

**レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資
料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

レイボー錠 50mg

レイボー錠 100mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	1
1.5.2	開発の経緯.....	1
1.5.2.1	非臨床試験の概略.....	1
1.5.2.2	臨床試験の概略.....	2
1.5.2.3	規制当局からの助言の経緯.....	2
1.5.2.4	臨床データパッケージ.....	2
1.5.3	有効性及び安全性に基づく有用性.....	2
1.5.4	ラスミジタンの小児開発.....	2

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）は、2011年1月に Eli Lilly and Company によって合成された、低分子の選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬である。

片頭痛は一次性頭痛のなかで最も臨床的に重要な疾患である。頭痛に加えて、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏などを伴うことも多く、日常動作で頭痛が増悪するため生活に大きな支障をきたす。現在ではトリプタン系薬剤が片頭痛の急性期治療の第 1 選択薬として用いられているが、現在の片頭痛の急性期治療には依然として、効果、速やかな効果発現又は禁忌や慎重投与に対してアンメット・メディカル・ニーズが存在し、これらを満たす新しい治療薬が望まれている（第 2.5.1.1 項）。

ラスミジタンは、片頭痛に対する新たな急性期治療薬として開発された。ラスミジタンは、中枢に浸透し、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、三叉神経からの神経伝達物質（CGRP 及びグルタミン酸）の放出を抑制すると考えられる。ラスミジタンは、インドール基を有するトリプタン系薬剤と異なる化学構造を持つ新規 Ditan 系薬剤である。トリプタン系薬剤は血管収縮作用と関連する 5-HT_{1B} 受容体に親和性を示すが、ラスミジタンは 5-HT_{1B} 受容体と比べて 5-HT_{1F} 受容体に 470 倍を超える選択性を有し、ヒト冠動脈を用いた試験等の非臨床試験で血管収縮作用が認められなかった。このようにラスミジタンは、現在標準治療として用いられるトリプタン系薬剤とは異なる化学構造及び薬理学的プロファイルを有し、片頭痛患者のアンメット・メディカル・ニーズを満たすと期待されている（第 2.5.1.2.1 項）。

ラスミジタンの開発は Eli Lilly and Company によって開始され、2005 年に CoLucid Pharmaceuticals, Inc が引き継いだ後、2017 年から再び Eli Lilly and Company が開発を行った。

1.5.2 開発の経緯

ラスミジタンの製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床（評価資料）の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。非臨床試験及び臨床試験の概略、規制当局からの助言、並びに臨床データパッケージ等について、以下に記載する。

1.5.2.1 非臨床試験の概略

ラスミジタンについて、一連の非臨床評価を実施した。

非臨床薬理試験として、ラスミジタンの *in vitro* 及び *in vivo* 作用を評価した薬効薬理試験、ラスミジタンの選択性を評価した副次的薬理試験及びラスミジタンを単回静脈内投与したときの心血管系、中枢神経系、呼吸系及び腎機能への影響を評価した安全性薬理試験を実施した（第 2.6.2 項及び概要表 2.6.3）。

薬物動態試験では、薬理試験及び毒性試験で使用した動物種であるマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおけるラスミジタンの薬物動態を検討した（第 2.6.4 項及び概要表 2.6.5）。

毒性試験として、単回投与毒性試験、最長 9 ヶ月までの反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験及び光毒性試験を実施した（第 2.6.6 項及び概要表 2.6.7）。

非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果より、ラスミジタンの臨床開発プログラムの妥当性が裏付けられ、また成人片頭痛患者に対する安全かつ有効な急性期治療薬としてラスミジタンを使用することが支持される（第 2.4.5 項）。

1.5.2.2 臨床試験の概略

ラスミジタンの海外臨床試験の概略は、第 2.5.1.2.2 項ラスミジタンの臨床開発で示す。また、本邦の申請における臨床試験の概略は、第 2.5.1.2.3 項国内での臨床開発で示す。

1.5.2.3 規制当局からの助言の経緯

20 年 月 日に医薬品医療機器総合機構との医薬品 相談（オーファン以外）（P ）を実施し、 及び について助言を得た（第 2.5.1.3 項）。

1.5.2.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは、評価資料として 7 試験、参考資料として 20 試験の合計 27 試験であり、海外の検証試験である LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験、海外の長期安全性試験である LAHL 試験、日本人を対象とした LAIE 試験及び LAIH 試験、並びに thorough QT/QTc 試験である LAHP 試験の結果を評価資料とした（第 2.5.1.4 項）。

1.5.3 有効性及び安全性に基づく有用性

ラスミジタンの有効性及び安全性に基づく有用性は、第 2.5.6 項ベネフィットとリスクに関する結論で示す。実施した臨床試験の成績において、ラスミジタンの片頭痛発作の急性期治療に対するベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えたため、以下の効能又は効果、用法及び用量にて本医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請効能又は効果】

片頭痛

【申請用法及び用量】

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

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

1.5.4 ラスミジタンの小児開発

本邦においてラスミジタンの小児開発が必要と判断した理由

片頭痛は頭痛発作を繰り返す疾患で、発作中は日常的な動作により頭痛が増悪し、随伴症状として悪心や光過敏・音過敏を伴う特徴がある。この特徴から、日常生活に支障をきたす疾患として、世界保健機構による世界疾病負担研究 2016 では、障害生存年数が世界で第 2 位、日本で第 4 位に挙げられている（GBD 2016）。20 歳未満の小児及び思春期の片頭痛有病率は 7.7%とされている（Abu-Arafeh et al. 2010）。本邦でも小児及び思春期の片頭痛有病率は高校生 15.6%（Suzuki

et al. 2005)、中学生 4.8% (Ando et al. 2007)、小学生 3.5% (Goto et al. 2017) と報告されており、学業や社会生活に支障をきたす例は多い。

臨床現場ではイブプロフェンやアセトアミノフェンの効果が不十分な小児の片頭痛に対し、トリプタン系薬剤が使用される場合がある。本邦では成人の片頭痛の急性期治療薬としてトリプタン系薬剤が 5 剤承認されているが、いずれも小児に対する適応はなく、トリプタン系薬剤の適正な用法用量や安全性に関するデータが十分とは言えない状況下で適応外使用されている。

このような背景から、本邦からも小児を対象とした国際共同試験に参加し、有効性及び安全性の結果に基づくラスミジタンの薬事承認を得ることにより、本邦の小児片頭痛患者に対する急性期治療薬の選択肢を増やすことができると考える。

ラスミジタンの小児開発についての欧米規制当局との合意及びその概要

ラスミジタンの小児開発については、米国の Pediatric Study Plan 及び欧州の Pediatric Investigational Plan について規制当局と議論し、小児片頭痛患者に対する急性期治療薬としての開発を進める目的で 6 歳以上 18 歳未満の小児を対象として 2019 年半ばより第 1 相試験である H8H-MC-LAHX 試験（以下、LAHX 試験）を開始した。LAHX 試験の結果、小児でのラスミジタンの薬物動態を確認し、また忍容性は概して良好であった。引き続き、小児片頭痛の急性期治療に対するラスミジタンの有効性及び安全性を検証する目的で、国際共同第 3 相試験である H8H-MC-LAHV 試験（以下、LAHV 試験）及び H8H-MC-LAHW 試験（長期安全性試験。以下、LAHW 試験）を 2020 年半ばより実施している。

LAHV 試験

LAHV 試験は、6 歳以上 18 歳未満の小児片頭痛患者の急性期治療を対象とした、国際共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照、第 3 相試験である。本試験では、片頭痛発作に対するラスミジタン 50、100、及び 200 mg 相当量（成人の 50、100、及び 200 mg に相当する曝露を得る用量）の有効性、安全性、及び忍容性をプラセボと比較評価する。

主要目的は、服用 2 時間後に頭痛消失を認めた被験者の割合について、ラスミジタン 200 mg 相当量がプラセボより優れているという仮説を検証することである。主な副次目的は、服用 2 時間後に頭痛消失を認めた被験者の割合について、ラスミジタン 100 及び 50 mg 相当量がプラセボより優れているかどうかを検証することである。

LAHV 試験での組み入れ症例数は約 1633 例を計画している。

LAHW 試験

LAHW 試験は、過去に LAHX 試験又は LAHV 試験に組み入れられ完了した小児片頭痛患者を対象とした 12 ヶ月の前向き、国際共同、無作為化、非盲検、第 3 相試験である。被験者は治験参加時に 1 : 1 の割合でラスミジタン 100 及び 200 mg 相当量（成人の 100 及び 200 mg に相当する曝露を得る用量）に無作為に割り付けられる。

主要目的は、小児片頭痛患者の急性期治療としてラスミジタンを長期間頓用したときの安全性及び忍容性の評価である。主な副次目的は、小児患者での複数回の片頭痛発作の治療にラスミジタンを頓用したときの有効性を経時的に評価することである。

なお、最初にラスミジタン 100 mg 相当の曝露に無作為割付された被験者で、忍容性の懸念により用量調整が必要となった場合、50mg 相当量に減量することができる。

LAHW 試験では 6 ヶ月間に平均 1 回／月以上治験薬を服用する被験者が 200 例以上、12 ヶ月間に平均 1 回／月以上治験薬を服用する被験者が 75 例以上含まれると予測している。

本邦における開発計画の概要（開発の対象年齢、小児用製剤の開発予定等）

本邦からも第 1 相試験である LAHX 試験に参加した。引き続き計画された第 3 相試験である LAHV 試験及び長期安全性試験である LAHW 試験（上述）にも、本邦からも参加している。LAHV 試験への日本人の組み入れ目標数は 160 例である。

小児用製剤の開発予定等

LAHV 試験及び LAHW 試験で設定しているラスミジタン 50 mg 相当量（成人の 50 mg に相当する曝露を得る用量）は、体重 40 kg 以下の小児被験者では 25 mg の服用量である。したがって、試験結果によってはラスミジタンの 25 mg 錠を上市する可能性がある。また、小児用に特化した製剤ではないが、ラスミジタンの口腔内崩壊錠の開発を検討しており、小児でも使用される可能性がある。

【参考文献】

- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, et al. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088-97.
- Ando N, Fujimoto S, Ishikawa T, et al. Prevalence and features of migraine in Japanese junior high school students aged 12-15 yr. *Brain Dev*. 2007 Sep;29(8):482-5.
- [GBD] Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. (CTD 第 5.4.23 項に添付)
- Goto M, Yokoyama K, Nozaki Y, et al. Characteristics of headaches in Japanese elementary and junior high school students: A school-based questionnaire survey. *Brain Dev*. 2017 Oct;39(9):791-8.
- Suzuki S, Hirata K, Tatsumoto M. [The prevalence and character of primary headache in Japanese high school students]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2005 Oct;45(10):717-23. Japanese.

試験項目		
品質に関する試験		
非臨床試験	毒性	
	薬理	
	ADME	
臨床試験	第 1 相試験	
	第 2 相試験	
	第 3 相試験	

図 1.5-1 ラスミジタンの開発の経緯図

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	1
1.6.1	外国における申請・承認状況	1
1.6.2	外国における添付文書	1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における申請・承認状況

2021 年 7 月 15 日現在でラスミジタンは「前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療」を効能又は効果として米国を含め 3 カ国で承認されている。欧州では、20 年 月に承認申請を行った。また、Eli Lilly & Company は、Health Canada と添付文書の記載内容について合意できなかったことから、2021 年 2 月にカナダでの承認申請を取り下げた。

外国における主要国の承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 外国における主な承認状況（2021 年 7 月 15 日現在）

国/地域	効能又は効果	承認年月
米国	前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療	2019 年 10 月

1.6.2 外国における添付文書

ラスミジタンの企業中核データシート（CDS）及び米国の添付文書（USPI）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REYVOW safely and effectively. See full prescribing information for REYVOW.

REYVOW (lasmiditan) tablets, for oral use, CV
Initial U.S. Approval: 2020

INDICATIONS AND USAGE

REYVOW® is a serotonin (5-HT) 1F receptor agonist indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults. (1)

Limitations of Use

REYVOW is not indicated for the preventive treatment of migraine. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dose is 50 mg, 100 mg, or 200 mg taken orally, as needed. (2)
- No more than one dose should be taken in 24 hours. (2, 5.1)
- Administer tablets whole. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 50 mg, 100 mg, 200 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Driving Impairment: Advise patients not to drive or operate machinery until at least 8 hours after taking each dose of REYVOW. Patients who cannot follow this advice should not take REYVOW. Patients may not be able to assess their own driving competence and the degree of impairment caused by REYVOW. (5.1)

- Central Nervous System (CNS) Depression: REYVOW may cause CNS depression and should be used with caution if used in combination with alcohol or other CNS depressants. (5.2, 7.1)
- Serotonin Syndrome: Reactions consistent with serotonin syndrome were reported in patients treated with REYVOW. Discontinue REYVOW if symptoms of serotonin syndrome occur. (5.3)
- Medication Overuse Headache: Detoxification may be necessary. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions ($\geq 5\%$ and $>$ placebo) were dizziness, fatigue, paresthesia, and sedation. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- REYVOW may further lower heart rate when administered with heart rate lowering drugs. (7.3)
- Avoid concomitant use with P-gp and Breast Cancer Resistant Protein (BCRP) substrates. (7.4)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- REYVOW has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) and its use in these patients is not recommended. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide.

Revised: 01/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
 - 5.1 Driving Impairment
 - 5.2 Central Nervous System Depression
 - 5.3 Serotonin Syndrome
 - 5.4 Medication Overuse Headache
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 CNS Depressants
 - 7.2 Serotonergic Drugs
 - 7.3 Heart Rate Lowering Drugs
 - 7.4 P-gp and Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Migraine
- 14.2 Effects on Driving

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

REYVOW® is indicated for the acute treatment of migraine with or without aura in adults.

Limitations of Use

REYVOW is not indicated for the preventive treatment of migraine.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of REYVOW is 50 mg, 100 mg, or 200 mg taken orally, as needed. No more than one dose should be taken in 24 hours, and REYVOW should not be taken unless the patient can wait at least 8 hours between dosing and driving or operating machinery [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

A second dose of REYVOW has not been shown to be effective for the same migraine attack.

The safety of treating an average of more than 4 migraine attacks in a 30-day period has not been established.

REYVOW may be taken with or without food.

Administer tablets whole; do not split, crush, or chew.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REYVOW (lasmiditan) tablets are available in three strengths:

- 50 mg tablet: light gray, oval, film coated, tablets with “L-50” debossed on one side and “4312” on the other
- 100 mg tablet: light purple, oval, film coated, tablets with “L-100” debossed on one side and “4491” on the other
- 200 mg tablet: gray, oval, film coated, tablets with “L-200” debossed on one side and “4736” on the other

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Driving Impairment

REYVOW may cause significant driving impairment. In a driving study, administration of single 50 mg, 100 mg, or 200 mg doses of REYVOW significantly impaired subjects' ability to drive [see *Clinical Studies* (14.2)]. Additionally, more sleepiness was reported at 8 hours following a single dose of REYVOW compared to placebo. Advise patients not to engage in potentially hazardous activities requiring complete mental alertness, such as driving a motor vehicle or operating machinery, for at least 8 hours after each dose of REYVOW. Patients who cannot follow this advice should not take REYVOW. Prescribers and patients should be aware that patients may not be able to assess their own driving competence and the degree of impairment caused by REYVOW.

5.2 Central Nervous System Depression

REYVOW may cause central nervous system (CNS) depression, including dizziness and sedation [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Because of the potential for REYVOW to cause sedation, other cognitive and/or neuropsychiatric adverse reactions, and driving impairment, REYVOW should be used with caution if used in combination with alcohol or other CNS depressants [see *Drug Interactions* (7.1)]. Patients should be warned against driving and other activities requiring complete mental alertness for at least 8 hours after REYVOW is taken [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

5.3 Serotonin Syndrome

In clinical trials, reactions consistent with serotonin syndrome were reported in patients treated with REYVOW who were not taking any other drugs associated with serotonin syndrome. Serotonin syndrome may also occur with REYVOW during coadministration with serotonergic drugs [e.g., selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin

norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), tricyclic antidepressants (TCAs), and monoamine oxidase (MAO) inhibitors]. Serotonin syndrome symptoms may include mental status changes (e.g., agitation, hallucinations, coma), autonomic instability (e.g., tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), neuromuscular signs (e.g., hyperreflexia, incoordination), and/or gastrointestinal signs and symptoms (e.g., nausea, vomiting, diarrhea). The onset of symptoms usually occurs within minutes to hours of receiving a new or a greater dose of a serotonergic medication. Discontinue REYVOW if serotonin syndrome is suspected.

5.4 Medication Overuse Headache

Overuse of acute migraine drugs (e.g., ergotamines, triptans, opioids, or a combination of these drugs for 10 or more days per month) may lead to exacerbation of headache (i.e., medication overuse headache). Medication overuse headache may present as migraine-like daily headaches or as a marked increase in frequency of migraine attacks. Detoxification of patients including withdrawal of the overused drugs and treatment of withdrawal symptoms (which often includes a transient worsening of headache) may be necessary.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Driving Impairment [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Central Nervous System Depression [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Serotonin Syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Medication Overuse Headache [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of REYVOW has been evaluated in 4,878 subjects who received at least one dose of REYVOW. In 2 placebo-controlled, Phase 3 trials in adult patients with migraine (Studies 1 and 2), a total of 3,177 patients received REYVOW 50, 100, or 200 mg [see *Clinical Studies* (14.1)]. Of the REYVOW-treated patients in these 2 studies, approximately 84% were female, 78% were White, 18% were Black, and 18% were of Hispanic or Latino ethnicity. The mean age at study entry was 42.4 years (range 18 to 81).

Long-term safety was assessed for 2,030 patients, dosing intermittently for up to 12 months in a long-term safety study. Of these, 728 patients were exposed to 100 mg or 200 mg for at least 3 months, 361 patients were exposed to these doses for at least 6 months, and 180 patients were exposed to these doses for at least 12 months, all of whom treated at least 2 migraine attacks per month on average. In that study, 14% (148 out of 1,039) in the 200 mg dose group, and 11% (112 out of 991) in the 100 mg dose group withdrew from the trial because of an adverse event. The most common adverse event resulting in discontinuation in the long-term safety study (greater than 2%) was dizziness.

Table 1 shows adverse reactions that occurred in at least 2% of patients treated with REYVOW and more frequently than in patients who received placebo in Studies 1 and 2. The most common adverse reactions (at least 5%) were dizziness, fatigue, paresthesia, and sedation.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ and at a Frequency Greater than Placebo in Studies 1 and 2

Adverse Reaction	REYVOW 50 mg N=654 %	REYVOW 100 mg N=1265 %	REYVOW 200 mg N=1258 %	Placebo N=1262 %
Dizziness	9	15	17	3
Fatigue ^a	4	5	6	1
Paresthesia ^b	3	7	9	2
Sedation ^c	6	6	7	2
Nausea and/or Vomiting	3	4	4	2
Muscle Weakness	1	1	2	0

^a Fatigue includes the adverse reaction related terms asthenia and malaise.

^b Paresthesia includes the adverse reaction related terms paresthesia oral, hypoesthesia, and hypoesthesia oral.

^c Sedation includes the adverse reaction related term somnolence.

Less Common Adverse Reactions

The following adverse reactions occurred in less than 2% of REYVOW-treated patients but more frequently than in patients receiving placebo: vertigo, incoordination, lethargy, visual impairment, feeling abnormal, feeling hot or feeling cold, palpitations, anxiety, tremor, restlessness, sleep abnormalities including sleep disturbance and abnormal dreams, muscle spasm, limb discomfort, cognitive changes, confusion, euphoric mood, chest discomfort, speech abnormalities, dyspnea, and hallucinations.

Hypersensitivity

Events of hypersensitivity, including angioedema, rash and photosensitivity reaction, occurred in patients treated with REYVOW. In controlled trials, hypersensitivity was reported in 0.2% of patients treated with REYVOW compared to no patients who received placebo. If a serious or severe hypersensitivity reaction occurs, initiate appropriate therapy and discontinue administration of REYVOW.

Vital Sign Changes

Heart Rate Decrease

REYVOW was associated with mean decreases in heart rate of 5 to 10 beats per minute (bpm) while placebo was associated with mean decreases of 2 to 5 bpm. Consider evaluating heart rate after administration of REYVOW in patients for whom these changes may not be tolerated, including patients taking other medications that lower heart rate [see *Drug Interactions* (7.3)].

Blood Pressure Increase

REYVOW may increase blood pressure following a single dose. In non-elderly healthy volunteers there was a mean increase from baseline in ambulatory systolic and diastolic blood pressure of approximately 2 to 3 mm Hg one hour after administration of 200 mg REYVOW compared to a mean increase of up to 1 mm Hg for placebo. In healthy volunteers over 65 years of age, there was a mean increase from baseline in ambulatory systolic blood pressure of 7 mm Hg one hour after administration of 200 mg REYVOW compared to a mean increase of 4 mm Hg for placebo. By 2 hours, there were no increases in mean blood pressure with REYVOW compared to placebo. REYVOW has not been well studied in patients with ischemic heart disease. Consider evaluating blood pressure after administration of REYVOW in patients for whom these changes may not be tolerated.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CNS Depressants

Concomitant administration of REYVOW and alcohol or other CNS depressant drugs has not been evaluated in clinical studies. Because of the potential of REYVOW to cause sedation, as well as other cognitive and/or neuropsychiatric adverse reactions, REYVOW should be used with caution if used in combination with alcohol or other CNS depressants [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

7.2 Serotonergic Drugs

Concomitant administration of REYVOW and drugs (e.g., SSRIs, SNRIs, TCAs, MAO inhibitors, trazodone, etc.), over-the-counter medications (e.g., dextromethorphan), or herbal supplements (e.g., St. John's Wort) that increase serotonin may increase the risk of serotonin syndrome [see *Warnings and Precautions* (5.3)]. Use REYVOW with caution in patients taking medications that increase serotonin.

7.3 Heart Rate Lowering Drugs

REYVOW has been associated with a lowering of heart rate [see *Adverse Reactions* (6.1)]. In a drug interaction study, addition of a single 200 mg dose of REYVOW to propranolol decreased heart rate by an additional 5 beats per minute compared to propranolol alone, for a mean maximum of 19 beats per minute. Use REYVOW with caution in patients taking concomitant medications that lower heart rate if this magnitude of heart rate decrease may pose a concern.

7.4 P-gp and Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

REYVOW inhibits P-gp and BCRP *in vitro*. Concomitant use of REYVOW and drugs that are P-gp or BCRP substrates should be avoided.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of REYVOW in pregnant women. In animal studies, adverse effects on development (increased incidences of fetal abnormalities, increased embryofetal and offspring mortality, decreased fetal body weight) occurred at maternal exposures less than (rabbit) or greater than (rat) those observed clinically (See *Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The estimated rates of major birth defects (2.2% to 2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk for preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy.

Data

Animal Data

Oral administration of lasmiditan (0, 100, 175, or 250 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in increases in skeletal variations at the mid and high doses and reduced fetal body weight at the high dose. The high dose was associated with maternal toxicity. At the no-effect dose (100 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rats, plasma exposure (AUC) was approximately 10 times that in humans at the MRHD.

Oral administration of lasmiditan (0, 50, 75, or 115 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in malformations (skeletal and visceral), increases in skeletal variations and embryofetal mortality, and decreased fetal body weight at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (75 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development in rabbits was less than that in humans at the MRHD.

Oral administration of lasmiditan (0, 100, 150, or 225 mg/kg/day) to rats throughout pregnancy and lactation resulted in increases in stillbirth and neonatal mortality at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity and delayed parturition. Plasma exposure (AUC) at the no-effect dose (150 mg/kg/day) for adverse effects on pre- and postnatal development was approximately 16 times that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of lasmiditan in human milk, the effects of lasmiditan on the breastfed infant, or the effects of lasmiditan on milk production. Excretion of lasmiditan and/or metabolites into milk, at levels approximately 3 times those in maternal plasma, was observed in lactating rats following oral administration of lasmiditan.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REYVOW and any potential adverse effects on the breastfed infant from REYVOW or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In controlled clinical trials, dizziness occurred more frequently in patients who were at least 65 years of age (19% for REYVOW, 2% for placebo) compared to patients who were less than 65 years of age (14% for REYVOW, 3% for placebo). A larger increase in systolic blood pressure also occurred in patients 65 years of age and older compared to patients who were less than 65 years of age [see *Adverse Reactions* (6.1)]. Clinical studies of REYVOW did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether there is a difference in efficacy in these patients compared to younger subjects. However, in clinical pharmacology studies, no clinically relevant effect on exposure to REYVOW was observed in elderly subjects [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A or B). REYVOW has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) and its use in these patients is not recommended.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

REYVOW contains lasmiditan, a Schedule V controlled substance (CV).

9.2 Abuse

Abuse is the intentional, non-therapeutic use of a drug, even once, for its desirable psychological or physiological effects. In a human abuse potential (HAP) study in recreational poly-drug users (n=58), single oral therapeutic doses (100 and 200 mg) and a supratherapeutic dose (400 mg) of REYVOW were compared to alprazolam (2 mg) (C-IV) and placebo. With all doses of REYVOW, subjects reported statistically significantly higher "drug liking" scores than placebo, indicating that REYVOW has abuse potential. In comparison to alprazolam, subjects who received REYVOW reported statistically significantly lower "drug liking" scores. In the HAP study, euphoric mood occurred to a similar extent with REYVOW 200 mg, REYVOW 400 mg, and alprazolam 2 mg (43-49%). A feeling of relaxation was noted in more subjects on alprazolam (22.6%) than with any dose of REYVOW (7-11%).

Phase 2 and 3 studies indicate that, at therapeutic doses, REYVOW produced adverse events of euphoria and hallucinations to a greater extent than placebo. However these events occur at a low frequency (about 1% of patients).

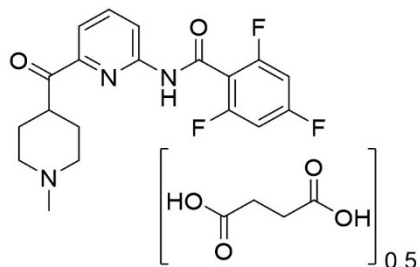
Evaluate patients for risk of drug abuse and observe them for signs of lasmiditan misuse or abuse.

9.3 Dependence

Physical withdrawal was not observed in healthy subjects following abrupt cessation after 7 daily doses of lasmiditan 200 mg or 400 mg.

11 DESCRIPTION

REYVOW (lasmiditan) is a serotonin (5-HT) 1F receptor agonist for oral administration. The chemical name of lasmiditan hemisuccinate is 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-methylpiperidine-4-carbonyl)pyridine-2-yl]benzamide hemisuccinate. It has the empirical formula of $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2 \cdot 0.5[C_4H_6O_4]$ and a molecular weight of 436.41 (hemisuccinate). Lasmiditan hemisuccinate has the following structural formula:



Lasmiditan hemisuccinate is a white, crystalline powder that is sparingly soluble in water, slightly soluble in ethanol, and soluble in methanol. A 1 mg/mL aqueous solution of lasmiditan hemisuccinate has a pH of 6.8 at ambient conditions.

REYVOW 50 mg tablets contain 50 mg lasmiditan (equivalent to 57.824 mg lasmiditan hemisuccinate) and the inactive ingredients as follows:

Excipients – croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, sodium lauryl sulfate.

Color mixture ingredients – black ferric oxide, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide.

REYVOW 100 mg tablets contain 100 mg lasmiditan (equivalent to 115.65 mg lasmiditan hemisuccinate) and the inactive ingredients as follows:

Excipients – croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, sodium lauryl sulfate.

Color mixture ingredients – black ferric oxide, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, red ferric oxide, talc, titanium dioxide.

REYVOW 200 mg tablets contain 200 mg lasmiditan (equivalent to 231.30 mg lasmiditan hemisuccinate) and the inactive ingredients as follows:

Excipients – croscarmellose sodium, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, sodium lauryl sulfate.

Color mixture ingredients – black ferric oxide, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, talc, titanium dioxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lasmiditan binds with high affinity to the 5-HT_{1F} receptor. Lasmiditan presumably exerts its therapeutic effects in the treatment of migraine through agonist effects at the 5-HT_{1F} receptor; however, the precise mechanism is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

At a dose two times the maximum recommended daily dose, REYVOW does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration, lasmiditan is rapidly absorbed with a median t_{max} of 1.8 hours. In patients with migraine, the absorption or pharmacokinetics of lasmiditan was not different during a migraine attack versus during the interictal period.

Effect of Food

Coadministration of lasmiditan with a high-fat meal increased the mean lasmiditan C_{max} and AUC values by 22% and 19%, respectively, and delayed the median t_{max} by 1 hour. This difference in exposure is not expected to be clinically significant [see *Dosage and Administration* (2)]. Lasmiditan was administered without regard to food in clinical efficacy studies.

Distribution

The human plasma protein binding of lasmiditan is approximately 55% to 60% and independent of concentration between 15 and 500 ng/mL.

Elimination

Lasmiditan was eliminated with a geometric mean $t_{1/2}$ value of approximately 5.7 hours. No accumulation of lasmiditan was observed with daily dosing. Lasmiditan is primarily eliminated via metabolism, with ketone reduction representing the major pathway. Renal excretion is a minor route of lasmiditan clearance.

Metabolism

Lasmiditan undergoes hepatic and extrahepatic metabolism primarily by non-CYP enzymes. The following enzymes are not involved in metabolism of lasmiditan: MAO-A, MAO-B, flavin monooxygenase 3, CYP450 reductase, xanthine oxidase, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, and aldo-keto reductases. Lasmiditan is also metabolized to M7 (oxidation on piperidine ring) and M18 (combination of M7 and M8 pathways). These metabolites are considered pharmacologically inactive.

Excretion

Recovery of unchanged lasmiditan in urine was low and accounted for approximately 3% of the dose. Metabolite S-M8 represented approximately 66% of the dose in urine, with the majority of recovery within 48 hours postdose.

Specific Populations

Age, Sex, Race/Ethnicity, and Body Weight

Based on a population pharmacokinetic (PK) analysis, age, sex, race/ethnicity, and body weight did not have a significant effect on the PK (C_{max} and AUC) of lasmiditan. Therefore, no dose adjustments are warranted based on age, sex, race/ethnicity, or body weight.

Geriatric Use

In a clinical pharmacology study, administration of lasmiditan to subjects 65 years of age or older demonstrated 26% greater exposure in AUC(0- ∞) and 21% higher C_{max} , compared to subjects 45 years of age or less. This difference in exposure is not expected to be clinically significant [see *Use in Specific Populations* (8.5)].

Renal Impairment

In a clinical pharmacology study, administration of lasmiditan to subjects with severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) demonstrated 18% greater exposure in AUC(0- ∞) and 13% higher C_{max} , compared to subjects with normal renal function. No dose adjustment is required based on renal function.

Hepatic Impairment

In a clinical pharmacology study, subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B, respectively) demonstrated 11% and 35%, respectively, greater exposure [AUC(0- ∞)] to lasmiditan, compared to subjects with normal hepatic function. The C_{max} were higher by 19% and 33%, respectively, for subjects with mild and moderate hepatic impairment. This difference in exposure is not expected to be clinically significant. The use of lasmiditan has not been studied in subjects with severe hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

Drug Interaction Studies

Potential for Lasmiditan to Affect Other Drugs

Drug Metabolizing Enzymes

Lasmiditan is an *in-vitro* inhibitor of CYP2D6 but did not significantly inhibit the activity of other CYP450 enzymes. Modeling and simulation of the impact of lasmiditan on the exposure of dextromethorphan, a recognized sensitive CYP2D6 substrate, indicate that lasmiditan is unlikely to exert clinically significant inhibition of CYP2D6. Lasmiditan, M7, S-M8, and [S,R]-M18 are not reversible or time-dependent inhibitors of monoamine oxidase A (MAO-A).

Daily dosing of lasmiditan did not alter the PK of midazolam, caffeine, or tolbutamide, which are substrates of CYP3A, CYP1A2, and CYP2C9, respectively. Coadministration of lasmiditan with sumatriptan, propranolol, or topiramate resulted in no clinically meaningful changes in exposure of these medicinal products.

Drug Transporters

Lasmiditan inhibits P-gp and BCRP *in-vitro* [see *Drug Interactions* (7.4)].

Lasmiditan inhibits OCT1 *in-vitro*. However, in a drug-drug interaction study with lasmiditan and sumatriptan (OCT1 substrate), no change in sumatriptan PK was observed. Lasmiditan inhibits renal efflux transporters, MATE1 and MATE2-K, *in-vitro*.

Potential for Other Drugs to Affect Lasmiditan

Drug Metabolizing Enzymes

Lasmiditan undergoes hepatic and extrahepatic metabolism primarily by non-CYP enzymes. Therefore, it is unlikely that CYP inhibitors or inducers will affect lasmiditan pharmacokinetics. Clinical studies of lasmiditan with sumatriptan, propranolol, or topiramate did not show any significant drug interaction potential.

Drug Transporters

Lasmiditan is a substrate for P-gp *in-vitro*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

No drug-related tumors were observed following oral administration of lasmiditan to TgRasH2 mice at doses of up to 150 (males) or 250 (females) mg/kg/day for 26 weeks or to rats at doses of up to 75 mg/kg/day for 2 years. Plasma exposures (AUC) at the highest dose tested in rats were approximately 15 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg/day.

Mutagenesis

Lasmiditan was negative in *in vitro* (bacterial reverse mutation, chromosomal aberration in mammalian cells) and *in vivo* (mouse bone marrow micronucleus) assays.

Impairment of Fertility

Oral administration of lasmiditan to male (0, 100, 175, or 200 mg/kg/day) or female (0, 100, 150, or 200 mg/kg/day) rats prior to and during mating and continuing in females to Gestation Day 7 resulted in no adverse effects on fertility or reproductive performance. Plasma exposures (AUC) at the highest dose tested (200 mg/kg/day) were approximately 26 times that in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Migraine

The efficacy of REYVOW in the acute treatment of migraine was demonstrated in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials [Study 1 (NCT02439320) and Study 2 (NCT02605174)]. These studies enrolled patients with a history of migraine with and without aura according to the International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) diagnostic criteria. Patients were predominantly female (84%), and White (78%), with a mean age of 42 years (range 18-81). Twenty-two percent of patients were taking preventive medication for migraine at baseline. Study 1 randomized patients to REYVOW 100 mg (n=744), or 200 mg (n=745) or placebo (n=742) and Study 2 randomized patients to REYVOW 50 mg (n=750), 100 mg (n=754), or 200 mg (n=750) or placebo (n=751). Patients were allowed to take a rescue medication 2 hours after taking study drug; however, opioids, barbiturates, triptans, and ergots were not allowed within 24 hours of study drug administration.

The primary efficacy analyses were conducted in patients that treated a migraine with moderate to severe pain within 4 hours of the onset of the attack. The efficacy of REYVOW was established by an effect on pain freedom at 2 hours and Most Bothersome Symptom (MBS) freedom at 2 hours compared to placebo for Studies 1 and 2. Pain freedom was defined as a reduction of moderate or severe headache pain to no pain, and MBS freedom was defined as the absence of the self-identified MBS (photophobia, phonophobia, or nausea). Among patients who selected an MBS, the most commonly selected MBS was photophobia (54%), followed by nausea (24%), and phonophobia (22%).

In both studies, the percentage of patients achieving pain freedom and MBS freedom 2 hours after treatment was significantly greater among patients receiving REYVOW at all doses compared to those receiving placebo (see Table 2).

Table 2: Migraine Efficacy Endpoints after Treatment for Studies 1 and 2

	Study 1			Study 2			
	REYVOW 100 mg	REYVOW 200 mg	Placebo	REYVOW 50 mg	REYVOW 100 mg	REYVOW 200 mg	Placebo
Pain Free at 2 hours							
N	498	503	515	544	523	521	534
% Responders	28.3	31.8	15.3	28.3	31.4	38.8	21.0
Difference from placebo (%)	13	16.5		7.3	10.4	17.8	
p-value	<0.001	<0.001		0.006	<0.001	<0.001	
MBS Free at 2 hours							
N	464	467	480	502	491	478	509
% Responders	41.2	40.7	29.6	40.8	44.0	48.7	33.2
Difference from placebo (%)	11.6	11.1		7.6	10.8	15.5	
p-value	<0.001	<0.001		0.014	<0.001	<0.001	

Pain relief at 2 hours, defined as a reduction in migraine pain from moderate or severe to mild or none, was also evaluated (see Table 3).

Table 3: Additional Migraine Efficacy Endpoint after Treatment for Studies 1 and 2

	Study 1			Study 2			
	REYVOW 100 mg	REYVOW 200 mg	Placebo	REYVOW 50 mg	REYVOW 100 mg	REYVOW 200 mg	Placebo
Pain Relief at 2 hours^a							
N	498	503	515	544	523	521	534
% Responders	54.0	55.3	40.0	55.9	61.4	61.0	45.1
Difference from placebo (%)	14.0	15.3		10.8	16.3	15.9	

^a The analysis of pain relief was descriptive and was not controlled for Type I error.

Figure 1 presents the percentage of patients achieving migraine pain freedom within 2 hours following treatment in Studies 1 and 2.

Figure 1: Percentage of Patients Achieving Migraine Pain Freedom within 2 Hours in Pooled Studies 1 and 2

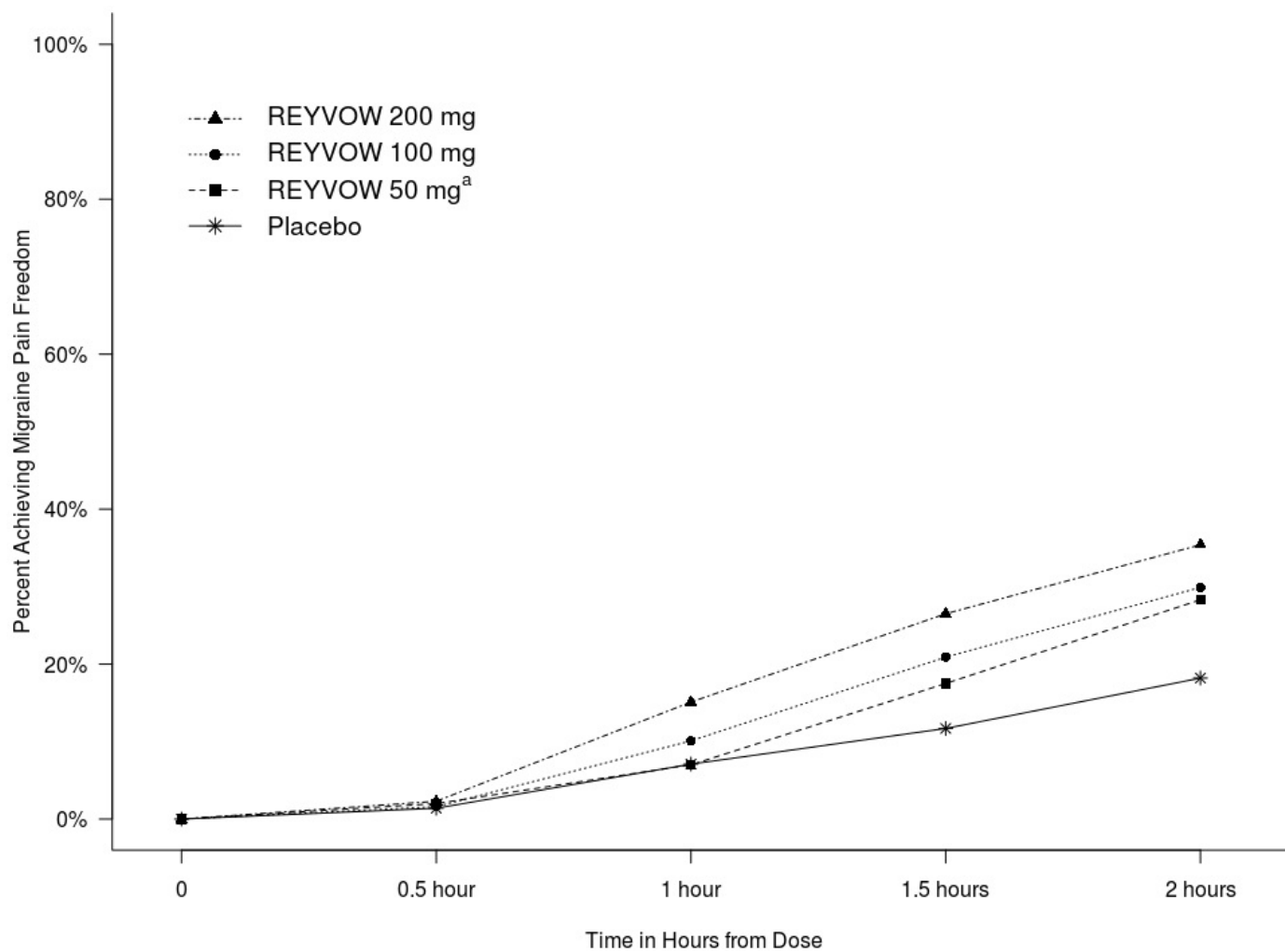
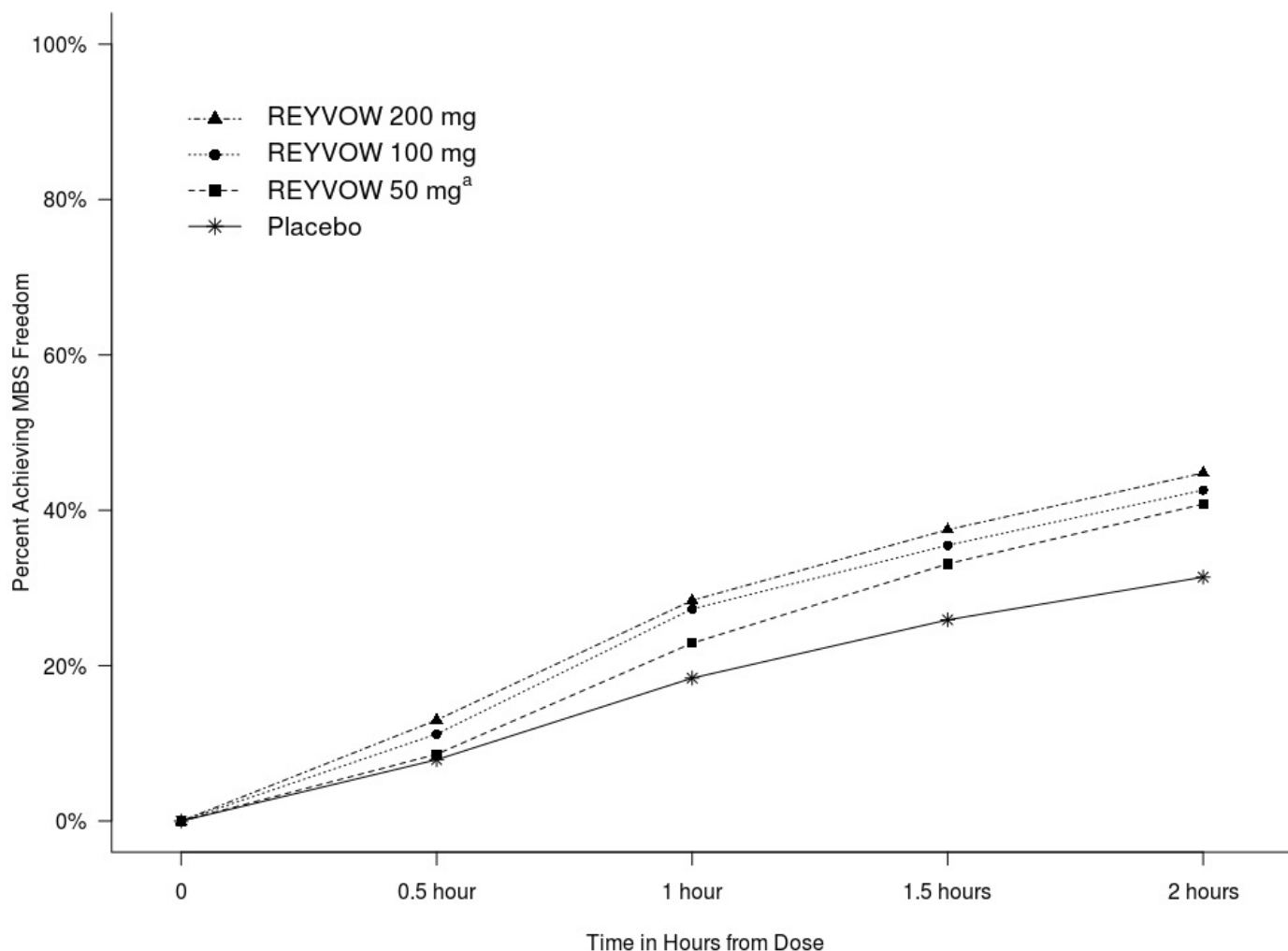


Figure 2 presents the percentage of patients achieving MBS freedom within 2 hours in Studies 1 and 2.

Figure 2: Percentage of Patients Achieving MBS Freedom within 2 Hours in Pooled Studies 1 and 2



^a The 50 mg arm was only included in Study 2.

14.2 Effects on Driving

Driving performance was assessed at 90 minutes after administration of REYVOW 50 mg, 100 mg, 200 mg, alprazolam 1 mg, and placebo in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, five-period crossover study in 90 healthy volunteers (mean age 34.9 years) using a computer-based driving simulation. Driving performance was evaluated using a validated threshold established in a population with blood alcohol concentration of 0.05%. The primary outcome measure was the difference from placebo in the Standard Deviation of Lateral Position (SDLP), a measure of driving performance. A dose-dependent impairment of computer-based simulated driving performance was seen with all doses of REYVOW at 90 minutes after administration.

Driving performance was also assessed at 8, 12, and 24 hours after administration of REYVOW 100 mg or 200 mg, in a separate randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, four-period crossover study in 67 healthy volunteers (mean age 32.8 years) evaluating computer-based simulated driving performance using SDLP as the primary endpoint. Diphenhydramine 50 mg was used as a positive control. The mean SDLP did not reach the threshold for driving impairment at 8 hours or later after administration of REYVOW 100 or 200 mg.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

REYVOW (lasmiditan) 50 mg tablets are light gray, oval, film coated, tablets with “L-50” debossed on one side and “4312” on the other.

REYVOW (lasmiditan) 100 mg tablets are light purple, oval, film coated, tablets with “L-100” debossed on one side and “4491” on the other.

REYVOW (lasmiditan) 200 mg tablets are gray, oval, film coated, tablets with “L-200” debossed on one side and “4736” on the other.

	Strengths		
	50 mg	100 mg	200 mg
Tablet color	Light gray	Light purple	Gray
Imprint (debossed)	L-50 4312	L-100 4491	L-200 4736
Carton of 8	NDC 0002-4312-08	NDC 0002-4491-08	NDC 0002-4736-08

16.2 Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Driving Impairment – Advise patients not to engage in potentially hazardous activities requiring complete mental alertness, such as driving a motor vehicle or operating machinery for at least 8 hours after taking each dose of REYVOW. Patients who cannot follow this advice should not take REYVOW. Patients may not be able to assess their own driving competence and the degree of impairment caused by REYVOW [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

CNS Depression – Inform patients that REYVOW may cause dizziness and sedation. Advise patients to use caution if taking REYVOW in combination with alcohol or other CNS depressants [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Drug Interactions* (7.1)].

Serotonin Syndrome – Caution patients about the risk of serotonin syndrome with the use of REYVOW, particularly during combined use with serotonergic medications such as SSRIs, SNRIs, TCAs, or MAO inhibitors [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Drug Interactions* (7.2)].

Medication Overuse Headache – Inform patients that use of drugs to treat migraine attacks for 10 or more days per month may lead to an exacerbation of headache, and encourage patients to record headache frequency and drug use (e.g., by keeping a headache diary) [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Hypersensitivity – Advise patients to seek immediate medical attention if they experience any symptoms of serious or severe hypersensitivity reaction [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Abuse and Dependence – Advise patients that REYVOW is a federally controlled substance because it has the potential to be abused [see *Drug Abuse and Dependence* (9)]. Advise patients to keep their medication secure.

Pregnancy – Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant during treatment or plan to become pregnant [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

Nursing Mothers – Inform patients to notify their healthcare provider if they are breastfeeding or plan to breastfeed [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

Administration – Advise patients to swallow tablets whole (do not split, crush, or chew) [see *Dosage and Administration* (2)].

Literature revised January 2021

Marketed by: Lilly USA, LLC, Indianapolis, IN 46285, USA

Copyright © 2019, 2021, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

REY-0004-USPI-20210120

11/11/2019

[illegible]

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

1.7 同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7 同種同効品一覽表.....1

1.7 同種同効品一覧表

本邦において、片頭痛の急性期治療薬として承認されている選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬はない。また、承認されている片頭痛の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、制吐剤があるが、「効能又は効果」及び「用法及び用量」の類似性に基づき、トリプタン系薬剤であるナラトリプタン塩酸塩、リザトリプタン安息香酸塩、エレクトリプタン臭化水素酸塩、ゾルミトリプタン、及びスマトリプタンコハク酸塩を同種同効品として選択した。これらの効能又は効果等を、ラスミジタンコハク酸塩の案とともに表 1.7-1 に示す（2021 年 10 月 1 日現在）。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	レイボー錠 100mg レイボー錠 50mg	アマージ錠 2.5mg	マクサルト錠 10mg	レルパックス 錠 20mg	ゾーミック錠 2.5mg	イミグラン錠 50
一般名	ラスミジタン コハク酸塩	ナラトリプタ ン塩酸塩	リザトリプタ ン安息香酸塩	エレクトリプタ ン臭化水素酸 塩	ゾルミトリプ タン	スマトリプタ ンコハク酸塩
会社名	日本イーライ リリー株式会 社	グラクソ・ス ミスクライン 株式会社	杏林製薬株式 会社	ヴィアトリス 製薬株式会社	沢井製薬株式 会社	グラクソ・ス ミスクライン 株式会社
効能又は 効果	片頭痛	片頭痛	片頭痛	片頭痛	片頭痛	片頭痛
添付文書 改訂日	—	2021 年 4 月	2020 年 7 月	2021 年 9 月	2019 年 6 月	2021 年 4 月

貯法：室温保存
有効期間：3年

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

ナラトリプタン塩酸塩錠

アマージ錠2.5mg

Amerge Tablets

日本標準商品分類番号

87216



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

承認番号 22000AMX00024

販売開始 2008年4月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

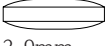
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害又は重度の腎機能障害のある患者〔9.2.1、9.3.1参照〕
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アマージ錠 2.5mg
有効成分	1錠中 ナラトリプタン塩酸塩 2.78mg (ナラトリプタンとして 2.5mg)
添加剤	結晶セルロース、無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、青色二号アルミニウムレーキ

3.2 製剤の性状

販売名	アマージ錠 2.5mg
剤形・性状	緑色のフィルムコーティング錠
識別コード	GX CE5
表 (長径×短径)	 13.5mm × 7.5mm
裏	
側面 (厚さ)	 3.9mm
質量	309mg

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合のみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはナラトリプタンとして1回2.5mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から4時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を5mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は、頭痛発現時のみに使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- 7.3 肝機能障害患者又は腎機能障害患者では、血中濃度が上昇するおそれがあるので、1日の総投与量を2.5mgとすること。〔9.2.2、9.3.2、16.6.1、16.6.2参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.3参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。〔8.1、11.1.2参照〕

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

9.1.2 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症（皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで）があらわれる可能性がある。〔11.1.1参照〕

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は腎臓から排泄されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。〔2.6参照〕

9.2.2 腎機能障害のある患者（重度の腎機能障害のある患者を除く）

軽度腎機能障害患者及び中等度腎機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。〔7.3、16.6.1参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。本剤は肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[7.3、16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で経口投与後乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

高い血中濃度が持続する可能性がある。本剤は肝臓で代謝されるとともに、腎臓から排泄されるが、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い。[16.6.3参照]

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタンM） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔を空けて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレトリプタン臭化水素酸塩（レルパックス） リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.2 虚血性心疾患様症状（頻度不明）

狭心症あるいは心筋梗塞があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれ、このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			蕁麻疹、発疹等の皮膚症状
循環器			末梢性虚血
消化器	悪心、嘔吐		虚血性大腸炎
精神神経系		眠気、めまい	
その他	痛み（胸痛、咽喉頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等） ^注	倦怠感	重感 ^注 、熱感 ^注 、圧迫感 ^注 、絞扼感 ^注

注）これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、身体各部で起こる可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

健康成人男性にナラトリプタン25mgを単回経口投与した際に、頭部ふらふら感、頸部緊張、疲労、協調運動障害及び血圧上昇が認められた（外国人データ）。

13.2 処置

本剤の消失半減期は約5時間であり、少なくとも24時間、あるいは症状・兆候が持続する限り患者をモニターすること。[16.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)健康成人男性に、ナラトリプタン1mg^注、2.5mg及び5mg^注を空腹時に単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。C_{max}及びAUC₀₋₁₂は用量に対して線形性が認められた。t_{1/2}は約5時間であった。[13.2参照]

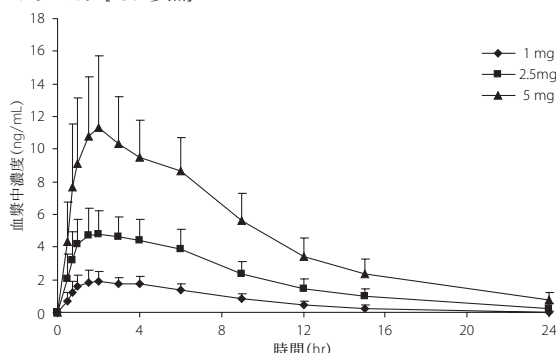


図1 健康成人男性における単回投与後の血漿中ナラトリプタン濃度（平均値±標準偏差、18例）

表1 健康成人男性における単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng・hr/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
1mg	2.12 ± 0.58	16.50 ± 5.46	2.17 ± 0.86	4.47 ± 1.73
2.5mg	5.62 ± 1.31	48.59 ± 14.43	2.68 ± 1.34	5.05 ± 1.71
5mg	12.74 ± 4.15	111.91 ± 25.90	2.42 ± 1.52	5.36 ± 0.89

平均値±標準偏差、18例

(2)健康成人女性にナラトリプタン1mg^(注)、2.5mg及び5mg^(注)を空腹時に単回経口投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは、健康成人男性と比較してCmaxは0.99～1.39倍、AUC₀₋₁は1.19～1.33倍であった。t_{1/2}はほぼ同様であった。

(3)女性片頭痛患者の片頭痛発作発現時にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、片頭痛発作のない時と比べてCmaxがやや低下したが、AUC_{0-∞}に変化はみられなかった（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

健康成人男性にナラトリプタン5mg^(注)を1日1回5日間反復経口投与した時、反復投与による薬物動態への影響及び蓄積性は認められなかった。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にナラトリプタン2.5mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時の薬物動態はほぼ同様であり、食事による顕著な影響は受けなかった。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

健康成人にナラトリプタン5mg^(注)を単回経口投与した時の生物学的利用率は70%であった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのナラトリプタン（50～1000ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は29%であった。

16.3.2 血球移行

*In vitro*でのナラトリプタン（50～1000ng/mL）の血球移行率は52%であった。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

ナラトリプタンはCYP1A2、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5などの複数のCYP分子種で代謝された。

16.4.2 代謝酵素阻害

ナラトリプタンはモノアミンオキシダーゼ（A型及びB型）の代謝活性を阻害しない。また各CYP分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5）の代謝活性も阻害しない。

16.5 排泄

健康成人男性にナラトリプタン2.5mgを空腹時に単回経口投与した時、投与後24時間までに投与量の約50%が未変化体として尿中に排泄された。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス；40～75mL/min）にナラトリプタン5mg^(注)、中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス；15～39mL/min）にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べて2.5mg投与量に換算したCmaxがそれぞれ39、43%上昇し、t_{1/2}が86、62%延長した。また全身クリアランスは46、50%低下した（外国人データ）。[7.3、9.2.2参照]

クレアチニンクリアランス (被験者数)	> 75mL/min (8例)	40～75mL/min (8例)	15～39mL/min (7例)
投与量	5mg	5mg	2.5mg
Cmax (ng/mL) (2.5mg投与量換算)	9.8 ± 3.27	14.9 ± 10.12	14.3 ± 4.31
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL) (2.5mg投与量換算)	92.5 ± 31.26	185.2 ± 85.80	208.8 ± 110.25
t _{1/2} (hr)	6.3 ± 1.69	12.1 ± 4.16	11.3 ± 3.72
CL/F (mL/min)	510.7 ± 213.05	275.3 ± 129.19	238.8 ± 99.69
CLr (mL/min)	173.7 ± 78.40	85.3 ± 46.53	47.7 ± 14.95

平均値±標準偏差

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者（Child-PughグレードA又はB）にナラトリプタン2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態は、健康成人と比べてAUC_{0-∞}が48%増加しt_{1/2}が42%延長した。また全身クリアランスは33%低下した。Cmaxはほぼ同様であった（外国人データ）。[7.3、9.3.2参照]

16.6.3 高齢者

高齢者にナラトリプタンを1日量として2mg^(注)又は5mgを経口投与（1又は2.5mg投与4時間後にそれぞれ同量を追加投与）した時、若年者と比べてCmaxはそれぞれ28、15%上昇し、AUC_{0-∞}は38、32%増加した。t_{1/2}はそれぞれ18、14%延長し、全身クリアランスは28、24%低下した（外国人データ）。[9.8参照]

注）本剤の承認用量は1回2.5mgを経口投与、1日5mg以内である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ42%（46/109例）及び77%（84/109例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した。

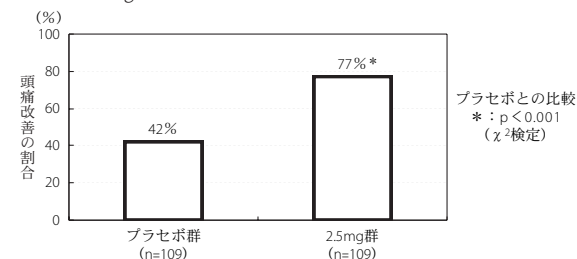


図1 服用4時間後の頭痛改善の割合

服用時の頭痛程度別サブグループ解析で、服用時の頭痛程度が中等度の場合も重度の場合も同程度の頭痛改善効果があった。

服用時の頭痛程度	プラセボ群	ナラトリプタン 2.5mg 群
中等度	44% (38/86 例)	77% (62/81 例)
重度	35% (8/23 例)	79% (22/28 例)

副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で13%（14/109例）、プラセボ群で25%（28/110例）であった。主な副作用は、ナラトリプタン2.5mg群で悪心5%（5/109例）及び嘔吐2%（2/109例）であり、いずれもプラセボ群でより多く見られた。その他の副作用はプラセボ群とナラトリプタン群と比較して同様であった。なお、いずれの副作用も軽度もしくは中等度であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ34%（42/122例）及び60%（76/127例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）²⁾。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は23%（22/97例）、2回目の投与時は20%（6/30例）であった。主な副作用は、悪心及び嘔吐であり、それぞれ1回目の投与時は3%（3/97例）及び5%（5/97例）、2回目の投与時は7%（2/30例）及び3%（1/30例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ及びスマトリプタン対照二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ27%（28/104例）及び66%（132/199例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は24%（47/199例）、2回目の投与時は15%（12/78例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照クロスオーバー二重盲検比較試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、プラセボ群及びナラトリプタン2.5mg群でそれぞれ33%（197/602例）及び68%（396/586例）であり、ナラトリプタン2.5mg群では、プラセボ群に比し有意に高い頭痛改善効果を示した（p<0.001）³⁾。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は14%（63/440例）、2回目の投与時は13%（20/150例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象とした長期投与試験において、服用4時間後の頭痛改善の割合^(注)は、ナラトリプタン2.5mg群で70%（改善件数/発現件数：9016/12930件）であり、服用回数の増加に伴う効果の減弱は認められなかった。副作用発現頻度は、ナラトリプタン2.5mg群で、1回目の投与時は39%（159/409例）、2回目の投与時は29%（105/360例）であった。主な副作用は、悪心及び傾眠であり、それぞれ1回目の投与時は10%（39/409例）及び8%（31/409例）、2回目の投与時は8%（30/360例）及び4%（13/360例）であった。注）頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ナラトリプタン塩酸塩は、頭蓋血管平滑筋に存在する5-HT_{1B}受容体、頭蓋血管周囲の三叉神経終末に存在する5-HT_{1D}受容体に対して選択的に作用し、片頭痛の発生病序である、頭蓋血管の拡張、三叉神経の活性化及びそれにとまう頭蓋血管透過性亢進を抑制することにより、片頭痛を改善すると考えられる。

18.2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する選択的親和性

*In vitro*において、ナラトリプタン塩酸塩は5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的かつ高い親和性を示した。

18.3 脳血管に対する選択的な収縮作用

*In vitro*において、ナラトリプタン塩酸塩はイス摘出脳底動脈及び中大脳動脈に対して濃度依存的な収縮作用を示した。一方、ヒト摘出冠動脈に対する収縮作用は弱かった (*in vitro*)。麻酔イヌにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、頸動脈血管抵抗を用量依的に増加させた。また、大腿動脈、椎骨動脈及び冠動脈に対する血管抵抗増加作用は、頸動脈に対する作用に比較して弱かった。

18.4 三叉神経刺激誘発血漿蛋白漏出の抑制作用

麻酔ラットにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、三叉神経刺激によって誘発される硬膜血管外への血漿蛋白漏出を抑制した。

18.5 三叉神経活動の抑制作用

麻酔ネコにおいてナラトリプタン塩酸塩は静脈内投与により、上矢状静脈洞刺激による第二頸髄における誘発電位及び発火確率を低下させた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

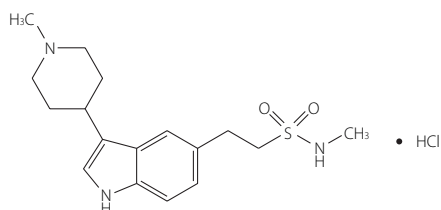
一般的名称：ナラトリプタン塩酸塩 (Naratriptan Hydrochloride)

化 学 名：*N*-Methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-indol-5-yl]ethanesulfonamide monohydrochloride

分 子 式： $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$

分 子 量：371.93

化学構造式：



性 状：白色～微黄色の粉末である。

分配係数 (logP)：1.95 (1- オクタノール／水系)

22. 包装

20錠 [10錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211
- 2) Klassen A, et al. : Headache. 1997 ; 37 : 640-645
- 3) Mathew NT, et al. : Neurology. 1997 ; 49 : 1485-1490

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00 ~ 17 : 45/ 土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

貯 法：室温保存
有効期間：3年

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤劇薬、処方箋医薬品^{注)}

リザトリプタン安息香酸塩錠・口腔内崩壊錠

マクサルト[®]錠10mg
マクサルト[®]RPD錠10mg
Maxalt[®]

	錠10mg	RPD錠10mg
承認番号	21500AMY00109000	21500AMY00110000
販売開始	2003年9月	

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

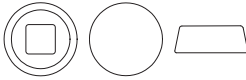
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者〔9.3.1参照〕
- 2.7 血液透析中の患者〔9.2.1、16.6.1参照〕
- 2.8 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.9 モノアミン酸化酵素阻害剤（MAO阻害剤）を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者〔10.1参照〕
- 2.10 プロプラノロール塩酸塩を投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	マクサルト錠10mg	マクサルトRPD錠10mg
有効成分	1錠中 リザトリプタン安息香酸塩14.53mg (リザトリプタンとして10mg)	
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファ化デンプン、三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、グリシン

3.2 製剤の性状

販売名	マクサルト錠10mg	マクサルトRPD錠10mg
剤形	素錠	口腔内崩壊錠
性状	長円形・微帯赤色	円形・白色
外形	 長径：11.9mm 短径：4.8mm 厚さ：3.8mm 質量：190.0mg	 直径：12.0～13.8mm 厚さ：5.1mm 質量：64.0mg
識別コード	MSD267	—

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合にのみ使用すること。特に次のような患者は、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に投与しないこと。
- 7.2 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をしないこと。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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと¹⁾。〔11.1.9参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下の患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。〔8.1、11.1.2参照〕

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

9.1.2 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作が発現したとの報告がある。〔11.1.4参照〕

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路に関連した不整脈のある患者

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。〔11.1.3参照〕

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 血液透析中の患者

投与しないこと。透析患者に本剤を投与したとき、健康成人に比べAUCが増加したとの報告がある（外国人データ）。[2.7、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6、16.6.2参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重度の肝機能障害患者を除く）

外国において、健康成人と比較して中等度の肝機能障害患者では、本剤のAUCとC_{max}が増加する傾向が報告されている。[16.6.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン製剤 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩（ジヒデルゴット） エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンマレイン酸塩「F」） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（メテルギン） [2.8参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 スマトリプタンコハク酸塩（イミグラン） ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレクトリプタン臭化水素酸塩（レルバックス） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ） [2.8参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤 [2.9、16.4.2、16.7.1参照]	本剤及び活性代謝物の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	A型MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。
プロプラノロール塩酸塩（インデラル） [2.10、16.4.2、16.7.2参照]	本剤の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、プロプラノロールを投与中あるいは投与中止から次の期間が経過していない患者には本剤を投与しないこと。 錠剤：24時間、 徐放製剤：48時間	両薬剤の代謝にはA型MAOが関与するため本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 ミルナシブラン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.2 虚血性心疾患様症状（頻度不明）

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状があらわれることがある。本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 頻脈（WPW症候群における）（頻度不明）

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈の報告がある。[9.1.4参照]

11.1.4 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2参照]

11.1.5 血管浮腫（頻度不明）

顔面、舌、咽頭等の浮腫があらわれることがある。

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）

11.1.7 呼吸困難（頻度不明）

11.1.8 失神（頻度不明）

11.1.9 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
全身症状		倦怠感、脱力、胸痛、冷感	無力症・疲労
循環器		動悸	頻脈、高血圧
消化器		悪心、嘔吐、下痢、口内乾燥、口渇、腹痛	消化不良
筋・骨格系		硬直	頸部痛、局所性重圧感、局所性絞扼感、筋力低下、顔面痛
精神神経系	傾眠 (7.7%)	めまい、感覚減退、錯感覚、知覚過敏	頭痛、精神明瞭性の減退、不眠症、振戦、運動失調、神経過敏、失見当識、多幸症
呼吸器		鼻乾燥	咽頭不快感、喘鳴
皮膚		蕁麻疹、そう痒症	潮紅、発汗、発疹
肝臓		肝機能異常 (ALT上昇、AST上昇等)	
その他		CK上昇、光視症、頻尿、食欲減退	霧視、ほてり、温感、味覚異常

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与の主な症状は、傾眠、めまい、高血圧又は他の血管収縮の徴候を含む心・血管系の事象である。その他に、嘔吐、徐脈、失神、アトロピン反応性の3度房室ブロック、失禁が起きる可能性がある。

13.2 処置

本剤を過量に投与した場合は、胃洗浄及び活性炭による吸着を行い、12時間以上は症状及び心電図のモニタリングを行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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

〈RPD錠〉

14.1.2 服用直前まで外袋を開封しないこと。

14.1.3 取り出したブリスターパックを乾いた手で剥がして、本剤を取り出し服用すること。

14.1.4 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

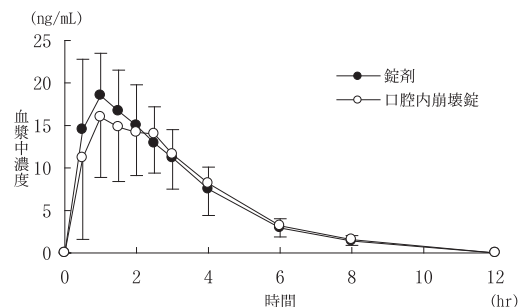
(1) 経口投与

健康成人男子にリザトリブタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体はそれぞれ投与後1.0及び1.3時間に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達し、1.6及び1.7時間の半減期で消失した。 N -脱メチル体の $AUC_{0-\infty}$ は、リザトリブタンの14%及び11%であった。

健康成人男子におけるリザトリブタン10mg
単回経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

剤形	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
錠剤	1.0±0.6	1.6±0.3	20.3±5.3	69.3±18.2
口腔内崩壊錠	1.3±0.7	1.7±0.3	19.3±6.7	68.0±22.0

平均±標準偏差、n=16



健康成人男子におけるリザトリブタン10mg
単回経口投与後の血漿中未変化体濃度推移
(平均±標準偏差、n=16)

(2) 静脈内投与

健康成人にリザトリブタン1～4mgを単回静脈内投与^{注)}したとき、血漿クリアランスは1062mL/min、定常状態分布容積は127Lであった (外国人データ)。

(3) 片頭痛患者

片頭痛患者にリザトリブタン5mg錠を単回経口投与^{注)}したとき、 AUC 、 C_{max} 及び T_{max} は発作時と非発作時で差はなく、片頭痛発作時の薬物動態は非発作時に比べて変化しなかった (外国人データ)。

16.1.2 反復投与

健康成人男女にリザトリブタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回^{注)}及び5日目に1回空腹時経口投与したとき、 AUC_{0-24hr} の幾何平均比 (5日目/1日目) は未変化体で0.99であり、 N -脱メチル体では1.11であった。

健康成人にリザトリブタン10mg錠を1日目に1回、3及び4日目に2時間間隔で1日3回^{注)}及び5日目に1回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与日	1日 投与量 (mg)	$T_{max}^{a)}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24hr} (ng・hr/mL)
1日目	10	0.8±0.4	1.9±0.4	33.0±13.5	81.6±25.3
3日目	30	1.4±0.5	2.1±0.3	49.1±11.7	279.5±62.8
5日目	10	1.1±0.5	1.9±0.4	28.0±12.5	79.5±20.1

平均±標準偏差、n=22 (男性n=11、女性n=11)

a) : 3日目の T_{max} は3回目投与後の経過時間

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男子にリザトリブタン5mg^{注)}カプセル剤を単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は空腹時で1.4±0.4時間、食後で2.7±1.0時間であった。 AUC 及び C_{max} は、未変化体及び N -脱メチル体共に空腹時と比べ、いずれも有意に変化しなかった。

健康成人男子におけるリザトリブタン5mg^{注)}カプセル剤空腹時及び食後単回経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

食事条件	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)
空腹時	1.4±0.4	2.6±1.3	7.6±1.8	32.4±11.7
食後	2.7±1.0	2.1±0.8	8.9±6.1	37.1±11.9

平均±標準偏差、n=6

16.2.2 初回通過効果の有無及び生物学的利用率

リザトリブタンは初回通過効果を受ける。健康成人にリザトリブタン10mg錠を単回経口投与したときの生物学的利用率は、45%であった (外国人データ)。

16.4 代謝

16.4.1 健康成人にリザトリブタン10mg錠を単回及び反復経口投与 (1日3回^{注)}、2時間毎に4日間) したときのヒト血漿中代謝物として N -脱メチル体、インドール酢酸体、6位水酸化体及びその硫酸抱合体が認められ、 N -酸化体は微量代謝物であった (外国人データ)。

16.4.2 リザトリブタンの主要代謝経路は、A型MAOによる酸化的脱アミノ化であり、薬理学的に不活性なインドール酢酸体を生産する。[10.1参照]

16.4.3 リザトリプタンは、各種ヒト肝チトクロムP450各分子種（CYP3A4/5、1A2、2C9、2C19、2E1）のマーカー活性を阻害しないが、CYP2D6に対しては、競合的に阻害する（ $K_i=1400\text{nmol/L}$ ）（*in vitro*）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人にリザトリプタン錠剤又は口腔内崩壊錠10mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体及び*N*-脱メチル体の尿中排泄率は、リザトリプタン錠投与ではそれぞれ約14%及び1.3%、口腔内崩壊錠投与ではそれぞれ約12%及び1.1%であった。

16.5.2 健康成人に ^{14}C 標識リザトリプタン10mgを単回経口投与したとき、投与後5日までに放射能の82.4%は尿中に、11.5%は糞便中に排泄された。また、投与量の約14%は未変化体として、51%はインドール酢酸代謝物として尿中に排泄された（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス $10\sim 60\text{mL/min/1.73m}^2$ ）にリザトリプタン5mg液剤を経口投与^注したとき、未変化体のAUCは健康成人と比較して差が認められなかった。透析患者におけるAUCは健康成人に比べ44%増加した（外国人データ）。[2.7、9.2.1参照]

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者にリザトリプタン5mg錠を経口投与^注した後の薬物動態を健康成人と比較した。経口投与後の未変化体の血漿中濃度は軽度の肝機能障害患者と健康成人とで差は認められなかった。中等度の肝機能障害患者では健康成人と比較して未変化体の血漿中濃度は約30%増加した。*N*-脱メチル体の血漿中濃度は、健康成人に比べ肝機能障害患者で有意に低下した（外国人データ）。[9.3.1、9.3.2参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65～77歳）にリザトリプタン10mg錠を経口投与したときの薬物動態は健康非高齢者（18～45歳）と比べ、差はなかった（外国人データ）²⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 モクロベミド

A型MAO阻害薬（モクロベミド：国内未承認）150mgを健康成人に1日3回4日間反復経口投与し、4日目にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したとき、モクロベミド併用時のリザトリプタン未変化体のAUC及び C_{max} は非併用時のそれぞれ2.19倍及び1.41倍、*N*-脱メチル体ではそれぞれ5.34倍及び2.64倍となった（外国人データ）³⁾。[10.1参照]

16.7.2 プロプラノロール塩酸塩

プロプラノロール塩酸塩120mgを健康成人に7.5日12時間毎に反復経口投与し、7又は8日目にリザトリプタン10mg錠を単回経口投与したとき、プロプラノロール塩酸塩併用時のリザトリプタンのAUC及び C_{max} は非併用時のそれぞれ1.67倍及び1.75倍となった（外国人データ）⁴⁾。[10.1参照]

注）本剤の承認された1回の用法・用量は「10mgを経口投与」であり、1日の総投与量は「20mg以内」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

日本人片頭痛患者140例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg錠又はプラセボ錠1錠を単回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率（頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「なし」に改善した割合）は10mg群が59.4%（41/69例）、プラセボ群が34.3%（24/70例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（片側 $p<0.025$ ）。

10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は23.2%（16/69例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は2.9%（2/69例）であった。主な副作用は傾眠8.7%（6/69例）、倦怠感4.3%（3/69例）、脱力、嘔吐、浮動性めまい、感覚減退及びALT上昇が各2.9%（2/69例）であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相オープン試験

日本人片頭痛患者41例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg口腔内崩壊錠1錠を単回経口投与する試験を実施した。本剤投与2時間後の頭痛改善率は80.0%（32/40例）であった。

本剤投与による自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は22.0%（9/41例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は4.9%（2/41例）であった。主な副作用は傾眠17.1%（7/41例）であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相長期投与試験

日本人片頭痛患者42例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg口腔内崩壊錠1錠（1発作24時間以内に最大3錠まで投与可能）^注を最長21週間経口投与する試験を実施した。片頭痛発作回数別の本剤1錠目投与2時間後の頭痛改善率は、それぞれ発作1回目が73.8%（31/42例）、2回目が77.8%（28/36例）、3回目が69.0%（20/29例）、4回目が70.8%（17/24例）、5回目が90.9%（20/22例）であった。本剤の投与回数の増加に伴う治療効果の減弱は認められなかった。

本剤投与による自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は23.8%（10/42例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は4.8%（2/42例）であった。主な副作用は傾眠9.5%（4/42例）、倦怠感及び浮動性めまいが各7.1%（3/42例）であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（再発発作試験）

外国人片頭痛患者1218例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン5mg^注錠、10mg錠又はプラセボ錠1錠を1回経口投与する（頭痛改善後に再発した場合は、24時間以内の2回目までの再発に対し投与する）^注二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が70.8%（322/455例）、プラセボ群が35.1%（106/302例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。また、頭痛再発時においても、10mg群はプラセボ群と比べて高い頭痛改善率を示した。

10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は30.7%（140/456例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は0.4%（2/456例）であった。主な副作用は浮動性めまい8.1%（37/456例）、傾眠7.2%（33/456例）、無力感5.3%（24/456例）、嘔気3.3%（15/456例）であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験（繰り返し発作試験）

外国人片頭痛患者407例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン10mg錠又はプラセボ錠1錠（1発作24時間以内に同用量を最大3錠まで投与可能）^注を、4回の発作に対して経口投与する二重盲検比較試験を実施した。第1発作における投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が76.9%（246/320例）、プラセボ群が36.6%（30/82例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。また、第2～第4発作においても、10mg群は一貫してプラセボ群より高い頭痛改善率を示した。

10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は46.1%（182/395例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は1.8%（7/395例）であった。主な副作用は浮動性めまい12.7%（50/395例）、傾眠11.9%（47/395例）、嘔気6.6%（26/395例）、無力感5.8%（23/395例）、錯感覚5.6%（22/395例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

外国人片頭痛患者1099例を対象に、片頭痛発作発現時にリザトリプタン5mg^注錠、10mg錠、スマトリプタン100mg錠又はプラセボ錠を単回経口投与する二重盲検比較試験を実施した。投与2時間後の頭痛改善率は10mg群が67.0%（258/385例）、プラセボ群が40.3%（64/159例）であり、10mg群の頭痛改善率はプラセボ群と比べて有意に高かった（ $p<0.05$ ）。

10mg群の自覚症状及び他覚所見に関する副作用の発現頻度は32.6%（126/387例）、臨床検査値に関する副作用の発現頻度は0.8%（3/387例）であった。主な副作用は傾眠6.7%（26/387例）、浮動性めまい5.9%（23/387例）、無力感5.9%（23/387例）、嘔気3.4%（13/387例）であった。

注）本剤の承認された1回の用法・用量は「10mgを経口投与」であり、1日の総投与量は「20mg以内」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リザトリプタンは、頭蓋血管に存在する5-HT_{1B}受容体に作用し、片頭痛発作時に拡張すると考えられている脳外の頭蓋内動脈を選択的に収縮させる。また、三叉神経に存在する末梢及び中枢抑制性 5-HT_{1D}受容体に作用し、各種ペプチド（サブスタンスP、カルシトニン遺伝子関連ペプチド等）の放出を妨げ、血管拡張、硬膜の炎症、中枢性疼痛の伝達を抑制すると思われる。リザトリプタンは、これらの作用により片頭痛を改善すると考えられている^{5)～10)}。

18.2 5-HT_{1B/1D}受容体に対する選択的結合

リザトリプタンは、受容体結合試験において、5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対し高い親和性を示したが、その他の5-HT受容体サブタイプやその他の受容体（ α 及び β -アドレナリン受容体、ドーパミン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、ベンゾジアゼピン受容体等）に対しては、非常に弱い親和性しか示さなかった（*in vitro*）。

18.3 ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する作用

リザトリプタンは、ヒトクローン5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体へのGTP γ S結合試験において、5-HTとほぼ変わらない作動薬としての活性を示した（*in vitro*）。

18.4 ヒト摘出血管に対する作用

リザトリプタンは、ヒトの摘出中脳硬膜動脈を濃度依存的（ 10^{-8} ～ 10^{-5} M）に強く収縮させた。一方、ヒト摘出冠動脈に対しては、非常に弱い収縮活性しか示さなかった（*in vitro*）^{5)～8)}。

18.5 麻酔動物の血管床に対する作用

麻酔したフェレットに静脈内投与（0.3～1000 μ g/kg）すると、血圧には影響を与えずに、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた。また麻酔したイヌに静脈内投与した場合も、頸動脈血流量の低下作用が認められたが、冠動脈血流には高用量300 μ g/kg以上でしか抑制作用はみられなかった。麻酔したイヌに十二指腸内投与（30～1000 μ g/kg）した場合も、同様の頸動脈血流減少作用がみられた。

18.6 硬膜血管からの神経性血漿蛋白漏出に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（1～1000 μ g/kg）すると、三叉神経節電気刺激による硬膜血管からの血漿蛋白漏出を用量依存的に抑制した⁹⁾。

18.7 神経刺激による硬膜血管拡張に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（1～10mg/kg）すると、血管周囲神経電気刺激による硬膜血管拡張を、3mg/kg以上で抑制した⁹⁾。

18.8 硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の反応に対する作用

麻酔したラットに静脈内投与（0.3～3mg/kg）すると、硬膜血管（周囲神経）電気刺激による三叉神経核尾部の活動電位発生頻度を、1mg/kg以上で用量依存的に抑制した¹⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リザトリプタン安息香酸塩

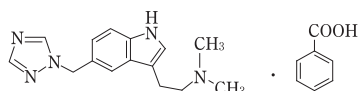
(Rizatriptan Benzoate) [JAN]

化学名：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole monobenzoate

分子式：C₁₅H₁₉N₅・C₇H₆O₂

分子量：391.47

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

水又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール

(95)にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	0.1mol/L酢酸塩緩衝液 (pH5.2)	0.0145±0.0002
	水 (pH7.4)	0.142±0.002
	0.1mol/Lトリス緩衝液 (pH8.7)	4.21±0.02

22. 包装

〈マクサルト錠10mg〉

6錠 [6錠 (PTP) ×1]

18錠 [6錠 (PTP) ×3]

〈マクサルトRPD錠10mg〉

6錠 [3錠 (ポリプロピレンケース) ×2]

18錠 [3錠 (ポリプロピレンケース) ×6]

23. 主要文献

- 1) Headache Classification Committee of the International Headache Society:Cephalalgia. 2018 ;38 :1-211 [MAX-0184]
- 2) Musson, D.G. et al.:Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2001 ;39 :447-452 [MAX-0001]
- 3) van Haarst, A.D. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1999 ;48 :190-196 [MAX-0002]
- 4) Goldberg, M.R. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 2001 ;52 :69-76 [MAX-0003]
- 5) Longmore, J. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ;46 :577-582 [MAX-0004]
- 6) Ferro, A. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1995 ;40 :245-251 [MAX-0005]
- 7) Longmore, J. et al.:Br. J. Clin. Pharmacol. 1996 ;42 :431-441 [MAX-0006]
- 8) Longmore, J. et al.:Funct. Neurol. 1997 ;12 :3-9 [MAX-0007]
- 9) Williamson, D.J. et al.:Eur. J. Pharmacol. 1997 ;328 :61-64 [MAX-0008]
- 10) Cumberbatch, M.J. et al.:Eur. J. Pharmacol. 1997 ;328 :37-40 [MAX-0009]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

製造販売元

杏林製薬株式会社
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

® : Registered Trademark of NV Organon.

CODE DI-T-MX117

5-HT_{1B/1D}受容体作動型片頭痛治療剤

エレトリプタン臭化水素酸塩錠

レルパックス[®]錠20mg

RELPA[®] Tablets 20mg

日本標準商品分類番号
87216

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21400AMZ00463
販売開始	2002年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血発作があらわれることがある。〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる。〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある。〕
- 2.6 重度の肝機能障害を有する患者〔9.3.1、16.6.3参照〕
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬、あるいはHIVプロテアーゼ阻害薬（リトナビル、インジナビル硫酸塩エタノール付加物、ネルフィナビルメシル酸塩）を投与中の患者〔10.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レルパックス錠20mg
有効成分	1錠中 エレトリプタン臭化水素酸塩24.242mg (エレトリプタンとして20mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、黄色5号

3.2 製剤の性状

外形	識別コード	色調等
上面 下面 側面	Pfizer・REP20	だいたい色 フィルムコート錠
  		
直径 厚さ 重量		
6.3mm 3.0mm 103.500mg		

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはエレトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、20mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から40mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 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をしないこと。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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.5参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。〔11.1.2参照〕

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

9.1.2 オルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW症候群）又は他の心臓副伝導路に関連した不整脈のある患者

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が発現したとの報告がある。〔11.1.4参照〕

9.1.3 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.1.4 てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者

てんかん様発作がおこるおそれがある。〔11.1.3参照〕

9.1.5 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇を引き起こすことがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重度の肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〔2.6、16.6.3参照〕

9.3.2 肝機能障害を有する患者

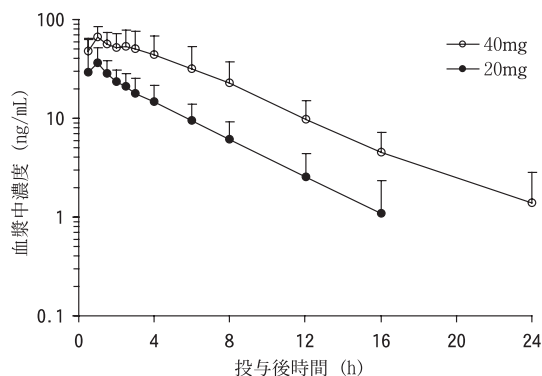
本剤は主に肝臓で代謝されるので、血中濃度が上昇することがある。〔16.6.3参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は投与後24時間までにヒト母乳中に約0.02%の移行が認められている²⁾（外国人データ）。



16.1.2 反復投与

健康成人6例にエレットリプタン1回40mgを1日3回^(注)（投与間隔は1回目投与2時間後及び12時間後）7日間反復経口投与した時のAUC_{0-24h}は、1日目1,375ng・h/mLから7日目1,894ng・h/mLと38%増大し、各投与後のC_{max}は1日目にそれぞれ96、130及び92ng/mLから、7日目にはそれぞれ178、157及び119ng/mLとそれぞれ85、21及び29%上昇した。7日目のT_{1/2}は6.6時間であった。最小血漿中濃度（C_{min}）の推移から、投与2日目には定常状態に達していると考えられた⁽⁶⁾。

16.2 吸収

健康成人16例にエレットリプタン80mg^(注)を食後又は空腹時に単回経口投与し、血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討した。エレットリプタンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は空腹時1.6時間から食後2.6時間に延長した。食後投与によりC_{max}及びAUCは空腹時に比べてそれぞれ27%及び30%増大した⁽⁷⁾。

16.3 分布

健康成人6例にエレットリプタン40mgを1日3回^(注)7日間反復経口投与した時、血漿蛋白結合率は87%であった⁽⁶⁾。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は、主にチトクロームP450 3A4により代謝されると考えられる⁽⁸⁾。[10.参照]

16.4.2 健康成人にエレットリプタン20mg、40mg、80mg^(注)及び120mg^(注)（各6例）を単回経口投与した時の腎クリアランスは、それぞれ80.2、66.4、64.3及び85.0mL/minであった⁽¹⁾。

16.4.3 健康成人6例にエレットリプタン1回40mgを1日3回^(注)、あるいは1回80mg^(注)を1日2回7日間反復経口投与した時の腎クリアランスは、1日目（それぞれ90.8及び88.7mL/min）と比較して7日目（それぞれ79.1及び63.4mL/min）では減少傾向を示した⁽⁶⁾。

16.5 排泄

健康成人3例に¹⁴C-エレットリプタン30mgを単回経口投与した時、尿中及び糞中に排泄された放射能は、投与量のそれぞれ44.5%及び45.0%であった。尿中に未変化体は投与量の6%、N-脱メチル体（活性代謝物）は2%認められた⁽⁹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 高齢者

高齢者（65～93歳）16例及び若年者（18～36歳）16例にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時のT_{max}、C_{max}及びAUCに有意差は認められなかった。しかし、消失速度定数（kel）は、高齢者の方が若年者に比べ有意に小さく、また、高齢者のT_{1/2}（5.7時間）は若年者（4.4時間）と比較して延長した⁽³⁾（外国人データ）。

16.6.2 腎機能障害患者

健康成人6例及び腎機能障害患者16例にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時のC_{max}及びAUCに有意差は認められなかったが、重度腎機能障害患者のT_{max}（5.6時間）は健康成人（2.6時間）と比較して有意に延長した⁽¹⁰⁾（外国人データ）。

16.6.3 肝機能障害患者

健康成人10例及び軽度又は中等度の肝機能障害患者10例にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時の肝機能障害患者のAUC（2,234ng・h/mL）は、健康成人（1,661ng・h/mL）と比較して有意に増大（35%）した。C_{max}は、有意ではないもののわずかに上昇した⁽¹¹⁾（外国人データ）。[2.6、9.3.1、9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人18例にエリスロマイシン500mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時、エリスロマイシン併用群ではプラセボ併用群と比較してエレットリプタンのC_{max}は約2倍、AUCが約4倍に増大し、T_{1/2}は4.6時間から7.1時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた⁽¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 健康成人18例にペラパミル240mg又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時、ペラパミル併用群ではプラセボ併用群と比較してエレットリプタンのC_{max}は2.2倍、AUCが2.7倍に

増大し、T_{1/2}は4.5時間から4.9時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった⁽¹³⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 健康成人18例にフルコナゾール（1日目は200mg、2日目以降は100mg）又はプラセボを反復経口投与し、投与6日目にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時、フルコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレットリプタンのC_{max}は1.36倍、AUCが2.0倍に増大し、T_{1/2}は4.68時間から6.44時間に延長した。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった⁽¹⁴⁾。

16.7.4 健康成人18例にケトコナゾール（本邦未承認）400mg又はプラセボを反復経口投与し、投与3日目にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時、ケトコナゾール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレットリプタンのC_{max}は約2.7倍、AUCが約5.9倍に増大し、T_{1/2}は4.8時間から8.3時間に延長した。同時に軽度の血圧上昇が認められた⁽¹⁵⁾（外国人データ）。

16.7.5 健康成人12例にプロプラノロール80mg又はプラセボを反復経口投与し、投与7日目にエレットリプタン80mg^(注)を単回経口投与した時、プロプラノロール併用群ではプラセボ併用群と比較してエレットリプタンのC_{max}は1.1倍、AUCが1.3倍に増大し、T_{1/2}は4.9時間から5.2時間となり、その差は小さかった。臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかった⁽¹⁶⁾（外国人データ）。注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

有効性を評価するために、国内用量反応試験及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験（7試験）を実施した。

これらの試験は、プラセボ対照、二重盲検比較試験にて実施され、本剤のいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率（頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から、「軽度」又は「なし」に軽減した症例の割合）はプラセボと比較して統計的に有意に高かった（p<0.05）。

また、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mgを対照とした試験では、本剤のいずれの用量も服用2時間後の頭痛の改善率はエルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインと比較して統計的に有意に高かった（p<0.0001）。

17.1.1 国内第Ⅱ相試験（治験No.160-901）

1回の片頭痛発作に対するエレットリプタンの3用量（20mg、40mg及び80mg^(注)）の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレットリプタン20mg及び40mgでそれぞれ64%（51/80）及び67%（51/76）、プラセボで51%（40/79）であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで16.3%、40mgで32.5%であり、主な副作用は、無力症、倦怠（感）、嘔気、嘔吐及び傾眠であった⁽¹⁷⁾。

17.1.2 外国第Ⅱ相試験（治験No.160-314）

1回の片頭痛発作に対するエレットリプタン3用量（20mg、40mg及び80mg^(注)）の有効性と安全性を、プラセボ及びスマトリプタン100mgを対照として検討した。服用2時間後の頭痛の改善率は、エレットリプタン20mg及び40mgでそれぞれ54%（70/129）及び65%（76/117）、プラセボで24%（30/126）であり、統計的に有意な用量反応が認められた。副作用発現率は、20mgで26.4%、40mgで24.3%であり、主な副作用は、無力症、嘔気、めまい、異常感覚及び傾眠であった⁽¹⁸⁾。

17.1.3 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-305）

3回の片頭痛発作に対するエレットリプタン2用量（40mg及び80mg^(注)）の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレットリプタン40mgで62%（265/430）であり、プラセボの19%（44/232）と比較して統計的に有意に高かった。1回目発作において初回服用としてエレットリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレットリプタン40mg）^(注)を行った患者の副作用発現率は、それぞれ33.8%、39.8%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった⁽¹⁹⁾。

17.1.4 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-307）

1回の片頭痛発作に対するエレットリプタン2用量（40mg及び80mg^(注)）の有効性と安全性を、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボを対照として検討した。初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレットリプタン40mgで54%（111/206）であり、エルゴタミン酒石酸塩2mg・無水カフェイン200mg及びプラセボの33%（65/197）及び21%（21/102）と比較して統計的に有意に高かった。初回服用としてエレットリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用（エレットリプタン40mg）^(注)を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.4%、28.6%であった。服用回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気及びめまいであった⁽²⁰⁾。

17.1.5 外国第Ⅲ相試験（治験No.160-318）

3回の片頭痛発作に対するエレットリプタン2用量（40mg及び80mg^(注)）の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量（50mg及び100mg）及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、

エレトリプタン40mgで64% (108/169) であり、プラセボの31% (25/80) と比較して統計的に有意に高かった。
1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリプタン40mg)⁽ⁱⁱ⁾を行った患者の副作用発現率は、それぞれ37.7%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった⁽²¹⁾。

17.1.6 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-102)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン3用量 (20mg、40mg及び80mg⁽ⁱⁱⁱ⁾)の有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン20mg及び40mgでそれぞれ47% (129/273) 及び62% (174/281)、プラセボで22% (60/276) であり、統計的に有意な用量反応が認められた。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン20mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリプタン20mg)を行った患者の副作用発現率は、それぞれ20.4%、24.6%であった。同様に、エレトリプタン40mg⁽ⁱⁱⁱ⁾では、それぞれ37.1%、24.3%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった⁽²²⁾。

17.1.7 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-103)

2回の片頭痛発作に対するエレトリプタン40mgから80mg⁽ⁱⁱⁱ⁾への漸増投与による有効性と安全性を、プラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率はエレトリプタン40mgで58% (283/492) であり、プラセボの30% (36/122) と比較して高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリプタン40mg)⁽ⁱⁱ⁾を行った患者の副作用発現率は、それぞれ35.3%、23.5%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、口内乾燥、嘔気、めまい及び傾眠であった⁽²³⁾。

17.1.8 外国第Ⅲ相試験 (治験No. 160-104)

3回の片頭痛発作に対するエレトリプタン2用量 (40mg及び80mg⁽ⁱⁱⁱ⁾)の有効性と安全性を、スマトリプタン2用量 (25mg及び50mg) 及びプラセボを対照として検討した。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛の改善率は、エレトリプタン40mgで62% (109/175) であり、プラセボの40% (34/86) に比較して統計的に有意に高かった。

1回目発作において初回服用としてエレトリプタン40mgを服用した患者のうち、初回服用のみ行った患者、初回服用と追加服用 (エレトリプタン40mg)⁽ⁱⁱ⁾を行った患者の副作用発現率は、それぞれ26.6%、22.2%であった。服用回数及び発作回数に関わらず認められた主な副作用は、嘔気、めまい及び傾眠であった⁽²⁴⁾。

注：本剤の日本での承認用量は1回20mg又は40mgであり、1日の総投与量は40mg以内である。

服用2時間後における頭痛の改善率 (%) (ITT)

実施国	開発相 (治験No.)	頭痛の改善率 (%)			
		エレトリプタン		プラセボ	エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン
		20mg	40mg		
国内	第Ⅱ相 ⁽¹⁷⁾ (160-901)	64% ^{a)} (51/80)	67% ^{a)} (51/76)	51% (40/79)	
外国	第Ⅱ相 ⁽¹⁸⁾ (160-314)	54% ^{a)} (70/129)	65% ^{a)} (76/117)	24% (30/126)	
	第Ⅲ相 ⁽¹⁹⁾ (160-305)		62% ^{a)} (265/430)	19% (44/232)	
	第Ⅲ相 ⁽²⁰⁾ (160-307)		54% ^{a, b)} (111/206)	21% (21/102)	33% (65/197)
	第Ⅲ相 ⁽²¹⁾ (160-318)		64% ^{a)} (108/169)	31% (25/80)	
	第Ⅲ相 ⁽²²⁾ (160-102)	47% ^{a)} (129/273)	62% ^{a)} (174/281)	22% (60/276)	
	第Ⅲ相 ⁽²³⁾ (160-103)		58% ^{a)} (283/492)	30% (36/122)	
	第Ⅲ相 ⁽²⁴⁾ (160-104)		62% ^{a)} (109/175)	40% (34/86)	
	計	50% ^{a)} (199/402)	60% ^{a)} (1126/1870)	24% (250/1024)	

a) p<0.05：プラセボとの比較

b) p<0.0001：エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェインとの比較

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 頭蓋内血管に対する収縮作用

エレトリプタンは、ヒトから摘出した中硬膜動脈を濃度依存的に収縮させた。この作用は、冠動脈に対する収縮作用と比較して約80倍選択的であった^(25, 26)。また、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を、冠動脈

血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に影響を及ぼさない用量で減少させた (ED₅₀値12 μg/kg、静脈内投与)^(25, 27)。

18.1.2 硬膜での血管透過性の亢進に対する抑制作用

エレトリプタンは、100 μg/kg (静脈内投与) 以上の用量で、麻酔ラットの三叉神経節を電気刺激したときに硬膜に惹起される血漿蛋白の漏出を抑制した^(25, 27)。

18.2 5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対する親和性

エレトリプタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して選択的な親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した^(25, 28)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エレトリプタン臭化水素酸塩 (Eletriptan Hydrobromide)

化学名：(+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-

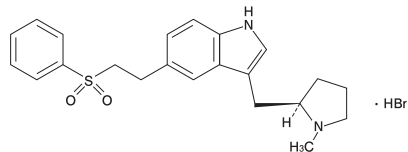
(2-phenylsulfonyl)ethyl)-1H-indole monohydrobromide

分子式：C₂₂H₂₆N₂O₂S・HBr

分子量：463.43

性状：エレトリプタン臭化水素酸塩は、白色又はわずかに着色した粉末であり、明らかに認められる異物を含まない。ジメチルアセトアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくい。

化学構造式：



融点：173～176℃

分配係数 (LogD)：1.10 (pH7.4, 1-オクタノール/水系)

22. 包装

10錠 [10錠 (PTP) ×1]

10錠 [10錠 (患者さん用パッケージ入りPTP) ×1]

50錠 [10錠 (患者さん用パッケージ入りPTP) ×5]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society 2018：Cephalalgia. 2018；38 (1)：1-211
- 2) 社内資料：母乳中排泄 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 3) 社内資料：健康成人における薬物動態 (性差、高齢者) (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.6、ト.1.3.1)
- 4) 社内資料：健康成人における単回投与時の安全性及び薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.3)
- 5) 社内資料：健康成人における単回投与及び単回静脈内投与時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.2、へ.3.5.1)
- 6) 社内資料：健康成人における反復投与時の安全性及び薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.1.2、へ.3.1.3)
- 7) 社内資料：健康成人における単回投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.1、へ.3.5.1)
- 8) 社内資料：代謝に関与するチトクロムP450 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.1)
- 9) 社内資料：健康成人における薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.1.3)
- 10) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.3.2)
- 11) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.3.1)
- 12) 社内資料：エリスロマイシン併用時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2)
- 13) 社内資料：ペラバミル併用時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2)
- 14) 社内資料：フルコナゾール併用時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2)
- 15) 社内資料：ケトコナゾール併用時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2)
- 16) 社内資料：プロプラノロール併用時の薬物動態 (2002年4月11日承認、申請資料概要へ.3.4.7、ト.1.3.2)
- 17) Eletriptan Steering Committee in Japan：Cephalalgia. 2002；22 (6)：416-423 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.2)
- 18) Goadsby, P. J. et al.：Neurology. 2000；54 (1)：156-163 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.2)
- 19) Stark, R. et al.：Cephalalgia. 2002；22 (1)：23-32 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.4)

- 20) Diener, H-C. et al. : Eur Neurol. 2002 ; 47 (2) : 99-107 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 21) Sandrini, G. et al. : Neurology. 2002 ; 59 (8) : 1210-1217 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 22) Sheftell, F. et al. : Headache. 2003 ; 43 (3) : 202-213 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.2)
- 23) 社内資料：漸増投与による二重盲検比較試験 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 24) 社内資料：スマトリブタンを対照とした二重盲検比較試験 (2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1.1.4)
- 25) 社内資料：非臨床薬理 (2002年4月11日承認、申請資料概要ホ.1.2.2、ホ.1.2.3、ホ.1.2.4、ホ.1.3.2)
- 26) Maassen VanDenBrink, A. et al. : Neurology. 2000 ; 55 (10) : 1524-1530
- 27) Gupta, P. et al. : Eur J Pharmacol. 2000 ; 398 (1) : 73-81
- 28) Napier, C. et al. : Eur J Pharmacol. 1999 ; 368 (2/3) : 259-268

*** 24. 文献請求先及び問い合わせ先**

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5-11-2
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

*** 26.1 製造販売**

ヴィアトリス製薬株式会社
東京都港区虎ノ門5-11-2

劇薬・処方箋医薬品：
注意一医師等の処方箋により使用すること

ゾーミック錠2.5mg

ゾルミトリブタン錠

Zomig[®] Tablets 2.5mg

日本標準商品分類番号

8 7 2 1 6

承認番号	21300AMY00274
薬価収載	2001年 8 月
販売開始	2001年 8 月
再審査結果	2011年 3 月
国際誕生	1997年 3 月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症(冠動脈攣縮)のある患者[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある。]
3. 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者[脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある。]
4. 末梢血管障害を有する患者[症状を悪化させる可能性が考えられる。]
5. コントロールされていない高血圧症の患者[一過性の血圧上昇を引きおこすことがある。]
6. エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
7. モノアミン酸化酵素阻害剤(MAO阻害剤)を投与中、あるいは投与中止 2 週間以内の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ゾーミック錠2.5mg
成分・含量 (1 錠中)	ゾルミトリブタン 2.5mg
添加物	無水乳糖、セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄

2. 性状

販売名	ゾーミック錠2.5mg
剤形	微黄色のフィルムコーティング錠
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直径	約7.5mm
厚さ	約2.8mm
重量	約0.13g
識別コード	ZOMIG2.5

【効能・効果】

片頭痛

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は、国際頭痛学会による片頭痛診断基準(「参考」の項参照)により、「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と診断が確定された場合のみ使用すること。特に次のような患者は、クモ膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるため、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
(1) 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
(2) 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常みられる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
2. 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

【用法・用量】

通常、成人にはゾルミトリブタンとして 1 回 2.5mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。

また、2.5mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 5 mg を経口投与することができる。

ただし、1 日の総投与量を 10mg 以内とすること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤は片頭痛の頭痛発現時に限り使用し、予防的に使用しないこと。
2. 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をしないこと。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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 虚血性心疾患の可能性のある患者(例えば、虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者、閉経後の女性、40歳以上の男性、冠動脈疾患の危険因子を有する患者)[不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。]
- (2) ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群(WPW症候群)又は他の心臓副伝導路に関連した不整脈のある患者(「副作用」の項参照)
- (3) 中等度又は重度肝機能障害患者[血中濃度が上昇するおそれがある。特に重度肝機能障害患者では、1 日の総投与量を 5 mg 以内とするなど慎重に投与すること。](「薬物動態」の項参照)
- (4) 脳血管障害の可能性のある患者[脳血管障害があらわれるおそれがある。]

- (5) てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者[類薬(スマトリブタン)でてんかん様発作が発現したとの報告がある。]
- (6) コントロールされている高血圧症患者[類薬(スマトリブタン)で一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇が少数の患者でみられたとの報告がある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与後、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状(強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある)があらわれることがある。このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。
- (2) 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。このような場合は以後の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ** (3)** 本剤を含むトリブタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (4) 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないように十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP1A2により活性代謝物に代謝され、A型モノアミン酸化酵素(MAO)により不活性代謝物に代謝される。

(1) 併用禁忌(併用しないこと)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン 酒石酸エルゴタミン・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン(クリアミン) エルゴタミン誘導体含有製剤 メシル酸ジヒドロエルゴタミン(ジヒデルゴット)、 マレイン酸エルゴメトリン(エルゴメトリンF)、 マレイン酸メチルエルゴメトリン(メテルギン)	血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用(血管収縮作用)を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 コハク酸スマトリブタン(イミグラン)、 臭化水素酸エルトリブタン(レルパックス)、 安息香酸リザトリブタン(マクサルト)、 ナラトリブタン塩酸塩(アマージ)	血圧の上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MAO阻害剤	本剤及び活性代謝物の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するおそれがあるので、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	A型MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP1A2阻害剤 シメチジン、 マレイン酸フルボキサミン、 キノロン系抗菌剤(塩酸シプロフロキサシン等)等	本剤及び活性代謝物の消失半減期(t _{1/2})が延長し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC)が増加するので、本剤の1日の総投与量を5mg以内とするなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP1A2を阻害するため、作用が増強される可能性が考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 マレイン酸フルボキサミン、 塩酸パロキセチン水和物等 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 塩酸ミルナシبران、 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群(不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等)があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。

4. 副作用

国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は26.5%(45/170)に認められ、主な副作用は、悪心6例(3.5%)、知覚減退5例(2.9%)、傾眠5例(2.9%)、片頭痛の悪化5例(2.9%)であった。また、欧米の第Ⅲ相用量検証試験において、副作用は42.0%(84/200)に認められ、主な副作用は、絞扼感21例(10.5%)、悪心19例(9.5%)、めまい17例(8.5%)、異常感覚12例(6.0%)であった。上記試験でみられた副作用の多くは軽度あるいは中等度で一過性のもので、処置なしで消失した。また、重篤な副作用は認められなかった。(承認時)

普通錠及びRM錠における使用成績調査の総症例数2,710例中、副作用が報告されたのは149例(5.5%)であった。その主な副作用は悪心36件(1.3%)、倦怠感16件(0.6%)、動悸13件(0.5%)、傾眠13件(0.5%)、浮動性めまい10件(0.4%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシーショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注1)})**
アナフィラキシーショック、アナフィラキシーがまれにあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 2) 不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状(頻度不明^{注1)})**
不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状をおこすことがまれにあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 頻脈(WPW症候群における)(頻度不明^{注1)})

WPW症候群の典型的症状である重篤な発作性頻脈が、本剤を投与したWPW症候群の既往のある患者1例で認められている。

**4) 薬剤の使用過多による頭痛(頻度不明^{注1)})

薬剤の使用過多による頭痛があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) てんかん様発作(頻度不明^{注2)})

類薬(スマトリプタン)でてんかん様発作をおこすことがまれにあるので、観察を十分にいき、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

発現部位	0.1%以上5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過 敏 症 ^{注3)}		蕁麻疹、血管浮腫等の過敏症状	
循 環 器	動悸	高血圧	頻脈、消化管の虚血又は梗塞 ^{注4)} (腸管虚血、腸管梗塞、脾梗塞等)
消 化 器	悪心、口内乾燥、嘔吐、腹痛	下痢	嚥下困難
精神神経系	傾眠、めまい、知覚減退、知覚過敏、異常感覚、頭痛		
泌 尿 器		頻尿	多尿、尿意切迫
筋・骨格系		筋脱力	筋肉痛
そ の 他	無力症、熱感、重圧感 ^{注5)} 、絞扼感 ^{注5)} 、疼痛 ^{注5)} 、圧迫感 ^{注5)} 、倦怠感		疲労

なお、発現頻度は承認時までの国内臨床試験(普通錠)及び使用成績調査(普通錠及びRM錠)の合計より算出した。

注1) 自発報告又は外国のみで認められているゾルミトリプタンを含有する製剤の副作用のため頻度不明。

注2) 類薬の情報のため頻度不明。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 血性下痢又は腹痛を呈することがある。

注5) これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、胸部、咽喉頭部を含む身体各部でおこる可能性がある(「重要な基本的注意」の項参照)。また、痛みは頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等を含む。

5. 高齢者への投与

高齢者と非高齢者の血漿中濃度は類似している。しかし、臨床使用における高齢者に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は、授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で経口投与後に乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(12歳未満の小児等においては使用経験がなく、12歳以上の小児においては使用経験が少ない)。

8. 過量投与

外国で、健康人に本剤50mgを単回経口投与した際、鎮静(傾

眠・無力症)が認められた。

処置:

本剤の消失半減期は2.5～3時間であり、少なくとも15時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。本剤に特異的な解毒薬はないので、重症中毒の場合、気道の確保・維持、適度の酸素負荷・換気、循環器系のモニタリング・対症療法を含む集中治療が望ましい。なお、血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

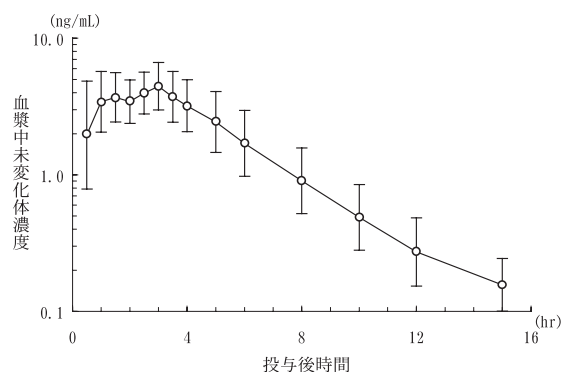
(1) 単回投与

1) 日本人における成績

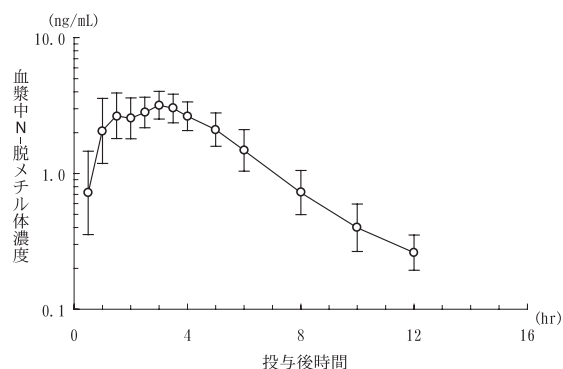
日本人健康成人30名(男女各15名)にゾルミトリプタン2.5mgを単回経口投与したときの未変化体及び活性代謝物(N-脱メチル体)の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

ゾルミトリプタンのAUC及びCmaxは、女性が男性より約50%高値を示した。

a) 未変化体



b) N-脱メチル体



単回投与時の血漿中薬物濃度の推移

(幾何平均±標準偏差、n=30: 女性15、男性15)

薬物動態パラメータ(n=30: 女性15、男性15)

	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注1)} (ng·hr/mL)	Tmax ^{注2)} (hr)	t _{1/2} ^{注3)} (hr)
未変化体	5.23 (3.64~7.50)	24.98 (17.22~36.24)	3.00 (1.00~5.00)	2.40 (0.30)
N-脱メチル体	3.51 (2.78~4.44)	18.72 (14.93~23.49)	3.00 (1.50~5.00)	2.35 (0.45)

注1) 幾何平均(幾何平均-標準偏差~幾何平均+標準偏差)

注2) 中央値(範囲)

注3) 平均(標準偏差)

2) 外国人における成績

欧米人健康成人に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、吸収率は高かった(64%以上)²⁾。投与後1時間以内に最高血漿中濃度(Cmax)の約3/4に達し、その後4～6時間血漿中濃度が維持された。未変化体及びN-脱メチル体は、ゾルミトリブタン2.5～50mgの用量範囲で用量依存のAUC及びCmaxを示した。絶対生物学的利用率は約40%であり、また、初回通過効果を受ける。

(2) 反復投与

健康成人男子9名にゾルミトリブタン2.5mgを初回投与量として1日3回(5時間間隔で服用)2日間反復経口投与し、10mgまで漸次増量したとき、反復投与による薬物動態に与える影響はみられなかった。

(3) 食事の影響(外国人でのデータ)³⁾

食後投与では空腹時と比べ未変化体のCmax及びAUCが各々13%及び16%低下したが、N-脱メチル体では変化がなく、食事による臨床使用上の影響は受けなかった。

2. 代謝・排泄(外国人でのデータ)²⁾

本剤は主に肝臓でCYP1A2及びA型モノアミン酸化酵素(MAO)により代謝され尿中及び糞中に排泄される。主代謝物はN-脱メチル体、N-酸化体、インドール酢酸体(血漿中及び尿中の主代謝物)の3種である。ゾルミトリブタン25mgを単回経口投与したとき、投与量の60%以上が主にインドール酢酸体として尿中に排泄され、約30%が主に未変化体として糞中に排泄される。

(1) 肝機能障害患者(外国人でのデータ)⁴⁾

ゾルミトリブタン10mgを単回経口投与したとき、健康人に比べて、中等度肝機能障害患者では未変化体のAUC及びCmaxが各々94%及び50%増加し、重度肝機能障害患者では各々226%及び47%増加した。N-脱メチル体については、中等度肝機能障害患者ではAUC及びCmaxが各々33%及び44%、重度肝機能障害患者では各々82%及び90%低下した。未変化体の $t_{1/2}$ は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で57%、重度肝機能障害患者で157%延長した。N-脱メチル体の $t_{1/2}$ は健康人に比べて、中等度肝機能障害患者で32%、重度肝機能障害患者で37%延長した。

(2) 腎機能障害患者(外国人でのデータ)⁵⁾

腎機能障害患者にゾルミトリブタン10mgを単回経口投与したとき、N-脱メチル体のAUCは健康人と比べて約35%高値であったが、未変化体及びN-脱メチル体のCmaxは健康人と差はほとんどみられなかった。また、腎機能障害患者における未変化体及びN-脱メチル体の $t_{1/2}$ は、健康人に比べ約1時間の延長がみられた。これらの薬物動態パラメータは健康人で認められる範囲である。

(3) 相互作用(外国人でのデータ)

- 1) 少数(12例)の健康人において、本剤とモクロベミド(A型MAO阻害剤; 本邦未承認)を併用したとき、未変化体のAUC及びCmaxが各々26%及び23%、N-脱メチル体のAUC及びCmaxが各々213%及び154%増加した⁶⁾。
- 2) 少数(12～18例; 試験毎に異なる)の健康人において、酒石酸エルゴタミンとカフェインの合剤⁷⁾、ジヒドロエルゴタミン⁸⁾、プロプラノロール⁸⁾、アセトアミノフェン⁹⁾、メトクロプラミド⁹⁾、リファンピシン¹⁰⁾、セレギリン(B型MAO阻害剤)⁶⁾、フルオキシセチン(選択的セロトニン再取り込み阻害剤; 本邦未承認)¹¹⁾、ピゾチフェン(5-HT拮抗剤; 本邦未承認)⁶⁾と本剤を併用したとき、臨床で留意すべき相互作用は示唆されていない。

3. 蛋白結合

ヒト血漿蛋白に対する結合率は、10～1000ng/mLの範囲ではほぼ一定で約20%であった(*in vitro*)。

【臨床成績】

1. 国内試験(第Ⅱ相用量反応試験)¹²⁾

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数202例)における初回服用2時間後の頭痛改善率(頭痛の程度が「重度」または「中等度」から、「軽度」または「なし」に軽減した症例の割合)は次のとおりであった。

	プラセボ	1 mg	2.5mg	5 mg
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	37.5% (18/48)	53.3% (24/45)	55.6% (30/54)	65.4% (34/52)

2. 外国試験

(1) 第Ⅱ相用量反応試験

- 1) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数840例)において、ゾルミトリブタン5～15mg^{註1)}の単回投与で忍容性がみられた¹³⁾。
注1) 本邦における1日の総投与量は10mg以内
- 2) 片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数999例)において、初回及び追加(頭痛の持続又は再発時)服用2時間後の頭痛改善率は下表のとおりであった。
また、2.5mg以上の用量においては服用1時間後から良好な頭痛改善を示した(初回服用1時間後の頭痛改善率: 44～51%)¹⁴⁾。

	プラセボ	1 mg	2.5mg	5 mg
初回服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/評価対象例数)	34% (41/121)	53% (66/125)	65% (169/260)	67% (163/245)
追加服用2時間後の頭痛改善率 (改善例数/2回目服用例数)	35% (68/195)	52% (11/21)	49% (19/39)	45% (15/33)

(2) 第Ⅲ相用量検証試験¹⁵⁾

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較臨床試験(有効性解析対象総症例数270例)において、ゾルミトリブタン2.5mg服用2時間後の頭痛改善率は62%(110/178)であった。また、随伴症状(悪心、音過敏、光過敏)についても発現例数の低下がみられた。

(3) 第Ⅲ相試験(長期間の複数回発作に対する安全性試験)

発作発現あるいは再発・持続時に患者が選択した用量(1回2.5mg又は5mg。24時間以内の総投与量は15mg以内。)の服用を最大12カ月にわたり繰り返した(解析対象総症例数2,499例)。その結果、いずれの用量の組合せにおいても頭痛の改善を示した(服用2時間後の頭痛改善率: 84.1～96.5%)¹⁶⁾。長期間にわたる反復使用に伴った有害事象の発現率の増加はみられず、また、有害事象の種類や質の変化はみられなかった¹⁷⁾。

(4) その他の臨床試験

- 1) 片頭痛の早期治療効果を検討した試験において、ゾルミトリブタン2.5mg又は5mgの初回服用後45分で有意な頭痛改善を示した。
- 2) MIDAS質問票(Migraine Disability Assessment: 片頭痛による日常生活への支障の程度の判定¹⁸⁾)によって服用前の片頭痛による日常生活への支障の程度を判定し、その判定に基づき本剤又は他剤(アスピリン/メトクロプラミド併用)による治療を割り付けた結果、優れた頭痛改善及び片頭痛による日常生活への支障の持続時間の短縮を示した¹⁹⁾。

【薬効薬理】

1. 5-HT_{1B/1D}受容体に対する親和性

ゾルミトリブタンは、ヒト5-HT_{1B}及び5-HT_{1D}受容体に対して高い親和性を示す²⁰⁾。N-脱メチル体は、ゾルミトリブタンの2～7.9倍の5-HT_{1B/1D}受容体親和性を示す²¹⁾。本剤をヒトに単回経口投与したとき、N-脱メチル体の血漿中濃度は未変化体の約半分であり、N-脱メチル体も片頭痛改善効果に寄与していると思われる。

2. 作用機序

(1) 頭蓋内血管(主に動静脈吻合)の収縮作用²²⁾

麻酔下ネコの頭蓋内動静脈吻合の血管コンダクタンスを選択的かつ用量依存的に低下させた(ゾルミトリブタン用量10～1000 µg/kg, ivでおおよそ60～92%の低下)。

(2) 血管作動性神経ペプチド遊離抑制、血漿蛋白漏出抑制

麻酔下ネコにおいて三叉神経電気刺激により誘発された血管作動性神経ペプチド(カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、血管作動性小腸ペプチド(VIP))遊離促進を有意に抑制した²³⁾。

また、麻酔下モルモットにおいて、三叉神経節への電気刺激により誘発された血漿蛋白漏出に対して、ゾルミトリブタン10 µg/kg, iv以上の用量で有意な抑制作用を示した²⁴⁾。



(3) 中枢神経活動の抑制

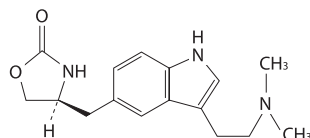
ネコの中枢神経に特異的結合部位を有し、静脈内投与によって当該部位に到達することができる (*in vitro*, *ex vivo*)²⁵⁾。
また、麻酔下ネコへの静脈内投与(30, 100 μ g/kg)によって、上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を有意に抑制した²⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ゾルミトリプタン (Zolmitriptan) (JAN)

化学名：(S)-4-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl} methyl)-2-oxazolidinone

構造式：



分子式：C₁₆H₂₁N₃O₂

分子量：287.36

融点：136～140℃

分配係数：0.07(1-オクタノール/pH7緩衝液)

性状：本品は白色の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

ゾーミグ錠2.5mg：[PTP]20錠(10錠×2)

**【主要文献】

- 1) International Headache Society 2018：Cephalalgia, 2018；38：1-211
- 2) Seaber, E., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 43, 579, 1997
- 3) Seaber, E. J., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 46, 433, 1998
- 4) Dixon, R., et al.：J. Clin. Pharmacol., 38, 694, 1998
- 5) Gillotin, C., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 35(11), 522, 1997
- 6) Rolan, P.：Cephalalgia, 17(Suppl. 18), 21, 1997
- 7) Dixon, R. M., et al.：Cephalalgia, 17, 639, 1997
- 8) Peck, R. W., et al.：Br. J. Clin. Pharmacol., 44, 595, 1997
- 9) Seaber, E. J., et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol., 53, 229, 1997
- 10) Dixon, R., et al.：Clin. Drug. Invest., 15(6), 515, 1998
- 11) Smith, D. A., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 36(6), 301, 1998
- 12) 社内資料(国内第Ⅱ相臨床試験, 2001)
- 13) 社内資料(欧米の初期第Ⅱ相用量反応試験, 2001)
- 14) Rapoport, A. M., et al.：Neurology, 49, 1210, 1997
- 15) Solomon, G. D., et al.：Neurology, 49, 1219, 1997
- 16) 社内資料(欧米の第Ⅲ相試験(長期間の複数回発作に対する安全性試験), 2001)
- 17) Tepper, S. J., et al.：Curr. Med. Res. Opin., 15(4), 254, 1999
- 18) Lipton, R. B., et al.：Rev. Contemp. Pharmacother., 11, 63, 2000
- 19) Lipton, R. B., et al.：JAMA, 284(20), 2599, 2000
- 20) Martin, G. R., et al.：Br. J. Pharmacol., 121, 157, 1997
- 21) 社内資料(183C91(ゾルミトリプタンのN-脱メチル体)の受容体選択性, 2001)
- 22) MacLennan, S. J., et al.：Eur. J. Pharmacol., 361, 191, 1998
- 23) Goadsby, P. J., et al.：Headache, 34, 394, 1994
- 24) 社内資料(麻酔下モルモットにおける神経因性血漿蛋白漏出に対する作用, 2001)
- 25) Goadsby, P. J., et al.：Cephalalgia, 17, 153, 1997
- 26) Goadsby, P. J., et al.：Pain, 67, 355, 1996

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

参考

国際頭痛学会による片頭痛の分類^(注)

1.1 前兆のない片頭痛
1.2 前兆のある片頭痛
1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
1.2.3 典型的な前兆のみで頭痛を伴わないもの
1.2.4 家族性片麻痺性片頭痛
1.2.5 孤発性片麻痺性片頭痛
1.2.6 脳底型片頭痛
1.3 小児周期性症候群(片頭痛に移行することが多いもの)
1.3.1 周期性嘔吐症
1.3.2 腹部片頭痛
1.3.3 小児良性発作性めまい
1.4 網膜片頭痛
1.5 片頭痛の合併症
1.5.1 慢性片頭痛
1.5.2 片頭痛発作重積
1.5.3 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの
1.5.4 片頭痛性脳梗塞
1.5.5 片頭痛により誘発される痙攣
1.6 片頭痛の疑い
1.6.1 前兆のない片頭痛の疑い
1.6.2 前兆のある片頭痛の疑い
1.6.5 慢性片頭痛の疑い

国際頭痛学会による片頭痛診断基準^(注)

1.1 前兆のない片頭痛
A. B～Dを満たす頭痛発作が5回以上ある
B. 頭痛の持続時間は4～72時間(未治療もしくは治療が無効の場合)
C. 頭痛は以下の特徴の少なくとも2項目を満たす
1.片側性
2.拍動性
3.中等度～重度の頭痛
4.日常的な動作(歩行や階段昇降などの)により頭痛が増悪する、あるいは頭痛のために日常的な動作を避ける
D. 頭痛発作中に少なくとも以下の1項目を満たす
1.悪心または嘔吐(あるいはその両方)
2.光過敏および音過敏
E. その他の疾患によらない

1.2 前兆のある片頭痛

- A. Bを満たす頭痛が2回以上ある
- B. 片頭痛の前兆がサブフォーム1.2.1～1.2.6のいずれかの診断基準項目BおよびCを満たす
 - 1.2.1 典型的な前兆に片頭痛を伴うもの
 - A. B～Dを満たす頭痛が2回以上ある
 - B. 少なくとも以下の1項目を満たす前兆があるが、運動麻痺(脱力)は伴わない
 - 1.陽性徴候(例えばきらきらした光・点・線)および・または陰性徴候(視覚消失)を含む完全可逆性の視覚症状
 - 2.陽性徴候(チクチク感)および・または陰性徴候(感覚鈍麻)を含む完全可逆性の感覚症状
 - 3.完全可逆性の失語性言語障害
 - C. 少なくとも以下の2項目を満たす
 - 1.同名性の視覚症状または片側性の感覚症状(あるいはその両方)
 - 2.少なくとも1つの前兆は5分以上かけて徐々に進展するかおよび・または異なる複数の前兆が引き続き5分以上かけて進展する
 - 3.それぞれの前兆の持続時間は5分以上60分以内
 - D. 1.1「前兆のない片頭痛」の診断基準B～Dを満たす頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
 - E. その他の疾患によらない
 - 1.2.2 典型的な前兆に非片頭痛様の頭痛を伴うもの
 - 下記を除き1.2.1と同じ
 - D. 1.1「前兆のない片頭痛」のB～Dを満たさない頭痛が、前兆の出現中もしくは前兆後60分以内に生じる
 - C. その他の疾患によらない
- 1.2.3～1.2.6の診断基準については省略した

注)国際頭痛分類 第2版(ICHD-II):日本頭痛学会(新国際分類普及委員会)・厚生労働科学研究(慢性頭痛の診療ガイドラインに関する研究班)共訳より抜粋

*製造販売元

沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

®登録商標
D02 A190302

貯法：室温保存

有効期間：3年

イミグラン錠50

IMIGRAN Tablets



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋

により使用すること

承認番号 21300AMZ00480

販売開始 2001年8月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者〔不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれることがある〕
- 2.3 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者〔脳血管障害や一過性脳虚血性発作があらわれることがある〕
- 2.4 末梢血管障害を有する患者〔症状を悪化させる可能性が考えられる〕
- 2.5 コントロールされていない高血圧症の患者〔一過性の血圧上昇を引き起こすことがある〕
- 2.6 重篤な肝機能障害を有する患者〔9.3.1参照〕
- 2.7 エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤、あるいは他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬を投与中の患者〔10.1参照〕
- 2.8 モノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAO阻害剤）を投与中、あるいは投与中止2週間以内の患者〔10.1、16.7.1参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イミグラン錠50
有効成分	1錠中 スマトリプタンコハク酸塩70mg (スマトリプタンとして50mg)
添加剤	乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、トリアセチン、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	イミグラン錠50
剤形・性状	白色のフィルムコーティング錠
識別コード	GX ES3
表 (直径)	 7.6mm
裏	
側面 (厚さ)	 3.4mm
質量	153mg

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
 - ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
 - ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

- 5.2 家族性片麻痺性片頭痛、孤発性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛あるいは眼筋麻痺性片頭痛の患者には投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはスマトリプタンとして1回50mgを片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができるが、前回の投与から2時間以上あけること。

また、50mgの経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から100mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。
- 7.2 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をしないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。
- 7.3 スマトリプタン製剤を組み合わせる場合には少なくとも以下の間隔をあけて投与すること。
 - ・経口剤投与後に注射液あるいは点鼻液を追加投与する場合には2時間以上
 - ・注射液投与後に経口剤を追加投与する場合には1時間以上
 - ・点鼻液投与後に経口剤を追加投与する場合には2時間以上

8. 重要な基本的注意

- 8.1 心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。〔9.1.1、11.1.2参照〕
- 8.2 片頭痛あるいは本剤投与により眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。
- 8.3 本剤を含むトリプタン系薬剤により、頭痛が悪化することがあるので、頭痛の改善を認めない場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。〔11.1.4参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 虚血性心疾患の可能性のある患者

例えば、以下のような患者では不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む重篤な虚血性心疾患様症状があらわれるおそれがある。〔8.1、11.1.2参照〕

- ・虚血性心疾患を疑わせる重篤な不整脈のある患者
- ・閉経後の女性
- ・40歳以上の男性
- ・冠動脈疾患の危険因子を有する患者

9.1.2 てんかん様発作の既往又は危険因子のある患者（脳炎等の脳疾患のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用している患者等）

てんかん様発作が発現したとの報告がある。〔10.2、11.1.3参照〕

9.1.3 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

本剤はスルホンアミド基を有するため、交叉過敏症（皮膚の過敏症からアナフィラキシーまで）があらわれる可能性がある。〔11.1.1参照〕

9.1.4 コントロールされている高血圧症患者

一過性の血圧上昇や末梢血管抵抗の上昇がみられたとの報告がある。

9.1.5 脳血管障害の可能性のある患者

脳血管障害があらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎臓を介して排泄されるので、重篤な腎機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。[16.5参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。本剤は主に肝臓で代謝されるので、重篤な肝機能障害患者では血中濃度が上昇するおそれがある。[2.6参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

中等度の肝機能障害患者に本剤を投与したとき、健康成人と比較して血中濃度が上昇した。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

本剤投与後12時間は授乳しないことが望ましい。皮下投与後にヒト母乳中へ移行することが認められている²⁾（外国人データ）。

9.7 小児等

10歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.3.1参照]

9.8 高齢者

高い血中濃度が持続するおそれがある。本剤は主として肝臓で代謝され、腎臓で排泄されるが、高齢者では肝機能あるいは腎機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主としてMAO-Aで代謝される。[16.4、16.7.1参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* エルゴタミン エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン） エルゴタミン誘導体含有製剤 ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩（エルゴメトリンF） メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタンM） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後にエルゴタミンあるいはエルゴタミン誘導体含有製剤を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以上の間隔をあけて投与すること。	5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬との薬理的相加作用により、相互に作用（血管収縮作用）を増強させる。
5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬 ゾルミトリプタン（ゾーミッグ） エレクトリプタン臭化水素酸塩（レルパックス） リザトリプタン安息香酸塩（マクサルト） ナラトリプタン塩酸塩（アマージ） [2.7参照]	血圧上昇又は血管攣縮が増強されるおそれがある。 本剤投与後に他の5-HT _{1B/1D} 受容体作動型の片頭痛薬を投与する場合、もしくはその逆の場合は、それぞれ24時間以内に投与しないこと。	併用により相互に作用を増強させる。
MAO阻害剤 [2.8、16.4、16.7.1参照]	本剤の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が延長し、血中濃度一時間曲線下面積（AUC）が増加するおそれがあるため、MAO阻害剤を投与中あるいは投与中止2週間以内の患者には本剤を投与しないこと。	MAO阻害剤により本剤の代謝が阻害され、本剤の作用が増強される可能性が考えられる。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害薬 フルボキサミンマレイン酸塩 パロキセチン塩酸塩水和物 セルトラリン塩酸塩 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 ミルナシプラン塩酸塩 デュロキセチン塩酸塩	セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）があらわれることがある。	セロトニンの再取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。
痙攣の閾値を低下させる薬剤 [9.1.2、11.1.3参照]	てんかん様発作がおこることがある。	痙攣の閾値を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）
[9.1.3参照]

11.1.2 虚血性心疾患様症状（1%未満）

不整脈、狭心症あるいは心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状があらわれることがある。本剤投与後に、胸痛、胸部圧迫感等の一過性の症状（強度で咽喉頭部に及ぶ場合がある）があらわれ、このような症状が虚血性心疾患によると思われる場合には、以後の投与を中止し、虚血性心疾患の有無を調べるための適切な検査を行うこと。[8.1、9.1.1参照]

11.1.3 てんかん様発作（頻度不明）

[9.1.2、10.2参照]

11.1.4 薬剤の使用過多による頭痛（頻度不明）

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症	蕁麻疹、発疹等の皮膚症状		
呼吸器			呼吸困難
循環器	動悸		徐脈、低血圧、一過性の血圧上昇、頻脈、レイノー現象
消化器	悪心、嘔吐		虚血性大腸炎
眼			複視、眼振、視野狭窄、一過性の視力低下、暗点、ちらつき
精神神経系	眠気、めまい、感覚障害（錯感覚、しびれなどの感覚鈍麻等）		ジストニア、振戦
肝臓		肝機能障害	
その他	痛み（胸痛、咽喉頭痛、頭痛、筋肉痛、関節痛、背部痛、頸部痛等） ^{注)} 、倦怠感、脱力感	熱感 ^{注)} 、潮紅	圧迫感 ^{注)} 、ひっ迫感 ^{注)} 、重感 ^{注)} 、冷感 ^{注)}

注) これらの症状は通常一過性であるが、ときに激しい場合があり、身体各部でおこる可能性がある。

13. 過量投与

13.1 処置

本剤の消失半減期は約2時間であり、少なくとも12時間、あるいは症状・徴候が持続する限り患者をモニターすること。[16.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを単回経口投与した時の血漿中スマトリプタン濃度は下記のとおりである。血漿中濃度推移は2峰性を示した。スマトリプタンは速やかに吸収され、最初のピークは投与後1.5時間までに認められた。第2のピークは投与後2～3時間の間に認められ、消失半減期は約2時間であった。Cmax及びAUC_{0-∞}は投与量の増加と共に増加した。また、Cmax及びAUC_{0-∞}には個体間差が認められた。なお、健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下記のとおりであり、日本人と外国人の成績に大きな差は認められなかった（外国人データ）。[13.1参照]

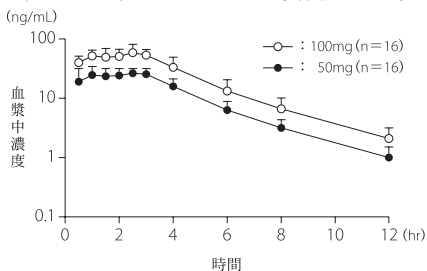


図1 健康成人における単回投与時の血漿中スマトリプタン濃度
(平均値±標準偏差)

対象	投与量	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
日本人	50mg (16例)	1.8±0.9	2.2±0.3	32.6±8.4	117.8±23.7
	100mg (16例)	2.0±0.9	2.4±0.5	58.2±17.2	234.7±56.4
外国人	50mg (19例)	1.5±0.8	2.3±0.4	29.3±9.3	100.4±30.2
	100mg (18例)	2.3±0.8	2.2±0.5	51.5±16.4	197.5±58.2

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを1日1回5日間反復経口投与した時、蓄積性は認められなかった³⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性にスマトリプタン200mgを空腹時及び食後単回経口投与した時、食後投与では空腹時投与と比較してTmaxは30分程度遅延したが、Cmax、t_{1/2}及びAUC_{0-∞}は同様の値を示した（外国人データ）。

16.2.2 バイオアベイラビリティ

経口投与した時の皮下投与に対する相対的生物学的利用率は約14%であった⁴⁾（外国人データ）。

16.3 分布

*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は約34%であった。

16.4 代謝

本剤は、主にMAO-Aにより代謝されると考えられる⁵⁾。[10.、10.1参照]

16.5 排泄

健康成人男性にスマトリプタン50mg及び100mgを単回経口投与した時の投与後24時間までの未変化体及びインドール酢酸体の尿中排泄率は、それぞれ約2%及び約40%であった。[9.2参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者にスマトリプタン50mgを単回経口投与した時、健康成人と比較してCmax及びAUC_{0-∞}は約1.8倍に上昇した（外国人データ）。[9.3.2参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 MAO-A阻害剤（モクロベミド）

MAO-A阻害剤（モクロベミド）を予め単回経口投与することにより、本剤経口投与時のAUCは約4.4倍に増加し、消失半減期が約1.4倍に延長した⁶⁾（外国人データ）。[2.8、10.、10.1参照]

16.7.2 その他の薬剤

β遮断薬（プロプラノロール）、Ca拮抗薬（フルナリジン）あるいはアルコールとの併用投与において、スマトリプタンの薬物動態に変化は認められなかった^{7),8)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、本剤50mg、100mgの服薬4時間後における有効率はそれぞれ71.4%（50/70例）及び66.7%（46/69例）であり、プラセボと比較し、2時間から3時間後より差がみられ、服薬4時間後において有意に高い有効率を示した⁹⁾。

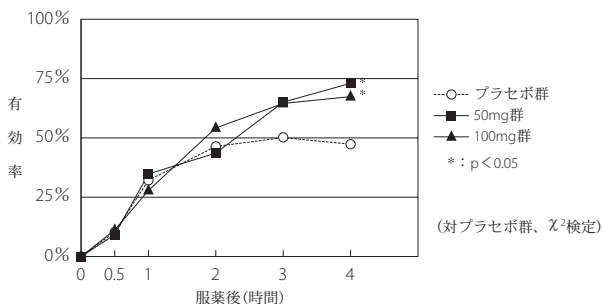


図1 国内用量反応試験の有効率の推移

副作用発現頻度は、50mg群で29.9%（23/77例）、100mg群で26.7%（20/75例）であった。主な副作用は、50mg群で動悸7.8%（6/77例）、悪心6.5%（5/77例）、傾眠及び倦怠感5.2%（4/77例）、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）及び嘔吐2.6%（2/77例）、100mg群で上腹部痛及び倦怠感4.0%（3/75例）、灼熱感、鼻道刺激感、嘔吐及び胸痛2.7%（2/75例）であった。

17.1.2 海外第Ⅱ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照、用量反応、二重盲検比較試験において、異なる3回の発作に対して本剤50mg及び100mgを単回投与した時の1回目の発作時の服薬4時間後の有効率はそれぞれ77.1%（199/258例）及び76.6%（196/256例）であり、50mg及び100mgは服薬0.5時間後以降、25mg^(注)では1時間後以降、有効率はプラセボと比較して有意に高かった¹⁰⁾。また、50mg及び100mgは、服薬2時間後及び4時間後において、有効率が25mgと比較して有意に高かった。

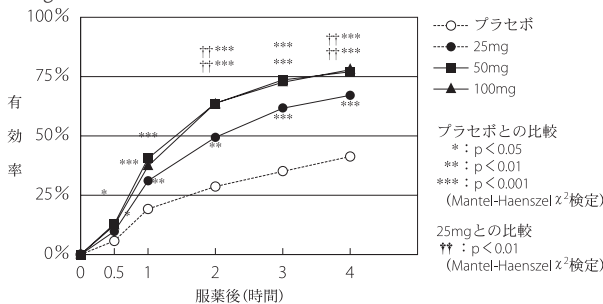


図2 海外用量反応試験の有効率の推移

1回目の投与時の副作用発現頻度は、50mg群で20.8%（63/303例）、100mg群で31.2%（93/298例）であった。主な副作用は、50mg群で悪心・嘔吐4.6%（14/303例）、胸部圧迫感/胸痛3.6%（11/303例）、錯感覚及び倦怠感・疲労2.3%（7/303例）、回転性眩暈2.0%（6/303例）、100mg群で倦怠感・疲労4.4%（13/298例）、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）及び悪心・嘔吐4.0%（12/298例）、圧迫感及び熱感3.4%（10/298例）、胸部圧迫感/胸痛3.0%（9/298例）、筋骨格痛及び重感2.7%（8/298例）、回転性眩暈2.3%（7/298例）、傾眠及び口内乾燥2.0%（6/298例）であった。注）本剤の承認用量は1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

片頭痛患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、異なる3回の発作に対して本剤50mgを単回投与した時の1回目の発作時の服薬4時間後の有効率は62.5%（178/285例）であり、服薬1時間後を除いて50mgでの有効率はプラセボと比較して有意に高かった¹¹⁾。

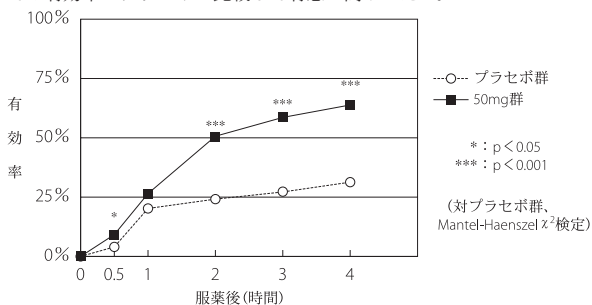


図3 海外比較検証試験の有効率の推移

1回目の投与時の副作用発現頻度は、本剤群で14.8%（49/332例）であった。主な副作用は、浮動性めまい3.3%（11/332例）、悪心・嘔吐2.4%（8/332例）、倦怠感・疲労1.8%（6/332例）、感覚減退及び錯感覚1.5%（5/332例）であった。

17.3 その他

17.3.1 10歳以上17歳以下を対象とした国内臨床試験

10歳以上17歳以下の片頭痛患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対象二重盲検比較試験¹³⁾において、本剤投与2時間後の頭痛改善の割合は、本剤25mg及び50mg併合群 (31.1%、23/74例)、プラセボ群 (38.6%、27/70例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.345$ 、 χ^2 検定)。副作用発現率は、25mg群で12% (4/33例)、50mg群で12% (5/41例) であった。主な副作用は、25mg群で傾眠6% (2/33例)、50mg群で胸部不快感7% (3/41例) であった。[9.7参照]

注) 本剤の承認用量は成人に1回50mgを経口投与、1日200mg以内である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

スマトリプタンは5-HT₁受容体、特に5-HT_{1B}、5-HT_{1D}受容体に作用して、頭痛発作時に過度に拡張した頭蓋内外の血管を収縮させることにより片頭痛を改善すると考えられる^{12)~17)}。

また、三叉神経に作用して、神経末端からのCGRP (calcitonin gene-related peptide) など起炎性ペプチドの放出を抑制することも、片頭痛の緩解に寄与していると考えられる¹⁸⁾。

18.2 5-HT₁受容体に対する作用

本薬は、*in vitro*のレセプターバインディング試験において5-HT_{1B}、5-HT_{1D}受容体に対して選択的に高い親和性を示したが、5-HT₂、5-HT₃や他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった¹⁹⁾。また、*in vitro*において、5-HT₁受容体を有する摘出イヌ伏在静脈に対して濃度依存的な収縮作用を示し、その収縮は、5-HT₁受容体拮抗薬メチオテピンで抑制されたが、5-HT₂、5-HT₃受容体や他の受容体の拮抗薬によってはほとんど影響されなかった²⁰⁾。

18.3 各種摘出血管に対する作用

*In vitro*において、イヌ及びヒトの摘出脳底動脈、ヒト摘出中硬膜動脈、ヒト側頭動脈、ヒト大脳動脈及びヒト摘出硬膜内の動脈を濃度依存的 (1pM~100μM) に収縮させた^{12)~15)}。これらの収縮は、5-HT_{1B/D}受容体の選択的拮抗薬であるGR55562やこれより選択性の劣る5-HT₁受容体拮抗薬メチオテピンで抑制された (*in vitro*)^{12)~15)}。一方、イヌ冠動脈や大腿動脈などの末梢血管に対してはほとんど作用を示さなかった (*in vitro*)²⁰⁾。ヒト摘出冠動脈に対しては、TXA₂類似薬であるU-46619の0.1 μMに対して最大約10%程の弱い収縮作用を示した (*in vitro*)²²⁾。

18.4 麻酔動物の血管床に対する作用

麻酔したイヌに十二指腸内投与 (0.01~10mg/kg) すると、血圧、心拍数にはほとんど影響をおよぼさず、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められた¹⁶⁾。静脈内投与 (0.1~1000μg/kg) によっても同様な頸動脈血管抵抗の上昇が認められたが、大動脈、冠動脈、腎動脈、上腸間膜動脈等に対しては、ほとんど作用を示さないか、示してもわずかであった¹⁶⁾。また、頸動脈血管抵抗上昇作用は、5-HT₁受容体拮抗薬で抑制された。同様の結果が、ネコでも得られている¹⁶⁾。

18.5 脳循環に対する作用

片頭痛発作時の成人患者に3mg又は6mgを皮下投与すると、臨床症状の改善と相関して、内頸動脈と中大脳動脈の血流速度が用量依存的に増加することが報告されている (外国人データ)¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

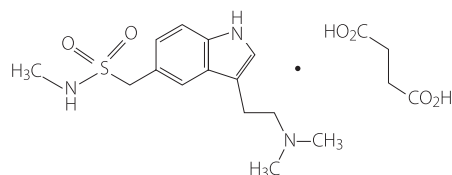
一般的名称：スマトリプタンコハク酸塩(Sumatriptan Succinate)

化 学 名：3-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate

分 子 式：C₁₄H₂₁N₃O₂S · C₄H₆O₄

分 子 量：413.49

化学構造式：



性 状：白色～帯黄白色の粉末である。水、ジメチルスルホキシド又はホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融 点：約166℃

分配係数 (logP)：-0.86 (pH7.41、1-オクタノール/水系)
1.04 (pH10.7、1-オクタノール/水系)

22. 包装

12錠 [6錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society : Cephalalgia. 2018 ; 38 : 1-211
- 2) Wojnar-Horton RE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 217-221
- 3) 海老原昭夫ほか : 臨床医薬. 1993 ; 9 : 757-765
- 4) Duquesnoy C, et al. : Eur J Pharm Sci. 1998 ; 6 : 99-104
- 5) Tarbit MH, et al. : Biochem Pharmacol. 1994 ; 47 : 1253-1257
- 6) Williams P, et al. : Cephalalgia. 1997 ; 17 : 408
- 7) Scott AK, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1991 ; 32 : 581-584
- 8) Van Hecken AM, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1992 ; 34 : 82-84
- 9) 坂井文彦ほか : 臨床医薬. 2001 ; 17 : 1163-1187
- 10) 社内資料 : S2CM09試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 3)
- 11) 社内資料 : S2CM07試験 (2001年6月20日承認、申請資料概要ト. 1. 4)
- 12) Connor HE, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 379-387
- 13) Parsons AA, et al. : Br J Pharmacol. 1989 ; 96 : 434-449
- 14) Humphrey PPA, et al. : Serotonin : Molecular Biology, Receptors and Functional Effects. Basel : Birkhauser Verlag, 1991 ; 421-429
- 15) Jansen I, et al. : Cephalalgia. 1992 ; 12 : 202-205
- 16) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3609-3630
- 17) Caekbeke JFV, et al. : Neurology. 1992 ; 42 : 1522-1526
- 18) Goadsby PJ, et al. : Ann Neurol. 1993 ; 33 : 48-56
- 19) McCarthy BG, et al. : Headache. 1989 ; 29 : 420-422
- 20) 後藤好史ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 : 3593-3607
- 21) Humphrey PPA, et al. : Br J Pharmacol. 1988 ; 94 : 1123-1132
- 22) Connor HE, et al. : Eur J Pharmacol. 1989 ; 161 : 91-94

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

1.8 添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8	添付文書 (案)	1
1.8.1	添付文書 (案)	1
1.8.2	効能・効果 (案) 及びその設定根拠	7
1.8.2.1	効能・効果 (案)	7
1.8.2.2	設定根拠	7
1.8.3	用法・用量 (案) 及びその設定根拠	10
1.8.3.1	用法・用量 (案)	10
1.8.3.2	設定根拠	11
1.8.4	使用上の注意 (案) 及びその設定根拠	15

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

レイボー錠の添付文書（案）を以下に示す。

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

87 119

貯 法：室温保存
有効期間：36 カ月

片頭痛治療剤 5-HT_{1F} 受容体作動薬
ラスミジタンコハク酸塩錠

レイボー®錠 50mg
レイボー®錠 100mg

	50mg	100mg
承認番号		
販売開始	—	

劇薬
処方箋医薬品[※]
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

REYVOW® tablets

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レイボー錠 50mg	レイボー錠 100mg
有効成分	1 錠中ラスミジタン コハク酸塩として 57.824mg (ラスミジタンとして 50mg)	1 錠中ラスミジタン コハク酸塩として 115.65mg (ラスミジタンとして 100mg)
添加剤	結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黒酸化鉄、三酸化鉄(100mg 錠のみ含有)	

3.2 製剤の性状

販売名	レイボー錠 50mg	レイボー錠 100mg
性状・剤形	明るい灰色、フィルムコーティング錠	薄い紫色、フィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
寸法・重量	長径:約 8.90mm 短径:約 4.90mm 厚さ:3.30mm 重量:0.12g	長径:約 11.20mm 短径:約 6.15mm 厚さ:4.0mm 重量:0.24g
識別コード	L-50 4312	L-100 4491

4. 効能又は効果

片頭痛

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- ・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は片頭痛発作時のみに使用し、予防的に使用しないこと。

7.2 本剤を投与しても頭痛の消失に至らず継続している発作に対する追加投与の有効性は確立していない。

7.3 本剤投与により全く効果が認められない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。

7.4 用量は、臨床試験における用量ごとの有効性と副作用発現状況を参考に、患者の背景、病態、併用薬等を考慮して選択すること。副作用発現状況を考慮しても 100mg より高い有効性又は早期の有効性発現が必要な場合は 200mg の使用を、100mg の忍容性に懸念がある場合は 50mg の使用を検討すること。[17.1.1-17.1.4 参照]

8. 重要な基本的注意

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

8.2 片頭痛の急性期治療薬の服用日数の多い患者において、頭痛が悪化する場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量の 2.8 倍に相当する曝露量で、着床後胚損失率の増加及び胎児の心血管系の異常が認められた。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

めまい、傾眠等により転倒するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。
心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール	プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大19.3bpm低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に5.1bpm減少した ^{2),3)} 。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。
セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO阻害剤 [11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。	本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群（0.1%未満）

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

11.2 その他の副作用

副作用分類	1%以上	0.1～1%	0.1%未満	頻度不明
心臓障害	動悸			
耳および迷路障害	回転性めまい			
眼障害		視力障害（霧視を含む）		
胃腸障害	悪心	嘔吐		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（無力症を含む）、異常感（ゆったり感、酩酊感を含む）	胸部不快感、熱感・冷感		
免疫系障害			過敏症（発疹、血管浮腫を含む）	
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	筋痙攣、四肢不快感		
神経系障害	浮動性めまい（18.8%） ^{注2)} 、嗜眠（倦怠感、不快感を含む）、錯覚、傾眠（鎮静、過眠症を含む） ^{注3)} 、感	振戦、会話障害（構音障害、失語症を含む）、認知変化（注意力障害等を含む）		

副作用分類	1%以上	0.1～1%	0.1%未満	頻度不明
	覚鈍麻 ^{注1)} 、協調運動障害（歩行障害、不器用等を含む）			
精神障害		多幸気分、落ち着きのなさ（下肢静止不能症候群等を含む）、不安、睡眠異常、幻覚、錯乱状態		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難		
臨床検査				心拍数減少

注) 用量依存的に発現割合が高くなる傾向がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人 58 例を対象に薬物嗜好性の評価を行った。本剤 100mg 又は 200mg を単回経口投与したときの薬物嗜好性は、プラセボより高く、陽性対照であるアルプラゾラム 2mg より低かった⁴⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤 50mg、100mg、200mg 及び 400mg^{注3)} を単回経口投与したときの血漿中ラスミジタン濃度は以下のとおりであった。本剤は速やかに吸収され、 C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は投与量の増加とともに上昇した^{5),6)}。

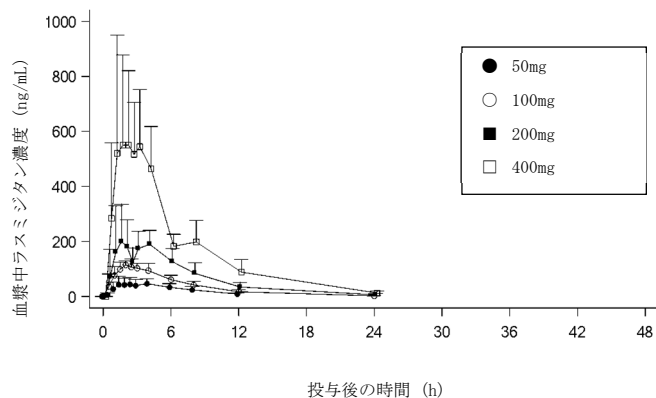


図1) 日本人健康成人における空腹時単回経口投与時の血漿中ラスミジタン濃度（平均値+標準偏差）^{注3)}

表 1) 単回経口投与時の血漿中ラスミジタンの薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	t _{max} (h) ^{注1)}	t _{1/2} (h) ^{注2)}	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-∞) (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
50mg (N=6)	2.27 (1.48- 4.03)	3.53 (2.76- 4.50)	54.1 (35)	362 (46)	138 (46)	705 (34)
100mg (N=7)	2.50 (0.50- 4.03)	3.50 (2.72- 3.97)	122 (18)	791 (22)	126 (22)	639 (15)
200mg (N=8)	2.26 (1.05- 4.17)	4.35 (3.79- 5.10)	249 (39)	1540 (26)	130 (26)	816 (23)
400mg ^{注3)} (N=7)	1.50 (1.02- 4.03)	4.17 (3.55- 6.15)	680 (40)	3780 (32)	106 (32)	636 (44)

幾何平均値（変動係数%）

注 1) 中央値（最小値-最大値）

注 2) 幾何平均値（最小値-最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人 43 例に本剤 200mg 及び 400mg^{注3)} を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、蓄積性は認められなかった⁷⁾（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

母集団薬物動態解析に基づく、本剤 50mg から 200mg の用量範囲で経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの予測値は 50%から 58%であった⁸⁾。

16.2.2 食事の影響

健康成人 30 例に本剤 200mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して C_{max} は 22%、AUC_(0-∞) は 19%増加した⁹⁾（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 母集団薬物動態解析に基づく静脈内投与^{注4)}後の分布容積（V_{ss}）の平均値は 304L であった⁸⁾。

16.3.2 蛋白結合率

本剤の血漿蛋白結合率は約 55%から 60%であり、15ng/mL から 500ng/mL の範囲において血漿中ラスミジタン濃度に依存しなかった¹⁰⁾。

16.4 代謝

本剤は主に CYP 以外の酵素により代謝を受ける。本剤の主要な代謝物はケトン還元による M8 であり、その他の代謝物として、ピペリジン環の酸化による M7 が認められた。これらの代謝物は薬理活性をもたない¹¹⁾。

16.5 排泄

静脈内投与^{注4)}後の全身クリアランスの平均値は 66.2L/h であった⁸⁾。尿中未変化体排泄率は約 3%であり、腎排泄はわずかであった。尿中からは、投与量の約 66%が M8 として排泄され、投与 48 時間までに大部分が回収された¹²⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度腎機能障害患者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、重度腎機能障害患者で C_{max} は 13%、AUC_(0-∞) は 18%増加した¹³⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度肝機能障害患者に本剤 200mg を単回経口投与したとき、健康成人と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者で C_{max} は 19%及び 33%、AUC_(0-∞) は 11%及び 35%増加した¹⁴⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

本剤は P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 84.51、136.2、6.68 及び 5.09 μmol/L であった¹⁵⁾。

16.7.2 その他

(1) ミダゾラム

健康成人 40 例に本剤 200mg を反復経口投与後、ミダゾラム（CYP3A 基質）2mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラム単回投与時と比較して、ミダゾラムの C_{max} は 12%減少し、AUC_(0-∞) は 3%減少した⁷⁾（外国人データ）。

(2) カフェイン

健康成人 40 例に本剤 200mg を反復経口投与後、カフェイン（CYP1A2 基質）100mg を単回経口併用投与したとき、カフェイン単回投与時と比較して、カフェインの C_{max} は 10%減少し、AUC_(0-∞) は 5%増加した⁷⁾（外国人データ）。

(3) トルプタミド

健康成人 40 例に本剤 200mg を反復経口投与後、トルプタミド（CYP2C9 基質）500mg（国内販売中止）を単回経口併用投与したとき、トルプタミド単回投与時と比較して、トルプタミドの C_{max} は 7%減少し、AUC_(0-∞) は 5%増加した⁷⁾（外国人データ）。

(4) スマトリプタン

健康成人 40 例にスマトリプタン 100mg と本剤 200mg を単回経口併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 7%、AUC_(0-∞) は 3%減少した。また、スマトリプタン単独投与時と比較して、スマトリプタンの C_{max} は 10%、AUC_(0-∞) は 4%増加した¹⁶⁾（外国人データ）。

(5) プロプラノロール

健康成人 44 例にプロプラノロール 80mg を反復経口投与後、本剤 200mg を単回経口併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 12%減少し、AUC_(0-∞) には変化はなかった。また、プロプラノロール単独投与時と比較して、プロプラノロールの C_{max} は 4%、AUC_t は 0.1%減少した^{2),3)}（外国人データ）。

(6) トピラマート

健康成人 30 例にトピラマートを反復漸増経口投与後、トピラマート 50mg と本剤 200mg を単回経口併用投与したとき、本剤単独投与時と比較して、本剤の C_{max} は 9%、AUC_(0-∞) は 10%増加した。また、トピラマート単独投与時と比較して、トピラマートの C_{max} は 3%減少し、AUC_t には変化はなかった¹⁷⁾（外国人データ）。
注 3) 本剤の承認された 1 回用量は通常 100mg、最大 200mg である。
注 4) 本剤の承認された用法は経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 II 相試験

日常生活への支障がある片頭痛を有する日本人患者 846 例を対象に、本剤 3 用量（50mg、100mg 及び 200mg）とプラセボを比較する無作為化二重盲検試験を実施した。被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用するよう指示された。主要評価項目とされた治験薬の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、図 1) 及び表 1) のとおりであり、本剤 200mg 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（p<0.001、投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデル^{18),19)}）。

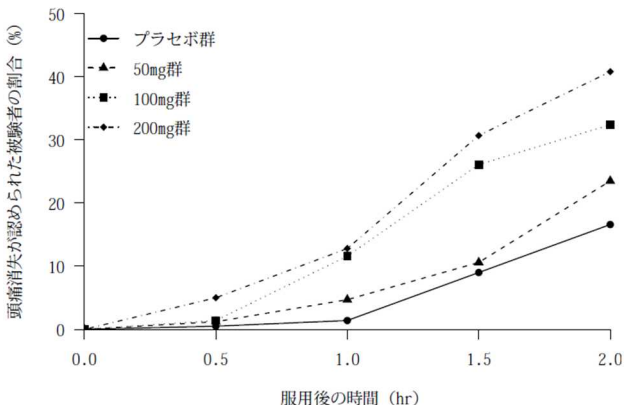


図 1) 頭痛消失が認められた被験者の割合の経時的変化

表 1) 治験薬の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合

	プラセボ (N=211) ^{注1)}	50mg (N=85) ^{注1)}	100mg (N=207) ^{注1)}	200mg (N=179) ^{注1)}
治験薬服用時に中等度又は重度の頭痛が認められた被験者	211 例	85 例	207 例	179 例
頭痛消失 (%)	35 例 (16.6)	20 例 (23.5)	67 例 (32.4)	73 例 (40.8)
オッズ比 ^{注2)} (95%信頼区間 ^{注2)})	—	1.55 (0.83, 2.87)	2.41 (1.51, 3.83)	3.46 (2.17, 5.54)

注 1) mITT 集団

注 2) 投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデル

副作用の発現割合は、本剤 50mg 群、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ 47.1%（87 例中 41 例）、64.4%（208 例中 134 例）、及び 80.2%（182 例中 146 例）であった。主な副作用は、本剤 50mg 群、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ、浮動性めまい 20.7%（18 例）、36.5%（76 例）、48.9%（89 例）、傾眠 8.0%（7 例）、20.7%（43 例）、22.0%（40 例）、倦怠感 6.9%（6 例）、11.1%（23 例）、11.5%（21 例）、無力症 5.7%（5 例）、6.3%（13 例）、9.9%（18 例）、感覚鈍麻 1.1%（1 例）、4.8%（10 例）、12.1%（22 例）、及び悪心 2.3%（2 例）、4.8%（10 例）、8.2%（15 例）であった。〔7.4 参照〕

17.1.2 外国第 III 相試験

日常生活への支障がある片頭痛を有する患者 3005 例を対象に、本剤 3 用量（50mg、100mg 及び 200mg）とプラセボを比較する無作為化二重盲検試験を実施した。被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用するよう指示された。治験薬の初回服用 2 時間後に頭痛消失及び片頭痛に関連した最も煩わしい症状（MBS）（悪心、音過敏又は光過敏から被験者が特定）消失が認められた被験者の割合は、図 2) 及び表 2) のとおりであり、本剤各群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった^{20),21)}）。

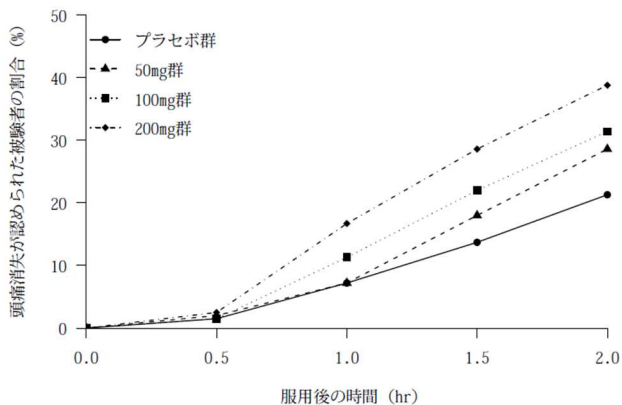


図2) 頭痛消失が認められた被験者の割合の経時変化

表2) 治験薬の初回服用2時間後に頭痛消失及びMBS消失が認められた被験者の割合

	プラセボ (N=540) ^{注3)}	50mg (N=556) ^{注3)}	100mg (N=532) ^{注3)}	200mg (N=528) ^{注3)}
治験薬服用時に軽度、中等度又は重度の頭痛が認められた被験者	539 例	556 例	532 例	528 例
頭痛消失 (%)	115 例 (21.3)	159 例 (28.6)	167 例 (31.4)	205 例 (38.8)
オッズ比 ^{注4)} (95%信頼区間 ^{注4)})	—	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)
p 値 ^{注4)}	—	0.003	<0.001	<0.001
治験薬服用時にMBSが認められた被験者	514 例	512 例	500 例	483 例
MBS 消失 (%)	172 例 (33.5)	209 例 (40.8)	221 例 (44.2)	235 例 (48.7)
オッズ比 ^{注4)} (95%信頼区間 ^{注4)})	—	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.5)
p 値 ^{注4)}	—	0.009	<0.001	<0.001

注3) mITT 集団

注4) 投与群、ベースラインでの予防薬の使用の有無を説明変数としたロジスティック回帰モデル

副作用の発現割合は、本剤 50mg 群、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ 22.9% (654 例中 150 例)、34.5% (635 例中 219 例)、37.3% (649 例中 242 例) であった。初回服用後の主な副作用は、本剤 50mg 群、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ、浮動性めまい 8.4% (55 例)、17.6% (112 例)、17.6% (114 例)、傾眠 5.4% (35 例)、4.6% (29 例)、6.5% (42 例)、及び錯感覚 2.4% (16 例)、5.8% (37 例)、6.2% (40 例) であった。〔7.4 参照〕

17.1.3 外国第 III 相試験

日常生活への障害がある片頭痛を有する患者 1613 例を対象に、本剤 2 用量 (100mg) 及び 200mg) とプラセボを比較する無作為化二重盲検試験を実施した。二重盲検期終了後、一部の被験者は非盲検期へ移行した。二重盲検期では、被験者は最長で 4 ヶ月間にわたり、4 回の片頭痛発作に対して発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。12 ヶ月間の非盲検期では、初回の治験薬服用時はすべての被験者が本剤 100mg を服用したが、2 回目以降は本剤 50 又は 200mg を選択することも可能であった。片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は表 3) のとおりであった^{22), 23)}。

表3) 片頭痛発作3回のうち2回以上で服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合

	プラセボ (N=373) ^{注5)}	100mg (N=340) ^{注5)}	200mg (N=336) ^{注5)}
頭痛消失 (%)	16 例(4.3)	49 例(14.4)	82 例(24.4)
オッズ比 ^{注6)} (95%信頼区間 ^{注6)})	—	3.77 (2.10, 6.76)	7.24 (4.13, 12.67)
p 値 ^{注6)}	—	<0.001	<0.001

注5) ITT-consistency 集団

注6) 治療群、地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル

二重盲検期において、治療回数を問わず 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、本剤 100mg 群 67.6% (485 例中 328 例)、本剤 200mg 群 72.2% (486 例中 351 例)、プラセボ群 32.4% (500 例中 162 例) であった。片頭痛発作ごとに有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、1 回目の片頭痛発作に対する治療後で最も高く、以降は減少した。

二重盲検期における副作用の発現割合は、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ 63.1% (485 例中 306 例)、69.5% (486 例中 338 例) であった。主な副作用は、本剤 100mg 群と本剤 200mg 群でそれぞれ、浮動性めまい 30.3% (147 例)、36.6% (178 例)、錯感覚 14.2% (69 例)、19.1% (93 例)、悪心 10.5% (51 例)、14.0% (68 例)、疲労 10.5% (51 例)、13.8% (67 例)、傾眠 6.6% (32 例)、10.9% (53 例)、回転性めまい 8.5% (41 例)、9.7% (47 例)、無力症 4.3% (21

例)、6.2% (30 例)、及び筋力低下 4.3% (21 例)、6.0% (29 例) であった。〔7.4 参照〕

17.1.4 外国第 III 相長期安全性試験

外国第 III 相試験に参加した患者 2171 例を対象に、本剤 100mg 及び 200mg を断続的に服用したときの長期の安全性と忍容性を評価する無作為化非盲検試験を実施した。被験者は、最長 12 ヶ月の期間中、初回の片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内に本剤 100mg 又は 200mg を服用した。本剤を 1 回～複数回服用後に 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合は、本剤 100mg 群 45.1% (991 例中 447 例)、本剤 200mg 群 52.5% (1039 例中 545 例) であった。治療した片頭痛発作ごとに有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は、1 回目の片頭痛発作に対する治療後で最も高く、以降は減少した^{24), 25)}。

副作用の発現割合は、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ 37.3% (991 例中 370 例)、45.8% (1039 例中 476 例) であった。主な副作用は、本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群でそれぞれ浮動性めまい 15.3% (152 例)、20.8% (216 例)、傾眠 7.8% (77 例)、9.0% (94 例)、錯感覚 5.1% (51 例)、8.1% (84 例)、疲労 4.6% (46 例)、5.8% (60 例) 及び悪心 3.5% (35 例)、5.1% (53 例) であった。〔7.4 参照〕

17.3 その他

17.3.1 自動車運転能力に及ぼす影響

(1) 自動車運転能力に及ぼす影響 (LAHG 試験)

健康成人 90 例を対象に本剤 50、100 及び 200mg の投与が自動車運転能力に及ぼす影響について検討した。運転シミュレータを用いて車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差 (SDLP) を測定し、プラセボ及び陽性対照 (アルブプラザム 1.0mg) と比較して評価した。本剤の運転能力に及ぼす影響は投与 90 分後に認められることが、感覚、運動能力、覚醒及び注意力の客観的指標により明らかとなった²⁶⁾ (外国人データ)。

(2) 自動車運転能力に及ぼす影響の持続時間 (LAIF 試験)

本剤の投与が自動車運転能力に及ぼす影響の持続時間を評価した。健康成人 68 例を対象に、本剤 100mg 又は 200mg の投与の影響について、運転シミュレータを用いて運転したときの SDLP を測定し評価した。陽性対照にはジフェンヒドラミン (50mg) を選択した。本剤 100mg 又は 200mg の投与 8、12 及び 24 時間後の運転能力は、プラセボに対して非劣性を示し、臨床的に意味のある運転能力への影響は認められなかった²⁶⁾ (外国人データ)。〔8.1 参照〕

17.3.2 心拍数に及ぼす影響

臨床薬理試験において、心拍数のベースライン値からの変化量の最大値はプラセボ投与時で -1.8bpm、本剤 50mg 投与時で -5.9bpm、本剤 100mg 投与時で -6.3bpm、本剤 200mg 投与時で -8.1bpm であった²⁷⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラスミジタンは中枢移行性を有し、5-HT_{1F} 受容体に高い親和性と選択性を示す作動薬であり、三叉神経を含む疼痛経路を抑制することによって、ニューロペプチド放出を減少させ、片頭痛に対する治療効果を示すと考えられる²⁸⁾。

18.2 薬理学的特性

ラスミジタンは 5-HT_{1F} 受容体に対し、血管収縮と関連する 5-HT_{1B} 受容体、及び 5-HT_{1D} 受容体よりも 440 倍以上高い親和性を示す (*in vitro*)。ラスミジタンは、ウサギ伏在静脈、ヒト冠状動脈、内胸動脈及び硬膜動脈 (*ex vivo*) 並びにイヌ冠状動脈及び頸動脈 (*in vivo*) に対して収縮作用を示さなかった^{29), 30)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラスミジタンコハク酸塩 (Lasmiditan Succinate) 〔JAN〕

化学名：2,4,6-Trifluoro-N-[6-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]pyridin-2-yl]benzamide hemisuccinate

分子式：(C₁₉H₁₈F₃N₃O₂)₂・C₄H₆O₄

分子量：872.81

性状：白色の粉末である。

化学構造式：

融点：約 198℃

分配係数：2.97

21. 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。

22. 包装

〈レイボー錠 50mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

〈レイボー錠 100mg〉

30 錠 [10 錠 (PTP) ×3]

23. 主要文献

- 1) International Headache Society: Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211
- 2) Tsai M, et al.: Clin. Pharmacol. Drug. Dev. 2020; 9(5): 629-638
- 3) 社内資料: プロプラノロールとの薬物相互作用試験
- 4) Wilbraham D, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2020; 60(4): 495-504
- 5) Komori M, et al.: 臨床薬理. 2020; 51(3): 119-12
- 6) 社内資料: 日本人及び白人健康被験者を対象としたラスミジタンの第 I 相試験
- 7) 社内資料: 健康被験者を対象とした反復投与試験
- 8) 社内資料: ラスミジタンの母集団薬物動態解析
- 9) 社内資料: ラスミジタンの食事の影響試験
- 10) 社内資料: 蛋白結合 (*in vitro*; マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿)
- 11) 社内資料: 代謝についての検討 (*in vitro*)
- 12) 社内資料: ラスミジタンのマスのバランス試験
- 13) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験
- 14) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態試験
- 15) 社内資料: 膜トランスポーターを阻害する可能性の評価 (*in vitro*)
- 16) 社内資料: スマトリプタンとの薬物相互作用試験
- 17) 社内資料: トピラマートとの薬物相互作用試験
- 18) Sakai F, et al.: Headache. 2021; 61(5): 755-765
- 19) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした国内第 II 相試験 (MONONOFU 試験)
- 20) Goadsby PJ, et al.: Brain. 2019; 142(7): 1894-1904
- 21) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第 III 相試験 (SPARTAN 試験)
- 22) Ashina M, et al.: Cephalalgia. 2021; 41(3): 294-304
- 23) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第 III 相試験 (CENTURION 試験)
- 24) Brandes JL, et al.: Cephalalgia. Reports. 2020; 3: 1-5
- 25) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第 III 相長期安全性試験 (GLADIATOR 試験)
- 26) Pearlman EM, et al.: Hum. Psychopharmacol. 2020; 35(5): e2732.
- 27) 社内資料: 心拍数に及ぼす影響
- 28) Nelson DL, et al.: Cephalalgia. 2010; 30(10): 1159-1169
- 29) Rubio-Beltran E, et al.: Br. J. Pharmacol. 2019; 176(24): 4681-4695
- 30) 社内資料: 薬理試験の概要文

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

TEL: 0120-360-605 (医療関係者向け)

www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 5 丁目 1 番 28 号

®: 登録商標

1.8.2 効能・効果 (案) 及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果 (案)

片頭痛

＜効能又は効果に関連する注意＞

本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

- ・ 今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
- ・ 片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者

1.8.2.2 設定根拠

ラスミジタンの効能・効果 (案) は、国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、有効性及び安全性は、海外第 3 相試験である H8H-CD-LAHJ (LAHJ 試験)、H8H-CD-LAHK (LAHK 試験)、H8H-MC-LAIJ (LAIJ 試験) 及び国内第 2 相試験である H8H-JE-LAIH (LAIH 試験) の成績を主要な臨床試験成績として評価した。また、長期間欠服用の安全性については、海外第 3 相試験 H8H-CD-LAHL (LAHL 試験) より評価した。

国内外で実施した臨床試験に組み込まれた対象集団

ラスミジタンの有効性及び安全性を検討した主要な試験では、国際頭痛学会による国際頭痛分類の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者を組み入れた。

片頭痛患者を対象とした有効性に関する試験結果

国内におけるラスミジタンの開発を、ブリッジング戦略に基づき計画した。

日本人と白人被験者を組み入れた第 1 相試験である LAIE 試験の結果を用いて安全性、忍容性、及び PK について検討した結果、ラスミジタンは内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。また、対象疾患である片頭痛は、その診断及び治療環境等は国内と海外でほぼ同一であり、国内と海外で外因性民族的要因に起因する大きな差異は認められないと考えられる。民族的要因の検討の結果より、LAIH 試験をブリッジング試験、LAHK 試験をブリッジング対象試験として有効性及び安全性の比較を行った。LAIH 試験では、1) ラスミジタン 200 mg 群において服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合がプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かったこと、2) 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合について統計学的に有意な用量反応性が認められたこと、3) ラスミジタン 100 mg 群において服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合がプラセボと比較して統計学的に有意に高かったこと、及び 4) 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合について LAIH 試験の用量反応曲線は LAHK 試験の用量反応曲線と視覚的に類似しており、ブリッジング成立基準の 4 項目を満たすと考えたことから (第 2.5.4.1.2

項)、海外の検証試験 (LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験) 及び長期安全性試験 (LAHL 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。

海外第 3 相試験 (LAHJ 試験及び LAHK 試験) 結果

ラスミジタンの有効性及び安全性を検討するため、海外において LAHJ 試験及び LAHK 試験の 2 つの検証試験を実施した。LAHJ 試験はラスミジタン 100 及び 200 mg について、LAHK 試験ではラスミジタン 50、100 及び 200 mg の有効性及び安全性を検討した。主要目的は、主要評価項目として初回服用 2 時間後のラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること、及び重要な副次評価項目として初回服用 2 時間後のラスミジタン 50 (LAHK 試験のみ) 及び 100 mg 群とプラセボ群の頭痛消失、並びにラスミジタン 50 (LAHK 試験のみ)、100 及び 200 mg とプラセボ群の被験者が悪心、音過敏及び光過敏の関連症状から選択した最も煩わしい症状 (MBS) 消失を比較することであった。その結果、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、初回服用 2 時間後に頭痛消失、及び MBS 消失が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてラスミジタンの全用量群で統計学的に有意に高かった。また、頭痛消失、及び MBS 消失が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した (第 2.7.3.3.2.2 項)。

海外第 3 相試験 (LAIJ 試験) 結果

本試験の二重盲検期の主要目的は、服用 2 時間後の片頭痛の頭痛消失についてラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の有効性をプラセボ群と比較すること、及び複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性についてラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ群を比較することであった。

二重盲検期の結果、最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合が、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。また、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で、服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合が、プラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群で 100 mg 群より数値的に高かった (第 2.7.3.2.1.3 項)

国内第 2 相試験 (LAIH 試験) 結果

本試験の主要目的は、片頭痛における頭痛消失に対するラスミジタン 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価することであった。また、重要な副次目的は、片頭痛における頭痛消失に対するラスミジタン 50、100、及び 200 mg の用量反応性を評価すること、及び片頭痛における頭痛改善に対するラスミジタン 100 mg の有効性をプラセボと比較して評価することであった。

服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高く (ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群との比較のみ多重性を調整)、ラスミジタン 50 mg 群ではプラセボ群に比べて数値的に高かった。服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、統計学的に有意な用量反応性 (プラセボ群/ラスミジタン 50/100/200 mg 群) が認められた。また、服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてラスミジタンの 3 用量 (50、100、及び 200 mg) 群で統計学的に有意に

高かった (ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群との比較のみ多重性を調整) (第 2.7.3.3.2.2 項、第 2.7.3.3.2.3 項)。

片頭痛患者を対象とした安全性に関する試験結果

臨床試験の結果、ラスミジタンを服用した被験者で有害事象による死亡例は 1 例 (LAIJ 試験) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された (第 2.7.4.2.1.3 項)。また、重篤な有害事象の発現割合は低く、プラセボ対照試験ではプラセボ群と全ラスミジタン群での重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった (第 2.7.4.2.1.4.1 項、第 2.7.4.2.1.4.3 項)。

ラスミジタンは中枢への浸透移行性が高く、すみやかに血液脳関門を通過し神経系に作用するため、ラスミジタンの使用と神経系の TEAE (Treatment-Emergent Adverse Event) との関連が認められたが、その多くは重症度が軽度又は中等度であった。多く認められた事象は浮動性めまい、錯感覚、傾眠、疲労、悪心、筋力低下及び感覚鈍麻であった。ラスミジタンの主な安全性に関する試験結果の概要を以下に示す (第 2.5.5.4.1 項)。

- ✓ TEAE の発現割合は、ラスミジタンの用量の増加に伴って増加した。
- ✓ ラスミジタン 50、100、及び 200mg 群で 1 件以上の TEAE の発現割合は、LAIH 試験で 50.6%、70.7%、及び 80.8%であり、LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合解析では 25.4%、36.2%、及び 40.5%であった。1 件以上の TEAE の発現割合は全ての用量で LAIH 試験が高かったが、LAIH 試験における TEAE の最大重症度はほとんど (84.4~96.0%) が軽度であり、一過性で、処置なく回復した。
- ✓ LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験の主な TEAE の発現までの時間の中央値は 0.5~1 時間であり、持続時間の中央値は 1~5 時間であった。TEAE の発現までの時間及び持続時間は、ラスミジタンの血中濃度推移とおおむね一致した。

片頭痛患者を対象とした長期間欠服用による安全性に関する試験結果

海外第 3 相試験 (LAHL 試験) の主要目的は、片頭痛に対する治療の初回服用及び追加服用としてラスミジタン 100 及び 200 mg を長期間間欠的に服用後の安全性及び忍容性を探索することであり、前向き、無作為化、非盲検で 12 ヶ月の服用期間実施された。

長期間欠服用により認められた主な TEAE の種類は、単回の発作を対象としたプラセボ対照第 3 相試験で認められた TEAE の種類とおおむね同様であった。LAHL 試験での安全性の解析結果から、TEAE の発現割合は、おおむね治療した発作回数とともに減少した。例えば、TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作に対する治療後に最も高く、その後の片頭痛発作に対する治療後では初回よりも低かった。LAHL 試験全体で、中止に至った有害事象の発現割合は 12.9%であった (第 2.5.5.7 項)。

また、LAIJ 試験の非盲検期間 (中間カットオフ時点: 2020 年 6 月 12 日) 中の 1 件以上の TEAE が認められた被験者割合 (以下、TEAE の発現割合) は 61.6% (247/401 例) であった。LAIJ 試験の非盲検期間中に、発現割合が 1.5%以上であった TEAE (基本語) は浮動性めまい、錯感覚、疲労、悪心、回転性めまい、傾眠、無力症、平衡障害、頭痛、感覚鈍麻、嘔吐、不眠症、不安、四肢不快感、動悸、耳鳴、嗜眠、筋力低下及び尿路感染であった。

LAIJ 試験の非盲検期間中の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は 53.6% (215/401 例) であった。このうち最も多く認められた事象は浮動性めまい (基本語) (26.4%、106/401 例) であった (第 2.7.4.2.1.2.3 項)。

全体として、LAHL 試験及び中間カットオフ時点までの LAIJ 試験の結果から長期安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

以上、上記に示した臨床試験結果を踏まえ、ラスミジタンは片頭痛患者に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから、これらの試験に組み入れられた対象患者等を考慮してラスミジタンの効能・効果 (案) を「片頭痛」と設定した。

また、ラスミジタンの臨床試験において検討した対象集団を考慮し、＜効能又は効果に関連する注意＞に「本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。」を設定した。その際、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注意喚起を、併せて行うこととした。

1.8.3 用法・用量 (案) 及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量 (案)

通常、成人にはラスミジタンとして 1 回 100mg を片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて 1 回 50mg 又は 200mg を投与することができる。
頭痛の消失後に再発した場合は、24 時間あたりの総投与量が 200mg を超えない範囲で再投与できる。

＜用法及び用量に関連する注意＞

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

ラスミジタンの用法・用量 (案) は、国内外で実施された臨床試験結果に基づき設定した。そのうち、有効性及び安全性は、外国第 3 相試験である LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験、及び国内第 2 相試験である LAIH 試験の成績を主要な臨床試験成績として評価した。また、長期間欠服用の安全性については、海外第 3 相試験 LAHL 試験より評価した。

1.8.3.2 設定根拠

米国における用法・用量の設定

ラスミジタンは 2021 年 7 月 15 日現在、海外においては 3 カ国で承認されており、欧米の主要国では米国においてのみ承認されている。米国ではラスミジタンは以下の用量で承認されている。The recommended dose is 50 mg, 100 mg, or 200 mg taken orally, as needed.

用量の選択

米国においては、第 1.8.2.2 項に示したプラセボ対照試験 (LAHJ 試験及び LAHK 試験) の結果、ラスミジタンの 3 用量 (50、100 及び 200 mg) はいずれも有効であり、用量反応関係が認められ、多くの有効性評価項目でラスミジタンの用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された。また、ラスミジタンの 3 用量 (50、100 及び 200 mg) は、おおむね忍容性は良好であった。TEAE の発現割合は、ラスミジタン 50 mg 群及びラスミジタン 100 mg 群に比べてラスミジタン 200 mg 群で数値的に高かった。複数回の片頭痛発作に対する治療でも、TEAE の発現割合はラスミジタン 100 mg 群に比べてラスミジタン 200 mg 群で数値的に高く、ラスミジタンの用量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加した。

海外で実施された臨床試験結果から、米国においては、ラスミジタンの 3 用量 (50、100 及び 200 mg) が実臨床での用量として推奨された。

片頭痛発作の重症度は患者ごとに異なり、たとえ同じ患者であっても発作ごとに異なる。したがって、それぞれの発作に対する治療薬の反応は異なってくることから、臨床現場では個々の患者に合わせた投与量の調整が行われると考えられる。

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、頭痛消失及び MBS 消失についてプラセボ群と比較してラスミジタン 3 用量 (50、100 及び 200 mg 群) で統計学的に有意な改善を示し、その有効性は用量依存的に増加した。また 3 用量 (50、100 及び 200 mg) のいずれでも頭痛消失や頭痛改善、随伴症状の消失等の有効性の発現がプラセボと比較して早い時間から認められ、用量が高くなるに従ってより早期に効果の発現が認められた。TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合はラスミジタン 50 mg 群が、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群と比べて数値的に低かったことを考慮すると、3 用量の中で有効性が認められた最小用量である 50 mg 群も臨床上的選択肢となり得ると考えられた。したがって、ラスミジタンの 3 用量 (50、100 及び 200 mg) のいずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考えられる。

1 日の最大用量

下記の臨床薬理試験で評価された用量に基づき、ラスミジタンの推奨 1 日最大用量を 200 mg とした。

現在までの臨床薬理評価では、QT 評価試験 (LAHP 試験) 並びにヒト乱用の可能性及び離脱症状/依存性を評価した試験 (LAHB 試験及び LAHE 試験) でラスミジタン 400 mg を評価したが、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 として評価した。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 として評価したことから、推奨 1 日最大用量を 200 mg とした (第 2.7.2.3.7.2 項)。

日本人に対する用法・用量の設定

日本人の片頭痛患者を対象とした LAIH 試験の結果、日本人患者でのラスミジタン 100 及び 200 mg の有効性が検証された（評価項目の設定については第 2.5.1.3 項を参照）。ラスミジタン 50 mg の日本人患者での有効性は検証されていないものの、服薬 2 時間後の頭痛消失の割合はプラセボより数値的に高く、服薬 2 時間後の頭痛の改善の割合はプラセボと比較して有意な改善（多重性の調整なし）が認められており有効性が示唆されたこと、LAIH 試験と LAHK 試験の間でブリッジングが成立し、海外の検証試験の結果を日本人に外挿可能と考えたこと、及び LAIH 試験と LAHK 試験で 50mg に同様の頭痛消失割合が示されたことから、日本人に対してもラスミジタン 50 mg の有効性が期待できるものと考ええる。

日本人に対するラスミジタンの安全性について、LAIH 試験では重篤な有害事象の発現はなく、非重篤な事象の多くは軽度で一過性であり（第 2.7.4.2.1.2.4 項）、処置なく回復した。LAIH 試験において認められた TEAE の発現割合は、ラスミジタン 50、100、及び 200 mg 群でそれぞれ 50.6%、70.7%、80.8%であり、海外第 3 相試験と同様に、用量依存的に増加した。LAIH 試験のラスミジタン群の TEAE の発現割合は、海外第 3 相試験（LAHJ 試験及び LAHK 試験の統合解析）で初回のラスミジタン服用で認められた TEAE の発現割合（ラスミジタン 50、100、200 mg 群でそれぞれ 25.4%、36.2%、40.5%）より高かったものの、同じく複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験である LAIJ 試験での最初の発作に対する TEAE の発現割合（ラスミジタン 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 53.0%及び 61.1%）に近い結果であった。最も発現割合が高かった事象は海外第 3 相試験と同様に浮動性めまいであり、用量依存的な発現割合の増加が認められた。発現割合が高かった TEAE の種類に海外第 3 相試験（LAHK 試験、LAHJ 試験 LAIJ 試験）と大きな違いはなかった（第 2.7.4.5.1.1 項、第 2.7.4.2.1.2.2 項）。上述のように、日本人で特別な安全性上の懸念は認められず、また LAIH 試験で TEAE の発現割合が、LAHK 試験及び LAHJ 試験より高かったものの、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時に近い結果であり、安全性プロファイルに日本人と外国人で大きな違いはないと考えたことから、日本人における用量を外国人の用量から調整する必要はないと考える。

LAIH 試験の結果から、海外と同様に国内でもラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）のいずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考えた。また、日本人での推奨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、ラスミジタン 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られること
- ✓ 临床上意味があると考えられている頭痛改善割合に、ラスミジタン 100 及び 200 mg で大きな違いはなく、ラスミジタン 100 mg で効果が認められていること
- ✓ 患者にとって重要な片頭痛の随伴症状や MBS 消失については、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で同程度の効果が認められていること
- ✓ 頭痛消失割合には用量反応性が認められていること
- ✓ TEAE の発現割合が用量依存的に増加すること、特に、最も多く認められた TEAE である浮動性めまいの発現割合が用量依存性に増加すること

- ✓ 発現した TEAE の重症度は、ラスミジタン 50 及び 100 mg 群では軽度であった被験者の割合が 200 mg 群に比べ高かったこと

なお、LAIJ 試験の非盲検投与期では、被験者はスクリーニング来院時にラスミジタン 100 mg を割り付けられ、以降の来院時にラスミジタン 100 mg を継続、もしくは有効性及び忍容性に基づき 50 又は 200 mg に変更可能な試験デザインであった（第 2.7.3.1.3 項）。二重盲検期のデータカットオフ時点でラスミジタン 50 又は 200 mg を選択した被験者はそれぞれ 10.5%及び 12.7%であり、67.8%がラスミジタンの用量を変更せず 100 mg を継続していた（第 2.7.3.5.2.1 項）。多くの被験者にとって 100 mg が最適な用量であったこと、また 50 や 200 mg を選択した被験者がそれぞれ 10%程度に認められたことから、ラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）のいずれも臨床用量として意味があること、及び日本の推奨用量を 100mg とすることを支持する結果であった。

片頭痛発作の重症度が患者ごとに異なり、同じ患者であっても発作ごとに異なることは、日本人でも同様である。したがって、前述のように臨床現場では個々の患者に合わせた投与量の調整が行われると考えられる。海外試験と同様に LAIH 試験でも有効性には用量反応性が認められ、ラスミジタンの用量が高いほど効果発現が早く、200 mg では 100 mg よりも早期に効果発現が認められたことから、より速やかな効果発現を期待する場合やより高い有効性が必要とされる場合には、ラスミジタン 200 mg が用量の選択肢となり得ると考える。TEAE の発現割合はラスミジタン 200 mg 群で 100 や 50 mg 群より高かったものの、事象のほとんどが軽度で一過性であったことから、ラスミジタン 200 mg も臨床現場に適切に情報提供することで使用可能と考える。さらに、日本人に対してもラスミジタン 50 mg の有効性が期待できると考えられること、有害事象の発現割合がラスミジタン 100 及び 200 mg よりも低いことを考慮すると、ラスミジタン 50 mg は日本人患者に対してベネフィットが得られる用量であると考えられる。

よって、海外と同様に国内でもラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）のいずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考え、その上で日本人に対する推奨用量を 100mg と設定した。それぞれの発作に対する治療薬の反応は異なってくることから、臨床現場では個々の患者に合わせた投与量の調整が行われると考え、患者の状態により 50mg あるいは 200mg の選択を可能とするように設定した。

また、片頭痛のレスキュー治療（第 2.7.3.3.2.15.2 項）及び再発治療（第 2.7.3.3.2.15.3 項）のための治験薬の追加服用/再服用に対する解析の結果、再発治療のため再服用した被験者で有効性が期待できると考えたが、レスキュー治療のための追加服用では有効性が認められなかった。そのため、ラスミジタン 50 又は 100 mg 服用 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、24 時間以内に 200 mg を超えない範囲で再発治療のための再服用をすることができるとした。なお、24 時間以内に 200mg を超えない規定は、米国における用法・用量で規定されている一日最大用量に従い設定した。

以上、上記に示した臨床試験結果を踏まえ、日本人に対する推奨用量をラスミジタン 100mg とすること、患者の状態により 50mg あるいは 200 mg を選択可能とすること、及び頭痛消失後に痛

みが再発した場合の再服用を可能とすることをラスミジタンの用法・用量案に設定することは妥当であると考えた。

＜用法及び用量に関連する注意＞には、ラスミジタンが片頭痛発作発現時の服用にて有効性を示していることから、予防的に投与しないことを注意喚起することとした。LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果、ラスミジタンを投与しても頭痛の消失に至らなかった場合、同じ発作に対する追加投与の有効性が確立されなかったため、追加投与について情報提供を行うこととした。

「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」において、経過が一次性頭痛としては典型的でない場合や治療に対する反応性が悪い場合は、再度、二次性頭痛の可能性を検討することが推奨されていることを踏まえ、有効性が認められない場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認する旨注意喚起することとした。50、100、又は 200mg の選択においては有効性と安全性の観点から選択すること、及びラスミジタンの効果発現時期、効果持続時間等の有効性と副作用発現率を参考に臨床現場の医師が判断できるよう、添付文書 17.1.1-17.1.4 に示された臨床成績を参照するように設定した。

1.8.4 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

使用上の注意 (案) は、本剤の国内第 2 相試験及び海外で実施された臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]を参考にして設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠
2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品全般に対する一般的な注意事項として設定した。過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。[17.3.1 参照]	本剤で眠気、めまいなどが報告されているため、類薬の添付文書を参考に設定した。
8.2 片頭痛の急性期治療薬の服用日数の多い患者において、頭痛が悪化する場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。	急性期治療薬の一般的な注意として設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者 本剤投与の可否を慎重に検討すること。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、臨床曝露量の 2.8 倍に相当する曝露量で、着床後胚損失率の増加及び胎児の心血管系の異常が認められた。	非臨床試験において認められた影響は、臨床用量を超えた曝露量において認められていることから、治療上の有益性を考慮して投与することが妥当と考えた。 非臨床試験の結果並びに CCDS の記載を参考に、注意事項として「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて本剤及びその代謝物の乳汁中への移行が認められた。	薬理作用・曝露量等から哺乳中の児への影響は懸念されないため、注意事項として「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験の結果は得られていないことから設定した。
9.8 高齢者 めまい、傾眠等により転倒するおそれがある。	一般的に高齢者において、めまい、傾眠等により転倒するおそれがあるため設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠																																								
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 アルコール</td><td>鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。</td><td>中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。</td></tr><tr><td>心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール</td><td>プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大 19.3bpm 低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に 5.1bpm 減少した。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。</td><td>本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。</td></tr><tr><td>セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO 阻害剤 [11.1.1 参照]</td><td>セロトニン症候群があらわれることがある。</td><td>本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 アルコール	鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。	心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール	プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大 19.3bpm 低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に 5.1bpm 減少した。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。	セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO 阻害剤 [11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。	本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。	中枢神経抑制剤、アルコール： 本剤と併用することによって、中枢抑制作用が相加的にあらわれる可能性が考えられるため設定した。 心拍数を減少させる薬剤： 本剤と併用することによって、作用が相加的にあらわれる可能性が考えられるため設定した。 セロトニン作動薬、MAO 阻害剤： 本剤と併用することによって、セロトニン作用が相加的にあらわれるおそれがあるため設定した。																												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																									
中枢神経抑制剤 アルコール	鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。																																									
心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール	プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大 19.3bpm 低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に 5.1bpm 減少した。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。																																									
セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO 阻害剤 [11.1.1 参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。	本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。																																									
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 セロトニン症候群（0.1%未満） 腱反射亢進、ミオクローヌス、筋強剛等の神経・筋症状や発熱、頻脈、発汗、振戦、下痢、皮膚紅潮等の自律神経症状、不安、焦燥、錯乱、軽躁等の精神症状があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。[10.2 参照] 11.2 その他の副作用 <table><tr><th>副作用分類</th><th>1%以上</th><th>0.1～1%</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>心臓障害</td><td>動悸</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td>回転性めまい</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td>視力障害（霧視を含む）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>嘔吐</td><td></td><td></td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>疲労（無力症を含む）、異常感（ゆったり感、酩酊感を含む）</td><td>胸部不快感、熱感・冷感</td><td></td><td></td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>過敏症（発疹、血管浮腫を含む）</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td>筋力低下</td><td>筋痙攣、四肢不快感</td><td></td><td></td></tr></table>			副作用分類	1%以上	0.1～1%	0.1%未満	頻度不明	心臓障害	動悸				耳および迷路障害	回転性めまい				眼障害		視力障害（霧視を含む）			胃腸障害	悪心	嘔吐			一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（無力症を含む）、異常感（ゆったり感、酩酊感を含む）	胸部不快感、熱感・冷感			免疫系障害			過敏症（発疹、血管浮腫を含む）		筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	筋痙攣、四肢不快感			本剤の副作用として、CCDS を参考に臨床試験の結果から本剤投与との間に関連性があると判断された有害事象を設定した。 なお、各事象の頻度は LAIH 試験、LAHK 試験、LAHJ 試験及び LAIJ 試験を併合したデータに基づいて算出した。その際、2 回目以降の投与の有無に関わらず、初回投与から 48 時間以内に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を基に頻度を算出した。 セロトニン症候群と考えられる有害事象が報告されたため、症状や処置について重篤副作用疾患別対応マニュアルを参考に設定した。
副作用分類	1%以上	0.1～1%	0.1%未満	頻度不明																																							
心臓障害	動悸																																										
耳および迷路障害	回転性めまい																																										
眼障害		視力障害（霧視を含む）																																									
胃腸障害	悪心	嘔吐																																									
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（無力症を含む）、異常感（ゆったり感、酩酊感を含む）	胸部不快感、熱感・冷感																																									
免疫系障害			過敏症（発疹、血管浮腫を含む）																																								
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	筋痙攣、四肢不快感																																									

使用上の注意 (案)					設定根拠
神経系障害	浮動性めまい(18.8%) ^{注)} 、嗜眠 (倦怠感、不快感を含む)、錯感覚、傾眠 (鎮静、過眠症を含む) ^{注)} 、感覚鈍麻 ^{注)} 、 協調運動障害(歩行障害、不器用等を含む)	振戦、会話障害(構音障害、失語症を含む)、認知変化(注意力障害等を含む)			
精神障害		多幸気分、落ち着きのなさ(下肢静止不能症候群等を含む)、不安、睡眠異常、幻覚、錯乱状態			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難			
臨床検査				心拍数減少	
注) 用量依存的に発現割合が高くなる傾向がある。					
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。					日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」(平成 31 年 1 月 17 日)に基づいて設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人 58 例を対象に薬物嗜好性の評価を行った。本剤 100mg 又は 200mg を単回経口投与したときの薬物嗜好性は、プラセボより高く、陽性対照であるアルブラゾラム 2mg より低かった。					娯楽目的の多剤使用経験のある健康成人を対象とした外国臨床試験において、薬剤嗜好性の評価を行った結果、本剤 100 mg 又は 200 mg はプラセボよりも薬物嗜好性が高かったため、CCDS の記載を参考に設定した。

レイボー錠 50mg

レイボー錠 100mg

1.9 一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

薬生薬審発 0414 第 3 号
令和 2 年 4 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

また、「医薬品の一般的名称について」（令和 2 年 1 月 9 日薬生薬審発 0109 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）の別添中、登録番号 301-3-A3 の記載内容について、別添 2 のとおり変更するので併せて御留意願います。

(参照)

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpd.b.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。なお、本年 2 月末より当該 URL を変更しており、令和 2 年 4 月初頭以降は従前 URL でのアクセスは不可となります。)

別添 1

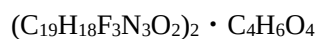
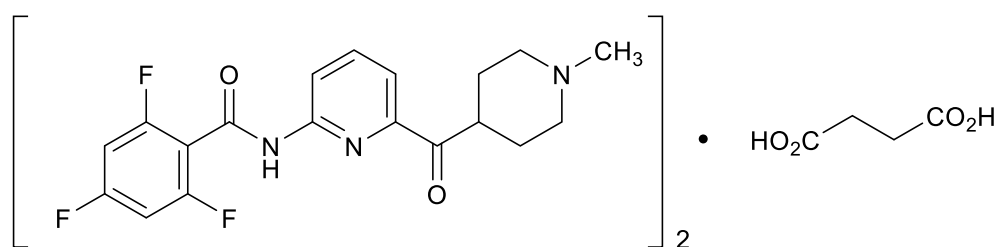
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 301-4-B1

JAN (日本名) : ラスミジタンコハク酸塩

JAN (英 名) : Lasmiditan Succinate



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

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

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

Recommended INN: List 64

WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQESGPG	LVKPSQTL	SL	TCTVSGGSIS	SFNYYWSWIR	HHPGKGLEWI	50
GYIYYSGSTY	SNPSLKS	SRVT	ISVDTSKNQF	SLTLSSVTAA	DTAVYYCARG	100
YNWNYFDYWG	QGT	LVTVSSA	STKGPSVFPL	APCSRSTSES	TAALGCLVKD	150
YFPEPVT	TSW	NSGALTSGVH	TTPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSNFGTQTY	200
TCNVDHKPSN	TKVDK	TVRK	CCVECPPCPA	PPVAGPSVFL	FPPKPKDTLM	250
ISRTP	EVTCV	VVDVSHEDPE	VQFNWYVDGV	EVHNAKTKPR	EEQFNSTFRV	300
VSVLT	VVHQD	WLNKEYKCK	VSNKGLPAPI	EKTISKTKGQ	PREPQVYTL	350
PSREEMTKNQ	VSLTCLV	KGF	YPSDIAVEWE	SNGQPENNYK	TTPPMLDSG	400
SFFLYSKLTV	DKSRWQQ	GNV	FSCSVMEAL	HNHYTQKSLS	LSPGK	445

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVMTQSPAT	LSVSPGERAT	LSCRASQ	SVD	NNLVWYQQK	GPAPRLLIYG	50	
ASTRATGIPA	RFSGSGSGTE	FTLTIS	SLQS	EDFAVYVCQ	Q	YNNWPPWTFG	100
QGTEKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVC	LLNNF	YPREAKVQWK	150	
VDNALQSGNS	QESVTEQ	DSK	DSTYLS	SLSTL	TLSKADYEKH	KVYACEVTHQ	200
GLSSPVTKSF	NRGEC						215

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H	22-97	146-202	259-319	365-423
	22"-97"	146"-202"	259"-319"	365"-423"
Intra-L	23'-88'	135'-195'		
	23'''-88'''	135'''-195'''		
Inter-H-L	133-215'	133"-215"		
Inter-H-H	221-221"	222-222"	225-225"	228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
295, 295"

guaraprolusum
guaraproluse

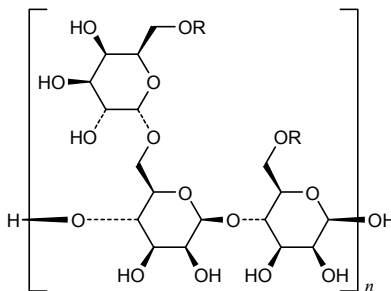
(1→6)-α-D-galactopyrano-(1→4)-β-D-mannopyranan
2-hydroxypropyl ether

guaraproluse

éther 2-hydroxypropylique du (1→6)-α-D-galactopyrano-
(1→4)-β-D-mannopyranane

guaraprolusa

éter 2-hidroxiopropílico de (1→6)-α-D-galactopirano-
(1→4)-β-D-mannopirano

$$[C_{18}H_{30}O_{15} (C_3H_6O)_x]_n$$


R = H, CH₂-CHOH-CH₃

lasmiditanum
lasmiditan

2,4,6-trifluoro-N-{6-[(1-methylpiperidine-4-yl)carbonyl]pyridin-
2-yl}benzamide

lasmiditan

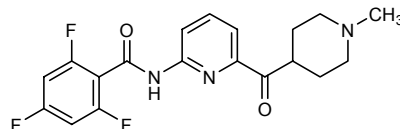
2,4,6-trifluoro-N-{6-[(1-méthylpipéridine-4-yl)carbonyl]pyridin-
2-yl}benzamide

lasmiditán

2,4,6-trifluoro-N-{6-[(1-metilpiperidina-4-il)carbonil]piridin-
2-il}benzamida

WHO Drug Information, Vol. 24, No. 3, 2010

Recommended INN: List 64

 $C_{19}H_{18}F_3N_3O_2$ **latrepirdinum**

latrepirdine

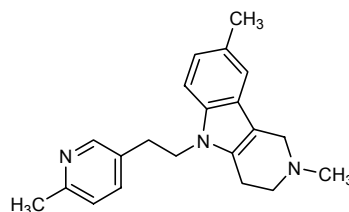
2,8-dimethyl-5-[2-(6-methylpyridin-3-yl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole

latrépirdine

2,8-diméthyl-5-[2-(6-méthylpyridin-3-yl)éthyl]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole

latrepirdina

2,8-dimetil-5-[2-(6-metilpiridin-3-il)etil]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol

 $C_{21}H_{25}N_3$ **linifanibum**

linifanib

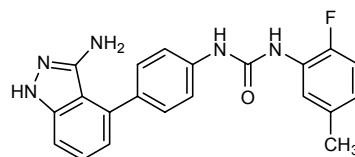
1-[4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phenyl]-3-(2-fluoro-5-methylphenyl)urea

linifanib

1-[4-(3-amino-1H-indazol-4-yl)phényl]-3-(2-fluoro-5-méthylphényl)urée

linifanib

1-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il)fenil]-3-(2-fluoro-5-metilfenil)urea

 $C_{21}H_{18}FN_5O$ **lunacalcipolum**

lunacalcipol

(1S,3R,5Z,7E,23E)-24-(2-methylpropane-2-sulfonyl)-9,10-secochola-5,7,10(19),16,23-pentaene-1,3-diol

lunacalcipol

(1S,3R,5Z,7E,23E)-24-(2-méthylpropane-2-sulfonyl)-9,10-sécochola-5,7,10(19),16,23-pentaène-1,3-diol

lunacalcipol

(1S,3R,5Z,7E,23E)-24-(2-metilpropano-2-sulfonil)-9,10-secocola-5,7,10(19),16,23-pentaeno-1,3-diol

レイボー錠 50mg

レイボー錠 100mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

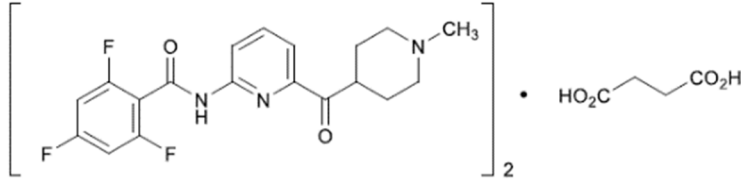
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	1
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	ラスミジタン、その塩類及びその製剤				
構造式					
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 100mg を片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて 1 回 50mg 又は 200mg を投与することができる。 頭痛の消失後に再発した場合は、24 時間あたりの総投与量が 200mg を超えない範囲で再投与できる。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ラスミジタン 製剤： レイボー錠 100mg（1 錠中ラスミジタンとして 100mg 含有） レイボー錠 50mg（1 錠中ラスミジタンとして 50mg 含有）				
毒性	単回投与毒性				
	動物種		概略の致死量 (mg/kg)		
			経口投与	静脈内投与	
	マウス		300 ^a	-	
	ラット		300 ^b	100	
	イヌ		>120 ^c	>30 ^d	
	^a ：5 日間及び 14 日間経口投与予備試験における投与初日の成績から推定した。				
	^b ：4 日間経口投与予備試験における投与初日の成績から推定した。				
	^c ：経口漸増投与試験の成績から推定した。				
	^d ：静脈内漸増投与試験の成績から推定した。				
反復投与毒性（経口）					
動物種	期間	用量 (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	主な毒性所見	
マウス	4 週間	100、200、300/250 ^a 、450、900	250	900：瀕死屠殺（全例）、間代性痙攣、接触に対する反応の増加、ミオクロヌス性発作、不整／努力性呼吸、胸腺；リンパ球壊死、肝臓；肝細胞変性／壊死、盲腸及び結腸；表面上皮の壊死 ≥450：瀕死屠殺（雄 4 例）、接触時の冷感、横臥位 ≥300：自発運動の低下、低姿勢、運動失調、振戦	
	13 週間	30、100、200	200	なし	
ラ	4 週間	10、30、50、100	100	なし	

	<table><tr><td rowspan="2">ット</td><td>13 週間</td><td>10、30、50、100、200</td><td>雄：30 雌：50</td><td>≥50：腎臓重量↑（雄）、尿検査値の変化（雄）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）及び髄質の尿細管間質性腎症（雄） ≥100：白血球数（好中球、リンパ球）↑、Ca↑（雄）、無機リン↑、Cl↓（雄）、尿検査値の変化（雌）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化及び腎臓髄質の尿細管間質性腎症（雌） 200：ヘモグロビン及びヘマトクリット↓（雌）、赤血球数↓（雌）血小板↑、総タンパク質↓、アルブミン↓、A/G比↓、ALT↑、心臓重量↑、副腎重量↑、腎臓重量↑（雌）</td></tr><tr><td>26 週間</td><td>10、30、50、100、200</td><td>50</td><td>≥100：ミオクローヌス性発作、腎機能の変化（尿検査、血液学的検査）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）、心臓重量↑（雌）、心臓；変性性心筋症（雌）、脳幹・脊髄；大型ニューロン細胞質の色素封入体 200：死亡（雄2例、雌3例）、痙攣、体重↓（雄）、慢性進行性腎症の悪化（雌）、心臓重量↑（雄）、心臓；変性性心筋症（雄）</td></tr><tr><td rowspan="3">イス</td><td>4 週間</td><td>5、10、20、60</td><td>20</td><td>60：ミオクローヌス性発作、振戦、運動失調、自発運動低下、体重↓ 摂餌量↓、Na↑、Cl↑、尿量↑（雌）</td></tr><tr><td>13 週間</td><td>5、10、20、50</td><td>20</td><td>50：振戦、筋攣縮、自発運動低下、体重↓、摂餌量↓</td></tr><tr><td>39 週間</td><td>5、10、20、30、50/40^b</td><td>30</td><td>50/40：振戦、自発運動低下、脱水（外観より）、円背位、過度の流涎、嘔吐、無便、斜視、QTc 間隔↑、QRS 間隔↑</td></tr></table> 略語：↑＝増加、↓減少、A/G 比＝アルブミン：グロブリン比、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、Ca＝カルシウム、Cl＝クロール、Na＝ナトリウム。 a：投与 2 日目に、投与量を 300 mg/kg から 250 mg/kg に減量した。 b：投与 25 日目（雌）または投与 30 日目（雄）に、投与量を 50 mg/kg から 40 mg/kg に減量した。	ット	13 週間	10、30、50、100、200	雄：30 雌：50	≥50：腎臓重量↑（雄）、尿検査値の変化（雄）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）及び髄質の尿細管間質性腎症（雄） ≥100：白血球数（好中球、リンパ球）↑、Ca↑（雄）、無機リン↑、Cl↓（雄）、尿検査値の変化（雌）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化及び腎臓髄質の尿細管間質性腎症（雌） 200：ヘモグロビン及びヘマトクリット↓（雌）、赤血球数↓（雌）血小板↑、総タンパク質↓、アルブミン↓、A/G比↓、ALT↑、心臓重量↑、副腎重量↑、腎臓重量↑（雌）	26 週間	10、30、50、100、200	50	≥100：ミオクローヌス性発作、腎機能の変化（尿検査、血液学的検査）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）、心臓重量↑（雌）、心臓；変性性心筋症（雌）、脳幹・脊髄；大型ニューロン細胞質の色素封入体 200：死亡（雄2例、雌3例）、痙攣、体重↓（雄）、慢性進行性腎症の悪化（雌）、心臓重量↑（雄）、心臓；変性性心筋症（雄）	イス	4 週間	5、10、20、60	20	60：ミオクローヌス性発作、振戦、運動失調、自発運動低下、体重↓ 摂餌量↓、Na↑、Cl↑、尿量↑（雌）	13 週間	5、10、20、50	20	50：振戦、筋攣縮、自発運動低下、体重↓、摂餌量↓	39 週間	5、10、20、30、50/40 ^b	30	50/40：振戦、自発運動低下、脱水（外観より）、円背位、過度の流涎、嘔吐、無便、斜視、QTc 間隔↑、QRS 間隔↑
ット	13 週間		10、30、50、100、200	雄：30 雌：50	≥50：腎臓重量↑（雄）、尿検査値の変化（雄）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）及び髄質の尿細管間質性腎症（雄） ≥100：白血球数（好中球、リンパ球）↑、Ca↑（雄）、無機リン↑、Cl↓（雄）、尿検査値の変化（雌）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化及び腎臓髄質の尿細管間質性腎症（雌） 200：ヘモグロビン及びヘマトクリット↓（雌）、赤血球数↓（雌）血小板↑、総タンパク質↓、アルブミン↓、A/G比↓、ALT↑、心臓重量↑、副腎重量↑、腎臓重量↑（雌）																		
	26 週間	10、30、50、100、200	50	≥100：ミオクローヌス性発作、腎機能の変化（尿検査、血液学的検査）、腎臓；慢性進行性腎症の悪化（雄）、心臓重量↑（雌）、心臓；変性性心筋症（雌）、脳幹・脊髄；大型ニューロン細胞質の色素封入体 200：死亡（雄2例、雌3例）、痙攣、体重↓（雄）、慢性進行性腎症の悪化（雌）、心臓重量↑（雄）、心臓；変性性心筋症（雄）																			
イス	4 週間	5、10、20、60	20	60：ミオクローヌス性発作、振戦、運動失調、自発運動低下、体重↓ 摂餌量↓、Na↑、Cl↑、尿量↑（雌）																			
	13 週間	5、10、20、50	20	50：振戦、筋攣縮、自発運動低下、体重↓、摂餌量↓																			
	39 週間	5、10、20、30、50/40 ^b	30	50/40：振戦、自発運動低下、脱水（外観より）、円背位、過度の流涎、嘔吐、無便、斜視、QTc 間隔↑、QRS 間隔↑																			
副作用	日本人患者を対象とし、片頭痛の急性期治療に対し、ラスミジタンを服用後の有効性及び安全性を評価する無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、本剤を投与された 477 例に認められた主な副作用を以下に示す。 副作用発現割合：321/477=67.3% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数（発現割合：％）</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>183 (38.4)</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>90 (18.9)</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>50 (10.5)</td></tr><tr><td>無力症</td><td>36 (7.5)</td></tr><tr><td>感覚鈍麻</td><td>33 (6.9)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>27 (5.7)</td></tr><tr><td colspan="2">等</td></tr></table>				副作用の種類	件数（発現割合：％）	浮動性めまい	183 (38.4)	傾眠	90 (18.9)	倦怠感	50 (10.5)	無力症	36 (7.5)	感覚鈍麻	33 (6.9)	悪心	27 (5.7)	等				
副作用の種類	件数（発現割合：％）																						
浮動性めまい	183 (38.4)																						
傾眠	90 (18.9)																						
倦怠感	50 (10.5)																						
無力症	36 (7.5)																						
感覚鈍麻	33 (6.9)																						
悪心	27 (5.7)																						
等																							
会社	日本イーライリリー株式会社 製剤：輸入																						

レイボー錠 50mg

レイボー錠 100mg

1.12 添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1	General Information		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.2	Manufacture		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.3	Characterisation		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.4	Control of Drug Substance		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.5	Reference Standards or Materials		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.6	Container Closure System		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.S.7	Stability		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

3.2.P 製剤

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.2	Pharmaceutical Development		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.3	Manufacture		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.4	Control of Excipients		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.5	Control of Drug Product		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.6	Reference Standards or Materials		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.7	Container Closure System		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.P.8	Stability		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

3.2.A その他

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.1	Facilities and Equipment	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	評価資料	無
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
3.2.A.3	Novel Excipients	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	評価資料	無

3.2.R 各極の要求資料

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
3.2.R	Regional Information	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	評価資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1.1	CNS571: Affinity of LY573144 for Cloned Human Serotonin Receptors Measured by Radioligand Binding		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.2	CLP-005c: In Vitro Testing of 5-HT ₁ , 5-CT, Ergotamine, Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Donitriptan, Avitriptan, Alniditan, Lasmiditan, LY334370 and LY344864 for Agonist and Radioligand Binding Competition Activity on Recombinant Human 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5- HT _{1F} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} and 5- HT ₇ Receptors		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.3	CLP-002e-HTR: In Vitro Testing of Lasmiditan and its Metabolites, M3, M7, M8, and (S,R)-M18 for Radioligand Binding Competition Activity on Recombinant Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human 5- HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5- HT _{1E} , 5-HT _{1F} , 5-HT _{2A} Receptors		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.4	CNS558: Functional Activity of LY573144 at the Cloned Human 5-HT _{1A} , 1B, 1D, 1E, or 1F Receptors		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.1.5	PM73: In Vitro Serotonin (5-HT) Receptor Binding Affinities for Putative Metabolites of COL-144 (Lasmiditan, formerly known as LY573144)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.6	CNS574: Characterization of LY573144-HCl (LY587815) in the Rat Dural Plasma Protein Extravasation Migraine Model Using FITC-BSA		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.7	NS22: Characterization of LY573144-Hemisuccinate (LSN683974) in the Revised Rat Dural Plasma Protein Extravasation Model		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.8	CNS549: Activity of LY573144 Hydrochloride in the Rat C-fos Expression Model of Migraine		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.1.9	TCC : Effect of Intravenous Lasmiditan on Neuronal Responses in the Rat Trigemino-cervical Complex		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.1.10	NS23-2: Lasmiditan inhibits CGRP release in the trigeminovascular system of rats and mice		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.2.1	PR0206: Receptor Pharmacology Studies of LY573144 Hemisuccinate Using Radiolabeled Receptor Binding and Isolated Tissue Bath Preparations		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.2	TO-01-7796	-	(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.3	1120682: Pharmacology Data Report On Compound CDI-51, R-4063 For		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.4	1120683: Pharmacology Data Report On Compound CDI-52, R-4064 For		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.5	1120681: Pharmacology Data Report On Compound CDI-50, R-4053 For		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.6	100304.DME: Effects of COL-144 on Cloned GABAA channel ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$ encoded by genes GABRA1, GABRB2, and GABRG2 and coexpressed in HEK293 cells)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.2.7	160217.DME: In Vitro Effects of Lasmiditan, M3 and M7 on GABAA α 1/ β 3/ γ 2, GABAA α 2/ β 3/ γ 2, GABAA α 3/ β 3/ γ 2, GABAA α 4/ β 3/ γ 2 and GABAA α 5/ β 3/ γ 2 Ion Channels Expressed in Mammalian Cells (Agonist/Antagonist and PAM Modes)		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.8	CLP-002e-CBR: In Vitro Testing of Lasmiditan and its Metabolites, M3, M7, M8, and (S,R)-M18, for Radioligand Binding Competition Activity on Recombinant Human and Rat Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.9	VDD4179-2016: SPA binding evaluation of test compounds at human recombinant Dopamine Transporter (hDAT) by using membranes from hDATCHO cells		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.10	CNS568: Effect of LY573144 to Contract the Rabbit Saphenous Vein in the Presence and Absence of Induced Tone with Prostaglandin F _{2α}		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.11	[REDACTED]: Contraction to lasmiditan in human isolated arteries: a comparison with sumatriptan		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.1.2.12	[REDACTED]-794-1503: An Examination of the Effect of Lasmiditan (COL-144) on Coronary Artery Caliber in Anesthetized Female Beagle Dogs		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.2.13	NS32-[REDACTED]: Evaluation of LY573144 (Lasmiditan) in a Preclinical Model of Medication Overuse Headache Using Sprague Dawley Rats.		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3.1	LLY01_21: Human Cardiac Ikr (HERG) Blocking Profile of Compound 573144 Hydrochloride		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.2	100127.DME: Effect of (S,S)-M18 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.3.3	090731.DME: Effect of M7, (S)-M8 and (S,R)-M18 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.4	DV0302: Cardiovascular Safety Pharmacology Study with LY573144 Hemisuccinate Administered Intravenously in Conscious Instrumented Beagle Dogs		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.5	PN0216 and PN0217: A Behavioral and CNS Single-Dose Study of Intravenously Administered LY573144 Hemisuccinate in Male CD-1 Mice		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.6	MN103025: Effect of Single-Dose Intravenous Administration of LY573144 Hemisuccinate on Respiratory Parameters of Male Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.1.3.7	R04902: A Single-Dose Renal Pharmacology Study in Female Fischer 344 Rats Given LY573144 Hemisuccinate by Intravenous Injection		20 年 月 ~ 20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.1.1	-RPT-0119: QUALIFICATION OF THE LC-MS/MS METHODOLOGY TO QUANTITATE COL-144 AND THE MAJOR HUMAN METABOLITES IN RAT PLASMA AND MULTIPLE SPECIES ROBUSTNESS EVALUATION		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.2	8224279: Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Five Metabolites M3, M7, M8, (S,R)-M18, and (S,S)-M18 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.1.3	8200900: Abbreviated Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Four Metabolites (4052R, 4053R, 4063R, and 4064R in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.4	LLBR-112141-P-rt-dg-rbPL: Determination of LY573144 (5HT1f) in Rat (and Gravid Rat), Dog and Gravid Rabbit Plasma using TFC-LCMS/MS.		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.5	0274-20 COL-144: Bioanalytical LC-MS/MS method transfer and quantitation of COL-144 and selected metabolites in rat and dog plasma		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.6	7874-106: Validation of a Method for the Determination of CoL-144 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.7	7874-130: Validation of a Method for the Determination of COL-144 and four Metabolites in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.8	8224280: Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Five Metabolites M3, M7, M8, (S,R)-M18 and (S,S)-M18 in Rat Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.9	8224281: Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Five Metabolites M3, M7, M8, (S,R)-M18, and (S,S)-M18 in Rabbit Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.10	7874-107: Abbreviated Validation of a Method for the Determination of CoL-144 in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.11	7874-131: Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Four Metabolites in Dog Plasma by HPLC with MS/MS Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.12	8224282: Partial Validation of a Method for the Determination of COL-144 and Five Metabolites MS, M7, M8, (S,R)-M18, and (S,S)-M18 in Dog Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.1.13	ADME Report 10: Synthesis of 2,4,6-Trifluoro-N-[6-[(1-methyl-4-piperidiny)carbonyl]-2-pyridinyl-[2,6- ¹⁴ C ₂]]benzamide Hemisuccinate, LY573144-[¹⁴ C ₂] Hemisuccinate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.14	573144syn02: Synthesis of 2,4,6-Trifluoro-N-[6-[(1-methyl-4-piperidiny)carbonyl]-2-pyridinyl-[2,6- ¹⁴ C ₂]]benzamide Hemisuccinate, LY573144-[¹⁴ C ₂] Hemisuccinate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.1.15	0220-20 : [¹⁴ C]COL-144: Synthesis of COL-144 labelled with carbon-14 in the pyridine moiety		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.2 吸収

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2.1	-RPT-0335R01-00: PK Analysis of Parent Drug and Metabolites Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Mouse		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.2	-RPT-0334R01-01: PK Analysis of Parent Drug and Metabolites Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Rat		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.3	0226-20 : COL-144: Plasma levels of radioactivity, COL-144 and PK Following Single Oral and Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144 to Male and Female Rats		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.4	-RPT-0333R01-01: PK Analysis of Parent Drug and Metabolite Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Rabbit		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.5	-RPT-0271R01-01: PK Analysis of Parent Drug and Metabolite Following Oral Liquid Administration of COL-144 in Dog		(20 年 月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.6	011D03-PK: Plasma Pharmacokinetics of Radioactivity and LY573144 and Red Blood Cell Distribution in Female Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Oral Dose of 6 mg/kg of [¹⁴ C]LY573144 as the Hemisuccinate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.2.7	0225-2014: COL-144: Excretory Balance and Radioactivity Levels in Blood and Plasma Following Single Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144 to Male and Female Dogs		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.2.8	B01-267: Effect of Feeding Status on Plasma Pharmacokinetics of 573144 (Administered as the Hydrochloride Salt 587815) in Beagle Dogs Following a Single Oral Administration		(2014年1月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無

4.2.2.3 分布

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.3.1	B01-144: Plasma and Brain Pharmacokinetics for 587815 in Fischer 344 Rats Following a Single Intravenous or Oral Administration		(2014年1月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.2.3.2	0227-2014: Tissue Distribution by Quantitative Whole Body Autoradiography (QWBA) following Single Oral Administration of [¹⁴ C]-COL-144 to Male and Female Rats		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.3.3	0172-2014: A Pilot Study using Brain Autoradioluminography following Single Oral Administration of [¹⁴ C]-COL-144 to Albino Rat		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.3.4	7874-123: The <i>In Vitro</i> Protein Binding of [¹⁴ C]-COL-144 to Plasma Proteins from Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.3.5	8366915: Placental Transfer, Distribution, and Lactal Excretion of [¹⁴ C]LY573144 in Pregnant and Lactating Female Sprague Dawley Rats Following a Single Oral Dose Administered as the Hemisuccinate Salt		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.4 代謝

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.4.1	14-RPT-0104-2REV02-01: In Vitro Metabolism of COL-144; Part 3: Evaluation Under Genetic Toxicology Assay Conditions		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.2	7874-117: In Vitro Metabolism of [¹⁴ C]-COL-144 by Rat, Dog, Monkey, and Human Hepatocytes		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.4.3	0222-2014: COL-144: Determination of Metabolite Profiles and Identification of Metabolites in Plasma of Male and Female Rats following Single Oral and Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.4	0221-2014: COL-144: Determination of Metabolite Profiles and Identification of Metabolites in Urine and Faeces of Male and Female Rats following Single Oral and Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.5	8377-180-MET: Metabolism of [¹⁴ C]Lasmiditan in Urine, Feces, and Bile of Male Rats Following a Single Oral Dose Administered as the Hemisuccinate Salt		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.6	0223-2014: COL-144: Determination of Metabolite Profiles and Identification of Metabolites in Urine, Faeces and Plasma of Male and Female Dogs following Single Oral or Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.7	011D03-MET: Metabolism of LY573144 in Female Beagle Dogs Following a Single Intravenous or Oral Dose of 6 mg/kg of [¹⁴ C]LY573144 as the Hemisuccinate		(2014年1月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.4.8	011D03-MET: RPT-0147-R02-01: Determination of the Stereoisomers of Metabolites M8 and M18 in the Plasma of Humans and Preclinical Species dosed Orally with COL-144		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.5 排泄

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.5.1	0224-2014: COL-144: Excretory Balance Following Single Oral and Intravenous Administration of [¹⁴ C]-COL-144 to Male and Female Rats		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無
4.2.2.5.2	8377-180: Biliary, Fecal, and Urinary Excretion of Radioactivity Associated with [¹⁴ C]LY573144 in Male Sprague Dawley Rats Following a Single Oral 6 mg/kg Dose Administered as the Hemisuccinate Salt		(2014年1月)		国外	社内報	評価資料	無

4.2.2.5.3	011D03-EX: Elimination of Radioactivity from Female Beagle Dogs Following Either a Single Intravenous Dose or a Single Oral Dose of 6 mg/kg [¹⁴ C]LY573144 as the Hemisuccinate		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
-----------	---	--	----------	-----------------------	----	-----	------	---

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.1.1	R03602: A Single-Dose Toxicity Study in Fischer 344 Rats Given LY573144 Hemisuccinate Intravenously		20 年 月~20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.1.2	B01-240: A Dose-Escalating Toxicity Study in Beagle Dogs Given 573144 Hydrochloride (Compound 587815) by 20-Minute Infusion (IV DE dog)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.1.3	7874-101: Escalating Dose Range-Finding Capsule Study with COL-144 in Dogs (Oral DE dog)		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2.1	7874-112: Dose Range-Finding and Multiple-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Mice		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.2	8302173: 4-Week Oral Gavage Dose Range-Finding Toxicity and Toxicokinetic Study With COL-144 in 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.3	8225235: 30-Day Oral Gavage Toxicokinetic Study with COL-144 in Mice		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.4	7874-126: 13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity Dose Range-Finding Study with COL-144 in Mice		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.2.5	B01-266: A Toxicity and Companion Blood Level Study in Sprague-Dawley Rats Given Daily Infusion Doses of Compound 573144 Hydrochloride (587815) Over a 20-Minute Period for 4 Days		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.6	B01-135: A Repeat-Dose Study in Fischer 344 Rats Given Compound 573144 Hydrochloride (587815) Daily by Gavage for 4 Days		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.7	7874-100: 5-Day Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Male Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.8	57493: A 2-Week Intravenous Infusion Toxicity Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) in the Fischer 344 Rat		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.9	B01-217: A Repeat-Dose Study in Fischer 344 Rats Given Compound 573144 Hydrochloride (587815) Daily by Gavage for 14 Days		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.10	7874-108: 4-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats with a 2-Week Recovery Period		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.11	7874-116: 13-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats with a 4-Week Recovery Period (Oral rat 13-week+4-week)		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.12	8202968: 26-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetics Study in Rats with an 8-Week Recovery		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.13	57494: A 2-Week Intravenous Infusion Toxicity Study of LY573144 Hemisuccinate in the Beagle Dog		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.14	B01-218: A Repeat-Dose Study in Beagle Dogs Given 573144 Hydrochloride (Compound 587815) Daily by Oral Route for 2 Weeks		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.2.15	7874-109: 4-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 2-Week Recovery Period		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.2.16	7874-125: 13-Week Oral Capsule Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 4-Week Recovery Period		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.2.17	8204494: 39-Week Oral Capsule Chronic Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Dogs with a 8-Week Recovery Phase		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.1.1	020508AMT5141-020515AMS5141 : The Effect of LY573144 Hemisuccinate on the Induction of Reverse Mutations in Salmonella typhimurium and Escherichia coli Using the Ames Test		20 年 月~20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.3.1.2	020508CAB5141-020515CAB5141-020515CAB5141A: The Effect of LY573144 Hemisuccinate on the In Vitro Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells		20 年 月~20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.3.2 In Vivo試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.3.2.1	020522MNT5141 : The Effect of LY573144 Hemisuccinate Given Intravenously for 2 Consecutive Days on the Induction of Micronuclei in Bone Marrow of ICR Mice		20 年 月~20 年 月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.3.2.2	8357079: Lasmiditan: In Vivo Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4.1.1	8302172: 104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4.2.1	8302174: 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study With Lasmiditan In Transgenic (rasH2 hemizygous) and 001178-W (Wild Type) RasH2 Mice		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.4.3 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.1.1	8200081: Oral Gavage Fertility, Early Embryonic Development to Implantation and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2.1	98354: A Dose Escalation Toxicity Study of LY573144 Hemisuccinate Administered by Intravenous Infusion in Pregnant Rats		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.2	98336: A Pilot Embryo-Fetal Development Study of LY573144 Hemisuccinate Administered by Intravenous Infusion in the CD Rat		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.3	98333: An Embryo-Fetal Development Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) Administered by Intravenous Infusion in the Rat and Companion Blood Level Study		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.4	7874-133: Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rats		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.5.2.5	8213912: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rats		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.2.6	98330: A Pilot Embryo-Fetal Development Study of LY573144 Hemisuccinate Administered Intravenously to Female New Zealand White Rabbits and Companion Blood Level Study		(20 年 月)		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.7	98331: An Embryo-Fetal Development (Segment II) Study of LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974) Administered Intravenously in the New Zealand White Rabbit		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.8	7874-134: Oral Gavage Tolerability and Dose Range-finding Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study with COL-144 in Rabbits		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.5.2.9	8220235: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rabbits		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.5.2.10	8223068: Oral Gavage Study for Effects on Embryo-fetal Development and Toxicokinetic with COL-144 in Rabbits		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.3 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

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.3.1	8220236: Oral Gavage Study for Effects on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function with COL-144 in Rats		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.6.1	6180-472: Hemolytic Potential and Blood Compatibility Testing with LY573144 Hemisuccinate		20 年 月~20 年 月		国外	社内報	参考資料	無

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.4 依存性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.4.1	VPT4730: Lasmiditan: Assessment of Stimulus Generalization to Lorazepam in a Two-choice Drug Discrimination Paradigm in Male Sprague Dawley Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.4.2	VPT5005: Lasmiditan (COL- 144): Assessment of Spontaneous Withdrawal following 21 Days of Oral Dosing in the Male Crl:CD(SD) Rat		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.4.3	RS1732: Evaluation of the Reinforcing Effects of LY573144 and Reference Comparators, Midazolam and Diazepam, using a Self- Administration Procedure in Heroin-maintained Rats		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

4.2.3.7.6 不純物毒性の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.6.1	AF09KA.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.2	AF09JH.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.3	AF09KC.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.4	AG10FK.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.7.6.5	AF09KE.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.6	AF09KB.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.7	8320167: 99%): Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.8	AF36FT.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.6.9	AF30GD.502E.BTL: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無

4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.7.1	02AD22-350055: Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay LY573144 Hemisuccinate (Compound 683974)		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	参考資料	無
4.2.3.7.7.2	8356890: Lasmiditan: In Vitro Balb/c 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	社内報	評価資料	無
4.2.3.7.7.3	B01-312: A Repeat-Dose Study in Male Fischer 344 Rats Given Compound 573144 Hydrochloride (Compound 587815) Daily by Gavage for 4 Weeks		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料	無

4.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
4.3.1	Colocalization of 5-HT _{1F} receptor and calcitonin gene-related peptide in rat vestibular nuclei.	Ahn SK.	—	—	—	<i>Neuroscience Letters</i> . 2009;465:151-156.	参考文献	—
4.3.2	Self-administration of barbiturates and benzodiazepines: a review.	Ator NA.	—	—	—	<i>Pharmacol Biochem Behav</i> . 1987;27:391-398.	参考文献	—
4.3.3	Principles of drug abuse liability assessment in laboratory animals.	Ator NA.	—	—	—	<i>Drug Alcohol Depend</i> . 2003;70:S55-S72.	参考文献	—

4.3.4	Carcinogenicity evaluation: comparison of tumor data from dual control groups in the Sprague-Dawley Rat.	Baldrick P.	-	-	-	<i>Tox Pathol.</i> 2005;33: 283-291.	参考文献	-
4.3.5	Influence of endothelium and surgical preparation on responses of human saphenous vein and internal thoracic artery to angiotensin II.	Barker JE.	-	-	-	<i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1994;38(1):57-62.	参考文献	-
4.3.6	Chronic progressive nephropathy in aging rats.	Barthold SW.	-	-	-	<i>Tox Pathol.</i> 1979;7(1):1-6.	参考文献	-
4.3.7	Non-proliferative and proliferative lesions of the cardiovascular system of the rat and mouse.	Berridge BR.	-	-	-	<i>J Toxicol Pathol.</i> 2016;29(3 suppl): 1S-47S.	参考文献	-
4.3.8	Interpretation of skeletal variations for human risk assessment: delayed ossification and wavy ribs.	Carney EW.	-	-	-	<i>Birth Defects Res. (Part B)</i> 2007;80: 473-496.	参考文献	-
4.3.9	Non-neoplastic renal lesions in Sprague-Dawley and Fischer-344 rats.	Chandra M.	-	-	-	<i>Exp Toxic Pathol.</i> 1994;45: 439-447.	参考文献	-
4.3.10	Spontaneous Cardiomyopathy in Young Sprague-Dawley Rats: Evaluation of Biological and Environmental Variability.	Chanut F.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol.</i> 2013;41(8):1126-1136.	参考文献	-
4.3.11	Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw.	Chaplan SR.	-	-	-	<i>J Neurosci Methods.</i> 1994;53(1):55-63	参考文献	-
4.3.12	Migraine therapy: relationship between serotonergic contractile receptors in canine and rabbit saphenous veins to human cerebral and coronary arteries.	Cohen ML.	-	-	-	<i>Cephalalgia.</i> 1997;17(6):631-638.	参考文献	-
4.3.13	Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options.	Cunningham J.	-	-	-	<i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2011;6:913-921.	参考文献	-
4.3.14	Triptan-induced latent sensitization a possible basis for medication overuse headache.	De Felice M.	-	-	-	<i>Ann Neurol.</i> 2010;67: 325-337.	参考文献	-

4.3.15	Neuronal inclusions.	Dickson DW.	-	-	-	In: Aminoff MJ and Daroff RB, editors. Encyclopedia of the neurological sciences. Second Edition. Elsevier 2014. Vol. 3: 441-455.	参考文献	-
4.3.16	Continuous evaluation of drug withdrawal in the rat using telemetry: effects of morphine and chlordiazepoxide.	Froger-Collèaux C.	-	-	-	<i>J Pharmacol Toxicol Methods</i> . 2011;64: 81-88.	参考文献	-
4.3.17	Compilation of spontaneous neoplastic lesions and survival in Crl:CD ϕ (SD) rats from control groups.	Giknis MLA.	-	-	-	Charles River Laboratories. Wilmington, MA. 2004;1-28.	参考文献	-
4.3.18	The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts.	Goadsby PJ.	-	-	-	<i>Brain</i> . 2009;132 (Pt 1):6-7.	参考文献	-
4.3.19	Pathophysiology of migraine.	Goadsby PJ.	-	-	-	<i>Ann Indian Acad Neurol</i> . 2012;15(suppl 1):S15-S22.	参考文献	-
4.3.20	Spontaneous lipomatous tumors in the kidney of the Crl:CD(SD)BR rat.	Gordon LR.	-	-	-	<i>Tox Pathol</i> . 1986;14(2):175-182.	参考文献	-
4.3.21	Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after i.v. heroin administration to freely moving rats.	Gottås A.	-	-	-	<i>Br J Pharmacol</i> . 2013;170 :546-556.	参考文献	-
4.3.22	Invited review: a contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment.	Hard GC.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol</i> . 2004;32(2):171-180.	参考文献	-

4.3.23	Evidence for the hERG liability of antihistamines, antipsychotics, and anti-infective agents: a systematic literature review from the ARITMO project.	Hazell L.	-	-	-	<i>J Clin Pharmacol</i> . 2017;57(5):558-572.	参考文献	-
4.3.24	A translational pharmacology approach to understanding the predictive value of abuse potential assessments.	Horton DB.	-	-	-	<i>Behav Pharmacol</i> . 2013;24:410-436.	参考文献	-
4.3.25	Intravenous drug self-administration in non-human primates. In: Buccafusco JJ, editor. <i>Methods of Behavior Analysis in Neuroscience</i> . 2nd edition.	Howell LL.	-	-	-	In: Buccafusco JJ, editor. <i>Methods of Behavior Analysis in Neuroscience</i> . 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. 2009;179-198.	参考文献	-
4.3.26	Serotonin and migraine.	Humphrey PPA.	-	-	-	<i>Ann NY Acad Sci</i> . 1990;600:587-598.	参考文献	-
4.3.27	Renal secondary hyperparathyroidism in aged Sprague-Dawley rats.	Itakura C.	-	-	-	<i>Vet Pathol</i> . 1977;14:463-469.	参考文献	-
4.3.28	Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies.	Jokinen MP.	-	-	-	<i>Toxicol Pathol</i> . 2011;39:850-860.	参考文献	-
4.3.29	Expression of c-fos-like immunoreactivity in the caudal medulla and upper cervical spinal-cord following stimulation of the superior sagittal sinus in the cat.	Kaube H.	-	-	-	<i>Brain Res</i> . 1993;629:95-102.	参考文献	-
4.3.30	Targeting to 5-HT _{1F} receptor subtype for migraine treatment: lessons from the past, implications for the future.	Mitsikostas DD.	-	-	-	<i>Cent Nerv Syst Agents Med Chem</i> . 2012;12(4):241-249.	参考文献	-

4.3.31	U. 5-HT _{1F} receptor agonists: a new treatment option for migraine attacks?	Neeb L.	-	-	-	<i>Neurotherapeutics</i> . 2010;7(2):176-182.	参考文献	-
4.3.32	Contractile 5-HT _{1B} receptors in human cerebral arteries: pharmacological characterization and localization with immunocytochemistry.	Nilsson T.	-	-	-	<i>Br J Pharmacol</i> . 1999;128(6):1133-1140.	参考文献	-
4.3.33	Expression of c-fos-like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space.	Nozaki K.	-	-	-	<i>Neuroscience</i> . 1992;49(3):669-680.	参考文献	-
4.3.34	The predictive validity of the rat self-administration model for abuse liability.	O'Connor EC.	-	-	-	<i>Neurosci Biobehav Rev</i> . 2011;35:912-38.	参考文献	-
4.3.35	5-HT _{1F} receptor agonists in acute migraine treatment: a hypothesis. Cephalgia.	Ramadan NM.	-	-	-	<i>Cephalalgia</i> . 2003;23(8):776-785.	参考文献	-
4.3.36	Calcitonin gene-related peptide-targeted therapies for migraine and cluster headache: a review.	Schuster NM.	-	-	-	<i>Clinical Neuropharmacology</i> . 2017;40(4):169-174.	参考文献	-
4.3.37	Chronic progressive nephropathy (CPN) in the rat: review of pathology and relationship to renal tumorigenesis.	Seely JC.	-	-	-	<i>Toxic Pathol</i> . 2008;21:199-205.	参考文献	-
4.3.38	Comparison of the effects of sumatriptan and the NK ₁ antagonist CP- 99,994 on plasma extravasation in dura mater and c-fos mRNA expression in trigeminal nucleus caudalis of rats.	Shepherd SL.	-	-	-	<i>Neuropharmacology</i> . 1995;34(3):255-261.	参考文献	-

4.3.39	An investigation of the reinforcing effects of diazepam and midazolam in rats trained to self-administer heroin.	Smith SL.	-	-	-	Proceedings of College on Problems of Drug Dependence Meeting, Montreal, June 17-22, 2017. Abstract 245, p 193-194. Available at: https://cpdd.org/wp-content/uploads/2017/11/2017-Annual-Meeting-Abstracts.pdf . Accessed 04 September 2018.	参考文献	-
4.3.40	Comparison of the reinforcing effects of nicotine with three Schedule II listed drugs using rat intravenous self-administration.	Smith SL.	-	-	-	Proceedings of Society for Neuroscience Meeting, San Diego, Nov 12-16, 2016. Abstract 549.10. Available at: http://www.abstractsonline.com/pp8/idx.html#!/4071/presentation/7894 . Accessed 04 September 2018.	参考文献	-
4.3.41	Induction of endoreduplication in cultured mammalian cells by some chemical mutagens.	Sutou S.	-	-	-	<i>Cancer Res.</i> 1974;34: 2615-2623.	参考文献	-
4.3.42	ATIVAN® (lorazepam) Injection, USP [package insert].	-	-	-	-	Eatontown, NJ: West-Ward; 2017.	参考文献	-

4.3.43	LIBRIUM®(chlordiazepoxide HCl) Capsules [package insert].	-	-	-	-	Costa Mesa, CA: Valeant Pharmaceuticals International; 2005.	参考文献	-
4.3.44	MIDAZOLAM® Injection, USP [package insert].	-	-	-	-	Lake Zurich, IL: Fresenius Kabi; 2017.	参考文献	-
4.3.45	VALIUM® Brand of Diazepam Tablets [package insert].	-	-	-	-	South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc.; 2016.	参考文献	-
4.3.46	IMITREX® (sumatriptan) Nasal Spray [package insert].	-	-	-	-	Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2017.	参考文献	-
4.3.47	[EMA] European Medicines Agency. Guideline on the Non-Clinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products. 2006.	-	-	-	-	-	参考文献	-
4.3.48	[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult health volunteers. 2005.	-	-	-	-	-	参考文献	-
4.3.49	[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs. 2017.	-	-	-	-	-	参考文献	-
4.3.50	[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals. 2001.	-	-	-	-	-	参考文献	-

4.3.51	[FDA] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs. Draft guidance. 2010.	-	-	-	-	-	参考文献	-
--------	--	---	---	---	---	---	------	---

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.2	全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-	-

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.1.1	H8H-CD-LAHR Clinical Study Report: A Randomized Open-label Study to Compare the Bioavailability of Lasmiditan 200 mg under Fed and Fasted Conditions in Healthy Male and Female Subjects	-	2015年1月■日(最初の被験者の登録日)～2015年2月■日(最後の被験者の治験終了日)	フランス	国外	-	参考資料	有

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

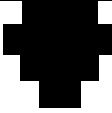
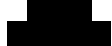
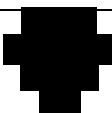
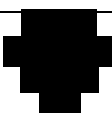
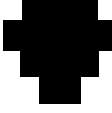
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4.1	バリデーション報告書 : LLBR-112141-P-huPL: Determination of L Y573144 (5HT1 f) in Human Plasma using Turbo Ionspray LC-MS/MS	-	(20■年■月 [Original], 20■年■月 [Addendum 1])	Lilly Laboratory for Bioanalytical Research	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.2	バリデーション報告書 : COLHPP-7874-103: Validation of a Method for the Determination of CoL-144 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20■年■月 [Original], 20■年■月 [Addendum 1], 20■年■月 [Addendum 2], 20■年■月 [Addendum 3], 20■年■月 [Addendum 4])	■	国外	-	参考資料	無

5.3.1.4.3	バリデーション報告書： 144HPP_7874-120: Validation of a Method for the Determination of CoL-144 and 4 metabolites (4052R (N- oxide), 4053R (ketone reduction product), 4063R (carbonyl formation – lactam) and 4064R (reduced lactam)) in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Amendment 1], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.4	バリデーション報告書： C44HPP_8224283: Validation of a Method for the Determination of COL- 144 and Five Metabolites M3, M7, M8, (S,R)-M18 and (S,S)-M18 in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.5	バリデーション報告書： 144HUP_7874-124: Validation of a Method for the Determination of CoL-144 and four metabolites (4052R (N-oxide), 4053R (ketone reduction product), 4063R (carbonyl formation – lactam) and 4064R (reduced lactam)) in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.6	バリデーション報告書： COL4HUP_8357360: Validation of a Method for the Determination of Lasmiditan, M3, M7, M8, (S,R)-M18, and (S,S)-M18 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.7	バリデーション報告書： 8225508: Partial Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma using Moxifloxacin- d4 as the Internal Standard by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2], 20 年 月 [Addendum 3])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.8	バリデーション報告書： P1544-00: Quantitation of Propranolol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.9	バリデーション報告書： 2100-839: Validation of a Method for the Determination of Sumatriptan in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無

5.3.1.4.10	バリデーション報告書： 2100-848: Validation of a Method for the Determination of Topiramate in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.11	バリデーション報告書： 170974PVEMB_EII: Partial Method Validation for the Quantitation of Tolbutamide, Midazolam, and Dextromethorphan in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.12	バリデーション報告書： 090342VKLN_EII_R1: Determination of Tolbutamide, Midazolam, and Dextromethorphan in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Revision 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.13	バリデーション報告書： 2100-915: Validation of a Method for the Determination of Caffeine and Paraxanthine in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2], 20 年 月 [Addendum 3])	 [Original, Addendum 3]  [Addendum 1] 	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.14	バリデーション報告書： LCMSD-472-2: Quantitation of Unconjugated Cortisone and Cortisol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.15	バリデーション報告書： LCMSC-584-1: Quantitation of 6β-Hydroxycortisol and 6α-Hydroxycortisone in Human Urine via UPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.16	バリデーション報告書： 2100-764: Validation of a Method for the Determination of Alprazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1], 20 年 月 [Addendum 2], 20 年 月 [Addendum 3])	 [Original, Addendum 1] 	国外	-	参考資料	無
5.3.1.4.17	バリデーション報告書： 2100-885: Validation of a Method for the Determination of Diphenhydramine in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	-	(20 年 月 [Original], 20 年 月 [Addendum 1])		国外	-	参考資料	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.1.1	7874-123: The In Vitro Protein Binding of [14C]-COL-144 to Plasma Proteins from Mouse, Rat, Dog, Monkey, and Human		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.1.2	-RPT-0077.02: Human Plasma Protein Binding of M7, (S)-M8 and (S,R)-M18		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2.1	-RPT-0104-1 REV 02.01: In vitro metabolism of COL-144; Part 1: Hepatic metabolism		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.2	7874-117: In vitro metabolism of [14C]-COL-144 by rat, dog, monkey, and human hepatocytes		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.3	104049: In vitro metabolism of [14C]-COL-144 by human liver, intestinal, kidney and lung S9 fractions		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.4	-RPT-0112REV02.02: In vitro metabolism of COL-144; Part 2: investigative studies on non-cytochrome metabolism to M8		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.5	7874-119: Identification of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the in vitro metabolism of [14C]-COL-144		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.6	164073: In vitro cytochrome P450 reaction phenotyping of lasmiditan conversion to M7 in human liver microsomes and recombinant human CYP enzymes		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.7	108027: Uptake of [14C]-COL-144 into human hepatocytes: evaluation of active uptake involving lysosomal trapping		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.8	108028: Clearance of COL-144 in human hepatocytes: evaluation of hepatic clearance involving uptake		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無

5.3.2.2.9	6180-505: In vitro interaction of LY573144 with human cytochromes P450 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.10	7874-118: Inhibitory potential of COL-144 toward human hepatic microsomal cytochrome P450 isoenzymes		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.11	155066: In vitro evaluation of lasmiditan and metabolites, M7, M8 and (S,R)-M18 as inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.12	153054: In vitro evaluation of lasmiditan and metabolites, M7, M8, (S,R)-M18 as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.13	Lasmiditan MAO-A INH: In vitro assessment of lasmiditan and metabolites M7, M8, and M18 for monoamine oxidase A inhibition potential (Amendment 1)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.14	10COLUP1R3: P-gp substrate and inhibitor assessment of the customer's test compound, COL-144, in a Caco-2 cell monolayer system		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.15	17ELIP4: P-gp and BCRP substrate assessment of LY573144 (Lasmiditan) in MDR1-MDCK and BCRP-MDCK cell monolayers		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.16	17ELIP5: P-gp and BCRP substrate assessment of LSN653124 (Lasmiditan metabolite M8) in MDR1-MDCK and BCRP-MDCK cell monolayers		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.17	LY573144-2018TP-Pgp-Inhib: In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for P-glycoprotein inhibition potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.18	LY573144-2018TP-BCRP-Inhib: In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for breast cancer resistance protein (BCRP) inhibition potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無

5.3.2.2.19	LY573144-MATE1 and 2K Sub Inh: In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for MATE1 and MATE2-K substrate and inhibition potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.20	LY573144-2018TP-SLC-Sub: In vitro assessment of LY573144 and metabolite, S-M8, for OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 substrate potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無
5.3.2.2.21	LY573144-2018TP-SLC Inh: In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 inhibition potential		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.3.1	RPT-0147R02-01: Determination of the stereoisomers of metabolites M8 and M18 in the plasma of humans and preclinical species dosed orally with COL-144		(20 年 月)		国外	-	参考資料	無
5.3.2.3.2	COL-MIG-110-ME-2: Chiral analysis of metabolite M8 in human urine from LY573144 human ADME study (Study COL-MIG-110)		(20 年 月)	Eli Lilly and Company	国外	-	参考資料	無

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1.1	H8H-JE-LAIE Clinical Pharmacology Study Report: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lasmiditan in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	-	2018年 月 日 (最初の被験者が治験薬に割り付けられた日) ~ 2018年 8月9日 (最後の被験者の最終来院日)	米国	国外	-	評価資料	有
5.3.3.1.2	H8H-BD-LACA Clinical Study Main Report: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of A Single Intravenous Dose Escalation of LY573144 in Healthy Subjects (Part I and II)	-	20 年 月 日 (最初の被験者の同意取得日) ~ 20 年 月 日 (最後の被験者の完了日)	フランス	国外	-	参考資料	無

5.3.3.1.3	H8H-CD-LAHS Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Compare the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral and Sublingual COL-144 in Healthy Subjects, with a Cross-over Treatment Arm for the Assessment of Absolute Bioavailability of COL-144	-	2017年11月11日(最初の被験者の最初の来院日)～2017年11月11日(最後の被験者の最終来院日)	ドイツ	国外	-	参考資料	無
5.3.3.1.4	H8H-CD-LAHQ Clinical Study Report: A Blinded, Two-Part Crossover Pilot Study to Evaluate the Bioavailability and Pharmacokinetics of Oral Liquid and Tablet Formulations of COL-144 in Healthy Subjects	-	2017年11月11日(最初の被験者の初回来院日)～2017年11月11日(最後の被験者の最終来院日)	ドイツ	国外	-	参考資料	無
5.3.3.1.5	H8H-CD-LAHH Clinical Study Report: A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [14C]-Lasmiditan Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male and Female Subjects	-	2017年11月11日(最初の被験者の同意取得日)～2017年5月11日(最後の被験者の最終観察日)	米国	国外	-	参考資料	無

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.2.1	H8H-MC-LAHC Clinical Pharmacology Study Report: An Open-Label, Two-Period Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Lasmiditan in Migraineurs During Acute Migraine Attacks and During Inter-Ictal Periods	-	2017年8月16日(最初の被験者の同意取得日)～2018年1月15日(最後の被験者の最終来院日)	米国	国外	-	参考資料	無

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.3.1	H8H-CD-LAHN Clinical Study Report: A Phase I, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group Adaptive Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Lasmiditan in Subjects with Normal and Impaired Renal Function	-	2017年4月1日(最初の被験者の投与日)～2017年6月2日(最後の被験者の最終来院日)	カナダ	国外	-	参考資料	有
5.3.3.3.2	H8H-CD-LAHF Clinical Study Report: A Phase I, Multicenter, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Lasmiditan in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	-	2017年3月14日(最初の被験者の投与日)～2017年7月16日(最後の被験者の最終来院日)	米国、カナダ	国外	-	参考資料	有

5.3.3.3.3	H8H-MC-LAHA Clinical Pharmacology Study Report: Effect of Age on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Lasmiditan in Healthy Subjects	-	2017年6月16日（最初の被験者の同意取得日～2017年8月■日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.3.3.4	H8H-MC-LAIG Clinical Pharmacology Study Report: A Study to Investigate the Cardiovascular Effects of Lasmiditan in Healthy Elderly Subjects	-	2018年1月25日（最初の被験者の同意取得日～2018年4月13日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	無

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.4.1	H8H-MC-LAHD Clinical Pharmacology Study Report: Effect of Lasmiditan on Heart Rate and Blood Pressure in Healthy Subjects Receiving Oral Doses of Propranolol	-	2017年8月31日（最初の被験者の同意取得日）～2017年11月22日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	無
5.3.3.4.2	H8H-CD-LAHI Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Three Period, Cross-Over Study to Evaluate the Effect of Single Oral Doses of Lasmiditan when Coadministered with Single Oral Doses of Sumatriptan (Imitrex) in Healthy Male and Female Subjects	-	2017年3月■日（最初の被験者の同意取得日）～2017年4月■日（最後の被験者の完了日）	米国	国外	-	参考資料	無
5.3.3.4.3	H8H-MC-LAHU Clinical Pharmacology Study Report: A Randomized, Double-Blind, Four-Period, Crossover Study to Evaluate the Cardiovascular Effect of Single Oral Doses of Lasmiditan when Coadministered with Single Oral Doses of Sumatriptan in Healthy Subjects	-	2017年10月■日（最初の被験者の同意取得日）～20■年■月■日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	無
5.3.3.4.4	H8H-MC-LAHT Clinical Pharmacology Study Report: Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lasmiditan when Co-administered with Topiramate in Healthy Subjects	-	2017年10月16日（最初の被験者の組み入れ日）～2017年12月■日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	無
5.3.3.4.5	H8H-MC-LAHE Clinical Pharmacology Study Report: Multiple-Ascending-Dose, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic, and Drug-Drug Interaction Study of Lasmiditan	-	2017年8月15日（最初の被験者の組み入れ日）～2018年1月■日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	無

5.3.3.4.6	LY573144 PBPK CYP2D6: Prediction of the Effect of Lasmiditan on the Pharmacokinetics of the CYP2D6 Substrate Dextromethorphan Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling		(20 年 月)	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.3.4.7	LY573144 Mechanistic PK Model Induction: Prediction of the Effect of Lasmiditan-Mediated CYP Induction of Topiramate Clearance in Humans Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modelling		(20 年 月)	米国	国外	-	参考資料	有
5.3.3.4.8	LY573144-PBPK-P-gp-2: Prediction of the Effect of Lasmiditan on the Pharmacokinetics of the P-gp Substrate Digoxin Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling		(20 年 月)	米国	国外	-	参考資料	有

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Study: H8H-BD-LACA, H8H-CD-LAHS, H8H-CD-LAHQ, H8H-CD-LAHR, H8H-CD-LAHP, H8H-CD-LAHG, H8H-CD-LAHH, H8H-CD-LAHN, H8H-CD-LAHF, H8H-CD-LAHI, H8H-MC-LAHA, H8H-MC-LAHB, H8H-MC-LAHC, H8H-MC-LAHE, H8H-MC-LAHD, H8H-MC-LAHT, H8H-MC-LAHU, H8H-CD-LAHM and Concentration-Response Analysis of Study: H8H-CD-LAHM	-	(20 年 月)	-	国外	-	参考資料	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1.1	H8H-CD-LAHG Clinical Study Report: A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 5-Period, Cross-Over Study Assessing the Effects of Lasmiditan on Simulated Driving Performance in Normal Healthy Volunteers	-	2017年1月16日(最初の被験者の同意取得日)～2017年6月8日(最後の被験者の最終来院日)	カナダ	国外	-	参考資料	有

5.3.4.1.2	H8H-CD-LAHP Clinical Study Report: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, 4-way Crossover Study to Compare the Effects on the Cardiac De- and Repolarization Duration as well as other Cardiac Safety Parameters of Two Doses of Oral Lasmiditan (100 mg and 400 mg) with those of Moxifloxacin (400 mg) and Placebo in Healthy Subjects	-	2011年9月16日（最初の被験者の組入れ日）～2011年12月20日（最後の被験者の完了日）	ドイツ	国外	-	評価資料	有
5.3.4.1.3	H8H-MC-LAIF Clinical Pharmacology Study Report: A Phase I, Randomized, Subject- and Investigator-Blind, Placebo-Controlled, 4-Period Cross-Over Study Assessing the Duration of Effect of Lasmiditan on Simulated Driving Performance in Healthy Volunteers	-	2018年3月26日（最初の被験者の同意取得日）～2018年■月■日（最後の被験者の最終来院日）	米国	国外	-	参考資料	有

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1.1	H8H-JE-LAIH Clinical Study Report: RandoMized, DOuble-bliNd, PlacebO-coNtrolled Trial Of Lasmiditan in a Single Migraine Attack in Japanese Patients SuFfering from Migraine With or WithoUt Aura – the MONONOFU	-	2019年5月■日（最初の被験者の組入れ日）～2020年6月8日（最後の被験者の完了日）	日本	国内	-	評価資料	有
5.3.5.1.2	H8H-CD-LAHM Abbreviated Clinical Study Report: A Placebo-Controlled, Group Sequential, Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 (LY573144) in the Acute Treatment of Migraine	-	2006年11月（最初の被験者の組入れ）～2007年6月（最後の被験者の完了）	ドイツ、フィンランド、ベルギー、オランダ	国外	-	参考資料	無
5.3.5.1.3	H8H-CD-LAHO Clinical Study Report: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Parallel Group Dose-Ranging Study of Oral COL-144 in the Acute Treatment of Migraine	-	2009年7月8日（最初の被験者の組入れ日）～2010年2月18日（最後の被験者の完了日）	ベルギー、フィンランド、フランス、ドイツ、スペイン	国外	-	参考資料	無

5.3.5.1.4	H8H-CD-LAHJ Clinical Study Report: A Study of Two Doses of LasMiditan (100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study (SAMURAI)	-	2015年4月■日(最初の被験者の組入れ日)～2016年8月■日(最後の被験者の完了日)	米国	国外	-	評価資料	有
5.3.5.1.5	H8H-CD-LAHK Clinical Study Report: A Study of Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study (SPARTAN)	-	2016年5月■日(最初の被験者の組入れ日)～2017年6月■日(最後の被験者の完了日)	米国、イギリス、ドイツ	国外	-	評価資料	有
5.3.5.1.6	H8H-MC-LAIJ Clinical Study Report: Randomized Controlled Trial of Lasmiditan Over Four Migraine Attacks (CENTURION)	-	2019年6月24日(最初の被験者の組入れ日)～2020年6月12日(非盲検投与期の中間カットオフ日)	北米、中央アメリカ、ヨーロッパ他	国外	-	評価資料	有

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの 提出有無
5.3.5.2.1	H8H-CD-LAHL Clinical Study Report: An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan (100 mg and 200 mg) in the Acute Treatment Of Migraine (GLADIATOR)	-	2015年10月7日(最初の被験者の組入れ日)～2019年8月20日(最後の被験者の完了日)	米国、イギリス、ドイツ	国外	-	評価資料	有

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの 提出有無
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy	-	(20■年■月)	-	国外	-	-	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	-	(20■年■月)	-	国外	-	-	有

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験実施場所	報種類 (国内、国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子データの 提出有無
5.3.5.4.1	H8H-MC-LAHB Clinical Pharmacology Study Report: A Randomized, Subject- and Investigator-Blind, Placebo- and Active-Controlled Study to Assess the Abuse Potential of Lasmiditan	-	2017年9月15日(最初の被験者の同意取得日)～2017年11月■日(最後の被験者の最終来院日)	米国	国外	-	参考資料	有

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.1.1	症例一覧表 H8H-JE-LAIE試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.1.2	症例一覧表 H8H-CD-LAHP試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.1.3	症例一覧表 H8H-JE-LAIH試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.1.4	症例一覧表 H8H-CD-LAHJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.1.5	症例一覧表 H8H-CD-LAHK試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.1.6	症例一覧表 H8H-MC-LAIJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.1.7	症例一覧表 H8H-CD-LAHL試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 H8H-JE-LAIE試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 H8H-CD-LAHP試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 H8H-JE-LAIH試験	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 H8H-CD-LAHJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 H8H-CD-LAHK試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 H8H-MC-LAIJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.2.7	有害事象発現症例一覧表 H8H-CD-LAHL試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例 一覧表 H8H-CD-LAHP試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例 一覧表 H8H-CD-LAHJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例 一覧表 H8H-CD-LAHK試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例 一覧表 H8H-MC-LAIJ試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例 一覧表 H8H-CD-LAHL試験	-	-	-	国外	-	評価資料	無

5.3.7.4 臨床検査値異常症例一覧表

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧 表	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧 表	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧 表	-	-	-	国内	-	評価資料	無
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧 表	-	-	-	国外	-	評価資料	無

5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.4.6	臨床検査値異常症例一覧表	-	-	-	国外	-	評価資料	無
5.3.7.4.7	臨床検査値異常症例一覧表	-	-	-	国外	-	評価資料	無

5.3.7.5 臨床検査値変動図

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	評価資料 参考資料	申請電子 データの 提出有無
	該当なし							

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間 (報告書承認年月)	試験 実施場所	報種類 (国内、 国外)	掲載誌	参考文献	申請電子 データの 提出有無
5.4.1	The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results.	Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2015;35(7):563-78.	参考文献	-
5.4.2	The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in Headache].	[AHS] American Headache Society.	-	-	-	Headache. 2019;59(1):1-18.	参考文献	-
5.4.3	Onset of Efficacy Following Oral Treatment With Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine: Integrated Results From 2 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Studies.	Ashina M, Vasudeva R, Jin L, et al.	-	-	-	Headache. 2019;59(10):1788-801.	参考文献	-
5.4.4	Characterization of Migraineurs Having Allodynia: Results of a Large Population-based Study.	Baykan B, Ekizoglu E, Karli N, et al.	-	-	-	Clin J Pain. 2016;32(7):631-5.	参考文献	-
5.4.5	Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the Second International Burden of Migraine Study (IBMS-II).	Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al.	-	-	-	Headache. 2013;53(4):644-55.	参考文献	-
5.4.6	Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing.	Brandes JL, Kudrow D, Cady R, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2005;25(9):735-42.	参考文献	-
5.4.7	Interim results of a prospective, randomized, open-label, Phase 3 study of the long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine (the GLADIATOR study).	Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2019;39(11):1343-57.	参考文献	-

5.4.8	Cardiovascular Events, Conditions, and Procedures Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study.	Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al.	-	-	-	Headache. 2017;57(1):31-44.	参考文献	-
5.4.9	Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study.	Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al.	-	-	-	J Headache Pain. 2020;21(1):23. Published 2020 Mar 2.	参考文献	-
5.4.10	Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials.	Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, et al.	-	-	-	Clin Ther. 2000;22(9):1035-48.	参考文献	-
5.4.11	Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis.	Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al.	-	-	-	Headache. 2015;55(suppl 4):221-35.	参考文献	-
5.4.12	Predicting the response to sumatriptan: the Sumatriptan Naratriptan Aggregate Patient Database.	Christoph-Diener H, Ferrari M, Mansbach H, et al.	-	-	-	Neurology. 2004;63(3):520-4.	参考文献	-
5.4.13	Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT _{1F} agonist.	Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, et al.	-	-	-	J Headache Pain. 2020;21(1):71.	参考文献	-
5.4.14	Migraine therapy: relationship between serotonergic contractile receptors in canine and rabbit saphenous veins to human cerebral and coronary arteries.	Cohen ML, Johnson KW, Schenck KW, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 1997;17(6):631-8.	参考文献	-
5.4.15	Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study.	Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al.	-	-	-	Headache. 2007;47(3):355-63.	参考文献	-
5.4.16	Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database.	Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2008;28(1):35-40.	参考文献	-

5.4.17	Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition.	Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al.	–	–	–	Cephalalgia. 2019;39(6):687-710.	参考文献	–
5.4.18	Predictors of allodynia in persons with migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) study.	Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, et al.	–	–	–	Cephalalgia. 2019;39(7):873-82.	参考文献	–
5.4.19	Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey.	Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, et al.	–	–	–	Can J Neurol Sci. 1993;20(2):131-7.	参考文献	–
5.4.20	The economic burden of migraine to society.	Ferrari MD.	–	–	–	Pharmacoeconomics. 1998;13(6):667-77.	参考文献	–
5.4.21	Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials.	Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al.	–	–	–	Cephalalgia. 2002;22(8):633-58.	参考文献	–
5.4.22	A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns.	Ford JH, Jackson J, Milligan G, et al.	–	–	–	Headache. 2017;57(10):1532-44.	参考文献	–
5.4.23	Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.	[GBD] Global Burden of Disease 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators.	–	–	–	Lancet. 2017;390(10100):1211-59.	参考文献	–
5.4.24	The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability.	Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP.	–	–	–	Cephalalgia. 2016;36(5):422-30.	参考文献	–
5.4.25	Migraine--current understanding and treatment.	Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD.	–	–	–	N Engl J Med. 2002;346(4):257-70.	参考文献	–
5.4.26	Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input.	Goadsby PJ, Classey JD.	–	–	–	Neuroscience. 2003;122(2):491-8.	参考文献	–

5.4.27	Early vs. non-early intervention in acute migraine-'Act when Mild (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan [published correction appears in <i>Cephalalgia</i> . 2008 Jun;28(6):679].	Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2008;28(4):383-91.	参考文献	-
5.4.28	Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial.	Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al.	-	-	-	Lancet. 2001;358(9289):1230-4.	参考文献	-
5.4.29	Evaluating migraineurs' preferences for migraine treatment outcomes using a choice experiment.	Gonzalez JM, Johnson FR, Runken MC, et al.	-	-	-	Headache. 2013;53(10):1635-50.	参考文献	-
5.4.30	Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization?.	Grassini S, Nordin S.	-	-	-	Behav Med. 2017;43(2):91-9.	参考文献	-
5.4.31	Trimethoprim-metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters.	Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, et al.	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 2013;76(5):787-96.	参考文献	-
5.4.32	Factors associated with insufficient response to acute treatment of migraine in Japan: analysis of real-world data from the Adelphi Migraine Disease Specific Programme.	Hirata K, Ueda K, Ye W, et al.	-	-	-	BMC Neurol. 2020;20(1):274. Published 2020 Jul 8.	参考文献	-
5.4.33	Burden of migraine in the United States: disability and economic costs.	Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al.	-	-	-	Arch Intern Med. 1999;26;159(8):813-8.	参考文献	-
5.4.34	Treatment of migraine with rizatriptan: when to take the medication.	Hu XH, Raskin NH, Cowan R, et al.	-	-	-	Headache. 2002;42(1):16-20.	参考文献	-
5.4.35	The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition.	[IHS] International Headache Society, Headache Classification Committee.	-	-	-	Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.	参考文献	-
5.4.36	5-HT1F receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs.	Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, et al.	-	-	-	Neuroreport. 1997;8(9-10):2237-40.	参考文献	-

5.4.37	Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans.	Knievel K, Buchanan AS, Lombard L, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2020;40(1):19-27.	参考文献	-
5.4.38	Lasmiditan acts specifically on the 5-HT _{1F} receptor in the central nervous system.	Kovalchin J, Ghiglieri A, Zanelli E, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2016;36(1S) 1-185 (abstr EHMT-0341).	参考文献	-
5.4.39	Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN.	Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2019;39(8):957-66.	参考文献	-
5.4.40	Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects.	Kusuhara H, Ito S, Kumagai Y, et al.	-	-	-	Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):837-44.	参考文献	-
5.4.41	Lifting the Burden Global Campaign to reduce the burden of headache worldwide. 2005.	Kyoto Declaration on Headache.	-	-	-	Kyoto Declaration on Headache	参考文献	-
5.4.42	Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study.	Lantéri-Minet M, Mick G, Allaf B.	-	-	-	Cephalalgia. 2012;32(3):226-35.	参考文献	-
5.4.43	Functioning and disability in migraine.	Leonardi M, Raggi A, Ajovalasit D, et al.	-	-	-	Disabil Rehabil. 2010;32(Suppl1):S23-S32.	参考文献	-
5.4.44	Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs: a nation-wide population-based survey in Sweden.	Linde M, Dahlöf C.	-	-	-	Cephalalgia. 2004;24(6):455-65.	参考文献	-
5.4.45	What do patients with migraine want from acute migraine treatment?.	Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM.	-	-	-	Headache. 2002;42(Suppl 1):3-9.	参考文献	-
5.4.46	How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists, and primary care physicians.	Lipton RB, Cutrer FM, Goadsby PJ, et al.	-	-	-	Curr Med Res Opin. 2005;21(3):413-24.	参考文献	-
5.4.47	Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy.	Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al.	-	-	-	Neurology. 2007;68(5):343-9.	参考文献	-

5.4.48	Cutaneous allodynia in the migraine population.	Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al.	-	-	-	Ann Neurol. 2008;63(2):148-58.	参考文献	-
5.4.49	Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study.	Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al.	-	-	-	Headache. 2013;53(8):1300-11.	参考文献	-
5.4.50	Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study.	Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, et al.	-	-	-	Headache. 2013;53(10):1548-63.	参考文献	-
5.4.51	Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention.	Lipton RB, Silberstein SD.	-	-	-	Headache. 2015;55(suppl 2):103-22.	参考文献	-
5.4.52	Predicting Inadequate Response to Acute Migraine Medication: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study.	Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al.	-	-	-	Headache. 2016;56(10):1635-48.	参考文献	-
5.4.53	Framingham-Based Cardiovascular Risk Estimates Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study.	Lipton RB, Reed ML, Kurth T, et al.	-	-	-	Headache. 2017;57(10):1507-21.	参考文献	-
5.4.54	Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study.	Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al.	-	-	-	Headache. 2019;59(8):1310-23.	参考文献	-
5.4.55	Treatment persistence and switching in triptan users:a systematic literature review.	Messali AJ, Yang M, Gillard P, et al.	-	-	-	Headache. 2014;54(7):1120-30.	参考文献	-
5.4.56	Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey.	Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al.	-	-	-	Headache. 2016;56(2):306-22.	参考文献	-
5.4.57	Treatment patterns and characteristics of patients with migraine in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims data.	Meyers JL, Davis KL, Lenz RA, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2019;39(12):1518-34.	参考文献	-

5.4.58	Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZEL cohort.	Michel P, Dartigues JF, Lindoulsi A, et al.	-	-	-	Headache. 1997;37(2):71-8.	参考文献	-
5.4.59	N1-methylnicotinamide as an endogenous probe for drug interactions by renal cation transporters: studies on the metformin-trimethoprim interaction.	Müller F, Pontones CA, Renner B, et al.	-	-	-	Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(1):85-94.	参考文献	-
5.4.60	Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan.	Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 2010;30(10):1159-69.	参考文献	-
5.4.61	Medication use and the risk of motorvehicle collisions among licensed drivers: a systematic review.	Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, et al.	-	-	-	Accid Anal Prev. 2016;96:255-70.	参考文献	-
5.4.62	Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey.	Sakai F and Igarashi H.	-	-	-	Cephalalgia. 1997;17(1):15-22.	参考文献	-
5.4.63	Efficacy of frovatriptan and other triptans in the treatment of acute migraine of normal weight and obese subjects: a review of randomized studies.	Saracco MG, Allais G, Tullo V, et al.	-	-	-	Neurol Sci. 2014;35(Suppl 1):115-9.	参考文献	-
5.4.64	Lasmiditan for acute treatment of migraine in patients with cardiovascular risk factors: post-hoc analysis of pooled results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials.	Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, et al.	-	-	-	J Headache Pain. 2019;20(1):90. Published 2019 Aug 29.	参考文献	-
5.4.65	Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT1F receptor agonist LY334370.	Shepherd S, Edvinsson L, Cumberbatch M, et al.	-	-	-	Cephalalgia. 1999;19(10):851-8.	参考文献	-
5.4.66	Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy.	Silberstein SD, McCrory DC.	-	-	-	Headache. 2003;43(2):144-66.	参考文献	-
5.4.67	A randomized, crossover, placebocontrolled clinical trial to assess the sensitivity of the CRCDS Mini-Sim to the next-day residual effects of zopiclone.	Simen AA, Gargano C, Cha JH, et al.	-	-	-	Ther Adv Drug Saf. 2015;6(3):86-97.	参考文献	-

5.4.68	What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study.	Smelt AF, Louter MA, Kies DA, et al.	-	-	-	PLoS One. 2014;9(6):e98933. Published 2014 Jun 16.	参考文献	-
5.4.69	Improvement in Function after Lasmiditan Treatment: Post Hoc Analysis of Data from Phase 3 Studies [published online ahead of print, 2020 May 23].	Smith T, Kregge JH, Rathmann SS, et al.	-	-	-	Neurol Ther. 2020;10:1007/s40120-020-00185-5.	参考文献	-
5.4.70	The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: A review of statistics from national surveillance studies.	Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, et al.	-	-	-	Headache. 2013;53:427-36.	参考文献	-
5.4.71	Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study.	Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al.	-	-	-	Headache. 2004;44(1):8-19.	参考文献	-
5.4.72	Characterization of Dizziness After Lasmiditan Usage: Findings From the SAMURAI and SPARTAN Acute Migraine Treatment Randomized Trials [published correction appears in Headache. 2019 Nov;59(10):1875].	Tepper SJ, Kregge JH, Lombard L, et al.	-	-	-	Headache. 2019;59(7):1052-62.	参考文献	-
5.4.73	Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks.	Tepper SJ, Vasudeva R, Kregge JH, et al.	-	-	-	Headache. 2020;60(8):1601-15.	参考文献	-
5.4.74	Real-world treatment patterns and patient-reported outcomes in episodic and chronic migraine in Japan: analysis of data from the Adelphi migraine disease specific programme.	Ueda K, Ye W, Lombard L, et al.	-	-	-	J Headache Pain. 2019;20(1):68.	参考文献	-
5.4.75	Targeted 5-HT1F therapies for migraine.	Vila-Pueyo M.	-	-	-	Neurotherapeutics. 2018;15(2):291-303.	参考文献	-
5.4.76	Identifying the factors underlying discontinuation of triptans.	Wells RE, Markowitz SY, Baron EP, et al.	-	-	-	Headache. 2014;54:278-89.	参考文献	-

5.4.77	Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants.	Woldeamanuel YW, Cowan RP.	-	-	-	J Neurol Sci. 2017;372:307-15.	参考文献	-
5.4.78	重篤副作用疾患別対応マニュアル（案）.セロトニン症候群.	[MHLW] 厚生労働省.	-	-	-	令和2年9月2日第12回重篤副作用総合対策検討会資料2-15.	参考文献	-
5.4.79	満足度の高い頭痛診療を目指す～②頭痛診療の主役は片頭痛.	松森保彦.	-	-	-	脳神経外科速報. 2015;25(7): 768-75.	参考文献	-
5.4.80	慢性頭痛の診療ガイドライン2013.	慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会（編）. 日本神経学会・日本頭痛学会（監修）.	-	-	-	医学書院; 2013	参考文献	-
5.4.81	The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition.	[IHS] International Headache Society, Headache Classification Committee.	-	-	-	Cephalalgia. 2004;24(suppl 1):9-160.	参考文献	-