、
ただし服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群は主要評価項目、mITT集団）



服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合
（LAIH試験、その他の評価項目、
ただし服用2時間後の100mg群 vs. プラセボ群は重要な副次評価項目、mITT集団）

◆その他の部分集団解析（mITT集団）

・トリプタンの前治療への反応別（トリプタンで反応が得られた/トリプタンでは不十分であった）の部分集団解析を行ったところ、トリプタンの前治療の反応は、服用2時間後の頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合に対して交互作用を示さなかった（頭痛消失：p=0.153、頭痛改善：p=0.168、ロジスティック回帰モデル）。（サブグループ解析）

・片頭痛発作発現時期と月経期間の関連別［月経期間中（月経開始2日前から合計5日間）/月経期間外（その他）］の部分集団解析を行ったところ、月経期間は、服用2時間後の頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合に対して交互作用を示さなかった（頭痛改善：p=0.290、ロジスティック回帰モデル）。（サブグループ解析）

服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（LAIH試験、トリプタンの前治療への反応別及び月経期間の関連別のサブグループ解析、mITT集団※）

		プラセボ群	本剤 50mg群	本剤 100mg群	本剤 200mg群	交互作用
トリプタンの前治療への反応	反応あり	14.6% （22/151例）	29.0%# （18/62例）	34.5%### （51/148例）	43.4%### （53/122例）	p=0.153
	反応不十分	21.4% （12/56例）	10.0% （2/20例）	26.5% （13/49例）	34.0% （16/47例）	
月経期間	期間中[a]	0.0% （0/19例）	（1/5例）[b]	22.2% （6/27例）	44.4% （12/27例）	－
	期間外	18.2% （35/192例）	23.8% （19/80例）	33.9%### （61/180例）	40.1%### （61/152例）	

#：p<0.05、###：p<0.001（vs. プラセボ、多重性の調整なし）
説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定
a：月経期間中は検定を行っていない
b：母数が10例未満のため例数のみを掲載

服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
（LAIH試験、トリプタンの前治療への反応別及び月経期間の関連別のサブグループ解析、mITT集団※）

		プラセボ群	本剤 50mg群	本剤 100mg群	本剤 200mg群	交互作用
トリプタンの前治療への反応	反応あり	54.3% （82/151例）	71.0%# （44/62例）	80.4%### （119/148例）	83.6%### （102/122例）	p=0.168
	反応不十分	57.1% （32/56例）	65.0% （13/20例）	79.6%# （39/49例）	66.0% （31/47例）	
月経期間	期間中	47.4% （9/19例）	（2/5例）[a]	88.9%## （24/27例）	74.1% （20/27例）	p=0.290
	期間外	55.7% （107/192例）	70.0%# （56/80例）	78.9%### （142/180例）	78.9%### （120/152例）	

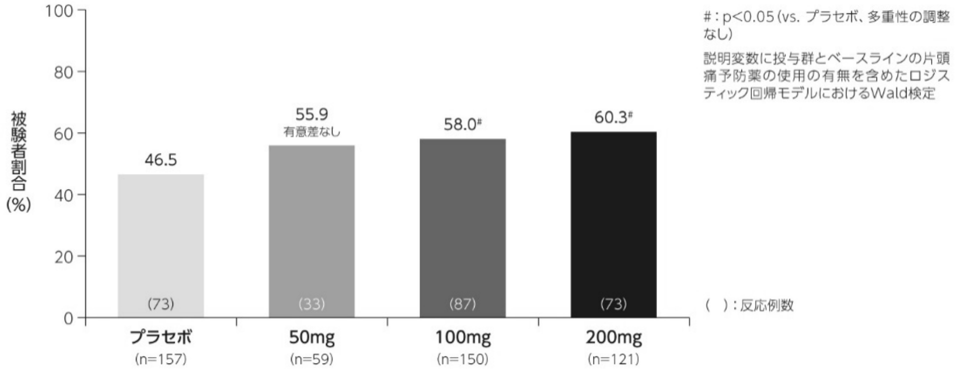
#：p<0.05、##：p<0.01、###：p<0.001（vsプラセボ、多重性の調整なし）
説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定
a：母数が10例未満のため例数のみを掲載

※ トリプタンの前治療の反応別では、mITT集団のうち生涯でトリプタンの使用経験がある被験者を対象とした。「トリプタンでは不十分」の理由内訳は以下のとおりであった。

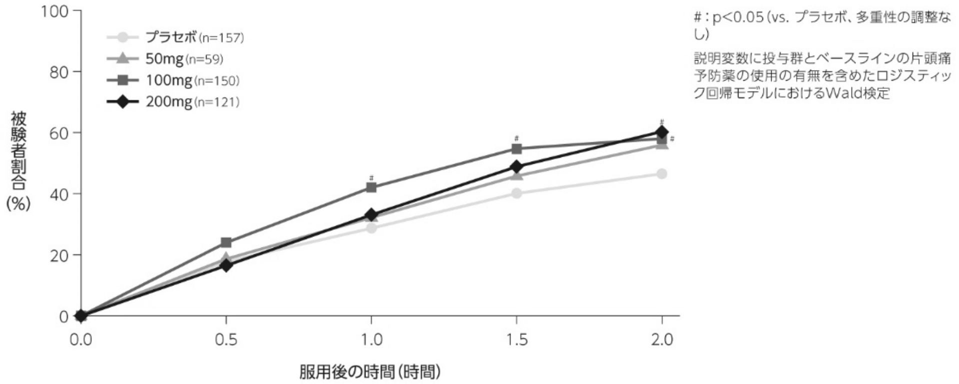
生涯でトリプタンの使用経験がある被験者のうち、トリプタンでは不十分であった被験者	26.3%（172/655例）
1. 有効性なし又は不十分であった被験者	16.9%（29/172例）
2. 一貫した効果が得られなかった被験者	0.6%（1/172例）
3. トリプタン治療を中止した被験者	2.3%（4/172例）
4. 無作為化来院時に、片頭痛治療の最適化に関する質問票（mTOQ*）総スコアが低かった被験者	81.4%（140/172例）
5. 複数の理由により反応不十分と判断された被験者（上記2.3.4のうち少なくとも1つを含む）	83.7%（144/172例）
6. トリプタンが禁忌である被験者	2.9%（5/172例）

* migraine Treatment Optimization Questionnaire

◆最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失（mITT集団）
・服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※の消失が認められた被験者の割合において、本剤100mg群及び200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた注）（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（その他の評価項目）
・また、100mg群では服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注）（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（その他の評価項目）
注）本剤50mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）



服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた被験者の割合
(LAIH試験、その他の評価項目、mITT集団)



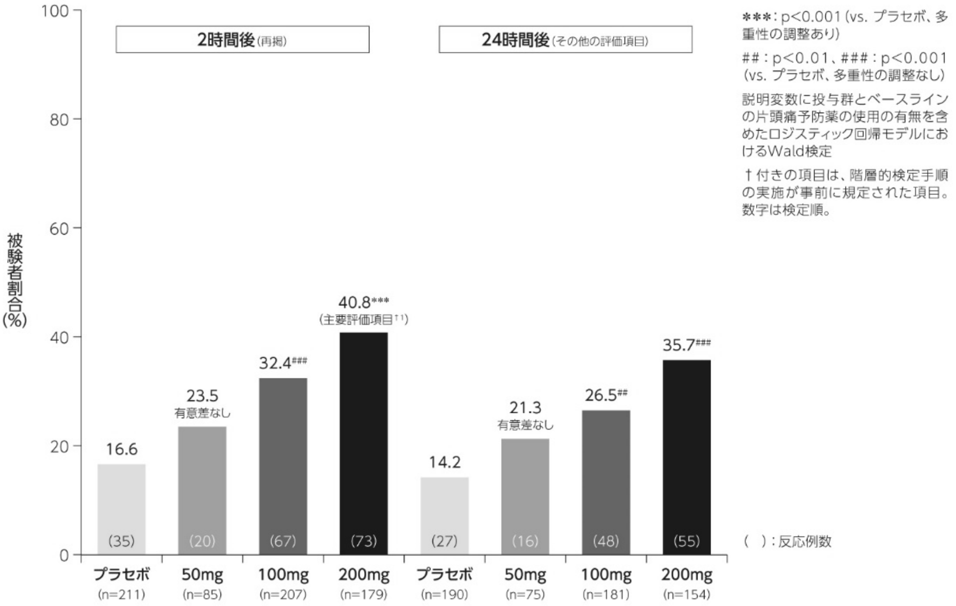
服用後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた被験者の割合
(LAIH試験、その他の評価項目、mITT集団)

※ most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状(服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ)

◆頭痛消失の持続(Modified)(ITT集団)

・服用24時間後の頭痛消失の持続(Modified)[※1]が認められた被験者の割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群の間に有意差が認められた[注)](p<0.01、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定)。(その他の評価項目)

注)本剤50mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった(その他の評価項目)



頭痛消失の持続(Modified)が認められた被験者の割合
(LAIH試験、その他の評価項目、2時間後はmITT集団、24時間後はITT集団※2)

※1 片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛の重症度が「消失」又は「軽度」であること。24時間時点の頭痛の重症度の評価結果が得られなかった被験者は解析から除外した。
※2 24時間後の頭痛消失は、ITT集団から24時間後の頭痛の重症度の評価結果が得られなかった被験者は解析から除外している。このため、2時間後のmITT集団よりも例数が少ない。

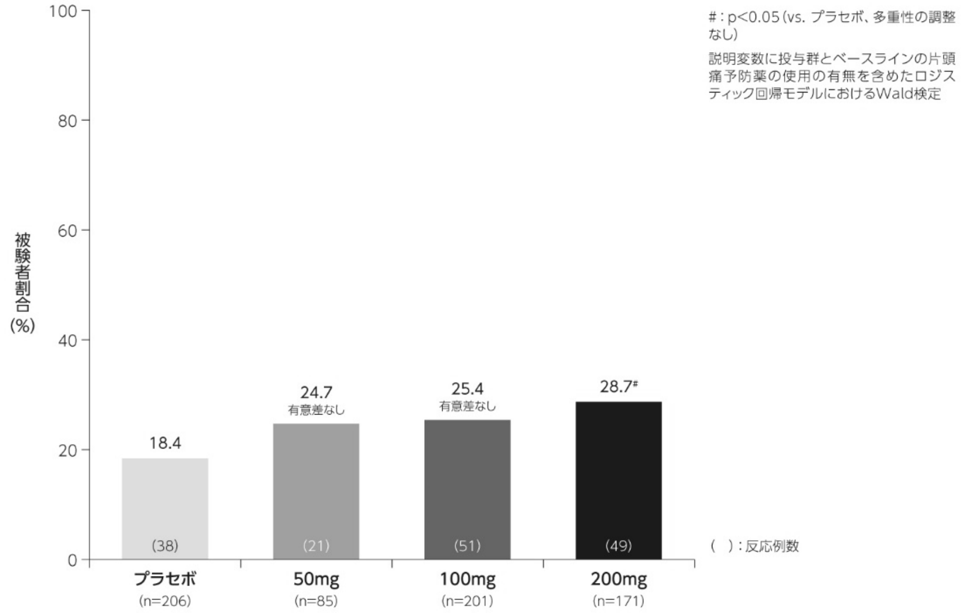
◆実際の頭痛消失までの時間(ITT集団)
・電子患者日誌の記録による実際の頭痛消失までの時間の中央値は、プラセボ群9.26時間、本剤50mg群6.88時間、100mg群2.75時間、200mg群2.30時間であった。(その他の評価項目)

電子患者日誌の記録による実際の頭痛消失までの時間
(LAIH試験、その他の評価項目、ITT集団)

	プラセボ群 (n=212)	本剤50mg群 (n=87)	本剤100mg群 (n=208)	本剤200mg群 (n=180)
頭痛消失例数	178	72	188	153
頭痛消失までの時間の中央値 (時間) (95%信頼区間)※	9.26 (6.26, 13.44)	6.88 (3.46, 15.19)	2.75 (2.40, 3.78)	2.30 (1.54, 3.02)

※ 95%信頼区間はBrookmeyerとCrowleyの方法で算出した。

◆日常生活への支障度に及ぼす影響(ITT集団)
・服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合※において、本剤200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた注)(p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定)。(その他の評価項目)
注)本剤50mg群、100mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった(その他の評価項目)

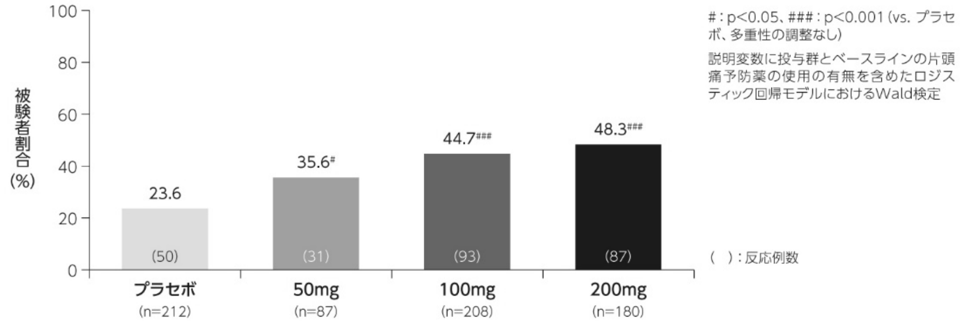


服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合
（LAIH試験、その他の評価項目、ITT集団）

※ 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし(0)、軽度の支障(1)、著しい支障(2)、絶対安静が必要(3)］を用いて評価する）で「支障なし(0)」と評価した被験者の割合。ただし、治験薬服用前に「支障なし(0)」と評価した被験者は解析から除外した。

◆PGI-Cに及ぼす影響（ITT集団）

・服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（その他の評価項目）



服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合
（LAIH試験、その他の評価項目、ITT集団）

※ PGI-C［patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する］により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合

◆PGI-Cに及ぼす影響［有害事象（浮動性めまい及び傾眠）発現の有無別（発現あり/発現なし）（mITT集団）］（サブグループ解析）

・有害事象（浮動性めまい及び傾眠）発現の有無別の部分集団解析を行ったところ、浮動性めまい及び傾眠の有害事象の有無は、服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合に対して交互作用を示さなかった（浮動性めまい：p=0.164、傾眠：p=0.727、ロジスティック回帰モデル）。（サブグループ解析）

浮動性めまい及び傾眠の発現の有無別にみた、
服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合（LAIH試験、サブグループ解析、mITT集団）

		プラセボ群	本剤 50mg群	本剤 100mg群	本剤 200mg群	交互作用
浮動性めまい	あり	（2/7例）[a]	64.7% （11/17例）	48.1% （37/77例）	53.4% （47/88例）	p=0.164
	なし	24.0% （48/200例）	28.4% （19/67例）	44.8% （56/125例）	48.8% （40/82例）	
傾眠	あり	18.2% （2/11例）	（2/7例）[a]	52.3% （23/44例）	50.0% （20/40例）	p=0.727
	なし	24.5% （48/196例）	36.4% （28/77例）	44.3% （70/158例）	51.5% （67/130例）	

説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定
a：母数が10例未満のため例数のみを記載

＜安全性＞（安全性評価項目；安全性解析対象集団）
・有害事象（TEAE）[※1]の発現割合は、プラセボ群23.4%（50/214例）、本剤50mg群50.6%（44/87例）、100mg群70.7%（147/208例）、200mg群80.8%（147/182例）であった。
・副作用[※2]の発現割合は、プラセボ群14.5%（31/214例）、本剤50mg群47.1%（41/87例）、100mg群64.4%（134/208例）、200mg群80.2%（146/182例）であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。
・本試験において、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象及び死亡例の報告はなかった。

主な副作用一覧（いずれかの群で5%以上に発現）（LAIH試験）

	プラセボ群 （n=214）	本剤50mg群 （n=87）	本剤100mg群 （n=208）	本剤200mg群 （n=182）
浮動性めまい	6（2.8）	18（20.7）	76（36.5）	89（48.9）
傾眠	11（5.1）	7（8.0）	43（20.7）	40（22.0）
倦怠感	2（0.9）	6（6.9）	23（11.1）	21（11.5）
無力症	1（0.5）	5（5.7）	13（6.3）	18（9.9）
感覚鈍麻	0（0.0）	1（1.1）	10（4.8）	22（12.1）
悪心	4（1.9）	2（2.3）	10（4.8）	15（8.2）

n（%）
MedDRA/J version 23.0

1つ以上の有害事象を発現した被験者における有害事象（TEAE）の発現割合及び最大重症度[※3]
（LAIH試験）

		プラセボ群 （n=50）	本剤50mg群 （n=44）	本剤100mg群 （n=147）	本剤200mg群 （n=147）
有害事象（TEAE）の最大重症度	軽度	48（96.0）	40（90.9）	131（89.1）	124（84.4）
	中等度	2（4.0）	4（9.1）	16（10.9）	22（15.0）
	高度	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（0.7）

n（%）

浮動性めまい、回転性めまい及び主な有害事象（TEAE）の
発現までの時間（時間）及び持続時間（時間）※4（LAIH試験）

<table>
<tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">プラセボ群
（n=214）</th><th colspan="2">本剤50mg群
（n=87）</th><th colspan="2">本剤100mg群
（n=208）</th><th colspan="2">本剤200mg群
（n=182）</th></tr>
<tr><th>発現までの時間</th><th>持続時間</th><th>発現までの時間</th><th>持続時間</th><th>発現までの時間</th><th>持続時間</th><th>発現までの時間</th><th>持続時間</th></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>1.0
（0.4–1.6）</td><td>1.5
（0.4–2.0）</td><td>0.9
（0.3–1.7）</td><td>1.5
（1.0–2.8）</td><td>0.7
（0.5–0.9）</td><td>3.0
（1.2–4.1）</td><td>0.6
（0.5–1.0）</td><td>2.6
（1.5–4.7）</td></tr>
<tr><td>回転性めまい</td><td>11.5[a]
（11.5–11.5）</td><td>100.0[a]
（100.0–100.0）</td><td>1.4
（0.9–3.2）</td><td>3.4
（1.7–4.5）</td><td>0.5
（0.5–0.8）</td><td>3.3
（1.0–5.7）</td><td>0.5
（0.1–0.8）</td><td>6.0
（2.4–10.0）</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>1.0
（0.5–2.0）</td><td>2.0
（1.0–5.5）</td><td>1.6
（0.9–2.2）</td><td>3.0
（2.0–3.5）</td><td>0.9
（0.5–1.6）</td><td>3.5
（2.0–6.6）</td><td>0.8
（0.5–1.4）</td><td>3.2
（2.0–5.0）</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>3.3
（0.5–11.8）</td><td>8.5
（3.3–16.0）</td><td>0.5
（0.0–4.1）</td><td>3.8
（3.7–6.5）</td><td>0.7
（0.4–1.6）</td><td>2.9
（1.4–5.4）</td><td>1.0
（0.5–1.8）</td><td>5.8
（2.5–12.5）</td></tr>
</table>

中央値（第1四分位数-第3四分位数）
a：1例で発現

※1 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義

※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象（TEAE）と定義

※3 最大重症度は、実施医療機関により判定された

※4 主な有害事象（全本剤群での発現割合が10%以上の有害事象）及びめまい感の情報として回転性めまいの発現までの時間及び持続時間を示した。全本剤群での発現割合は、浮動性めまい39.4%（188/477例）、回転性めまい3.4%（16/477例）、傾眠19.3%（92/477例）、倦怠感10.5%（50/477例）であった。開始時間及び終了時間が欠測の場合には、補完した発現までの時間及び持続時間の結果を示した。

② 外国第Ⅲ相試験（LAHK/SPARTAN試験）（外国人データ）[14、15]

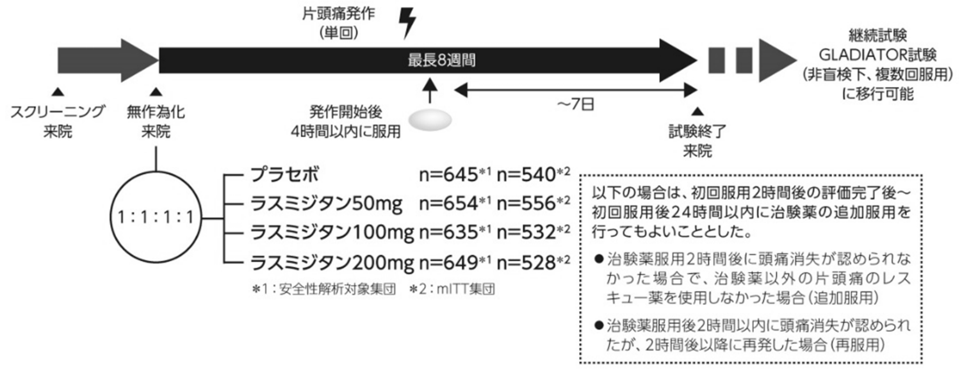
<table>
<tr><td>目的</td><td>主要目的：片頭痛における服用2時間後の頭痛消失※及び最も煩わしい随伴症状（MBS）※を本剤群とプラセボ群で比較する。
副次目的：片頭痛における頭痛消失及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失に対する本剤群の影響並びに経時変化を評価する。

※ 各評価項目の定義については評価項目の項参照</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第Ⅲ相、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>日常生活への支障がある片頭痛を有する外国人成人患者3005例
（プラセボ群751例、本剤50mg群750例、100mg群754例、200mg群750例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・ 18歳以上の男女
・ ICHD-2の診断基準1.1及び1.2.1を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者
・ 1ヵ月あたりの片頭痛発作回数が3～8回（1ヵ月の頭痛日数が15日未満）である患者
・ 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が1年以上である患者
・ 片頭痛の発症年齢が50歳未満である患者
・ MIDAS※総スコアが11以上である患者
等

※ Migraine Disability Assessment：過去3ヵ月間の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>主な除外基準</td><td>・ 過去12ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者
・ 1ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が3回超の患者
・ スクリーニング前3ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者
・ C-SSRS※の回答に基づき自殺リスクのある患者又はスクリーニング前6ヵ月以内に自殺企図が認められた患者
・ 3年以内に薬物又はアルコールの乱用歴があるもしくは乱用が認められる患者
等

※ コロンビア自殺評価スケール
注）冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴がある患者は組み入れ可能とした。</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>片頭痛予防薬使用の有無を層別因子として、対象をプラセボ群又は本剤50mg群、100mg群もしくは200mg群に、1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。被験者は、1回の片頭痛発作に対して、頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合に、治験薬（プラセボ又は本剤50mg、100mg、もしくは200mg）を発作発現後4時間以内に服用した（初回服用）。本試験では1回の片頭痛発作に対して、必要に応じて初回服用2時間後の評価完了後から初回服用後24時間以内に、レスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした※（追加服用）。被験者は、治験薬の服用後48時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。



※ 承認外の用法及び用量。本剤の承認された用法・用量は「V.3.用法及び用量」の項参照。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
<u>主要評価項目</u>
・ 初回服用2時間後に頭痛消失※1が認められた被験者の割合（本剤200mg群 vs. プラセボ群）[1]
<u>重要な副次評価項目</u>
・ 初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※2の消失が認められた被験者の割合（本剤200mg群 vs. プラセボ群）[2]
・ 初回服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（本剤100mg群 vs. プラセボ群）[3]
・ 初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合（本剤100mg群 vs. プラセボ群）[4]
・ 初回服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（本剤50mg群 vs. プラセボ群）[5]
・ 初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合（本剤50mg群 vs. プラセボ群）[6]
<u>その他の評価項目</u>
・ 各評価時点※3で頭痛消失が認められた被験者の割合
・ 各評価時点で最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
・ 各評価時点で頭痛改善※4が認められた被験者の割合
・ 日常生活への支障が認められた被験者の割合※5
・ PGI-Cスコア※6の各割合
等

＜安全性＞
有害事象※7
等</td></tr>
</table>

※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること。
  * 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
  0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。
※2 most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）。
※3 服用前、服用0.5、1、1.5、2、3、4、24及び48時間後
※4 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること。もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること。
  * 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
  0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。
※5 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし(0)、軽度の支障(1)、著しい支障(2)、絶対安静が必要(3)］を用いて評価する）を用いて評価。
※6 patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する。
※7 有害事象（TEAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義。また、重篤な有害事象（TE-SAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義。

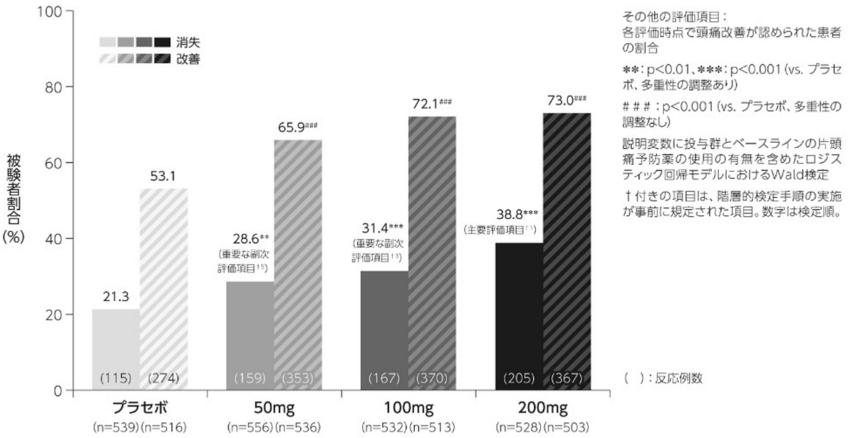
解析計画

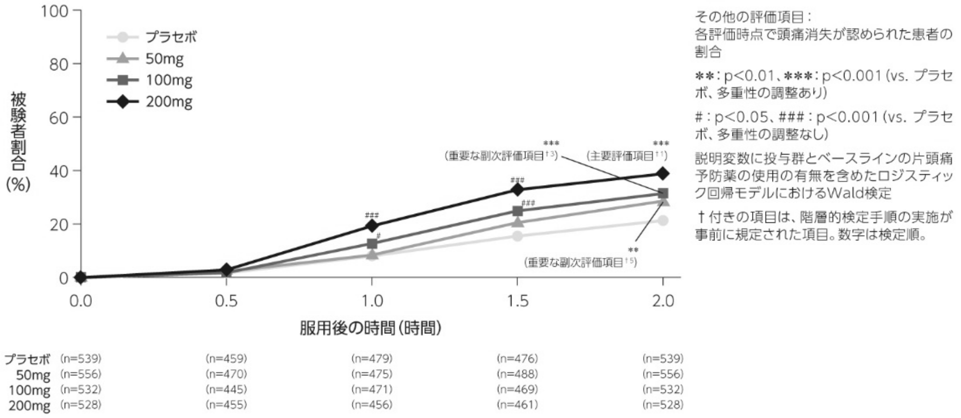
有効性の解析は電子患者日誌に基づき実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、[1][2][3][4][5][6]の順で厳格な逐次的gatekeepingを用いて第一種の過誤を調整し、いずれも検定の有意水準を片側0.025とした。その他の評価項目は両側有意水準0.05（頭痛消失の持続は片側有意水準0.025）で解析した。[1][2][3][4][5][6]は、mITT集団※1を対象に行った。安全性評価項目は、安全性解析対象集団※2を対象に行った。有害事象（TEAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義し、有害事象（TEAE）及び副作用を解析した。
主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。
頭痛消失、頭痛改善及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失の解析における欠測値及び他剤／追加の治験薬服用後のデータの取り扱いは以下にまとめた。なお、主要評価項目及び重要な副次評価項目を除き、初回及び追加の治験薬服用後の当該時点の当該評価項目で入力がなかった場合は、解析対象から除外する事前規定であった。

データの取り扱い

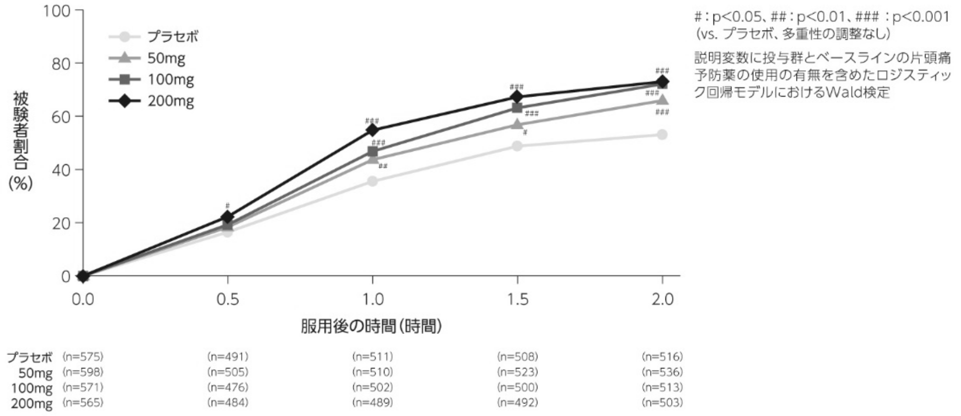
当該評価項目の入力がなかった場合（欠測値）	治験薬初回服用2時間後時点	non-responder
	治験薬初回服用2時間後時点以外	
他剤を服用した場合	治験薬初回服用2時間以内の時点	治験薬服用2時間後まではnon-responder※3、その後は評価時点のデータを使用
	治験薬初回服用2時間より後の時点	評価時点のデータを使用
追加の治験薬を服用した場合	治験薬初回服用2時間以内の時点（治験薬初回服用に対する評価）	欠測値を含め non-responder
	治験薬初回服用2時間より後の時点（治験薬初回服用に対する評価）	
	追加の治験薬を服用した時点以降のある時点で追加の治験薬に対する当該評価項目の入力がなかった場合（治験薬追加服用に対する評価）	non-responder

※1 modified intent-to-treat集団：ITT集団（無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者）のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者
※2 無作為化され1回以上治験薬を服用した被験者
※3 頭痛改善は、評価時点のデータを使用

結果	＜有効性＞ ◆頭痛消失及び頭痛改善（頭痛消失はmITT集団、頭痛改善はITT集団） 初回服用2時間後の頭痛消失及び頭痛改善 ・初回服用2時間後に頭痛消失※1、頭痛改善※2が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（頭痛消失は50mg群：p<0.01、100mg群及び200mg群：p<0.001、頭痛改善は本剤各群：p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。［頭痛消失の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）、50mg群 vs. プラセボ群、100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果。各評価時点の頭痛改善はその他の評価項目］  初回服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合 （LAHK試験、主要評価項目、重要な副次評価項目、 頭痛消失はmITT集団※3、頭痛改善はITT集団） ※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること ※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること。もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること ＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。 ※3 modified intent-to-treat集団：ITT集団（無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者）のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者 頭痛消失及び頭痛改善の推移 ・頭痛消失が認められた被験者の割合において、本剤100mg群及び200mg群では初回服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注1)（それぞれp<0.05及びp<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。［各評価時点の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）、50mg群 vs. プラセボ群、100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果］ 注1）初回服用0.5時間後は本剤各群ともプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目） ・また、頭痛改善が認められた被験者の割合において、本剤200mg群では初回服用0.5時間後から、本剤50mg群及び100mg群では初回服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注2)（それぞれp<0.05、p<0.01及びp<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（その他の評価項目） 注2）初回服用0.5時間後は本剤50mg群及び100mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）



各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合
(LAHK試験、その他の評価項目、ただし服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群は主要評価項目、服用2時間後の50mg群 vs. プラセボ群、100mg群 vs. プラセボ群は重要な副次評価項目、mITT集団)



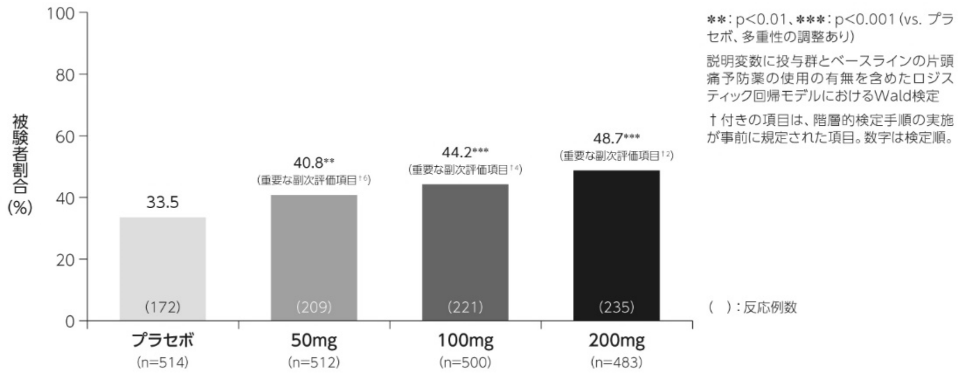
各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合
(LAHK試験、その他の評価項目、ITT集団)

◆最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失(mITT集団)

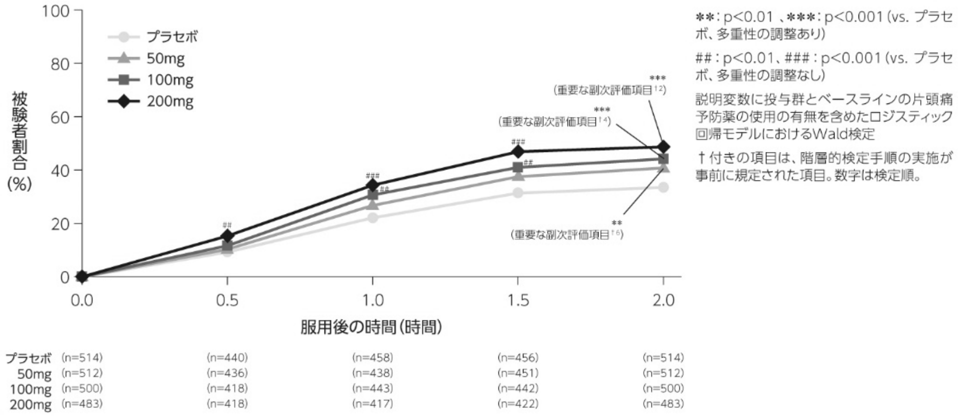
・初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)※の消失が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた(50mg群:p<0.01、100mg群及び200mg群:p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定)。

・また、200mg群では初回服用30分後から、100mg群では初回服用1時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた注)(p<0.01、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定)。[各評価時点の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の本剤各群 vs. プラセボ群(重要な副次評価項目)は検証的な解析結果]

注)本剤50mg群では服用2時間後まで有意差が認められなかった(2時間後は重要な副次評価項目、各評価時点の割合はその他の評価項目)



初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた被験者の割合
(LAHK試験、重要な副次評価項目、mITT集団)



各評価時点で最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた被験者の割合
(LAHK試験、その他の評価項目、ただし服用2時間後は重要な副次評価項目、mITT集団)

※ most bothersome symptom:悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状(服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ)

◆日常生活への支障度に及ぼす影響(ITT集団)

・初回服用2時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合(その他の評価項目)は表に示すとおりであり、初回服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた(全評価の分布に基づく。50mg群:p<0.05、100mg群及び200mg群:p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

初回服用2時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合
(LAHK試験、その他の評価項目、ITT集団)

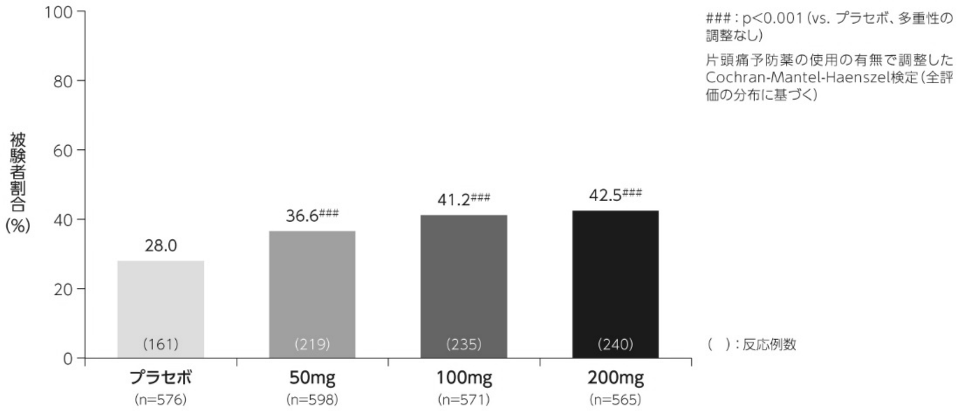
	プラセボ群 (n=576)	本剤50mg群 (n=598)	本剤100mg群 (n=571)	本剤200mg群 (n=565)
支障なし(0)	143(24.8)	187(31.3)	193(33.8)	209(37.0)
軽度の支障(1)	161(28.0)	165(27.6)	177(31.0)	145(25.7)
著しい支障(2)	139(24.1)	108(18.1)	91(15.9)	92(16.3)
絶対安静が必要(3)	73(12.7)	76(12.7)	52(9.1)	57(10.1)
p値(vs.プラセボ、多重性の調整なし)	—	p<0.05	p<0.001	p<0.001

p値:片頭痛予防薬の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定(全評価の分布に基づく)

※ 日常生活への支障度(被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか?」に対して、被験者が4段階のスケール[支障なし(0)、軽度の支障(1)、著しい支障(2)、絶対安静が必要(3)]を用いて評価する)で「支障なし(0)」と評価した被験者の割合

◆PGI-Cに及ぼす影響(ITT集団)

・初回服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。(その他の評価項目)



PGI-Cスコアの各割合：初回服用2時間後に改善が認められた被験者の割合
(LAHK試験、その他の評価項目、ITT集団)

※ PGI-C[patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール(非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した)を用いて評価する]により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合

＜安全性＞(安全性評価項目；安全性解析対象集団)

・有害事象(TEAE)※1の発現割合は、プラセボ群11.6%(75/645例)、本剤50mg群25.5%(167/654例)、100mg群36.2%(230/635例)、200mg群39.0%(253/649例)であった。
・副作用※2の発現割合は、プラセボ群10.1%(65/645例)、本剤50mg群22.9%(150/654例)、100mg群34.5%(219/635例)、200mg群37.3%(242/649例)であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。
・重篤な有害事象(TE-SAE)※3は、プラセボ群で1例(胆石症)、本剤50mg群で1例(下垂体の良性腫瘍)、100mg群で1例(低血圧)、200mg群で2例[外科手術、失神寸前の状態(各1例)]に認められた。このうち、低血圧及び失神寸前の状態は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
・試験中止に至った有害事象(TEAE)は、本剤200mg群で1例(疲労及び浮動性めまい)に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
・本試験において、死亡例の報告はなかった。

主な副作用一覧(いずれかの群で5%以上に発現)(LAHK試験)

基本語	プラセボ群 (n=645)	本剤50mg群 (n=654)	本剤100mg群 (n=635)	本剤200mg群 (n=649)
浮動性めまい	16 (2.5)	55 (8.4)	112 (17.6)	114 (17.6)
傾眠	13 (2.0)	35 (5.4)	29 (4.6)	42 (6.5)
錯感覚	6 (0.9)	16 (2.4)	37 (5.8)	40 (6.2)

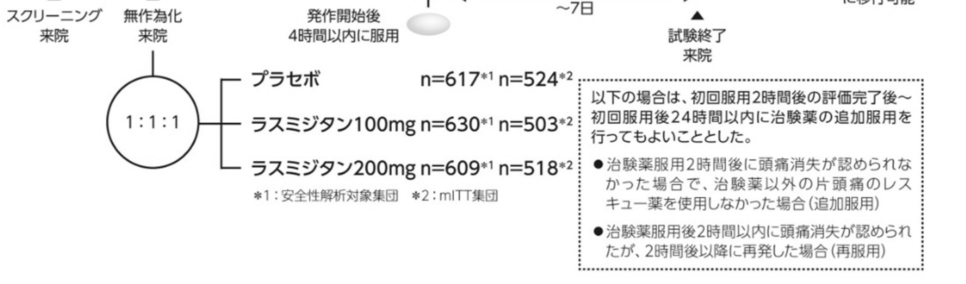
n(%)　　MedDRA/J version 23.0

※1 有害事象(TEAE)は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義

※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象(TEAE)と定義

※3 重篤な有害事象(TE-SAE)は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義

③ 外国第Ⅲ相試験（LAHJ/SAMURAI試験）（外国人データ）[16、17]

目的	主要目的：片頭痛における服用2時間後の頭痛消失※及び最も煩わしい随伴症状（MBS）※を本剤群とプラセボ群で比較する。 副次目的：片頭痛における頭痛消失及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失に対する本剤群の影響並びに経時変化を評価する。 ※ 各評価項目の定義については評価項目の項参照
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	日常生活への支障がある片頭痛を有する外国人成人患者2231例 （プラセボ群742例、本剤100mg群744例、200mg群745例）
主な選択基準	・ 18歳以上の男女 ・ ICHD-2の診断基準1.1及び1.2.1を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 ・ 1ヵ月あたりの片頭痛発作回数が3～8回（1ヵ月の頭痛日数が15日未満）である患者 ・ 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が1年以上である患者 ・ 片頭痛の発症年齢が50歳未満である患者 ・ MIDAS※総スコアが11以上である患者 等 ※ Migraine Disability Assessment：過去3ヵ月間の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）。
主な除外基準	・ 過去12ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者 ・ 1ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が3回超の患者 ・ スクリーニング前3ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者 ・ C-SSRS※の回答に基づき自殺リスクのある患者又はスクリーニング前6ヵ月以内に自殺企図が認められた患者 ・ 冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴がある患者 ・ 3年以内に薬物又はアルコールの乱用歴があるもしくは乱用が認められる患者 等 ※ コロンビア自殺評価スケール
試験方法	片頭痛予防薬使用の有無を層別因子として、対象をプラセボ群又は本剤100mg群もしくは200mg群に、1：1：1の比で無作為に割り付けた。被験者は、1回の片頭痛発作に対して、頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合に、治験薬（プラセボ又は本剤100mgもしくは200mg）を発作発現後4時間以内に服用した（初回服用）。1回の片頭痛発作に対して、必要に応じて初回服用2時間後の評価完了後から初回服用後24時間以内に、レスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした※（追加服用）。被験者は、治験薬の服用後48時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。  ※ 承認外の用法及び用量。本剤の承認された用法・用量は「V.3.用法及び用量」の項参照。

評価項目	＜有効性＞ 主要評価項目 ・ 初回服用2時間後に頭痛消失※1が認められた被験者の割合（本剤200mg群 vs. プラセボ群）[1] 重要な副次評価項目 ・ 初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※2の消失が認められた被験者の割合（本剤200mg群 vs. プラセボ群）[2] ・ 初回服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（本剤100mg群 vs. プラセボ群）[3] ・ 初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合（本剤100mg群 vs. プラセボ群）[4] その他の評価項目 ・ 各評価時点※3で頭痛消失が認められた被験者の割合 ・ 各評価時点で最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合 ・ 各評価時点で頭痛改善※4が認められた被験者の割合 ・ 日常生活への支障が認められた被験者の割合※5 ・ PGI-Cスコア※6の各割合 等 ＜安全性＞ 有害事象※7 等 ※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること。 ＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。 ※2 most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）。 ※3 服用前、服用0.5、1、1.5、2、3、4、24及び48時間後 ※4 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること。もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること。 ＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。 ※5 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし（0）、軽度の支障（1）、著しい支障（2）、絶対安静が必要（3）］を用いて評価する）を用いて評価。 ※6 patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する。 ※7 有害事象（TEAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義。また、重篤な有害事象（TE-SAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義。
解析計画	有効性の解析は電子患者日誌に基づき実施した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、[1][2][3][4]の順で厳格な逐次的gatekeepingを用いて第一種の過誤を調整し、いずれも検定の有意水準を片側0.025とした。その他の評価項目は両側有意水準0.05（頭痛消失の持続は片側有意水準0.025）で解析した。[1][2][3][4]は、mITT集団※1を対象に行った。安全性評価項目は、安全性解析対象集団※2を対象に行った。有害事象（TEAE）は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義し、有害事象（TEAE）及び副作用を解析した。 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析では、説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 頭痛消失、頭痛改善及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失の解析における欠測値及び他剤／追加の治験薬服用後のデータの取り扱いは以下にまとめた。なお、主要評価項目及び重要な副次評価項目を除き、初回及び追加の治験薬服用後の当該時点の当該評価項目で入力がなかった場合は、解析対象から除外する事前規定であった。

データの取り扱い

当該評価項目の入力がなかった場合（欠測値）	治験薬初回服用2時間後時点	non-responder
	治験薬初回服用2時間後時点以外	
他剤を服用した場合	治験薬初回服用2時間以内の時点	治験薬服用2時間後まではnon-responder※3、その後は評価時点のデータを使用
	治験薬初回服用2時間より後の時点	評価時点のデータを使用
追加の治験薬を服用した場合	治験薬初回服用2時間以内の時点（治験薬初回服用に対する評価）	欠測値を含めnon-responder
	治験薬初回服用2時間より後の時点（治験薬初回服用に対する評価）	
	追加の治験薬を服用した時点以降のある時点で追加の治験薬に対する当該評価項目の入力がなかった場合（治験薬追加服用に対する評価）	non-responder

※1 modified intent-to-treat集団：ITT集団（無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者）のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者
※2 無作為化され1回以上治験薬を服用した被験者
※3 頭痛改善は、評価時点のデータを使用

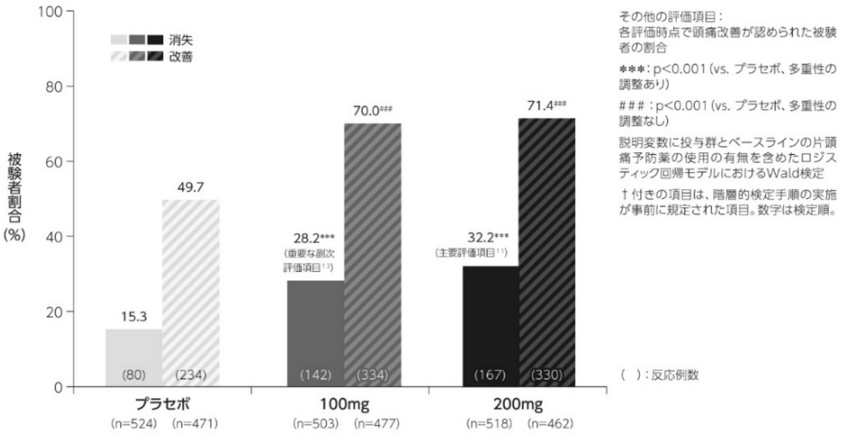
結果

＜有効性＞

◆頭痛消失及び頭痛改善（頭痛消失はmITT集団、頭痛改善はITT集団）

初回服用2時間後の頭痛消失及び頭痛改善

・初回服用2時間後に頭痛消失※1、頭痛改善※2が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。［頭痛消失の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）、100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果。各評価時点の頭痛改善はその他の評価項目］



初回服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、主要評価項目及び重要な副次評価項目、
頭痛消失はmITT集団※3、頭痛改善はITT集団）

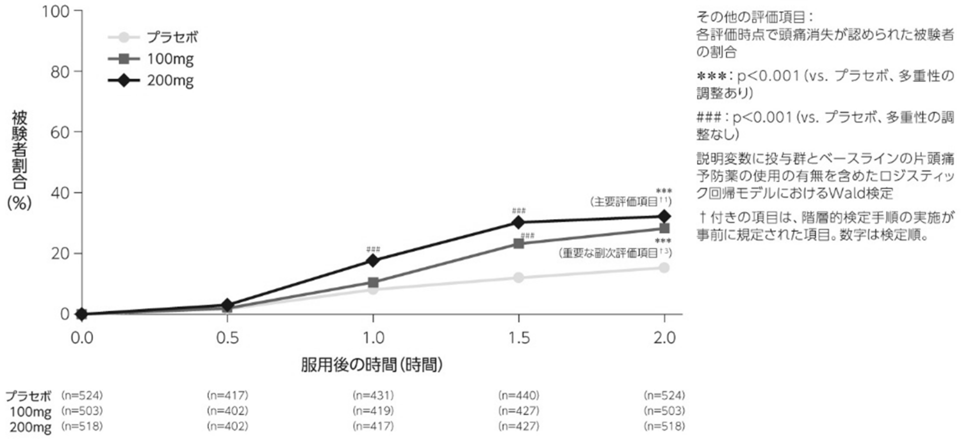
※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること。もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること
　＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
　　0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。
※3 modified intent-to-treat集団：ITT集団（無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者）のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者

頭痛消失及び頭痛改善の推移

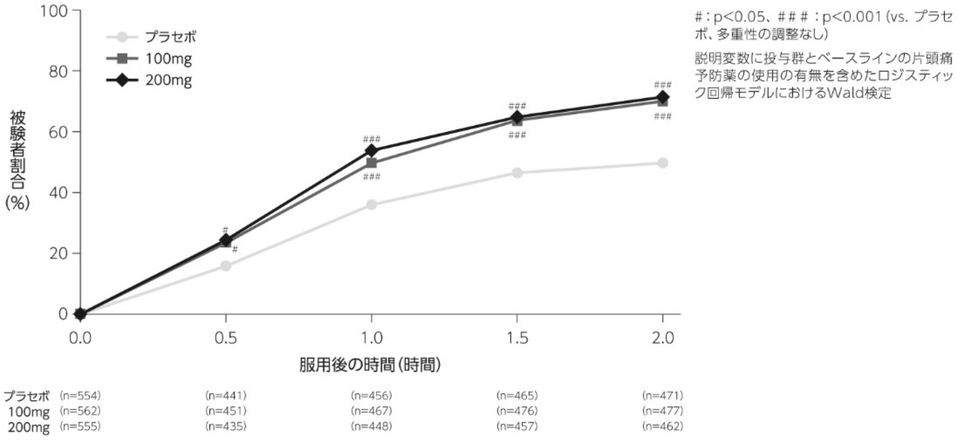
・頭痛消失が認められた被験者の割合において、本剤200mg群では初回服用1時間後から、本剤100mg群では初回服用1.5時間後から、プラセボ群との間に有意差が認められた[注)]（p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。［各評価時点の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群（主要評価項目）、100mg群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果］

注）初回服用0.5時間後は本剤各群ともプラセボ群との間に有意差が認められなかった（その他の評価項目）

・また、頭痛改善が認められた被験者の割合において、本剤各群で初回服用0.5時間後からプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（その他の評価項目）



各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、その他の評価項目、ただし服用2時間後の200mg群 vs. プラセボ群は主要評価項目、服用2時間後の100mg群 vs. プラセボ群は重要な副次評価項目、mITT集団）

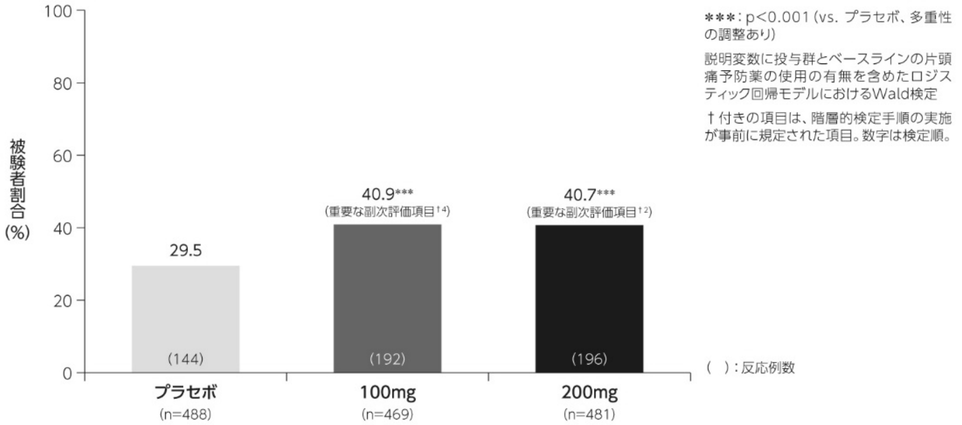


各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、その他の評価項目、ITT集団）

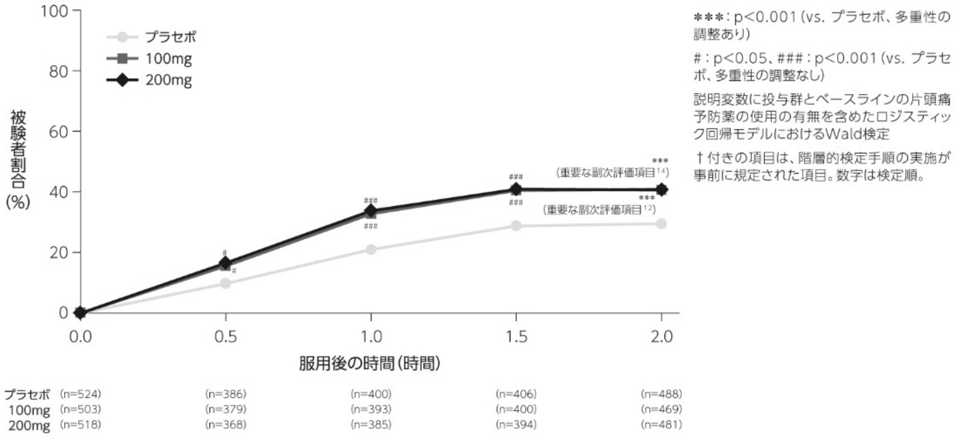
◆最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失（mITT集団）

・初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※の消失が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。

・また、本剤各群では、初回服用30分後からプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.05、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。［各評価時点の割合はその他の評価項目。なお、服用2時間後の本剤各群 vs. プラセボ群（重要な副次評価項目）は検証的な解析結果］



初回服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、重要な副次評価項目、mITT集団）



各評価時点で最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、その他の評価項目、ただし服用2時間後は重要な副次評価項目、mITT集団）

※ most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）

◆日常生活への支障度に及ぼす影響（ITT集団）

・初回服用2時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合（その他の評価項目）は表に示すとおりであり、初回服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（全評価の分布に基づく。p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。

初回服用2時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合
（LAHJ試験、その他の評価項目、ITT集団）

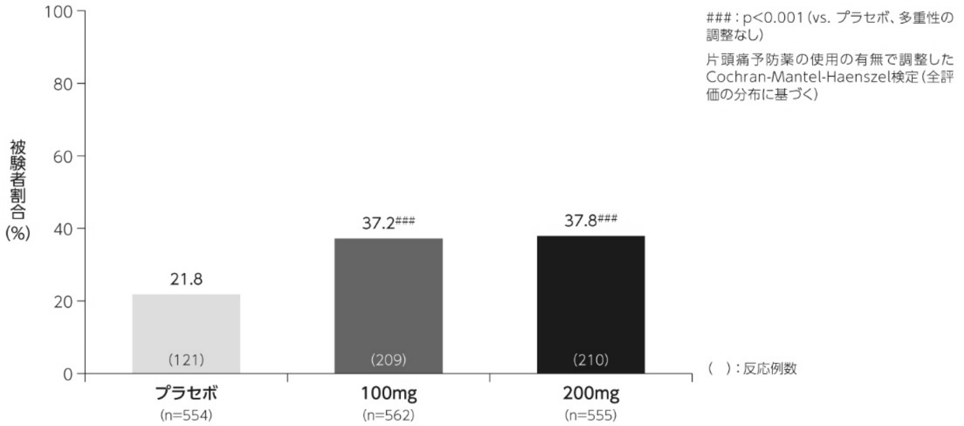
	プラセボ群 （n=554）	本剤100mg群 （n=562）	本剤200mg群 （n=555）
支障なし（0）	119（21.5）	181（32.2）	180（32.4）
軽度の支障（1）	156（28.2）	137（24.4）	115（20.7）
著しい支障（2）	122（22.0）	95（16.9）	92（16.6）
絶対安静が必要（3）	74（13.4）	64（11.4）	75（13.5）
p値（vs.プラセボ、多重性の調整なし）	－	p<0.001	p<0.001

p値：片頭痛予防薬の使用の有無で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定（全評価の分布に基づく）

※ 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし（0）、軽度の支障（1）、著しい支障（2）、絶対安静が必要（3）］を用いて評価する）で「支障なし（0）」と評価した被験者の割合

◆PGI-Cに及ぼす影響(ITT集団)

・初回服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた(p<0.001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。(その他の評価項目)



PGI-Cスコアの各割合:初回服用2時間後に改善が認められた被験者の割合
(LAHJ試験、その他の評価項目、ITT集団)

※ PGI-C[patient global impression of change:被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか?」に対して、7段階のスケール(非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した)を用いて評価する]により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合

<安全性>(安全性評価項目;安全性解析対象集団)

・有害事象(TEAE)※1の発現割合は、プラセボ群16.4%(101/617例)、本剤100mg群36.3%(229/630例)、200mg群42.7%(260/609例)であった。
・副作用※2の発現割合は、プラセボ群12.6%(78/617例)、本剤100mg群32.5%(205/630例)、200mg群38.9%(237/609例)であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。
・重篤な有害事象(TE-SAE)※3は、プラセボ群で1例(非心臓性胸痛)、本剤200mg群で2例[喘息、高血圧(各1例)]に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
・本試験において、試験中止に至った有害事象(TEAE)の報告はなかった。
・無作為化割り付け後、治験薬の服用前に1例の死亡が認められた。死因は、他剤の偶発的な過量投与であった。治験薬との因果関係はないと判断された。

主な副作用一覧(いずれかの群で5%以上に発現)(LAHJ試験)

基本語	プラセボ群 (n=617)	本剤100mg群 (n=630)	本剤200mg群 (n=609)
浮動性めまい	19 (3.1)	75 (11.9)	94 (15.4)
錯感覚	13 (2.1)	36 (5.7)	46 (7.6)
傾眠	14 (2.3)	33 (5.2)	32 (5.3)

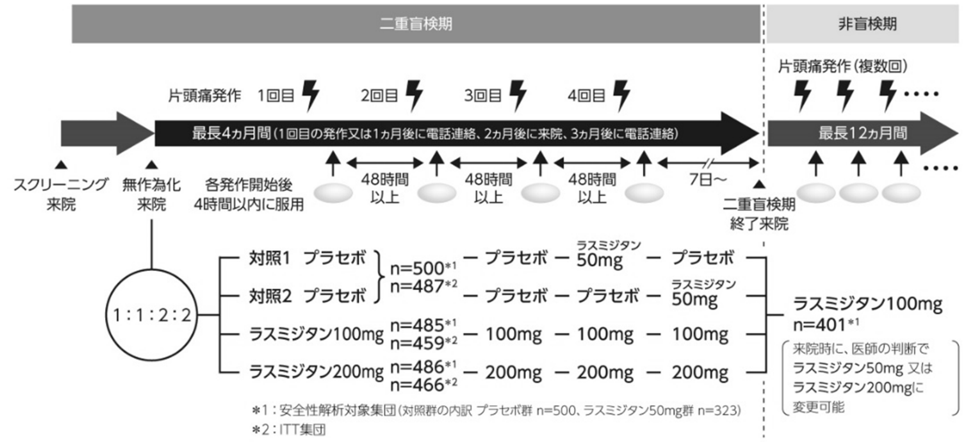
n(%) MedDRA/J version 23.0

※1 有害事象(TEAE)は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象(TEAE)と定義
※3 重篤な有害事象(TE-SAE)は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義

④ 外国第Ⅲ相試験(LAIJ/CENTURION試験)(外国人データ)(中間報告)[18、19)]

目的	＜二重盲検期＞ 主要目的:片頭痛における服用2時間後の頭痛消失※及び複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性を本剤群とプラセボ群で比較する。 副次目的:片頭痛に対する有効性を本剤群とプラセボ群で比較する。 ＜非盲検期＞ 片頭痛の日常生活への支障※に対する本剤の影響を評価する。 ※ 各評価項目の定義については評価項目の項参照
試験デザイン	＜二重盲検期＞ 第Ⅲ相、多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験 ＜非盲検期＞ 第Ⅲ相、多施設共同、前向き、非無作為化、非盲検、長期投与試験
対象	日常生活への支障がある片頭痛を有する外国人成人患者 ＜二重盲検期＞ 1613例:対照群 538例、本剤100mg群 539例、200mg群 536例 ＜非盲検期＞ 401例(片頭痛発作に対し治験薬を服用した被験者数)
主な選択基準	＜二重盲検期＞ ・18歳以上の男女 ・ICHD-3の診断基準1.1及び1.2.1を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 ・1ヵ月あたりの片頭痛発作回数が3～8回(1ヵ月の頭痛日数が15日未満)である患者 ・日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が1年以上である患者 ・片頭痛の発症年齢が50歳未満である患者 ・MIDAS※総スコアが11以上である患者 等 ＜非盲検期＞(主な組入れ基準は二重盲検期と同様) ・二重盲検期に参加し、二重盲検期で3回以上の片頭痛発作に対して治験薬を服用した患者 ・二重盲検期で早期中止しなかった患者 等 ※ 定義については評価項目の項参照
主な除外基準	・ 過去12ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者 ・ 1ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が3回超の患者 ・ スクリーニング前3ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者 ・ 自殺リスクが極めて高いと判断された患者、又はVisit 1(スクリーニング)もしくはVisit 2前1ヵ月以内にC-SSRS※の回答に基づき自殺念慮又は行動が認められた患者 ・ スクリーニング前1年以内に薬物又はアルコールの乱用歴／依存歴があるもしくは乱用／依存が認められる患者 等 ※ コロンビア自殺評価スケール 注)冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴がある患者は組み入れ可能とした。
試験方法	＜二重盲検期＞ 対象を対照群1、対照群2、本剤100mg群又は200mg群に1:1:2:2の比で無作為に割り付けた。被験者は、4回の片頭痛発作に対して、頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められず、他の片頭痛治療薬を服用していない場合に、治験薬(対照群1及び対照群2ではプラセボ3回及び本剤50mg1回※、本剤群では本剤100mg又は200mg)をそれぞれの発作発現後4時間以内に服用した。治験薬服用後48時間以上の間隔をあけて、次の片頭痛発作のための服用を行い、治験薬の服用後48時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。

<table>
<tr><td></td><td>＜非盲検期＞
二重盲検期終了後、一部の被験者は非盲検期へ移行した。非盲検期では、スクリーニング来院（二重盲検期の試験終了来院と同一）で、全例を本剤100mg群に割り付けた。以降の来院時に、有効性及び忍容性に基づき50mg又は200mgに変更可能とした。被験者は、12ヵ月間、片頭痛発作に対してそれぞれ1回ずつ、合計回数を決めずに治験薬を服用した。治験薬服用後、24時間以上の間隔をあけて、次の片頭痛発作のための服用を行い、治験薬の服用前及び服用後の規定された間隔で、治験薬服用に対する効果を紙患者日誌に記録した。



※ 対照群1はプラセボ／プラセボ／本剤50mg／プラセボの順序、対照群2はプラセボ／プラセボ／プラセボ／本剤50mgの順序で服用</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>＜有効性＞
二重盲検期
<u>主要評価項目</u>（100mg群及び200mg群 vs. プラセボ群）
・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失[※1]が認められた被験者の割合
・片頭痛発作3回のうち2回以上[※2]で服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
<u>重要な副次評価項目</u>（特に記載がないものは100mg群及び200mg群 vs. プラセボ群）
・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛改善[※3]が認められた被験者の割合
・片頭痛発作3回のうち2回以上で服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用1時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用後24時間頭痛消失が持続[※4]した被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用1時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（200mg群 vs. プラセボ群）
・トリプタンでは不十分であった被験者集団[※5]で最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合[※6]
等
<u>その他の副次評価項目</u>
・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）[※7]の消失が認められた被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用後各評価時点[※8]で頭痛消失が認められた被験者の割合
・最初の片頭痛発作時の服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合[※9]
等
<u>その他の副次評価項目（複数回の発作に対する一貫した有効性）</u>
・トリプタンでは不十分であった被験者集団とその他の被験者集団での、片頭痛発作3回のうち2回以上で頭痛消失が認められた被験者の割合
等

非盲検期
<u>主要評価項目</u>
MIDAS[※10]総スコアの二重盲検期のベースラインからの平均変化量
<u>主な副次評価項目</u>
MIDASの頭痛重症度、頭痛日数及びスコア分類の二重盲検期のベースラインからの平均変化量</td></tr>
</table>

	＜安全性＞ 有害事象※11 等 ※1　頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること。 ＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。 ※2　本剤100mg群及び200mg群は、同じ治験薬を服用した最初の3回の発作のみを対象とした。 ※3　頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること、もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること。 ＊ 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。 ※4　片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛が消失していること。 ※5　「トリプタンでは不十分であった被験者」の定義は患者背景の項を参照。 ※6　日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし（0）、軽度の支障（1）、著しい支障（2）、絶対安静が必要（3）］を用いて評価する）で「支障なし（0）」と評価した被験者の割合。 ※7　most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）。 ※8　服用前、服用0.5、1、2、4、6、24及び48時間後 ※9　PGI-C［patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する］により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合。 ※10　Migraine Disability Assessment：過去3ヵ月間の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）。 ※11　有害事象（AE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義し、有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義。また、重篤な有害事象（SAE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての重篤な有害事象と定義し、重篤な有害事象（TE-SAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義。
解析計画	有効性の解析は患者日誌に基づき実施した。 主要評価項目及び重要な副次評価項目は、ITT集団※1及びITT-consistency集団※2を対象とした。 安全性評価項目は、安全性解析対象集団※3を対象とした。 主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の調整では、Graphical approachを用いて第1種の過誤を調整した。第1種の過誤は、まず、最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合について、本剤各群とプラセボ群を比較する仮説検定に割り当てられた。続く片頭痛発作3回のうち2回以上で服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合について、本剤各群とプラセボ群を比較する仮説検定は、最初の仮説が棄却された場合にのみ実施した。ある仮説が棄却された場合には、その仮説検定に割り当てられた第1種の過誤は定められた他の仮説検定に再利用された。主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析の検定に対応する全体の第1種の過誤は厳格に片側0.025に制御された。なお、実際の解析は両側有意水準0.05で実施した。 主要評価項目は、説明変数に投与群と地域を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析し、有意水準を両側0.05とした。その他の副次評価項目は、主要評価項目と同様のロジスティック回帰分析を用いて解析した。 また、事前に規定した有効性の部分集団解析［トリプタンでは不十分であった被験者（トリプタンでは不十分であった被験者／トリプタンで反応が得られた被験者又はその他のITT集団の被験者）］を行った。 頭痛消失、頭痛改善及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失の解析において、特定の評価時点で当該評価項目の入力がなかった場合（欠測値）、及び他剤を服用した場合の他剤服用後は、non-responderとした。 安全性の解析では、治療した片頭痛発作ごとの有害事象（TEAE）の評価等を行った。有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義し、有害事象（TEAE）及び副作用を解析した。 ※1 無作為化され1回以上治験薬を服用し、服用2時間後までに頭痛の重症度の評価結果が得られた被験者 ※2 ITT集団のうち、複数回の発作に対する一貫した有効性に関するいずれかの解析に対して、治療成功又は不応の十分な評価結果が得られた被験者* ＊ 片頭痛発作3回のうち2回以上に対する効果の評価では、最初の2回又は3回のITTの評価対象となる片頭痛発作に対して、2回以上の治療成功又は不応の結果が得られた被験者 ※3 無作為化され1回以上治験薬を服用した被験者

患者背景

ベースラインのトリプタン使用経験（ITT集団）＜二重盲検期＞

	対照群 （n=487）	本剤100mg群 （n=459）	本剤200mg群 （n=466）
トリプタン治療歴あり（n）	318	294	306
トリプタンでは不十分であった被験者[n（%）]	204（64.2）	196（66.7）	212（69.3）

「トリプタンでは不十分であった被験者」の定義

「トリプタンでは不十分であった被験者」とは、以下のいずれか1つに該当する場合とした。

トリプタンで一貫した効果が得られなかった被験者	服用2時間後の頭痛消失なし
	最近の片頭痛発作3回のうち2回で頭痛消失なし
トリプタン治療を中止したことのある被験者※1	有効性の欠如
	忍容性の問題
	禁忌（トリプタンの添付文書に基づく）
mTOQ-6［migraine treatment optimization questionnaire（the 6-item version）］[20)]：片頭痛治療の最適化に関する質問票-6項目版][20)]のうちの4項目の合計スコア（最高24）が低い患者※2	合計スコアが5以下

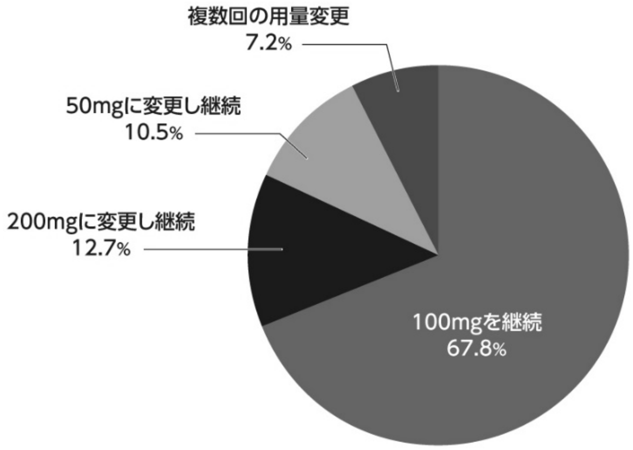
※1 現在、トリプタンを服用していない

※2 現在、トリプタンの使用もある被験者

本剤の用量変更（安全性解析対象集団）＜非盲検期＞

非盲検期では、全例が本剤100mg群に割り付けられたが、以降の来院時に、50mgへの減量や200mgへの増量が認められた。50mgへの主な変更理由は、有害事象が69.0%、200mgへの変更理由は、不十分な有効性が90.2%であった。

本剤100mgを継続した被験者は67.8%、200mgに増量し以降継続した被験者は12.7%、50mgに減量し以降継続した被験者は10.5%、複数回の用量変更を行った被験者は7.2%であった。



結果

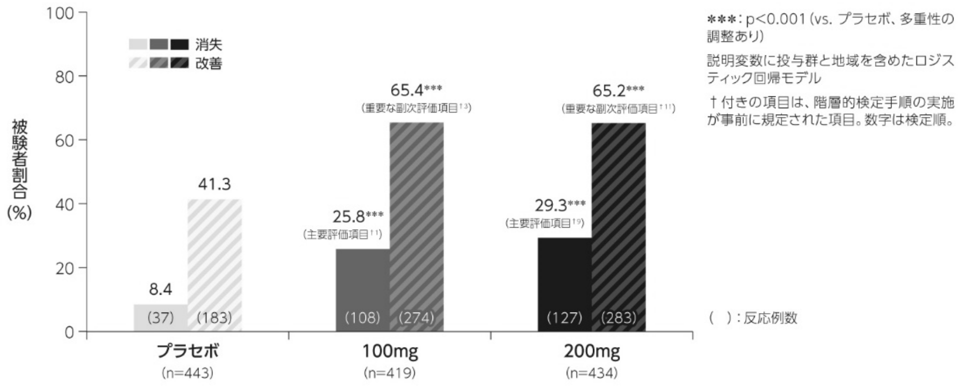
＜有効性＞

◆最初の片頭痛発作＜二重盲検期＞

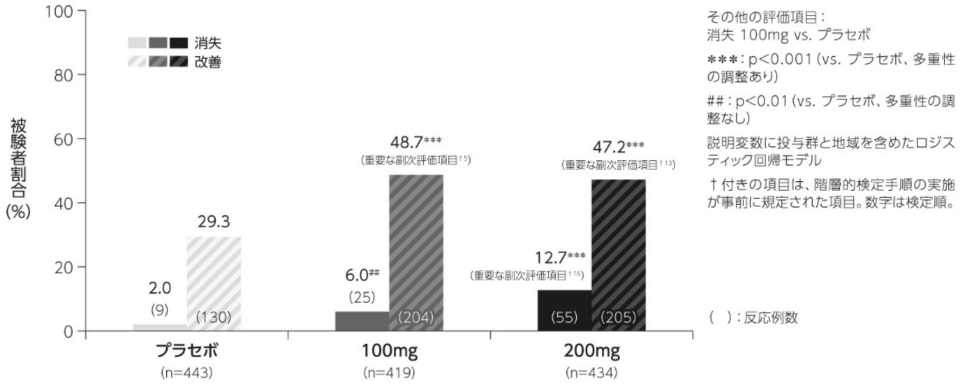
頭痛消失及び頭痛改善（ITT集団）

・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失※1及び頭痛改善※2が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（頭痛消失は主要評価項目、頭痛改善は重要な副次評価項目であり、検証的な解析結果）

・また、最初の片頭痛発作時の服用1時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合においても、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（消失の100mg群：p<0.01、消失の200mg群、改善の100mg群及び200mg群：p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（頭痛消失の200mg群、頭痛改善の100mg群及び200mg群は重要な副次評価項目であり、検証的な解析結果。頭痛消失の100mg群はその他の副次評価項目）



最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
(LAIJ試験、主要評価項目、重要な副次評価項目、ITT集団)



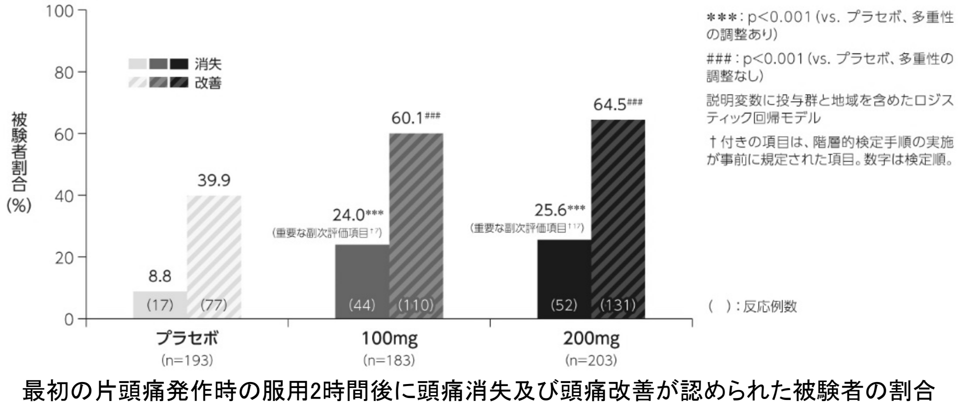
最初の片頭痛発作時の服用1時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
(LAIJ試験、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、ITT集団)

※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること、もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること

* 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。

<u>トリプタンでは不十分であった被験者における頭痛消失及び頭痛改善(ITT集団のうちトリプタンでは不十分であった被験者)(サブグループ解析)</u>

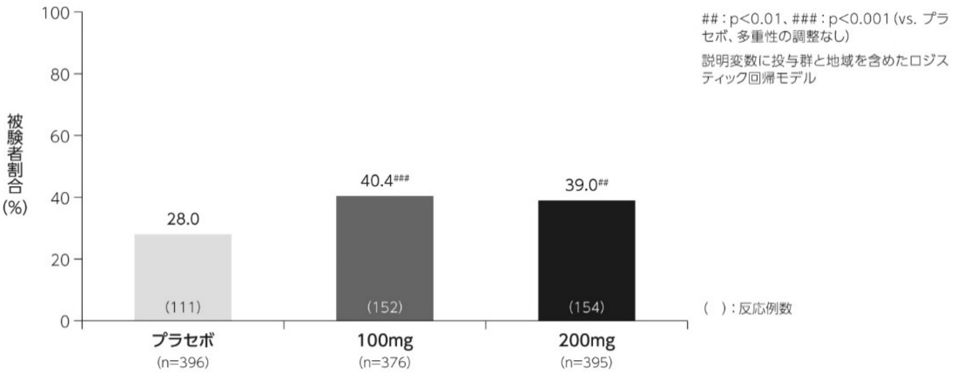
・トリプタンでは不十分であった被験者集団で部分集団解析を行った。その結果、最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた(p<0.001、ロジスティック回帰モデル)。(サブグループ解析、頭痛消失は重要な副次評価項目)



最初の片頭痛発作時の服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
(LAIJ試験、重要な副次評価項目、その他の副次評価項目、
サブグループ解析、ITT集団のうちトリプタンでは不十分であった被験者)

最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失（ITT集団）

・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）※の消失が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（100mg群：p<0.001、200mg群：p<0.01、ロジスティック回帰モデル）。（その他の副次評価項目）

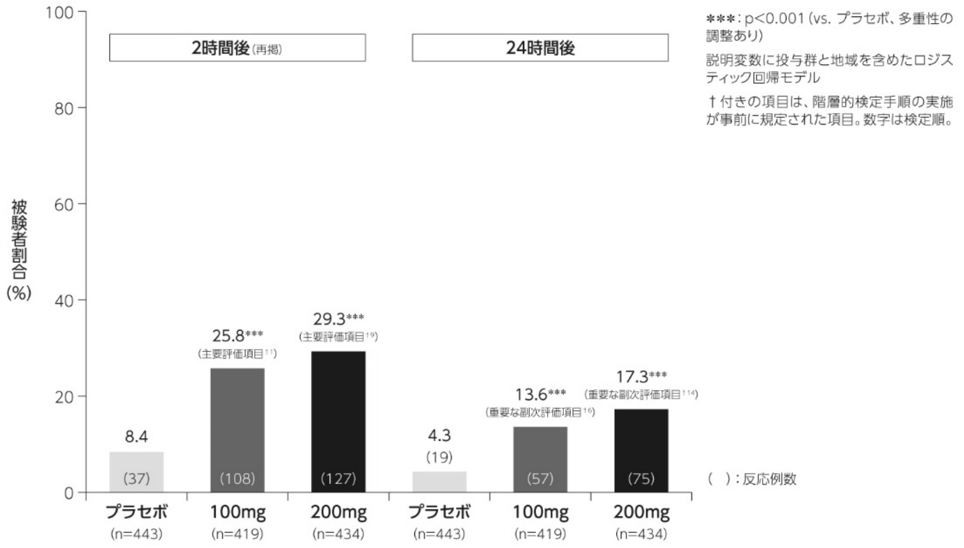


最初の片頭痛発作時の服用2時間後に
最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
（LAIJ試験、その他の副次評価項目、ITT集団）

※ most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）

頭痛消失の持続（ITT集団）

・最初の片頭痛発作時の服用後24時間頭痛消失が持続※した被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（100mg群及び200mg群：p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（重要な副次評価項目、検証的な解析結果）

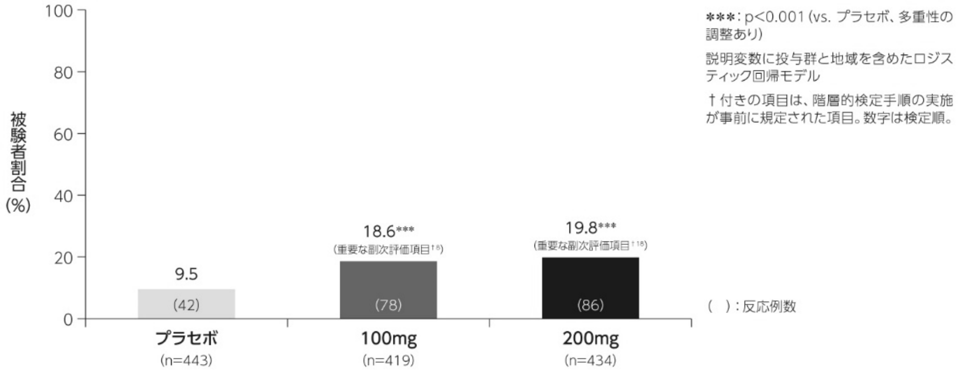


最初の片頭痛発作時の服用後24時間頭痛消失が持続した被験者の割合
（LAIJ試験、重要な副次評価項目、ITT集団）

※ 片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬を用いずに、治験薬服用2時間後に頭痛が消失し、24時間後の時点でも頭痛が消失していること

日常生活への支障度に及ぼす影響（ITT集団）

・最初の片頭痛発作時の服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差があった（p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（重要な副次評価項目、検証的な解析結果）

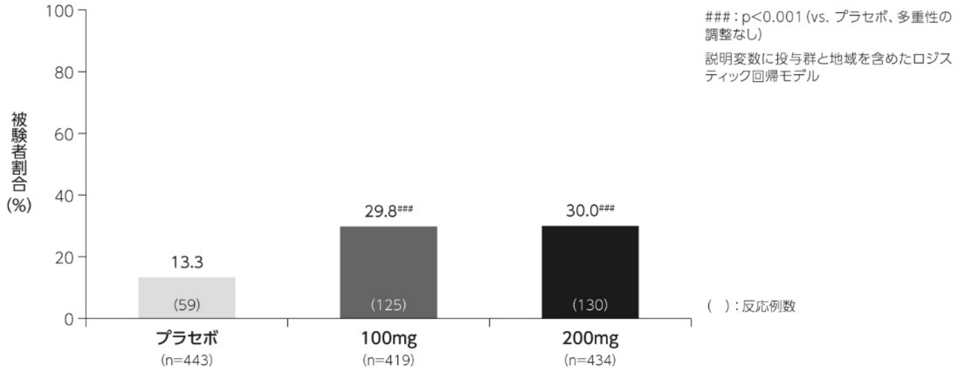


最初の片頭痛発作時の服用2時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合
（LAIJ試験、重要な副次評価項目、ITT集団）

※ 日常生活への支障度（被験者による、日常生活への支障度に関する評価スケール。質問「日常生活への支障はどの程度ですか？」に対して、被験者が4段階のスケール［支障なし（0）、軽度の支障（1）、著しい支障（2）、絶対安静が必要（3）］を用いて評価する）で「支障なし（0）」と評価した被験者の割合

PGI-Cに及ぼす影響（ITT集団）

・最初の片頭痛発作時の服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合※において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差があった（p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（その他の副次評価項目）



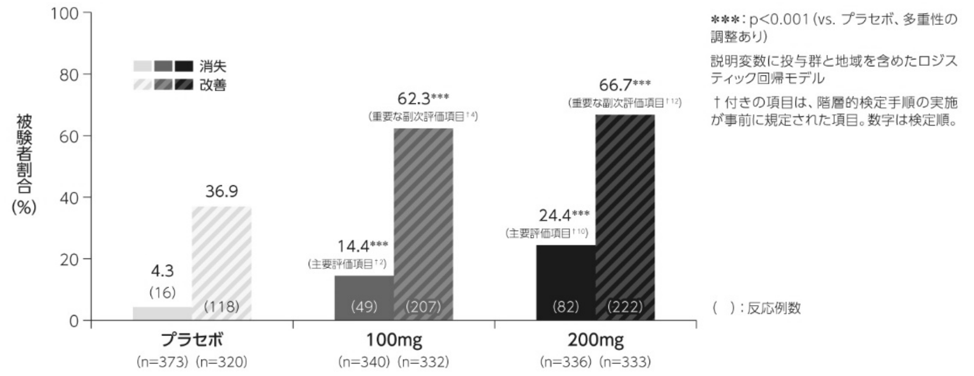
最初の片頭痛発作時の服用2時間後にPGI-C改善が認められた被験者の割合
（LAIJ試験、その他の副次評価項目、ITT集団）

※ PGI-C［patient global impression of change：被験者による変化に関する包括印象度の評価スケール。質問「治験薬服用後の印象はどのようですか？」に対して、7段階のスケール（非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した）を用いて評価する］により治験薬服用後の印象を「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」と評価した被験者の割合

◆複数回の片頭痛発作＜二重盲検期＞

頭痛消失及び頭痛改善（ITT-consistency集団）

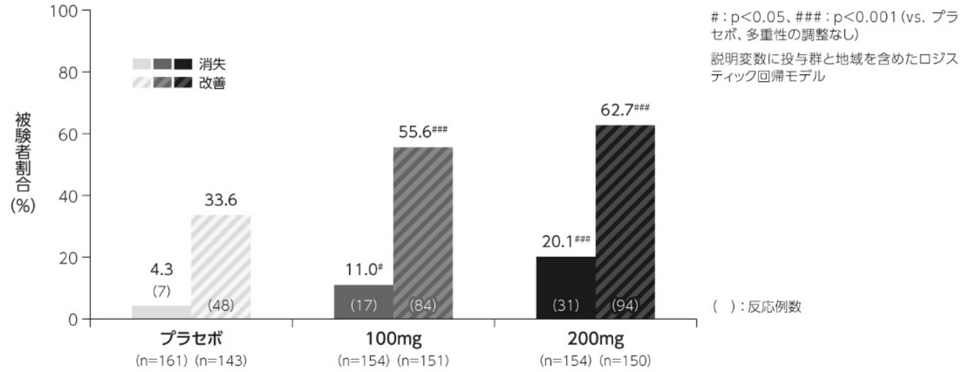
・片頭痛発作3回のうち2回以上で、服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（p<0.001、ロジスティック回帰モデル）。（頭痛消失は主要評価項目、頭痛改善は重要な副次評価項目であり、検証的な解析結果）



片頭痛発作3回のうち2回以上で
頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合：服用2時間後
（LAIJ試験、主要評価項目、重要な副次評価項目、ITT-consistency集団）

<u>トリプタンでは不十分であった被験者における頭痛消失及び頭痛改善（ITT-consistency集団のうちトリプタンでは不十分であった被験者）（サブグループ解析）</u>

・トリプタンでは不十分であった被験者集団で部分集団解析を行った。その結果、片頭痛発作3回のうち2回以上で、服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合において、本剤各群とプラセボ群との間に有意差が認められた（消失の100mg群：$p<0.05$、消失の200mg群、改善の100mg群及び200mg群：$p<0.001$、ロジスティック回帰モデル）。（その他の副次評価項目、サブグループ解析）



片頭痛発作3回のうち2回以上で
頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合：服用2時間後
（LAIJ試験、その他の副次評価項目、サブグループ解析、ITT-consistency集団のうち
トリプタンでは不十分であった被験者）

＜安全性＞（安全性評価項目；安全性解析対象集団）

<u>◆二重盲検期</u>

・発作回数を問わない有害事象（TEAE）※1発現割合は、対照群36.8%（184/500例）［プラセボ服用時32.4%（162/500例）、本剤50mg服用時17.0%（55/323例）］、本剤100mg群67.6%（328/485例）、200mg群72.2%（351/486例）であった。なお、プラセボ群は最大で3回の片頭痛発作に対して、本剤50mg群は1回の片頭痛発作に対して、100mg群及び200mg群は最大で4回の片頭痛発作に対して、それぞれ服用した。

・発作回数を問わない副作用※2発現割合は、対照群25.8%（129/500例）［プラセボ服用時22.6%（113/500例）、本剤50mg服用時13.3%（43/323例）］、本剤100mg群63.1%（306/485例）、200mg群69.5%（338/486例）であった（各群の発作回数の内訳は有害事象と同様）。主な副作用は、下記の表のとおりであった。

・重篤な有害事象（SAE）※3は、対照群で7例8件［肝障害、子宮内膜症、自殺念慮、喘息、頭痛、嘔吐、肺腺癌、靱帯断裂（各1件）］、本剤100mg群で7例8件［虫垂炎（2件）、不正子宮出血、血栓性痔核、気管腫瘤、喘息、片頭痛、前庭性片頭痛（各1件）］、200mg群で8例12件［セロトニン症候群、口腔膿瘍、月経過多、片麻痺性片頭痛、感覚消失、気管支炎、薬物乱用頭痛、片頭痛、手骨折、下肢骨折、中耳炎、上咽頭癌第3期（各1件）］に認められ、そのうち、肝障害、自殺念慮（いず

れもプラセボ服用時)、喘息(本剤100mg群)、片麻痺性片頭痛及びセロトニン症候群(本剤200mg群)は重篤な有害事象(TE-SAE)※4であった。このうちセロトニン症候群は、本剤200mgとの因果関係が否定できないと判断された。
・試験中止に至った有害事象(AE)※5は、対照群で6例、本剤100mg群で36例、200mg群で37例に認められた。主な中止理由は、対照群で疲労(2例)、100mg群及び200mg群で浮動性めまい(それぞれ11例及び9例)であった。
・本試験において、死亡例の報告はなかった。

主な副作用一覧(いずれかの群で5%以上に発現)(LAIJ試験)

基本語	対照群(n=500)		本剤100mg群 (n=485)	本剤200mg群 (n=486)
	プラセボ服用時 (n=500)	本剤50mg服用時 (n=323)		
浮動性めまい	28 (5.6)	19 (5.9)	147 (30.3)	178 (36.6)
錯感覚	14 (2.8)	7 (2.2)	69 (14.2)	93 (19.1)
悪心	20 (4.0)	4 (1.2)	51 (10.5)	68 (14.0)
疲労	13 (2.6)	6 (1.9)	51 (10.5)	67 (13.8)
傾眠	10 (2.0)	2 (0.6)	32 (6.6)	53 (10.9)
回転性めまい	4 (0.8)	3 (0.9)	41 (8.5)	47 (9.7)
無力症	1 (0.2)	1 (0.3)	21 (4.3)	30 (6.2)
筋力低下	2 (0.4)	0 (0.0)	21 (4.3)	29 (6.0)

n(%) MedDRA/J version 23.0

◆非盲検期(中間報告)
・有害事象(TEAE)※1発現割合は、本剤群61.6%(247/401例)であった。
・副作用※2発現割合は、本剤群53.6%(215/401例)であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。
・重篤な有害事象(SAE)※3は、本剤群で8例10件[虫垂切除、虫垂癌、事故、節足動物刺傷アレルギー、骨折治療、粉砕骨折、片頭痛、基底細胞癌、卵巣嚢胞捻転、子宮平滑筋腫(各1件)]に認められ、そのうち、片頭痛は重篤な有害事象(TE-SAE)※4であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。
・試験中止に至った有害事象(AE)※5は、本剤群で14例[浮動性めまい(6例)、無力症(2例)、不安、運動失調、うつ病、不快感、心拍数不整、回転性めまい(各1例)]に認められた。
・本試験において、治験薬との因果関係が否定されていない死亡例は認められなかった。

主な副作用一覧(5%以上に発現)(LAIJ試験)

基本語	本剤群(n=401)
浮動性めまい	106 (26.4)
錯感覚	51 (12.7)
疲労	39 (9.7)
悪心	34 (8.5)
回転性めまい	32 (8.0)
傾眠	28 (7.0)
無力症	21 (5.2)

n(%) MedDRA/J version 23.0
データカットオフ日:2020年6月12日

※1 有害事象(TEAE)は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象(TEAE)と定義
※3 重篤な有害事象(SAE)は割り付け後、試験完了までの期間のすべての重篤な有害事象と定義
※4 重篤な有害事象(TE-SAE)は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義
※5 有害事象(AE)は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義

◆治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象を発現した被験者の割合

・治療した片頭痛発作が4回の被験者を対象として、治療した発作ごとに1件以上の有害事象（TEAE）※を発現した被験者の割合を評価した。その結果、二重盲検期においては、100mg群では1回目の発作で49.8%、4回目で32.0%であり、200mg群では1回目の発作で54.8%、4回目で33.2%であった。同様に、非盲検期においては、1回目の発作で38.0%、4回目で28.7%であった。

治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象（TEAE）を発現した被験者の割合
＜二重盲検期＞（LAIJ試験）

	1回目の発作	2回目の発作	3回目の発作	4回目の発作
プラセボ群（n=266）	51（19.2）	37（13.9）	27（10.2）[a]	—[b]
本剤100mg群（n=253）	126（49.8）	86（34.0）	78（30.8）	81（32.0）
本剤200mg群（n=241）	132（54.8）	110（45.6）	92（38.2）	80（33.2）

n（%）
a：3又は4回目
b：左列に含む

治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象（TEAE）を発現した被験者の割合
＜非盲検期＞（LAIJ試験）

	1回目の発作	2回目の発作	3回目の発作	4回目の発作
本剤群（n=237）	90（38.0）	71（30.0）	73（30.8）	68（28.7）

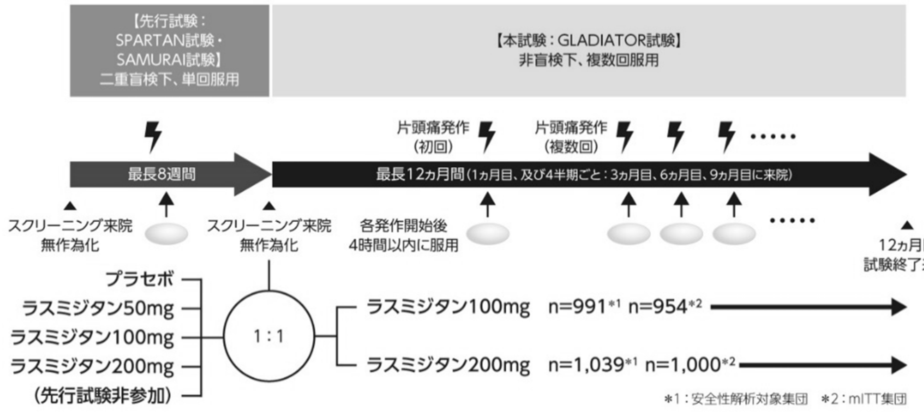
n（%）
データカットオフ日：2020年6月12日

※ 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義

2） 安全性試験

① 外国第Ⅲ相長期安全性試験（LAHL/GLADIATOR試験）（外国人データ）[21、22]

目的	主要目的：片頭痛に対する本剤の長期間間欠的な服用の安全性及び忍容性を探索する。 副次目的：片頭痛に対する本剤の長期有効性を探索する。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、前向き、無作為化、非盲検、長期投与試験
対象	日常生活への支障がある片頭痛を有する外国人成人患者2171例（LAHK試験及びLAHJ試験を完了した1355例及び765例を含む） （100mg群1046例、200mg群1125例）
主な選択基準	・前兆の有無にかかわらず、IHSによる国際頭痛分類（ICHD-2004）の診断基準を満たす片頭痛患者 ・第Ⅲ相試験であるLAHK試験又はLAHJ試験を完了した患者 等
主な除外基準	LAHK試験又はLAHJ試験を参照
試験方法	対象を本剤100mg群又は200mg群に、1：1の比で無作為に割り付けた。被験者は、初回の片頭痛発作に対して、頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合に、本剤100mg又は200mgを発作発現後4時間以内に服用した。本試験では、服用2時間後の評価完了後から服用後24時間以内に、レスキュー治療又は再発治療のための本剤の追加服用又は再服用をしてもよいこととした※[1,2]。最長12ヵ月間の試験期間中に発生した複数回の片頭痛発作に対して、初回の服用と同様に、割り付けられた用量の本剤の服用を行い、服用前及び服用後の規定された間隔で、本剤服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。

<table>
<tr><td></td><td>


※1 治験実施計画書の改訂後は、追加服用は本剤100mg群のみ可能とした。
※2 承認外の用法及び用量。本剤の承認された用法・用量は「V.3.用法及び用量」の項参照。
</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>
<u>主要評価項目</u>
安全性（有害事象※1等）
<u>副次評価項目</u>
・頭痛消失※2が認められた発作及び被験者の割合
・頭痛改善※3が認められた発作及び被験者の割合
・最も煩わしい随伴症状（MBS）※4の消失が認められた発作及び被験者の割合
・MIDAS※5スコア
等

※1 有害事象（AE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義し、有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義した。また、重篤な有害事象（TE-SAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義した。
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること。
※3 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること、もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること。
* 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。
※4 most bothersome symptom：悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状（服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ）。
※5 Migraine Disability Assessment：過去3ヵ月間の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）。
</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>
有効性の解析は電子患者日誌に基づき実施した。有効性の解析はITT集団※1又はmITT集団※2を対象に行い、安全性の解析は安全性解析対象集団※3を対象に行った。有効性評価項目では、各発作に対する有効性を12ヵ月の全期間及び四半期ごと※4に評価した。被験者ごとの有効性を、治療した各発作（1～5回目、10回目、15回目、20回目）ごとに評価した。また、事前に規定した部分集団解析として、治療した発作回数が5回以上の被験者の評価を行った。
頭痛消失及び最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失の解析において、本剤服用2時間以内にレスキュー薬を用いた場合は解析から除外した。
安全性の解析では、治療した片頭痛発作が5回以上の患者集団における有害事象（TEAE）の評価等を行った。有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義し、有害事象（TEAE）及び副作用を解析した。

※1 無作為化され1回以上治験薬を服用し、試験評価を実施した被験者
※2 modified intent-to-treat集団：ITT集団のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した被験者
※3 無作為化され1回以上治験薬を服用した被験者
※4 各被験者の試験期間の3ヵ月ごと
</td></tr>
</table>

結果	＜安全性＞（主要評価項目；安全性解析対象集団） ・治療回数を問わない有害事象（TEAE）※1の発現割合は、本剤100mg群45.1%（447/991例）、200mg群52.5%（545/1,039例）であった。 ・治療回数を問わない副作用※2の発現割合は、本剤100mg群37.3%（370/991例）、200mg群45.8%（476/1,039例）であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。 ・重篤な有害事象（TE-SAE）※3は、本剤100mg群で3例［蜂巣炎、癰（よう）、四肢膿瘍（各1例）］、200mg群で8例12件［胃炎（2件）、急性胆嚢炎、再発甲状腺癌、徐脈、洞結節機能不全、腰部脊柱管狭窄症、副鼻腔炎、尿路感染、腎結石症、憩室炎、子宮内膜症（各1件）］に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。 ・試験中止に至った有害事象（AE）※4は、本剤100mg群で113例、200mg群で148例に認められた。主な中止理由は浮動性めまい（100mg群で28例、200mg群で44例）であった。 ・本試験において、死亡例の報告はなかった。

主な副作用一覧（いずれかの群で5%以上に発現）（LAHL試験）

基本語	本剤100mg群 （n=991）	本剤200mg群 （n=1039）
浮動性めまい	152（15.3）	216（20.8）
傾眠	77（7.8）	94（9.0）
錯感覚	51（5.1）	84（8.1）
疲労	46（4.6）	60（5.8）
悪心	35（3.5）	53（5.1）

n（%）　MedDRA/J version 23.0

※1 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象（TEAE）と定義
※3 重篤な有害事象（TE-SAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した重篤な有害事象と定義
※4 有害事象（AE）は割り付け後、試験完了までの期間のすべての有害事象と定義

◆治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象を発現した被験者の割合
・治療した片頭痛発作が5回以上の被験者集団において、治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象（TEAE）※を発現した被験者の割合は、100mg群では1回目の発作で20.5%、5回目で10.9%であり、200mg群では1回目の発作で27.5%、5回目で14.5%であった。

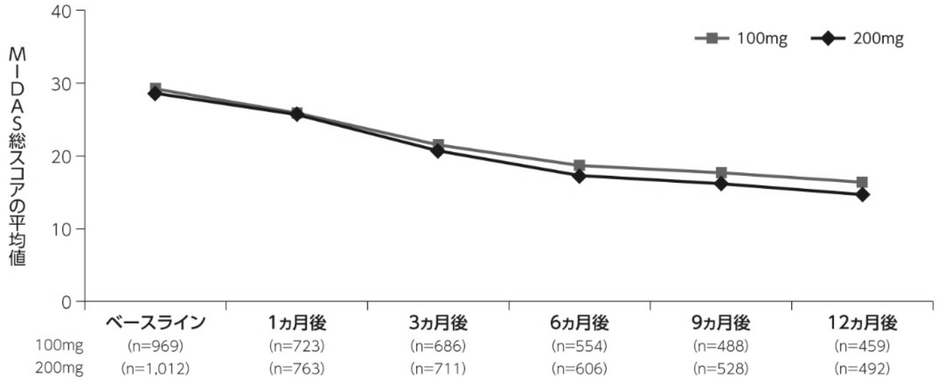
治療した片頭痛発作ごとにみた、1件以上の有害事象（TEAE）を発現した被験者の割合
（治療した片頭痛発作が5回以上の被験者集団）（LAHL試験）

	1回目の発作	2回目の発作	3回目の発作	4回目の発作	5回目の発作
本剤 100mg群 （n=576）	118（20.5）	76（13.2）	75（13.0）	60（10.4）	63（10.9）
本剤 200mg群 （n=579）	159（27.5）	113（19.5）	104（18.0）	89（15.4）	84（14.5）

n（%）

※ 有害事象（TEAE）は服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義

＜有効性＞
◆MIDAS総スコアに及ぼす影響（ITT集団）
・片頭痛関連の支障度をMIDAS※により評価したところ、本剤100mg群、200mg群におけるMIDAS総スコアは、それぞれベースライン時では29.2、28.6（重度の支障）、12カ月後では16.4、14.7（中等度の支障）であった。（副次評価項目）



MIDASスコア（LAHL試験、副次評価項目、ITT集団）

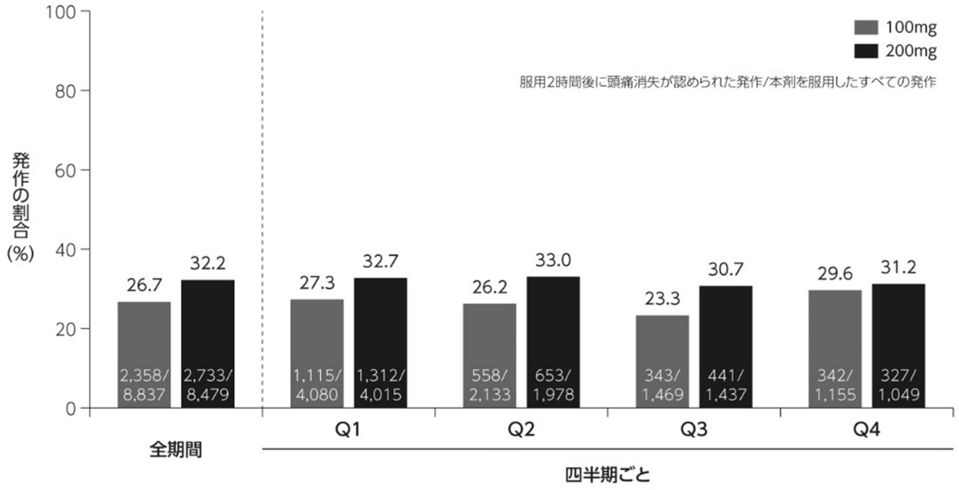
※ MIDAS（Migraine Disability Assessment）：過去3ヵ月の片頭痛関連の支障度を定量化する自己評価スケール。総スコアは、過去3ヵ月間の仕事、家事及び社会的活動が不可能であった日数、又はこれらの活動での生産性が低下した日数を合計して算出する。総スコアが高いほど日常生活の支障度が高いことを示す（総スコア11～20は中等度の支障、21～40は重度の支障）

◆頭痛消失及び頭痛改善（頭痛消失はmITT集団、頭痛改善はITT集団）

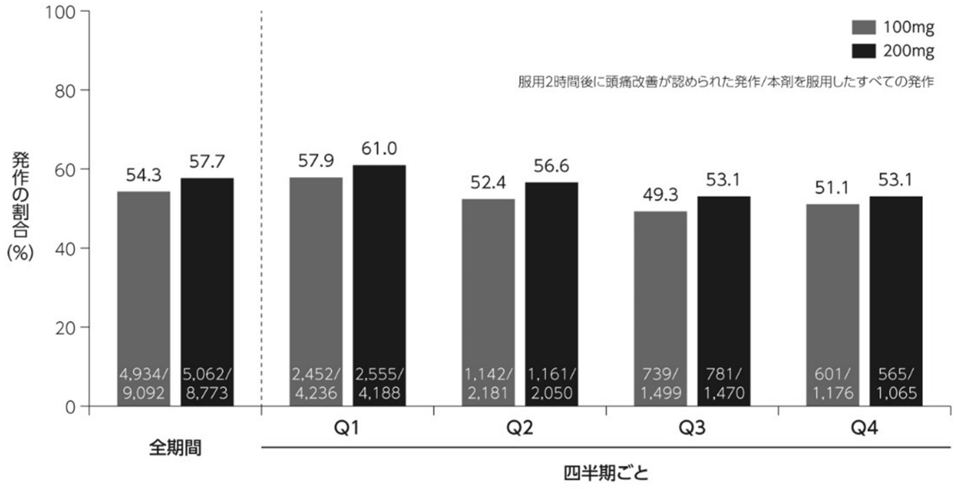
頭痛消失及び頭痛改善：服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた発作の割合

・服用2時間後に頭痛消失※1が認められた発作の割合は、本剤100mg群で26.7%、本剤200mg群で32.2%であった。また、服用2時間後に頭痛改善※2が認められた発作の割合は、本剤100mg群で54.3%、本剤200mg群で57.7%であった。（副次評価項目）

・試験期間の最初の四半期（Q1）から最後の四半期（Q4）までの頭痛消失及び頭痛改善が認められた発作の割合は下記の図のとおりであった。



服用2時間後に頭痛消失が認められた発作の割合（LAHL試験、副次評価項目、mITT集団）

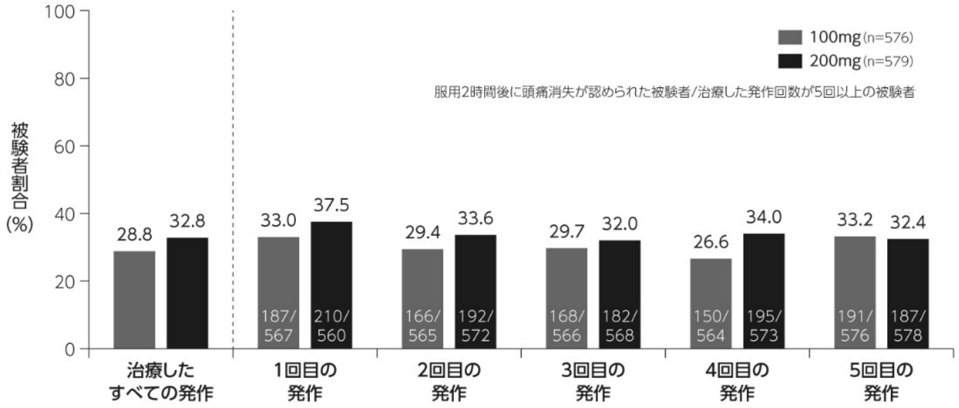


服用2時間後に頭痛改善が認められた発作の割合（LAHL試験、副次評価項目、ITT集団）

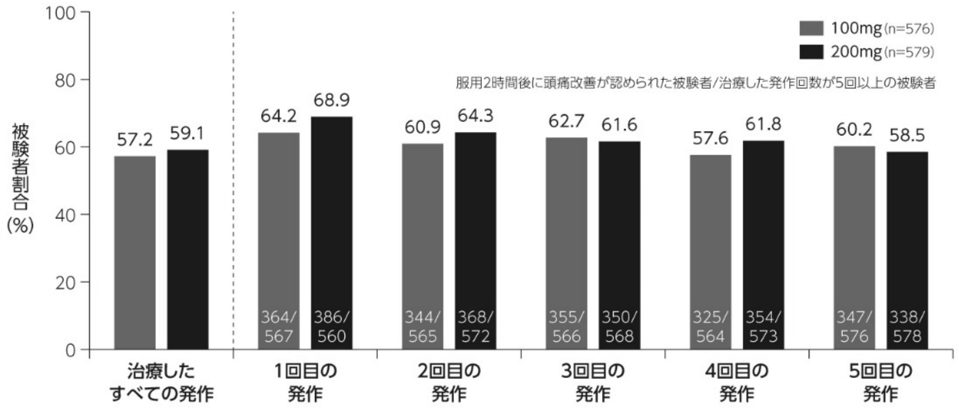
※1 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「軽度」、「中等度」又は「重度」から「消失」になること
※2 頭痛の重症度*が治験薬服用前の「中等度」又は「重度」から「消失」又は「軽度」になること、もしくは服用前の「軽度」から「消失」になること
* 国際頭痛学会4段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。
0=頭痛なし、1=軽度の頭痛、2=中等度の頭痛、3=重度の頭痛。

<u>頭痛消失及び頭痛改善：治療した片頭痛発作が5回以上の被験者（サブグループ解析）</u>

・治療した片頭痛発作が5回以上の被験者の部分集団で頭痛消失及び頭痛改善の評価を行った。その結果、1～5回目の発作で服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、本剤100mg群で26.6～33.2%、200mg群で32.0～37.5%であった。［副次評価項目（頭痛消失が認められた発作及び被験者の割合）のサブグループ解析］
・同様に、頭痛改善が認められた被験者の割合は、本剤100mg群で57.6～64.2%、200mg群で58.5～68.9%であった。［副次評価項目（頭痛改善が認められた発作及び被験者の割合）のサブグループ解析］



服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（治療した片頭痛発作が5回以上の被験者）
［LAHL試験、副次評価項目（頭痛消失が認められた発作及び被験者の割合）の
サブグループ解析、ITT集団］

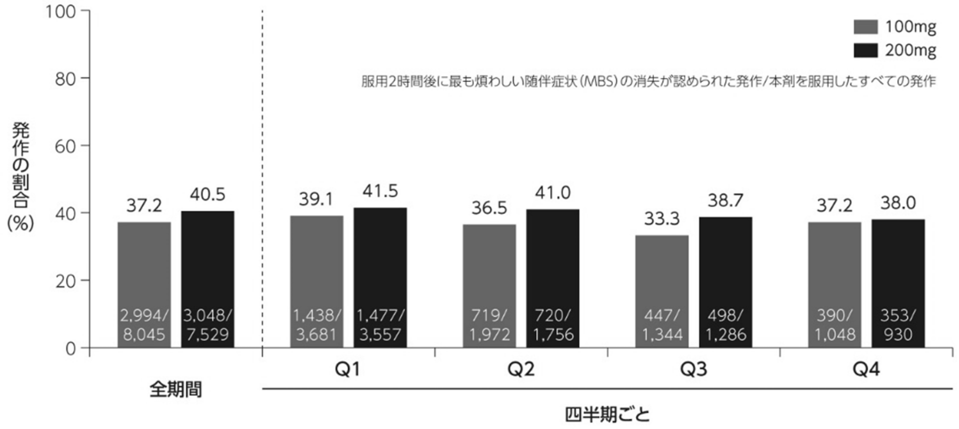


服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
(治療した片頭痛発作が5回以上の被験者)
[LAHL試験、副次評価項目(頭痛改善が認められた発作及び被験者の割合)の
サブグループ解析、ITT集団]

◆最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失

最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失:服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた発作の割合(mITT集団)

・服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)※の消失が認められた発作の割合は、本剤100mg群で37.2%、本剤200mg群で40.5%であった。(副次評価項目)
・試験期間の最初の四半期(Q1)から最後の四半期(Q4)までの最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた発作の割合は下記の図のとおりであった。

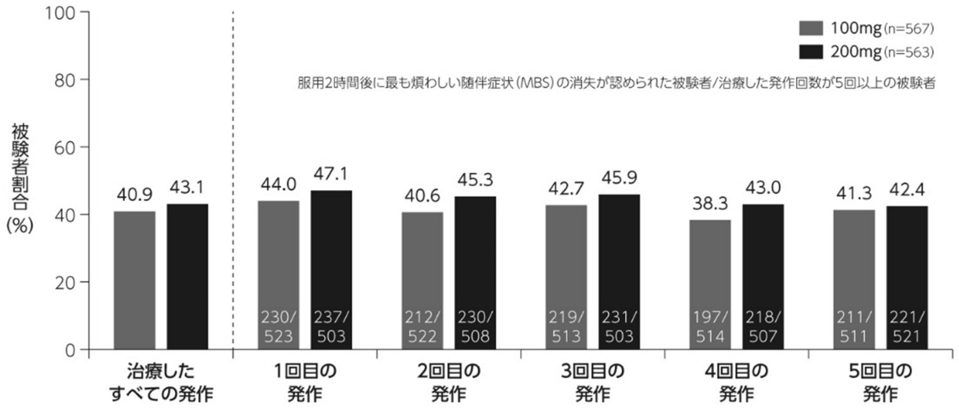


服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた発作の割合
(LAHL試験、副次評価項目、mITT集団)

※ most bothersome symptom:悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に被験者が最も煩わしい随伴症状として選択した症状(服用前にこれらの片頭痛の随伴症状がみられた被験者のみ)

最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失:治療した片頭痛発作が5回以上の被験者(ITT集団、サブグループ解析)

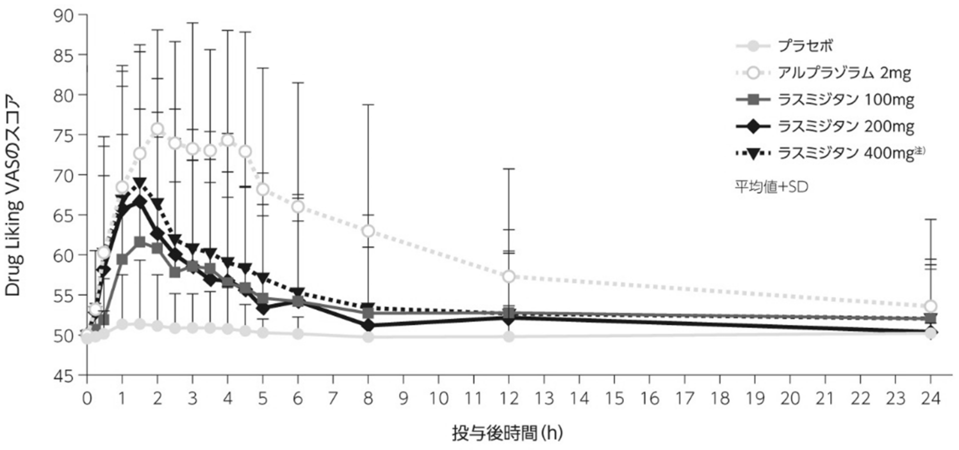
・治療した片頭痛発作が5回以上の被験者の部分集団で最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失の評価を行った。その結果、1〜5回目の発作で服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた被験者の割合は、100mg群で38.3〜44.0%、200mg群で42.4〜47.1%であった。[副次評価項目(最も煩わしい随伴症状(MBS)の消失が認められた発作及び被験者の割合)のサブグループ解析]



服用2時間後に最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた被験者の割合
（治療した片頭痛発作が5回以上の被験者）
［LAHL試験、副次評価項目（最も煩わしい随伴症状（MBS）の消失が認められた発作及び被験者の割合）のサブグループ解析、ITT集団］

② 薬物嗜好性への影響（LAHB試験）（外国人データ）[23、24)]

目的	本剤の薬物嗜好性をプラセボ及びアルプラゾラムと比較評価する。
試験デザイン	第Ⅰ相、単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ及び実薬対照、5期クロスオーバー試験
対象	娯楽目的の多剤使用経験者58例
主な選択基準	・18～55歳でBMIが18～32kg/m^{2}の健康な男女 ・娯楽目的の薬物使用者 ・中枢神経系抑制薬（ベンゾジアゼピン類、バルビツール酸類、ゾルピデム、エスゾピクロン、プロポフォール／フォスプロポフォール、γ-ヒドロキシブチレートなど）を、治療を目的とせずに（向精神作用を得るために）これまでに10回以上使用したことがある ・スクリーニング前12週間以内に治療を目的とせずに中枢神経系抑制薬／鎮静薬を1回以上使用した ・その他の乱用薬物（オピオイド類、覚醒剤、解離性麻酔薬、幻覚薬など）を、治療を目的とせずにこれまでに1回以上使用したことがある
投与方法	本試験は、アルプラゾラムの試験投与とプラセボとの識別が可能な被験者を特定する適格性確認期間と、本剤100mg、200mg及び400mg[注)]の薬物嗜好性をプラセボ及びアルプラゾラム2mgと比較する評価期間から構成された。 ＜適格性確認期間＞ 被験者にプラセボ及びアルプラゾラム2mgを単回投与した。Drug Liking（薬物嗜好性）VAS[※1]を用いて、アルプラゾラムの試験投与とプラセボとの識別が可能である被験者[※2]のみ評価期間に移行した。 ＜評価期間＞ 被験者にプラセボ、本剤100mg、200mg、400mg又はアルプラゾラム2mgを単回投与し、Drug Liking VASを用いて薬物嗜好性を評価した。 ※1 Visual Analog Scale ※2 アルプラゾラムの試験投与とプラセボとの識別が可能である被験者の定義は以下のとおり ・投与後4時間以内にすべての薬力学的評価を完了できることを含め、アルプラゾラム1mgの投与に耐えられると判断された被験者 ・行動全般から、本治験を完了できると判断された被験者 ・100mmの両極尺度であるDrug Liking VASにおいて、プラセボ投与後の回答が40mm以上60mm以下の許容範囲内にある被験者 ・Drug Liking VASにおいて、アルプラゾラム投与後の回答がプラセボより15mm以上高い被験者

評価項目	主要評価項目 Drug Effects Vas Battery※1の主要尺度であるDrug Liking VASの最大効果スコア（E_{max}）※2 ※1 薬物の乱用性による各種主観的効果を評価するための尺度。Drug Likingを含む9つの尺度から構成される。Drug Likingでは、VAS100mmの0を「とても嫌い」、100を「とても好き」として評価した ※2 評価時点に収集した個々のDrug Liking VASの全スコアのうちの最高スコア
解析方法	Drug Liking VASのE_{max}は、期間、投与順及び治療を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用い、E_{max}が得られた時点における主要評価項目の仮説検定を片側有意水準0.05で実施した。本剤各用量投与後とプラセボ投与後の最小二乗平均値の差の90%信頼区間の上限が14mmを下回った場合に、本剤各用量投与後のDrug Likingスコアがプラセボ投与後よりも高値ではないとした。また、アルプラゾラム投与後と本剤各用量投与後の最小二乗平均値の差の90%信頼区間の下限が5mmを上回った場合に、本剤投与後のDrug LikingスコアのE_{max}のほうがアルプラゾラムよりも低いとした。
結果	＜薬力学＞ ・Drug Liking VASのE_{max}の最小二乗平均値は、プラセボ投与後で53.0、アルプラゾラム2mg投与後で85.4、本剤100mg投与後で68.6、200mg投与後で73.3、400mg投与後で76.6であった。本剤各用量投与後とプラセボ投与後の最小二乗平均値の差（90%信頼区間）は、本剤100mg投与後で15.6（11.7, 19.6）、200mg投与後で20.3（16.3, 24.3）、400mg投与後で23.6（19.6, 27.6）であった。最小二乗平均値の差の90%信頼区間の上限は、本剤のいずれの用量でも事前規定した閾値14mmを上回り、本剤の薬物嗜好性はプラセボよりも高いことが示された。 ・また、本剤各用量投与後とアルプラゾラム2mg投与後の最小二乗平均値の差（90%信頼区間）は、本剤100mg投与後で16.8（12.8, 20.8）、200mg投与後で12.1（8.10, 16.1）、400mg投与後で8.79（4.80, 12.8）であった。本剤100mg投与後及び200mg投与後の最小二乗平均値の差の90%信頼区間の下限が事前規定した5mmを上回り、臨床用量の範囲でラスミジタンの薬物嗜好性はアルプラゾラムよりも低いことが示された。 ・Drug Liking VASのスコアの平均値は、投与約8時間後までに徐々に投与前のスコアに戻った。  本剤100mg、200mg、400mg、アルプラゾラム2mg及びプラセボ単回経口投与後のDrug Liking VASの平均スコアの経時推移（LAHB試験） ＜安全性＞ ・有害事象※1の発現割合は、プラセボ、本剤又はアルプラゾラムを少なくとも1回投与した被験者のうち、98.3%（57/58例）であった。 ・副作用※2の発現割合は、プラセボ、本剤100mg、200mg及び400mg並びにアルプラゾラム2mg投与後でそれぞれ21.8%、61.8%、78.2%、85.5%、94.3%であった。主な副作用は、下記の表のとおりであった。 ・試験中止に至った有害事象は2例に認められたが、いずれの被験者も中止前に本剤の投与は受けていなかった。 ・本試験において、重篤な有害事象及び死亡例の報告はなかった。

主な副作用一覧（本剤100mg、200mg及び400mg投与後に、発現割合が本剤投与合計で10%以上であったもの）（LAHB試験）

	プラセボ	本剤100mg	本剤200mg	本剤400mg	アルプラゾラム 2mg
傾眠	3.6	32.7	40.0	54.5	84.9
多幸気分	10.9	25.5	49.1	45.5	43.4
ゆったり感	1.8	10.9	7.3	7.3	22.6
頭痛	5.5	5.5	5.5	5.5	7.5
錯感覚	0	7.3	10.9	9.1	1.9
浮動性めまい	0	5.5	10.9	3.6	3.8
激越	0	1.8	5.5	3.6	9.4

%　MedDRA version 20.0

※1 試験期間中の有害事象
※2 副作用は因果関係の否定できない有害事象と定義

注）本剤の承認された用法・用量は「Ｖ.3.用法及び用量」の項参照。

(5) 患者・病態別試験

1) 腎機能障害（LAHN試験、外国人データ）

薬物動態については、「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照

2) 肝機能障害（LAHF試験、外国人データ）

薬物動態については、「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照

3) 高齢者（LAHA試験、LAIG試験、外国人データ）

薬物動態については、「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜特定使用成績調査（傾眠、めまい等の中枢神経症状）、実施予定＞

目的	片頭痛患者を対象として、日常診療下における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とする。
実施期間	調査期間：1年9ヵ月、登録期間：1年6ヵ月、観察期間：処方開始日から12週間
目標症例数	500例
実施方法	中央登録方式

＜製造販売後データベース調査（妊婦における使用）、実施予定＞

妊婦における使用実態及び妊娠転帰

【目的】

妊婦における本剤の使用実態を検討するとともに、本剤処方後の好ましくない妊娠転帰の発症率を測定することで、使用実態下における本剤使用の好ましくない妊娠転帰の発現リスクを評価する。

【実施計画】

検討中（詳細については疫学相談を踏まえて検討する。）

2） 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

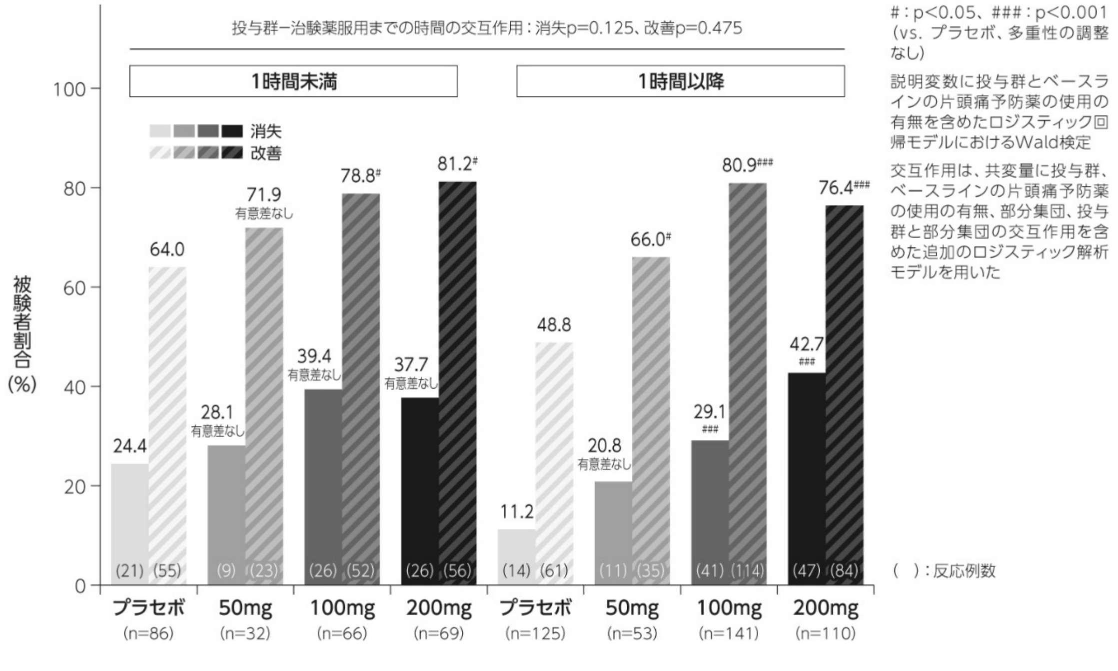
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（7） その他

1） 頭痛消失及び頭痛改善：片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別（LAIH試験：サブグループ解析）[12)]

片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別（1時間未満／1時間以降）について、部分集団解析を行った。その結果、片頭痛発作開始から1時間未満に服用した場合も、1時間以降に服用した場合も、服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合において本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた（1時間未満に服用した場合はp<0.05、1時間以降に服用した場合はp<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。また、片頭痛発作開始から1時間以降に服用した場合は、服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合についても本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められた[注)]（p<0.001、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定）。（サブグループ解析）

注） 本剤50mg群では片頭痛発作開始から1時間以降に服用した場合の頭痛消失、及び片頭痛発作開始から1時間未満に服用した場合の頭痛消失／頭痛改善についてプラセボ群との間に有意差が認められなかった（サブグループ解析）



服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合
［LAIH試験、片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別（1時間未満／1時間以降）のサブグループ解析］

2) 片頭痛の再発治療のための再服用(LAHK試験及びLAHJ試験の併合解析;外国人データ)[25、26]

LAHK試験及びLAHJ試験の併合解析により、本剤による片頭痛の再発治療のための再服用の有効性を検討した。その結果、治験薬の初回服用後2時間以内に頭痛が消失したが、24時間以内に再発した場合に治験薬を再服用したとき、再服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、以下の表のとおりであった。

片頭痛の再発治療のために再服用した被験者での、
再服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
(LAHK試験及びLAHJ試験の併合、ITT-second dose-再発治療集団)

	投与群(初回服用/再服用)					
	本剤50mg/ プラセボ群	本剤50mg/ 本剤50mg群	本剤100mg/ プラセボ群	本剤100mg/ 本剤100mg	本剤200mg/ プラセボ群	本剤200mg/ 本剤200mg[注)]
頭痛消失	50.0% (2/4例)	66.7% (6/9例)	22.2% (2/9例)	43.5% (10/23例)	33.3% (4/12例)	50.0% (8/16例)
オッズ比 対本剤/プラセボ群(95%CI)	−	2.00 (0.18、22.06)	−	2.61 (0.45、14.98)	−	1.80 (0.39、8.25)
p値[a]	−	0.584	−	0.279	−	0.445

a:Mantel-Haenszel法のオッズ比及び95%CI

なお、再服用した被験者において、再服用した場合の有害事象(TEAE)[※]の発現割合は、初回服用時に比べて増加は認められなかった。

片頭痛の再発治療のために再服用した被験者での、
初回服用後から再服用まで及び再服用後48時間以内に
有害事象(TEAE)を1つ以上発現した被験者の割合
(LAHK試験及びLAHJ試験の併合)

	プラセボ群	本剤50mg群	本剤100mg群	本剤200mg群
初回服用後から再服用までの有害事象(TEAE)	3.4% (1/29例)	23.1% (3/13例)	13.0% (6/46例)	37.2% (16/43例)
再服用後48時間以内の有害事象(TEAE)	6.9% (2/29例)	15.4% (2/13例)	8.7% (4/46例)	14.0% (6/43例)

※ 有害事象(TEAE)は追加服用の有無にかかわらず、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した有害事象と定義。

注)本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

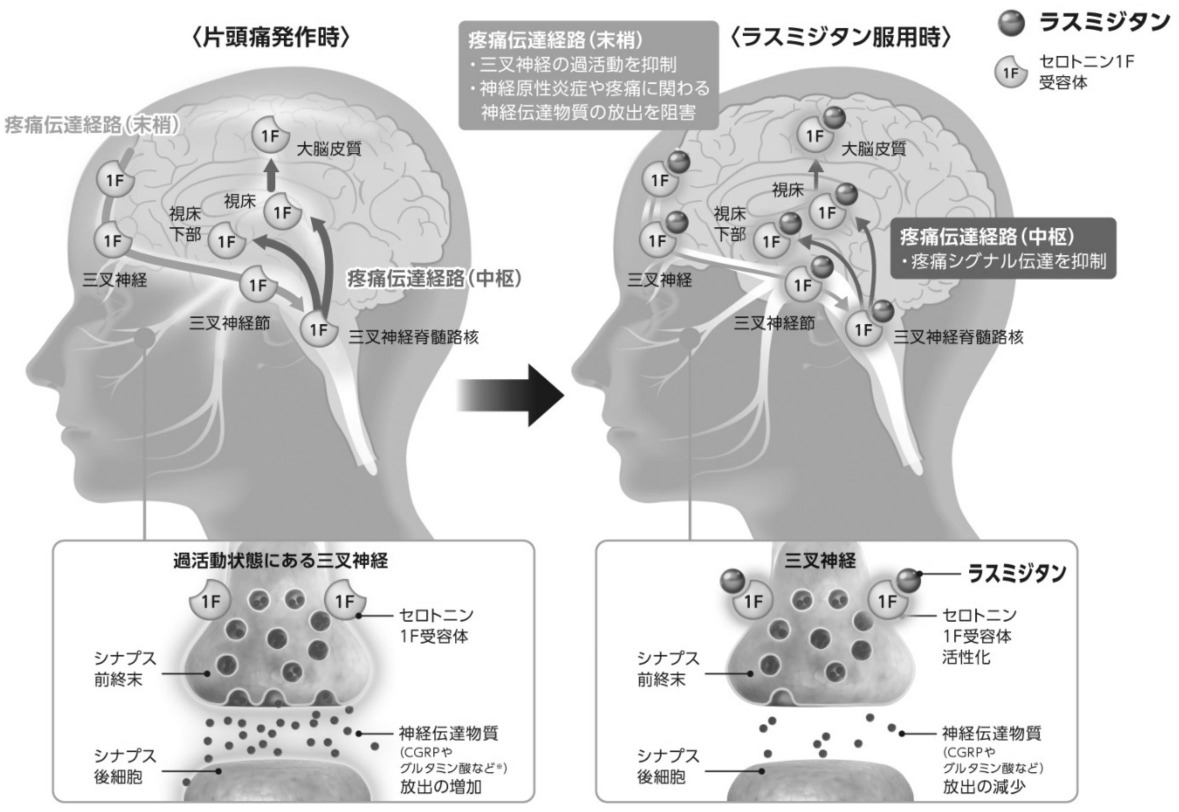
(1) 作用部位・作用機序

片頭痛の病態には、中枢での疼痛シグナル伝達、及び末梢での三叉神経系の過活動が関係しているとされる[1)]。

また、視床や、大脳皮質、三叉神経系の神経細胞やシナプスに発現しているセロトニン1F受容体は、この疼痛シグナル伝達や三叉神経の過活動を調整している[1)]。

ラスミジタンはセロトニン1F受容体に選択的に結合するジタン系薬剤である。血液―脳関門通過性を有し、中枢では片頭痛疼痛シグナル伝達を抑制するほか、末梢では三叉神経からの神経原性炎症や疼痛伝達に関わる神経伝達物質（CGRPやグルタミン酸など）の放出を抑制することで、片頭痛発作に対する作用を示すと考えられている[1、2、27)]。ラットでは投与15分後までに血液―脳関門を通過した（ラット）[28)]。

なお、冠動脈等の収縮作用を示さなかった（*ex vivo*）[2)]。



※疼痛や神経原性炎症に関連する神経伝達物質

血液―脳関門を通過する前を末梢、通過した後を中枢とした

監修：東京歯科大学 市川総合病院神経内科 教授　**柴田 護** 先生

（2） 薬効を裏付ける試験成績

1．*In Vitro*試験

1） セロトニン1F受容体に対する作用

① ヒトセロトニン受容体に対する結合親和性（*in vitro*）[2]

ヒトセロトニン1F受容体に対するラスミジタンの結合能及び選択性を評価した。その結果、ラスミジタンのセロトニン1F受容体に対する阻害定数（K_i）値は2.22±0.23nMであり、セロトニン1F受容体に対する親和性は、セロトニン1B受容体に対する親和性の約440倍であった。

ヒトセロトニン受容体に対するラスミジタンの結合親和性（*in vitro*）

受容体サブタイプ	標識リガンド	K_i値
セロトニン1A受容体	$[^3H]$ 8-OH-DPAT	1055±135nM （8）
セロトニン1B受容体	$[^3H]$ 5-HT	982±161nM （6）
セロトニン1D受容体	$[^3H]$ 5-HT	1357±157nM （8）
セロトニン1E受容体	$[^3H]$ 5-HT	595±59nM （6）
セロトニン1F受容体	$[^3H]$ 5-HT	2.22±0.23nM （8）
セロトニン2A受容体	$[^{125}I]$ DOI	＞5.9μM （6）
セロトニン2B受容体	$[^3H]$ 5-HT	＞1.9μM （6）
セロトニン2C受容体	$[^{125}I]$ DOI	＞3μM （6）
セロトニン6受容体	$[^3H]$ LSD	＞3.9μM （6）
セロトニン7受容体	$[^3H]$ 5-HT	＞3μM （6）

平均値±SE（独立した実験の数）

K_i=阻害定数、8-OH-DPAT=8-ヒドロキシ-2-（ジ-n-プロピルアミノ）テトラリン、DOI=1-（2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル）-2-アミノプロパン、LSD=リゼルグ酸ジエチルアミド

方法：ヒトクローン化セロトニン受容体を用いて*in vitro*放射性リガンド結合アッセイを実施した。遊離塩基であるラスミジタン、又はその塩酸塩を用いて評価した。

② 他のセロトニン作動薬との結合親和性の比較（*in vitro*）[2]

ヒトセロトニン受容体に対するラスミジタン及び他のセロトニン作動薬の結合能及び選択性を比較した。その結果、セロトニン1F受容体及びセロトニン1B受容体に対するラスミジタンのK_i値は、それぞれ1.85及び1463nMであった。

ヒトセロトニン受容体に対するラスミジタン及び他のセロトニン作動薬の結合親和性［K_i値（nM）］（*in vitro*）

化合物		セロトニン受容体サブタイプ							
		1A	1B	1D	1E	1F	2A	2B	7
セロトニン		0.076	0.53	0.30	6.64	11.0	87.5	13.7	0.45
5-CT		0.030	0.24	0.074	5004	763	660	125	0.18
ラスミジタン		228	1463	555	366	1.85	＞30000	5977	17322
トリプタン	スマトリプタン	72.9	5.13	1.00	1898	28.5	＞3000	＞5000	639
	ゾルミトリプタン	16.4	0.47	0.11	15.5	28.1	＞3000	34629	86.5
	ナラトリプタン	15.0	0.60	0.50	7.35	1.79	＞3000	8295	1162
	リザトリプタン	47.4	10.3	1.47	167	152	＞3000	3078	＞10000
	エレトリプタン	1.95	0.53	0.10	61.3	16.9	1155	446	199
エルゴタミン		0.20	0.45	0.49	412	73.4	7.22	11.4	59.4

K_i=阻害定数、5-CT=5-カルボキサミドトリプタミン、値は1回の実験（duplicate）で得られたK_i値を示す。

方法：ヒトクローン化セロトニン受容体を用いて、放射性リガンド結合試験により、ラスミジタンのヒトセロトニン受容体に対する結合能及び選択性を他のセロトニン作動薬及びトリプタン系片頭痛治療薬と比較した。

2）ヒトセロトニン1F受容体への作動活性（*in vitro*）[2]

セロトニン1受容体が活性化されると、G_iタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼが阻害される。フォルスコリン刺激による細胞内環状アデノシン一リン酸（cAMP）濃度上昇を指標に、ヒトクローン化セロトニン1受容体を用いラスミジタンのセロトニン1受容体に対する作動作用を定量化した。その結果、セロトニン1F受容体に対するラスミジタンのEC_{50}値は3.74nM、E_{max}値は92.95%であった。また、ラスミジタンは10μMまでの濃度でセロトニン1A受容体及びセロトニン1B受容体のいずれに対しても検出可能な作動活性を示さなかった。

このように、ラスミジタンは血管収縮に寄与すると考えられるセロトニン1B受容体と比較してセロトニン1F受容体に対して高い選択性を示した。

ヒトセロトニン1受容体に対するラスミジタンの作動活性（*in vitro*）

化合物		セロトニン1A受容体		セロトニン1B受容体		セロトニン1E受容体		セロトニン1F受容体	
		EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)	EC_{50} (nM)	E_{max} (%)
セロトニン		42.2	111.72	4.89	91.93	2.46	114.47	3.29	96.88
ラスミジタン		>10000	－	>10000	－	681	72.74	3.74	92.95
トリプタン	スマトリプタン	>10000	－	47.6	89.04	1025	103.56	9.28	68.74
	ゾルミトリプタン	>10000	－	13.6	88.72	6.68	132.09	10.0	71.95
	ナラトリプタン	>10000	－	8.95	96.94	17.8	101.51	4.15	87.18
	リザトリプタン	>10000	－	83.0	97.30	45.7	102.19	287	104.64
	エレトリプタン	1806	73.86	10.0	89.61	29.8	89.87	7.41	54.94
エルゴタミン		0.17	121.26	0.12	85.23	1133	73.53	1075	99.14

EC_{50}=最大反応の50%を生じる濃度、E_{max}=被験薬の最大反応をセロトニン又は5-CT（10μM）の反応と比較した際の百分率

方法：cAMP生成阻害試験により、ラスミジタンのヒトクローン化セロトニン1A、セロトニン1B、セロトニン1E又はセロトニン1F受容体に対する作動作用を他のセロトニン作動薬及びトリプタン系薬剤と比較した。セロトニン1受容体が活性化されると、G_iタンパク質を介してアデニル酸シクラーゼが阻害される。フォルスコリン刺激による細胞内cAMP濃度上昇を指標に、ヒトクローン化セロトニン1受容体を用いて被験薬のセロトニン1受容体に対する作動作用を定量化した。ラスミジタンを用いて評価し、試験最高濃度よりEC_{50}値が大きかった化合物についてはE_{max}値を算出しなかった。

2. *Ex vivo*及び*in vivo*試験

1) 三叉神経活性化が関与する生化学モデルにおける作用

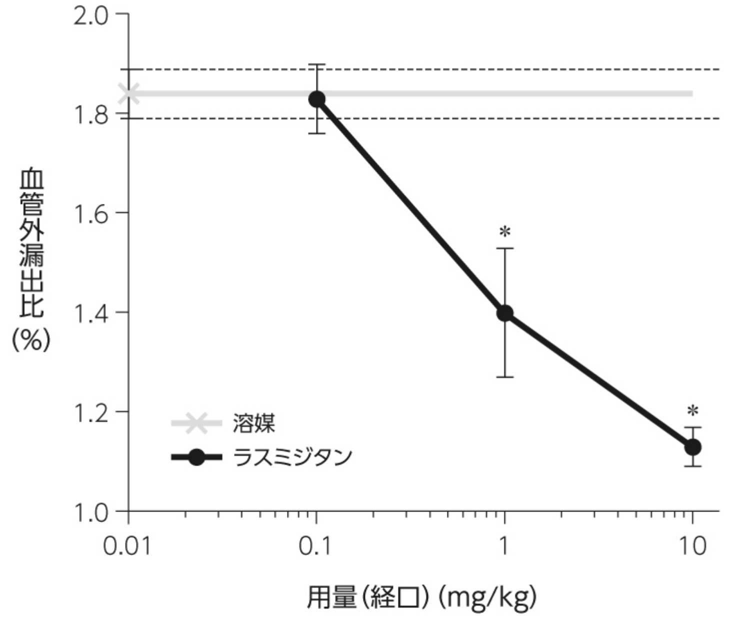
① 血漿タンパク血管外漏出に対する阻害作用(ラット)[2)]

三叉神経の神経原性炎症は、片頭痛での疼痛に関与している病態の一部である。神経原性炎症の機序である硬膜での血漿タンパク血管外漏出に対するラスミジタンの阻害作用を、ラットを用いた試験(三叉神経刺激による神経原性炎症モデル)により検討した。

ラットにラスミジタン0.1、1、10mg/kg又は溶媒(水)を経口投与し、三叉神経節に電気刺激を与えた後の血管外漏出比を算出した。その結果、ラスミジタンの経口投与1時間後に硬膜での血漿タンパク血管外漏出が用量依存的に阻害された。0.1mg/kgでは作用はみられなかったが、1及び10mg/kgの用量では溶媒対照群との比較で有意差がみられた(p<0.05、一元配置ANOVA後Dunnett検定)。

また、血漿タンパク血管外漏出に対するラスミジタンの阻害作用の持続性を検討するため、ラスミジタン10mg/kgの単回経口投与1、24及び48時間後における硬膜での三叉神経節に電気刺激を与えた後の血漿タンパク血管外漏出比を算出した。その結果、抑制作用は投与1時間後と24時間後で溶媒対照群との比較で有意差がみられたが(p<0.05、Student t検定)、投与48時間後には溶媒対照群と有意差がみられなかった。

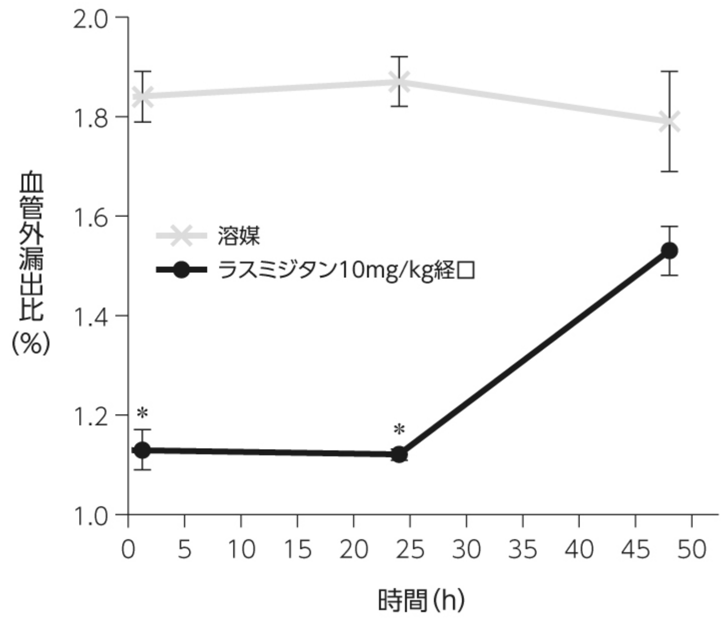
ラスミジタンは、血漿タンパク血管外漏出を阻害し、その作用は少なくとも24時間持続することが示され、ラスミジタンはラットにおいて三叉神経の神経原性炎症を抑制したと考えられた。



平均値±SE(n=4)
*:p<0.05(vs. 溶媒)、一元配置ANOVA後Dunnett検定

血漿タンパク血管外漏出に対するラスミジタンの阻害作用(用量依存性、ラット)

方法:SDラット(雄n=4)にラスミジタン0.1、1、10mg/kg又は溶媒(水)を三叉神経節電気刺激の1時間前に強制経口投与した。血漿タンパク血管外漏出のマーカーとして、フルオレセインイソチオシアネート標識ウシ血清アルブミン(FITC-BSA)を用い、20mg/kgの用量で電気刺激の2分前に静脈内に注入した。三叉神経節の電気刺激後に、各組織においてFITC-BSAの血管外漏出による蛍光量を測定し、ラスミジタン投与1時間後における用量反応データを一元配置ANOVA後Dunnett検定で解析した。



平均値±SE(n=4)
*: p<0.05(vs. 溶媒)、Student t検定

血漿タンパク血管外漏出に対するラスミジタンの阻害作用(作用持続性、ラット)

方法:ラット(n=4)にラスミジタン10mg/kg又は溶媒(水)を三叉神経節電気刺激の1、24又は48時間前に強制経口投与し、各時点における硬膜での血漿タンパク血管外漏出に対する阻害作用を評価した。各時点におけるラスミジタン群と溶媒群の値をStudent t検定で比較した。

② ラット三叉神経尾側核及び膠様質における三叉神経刺激誘発c-Fos発現に対する阻害作用(ラット)[2)]

片頭痛疼痛シグナルを伝達する三叉神経は、刺激を受けると中枢側及び末梢側の両神経終末から神経伝達物質を放出する。中枢側では、この神経伝達物質により尾側核及び膠様質の二次ニューロンが活性化されると、転写因子c-fos発現の上昇が起こる。そのため、三叉神経から刺激を受けた細胞のc-fos発現は、中枢神経系での片頭痛疼痛シグナル伝達の指標として用いられる。ラスミジタンの中枢神経系での片頭痛疼痛シグナル伝達の阻害作用を、ラットを用いた試験により検討した。

ラットにラスミジタン1、3、10又は100μg/kg、LY334370(陽性対照)又は溶媒(水)を、三叉神経電気刺激の1時間前に経口投与した。その結果、三叉神経尾側核及び膠様質におけるFos発現細胞数について、ラスミジタン3、10、100μg/kg群で溶媒群との間に有意差がみられた(p<0.05、一元配置ANOVA後Tukey-Kramer検定)。

以上より、ラットにおいて、ラスミジタンは三叉神経電気刺激後の尾側核及び膠様質における二次ニューロンの活性化を抑制し、中枢神経系での片頭痛の疼痛伝達を阻害したことが示唆された。

ラット三叉神経尾側核及び膠様質における三叉神経刺激誘発c-Fos発現に対する
ラスミジタンの阻害作用(ラット)

投与群		1切片あたりの平均細胞数※1(例数)
溶媒		85±5.5(17)
ラスミジタン	1μg/kg	73±2.1(6)
	3μg/kg	51±5.6*(5)
	10μg/kg	52±4.4*(10)
	100μg/kg	47±11.6*(5)
LY334370※2(陽性対照)		43±3.3*(15)

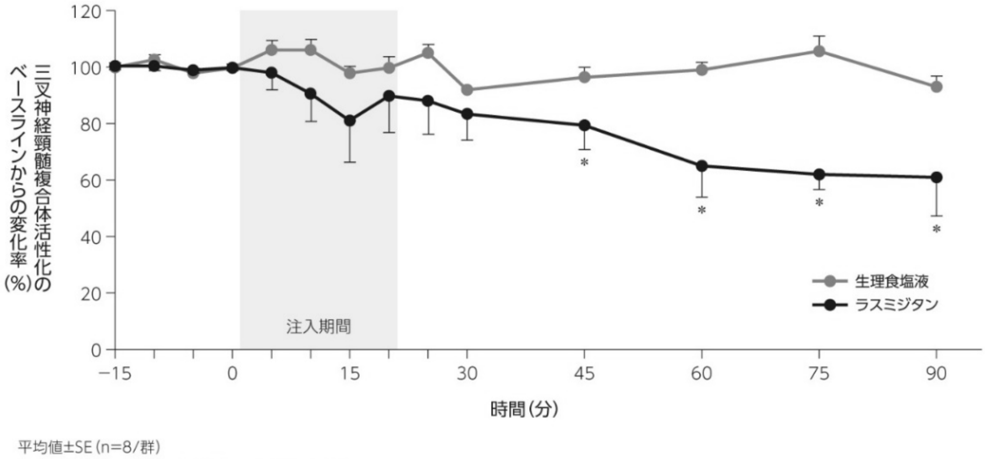
平均値±SE
*:p<0.05(溶媒との比較、一元配置ANOVA後Tukey-Kramer検定)
※1 三叉神経刺激と同側の細胞数から対側の細胞数を減じて算出
※2 本モデルで過去に作用が認められた選択的セロトニン1F作動薬
方法: SDラット(雄)にラスミジタン(1、3、10又は100μg/kg)、LY334370(陽性対照)又は溶媒(水)を三叉神経電気刺激の1時間前に経口投与し、三叉神経刺激と同側及び対側(非刺激側)の膠様質又は尾側核において、Fosタンパク質様免疫反応性を有する染色細胞数を定量化した。同側のFos陽性細胞数から対側のFos陽性細胞数を減じ、刺激で誘導された1切片あたりの平均細胞数を算出し、動物を各投与群に分け、一元配置ANOVA後Tukey-Kramer検定で解析した。なお、10μg/kg群の1例、100μg/kg群の1例、LY334370群の1例をはずれ値として解析から除外した。

③ ラット硬膜血管侵害刺激による三叉神経頸髄複合体活性化に対する阻害作用(ラット)[2)]

硬膜における三叉神経血管系の活性化は、片頭痛に関与している疼痛病態の一部である。硬膜血管を侵害刺激した際の三叉神経頸髄複合体(TCC)の神経活動を指標としたラットの片頭痛モデルにおけるラスミジタンの作用を検討した。

ラットにラスミジタン5mg/kg又は溶媒(生理食塩液)を静脈内投与[注)]した。その結果、点滴静注開始45分後から硬膜血管侵害刺激によるTCCの活性化について、ラスミジタン5mg/kg群と溶媒対照群の間に有意差がみられた(p<0.05、反復測定ANOVA後t検定)。

本結果より、ラットにおいてラスミジタンは三叉神経血管侵害受容伝達を阻害したことが示唆された。



平均値±SE(n=8/群)
*:p<0.05(vs. 溶媒)、反復測定ANOVA後t検定

ラット硬膜血管侵害刺激による三叉神経頸髄複合体活性化に対するラスミジタンの阻害作用(ラット)
方法: SDラット(雄n=8/群)の硬膜を刺激しTCCの神経活動を活性化させた後、ラスミジタン5mg/kg又は溶媒(生理食塩液)を持続点滴静注し、TCCの神経活動を投与開始から90分間測定した。各群での作用の経時変化について反復測定ANOVAで解析し、有意差がみられた場合t検定で2群比較した。

注)本剤の用法は経口投与である。

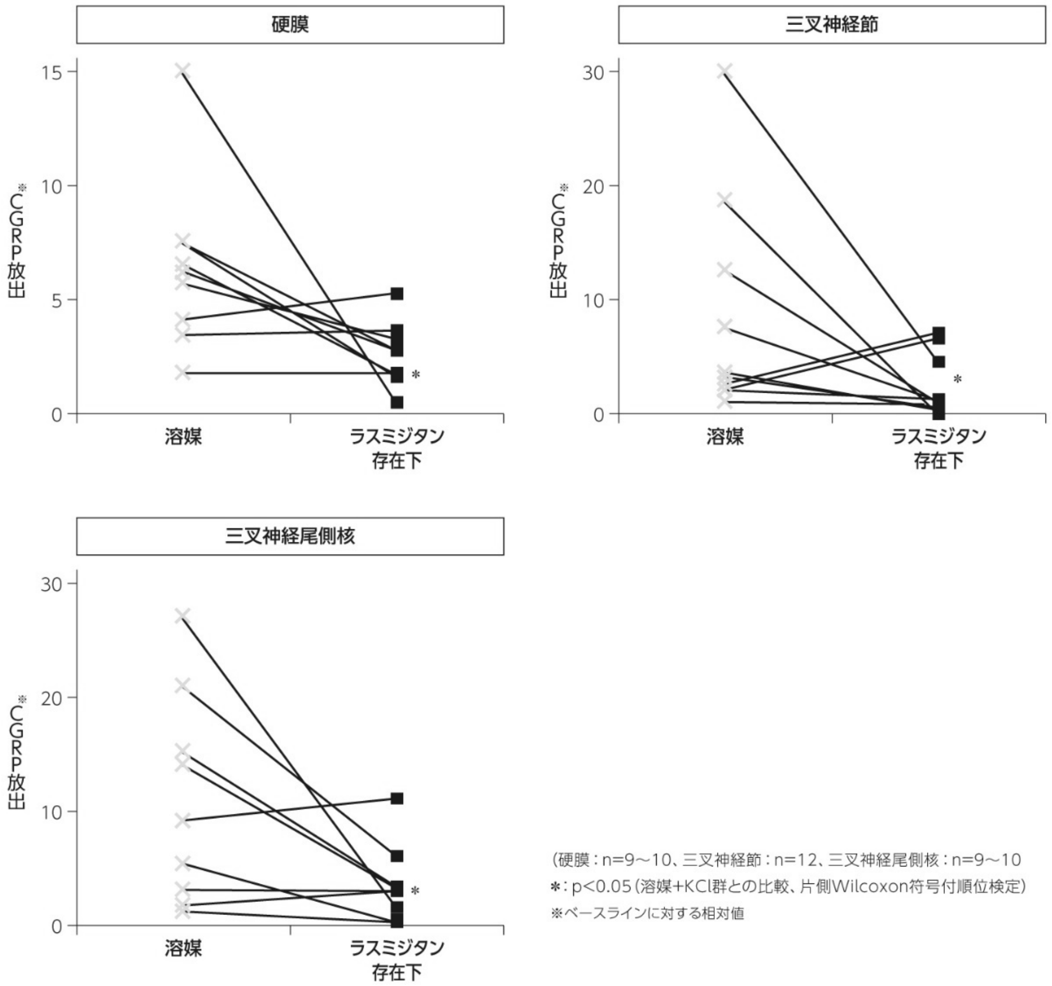
2） 三叉神経血管系活性化及びCGRP放出が関与する生化学モデルにおける作用

① マウス三叉神経系からのCGRP放出に対する阻害作用（*ex vivo*）[2)]

CGRPは片頭痛発作に関与する神経ペプチドである。三叉神経血管系（硬膜、三叉神経節及び三叉神経尾側核）からの塩化カリウム（KCl）刺激によるCGRP放出に対するラスミジタンの阻害作用を、マウスを用いた*ex vivo*試験で検討した。

ラスミジタン30μM又は溶媒（生理食塩液）をKCl負荷10分前に添加した。その結果、KCl刺激によるCGRP放出について、ラスミジタン群と溶媒群との間に有意差がみられた（p<0.05、片側Wilcoxon符号付順位検定、有意水準=0.05）。

以上より、マウスにおいてラスミジタンは三叉神経血管系におけるCGRPの放出を阻害したことが示唆された。



硬膜、三叉神経節及び三叉神経尾側核におけるKCl刺激によるCGRP放出（*ex vivo*）

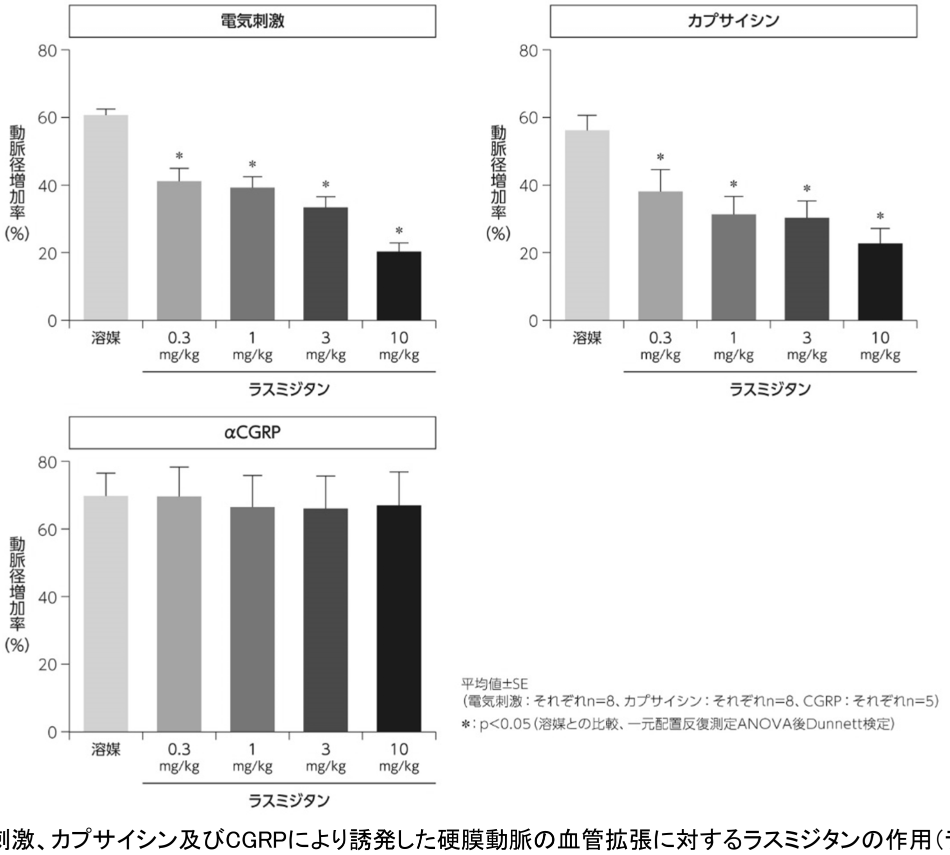
方法：C57BL/6Jマウス（雄）から硬膜、三叉神経節、三叉神経尾側核を採取した。ラスミジタン30μM又は溶媒（生理食塩液）を添加した10分後にKClによるCGRP放出を誘導し、10分後のCGRP濃度を測定した。ベースラインのCGRP濃度に対するKCl処理時のCGRP濃度の比を算出し、KCl刺激によるCGRP放出の指標とした。ラスミジタン又は溶媒を添加した際のKCl刺激によるCGRP放出の比較には、片側Wilcoxon符号付順位検定を用いた。

② 電気刺激、カプサイシン及びCGRPにより誘発した硬膜動脈の血管拡張に対する阻害作用（ラット）[2)]

CGRPは三叉神経節や硬膜上の三叉神経末梢に存在する神経ペプチドであり、過剰に発現すると血管拡張作用などにより片頭痛発作に関与する。硬膜動脈径の変化を指標とする内因性αCGRPの放出に対するラスミジタンの影響を、ラットを用いた試験により検討した。

ラスミジタン0.3、1、3及び10mg/kgを、動脈周囲電気刺激（150～300μA）、カプサイシン（10μg/kgの静脈内投与）又は外因性αCGRP（1μg/kgの静脈内投与）処置前に投与し、硬膜動脈径の最大変化をベースラインからの変化率として算出した。その結果、ラスミジタンの前投与により、電気刺激及びカプサイシンの硬膜動脈径の増加率は、溶媒対照群と比較して有意に阻害された（p<0.05、一元配置反復測定ANOVA後Dunnett検定）。外因性αCGRPの反応に対する作用は、ラスミジタンのいずれの用量においても認められなかった（p=0.911、一元配置反復測定ANOVA後Dunnett検定）。

以上より、ラットにおいてラスミジタンは硬膜動脈径の変化を指標とする内因性αCGRPの放出を阻害したことが示唆された。一方、ラットにおいて外因性αCGRPの作用を阻害しなかったことから、ラスミジタンはαCGRP受容体拮抗薬ではないと考えられた。



電気刺激、カプサイシン及びCGRPにより誘発した硬膜動脈の血管拡張に対するラスミジタンの作用（ラット）

方法：SDラット（雄）の中硬膜動脈を視認できるようにし、生体顕微鏡での硬膜動脈の撮影により硬膜動脈径を定量化した。動脈周囲電気刺激（150～300μA）、カプサイシン（10μg/kgの静脈内投与）又はαCGRP（1μg/kgの静脈内投与）による硬膜動脈の血管拡張反応を、ラスミジタン又は溶媒（生理食塩液）の急速静注の前後に誘発した。ラスミジタン0.3、1、3及び10mg/kgは電気刺激、カプサイシン又はαCGRP処置の5分前に投与した。硬膜動脈径の最大変化をベースラインからの変化率（平均値±SE）で示し、一元配置反復測定ANOVA後Dunnett検定により比較した。

（3） 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

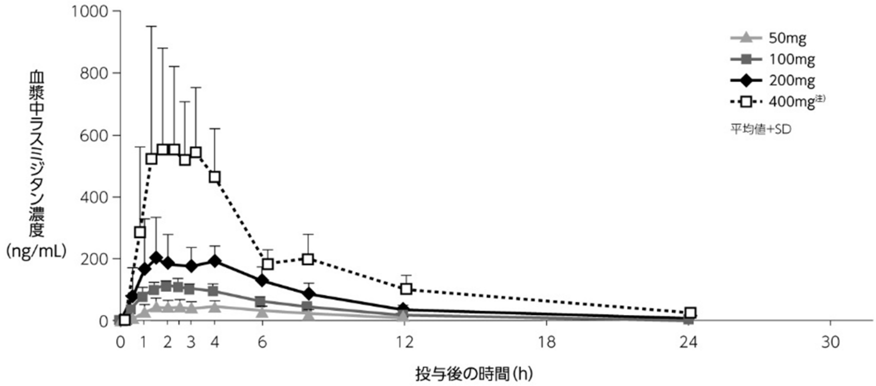
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与試験（LAIE試験）（健康成人）[5、29]

日本人健康成人16例に本剤50mg、100mg、200mg及び400mg[注)]を単回経口投与したとき、ラスミジタンのt_{max}の中央値は1.50～2.50時間、$t_{1/2}$の幾何平均値は約4時間であった。C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加と共に上昇した。



単回経口投与時の血漿中ラスミジタン濃度推移（日本人健康成人）

単回経口投与時の血漿中ラスミジタンの薬物動態パラメータ（日本人健康成人）

投与量 (例数)	t_{max} (h) ※1	$t_{1/2}$ (h) ※2	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
50mg (n=6)	2.27 (1.48-4.03)	3.53 (2.76-4.50)	54.1 (35)	362 (46)	138 (46)	705 (34)
100mg (n=7)	2.50 (0.50-4.03)	3.50 (2.72-3.97)	122 (18)	791 (22)	126 (22)	639 (15)
200mg (n=8)	2.26 (1.05-4.17)	4.35 (3.79-5.10)	249 (39)	1540 (26)	130 (26)	816 (23)
400mg[注)] (n=7)	1.50 (1.02-4.03)	4.17 (3.55-6.15)	680 (40)	3780 (32)	106 (32)	636 (44)

幾何平均値（変動係数%）
※1 中央値（最小値-最大値）
※2 幾何平均値（最小値-最大値）

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

②反復投与試験（LAHE試験）（健康成人、外国人データ）[6)]

外国人健康成人43例に本剤200mg及び400mg[注)]を1日1回7日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった。

反復経口投与時の血漿中ラスミジタンの薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

投与量	投与日（例数）	t_{max} (h) ※1	$t_{1/2}$ (h) ※2	AUC_{τ} (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	RA_AUC	RA_C_{max}
200mg	1日目（n=28）	2.00（0.50-4.00）	4.13（3.46-5.14）	2070（32）	349（32）	94.8（32）	564（32）	—	—
	7日目（n=26）	2.00（1.50-3.02）	4.34（3.58-5.34）	2160（29）	353（29）	92.8（29）	581（27）	1.03（18）	1.02（21）
400mg注）	1日目（n=15）	2.00（1.00-4.00）	3.82（3.19-4.43）	4530（39）	750（44）	87.0（40）	479（37）	—	—
	7日目（n=14）	2.00（1.50-2.50）	4.05（3.45-5.18）	4690（36）	808（41）	85.4（36）	498（38）	1.02（13）	1.06（19）

幾何平均値（変動係数%）
※1 中央値（最小値-最大値）
※2 幾何平均値（最小値-最大値）

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

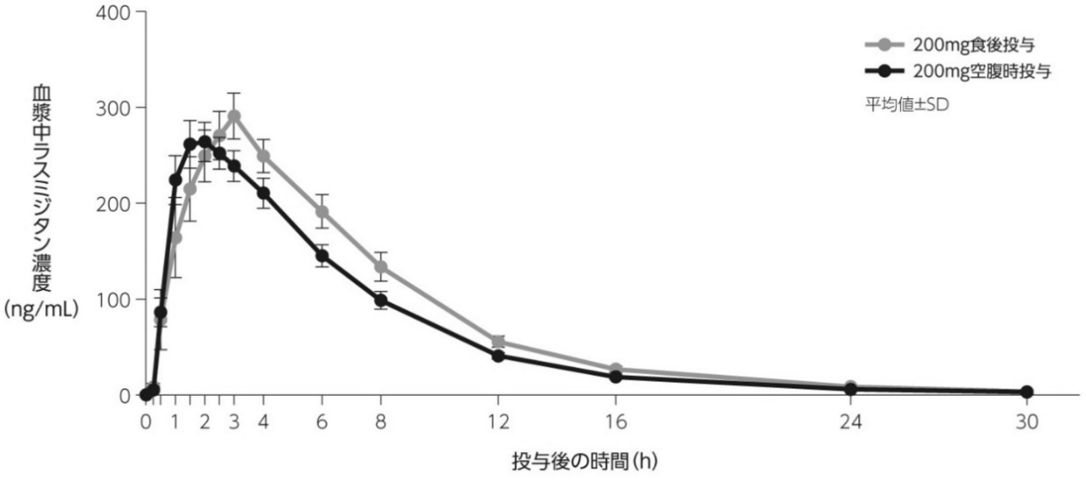
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1） 食事の影響（LAHR試験）（健康成人、外国人データ）[30)]

外国人健康成人30例に本剤200mgを空腹時及び食後に単回経口投与した。空腹時及び食後のt_{max}の中央値はそれぞれ1.50時間及び2.50時間であった。t_{max}の中央値に、空腹時投与と食後投与の間で統計学的に有意な差（p=0.01、Wilcoxon符号付順位検定）が認められたが、実測値から得られた差の中央値の90%信頼区間は0を含んでいた。$t_{1/2}$は空腹時投与と食後投与のいずれも約3.8時間であった。また、空腹時投与と比較して、食後投与でC_{max}が22%、$AUC_{0-\infty}$が19%増加したが、この増加は個体間変動（C_{max}：43%、$AUC_{0-\infty}$：38%）の範囲内であった。本結果から、本剤は食事の有無にかかわらず服用することができると考えられた。



空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中ラスミジタン濃度推移（外国人健康成人）

空腹時又は食後単回経口投与時のラスミジタンの薬物動態パラメータ（外国人健康成人）

パラメータ	投与方法	n	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 食後/空腹時 （90%信頼区間）
t_{max} （h）	200mg 食後投与	30	2.50 (1.00-8.00)※1	0.50 (0.00, 1.48)※2 p=0.01※3
	200mg 空腹時投与	30	1.50 (1.00-4.00)※1	
$t_{1/2}$ （h）	200mg 食後投与	30	3.852 (2.51-4.85)※4	_※5
	200mg 空腹時投与	30	3.817 (2.98-4.77)※4	
C_{max} （ng/mL）	200mg 食後投与	30	365.1	1.216 (1.052, 1.405)
	200mg 空腹時投与	30	300.2	
AUC0-t_{last} （ng·h/mL）	200mg 食後投与	30	2097.9	1.186 (1.099, 1.278)
	200mg 空腹時投与	30	1769.5	
$AUC_{0-\infty}$ （ng·h/mL）	200mg 食後投与	30	2116.5	1.187 (1.102, 1.279)
	200mg 空腹時投与	30	1782.9	

※1 中央値（範囲）
※2 中央値の差（90%信頼区間）
※3 Wilcoxon符号付順位検定
※4 幾何平均値（範囲）
※5 算出していない

2） 併用薬の影響（外国人データ）[6、31-34]

併用薬	対象※1	併用薬投与量	ラスミジタン投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）	N※2	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ミダゾラム（CYP3A基質）	健康成人40例	Day −3及び7に2mgを投与	Day 1～7に200mgを1日1回投与	併用投与/ミダゾラム単独投与	26/28	0.97 (0.91, 1.04)	0.88 (0.83, 0.94)
カフェイン（CYP1A2基質）		Day −3及び7に100mgを投与	Day 1～7に200mgを1日1回投与	併用投与/カフェイン単独投与	25/28	1.05 (0.99, 1.12)	0.90 (0.87, 0.94)
トルブタミド※3（CYP2C9）		Day −3及び7に500mgを投与	Day 1～7に200mgを1日1回投与	併用投与/トルブタミド単独投与	26/28	1.05 (1.01, 1.08)	0.93 (0.90, 0.97)
スマトリプタン	健康成人40例	100mgを単回投与	200mgを単回投与	併用投与/ラスミジタン単独投与	39/39	0.97 (0.94, 1.00)	0.93 (0.88, 0.98)
				併用投与/スマトリプタン単独投与	39/38	1.04 (1.00, 1.09)	1.10 (1.01, 1.20)
プロプラノロール	健康成人44例	Day 4～10に80mgを1日2回投与	Day 1及び9に200mgを1日1回投与	併用投与/ラスミジタン単独投与	42/44	1.00 (0.97, 1.04)	0.88 (0.83, 0.94)
				併用投与/プロプラノロール単独投与	42/42	0.999※4 (0.97, 1.03)	0.96 (0.92, 1.00)
トピラマート	健康成人30例	Day 3～13に25mgを1日1回で投与開始し、50mgを1日2回まで漸増、Day14に50mgを最終投与	Day 1及び14に200mgを1日1回投与	併用投与/ラスミジタン単独投与	20/20	1.10 (1.04, 1.17)	1.09 (1.00, 1.19)
				併用投与/トピラマート単独投与	20/20	1.00※4 (0.98, 1.02)	0.97 (0.95, 1.00)
ダビガトランエテキシラート	健康成人66例	Day 1及び10に150mgを投与	Day 8～10に200mgを1日1回投与	併用投与/ダビガトランエテキシラート単独投与	64/66	1.25 (1.12, 1.39)	1.22 (1.08, 1.37)
ロスバスタチン	健康成人30例	Day 1及び10に10mgを投与	Day 8～10に200mgを1日1回投与	併用投与/ロスバスタチン単独投与	30/30	1.15 (1.07, 1.23)	1.07 (0.990, 1.17)

※1 治験薬投与例数
※2 PKの統計解析対象例数
※3 国内販売中止
※4 AUC_{τ}

2. 薬物速度論的パラメータ

（1） 解析方法

ラスミジタン、M8、M7、(S,R)-M18及び(S,S)-M18の薬物動態は、ノンコンパートメント解析により算出した。経口投与母集団薬物動態（PopPK）解析には、第Ⅰ相試験15試験で得た経口投与後の583例の薬物動態データを含めた。静脈内投与PopPK解析には、第Ⅰ相試験1試験及び第Ⅱ相試験1試験で得た静脈内投与後の125例の薬物動態データを含めた。静脈内及び経口投与後の血漿中ラスミジタンの濃度推移は、線形性の消失を伴う2-コンパートメントモデルで良好に記述できた。経口投与PopPKモデルには、1次吸収、一時的な吸収の遅延を記述するための複数のトランジットコンパートメント、及びバイオアベイラビリティへの用量の影響を含めた。

（2） 吸収速度定数[35)]

一次吸収速度定数　Ka：1.82/h

（3） 消失速度定数

該当資料なし

（4） クリアランス[5、36)]

本剤経口投与後の見かけの全身クリアランス（CL/F）（幾何平均値）は日本人被験者で106～138L/h、外国人被験者で94.2～137L/hであり[5)]、経口投与PopPKモデルから得たCL/Fの推定値114L/hと同程度であった。

また、PopPK解析に基づく静脈内投与[注)]後の全身クリアランス（CL）の平均値は66.2L/hであった[36)]。

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

（5） 分布容積[5、36)]

本剤経口投与後の見かけの分布容積（V_z/F）（幾何平均値）は日本人健康成人で636～816L、外国人健康成人で607～814Lであり[5)]、経口投与PopPKモデルから得たラスミジタンの分布容積（中央＋末梢）の推定値628.5Lと同程度であった[36)]。

また、PopPK解析に基づく静脈内投与[注)]後の分布容積（Vss）の平均値は304Lであった[36)]。

注）本剤の承認された用法・用量は「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照。

（6） その他

該当しない

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

「Ⅶ.2.(1)解析方法」の項参照。

(2) パラメータ変動要因[37)]

経口投与PopPKモデルを用いて、年齢、人種、民族、性別及び体重を含む共変量の影響を評価した。統計学的に有意な共変量として、体重がCL/F及びV_2/F(中心コンパートメントの見かけの分布容積)に、年齢がCL/Fに、集団特性(健康被験者又は患者)がV_2/Fに組み込まれた。

年齢によるラスミジタン曝露量の影響については、65歳以上の被験者(18例)で65歳未満の被験者(565例)と比べ、C_{max}及びAUCの幾何平均値はそれぞれ15%及び30%増加したが、変化の程度は個体間変動の範囲内であり、年齢に基づく用量調節は不要と考えた。

また、CL/F及びV_2/Fに及ぼす体重の影響により、ラスミジタンの曝露量は体重が重い被験者で体重が軽い被験者と比べて減少したが、体重5%分位点及び95%分位点の被験者と体重が中央値の被験者の曝露量の差は、C_{max}で24%未満、AUCで19%未満であった。本結果より、体重がラスミジタンの曝露量に及ぼす影響は薬物動態の個体間変動の範囲内であり、体重に基づく用量調節は不要と考えた。

以上より、年齢、人種、民族、性別及び体重に基づくラスミジタンの用量調節は不要と考えた。

4. 吸収[36)]

ラスミジタンは経口投与後速やかに吸収され、経口投与PopPK解析で推定したt_{max}(中央値)は1.8時間であった。臨床用量(50～200mg)の範囲では、PopPK解析により推定した絶対的バイオアベイラビリティは50～58%であった。

5. 分布

該当資料なし

＜参考＞

(1) 血液－脳関門通過性

①1mg/kg単回経口投与(ラット)[28)]

Fischerラット(雄)にラスミジタン1mg/kgを単回経口投与したとき、投与15分後に血漿中濃度は48.2ng/mL、脳内濃度は75.4ng/gに達し、脳/血漿比は1.56であった。以上より、投与15分後にはラスミジタンは血液―脳関門を通過していることが示唆された。また、血漿及び脳での$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ158ng・hr/mL及び409ng・hr/gであり、脳/血漿AUC比は2.6であった。

ラットにラスミジタン1mg/kgを単回経口投与したときの血漿中及び脳内のラスミジタン濃度（ラット）

	血漿中濃度（ng/mL）	脳内濃度（ng/g）	脳/血漿比
15分後	48.2	75.4	1.56
30分後	59.7	107.1	1.79
45分後	42.6	103.7	2.43
60分後	39.3	88.3	2.25

②6mg/kg単回経口投与（ラット）[28)]

SDラット（雄）を用いたオートラジオグラフィー試験で、[^{14}C]ラスミジタンを6mg/kgの用量で単回経口投与したとき、投与1時間後の時点で放射能が脳全体に分布したことから、[^{14}C]ラスミジタンが血液—脳関門を通過することが示された。高い放射能濃度が認められた組織は、脳脊髄液（約4000ng-eq/g）、松果体（約11000ng-eq/g）及び下垂体（約18000ng-eq/g）であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性（ラット）[28)]

妊娠18日目のSDラットに[^{14}C]ラスミジタン100mg/kgを単回経口投与したとき、投与1又は2時間後に胎児組織中の放射能濃度は最高値に達し、副腎、脊髄、脳、肝臓及び心筋に放射能が検出された（38100～22400ng-eq/g）。母動物血液/胎児血液中濃度比は0.875～1.38の範囲であった。また、投与24時間後の最終試料採取時点において、すべての胎児組織中で放射能が検出された。

(3) 乳汁への移行性（ラット）[28)]

分娩10又は11日後の授乳中のSDラットに[^{14}C]ラスミジタン100mg/kgを単回経口投与したとき、平均乳汁中放射線濃度は投与4時間後に最高値23000ng-eq/gに達した後、24時間後には14300ng-eq/gとなった。また、乳汁/血漿中濃度比は、投与1、4、8及び24時間後のすべての時点で3.24～3.84の範囲であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

（5） その他の組織への移行性（ラット）[28)]

SDラット（雌雄）及びLister Hoodedラット（雄）を用いたオートラジオグラフィー試験で、[^{14}C]ラスミジタン6mg/kgを経口投与したとき、血液における最高放射能濃度はSDラット雄で1370ng-eq/g、雌で1290ng-eq/gであった。肝臓（SDラット雄で45860ng-eq/g、雌で22390ng-eq/g）、肺（SDラット雄で28220ng-eq/g、雌で23380ng-eq/g）、ハーダー腺（SDラット雄で12260ng-eq/g、雌で26860ng-eq/g）及び腎臓（SDラット雄で25090ng-eq/g、雌で10280ng-eq/g）等で血液に比べ高い放射能濃度が認められ、雄生殖器官（Lister Hoodedラット精巣：2230ng-eq/g）並びに雌生殖器官（卵巣：10060ng-eq/g及び子宮：4820ng-eq/g）で血中放射能濃度を超える放射能が認められた。また、Lister Hoodedラット（雄）の眼のブドウ膜及び有色皮膚で高い放射能濃度が検出され、ラスミジタンあるいはその代謝物がメラニン色素に親和性を示すことが示唆されたが、光毒性評価において光毒性は見られなかった。

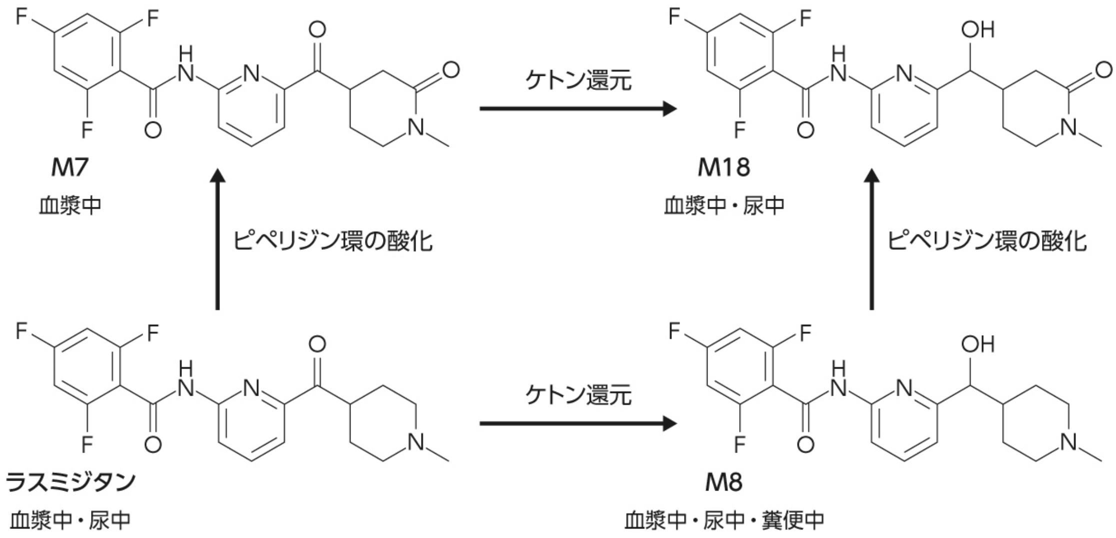
（6） 血漿蛋白結合率（*in vitro*）[38)]

[^{14}C]ラスミジタンとヒトの血漿タンパクとの結合率を臨床使用され得る濃度範囲（15～500ng/mL）で測定したところ、ラスミジタンのヒト血漿タンパク結合率は55～60%であり、ラスミジタン濃度に依存しなかった。

6. 代謝

（1） 代謝部位及び代謝経路[39)]

本剤は主にCYP以外の酵素により代謝される。本剤の主要な代謝物はケトン還元によるM8であり、血漿中を循環するラスミジタン関連物質の47.5%を占めた。他の主な代謝物として、ピペリジン環の酸化によるM7（血漿中に7.7%）並びにM7、M8を介したM18（血漿中に10.5%）が認められた。



ヒトでのラスミジタンの主要な代謝物及び代謝経路

(2)　代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率[40)]

*In vitro*でラスミジタンの代謝に関与する酵素を検討したところ、CYP以外の酵素が主要代謝物であるケトン還元体M8への代謝に、CYP2C19及びCYP3A4がM7への代謝に関与することが示された。

(3)　初回通過効果の有無及びその割合[36)]

臨床用量（50～200mg）の範囲では、PopPK解析により推定した絶対的バイオアベイラビリティは50～58%であった。

(4)　代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[41)]

$5HT_{1F}$受容体に対する親和性は、ラスミジタンでK_i=1.85nM、M7でK_i>8280nM、M8でK_i=1753nM、（S,R）-M18でK_i>8280nMであり、ラスミジタンの臨床用量では代謝物は薬理活性を示さないと考えられた。

臨床試験で評価したラスミジタンに対する代謝物の$AUC_{0-\infty}$の比は、M7で0.589、M8で3.61、（S,R）-M18で0.802であった。

7. 排泄 [36、39)]

経口投与PopPK解析に基づくラスミジタンの$t_{1/2}$（幾何平均値）は約5.7時間であった[36)]。

外国人健康被験者8例を対象に、[^{14}C]ラスミジタン200mgを単回経口投与したとき、総放射能の約95%が尿中及び糞便中に回収された。総放射能の主な排泄経路は尿であり、ラスミジタン関連物質の尿中からの平均回収率は86.8%であった。ラスミジタン未変化体として投与量の2.91%が、M8として投与量の約66%が尿中に排泄された[39)]。

8. トランスポーターに関する情報 [42-45)]

ラスミジタン及びその代謝物が膜トランスポーターの基質となる可能性を検討したところ、ラスミジタンは*in vitro*試験でP-gpの基質であることが示された[42)]。また、M8はMATE1、MATE2-K及びP-gpの基質であることが示された[43、44)]。

*In vitro*でラスミジタン及びその代謝物がP-gpを阻害する可能性を評価したところ、ラスミジタン、M7、M8及び（S,R）-M18のIC_{50}の平均値はそれぞれ84.51、37.88、66.74及び64.94μMであり、P-gpを阻害することが示された[45)]。

*In vitro*でラスミジタン及びその代謝物がBCRPを阻害する可能性を評価したところ、ラスミジタン及びM7のIC_{50}の平均値は、それぞれ136.2及び3.12μMであり、BCRPを阻害することが示された[45)]。

*In vitro*でラスミジタンがMATE1及びMATE2-Kを阻害する可能性を評価したところ、ラスミジタンのIC_{50}の平均値はそれぞれ6.68及び5.09μMであり、ラスミジタンはMATE1及びMATE2-Kを阻害することが示唆された。臨床でラスミジタンがMATE1及び／又はMATE2-Kを阻害する可能性を評価するために、LAHU試験の探索的評価項目として、クレアチニン腎クリアランスの経時変化を評価した。その結果、ラスミジタン投与24時間後までのクレアチニン腎クリアランスは、プラセボ投与後と比較して11%減少したが、シスタチンCの血清中濃度は変化しなかったことから、クレアチニン腎クリアランスに対するラスミジタンの影響は軽度であることが示唆された[45)]。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

（1） 高齢者における薬物動態及び血圧への影響（LAHA試験、LAIG試験）（外国人データ）[46、47)]

高齢健康被験者（65歳以上）18例及び若年健康被験者（18～45歳）17例にラスミジタン200mgを単回経口投与したときのラスミジタンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラスミジタンの$AUC_{0-\infty}$は高齢被験者で若年被験者より26%増加したが、個体間変動（高齢健康被験者44%、若年健康被験者30%）の範囲内であり、年齢はラスミジタンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた[46)]。

また、高齢健康被験者36例にラスミジタン100mg又は200mg経口投与後24時間の血圧への影響を評価したところ、収縮期血圧のベースラインからの変化量（平均値）の最大上昇は投与後4時間以内に認められ、ラスミジタン100mg、200mg及びプラセボ投与でそれぞれ9.7、6.6及び7.3mmHgであった。収縮期血圧のベースラインからの変化量（平均値）の中で、最も高い平均値におけるプラセボとの差の95%信頼区間の上限は、ラスミジタンのいずれの用量群でも事前に規定した10mmHgを下回った。収縮期血圧のベースラインからの変化量に関して、ラスミジタンのプラセボに対する非劣性が示され、ラスミジタンと高齢健康被験者の血圧上昇との関連性は認められなかった[47)]。

ラスミジタンの薬物動態パラメータに及ぼす年齢の影響

パラメータ	被験者	n	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 高齢者／若年者 （90%信頼区間）	
C_{max} (ng/mL)	高齢者	18	368	1.21 (0.96, 1.52)	
	若年者	17	304		
$AUC_{0-\infty}$ （ng・h/mL）	高齢者	18	2480	1.26 (1.03, 1.55)	
	若年者	17	1970		
パラメータ	**被験者**	**n**	**中央値**	**中央値の差 高齢者／若年者 （90%信頼区間）**	**p値[注)]**
t_{max} (h)	高齢者	18	2.00	0.50 (0.00, 0.50)	0.0254
	若年者	17	2.00		

注）Wilcoxon順位和検定による

（2） 肝機能障害患者における薬物動態（LAHF試験）（外国人データ）[48)]

正常肝機能者8例、軽度肝機能障害患者（Child-PughクラスA）8例及び中等度肝機能障害患者（Child-PughクラスB）8例にラスミジタン200mgを単回経口投与したときのラスミジタンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。t_{max}の中央値に正常肝機能者と中等度肝機能障害患者の間で有意差が認められた（それぞれで2.52時間、1.38時間、p=0.0079、Wilcoxon順位和検定）。$t_{1/2}$の幾何平均値は、正常肝機能者で5.09時間、中等度肝機能障害患者で7.82時間であった。正常肝機能者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者では、ラスミジタンのC_{max}の幾何平均値はそれぞれ19%及び33%上昇し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ11%及び35%増加したが、個体間変動（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$の個体間変動は、正常肝機能者でそれぞれ25%、30%、軽度肝機能障害患者でそれぞれ51%、38%、中等度肝機能障害患者でそれぞれ47%、59%）の範囲内であった。本結果からは、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に臨床的に意義のある差はみられなかった。

ラスミジタンの薬物動態パラメータに及ぼす肝機能障害の影響

<table>
<tr><th>パラメータ</th><th>被験者</th><th>n</th><th>最小二乗
幾何平均値</th><th colspan="3">最小二乗幾何平均値の比
（90%信頼区間）</th></tr>
<tr><td rowspan="3">C_{max}
（ng/mL）</td><td>正常肝機能</td><td>8</td><td>220</td><td colspan="2">軽度肝機能障害/正常肝機能</td><td>1.19
（0.79, 1.79）</td></tr>
<tr><td>軽度肝機能障害</td><td>8</td><td>261</td><td colspan="2">中等度肝機能障害/正常肝機能</td><td>1.33
（0.90, 1.98）</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>8</td><td>294</td><td colspan="2">軽度肝機能障害/中等度肝機能障害</td><td>0.89
（0.54, 1.47）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">$AUC_{0-\infty}$
（ng・h/mL）</td><td>正常肝機能</td><td>8</td><td>1610</td><td colspan="2">軽度肝機能障害/正常肝機能</td><td>1.11
（0.78, 1.60）</td></tr>
<tr><td>軽度肝機能障害</td><td>8</td><td>1790</td><td colspan="2">中等度肝機能障害/正常肝機能</td><td>1.35
（0.84, 2.17）</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>8</td><td>2170</td><td colspan="2">軽度肝機能障害/中等度肝機能障害</td><td>0.83
（0.50, 1.37）</td></tr>
<tr><th>パラメータ</th><th>被験者</th><th>n</th><th>中央値</th><th colspan="2">中央値の差
（90%信頼区間）</th><th>p値[注)]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">t_{max}
（h）</td><td>正常肝機能</td><td>8</td><td>2.52</td><td>軽度肝機能障害
－正常肝機能</td><td>-0.88
（-1.75, 0.00）</td><td>0.1315</td></tr>
<tr><td>軽度肝機能障害</td><td>8</td><td>2.00</td><td>中等度肝機能障害
－正常肝機能</td><td>-1.38
（-2.00, 0.75）</td><td>0.0079</td></tr>
<tr><td>中等度肝機能障害</td><td>8</td><td>1.38</td><td>軽度肝機能障害
－中等度肝機能障害</td><td>0.63
（0.00, 1.25）</td><td>0.2045</td></tr>
</table>

注）Wilcoxon順位和検定による

（3） 腎機能障害患者における薬物動態（LAHN試験）（外国人データ）[49)]

正常腎機能者（eGFR：90mL/分/1.73m^{2}以上）8例及び重度腎機能障害患者（eGFR：30mL/分/1.73m^{2}未満）8例にラスミジタン200mgを単回経口投与したときのラスミジタンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。正常腎機能者に比較して、重度腎機能障害患者ではラスミジタンのC_{max}の幾何平均値は13%、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は18%増加したが、個体間変動（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$の個体間変動は、正常腎機能者でそれぞれ44%、44%、重度腎機能障害患者でそれぞれ35%、32%）の範囲内であった。本結果からは、C_{max}及び$AUC_{0-\infty}$に臨床的に意義のある差はみられなかった。

ラスミジタンの薬物動態パラメータに及ぼす腎機能障害の影響

パラメータ	被験者	n	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 重度腎機能障害／正常腎機能 (90%信頼区間)	
C_{max} (ng/mL)	正常腎機能	8	259	1.13 (0.81, 1.58)	
	重度腎機能障害	8	293		
$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	正常腎機能	8	1600	1.18 (0.85, 1.64)	
	重度腎機能障害	8	1890		
パラメータ	**被験者**	**n**	**中央値**	**中央値の差 重度腎機能障害／正常腎機能 (90%信頼区間)**	**p値[注)]**
t_{max} (h)	正常腎機能	8	2.50	0.38 (−0.50, 1.25)	0.4684
	重度腎機能障害	8	1.78		

注）Wilcoxon順位和検定による

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。[17.3.1参照]

8.2 片頭痛の急性期治療薬の服用日数の多い患者において、頭痛が悪化する場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」[50)]の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(解説)

8.1 本剤で眠気、めまいなどが報告されているため、類薬の添付文書を参考に設定した。
なお、外国人健康成人に本剤を単回経口投与した、2つの外国第Ⅰ相試験(LAHG試験、LAIF試験)において、本剤投与後の運転能力に及ぼす影響とその持続時間を運転シミュレータを用いて評価している。2試験の結果から、眠気やめまいといった症状の有無にかかわらず、投与90分後に運転能力への影響が認められた一方、投与8、12及び24時間後には、臨床的に意味のある運転能力への影響は認められなかった。(「Ⅴ.5.(2)2)②自動車運転能力に及ぼす影響(LAHG試験)」及び「Ⅴ.5.(2)2)③自動車運転能力に及ぼす持続時間(LAIF試験)」の項参照)

8.2　これまでに国内外で実施された第Ⅱ／Ⅲ相試験では、因果関係が否定できないと報告された「薬剤の使用過多による頭痛」はない[11、12、14、16、21、51)]。しかし、一般的には急性期治療薬の過度な頻回使用は「薬剤の使用過多による頭痛」のリスクになり得ることから、本剤を含む急性期治療では日常生活に片頭痛発作による支障が残る場合等には予防療法の適応も検討すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）　合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（2）　腎機能障害患者

設定されていない

（3）　肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者 本剤投与の可否を慎重に検討すること。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

申請時までに収集された海外製造販売後の安全性情報及び臨床試験において、重度肝機能障害患者におけるラスミジタン投与に関する情報は得られていない。（「Ⅶ.10.（2）肝機能障害患者における薬物動態（LAHF試験）」の項参照）

（4）　生殖能を有する者

設定されていない

(5)　妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量の2.8倍に相当する曝露量で、着床後胚損失率の増加及び胎児の心血管系の異常が認められた。

（解説）
臨床試験において妊婦又は妊娠している可能性のある女性は除外されていたことから、妊娠中の本剤投与に関する安全性は確立されていない。臨床試験及び海外製造販売後において妊婦への本剤投与による胎児への影響を示唆するエビデンスは得られていない。
ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児における毒性変化が認められたが、母体毒性に起因した所見と考えられ、かつ臨床最大用量と比較して高い曝露量においてのみ認められたことから、ヒトで同様の所見が発現する可能性は低いと考えられ、妊婦に対して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よう注意喚起した。（「Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照）
片頭痛の有病率は20～40歳代の女性で高く、妊娠可能な女性患者が多いことから、好ましくない妊娠転帰は本剤のベネフィット・リスクプロファイルに重大な影響を及ぼし得ると考えられるため、治療上の有益性を考慮して投与することが妥当と考えた。

(6)　授乳婦

9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて本剤及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。

（解説）
薬理作用・曝露量等から哺乳中の児への影響は懸念されないため、注意事項として「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と設定した。

(7)　小児等

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験の結果は得られていないことから設定した。

(8)　高齢者

9.8 高齢者 めまい、傾眠等により転倒するおそれがある。

（解説）
一般的に高齢者では転倒のリスクが高いこと、また、本剤の主な副作用として、浮動性めまい、回転性めまい、傾眠が報告されていることから、これらの事象により転倒するおそれがあることを考慮し、設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白(P-gp)を阻害する。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。
心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール	プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大19.3bpm低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に5.1bpm減少した[31、32]。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。
セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO阻害剤 [11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。	本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	本剤がP-gpを阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

(解説)

心拍数を減少させる薬剤:

本剤とプロプラノロールを併用投与したところ、併用投与後の脈拍数は、投与1.5時間後に19.3bpm低下し、プロプラノロール単独投与後の同時点と比較してさらに5.1bpm低下した。本剤及びプロプラノロール単独投与後のベースラインからの最大低下量はそれぞれ10.7bpm及び14.2bpmであった[31、32]。本結果より、本剤とプロプラノロールの併用投与により心拍数の低下が認められたことから、心拍数を減少させる薬剤との併用は慎重に行う必要があるため、設定した。

なお、外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの心拍数に及ぼす影響を評価したところ、心拍数のベースライン値からの変化量の最大値は投与後1～3時間の間でみられ、本剤50mg投与時で－5.9bpm、100mg投与時で－6.3bpm、200mg投与時で－8.1bpm、プラセボ投与時で－1.8bpmであった[52-54]。

セロトニン作動薬、MAO阻害剤：

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進することによって発症すると考えられており、本剤又はセロトニン作動性を有する抗うつ薬やMAO阻害剤等との併用によって、セロトニン症候群の発症リスクが高まるおそれがある。

セロトニン症候群が疑われる場合は本剤の投与を中止すること。

治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤：

*In vitro*試験より、本剤がP-gpを阻害することが示唆された。（「Ⅶ.8.トランスポーターに関する情報」の項参照）

薬物相互作用を評価する臨床薬理試験（LAIO試験）では、P-gpの基質であるダビガトランエテキシラート及び本剤を併用投与後、ダビガトランエテキシラートの単独投与後と比較してダビガトランのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$は、それぞれ22%及び25%増加した。（「Ⅶ.1.（4）2）併用薬の影響」の項参照）

この結果から、本剤がP-gpの弱い阻害剤であることが示された。本剤とP-gp基質となる薬剤を併用した場合、本剤がP-gpを阻害し併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性があることから、ジゴキシンなど治療域の狭い薬剤に対しては注意が必要なため、相互作用の項に設定した。

8. 副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用 11.1.1 セロトニン症候群（0.1%未満） 腱反射亢進、ミオクローヌス、筋強剛等の神経・筋症状や発熱、頻脈、発汗、振戦、下痢、皮膚紅潮等の自律神経症状、不安、焦燥、錯乱、軽躁等の精神症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2参照]

（解説）

セロトニン症候群は、脳内のセロトニン活性が亢進することによって発症すると考えられており、本剤又はセロトニン作動性を有する抗うつ薬やMAO阻害剤等との併用によって、セロトニン症候群の発症リスクが高まるおそれがある。

セロトニン症候群の症状は通常、セロトニン作動薬を新たに服用又は増量後、数分から数時間以内に発現する[55)]。

セロトニン症候群が疑われる場合は本剤の投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

副作用分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
心臓障害	動悸			
耳および迷路障害	回転性めまい			
眼障害		視力障害(霧視を含む)		
胃腸障害	悪心	嘔吐		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(無力症を含む)、異常感(ゆったり感、酩酊感を含む)	胸部不快感、熱感・冷感		
免疫系障害			過敏症(発疹、血管浮腫を含む)	
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	筋痙攣、四肢不快感		
神経系障害	浮動性めまい(18.8%)注)、嗜眠(倦怠感、不快感を含む)、錯感覚、傾眠(鎮静、過眠症を含む)注)、感覚鈍麻注)、協調運動障害(歩行障害、不器用等を含む)	振戦、会話障害(構音障害、失語症を含む)、認知変化(注意力障害等を含む)		
精神障害		多幸気分、落ち着きのなさ(下肢静止不能症候群等を含む)、不安、睡眠異常、幻覚、錯乱状態		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難		
臨床検査				心拍数減少

注)用量依存的に発現割合が高くなる傾向がある。

(解説)

本剤の副作用として、CCDSを基に臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された有害事象を設定した。

なお、各事象の頻度はLAIH試験、LAHK試験、LAHJ試験及びLAIJ試験を併合したデータに基づいて算出した。その際、2回目以降の投与の有無にかかわらず、初回投与から48時間以内に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を基に頻度を算出した。

◆副作用一覧表等

片頭痛患者を対象とした、日本人及び外国人の臨床試験を併合した副作用*)発現状況

*）LAHK、LAHJ、LAIH、LAIJ試験を併合した、服用後48時間以内に発現、又は服用前に発現し服用後48時間以内に増悪した副作用

副作用の種類	発現例数(%)
評価対象例数	4625
副作用発現例数（%）	1884(40.74)
感染症および寄生虫症	**2(0.04)**
インフルエンザ	1(0.02)
鼻炎	1(0.02)
血液およびリンパ系障害	**2(0.04)**
貧血	2(0.04)
免疫系障害	**1(0.02)**
アナフィラキシー反応	1(0.02)
代謝および栄養障害	**13(0.28)**
食欲減退	13(0.28)
精神障害	**166(3.59)**
不安	26(0.56)
落ち着きのなさ	18(0.39)
多幸気分	17(0.37)
錯乱状態	13(0.28)
不眠症	13(0.28)
異常な夢	12(0.26)
悪夢	11(0.24)
幻視	8(0.17)
失見当識	7(0.15)
睡眠障害	7(0.15)
激越	6(0.13)
抑うつ気分	6(0.13)
離人感・現実感消失障害	3(0.06)
易刺激性	3(0.06)
注意欠如・多動性障害	2(0.04)
幻覚	2(0.04)
パニック発作	2(0.04)
パニック反応	2(0.04)
自殺念慮	2(0.04)
感情不安定	1(0.02)
無感情	1(0.02)
情動鈍麻	1(0.02)
譫妄	1(0.02)
うつ病	1(0.02)
現実感消失	1(0.02)
解離性障害	1(0.02)
不快気分	1(0.02)
睡眠異常	1(0.02)
情動障害	1(0.02)
感情的苦悩	1(0.02)
恐怖	1(0.02)
過剰警戒	1(0.02)
精神障害	1(0.02)

副作用の種類	発現例数(%)
精神状態変化	1(0.02)
音恐怖症	1(0.02)
睡眠時驚愕	1(0.02)
身体症状症	1(0.02)
神経系障害	**1428(30.88)**
浮動性めまい	863(18.66)
傾眠	317(6.85)
錯感覚	276(5.97)
感覚鈍麻	96(2.08)
嗜眠	60(1.30)
振戦	35(0.76)
平衡障害	30(0.65)
鎮静	20(0.43)
構語障害	19(0.41)
注意力障害	15(0.32)
頭痛	12(0.26)
運動失調	8(0.17)
過眠症	8(0.17)
下肢静止不能症候群	8(0.17)
協調運動異常	7(0.15)
体位性めまい	7(0.15)
頭部不快感	7(0.15)
認知障害	6(0.13)
ジスキネジア	6(0.13)
感覚障害	6(0.13)
異常感覚	5(0.11)
蟻走感	5(0.11)
片頭痛	4(0.09)
失神寸前の状態	4(0.09)
失語症	3(0.06)
不器用	3(0.06)
筋緊張低下	3(0.06)
精神的機能障害	3(0.06)
ミオクローヌス	2(0.04)
精神運動亢進	2(0.04)
言語緩慢	2(0.04)
会話障害	2(0.04)
昏迷	2(0.04)
味覚障害	2(0.04)
意識変容状態	1(0.02)
前兆	1(0.02)
自律神経失調	1(0.02)
運動緩慢	1(0.02)
意識レベルの低下	1(0.02)
顔面麻痺	1(0.02)

副作用の種類	発現例数(%)
顔面痙攣	1(0.02)
微細運動機能障害	1(0.02)
不全片麻痺	1(0.02)
知覚過敏	1(0.02)
頭蓋内圧上昇	1(0.02)
記憶障害	1(0.02)
前兆を伴う片頭痛	1(0.02)
筋痙直	1(0.02)
嗅覚錯誤	1(0.02)
睡眠の質低下	1(0.02)
感覚統合機能障害	1(0.02)
セロトニン症候群	1(0.02)
睡眠時麻痺	1(0.02)
失神	1(0.02)
緊張性頭痛	1(0.02)
トンネル状視野	1(0.02)
中枢神経系に起因する回転性めまい	1(0.02)
眼障害	**61(1.32)**
霧視	25(0.54)
視力障害	18(0.39)
光視症	6(0.13)
羞明	3(0.06)
散瞳	2(0.04)
眼充血	2(0.04)
色視症	1(0.02)
眼運動障害	1(0.02)
閃輝暗点	1(0.02)
斜視	1(0.02)
硝子体浮遊物	1(0.02)
黄視症	1(0.02)
耳および迷路障害	**107(2.31)**
回転性めまい	89(1.92)
耳鳴	12(0.26)
聴覚過敏	2(0.04)
急性前庭症候群	1(0.02)
耳不快感	1(0.02)
乗物酔い	1(0.02)
頭位性回転性めまい	1(0.02)
心臓障害	**45(0.97)**
動悸	36(0.78)
頻脈	6(0.13)
徐脈	2(0.04)
心血管障害	1(0.02)
上室性期外収縮	1(0.02)
上室性頻脈	1(0.02)
血管障害	**33(0.71)**
ほてり	16(0.35)
潮紅	10(0.22)
低血圧	2(0.04)
末梢冷感	2(0.04)
循環虚脱	1(0.02)
高血圧	1(0.02)
レイノー現象	1(0.02)

副作用の種類	発現例数(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**14(0.30)**
呼吸困難	7(0.15)
咽喉乾燥	1(0.02)
しゃっくり	1(0.02)
鼻臭	1(0.02)
口腔咽頭痛	1(0.02)
副鼻腔不快感	1(0.02)
鼻漏	1(0.02)
鼻副鼻腔閉塞	1(0.02)
あくび	1(0.02)
胃腸障害	**313(6.77)**
悪心	200(4.32)
嘔吐	40(0.86)
口内乾燥	26(0.56)
下痢	22(0.48)
腹痛	12(0.26)
口の感覚鈍麻	10(0.22)
消化不良	8(0.17)
口の錯感覚	8(0.17)
上腹部痛	6(0.13)
腹部不快感	5(0.11)
便秘	3(0.06)
腹部膨満	1(0.02)
便通不規則	1(0.02)
鼓腸	1(0.02)
舌痛	1(0.02)
口唇乾燥	1(0.02)
口腔知覚不全	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	**22(0.48)**
多汗症	10(0.22)
発疹	4(0.09)
冷汗	2(0.04)
光線過敏性反応	2(0.04)
そう痒症	2(0.04)
皮膚灼熱感	1(0.02)
皮膚感作	1(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	**151(3.26)**
筋力低下	93(2.01)
筋攣縮	21(0.45)
四肢不快感	11(0.24)
筋痙縮	8(0.17)
筋骨格硬直	5(0.11)
頚部痛	4(0.09)
四肢痛	4(0.09)
筋緊張	3(0.06)
背部痛	2(0.04)
筋肉痛	2(0.04)
滑液包炎	1(0.02)
関節硬直	1(0.02)
筋萎縮	1(0.02)
筋骨格系胸痛	1(0.02)
筋骨格痛	1(0.02)
ミオキミア	1(0.02)

副作用の種類	発現例数(%)
腎および尿路障害	**3(0.06)**
着色尿	1(0.02)
蛋白尿	1(0.02)
尿失禁	1(0.02)
生殖系および乳房障害	**2(0.04)**
月経障害*a	1(0.03)
不正子宮出血*a	1(0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	**487(10.53)**
疲労	201(4.35)
無力症	107(2.31)
倦怠感	61(1.32)
異常感	50(1.08)
悪寒	16(0.35)
熱感	15(0.32)
胸部不快感	12(0.26)
不快感	11(0.24)
冷感	9(0.19)
びくびく感	9(0.19)
歩行障害	8(0.17)
口渇	7(0.15)
酩酊感	6(0.13)
非心臓性胸痛	4(0.09)

副作用の種類	発現例数(%)
胸痛	2(0.04)
ゆったり感	2(0.04)
体温変動感	1(0.02)
歩行不能	1(0.02)
全身健康状態悪化	1(0.02)
空腹	1(0.02)
末梢性浮腫	1(0.02)
疼痛	1(0.02)
発熱	1(0.02)
苦悶感	1(0.02)
腫脹	1(0.02)
臨床検査	**16(0.35)**
心拍数増加	8(0.17)
血圧低下	2(0.04)
脈拍異常	2(0.04)
血圧上昇	1(0.02)
体温上昇	1(0.02)
心電図異常T波	1(0.02)
心電図異常	1(0.02)
総胆汁酸増加	1(0.02)
傷害、中毒および処置合併症	**4(0.09)**
中毒	4(0.09)

MedDRA Version 23.0

*a：女性特異的な事象に対する分母：3873例

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

> 14. 適用上の注意
> 14.1 薬剤交付時の注意
> PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1 日薬連発第54号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」(平成31年1月17日)に基づいて設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 娯楽目的の多剤使用経験注)のある健康成人58例を対象に薬物嗜好性の評価を行った。本剤100mg又は200mgを単回経口投与したときの薬物嗜好性は、プラセボより高く、陽性対照であるアルプラゾラム2mgより低かった[24)]。 注)中枢神経抑制剤、鎮静薬及びその他の乱用薬物を、治療を目的とせずに使用した経験 15.1.2 本剤とトリプタン系薬剤との同時併用による上乗せ効果は検討されていない。

(解説)

15.1.1 本剤の不適切な使用を防止するため、CCDSの記載を基に設定した。(「Ⅴ.5.(4)2)②薬物嗜好性への影響(LAHB試験)」の項参照)

15.1.2 臨床試験において、本剤とトリプタン系薬剤との同時併用による上乗せ効果は検討されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験[2)]

1) 心血管系に対する作用（イヌ、*in vitro*）

ビーグル犬（雄2例、雌6例）にラスミジタン0.6、2又は6mg/kgを単回点滴静注し、心血管系への影響を評価した。その結果、6mg/kg群で心拍数のごく軽度の増加（12回/分）が投与20～120分後に認められたが、血圧、心電図及び左室変力作用に対する影響は認められなかった。以上より、本試験における無毒性量は6mg/kgとした。

また、*in vitro*試験でラスミジタン並びに代謝物（S,S）-M18、M7、M8及び（S,R）-M-18のhERGチャネル電流阻害作用を評価した。その結果、ラスミジタンのIC_{50}値は3.1μMで、臨床最大用量投与時の$C_{max,\ u}$（非結合型最高血漿中濃度）の約10倍であった。また、代謝物のIC_{50}値は30μM超であった。

2) 中枢神経系に対する作用（マウス、ラット、イヌ）

CD-1マウス（雄9又は10例/群）にラスミジタン0.1（聴覚性驚愕反応のみ）、1、4又は12mg/kgを急速静脈内投与し、中枢神経系への影響を評価した。その結果、すべての用量群で聴覚刺激に対する感受性の増加が、12mg/kg群で活動量低下、深部体温低下、痙攣閾値上昇及びライジング回数減少が認められた。

また、マウス、ラット及びイヌにラスミジタンを経口投与した毒性試験において、自発運動の低下、振戦、運動失調、横臥位、頭部反転動作、間代性動作及び痙攣など中枢神経系に関連した一般状態所見が認められたが、痙攣はヒトに200mgを経口投与したときのC_{max}の10倍超に相当する曝露量において認められた[56)]。

3) 呼吸器系に対する作用（ラット）

SDラット（雄8例/群）にラスミジタン1、4又は12mg/kgを単回急速静脈内投与した結果、呼吸器系への影響は認められなかった。以上より、本試験における無影響量は12mg/kgとした。

4) 腎臓系に対する作用（ラット）

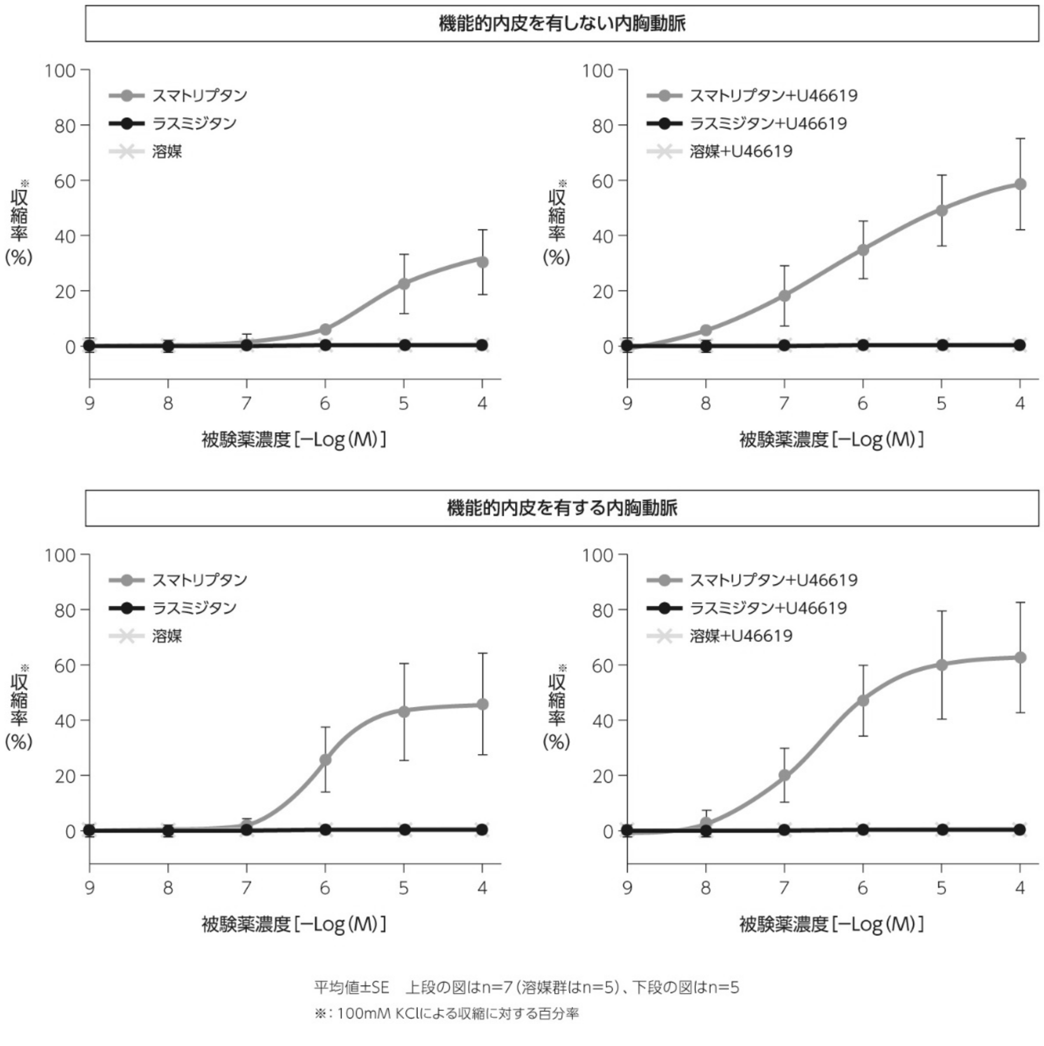
Fischerラット（雌8例/群）にラスミジタン1、4又は12mg/kgを単回静脈内投与した結果、すべての用量群で尿pH及び尿中電解質排泄の軽微な増加及び希釈尿産生が認められたが、血清電解質の変化を伴っていなかったため、毒性変化ではないと考えられた。以上より、本試験における無毒性量は12mg/kgとした。

(3) その他の薬理試験：非標的器官（血管）への影響

1) ヒト内胸動脈に対する作用（*ex vivo*）[2、57]

ヒト内胸動脈を用いて、ラスミジタンの血管収縮作用の有無を検討した。トロンボキサンA_2アナログU46619による前収縮の存在下及び非存在下で、ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）を添加して、組織張力の変化を測定した。

ラスミジタンは、機能的内皮を有しない血管群及び機能的内皮を有する血管群のいずれにおいても、1nM～100μMの濃度でベースラインからの収縮率及びU46619による前収縮後の収縮作用を示さなかった。



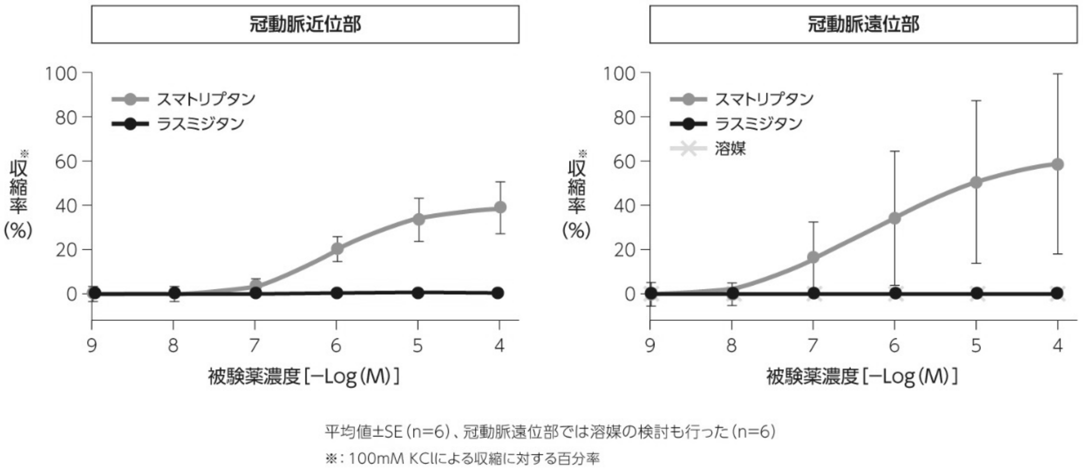
ヒト内胸動脈に対するラスミジタン及びスマトリプタンの作用（*ex vivo*）

方法：ヒト内胸動脈（冠動脈バイパス手術患者18例から入手）にトロンボキサンA_2アナログU46619を添加後、ブラジキニンを添加して内皮機能を評価し、良好な内皮を有する血管群と機能的内皮を有しない血管群に分けた。U46619による前収縮の存在下及び非存在下で、ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）により得られた反応を、100mM KClと比較した収縮率として表し、濃度反応曲線を作成した。

2）ヒト冠動脈に対する作用（*ex vivo*）[2、57]

ヒト冠動脈を用いて、ラスミジタンの血管収縮作用の有無を検討した。ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）を添加して、組織張力の変化を測定した。

ラスミジタンはヒト摘出冠動脈の近位部切片及び遠位部切片のいずれにおいても1nM～100μM濃度で収縮作用を示さなかった。



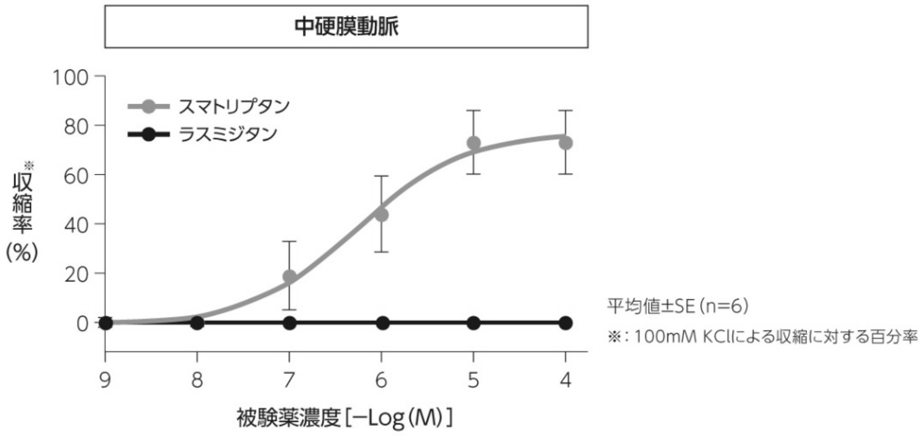
ヒト冠動脈に対するラスミジタン及びスマトリプタンの作用（*ex vivo*）

方法：ヒト右冠動脈（心臓移植者及び死亡した臓器提供者6例より入手）の組織を固定し、100mM KClによる最大収縮反応を測定した。30分間のインキュベーションの後、ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）により得られた反応を、100mM KClと比較した収縮率として表し、濃度反応曲線を作成した。

3）ヒト中硬膜動脈に対する作用（*ex vivo*）[2、57]

ヒト中硬膜動脈を用いて、ラスミジタンの血管収縮作用の有無を検討した。ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）を添加して、組織張力の変化を測定した。

ラスミジタンはヒト中硬膜動脈切片において1nM～100μM濃度で収縮作用を示さなかった。



ヒト中硬膜動脈に対するラスミジタン及びスマトリプタンの作用（*ex vivo*）

方法：中硬膜動脈（神経外科手術を受けた患者6例より入手）の組織を固定し、100mM KClによる最大収縮反応を測定した。30分間のインキュベーションの後、ラスミジタン（1nM～100μM）又はスマトリプタン（1nM～100μM）により得られた反応を、100mM KClと比較した収縮率として表し、濃度反応曲線を作成した。

2. 毒性試験[56)]

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性

動物種	概略の致死量（mg/kg）	
	経口投与	静脈内投与
マウス	300[a]	－
ラット	300[b]	100
イヌ	>120[c]	>30[d]

a：5日間及び14日間経口投与予備試験における投与初日の成績から推定した。
b：4日間経口投与予備試験における投与初日の成績から推定した。
c：経口漸増投与試験の成績から推定した。
d：静脈内漸増投与試験の成績から推定した。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性

動物種（例数/群）	投与量(mg/kg)/投与経路	投与期間	NOAEL (mg/kg)	主な毒性所見
rasH2マウス（雌雄各8～10例）	100、200、300/250[a]、450、900 経口	4週間	250	900：瀕死屠殺（全例）、間代性痙攣、接触に対する反応の増加、ミオクローヌス性発作、不整／努力性呼吸、胸腺；リンパ球壊死、肝臓；肝細胞変性／壊死、盲腸及び結腸；表面上皮の壊死 ≧450：瀕死屠殺（雄4例）、接触時の冷感、横臥位 ≧300：自発運動の低下、低姿勢、運動失調、振戦
CD-1マウス（雌雄各10例）	30、100、200 経口	13週間	200	なし
SDラット（雌雄各10例）	10、30、50、100 経口	4週間	100	なし
SDラット（雌雄各10例）	10、30、50、100、200 経口	13週間	雄：30 雌：50	≧50：腎臓重量の増加（雄）、尿検査値の変化（雄）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）及び腎髄質の尿細管間質性腎症（雄） ≧100：白血球数（好中球、リンパ球）の増加、Caの増加（雄）、無機リン増加、Clの減少（雄）、尿検査値の変化（雌）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化及び腎髄質の尿細管間質性腎症（雌） 200：赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少（雌）、血小板の増加、総タンパク質の減少（雌）、アルブミンの減少（雌）、A/G比の減少（雌）、ALT増加、心臓重量の増加、副腎重量の増加、腎臓重量の増加（雌）
SDラット（雌雄各10例）	10、30、50、100、200 経口	26週間	50	≧100：ミオクローヌス性発作及び痙攣、腎機能の変化（尿検査、血液化学的検査）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）、心臓重量の増加（雌）、心臓；変性性心筋症（雌）、脳幹・脊髄；大型運動ニューロン細胞質の色素封入体 200：死亡（雄2例、雌3例）、痙攣、体重の減少（雄）、慢性進行性腎症の悪化（雌）、心臓重量の増加（雄）、心臓；変性性心筋症（雄）

ビーグル犬 （雌雄各3例）	5、10、20、60 経口	4週間	20	60：ミオクローヌス性発作、振戦、運動失調、自発運動低下、結膜の赤色化、嘔吐、刺激に対する感受性低下、過度の流涎、斜視、削痩、接触時の冷感、浅速呼吸、脱水、皮膚の蒼白化、体重減少、摂餌量減少、Na及びClの増加、尿量の増加（雌）
ビーグル犬 （雌雄各3例）	5、10、20、50 経口	13週間	20	50：振戦、筋攣縮、自発運動低下、体重の減少、摂餌量の減少
ビーグル犬 （雌雄各4例）	5、10、20、30、50/40[b] 経口	39週間	30	50/40：振戦、自発運動低下、脱水（外観より）、円背位、過度の流涎、嘔吐、無便、斜視、QTc間隔の延長、QRS間隔の延長

A/G比=アルブミン：グロブリン比、ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、Ca=カルシウム、Cl=クロール、Na=ナトリウム
a：投与2日目に、投与量を300mg/kgから250mg/kgに減量した。
b：投与25日目（雌）又は投与30日目（雄）に、投与量を50mg/kgから40mg/kgに減量した。

(3) 遺伝毒性試験（*in vitro*、*in vivo*）

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる染色体異常試験及び*in vivo*マウス骨髄小核試験においてラスミジタンは遺伝毒性を示さなかった。

(4) がん原性試験（ラット、マウス）

ラットを用いた2年間がん原性試験及びトランスジェニックras H2マウスを用いた26週間がん原性試験のいずれにおいても、ラスミジタン投与による腫瘍の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ラスミジタン投与による雌雄生殖パラメータ及び初期胚発生への有害な影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、顕著な母体毒性の認められる用量[臨床曝露量の64倍（ラット）及び2.8倍（ウサギ）に相当する用量]で胎児体重の減少及び骨格変異が認められた。ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生試験では、母体毒性が発現する用量で着床後胚損失率が軽度に上昇し、顕著な母体毒性の二次的な変化と考えられた。また、同試験では胎児に心血管系の奇形（心室中隔欠損）が低頻度で認められたが、発現頻度は低く、他のウサギ胚・胎児発生試験において同様の所見は認められなかったことから、投与との関連性は低いと考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物の体重増加量及び摂餌量が著しく減少する用量で、妊娠期間及び分娩時間の延長、死産児数の増加並びに出生後死亡率の上昇が認められた。

(6) 局所刺激性試験（*in vitro*）

*In vitro*にてラット、イヌ及びヒトの全血、血漿及び血清を用い、溶血性及び血液適合性（溶血性及び凝固性）を評価した。ラスミジタンは、10mg/mL以下の濃度でラット及びヒトの全血に対し、また5mg/mL以下の濃度でイヌの全血に対し溶血性を示さなかったが、より高い濃度では溶血が認められた。また0.71mg/mLより高い濃度ではすべての種で血清及び血漿試料と不適合であった。

（7） その他の特殊毒性

依存性試験（ラット）

ラットを用いた依存性試験において、ラスミジタン投与による身体依存性は認められず、ベンゾジアゼピン系薬剤のロラゼパムへの般化は認められなかった。ラスミジタンはヘロイン維持ラットを用いた自己投与試験において弱い強化作用を示した。

光毒性試験（*in vitro*）

In vitro 3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験において、ラスミジタンは光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レイボー錠50mg、レイボー錠100mg

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ラスミジタン

劇薬

2. 有効期間

有効期間：36ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド ：あり

くすりのしおり ：あり

その他患者向けの資材 ：レイボー錠を服用される方へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材、「Ⅰ. 概要に関する項目」の項参照）

（日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト：www.lillymedical.jp

第一三共株式会社 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp へ掲載）

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2019年10月11日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レイボー錠 50mg	2022年1月20日	30400AMX00003	2022年4月20日	2022年6月8日
レイボー錠 100mg	2022年1月20日	30400AMX00002	2022年4月20日	2022年6月8日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年間：2022年1月20日～2032年1月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
レイボー錠 50mg	1190030F1024	1190030F1024	1288506010101	622885001
レイボー錠 100mg	1190030F2020	1190030F2020	1288513010101	622885101

14. 保険給付上の注意

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。

（令和4年4月19日付保医発0419第1号）

XI. 文献

1. 引用文献

		PMID	文献請求番号
1)	Clemow DB, et al.: J Headache Pain. 2020; 21: 71	(32522164)	(CNS31603)
2)	社内資料:薬理試験の概要文(2022年1月20日承認、CTD2.6.2)		
3)	日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会監修:「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会編集. 頭痛の診療ガイドライン 2021, 医学書院, 2021, p.143		(CNS31662)
4)	International Headache Society: Cephalalgia. 2018; 38: 1-211 (該当箇所p.18-34抜粋)	(29368949)	(CNS31658)
5)	社内資料:日本人及び白人健康被験者を対象としたラスミジタンの第Ⅰ相試験(LAIE試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2)		
6)	社内資料:健康被験者を対象とした反復投与試験(LAHE試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.16)		
7)	社内資料:運転能力に及ぼすラスミジタンの影響(Ⅰ)(LAHG試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.8、CTD2.7.6.17)		
8)	Pearlman EM, et al.: Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2020; 35: e2732	(32449213)	(CNS31604)
9)	社内資料:運転能力に及ぼすラスミジタンの影響(Ⅱ)(LAIF試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.8、CTD2.7.6.19)		
10)	社内資料:ラスミジタンのTQT試験(LAHP試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.18)		
11)	社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(LAHO試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.22)		
12)	社内資料:片頭痛患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(MONONOFU試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.20)		
13)	Sakai F, et al.: Headache. 2021; 61: 755-765	(33990951)	(CNS31605)
14)	社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(SPARTAN試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.24)		
15)	Goadsby PJ, et al.: Brain. 2019; 142: 1894-1904	(31132795)	(CNS31606)
16)	社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(SAMURAI試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.23)		
17)	Kuca B, et al.: Neurology. 2018; 91: e2222-e2232	(30446595)	(CNS31607)
18)	社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相試験(CENTURION試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.25)		
19)	Ashina M, et al.: Cephalalgia. 2021; 41: 294-304	(33541117)	(CNS31608)
20)	Serrano D, et al.: Headache. 2015; 55: 502-518	(25881676)	(CNS31609)
21)	社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅲ相長期安全性試験(GLADIATOR試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.26)		
22)	Brandes JL, et al.: Cephalalgia Reports. 2020; 3: 1-5		(CNS31621)
23)	社内資料:ラスミジタンの薬物嗜好性の可能性の評価(LAHB試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.27)		
24)	Wilbraham D, et al.: J Clin Pharmacol. 2020; 60: 495-504	(31745991)	(CNS31612)
25)	社内資料:片頭痛の再発治療のための再服用(2022年1月20日承認、CTD2.7.3.3.2.15.3、審査報告書)		
26)	社内資料:ラスミジタンの臨床的安全性(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.2.1.2.1)		
27)	Nelson DL, et al.: Cephalalgia. 2010; 30: 1159-1169	(20855361)	(CNS31613)

28) 社内資料:ラスミジタンの非臨床薬物動態試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.4)
29) Komori M, et al.: 臨床薬理. 2020; 51: 119-127 (CNS31656)
30) 社内資料:ラスミジタンの食事の影響試験(LAHR試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.1)
31) Tsai M, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2020; 9: 629-638 (31950732) (CNS31611)
32) 社内資料:プロプラノロールとの薬物相互作用試験(LAHD試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.12)
33) 社内資料:スマトリプタンとの薬物相互作用試験(Ⅱ)(LAHU試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.14)
34) 社内資料:トピラマートとの薬物相互作用試験(LAHT試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.15)
35) 社内資料:吸収速度定数(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1)
36) 社内資料:ラスミジタンの母集団薬物動態解析(PopPK解析)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1)
37) 社内資料:ラスミジタンのPKに影響を及ぼす内因性要因(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1、CTD2.7.2.3.3)
38) 社内資料:蛋白結合(*in vitro*; マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
39) 社内資料:ラスミジタンのマスバランス試験(LAHH試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6)
40) 社内資料:代謝に関連するCYP分子種の同定(*in vitro*)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3.1、CTD2.7.2.3.4.1.1)
41) 社内資料:代謝についての検討(*in vitro*)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.2、CTD2.7.2.3.1.4)
42) 社内資料:ラスミジタンがP-gpの基質となる可能性の評価(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3.3)
43) 社内資料:ラスミジタンの代謝物M8がP-gpの基質となる可能性の評価(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3.3)
44) 社内資料:ラスミジタンの代謝物M8がMATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性の評価(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3.3)
45) 社内資料:膜トランスポーターを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.4.4)
46) 社内資料:高齢者における薬物動態試験(Ⅰ)(LAHA試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.4.1)
47) 社内資料:高齢者における薬物動態試験(Ⅱ)(LAIG試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.2.2.4.2)
48) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験(LAHF試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.9)
49) 社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験(LAHN試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.8)
50) International Headache Society: Cephalalgia. 2018; 38: 1-211 (該当箇所p.122-128抜粋) (29368949) (CNS31659)
51) 社内資料:片頭痛患者を対象とした外国第Ⅱ相試験(LAHM試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.21)
52) 社内資料:心拍数に及ぼす影響(2022年1月20日承認、CTD2.7.4.4.5)
53) Shapiro RE, et al.: J Headache Pain. 2019; 20: 90 (31464581) (CNS31616)
54) Martin VT, et al.: Clin Ther. 2021; 43: 1066-1078 (34366152) (CNS31620)
55) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル セロトニン症候群. 平成22年3月(令和3年4月改定)
56) 社内資料:ラスミジタンの毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6)
57) Rubio-Beltran E, et al.: Br J Pharmacol. 2019; 176: 4681-4695 (31418454) (CNS31614)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023年4月現在でラスミジタンは「成人に対する前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療」を効能・効果として米国及び欧州を含め40ヵ国以上で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

片頭痛

6. 用法及び用量

通常、成人にはラスミジタンとして1回100mgを片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて1回50mg又は200mgを投与することができる。

頭痛の消失後に再発した場合は、24時間あたりの総投与量が200mgを超えない範囲で再投与できる。

外国における発売状況（2023年4月時点）

国名	米国
販売名	REYVOW
会社名	Eli Lilly and Company
剤形・規格	フィルムコーティング錠（50mg、100mg）
効能又は効果	成人に対する前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療
用法及び用量	推奨用量は50mg、100mg又は200mgを必要に応じ経口投与する。 ただし、24時間で投与は1回までとすること。

国名	欧州
販売名	Rayvow
会社名	Eli Lilly and Company
剤形・規格	フィルムコーティング錠（50mg、100mg、200㎎）
効能又は効果	成人に対する前兆を伴う又は伴わない片頭痛発作の急性期治療
用法及び用量	通常、成人には推奨用量としてラスミジタン100㎎を片頭痛発作の急性期に服用する。より高い有効性が必要な場合には200㎎に増量、より高い忍容性が必要な場合には50㎎に減量できる。 ラスミジタン50mg又は100mgを服用し、頭痛消失後、24時間以内に頭痛が再発した場合、同量を再投与できる。ただし、初回投与から2時間以内は服用しないこと。24時間あたりの総投与量が200mgを超えないこと。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する情報＞

本邦の添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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こと。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量の2.8倍に相当する曝露量で、着床後胚損失率の増加及び胎児の心血管系の異常が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて本剤及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。

なお、FDA（米国添付文書）では、2015年6月30日をもって、これまで使用してきたFDA胎児危険度分類（A/B/C/D/×の表記：旧カテゴリー）の表記を終了した。

FDA（米国添付文書）における妊婦・授乳婦の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年9月）	8.1 Pregnancy Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to REYVOW during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register pregnant patients, or pregnant women may enroll themselves in the registry by calling 1-833-464-4724. To learn more please call or visit www.migrainepregnancyregistry.com. Risk Summary There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of REYVOW in pregnant women. In animal studies, adverse effects on development (increased incidences of fetal abnormalities, increased embryofetal and offspring mortality, decreased fetal body weight) occurred at maternal exposures less than (rabbit) or greater than (rat) those observed clinically (*see Data*). In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The estimated rates of major birth defects (2.2% to 2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine. Clinical Considerations *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk for preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy. Data *Animal Data* Oral administration of lasmiditan (0, 100, 175, or 250mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in increases in skeletal variations at the mid and high doses and reduced fetal body weight at the high dose. The high dose was associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (100mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rats, plasma exposure (AUC) was approximately 10 times that in humans at the MRHD. Oral administration of lasmiditan (0, 50, 75, or 115mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in malformations (skeletal and visceral), increases in skeletal

出典	記載内容
	variations and embryofetal mortality, and decreased fetal body weight at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (75mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rabbits was less than that in humans at the MRHD. Oral administration of lasmiditan (0, 100, 150, or 225mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and lactation resulted in increases in stillbirth and neonatal mortality at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity and delayed parturition. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (150mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development was approximately 16 times that in humans at the MRHD. 8.2 Lactation Risk Summary There are no data on the presence of lasmiditan in human milk, the effects of lasmiditan on the breastfed infant, or the effects of lasmiditan on milk production. Excretion of lasmiditan and/or metabolites into milk, at levels approximately 3 times those in maternal plasma, was observed in lactating rats following oral administration of lasmiditan. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REYVOW and any potential adverse effects on the breastfed infant from REYVOW or from the underlying maternal condition.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2022年9月）	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州のSmPC （2022年8月）	4.2 Posology and method of administration *Paediatric population* The safety and efficacy of lasmiditan in children and adolescents aged 6 to <18 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of lasmiditan in children below the age of 6 years for the treatment of migraine.

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

（1） 粉砕

該当資料なし

（2） 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

日本イーライリリー 医療関係者向けウェブサイト：www.lillymedical.jp

第一三共株式会社 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp へ掲載

最新の添付文書、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品Q&Aなどを掲載

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
製造販売元
日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号
TEL：0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

販売元
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132