

審議結果報告書

令和 3 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レイボー錠50mg、同錠100mg
[一 般 名] ラスミジタンコハク酸塩
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和2年11月9日

[審 議 結 果]

令和3年11月5日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

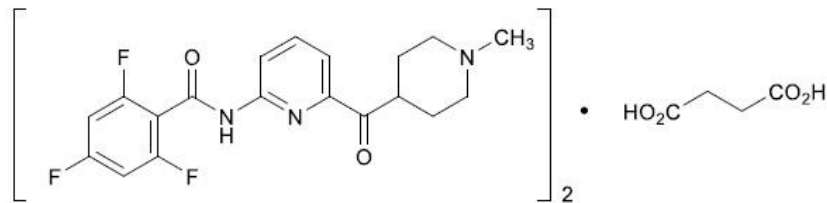
令和 3 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] レイボー錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラスミジタンコハク酸塩
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 11 月 9 日
[剤形・含量] 1 錠中にラスミジタンコハク酸塩をラスミジタンとして 50 又は 100 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



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

分子量: 872.81

化学名:

(日 本 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

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の片頭痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、めまい、傾眠等の中枢神経症状等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

片頭痛

[用法及び用量]

通常、成人にはラスミジタンとして1回100 mg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50 mg又は200 mg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200 mgを超えない範囲で再投与できる。

[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。

審査報告 (1)

令和 3 年 8 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである

申請品目

- [販 売 名] レイボー錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ラスミジタンコハク酸塩
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 11 月 9 日
[剤形・含量] 1 錠中にラスミジタンコハク酸塩をラスミジタンとして 50 又は 100 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

片頭痛

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはラスミジタンとして 1 回 100 mg 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 50 mg あるいは 200 mg を投与することができる。

頭痛の消失後に再発した場合、本剤を再投与することができる。

本剤 50 mg 又は 100 mg を投与していた場合の再投与は、24 時間以内での総投与量が 200 mg を超えない範囲とすること。

なお、本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	43
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	84
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	85

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、米国 Eli Lilly and Company により創製された 5-HT_{1F} 受容体作動薬である。本薬は、中枢及び末梢の三叉神経系神経細胞に発現する 5-HT_{1F} 受容体に選択的に結合することにより、血管を収縮させずに、三叉神経からの神経伝達物質（CGRP）の放出を抑制することで片頭痛の症状を軽減することが期待される。

本薬の臨床開発は、Eli Lilly and Company により 20 年 から開始され、2021 年 7 月現在、「片頭痛」に係る効能・効果で米国を含む 3 カ国で承認されている。

本邦においては、20 年 から申請者により本薬の臨床開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等に基づき、「片頭痛」を申請効能・効果として、医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、pH、比旋光度、異性体、塩、結晶形、吸湿性、融点及び熱分析について検討されている。原薬には 6 種類の結晶形（ 、 、 、 、 及び ）が認められているが、実生産における原薬の製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、旋光度、NMR（¹H-、¹³C-、¹⁹F-NMR）、MS、IR、UV/VIS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として 工程により合成される。なお、CQA として、確認試験、含量及び純度が特定された（表 1）。

表 1：原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、第 及び第 工程が設定されている。また、重要中間体として、 及び が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、 ）、純度試験〔*不純物 A（ ）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、乾燥減量、強熱残分、 及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果はいずれも安定で、合成法 ■ 及び ■ で製造された原薬の安定性試験の結果は同等であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2：原薬の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール（合成法 ■ ^a ） 実生産スケール（合成法 ■ ^b ）	30℃	65%RH	■ PE 袋＋アルミラミネートした袋	24 カ月 ^c
加速試験	各 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月 ^c

a：旧合成法。合成法 ■ と ■ は ■ であることから、申請者は、合成法 ■ で製造された原薬の安定性試験は合成法 ■ で製造された原薬の安定性を反映していると判断した。

b：申請されている合成法

c：合成法 ■ で製造された原薬は ■ カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■ PE 袋に充てん後、アルミラミネートした袋に入れ、遮光して室温で保存するとき、■ カ月と設定された。なお、合成法 ■ 及び ■ で製造された原薬の長期保存試験は ■ カ月まで、合成法 ■ で製造された原薬の加速試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 57.824 又は 115.65 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、アルファ化デンプン、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、黒酸化鉄及び三酸化鉄（本剤 100 mg のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、■ の調製、■ 混合、■、■、乾燥、■、■ 混合、■ 混合、打錠、コーティング懸濁液の調製、コーティング、包装・表示及び試験工程により製造される。なお、CQA として、性状、確認試験、含量、純度、■ 及び ■ が特定された（表 3）。

表 3：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	規格及び試験方法
純度	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法
■	規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性（■）、■ 及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表4のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	30℃	65%RH	① [redacted] フィルム ^b /アルミニウム ^c PTP包装品	24 カ月
加速試験	各含量4ロット ^a	40℃	75%RH	② [redacted] フィルム/アルミニウム ^c PTP包装品	6 カ月

a：いずれの含量も保存形態①は4ロット、保存形態②は3ロット

b：内側が [redacted]

c：内側に [redacted] を主成分とする [redacted]

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[redacted] フィルム又は [redacted] フィルム及びアルミニウムで PTP 包装し室温で保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [redacted] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2.R.1 原薬の製造方法について

申請者より、承認申請後に実施した原薬の [redacted] 中に逸脱が発生し、原因調査及び根本原因の探索並びにそれらを通じて得られた新たな知見に基づく [redacted] の改善、[redacted] の更新等が必要となったことから、市販製剤に使用する予定の原薬の製造方法である合成法 [redacted] の頑健性及び妥当性並びに管理戦略の妥当性は、合成法 [redacted] で製造した原薬の [redacted] 及び [redacted] の成績、[redacted] 報告書等に基づき説明したい旨の申し出があった。その後、2021 年 [redacted] 月末に申請者が提出した資料等により、合成法 [redacted] の頑健性及び妥当性並びに管理戦略の妥当性が適切に説明されたことから、機構は、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

以下の試験では、本薬又はラスミジタン塩酸塩が用いられたが、これらは「ラスミジタン」と記載する。また、特に記載のない限り、投与量はラスミジタン（遊離塩基）量として記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 In vitro 試験

3.1.1.1 ヒト 5-HT 受容体への結合親和性（CTD 4.2.1.1.1、2）

ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{1E} 又は 5-HT_{1F} 受容体を発現させた LM (tk-) 細胞、ヒト 5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 又は 5-HT_{2C} 受容体を発現させた AV12 細胞及びヒト 5-HT₆ 又は 5-HT₇ 受容体を発現させた HEK293 細胞の膜画分を用いて、ヒト 5-HT 受容体に対するラスミジタンの結合親和性を放射性リガンド結合試験により検討した結果、ヒト 5-HT_{1F} 受容体に対する Ki（平均値±標準誤差）は 2.22±0.23 nmol/L であり、検討した他の 5-HT 受容体サブタイプに対する Ki の 1/250 倍以下であった。

遺伝子組換えヒト 5-HT 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜画分を用いて、ラスミジタン、5-HT 受容体作動薬（5-HT、5-CT）及び 5-HT 受容体へ作用する各片頭痛治療薬のヒト 5-HT 受容体に対する結合親和性を放射性リガンド結合試験により検討した結果、Ki は表 5 のとおりであった。

表 5：ヒト 5-HT 受容体に対する各被験薬の結合親和性

	Ki (nmol/L)							
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT ₇
ラスミジタン	228	1463	555	366	1.85	>30000	5977	17322
5-HT	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
エルゴタミン	0.20	0.45	0.49	412	73.4	7.22	11.4	59.4
スマトリブタン	72.9	5.13	1.00	1898	28.5	>3000	>5000	639
ゾルミトリブタン	16.4	0.47	0.11	15.5	28.1	>3000	34629	86.5
ナラトリブタン	15.0	0.60	0.50	7.35	1.79	>3000	8295	1162
リザトリブタン	47.4	10.3	1.47	167	152	>3000	3078	>10000
エレトリブタン	1.95	0.53	0.10	61.3	16.9	1155	446	199

3.1.1.2 マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト 5-HT 受容体への結合親和性（CTD 4.2.1.1.3）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F} 又は 5-HT_{2A} 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜画分を用いて、ラスミジタンのマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト 5-HT 受容体に対する結合親和性を、放射性リガンド結合試験により検討した結果、表 6 のとおりであった。

表 6：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト 5-HT 受容体に対するラスミジタンの結合親和性

動物種	IC ₅₀ (nmol/L)					
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT _{2A}
マウス	1803	>100000	>100000	—	1.29	>100000
ラット	1332	>100000	>10000	—	3.32	>100000
ウサギ	>4000	>8000	1969	893	1.57	>100000
イヌ	>3000	>9000	1286	706	13.3	>100000
ヒト	737	>4000	>2000	731	4.87	>100000

—：ラット及びマウスではヒト 5-HT_{1E} 受容体に相当する受容体は存在しないため評価していない。

3.1.1.3 ヒト 5-HT 受容体への作動活性（CTD 4.2.1.1.2、4）

ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{1E} 又は 5-HT_{1F} 受容体を発現させた LM (tk-) 細胞及びヒト 5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} 受容体を発現させた AV12 細胞の膜画分を用いて、ラスミジタン及び 5-HT のヒト 5-HT 受容体に対する作動活性を、^[35S]GTPγS 結合法により検討した結果、表 7 のとおりであった。

表 7：ヒト 5-HT 受容体に対する各被験薬の作動活性（^[35S]GTPγS 結合）

	5-HT _{1A}		5-HT _{1B}		5-HT _{1D}		5-HT _{1E}		5-HT _{1F}	
	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)
ラスミジタン	—	15.7±1.4	—	49.0±2.2	—	73.2±4.6	—	54.6±2.5	43.1±2.6	80.9±1.4
5-HT	72.4±4.7	102±0.5	18.2±0.9	100±1	2.63±0.37	102±2	26.4±1.8	102±1	167±8	101±1

平均値±標準誤差

—：データなし

a：5-HT（5-HT_{1D} 受容体に対して 1 μmol/L、それ以外の受容体に対して 10 μmol/L を用いた）での反応に対する比

ヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1E} 又は 5-HT_{1F} 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜画分を用いて、ラスミジタン、5-HT 受容体作動薬 (5-HT、5-CT) 及び 5-HT 受容体へ作用することが知られている各片頭痛治療薬のヒト 5-HT 受容体に対する作動活性を、フォルスコリン刺激による cAMP 生成阻害を指標に検討した結果、表 8 のとおりであった。

表 8：ヒト 5-HT 受容体に対する各被験薬の作動活性 (cAMP 生成阻害)

	5-HT _{1A}		5-HT _{1B}		5-HT _{1E}		5-HT _{1F}	
	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^a (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^b (%)	EC ₅₀ (nmol/L)	E _{max} ^b (%)
ラスミジタン	>10000	—	>10000	—	681	72.74	3.74	92.95
5-HT	42.2	111.72	4.89	91.93	2.46	114.47	3.29	96.88
5-CT	1.91	104.28	1.60	104.79	5880	109.58	422	91.43
エルゴタミン	0.17	121.26	0.12	85.23	1133	73.53	1075	99.14
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

—：算出せず

a：5-CT (10 µmol/L) での反応に対する比

b：5-HT (10 µmol/L) での反応に対する比

3.1.1.4 本薬代謝物のヒト 5-HT 受容体への結合親和性 (CTD 4.2.1.1.5)

本薬のヒトにおける主な代謝物である M7 (ラスミジタンのピペリジン環のカルボニル化体)、M8 (ラスミジタンのケトン還元体) 及び M18 (ラスミジタンのピペリジン環のカルボニル化とケトン還元を受けた化合物) のヒト 5-HT 受容体に対する結合親和性について、各 5-HT 受容体を発現させた AV12 細胞、CHO-K1 細胞、HEK293 細胞及び LM (tk-) 細胞の膜画分を用いて、放射性リガンド結合試験により検討した結果、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬代謝物のヒト 5-HT 受容体に対する結合親和性

	K _i (nmol/L)									
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{1E}	5-HT _{1F}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT ₆	5-HT ₇
M7	>5687	>4247	>7023	>5513	>8280	>5000	>18321	>5652	>5830	>3338
M8	>2150	>1506	>2897	>3049	1753	>9459	>3359	2893	>3957	>3150
(S,S) -M18	>6939	>4911	>5500	>5655	>8043	>5000	22958	>5652	>5830	>2701
(S,R) -M18	>5687	>4246	>7023	>5513	>8280	>5000	>18321	>5652	5421	>3338

3.1.1.5 本薬代謝物のマウス、ラット、ウサギ及びイヌ 5-HT 受容体への結合能 (CTD 4.2.1.1.3)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの 5-HT 受容体を発現させた CHO-K1 細胞の膜画分を用いて、M3 (ラスミジタンのシス型 N-オキシド化体)、M7、M8 及び (S,R) -M18 のマウス、ラット、ウサギ及びイヌ 5-HT 受容体に対する結合親和性を、放射性リガンド結合試験により検討した。その結果、各動物種の 5-HT_{1F} 受容体に対する結合親和性は表 10 のとおりであり、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する IC₅₀ は、いずれも 100000 nmol/L 超であった。

表 10：本薬代謝物のマウス、ラット、ウサギ及びイヌ 5-HT_{1F} 受容体に対する結合親和性

	IC ₅₀ (nmol/L)			
	M3	M7	M8	(S,R) -M18
マウス 5-HT _{1F}	586	> 100000	461	> 100000
ラット 5-HT _{1F}	1787	> 100000	1620	> 100000
ウサギ 5-HT _{1F}	634	> 100000	308	> 100000
イヌ 5-HT _{1F}	> 6000	> 100000	1390	> 100000

3.1.2 Ex vivo 及び in vivo 試験

3.1.2.1 ラット三叉神経刺激誘発血漿タンパク血管外漏出に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.7)

片頭痛発作時、三叉神経や三叉神経血管系が活性化し、炎症性ペプチドが放出されることで片頭痛の諸症状が発現することから (Lancet 2018; 391: 1315-30)、神経性炎症時に認められる血漿タンパクの血管外漏出に与えるラスミジタンの影響について検討した。

雄 SD ラット (各群 4 例) にラスミジタン 0.1、1、10 mg/kg 又は溶媒 (精製水) を経口投与した約 1 時間後に FITC-BSA 20 mg/kg を静脈内投与し、電気刺激した。その 5 分後に脳の両半球から硬膜組織を採取し、FITC-BSA の血管外に漏出した蛍光量を分光光度法で測定し、血管外漏出比 (非刺激側に対する刺激側の硬膜における血管外漏出量の比) を算出した。同様の方法で、ラスミジタン 10 mg/kg を経口投与した 24 及び 48 時間後の血漿タンパクの血管外漏出についても検討した。

その結果、血漿タンパクの血管外漏出比について、1 及び 10 mg/kg 群では溶媒群より低値であった。ラスミジタン 10 mg/kg 群における血管外漏出比の低値は投与 24 時間後でも認められ、投与 48 時間後では溶媒群より低値ではあったがそれ以前の時点より値が増加した。

3.1.2.2 ラット三叉神経刺激誘発 c-Fos 発現に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.8)

片頭痛様疼痛伝達において、三叉神経感覚ニューロンの活性化により放出された神経伝達物質が二次侵害受容ニューロンを活性化し、転写因子である c-fos の mRNA や Fos タンパク質の発現を増加させることから (Neuroscience 1992; 49: 669-80)、Fos タンパク質の発現に与えるラスミジタンの影響について検討した。

雄ラット (各群 5~17 例) にラスミジタン 1、3、10、100 µg/kg (塩酸塩量として記載) 又は溶媒 (精製水)¹⁾ を経口投与した約 1 時間後に電気刺激した。その 90 分後に経心腔的灌流固定を行った後に摘出した脳幹及び頸髄から冠状切片を作製し、尾側核及び膠様質の Fos タンパク質をフリーフローティング法により染色して陽性細胞数²⁾ を計数した。その結果、1 切片あたりの細胞数 (平均値±標準誤差) は、溶媒群、ラスミジタン 1、3、10 及び 100 µg/kg 群で、それぞれ 85±5.5、73±2.1、51±5.6、52±4.4 及び 47±11.6 であった。

3.1.2.3 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 (CTD 4.2.1.1.9 (参

¹⁾ 検討用量の異なる 3 つの試験 (試験 1~3) の結果を併合して検討した。各試験における検討用量は、試験 1 でラスミジタン 10 µg/kg (塩酸塩量として記載、以下同様) 又は溶媒 (精製水、以下同様)、試験 2 でラスミジタン 1、3、10 µg/kg 又は溶媒、試験 3 でラスミジタン 100 µg/kg 又は溶媒であった。

²⁾ 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した 1 切片あたりの平均染色細胞数

考資料))

三叉神経頸髄複合体の神経活動の抑制が片頭痛の痛みや片頭痛の諸症状の改善に寄与する可能性があることから (Physiol Rev 2017; 97: 553-622, J Neurosci 2011; 31: 1937-43)、三叉神経頸髄複合体の活性化に対するラスミジタンの影響について検討した。

雄ラット (各群 8 例) にラスミジタン 5 mg/kg 又は溶媒 (生理食塩液) を 20 分間かけて持続静脈内投与する前後に延髄尾側部に挿入した微小電極を用いて中硬膜動脈近傍の硬膜を刺激し、三叉神経頸髄複合体の神経活動を 90 分間測定することで、投与前値からの神経活動の変化を経時的に評価した。その結果、ラスミジタン群において、投与開始 45 分後から神経活動の活性化抑制作用が認められ、投与前値からの最大減少率 (平均値±標準誤差) は 39±14% (投与開始 90 分後) であった。

3.1.2.4 マウス三叉神経系からの CGRP 放出に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.10 (参考資料))

片頭痛発作時に三叉神経節ニューロン及び三叉神経の末梢で発現する神経ペプチドである CGRP は、片頭痛発作に関与することから (Clin Neuropharmacol 2017; 40: 169-74)、三叉神経の過活動による CGRP 放出に対するラスミジタン及びスマトリプタンの影響を検討した。

雄マウス (各群 9~12 例) から摘出した硬膜、三叉神経節及び三叉神経尾側核の付着した半切断頭蓋骨組織を水浴中に固定し、ラスミジタン (30 µmol/L)、スマトリプタン (30 µmol/L) 又は溶媒 (生理食塩液) を添加した 10 分後に KCl (60 mmol/L) を灌流して CGRP 放出を誘導し、10 分後の溶液中 CGRP 濃度を測定した。その結果、各組織における CGRP 濃度のベースライン値 (KCl 刺激前の CGRP 濃度) に対する比は表 11 のとおりであり、ラスミジタン及びスマトリプタンにより CGRP 放出の抑制が認められた。

表 11 : 各組織における KCl 刺激後の CGRP 濃度のベースライン値に対する比

	ラスミジタン		スマトリプタン	
	非添加時 (溶媒)	添加時	非添加時 (溶媒)	添加時
硬膜	6.4±1.2	2.6±0.5	6.0±1.4	3.0±0.5
三叉神経節	7.4±2.6	2.1±0.7	5.4±1.5	2.2±0.6
三叉神経尾側核	10.9±3.0	3.6±1.1	9.2±2.8	2.8±0.7

平均値±標準誤差

3.1.2.5 硬膜動脈の血管拡張に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.10 (参考資料))

雄ラット (各群 5~8 例) にラスミジタン、スマトリプタン (各 0.3、1、3 及び 10 mg/kg) 又は溶媒 (生理食塩液) を静脈内投与した 5 分後に、①電気刺激、②カプサイシン (10 µg/kg) 静脈内投与又は③αCGRP (1 µg/kg) 静脈内投与により硬膜動脈の血管拡張反応を誘発し、硬膜動脈径のベースラインからの最大変化率を検討した。

その結果、ラスミジタン 0.3 mg/kg 以上、又はスマトリプタン 3 mg/kg 以上で投与したときに溶媒群と比較して電気刺激及びカプサイシンによる血管拡張反応を有意に阻害し、その阻害作用は用量反応性を示した一方、いずれも αCGRP により誘発された血管拡張反応に対する阻害作用は示さなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体等に対するラスミジタン及び代謝物の作用 (CTD 4.2.1.2.1~5)

放射性リガンド結合試験により、10 種類の神経伝達物質関連受容体に対するラスミジタンの結合親和性を検討した結果、ラスミジタンはムスカリン受容体、ドパミン D₁ 及び D₂ 受容体、α₁、α₂、β₁ 及び β₂

アドレナリン受容体、ヒスタミン H_1 受容体並びに $GABA_A$ 受容体 ($GABA$ 結合部位) に対し、 $10\ \mu\text{mol/L}$ まで結合親和性を示さなかった。ラスミジタンは $GABA_A$ 受容体 (ベンゾジアゼピン結合部位) 及び 5-HT_2 受容体に結合親和性を示し、 K_i はそれぞれ $0.29\ \mu\text{mol/L}$ 及び $3\ \mu\text{mol/L}$ 超であった。

摘出モルモット心房及び回腸の摘出組織標本にラスミジタン $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加したところ、心筋及び平滑筋の収縮作用を示した。一方、摘出モルモット回腸に対するアセチルコリンによる収縮作用及び摘出モルモット心房に対するイソプロテレノールによる収縮作用に対し、それぞれラスミジタン 1 及び $10\ \mu\text{mol/L}$ まで収縮作用の増強を示さなかった。

放射性リガンド結合試験により、34 種類の神経伝達物質関連受容体、6 種類のイオンチャネル、1 種類のセカンドメッセンジャー及び 6 種類の脳/腸ペプチドに対するラスミジタン ($1\ \mu\text{mol/L}$)、M7、M8 及び (S,R)-M18 (各 $10\ \mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、 $GABA_A$ (ベンゾジアゼピン結合部位) に対するラスミジタン及び M7 の阻害率がそれぞれ 67% 及び 68% であったことを除き、いずれも 50% 以上の阻害作用を示さなかった。なお、M7 の $GABA_A$ 受容体 (ベンゾジアゼピン結合部位) に対する K_i は $2.35\ \mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.2 $GABA_{A\alpha}$ サブユニットに対するラスミジタン及び代謝物の作用 (CTD 4.2.1.2.6、7)

ヒト $GABA_A$ チャネル ($GABA_A$ ($\alpha 1/\beta 2/\gamma 2$)) を発現させた HEK293 細胞を用いて、 $GABA$ ($3\ \mu\text{mol/L}$) 添加時に発生する膜電流に対するラスミジタン ($3\ \mu\text{mol/L}$) の影響を検討した。陽性対照として、ジアゼパムを用いた。その結果、 $GABA$ 単独添加時の膜電流に対する変化率 (平均値 $\pm$ 標準誤差) はラスミジタン群及びジアゼパム群で、それぞれ $-5.1 \pm 5.5\%$ 及び $78 \pm 14.4\%$ であった。

5 種類のヒトイオンチャネル ($GABA_{A\alpha 1/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 2/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 3/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 4/\beta 3/\gamma 2}$ 及び $GABA_{A\alpha 5/\beta 3/\gamma 2}$) を発現させた HEK293 細胞の膜電流を測定することで、ラスミジタン、M3 及び M7 のイオンチャネル作動活性を検討した。陽性対照として、 $GABA$ を用いた。その結果、ラスミジタン及び本薬代謝物はいずれのイオンチャネルに対しても検討した最高濃度である $100\ \mu\text{mol/L}$ まで作動活性を示さなかった。 $GABA$ はいずれのイオンチャネルにも作動活性を示し、 EC_{50} (平均値) は、それぞれ 5.7 、 10.9 、 14.1 、 4.8 及び $5.0\ \mu\text{mol/L}$ であった。

5 種類のヒトイオンチャネル ($GABA_{A\alpha 1/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 2/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 3/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 4/\beta 3/\gamma 2}$ 及び $GABA_{A\alpha 5/\beta 3/\gamma 2}$) を発現させた HEK293 細胞を用いて、ラスミジタン、M3 及び M7 の $GABA$ 誘導膜電流に対する拮抗作用を検討した。陽性対照としてピクロトキシンを用いた。 $GABA$ (EC_{90}) 誘導ピーク電流に対する最大阻害率を検討した結果、 $GABA_{A\alpha 4/\beta 3/\gamma 2}$ に対する M7 を除き、いずれも検討した最高濃度である $100\ \mu\text{mol/L}$ まで 5 種のイオンチャネルに対する最大阻害率は 50% 未満であった。M7 は $GABA_{A\alpha 4/\beta 3/\gamma 2}$ に対して拮抗作用を示し、 IC_{50} (平均値) は $77.8\ \mu\text{mol/L}$ であった。ピクロトキシンはいずれのイオンチャネルにも拮抗作用を示し、 IC_{50} (平均値) は、それぞれ 2.8 、 2.3 、 3.1 、 3.1 及び $3.9\ \mu\text{mol/L}$ であった。

4 種類のヒトイオンチャネル ($GABA_{A\alpha 1/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 2/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $GABA_{A\alpha 3/\beta 3/\gamma 2}$ 及び $GABA_{A\alpha 5/\beta 3/\gamma 2}$) を発現させた HEK293 細胞を用いて、ラスミジタン、M3 及び M7 の $GABA$ 誘導膜電流に対する PAM 作用を検討した。陽性対照として、ジアゼパムを用いた。 $GABA$ (EC_{20}) により誘導した膜電流に対する PAM 作用を検討した結果、M3 及び M7 は、いずれのイオンチャネルに対しても PAM 作用を示したが、いずれも EC_{50} は $100\ \mu\text{mol/L}$ 超であり、ラスミジタンはいずれのイオンチャネルに対しても PAM 作用を示さなかった。ジアゼパムはいずれのイオンチャネルにも PAM 作用を示し、 EC_{50} (平均値) は、それぞ

れ 0.097、0.047、0.048 及び 0.019 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、ラスミジタンは GABA (EC_{20}) 添加の条件下では $\text{GABA}_{\text{A}\alpha 1/\beta 3/\gamma 2}$ 、 $\text{GABA}_{\text{A}\alpha 3/\beta 3/\gamma 2}$ 及び $\text{GABA}_{\text{A}\alpha 5/\beta 3/\gamma 2}$ チャネルに対する拮抗作用を示し、 IC_{50} (平均値) はそれぞれ 85.5、51.1 及び 19.8 $\mu\text{mol/L}$ であり、 $\text{GABA}_{\text{A}\alpha 2/\beta 3/\gamma 2}$ チャネルに対する IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

3.2.3 CB 受容体に対するラスミジタン及び代謝物の結合親和性 (CTD 4.2.1.2.8)

遺伝子組換えヒト及びラット CB1 及び CB2 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ラスミジタン、M3、M7、M8 及び (S,R) -M18 のヒト及びラット CB1 及び CB2 受容体に対する結合親和性を放射性リガンド結合試験により検討した。その結果、ラスミジタン、M3、M7、M8 及び (S,R) -M18 のいずれも検討した最高濃度である 100 $\mu\text{mol/L}$ まで結合親和性を示さなかった。

3.2.4 ドパミントランスポーターに対するラスミジタン及び代謝物の結合親和性 (CTD 4.2.1.2.9)

ヒトドパミントランスポーターを発現させた CHO 細胞膜を用いて、ラスミジタン、M3、M7、M8、(S,R) -M18、コカイン又は GBR12909 のヒトドパミントランスポーターに対する結合親和性を放射性リガンド結合試験により検討した。その結果、ラスミジタン、M3、M7、M8 及び (S,R) -M18 のいずれも検討した最高濃度である 100 $\mu\text{mol/L}$ まで結合親和性を示さなかった。陽性対照であるコカイン及び GBR12909 は結合親和性を示し、 pKi (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ 6.51 ± 0.14 及び 8.41 ± 0.11 であった。

3.2.5 ウサギの伏在静脈における血管収縮作用 (CTD 4.2.1.2.10)

雄 NZW ウサギ (各群 3~7 例) より摘出した伏在静脈からリング標本を作製し、ラスミジタン又はスマトリプタン (各 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$) 添加時の張力変化を測定した結果、ラスミジタンは 100 $\mu\text{mol/L}$ まで収縮作用を示さず、スマトリプタンは 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 以上で収縮作用を示した。また、ラスミジタン及びスマトリプタン添加前に $\text{PGF}_{2\alpha}$ で前収縮させた場合、ラスミジタンは 30 $\mu\text{mol/L}$ 以上、スマトリプタンは 0.03 $\mu\text{mol/L}$ 以上で収縮作用の増強を示した。

3.2.6 ヒトの内胸動脈、冠動脈及び中硬膜動脈における血管収縮作用 (CTD 4.2.1.2.11 (参考資料))

冠動脈バイパス手術を受けた患者から摘出したヒト内胸動脈を用いて、機能的内皮を有する血管群又は機能的内皮を有しない血管群に分け、トロンボキサン A_2 アナログである U46619 (1~10 nmol/L) の存在下又は非存在下で、ラスミジタン、スマトリプタン (各 0.001~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は溶媒 (精製水) 添加時の血管収縮作用を検討した。その結果、ラスミジタンはいずれの血管群においても U46619 存在下又は非存在下における収縮を誘発しなかった。スマトリプタンは機能的内皮を有する血管群及び機能的内皮を有しない血管群においていずれも濃度依存的な収縮を誘発し、 E_{max} (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様) はそれぞれ $46\pm 18\%$ 及び $31\pm 12\%$ 、 $\text{pEC}_{50}^{3)}$ はそれぞれ 6.07 ± 0.10 及び 5.58 ± 0.26 であった。また、U46619 存在下における前収縮を増強する傾向も認められ、機能的内皮を有する血管群及び機能的内皮を有しない血管群において、 E_{max} はそれぞれ $63\pm 19\%$ 及び $59\pm 16\%$ 、 $\text{pEC}_{50}^{3)}$ はそれぞれ 6.83 ± 0.05 及び 6.02 ± 0.59 であった。

³⁾ KCl による最大収縮反応 (E_{max}) の 50% の反応を引き起こす濃度の負の対数値

心臓移植患者及び心障害以外の原因で死亡した臓器提供者から摘出したヒト右冠動脈から作製した血管切片を用いて、ラスミジタン、スマトリプタン（各 0.001～100 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（精製水）添加時の冠動脈近位部及び遠位部における組織張力の変化を検討した。その結果、ラスミジタンは検討したいずれの血管切片においても収縮を誘発しなかった。スマトリプタンはいずれの血管切片においても濃度依存的な収縮を誘発し、近位部切片及び遠位部切片における E_{max} （平均値±標準誤差、以下同様）はそれぞれ $39 \pm 12\%$ 及び $59 \pm 41\%$ 、 $\text{pEC}_{50}^{(3)}$ はそれぞれ 6.38 ± 0.28 及び 6.02 ± 0.32 であった。

神経外科手術を受けた患者から摘出したヒト中硬膜動脈から作製した血管切片を用いて、ラスミジタン、スマトリプタン（各 0.001～100 $\mu\text{mol/L}$ ）又は溶媒（精製水）添加時の中硬膜動脈の収縮を評価した。その結果、ラスミジタンは収縮を誘発しなかった。スマトリプタンは濃度依存的な収縮を誘発し、 E_{max} （平均値±標準誤差、以下同様）は $73 \pm 13\%$ 、 $\text{pEC}_{50}^{(3)}$ は 6.33 ± 0.22 であった。

3.2.7 麻酔ビーグルイヌの冠動脈及び頸動脈径に及ぼす作用（CTD 4.2.1.2.12）

麻酔下の雌ビーグルイヌ（各群 6 例）に、ラスミジタン、スマトリプタン（各 0.03、0.1、1、3 及び 7 mg/kg、各累積用量 0.03、0.13、1.13、4.13 及び 11.13 mg/kg）又は溶媒（生理食塩液）を各用量 20 分間、漸増投与で持続点滴静脈内投与し、各用量の投与開始 5、10、15 及び 20 分後における、冠動脈径及び血流量、左頸動脈径及び血流量、心拍数並びに全身動脈血圧のベースラインからの変化量を測定した。その結果、ラスミジタン群は累積 4.13 mg/kg 以上の用量で、溶媒群と比較して左頸動脈血流量及び全身動脈血圧の減少が認められた。冠動脈径及び血流量、左頸動脈径並びに心拍数については、溶媒群と比較して違いはみられなかった。スマトリプタン群は溶媒群と比較して冠動脈血流では違いはみられず、冠動脈径、左頸動脈径及び血流量、心拍数並びに全身動脈血圧を減少させ、その作用は用量反応性を示した。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 12 のとおりであった。

表 12：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	被験物質投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	雄マウス (CD-1) (雄 9～10 例)	一般状態観察 体温、電気ショック又はペンチレン テトラゾール誘発 痙攣閾値、ヘキソ バルビタール誘発 睡眠時間、握力、 聴覚性驚愕反応、 酢酸ライジング反 応	0 ^a 、0.1 ^b 、1、4、 12 mg/kg 単回投与	静脈内	0.1 mg/kg 以上：聴覚刺激 に対する感覚運動反応増 加 12 mg/kg：活動量低下、 深部体温低下、痙攣閾値 上昇、ライジング回数減 少	4.2.1.3.5
心血管系	hERG チャネルを 安定発現させた HEK293 細胞	hERG 電流	ラスミジタン：0 ^c 、 0.1、0.3、1、3、10 及 び 100 µmol/L	In vitro	濃度依存的に hERG チャ ネル電流阻害、IC ₅₀ 値 3.1 µmol/L	4.2.1.3.1 (参考資 料)
			(S,S)-M18：0 ^d 、10、 30、100 µmol/L		(S,S)-M18：IC ₅₀ 値 100 µmol/L 以上	4.2.1.3.2 (参考資 料)
			M7、M8：0 ^d 、10、30、 100、300 µmol/L (S,R)-M18：0 ^d 、10、 30 µmol/L		M7、M8：濃度依存的に hERG チャネル電流阻害、 IC ₅₀ 値 129.8 µmol/L (M7)、 40.2 µmol/L (M8) (S,R)-M18：IC ₅₀ 値 30 µmol/L 超 ^e	4.2.1.3.3
	イヌ (雌 2 例、雄 6 例)	左室変力状態、全 身動脈血圧、心拍 数、心電図 (テレメトリー)	0 ^a 、0.6、2、6 mg/kg 単回投与	点滴静脈 内	6 mg/kg：心拍数の増加	4.2.1.3.4
呼吸系	ラット (SD) (雄 8 例/群)	呼吸数、1 回換気 量、分時換気量(全 身プレチスモグラ フ)	0 ^a 、1、4、12 mg/kg 単回投与	静脈内	呼吸系への影響なし	4.2.1.3.6
腎臓系	ラット (Fischer344) (雌 8 例/群)	腎機能、水分／電 解質排泄	0 ^a 、1、4、12 mg/kg 単回投与	静脈内	腎臓系への影響なし ^f	4.2.1.3.7

a：生理食塩液

b：聴覚性驚愕反応のみ

c：DMSO

d：HEPES 緩衝生理食塩液+0.3% DMSO

e：溶解度の限界のため、より高濃度での検討は不可能であった。

f：1 mg/kg 以上の用量で尿 pH、尿中電解排泄の用量依存的な増加、希釈尿産生が認められたが、毒性学的変化ではないと申請者は判断した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、5-HT_{1F} 受容体の活性化を介して本薬が片頭痛の症状を緩和する作用機序について、以下のように説明した。5-HT_{1F} 受容体はげっ歯類において大脳皮質、海馬、三叉神経節、後根神経節、扁桃体、側坐核等の中枢神経系に広く発現し、ヒトにおいても片頭痛の病態と関連する部位である三叉神経節、大脳皮質、視床下部等を含む中枢神経系に広く発現している。5-HT_{1F} 受容体の生理機能については、主に三叉神経系における検討が行われ、活性化により神経終末を過分極させ、三叉神経のインパルスを抑制するが脳血管の収縮には関与しない (Neurotherapeutics 2018; 15: 291-303)。一方、他の発現部位における生理機能についてはほとんど知られていない (Expert Opin Investig Drugs 2014; 23: 375-85)。

片頭痛の疼痛等の症状及び病態には三叉神経系等の脳内部位の活性化を介した炎症性ペプチドの放出が関連しているとされ（Lancet 2018; 391: 1315-30）、上記のとおり三叉神経系の神経細胞には 5-HT_{1F} 受容体が発現し、三叉神経のインパルスに影響することから、5-HT_{1F} 受容体の片頭痛の病態への関連が示唆されている（Neuroreport 1997; 8: 2237-40）。

In vitro 試験において、ラスミジタンは 5-HT 受容体サブタイプのうち、5-HT_{1F} 受容体に選択的に結合し、活性化することが示された。*Ex vivo* 試験においては、ラスミジタン投与により、三叉神経系からの CGRP の放出が抑制されることが示唆された。*In vivo* 試験においては、ラスミジタン投与により、三叉神経を刺激した際に誘発される血漿タンパクの血管外漏出、膠様質又は尾側核における Fos タンパク質の発現、及び三叉神経頸髄複合体の活性化が抑制されることが示唆された。なお、一部投与経路が異なるため臨床曝露量との比較には注意を要するが、ラットにラスミジタン 1~10 mg/kg 経口投与又は 0.3~10 mg/kg 静脈内投与したときの血漿中のラスミジタン（非結合形）の推定 C_{max} はヒトに臨床推奨用量 100 mg を経口投与したときの約 0.2~7.1 倍である。

以上の結果を踏まえ、本薬はヒトの 5-HT_{1F} 受容体を活性化し、三叉神経からの神経伝達物質の放出を抑制することで、片頭痛の症状を緩和するものと考えた。

機構は、以下のように考える。ラスミジタンは、*in vitro* 試験において、5-HT_{1F} 受容体に選択的に結合し、活性化することが示され、*ex vivo* 及び *in vivo* 試験において、片頭痛発作に関与する三叉神経の活性化を阻害し、神経炎症に関連する血漿タンパクの血管外漏出及び三叉神経系からの CGRP の放出を阻害することが示された。以上に加え、5-HT_{1F} 受容体の三叉神経における生理機能、及び片頭痛発作への関与に関する申請者の説明を踏まえると、ヒトにおいて本薬が片頭痛の症状を緩和することが期待できると判断する。

3.R.2 副次的薬理試験について

申請者は、ラスミジタンの各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する親和性に関する試験での検討と、それらの発現組織・細胞、生理機能等を踏まえ、5-HT_{1F} 受容体以外の受容体等に対する作用を介して発現することが予想される薬理作用について、以下のように説明した。GABA_A 受容体（ベンゾジアゼピン結合部位）に対する本薬の作用について、*in vitro* 試験においてラスミジタン 1 µmol/L 添加時の結合阻害率は 67%、K_i 値は 0.29 µmol/L であり（「3.2.1 各種受容体等に対するラスミジタン及び代謝物の作用」の項参照）、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの血漿中のラスミジタン（非結合形）の C_{max}（0.2968 µmol/L）から想定される脳内のラスミジタン（非結合形）の C_{max} は約 0.1 µmol/L であることから、本薬投与時にヒトで GABA_A 受容体（ベンゾジアゼピン結合部位）に対する作用が生じる可能性がある。しかしながら、*in vitro* 試験においてラスミジタンは 100 µmol/L においても GABA_A 受容体に対する作動作用、拮抗作用及び PAM 作用を示さなかったこと（「3.2.2 GABA_Aα サブユニットに対するラスミジタン及び代謝物の作用」の項参照）から、ラスミジタンの GABA_A 受容体に対する作用が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

GABA_A 受容体（ベンゾジアゼピン結合部位）に対する M7 の作用について、*in vitro* 試験において M7 10 µmol/L 添加時の結合阻害率は 68%、K_i 値は 2.35 µmol/L であり、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの M7 の C_{max} が 0.1924 µmol/L であったこと、及び M7 は 100 µmol/L においても GABA_A 受容体に対する作動作用、拮抗作用及び PAM 作用を示さなかったことを踏まえると、M7 の GABA_A 受容体に対する作用が臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低い。

本薬の血管収縮に対する作用については、申請者は以下のように説明した。5-HT_{1F}受容体の mRNA がヒト脳血管（Mol Pharmacol 1996; 50: 219-23）及び冠血管（Eur J Pharmacol 2002; 436: 23-33）において検出されていることを踏まえ、5-HT_{1F}受容体の活性化による影響を検討したところ、*in vivo*試験において、5-HT_{1B}受容体作動作用を介した血管収縮作用により片頭痛に対する治療効果を示すスマトリプタンがいずれの試験においても臨床での治療用量で投与したときと同程度の血中濃度で血管収縮作用を示した一方で、ラスミジタンはウサギの伏在静脈、又はヒトの内胸動脈、冠動脈及び中硬膜動脈における血管収縮作用を検討した試験において、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの血中の非結合形 C_{max} の約 300 倍を上回る濃度においても血管収縮作用を示さなかった（「3.2.5 ウサギの伏在静脈における血管収縮作用」及び「3.2.6 ヒトの内胸動脈、冠動脈及び中硬膜動脈における血管収縮作用」の項参照）ことから、本薬の血管収縮に関連した安全性の懸念は小さいと考えた。なお、麻酔ビーグルイヌを用いた冠動脈径及び頸動脈径に対するラスミジタンの作用が検討された試験においては、累積 1.13 mg/kg が無影響量とされ、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの 1.6 倍の曝露量 (C_{max}) まで、いずれの所見も認められなかったことから、副次的薬理試験で認められた左頸動脈血流量及び平均全身動脈圧の減少はいずれも治療用量を超える曝露量での作用であり、臨床での安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。提出されたラスミジタン及び代謝物による各種受容体、チャネル及びトランスポーターに対する親和性に関する試験の結果から、臨床使用において本薬及び代謝物が 5-HT_{1F}受容体以外に作用する可能性は低いと考える。また、血管収縮作用を検討した副次的薬理試験では、*ex vivo*試験並びにイヌの冠動脈及び頸動脈において本薬による血管収縮に対する明らかな作用は認められておらず、非臨床薬理試験ではヒトに本薬を臨床推奨用量で投与したときの血管収縮作用に関する懸念は示されていないと判断する。

3.R.3 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験において認められた心血管系及び中枢神経系の所見について、以下のように説明した。hERG 電流への影響を検討した試験において、ラスミジタン、M7 及び M8 は濃度依存的に hERG チャネル電流を阻害し、その IC₅₀ は 3.1 µmol/L、129.8 µmol/L 及び 40.2 µmol/L であったが、ラスミジタンの IC₅₀ は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの非結合形 C_{max} の約 10 倍、M7 及び M8 の IC₅₀ は本薬 200 mg 投与時の非結合形 C_{max} の 4495.6 倍及び 82.8 倍⁴⁾ であった。なお、(S,R)-M18 の IC₅₀ は、最高検討濃度である 30 µmol/L 超であり、本薬 200 mg 投与時の非結合形 C_{max} の 341 倍超⁴⁾ であった。イヌを用いた心血管系への影響の検討においては、ラスミジタン 6 mg/kg 静脈内投与時に心拍数の増加が認められたが、このときの血漿中のラスミジタンの非結合形 C_{max} は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの曝露量の 6.6 倍と推定される。また、イヌ 39 週間反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」）では、40 mg/kg 以上の用量群で QTc 及び QRS 間隔の延長が認められたが、これらの事象が発現しなかった最大用量（30 mg/kg）でのラスミジタンの C_{max} 及び非結合形 C_{max} は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの 9.3 倍及び 12 倍であった。以上を踏まえると、

⁴⁾ H18H-JE-LAIE 試験において本薬 200 mg/kg をヒトに単回経口投与したときの M7、M8、(S,S)-M18、(S,R)-M18 の C_{max}、並びに 7874-123 試験及び WLI-RPT-0077.02 試験から得られた、ラスミジタン及び各代謝物の非結合形分率に基づいて算出。

イヌ 39 週間反復投与毒性試験において認められた心血管系への影響がヒトで安全性上問題となる可能性は低い。

中枢神経系への影響を評価した安全性薬理試験ではラスミジタン 12 mg/kg 静脈内投与時に、活動量低下、体温低下、疼痛に対する感受性低下、痙攣閾値の上昇が認められ、検討された全ての用量で聴覚刺激に対する感受性の増加が認められた。5-HT_{1F} 受容体は三叉神経以外の脳内部位でも発現していることから (Neuropharmacology 1994; 33: 367-86)、本薬の 5-HT_{1F} 受容体作動活性が安全性薬理試験で認められた中枢抑制性の変化及びヒトの臨床試験で認められた平衡障害や振戦等の有害事象 (浮動性めまい、疲労、傾眠、錯感覚等) の原因となった可能性がある。なお、ヒトでは 5-HT の過剰分泌により激越、筋協調不全、戦慄及び痙攣発作が生じるが (Ochsner J 2013; 13: 533-40)、本薬の安全性薬理試験ではこれらの所見に関連すると考えられる変化は認められず、臨床試験で本薬の投与に関連する痙攣は認められていない。聴覚刺激に対する感受性の増加について、サルでは聴覚末梢に 5-HT_{1F} 受容体が分布しており (Front Neurol 2016; 7: 173)、マウスで認められた当該所見の発現に関連している可能性はあるが、詳細な機序は不明である。また、体温低下の発現機序についても不明である。マウスにラスミジタンを静脈内投与したときの PK データはなく、中枢神経系への影響を評価した安全性薬理試験の結果のヒトへの外挿性の評価に限界はあるが、中枢神経に関連した一般状態の変化は毒性試験の全ての動物種で認められた一方で、痙攣等の重篤な症状は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの 10 倍に相当する曝露量でのみ発現したことから、臨床最大投与量の 200 mg 投与時に、痙攣等の重篤な中枢神経系に関連した有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬及び本薬の主な代謝物は hERG 電流阻害作用を有していることから、QT 間隔延長作用を有する可能性がある。また、中枢神経系への影響については、申請者の説明を踏まえると痙攣等の重篤な症状がヒトで生じる可能性は低いと判断するが、中枢神経系の症状を引き起こす可能性は否定できない。ヒトにおける QT 間隔延長作用及び中枢神経に対する影響については、引き続き「5.R.1 QT 間隔延長について」及び「7.R.4.1 神経系障害関連の有害事象について」の項で検討する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

以下の試験では、本薬又はラスミジタン塩酸塩が用いられたが、これらは「ラスミジタン」と記載する。また、いずれの試験においても投与量はラスミジタン (遊離塩基) 量として記載する。

ラスミジタンの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるラスミジタンの血漿中濃度の定量下限はいずれも 1~5 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.1.5、4.2.2.2.1、4)

雄性マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ及び雌雄イヌにラスミジタン又はラスミジタンの ¹⁴C-標識体を単回経口投与又は静脈内投与したときのラスミジタンの PK パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13：ラスミジタン又はラスミジタンの ¹⁴C-標識体を単回静脈内又は経口投与したときの
ラスミジタンの PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別 [例数]	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	BA (%)
マウス	経口	200	雄 [8] ^a	7013	0.5	62818	5.01	—	—	—
ラット ^b	静脈内	6 ^c	雄 [3]	461	0.5	1590	2.07	3770	10.50	—
		6 ^c	雌 [3]	976	0.17	2040	2.35	2940	8.38	—
	経口	6 ^c	雄 [3]	342	0.5	1020	2.15	—	—	64
		6 ^c	雌 [3]	253	1	1300	3.01	—	—	58
ウサギ	経口	100	雌 [3]	1324±1059	0.5	2377±1526	2.27	—	—	—
イヌ	静脈内	6 ^c	雄 [4]	1550±457	—	6870±994 ^d	7.58	887±141 ^d	3.97±2.20 ^d	—
		6 ^c	雌 [4]	1230±265	—	4760±592	2.98	1270±164	3.54±0.82	—
	経口	6 ^c	雄 [4]	449±181	0.75	4340±1430	7.68	—	—	63
		6 ^c	雌 [4]	354±160	0.56	1580、2000 ^e	7.67	—	—	36

—：算出せず

a：例数/時点。投与 12 時間後の時点のみ 2 例

b：各 3 例の血漿試料をプールした試料の平均値

c：ラスミジタンの ¹⁴C-標識体を投与

d：3 例

e：2 例の個別値

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.4.2.1、4.2.3.4.1.1、4.2.3.2.17）

雌雄マウス及び雌雄ラットにラスミジタンを 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータは、表 14 のとおりであった。

表 14：マウス及びラットにラスミジタンを反復経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータ

動物種	性別	投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
マウス	雄	20	1 日目	1170	5760
			26 週目	1310	7100
		50	1 日目	3150	16100
			26 週目	3480	17200
		150	1 日目	8580	48300
			26 週目	6470	32400
	雌	25	1 日目	1470	6860
			26 週目	1830	7940
		80	1 日目	4030	24000
			26 週目	3760	25600
		250	1 日目	11200	64500
			26 週目	7540	62200
ラット	雄	10	3 週目	324	2920
			26 週目	575	3860
		25	3 週目	691	7370
			26 週目	1120	9540
		75	3 週目	1770	20700
			26 週目	2430	29800
	雌	10	3 週目	419	3080
			26 週目	541	4100
		25	3 週目	859	6390
			26 週目	1180	11500
		75	3 週目	1700	23400
			26 週目	2570	32400

3 例/時点

雌雄イヌにラスミジタンを1日1回39週間反復経口投与したときのラスミジタンのPKパラメータは、表15のとおりであった。

表15：イヌにラスミジタンを反復経口投与したときのラスミジタンのPKパラメータ

性別	投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
雄	5 ^c	1日目	283±195	1915±1707
		39週目	303±148	2168±1693
	10 ^c	1日目	798±274	3960±1499
		39週目	611±183	4351±1294
	20 ^c	1日目	1057±431	6925±1806
		39週目	1228±184	8257±2615
	30 ^d	1日目	1987±782	12637±2428
		39週目	2255±625	16361±2452
	50 ^{a,d}	1日目	2362±983	18619±5721
		39週目	3350±568	21624±2407
雌	5 ^c	1日目	322±124	1266±551
		39週目	318±101	1606±588
	10 ^c	1日目	599±231	3137±841
		39週目	605±132	3802±1358
	20 ^c	1日目	1264±472	7588±2696
		39週目	1420±279	8576±1990
	30 ^d	1日目	1585±391	10511±3616
		39週目	2382±540	14374±4758
	50 ^{b,d}	1日目	2447±1149	11934±3446
		39週目	2201±1062	17257±7897

a：ラスミジタンの投与30日目以降は40 mg/kg/日に減量

b：ラスミジタンの投与25日目以降は40 mg/kg/日に減量

c：4例

d：6例

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.1～3)

雄性ラットにラスミジタン1 mg/kgを単回静脈内又は経口投与し、投与0.08 (静脈内投与のみ)、0.25、0.5、0.75、1、2、3、6、9及び24時間後における血漿及び大脳皮質のラスミジタンの濃度をLC-MS/MS法により測定した (各時点3例)。血漿中に対する大脳皮質中のラスミジタンのAUC_{0-∞}比は静脈内投与時で2.9 (血漿：250 ng・h/mL、大脳皮質：731 ng・h/mL)、経口投与時で2.6 (血漿：158 ng・h/mL、大脳皮質：409 ng・h/mL)であった。

雌雄白色ラットにラスミジタンの¹⁴C-標識体6 mg/kgを単回経口投与し、投与0.5、2、6、24及び48時間後における各組織の放射能濃度を全身オートラジオグラフィーにより測定した (各時点1例)。雄では、大部分の組織及び血液において投与0.5時間後に放射能濃度は最大値を示し、最高放射能濃度は、膀胱 (145.14 µg eq/g)、肝臓 (45.86 µg eq/g)、肺 (28.22 µg eq/g)、腎臓 (25.09 µg eq/g)、脾臓 (20.46 µg eq/g) 及び膵臓 (20.05 µg eq/g) では血液 (1.37 µg eq/g) と比較して特に高かった。雌では、大部分の組織及び血液において投与2時間後に放射能濃度は最も高値を示し、最高放射能濃度は、膀胱 (336.67 µg eq/g)、ハーパー腺 (26.86 µg eq/g)、涙腺 (22.45 µg eq/g)、肝臓 (22.39 µg eq/g) 及び肺 (23.38 µg eq/g) では血液 (1.29 µg eq/g) と比較して特に高かった。雌雄ともに投与48時間後には、大部分の組織で放射能濃度は定量下限未満となった。

雄性有色ラットにラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、6、24 及び 48 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（各時点 1 例）。各時点での各組織への放射能の分布は、メラニン含有組織であるブドウ膜及び有色皮膚への分布を除き、上記の雄性白色ラットを用いた検討結果と概ね類似していた。ブドウ膜における放射能の AUC_{0-t} は血液中の 180 倍超であった。また、皮膚の有色部における放射能の AUC_{0-t} は非有色部と比較して高く、非有色部では投与 24 時間後に放射能が定量下限未満となったのに対し、有色部では投与 48 時間後においても放射能が検出された。

雄性白色ラット（2 例）にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与し、投与 1 時間後に脳における放射能濃度を定量的オートラジオグラフィにより測定した。血液中放射能濃度（1.2～1.3 $\mu\text{g eq/g}$ ）と比較して特に高い放射能濃度を示した組織は、脳室（4.0～4.2 $\mu\text{g eq/g}$ ）、松果体（8.2～13.8 $\mu\text{g eq/g}$ ）及び下垂体（15.4～20.3 $\mu\text{g eq/g}$ ）であった。

4.2.2 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3.4）

マウス、ラット、イヌ及びサルにラスミジタンの ^{14}C -標識体 15～500 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、ラスミジタンの血漿タンパクに対する結合形分率はそれぞれ 44.8%～50.2%、46.8%～53.7%、41.8%～55.3%、86.2%～89.7%であった。

4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3.5、4.2.2.2.6）

雌性ラットにラスミジタンの ^{14}C -標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、4、8 及び 24 時間後における放射能の血液/血漿中濃度比は 0.989～1.07 であった（各時点 3 例）。

雌性イヌにラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したとき、投与 0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後における放射能の血液/血漿中濃度比はそれぞれ 0.748～0.957 及び 0.699～0.843 であった（各時点 3～4 例）。

4.2.4 胎盤通過性（CTD 4.2.2.3.5）

妊娠 18 日目のラットにラスミジタンの ^{14}C -標識体 100 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間後における各組織中の放射能濃度を測定した（各時点 1 例）。胎児への放射能の移行が認められ、各測定時点における母体血液中对する胎児血液中の放射能濃度比は 0.725～1.14 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4.2）

ラット、イヌ及びサルの肝細胞にラスミジタンの ^{14}C -標識体 1 又は 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、37°C で 2 時間インキュベーションしたとき、主な代謝物として、ラット及びイヌでは M2（ラスミジタンのトランス型 *N*-オキシド化体）と M3（ラスミジタンのシス型 *N*-オキシド化体）の共溶出物、サルでは M7（ラスミジタンのピペリジン環の酸化体）と M396B（ラスミジタンが *N*-脱メチル化と 2 カ所の酸化を受けた化合物）の共溶出物が認められた。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.4.3、6)

雌雄ラット (各 3 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 12 時間後の血漿中にはラスミジタンが最も多く認められ、ラスミジタン由来の放射能の割合 (血漿中放射能に占める割合、以下同様) は雄で 41.3%、雌で 30.7%であった。また、投与 12 時間後の血漿中には主な代謝物として M1 (ラスミジタンの *N*-脱メチル化体、雄: 14.7%、雌: 19.3%)、M2 (雄: 12.9%、雌: 6.1%)、M6 (M1 のピペリジン環の酸化体、雄: 13.5%、雌: 10.8%)、M7 (雄: 4.1%、雌: 14.4%) 及び (S,S)-M18 (ラスミジタンがピペリジン環の酸化とケトン還元を受けた化合物、雄: 2.7%、雌: 10.6%) が認められた。

雌雄イヌ (雄 3~4 例、雌 4 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後の血漿中のラスミジタンの割合は雄で 25.0%、雌で 4.1%であった。また、投与 48 時間後の血漿中には代謝物として M1 (雄: 75.0%、雌: 81.7%) 及び M10 (M1 のケトン還元体、雌でのみ 14.2%) が認められた。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.4.4~6)

雌雄ラット (各 3 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8~24 時間後に尿中に排泄されたラスミジタン由来の放射能の割合 (投与放射能に対する割合、以下同様) は雄で 1.76%、雌で 2.09%であり、認められた主な代謝物は M1 (雄: 7.66%、雌: 6.73%) であった。投与 24 時間後までに糞中に排泄されたラスミジタンの割合は雄で 1.95%、雌で 2.88%であり、主な代謝物は M1 (雄: 9.22%、雌: 11.41%) 及び M6 (雄: 3.86%、雌: 3.31%) であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (4 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に排泄されたラスミジタン由来の放射能の割合はそれぞれ 11%、2.3%及び 0.3%であった。主な尿中及び糞中代謝物として M1 が認められ、投与 24 時間後までに尿中及び糞中に排泄された M1 の割合はそれぞれ 13.6%及び 6.2%であった。また、主な胆汁中代謝物として M2、M3 及び M6/M15/M23a/M23b (共溶出物) が認められ、投与 24 時間後までに胆汁中に排泄された M2、M3 及び M6/M15/M23a/M23b の割合はそれぞれ 3.4%、4.1%及び 3.6%であった。

雌雄イヌ (雄 3~4 例、雌 4 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24~48 時間後に尿中に排泄されたラスミジタン由来の放射能の割合は雄で 0.99%、雌で 0.13%であり、主な代謝物は M1 (雄: 4.61%、雌: 3.50%) 及び M8 (ラスミジタンのケトン還元体、雄: 2.01%、雌: 0.21%) であった。投与 24~48 時間後までに糞中に排泄されたラスミジタン由来の放射能の割合は雄で 2.01%、雌で 0.77%であり、主な代謝物は M1 (雄: 1.02%、雌: 1.50%)、M6 (雄: 0.56%、雌: 1.61%)、M8 (雄: 0.84%、雌: 0.43%) 及び M10 (M1 のケトン還元体、雄: 1.80%、雌: 2.72%) であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1~3)

雌雄ラット (各 3 例) にラスミジタンの ^{14}C -標識体 6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 240 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下同様) は雄でそれぞれ 60.75% 及び 31.21%、雌でそれぞれ 56.60% 及び 28.72%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（4例）にラスミジタンの¹⁴C-標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間までの放射能の尿中、糞中及び胆汁排泄率はそれぞれ 48.4%、14.2%及び 27.9%であった。

雌性イヌ（4例）にラスミジタンの¹⁴C-標識体 6 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 240 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 52.1%及び 31.8%であった。

雌性イヌ（4例）にラスミジタンの¹⁴C-標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 264 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 47.9%及び 38.0%であった。

4.4.2 乳汁移行性（CTD 4.2.2.3.5）

分娩後 10 又は 11 日目のラットにラスミジタンの¹⁴C-標識体 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、4、8 及び 24 時間後における血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比はそれぞれ 2.81～4.10、2.50～5.13、2.72～3.67 及び 2.85～4.08 であった（各時点 3 例）。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態の評価は適切と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、組織分布試験（「4.2.1 組織分布」の項参照）において放射能の高い集積が認められた、肝臓、肺、腎臓及びメラニン含有組織（ブドウ膜及び有色皮膚）に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下の毒性試験での結果を踏まえ、本薬又は代謝物が肝臓、肺、腎臓及びメラニン含有組織に分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えると説明した。

- ラットを用いた反復投与毒性試験において、一部の投与群で小葉中心性の肝細胞の空胞化及び肥大が、イヌを用いた反復投与毒性試験において、一部の投与群で肝細胞の肥大、細胞質内封入体の形成及び細胞質の変化が認められたが、概ね重症度は軽度で可逆的な変化であり、変性性の変化を伴わないこと、及び肝毒性を示唆する臨床検査値や病理組織学的変化が認められなかったことから、いずれも毒性所見ではないと判断した。
- ラットを用いた反復投与毒性試験において、一部の投与群で肺胞泡沫マクロファージの増加が認められたが、軽微から軽度の変化であったため、毒性学的意義は低いと判断した。
- ラットを用いた反復投与毒性試験において、腎機能の変化を伴う腎髄質尿細管の変性及び再生が雄では 50 mg/kg 以上で、雌では 100 mg/kg で認められたが、ヒトへの外挿性は低いと判断した（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）。
- ラット及びイヌを用いた毒性試験において、眼及び皮膚に毒性所見は認められなかった。

機構は、放射能の高い集積が認められた組織における毒性所見の発現状況を踏まえると、組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織に本薬又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

以下の試験では、本薬又はラスミジタン塩酸塩が用いられたが、これらは「ラスミジタン」と記載する。また、いずれの試験においても投与量はラスミジタン（遊離塩基）量として記載する。

5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた2週間経口投与試験、ラットを用いた5日間経口投与試験及びイヌを用いた経口漸増投与試験の結果から単回投与毒性が評価された（表16）。

表16：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	2週 (1回/日)	0 ^a 、30、100、200、300	死亡：300 ^b (雄5/5例、雌5/5例) 一般状態の悪化	300	4.2.3.2.1
雄ラット (SD)	経口	5日 (1回/日)	0 ^c 、10、30、60、100、250、300	急性毒性なし	>300	4.2.3.2.7
イヌ (ビーグル)	経口	7 ^d (1回/日)	10、30、60、90、120	死亡：120 ^e (雄1/2例、雌1/2例) 痙攣 ≥60：嘔吐、運動失調、振戦 ≥90：自発運動の低下	120	4.2.3.1.3

a：0.9% (w/v) 生理食塩水

b：一般状態（痙攣、振戦、運動失調、自発運動の低下）が悪化したため、投与1日目で投与を中止し瀕死屠殺した。

c：0.25% (w/v) メチルセルロース、逆浸透水

d：経口漸増投与試験として実施され、投与は1日間隔で行われたが、30 mg/kg から 60 mg/kg への増量は3日間隔で行われた。

e：痙攣が認められたため、安楽死させた。

5.2 反復投与毒性試験

マウス（4及び13週間）、ラット（4、13及び26週間）及びイヌ（4、13及び39週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表17）。ラスミジタン投与に起因した変化として、腎髄質尿細管の変性を特徴とする腎症、変性性心筋症、QTc間隔の延長、神経細胞の色素性封入体、ミオクロオス性発作、痙攣等が認められた。これらの所見は以下の検討結果から、いずれも臨床使用上の問題はないと申請者は説明した（QTc間隔の延長については「5.R.1 QT間隔延長について」の項、ミオクロオス性発作については「5.R.2 ミオクロオス性発作について」の項参照）。

- 腎髄質尿細管の変性を特徴とする腎症はラットの背景病変である慢性腎臓病が悪化したものであり、ヒトへの外挿性は低いと考えること、及びこれらの毒性変化を発現しなかった最大用量（30 mg/kg）でのラスミジタンの AUC_{0-24h} は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの臨床曝露量の7.4倍であったこと。
- 変性性心筋症が認められた用量でのラスミジタンの AUC_{0-24h} は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの $AUC_{0-\infty}$ の20倍以上であること、及び当該所見はラットの種特異的な変化でありヒトへの外挿性は低いと考えること。
- 神経細胞の色素性封入体及び痙攣は C_{max} 依存的に発現する事象と想定され、当該所見が認められた用量でのラスミジタンの C_{max} は本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの C_{max} の10倍以上であり、神経細胞の色素性封入体と神経系の一般状態所見に相関性はないこと。

なお、ラット（26週間）及びイヌ（39週間）の反復経口投与毒性試験における無毒性量（ラット：50 mg/kg/日、イヌ：30 mg/kg/日）でのラスミジタンの AUC_{0-24h} は 17891 ng・h/L（ラット雄）、18917 ng・

h/L (ラット雌)、16361 ng・h/L (イヌ雄)、14374 ng・h/L (イヌ雌) であり、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの AUC_{0-24h} と比較して、ラットで 11.6～12.3 倍及びイヌで 9.3～10.6 倍であった。

表 17：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄マウス (野生型 rasH2) ^a	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^b 、200、450 、900	死亡：900 (雄 10/10 例、雌 10/10 例)、一般状態 の悪化 ≥100：自発運動の低下、低姿勢 ≥200：ナトリウムの低下、BUN の低下、間欠性振 戦 250：体重増加抑制	250	4.2.3.2.2
雌雄マウス (CD-1)	経口	13 週 (1 回/日)	0 ^b 、30、100、 200	≥100：体重増加 (雄)	200	4.2.3.2.4
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) + 2 週休薬	0 ^b 、10、30、50、 100	100：クロールの低下 ^d 、尿タンパク／クレアチニ ン比の高値 回復性：あり (クロールの低下を除く)	100	4.2.3.2.10
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 4 週休薬	0 ^b 、10、30、50、 100、200	≥50：腎臓重量の増加、慢性進行性腎症の増悪 ≥100：口腔内の分泌物、被毛の変色 ^e 、体重増加 抑制 (雄)、好中球数・リンパ球数の増加、血中電 解質の変動 ^e 、尿検査値の変動 ^f 200：総タンパク質の低下、腹部の腫脹 ^g 、赤血球 パラメータの変動 ^h (雌) 回復性：あり (体重増加抑制、尿検査値の変動、総 タンパク質の低下、腹部の腫脹、被毛の変色 ^h を除 く)	30	4.2.3.2.11
雌雄ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日) + 8 週休薬 ⁱ	0 ^b 、10、30、50、 100、200	死亡：200 ^j (雄 2/10 例、雌 3/10 例) ≥100：ミオクローヌス性発作、痙攣、慢性進行性 腎症の増悪、口腔内の分泌物、皮膚の赤色化、被毛 の変色、血液化学的検査値の変動 ^k 、尿検査値の変 動 ^l 、変性性心筋症、神経細胞の色素性封入体 200：痙攣、体重増加抑制 (雄) 回復性：あり (尿検査値の変動、変性性心筋症、神 経細胞の色素性封入体を除く)	50	4.2.3.2.12
イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 2 週休薬	0 ^m 、5、10、20、 60	60：結膜の赤色化、嘔吐、刺激に対する感受性低 下、流涎、斜視、削瘦、接触時の冷感、浅速呼吸、 脱水、皮膚の蒼白化、振戦、間欠性振戦、ミオク ローヌス性発作、運動失調、自発運動の低下	20	4.2.3.2.15
イヌ (ビーグル)	経口	13 週 (1 回/日) + 4 週休薬	0 ^m 、5、10、20、 50	≥10：肝臓重量の増加 ⁿ 50：体重増加抑制 (雄)、振戦、筋攣縮、自発運動 の低下	20	4.2.3.2.16
イヌ (ビーグル)	経口	39 週 (1 回/日) + 8 週休薬	0 ^m 、5、10、20、 30 ^o 、50・40 ^p	≥20：体重増加抑制 ≥40：QTc 間隔の延長 50：振戦、自発運動の低下、脱水、円背位、流涎、 嘔吐	30	4.2.3.2.17

a：野生型 rasH2 マウスを用いた 4 週間経口投与試験は、第 1 相と第 2 相に分かれて実施された。第 1 相は、0、200、450 及び 900 mg/kg の用量で実施され、第 2 相は、第 1 相の生存例を 12 日間回復させ、予備動物と併せて再度割り付け、0、100、200 及び 300 mg/kg の用量で実施された。

b：0.25% (w/v) メチルセルロース、逆浸透水

c：300 mg/kg 群で初回投与後から一般状態が悪化したため、試験 2 日目から 250 mg/kg に減量した。

d：所見の程度は軽微であり、毒性学的に重要な変化ではないと申請者は判断した。

e：カルシウムの増加及び減少、無機リンの増加、クロールの低下

f：尿比重の低下、尿量増加、NAG/クレアチニン比の増加、尿中タンパク質の増加、尿沈渣中白血球の増加、尿沈渣中顆粒円柱の増加

g : 回復期間中にも持続した個体があったが、軽度であったことから毒性変化ではないと申請者は判断した。
h : 赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、血小板数の増加
i : 0 mg/kg 群、100 mg/kg 群及び 200 mg/kg 群のみに回復群が設定された。
j : 5 例とも死因は不明であったが、最高用量群の動物であるためいずれもラスミジタン投与に関連する死亡と申請者は判断した。
k : 無機リンの軽微な増加、ナトリウムの軽微な低下、クロールの軽微な低下
l : 尿比重の低下、尿量増加、NAG/クレアチニン比の軽微から軽度の増加、尿中タンパク質の増加、尿沈渣中白血球の発現頻度の増加、尿中タンパク質/クレアチニン比の増加、尿 pH の軽微な低下
m : ゼラチンカプセル
n : 肝毒性を示唆する臨床検査値や病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性変化ではないと申請者は判断した。
o : 試験開始後 36 日目に追加された。
p : 一般状態の悪化から、投与 8 日目に 50 mg/kg 群の投与を一時中断し、12 例中 8 例は投与 9 日目から、残りの 4 例は投与 12 日目から投与を再開し、高用量群の用量を投与 25 日目（雌）又は 30 日目（雄）から 40 mg/kg に減量した。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO-K1 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験が実施された（表 18）。

表 18：遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2uvrA	S9 - / +	0 ^a 、312.5、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1.1 ^b
	CHO 細胞を用いた染色体異常試験	CHO 細胞	S9 - / + (- : 4 及び 19 時間 + : 4 時間)	- S9 : 0 ^a 、10~20 又は 325~390 + S9 : 0 ^a 、425~490	陰性	4.2.3.3.1.2 ^b
<i>in vivo</i>	マウスを用いた小核試験	雌雄マウス (CD-1) 静脈内投与		0 ^c 、8.75、17.5、35.0	陰性	4.2.3.3.2.1
	マウスを用いた小核試験	雌雄マウス (CD-1) 経口投与		0 ^d 、62.5、125、250	陰性	4.2.3.3.2.2

a : DMSO

b : GLP 適用試験資料である CTD4.2.3.3.1.1 及び CTD4.2.3.3.1.2 において、複数の独立した試験が 1 つの報告書にまとめられていた。機構は、本件は GLP 省令に適合しない事項であるものの、各試験の信頼性及び評価には大きな影響を与えないことを確認した。

c : 0.9% (w/v) 塩化ナトリウム水溶液

d : 0.25% (w/v) メチルセルロース、逆浸透水

5.4 がん原性試験

トランスジェニック rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及びラットを用いた長期発がん性試験が実施された（表 19）。75 mg/kg 群の雄における、腎脂肪腫、下垂体腺腫、皮膚肉腫及びジンバル腺癌の発現数と対照群の雄におけるそれらの腫瘍性病変の発現率に差が認められたが、腎脂肪腫、下垂体腺腫及びジンバル腺癌の発現率はラットの供給元の背景値の範囲内であること、及び皮膚肉腫の発現率は文献報告値（Toxicologic Pathology 2005; 33: 283-91）の範囲内であることから本薬に起因した所見ではないと申請者は説明した。

表 19：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				雌/雄	0 ^a /0	25/20	80/50	250/150		
				匹	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25		
雌雄マウス (トランス ジェニック rasH2)	経口	26 週 間	腫瘍性病変		なし				250/150	4.2.3.4.2.1
			非腫瘍性病変		肝細胞空胞化、脾臓マクロファージ空胞化					
雌雄ラット (SD)	経口	2 年	主な病変	用量	(mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	4.2.3.4.1.1
				匹	0 ^a	10	25	75 ^b		
					雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60		
			腫瘍性病変						75	
			脂肪腫	雌	0	1	0	0		
				雄	0	1	2	2		
			下垂体腺腫	雌	50	49	54	43		
				雄	39	40	43	46		
			皮膚肉腫	雌	0	0	0	0		
				雄	0	0	0	2		
			ジンバル腺癌	雌	0	0	0	1		
				雄	0	0	0	3		
			非腫瘍性病変		脳及び脊髄のニューロン内封入体、慢性腎臓病、上皮小体びまん性過形成					

a：溶媒：0.25% (w/v) メチルセルロース、逆浸透水

b：ラスミジタン投与に起因する生存率の低下が認められたため、25 及び 75 mg/kg 群雌は投与 589 日目（投与 84 週）、75 mg/kg 群雄は投与 591 日目（投与 84 週以上）で投与を中断した。なお、ラスミジタンに関連する生存率低下の原因は特定できなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄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、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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が実施された（表 20）。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びに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の母動物において一般状態の悪化及び体重増加抑制が認められた。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の胚及び胎児において、胎児体重の低下、骨化遅延、胸骨分節の癒合、頭蓋骨の欠損、心室中隔欠損及び胚吸収率の増加が認められた（「5.R.3 妊婦への投与について」の項参照）。

ラット及びウサギの胚・胎児発生試験における母動物及び出生児に対する無毒性量（それぞれ 175 及び 50 mg/kg/日）におけるラスミジタンの AUC_{0-24h} は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの推定曝露量のそれぞれ約 42 倍及び約 1.7 倍であった。ウサギでは代謝物 M8 への代謝率がラットと比較して高いため、胚・胎児発生試験の無毒性量における安全域が、ラットと比較してウサギで低い値を示したと申請者は説明した（「5.R.3 妊婦への投与について」の項参照）。

表 20：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	(雄) 交配前 28 日間～剖検前 (1 回/日) (雌) 交配前 14 日間～妊娠 7 日 (1 回/日)	(雄) 0 ^a 、100、175、250・200 ^b (雌) 0 ^a 、100、150、200	親動物： 死亡：250 (雄 2/22 例)、一般状態の悪化 ≥100 (雌)：発情後期／発情間期の延長。 ≥100 (雄)、≥150 (雌)：被毛の粗剛・黄色化／赤色化 ≥175 (雄)：過度の流涎、口腔の透明分泌物 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)：100 (受胎能、初期胚発生)：(雄) 250・200 (雌) 200	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1 回/日)	0 ^a 、100、175、250	母動物： ≥175：消瘦、被毛の粗剛・黄色化 ≥250：体重増加抑制、妊娠子宮重量の低下、 胎児： 175：頭蓋骨の不完全骨化、第 5 胸骨分節の未骨化、弯曲肋骨、波状肋骨 250：胎児体重の低下、第 5 胸骨分節の未骨化、第 5/6 胸骨分節の不完全骨化、弯曲肋骨、波状肋骨	母動物： (一般毒性)：175 (発生)：175 胚・胎児：175	4.2.3.5.2.5
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (1 回/日)	0 ^a 、50、75、115	母動物： 死亡：75 (1/20 例)、体重減少、摂取量減少 115 (1/20 例)、摂取量減少、糞量の減少/無便、流産 50≥：体重増加抑制、摂取量の低下 胎児： ≥75：胸骨分節の癒合 75：椎弓の癒合、肋骨の癒合 ^d 115：早期胚吸収率・後期胚吸収率・総胚吸収率の増加、第 5 胸骨分節未骨化、頭蓋骨の欠損／部分欠損、髄膜瘤 ^e 、心室中隔欠損、大動脈狭窄	母動物： (一般毒性)：50 (発生)：75 胚・胎児：75	4.2.3.5.2.10
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	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^a 、100、150、225	母動物： 死亡：225 (1/25 例)、不完全分娩 150≥：会陰部被毛の黄色化、摂取量の低下 225：被毛粗剛、体重増加抑制、妊娠期間延長、分娩時間延長、死産児数の増加、出生率の低下 F1 出生児： 225：全児死亡、死産・死亡児の増加、胃内の乳汁欠如、体重増加抑制、消瘦、毛生の遅延、早期開眼	母動物：150 F1 出生児 (発生)：150	4.2.3.5.3.1

a：0.25% (w/v) メチルセルロース、逆浸透水

b：忍容性に問題があったため、投与 18 日目以降 200 mg/kg/日に減量

c：発情周期の異常と交尾パラメータ及び受胎能パラメータとの間に関連は認められなかったことから、毒性学的意義が低い変化であると申請者は判断した。

d：椎弓の癒合に伴っていた。

e：頭蓋骨の欠損部位と一致していた。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有しないと申請者は判断した (表 21)。

表 21：光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	UV-A 照射あり・なしの条件下でラスミジタン 0.0417～132 µg/mL を 1 時間曝露させ細胞生存率を 算出	光毒性なし	4.2.3.7.7.2

5.6.2 依存性試験

ラスミジタンを用いた依存性試験成績の概略は表 22 のとおりであり、ラットにおいてラスミジタンによる精神依存性形成能が認められた。ラットで認められた精神依存性形成能について、薬物嗜好性を評価した臨床試験（LAHB 試験）において、ラスミジタンが検討した最高用量でアルプラゾラムと同程度の薬物嗜好性を示した結果（「6.2.5.3 薬物嗜好性の評価」の項参照）とも一致したことから、薬物嗜好性に関するリスクを添付文書で情報提供する必要があると申請者は判断した。

表 22：依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
薬物弁別試験	雄ラット (SD)	ロラゼパムと生理食塩液の弁別獲得基準を満たしたラットを用いて、ラスミジタン 10、30、100 mg/kg を経口投与し、投与薬物の弁別と般化を評価した。	ラスミジタンはロラゼパムからの般化基準を満たさず、本薬の弁別刺激効果はロラゼパムに類似していないと判断された。	4.2.3.7.4.1
退薬症候に関する試験	雄ラット (SD)	ラスミジタン 10、25、75 mg/kg を 3 週間反復経口投与した後、2 週間の休薬期間を設け、退薬症候を観察した。	ラスミジタンの投与休止後に退薬症候は認められず、本薬は身体依存形成能を有しないと判断された。 なお、全ての用量群でラスミジタンの投与休止後に総移動距離及び垂直行動時間が増加したが、軽微な変化であり退薬症候に関連する所見ではないと、申請者は考察した。	4.2.3.7.4.2
自己投与試験	雄ラット (SD)	ヘロインを静脈内に自己投与するよう訓練されたラットにラスミジタン 0.05、0.2 及び 0.8 mg/kg を用いて 6 セッション（2 時間/セッション）の自己投与試験を実施した。ラスミジタン自己投与期間に続き、生理食塩液の自己投与期間を設けた。	0.8 mg/kg/回群でラスミジタン自己投与回数の増加が認められ、本薬は精神依存性形成能を有すると判断された。	4.2.3.7.4.3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 QT 間隔延長について

機構は、本薬による hERG チャネル電流の阻害作用について（「3.3 安全性薬理試験」の項参照）、毒性試験の結果を踏まえて以下のように考える。安全性薬理試験の結果に加え、反復投与毒性試験においても QT 間隔延長が認められたこと（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）から、本薬は QT 間隔延長作用を有すると考えられるが、下記の点を踏まえると、本薬の有する QT 間隔延長作用が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。

- 安全性薬理試験において評価された本薬の hERG チャネル電流の阻害作用の IC₅₀ は、ヒトに臨床最大用量（200 mg）を投与したときのラスミジタンの非結合形 C_{max} の 10 倍、イヌを用いた 39 週間反

復投与毒性試験において QT_c 間隔の延長が認められなかった本薬 30 mg/kg 投与時のラスミジタンの C_{max} は、ヒトに臨床最大用量 (200 mg) を投与したときのラスミジタンの C_{max} の 9 倍に相当すること。

- LAHP 試験において、本薬は QT 間隔に対して有意な影響を及ぼさないことが示されたこと(「6.2.5.1 QT 評価試験」の項参照)。

5.R.2 ミオクローヌス性発作について

申請者は、反復投与毒性試験で認められたミオクローヌス性発作について、以下のように説明した。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験(「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)において 200 mg/kg 群の雌雄各 1 例で認められたミオクローヌス性発作は、当該試験の対照群でも認められていたことから、自然発生性の一般状態所見が増悪したものとする。一方、イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験(「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)において、60 mg/kg 群の雌 1 例で認められたミオクローヌス性発作はラスミジタンに起因した所見と考えたが、60 mg/kg 群の C_{max} は、ヒトに臨床最大用量 (200 mg) を投与したときの C_{max} の 20 倍超に相当する。これらの検討結果から、ミオクローヌス性発作が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験においてミオクローヌス性発作が認められていること、及びヒトでは 5-HT の過剰分泌により痙攣発作等が生じること (Ochsner J 2013; 13: 533-40) を踏まえると、非臨床試験で認められたミオクローヌス性発作がラスミジタン投与に起因した可能性は否定できない。当該所見が臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性については、「7.R.4.5 セロトニン症候群関連の有害事象について」の項で検討する。

5.R.3 妊婦への投与について

機構は、ラット及びウサギにおいて胎児体重低下、骨化遅延等が認められた用量における M8 の曝露量をそれぞれ示し、M8 が胚・胎児発生に及ぼす影響が適切に評価されているか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びウサギで胎児の毒性所見が発現した用量における M8 の AUC_{0-24h} は、それぞれ 11775 ng・h/mL 及び 365343 ng・h/mL であった。ラットにおける主要血中代謝物はラスミジタンの N 酸化物 (M2 (トランス異性体)、M3 (シス異性体)) であったのに対し、ウサギにおける主要血中代謝物はヒトと同様にラスミジタンのケトン還元体 (M8) であり、動物種間で異なっていたものの、ラットにラスミジタン 250 mg/kg 又はウサギにラスミジタン 115 mg/kg を投与したときに母動物及び胎児で認められた所見はラットとウサギで類似していた。M8 単独での胚・胎児発生に対する影響は不明であるが、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験における M8 の曝露量は、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの曝露量のそれぞれ 1.7 倍及び 52 倍であったことから、M8 が胚・胎児発生に及ぼす影響についても適切に評価されたと考える。以上を踏まえ、ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験で認められた所見(胎児体重の減少、骨格変異、着床後胚損失率の増加、心血管系異常、妊娠期間の延長、分娩所要時間の延長、死産児数の増加、出生後死亡率の増加)について添付文書において情報提供した上で、本薬は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旨注意喚起する。

機構は、以下のように考える。M8 単独での胚・胎児発生に対する影響は不明であるが、ラスミジタンはラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの AUC_{0-24h} の 63.6 倍まで曝露されていること（「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照）、及び M8 はウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験において、本薬を臨床最大用量 200 mg でヒトに投与したときの AUC_{0-24h} の 52 倍まで曝露されていることを踏まえるとラスミジタン及び M8 が胚・胎児発生に及ぼす影響は評価できていると判断する。その上で機構は、妊婦への投与について以下のように考える。ラット又はウサギを用いた生殖発生毒性試験で認められた所見は下記の点を踏まえると、ヒトにおいて同様の所見が発現する可能性は低いと考えられ、添付文書で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するとの申請者の対応は妥当と判断する。

- 胎児体重の減少、骨化遅延（骨格変異）、妊娠期間の延長、分娩所要時間の延長、死産児数の増加、出生後の死亡率の増加は母体毒性に起因した所見であると考えられ、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（「5.5 生殖発生毒性試験」の項参照）。
- 胸骨分節の癒合、頭蓋骨の欠損は、試験実施施設における背景値の範囲内であったことから毒性的意義が低いといえること。
- 心室中隔欠損（心血管系異常）は、本薬の薬理作用に起因する可能性は否定できないが、発現頻度が低いこと、他のウサギを用いた胚・胎児発生試験において同様の所見が認められなかったこと、及び母体毒性による二次的な影響が考えられること。
- 胚吸収率（着床前/着床後胚吸収率の増加）の増加は、本薬の薬理作用に起因する可能性は否定できないが、母体毒性に起因した所見の可能性が高く、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。

なお、添付文書において情報提供する所見は、ヒトにおいて同様の所見が発現する潜在的な可能性を否定できない心室中隔欠損及び胚吸収率の増加のみとすることが適切と判断する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。また、いずれの試験においても投与量はラスミジタン（遊離塩基）量として記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

食事の影響試験（LAHR 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHL 試験）を含むほとんどの海外臨床試験では T1 錠（50、100 及び 200 mg）が用いられ、国内第Ⅰ相試験（LAIE 試験）、国内第Ⅱ相試験（LAIH 試験）及び海外第Ⅲ相試験（LAIJ 試験）では T1 錠とフィルムコーティング層の処方のみが異なる T2 錠（50 及び 100 mg）が用いられた。T2 錠は市販予定製剤と同一の処方であり、T2 錠 100 mg は、含量違い BE ガイドラインに則り、溶出試験により T2 錠 50 mg との BE が示されている。また、T2 錠 100 mg は、処方変更 BE ガイドラインに則り、溶出試験により T1 錠 100 mg との BE が示されている。

ラスミジタンの血漿中濃度は、LC-MS/MS により測定され、血漿中濃度の定量下限は 1 ng/mL であった。

6.1.1 食事の影響試験（LAHR 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 2015 年 1 月～2 月）

外国人健康成人 30 例を対象に、本薬 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間は 7 日）。空腹時投与に対する食後投与のラスミジタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.216 [1.052, 1.405] 及び 1.187 [1.102, 1.279] であった。ラスミジタンの $t_{\max}$ （中央値）は空腹時投与（1.50 時間）と比較して食後投与（2.50 時間）で遅延する傾向が認められた。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合（CTD 5.3.2.1.1）

ヒト血漿に本薬の ^{14}C -標識体 15～500 ng/mL（最終濃度）を添加したとき、ラスミジタンの血漿タンパクに対する結合形分率は 55.0%～60.1%であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝（CTD 5.3.2.2.1～4）

ヒト肝細胞に本薬 0.05～50 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、主な代謝物として、M8（ラスミジタンのケトン還元体）、(S,R)-M18（ラスミジタンがカルボニル化とケトン還元を受けた化合物）及び M7（ラスミジタンのカルボニル化体）が認められた。

ヒト肝細胞に本薬の ^{14}C -標識体 1～5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、総放射能に占める M8 由来の放射能の割合は 35.4%～51.9%であった。

ヒトの肝臓、腸管、腎臓及び肺の S9 に本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、NADPH 存在下又は非存在下において 37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、NADPH 依存的なラスミジタンの代謝が認められ、NADPH 存在下において残存したラスミジタンの割合はそれぞれ 77.9%、66.4%、91.4%及び 95.6%であった。

ヒト肝臓 S9、腸管 S9、胃 S9、肝ミトコンドリア及び肝サイトゾルに本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、NADPH 及び NADH 存在下において 37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、残存したラスミジタンの割合はそれぞれ 74%、53%、111%、81%及び 91%、並びに 91%、97%、111%、103%及び 107%であり、胃 S9 を除く全ての画分で NADH 存在よりも NADPH 存在下でよりラスミジタンの代謝が認められた。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する酵素の検討（CTD 5.3.2.2.1、4、5）

ヒト肝細胞に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、1-アミノベンゾトリアゾール（CYP 分子種の非特異的阻害剤、1 mmol/L）の存在下及び非存在下 37°C で 120 分間インキュベーションしたとき、残存したラスミジタンの割合はそれぞれ 57%及び 50%であり、1-アミノベンゾトリアゾール存在下でラスミジタンの (S,R)-M18 及び M7 への代謝は阻害されたが、M8 への代謝は阻害されなかった。また、ヒト肝 S9 に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、AKR 分子種（1A、1B、1C1～1C4 及び 1D1）の阻害剤の存在下 37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、ラスミジタンの M8 への代謝は阻害されなかった。

ヒト肝 S9 に本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ （最終濃度）を添加し、各 CYP 分子種の阻害剤の存在下 37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、各 CYP 分子種の阻害剤非存在下に対する存在下での M8、M18 及び M7 の生成率は表 23 のとおりであった。

表 23：各 CYP 分子種の阻害剤非存在下に対する存在下でのラスミジタンの代謝物の生成率

CYP 分子種の阻害剤 (いずれも 5 $\mu\text{mol/L}$)	M8	M18	M7
α -ナフトフラボン (CYP1A2 阻害剤)	74	43	59
キニジン (CYP2D6 阻害剤)	91	69	78
スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤)	88	61	64
トログリタゾン (CYP2C19 阻害剤)	86	42	36
ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)	90	19	13

%

遺伝子組換えヒト CYP 還元酵素、ウシ乳汁由来キサンチンオキシダーゼ、酵母由来アルデヒド脱水素酵素 (NADH 又は NADPH 存在下) を添加した反応溶液に、本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 90 分間インキュベーションしたとき、ラスミジタンは代謝されなかった。また、*Lactobacillus kefir* 又は酵母由来アルコール脱水素酵素 (NADH 又は NADPH 存在下) を添加した反応溶液に、本薬の ^{14}C -標識体 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 60 分間インキュベーションしたとき、NADPH 存在下において残存したラスミジタンの割合はそれぞれ 85% 及び 86% であり、NADH 存在下においてラスミジタンは代謝されなかった。

また、MAO-A 及び MAO-B 又は FMO3 を発現させたミクロソームに本薬の ^{14}C -標識体 0.25 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加し、37°C で 20 分間インキュベーションしたとき、ラスミジタンは代謝されなかった。

6.2.1.3 酵素阻害

6.2.1.3.1 CYP 分子種に対する阻害 (CTD 5.3.2.2.9~11)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬 0.17~231 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2D6、CYP3A に関する検討では 25~200 $\mu\text{mol/L}$) (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬は CYP2D6 及び CYP3A に対して阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 20.7 及び 64.4 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種に対する本薬 0.01~100 $\mu\text{mol/L}$ (CYP2E1 に関する検討では 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) (最終濃度) の阻害作用を検討した。本薬は CYP2D6 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 56.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、いずれの CYP 分子種に対しても本薬は時間依存的又は代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5) の基質を用いて、各 CYP 分子種に対する M8、(S,R)-M18 及び M7 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) の阻害作用を検討した。M7 は CYP2C9 に対して阻害作用を示し、 IC_{50} は 99 $\mu\text{mol/L}$ であったが、その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。M8 及び (S,R)-M18 はいずれの CYP 分子種に対してもほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} : 100 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、いずれの CYP 分子種に対しても M8、(S,R)-M18 及び M7 は時間依存的又は代謝依存的な阻害作用を示さなかった。

6.2.1.3.2 MAO-A に対する阻害 (CTD 5.3.2.2.13)

ヒト遺伝子組換え MAO-A 及び MAO-A の基質であるキヌラミンを用いて、MAO-A に対する本薬 0.68～43.3 µmol/L、並びに M8、(S,R)-M18 及び M7 0.78～50 µmol/L (いずれも最終濃度) の阻害作用を検討した結果、本薬、M8、(S,R)-M18 及び M7 はいずれも MAO-A に対してはほとんど阻害作用を示さなかった (本薬の IC₅₀ : 43.3 µmol/L 超、M8、(S,R)-M18 及び M7 の IC₅₀ : 50 µmol/L 超)。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 5.3.2.2.12)

ヒト初代培養肝細胞に本薬 0.3～250 µmol/L、又は M8、(S,R)-M18 若しくは M7 0.1～100 µmol/L (いずれも最終濃度) を添加し、37°C で 3 日間インキュベーションしたときの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用を検討した。CYP1A2 の mRNA 発現量は溶媒添加時と比較して M7 添加時では最大で 0.480 倍まで低下したが、本薬、M8 及び (S,R)-M18 添加時にはほとんど変化しなかった。CYP2B6 の mRNA 発現量は溶媒添加時と比較して (S,R)-M18 及び M7 添加時にはそれぞれ最大で 2.51 及び 2.91 倍となったが、本薬及び M8 添加時にはほとんど変化しなかった。CYP3A4 の mRNA 発現量は溶媒添加時と比較して本薬、M8、(S,R)-M18 及び M7 添加時にはそれぞれ最大で 9.71、5.42、13.0 及び 14.0 倍となった。

フェナセチン O-脱エチル化 (CYP1A2) 活性は本薬、M8、(S,R)-M18 及び M7 の添加時にはいずれもほとんど誘導されなかった。ブプロピオン水酸化 (CYP2B6) 活性は溶媒添加時と比較して (S,R)-M18 及び M7 添加時にはそれぞれ最大で 5.53 及び 5.59 倍となったが、本薬及び M8 添加時にはほとんど誘導されなかった。ミダゾラム 1-水酸化 (CYP3A) 活性は溶媒添加時と比較して本薬、M8、(S,R)-M18 及び M7 添加時には最大で 2.99、2.58、6.99 及び 5.38 倍となった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 Caco-2 細胞透過性 (CTD 5.3.2.2.14)

Caco-2 細胞に本薬 0.5～10.0 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、ラスミジタンの頂端膜側から基底膜側への P_{app} (P_{app} A→B) は 16.5～25.3×10⁻⁶ cm/s、ラスミジタンの基底膜側から頂端膜側への P_{app} (P_{app} B→A) は 29.8～37.5×10⁻⁶ cm/s であり、ラスミジタンの排出比 (P_{app} B→A/P_{app} A→B) は 1.48～1.86 であった。

6.2.1.5.2 トランスポーターによるラスミジタン及び M8 の輸送 (CTD 5.3.2.2.15、16、19、20)

MDR1-MDCK 細胞に本薬又は M8 5 µmol/L (最終濃度) を添加したときのラスミジタン及び M8 の排出比はそれぞれ 27.4 及び 49.0 であり、P-gp 阻害剤 (シクロスポリン 5 µmol/L、ベラパミル 50 µmol/L 又は LSN335984 10 µmol/L) 存在下でのラスミジタン及び M8 の排出比はそれぞれ 0.694～1.14 及び 0.675～1.52 に低下した。また、BCRP-MDCK 細胞に本薬又は M8 5 µmol/L (最終濃度) を添加したときのラスミジタン及び M8 の排出比はそれぞれ 2.26 及び 8.28 であり、BCRP 阻害剤 (Kol43 0.5 µmol/L) 存在下でのラスミジタン及び M8 の排出比は 2.06 及び 4.15 であった。

MATE1 を発現させた HEK 細胞に M8 の ¹⁴C-標識体 0.762 又は 7.62 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、コントロール細胞に対する MATE1 発現細胞の M8 の取込み比は最大で 5.95 であり、MATE 阻害剤 (ピリメタミン 100 µmol/L) 存在下では 1.44 に低下した。また、MATE2-K を発現させた HEK 細胞に M8 の ¹⁴C-標識体 0.762 又は 7.62 µmol/L (最終濃度) を添加したとき、コントロール細胞に対する MATE2-K 発現細胞の M8 の取込み比は最大で 2.99 であり、ピリメタミン (100 µmol/L) 存在下では 0.89 に低下した。

OATP1B1 を発現させた HEK 細胞に、本薬 0.5 又は 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OATP1B1 発現細胞でのラスミジタンの細胞内取込みはコントロール細胞よりもわずかに高かったが、OATP1B1 阻害剤 (リファマイシン 50 $\mu\text{mol/L}$ 等) 存在下で抑制されなかった。

OATP1B3 を発現させた HEK 細胞に、本薬 0.5 又は 5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OATP1B3 発現細胞でのラスミジタンの細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であった。

OCT1 を発現させた HEK 細胞に、本薬 0.5~5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OCT1 発現細胞でのラスミジタンの細胞内取込みはコントロール細胞よりもわずかに高かったが、OCT1 阻害剤 (MPP⁺ 500 $\mu\text{mol/L}$ 及びシメチジン 1000 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で抑制されなかった。

OAT1 又は OAT3 を発現させた HEK-PEAK 細胞に、M8 0.5~7.62 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OAT1 発現細胞又は OAT3 発現細胞での M8 の細胞内取込みはコントロール細胞よりもわずかに高かったが、OAT1 及び OAT3 の阻害剤 (プロベネシド 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で抑制されなかった。

OCT2 を発現させた HEK-PEAK 細胞に、M8 0.5~5 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) を添加したとき、OCT 発現細胞での M8 の細胞内取込みはコントロール細胞よりもわずかに高かったが、OCT2 阻害剤 (ベラパミル 100 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で抑制されなかった。

6.2.1.5.3 トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 5.3.2.2.17~19、21)

P-gp を発現させた HEK 細胞若しくは BCRP を発現させた Sf9 昆虫細胞から調製した反転膜小胞又は MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 若しくは OAT3 を発現させた HEK 細胞、及び各トランスポーターの基質⁵⁾を用いて、各トランスポーターに対する本薬及び代謝物 (M8、(S,R)-M18 及び M7) の阻害作用を検討した結果は表 24 のとおりであった。

⁵⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。P-gp : ビンブラスチンの ³H-標識体、BCRP : ロスバスタチンの ³H-標識体、MATE1、MATE2-K : メトホルミンの ¹⁴C-標識体、OATP1B1、OATP1B3 : ロスバスタチンの ³H-標識体、OCT1、OCT2 : メトホルミンの ³H-標識体、スマトリプタンの ³H-標識体、OCT2 : メトホルミンの ³H-標識体、OAT1 : パラアミノ馬尿酸の ¹⁴C-標識体、OAT3 : エストロン 3-硫酸の ³H-標識体

表 24：本薬及び代謝物のトランスポーターに対する阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L)
P-gp	本薬	2.539～200	84.51	OATP1B3	本薬	1.68～888	607
	M8	3.125～200	66.74		M8	0.977～500	>500
	(S,R) -M18	3.125～200	64.94		(S,R) -M18	0.39～200	>200
	M7	3.125～200	37.88		M7	0.977～500	219.25
BCRP	本薬	21.75～650	136.2	OCT1	本薬	0.001～346	8.32 ^a 、4.36 ^b
	M8	1.56～200	>200		M8	—	—
	(S,R) -M18	1.56～200	>200		(S,R) -M18	—	—
	M7	0.154～100	3.12		M7	—	—
MATE1	本薬	0.001～345.877	6.68	OCT2	本薬	0.001～400	17.93
	M8	0.001～400	3.12		M8	0.001～400	190.15
	(S,R) -M18	0.001～200	41.4		(S,R) -M18	0.391～200	>200
	M7	0.293～150	28.73		M7	0.391～200	24.06
MATE2-K	本薬	0.001～345.877	5.09	OAT1	本薬	0.338～865	>865
	M8	0.001～400	27.46		M8	0.391～500	>500
	(S,R) -M18	0.001～200	>200		(S,R) -M18	0.391～200	>200
	M7	0.293～150	3.75		M7	0.391～500	373.10
OATP1B1	本薬	1.68～888	>888	OAT3	本薬	0.338～865	523.90
	M8	0.977～500	284.7		M8	0.391～500	>500
	(S,R) -M18	0.39～200	143.5		(S,R) -M18	0.391～200	45.92
	M7	0.977～500	55.42		M7	0.391～200	12.68

—：取込み阻害が認められた基質の濃度が 10 μmol/L 未満であったため、IC₅₀ の算出ができなかった。

a：メトホルミンの取込みに対する IC₅₀

b：スマトリプタンの取込みに対する IC₅₀

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 単回投与試験

6.2.2.1.1 日本及び白人健康成人における単回投与試験（LAIE 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2018 年 7 月～8 月）

日本人健康成人及び白人健康成人に、本薬 50、100、200 若しくは 400 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬 200 mg を空腹時に 2 時間間隔で 2 回経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25：本薬を空腹時に経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータ

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
日本人	50	6	54.1 (35)	2.3	362 (46)	3.5 (2.8-4.5)
	100	7	122 (18)	2.5	791 (22)	3.5 (2.7-4.0)
	200	8	249 (39)	2.3	1540 (26)	4.4 (3.8-5.1)
	400	7	680 (40)	1.5	3780 (32)	4.2 (3.6-6.2)
	200×2 ^c	7	519 (24)	4.1	3500 (26)	4.2 (3.4-5.3)
白人	50	8	52.4 (84)	2.3	366 (78)	4.0 (3.2-6.5)
	100	8	101 (94)	2.5	826 (70)	4.7 (3.9-5.7)
	200	9	309 (51)	2.1	2120 (50)	4.5 (3.5-5.3)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

b：幾何平均値（最小値-最大値）

c：本薬 200 mg を 2 時間間隔で 2 回経口投与

6.2.2.2 反復投与試験

6.2.2.2.1 外国人健康成人における反復投与試験（LAHE 試験、CTD 5.3.3.4.5、実施期間 2017 年 8 月～2018 年 1 月）

外国人健康成人に、本薬 200 又は 400 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26：本薬を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータ

投与量 (mg)	測定時点 (日目)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _τ (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
200	1	28	349 (32)	2.0	2070 (32)	4.13 (3.46-5.14)
200 ^c	7	26	353 (29)	2.0	2160 (29)	4.34 (3.58-5.34)
400	1	15	750 (44)	2.0	4530 (39)	3.82 (3.19-4.43)
400	7	14	808 (41)	2.0	4690 (36)	4.05 (3.45-5.18)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

b：幾何平均値（最小値-最大値）

c：各種 CYP のプローブ基質のカクテル（カフェイン 100 mg、トルブタミド 500 mg 及びミダゾラム 2 mg）とともに投与

6.2.2.3 マスバランス試験（LAHH 試験、CTD 5.3.3.1.5、実施期間 2017 年 4 月～5 月）

外国人健康成人 8 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与 312 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 86.8±4.61%及び 8.23±1.91%であった。尿中には主に M8（66.1±5.40%）が排泄され、ラスミジタンの排泄はわずかであった（2.91±0.561%）。

6.2.3 内因性要因の影響の検討

6.2.3.1 年齢の影響試験（LAHA 試験、CTD 5.3.3.3.3、実施期間 2017 年 6 月～8 月）

外国人健康成人 35 例（非高齢者（18～45 歳）17 例、高齢者（65 歳以上）18 例）に、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、非高齢者に対する高齢者のラスミジタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞}の最小二乗平均の比 [90%CI] は、1.21 [0.962, 1.52] 及び 1.26 [1.03, 1.55] であった。

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（LAHN 試験、CTD 5.3.3.3.1、実施期間 2017 年 4 月～6 月）

外国人の重度腎機能障害被験者（eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満）及び腎機能障害を有する被験者集団と被験者背景（年齢、体重及び性別）を一致させた腎機能正常被験者（eGFR 90 mL/min/1.73 m² 以上）各 8 例に、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、ラスミジタンの PK パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27：本薬を空腹時に単回経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータ

投与対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
腎機能正常被験者	8	259 (44)	2.50	1600 (44)	4.19 (3.02-5.89)	125 (44)	756 (40)
重度腎機能障害被験者	8	293 (35)	1.78	1890 (32)	4.43 (3.16-6.68)	106 (32)	677 (25)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

b：幾何平均値（最小値-最大値）

6.2.3.3 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（LAHF 試験、CTD 5.3.3.3.2、実施期間 2017 年 3 月～7 月）

外国人の軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）、並びに肝機能障害を有する被験者集団と被験者背景（年齢、体重及び性別）を一致させた肝機能正常被験者各 8 例に、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、ラスミジタンの PK パラメータは表 28 のとおりであった。

表 28：本薬を空腹時に単回経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータ

投与対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} ^b (h)	CL/F (L/h)	V _d /F (L)
肝機能正常被験者	8	220 (25)	2.52	1610 (30)	5.09 (4.56-5.72)	124 (30)	913 (31)
軽度肝機能障害被験者	8	261 (51)	2.00	1790 (38)	5.74 (3.57-7.95)	112 (38)	924 (43)
中等度肝機能障害被験者	8	294 (47)	1.38	2170 (59)	7.82 (6.58-9.54)	92.2 (59)	1040 (49)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

b：幾何平均値（最小値-最大値）

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 プロプラノロールとの薬物相互作用試験（LAHD 試験、CTD 5.3.3.4.1、実施期間 2017 年 8 月～11 月）

外国人健康成人 44 例を対象に、本薬単独投与期には本薬 200 mg を単回経口投与し、併用投与期にはプロプラノロール 80 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、プロプラノロールの投与 6 日目に本薬 200 mg と併用して単回経口投与した（休薬期間は 3 日間）。本薬単独投与時に対するプロプラノロール併用投与時のラスミジタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.884 [0.832, 0.939] 及び 1.00 [0.966, 1.04] であった。また、プロプラノロール単独投与時に対する本薬併用投与時のプロプラノロールの C_{max} 及び AUC_t の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.958 [0.917, 1.00] 及び 0.999 [0.967, 1.03] であった。

6.2.4.2 スマトリプタンとの薬物相互作用試験（LAHU 試験、CTD 5.3.3.4.3、2017 年 10 月～2018 年 3 月）

外国人健康成人 40 例を対象に、本薬 200 mg を単回経口投与、スマトリプタン 100 mg を単回経口投与、本薬 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg の併用で単回経口投与、又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間は 4 日以上）。

本薬単独投与時に対するスマトリプタン併用投与時のラスミジタンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.927 [0.881, 0.975] 及び 0.969 [0.939, 1.00] であった。また、スマート

リプタン単独投与時に対する本薬併用投与時のスマトリプタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.10 [1.01, 1.20] 及び 1.04 [1.00, 1.09] であった。

本薬単独投与時に対するスマトリプタン併用投与時の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈拍数の最小二乗平均値の差 [90%CI] は、それぞれ 1.61 [-1.09, 4.32] mmHg、1.12 [-0.55, 2.79] mmHg、1.42 [-0.66, 3.51] mmHg 及び -0.77 [-2.32, 0.77] bpm であった。また、スマトリプタン単独投与時に対する本薬併用投与時の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧及び脈拍数の最小二乗平均値の差 [90%CI] は、それぞれ 0.18 [-2.47, 2.83] mmHg、-1.08 [-2.82, 0.65] mmHg、0.54 [-1.40, 2.48] mmHg 及び -3.78 [-5.43, -2.13] bpm であった。

6.2.4.3 トピラマートとの薬物相互作用試験 (LAHT 試験、CTD 5.3.3.4.4、実施期間 2017 年 10 月～12 月)

外国人健康成人 20 例を対象に、本薬単独投与期には本薬 200 mg を単回経口投与し、併用投与期にはトピラマート 25 mg を 1 日 2 回で 5 日間反復経口投与後 50 mg に増量して 1 日 2 回で 7 日間反復経口投与し、トピラマートの投与 12 日目に本薬 200 mg と併用して単回経口投与した (休薬期間は 2 日間)。本薬単独投与時に対するトピラマート併用投与時のラスミジタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.09 [1.00, 1.19] 及び 1.10 [1.04, 1.17] であった。また、トピラマート単独投与時に対する本薬併用投与時のトピラマートの $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.971 [0.947, 0.995] 及び 1.00 [0.984, 1.02] であった。

6.2.4.4 カフェイン、トルブタミド及びミダゾラムとの薬物相互作用試験 (LAHE 試験、CTD 5.3.3.4.5、実施期間 2017 年 8 月～2018 年 1 月)

外国人健康成人 40 例を対象に、各 CYP 分子種の典型基質 (カフェイン 100 mg、トルブタミド 500 mg 及びミダゾラム 2 mg) を同時に単回経口投与した後、本薬 200 mg (26 例) 又はプラセボ (11 例) を 1 日 1 回で 7 日間反復経口投与し、本薬又はプラセボの投与 7 日目に各 CYP 分子種の典型基質と併用して単回経口投与した。単独投与時に対する本薬併用投与時のカフェイン、トルブタミド及びミダゾラムの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均値の比 [90%CI] は、表 29 のとおりであった。

表 29：各 CYP 分子種の典型基質の PK に及ぼす本薬の影響

	$C_{\max}$	$AUC_{0-\infty}$
カフェイン	0.902 [0.865, 0.941]	1.05 [0.989, 1.12]
トルブタミド	0.931 [0.897, 0.965]	1.05 [1.01, 1.08]
ミダゾラム	0.882 [0.827, 0.941]	0.971 [0.906, 1.04]

最小二乗平均値の比 [90%CI]

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT 評価試験 (LAHP 試験、CTD 5.3.4.1.2、実施期間 2011 年 9 月～2011 年 12 月)

外国人健康成人 56 例を対象に、本薬を単回投与したときの QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 100 若しくは 400 mg、モキシフロキサシン 400 mg (陽性対照) 又はプラセボを単回経口投与する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は 7～14 日間)。

本薬 100 及び 400 mg を単回経口投与したとき、ラスミジタンの $t_{\max}$ (中央値) はいずれも 1.5 時間、 $C_{\max}$ (平均値 (変動係数%)) はそれぞれ 104.55 (39.6%) 及び 526.15 (45.8%) ng/mL であった。

本薬 100 及び 400 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量の平均値のプラセボ投与時との群間差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) [90%CI] はそれぞれ最大で 0.21 [-1.90, 2.33] 及び 6.94 [4.99, 8.89] ms であり、90%CI の上限値は投与 24 時間後までのいずれの評価時点においても 10 msec 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における $\Delta\Delta\text{QTcF}$ [90%CI] は最大で 12.28 [10.47, 14.10] ms であり、90%CI の下限値は、投与 8 時間後までの評価時点において 5 msec を超えていた。

6.2.5.2 運転能力に対する影響 (LAHG 試験及び LAIF 試験、CTD 5.3.4.1.1、3、実施期間 2017 年 1 月～6 月及び 2018 年 3 月～■月)

外国人健康成人 90 例を対象に、本薬 50、100、200 mg、アルプラゾラム 1 mg (陽性対照) 又はプラセボを単回経口投与し、投与 1.5 時間後に運転シミュレーターを用いて運転能力に対する影響を検討する 10 群 5 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は 5 日以上)。本薬 50、100、200 mg 及びアルプラゾラム 1 mg 投与時の SDLP (Standard Deviation of Lateral Position) ⁶⁾ の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差 [95%CI] は、それぞれ 9.86 [7.39, 12.33]、15.35 [12.87, 17.82]、21.06 [18.60, 23.52] 及び 22.71 [20.23, 25.18] cm であり、本薬投与時にはプラセボ投与時と比較して運転能力に対する障害が認められた。

外国人健康成人 68 例を対象に、本薬 100、200 mg 若しくはプラセボを単回経口投与、又はジフェンヒドラミン 50 mg (陽性対照) を 1 日 3 回経口投与し、投与 8、12 及び 24 時間後に運転シミュレーターを用いて運転能力に対する影響を検討する 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は 7 日間)。本薬 100、200 mg 及びジフェンヒドラミン 50 mg 投与時とプラセボ投与時の SDLP の差の最小二乗平均値 [95%CI] は、投与 8 時間後でそれぞれ 0.98 [-0.43, 2.39]、1.76 [0.32, 3.20] 及び 4.98 [3.58, 6.38] cm であり、本薬による運転能力に対する障害は認められなかった。投与 12 及び 24 時間後においても本薬による運転能力に対する障害は認められなかった。

6.2.5.3 薬物嗜好性の評価 (LAHB 試験及び LAHE 試験、CTD 5.3.5.4.1、5.3.3.4.5、実施期間 2017 年 9 月～11 月及び 2017 年 8 月～2018 年 1 月)

娯楽目的の多剤使用者⁷⁾ 58 例を対象に、本薬 100、200 若しくは 400 mg、アルプラゾラム 2 mg (陽性対照) 又はプラセボを単回経口投与し、投与前及び投与 24 時間後までの Drug Liking VAS スコアを用いて薬物嗜好性を検討する 5 群 5 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間は 3 日間)。本薬の薬物嗜好性はいずれの検討用量においてもプラセボよりも高かったが、本薬 100 及び 200 mg の薬物嗜好性はアルプラゾラムと比較して低かった。

外国人健康成人 70 例を対象に、本薬 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後に投与を中止し、中止直後と中止 14 日後にベンゾジアゼピン退薬症状質問票及び Penn Physician Withdrawal Checklist を用いて退薬症状の有無を評価した結果、いずれの用量でも退薬症状は認められなかった。

6.2.6 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

⁶⁾ 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

⁷⁾ ①中枢神経抑制薬の非治療目的の使用経験が生涯で 10 回以上あり、②スクリーニング前 12 週間以内に中枢神経抑制薬又は鎮静剤の非治療目的の使用が 1 回以上あり、かつ、③その他の乱用薬物 (オピオイド類、覚醒剤等) の非治療目的の使用経験が生涯で 1 回以上ある患者を対象としてスクリーニングを行い、Drug Liking VAS でアルプラゾラムとプラセボが識別可能な患者のみを対象とした。

海外第Ⅰ相試験 18 試験における健康成人及び片頭痛患者 708 例（経口投与 583 例、静脈内投与 125 例）から得られた本薬の 11413 点の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

経口投与時のラスミジタンの PK は 1 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量の候補は、年齢（38（18～82）歳（中央値（最小値～最大値）、以下同様））、体重（74.8（47.80～115.00）kg）、BMI（25.58（18.13～35.57）kg/m²）、体表面積（1.87（1.42～2.44）m²）、性別（男性 355 例、女性 228 例）、人種（白人 423 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 140 例、その他 19 例、不明 1 例）、民族（ヒスパニック/ラテン系 106 例、それ以外 477 例）、被験者背景（健康成人 567 例、片頭痛患者 16 例）、剤形（錠剤 502 例、液剤 52 例、錠剤及び液剤の両方 29 例）とされた。経口投与時の最終 PPK モデルにおいて、CL/F に対して体重及び年齢、V₂/F に対して体重及び被験者背景が有意な影響を及ぼす共変量として選択された。経口投与時の最終 PPK モデルの母集団平均パラメータ（変動係数%）は CL/F が 114 L/h（39.5%）、V₂/F が 558 L（44.5%）であった。経口投与時の最終 PPK モデルを用いて、健康成人及び片頭痛患者に本薬 200 mg を単回経口投与したときのラスミジタンの PK パラメータを推定した結果は表 30 のとおりであった。

表 30：本薬 200 mg を単回経口投与時のラスミジタンの PK パラメータ
（シミュレーションによる推定値）

C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^b (h)
260 (43)	1.82	1770 (39)	5.71 (4.75-13.2)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：中央値

b：幾何平均値（最小値-最大値）

静脈内投与時の本薬の PK は 1 次消失を伴う線形 2-コンパートメントモデルにより記述され、基本モデルが最終モデルとされた。静脈内投与時の最終 PPK モデルの母集団平均パラメータ（変動係数%）は CL が 66.2 L/h（25.3%）、V₂ が 104 L（145.8%）であった。

経口投与時の最終 PPK モデルにおける CL/F の推定値及び静脈内投与時の最終 PPK モデルにおける CL の推定値から、本薬 50～200 mg 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 50%～58%と推定された。

6.2.7 濃度－反応解析（CTD 5.3.3.5.1）

ラスミジタンの血漿中濃度と頭痛重症度（なし、軽度、中等度及び重度の 4 段階で評価）との関係性を評価するために、片頭痛患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（LAHM 試験）から得られたラスミジタンの血漿中濃度及び頭痛重症度のデータ（128 例、1150 測定点）を用いて、濃度－反応解析が実施された。

LAHM 試験では、本薬 2.5、5、10、20、30 又は 45 mg が静脈内投与され、投与前、投与 10、20、40、60、90、120、180 及び 240 分後に採血された。頭痛重症度の経時変化は薬剤効果を加味した比例オッズモデルにより記述され、ラスミジタンの血漿中濃度と頭痛重症度との関係はシグモイド E_{max} モデルにより記述された。共変量の候補は、年齢（40（19～63）歳（中央値（最小値～最大値）、以下同様））、体重（66（44.00～115.00）kg）、BMI（22.86（16.77～40.06）kg/m²）、体表面積（1.77（1.43～2.31）m²）、性別（男性 17 例、女性 111 例）、人種（白人 123 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例、その他 4 例）とされたが、有意な影響を及ぼす共変量は特定されなかった。最終モデルから推定された片頭痛患者における E_{max} [95%CI] は 95.5 [89.3, 98.2] %、EC₅₀ [95%CI] は 20.8 [13.1, 22.2] ng/mL であった。

6.2.8 PBPK モデルを用いた解析

6.2.8.1 CYP2D6 に対する本薬の阻害作用の検討 (CTD 5.3.3.4.6)

CYP2D6 に対する本薬の阻害作用を検討するために、PBPK モデルを用いた解析が実施された（使用ソフトウェア：Simcyp version 17）。吸収モデルには advanced dissolution, absorption and metabolism (ADAM) モデルが、分布モデルには Minimal PBPK モデルが選択された。健康成人を対象とした用量漸増単回静脈内投与試験（LACA 試験）、マスバランス試験（LAHH 試験）、*in vitro* 試験等から得られたデータに基づき、本薬の PBPK モデルが構築された。生体パラメータ並びに CYP2D6 の典型基質であるデキストロメトルファン及び CYP2D6 の典型阻害剤であるキニジンの薬剤パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。また、CYP2D6 を介した本薬の薬物相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性を検討した結果は以下のとおりであった。

- 本薬 200 mg 単回経口投与後のラスミジタンの C_{max} 及び AUC について、LAHQ 試験等で得られた実測値はそれぞれ 180～323 ng/mL 及び 1157～2120 ng·h/mL であり、上記の PBPK モデルで得られた推定値はそれぞれ 286 ng/mL 及び 1927 ng·h/mL であった。
- デキストロメトルファン単独投与時に対するキニジン（50 mg 単回経口投与）併用投与時のデキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC の比は、公表文献（Clin Pharmacol Ther 1996; 60: 295-307）ではそれぞれ 6.1 及び 6.34 と報告されており、PBPK モデルを用いたシミュレーションではそれぞれ 4.35 及び 6.66 と予測された。

上記の PBPK モデルを用いて、本薬 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本薬の投与 7 日目にデキストロメトルファン 30 mg を単回経口投与したときのデキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC を推定した結果、デキストロメトルファン単独投与時に対する本薬併用投与時のデキストロメトルファンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.05 [1.04, 1.05] 及び 1.05 [1.05, 1.05] であった。

6.2.8.2 P-gp に対する本薬の阻害作用の検討 (CTD 5.3.3.4.8)

P-gp に対する本薬の阻害作用を検討するために、PBPK モデルを用いた解析が実施された（使用ソフトウェア：Simcyp version 17）。本薬の PBPK モデルは「6.2.8.1 CYP2D6 に対する本薬の阻害作用の検討」の項で用いたものと同一であった。生体パラメータ並びに P-gp の典型基質であるジゴキシン及び P-gp の典型阻害剤であるクラリスロマイシンの薬剤パラメータは Simcyp の初期設定値を用いた。また、P-gp を介した本薬の薬物相互作用の推定に使用した PBPK モデルの適切性を検討した結果は以下のとおりであった。

- 本薬 200 mg 単回経口投与後のラスミジタンの C_{max} 及び AUC について、LAHQ 試験等で得られた実測値はそれぞれ 180～323 ng/mL 及び 1157～2120 ng·h/mL であり、上記の PBPK モデルで得られた推定値はそれぞれ 286 ng/mL 及び 1927 ng·h/mL であった。
- ジゴキシン単独投与時に対するクラリスロマイシン（200～500 mg を 1 日 2 回反復経口投与）併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC の比は、公表文献（Clin Pharmacol Ther 2002; 72: 209-19、Br J Clin Pharmacol 2003; 56: 32-8 等）ではそれぞれ 1.75～1.8 及び 1.43～1.8 と報告されており、PBPK モデルを用いたシミュレーションではそれぞれ 1.22～1.58 及び 1.13～1.41 と予測された。

構築した PBPK モデルを用いたシミュレーションにより、ジゴキシン単独投与時に対する本薬 (200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与) 併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{0-∞} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.06 [1.06, 1.07] 及び 1.02 [1.02, 1.02] と予測された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ラスミジタンの PK の国内外差について

機構は、健康成人を対象とした LAIE 試験において、ラスミジタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は日本人と白人で類似していることが示されており（「6.2.2 健康成人における検討」の項参照）、提出された資料からはラスミジタンの PK に大きな国内外差はないと判断する。

6.R.2 食事の影響について

食事の影響試験 (LAHR 試験) は市販予定製剤とは異なる T1 錠 200 mg を用いて実施されたことから、機構は、LAHR 試験の結果に基づき、市販予定製剤における食事の影響を評価可能と判断した理由及び本剤の用法に食事のタイミングに関する規定を設けなかったことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。T1 錠と市販予定製剤は素錠の組成比が同一であり、フィルムコーティングの処方異なるのみであることから、両製剤は同様の溶出挙動を有すると考える。したがって、T1 錠 200 mg を用いた食事の影響試験の結果に基づき、市販予定製剤における食事の影響を評価することは可能と考える。

LAHR 試験において、空腹時投与と比較して食後投与ではラスミジタンの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 22% 及び 19% 増加したが、ラスミジタンの曝露量の増加は個体間変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと判断した。また、空腹時投与と比較して食後投与ではラスミジタンの $t_{\max}$ が遅延する傾向が認められたが、 $t_{\max}$ の中央値の差の 90%CI は 0 を含んでいた。以上から、ラスミジタンの PK に及ぼす食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと考え、国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験においては本薬の用法に食事のタイミングに関する規定を設けずに実施し、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の申請用法において食事のタイミングに関する規定を設けないことは妥当と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、T1 錠 200 mg を用いた食事の影響試験の結果から、市販予定製剤投与時の食事の影響を評価すること、本剤の用法で食事のタイミングに関する規定を設けないことは妥当と判断する。

6.R.3 重度肝機能障害患者への投与について

機構は、重度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象とした本薬の臨床試験は実施されていないことから、重度肝機能障害患者への本薬の投与に関する注意喚起の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。日本人健康被験者を対象とした臨床試験 (LAIE 試験) において、本薬 400 mg 投与までの安全性及び忍容性が確認されている。LAHF 試験において、外国人軽度及び中等度肝機能障害被験者に本薬の臨床最大用量である 200 mg を単回投与したときのラスミジタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害被験者ではそれぞれ 19% 及び 11%、中等度肝機能障害被験者ではそれぞれ 33% 及び 35% 増加し、そのときのラスミジタンの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の個別値の分布は、LAIE 試験において日本人健康被験者に本薬 400 mg を単回投与したときの結果と一部重複していた。したがって、ラスミジタンの体内動態の個体間変動の程度を考慮すると、重度肝機能障害患者に本薬 200 mg を投与したときの曝露量は、本薬の忍容性及び安全性が確認されている最大用量での曝露量と同程度又は上回る可能性がある。一方、本薬は主に CYP 以外の酵素による肝代謝及び肝外代謝を受け、ラスミジタンの主要代謝経路である M8 へのケトン還元は、様々な組織に発現するカルボニ

ルレダクターゼによるものと考えられることから、重度肝機能障害患者に本薬 200 mg を投与したときの曝露量は、健康被験者に本薬 400 mg 投与したときの曝露量を大きく上回る可能性は低いと推定できる。以上を踏まえ、重度肝機能障害患者に対する本薬の投与を禁忌とする必要はないと考えるが、臨床試験で重度肝機能障害患者に対する本薬の投与経験がないことを踏まえ、添付文書において、当該患者への本薬の投与は推奨されない旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、ラスミジタンの主要代謝経路には肝臓以外の代謝酵素も関与しており、軽度及び中等度肝機能障害患者に本薬 200 mg を投与したときの曝露量増加の程度は大きくないこと、並びに臨床最大用量（200 mg）の 2 倍である 400 mg までの本薬の安全性及び忍容性が確認されていることを踏まえると、重度肝機能障害患者を本薬の投与対象から除外することまではせず、当該患者への投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切と判断する。

6.R.4 P-gp 又は BCRP の基質との薬物相互作用について

機構は、P-gp に対する本薬の阻害作用を検討するために実施された PBPK モデルを用いた解析について、PBPK モデルを用いたシミュレーションでは、ジゴキシン単独投与時に対するクラリスロマイシン併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC の比を実測値よりも過小評価する傾向が認められること等から、構築したモデルを用いて P-gp に対する本薬の阻害作用を検討することが適切であるのか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。P-gpの阻害作用を検討するPBPKモデルは、クラリスロマイシンによる腎臓のP-gpに対する阻害作用が考慮されていないことから、実施したPBPKモデルを用いた解析ではクラリスロマイシンのジゴキシンのPKへの影響が過小評価され、予測値と実測値の乖離が生じた可能性があり、現在のPBPKモデルを用いた解析ではP-gpの基質と本薬の薬物相互作用を精度良く予測することには限界があると考ええる。

一方、海外第Ⅱ相試験（LAHO試験）及び海外第Ⅲ相試験（LAHJ試験、LAHK試験及びLAHL試験）において本薬を投与された患者集団、並びに国内第Ⅱ相試験（LAIH試験）において本薬を投与された患者集団について、P-gp又はBCRPの基質の併用の有無別の有害事象の発現割合はそれぞれ表31及び表32のとおりであり、本薬とP-gp又はBCRPの基質との併用により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表31：本薬とP-gpの基質との併用の有無別の有害事象の発現割合

	海外第Ⅱ相試験及び 海外第Ⅲ相試験の本薬群		国内第Ⅱ相試験の本薬群	
	併用あり (114例)	併用なし (4014例)	併用あり (20例)	併用なし (457例)
有害事象	57.9 (66)	50.1 (2013)	65.0 (13)	71.1 (325)
軽度	28.1 (32)	23.4 (940)	60.0 (12)	61.9 (283)
中等度	27.2 (31)	21.0 (843)	5.0 (1)	9.0 (41)
重度	2.6 (3)	5.7 (230)	0 (0)	0.2 (1)

%（発現例数）

表32：本薬とBCRPの基質との併用の有無別の有害事象の発現割合

	海外第Ⅱ相試験及び 海外第Ⅲ相試験の本薬群		国内第Ⅱ相試験の本薬群	
	併用あり (60例)	併用なし (4068例)	併用あり (9例)	併用なし (468例)
有害事象	30.0 (18)	50.7 (2061)	77.8 (7)	70.7 (331)
軽度	15.0 (9)	23.7 (963)	77.8 (7)	61.5 (288)
中等度	13.3 (8)	21.3 (866)	0 (0)	9.0 (42)
重度	1.7 (1)	5.7 (232)	0 (0)	0.2 (1)

% (発現例数)

以上より、現時点では、本薬がP-gp又はBCRPの基質の曝露量に及ぼす影響の有無及びその程度は不明であるが、国内外の臨床試験の結果からは本薬とP-gp又はBCRPの基質との併用に対する安全性上の懸念は示されていないことから、添付文書では、*in vitro*試験で本薬がP-gp及びBCRPが阻害したことを情報提供することに留め、本薬とこれらの薬剤との併用に関する注意喚起までは不要と考える。なお、現在、外国人健康成人を対象に、P-gpの基質であるダビガトラン又はBCRPの基質であるロスバスタチンと本薬の薬物相互作用を評価する臨床試験（LAIO試験）を実施中であり、当該試験の結果に基づき添付文書での注意喚起を再度検討する予定である。

機構は、以下のように考える。申請者が説明しているとおり、提示されたPBPKモデル解析に基づき、P-gp又はBCRPに対する本薬の阻害作用を検討することが適切と結論付けることはできない。P-gp又はBCRPの基質について、本薬と併用したときの曝露量の増加の程度は不明であるものの、国内外の臨床試験の結果からは本薬とP-gp又はBCRPの基質との併用に対する安全性上の懸念は示されていないことを踏まえると、現時点の対応として、本薬とP-gp又はBCRPの基質との併用に対して注意喚起をせず、*in vitro*試験で本薬がP-gp及びBCRPを阻害したことを情報提供する申請者の判断は妥当である。ただし、実施中のLAIO試験の結果が得られ次第、本薬とP-gp又はBCRPの基質との併用に関する注意喚起の要否を速やかに検討する等、適切に対応する必要がある。

6.R.5 メトホルミンと本薬の併用について

本薬及びM8は*in vitro*試験においてMATE1及びMATE2-Kを阻害し（「6.2.1.5 トランスポーターに関する検討」の項参照）、各トランスポーターに対するIC₅₀値並びにラスミジタン及びM8の血漿中非結合形濃度を踏まえると、本薬が臨床でMATE1及びMATE2-Kを阻害する可能性が示されたことから、機構は、本薬とメトホルミンの併用を注意喚起する必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬とメトホルミンとの薬物相互作用を評価する臨床試験は実施していない。しかしながら、海外第Ⅱ相試験（LAHO試験）及び海外第Ⅲ相試験（LAHJ試験、LAHK試験及びLAHL試験）において本薬を投与された患者（4081例）について、全体集団及びメトホルミンを併用した患者（158例）での有害事象の発現割合はそれぞれ50.2%及び38.0%であり、メトホルミンとの併用により有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。また、メトホルミンを併用した患者において、メトホルミンの曝露量増加に起因しうると考えられる低血糖及び乳酸アシドーシスの発現は認められなかった。以上より、本薬とメトホルミンの併用に対する安全性上の懸念は示されていないことから、本薬とメトホルミンの併用に関する注意喚起は不要と判断した。

機構は、臨床試験において本薬とメトホルミンの併用による安全性上の懸念は示されていないことから、現時点では本薬とメトホルミンの併用に関する注意喚起を不要とする申請者の判断は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 33 に示す 7 試験が提出された。また、いずれの試験においても投与量はラスミジタン（遊離塩基）量として記載する。

表 33：有効性及び安全性に関する主な評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	治験薬 投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	LAIE	I	健康成人	27 例(日本人 16 例)	コホート 1 (日本人)：プラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を単回経口投与 コホート 2 (日本人)：プラセボ、本薬 50、100、200 又は 400 mg を単回経口投与、プラセボ又は本薬 200 mg を 2 時間間隔で 2 回経口投与 コホート 3 (外国人)：プラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を単回経口投与	安全性 PK
	海外	LAHP	I	健康成人	56 例	プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg、本薬 100 又は 400 mg を単回経口投与	安全性 PK
	国内	LAIH ^a	II	片頭痛患者	691 例	1 回の片頭痛発作時にプラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を経口投与	有効性 安全性
	海外	LAHJ	III	片頭痛患者	1856 例	1 回の片頭痛発作時に、プラセボ、本薬 100 又は 200 mg を経口投与。頭痛が消失しない場合又は再発した場合は、割り付けられた群に応じて、以下の用量で追加投与可能とされた。 ・ 本薬 100 mg 群：プラセボ又は本薬 100 mg ・ 本薬 200 mg 群：プラセボ又は本薬 200 mg ・ プラセボ群：プラセボ	有効性 安全性
	海外	LAHK ^b	III	片頭痛患者	2583 例	1 回の片頭痛発作時に、プラセボ、本薬 50、100 又は 200 mg を経口投与。頭痛が消失しない場合又は再発した場合は、割り付けられた群に応じて、以下の用量で追加投与可能とされた。 ・ 本薬 50 mg 群：プラセボ又は本薬 50 mg ・ 本薬 100 mg 群：プラセボ又は本薬 100 mg ・ 本薬 200 mg 群：プラセボ又は本薬 200 mg ・ プラセボ群：プラセボ	有効性 安全性
	海外	LAIJ	III	片頭痛患者	1471 例	複数回の片頭痛発作時 ^c に以下の投与順序で経口投与 ・ 本薬 200 mg→200 mg→200 mg→200 mg ・ 本薬 100 mg→100 mg→100 mg→100 mg ・ プラセボ→プラセボ→本薬 50 mg→プラセボ ・ プラセボ→プラセボ→プラセボ→本薬 50 mg	有効性 安全性
	海外	LAHL	III	片頭痛患者	2030 例	複数回の片頭痛発作時に本薬 100 mg 又は 200 mg を最長 12 カ月間経口投与	安全性

a：ブリッジング試験

b：ブリッジング対象試験

c：それぞれの投与間隔は 48 時間以上空けることとされた。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験（LAIE 試験、CTD 5.3.3.1.1、実施期間 2018 年 1 月～8 月）

日本人及び白人健康被験者に本薬の安全性、忍容性及び PK を検討する目的で、無作為化被験者・治験担当医師盲検試験が海外 1 施設で実施された（目標症例数 27 例（日本人 16 例、白人 11 例））。

コホート 1 及び 2 には日本人健康成人、コホート 3 には外国人健康成人が組み入れられ、それぞれ 7 例、9 例及び 11 例が割り付けられた。いずれのコホートも 3 期から構成され、治験薬は空腹時に投与することとされた（休薬期間：約 3 日間）。各コホート及び投与期の用法・用量、並びにそれぞれの投与順序に割り付けられた被験者数は表 34 のとおりであった。

表 34：各コホート、投与順序別の用法・用量と割り付け被験者数

コホート	投与順序	1 期	2 期	3 期	被験者数
1	1	プラセボ	100 mg	200 mg	3
	2	50 mg	プラセボ	200 mg	2
	3	50 mg	100 mg	プラセボ	2 ^b
2	1	プラセボ	400 mg	2×200 mg ^a	2
	2	50 mg	プラセボ	2×200 mg ^a	2
	3	100 mg	400 mg	2×プラセボ	2
	4	200 mg	400 mg	2×200 mg ^a	3
3	1	プラセボ	100 mg	200 mg	3
	2	50 mg	プラセボ	200 mg	3
	3	50 mg	100 mg	プラセボ	2
	4	50 mg	100 mg	200 mg	3

a：200 mg 錠を 2 時間間隔で 2 回投与することとされた。

b：2 期終了後に 1 例が投与中止した。

治験薬が投与された 27 例（日本人 16 例、白人 11 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

治験薬投与下⁸⁾での有害事象の発現割合及びいずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、表 35 のとおりであり、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 35：各用量投与下における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	日本人						白人			
	プラセボ (12 例)	本薬					プラセボ (8 例)	本薬		
		50 mg (6 例)	100 mg (7 例)	200 mg (8 例)	400 mg (7 例)	200 mg ×2 (7 例)		50 mg (8 例)	100 mg (8 例)	200 mg (9 例)
発現割合	50.0 (6)	33.3 (2)	71.4 (5)	75.0 (6)	85.7 (6)	71.4 (5)	0 (0)	50.0 (4)	37.5 (3)	33.3 (3)
主な事象										
傾眠	8.3 (1)	16.7 (1)	28.6 (2)	37.5 (3)	42.9 (3)	42.9 (3)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	11.1 (1)
感覚鈍麻	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	25.0 (2)	14.3 (1)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)
浮動性めまい	8.3 (1)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	42.9 (3)	28.6 (2)	0 (0)	12.5 (1)	37.5 (3)	22.2 (2)
頭痛	16.7 (2)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)
錯感覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)
悪心	8.3 (1)	0 (0)	14.3 (1)	12.5 (1)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

%（発現例数）

⁸⁾ 1 期は治験薬投与後 4 日間、2 期及び 3 期は治験薬投与 3 日間とされた。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験（LAIH 試験、ブリッジング試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2019 年 5 月～2020 年 6 月）

前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 34 施設で実施された（目標症例数：880 例⁹⁾）。

本試験は、①スクリーニング期間、②二重盲検投与期間（最大 8 週間）から構成され、被験者は二重盲検投与期間開始時に、片頭痛発作の発現割合を低下させる薬剤の使用の有無を因子としてプラセボ群、本薬 50、100 又は 200 mg 群に 7：3：7：6 で層別割付された。

治験薬は、中等度又は重度の頭痛が改善しておらず、他の急性期治療薬を使用していない場合に、頭痛発作から 4 時間以内に投与することとされ、治験薬投与から 48 時間後まで（投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後）の治験薬に対する反応を、電子患者日誌を用いて記録することとされた。また、上記の基準に該当しない片頭痛発作の場合、又は治験のすべての手順を完了することが不可能である場合、当該片頭痛発作に対しては治験薬を使用せずに、その後、上記の基準に該当する次の片頭痛発作に対して治験薬を投与することが可能とされた。なお、被験者が通常使用している急性期治療薬（制吐剤を含む）を投与した場合は、当該薬剤の投与から治験薬の投与まで、少なくとも 24 時間の間隔を空けることが必要とされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の患者とされた。

- ・ IHS の ICHD-2（1.1 又は 1.2.1）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳未満である。
- ・ 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。
- ・ スクリーニング前の 3 カ月間の片頭痛発作回数が 3～8 回/月であり、頭痛日数が 15 日/月未満である。
- ・ MIDAS スコアが 11 以上である。

片頭痛予防薬の開始や変更は、スクリーニングから最終来院まで禁止された。治験薬投与 2 時間後の評価が終了し、かつ片頭痛が改善を示さない（頭痛が消失しない）場合には、レスキュー薬として、NSAIDs、アセトアミノフェン及び制吐剤の投与が許容されたが、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投与 24 時間後まで投与が禁止された。

無作為化された 846 例（プラセボ群 258 例、本薬 50 mg 群 109 例、100 mg 群 261 例、200 mg 群 218 例、以下同順）のうち、治験薬が投与された 691 例（214 例、87 例、208 例、182 例）が安全性評価対象集団とされ、そのうち片頭痛発作の発現から 4 時間以内に治験薬を投与し、治験薬投与時点で中等度以上の頭痛が認められ、治験薬投与後に頭痛の重症度又は症状の評価が実施された 682 例（211 例、85 例、207 例、179 例）が mITT とされ、mITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。無作為化後の中止例

⁹⁾ プラセボ群、本薬 50、100 及び 200 mg 群の投与 2 時間後の頭痛消失割合（主要評価項目）をそれぞれ 21.3、28.6、31.4 及び 38.8%（以下同順）、投与 2 時間後の頭痛改善割合（副次評価項目）をそれぞれ 47.7、59.0、64.8 及び 65.0%と仮定した。有意水準を両側 5%、必要症例数を計 624 例（190 例、81 例、190 例、163 例）とした場合、主要評価項目の解析（主要評価項目について本薬 200 mg とプラセボの比較）及び 2 つの重要な副次評価項目の解析（主要評価項目について本薬の用量反応性の評価、副次評価項目について本薬 100 mg 群とプラセボ群の比較）における全体の検出力は 85.6%となる。除外例等を考慮して、目標症例数を計 880 例（268 例、114 例、268 例、230 例）とした。

は 10 例（7 例、0 例、2 例、1 例）であり、中止理由はプロトコル違反 5 例（3 例、0 例、1 例、1 例）、被験者判断 4 例（4 例、0 例、0 例、0 例）及び追跡不能 1 例（0 例、0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失¹⁰⁾が認められた被験者の割合、及び重要な副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛改善¹¹⁾が認められた被験者の割合は、表 36 のとおりであり、主要評価項目について、本薬 200 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 36：有効性の各評価項目の結果（mITT）

	プラセボ群	本薬群		
		50 mg	100 mg	200 mg
投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 ^a	16.6 (35/211)	23.5 (20/85)	32.4 (67/207)	40.8 (73/179)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b,c}	—	1.55 [0.83, 2.87]	2.41 [1.51, 3.83]	3.46 [2.17, 5.54] p<0.001
Cochran-Armitage 傾向検定 ^c	p<0.001			
投与 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合 ^a	55.0 (116/211)	68.2 (58/85)	80.2 (166/207)	78.2 (140/179)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b,c}	—	1.76 [1.03, 2.99]	3.34 [2.16, 5.17] p<0.001	2.95 [1.89, 4.62]

a：%（達成例数/例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰分析。

c：有意水準は両側 5%。なお、検定の多重性を調整するため、初めに T1 の評価を行い、有意であった場合には次に T2 の評価を行い、有意であった場合には次に T3 の評価を行うこととされた。

T1：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較

T2：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群、本薬 50、100 及び 200 mg 群のデータを用いた Cochran-Armitage 傾向検定

T3：投与 2 時間後に頭痛改善が認められた割合について、プラセボ群と本薬 100 mg 群の比較

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 37 のとおりであった。

表 37：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (214 例)	本薬群		
		50 mg (87 例)	100 mg (208 例)	200 mg (182 例)
発現割合	23.4 (50)	50.6 (44)	70.7 (147)	80.8 (147)
主な事象				
浮動性めまい	3.3 (7)	20.7 (18)	38.0 (79)	50.0 (91)
傾眠	5.1 (11)	8.0 (7)	21.2 (44)	22.5 (41)
感覚鈍麻	0 (0)	1.1 (1)	5.8 (12)	13.2 (24)
倦怠感	1.4 (3)	6.9 (6)	11.1 (23)	11.5 (21)
無力症	0.5 (1)	5.7 (5)	6.7 (14)	9.9 (18)
疲労	0.5 (1)	1.1 (1)	2.4 (5)	3.8 (7)
異常感	0 (0)	1.1 (1)	3.4 (7)	1.6 (3)
悪心	2.3 (5)	3.4 (3)	5.3 (11)	8.8 (16)
下痢	2.3 (5)	1.1 (1)	3.4 (7)	2.7 (5)
筋力低下	0 (0)	1.1 (1)	5.3 (11)	3.8 (7)
回転性めまい	0.5 (1)	4.6 (4)	2.4 (5)	3.8 (7)
動悸	1.4 (3)	4.6 (4)	4.3 (9)	2.2 (4)

%（発現例数）

¹⁰⁾ 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失することと定義

¹¹⁾ 頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失又は軽度になることと定義

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験①（LAHJ 試験、CTD 5.3.5.1.4、実施期間 2015 年 4 月～2016 年 8 月）

前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する外国人患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 99 施設で実施された（目標症例数：2225 例（初回投与時の各群 742 例¹²⁾））。

本試験はスクリーニング期間（7 日間以内）、二重盲検投与期間（最大 8 週間）から構成され、被験者は二重盲検投与期間開始時に、片頭痛発作の頻度を低下させる薬剤の使用の有無を因子として、表 38 のとおり層別割付された。

表 38：各投与群の割付け比

投与群	初回投与	追加投与	割付比
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	3
100mg 群	100 mg	プラセボ	1
		100 mg	2
200mg 群	200 mg	プラセボ	1
		200 mg	2

治験薬は、中等度又は重度の頭痛が改善していない場合に、頭痛発作から 4 時間以内に投与することとされ、加えて片頭痛のレスキュー治療又は再発治療が必要な場合¹³⁾には治験薬の追加投与が可能とされた。また、上記に該当しない片頭痛発作の場合、当該片頭痛発作に対しては治験薬を使用せずに、その後、上記の基準に該当する次の片頭痛発作に対して治験薬を投与することが可能とされた。治験薬の最終投与から 48 時間後¹⁴⁾まで（投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後）の治験薬に対する反応を、電子患者日誌を用いて記録することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の患者とされた。

- ・ IHS の ICHD-2004（1.1 又は 1.2.1）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が 50 歳未満である。
- ・ 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。
- ・ 片頭痛発作回数が 3～8 回/月であり、頭痛日数が 15 日/月未満である。
- ・ MIDAS スコアが 11 以上である。

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投与 24 時間後まで投与が禁止された。片頭痛予防薬の開始又は変更がスクリーニング後に必要とされた場合は、試験を中止することとされた。

¹²⁾ 本薬 200、100 mg 群及びプラセボ群の頭痛消失割合をそれぞれ 18.8、13.6 及び 7.4%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、必要症例数を計 1710 例（各群 570 例）とした場合、各本薬群とプラセボ群の比較について、検出力はいずれも 90%を上回る。除外例や重要な副次評価項目（MBS）の評価等も考慮して、目標症例数を計 2225 例（各群 742 例）とした。

¹³⁾ 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の治験薬の追加投与を「再発治療」とした。

¹⁴⁾ 治験薬の追加投与を実施しなかった場合は治験薬初回投与 48 時間後、治験薬を追加投与した場合は治験薬追加投与 48 時間後までとされた。

無作為化された 2231 例（プラセボ群 742 例、本薬 100 mg 群 744 例（100 mg/プラセボ：248 例、100 mg/100 mg：496 例）、200 mg 群 745 例（200 mg/プラセボ：249 例、200 mg/200 mg：496 例）、以下同順）のうち、治験薬が投与された 1856 例（617 例、630 例（197 例、433 例）、609 例（203 例、406 例））が安全性評価対象集団とされ、そのうち片頭痛発作の発現から 4 時間以内に治験薬を投与し、治験薬投与後に頭痛の重症度又は症状の評価が実施された 1545 例（524 例、503 例（163 例、340 例）、518 例（171 例、347 例））が mITT とされ、mITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、治験薬を追加投与した患者は 928 例（401 例、289 例（86 例、203 例）、238 例（79 例、159 例））であり、追加投与後に頭痛の重症度又は症状の評価が実施された 734 例（330 例、225 例（68 例、157 例）、179 例（59 例、120 例））が ITT-second dose とされた。

無作為化後の中止例は 309 例（99 例、96 例（39 例、57 例）、114 例（37 例、77 例））であり、主な中止理由は、選択除外基準不適合¹⁵⁾ が 115 例（34 例、35 例（13 例、22 例）、46 例（14 例、32 例））、追跡不能が 113 例（42 例、37 例（21 例、16 例）、34 例（11 例、23 例））であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合、及び重要な副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、表 39 のとおりであり、主要評価項目について、本薬 100 及び 200 mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった。

表 39：有効性の各評価項目の結果（mITT）

	プラセボ群	本薬群	
		100 mg	200 mg
投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 ^a	15.3 (80/524)	28.2 (142/503)	32.2 (167/518)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	2.2 [1.6, 3.0] p<0.001	2.6 [2.0, 3.6] p<0.001
投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合 ^d	29.5 (144/488)	40.9 (192/469)	40.7 (196/481)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	1.7 [1.3, 2.2] p<0.001	1.6 [1.3, 2.1] p<0.001

a：%（達成例数/例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰分析。

c：有意水準は片側 2.5%。検定の多重性を調整するため、初めに T1 の評価を行い、有意であった場合には次に T2 の評価を行い、以降 T3、T4 の順で同様に評価を行うこととされた。

T1：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較

T2：投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較

T3：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 100 mg 群の比較

T4：投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 100 mg 群の比較

d：%（達成例数/治験薬投与時に MBS が認められた例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に MBS の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

安全性について、治験薬の初回投与 48 時間後及び治験薬の初回投与から最終投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 40、41 のとおりであった。

¹⁵⁾ 無作為化後に臨床検査値が得られる規定となっていたため、当該臨床検査値に基づき選択除外基準不適合と判断された患者が含まれる。

表 40：初回投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (617 例)	本薬群	
		100 mg (630 例)	200 mg (609 例)
発現割合	16.0 (99)	36.3 (229)	42.2 (257)
主な事象			
浮動性めまい	3.4 (21)	12.5 (79)	16.3 (99)
錯感覚	2.1 (13)	5.7 (36)	7.9 (48)
傾眠	2.3 (14)	5.7 (36)	5.4 (33)
悪心	1.9 (12)	3.0 (19)	5.3 (32)
疲労	0.3 (2)	4.1 (26)	3.1 (19)

%（発現例数）

表 41：初回投与から最終投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ/ プラセボ群 ^a (617 例)	本薬群			
		100 mg/ プラセボ ^a (197 例)	100 mg/ 100 mg ^a (433 例)	200 mg/ プラセボ ^a (203 例)	200 mg/ 200 mg ^a (406 例)
発現割合	16.4 (101)	33.0 (65)	37.9 (164)	45.3 (92)	41.4 (168)
主な事象					
浮動性めまい	3.4 (21)	13.7 (27)	12.0 (52)	17.2 (35)	16.0 (65)
錯感覚	2.1 (13)	4.6 (9)	6.2 (27)	10.3 (21)	6.7 (27)
傾眠	2.3 (14)	6.1 (12)	5.5 (24)	3.9 (8)	6.2 (25)
悪心	1.9 (12)	1.5 (3)	3.7 (16)	4.9 (10)	5.4 (22)
疲労	0.3 (2)	3.6 (7)	4.4 (19)	3.4 (7)	3.0 (12)

%（発現例数）

a：初回投与量/2 回目投与量

死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ/プラセボ群で 1 例（非心臓性胸痛）、本薬 200 mg/プラセボ群で 1 例（高血圧）、本薬 200 mg/200 mg 群で 1 例（喘息）が認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験②（LAHK 試験、ブリッジング対象試験、CTD 5.3.5.1.5、実施期間 2016 年 5 月～2017 年 6 月）

前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する外国人患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 125 施設で実施された（目標症例数 2968 例（各群 742 例）¹⁶⁾）。

本試験はスクリーニング期間（7 日間以内）、二重盲検投与期間（最大 8 週間）から構成され、被験者は二重盲検投与期間開始時に、片頭痛発作の発現割合を低下させる薬剤の使用の有無を因子として、表 42 のとおり層別割付された。

¹⁶⁾ 本薬 200 mg、本薬 100 mg 群、本薬 50 mg 群及びプラセボ群の初回投与 2 時間後の頭痛消失割合をそれぞれ 18.8、13.6、13.9 及び 7.4%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、必要症例数を計 2280 例（各群 570 例）とした場合、各本薬群とプラセボ群の比較について、検出力はいずれも 90%を上回る。以上に加えて、除外例や重要な副次評価項目（MBS）の評価等も考慮して、目標症例数を計 2968 例（各群 742 例）とした。

表 42：各投与群の割付け比

投与群	初回投与	追加投与	割付け比
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	3
50 mg 群	50 mg	プラセボ	1
		50 mg	2
100 mg 群	100 mg	プラセボ	1
		100 mg	2
200 mg 群	200 mg	プラセボ	1
		200 mg	2

治験薬は、中等度又は重度の頭痛が改善していない場合に、頭痛発作から 4 時間以内に投与することとされ、加えて、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療が必要な場合¹³⁾には治験薬の追加投与が可能とされた。また、上記に該当しない片頭痛発作の場合、当該片頭痛発作に対しては治験薬を使用せずに、その後、上記に該当する次の片頭痛発作に対して治験薬を投与することが可能とされた。治験薬の最終投与から 48 時間後まで（投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後）の治験薬に対する反応を、電子患者日誌を用いて記録することとされた。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の患者とされた。

- IHS の ICHD-2004 の診断基準（1.1 又は 1.2.1）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発作時の年齢が 50 歳未満である。
- 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。
- 1 カ月あたりの片頭痛発作回数が 3～8 回/月であり、頭痛日数が 15 日/月未満である。
- MIDAS スコアが 11 以上である。

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投与 24 時間後まで投与が禁止された。片頭痛予防薬の開始又は変更がスクリーニング後に必要とされた場合は、試験を中止することとされた。

無作為化された 3005 例（プラセボ群 751 例、本薬 50 mg 群 750 例（50 mg/プラセボ：249 例、50 mg/50 mg：501 例）、100 mg 群 754 例（100 mg/プラセボ：252 例、100 mg/100 mg：502 例）、200 mg 群 750 例（200 mg/プラセボ：249 例、200 mg/200 mg：501 例）、以下同順）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 2583 例（645 例、654 例（225 例、429 例）、635 例（212 例、423 例）、649 例（215 例、434 例））が安全性解析対象集団とされ、そのうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬を投与し、治験薬投与後に頭痛の重症度又は症状の評価が実施された被験者 2156 例（540 例、556 例（190 例、366 例）、532 例（173 例、359 例）、528 例（176 例、352 例））が mITT とされ、mITT が主要な有効性解析対象集団とされた。なお、治験薬を追加投与した患者は 1141 例（361 例、302 例（96 例、206 例）、260 例（83 例、177 例）、218 例（74 例、144 例））であり、追加投与後に頭痛の重症度又は症状の評価が実施された 912 例（297 例、258 例（83 例、175 例）、198 例（66 例、132 例）、159 例（56 例、103 例））が ITT-second dose とされた。

無作為化後の試験中止例は 373 例（89 例、87 例（23 例、64 例）、112 例（36 例、76 例）、85 例（32 例、53 例））であり、主な中止理由は、追跡不能 123 例（29 例、27 例（7 例、20 例）、37 例（10 例、27 例）、30 例（10 例、20 例））、選択除外基準不適合¹⁵⁾が 112 例（30 例、28 例（6 例、22 例）、27 例（7 例、20 例）、27 例（11 例、16 例）、被験者の希望 65 例（15 例、15 例（6 例、9 例）、25 例（11

例、14 例）、10 例（4 例、6 例））、治験実施計画書不遵守 60 例（12 例、14 例（4 例、10 例）、20 例（6 例、14 例）、14 例（7 例、7 例））であった。

有効性について、主要評価項目とされた初回投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合、及び重要な副次評価項目とされた治験薬投与 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、表 43 のとおりであり、主要評価項目について、本薬群はいずれもプラセボ群と比較して有意に高かった。

表43：有効性の各評価項目の結果（mITT）

	プラセボ群 (540 例)	本薬群		
		50 mg (556 例)	100 mg (532 例)	200 mg (528 例)
初回投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 ^a	21.3 (115/539)	28.6 (159/556)	31.4 (167/532)	38.8 (205/528)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	1.5 [1.1, 1.9] p=0.003	1.7 [1.3, 2.2] p<0.001	2.3 [1.8, 3.1] p<0.001
初回投与 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合 ^d	33.5 (172/514)	40.8 (209/512)	44.2 (221/500)	48.7 (235/483)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	1.4 [1.1, 1.8] p=0.009	1.6 [1.2, 2.0] p<0.001	1.9 [1.4, 2.4] p<0.001

a：%（達成例数/初回投与時点で軽度以上の頭痛が認められた例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として扱うこととされた。

b：投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰分析

c：有意水準は片側 2.5%。検定の多重性を調整するため、初めに T1 の評価を行い、有意であった場合には次に T2 の評価を行い、以降 T3、T4、T5、T6 の順で同様に評価を行うこととされた。

T1：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較

T2：投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 200 mg 群の比較

T3：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 100 mg 群の比較

T4：投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 100 mg 群の比較

T5：投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 50 mg 群の比較

T6：投与 2 時間後に MBS 消失が認められた割合について、プラセボ群と本薬 50 mg 群の比較

d：%（達成例数/治験薬投与時に MBS が認められた例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に MBS の評価結果が得られなかった症例は、未達として扱うこととされた。

安全性について、治験薬の初回投与 48 時間後及び初回投与から最終投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 44、45 のとおりであった。

表 44：初回投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (645 例)	本薬群		
		50 mg (654 例)	100 mg (635 例)	200 mg (649 例)
発現割合	11.6 (75)	25.4 (166)	36.1 (229)	39.0 (253)
主な事象				
浮動性めまい	2.5 (16)	8.6 (56)	18.1 (115)	18.0 (117)
傾眠	2.0 (13)	5.4 (35)	4.6 (29)	6.5 (42)
錯感覚	0.9 (6)	2.4 (16)	5.8 (37)	6.6 (43)
疲労	0.9 (6)	2.8 (18)	4.1 (26)	4.8 (31)
悪心	1.2 (8)	2.8 (18)	3.3 (21)	2.6 (17)

%（発現例数）

表 45：初回投与から最終投与 48 時間後までに認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ/ プラセボ 群 ^a (645 例)	本薬群					
		50 mg/ プラセボ ^a (225 例)	50 mg/ 50 mg ^a (429 例)	100 mg/ プラセボ ^a (212 例)	100 mg/ 100 mg ^a (423 例)	200 mg/ プラセボ ^a (215 例)	200 mg/ 200 mg ^a (434 例)
発現割合	11.6 (75)	26.2 (59)	25.2 (108)	41.5 (88)	33.6 (142)	38.6 (83)	39.2 (170)
主な事象							
浮動性めまい	2.5 (16)	8.0 (18)	9.1 (39)	18.9 (40)	17.7 (75)	14.4 (31)	19.8 (86)
錯感覚	0.9 (6)	2.7 (6)	2.3 (10)	7.5 (16)	5.0 (21)	6.0 (13)	6.9 (30)
傾眠	2.0 (13)	4.9 (11)	5.6 (24)	4.7 (10)	4.5 (19)	5.6 (12)	6.9 (30)
疲労	0.9 (6)	2.7 (6)	2.8 (12)	6.6 (14)	2.8 (12)	5.6 (12)	4.4 (19)
悪心	1.2 (8)	2.7 (6)	2.8 (12)	3.8 (8)	3.1 (13)	1.9 (4)	3.0 (13)

%（発現例数）

a：初回投与量/2 回目投与量

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ/プラセボ群で 1 例（胆石症）、本薬 50 mg/50 mg 群で 1 例（下垂体の良性腫瘍）、本薬 100 mg/100 mg 群で 1 例（低血圧）、本薬 200 mg/200 mg 群で 2 例（外科手術、失神寸前の状態各 1 例）が認められ、このうち、本薬 100 mg/100 mg 群の低血圧、本薬 200 mg/200 mg 群の失神寸前の状態は治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 200 mg/200 mg 群で 1 例（浮動性めまい・疲労）認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.3.3 海外第Ⅲ相試験③（LAIJ 試験、CTD 5.3.5.1.6、実施期間 2019 年 6 月～継続中、データカットオフ：2020 年 6 月）

複数回の片頭痛発作に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、外国人片頭痛患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験が海外 125 施設で実施された（目標症例数 1600 例¹⁷⁾）。

本試験はスクリーニング期間（3～30 日間）、二重盲検投与期間（最大 4 カ月間）、非盲検投与期間（最大 12 カ月間）から構成され、被験者は二重盲検投与期間開始時に、表 46 のとおり割り付けられた。

表 46：各投与群の割付け比

投与群	投与治験薬 ^a				割付け比
	1 回目発作時	2 回目発作時	3 回目発作時	4 回目発作時	
コントロール 1 群	プラセボ	プラセボ	50 mg	プラセボ	1
コントロール 2 群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	50 mg	1
100 mg 群	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	2
200 mg 群	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	2

a：4 回の片頭痛発作に対して決められた順序で治験薬を投与することとされ、治験薬の投与間隔は少なくとも 48 時間空けることとされた。

¹⁷⁾ 本薬 100 mg 群及びプラセボ群の初回投与 2 時間後の頭痛消失割合をそれぞれ 29 及び 19%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、必要症例数を計 1140 例（各群 380 例）とした場合、本薬 100 mg 群とプラセボ群の比較について検出力は 90%を上回る（本薬 200 mg 群とプラセボ群の比較については、それ以上の検出力が期待される）。また、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で投与 2 時間以内に頭痛消失する割合について、複数回の片頭痛発作の相関係数を本薬で 0.3 及びプラセボで 0.2、本薬とプラセボについて各片頭痛の消失割合は一貫していると仮定し、各群 260 例とした場合、本薬 200 mg 群とコントロール群の比較における検出力は 90%を上回り、本薬 100 mg 群とコントロール群の比較における検出力は約 90%であった。除外例等も考慮して、目標症例数を計 1600 例とした。

二重盲検期において、治験薬は、中等度又は重度の頭痛が改善しておらず、他の片頭痛治療薬を使用していない場合に、頭痛発作から4時間以内に投与することとされ、治験薬投与から48時間後まで（投与前、投与0.5、1、2、4、6、24及び48時間後）の治験薬に対する反応を、電子患者日誌を用いて記録することとされた。なお、次の治験薬の投与には前の治験薬投与から少なくとも48時間の間隔が必要とされた。非盲検期においては、被験者は二重盲検期の投与群に関わらず、本薬100 mgが投与され、有効性または忍容性に基づき50 mg又は200 mgに変更することが可能とされた。

主な選択基準は、以下に該当する18歳以上の患者とされた。

- IHSのICHD-3（1.1又は1.2.1）に基づく前兆のある又は前兆のない片頭痛の既往歴を有し、最初の発症時の年齢が50歳未満である。
- 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。
- 片頭痛発作回数が3～8回/月であり、頭痛日数が15日/月未満である。
- MIDASスコアが11以上である。

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投与24時間後まで投与が禁止された。片頭痛予防薬の開始又は変更がスクリーニング後に必要とされた場合は、試験を中止することとされた。

無作為化された1613例（コントロール群538例（コントロール1群：269例、コントロール2群：269例）、本薬100 mg群539例、200 mg群536例、以下同順）のうち、治験薬が1回以上投与された1471例（500例（249例、251例）、485例、486例）が安全性解析対象集団とされ、さらに軽度以上の片頭痛発作に対して治験薬を投与し、投与2時間後までに頭痛の重症度又は症状の評価が実施された1412例（487例（243例、244例）、459例、466例）がITTとされた。また、無作為化された被験者のうち、ITTの評価対象となる片頭痛発作に対し、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1099例（コントロール群393例、本薬100 mg群356例、200 mg群350例）が、ITT-consistencyとされた。ITT及びITT-consistencyが有効性の主要な解析対象集団とされた。

無作為化された被験者のうち、二重盲検投与期間中の試験中止例は300例（81例（40例、41例）、108例、111例）であり、主な中止理由は、有害事象81例（6例（2例、4例）、37例、38例）、被験者の希望¹⁸⁾96例（25例（13例、12例）、37例、34例）、プロトコル違反37例（17例（9例、8例）、5例、15例）、追跡不能36例（15例（6例、9例）、12例、9例）、有効性の欠如25例（8例（3例、5例）、9例、8例）であった。

カットオフ時点で462例が非盲検期に移行し、そのうち、治験薬が1回以上投与された401例が安全性解析対象集団とされた。これまで本薬が3170回投与され、そのうち本薬50 mgが344回（10.9%）、100 mgが2392回（75.5%）、200 mgが427回（13.5%）投与された。

有効性について、主要評価項目とされた初回投与2時間後に頭痛消失が認められた患者の割合、及び片頭痛発作3回のうち2回以上で投与2時間以内に頭痛消失が認められた患者の割合は、表47のとおりであり、本薬群はいずれもコントロール群との間に有意差が認められた。

¹⁸⁾ COVID-19 流行に伴う中止も含む。

表47：主要評価項目の結果

	コントロール群	本薬群	
		100 mg	200 mg
初回投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 ^a (ITT)	8.4 (37/443)	25.8 (108/419)	29.3 (127/434)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	3.83 [2.56, 5.73] p<0.001	4.56 [3.07, 6.77] p<0.001
片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 ^d (ITT-consistency)	4.3 (16/373)	14.4 (49/340)	24.4 (82/336)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b p 値 ^{b, c}	—	3.77 [2.10, 6.76] p<0.001	7.24 [4.13, 12.67] p<0.001

a：%（達成例数/初回投与時点で軽度以上の頭痛が認められた例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：投与群、地域を共変量としたロジスティック回帰分析

c：検定の多重性を調整するために、主要評価項目についての本薬 200 mg 群とプラセボ群の比較及び本薬 100 mg 群とプラセボ群の比較に有意水準を分割した上で（それぞれ片側 1.25%）、グラフィカルアプローチ（Stat Med 2009, 28: 586-604）によって有意水準を再利用し、重要な副次評価項目を含めた試験全体の第一種の過誤確率が片側 2.5%となるように調整された。

d：%（達成例数/評価対象例数）。評価対象例数は、評価対象となる片頭痛発作に対して、コントロール群はプラセボが 3 回投与され、かつ有効性の評価が可能であった被験者の例数とされ、本薬群は本薬が 3 回以上投与され、かつ有効性の評価が可能であった被験者の例数とされた。なお、本薬群で本薬が 4 回投与され、かついずれも有効性の評価が可能であった場合は、最初の 3 回の片頭痛発作が評価対象とされた。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

安全性について、二重盲検投与期間における有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 48 のとおりであった。なお、非盲検期間投与期間における有害事象の発現割合は 61.6%（247/401 例）であり、3%以上に発現した有害事象は、浮動性めまい（27.4%、110/401 例）、錯感覚（12.7%、51/401 例）、疲労（10.2%、41/401 例）、悪心（8.5%、34/401 例）、回転性めまい（8.0%、32/401 例）、傾眠（7.2%、29/401 例）、無力症（5.2%、21/401 例）、平衡障害（3.2%、13/401 例）及び頭痛（3.0%、12/401 例）であった。

表 48：二重盲検投与期間における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	コントロール群		本薬群	
	コントロール 1 群 (249 例)	コントロール 2 群 (251 例)	100 mg (485 例)	200 mg (486 例)
発現割合	39.8 (99)	33.5 (84)	67.6 (328)	72.2 (351)
主な事象				
浮動性めまい	6.4 (16)	11.2 (28)	31.8 (154)	37.4 (182)
錯感覚	4.8 (12)	3.6 (9)	14.4 (70)	19.1 (93)
悪心	5.6 (14)	6.0 (15)	11.1 (54)	14.4 (70)
疲労	4.4 (11)	3.2 (8)	10.7 (52)	14.8 (72)
傾眠	2.0 (5)	2.8 (7)	6.6 (32)	11.1 (54)
回転性めまい	1.6 (4)	1.2 (3)	9.1 (44)	9.7 (47)
無力症	0.4 (1)	0.8 (2)	4.5 (22)	6.2 (30)
筋力低下	0.8 (2)	0 (0)	4.5 (22)	6.0 (29)
感覚麻痺	0.8 (2)	2.0 (5)	4.7 (23)	3.3 (16)
嘔吐	2.0 (5)	2.4 (6)	2.3 (11)	3.7 (18)
異常感	0 (0)	0.8 (2)	1.9 (9)	3.9 (19)
上腹部痛	3.6 (9)	0.8 (2)	0.2 (1)	0.8 (4)

%（発現例数）

死亡に至った有害事象は、非盲検投与期間において1例（事故¹⁹⁾）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、二重盲検投与期間においては、コントロール1群で1例（肝障害）、コントロール2群で1例（自殺念慮）、本薬100 mg群で1例（喘息）、200 mg群で3例（片麻痺性片頭痛、片頭痛、セロトニン症候群各1例）認められ、このうち、コントロール2群1例（自殺念慮）と本薬200 mg群1例（セロトニン症候群）は治験薬との因果関係は否定されなかった。非盲検投与期間においては、8例（虫垂切除・虫垂癌、粉碎骨折・骨折治療、事故、節足動物刺傷アレルギー、基底細胞癌、片頭痛、卵巣嚢胞捻転、子宮平滑筋腫各1例）で認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、二重盲検投与期間においては、コントロール1群で0.8% (2/249例)、コントロール2群で1.6% (4/251例)、本薬100 mg群で7.4% (36/485例)、200 mg群で7.4% (37/486例) で認められた。いずれかの群で1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい（コントロール1群0%、コントロール2群0%、本薬100 mg群2.3%、200 mg群1.9%）であった。

7.3.4 海外長期投与試験（LAHL 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2015 年 10 月～2019 年 8 月）

本薬を長期投与したときの安全性を検討する目的で、LAHJ 試験又は LAHK 試験を完了した外国人片頭痛患者を対象とした、非盲検試験が海外 199 施設で実施された（目標症例数：2580 例）。

本試験はスクリーニング期間、最長 12 カ月間の非盲検投与期間から構成され、被験者は、本薬 100 又は 200 mg 群に片頭痛発作の発現割合を低下させる薬剤の使用の有無を因子として、層別割付された。

用法・用量は、中等度又は重度の頭痛が改善していない場合に、頭痛発作から 4 時間以内に本薬 100 又は 200 mg を経口投与することとされ、加えて、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療が必要な場合¹³⁾ には、24 時間以内の総投与量が 200 mg を超えない範囲で追加投与が可能とされた。また、その後、非盲検投与期間中に発現した片頭痛発作に対しては、初回発作時と同様に、割り付けられた用量の本薬を投与した。治験薬の最終投与から 48 時間後まで（投与前、投与 0.5、1、2、4、24 及び 48 時間後）の治験薬に対する反応を、電子患者日誌を用いて記録することとされた。

無作為化された 2171 例（本薬 100 mg 群 1046 例、200 mg 群 1125 例、以下同順）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 2030 例（991 例、1039 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験薬投与後に片頭痛に関する評価が行われた 1981 例（969 例、1012 例）が ITT とされ、そのうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬が投与された 1954 例（954 例、1000 例）が mITT とされ、mITT が有効性解析対象集団とされた。安全性解析集団のうち、試験中止例は 1060 例（525 例、535 例）であり、主な中止理由は、被験者の希望 443 例（229 例、214 例）、有害事象 261 例（113 例、148 例）、追跡不能 195 例（102 例、93 例）、プロトコル違反 112 例（57 例、55 例）であった。安全性解析集団における本薬の投与回数の中央値（最低値、最高値）は 100 mg 群 7 回（1, 81）、200 mg 群 6 回（1, 65）であった。

有効性について、非盲検投与期 12 カ月間における片頭痛発作に対して初回投与 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合は、表 49 のとおりであった。

¹⁹⁾ 作業中に埋もれた。

表 49：非盲検投与期 12 カ月間における片頭痛発作に対して
初回投与 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合（mITT）

試験の各期間における発作の 発現時期	100 mg 群 (996 件)	200 mg 群 (9731 件)	全体 (19697 件)
全体	26.7 (2358/8837)	32.2 (2733/8479)	29.4 (5091/17316)
第一四半期	27.3 (1115/4080)	32.7 (1312/4015)	30.0 (2427/8095)
第二四半期	26.2 (558/2133)	33.0 (653/1978)	29.5 (1211/4111)
第三四半期	23.3 (343/1469)	30.7 (441/1437)	27.0 (784/2906)
第四四半期	29.6 (342/1155)	31.2 (327/1049)	30.4 (669/2204)

%（治験薬投与 2 時間後に頭痛消失が認められた回数/合計の片頭痛発作回数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった場合、頭痛消失が認められないとして取り扱うこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合及びいずれかの群で 3%以上に発現した事象は、表 50 のとおりであった。

表 50：有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	100 mg (991 例)	200 mg (1039 例)	全体 (2030 例)
発現割合	45.1 (447)	52.5 (545)	48.9 (992)
主な事象			
浮動性めまい	15.7 (156)	21.2 (220)	18.5 (376)
傾眠	7.8 (77)	9.1 (95)	8.5 (172)
錯感覚	5.3 (53)	8.3 (86)	6.8 (139)
疲労	4.7 (47)	6.2 (64)	5.5 (111)
悪心	3.9 (39)	5.3 (55)	4.6 (94)

%（発現例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本薬 100 mg 群で 3 例（四肢腫瘍、よう、蜂巣炎各 1 例）、200 mg 群で 8 例（徐脈・洞結節機能不全、胃炎・副鼻腔炎・尿路感染、急性胆嚢炎、憩室炎、腰部脊柱管狭窄症、再発甲状腺癌、腎結石症、子宮内膜症各 1 例）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。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 100 mg 群で 11.4%（113/991 例）、200 mg 群で 14.2%（148/1039 例）で認められ、いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、浮動性めまい（本薬 100 mg 群 2.8%、200 mg 群 4.2%、以下同順）、傾眠（1.4%、1.1%）、錯感覚（0.8%、1.8%）、疲労（0.5%、1.6%）、悪心（0.7%、1.3%）であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、片頭痛治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。片頭痛は、片側性で拍動性の中等度から重度の頭痛発作が繰返し生じ、発作は 4～72 時間持続する特徴を有する一次性頭痛であり、頭痛に加えて、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏等を伴うことも多く、日常動作で頭痛が増悪するため日常生活や社会活動に大きな支障をきたす疾患である（Headache 2017; 57: 1532-44、Cephalalgia 2016; 36: 422-30 等）。片頭痛には前兆（aura）と呼ばれる前駆症状を伴うもの（migraine with aura）と伴わないもの（migraine without aura）があるが、繰り返される頭痛発作の特徴は共通している。本邦における片頭痛有病率は 8.4%であり、男性より女性で高く（男女比（女／男）：約 3.6）（Cephalalgia

1997; 17: 15-22)、特に 30 歳代及び 40 歳代女性の有病率はそれぞれ 17.6%及び 18.4%と高い (Headache 2004; 44: 8-19)。

片頭痛治療は、発作を速やかに消失させる急性期治療と発作を抑制する予防療法に大別される。急性期治療薬としてアセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、トリプタン系薬剤及び制吐剤があり、単独又は併用で用いられ、片頭痛の重症度に応じた治療が推奨されている (国内ガイドライン)。また、トリプタン系薬剤等による急性期治療で頭痛発作が軽減しない患者、又は痛みは改善するが頻回の頭痛発作のために日常生活に支障をきたす患者は、予防療法の適応となる。

国内ガイドラインでは、理想的な急性期治療として痛みと随伴症状を迅速に消失させること、効果が一定していること、再発がないこと等が記載されており、現在ではトリプタン系薬剤が第一選択薬として用いられている。しかしながら、現在の急性期治療には、既存薬では十分な効果が得られない患者がいる、トリプタン系薬剤は脳心血管疾患の既往を有する患者は安全性上の懸念で投与できない場合があるといった問題がある。

本薬は、選択的な 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、片頭痛患者を対象とした国内外の臨床試験において、急性期治療としての本薬の有効性が示され、効果発現時期は投与 30 分～1 時間後と早期であること、長期間の複数回投与において一貫した有効性が維持されることも確認された。安全性に関しては、中枢神経系の有害事象の発現割合は高いものの、安全性上の重大な懸念は示されなかった。加えて、トリプタン系薬剤の効果不十分例においても本薬の有効性が示された (「7.R.3.3 有効性に影響を与える因子について」の項参照)。また、本薬は血管収縮作用を示さないことから (「3.R.2 副次的薬理試験について」の項参照)、国内外の臨床試験では、トリプタン系薬剤の投与が禁忌とされている脳心血管疾患の既往又は合併症を有する片頭痛患者も組入れ可能とされ、これらの患者においても本薬の有効性及び安全性が確認された (「7.R.3.3 有効性に影響を与える因子について」及び「7.R.4.2 心血管関連の有害事象について」の項参照)。なお、AHS のガイドラインにおいて、トリプタン系薬剤では禁忌とされている脳心血管疾患を合併する患者に対しては、本薬等の使用が推奨されている (Headache 2019; 59: 1-18)。一方で、本薬は中枢神経抑制作用を有することから、急性期治療の際に、併存疾患に対して中枢神経抑制作用を有する薬剤を使用している状況では、本薬よりトリプタン系薬剤を使用することが適切と考える。

以上より、本薬は、選択的な 5-HT_{1F} 受容体作動作用を有する新規作用機序の薬剤として、片頭痛の急性期治療薬の新たな選択肢となり、加えて、トリプタン系薬剤の投与が禁忌とされている脳心血管疾患の既往又は合併症を有する片頭痛患者等、既存の治療薬では治療が不十分であった患者に対しても投与可能な薬剤と位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。片頭痛は日常生活及び社会活動に大きな支障をきたす疾患であることから、頭痛発作が生じた場合には、頭痛及び随伴症状を速やかに消失させ、日常生活等への影響を最小限に留めることが重要であり、急性期治療の意義は大きい。急性期治療として、軽度～中等度の片頭痛発作に対してはアセトアミノフェン又は NSAIDs が、NSAIDs で効果不十分な片頭痛発作や中等度以上の片頭痛発作に対してはトリプタン系薬剤等が現在使用されているものの、これら既存の急性期治療薬では十分な効果が得られない場合があり、脳心血管疾患の既往等を有するためにトリプタン系薬剤等の使用が禁忌とされている患者も存在する。トリプタン系薬剤とは異なる作用機序を有する本薬は、臨床試験成績から片頭痛における頭痛及び MBS 症状を消失又は改善すること (「7.R.3 有効性について」の項参照)、トリプタン系薬剤等の使用が禁忌とされている脳心血管疾患を有する患者にも投与可能で

あること（「7.R.4.2 心血管関連の有害事象について」の項参照）が示されたことから、急性期治療薬の新たな選択肢として臨床現場に提供する意義はあると判断する。ただし、本薬の中枢神経抑制作用による副作用については、臨床使用上の明らかなリスクであり、医療従事者及び患者に適切に注意喚起する必要がある（「7.R.4 安全性について」の項参照）。

7.R.2 臨床データパッケージの適切性について

申請者は、海外臨床成績を外挿することを含む臨床データパッケージの適切性について、以下のよう

① 開発経緯

本薬が血管収縮作用を有さない 5-HT_{1F} 受容体作動薬であることを考慮し、トリプタン系薬剤では効果不十分であった患者や、トリプタン系薬剤の投与が禁忌又は慎重投与に該当する患者に対しても使用可能な急性期治療薬と位置付けて開発することを想定したこと等から、トリプタン系薬剤に対する本薬の有効性での優位性を示すことは必須ではないと考えた。したがって、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験は、トリプタン系薬剤の投与が禁忌又は慎重投与とされている心血管系疾患（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）の既往を有する患者の組入れが可能なプラセボ対照試験とした。また、本邦での開発をブリッジング戦略により臨床データパッケージを構築する計画とし、内因性及び外因性民族的要因について以下の検討を行った。

内因性民族的要因について、日本人及び白人健康被験者を対象とした LAIE 試験の結果、有害事象の発現割合は日本人被験者で白人被験者よりも高かったものの（「7.1.1 海外第 I 相試験」の項参照）、ラスミジタンの PK パラメータは日本人と白人で類似していたこと（「6.R.1 ラスミジタンの PK の国内外差について」の項参照）、国際的な診断基準を用いた疫学調査の結果から片頭痛の有病率、男女比（男性に比べて女性の方が有病率が高い）及び患者の年齢に国内と欧米で大きな違いはないと考えたことから大きな内因性の民族差はないと考えた。

外因性民族的要因について、国内外で片頭痛の診断や分類には ICHD-3 が用いられていることや、日本と欧米で急性期治療及び予防治療の内容にそれぞれ大きな違いはないことから、大きな外因性の民族差はないと考えた。

これらの検討結果に加え、海外第Ⅲ相試験である LAHK 試験において米国の承認用量（50、100 及び 200 mg）で本薬の有効性が検証され、高用量になるほど有効性が大きくなる用量反応関係が示されたことから、LAHK 試験をブリッジング対象試験とし、ブリッジング試験として国内第Ⅱ相試験（LAIH 試験）を計画し、以下のブリッジング成立要件を設定した。また、LAIH 試験では、ブリッジング対象試験である LAHK 試験と同様に、本薬 50、100 及び 200 mg 群の全ての用量群で主要評価項目である投与 2 時間後の頭痛消失のプラセボ群に対する優越性を示すことは必要となる症例数の登録が困難であったことから、本薬 200 mg 群では主要評価項目である投与 2 時間後の頭痛消失で、本薬 100 mg 群では副次評価項目である投与 2 時間後の頭痛改善でプラセボ群に対する優越性を示す計画とした。

- 頭痛消失が認められた被験者の割合について本薬 200 mg 群がプラセボ群に対する優越性を示すこと。
- 頭痛消失が認められた被験者の割合について Cochran-Armitage 傾向検定で線形の増加傾向（プラセボ群/本薬 50 mg 群/100 mg 群/200 mg 群）が確認されること。
- 頭痛改善が認められた被験者の割合について本薬 100 mg 群がプラセボ群に対する優越性を示すこと。

- 頭痛消失が認められた被験者の割合について LAIH 試験と LAHK 試験との間で用量反応傾向の視覚的類似性が示されること。

② ブリッジング戦略により海外試験成績を外挿することの妥当性

LAIH 試験において、事前に規定した上記のブリッジング成立要件をすべて満たす結果が得られた（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。LAIH 試験と LAHK 試験の被験者背景を比較した結果、体重及び BMI は LAIH 試験で LAHK 試験よりも小さく、片頭痛の罹患年数や片頭痛予防薬を併用していた被験者割合は LAIH 試験で LAHK 試験よりも大きかったものの、これらの要因に関する部分集団の結果から、いずれの集団でも有効性が認められたことから（表 51）、LAIH 試験と LAHK 試験の被験者背景の違いは有効性に影響を及ぼすものではないと考える。安全性について、LAIH 試験における本薬群の有害事象の発現割合（50 mg 群：50.6%、100 mg 群：70.7%、200 mg 群：80.8%）は、海外臨床試験（P3 pool²⁰⁾）（50 mg 群：25.4%、100 mg 群：36.2%、200 mg 群：40.5%）と比較して高かったものの、LAIH 試験の実施時には LAHJ 試験及び LAHK 試験の実施時よりも本薬の安全性情報が蓄積され、同意説明文書で多くの種類の有害事象に関する情報が提供されていたことが影響した可能性や、これらの試験間で有害事象の収集方法が異なり、LAIH 試験では有害事象がより詳細に収集された可能性があると考え。また、LAIH 試験で認められた有害事象の多くは軽度かつ一過性であり、有害事象の発現状況に国内外で違いがないこと（「7.R.4 安全性について」の項参照）、及び LAIH 試験の有害事象の発現割合は同時期に実施された外国人を対象とした LAIJ 試験の初回投与時の有害事象の発現割合とは類似していたことから、本薬の安全性についても大きな国内外差は示されていないと考える。

表 51：LAIH 試験及び LAHK 試験における被験者背景別の
投与 2 時間後に頭痛消失を認めた被験者の割合

	LAIH 試験 (mITT)				LAHK 試験 (corrected mITT ^{a)})			
	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群	プラセボ群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群
全体 集団	16.6 (35/211)	23.5 (20/85)	32.4 (67/207)	40.8 (73/179)	21.0 (112/534)	28.3 (154/544)	31.4 (164/523)	38.8 (202/521)
体重 ^{b)}								
中央値 以下	13.5 (15/111)	24.4 (11/45)	29.4 (32/109)	37.3 (31/83)	19.9 (53/266)	29.0 (81/279)	30.8 (84/273)	42.3 (104/246)
中央値超	20.0 (20/100)	22.5 (9/40)	35.7 (35/98)	43.8 (42/96)	22.1 (59/267)	27.7 (73/264)	32.1 (80/249)	35.4 (97/274)
片頭痛の罹患年数 ^{c)}								
中央値 以下	11.2 (12/107)	20.9 (9/43)	33.0 (32/97)	39.4 (37/94)	20.8 (59/283)	28.7 (76/265)	34.0 (83/244)	42.8 (116/271)
中央値超	22.1 (23/104)	26.2 (11/42)	31.8 (35/110)	42.4 (36/85)	21.1 (53/251)	28.0 (78/279)	29.0 (81/279)	34.1 (85/249)
試験期間中の片頭痛予防薬の使用								
あり	19.8 (16/81)	24.2 (8/33)	32.0 (24/75)	37.9 (25/66)	14.2 (15/106)	22.3 (23/103)	23.8 (24/101)	28.0 (26/93)
なし	14.6 (19/130)	23.1 (12/52)	32.6 (43/132)	42.5 (48/113)	22.7 (97/427)	29.7 (131/441)	33.2 (140/422)	41.2 (176/427)

%（達成例数/評価対象例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

a：mITT のうち、投与時点で中等度以上の頭痛が認められていた被験者。

b：LAIH 試験及び LAHK 試験の中央値はそれぞれ 56.0 及び 78.9 kg であった。

c：LAIH 試験及び LAHK 試験の中央値はそれぞれ 23.7 及び 16.1 年であった。

²⁰⁾ LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合データ

以上の①及び②の検討結果から、LAIH 試験と LAHK 試験のブリッジングは成立し、海外の第Ⅲ相試験の結果を日本人に外挿することが可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。LAIH 試験開始前に検討された内因性及び外因性民族的要因の比較結果から、ブリッジング戦略を採るにあたり問題となるような国内外差は示されていないかった。LAIH 試験と LAHK 試験の間で、体重、BMI 等の被験者背景や有害事象の発現割合に差異が認められたものの、申請者の説明を踏まえると、これらの国内外差はブリッジング成立の可否に関わる重大な問題ではないと判断する。ブリッジング成立要件、及び実施可能性を考慮した解析計画にも大きな問題はなく、また、得られた LAIH 試験の結果から事前に規定されたブリッジング成立要件は満たされたものと判断できることから、LAHJ 試験及び LAHK 試験の成績を日本人片頭痛患者に外挿して本薬の有効性を評価することは可能と判断する。ただし、日本人片頭痛患者での適切な用法・用量については、急性期治療に求められる有効性と各用量の効果の大きさ、及び各用量のベネフィット・リスクバランスを踏まえた上で、より詳細な検討が必要と考える（「7.R.6 用法・用量について」の項参照）。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 主要評価項目の妥当性について

申請者は、主要評価項目の妥当性について、以下のように説明した。海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験）では、治験薬投与 2 時間後の頭痛消失を主要評価項目に設定した。投与 2 時間後の頭痛消失は、IHS の臨床試験ガイドライン（Cephalalgia 2019; 39: 687-710）において、最も重要な臨床的意義のある急性期治療薬の有効性の指標とされ、主要評価項目として推奨されている。また、当該ガイドラインでは片頭痛の複雑な疾患特性を踏まえ、急性期治療における有効性の評価は頭痛のみでは不十分であり、随伴症状（悪心、嘔吐、音過敏及び光過敏）に対する指標でも有効性が確認されることも必要とされていることを踏まえ、投与 2 時間後の MBS の消失を重要な副次評価項目に設定して評価した。加えて、既承認の急性期治療薬の臨床試験において有効性の主要評価項目とされた頭痛改善も評価するため、投与 2 時間後の頭痛改善も副次評価項目に設定して評価した。

ブリッジング試験として実施した LAIH 試験においても、ブリッジング対象試験である LAHK 試験と同様の評価が可能となるよう治験薬投与 2 時間後の頭痛消失を主要評価項目に、投与 2 時間後の MBS の消失及び頭痛改善を副次評価項目とした。

機構は、以下のように考える。片頭痛の患者では、頭痛による日常生活への支障が問題となるものの、支障の原因となる主たる症状は痛みの強度や随伴症状であり、国内ガイドラインにおいても理想的な治療の要素として痛みと随伴症状を迅速に消失することがあげられている。さらに、IHS の臨床試験ガイドラインにおいて頭痛消失が临床上重要な評価項目として示されていることを考慮すると、海外第Ⅲ相試験において投与 2 時間後の頭痛消失を主要評価項目とし、投与 2 時間後の MBS 消失を重要な副次評価項目としたことは妥当である。また、既承認の急性期治療薬の臨床試験における主要評価項目を踏まえ、投与 2 時間後の頭痛改善を副次評価項目と設定したことも妥当と判断する。加えて、ブリッジング試験である LAIH 試験の主要評価項目及び副次評価項目を海外第Ⅲ相試験と同様に設定したことも妥当と判断する。

7.R.3.2 臨床試験で認められた本薬の有効性の臨床的意義について

申請者は、臨床試験で認められた本薬の有効性の臨床的意義について、以下のように説明した。LAHJ試験及びLAHK試験において、主要評価項目である投与2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び重要な副次評価項目である投与2時間後にMBS消失が認められた被験者の割合は、本薬50 mg群（LAHK試験のみ設定）、100 mg群及び200 mg群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意に高く（「7.3.1 海外第Ⅲ相試験①」及び「7.3.2 海外第Ⅲ相試験②」の項参照）、加えて、LAHK試験における投与2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は表52のとおりであり、本薬50 mg、100 mg及び200 mgのいずれの群でもプラセボ群より高かった。

表52：LAHK試験における頭痛改善が認められた被験者の割合（mITT）

	プラセボ群	本薬群		
		50 mg	100 mg	200 mg
投与2時間後に頭痛が改善した被験者の割合 ^a	48.1 (259/539)	59.4 (330/556)	66.4 (353/532)	64.8 (342/528)

a：％（発現例数/初回投与時点で軽度以上の頭痛が認められた例数）。なお、投与2時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

なお、本薬及びトリプタン系薬剤における投与2時間後までに頭痛消失が認められた被験者の割合は表53のとおりであり、試験デザインや実施地域の違い等により比較には限界はあるが、本薬50 mg、100 mg及び200 mg投与時の有効性の大きさは、各トリプタン系薬剤と大きな違いはないものとする。

表53：本薬及び各種トリプタン系薬剤の投与2時間後に頭痛消失した被験者の割合

	頭痛消失が認められた被験者の割合（％）
本薬50 mg	24、29
本薬100 mg	26～32
本薬200 mg	29～41
エレクトリプタン20 mg	14～16
エレクトリプタン40 mg	24～36
スマトリプタン50 mg	19～35
スマトリプタン100 mg	18～36
ゾルミトリプタン2.5 mg	26～36
ゾルミトリプタン5 mg	26～36
ナラトリプタン2.5 mg	19～22
リザトリプタン10 mg	40～45

本薬50 mg：LAHK試験及びLAIH試験の結果のみ表示

本薬100 mg、200mg：LAHJ試験、LAHK試験、LAIH試験及びLAIJ試験の結果を上限及び下限値で表示
トリプタン系薬剤：以下の文献に基づき、複数試験の結果を上限及び下限値で表示

Eur Neurol 1999; 42: 173-9、Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014: CD009108、Cephalalgia 2003; 23: 463-71、Cephalalgia 2001; 21: 129-36、Cephalalgia 2002; 22: 633-58、Cephalalgia 2003; 23: 869-76、Drug Class Review on Triptans. Final Report. 2004、Lancet 2008; 372: 2115-23、CNS Drugs 2000; 13: 215-26、Headache 2003; 43: 202-13、Cephalalgia. 2002; 22: 23-32、Neurology.1997; 49: 1485-90、Br J Clin Pharmacol 2019; 85: 2487-98.

次に、LAIH試験で認められた有効性について、投与2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び投与2時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合は、事前に設定したブリッジング成立要件を満たした（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」及び「7.3.2 海外第Ⅲ相試験②」の項参照）。加えて、投与2時間後にMBS消失が認められた被験者の割合は表54のとおりであり、頭痛の随伴症状においてもプラセボ群に対する各用量群でのオッズ比はLAHJ試験（表39）及びLAHK試験（表43）と大きく異ならなかった。

表54：LAIH試験におけるMBS消失の発現状況（mITT）

	プラセボ群 (211 例)	本薬群		
		50 mg (85 例)	100 mg (207 例)	200 mg (179 例)
投与 2 時間後に MBS が消失した 被験者の割合 ^a	46.5 (73/157)	55.9 (33/59)	58.0 (87/150)	60.3 (73/121)
オッズ比 [両側 95%CI] ^b	—	1.5 [0.8, 2.7]	1.6 [1.0, 2.5]	1.8 [1.1, 2.8]

a：%（達成例数/治験薬投与時に MBS が認められた例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を共変量としたロジスティック回帰分析

また、IHS の臨床試験ガイドライン（Cephalalgia 2019; 39: 687-710）で示されている効果発現時期及び持続的な頭痛の消失について評価を行った。効果発現時期について、LAIH 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験において、頭痛消失が認められた被験者の割合に本薬の各用量群とプラセボ群との間で初めて統計学的有意差が認められた評価時点は、表 55 のとおりであった。頭痛消失の持続性については、LAIH 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験において、他の急性期治療薬を用いず、投与 2 時間後及び 24 時間後又は 48 時間後の時点で共に頭痛が消失していることを「持続的な頭痛消失」と定義して評価した結果、持続的な頭痛消失が認められた被験者の割合は表 56 のとおりであった。

表 55：頭痛消失が認められた被験者の割合について、計画された評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点（mITT）

投与群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群
LAIH 試験 ^a	投与 4 時間後	投与 1 時間後	投与 0.5 時間後
LAHJ 試験 ^b	投与 2 時間後	投与 1.5 時間後	投与 1 時間後
LAHK 試験 ^b		投与 1 時間後	投与 1 時間後

検定の多重性は調整していない。

a：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、解析から除外することとされた。

表56：LAIH試験、LAHJ試験及びLAHK試験で持続的な頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT）

		プラセボ群	本薬群		
			50 mg	100 mg	200 mg
LAIH 試験	有効性解析対象集団	211 例	85 例	207 例	179 例
	投与 24 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	10.4 (22/211)	15.3 (13/85)	20.3 (42/207)	23.5 (42/179)
	投与 48 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	12.3 (26/211)	15.3 (13/85)	19.8 (41/207)	21.2 (38/179)
LAHJ 試験	有効性解析対象集団	524 例		503 例	518 例
	投与 24 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	18.5 (97/524)		26.2 (132/503)	33.8 (175/518)
	投与 48 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	17.6 (92/524)		26.6 (134/503)	30.1 (156/518)
LAHK 試験	有効性解析対象集団	540 例	556 例	532 例	528 例
	投与 24 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	13.0 (70/539)	17.4 (97/556)	18.6 (99/532)	23.5 (124/528)
	投与 48 時間後までの持続的な頭痛消失 ^a	11.5 (62/539)	14.9 (83/556)	15.4 (82/532)	20.1 (106/528)

a：％（達成例数/評価対象例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

以上のように、本薬は片頭痛の有効性評価に重要である投与 2 時間後の頭痛の消失、MBS の消失、及び頭痛の改善について、既存の急性期治療薬であるトリプタン系薬剤と同様に、臨床的に意義のある有効性を示したと考える。また、LAHK 試験及び LAIH 試験の結果からブリッジングが成立し、海外第Ⅲ相試験の結果を日本人に外挿可能であることが示されたこと、及びブリッジング成立要件に設定していない有効性の評価項目についても国内外で同様の結果であったことから、本薬は日本人片頭痛患者においても海外臨床試験と同様の有効性を示すと考える。

機構は、以下のように考える。急性期治療薬に期待される効果として、痛みと随伴症状を迅速に消失させ、再発がなく効果が一定していることが国内ガイドラインで示されている。海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験）において、プラセボ群と比較して本薬群では投与 2 時間後に頭痛の消失が認められた被験者割合が有意に高く、MBS の消失及び頭痛の改善でも本薬の有効性を支持する結果が得られている。また、間接的な比較ではあるもののトリプタン系薬剤で得られた有効性と大きな違いはないこと、早期の効果発現と一定の効果持続が期待できる試験成績が得られていることも踏まえ、急性期治療における本薬の臨床的意義のある有効性が示されたと判断する。

日本人片頭痛患者における本薬の有効性について、LAHK 試験及び LAIH 試験の成績からブリッジング成立と判断でき、効果の発現時期及び持続時間も含めて海外臨床試験と類似した結果が示されたことから、日本人片頭痛患者でも海外臨床試験と同様の有効性は期待できると判断する。ただし、本薬 100 及び 200 mg 投与時と比べて、50 mg 投与時の有効性は数値的に小さかったことから、各用量の有効性の大きさを踏まえた適切な用法・用量については、「7.R.6 用法・用量について」の項において引き続き検討する。

7.R.3.3 有効性に影響を与える因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を与える因子について、以下のように説明した。本薬の有効性に対するベースラインの疾患特性の影響を評価するために LAIH 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験の部分集団解析を行った（表 57）。LAIH 試験の部分集団解析では心血管系リスク因子数（1 以下、2 以上）の交互

作用が示唆されたものの、いずれの部分集団でも投与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オッズ比は本薬の全用量群で1を上回っており、臨床的に意味のある交互作用ではないと考えた。また、いずれの試験の部分集団解析からもトリプタン系薬剤では効果が不十分な患者に対しても本薬が有効であることが示唆された。

表57：部分集団別の投与後2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT）

	要因	プラセボ群	本薬群		
			50 mg	100 mg	200 mg
LAIH 試験	女性	16.6 (29/175)	24.7 (18/73)	30.9 (54/175)	42.0 (60/143)
	男性	16.7 (6/36)	16.7 (2/12)	40.6 (13/32)	36.1 (13/36)
	トリプタン効果あり ^a	14.6 (22/151)	29.0 (18/62)	34.5 (51/148)	43.4 (53/122)
	トリプタン禁忌又は効果不十分 ^a	21.4 (12/56)	10.0 (2/20)	26.5 (13/49)	34.0 (16/47)
	前兆あり	11.8 (4/34)	50.0 (5/10)	42.4 (14/33)	33.3 (8/24)
	前兆なし	17.5 (31/177)	20.0 (15/75)	30.5 (53/174)	41.9 (65/155)
	心血管系リスク因子1以下	11.9 (14/118)	16.7 (8/48)	37.7 (40/106)	43.0 (43/100)
	心血管系リスク因子2以上	22.6 (21/93)	32.4 (12/37)	26.7 (27/101)	38.0 (30/79)
LAHJ 試験	女性	15.4 (69/447)	—	27.5 (112/407)	33.9 (147/433)
	男性	14.3 (11/77)	—	31.3 (30/96)	23.5 (20/85)
	トリプタン効果あり ^b	14.7 (27/184)	—	19.7 (29/147)	31.9 (53/166)
	トリプタン効果不十分 ^b	11.6 (8/69)	—	32.8 (19/58)	32.6 (15/46)
	前兆あり	12.4 (24/194)	—	26.5 (49/185)	31.2 (64/205)
	前兆なし	17.0 (56/330)	—	29.2 (93/318)	32.9 (103/313)
	心血管系リスク因子1以下	16.8 (66/392)	—	27.8 (106/381)	33.5 (129/385)
	心血管系リスク因子2以上	10.6 (14/132)	—	29.5 (36/122)	28.6 (38/133)
LAHK 試験	女性	20.7 (95/458)	30.2 (143/473)	30.5 (139/455)	39.7 (173/436)
	男性	24.7 (20/81)	19.3 (16/83)	36.4 (28/77)	34.8 (32/92)
	トリプタン効果あり ^b	12.8 (22/172)	19.4 (31/160)	28.4 (46/162)	39.2 (58/148)
	トリプタン効果不十分 ^b	14.1 (12/85)	25.8 (23/89)	27.7 (26/94)	32.1 (25/78)
	前兆あり	24.2 (60/248)	27.5 (67/244)	36.3 (87/240)	38.3 (85/222)
	前兆なし	18.9 (55/291)	29.5 (92/312)	27.4 (80/292)	39.2 (120/306)
	心血管系リスク因子1以下	20.8 (83/400)	27.1 (112/413)	30.0 (117/390)	38.2 (156/408)
	心血管系リスク因子2以上	23.0 (32/139)	32.9 (47/143)	35.2 (50/142)	40.8 (49/120)

%（達成例数/評価対象例数）。なお、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

a：以下のいずれかに該当する被験者を「トリプタン禁忌又は効果不十分」とし、トリプタン系薬剤の使用経験がある被験者のうち、以下の①～④に該当しない被験者を「トリプタン効果あり」とした。

- ・トリプタン系薬剤の使用経験がある被験者のうち、①直近で使用したトリプタン系薬剤に対する効果についての調査で「none/poor」を選択した、②トリプタン系薬剤で一貫した効果が認められなかった、③過去のトリプタン系薬剤での治療期間中に治療を中止した、又は④トリプタン系薬剤による治療中で mTOQ-6 スコアが低い又はかなり低い。
- ・トリプタン系薬剤の使用が禁忌の疾患を合併している。

b：トリプタン系薬剤の使用経験がある被験者のうち、直近で使用したトリプタン系薬剤に対する効果についての調査で「good」を選択した被験者を「トリプタン効果あり」、「poor/none」を選択した被験者を「トリプタン効果不十分」とした。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、性別、前兆の有無、トリプタン系薬剤に対する反応の有無、心血管リスク因子の数等によらず、本薬の有効性は期待できると判断する。なお、本薬の投与対象については「7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.4 複数回の片頭痛発作に対する有効性について

申請者は、本薬を長期にわたって複数回、間欠的に投与した場合の有効性について、以下のように説明した。複数回の発作に対する本薬の有効性を評価するため、4回の片頭痛発作に対して2つの異なる投与順序（プラセボ／プラセボ／本薬 50 mg／プラセボ群、又はプラセボ／プラセボ／プラセボ／本薬 50 mg 群）をコントロール群とした LAIJ 試験を実施した。複数回の片頭痛発作に対する有効性として、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割合をコントロール群（3 回のプラセボ投与）と比較した結果と、片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で頭痛消失が認められた被験者割合をコントロール群（プラセボ 3 回／本薬 50 mg 1 回）と比較した結果は表 58 のとおりであり、本薬 100 及び 200 mg 群のいずれにおいてもコントロール群と比較して複数回の発作に対する有効性が認められた。

また、本薬を最長 12 カ月間間欠的に投与したときの有効性について、LAHL 試験の 1 回の発作に対して投与 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合を四半期ごと（各被験者の観察期間を 3 カ月毎に分割）に集計した結果、頭痛消失が認められた発作の割合は試験時期によらず同程度であった（「7.3.4 海外長期投与試験」の項参照）。

日本人片頭痛患者を対象とした臨床試験では、有効性は単回投与時のみでしか検討していないが、LAIH 試験と LAHK 試験のブリッジングが成立していること（「7.R.2 臨床データパッケージの適切性について」の項参照）、LAHL 試験及び LAIJ 試験と LAIH 試験の被験者背景が類似していたこと、片頭痛の管理方法に大きな国内外差はないこと（国内ガイドライン、Cephalalgia 2018; 38: 1-211 等）から、LAIJ 試験及び LAHL 試験で認められた有効性は日本人にも期待できると考える。

表 58：LAIJ 試験において複数回の片頭痛発作に対して投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（ITT-consistency）

	コントロール群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群
片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上	4.3 (16/373)	14.4 (49/340)	24.4 (82/336)
片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上	2.6 (10/387)	7.4 (24/325)	10.8 (33/306)

%（達成例数/評価対象例数）

機構は、以下のように考える。一般的に片頭痛患者の多くは加齢に伴い改善傾向を示すと考えられているものの、10 年以上にわたり不変の患者もいることから（国内ガイドライン）、長期にわたる複数回の片頭痛発作に対して安定した有効性が期待できることは重要である。提出された試験成績は、片頭痛発作回数としては 4 回、試験期間としては 12 カ月までの限られた検討ではあるものの、長期間に複数回投与した際にも頭痛の消失等が得られることが示されており、安全性においても問題となるような長期間投与に特有の事象は認められていないことから（「7.3.3 海外第Ⅲ相試験③」及び「7.3.4 海外長期投与試験」の項参照）、本薬の長期投与時の有用性について大きな問題はないものと考ええる。一方で、急性期治療薬の過度な頻回使用は薬物乱用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する等、片頭痛の適切な管理の下で使用されることが重要と考える。

7.R.4 安全性について

機構は、国内外の臨床試験での有害事象の発現状況、以下の検討結果及び本剤の海外製造販売後に得られた安全性情報より、本薬の臨床使用における有用性を損なう程の問題点は認められていないと判断する。以上より、「7.R.3 有効性について」の項で認められた本薬の有効性を踏まえると、片頭痛患者

における本薬の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

なお、本項における安全性評価は、特に記載のない限り、国内臨床試験（二重盲検期：LAIH 試験）、並びに海外臨床試験（二重盲検期：LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合（P3 pool²⁰⁾）、長期投与期：LAHL 試験及び LAIJ 試験（2020 年 6 月 12 日カットオフ））の結果に基づき行うこととした。

7.R.4.1 神経系障害関連の有害事象について

申請者は、神経系障害関連の有害事象²¹⁾について以下のように説明した。LAIH 試験、P3 pool²⁰⁾ 及び LAHL 試験での神経系障害関連の有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で浮動性めまい、傾眠等の発現割合が用量依存的に高くなる傾向が認められた。重篤な有害事象はほとんど認められず、浮動性めまい、傾眠等の事象の多くは軽度から中等度であり、短時間で一過性の事象であった。また、本薬を複数回又は長期間投与した際に発現割合又は重症度が高くなる有害事象は認められなかった。

表 59：国内外の臨床試験における神経系障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験				P3 pool ²⁰⁾		LAHL 試験
	プラセボ群 (214 例)	50 mg 群 (87 例)	100 mg 群 (208 例)	200 mg 群 (182 例)	プラセボ群 (1262 例)	本薬群 ^a (3177 例)	本薬群 ^b (2030 例)
神経系障害関連の有害事象	7.9 (17)	29.9 (26)	51.4 (107)	65.4 (119)	6.9 (87)	26.0 (827)	33.2 (673)
浮動性めまい	3.3 (7)	20.7 (18)	38.0 (79)	50.0 (91)	2.9 (37)	14.7 (466)	18.5 (376)
錯感覚	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0.5 (1)	1.5 (19)	5.7 (180)	6.8 (139)
傾眠	5.1 (11)	8.0 (7)	21.2 (44)	22.5 (41)	2.1 (27)	5.5 (175)	8.5 (172)
感覚鈍麻	0 (0)	1.1 (1)	5.8 (12)	13.2 (24)	0.2 (3)	1.2 (39)	1.7 (34)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0 (0)

%（発現例数）

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

b：100 及び 200 mg の併合集団

片頭痛予防薬（プロプラノロール、ロメリジン塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、バルプロ酸又はアミトリプチリン）の併用が浮動性めまい及び傾眠の発現に及ぼす影響について検討した結果は表 60 のとおりであり、片頭痛予防薬の併用により浮動性めまい及び傾眠の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 60：国内外プラセボ対照試験の本薬群における片頭痛予防薬の有無別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験		P3 pool ²⁰⁾	
	予防薬の併用あり (176 例)	予防薬の併用なし (301 例)	予防薬の併用あり (544 例)	予防薬の併用なし (2633 例)
有害事象	68.8 (121)	72.1 (217)	36.9 (201)	35.4 (933)
浮動性めまい	39.2 (69)	39.5 (119)	14.9 (81)	14.6 (385)
傾眠	17.6 (31)	20.3 (61)	4.0 (22)	5.8 (153)

%（発現例数）

²¹⁾ MedDRA SOC「神経系障害」に該当する事象

海外の製造販売後安全性情報²²⁾では、神経系障害関連の事象は 404 件（うち重篤 22 件）に認められた。主な事象は浮動性めまい 122 件（同 3 件）、傾眠 61 件（同 0 件）、鎮静 35 件（同 0 件）、片頭痛 35 件（同 2 件）、錯感覚 26 件（同 1 件）、頭痛 22 件（同 0 件）、感覚鈍麻 14 件（同 1 件）であった。

機構は、本薬の中枢神経抑制作用に伴う外傷の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の臨床試験における外傷関連の有害事象の発現状況は表 61 のとおりであった。神経系障害関連と外傷関連²³⁾の有害事象がいずれも発現した被験者は、LAIH 試験の本薬群で 5 例（本薬 100 mg 群 2 例、及び本薬 200 mg 群 3 例）に認められたが、神経系障害関連の事象はいずれも、外傷関連の事象の発現前に消失していたか、外傷関連の事象の発現後に認められた。外傷関連の有害事象の内訳は本薬 100 mg 群では動物咬傷、節足動物咬傷各 1 例、本薬 200 mg 群では挫傷、中毒、サンバーン各 1 例であった。P3 pool²⁰⁾ではプラセボ群の 0.1%（1/1262 例）及び本薬群の 0.3%（9/3177 例）に認められた。いずれの試験においても重篤な有害事象は認められなかった。

表 61：国内外の臨床試験における外傷関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験				P3 pool ²⁰⁾		LAIH 試験
	プラセボ群 (214 例)	50 mg 群 (87 例)	100 mg 群 (208 例)	200 mg 群 (182 例)	プラセボ群 (1262 例)	本薬群 ^a (3177 例)	本薬群 ^b (2030 例)
外傷関連有害事象	1.9 (4/0)	2.3 (2/0)	2.9 (6/2)	3.3 (6/3)	0.5 (6/1)	1.0 (31/9)	6.4 (129/33)
節足動物刺傷	0.5 (1/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.0 (0/0)	0.1 (2/2)	0 (0/0)
挫傷	0 (0/0)	1.1 (1/0)	0 (0/0)	0.5 (1/1)	0.2 (2/0)	0.1 (2/0)	0.7 (14/6)
裂傷	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (1/0)	0.1 (2/1)	0 (0/0)
靱帯捻挫	0 (0/0)	0 (0/0)	1.0 (2/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (2/0)	0.9 (18/7)
四肢損傷	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (2/1)	0.2 (5/0)
肉離れ	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (2/0)	0.4 (8/3)
腱損傷	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (2/1)	0.1 (2/0)
歯牙破折	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (2/0)	0.1 (2/1)
節足動物咬傷	0 (0/0)	0 (0/0)	0.5 (1/1)	0 (0/0)	0.1 (1/1)	<0.1 (1/1)	0.3 (7/0)
転落	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (1/0)	<0.1 (1/1)	0.3 (7/1)
肋骨骨折	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.5 (1/0)	0 (0/0)	<0.1 (1/1)	0 (0/0)
手首関節骨折	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	<0.1 (1/1)	<0.1 (1/0)
中毒	0.9 (2/0)	0 (0/0)	1.0 (2/0)	1.1 (2/1)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
動物咬傷	0 (0/0)	0 (0/0)	0.5 (1/1)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.1 (3/1)
道路交通事故	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	<0.1 (1/0)	0.2 (5/4)
サンバーン	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0.5 (1/1)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)
重篤な有害事象	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)	0 (0/0)

%（発現例数/少なくとも 1 件以上の神経系障害関連の有害事象が認められた症例数）

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

b：100 及び 200 mg の併合集団

本薬の自動車運転に対する影響を評価するために 2 つの海外臨床試験（LAHG 試験及び LAIF 試験）が実施された。LAHG 試験では投与約 1.5 時間後の SDLP⁶⁾は、本薬 50、100 及び 200 mg のいずれの用量投与時でもプラセボ投与時との差の最小二乗平均値の 95%CI の上限が 4.4 cm（過去にプラセボと血中アルコール濃度 0.05%の被験者間で認められた SDLP の平均変化量）を超える差異が認められ、臨床的に意義のある影響が認められた。一方で、LAIF 試験では投与 8 時間後以降（8、12 及び 24 時間後）は、

²²⁾ 20 年 月 日～20 年 月 日、推定曝露期間不明。なお、20 年 月 日までの時点で 15854800 mg 販売されている。

²³⁾ MedDRA SOC「傷害、中毒および処置合併症」に該当する事象

いずれの用量群でも臨床的に意義のある影響は認められなかった（「6.2.5.2 運転能力に対する影響」の項参照）。

片頭痛患者を対象とした臨床試験での自動車運転に対する影響の評価について、LAIH 試験では、自動車運転免許を有し、評価期間中に自動車の運転が可能であった被験者を対象に、質問票を用いて交通事故及び違反行為について評価した。本薬 50 mg 群の 1 例で交通事故（駐車時に[]衝突）、本薬 200 mg 群の 2 例で違反行為（速度違反及びその他の違反各 1 例）が認められたが、いずれの被験者も、事象発現前又は発現時に片頭痛発作は認められておらず、治験薬を投与していなかった。P3 pool²⁰⁾ では本薬 100 mg 群の 1 例で交通事故が認められたが、非重篤であり、治験薬投与前に発現した事象であった。

以上より、本薬と交通事故に関連性は認められなかったが、LAIH 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験は 1 回の発作を対象とした試験デザインであったこと、LAHL 試験では本薬が間欠的に投与されたこと、LAHJ 試験及び LAHK 試験では交通事故に関連するデータを前向きに収集していないこと、交通事故に関連する有害事象の発現割合が低く、情報が限られていることから、因果関係の評価には限界がある。

海外の製造販売後安全性情報²²⁾ では、交通事故関連の有害事象²⁴⁾ は報告されておらず、外傷関連の有害事象は 8 件（うち重篤 2 件）認められた。事象の内訳は転倒 4 件（同 1 件）、頭部外傷 2 件（同 1 件）、高体温症 1 件（同 0 件）及び損傷 1 件（同 0 件）であった。外傷関連の重篤な有害事象が報告された 1 例 2 件については、本薬投与から有害事象発現までの情報はないものの、いずれも浮動性めまいによる二次的な事象と判断された。

以上より、本薬の中枢神経抑制作用による用量依存的な神経系障害関連の有害事象の発現が認められたが、認められた事象の多くは軽度又は中等度であり、治療介入を必要としていなかったことから特に重大な懸念はないと考える。したがって、浮動性めまい、注意力障害、感覚鈍麻及び会話障害については添付文書の「その他の副作用」の項で注意喚起することが妥当であると考え。一方で実臨床において運転能力の低下による自動車事故等で重篤な傷害が発生する恐れがあり、運転者である本人のみならず、事故に巻き込まれた他者に危険が及ぶ可能性があることから、本薬投与後は運転等危険を伴う機械の操作に従事しないように添付文書で注意喚起することが適切と考える。また、「運転能力の低下による重篤な傷害」を重要な潜在的リスクに設定し、医療従事者及び患者向け資材において運転等の機械操作に関する注意喚起を行うことが適切と考える。製造販売後の対応として、自動車事故による重篤な障害については発現頻度が極めて低いと考えられることから、通常的安全性監視活動により情報収集に努めることとするが、本薬の特徴的な副作用であり、運転能力に影響する可能性のあるめまい、傾眠等の神経系障害関連の事象については、製造販売後調査において情報収集する。

機構は、以下のように考える。本薬の中枢神経抑制作用から想定される神経系障害関連の有害事象について、臨床試験においてプラセボ群と比較して本薬群で浮動性めまい、傾眠等の発現割合が高くなる傾向が認められており、また自動車運転に及ぼす影響を検討した臨床試験（LAHG 試験及び LAIF 試験）の結果からも本薬による運転機能及び能力の低下が認められていることを踏まえると、医薬品リスク管理計画において「傾眠、めまい等の中枢神経症状」を重要な特定されたリスクに設定する必要がある。当該リスクへの対応として、添付文書の「重要な基本的注意」の項において本薬投与後は運転や機械操作等を行わないよう注意喚起すること、医療従事者及び患者向け資材において運転等の機械操作に関す

²⁴⁾ MedDRA PT「交通事故」に該当する事象

る情報提供を行うこと、並びに本薬の特徴的な副作用であるめまい及び傾眠が運転能力に与える影響について製造販売後調査で情報収集することは妥当と判断するが、申請者の提示した対応に加え、浮動性めまい、傾眠等の発現割合が用量依存的に増加することを適切に情報提供する必要がある。以上の判断の妥当性、注意喚起の詳細及び情報収集の方法等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7.R.4.2 心血管関連の有害事象について

申請者は、心血管関連の有害事象²⁵⁾について、以下のように説明した。片頭痛患者では心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病、高血圧及び高コレステロール血症の頻度が一般集団と比較して高いとされているが（Neurology 2010; 74: 628-35）、既存の急性期治療薬であるトリプタン系薬剤は血管収縮作用を有するため、脳・心血管疾患の既往を有する片頭痛患者での使用は禁忌とされている。一方で、本薬は選択的5-HT_{1F}受容体作動薬であり、ヒト内胸動脈、冠動脈及び中硬膜動脈を用いた非臨床試験でも血管収縮作用は認められていない（「3.2.6 ヒトの内胸動脈、冠動脈及び中硬膜動脈における血管収縮作用」の項参照）。そのため、海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験）及び国内第Ⅱ相試験（LAIH 試験）では、心血管リスクを有する片頭痛患者、及び脳・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）を有する片頭痛患者（LAHJ 試験を除く）も組入れ可能な規定で実施し、このような片頭痛患者にも本薬が使用可能か検討した。

LAIH 試験、P3 pool²⁰⁾ 及び LAHL 試験での収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍への影響は表 62 のとおりであり、脈拍及び血圧の異常が発現する割合がプラセボ群と比較して本薬群で高くなる傾向は認められなかった。

²⁵⁾ MedDRA SMQ「不整脈」「心不全」「心筋症」「中枢神経系血管障害」「塞栓および血栓」「高血圧」「虚血性心疾患」「肺高血圧症」「トルサード・ド・ポアント/QT 延長」に該当する事象、及び PT「腹痛」「上腹部痛」「下腹部痛」に該当する事象

表 62：国内外の臨床試験での臨床的に重要な血圧及び脈拍の変化（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験				P3 pool ²⁰⁾		LAHL 試験
	プラセボ群 (214 例)	50 mg 群 (87 例)	100 mg 群 (208 例)	200 mg 群 (182 例)	プラセボ群 (1233 例)	本薬群 ^a (3087 例)	本薬群 ^b (2030 例)
収縮期血圧低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.3 (8)	0.3 (6)
収縮期血圧上昇	0 (0)	0 (0)	2.4 (5)	0.5 (1)	1.5 (18)	1.1 (35)	4.6 (93)
収縮期血圧著明上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.1 (3)
拡張期血圧低下	0 (0)	0 (0)	1.0 (2)	1.6 (3)	0.2 (3)	0.3 (8)	0.1 (2)
拡張期血圧上昇	0 (0)	3.4 (3)	2.4 (5)	2.2 (4)	2.5 (31)	3.2 (99)	9.4 (190)
拡張期血圧著明上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (3)	0.3 (8)	1.0 (21)
脈拍数減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (4)	0.1 (2)	0.1 (3)
脈拍数増加	0.9 (2)	2.3 (2)	1.4 (3)	1.6 (3)	1.5 (18)	1.0 (30)	2.4 (48)

%（発現例数）

収縮期血圧低下：90 mmHg 以下、かつベースラインから 20 mmHg 以上の低下

収縮期血圧上昇：140 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇

収縮期血圧著明上昇：180 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上の上昇

拡張期血圧低下：50 mmHg 以下、かつベースラインから 10 mmHg 以上の低下

拡張期血圧上昇：90 mmHg 以上、かつベースラインから 10 mmHg 以上の上昇

拡張期血圧著明上昇：105 mmHg 以上、かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇

脈拍数減少：50 bpm 未満、かつベースラインから 15 bpm 以下の減少

脈拍数増加：100 bpm 超、かつベースラインから 15 bpm 以上の増加

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

b：100 及び 200 mg の併合集団

また、LAIH 試験、P3 pool²⁰⁾ 及び LAHL 試験での心血管関連の有害事象は表 63 のとおりであり、動悸を除きプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高くなる傾向は認められなかった。動悸に関して LAIH 試験では本薬 200 mg 群の 1 例は中等度であったが、それ以外はいずれも軽度であり、処置なく回復した。P3 pool²⁰⁾ で認められた心血管関連の有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

表 63：国内外臨床試験での心血管関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験				P3 pool ²⁰⁾		LAHL 試験
	プラセボ群 (214 例)	50 mg 群 (87 例)	100 mg 群 (208 例)	200 mg 群 (182 例)	プラセボ群 (1262 例)	本薬群 ^a (3177 例)	本薬群 ^b (2030 例)
心血管系関連有害事象	1.4 (3)	5.7 (5)	4.3 (19)	2.2 (4)	0.4 (5)	0.9 (30)	1.0 (20)
動悸	1.4 (3)	4.6 (4)	4.3 (9)	2.2 (4)	0.1 (1)	0.4 (12)	0.5 (10)
高血圧	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	1.7 (35)
徐脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	<0.1 (1)	0.2 (4)
頻脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (6)	0.1 (2)
血圧上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0.6 (13)
心拍数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.2 (5)	0.3 (6)
心電図異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0.1 (2)
洞性徐脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0.1 (3)
失神	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0.4 (9)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.4 (9)

%（発現例数）

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

b：100 及び 200 mg の併合集団

また、ベースラインの心血管リスク²⁶⁾ 因子数ごとの心血管関連有害事象の発現割合は表 64 のとおりであり、ベースラインの心血管リスクの有無及び因子数の違いによらずプラセボ群と比較して本薬群で明らかに発現割合が高くなる傾向は認められなかった。さらに、P2/3 pool²⁷⁾ の本薬群における心拍数を減少させる薬剤²⁸⁾ との併用の有無での検討では、すべての有害事象（全症例（45.7%（2204/4861 例）、併用例 38.5%（129/335 例）、以下同順）、神経系障害（32.9%（1588/4861 例）、27.8%（93/335 例））、心臓障害（1.2%（57/4861 例）、0.9%（3/335 例））、外傷関連事象（0.4%（19/4861 例）、0.3%（1/335 例））のいずれについても併用例で発現割合が高まる傾向は認められなかった。

表 64：国内外プラセボ対照試験におけるベースラインの心血管リスク因子数ごとの
心血管関連有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

ベースラインの心血管リスク	LAIH 試験				P3 pool ²⁰⁾	
	プラセボ群 (214 例)	50 mg 群 (87 例)	100 mg 群 (208 例)	200 mg 群 (182 例)	プラセボ群 (1262 例)	本薬群 ^a (3177 例)
なし	0 (0/47)	8.7 (2/23)	5.3 (2/38)	0 (0/43)	0 (0/255)	0.7 (5/684)
1 つ	0 (0/72)	3.8 (1/26)	1.4 (1/69)	5.3 (3/57)	0.4 (2/486)	1.2 (14/1181)
2 つ	4.7 (2/43)	0 (0/23)	3.9 (2/51)	0 (0/36)	0.9 (3/326)	1.0 (8/837)
3 つ	0 (0/31)	18.2 (2/11)	10.7 (3/28)	0 (0/22)	0 (0/144)	0.6 (2/357)
4 つ以上	4.8 (1/21)	0 (0/4)	4.5 (1/22)	4.2 (1/24)	0 (0/51)	0.8 (1/118)

%（発現例数/評価対象例数）

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

海外の製造販売後安全性情報²²⁾ では、心血管関連の有害事象の報告は 21 件（うち重篤 5 件）であり、主な事象は呼吸困難 6 件（同 0 件）、血圧上昇 5 件（同 0 件）、高血圧 3 件（同 1 件）であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象は 3 件（高血圧、脳血管発作及び一過性脳虚血発作各 1 件）認められているが、いずれの報告でも因果関係の評価に必要な情報は得られていない。

以上より、臨床試験における有害事象の発現状況から本薬による明確な心血管リスクは示されていないと考える。また、各臨床薬理試験で認められた本薬による心拍数減少の程度は、本薬 50～200 mg の単独投与時で約 5～10 bpm であり、生理的な変動の範囲内であると考えた。ただし、プロプラノロールとの薬物相互作用試験（LAHD 試験）では、プロプラノロール単独投与時と比較して、本薬併用時に心拍数を有意に低下させたこと（「6.2.4.1 プロプラノロールとの薬物相互作用試験」の項参照）を踏まえると、心拍数を低下させる薬剤を投与している患者では本薬の投与により心拍数をさらに低下させる可能性が否定できないことから、添付文書の「併用注意」の項で心拍数を減少させる薬剤を記載するとともに、「その他の副作用」の項で心拍数減少及び徐脈について注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。非臨床安全性薬理試験で認められた徐脈及び代償的な一回拍出量の増加がヒトでも発現する可能性が懸念されるものの、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報から、心血管リスクを有する患者を含む片頭痛患者において、本薬投与による明らかな心血管関連の有害事象の発現リスクの上昇は示されていないと判断する。本薬の心拍数低下作用については、生理的な変動でも起こり得る範囲での一時的な変化であり、投与 12 時間後までにはベースラインと同程度まで

²⁶⁾ 喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、肥満、年齢、性別及び心血管疾患の家族歴

²⁷⁾ LAHO 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合データ

²⁸⁾ β 遮断薬、クロニジン塩酸塩、ジゴキシニン、ジルチアゼム塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、イバブラジン塩酸塩及びアミオダロン塩酸塩

回復していたことから、本薬単独でのリスクは大きくないと考える。一方で、心拍数低下作用を有する薬剤を使用している患者等では本薬投与後に臨床上問題となる心拍数低下が生じる可能性があることから、添付文書の「併用注意」及び「その他の副作用」の項で注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.3 自殺関連の有害事象について

申請者は、自殺及び関連の有害事象²⁹⁾について、以下のように説明した。片頭痛患者は自殺傾向を有するリスクが高く、自殺念慮及び自殺行動は、注目すべき安全性の検討事項である（Headache 2012; 52: 723-31）。LAIH 試験及び P3 pool²⁰⁾ では自殺関連の事象の発現状況の検討に加えて、C-SSRS を用いて、自殺念慮及び自殺行動に及ぼす本薬の影響を評価した。

LAIH 試験では自殺関連の有害事象は認められなかった。P3 pool²⁰⁾ では 3177 例中 1 例に自殺念慮が認められた。当該被験者は直近の治験薬投与から ■ 分後に、中等度の自殺念慮 ■ が ■ 時間継続した。関連する既往歴として ■ があり、関連する有害事象として高度の ■ ■、並びに中等度の ■ が認められ、試験期間中は、C-SSRS のいずれの項目についても該当しないと回答された。LAHL 試験では 7 例に自殺関連の有害事象が認められた（自殺念慮 5 例、企図的過量投与 2 例）。このうち自殺念慮の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。当該被験者は、Visit ■（直近の治験薬投与から ■ 日後）に中等度の自殺念慮が認められ、C-SSRS の質問項目のうち ■ に該当すると回答され、■ によって試験を中止した。中止時にも当該事象は継続していた。関連する既往歴として不安及びうつ病が報告されていた。なお、当該被験者は、LAHL 試験に移行する前の LAHJ 試験での Visit 1 及び 2、並びに LAHL 試験での Visit 2 のいずれの時点でも、C-SSRS の質問項目のいずれにも該当しないと回答された。

LAIH 試験において無作為割付け後に C-SSRS のいずれかの質問項目に対し該当すると回答した被験者は 1 例のみであった。当該被験者は本薬 100 mg 群に割り付けられ、スクリーニング時は「死んでしまいたいという願望」及び「積極的な自殺念慮—具体性なし」の項目に該当すると回答されたが、無作為割付け時には該当しないと回答された。また、当該被験者は、試験中の精神障害関連の有害事象³⁰⁾ の発現及び既往歴の報告はなかった。P3 pool²⁰⁾ において、ベースライン時は C-SSRS のいずれの質問項目にも該当せず、ベースライン以降に自殺念慮又は自殺行動に該当した例は 4 例（プラセボ 2 例、本薬群 2 例）であった。このうちプラセボ群の 1 例は「自殺既遂」に該当すると回答されたが、死亡の報告はなく、LAHK 試験を完了し LAHL 試験に移行した。LAHL 試験に移行した後は、C-SSRS のいずれの質問事項にも該当しないと回答されている。その他の 3 例では精神障害の既往歴が報告されていた。

海外の製造販売後安全性情報²²⁾ では、自殺関連事象の報告は認められていない。なお、精神障害関連の有害事象は 129 件認められており、主な事象は幻覚 19 件（うち重篤 1 件）、不眠症 14 件（同 0 件）、多幸気分 14 件（同 0 件）であった。

以上を踏まえて、自殺念慮又は自殺行動のリスク増加は示唆されなかったことから自殺関連の有害事象について添付文書上での注意喚起は不要と考える。また精神障害関連の有害事象についても「その他の副作用」の項で注意喚起を行うことが適切と考える。いずれの事象についても製造販売後に情報収集を行い、必要に応じて追加の安全対策を検討する。

²⁹⁾ MedDRA SMQ「自殺/自傷」に該当する事象

³⁰⁾ MedDRA SOC「精神障害」に該当する事象

機構は、国内外の臨床試験及び海外の製造販売後の安全性情報において、本薬による自殺を含む精神障害関連の懸念は示されていないとの申請者の考察は妥当であり、現時点では、添付文書において自殺関連の有害事象に関する注意喚起を行わず、精神障害関連の有害事象は「その他の副作用」に記載して注意喚起すること、製造販売後は通常的安全性監視活動により情報収集し、必要に応じて追加の安全対策を検討するとの申請者の対応は妥当と判断する。

7.R.4.4 依存性及び乱用関連の有害事象について

申請者は、依存性及び乱用関連の有害事象について、以下のように説明した。娯楽目的の多剤使用者⁷⁾を対象とした LAHB 試験において、本薬群ではプラセボ群と比較して高い薬物嗜好性が認められた一方、その薬物嗜好性はアルプラゾラムよりは低かった。また、本薬ではアルプラゾラムと比較して、薬物嗜好性のスコアがベースライン値に戻るまでの時間が短く（アルプラゾラム：投与後約 24 時間、本薬：投与後約 8 時間）、薬物嗜好性の最大作用の持続時間も短かった（アルプラゾラム：3.5 時間超、本薬：1 時間）。

依存性及び乱用関連の有害事象について、P3 pool²⁰⁾では MedDRA SMQ「薬物乱用および依存（広域）」に該当する事象はプラセボ群及び本薬群のいずれにおいても認められなかった。国内外の臨床試験で報告された注目すべき薬物嗜好性を示唆する有害事象³¹⁾が発現した割合は表 65 のとおりであり、異常感の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高かったが、重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。また、LAIH 試験、P3 pool²⁰⁾及び LAHL 試験において乱用を示す兆候は認められなかった。

表 65：国内外臨床試験における薬物嗜好性を示唆する有害事象（48 時間以内）の発現状況
（安全性解析対象集団）

	LAIH 試験		P3 pool ²⁰⁾		LAHL 試験
	プラセボ群 (214 例)	本薬群 ^a (477 例)	プラセボ群 (1262 例)	本薬群 ^a (3177 例)	本薬群 ^b (1978 例)
異常感	0 (0)	2.3 (11)	0.1 (1)	0.6 (20)	0.7 (14)
多幸気分	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0.4 (13)	0.6 (12)
幻覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.4 (8)
幻視	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0.1 (2)	0.1 (1)
幻聴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
錯覚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
酩酊感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (2)	0.2 (3)
異常な夢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (5)	0.5 (9)
精神的機能障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (3)	0.1 (1)
不快気分	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0.1 (1)	0.2 (4)
無感情	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)
離人感・現実感 消失障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (3)	0.1 (2)

%（発現例数）

a：50、100 及び 200 mg の併合集団

b：100 及び 200 mg の併合集団

本薬の連日投与後の投与中止による離脱リスクについては、国内外の臨床試験が頓服使用であったことから評価されていないものの、急な投与中止によるリスクは LAHE 試験で評価した。LAHE 試験では

³¹⁾ MedDRA SMQ「薬物乱用及び依存性（広域）」に該当する事象、及び PT「異常感」「多幸気分」「酩酊感」「異常な夢」「精神的機能不全」「不快気分」「無感情」「幻覚」「幻視」「幻聴」「離人感・現実感消失障害」「錯覚」に該当する事象

本薬 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間連続投与後の急な投与中止について、ベンゾジアゼピン退薬症状質問票及び Penn Physician Withdrawal Checklist のスコアにより評価したが、いずれもプラセボ投与時と比較して差は認められなかった。また、臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

一般的に片頭痛患者には薬物乱用頭痛の懸念があるが、薬物乱用頭痛³²⁾は LAIH 試験では認められず、海外臨床試験のうち LAHL 試験で 1 例認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。また、海外の製造販売後安全性情報²²⁾で薬物乱用頭痛が 1 例報告されたが、反跳頭痛として報告されており、薬剤の使用過多による頭痛であることを確認するための本薬使用の頻度や期間に関する十分な情報は得られなかった。また、臨床試験及び製造販売後に本薬との因果関係が認められている薬剤の使用過多による頭痛は報告されていない。したがって、本薬投与による薬物乱用頭痛の明確なリスクは示されていないと考える。

以上より、本薬による乱用又は依存性が临床上問題となる可能性は低いと考えるものの、LAHB 試験でプラセボと比較して本薬で高い薬物嗜好性が認められた結果については添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起を行うことが適切と考える。また、実臨床において、薬物乱用に関連する事象が発生した場合の社会的影響を考えると、本薬のベネフィット・リスクバランスに影響を及ぼす可能性があることから、重要な潜在的リスクとして薬剤の乱用を設定し、医療従事者及び患者向け資材において注意喚起するとともに、通常的安全性監視活動により情報収集を行い、必要に応じて追加の安全対策を検討する。

機構は、以下のように考える。本薬の乱用について、片頭痛患者を対象とした国内外の臨床試験及び海外の製造販売後安全性情報からは明確なリスクは認められなかった。しかしながら、薬物嗜好性の評価を目的とした臨床薬理試験（LAHB 試験）において本薬はプラセボと比較して高い薬物嗜好性を示したこと、片頭痛患者を対象とした臨床試験においても異常感等の有害事象の発現が本薬群で多かったこと、片頭痛の急性期治療薬には薬物乱用頭痛の懸念があること等も踏まえると、添付文書の「その他の注意」の項において LAHB 試験の結果を記載して注意喚起を行い、本薬の乱用の懸念について医療従事者及び患者向け資材においても情報提供するとの申請者の対応は妥当と判断する。また、薬剤の乱用を重要な潜在的なリスクとして設定するとの申請者の対応も妥当と判断する。

薬物乱用頭痛について、本薬の臨床試験からは発症リスクは認められていないものの、既承認のセロトニン作動性の急性期治療薬では共通して当該事象が添付文書で注意喚起されていること、非臨床試験において 5-HT_{1F} 受容体作動薬はトリプタン系薬剤と類似した薬物乱用頭痛のリスクプロファイルを示しているとの報告があること（Cephalalgia 2020; 40: 889-91）及び実臨床においては急性期治療薬に対する依存や乱用の素因のある患者等にも投与される可能性があることから、他のセロトニン作動性の急性期治療薬と同様に添付文書において、薬剤の使用過多による頭痛の可能性を考慮する必要がある旨注意喚起することが適切と考える。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.5 セロトニン症候群関連の有害事象について

申請者は、セロトニン症候群関連について以下のように説明した。セロトニン症候群は、中枢神経系でのセロトニン作動活性の亢進に起因する薬物誘導性の一連の症状であり、神経筋の興奮、自律神経の

³²⁾ MedDRA PT 「薬物乱用頭痛」

興奮、精神状態の変化等が認められる。

LAIH試験では、セロトニン症候群関連の有害事象³³⁾が認められたプラセボ群の7例及び本薬群の24例、並びに筋骨格硬直が認められた本薬群1例について医学的評価を行ったが、Hunter基準（QJM 2003; 96: 635-42）又はSternbach基準（Am J Psychiatry 1991; 148: 705-13）に合致した症例は認められなかった。P3 pool²⁰⁾でもセロトニン症候群関連の有害事象が認められた4例について医学的評価を行ったが、Hunter基準又はSternbach基準に合致した症例は認められなかった。LAHL試験では本薬100 mg群の1例で[]の発現が認められ、Sternbach基準に合致すると判断された一方、重症度は高度ではなく、よりセロトニン症候群に特異性が高いとされるHunter基準には合致しないと判断された。LAIJ試験では二重盲検期間中に本薬200 mg群の2例でセロトニン症候群が認められ、そのうち1例が重篤な有害事象であった。当該被験者は初回の片頭痛発作に対し治験薬を投与してから[]分後に中等度のセロトニン症候群が発現し、症状として、[]が認められた。当該被験者は[]を受けた。治験薬投与との因果関係は否定されず、発現した翌日に回復した。当該被験者は浮動性めまいにより試験を中止した。医学的評価により、本事象はSternbach基準及びHunter基準の両方に合致すると判断された。また、LAIJ試験の非盲検期データカットオフ以降に1例の被験者でセロトニン症候群の重篤な有害事象が報告された。当該被験者は非盲検投与期間での片頭痛発作に対し本薬を投与した[]分後に[]が認められた。これらの症状は被験者の訴えによるものであり、臨床的な評価をする前に回復した。治験薬との因果関係は否定できないと判断され、当該被験者は試験を中止した。なお、当該被験者は二重盲検期間中に、対照群で初回～3回目の片頭痛発作に対してプラセボを投与し、4回目の片頭痛発作に対して本薬50 mgを投与していた。医学的評価により、本事象はSternbach基準及びHunter基準のいずれにも合致しないと判断された。

海外の製造販売後安全性情報²²⁾ではセロトニン症候群として13例報告され、うち8例が重篤であったが、Hunter基準に合致している症例は1例のみであった。この1例については、抗うつ薬等の併用薬の使用が報告されている。現時点において、海外の製造販売後においても当該事象が臨床試験と比べて明らかに増加する傾向は認められておらず、これまでに重篤区分が死亡の恐れ又は死亡と報告された症例は認められていない。

以上のように、海外臨床試験においてセロトニン症候群の重篤例が報告されたこと、プラセボ群と比べて本薬群で関連する有害事象が多く認められたこと等から、添付文書の「重要な基本的注意」、「併用注意」及び「その他の副作用」の項でセロトニン症候群に関する注意喚起を記載する。一方、現時点で本薬投与によるセロトニン症候群関連の明確なリスクは示されていないと判断し、医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験で認められた本薬によるセロトニン症候群の発現割合は低いものの、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験においてミオクローヌス性発作が認められていること（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）、臨床試験においてプラセボ群と比較して本薬群でセロトニン症候群関連の有害事象の発現頻度が高いこと、及び本薬群で重篤な有害事象が複数例発現していることを踏まえると、セロトニン症候群については、申請者の提示した対応に加え、重要な特定されたリス

³³⁾ MedDRA SMQ「悪性症候群」に該当する事象、PT「起立性低血圧」「尿失禁」「尿閉」「食道運動障害」「胃不全麻痺」「下痢」「便秘」「筋攣縮」「筋硬直」「筋痙攣」に該当する事象

クに設定し、添付文書の「重大な副作用」の項でも注意喚起する必要がある。以上の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.6 妊娠関連の有害事象について

申請者は、妊娠関連の有害事象について、以下のように説明した。LAIH 試験では妊娠の報告はなかった。P3 pool²⁰⁾ では 2 例、LAHL 試験で 19 例の合計 21 例で試験期間中に妊娠が認められ、そのうち 12 例で妊娠期間中に本薬が投与された。妊娠期間中に本薬が投与された被験者の妊娠転帰は、正常出産 4 例、自然流産 3 例、人工妊娠中絶 1 例、早産 1 例であり、その他の 3 例については転帰に関する情報が得られなかった。

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薬のベネフィット・リスクバランスに重大な影響を及ぼし得ると考えられるため、妊婦における使用実態及び妊娠転帰を製造販売後に把握する。本薬と好ましくない妊娠転帰の因果関係を評価するためには、比較的大規模な症例数において、本薬を投与された妊婦のデータを収集する必要があることから、現在海外で計画している調査と同様に、製造販売後データベース調査を実施する。製造販売後データベース調査は、取得された情報の妥当性や、頓服薬である本薬の内服タイミングが記録されない等の限界はあるが、患者背景、併用されている薬剤の使用状況及び好ましくない妊娠転帰のデータが取得可能である。

機構は、以下のように考える。現時点では本薬のヒト妊婦及び胎児への影響は不明であり、臨床試験で妊娠期間中に本薬の曝露が確認された被験者は限られているものの、本薬の臨床試験では妊娠期間中に本薬が投与された被験者において特段の問題は認められておらず、生殖発生毒性試験でも重大な懸念は示唆されていないことから、生殖発生毒性試験において認められた所見のうち、ヒト胎児において発現する可能性が否定できない所見について適切に情報提供した上であれば、妊婦又は妊娠可能な女性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旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。ただし、片頭痛患者には若年女性が多いことを考慮すると、臨床試験と同様に実臨床においても本薬投与中に妊娠が認められる可能性が想定されることから、製造販売後においても妊娠中に本薬を投与したときの情報を収集することは重要と考える。以上の判断の妥当性及び情報収集の方法等については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい（「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

7.R.5 本剤の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び申請効能・効果の設定理由について、以下のように説明した。

① 心血管系のリスクを有する患者への投与について

国内外の臨床試験では、国際頭痛分類の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者で、1 カ月あたりの片頭痛発作回数が 3～8 回（1 カ月の頭痛日数が 15 日未満）の患者を対象とした。また、海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験）及び国内第Ⅱ相試験（LAIH 試験）では、トリプタン系薬剤で禁忌とされている脳・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（LAHJ 試験を除く）及び慎重投与とされている心血管系のリスクを有する患者も組入れ可能な規定として試験を実施した。

脳・心血管系のリスク又はコントロールされていない高血圧を有する片頭痛患者の安全性について、国内外の臨床試験では、緊急の治療を要する又は死亡に至る脳・心血管系の有害事象の発現は認められなかった（「7.R.4.2 心血管関連の有害事象について」の項参照）。

脳・心血管系のリスクを有する患者での有効性について、LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合解析で心血管系リスク因子の数（1 以下／2 以上）に関わらず本薬が有効であることが示唆されており（「7.R.3.3 有効性に影響を与える因子について」の項参照）、心血管系リスク因子を有する患者でも本薬の有効性は期待できると考えられる。

以上より、本薬は脳・心血管系のリスクを有する患者及びコントロールされていない高血圧を有する片頭痛患者でも、大きな安全性及び有効性の懸念がないことから、これらの患者を本薬の投与対象に含めることは適切と考えた。

② 既存の急性期治療薬との併用について

他の急性期治療薬との薬物動態学的相互作用について、本薬の臨床薬理試験（LAHU 試験）において、スマトリプタンと本薬との間に臨床的意義のある薬物相互作用はみられず（「6.2.4.2 スマトリプタンとの薬物相互作用」の項参照）、また、本薬はエルゴタミンの代謝に関与する代謝酵素に影響を及ぼさないことが示されているため、本薬はエルゴタミンの血中濃度や血管収縮効果に影響を及ぼさないと考えた。

本薬の投与と同時又は投与前後に他の急性期治療薬を投与したときの安全性について、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、本薬投与 24 時間前～本薬投与前では 38.2%（13/34 回）、本薬投与时～本薬投与 2 時間後未満では 33.3%（4/12 回）、本薬投与 2 時間後～24 時間後未満では 38.5%（62/161 回）であった。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薬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なかったことから、本薬と同時又は投与前後にトリプタン系薬剤を投与した場合にも安全性に大きな問題はないと考えた。LAIJ 試験の非盲検投与期におけるエルゴタミンの投与時間毎の有害事象の発現割合は、本薬投与 24 時間前～本薬投与前では 0%（0/1 回）、本薬投与时～本薬投与 2 時間後未満では投与例なし、本薬投与 2 時間後～本薬投与 24 時間後未満では 36.4%（4/11 回）であった。評価例数は限られるものの本薬と同時又は投与前後にエルゴタミンを投与した場合にも安全性に大きな問題はないと考えた。NSAIDs については、P3 pool²⁰において本薬群の 19.9%が試験期間中に NSAIDs を使用していたが、有害事象を発現した被験者の割合は、本薬と NSAIDs を使用した被験者で 35.4%、本薬を単独で使用した被験者で 35.9%であり、大きな差異は認められなかった。

以上より、本薬と同時又は投与前後に、NSAIDs、エルゴタミン及びトリプタン系薬剤を投与することに大きな懸念はなく、本薬投与前後に一定期間間隔をあける等の対応の必要はなく既存の急性期治療薬を使用することが可能と考える。

③ 臨床試験で除外された頭痛患者への投与について

脳幹性前兆を伴う片頭痛、片麻痺性片頭痛、網膜片頭痛の患者について、本薬の薬効評価の観点から、症状のばらつきを少なくするために臨床試験から除外した。脳幹性前兆を伴う片頭痛、片麻痺性片頭痛及び網膜片頭痛は、血管収縮が臨床症状を悪化させると推測されることによりトリプタン系薬剤及びエルゴタミンは投与しないこととされているが（国内ガイドライン）、本薬は血管収縮作用を有さないこ

とからこれらの患者で臨床症状を悪化させる可能性は低いと考える。また、前兆のある片頭痛は視覚症状、感覚症状又はその他の中枢神経症状に引き続いて頭痛が生じ、片頭痛症状に関与すると考えられているが（Cephalalgia 2018; 38: 1-211）、脳幹性前兆を伴う片頭痛、片麻痺性片頭痛、網膜片頭痛の患者では典型的な前兆の症状が併せて発現することもあり、典型的な前兆に片頭痛を伴うものに分類される片頭痛との共通部分が多いため、本薬が有効性を示す可能性があると考ええる。したがって、これらの患者を積極的に投与対象から除外する必要はないと考える。また、片頭痛治療薬の臨床試験のためのガイドライン（Cephalalgia 2012; 32: 6-38）に基づき、急性期治療薬の臨床試験では片頭痛患者が単回の発作を片頭痛発作の再発と区別して治療できるよう、1 カ月あたりの片頭痛発作日数が 1～6 日で、片頭痛発作の間隔が最短でも 48 時間以上である患者を対象とすること、及び 1 カ月あたりの片頭痛発作日数が 15 日以上の慢性片頭痛患者を除外することが推奨されていることから、慢性片頭痛患者も本薬の臨床試験から除外したが、慢性片頭痛と反復性片頭痛は大部分が片頭痛としての共通の病態病理を有し、片頭痛としてひとつの疾患スペクトラムに含まれると考えられていることから（Neurology 2009; 72: S3-7、Headache 2017; 57: 109-25）、慢性片頭痛患者も本薬の投与対象とすることは適切と考える。

以上①～③の検討、及び本薬の臨床試験において片頭痛発作に対する良好なベネフィット・リスクバランスが示されたことを踏まえ、本薬の投与対象は急性期治療を必要とする片頭痛患者全般とすることが妥当であり、申請効能・効果を「片頭痛」とした。また、効能・効果に関連する注意として、本薬は IHS 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を設定し、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛と区別するための情報提供を併せて行うこととした。

機構は、以下のように考える。片頭痛の急性期治療では、軽度～中等度の頭痛にはアセトアミノフェン又は NSAIDs が、中等度～重度の頭痛又は NSAIDs 等で効果がなかった場合にはトリプタン系薬剤が推奨されている。本薬の臨床試験で中等度～重度の頭痛発作に対する有効性が確認されたことから、トリプタン系薬剤の投与対象となる片頭痛発作が本薬の治療対象となると考える。したがって、トリプタン系薬剤と同様に、効能・効果を片頭痛として、効能・効果に関連する注意において IHS 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のみ投与することを規定し、併せてくも膜下出血等の脳血管障害やその他の原因による頭痛と区別するための情報提供を併せて行うとした申請者の対応は妥当と判断する。

本薬の投与と同時又は投与前後に既存の急性期治療薬を使用することに関して、本薬の作用機序、臨床試験で示された安全性及び PK プロファイルを考慮すると、本薬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、本薬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る。

臨床試験では検討されなかった患者集団に関して、申請者の説明を踏まえると慢性片頭痛患者においても本薬の有効性が期待できると判断する。頭蓋内血管の収縮が前兆に関与する可能性がある片麻痺性片頭痛等の稀な亜型は、トリプタン系薬剤等では投与対象とされていないのに対し、本薬の非臨床薬理試験において血管収縮作用が認められていないこと（「3.R.2 副次的薬理試験について」の項参照）や、本薬の臨床試験において脳血管系のリスクを有する患者においても血管収縮に関連する有害事象が認められなかったこと（「7.R.4.2 心血管関連の有害事象について」の項参照）、片麻痺性片頭痛等の稀な亜型の中にも本薬が有効性を示す頭痛が含まれる可能性があること等を考慮すると、臨床試験でこれら

の患者に本薬を投与したデータがないことを適切に情報提供した上であれば、本薬の投与対象とすることは可能と判断する。

以上より、本薬の効能・効果、申請者の提案する投与対象及び効能・効果に関連する注意は適切と判断するが、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 通常用量の妥当性について

申請者は、通常用量の適切性について、以下のように説明した。海外における開発において、QT 評価試験（LAHP 試験）並びに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）では本薬 400 mg を最大用量とし、運転能力の障害を評価した 2 試験（LAHG 試験及び LAIF 試験）では、24 時間の最大用量を 200 mg とした。また、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 200 mg とした。検証的試験として実施したプラセボ対照試験のうち、LAHJ 試験では 2 用量（100 及び 200 mg）、LAHK 試験では 3 用量（50、100 及び 200 mg）を設定し、いずれの用量においてもプラセボに対する優越性が確認され、検討した用量範囲において用量の増加に伴い、有効性が大きくなる傾向も認められた。また、本薬 50 mg 群は有害事象の発現割合が 100 mg 群及び 200 mg 群と比べて低かったことから、3 用量の中で有効性が認められた最小用量である 50 mg 群も臨床上の選択肢になり得ると考えた。

日本人片頭痛患者を対象とした LAIH 試験の結果、本薬 100 mg 及び 200 mg 群で設定したブリッジング成立要件を満たし、本薬 50 mg を含めた各用量群の服薬 2 時間後の頭痛消失の割合及び頭痛改善の割合はプラセボ群と比較して数値的に高く、また LAHJ 及び LAHK 試験と大きく異ならない有効性が示唆された。また、LAIH 試験における有害事象の発現割合は、本薬 50、100 及び 200 mg 群で海外第Ⅲ相試験と同様に、用量依存的に増加したものの、認められた有害事象の内容については国内試験と海外試験で大きな違いは認められなかった。その上で、日本人での通常用量は以下のことを考慮し、ベネフィットとリスクのバランスが最も良好である 100 mg であると判断した。

- ・片頭痛治療で最も重要とされる頭痛消失について、本薬 50、100 及び 200 mg 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ており、その割合は用量依存的に高くなるものの、頭痛改善について本薬 100 及び 200 mg では大きな違いはないこと
- ・患者にとって重要な片頭痛の随伴症状に関する評価項目である MBS 消失について、本薬 100 及び 200 mg 群の効果が同程度であること
- ・有害事象（特に神経系障害関連の有害事象）の発現割合が用量依存的に増加する傾向が認められ、さらに、本薬 200 mg 群では 50 及び 100 mg 群と比較して中等度以上の事象の発現割合が多かったこと

機構は、以下のように考える。海外における開発の経緯及びブリッジング戦略を用いた開発方針を踏まえると、日本人に用いる用量として、本薬 50、100 及び 200 mg の 3 用量を検討したことは適切であったと判断する。また、LAIH 試験及び海外第Ⅲ相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験）の成績から、本薬 100 mg 以上でより確実な有効性が期待できると考えられること、及び安全性の観点からは、本薬の薬理作用から想定される神経系障害関連の有害事象等の発現が用量依存的に増加することが確認されていることを考慮すると、ベネフィット・リスクバランスに基づき 100 mg を通常用量とすることは妥当と判断する。

7.R.6.2 最大用量（200 mg）の妥当性について

申請者は、最大用量として 200 mg 投与の選択肢も提供することの妥当性について、以下のように説明した。LAHK 試験及び LAIH 試験では、投与 2 時間後の頭痛消失、MBS 消失及び頭痛改善について、本薬 100 mg 及び 200 mg 群でプラセボ群と比較して有意差が示されたものの、用量が高いほど頭痛消失割合が高く、効果発現までの時間は短く、効果の持続時間は長かった（「7.R.3.2 臨床試験で認められた本薬の有効性の臨床的意義について」の項参照）。

次に、患者の状態に応じて本薬 200 mg に増量する意義について LAIJ 試験の結果に基づき検討した。LAIJ 試験の非盲検投与期は、スクリーニング来院時にすべての被験者が一度本薬 100 mg 群に割り付けられ、割付け後の最初の片頭痛発作には 100 mg を投与し、以降の発作では有効性及び忍容性に基づき 100 mg を継続するか、50 又は 200 mg に変更することを許容する試験デザインとした。データカットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）で非盲検投与期に治験薬を 1 回以上投与し、かつ治験薬の用量を 100 mg から 1 回変更してその用量を継続した被験者又は治験薬の用量を 100 mg から変更せず継続した被験者の計 365 例のうち、200 mg 変更例は 51 例（14.0%）であった。200 mg 変更例の主な変更理由は「不十分な有効性（90.2%）」であったが、100 mg 継続例と 200 mg 変更例の人口統計学的特性及び疾患特性（年齢、性別、体重、片頭痛歴の長さ、過去 3 カ月間の月間平均片頭痛発作回数、前兆の有無、トリプタン系薬剤の前治療の有無等）には、臨床的に意味のある違いは認められなかった。LAIJ 試験の非盲検投与期は個々の発作に対する本薬の有効性を評価する試験デザインではなかったため、200 mg への用量の変更後に有効性の改善が認められたかは検討できないものの、LAHJ 試験又は LAHK 試験から LAHL 試験へ参加した際に 100 mg から 200 mg に変更された患者において、200 mg 投与時では 100 mg 投与時と比べて頭痛消失割合が増加していたことから、100 mg では有効性が不十分であった患者の一部では 200 mg への増量による有効性の改善が期待できると考える。

以上より、本薬 200 mg は 100 mg を上回る有効性が期待でき、200 mg の投与が推奨される具体的な状況は、本薬 100 mg 投与時に十分な有効性が認められなかった場合及び本薬 100 mg より早い効果発現又はより長い効果の持続を患者が希望する場合と考える。

機構は、以下のように考える。本薬 200 mg の有効性に関する下記の結果を踏まえると、神経系障害関連の有害事象等の発現に注意する必要があるものの、日本人で本薬 200 mg を使用可能とし、本薬 100 mg で有効性が十分得られなかった患者や、できるだけ早い効果の発現又は長期の効果持続を求める患者に本薬の増量の治療選択肢を提供することに意義はあると判断する。

- 国内外の臨床試験において、頭痛消失、MBS 消失等の評価項目で本薬 100 mg 群と比較して 200 mg 群でより大きな有効性が認められたこと。
- LAIJ 試験において、効果不十分を理由に 100 mg から 200 mg に変更した症例が存在したこと。
- 200 mg 未満の用量と比べて 200 mg では速やかな効果発現及び長い効果持続が期待できること（「7.R.3.2 臨床試験で認められた本薬の有効性の臨床的意義について」の項参照）。
- LAHJ 試験又は LAHK 試験から LAHL 試験へ参加した被験者の検討において、100 mg から 200 mg への増量により有効性の改善が示唆されたこと。

7.R.6.3 最小用量（50 mg）の妥当性について

申請者は、最小用量の妥当性について、以下のように説明した。本薬 50 mg 投与の有効性については、LAHK 試験において、頭痛消失が認められた被験者の割合でプラセボ群に対し 50 mg 群で有意差が認め

られ、LAIH 試験においても同様の傾向が認められた（「7.R.3.2 臨床試験で認められた本薬の有効性の臨床的意義について」の項参照）。安全性については、LAHK 及び LAIH 試験において、有害事象の発現割合が本薬 50 mg 群で本薬 100 mg 群及び 200 mg 群よりも数値的に低いことが示めされている（「7.2.1 国内第Ⅱ相試験」及び「7.3.2 海外第Ⅲ相試験②」の項参照）。

次に、患者の状態に応じて本薬 50 mg に減量する意義について LAIJ 試験の結果に基づき検討した。LAIJ 試験で非盲検投与期に治験薬を 1 回以上投与し、かつ治験薬の用量を 100 mg から 1 回変更してその用量を継続した被験者又は治験薬の用量を 100 mg から変更せず継続した被験者の計 365 例のうち、50 mg 変更例は 42 例（11.5%）であった。50 mg 変更例の主な変更理由は「有害事象（69.0%）」であり、変更の原因となった主な有害事象は、浮動性めまい 7 例（24.1%）、疲労 4 例（13.8%）、回転性めまい 3 例（10.3%）であった。50 mg 変更例の 85.7%（36/42 例）はデータカットオフ時点まで試験を継続し、有害事象が原因で試験を中止した被験者は 1 例のみであったことから、50 mg は安全性上の問題で 100 mg 以上の投与が困難な患者にとって有用な治療選択肢になり得ると考える。

海外の製造販売後における 50 mg の処方実態として、2020 年 2 月～2020 年 12 月の期間に米国で処方された本薬の用量規格別の割合は約 27%が 50 mg 錠であった。本データは処方された錠剤数に基づくものであり、実際に投与された用量を反映したものではないことから解釈に限界があるものの、50 mg 錠が臨床現場で一定数の患者に必要とされていることを支持する結果と考える。また、国内外の臨床試験成績から高齢者で特別な注意が必要となる懸念は示されていないと考えるが、本邦では一般的に高齢者では少量から薬物療法を開始する実態があり、患者の状態によっては 50 mg での開始が選択される可能性もあると考えた。

以上より、本薬 50 mg は、100 mg で有害事象が発現し治療継続に支障が出た場合に減量した治療を可能とするための選択肢として必要と考える。また、高齢者等での治療開始に先立ち有害事象に懸念のある患者に対しては開始用量の選択肢となり得るものであると考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、本薬 50 mg の有効性は 100 及び 200 mg を下回っていたものの、プラセボと比較して頭痛の消失又は改善が期待できる成績が示された。安全性については、本薬による神経系障害関連の有害事象の発現が用量依存的に増加する傾向が示されている。本薬は心血管リスクを有する場合等、既存の急性期治療が使用できない患者でも使用可能であることから、本薬の用量依存的な安全性及び忍容性の問題で本薬 100 mg の投与が困難な片頭痛患者に本薬による治療の選択肢として、50 mg を提供する意義はあると判断する。100 mg 投与時の忍容性を確認する前に 50 mg から投与開始することについて、急性期治療薬には確実かつ速やかな頭痛消失が得られることが期待される用量を投与すべきであること及び申請者の説明からは本薬 100 mg で投与した場合に安全性上の懸念がある具体的な患者集団が特定されていないことを考慮すると、基本的には 100 mg を開始用量とすることが適切と考える。一方で、50 mg での投与開始が考慮されるべき患者について、申請者からは明確な根拠が示されていないものの、高齢者や併存疾患の影響で本薬による神経系障害関連の有害事象の発現がより懸念される状況では 50 mg での投与開始が必要と判断される可能性もあると考えられる。したがって、各用量の有効性及び安全性プロファイル、並びに有害事象の発現に影響する要因について添付文書で注意喚起した上で、個々の患者の状況に応じた用量が選択できる用法・用量とすることが妥当と判断する。以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6.4 追加投与について

申請者は、追加投与について、以下のように説明した。日本人片頭痛患者を対象とした LAIH 試験では単回投与時の有効性、安全性しか評価しなかったため、本邦での承認申請にあたり、治験薬の追加投与が可能であった P3 pool²⁰⁾ の結果に基づき、追加投与の有効性及び安全性を評価した。初回投与 2 時間後に頭痛が消失せずに本薬又はプラセボを追加投与したレスキュー治療、並びに初回投与後 2 時間以内に頭痛が消失したが、頭痛が初回投与後 24 時間以内に再発した場合に本薬又はプラセボを追加投与した再発治療について、追加投与 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は表 66 のとおりであった。レスキュー治療に係る追加投与時の有効性は本薬とプラセボで同程度であった。一方、再発治療については、解析対象となった被験者は少なかったものの、プラセボを上回る頭痛消失効果が得られることが示唆された。

表66：レスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加投与2時間後の頭痛消失
(P3 pool²⁰⁾、ITT-second dose)

	本薬 50 mg/ プラセボ ^a	本薬 50 mg/ 本薬 50 mg ^a	本薬 100 mg/ プラセボ ^a	本薬 100 mg/ 本薬 100 mg ^a	本薬 200 mg/ プラセボ ^a	本薬 200 mg/ 本薬 200 mg ^a
レスキュー治療	22.8 (18/79)	19.9 (33/166)	24.8 (31/125)	25.6 (67/262)	26.2 (27/103)	28.5 (59/207)
再発治療	50.0 (2/4)	66.7 (6/9)	22.2 (2/9)	43.5 (10/23)	33.3 (4/12)	50.0 (8/16)

% (発現例数/評価対象例数)、追加投与 2 時間後に頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

a：初回投与量/2 回目投与量

追加投与時の安全性について、レスキュー治療と再発治療は、いずれの場合も初回投与から 24 時間以内に追加投与しているため、有害事象発現の観点からは両者に違いはないと考え、併合して評価した。認められた主な有害事象は、表 67 のとおりであり、追加投与の安全性に特段の懸念は認められなかった。

表67：レスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加投与後48時間以内の有害事象の発現状況
(P3 pool²⁰⁾、安全性解析対象集団)

	プラセボ/プラセボ ^a (762 例)	本薬 50 mg/ プラセボ ^a (96 例)	本薬 50 mg/ 本薬 50 mg ^a (206 例)	本薬 100 mg/ プラセボ ^a (169 例)	本薬 100 mg/ 本薬 100 mg ^a (380 例)	本薬 200 mg/ プラセボ ^a (153 例)	本薬 200 mg/ 本薬 200 mg ^a (303 例)
浮動性めまい	1.2 (9)	4.2 (4)	6.3 (13)	7.7 (13)	4.5 (17)	5.9 (9)	9.2 (28)
錯感覚	1.2 (9)	1.0 (1)	1.0 (2)	3.6 (6)	1.6 (6)	0.7 (1)	2.3 (7)
疲労	0.4 (3)	1.0 (1)	1.5 (3)	2.4 (4)	1.3 (5)	0.7 (1)	1.7 (5)
悪心	0.5 (4)	2.1 (2)	1.9 (4)	2.4 (4)	1.3 (5)	1.3 (2)	0.7 (2)
傾眠	0.4 (3)	0 (0)	1.9 (4)	1.2 (2)	2.1 (8)	0.7 (1)	1.0 (3)
筋力低下	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (2)	0.6 (1)	0.8 (3)	0 (0)	1.0 (3)
感覚鈍麻	0.3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.7 (1)	0.3 (1)
回転性めまい	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (発現例数)

a：初回投与量/2 回目投与量

以上を踏まえ、同一の片頭痛発作に対する本薬追加投与の有効性は示されていないものの、本薬投与後 24 時間以内に再発した片頭痛発作に対して本薬を追加投与することの有効性は支持されていると考える。ただし、国内外の臨床試験において、1 日 200 mg を超える用量での有効性及び安全性は十分に検討されていないことも考慮し、本薬 50 又は 100 mg 投与 2 時間後までに片頭痛発作が消失し、その後に再発した場合に限り、24 時間以内に 200 mg を超えない範囲で再発治療のための追加投与をすることができる規定とすることが適切と考える。なお、米国の承認申請においては申請者が早期の承認取得を優先し、上記解析結果に基づく説明は行わなかったため、本薬の米国添付文書では「No more than one dose should be taken in 24 hours.」と記載され、本薬投与後 24 時間以内の追加投与は推奨されていない。

機構は、以下のように考える。臨床試験の成績から、本薬投与後に頭痛消失が認められなかった片頭痛発作に対する追加投与は推奨することはできないと判断する。一方で、本薬投与後に頭痛が消失し、同日内に再発した片頭痛発作への追加投与については、解析対象となった症例数が限られるものの、いずれの本薬の用量でもプラセボを上回る有効性が示唆されており、追加投与時の有害事象の発現状況に大きな問題は認められなかったこと、片頭痛の発作は 4～72 時間持続すると考えられており、本薬の効果が時間経過とともに消失することにより片頭痛症状が再発する可能性もあることを考慮すると、一旦消失後に再発した発作に対しては追加投与を可能とする臨床的意義はあるものと考ええる。これらの追加投与を許容するかについては、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

以上、機構は、「7.R.1 臨床的位置付けについて」及び「7.R.6.1 通常用量の妥当性について」から「7.R.6.4 追加投与について」の検討結果を踏まえて、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

〔用法・用量〕（下線部は申請者案からの変更箇所、取り消し線部は申請者案からの削除箇所）

通常、成人にはラスミジタンとして1回100 mg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50 mg~~あるい~~又は200 mgを投与することができる。

頭痛の消失後に再発した片頭痛発作に対し場合、本剤を再投与することができるが、~~本剤50mg又は100mgを投与していた場合の再投与は、24時間以内での総投与量は200 mg以内を超えない範囲とすること。~~

~~なお、本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。~~

〔用法・用量に関連する注意〕（下線部は申請者案からの変更箇所、取り消し線部は申請者案からの削除箇所）

- ・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。
- ・本剤を投与しても頭痛の消失に至ら~~ず~~なかつた場合、同じ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。
- ・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。
- ・用量選択については、効果発現時期、効果持続時間等臨床試験における用量ごとの有効性と副作用発現率状況を参考に、患者の背景、病態、併用薬等や発作の状態を考慮して行う選択すること。100 mg

より高い有効性又は早期の有効性発現が必要な場合は200 mgの使用、100 mgの忍容性に懸念がある場合は50 mgの使用を検討すること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。片頭痛患者を対象として、実臨床における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、主な調査項目として浮動性めまいと傾眠を設定した特定使用成績調査（500 例）を実施する。加えて、妊娠転帰に対する調査として、データベース調査を実施し、好ましくない妊娠転帰の発現頻度及び本薬と好ましくない妊娠転帰の因果関係を評価することを計画しているが、デザインの詳細については検討中である。

機構は、以下のように考える。臨床試験で得られた本薬の安全性プロファイルに基づき、浮動性めまいと傾眠を安全性検討事項に設定した特定使用成績調査を実施して、実臨床における当該事象の発現リスクを評価すること、並びに妊婦における安全性を安全性検討事項に設定したデータベース調査を実施して、好ましくない妊娠転帰の発現頻度及び本薬と好ましくない妊娠転帰の因果関係を評価することは有用と考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

7.R.8 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、以下のように説明した。本邦において、小児の片頭痛有病率は中学生で 4.8%（Brain Dev 2007; 29: 482-5）、小学生で 3.5%（Brain Dev 2017; 39: 791-8）と報告されており、学業や社会生活に支障を来たす場合が多い。本邦では小児において、イブプロフェンやアセトアミノフェンで効果不十分な片頭痛に対する急性期治療薬として承認されている薬剤はないことから、申請者は本邦において本薬の小児開発が必要と考え、6 歳以上の小児を対象とした国際共同治験を実施中である。

機構は、本薬の小児適応に関する開発の必要性はあると判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の片頭痛に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、片頭痛の急性期治療における新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 10 月 15 日

申請品目

〔販 売 名〕	レイボー錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	ラスミジタンコハク酸塩
〔申 請 者〕	日本イーライリリー株式会社
〔申請年月日〕	令和 2 年 11 月 9 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 臨床的位置付けについて

本薬は NSAIDs で効果不十分な片頭痛発作や中等度以上の片頭痛発作に対する急性期治療の第一選択薬として用いられているトリプタン系薬剤とは異なる作用機序を有し、提出された国内外の臨床試験の成績から、片頭痛における頭痛及び MBS 消失又は改善に関して本薬の臨床的意義のある有効性が示されたこと（審査報告 (1) 「7.R.3 有効性について」の項参照）、及びトリプタン系薬剤の使用が禁忌とされている脳心血管疾患を有する患者にも本薬が投与可能であること（審査報告 (1) 「7.R.4.2 心血管関連の有害事象について」の項参照）等が示されたことから、急性期治療薬の新たな選択肢として臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 安全性について

専門委員から、本剤投与後に自動車の運転等の危険を伴う機械操作に従事できない期間について、患者の日常生活に影響する重要な要因であることから、臨床試験の結果等の参考となる情報は臨床現場に提供する必要があるとの意見が出された。機構は、医療従事者向け及び患者向け資材において、本薬の運転能力に対する影響を検討した臨床試験（LAHG 試験及び LAIF 試験）の結果や、臨床試験におけるめまい、傾眠等の副作用の発現時期、持続期間等について情報提供する旨説明し、機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。さらに、機構は、製造販売後調査において、本剤投与後のめまい、傾眠等の発現時期や持続期間に関する情報を収集することが適切と判断し、製造販売後調査で収集するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

また、上記以外の審査報告 (1) 「7.R.4.1 神経系障害関連の有害事象について」～「7.R.4.6 妊娠関連の有害事象について」の項に示した本薬の安全性や必要な注意喚起等に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 本剤の投与対象及び効能・効果について

トリプタン系薬剤と同様に、効能・効果を片頭痛とし、効能・効果に関連する注意において IHS 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のみ投与することを注意喚起し、くも膜下出血等の脳血管障害やその他の原因による頭痛と区別するための情報提供を併せて行うとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、本薬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、本薬と既存の急性期治療薬を並行して使用すること、及びトリプタン系薬剤等では投与対象とされていない頭蓋内血管の収縮が前兆に関与する可能性がある片麻痺性片頭痛等の稀な亜型を本薬の投与対象とすることは可能とした機構の判断も、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

国内外の臨床試験における各用量の有効性、有害事象の発現状況等を踏まえ、通常用量（100 mg）、最大用量（200 mg）及び最小用量（50 mg）に関する審査報告（1）「7.R.6.1 通常用量の妥当性について」～「7.R.6.3 最小用量（50 mg）の妥当性について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

追加投与について、専門委員より、本剤投与後に頭痛が消失し、再発した片頭痛発作に対して、本剤投与後 24 時間以内でも総投与量が 200 mg を超えない範囲であれば再発治療を可能とすることは妥当と考えるが、審査報告（1）で示された用法・用量では本剤投与後の時間経過と再発治療の可否及び投与量の関係が理解しにくいと、より適切な用法・用量を検討すべきとの意見が出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、用法・用量を下記のとおり整備した上で、再発治療時の投与方法を誤解なく理解してもらうために、医療従事者向け及び患者向け資材を用いて、事例等を含めて適切に情報提供する必要があると判断し、これらの資材を修正するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人にはラスミジタンとして 1 回 100 mg 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 50 mg 又は 200 mg 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 200 mg を超えない範囲で再投与できる。

[用法・用量に関連する注意]

- 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。
- 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。
- 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。
- 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 100 mg より高い有効性又は早期の有効性発現が必要な場合は 200 mg の使用を、100 mg の忍容性に懸念がある場合は 50 mg の使用を検討すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 68 に示す安全性検討事項を設定すること、表 69 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表 70 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査については、適切な情報収集の方法等の詳細を引き続き検討する。

表 68：医薬品リスク管理計画書（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 69：医薬品リスク管理計画（案）における
追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・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	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・患者向け資材の作成、提供

表 70：特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における eDiary を用いた安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	片頭痛患者
観察期間	本剤の処方から 12 週間
予定症例数	500 例
主な調査項目	めまい、傾眠等の中枢神経症状の発現状況、本剤投与から副作用発現までの期間、副作用の持続期間等

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
22	表 17	被毛の変色 ^h	被毛の変色 ^g
58	13-14	LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験は、	LAHK 試験、LAIJ 試験及び LAIH 試験は、
59	5-15	安全性について、LAIH 試験における本薬群の有害事象の発現割合（50 mg 群：50.6%、100 mg 群：70.7%、200 mg 群：80.8%）は、海外臨床試験（P3 pool ²⁰ ）（50 mg 群：25.4%、100 mg 群：36.2%、200 mg 群：40.5%）と比較して高かったものの、LAIH 試験の実施時には LAHJ 試験及び LAHK 試験の実施時よりも本薬の安全性情報が蓄積され、同意説明文書で多くの種類の有害事象に関する情報が提供されていたことが影響した可能性や、これらの試験間で有害事象の収集方法が異なり、LAIH 試験では有害事象	安全性について、LAIH 試験における <u>プラセボ群及び本薬の各用量群</u> の有害事象の発現割合（ <u>プラセボ群：23.4%、50 mg 群：50.6%、100 mg 群：70.7%、200 mg 群：80.8%</u> ）は、海外臨床試験（P3 pool ²⁰ ）（ <u>プラセボ群：13.8%、50 mg 群：25.4%、100 mg 群：36.2%、200 mg 群：40.5%</u> ）と比較して高かったものの、LAIH 試験の実施時には LAHJ 試験及び LAHK 試験の実施時よりも本薬の安全性情報が蓄積され、同意説明文書で多くの種類の有害事象に関する情報が提供されていたことが影響した可能性や、これ

		がより詳細に収集された可能性があると考える。また、LAIH 試験で認められた有害事象の多くは軽度かつ一過性であり、	らの試験間で有害事象の収集方法が異なり（LAIH 試験：患者日誌に記載された有害事象に関する情報を直接有害事象として収集する、LAHJ 試験及び LAHK 試験：患者日誌を介して有害事象が発現したと報告を受けた医療機関が、患者に聞き取りを実施して有害事象を収集する）、LAIH 試験では有害事象がより詳細に収集された可能性があると考える。また、LAIH 試験で認められた有害事象の多くは軽度かつ一過性であり、
62	表 54 脚注 a	頭痛の重症度の評価結果	MBS の重症度の評価結果
62	表 55	下記参照	下記参照
76	23	妊婦又は妊娠可能な女性に	妊婦又は妊娠している可能性のある女性に

【訂正前】

表 55：頭痛消失が認められた被験者の割合について、計画された評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点（mITT）

投与群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群
LAIH 試験 ^a	投与 4 時間後	投与 1 時間後	投与 0.5 時間後
LAHJ 試験 ^b		投与 1.5 時間後	投与 1 時間後
LAHK 試験 ^b	投与 2 時間後	投与 1 時間後	投与 1 時間後

検定の多重性は調整していない。

a：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、解析から除外することとされた。

【訂正後】

表 55：頭痛消失が認められた被験者の割合について、計画された評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点（mITT）

投与群	本薬 50 mg 群	本薬 100 mg 群	本薬 200 mg 群
LAIH 試験 ^a	投与 4 時間後 プラセボ群 26.5 (56/211) 本薬群 40.0 (34/85) ^c	投与 1 時間後 プラセボ群 1.4 (3/211) 本薬群 11.6 (24/207) ^c	投与 0.5 時間後 プラセボ群 0.5 (1/211) 本薬群 5.0 (9/179) ^c
LAHJ 試験		投与 1.5 時間後 ^b プラセボ群 12.0 (53/440) 本薬群 23.2 (99/427) ^c	投与 1 時間後 ^b プラセボ群 8.1 (35/431) 本薬群 17.7 (74/417) ^c
LAHK 試験	投与 2 時間後 ^a プラセボ群 21.3 (115/539) 本薬群 28.6 (159/556) ^c	投与 1 時間後 ^b プラセボ群 8.1 (39/479) 本薬群 12.7 (60/471) ^c	投与 1 時間後 ^b プラセボ群 8.1 (39/479) 本薬群 19.3 (88/456) ^c

検定の多重性は調整していない。

a：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、未達として取り扱うこととされた。

b：片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を評価時点前に実施した症例、及び頭痛の重症度の評価結果が得られなかった症例は、解析から除外することとされた。

c：%（達成例数/評価対象例数）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、

生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

片頭痛

[用法・用量]

通常、成人にはラスミジタンとして1回100 mg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50 mg又は200 mg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200 mgを超えない範囲で再投与できる。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A→B	—	頂端膜側から基底膜側
AHS	American headache society	米国頭痛学会
AKR	Aldo-ketoreductase	アルドーケトレダクターゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
AUC _{0-∞}	—	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	—	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC _τ	—	投与間隔における AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B→A	—	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CB	Cannabinoid	カンナビノイド
CGRP	Calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	コロンビア自殺評価スケール
5-CT	5-Carboxamidotryptamine	5-カルボキサミドトリプタミン
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₂₀	20% maximal effective concentration	20%効果濃度
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%効果濃度
EC ₉₀	90% maximal effective concentration	90%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FITC-BSA	Fluorescein isothiocyanate-labeled bovine serum albumin	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
FMO3	Flavin monooxygenase 3	フラビンモノオキシゲナーゼ 3
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GTP	Guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸

hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-ヒドロキシトリプタミン
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICHD	International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
IHS	International headache society	国際頭痛学会
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	—
KCl	Potassium chloride	塩化カリウム
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLDPE	Linear low density polyethylene	直鎖状低密度ポリエチレン
MAO-A	Monoamine oxidase A	モノアミンオキシダーゼ A
MAO-B	Monoamine oxidase B	モノアミンオキシダーゼ B
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MBS	Most bothersome symptom as identified by the individual from the associated symptoms of nausea, phonophobia or photophobia	悪心、音過敏及び光過敏に関連した症状から被験者が選択した最も煩わしい症状
MDR1	Multidrug resistance 1	P-糖タンパク
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮
MedDRA PT	MedDRA preferred term	ICH 国際医薬用語集 基本語
MedDRA SMQ	MedDRA preferred term standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集 MedDRA 標準検索式
MedDRA SOC	MedDRA system organ class	ICH 国際医薬用語集 器官別大分類
MIDAS	Migraine disability assessment	片頭痛の生活への支障度を見る問診票
mITT	Modified intent-to-treat	—
MPP ⁺	Methyl 4 phenylpyridinium	—
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	b-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAG	N-Acetyl-D-glucosamine	N-アセチルグルコサミン
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand White	—
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター

PAM	Positive allosteric modulator	ポジティブアロステリックモジュレータ
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
pEC ₅₀	—	EC ₅₀ の負の対数値
PGF	Prostaglandin F	プロスタグランジン F
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
pK _i	—	K _i の負の対数値
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PTP	Press through packaging	—
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SDLP	Standard deviation of lateral position	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
SD	Sprague-Dawley	—
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV-A	Ultraviolet A	A 領域の紫外線 (315～400 nm)
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
VAS	Visual analog scale	視覚的アナログ尺度
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V ₂ /F	Apparent central volume of distribution	中心コンパートメントの見かけの分布容積
V _z /F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
含量違い BE ガイドライン	—	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン	—	慢性頭痛の診療ガイドライン 2013
処方変更 BE ガイドライン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正)
本剤	—	レイボー錠
本薬	—	ラスミジタンコハク酸塩