

本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です

適正使用ガイド



片頭痛治療剤 5-HT_{1F}受容体作動薬

薬価基準収載

レイボ[®]錠 50mg
錠 100mg

REYVOW[®] tablets

〈ラスミジタンコハク酸塩錠〉

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)

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

治療フローチャート

適正な投与患者の 選択

3. ご使用前の確認事項

- 1) 適応となる患者
- 2) 適応とならない患者
- 3) 特定の背景を有する患者
- 4) 併用に注意を要する薬剤等

▶ p.6~8参照



レイボア[®]錠 処方にあたっての 注意事項

4. ご使用にあたっての注意事項

- 1) 用法及び用量
- 2) 用法及び用量に関連する注意
- 3) 重要な基本的注意
- 4) 重大な副作用
- 5) その他の注意
- 6) 患者への注意事項の説明

▶ p.9~18参照

5. 有害事象／副作用

- 1) 有害事象
- 2) 臨床試験における副作用一覧

▶ p.19~23参照

目次

1. はじめに	4
2. レイボール [®] 錠の作用機序	5
3. ご使用前の確認事項	6
1) 適応となる患者	6
(1) 効能又は効果	6
(2) 効能又は効果に関連する注意	6
2) 適応とならない患者	7
(1) 禁忌	7
3) 特定の背景を有する患者	7
(1) 特定の背景を有する患者に関する注意	7
4) 併用に注意を要する薬剤等	8
4. ご使用にあたっての注意事項	9
1) 用法及び用量	9
2) 用法及び用量に関連する注意	11
3) 重要な基本的注意	14
(1) 自動車の運転等危険を伴う機械の操作	14
(2) 薬剤の使用過多による頭痛	15
4) 重大な副作用	16
(1) セロトニン症候群	16
5) その他の注意	17
6) 患者への注意事項の説明	18
5. 有害事象／副作用	19
1) 有害事象	19
(1) 国内第Ⅱ相試験においてみられた有害事象	19
(2) 国内第Ⅱ相試験における有害事象発現までの時間・持続時間	20
(3) 外国第Ⅲ相試験における発作回ごとの有害事象の発現	21
2) 臨床試験における副作用一覧	22
6. レイボール [®] 錠の臨床成績	24
1) 国内第Ⅱ相試験 [MONONOFU 試験]	24
(1) 試験概要	24
(2) 頭痛消失・頭痛改善 (主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の評価項目)	25
(3) 頭痛消失の持続 (Modified) (その他の評価項目)	26
(4) 有害事象の発現が有効性の結果に及ぼす影響〈サブグループ解析〉	27

1. はじめに

この適正使用ガイドは、「片頭痛」の治療において、レイボー[®]錠を適正にご使用いただくため、ご使用前の確認事項、ご使用にあたっての注意事項、有害事象又は副作用等を解説したものです。本剤のご使用に際しましては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正なご使用をお願いいたします。

レイボー[®]錠（一般名：ラスミジタンコハク酸塩、以下本剤）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受容体作動薬です。

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ました¹⁾。本剤は、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します。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)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ます。また、本剤のセロトニン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ませんでした²⁾。本剤は脳・心血管疾患を有する患者を禁忌とすることなく、現在の標準治療薬とは異なる化学構造及び薬理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ます。

本邦においては、外国第Ⅲ相試験であるSPARTAN (LAHK) 試験をブリッジング対象試験とした国内第Ⅱ相試験 [MONONOFU (LAIH) 試験] を実施し、ブリッジングが成立したと判断されました。そのため、検証試験である外国第Ⅲ相3試験 [SPARTAN試験、SAMURAI (LAHJ) 試験、CENTURION (LAIJ) 試験] 及び長期安全性試験である外国第Ⅲ相試験 [GRADIATOR (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ことから、本邦では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ました。

1) Clemow DB, et al. J Headache Pain. 2020;21 (1): 71

2) 社内資料：ラスミジタンの薬理試験

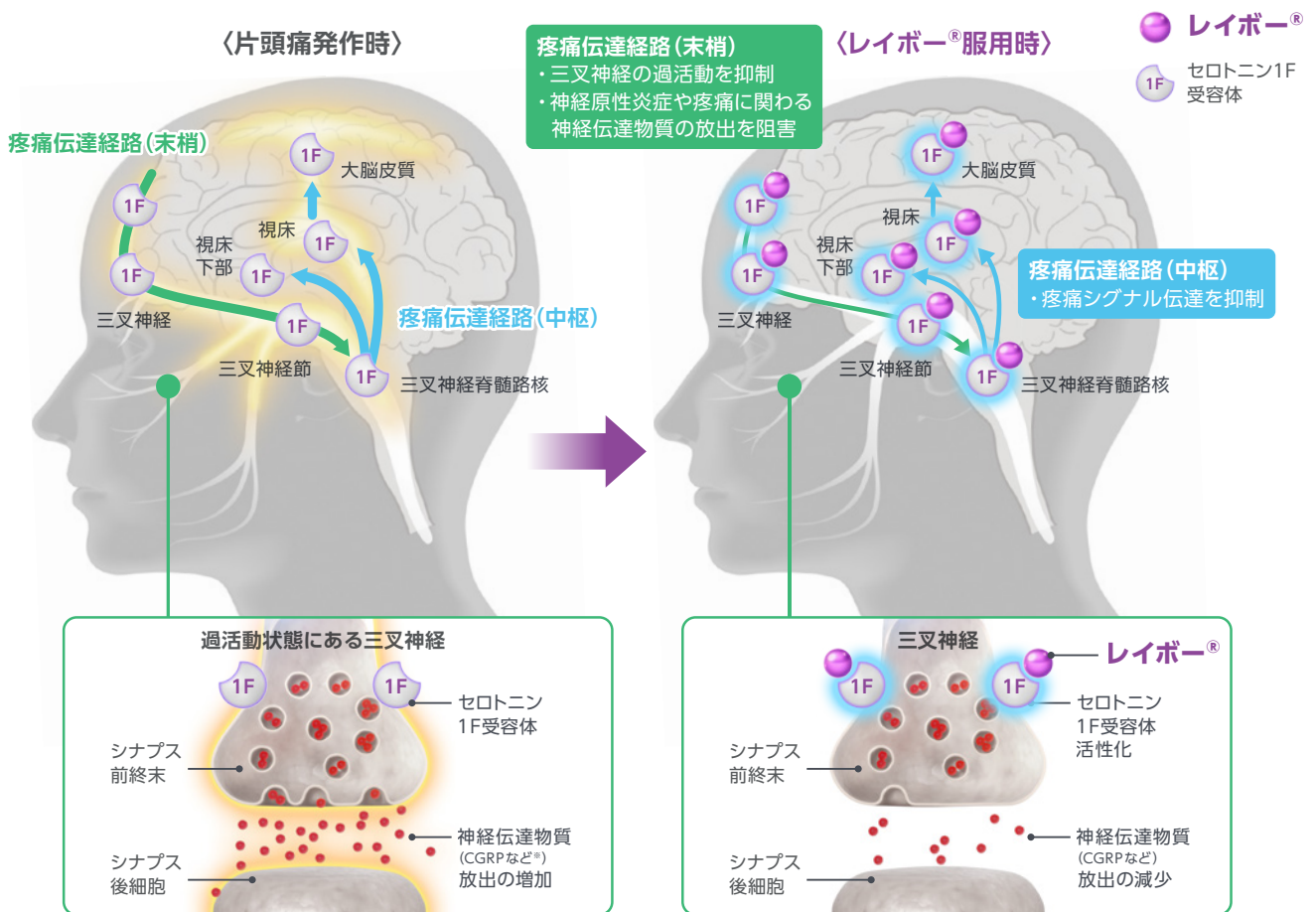
2. レイボー[®]錠の作用機序

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ます¹⁾。また、視床や、大脳皮質、三叉神経系の神経細胞やシナプ스에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ます¹⁾。

レイボー[®]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す。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ます^{1,2)}。ラットでは投与15分後までに血液-脳関門を通過しました³⁾。

なお、冠動脈等の収縮作用を示しませんでした (*ex vivo*)²⁾。

◆レイボー[®]の作用機序^{1,2)}



※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

1) Clemow DB, et al.: J Headache Pain. 2020; 21 (1): 71

2) 社内資料：ラスミジタンの薬理試験

3) 社内資料：ラスミジタンの非臨床薬物動態試験

3. ご使用前の確認事項

1) 適応となる患者

(1) 効能又は効果

片頭痛

参考：国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) 日本語版

(2) 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¹⁾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ため、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

1) International Headache Society: Cephalalgia. 2018; 38(1): 1 (該当箇所P.18-34抜粋)

〈解説〉

- ・ 診断基準につきましては、最新の国際頭痛分類あるいは頭痛ガイドライン等をご確認ください。

参考：国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) 日本語版

- ・ 本剤のご使用にあたっては、脳血管障害等の器質的疾患に起因する二次性頭痛や、片頭痛以外の機能的頭痛ではないことを、問診や診察、検査であらかじめご確認ください。

参考：国際頭痛分類第3版 (ICHD-3) 日本語版、頭痛の診療ガイドライン2021

参考 臨床試験で除外されていた患者について

本剤の適応症である片頭痛に含まれる、脳幹性前兆を伴う片頭痛、片麻痺性片頭痛、網膜片頭痛、慢性片頭痛等の患者は、国内外の臨床試験から除外されていたことから、本剤の臨床試験におけるデータはありません。

2) 適応とならない患者

(1) 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〉

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌です。

3) 特定の背景を有する患者

(1) 特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
重度の肝機能障害患者	<p>・ 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ませんので、重度の肝機能障害²⁾を有する患者への本剤の投与可否は慎重にご検討ください。</p> <p>注) 臨床試験はChild-PughクラスA及びBを対象としており、クラスC (重度: 10-15点) は除外しています。</p> <p>参考 軽度及び中等度の肝機能障害患者¹⁾</p> <p>軽度及び中等度の肝機能障害患者並びに健康成人24例に、本剤200mgを単回経口投与した外国第I相試験 (LAHF 試験) では、軽度及び中等度肝機能障害患者のC_{max}及びAUC (0-∞)の増加の程度は個体間変動の範囲内 (25~59%) であり、健康成人と比較して、重要な影響はみられませんでした。</p>
妊婦	<p>・ 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してください。</p> <p>参考 ラット及びウサギを用いた非臨床試験²⁾</p> <p>ラット及びウサギを用いた胚・胎児の発生に関する試験において、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ました。本剤投与に関連すると考えられる催奇形性及び胎児生存率への影響は認められませんでした。ウサギでは、着床後胚損失率の軽度増加及び胎児の心血管系の異常が低頻度で認められました。</p> <p>また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験において、臨床曝露量の約60倍に相当する用量で、妊娠期間及び分娩所要時間が延長し、死産児数及び出生後の死亡率の増加が認められました。生殖発生毒性試験で認められたこれらの毒性変化は、すべて臨床曝露量を超え、かつ母体毒性が発現する曝露量において認められました。</p>
授乳婦	<p>・ 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ご検討ください。</p> <p>参考 ラットを用いた非臨床試験³⁾</p> <p>ラットを用いた薬物動態試験において、本剤及びその代謝物の乳汁中への移行が報告されました。</p>
小児等	<p>・ 小児等を対象とした臨床試験は実施していません。</p>
高齢者	<p>・ めまい、傾眠等により転倒するおそれがあります。</p>

1) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験 (LAHF 試験)

2) 社内資料：ラスミジタンの生殖発生毒性試験

3) 社内資料：ラスミジタンの非臨床薬物動態試験

ご使用前の確認事項

4) 併用に注意を要する薬剤等

本剤はP糖蛋白 (P-gp) を阻害します。

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 ^{1,2)} 。 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	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	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。

1) Tsai M, et al.: Clin Pharmacol Drug Dev. 2020; 9(5): 629

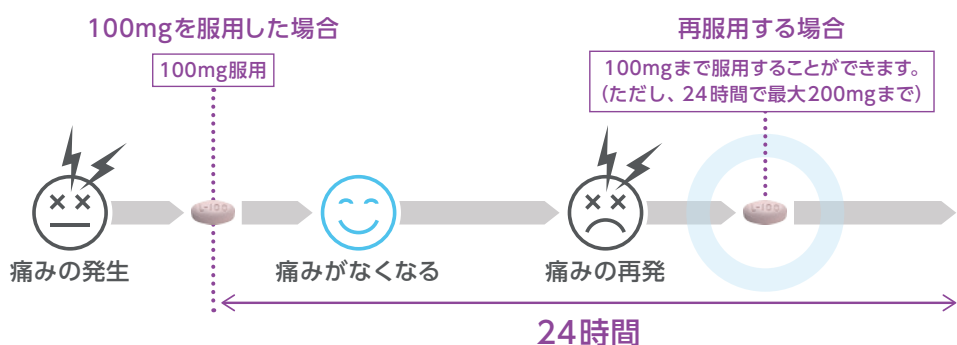
2) 社内資料：プロプラノロールとの薬物相互作用試験

4. ご使用にあたっての注意事項

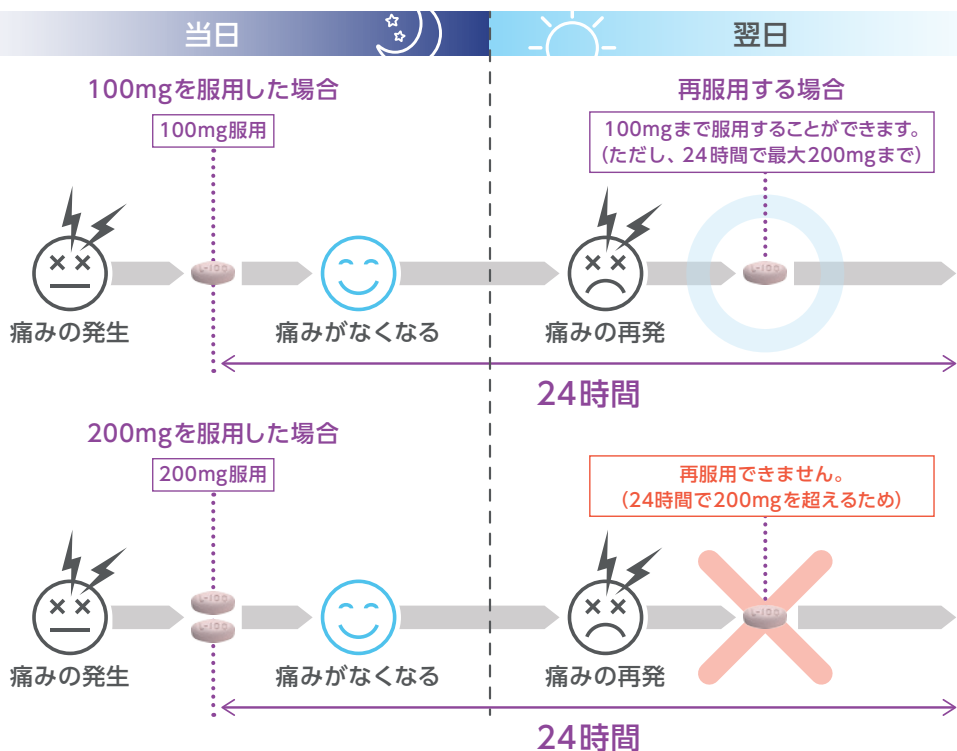
1) 用法及び用量

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。

痛みが再発したときの服用のしかた (当日に複数回服用する場合)



痛みが再発したときの服用のしかた (翌日にわたり複数回服用する場合)

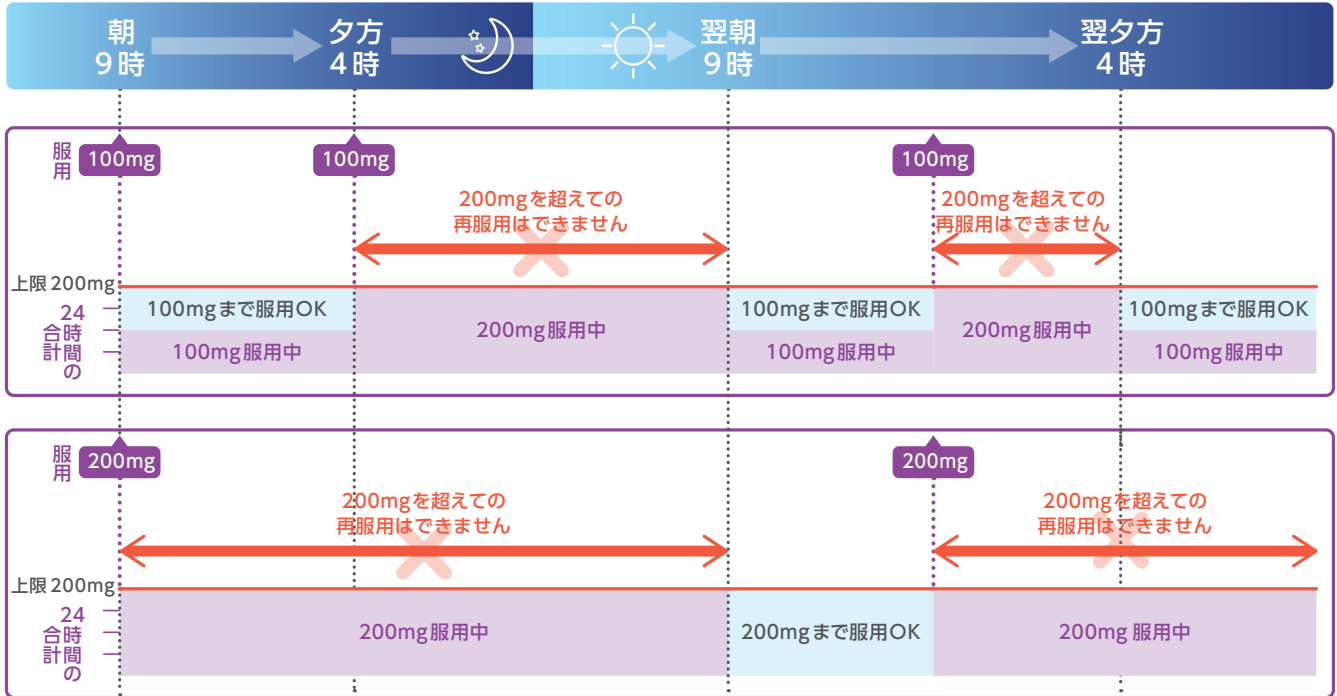


ご使用にあたっての注意事項

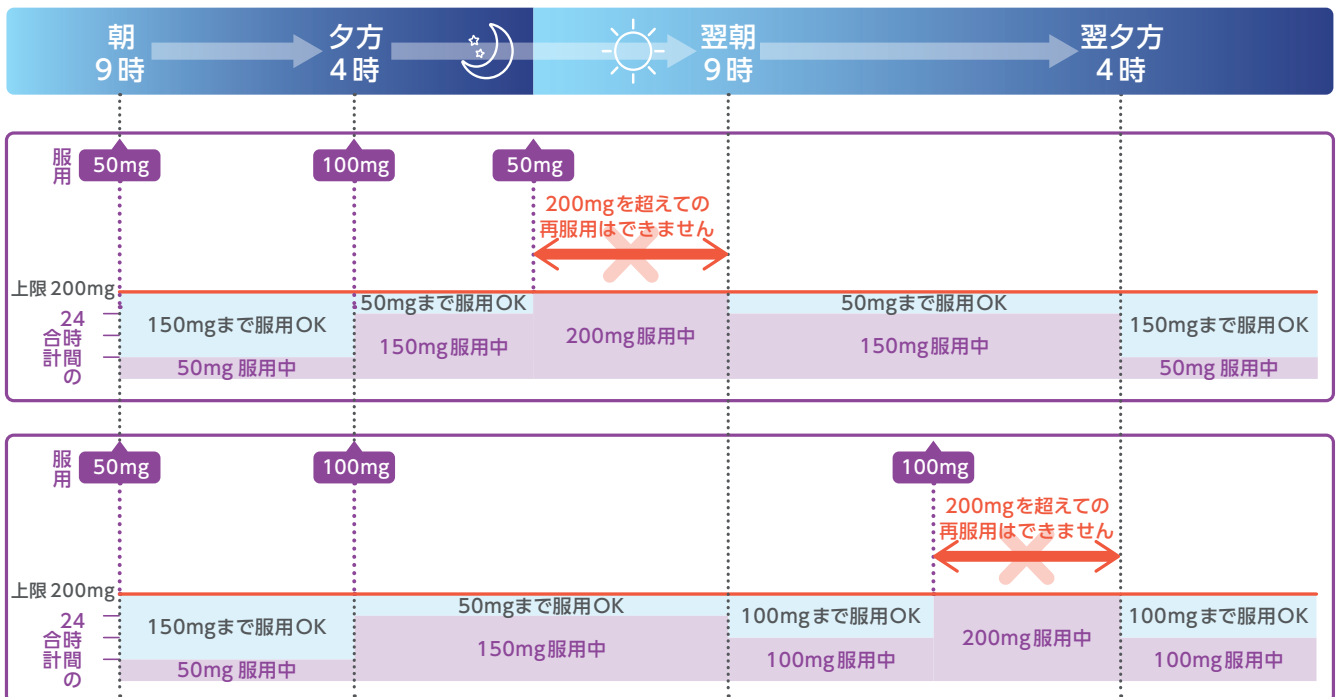
服薬事例

24時間で合計200mgを超えないように服用するために、下記の例を参考にしてください。

◆ 100mgまたは200mgを服用している場合 (例)



◆ 50mgまたは100mgを調整して服用している場合 (例)



2) 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。

〈解説〉

本剤は、片頭痛発作の症状を改善する急性期治療薬であり、予防効果を検討した臨床試験は実施していませんので、本剤を予防目的で使用しないでください。本剤は片頭痛発作時に限定してご使用ください。

なお、片頭痛発作の主な特徴は、以下の通りです。

- ▶ 頭痛が4～72時間続く（治療しない場合）
- ▶ 以下の4つの特徴のうち、少なくとも2つを満たす
 - (1) 頭痛が片側に起こる
 - (2) 脈打つような痛み
 - (3) 頭痛が中等度～重度
 - (4) 動くと痛みが強まる
- ▶ 頭痛が起こっている間に少なくとも以下の1つを満たす
 - (1) 吐き気・嘔吐がある
 - (2) 光・音過敏がある
- ▶ 前兆を伴う場合がある

ご使用にあたっての注意事項

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。

〈解説〉

追加投与：治療薬の初回投与後に頭痛消失せず、24時間以内に同じ片頭痛発作に対し追加で治療薬を投与すること。

再投与：治療薬の初回投与で片頭痛発作が消失し、24時間以内に発作が再発した場合に、治療薬を投与すること。

本剤による追加投与の有効性を検討した2つの外国第Ⅲ相試験 [SPARTAN試験、SAMURAI試験] の併合解析の結果、初回に本剤を投与しても頭痛の消失がみられず追加で本剤もしくはプラセボを投与したとき、追加投与2時間後の頭痛消失^{*1}及び最も煩わしい随伴症状 (MBS) ^{**2}消失の割合は両群で同程度であり、本剤の追加投与の有効性は認められませんでした¹⁾。

なお、治療薬を追加投与した患者において、追加投与した場合の有害事象の発現割合は、初回投与時に比べて増加は認められませんでした²⁾。

◆追加投与した患者での、追加投与2時間後に頭痛消失が認められた患者の割合 [海外データ]¹⁾

	投与群 (初回投与/追加投与)					
	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群	本剤200mg/ プラセボ群	本剤200mg/ 本剤200mg群
頭痛消失	22.8% (18/79例)	19.9% (33/166例)	24.8% (31/125例)	25.6% (67/262例)	26.2% (27/103例)	28.5% (59/207例)
オッズ比 対 治療薬/ プラセボ群 (95%CI)	—	0.84 (0.44, 1.61)	—	1.05 (0.64, 1.70)	—	1.13 (0.66, 1.92)
P値 ^a	—	0.601	—	0.856	—	0.658

a Mantel-Haenszel法のオッズ比及び95%CI

◆追加投与した患者での、初回投与後から追加投与まで及び追加投与後48時間以内に有害事象を1つ以上発現した患者の割合 [海外データ]²⁾


	プラセボ群	本剤50mg群	本剤100mg群	本剤200mg群
初回投与後から追加投与までの有害事象	8.5% (57/669例)	19.6% (48/245例)	22.7% (100/441例)	26.8% (95/354例)
追加投与後48時間以内の有害事象	9.0% (60/669例)	17.6% (43/245例)	18.1% (80/441例)	20.3% (72/354例)

※1 頭痛消失：頭痛の重症度が治療薬服用前の中程度又は重度から消失になること。

※2 MBS (most bothersome symptom)：悪心、音過敏、光過敏のうち、治療薬服用前に患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患者のみ)。

1) 社内資料：片頭痛のレスキュー治療のための追加服用

2) 社内資料：ラスミジタンの臨床的安全性

 用法及び用量については、「4. ご使用にあたっての注意事項 (p.9)」をご参照ください。

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。

〈解説〉

本剤を適切な量、タイミングで服薬しても全く効果がない場合には、漫然と投与し続けず、他の基質的疾患がある可能性もあるため、再検査のうえ頭痛の原因を確認してください。本剤は、片頭痛以外の痛みに対する効果は確立されていません。

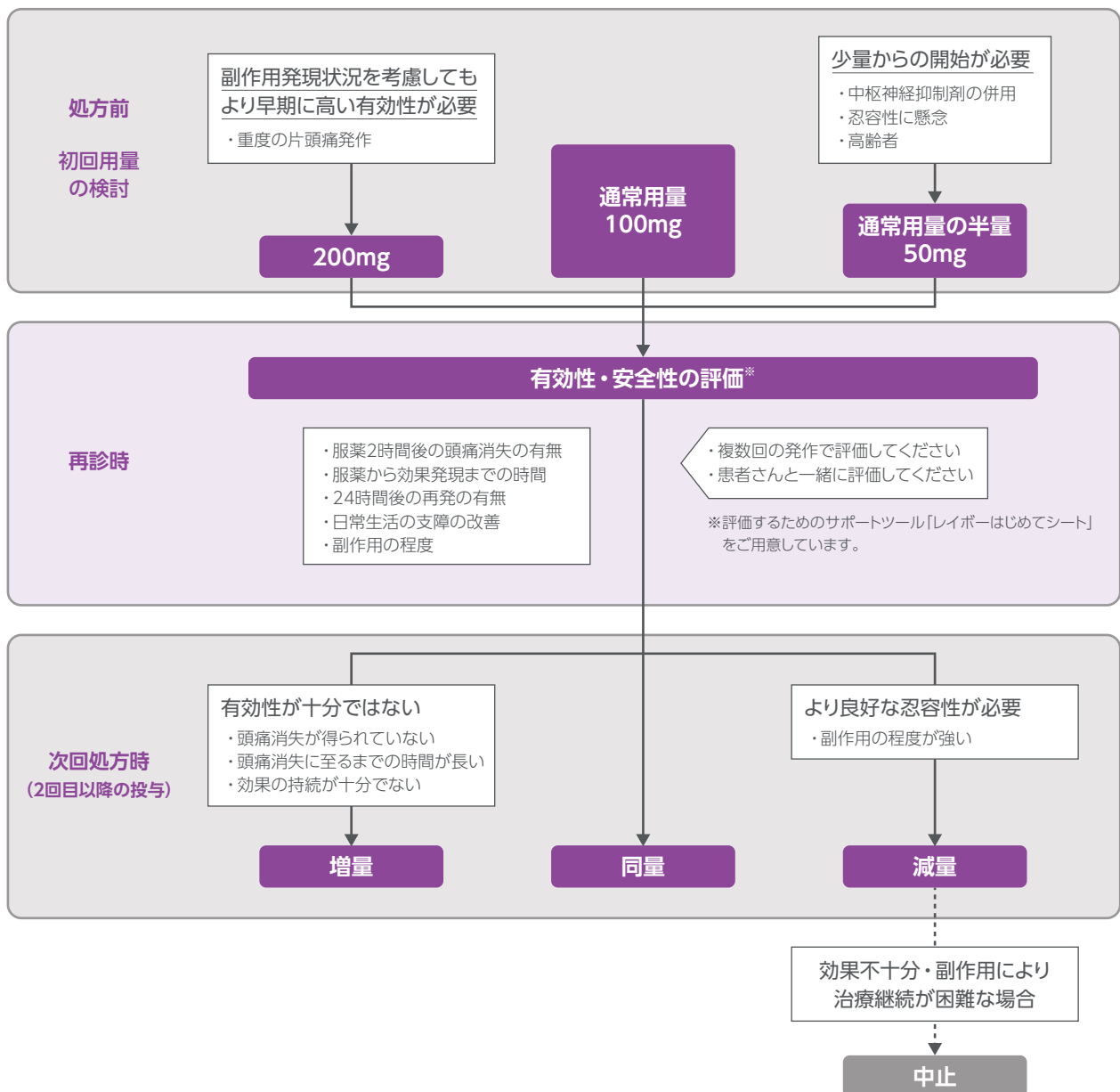
7.4 用量は、臨床試験における用量ごとの有効性と副作用発現状況を参考に、患者の背景、病態、併用薬等を考慮して選択すること。副作用発現状況を考慮しても100mgより高い有効性又は早期の有効性発現が必要な場合は200mgの使用を、100mgの忍容性に懸念がある場合は50mgの使用を検討すること。

〈解説〉

本剤は、1回の片頭痛発作に対して、通常100mgを経口投与します。

国内外の臨床試験を総合的に検討した結果、有効性及び忍容性のバランスを考慮し、本剤の通常用量を100mgと判断しました。なお、浮動性めまい、傾眠等は用量依存的に発現割合が高くなる傾向があります。

◆ 本剤の用量選択フローチャート



☞ MONONOFU試験における各用量群の頭痛消失が認められた患者の割合、頭痛消失の持続 (Modified) が認められた患者の割合は、「6.レイボー®錠の臨床成績 (p.25~26)」をご参照ください。

☞ 用量別の有害事象における「最大重症度」の要約は、「5. 有害事象/副作用 (p.19)」をご参照ください。

ご使用にあたっての注意事項

3) 重要な基本的注意

(1) 自動車の運転等危険を伴う機械の操作


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。

〈解説〉

本剤服用後に眠気、めまい等があらわれることがあります。

国内臨床試験では眠気、めまいのほとんどは軽度から中等度であり、投与開始1時間以内にあらわれ、数時間以内に消失することが示されています。

自動車運転等危険を伴う機械操作中の事故につながるおそれがあることから、服用後は運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意してください。

 神経系障害関連の有害事象（浮動性めまい、傾眠、倦怠感、回転性めまい等）の発現までの時間及び持続時間は、「5. 有害事象／副作用 (p.20)」をご参照ください。

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ました。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ませんでした¹⁾。

電子添文（抜粋）

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 自動車運転能力に及ぼす影響

(1) 自動車運転能力に及ぼす影響（LAHG試験）

健康成人90例を対象に本剤50、100及び200mgの投与が自動車運転能力に及ぼす影響について検討した。運転シミュレータを用いて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）を測定し、プラセボ及び陽性対照（アルプラゾラム1.0mg）と比較して評価した。本剤の運転能力に及ぼす影響は投与90分後に認められることが、感度、運転能力、覚醒及び注意力の客観的指標により明らかとなった¹⁾（外国人データ）。

(2) 自動車運転能力に及ぼす影響の持続時間（LAIF試験）

本剤の投与が自動車運転能力に及ぼす影響の持続時間を評価した。健康成人68例を対象に、本剤100mg又は200mgの投与の影響について、運転シミュレータを用いて運転したときのSDLPを測定し評価した。陽性対照にはジフェンヒドラミン（50mg）を選択した。本剤100mg又は200mgの投与8、12及び24時間後の運転能力は、プラセボに対して非劣性を示し、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¹⁾（外国人データ）。[8.1参照]

1) Pearlman EM, et al.: Hum Psychopharmacol. 2020; 35(5): e2732

(2) 薬剤の使用過多による頭痛

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」¹⁾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〉

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」はありません²⁾。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、本薬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してください。

1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38(1) : 1 (該当箇所P.122-128抜粋)

2) 社内資料 : 治験総括報告書

ご使用にあたっての注意事項

4) 重大な副作用

(1) セロトニン症候群

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。

〈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ります。

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します¹⁾。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ってください²⁾。

参考 臨床試験で発現したセロトニン症候群³⁾

これまでに国内外で実施された第Ⅱ/Ⅲ相試験で、本剤を服用した患者5,916例中、セロトニン症候群が疑われる事象は15例に認められており、うち2例で重篤でした。重篤な症例のうち、セロトニン症候群に特異度が高いとされるHunter基準に合致した症例は1例(0.016%)であり(承認時)、本症例は併用薬としてデソゲストレル、メトクロプラミド、ナラトリプタン及びイブプロフェンが処方されていましたが、詳細な投与時間は不明でした。

1) 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)

2) レイボール®錠電子添文

3) 社内資料：治験総括報告書

 併用注意の薬剤は、「3. ご使用前の確認事項 (p.8)」をご参照ください。

5) 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¹⁾。

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

〈解説〉

片頭痛以外の目的で使用しないよう、医師の指示通り服用することを患者及び家族へご説明ください。

なお、健康成人を対象とした別の試験において、本剤の投与を急に中止しても身体的な退薬症状は認められませんでした²⁾。

1) Wilbraham D, et al.: J Clin Pharmacol. 2020; 60(4): 495

2) 社内資料: ラスミジタンの退薬症状を評価した試験

15.1 臨床使用に基づく情報

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〉

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ません。

参考

併用した際の安全性については、臨床薬理試験 (LAHU試験) において、スマトリプタンと本剤との間に臨床的意義のある薬物相互作用はみられませんでした¹⁾。またLAIJ試験の非盲検投与期におけるトリプタン系薬剤の投与時間毎の有害事象の発現割合は以下の通りで²⁾、これらの発現割合は全体集団 [28.4% (899/3170回)] より高かったものの、トリプタン系薬剤の有害事象と本剤の有害事象がそれぞれ発現した影響と考えられ、特定の事象の発現頻度や重症度が増加する傾向はみられませんでした。

これらのことから、本剤又は既存の急性期治療薬を単独で使用しても効果不十分等の場合は、本剤と既存の急性期治療薬を並行して使用することは可能と考えられます³⁾。

◆トリプタンの投与タイミング別の有害事象の発現割合 (非盲検期) (安全性解析対象集団) [CENTURION (LAIJ) 試験]²⁾

トリプタン併用	併用あり		
	ラスミジタン投与 24時間前～投与前	ラスミジタン投与时～ 投与2時間後未満	ラスミジタン投与 2時間後～投与24時間後未満
有害事象の発現割合	38.2% (13/34回)	33.3% (4/12回)	38.5% (62/161回)

1) 社内資料: ラスミジタンの臨床薬理試験

2) 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 (CENTURION試験)

3) ラスミジタン審査報告書

ご使用にあたっての注意事項

6) 患者への注意事項の説明

本剤による治療を開始する前に、以下の本剤における服用方法と注意点を患者へ十分に説明し、患者が理解したことを確認してください。

レイボール[®]錠の適切な服用方法 (p.9~11)

- レイボール[®]錠は、医師に指示された用量を守って服用してください。
- レイボール[®]錠は片頭痛発作時のみに使用し、予防的には使用しないでください。

再発時の服用方法 (p.9~10)

- レイボール[®]錠を服用後にいったん頭痛が消失した後、再び頭痛が起きた時は、24時間あたりの総投与量が200mgを超えない範囲であれば、服用ができます。

自動車の運転等、危険を伴う機械操作に対する注意喚起 (p.14)

- めまいや眠気を感じることがあります。服用後は車の運転などを避けてください。

副作用に対する注意喚起 (p.19~20)

- このお薬でのめまい感や眠気は、多くがお薬を服用してから1時間以内にあらわれ、およそ数時間でおさまると報告されており、また、初めての服用時に最も出やすいとされています。
- このお薬では1回の服用量が高いときに、これらの症状があらわれる可能性が高くなることが報告されています。
- めまい感や眠気は、お薬とは関係なく、片頭痛によっておこることもあります。
- お薬を服用してこれらの症状が辛い場合は無理をせずに過ごし、必要であれば医師または薬剤師にご相談ください。

患者説明用冊子「レイボール[®]錠を服用される方へ」をご用意しております。本剤についてご説明いただく際に、お役立てください。

5. 有害事象／副作用

1) 有害事象

- 本剤服薬後にめまい感や眠気などがあらわれることがあります。有害事象の多くは投与開始1時間以内にあらわれ、数時間以内に消失することが示されています。また、発現する割合は初回投与時が最も高く、以降は減少しました。
- 予期しない有害事象に対して不安を感じる患者さんも多いので、事前にこれらがあらわれるかもしれないことをご説明ください。
- 患者さんには、症状が辛い場合は無理をせず安静にするようご説明のうえ、気になる症状があれば医師又は薬剤師に相談するようご指導ください。
- 事象の程度が強い場合など、より良好な忍容性が必要となる場合は、次回投与時に50mgを使用するなど投与量の調整をご検討ください。

(1) 国内第Ⅱ相試験においてみられた有害事象

国内第Ⅱ相試験 [MONONOFU 試験] では、日本人片頭痛患者691例が治験薬を服用しました (安全性解析対象集団)。服薬後48時間以内の有害事象は70.9% (338/477例)、本剤との因果関係が否定できないと報告された有害事象 (副作用) は67.3% (321/477例) に認められました。

なお本試験における有害事象とは、治験薬の服用開始後48時間以内に発現した有害事象又は治験薬の服用開始前に発現し、服用開始後48時間以内に増悪した有害事象を指します。

◆ 有害事象の要約 (安全性解析対象集団)

発現例数 (%)		MONONOFU 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)	全本剤群 (n=477)
有害事象		50 (23.4)	44 (50.6)	147 (70.7)	147 (80.8)	338 (70.9)
有害事象の 最大重症度	軽度	48 (96.0)	40 (90.9)	131 (89.1)	124 (84.4)	295 (87.3)
	中等度	2 (4.0)	4 (9.1)	16 (10.9)	22 (15.0)	42 (12.4)
	高度	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)
副作用*		31 (14.5)	41 (47.1)	134 (64.4)	146 (80.2)	321 (67.3)
重篤な有害事象		0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象		0	0	0	0	0
死亡		0	0	0	0	0

* 治験担当医師により本剤との因果関係が否定できないと報告された有害事象。国内外の副作用については、「臨床試験における副作用一覧 (p.22)」をご参照ください。

◆ 主な有害事象 (全本剤群で5%以上に発現) (安全性解析対象集団)

発現例数 (%)	MONONOFU 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)	全本剤群 (n=477)
全有害事象	50 (23.4)	44 (50.6)	147 (70.7)	147 (80.8)	338 (70.9)
浮動性めまい	7 (3.3)	18 (20.7)	79 (38.0)	91 (50.0)	188 (39.4)
傾眠	11 (5.1)	7 (8.0)	44 (21.2)	41 (22.5)	92 (19.3)
倦怠感	3 (1.4)	6 (6.9)	23 (11.1)	21 (11.5)	50 (10.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.1)	12 (5.8)	24 (13.2)	37 (7.8)
無力症	1 (0.5)	5 (5.7)	14 (6.7)	18 (9.9)	37 (7.8)
悪心	5 (2.3)	3 (3.4)	11 (5.3)	16 (8.8)	30 (6.3)
回転性めまい*	1 (0.5)	4 (4.6)	5 (2.4)	7 (3.8)	16 (3.4)

* 全本剤群における回転性めまいの発現率は5%以下ですが、めまい感の情報であるため記載しました。

MedDRA/J version 23.0

実際に報告された事象名で多かったものは、浮動性めまいは「めまい感」、傾眠は「眠気」、倦怠感「倦怠感」、感覚鈍麻は「しびれ感 (手、四肢)」、無力症は「脱力感」、悪心は「悪心」「吐き気」でした。

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)

有害事象の発現が有効性の結果に及ぼす影響については、「6. レイボー®錠の臨床成績 (p.27)」をご参照ください。

(2) 国内第Ⅱ相試験における有害事象発現までの時間・持続時間

MONONOFU試験で発現した浮動性めまいを含む主な有害事象の発現までの時間の中央値は、多くが治験薬服用後約1時間以内でした。

また、浮動性めまいの持続時間の中央値は3時間以内であり、他についても多くが5時間以内でした。

以上より、有害事象は服用後早い時期に発現し、およそ数時間で消失することが示されました。

◆ 主な有害事象 (全本剤群で5%以上に発現) の発現までの時間 (安全性解析対象集団)

有害事象	MONONOFU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)	全本剤群 (n=477)
浮動性めまい	1.0時間 (0.4-1.6)	0.9時間 (0.3-1.7)	0.7時間 (0.5-0.9)	0.6時間 (0.5-1.0)	0.6時間 (0.5-1.0)
傾眠	1.0時間 (0.5-2.0)	1.6時間 (0.9-2.2)	0.9時間 (0.5-1.6)	0.8時間 (0.5-1.4)	0.9時間 (0.5-1.6)
倦怠感	3.3時間 (0.5-11.8)	0.5時間 (0.0-4.1)	0.7時間 (0.4-1.6)	1.0時間 (0.5-1.8)	0.9時間 (0.5-1.7)
感覚鈍麻	—	0.7時間 (0.7-0.7)	0.6時間 (0.3-0.8)	0.5時間 (0.4-0.6)	0.5時間 (0.4-0.7)
無力症	17.7時間 (17.7-17.7)	0.9時間 (0.6-1.3)	1.0時間 (0.7-1.8)	0.8時間 (0.5-1.5)	0.9時間 (0.6-1.5)
悪心	0.8時間 (0.4-5.8)	4.1時間 (1.0-12.5)	1.0時間 (0.5-1.4)	1.0時間 (0.5-2.1)	1.0時間 (0.5-3.1)
回転性めまい*	11.5時間 (11.5-11.5)	1.4時間 (0.9-3.2)	0.5時間 (0.5-0.8)	0.5時間 (0.1-0.8)	0.6時間 (0.5-1.2)

中央値 (第1四分位数-第3四分位数)

MedDRA/J version 23.0

*全本剤群における回転性めまいの発現率は5%以下ですが、めまい感の情報であるため記載しました。

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)

◆ 主な有害事象 (全本剤群で5%以上に発現) の持続時間 (安全性解析対象集団)

有害事象	MONONOFU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)	全本剤群 (n=477)
浮動性めまい	1.5時間 (0.4-2.0)	1.5時間 (1.0-2.8)	3.0時間 (1.2-4.1)	2.6時間 (1.5-4.7)	2.5時間 (1.1-4.3)
傾眠	2.0時間 (1.0-5.5)	3.0時間 (2.0-3.5)	3.5時間 (2.0-6.6)	3.2時間 (2.0-5.0)	3.3時間 (2.0-5.8)
倦怠感	8.5時間 (3.3-16.0)	3.8時間 (3.7-6.5)	2.9時間 (1.4-5.4)	5.8時間 (2.5-12.5)	3.6時間 (1.5-8.0)
感覚鈍麻	—	0時間 (0-0)	1.2時間 (0.5-2.9)	1.2時間 (0.5-3.0)	1.1時間 (0.5-3.0)
無力症	9.0時間 (9.0-9.0)	1.8時間 (1.0-4.0)	3.7時間 (2.0-8.4)	3.0時間 (1.0-4.6)	3.2時間 (1.3-5.9)
悪心	2.7時間 (1.0-9.0)	4.0時間 (2.8-6.0)	5.0時間 (3.0-9.0)	2.0時間 (1.0-4.5)	3.0時間 (1.3-8.8)
回転性めまい*	100.0時間 (100.0-100.0)	3.4時間 (1.7-4.5)	3.3時間 (1.0-5.7)	6.0時間 (2.4-10.0)	4.3時間 (1.8-7.3)

中央値 (第1四分位数-第3四分位数)

MedDRA/J version 23.0

*全本剤群における回転性めまいの発現率は5%以下ですが、めまい感の情報であるため記載しました。

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)

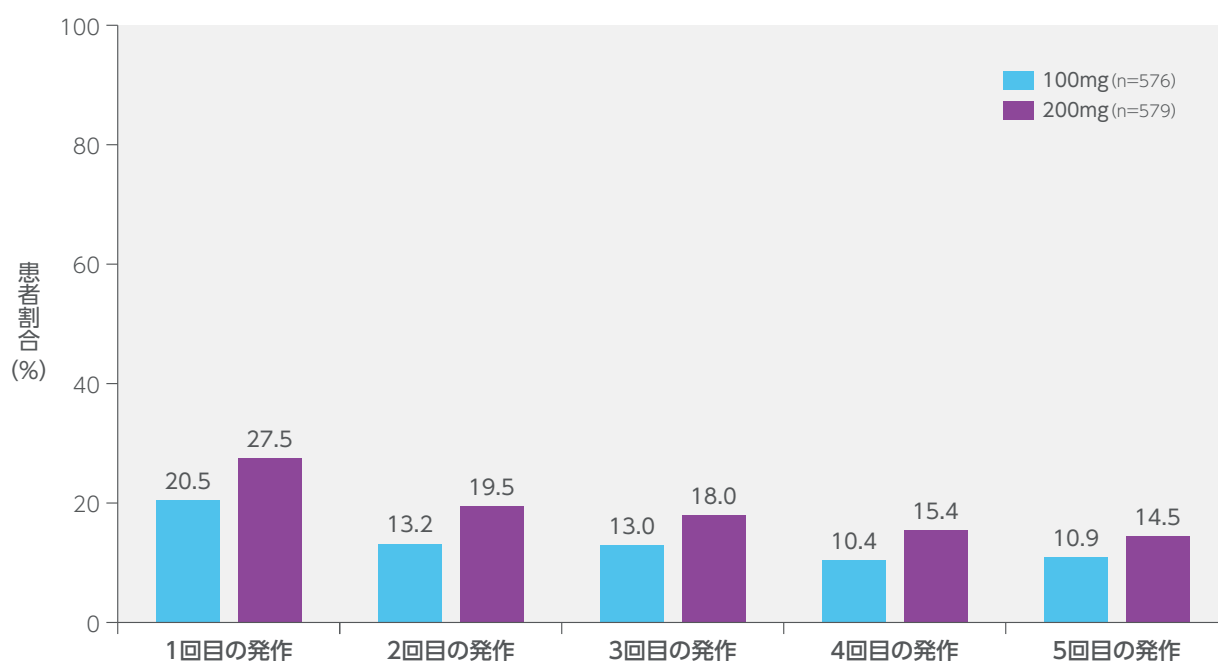
(3) 外国第Ⅲ相試験における発作回ごとの有害事象の発現

外国第Ⅲ相試験 [GLADIATOR試験] では、外国人片頭痛患者2,030例を対象に、12ヵ月間に起こった複数回の片頭痛発作に対して、本剤100mg又は200mgを経口投与したときの本剤の安全性を検討しました。

5回以上治療した患者集団を対象に、1～5回目の発作に対する有害事象を評価した結果、発作回数にみた、有害事象が1件以上発現した患者の割合は、1回目の発作では100mg群20.5%、200mg群27.5%でしたが、5回目の発作ではそれぞれ10.9%、14.5%でした^{1,2)}。

本試験では、治療した発作ごとに1件以上の有害事象を発現した患者の割合は、1回目の片頭痛発作に対する治療後で最も高く、以降は減少しました。

◆ 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患者の割合 [海外データ]¹⁾ (5回以上治療した患者による安全性解析対象集団) (サブグループ解析)



1) 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)

2) Brandes JL, et al.: Cephalalgia Reports. 2020; 3: 1

2) 臨床試験における副作用一覧

国内外で実施された第Ⅱ／Ⅲ相試験で1回以上本剤が投与された片頭痛患者4,625例中1,884例(40.74%)に副作用*がみられました。

*SAMURAI試験、SPARTAN試験、MONONOFU試験、CENTURION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

評価対象例数	4,625
副作用発現例数 (%)	1,884 (40.74)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	2 (0.04)	睡眠異常	1 (0.02)	筋緊張低下	3 (0.06)
インフルエンザ	1 (0.02)	情動障害	1 (0.02)	精神的機能障害	3 (0.06)
鼻炎	1 (0.02)	感情的苦悩	1 (0.02)	ミオクローヌス	2 (0.04)
血液およびリンパ系障害	2 (0.04)	恐怖	1 (0.02)	精神運動亢進	2 (0.04)
貧血	2 (0.04)	過剰警戒	1 (0.02)	言語緩慢	2 (0.04)
免疫系障害	1 (0.02)	精神障害	1 (0.02)	会話障害	2 (0.04)
アナフィラキシー反応	1 (0.02)	精神状態変化	1 (0.02)	昏迷	2 (0.04)
代謝および栄養障害	13 (0.28)	音恐怖症	1 (0.02)	味覚障害	2 (0.04)
食欲減退	13 (0.28)	睡眠時驚愕	1 (0.02)	意識変容状態	1 (0.02)
精神障害	166 (3.59)	身体症状症	1 (0.02)	前兆	1 (0.02)
不安	26 (0.56)	神経系障害	1,428 (30.88)	自律神経失調	1 (0.02)
落ち着きのなさ	18 (0.39)	浮動性めまい	863 (18.66)	運動緩慢	1 (0.02)
多幸気分	17 (0.37)	傾眠	317 (6.85)	意識レベルの低下	1 (0.02)
錯乱状態	13 (0.28)	錯感覚	276 (5.97)	顔面麻痺	1 (0.02)
不眠症	13 (0.28)	感覚鈍麻	96 (2.08)	顔面痙攣	1 (0.02)
異常な夢	12 (0.26)	嗜眠	60 (1.30)	微細運動機能障害	1 (0.02)
悪夢	11 (0.24)	振戦	35 (0.76)	不全片麻痺	1 (0.02)
幻視	8 (0.17)	平衡障害	30 (0.65)	知覚過敏	1 (0.02)
失見当識	7 (0.15)	鎮静	20 (0.43)	頭蓋内圧上昇	1 (0.02)
睡眠障害	7 (0.15)	構語障害	19 (0.41)	記憶障害	1 (0.02)
激越	6 (0.13)	注意力障害	15 (0.32)	前兆を伴う片頭痛	1 (0.02)
抑うつ気分	6 (0.13)	頭痛	12 (0.26)	筋痙直	1 (0.02)
離人感・現実感消失障害	3 (0.06)	運動失調	8 (0.17)	嗅覚錯誤	1 (0.02)
易刺激性	3 (0.06)	過眠症	8 (0.17)	睡眠の質低下	1 (0.02)
注意欠如・多動性障害	2 (0.04)	下肢静止不能症候群	8 (0.17)	感覚統合機能障害	1 (0.02)
幻覚	2 (0.04)	協調運動異常	7 (0.15)	セロトニン症候群	1 (0.02)
パニック発作	2 (0.04)	体位性めまい	7 (0.15)	睡眠時麻痺	1 (0.02)
パニック反応	2 (0.04)	頭部不快感	7 (0.15)	失神	1 (0.02)
自殺念慮	2 (0.04)	認知障害	6 (0.13)	緊張性頭痛	1 (0.02)
感情不安定	1 (0.02)	ジスキネジア	6 (0.13)	トンネル状視野	1 (0.02)
無感情	1 (0.02)	感覚障害	6 (0.13)	中枢神経系に起因する回転性めまい	1 (0.02)
情動鈍麻	1 (0.02)	異常感覚	5 (0.11)	眼障害	61 (1.32)
譫妄	1 (0.02)	蟻走感	5 (0.11)	霧視	25 (0.54)
うつ病	1 (0.02)	片頭痛	4 (0.09)	視力障害	18 (0.39)
現実感消失	1 (0.02)	失神寸前の状態	4 (0.09)	光視症	6 (0.13)
解離性障害	1 (0.02)	失語症	3 (0.06)	羞明	3 (0.06)
不快気分	1 (0.02)	不器用	3 (0.06)		

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
頸部痛	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)
腎および尿路障害	3(0.06)
着色尿	1(0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
口渴	7(0.15)
酩酊感	6(0.13)
非心臓性胸痛	4(0.09)
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)

*a: 女性特異的な事象に対する分母: 3,873例

MedDRA Version 23.0

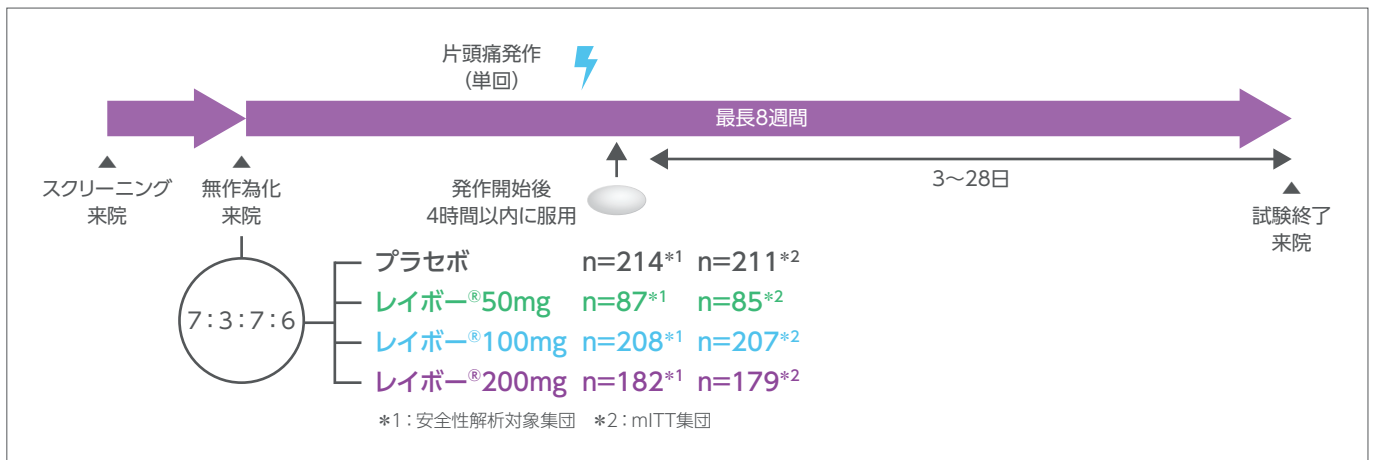
6. レイボー[®]錠の臨床成績

1) 国内第Ⅱ相試験 [MONONOFU試験]

(1) 試験概要

- 目的** **主要目的** 片頭痛における頭痛消失^{*1}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^{*2}に対する本剤100mg群の有効性をプラセボ群と比較する。
- 対象** 前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する日本人成人患者 846例
- 【主な選択基準】**
 片頭痛の罹病期間が1年以上、片頭痛発作が月平均3～8回かつMIDAS^{*3}総スコアが11以上(日常生活への支障がある)。脳・心血管系疾患の既往(冠動脈疾患、脳梗塞、又は一過性虚血発作、臨床的に問題となる不整脈、コントロール不良な高血圧の病歴)又は合併症を有する片頭痛患者の組み入れを可能とした。
- 方法** 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。患者は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。患者は、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。
- 評価項目** **主要評価項目** 服用2時間後に頭痛消失が認められた患者の割合(200mg群 vs. プラセボ群)
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(プラセボ群と50mg群、100mg群及び200mg群)
 ・服用2時間後に頭痛改善が認められた患者の割合(100mg群 vs. プラセボ群)
その他の評価項目 ・服用2時間後に頭痛消失が認められた患者の割合(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患者の割合(50mg群及び200mg群 vs. プラセボ群)
 ・頭痛消失の持続が認められた患者の割合

※1 頭痛消失：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 頭痛改善：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 MIDAS (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)。

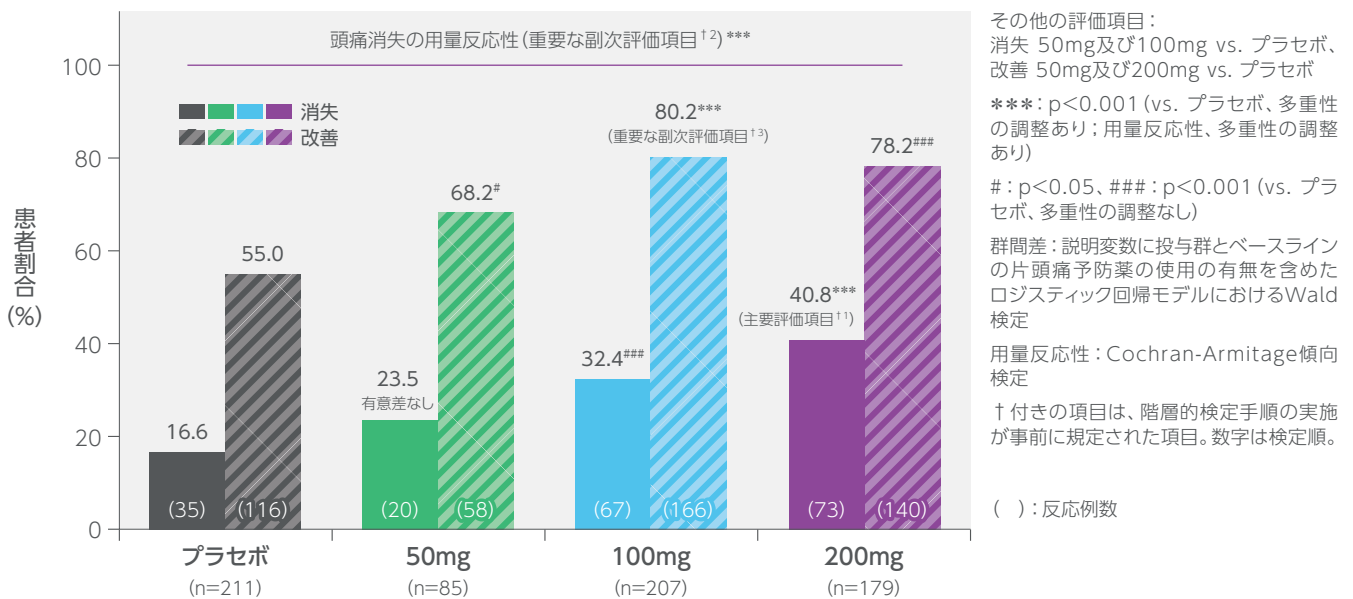


(2) 頭痛消失・頭痛改善 (主要評価項目、重要な副次評価項目、その他の評価項目; mITT^{*1}集団)

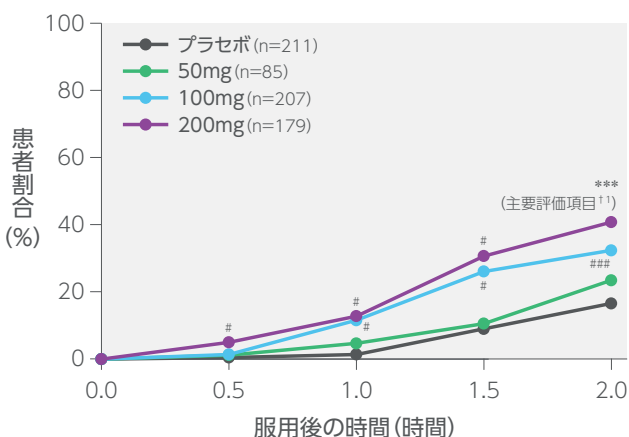
MONONOFU試験では、服用2時間後に頭痛消失が認められた患者の割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められました ($p < 0.001$ 、ロジスティック回帰モデルにおけるWald検定)。[200mg群 vs. プラセボ群は主要評価項目、100mg vs. プラセボはその他の評価項目]

また、服用2時間後に頭痛改善が認められた患者の割合において、本剤50mg群、100mg群及び200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められました (50mg群: $p < 0.05$ 、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)。[100mg群 vs. プラセボ群は重要な副次評価項目、50mg群及び200mg群 vs. プラセボ群はその他の評価項目] さらに、服用2時間後の頭痛消失の用量反応性が認められました ($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage傾向検定)。[重要な副次評価項目]

◆服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた患者の割合



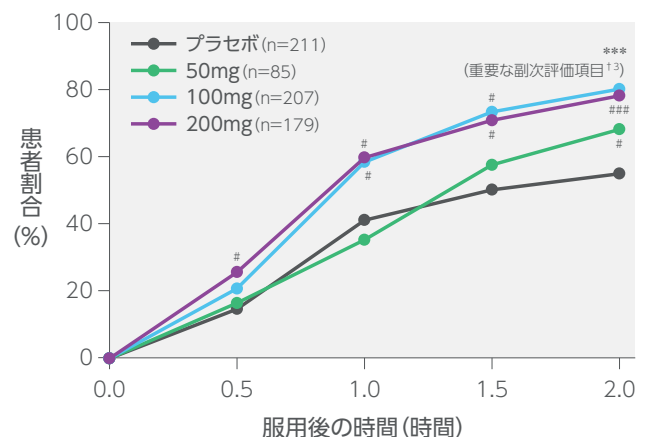
◆服用後に頭痛消失が認められた患者の割合



その他の評価項目: 服用0.5~1.5時間後 各用量 vs. プラセボ、2時間後 50mg、100mg vs. プラセボ

***: $p < 0.001$ (vs. プラセボ、多重性の調整あり)
#: $p < 0.05$, ###: $p < 0.001$ (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
†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

◆服用後に頭痛改善が認められた患者の割合



その他の評価項目: 服用0.5~1.5時間後 各用量 vs. プラセボ、2時間後 50mg、100mg vs. プラセボ

***: $p < 0.001$ (vs. プラセボ、多重性の調整あり)
#: $p < 0.05$, ###: $p < 0.001$ (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
†付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。

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)

*1 mITT (modified intent-to-treat): 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患者)のうち片頭痛発作から4時間以内に治験薬を服用した患者

レイボア[®]錠の臨床成績

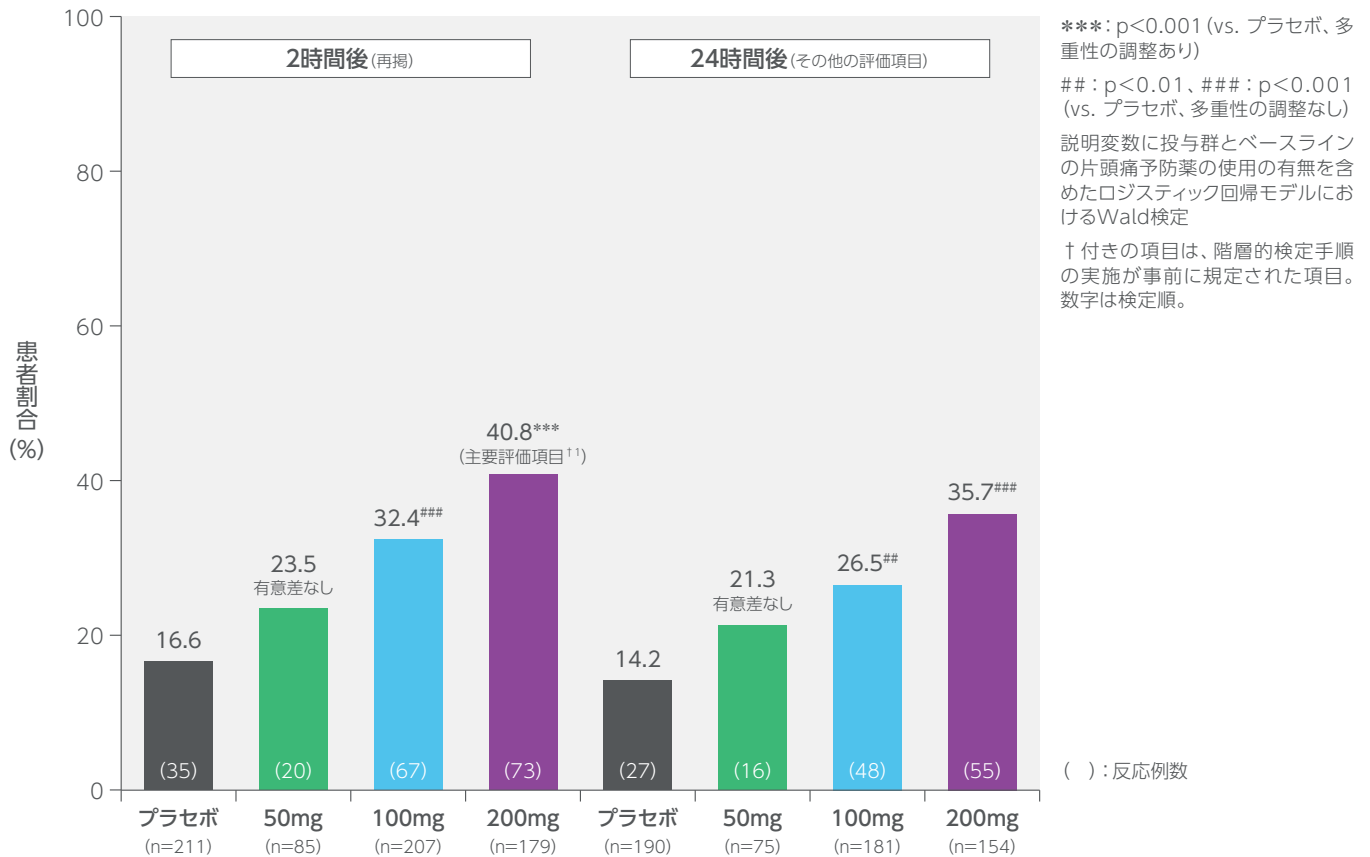
(3) 頭痛消失の持続 (Modified)

(その他の評価項目；2時間後はmITT集団、24時間後はITT集団^{※1)})

MONONOFU試験では、服用24時間後の頭痛消失の持続 (Modified) ^{※2}が認められた患者の割合において、本剤100mg群、200mg群とプラセボ群との間に有意差が認められました (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]

本剤50mg群ではプラセボ群との間に有意差が認められませんでした。^[その他の評価項目]

◆頭痛消失の持続 (Modified) が認められた患者の割合



※1 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患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。

※2 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患者は解析から除外した。

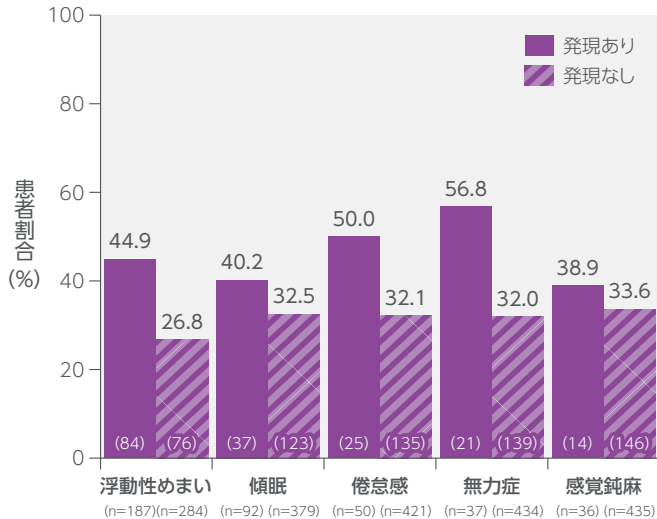
社内資料：片頭痛患者を対象とした国内第II相試験 (MONONOFU試験)

(4) 有害事象の発現が有効性の結果に及ぼす影響〈サブグループ解析〉

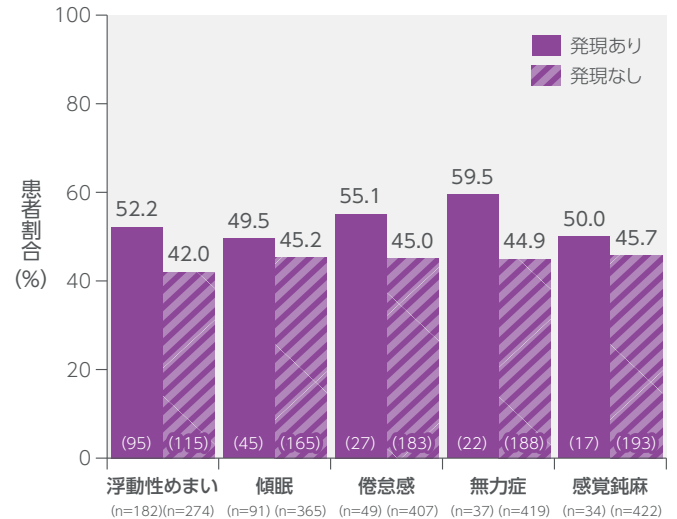
MONONOFU試験では、有害事象の発現有無別の部分集団解析において、有効性の結果〔頭痛消失や最も煩わしい随伴症状(MBS)※1消失、PGI-C※2改善、日常生活への支障度※3消失〕に及ぼす影響を検討しました。各有害事象の発現有無別の、服用2時間後における各有効性評価項目を満たす患者の割合は、以下の通りでした。

本試験では、本剤服用後によくみられる有害事象(浮動性めまい、傾眠、倦怠感、無力症、感覚鈍麻)の発現により、頭痛消失や最も煩わしい随伴症状(MBS)消失等に大きな影響を与えないことが示唆されました。また、有害事象の有無により、患者の日常生活への支障や、包括印象度は悪化しないことも示唆されました。

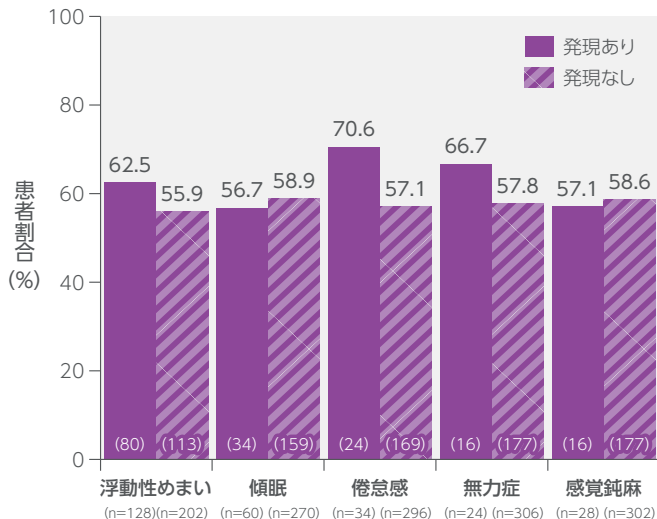
◆服用2時間後に頭痛が消失した患者の割合



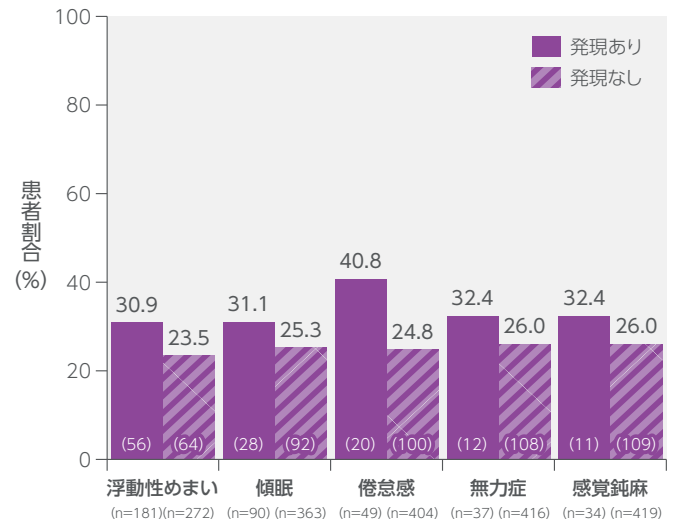
◆服用2時間後にPGI-Cが改善した患者の割合〈参考情報〉



◆服用2時間後に最も煩わしい随伴症状(MBS)が消失した患者の割合



◆服用2時間後に日常生活への支障が消失した患者の割合〈参考情報〉



- ※1 MBS (most bothersome symptom) : 悪心、音過敏、光過敏のうち、治験薬服用前に患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患者のみ)。
- ※2 PGI-C : 患者による、変化に関する包括印象度の評価スケール(7段階)。PGI-C改善が認められた患者の割合とは、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」と評価した患者の割合を示す。
- ※3 日常生活への支障度 : 患者による、日常生活への支障度に関する評価スケール(4段階)。日常生活への支障が認められなかった患者の割合とは、治験薬服用後の日常生活への支障度を「支障なし(0)」と評価した患者の割合を示す。ただし、治験薬服用前に「支障なし(0)」とした患者は解析から除外した。

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)

最新の電子添文情報は、
独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索ページ」
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
にてご確認ください。

電子添文、適正使用ガイドは下記URLからご覧いただけます。

www.lillymedical.jp

スマートフォンの場合はこちらを読み取ってご覧ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本イーライリリー株式会社

【製品に関するお問合せ(医療関係者向け)】

Lilly Answers リリアンサーズ

TEL0120-360-605^{※1}

受付時間:月曜日～金曜日8:45-17:30^{※2}

www.lillymedical.jp



販売提携(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

〈製品情報お問い合わせ先〉

第一三共株式会社 製品情報センター

TEL:0120-189-132

[受付時間 9:00～17:30(土、日、祝日、当社休日を除く)]

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。尚、IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります

※2 祝祭日及び当社休日を除きます

RYV-M001(R2)

RYV7RM0103

2023年6月改訂