

レイボー錠 50mg

レイボー錠 100mg

2.5 臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	1
2.5.1	製品開発の根拠	5
2.5.1.1	背景及びアンメット・メディカル・ニーズ	5
2.5.1.1.1	片頭痛の定義及び診断	5
2.5.1.1.2	疫学	5
2.5.1.1.3	片頭痛による社会的損失	5
2.5.1.1.4	片頭痛の薬物治療	6
2.5.1.1.5	アンメット・メディカル・ニーズ	7
2.5.1.2	開発の科学的根拠	10
2.5.1.2.1	ラスミジタンの作用機序	10
2.5.1.2.2	ラスミジタンの臨床開発	10
2.5.1.2.3	国内での臨床開発	12
2.5.1.3	規制当局からの助言の経緯	13
2.5.1.4	臨床データパッケージ	15
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	20
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.3.1	薬物動態	21
2.5.3.2	内因性要因	22
2.5.3.3	ラスミジタンの PK に及ぼす併用薬の影響	22
2.5.3.4	併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響	23
2.5.3.4.1	腎排出トランスポーターの阻害作用	24
2.5.3.5	有効性に関する濃度-反応関係	25
2.5.3.6	QT への影響	26
2.5.3.7	臨床薬理評価結果に基づく申請用量及び用量調整の妥当性	26
2.5.4	有効性の概括評価	28
2.5.4.1	海外試験成績を日本人に外挿可能と判断した根拠	28
2.5.4.1.1	ブリッジング試験立案の経緯	28
2.5.4.1.2	ブリッジング試験の結果	31
2.5.4.2	臨床試験成績に基づく有効性の概括評価	34
2.5.4.2.1	試験デザイン	34
2.5.4.2.2	試験対象集団	37
2.5.4.2.3	有効性の結果の要約	42
2.5.4.2.3.1	1 回の片頭痛発作に対する有効性の結果の要約	42
2.5.4.2.3.2	複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性の結果	56
2.5.4.2.3.3	国内での推奨用量	58
2.5.4.3	有効性の結論	58
2.5.5	安全性の概括評価	60
2.5.5.1	安全性評価に用いた臨床試験	60
2.5.5.2	曝露状況	60
2.5.5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	61
2.5.5.4	有害事象の概要	61
2.5.5.4.1	比較的良好に見られる TEAE	61
2.5.5.4.2	長期安全性 (LAHL 試験及び LAIJ 試験)	64
2.5.5.4.3	死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象	70
2.5.5.4.4	ラスミジタン服用時の注目すべき安全性	71
2.5.5.4.4.1	心・血管系に対する安全性	72
2.5.5.4.4.2	肝に対する安全性	76
2.5.5.4.4.3	神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故	76
2.5.5.4.4.4	自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動	77

2.5.5.4.4.5	過敏症の可能性.....	77
2.5.5.4.4.6	薬剤の使用過多による頭痛 (MOH)	79
2.5.5.4.4.7	セロトニン症候群.....	79
2.5.5.4.5	外国臨床データの活用可能性の評価	81
2.5.5.5	臨床検査値、バイタルサイン及び心電図	82
2.5.5.5.1	臨床検査値.....	82
2.5.5.5.2	バイタルサイン及び心電図.....	83
2.5.5.6	特別な患者集団及び状況下における安全性	85
2.5.5.6.1	内因性要因 (部分集団解析)	85
2.5.5.6.2	外因性要因.....	86
2.5.5.6.3	薬物相互作用.....	86
2.5.5.6.4	妊娠及び授乳時の使用.....	88
2.5.5.6.5	過量投与.....	88
2.5.5.6.6	薬物嗜好性.....	89
2.5.5.6.7	退薬症状及び反跳現象.....	89
2.5.5.6.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	90
2.5.5.7	安全性の結論.....	90
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	93
2.5.6.1	治療の背景.....	93
2.5.6.1.1	疾患又は症状.....	93
2.5.6.1.2	現行の治療.....	93
2.5.6.2	ベネフィット.....	94
2.5.6.3	リスク.....	101
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価.....	105
2.5.7	参考文献.....	107

2.5 臨床に関する概括評価

略語及び定義一覧

5-HT _{1A}	セロトニン 1A 受容体 (5-hydroxytryptamine receptor 1A)
5-HT _{1B/1D}	セロトニン 1B/1D 受容体 (5-hydroxytryptamine receptor 1B/1D)
5-HT _{1F}	セロトニン 1F 受容体 (5-hydroxytryptamine receptor 1F)
5-HT _{2A}	セロトニン 2A 受容体 (5-hydroxytryptamine receptor 2A)
ABPM	自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring)
ACC	American College of Cardiology
AE	有害事象 (adverse event)
AHA	American Heart Association
AHS	American Headache Society
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve)
AUC _{0-∞}	0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity)
BCRP	乳癌耐性タンパク質 (breast cancer resistance protein)
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	生物学的同等性 (bioequivalence)
BMI	body mass index
bpm	beats per minute
C _{ave}	特定の時間間隔での血漿中濃度の幾何平均値 (geometric mean of time-averaged plasma concentrations)
CGRP	カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide)
CI	信頼区間 (confidence interval)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum observed plasma drug concentration)
CRCDS	Cognitive Research Corporation Driving Simulator
CSR	治験総括報告書 (clinical study report)
C-SSRS	コロンビア自殺評価スケール (Columbia-Suicide Severity Rating Scale)
CV	心血管系 (cardiovascular)
CVD	心血管系疾患 (cardiovascular disease)
CVRF	心血管系リスク因子 (cardiovascular risk factor)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DBP	拡張期血圧 (diastolic blood pressure)
EC ₅₀	50%効果濃度 (50% effective concentration)
eGFR	推定糸球体濾過速度 (estimated glomerular filtration rate)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)

GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice)
HLT	高位語 (high level terms)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
ICHD	International Classification of Headache Disorders
ICHD-2	International Classification of Headache Disorders Second Edition
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders Third Edition
IDB	integrated data base
IHS	International Headache Society
ISS	integrated summary of safety
ITT	intent-to-treat
JMDC	Japan Medical Data Center
Ki	阻害定数 (dissociation constant for inhibitor binding)
MBS	悪心、音過敏及び光過敏に関連した症状から被験者が選択した最も煩わしい症状 (most bothersome symptom as identified by the patient from the associated symptoms of nausea, phonophobia or photophobia)
MAO	モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase)
MATE	multidrug and toxin extrusion protein
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2-K
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MHLW	厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)
MIDAS	片頭痛の生活への支障度を見る問診票 (Migraine Disability Assessment)
mITT	modified intent-to-treat
MOH	薬剤の使用過多による頭痛 (medication overuse headache)
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (organic anion transporter polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
OTC 医薬品	一般用医薬品 (over the counter)
PBPK	生理学的薬物速度論 (physiologically-based pharmacokinetic)
PD	薬力学 (pharmacodynamics)
PGI-C	患者による変化に関する包括印象度 (patient global impression of change)
P-gp	P-糖タンパク質 (P-glycoprotein)
PK	薬物動態 (pharmacokinetics)
PopPK	母集団薬物動態 (population pharmacokinetics)
QOL	クオリティオブライフ (生活の質) (Quality of Life)

QTc 間隔	補正 QT 間隔 (corrected QT interval)
QTcF 間隔	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔 (QT interval using Fridericia's correction)
SAE	重篤な有害事象 (serious adverse event)
SBP	収縮期期血圧 (systolic blood pressure)
SDLP	車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差 (standard deviation of lateral position)
SLC	solute carrier
SMQ	MedDRA 標準検索式 (Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities query)
SOC	器官別大分類 (system organ class)
$t_{1/2}$	消失半減期 (elimination half-life)
TE	treatment-emergent
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time of maximum observed plasma drug concentration)

試験名一覧

本項で使用する試験名	正式な試験名	CoLucid Pharmaceuticals, Inc. での試験名
LACA	H8H-BD-LACA	Not applicable
LAHA	H8H-MC-LAHA	Not applicable
LAHB	H8H-MC-LAHB	Not applicable
LAHC	H8H-MC-LAHC	Not applicable
LAHD	H8H-MC-LAHD	Not applicable
LAHE	H8H-MC-LAHE	Not applicable
LAHF	H8H-CD-LAHF	COL MIG-114
LAHG	H8H-CD-LAHG	COL MIG-106
LAHH	H8H-CD-LAHH	COL MIG-110
LAHI	H8H-CD-LAHI	COL MIG-118
LAHJ (SAMURAI)	H8H-CD-LAHJ	COL MIG-301
LAHK (SPARTAN)	H8H-CD-LAHK	COL MIG-302
LAHL (GLADIATOR)	H8H-CD-LAHL	COL MIG-305
LAHM	H8H-CD-LAHM	COL MIG-201
LAHN	H8H-CD-LAHN	COL MIG-113
LAHO	H8H-CD-LAHO	COL MIG-202
LAHP	H8H-CD-LAHP	COL MIG-105
LAHQ	H8H-CD-LAHQ	COL MIG-103
LAHR	H8H-CD-LAHR	COL MIG-104
LAHS	H8H-CD-LAHS	COL MIG-102
LAHT	H8H-MC-LAHT	Not applicable
LAHU	H8H-MC-LAHU	Not applicable
LAIE	H8H-JE-LAIE	Not applicable
LAIF	H8H-MC-LAIF	Not applicable
LAIG	H8H-MC-LAIG	Not applicable
LAIH (MONONOFU)	H8H-JE-LAIH	Not applicable
LAIJ (CENTURION)	H8H-MC-LAIJ	Not applicable

2.5.1 製品開発の根拠

本承認申請の目的は、ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を、片頭痛の急性期治療薬として、国内で使用可能とすることである。

2.5.1.1 背景及びアンメット・メディカル・ニーズ

2.5.1.1.1 片頭痛の定義及び診断

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。片頭痛の病態及び診断に国内外差はない。

ICHD-3 (IHS 2018) では、片頭痛の診断基準の一つとして頭痛発作の特徴が記載されている。その特徴とは片側性で拍動性の中等度から重度の頭痛発作が繰り返し生じ、発作は 4～72 時間持続する。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。片頭痛には前兆 (aura) と呼ばれる前駆症状を伴うもの (migraine with aura) と伴わないもの (migraine without aura) があるが、繰り返される頭痛発作の特徴は共通している。なお、ICHD は国内外で広く診断に使用されている。

2.5.1.1.2 疫学

片頭痛の有病率は、男性より女性で高い。国際的な診断基準を用いたいくつかの疫学調査の結果から、片頭痛の有病率、男女比（男性に比べて女性の方が高い）、年齢には国内と欧米で大きな違いはないと考えられる。

ICHD に基づく全世界の片頭痛有病率は 11.6% であり、中南米で 16.4%、欧州で 11.4%、アジアで 10.1%、北米で 9.7% である (Woldeamanuel and Cowan 2017)。また西欧の男女別の片頭痛有病率は、男性 (6～7%)、女性 (16～18%) と報告されている (Goadsby et al. 2002; Lipton et al. 2007; Woldeamanuel and Cowan 2017)。米国では 20～50 代の女性で特に有病率が高く、18.2～28.1% と報告されている (Lipton et al. 2007)。

ICHD 日本語版に基づく国内の片頭痛有病率は 8.4% である (Sakai and Igarashi 1997)。また国内の片頭痛有病率の男女比 (女/男) は約 3.6 と報告されている (Sakai and Igarashi 1997)。

国内の片頭痛有病率は 30 歳代及び 40 歳代女性で高く、それぞれ 17.6% 及び 18.4% である (Takeshima et al. 2004)。

2.5.1.1.3 片頭痛による社会的損失

片頭痛発作による症状の中で、頭痛は最も辛く、活動の支障となる症状とされる (Ford et al. 2017; Gonzalez et al. 2013; Linde and Dahlöf 2004; Gil-Gouveia et al. 2016)。また、光過敏、音過敏、悪心又は嘔吐等がその他の随伴症状として報告されている (Linde and Dahlöf 2004; Ford et al. 2017)。

世界疾病負担研究 2016 では、片頭痛は障害生存年数が世界で第 2 位、日本で第 4 位に挙げられており (GBD 2016)、その甚大な社会的損失への対応は、女性がより活躍する社会を目指す我が国にとって喫緊の課題である。

片頭痛による日常生活への影響

片頭痛患者では日常生活の制限や社会生活での活動に十分参加できないなど、幅広い支障が認められる (Leonardi et al. 2010)。

慢性片頭痛患者の 78%に職場又は学校で十分活動ができなかった日が 3 ヶ月間に 15 日以上あった、と報告されている (Messali et al. 2016)。また、片頭痛患者の 90%が片頭痛発作時に十分に活動ができなくなると訴え、3 分の 1 では発作時に安静を要すると回答している (Edmeads et al. 1993; Michel et al. 1997; Ferrari 1998; Lipton et al. 2007)。国内の調査でも、前兆のある片頭痛患者の 25.8%、前兆のない片頭痛患者の 19.5%が「頭痛のために仕事を休んだ経験がある」と答えている (Takeshima et al. 2004)。

特定の健康問題が仕事の生産性及び日常生活に及ぼす影響を評価するために作成された Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire を用いた片頭痛患者を対象とした評価では、Impairment while working の割合は米国で 16.7~44.4%、日本で 29.5~42.2%であり、同程度の仕事への影響が示された。また、Activity impairment の割合は米国で 19.0~52.9%、日本で 32.4~55.0%であり、同程度であった (Ford et al, 2017; Ueda et al. 2019)。

また、松森は、日本の片頭痛患者では約 70%が中等度以上の頭痛発作を有するにもかかわらず、仕事を休むほどではないと答えた患者の割合が全体の 68%を占めたと報告しており、頭痛により仕事を休まないが、生産性は低下していると考察している (松森. 2015)。また、国内の調査で片頭痛患者の 74%が日常生活に支障をきたしていると報告しており、このうち「いつも寝込む」が 4%、「時々寝込む」が 30%、「寝込まないが支障あり」が 40%と回答している (Sakai and Igarashi 1997)。

片頭痛による経済的損失

片頭痛は 30 歳代から 40 歳代の女性を中心とする年齢層に有病率が高く、日常生活及び社会生活への支障から経済的損失をきたす。

坂井らは、頭痛による生産性の低下により、毎年 2880 億円の経済的損失が日本経済にもたらされていると発表している (Kyoto Declaration on Headache. 2005)。また、米国での大規模調査では、片頭痛による欠勤、生産率低下からみた労働力の損失は 130 億ドルにも上るとの報告がある (Hu et al. 1999)。

2.5.1.1.4 片頭痛の薬物治療

片頭痛治療は、発作を速やかに消失させる急性期治療と、発作を抑制する予防治療に大別される。急性期治療薬としてアセトアミノフェン、NSAIDs、エルゴタミン、トリプタン系薬剤、制吐剤があり、単剤又は併用で用いられ、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨されている (慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013)。

トリプタン系薬剤を中心とする急性期治療で頭痛発作が軽減しない患者、あるいは痛みは改善するが頻回の頭痛発作のために日常生活に支障をきたす患者は、予防治療法の適応となる。予防治療薬としては抗てんかん薬であるバルプロ酸、アドレナリン β 受容体阻害剤であるプロプラノロール、Ca²⁺チャンネル阻害剤であるロメリジンが国内で承認され用いられている。

2.5.1.1.5 アンメット・メディカル・ニーズ

国内のガイドラインでは、片頭痛の理想的な急性期治療として以下を挙げている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013）。

1. 痛みと随伴症状を迅速に消失
2. 効果が一定している
3. 再発がない
4. 薬剤の追加使用が不要
5. 副作用がない
6. 患者自身で使用可能である
7. 経済的である

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。しかし、現在の片頭痛の急性期治療には後述のようなアンメット・メディカル・ニーズが認められ、これらのニーズを満たす片頭痛発作の急性期治療に対する新しい治療薬が望まれている。

片頭痛の急性期治療に対するアンメット・メディカル・ニーズ

American Migraine Prevalence and Prevention Study (AMPP study) の結果、片頭痛患者の 40.7% にアンメット・メディカル・ニーズがあると報告された。これらの患者で報告された主なアンメット・メディカル・ニーズの内訳は以下であり、このうち複数を訴える患者もみられた (Lipton et al. 2013a)。

- 中等度から重度の頭痛に関連した日常生活への支障を訴える患者：47.0%
- 現行の急性期治療への不満を持つ患者：37.4%
- オピオイドやバルビツール酸の過剰投与又は依存症のある患者：32.0%
- 心血管系イベントの既往歴のある患者（トリプタン系薬剤やエルゴタミンが投与されない）：26.2%
- 年 2 回以上頭痛により救急治療を受けた患者：5.7%

効果に対するニーズ

国内のデータベース研究では、反復性片頭痛患者の急性期治療に対する主な問題として効果不十分が 35.3%と報告されている (Ueda et al. 2019)。また、2014 Adelphi Migraine Disease Specific Programme cross-sectional survey data を用いた国内の研究では、通院し処方を受けている片頭痛患者であっても、42.2%の患者で、処方された急性期治療薬に対して服用後 2 時間以内に頭痛消失が得られた片頭痛発作は直近 5 回中 3 回以下であったと報告されており、依然として急性期治療薬の効果に対するニーズが認められる (Hirata et al. 2020)。

2017 年の片頭痛の急性期治療薬を服用中の患者を対象とした America Symptoms and Treatment Study (MAST study) では、55.6%がアンメット・メディカル・ニーズとして中等度から重度の日常生活への支障、38.0%が 24 時間以内の再発を訴えている (Lipton et al. 2019)。

片頭痛の不十分な管理は片頭痛発作の頻度の増加、頭痛薬の過剰投与又は片頭痛の慢性化につながるとされており (Lipton et al. 2013b; Lipton and Silberstein 2015)、急性期治療の効果の問題は、片頭痛の疾患管理に影響を及ぼす。

効果不十分には、患者の背景因子が原因となる場合と、個々の片頭痛発作の状態が原因になる場合がある。例えば患者因子としては、10年以上の長い片頭痛歴 (Lipton et al. 2008)、多い毎月の頭痛回数 (Dodick; et al. 2019)、高い MIDAS スコア (Baykan. et al. 2016)、肥満 (Saracco et al. 2014; Lipton et al. 2016)、不安やうつを含む精神疾患 (Lipton et al. 2016; Grassini and Nordin. 2017; Buse et al. 2020) が報告されており、また発作因子としては、重度の頭痛、悪心の随伴症状、重度の日常生活への支障 (Christoph-Diener et al. 2004; Diener et al. 2008; Lipton et al. 2016)、頭痛開始後の遅いタイミングでの治療 (Cady et al. 2000; Hu et al. 2002; Brandes et al. 2005; Goadsby et al. 2008; Lantéri-Minet et al. 2012) が報告されている。これらの状態は片頭痛発作による中枢感作を招き、急性期治療薬の有効性を不十分にすると考えられている。

速やかな効果発現に対するニーズ

前述の MAST study の結果、効果不十分に関連するアンメット・メディカル・ニーズとして 65.3%が急激な発作の発現、48.1%が服用 2 時間後の頭痛消失が不十分であったと報告しており (Lipton et al. 2019)、効果発現の速やかな急性期治療薬に対するニーズは高い。実際、服用 2 時間後に頭痛消失する患者の割合はアセトアミノフェンや NSAIDs で 20~25%、トリプタンで 20~40%と報告されている (Ferrari et al. 2002; Cameron et al. 2015)。

国内のガイドラインでも、急性期治療に求められることとして、片頭痛発作を確実に速やかに消失させることとしている (慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013)。

禁忌や慎重投与に対するニーズ

国内の JMDC データベース研究では、片頭痛の急性期治療を受けた患者の 7.2%に脳血管障害、11.8%に糖尿病 (慢性合併症なし)、2.3%に鬱血性心不全の合併があったと報告されている (Meyers et al. 2019)。これらの脳心血管疾患を持つ患者は、現在の標準的な片頭痛急性期治療薬であるトリプタン系薬剤が禁忌の対象となる場合がある。

既存の急性期治療薬の問題点

片頭痛の急性期治療ではアセトアミノフェンや NSAIDs が幅広く使用されているが、効果は軽症例に限られており、また使用過多は薬物乱用頭痛の原因となる。中等度以上の片頭痛にはトリプタン系薬剤が疾患特異的な急性期治療薬として標準的に用いられ、日本では 5 剤が上市されている。しかし、後述するように効果不十分例が依然多く、忍容性で中止する例もいること、また 5-HT_{1B/D} 受容体作動薬であることから心血管疾患をもつ患者には禁忌であり、アンメットニーズを満たしているとは言えない。片頭痛発作の間隔が短い、又は高頻度で再発する場合には、オピオイド、バルビツール酸、鎮痛鎮静剤、もしくは副腎皮質ステロイドなどが適応外で用いられることもあるが、十分な科学的根拠はなく、第 1 選択薬とはならない。

エルゴタミン

エルゴタミンは以前は片頭痛の標準治療薬として用いられていたが (Smitherman et al. 2013)、末梢虚血及び血管床の血管収縮、中枢神経系の副作用並びに線維化等が認められるため、現在はあまり使用されていない。

エルゴタミンはセロトニン受容体、アドレナリン受容体、ドパミン受容体に非選択的に作用する (Silberstein and McCrory 2003)。受容体への選択性が低いことから忍容性の問題、特に悪心、嘔吐が認められる。また、エルゴタミンの有効性はトリプタン系薬剤よりも低いというメタアナリシスの報告もある (Cameron et al. 2015)。

トリプタン系薬剤

トリプタン系薬剤は片頭痛の急性期治療の第 1 選択薬として使用されるが、継続使用の割合は低いことが示唆されている。トリプタン系薬剤の継続使用についてのシステマティックレビューでは、6 回以上 (約 2 年間) 同じ製剤の処方を受ける患者の割合は 3.2~12.6%であり、処方開始から 1 年以内にトリプタン系薬剤の使用を中止する患者の割合は 30~60%と報告されている (Messali et al 2014)。

過去にトリプタン系薬剤を中止した経験がある患者を含む調査では、主な中止理由として有効性の欠如が 44%に報告された (Wells et al. 2014)。メタアナリシスの結果、投与 2 時間後に頭痛消失が認められた割合は 20~40%、再発割合は 20~40%であった (Ferrari et al. 2002)。

トリプタン系薬剤を中止した患者のうち、副作用により中止した患者の割合は 29%であった (Wells et al. 2014)。トリプタン系薬剤を使用している患者から、薬剤への忍容性について最も重視されている症状は、胸痛や胸部圧迫感の副作用であるとされている (Lipton et al. 2005)。

トリプタン系薬剤の使用対象となる患者について、トリプタン系薬剤は以下の患者には禁忌である (イミグラン錠 50 添付文書 2019)。

- 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
- 脳血管障害や一過性脳虚血性発作の既往のある患者
- 末梢血管障害を有する患者
- コントロールされていない高血圧症の患者
- 重篤な肝機能障害を有する患者
- MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止 2 週間以内の患者。

また、以下の患者には慎重投与とされる (イミグラン錠 50 添付文書 2019)。

- 虚血性心疾患の可能性のある患者
- コントロールされている高血圧症患者
- 肝機能障害のある患者
- 腎機能障害のある患者
- 高齢者
- 脳血管障害の可能性のある患者

さらに、心血管疾患のリスク因子（高血圧、糖尿病、喫煙者、肥満、高齢、冠動脈疾患の家族歴など）を複数持つ患者には注意深く処方されることが推奨されている（IMITREX 米国添付文書 2020）。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 ラスミジタンの作用機序

ラスミジタン [化学名：2,4,6-Trifluoro-N-{6-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]pyridin-2-yl}benzamide hemisuccinate] は、低分子の選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬である。現在の標準的な片頭痛急性期治療薬であるトリプタン系薬剤は 5-HT_{1B/D} 受容体作動薬であり、5-HT_{1F} 受容体への親和性は低い。三叉神経系の過活動が片頭痛の病態に関係しており（Clemow et al. 2020）、5-HT_{1F} 受容体が三叉神経系の神経細胞に発現していることから、5-HT_{1F} 受容体の片頭痛病態への関わりの可能性が指摘されてきた（Johnson et al. 1997; Nelson et al. 2010）。ラスミジタンは、中枢及び末梢の三叉神経系神経細胞に発現する 5-HT_{1F} 受容体に選択的に結合する（Nelson et al. 2010; Shepherd et al. 1999; Goadsby et al. 2003）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（Clemow et al. 2020）。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ち、トリプタン系薬剤が親和性を示し血管収縮作用と関連する 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する、新規 Ditan 系薬剤である。非臨床試験でラスミジタンは血管収縮作用を示さず、ヒト冠動脈を用いた試験でも血管収縮作用は認められなかった（Cohen et al. 1997）。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・ニーズを満たす可能性のある新たな片頭痛急性期治療薬として期待される。

2.5.1.2.2 ラスミジタンの臨床開発

ラスミジタンは Eli Lilly and Company 及び CoLucid Pharmaceuticals, Inc. により開発され、第 1 相 20 試験、第 2 相 3 試験、第 3 相 4 試験により安全性及び有効性が評価された（表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2）。

これらの試験結果に基づき、第 3 相試験である LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHL 試験を主要な臨床試験として、米国では成人に対する前兆を伴う又は伴わない片頭痛の急性期治療（acute treatment of migraine with or without aura）を適応として 2019 年に承認されている。また、これらの試験に加えて LAIJ 試験を主要な臨床試験として欧州等で承認申請予定である。

第 1 相試験

健康被験者、高齢健康被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者、及び片頭痛患者を対象として、安全性、忍容性、PK、運転能力への影響、及び薬物嗜好性が評価された。

第2相試験

LAHM 試験

片頭痛の急性期治療として、ラスミジタンを静脈内投与後の有効性及び安全性を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する1回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタンの2.5～45 mg 又はプラセボを静脈内投与された。

治験薬の注入開始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10～45 mg 群で高かった。頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められ、後続試験で検討されるラスミジタンの用量は注射液剤としての20 mg 以上と特定された。

LAHO 試験

片頭痛の急性期治療として、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、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する1回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタン50、100、200 もしくは400 mg 又はプラセボを服用した。

服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、すべてのラスミジタン群（50、100、200、400 mg）でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた。

第3相試験

LAHJ 試験 (SAMURAI)

片頭痛の急性期治療として、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、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する1回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタン100 もしくは200 mg 又はプラセボを服用した。被験者は、治験薬の初回服用後2～24時間以内に片頭痛のレスキュー治療又は再発治療として治験薬の追加服用又は再服用が許容された。

本試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目である、治験薬の初回服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び初回服用2時間後にMBS消失が認められた被験者の割合に関して、ラスミジタン各群（100及び200 mg）のプラセボ群に対する統計学的優越性が示された。

LAHK 試験 (SPARTAN)

片頭痛の急性期治療として、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、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する1回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタン50、100 もしくは200 mg 又はプラセボを服用した。被験者は、治験薬の初回服用後2～24時間以内に片頭痛のレスキュー治療又は再発治療として治験薬の追加服用又は再服用が許容された。

本試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目である、治験薬の初回服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び初回服用2時間後にMBS消失が認められた被験者の割合に関して、ラスミジタン各群（50、100及び200 mg）のプラセボ群に対する統計学的優越性が示された。

LAHL 試験 (GLADIATOR)

複数回の片頭痛発作の急性期治療として、ラスミジタンを長期間間欠服用後の安全性を評価する、無作為化、非盲検試験であった。治験期間中に発生する片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタン 100 又は 200 mg を最長 12 ヶ月の間に複数回服用した。ラスミジタン 100 mg 群に無作為化された被験者は、治験薬の初回服用後 2~24 時間以内に片頭痛のレスキュー治療又は再発治療として治験薬の追加服用又は再服用が許容された。

最長 12 ヶ月の長期安全性試験である本試験の安全性の結果は、1 回の片頭痛発作に対する試験である LAHK 試験及び LAHJ 試験の結果とおおむね一致していた。死亡例はなく、報告された SAE に関しても明らかな傾向はなく、長期間間欠服用による新たな安全性の懸念は報告されなかった。

LAIJ 試験 (CENTURION)

片頭痛の急性期治療として、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、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する 4 回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタン 100 もしくは 200 mg を 4 回、又はプラセボ 3 回とラスミジタンの 50 mg を 1 回服用（ラスミジタン 50 mg を 3 回目又は 4 回目の発作に服用）した。被験者は、二重盲検期に続く服用期間 12 ヶ月の非盲検継続試験（LAIJ 試験非盲検投与期）に移行可能とした。本非盲検投与期は現在進行中である。

本試験の主要評価項目である、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、及び片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合に関して、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれもプラセボ群に対する統計学的な優越性が示された。

2.5.1.2.3 国内での臨床開発

ラスミジタンの国内開発を、ブリッジング戦略に基づき計画した。国内で実施するブリッジング試験と海外のブリッジング対象試験の間でブリッジングが成立した場合に、海外の検証試験及び長期安全性試験の結果を日本人に外挿することとした。

ブリッジング戦略を選択する条件として、ICH-E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（ICH. 1998）に基づき、ラスミジタンの内因性及び外因性民族的要因の影響の受けやすさを評価した。また、日本人を含む臨床試験として第 1 相試験である LAIE 試験を海外で実施し、ラスミジタンの安全性、忍容性及び PK に対する民族的要因を評価した。

片頭痛の診断及び治療環境等の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た。また LAIE 試験の結果、これらの民族的要因に日本人及び白人健康成人で大きな違いはないと考えられた。詳細は第 2.5.4.1.1 項に述べる。

これらを踏まえ、ブリッジング試験として国内第 2 相試験である LAIH 試験を計画した。ブリッジング対象試験を海外第 3 相試験である LAHK 試験とした。

LAIE 試験

日本人及び白人健康成人を対象にラスミジタンの安全性、忍容性及び PK を検討する無作為化、被験者及び治験担当医師盲検試験であった。

日本人及び白人被験者ともにラスミジタン 50~400 mg を単回投与後の忍容性は良好であった。ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE の発現割合は日本人被験者で白人被験者よりも高かったものの、日本人で認められた結果には、これまでに得られた大規模第 3 相試験を含めた複数の臨床試験で報告された安全性プロファイルと大きな違いは認められなかった。ラスミジタン及びその代謝物の PK は、日本人被験者と白人被験者の間で類似していた。

LAIH 試験 (MONONOFU)

片頭痛の急性期治療として、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、プラセボ対照試験であった。治験期間中に発生する 1 回の片頭痛発作に対して、被験者はラスミジタンの 50、100 もしくは 200 mg 又はプラセボを服用した。

本試験の主要評価項目である治験薬服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合に関して、ラスミジタン 200 mg 群のプラセボ群に対する統計学的な優越性が示された。

LAIH 試験で主要目的が達成されたことに加え、第 [] 項に示すブリッジング成立要件を満たすと考えたことから、第 2.5.1.4 項に示した臨床データパッケージを構成し、国内でのラスミジタンの医薬品製造販売承認申請に至った。

2.5.1.3 規制当局からの助言の経緯

LAIE 試験終了後、20[]年 []月 []日に医薬品医療機器総合機構（総合機構）との医薬品 [] []相談（P []）を実施し、 []及び [] []について助言を得た。

[]について

以下の理由から、 []とした。

- 1) [] []されていること
- 2) [] []示されていないこと
- 3) [] []していないこと

[]総合機構からの指摘に対し、以下の点を総合機構と議論した。

- 申請者は [] []していること

- [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] であること

この議論を踏まえ、[Redacted]
[Redacted]
[Redacted] とした。

さらに、以下の総合機関の見解を得た。

- [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] あること。
- [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] されないこと。

これらの議論を踏まえ、[Redacted] について [Redacted]
[Redacted] に、[Redacted] した。

[Redacted]	[Redacted]

本承認申請の [Redacted] について

総合機関との議論を踏まえ、本承認申請の [Redacted] を第 [Redacted] 項のとおりとした。

[Redacted] については、以下の理由等から、申請者は [Redacted]
[Redacted] と考えた。

- [Redacted] であること
- [Redacted] ないこと
- [Redacted] いないこと
- [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] であったことから、[Redacted]
[Redacted] と考
えること

この点について、
との総合機構からの助言を得た。

申請者は、
ことから、
と考えた。また

であると考えられる

これらを踏まえ、
とした。

2.5.1.4 臨床データパッケージ

評価資料及び参考資料として本申請に含めた試験の一覧を表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 に示す。

本申請では、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。

本申請に含めたすべての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した。

なお、上述の試験以外で、本申請に含めなかったラスミジタンの臨床試験については、表 2.5.1-3 に記載した。

表 2.5.1-1. 第 1 相試験一覧

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外 日本人を含む	LAIE	1	健康被験者	日本人 16 例 白人 11 例	コホート 1 : PBO、LTN 200、100、又は 50 mg を単回経口投与 コホート 2 : PBO、2×PBO (2 時間間隔で 2 回投与)、 LTN 400 mg、2×200 mg (2 時間間隔で 2 回投与)、 200、100、又は 50 mg を単回経口投与 コホート 3 : PBO、LTN 200、100、又は 50 mg を単回経口投与	安全性 忍容性 PK
	海外	LAHP	1	健康被験者	56 例	LTN : 100、400 mg を単回経口投与 モキシフロキサシン : 400 mg を単回経口投与 PBO : 単回経口投与	安全性 (TQT) PK
参考	海外	LAHR	1	健康被験者	30 例	LTN 200 mg を食後及び空腹時に単回経口投与	PK
		LACA	1	健康被験者	Part I : 25 例 Part II : 16 例	Part I : PBO、LTN 0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、又は 20 mg を 20 分かけて静脈内投与 Part II : PBO、LTN 30 又は 60 mg を 20 分かけて静脈内投与、並びに PBO、60、120、又は 180 mg を 60 分かけて静脈内投与	PK
		LAHS	1	健康被験者	経口投与 : 36 例 ■投与 : 24 例	LTN 25、50、100、200、300、又は 400 mg を単回経口投与 LTN 1、2、4、8、16、又は 32 mg を単回■投与	PK
		LAHQ	1	健康被験者	Part I : 29 例 Part II : 28 例	Part I : LTN 200 mg を錠剤又は液剤で単回経口投与 Part II : LTN 50 又は 400 mg 錠剤を単回経口投与	PK
		LAHH	1	健康被験者	8 例	非放射性標識 LTN 及び [¹⁴ C]-標識 LTN の経口溶液 200 mg (約 100 µCi) として、[¹⁴ C]-LTN を単回経口投与	PK
		LAHC	1	反復性片頭痛患者	16 例	LTN 200 mg を片頭痛発作中及び発作間欠期中に単回経口投与	PK
		LAHN	1	健康被験者及び重度腎機能障害被験者	重度腎機能障害 : 8 例 正常な腎機能 : 8 例	LTN 200 mg を単回経口投与	PK
		LAHF	1	健康被験者及び軽度並びに中等度肝機能障害被験者	中等度肝機能障害 : 8 例 軽度肝機能障害 : 8 例 正常な肝機能 : 8 例	LTN 200 mg を単回経口投与	PK
		LAHA	1	若年健康被験者 (18 ~ 45 歳) 及び高齢健康被験者 (65 歳以上)	高齢被験者 : 18 例 若年被験者 : 17 例	高齢被験者 : LTN 200 mg 及び PBO を単回経口投与 若年被験者 : LTN 200 mg を単回経口投与	PK
		LAIG	1	高齢健康被験者 (65 歳以上)	36 例	LTN 100、200 mg、及び PBO をそれぞれ単回経口投与	安全性 (血圧) PK

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	LAHD	1	健康被験者	44 例	LTN : Day 1 及び 9 に 200 mg/日を経口投与 プロプラノロール : Day 4~10 に 80 mg を 1 日 2 回経口投与	安全性 (心拍数) PK
		LAHI	1	健康被験者	42 例	以下を割り当てられた投与順で投与 ・ A : LTN 200 mg + LTN 200 mg の PBO ・ B : スマトリプタン 100 mg + LTN 200 mg の PBO ・ C : LTN 200 mg とスマトリプタン 100 mg	安全性 PK
		LAHU	1	健康被験者	40 例	以下を割り当てられた投与順で投与 ・ A : LTN 200 mg とスマトリプタン 100 mg ・ B : LTN 200 mg + スマトリプタン 100 mg の PBO ・ C : スマトリプタン 100 mg + LTN 200 mg の PBO ・ D : LTN 200 mg の PBO + スマトリプタン 100 mg の PBO	安全性 (血圧) PK
		LAHT	1	健康被験者	30 例	LTN : Day 1 及び 14 に 200 mg/日を経口投与 トピラマート : Day 3 に 25 mg/日、Day 4~7 に 50 mg/日、Day 8~13 に 100 mg/日、Day 14 に 50 mg/日を経口投与 PBO : Day 1 及び 14 に経口投与	安全性 忍容性 PK
		LAHE	1	健康被験者	コホート 1 : 40 例 コホート 2 : 30 例	コホート 1 : Day 1~Day 7 に LTN 200 mg 又は PBO を 1 日 1 回経口投与、Day -3 及び Day 7 に薬剤カクテル (カフェイン 100 mg、トルブタミド 500 mg、ミダゾラム 2 mg) を投与 コホート 2 : Day 1~Day 7 に LTN 400 mg 又は PBO 1 日 1 回経口投与	安全性 忍容性 PK
		LAHG	1	健康被験者	90 例	LTN : 50、100、200 mg を経口投与 アルプラゾラム : 1 mg を経口投与 PBO : 経口投与	PD (運転能力)
		LAIF	1	健康被験者	68 例	LTN : 100 及び 200 mg を経口投与 ジフェンヒドラミン : 25 mg 錠 2 錠 (50 mg) を経口投与 PBO : 経口投与	PD (運転能力)
		LAHB	1	健康被験者	58 例 (評価期間)	適格性確認期間 : PBO 及びアルプラゾラム 1 mg を単回経口投与 評価期間 : PBO、アルプラゾラム 2 mg、LTN 100、200 及び 400 mg を単回経口投与	その他 (薬物嗜好性)

Abbreviations: LTN = ラスミジタン; PBO = プラセボ; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; TQT = thorough QT/QTc; QTc = QT interval corrected for heart rate.

表 2.5.1-2. 第 2 相試験及び第 3 相試験一覧

資料区分	実施地域	試験番号	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	LAIH	2	片頭痛患者	691 例	1 回の片頭痛発作に対し、LTN 50、100、200 mg 又は PBO を経口服用	有効性 安全性
	海外	LAHJ	3	片頭痛患者	1856 例	1 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかの投与順序（初回服用/追加服用又は再服用）で LTN 及び PBO を服用 <ul style="list-style-type: none"> ・ LTN 100 mg/LTN 100 mg ・ LTN 100 mg/PBO ・ LTN 200 mg/LTN 200 mg ・ LTN 200 mg/PBO ・ PBO/PBO 	有効性 安全性
		LAHK	3	片頭痛患者	2583 例	1 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかの投与順序（初回服用/追加服用又は再服用）で LTN 及び PBO を服用 <ul style="list-style-type: none"> ・ LTN 50 mg/LTN 50 mg ・ LTN 50 mg/PBO ・ LTN 100 mg/ LTN 100 mg ・ LTN 100 mg/PBO ・ LTN 200 mg/LTN 200 mg ・ LTN 200 mg/PBO ・ PBO/PBO 	有効性 安全性
		LAIJ	3	片頭痛患者	1471 例	4 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかの投与順序で LTN 及び PBO を服用 <ul style="list-style-type: none"> ・ LTN 100 mg (LTN 100 mg/LTN 100 mg/LTN 100 mg/LTN 100 mg) ・ LTN 200 mg (LTN 200 mg/LTN 200 mg/LTN 200 mg/LTN 200 mg) ・ 対照群 1 (PBO/PBO/LTN 50 mg/PBO) ・ 対照群 2 (PBO/PBO/PBO/LTN 50 mg) 	有効性 安全性
		LAHL	3	片頭痛患者	2030 例	LTN 100 又は 200 mg を服用	安全性
参考	海外	LAHM	2	片頭痛患者	130 例	LTN 1、2.5、5、10、20、30、45、60 mg 又は PBO を 20 分かけて単回静脈内投与	有効性 安全性
		LAHO	2	片頭痛患者	391 例	LTN 50、100、200、400 mg 又は PBO を服用	有効性 安全性

Abbreviations: LTN = ラスミジタン; PBO = プラセボ.

表 2.5.1-3 本申請に含めなかった臨床試験

試験番号	試験の標題	実施地域
H8H-MC-LAHX	小児片頭痛患者を対象としたラスミジタンの第1相非盲検単回投与薬物動態試験	国際共同
H8H-MC-LAHV	小児片頭痛の急性期治療におけるラスミジタンの無作為化二重盲検プラセボ対照試験—PIONEER PEDS1	国際共同
H8H-MC-LAHW	小児片頭痛患者を対象としたラスミジタンの12ヵ月の第3相非盲検試験—PIONEER-PEDS2	国際共同
H8H-MC-LAIC	中国人健康被験者を対象にラスミジタンの安全性、忍容性、PKを評価する試験	中国
H8H-MC-LAHY	健康パネリストを対象とした、ラスミジタンの非盲検味覚評価試験	米国

Abbreviation : PK = 薬物動態.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ラスミジタンの製剤は、臨床開発早期の健康被験者を対象とした臨床試験では、静脈内注射剤、経口液剤又は \blacksquare 液剤を用いた。その後、50、100 及び 200 mg の錠剤（以下、T1 錠）を開発し、外国人を対象としたほとんどの臨床試験で T1 錠を使用した。臨床開発を通して T1 錠の \blacksquare の組成に変更はなかった。続いて、T2 錠（50 及び 100 mg）を開発し、日本人が組み入れられた 2 試験（LAIE 及び LAIH 試験）及び外国人を対象とした 1 試験（LAIJ 試験）で使用した。T2 錠は、T1 錠と \blacksquare は \blacksquare が、 \blacksquare の \blacksquare は \blacksquare であった。T2 錠は市販製剤として米国で発売中であり、日本においても使用予定である。

T1 錠（100 mg）と T2 錠（100 mg）は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号、令和 2 年 3 月 19 日、別紙 3）、MHLW 2020」に従って溶出試験を実施した結果、溶出挙動の同等性が確認されたことから、両製剤は生物学的に同等であると考えられた（第 3.2.P.2 項）。また、T2 錠（50 mg）及び T2 錠（100 mg）は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（薬生薬審発 0319 第 1 号、令和 2 年 3 月 19 日、別紙 2）、MHLW 2020」に従って溶出試験を実施した結果、溶出挙動の同等性が確認されたことから、生物学的に同等であると考えられた（第 3.2.P.2 項）。したがって、これらの製剤間で、ヒトの BE 試験は実施しなかった。

外国人健康被験者を対象に 2 試験（LAHQ 及び LAHR 試験）の生物薬剤学試験を実施し、それぞれ相対的バイオアベイラビリティ及びラスミジタンのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価した。

LAHQ 試験の結果から、ラスミジタン 200 mg の錠剤（T1）投与と経口液剤投与のバイオアベイラビリティが同等であることが示された（第 2.7.1.2.1 項）。ラスミジタン 200 mg を錠剤（T1）及び経口液剤として単回経口投与したとき、 C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は約 1.0 であり、90% CI は 0.8~1.25 の範囲内であった。錠剤（T1）と経口液剤でラスミジタンの曝露量に差は認められなかった。

LAHR 試験で、高脂肪食摂取後にラスミジタン 200 mg 錠（T1）を単回経口投与したとき、空腹時と比べてラスミジタンの C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 22% 及び 19% 増加した。認められた曝露量の増加は、被験者間変動の範囲内であり、臨床的に重要な差ではないと考えられた。食後投与と空腹時投与間の t_{\max} の差の中央値は 0.5 時間であり、有意な差が認められたものの、差の中央値の 90% CI は 0 を含んでいた。これらの結果から、ラスミジタンの曝露に及ぼす食事の影響は軽微であると考えられた（第 2.7.1.2.2 項）。本試験の成績は、ラスミジタンが食事の有無にかかわらず服用可能であることを支持するものであった。

静脈内投与又は経口投与後のデータを用いた 2 種類の PopPK モデルでの解析結果から、ラスミジタン経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは、臨床用量である 50~200 mg の範囲で 50~58% と予測された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ラスミジタンの臨床薬理評価は、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 25 試験、第 1 相臨床薬理試験 19 試験（1 試験は日本人被験者を含む）及び第 2 相試験 1 試験の成績を用いて実施した。臨床薬理試験では、ラスミジタンを 0.1~400 mg の用量範囲で単回静脈内投与又は単回経口投与、もしくはラスミジタン 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。これらの臨床薬理試験では、非高齢健康被験者 885 例、高齢（65 歳以上）被験者 107 例及び他の集団（薬物嗜好性のある被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者及び片頭痛患者）152 例を対象とした。

ラスミジタンの PK 又は PD に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性要因、並びに併用が考えられる他剤の PK にラスミジタンが及ぼす影響について、複数の臨床薬理試験で評価した。特別な患者集団として、高齢被験者並びに腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者にラスミジタンを投与後の影響について評価した。また、健康被験者でラスミジタンが QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。

経口投与 PopPK モデル及び静脈内投与 PopPK モデルの 2 つのモデルを構築し、PopPK 解析並びに濃度-反応解析を実施して、以下を評価した。

- (1) 健康被験者及び片頭痛患者でのラスミジタンの PK
- (2) ラスミジタンの PK の個体間変動
- (3) ラスミジタンの PK に重要な影響を及ぼす内因性及び外因性要因
- (4) ラスミジタンと片頭痛の頭痛重症度を指標とした有効性に関する濃度-反応関係

臨床薬理評価から得られた主な結論を以下に示す。なお、臨床薬理試験での安全性の結果は第 2.5.5 項参照のこと。

2.5.3.1 薬物動態

経口投与 PopPK モデルによる解析の結果、経口投与後、ラスミジタンは速やかに吸収、排泄され、 t_{max} の中央値は 1.8 時間、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.7 時間と推定された（第 2.7.2.3.1 項）。ラスミジタンを 1 日 1 回反復投与後、ラスミジタン濃度の蓄積は認められなかった（第 2.7.2.2.2.2.4 項）。

臨床用量（50~200 mg）の範囲で、ラスミジタンの曝露量は用量依存的に増加し、用量に対しておおむね線形であると考えられた（第 2.7.2.3.2 項）。経口投与 PopPK モデルの解析結果から、ラスミジタンの C_{max} と AUC の個体間変動係数は、それぞれ 43%、39%であった。健康被験者と片頭痛患者での曝露量の違いの程度はラスミジタンの PK のばらつきの範囲内であったことから、健康被験者と片頭痛患者の PK は同様であると考えた（第 2.7.2.3.1.1 項）。

ラスミジタンは主に CYP 以外の酵素による肝代謝及び肝外代謝を受け、主要な代謝経路は M8 へのケトン還元である。また、ペペリジン環の窒素に隣接する α 炭素が酸化されるとラクタム（M7）が生成され、ペペリジン環酸化（M7）とケトン還元（M8）の生成経路の複合により M18 が生成される（第 2.7.2.3.1.4 項）。

ヒト血漿中の薬物関連曝露量の大部分（78.8%）は、ラスミジタン（13.1%）と主要代謝物である M7（7.7%）、S-M8（47.5%）及び[S,R]-M18（10.5%）であった（第 2.7.2.2.2.1 項）。これら代謝物は、ラスミジタンと比較して、標的である 5-HT_{1F} 受容体に対する親和性が著しく低い

(K_i が約 1000 分の 1) こと (第 2.6.2 項) から、代謝物は 5-HT_{1F} 受容体を介する薬理活性を示さないと考えられる (第 2.7.2.3.1.4 項)。

[¹⁴C]-ラスミジタンを単回経口投与 312 時間後までに総放射能の約 95%が回収され、ラスミジタン関連物質の約 87%が尿中、約 8%が糞便中に排泄された。尿中への排泄量に占めるラスミジタン未変化体の割合はわずか (3%未満) であった。尿中のラスミジタン関連物質の中で、大部分を占めるものは M8 (約 66%) であった (第 2.7.2.3.1.5 項)。

2.5.3.2 内因性要因

臨床薬理試験 2 試験 (LAHF 及び LAHN 試験) で、軽度及び中等度の肝機能障害 (Child Pugh クラス A 及び B) 及び重度の腎機能障害 ($eGFR < 30 \text{ mL/minute/1.73 m}^2$) は、ラスミジタンの PK に臨床的に重要な影響を与えなかった (第 2.7.2.2.2.4 項)。これらの特別な患者集団でのラスミジタンの曝露量の増加は、正常な肝機能又は腎機能を有する被験者に対して 35%未満であり、これはラスミジタンの PK のばらつき (第 2.5.3.1 項) の範囲内であった。また、これらの特別な患者集団と正常な肝機能又は腎機能を有する被験者の間で安全性に臨床的に問題となる差は認められなかった。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者でラスミジタンの用量調整は不要であり、ラスミジタンの消失に対する腎排泄の寄与が小さいことも踏まえると腎機能障害の程度に関わらずラスミジタンの用量調整も不要であると考えられた。

2 つの臨床薬理試験 (LAHA 及び LAIG 試験) 及び経口投与 PopPK モデルでの結果より、体重又は年齢によるラスミジタンの曝露量の変化は 30%以下であり、体重 (検討範囲: 48~115 kg) 及び年齢 (検討範囲: 18~82 歳) に基づくラスミジタンの用量調整の必要はないと考えられた。また、経口投与 PopPK モデルでの結果より、性別 (男性 61%、女性 39%)、人種 (白人 73%、黒人/アフリカ系アメリカ人 24%、その他 3%) 及び民族 (非ヒスパニック系 82%、ヒスパニック系 18%) は有意な共変量でなく、これら内因性要因に基づいたラスミジタンの用量調整の必要はないと考えられた (第 2.7.2.3.3 項)。

LAIE 試験で日本人健康被験者及び白人健康被験者にそれぞれラスミジタン 50~400 mg 及び 50~200 mg を単回経口投与後、1.5~2.5 時間で C_{max} に到達し、 $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 4 時間であった。両被験者集団ともラスミジタンの用量の増加に伴い、曝露量は増加した。日本人健康被験者及び白人健康被験者の曝露量の分布はおおむね重なっており、両被験者集団の PK に大きな違いはないと考えられた (第 2.7.2.2.2.1 項)。

2.5.3.3 ラスミジタンの PK に及ぼす併用薬の影響

ラスミジタンでの薬物相互作用の可能性、並びにラスミジタンの消失に対する CYP、その他の代謝酵素及びトランスポーターの寄与を検討するために、*in vitro* 試験を実施した (第 2.7.2.2.1.3 項)。これらの試験は、FDA のガイダンス案「*In Vitro Metabolism and Transporter Mediated Drug-Drug Interaction Studies Draft Guidance for Industry*」 (FDA 2017) 及び MHLW のガイドライン「*医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン*」 (MHLW 2018) に基づいたカットオフ値で評価した。

ラスミジタンは、MAO-A、MAO-B、CYP レダクターゼ、フラビンモノオキシゲナーゼ 3、キサンチンオキシダーゼ、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素及びアルドーケトレダク

ターゼで代謝されなかった。スマトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタンなどの市販されている他の片頭痛治療薬と異なり、ラスミジタンは MAO-A の基質ではないことが示された。

ラスミジタンを遺伝子組換えヒト CYP パネルとインキュベーションしたところ、CYP2C19 及び CYP3A4 によるラスミジタンの M7 への代謝が認められた。しかし、ヒトマスバランス試験 (LAHH 試験) より循環血中のラスミジタン関連物質に占める M7 の割合は 7.7%であったことから、CYP 阻害剤又は誘導剤によってラスミジタンとの薬物相互作用が生じるリスクは低いと考えられる。

ラスミジタンは、*in vitro* 試験で P-gp の基質であることが示されたが、ラスミジタンは溶解性及び膜透過性が高く BCS クラス 1 に分類され (第 2.7.1.1 項)、ラスミジタンは頓服使用されることから、P-gp 阻害薬を併用した場合でも臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

代謝物 M8 は、*in vitro* 試験で肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質でなかったことから、これらのトランスポーターに対する阻害薬との薬物相互作用は生じないと考えられる。また代謝物 M8 は、*in vitro* 試験で腎の solute carrier (SLC) トランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質でなかったが、能動的腎排泄に関与すると考えられる腎排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の基質であった。M8 は、腎近位尿細管細胞から尿中への排泄に関与する複数の腎トランスポーター (MATE1、MATE2-K 及び P-gp) の基質であることから、排泄経路のいずれか一つが阻害されたとしても臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる (第 2.7.2.3.4.1.2 項)。

4 つの薬物相互作用試験 (LAHD、LAHI、LAHT 及び LAHU 試験) で、適応症患者集団で片頭痛治療に併用する可能性がある薬剤 [プロプラノロール、スマトリプタン及びトピラマート (片頭痛治療薬として、米国では承認されているが日本では未承認)] がラスミジタンの PK に及ぼす影響を評価した (第 2.7.2.2.2.5 項)。ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン、プロプラノロール又はトピラマートを併用投与後、ラスミジタンの C_{max} と AUC の比の 90% CI は 0.8~1.25 の範囲内であり、ラスミジタンの曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.5.3.4 併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響

薬物の代謝及び排泄に関与する酵素及びトランスポーターに対するラスミジタンの影響を評価するため、*in vitro* 試験を実施した (第 2.7.2.2.1.4 項)。これらの *in vitro* 試験では、ラスミジタンの PK に対する併用薬の影響を評価した前項の *in vitro* 試験と同様に、カットオフ値は FDA ガイダンス (FDA 2017) 及び MHLW ガイドライン (MHLW 2018) に基づいたものを使用した。さらに、PBPK モデルを用いて、CYP3A4 (SimCYP、version 16)、CYP2D6 (SimCYP、version 17) 及び P-gp (SimCYP、Version 17) を介したラスミジタンの薬物相互作用の可能性を評価した (第 2.7.2.2.2.5.5 項)。

ラスミジタン及び 3 種類のヒト主要代謝物 (M7、S-M8 及び[S,R]-M18) は、主な CYP に対して臨床的に重要な阻害作用を示さなかった。評価を行った CYP のうち、*in vitro* 試験のラスミジタンの阻害作用の中で最も強力であったのは CYP2D6 に対する競合的阻害であったが、PBPK モデルの解析結果より、CYP2D6 で代謝される薬物とラスミジタンを併用投与した場合でも、ラスミジタンによる臨床的に重要な阻害作用は認められなかった。

In vitro 試験で、ラスミジタン及び 3 種類のヒト主要代謝物 (M7、S-M8 及び[S,R]-M18) は CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、代謝物 M7 及び[S,R]-M18 は CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、代謝物 M7 は CYP1A2 の mRNA をダウンレギュレーションすることが示された。しかし、LAHE 試験でのラスミジタンの反復経口投与によって CYP3A の基質であるミダゾラム、CYP1A2 の基質であるカフェイン、CYP2C9 の基質であるトルブタミドの PK に変化は認められなかったことから、ラスミジタン及び代謝物がこれらの CYP の代謝活性に影響を及ぼさないことが示された。CYP2B6 に特異的なプローブ基質がないことから、LAHE 試験でヒトでの CYP2B6 誘導作用の評価は実施しなかった。

In vitro 試験で、ラスミジタン、M7、S-M8 及び[S,R]-M18 に、MAO-A に対する可逆的及び時間依存的阻害作用がないことが示された。したがって、トリプタン系などの MAO-A によって代謝される薬剤とラスミジタンを併用投与した場合でも、ラスミジタンは併用薬の PK に影響を及ぼさないと考えられる。

ラスミジタンは、in vitro 試験で臨床用量により得られる濃度で腸管の P-gp 及び BCRP トランスポーターを阻害したが、ジゴキシンをプローブ基質とした PBPK 解析によって、ラスミジタンが P-gp に対して臨床的に重要な阻害作用を示す可能性は低いことが予測されている。ラスミジタンの BCRP に対する阻害作用は P-gp に対する阻害作用よりも弱いことから、ラスミジタンは BCRP に対しても臨床的に重要な阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

ラスミジタンは肝取り込みトランスポーター OCT1 に対して in vitro 試験で阻害作用を示したが、ラスミジタンとスマトリプタン (OCT1 のプローブ基質) との薬物相互作用を評価した臨床試験 2 試験 (LAHI 及び LAHU 試験) の結果から、ラスミジタン 200 mg 投与後もスマトリプタンの PK に臨床的に重要な変化は認められないことが確認された。

4 つの薬物相互作用試験で、ラスミジタン 200 mg と片頭痛治療薬であるスマトリプタン (LAHI 及び LAHU 試験)、プロプラノロール (LAHD 試験) 又はトピラマート (LAHT 試験) を併用投与後、これら片頭痛治療薬の C_{max} と AUC の比の 90% CI はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であり、曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった (第 2.7.2.2.2.5 項)。これらの試験結果から、ラスミジタンとスマトリプタン又はトピラマートの併用投与を制限するような臨床的に問題となる PK 及び PD の薬物相互作用は認められなかった (第 2.5.5.6.3 項)。ラスミジタンとプロプラノロールの併用投与時にも臨床的に問題となる PK 及び PD の薬物相互作用は認められなかった (第 2.5.5.6.3 項) が、薬剤の特徴から心拍数減少に対する相加作用に注意を払うことが重要である。

2.5.3.4.1 腎排出トランスポーターの阻害作用

トランスポーターを介した薬物相互作用の可能性については第 2.7.2.3.4.2.2 項に詳細を示した。ラスミジタン及び 3 種類のヒト主要代謝物 (M7、S-M8 及び[S,R]-M18) は、in vitro 試験で、臨床用量で得られる濃度で腎排泄トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K を阻害することが示された。MATE1 及び MATE2-K は、内因性クレアチニン及びメトホルミンの腎排泄に関与している。既知の選択的 MATE1/MATEK-2 阻害薬を用いた薬物相互作用試験 (Kusuhara et al. 2011; Grün et al. 2013; Müller et al. 2015) によると、メトホルミンの腎クリアランスの中程度の低

下によりメトホルミン曝露量の中程度の増加が認められるが、グルコース代謝に関連する PD 反応の増加は誘発しなかったことが報告されている。

LAHN 試験で、クレアチニンの腎クリアランスを評価したところ、ラスミジタンは腎排泄トランスポーターに対して軽度の影響を及ぼすが、腎機能には影響がないことが示された。加えて、ラスミジタンは片頭痛の急性期治療薬として頓服使用されることを踏まえると、ラスミジタン投与後のメトホルミンの用量調整は必要ないと考えられる。

2.5.3.5 有効性に関する濃度－反応関係

海外第 3 相試験 (LAHJ 及び LAHK 試験) 及び国内第 2 相試験 (LAIH 試験) は服薬が片頭痛発作中に病院外で行われたため、 $t_{1/2}$ が短いラスミジタンの PK 評価用検体を採取しなかった。したがって、海外第 2 相試験 (LAHM 試験) でプラセボ又はラスミジタンを治験施設で静脈内投与された片頭痛患者のデータ及び静脈内投与 PopPK モデルでの解析結果を用いて、濃度－反応モデルを構築した。ラスミジタン静脈内投与後の片頭痛の経時的変化は、比例オッズモデルにより記述され、モデルにはラスミジタン及びレスキュー治療薬の効果を加味した。モデルから、 EC_{50} は 20.8 ng/mL と推定された。濃度－反応モデルで、年齢、性別及び体重を含む共変量を検討したが、統計学的に有意な共変量は認められなかった。男性の被験者数が解析対象集団全体の 13%と限られていたこと、及びラスミジタン曝露量に対する体重及び年齢の影響がわずかであったことを考慮すると、想定される結果であった。

経口投与後の血漿中濃度と有効性との関連性を評価するために、経口投与後のラスミジタン濃度を記述する PK モデル (経口投与 PopPK モデル) と濃度－反応モデルをリンクさせた。濃度－反応モデルを用いたシミュレーションより、用量 400 mg までのラスミジタンを単回経口投与後、投与から投与 1 時間後又は 2 時間後までの血漿中ラスミジタン濃度の幾何平均値 (C_{ave}) が増加するに伴って、頭痛消失及び頭痛改善を示す被験者の割合がおおむね増加することが示された (図 2.7.2.3-14)。一方、レスキュー治療薬として 2 回目の服薬をすると予測された被験者の割合は、 C_{ave} の増加に伴って減少した。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後、投与 2 時間後までの C_{ave} が EC_{50} を超える被験者の割合は、それぞれ約 55%、90%及び 98%と予測された。ラスミジタンの用量増加に伴い、 EC_{50} に到達すると予測される被験者の割合が増加し、それに従って、頭痛改善を認める被験者の割合が増加することが示された。200 mg を超える高用量での有効性に関しては、濃度－反応モデルを構築するために用いた血漿中濃度を超えた範囲への外挿であり予測される反応性の結果に不確実性が伴うものの、ラスミジタン 200 mg 群のほぼ全例で投与 2 時間後までの C_{ave} が EC_{50} を超えると予測されたことから、200 mg を超える用量では更なる効果はもたらさないと考えられる。

濃度－反応モデルを用いたシミュレーションから得られた、頭痛消失、頭痛改善及びレスキュー治療薬に関する用量／濃度－反応関係は、おおむね第 3 相試験で観察されたデータと一致しており、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の経口投与の有効性を支持するものであった (第 2.7.2.3.5.1 項参照)。

2.5.3.6 QT への影響

ICH ガイドライン (ICH 2005; ICH 2015) に準拠して、QT/QTc 評価試験 (LAHP 試験) を実施した。陽性対照としてモキシフロキサシンを経口投与後の、QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の両側 90% CI の下限は、投与 30 分後から 8 時間後まで 5 msec を上回ったことから、分析感度が保証された。ラスミジタン 400 mg (1 日最高臨床用量の 2 倍) を投与後、QT 間隔の延長により評価される心室再分極の遅延は認められなかった。主解析で、ラスミジタン 100 又は 400 mg を経口投与後の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の両側 90% CI の上限は全 12 時点で 10 msec 未満であったことから、ラスミジタン投与の平均 QTcF 間隔とプラセボ投与との差が 10 msec を上回るという帰無仮説は棄却され、ラスミジタンとプラセボの QTcF 間隔の差が 10 msec 未満であるという対立仮説が採択された。Concentration-QT 解析では、ラスミジタン 400 mg を単回投与後の C_{max} の幾何平均値での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の推定値は 3.7 msec であり、90% CI の上限は 10 msec 未満と推定された。この試験の結果は、QT/QTc 評価試験が陰性であることの要件を満たすものであった。

日本人及び白人健康被験者を対象とした LAIE 試験の Concentration-QT 解析より、日本人被験者にラスミジタン 200 mg を単回投与後の C_{max} の幾何平均値での $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の推定値は 2.6 msec であり、90% CI の上限は 10 msec 未満と推定された。LAIE 試験の被験者全体の解析でも同様の結果が得られた。以上から、日本人被験者でも、ラスミジタン 200 mg 投与で QTc 間隔の延長が安全性上の懸念がないことが示唆された (第 2.7.2.2.2.1 項)。

2.5.3.7 臨床薬理評価結果に基づく申請用量及び用量調整の妥当性

非臨床及び臨床薬理試験並びに PopPK 解析及び濃度-反応解析から得られた結果から、ラスミジタン 50 mg、100 mg 及び 200 mg を申請用量として設定することが支持された。

日本人被験者を対象に含んだ LAIE 試験及び外国人被験者を対象とした臨床試験の結果から、日本人と外国人健康被験者の間に安全性、忍容性及び PK の大きな違いは認められなかった。これらのデータに基づいて実施した第 2 相 LAIH 試験で、日本人片頭痛患者でのラスミジタン経口投与の用量として 50、100 及び 200 mg が支持される結果を得た (第 2.7.3.4 項)。

PopPK 解析及び濃度-反応解析に基づき、年齢、体重、性別、人種及び民族はラスミジタンの PK 及び濃度-反応関係に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったことから、これらの要因に基づく用量調整は不要であることが支持された。

非臨床試験、生物薬剤学試験及び臨床薬理試験での評価結果に基づき、以下の用法・用量が推奨される。

- **食事の影響**：食事の有無に関わらずラスミジタンを服用できると考える。
- **肝機能障害患者での用量調整**：軽度及び中等度肝機能障害患者では用量調整は不要であると考え。なお、重度肝機能障害患者を対象としたラスミジタンの試験は実施していないため、ラスミジタンの使用は推奨されない。
- **腎機能障害患者での用量調整**：腎機能障害の程度に関わらず用量調整は不要であると考え。
- **薬物相互作用に起因する用量調整**：
 - 他の片頭痛治療薬 [スマトリプタン、プロプラノロール又はトピラマート (片頭痛治療薬として、米国では承認されているが日本では未承認)] と併用するとき、ラスミ

ジタンの用量調整は不要と考える。

- CYP 阻害薬、CYP 誘導薬又は MAO 阻害薬と併用するとき、ラスミジタンの用量調整は不要と考える。
- 腸管、肝又は腎トランスポーター阻害薬と併用するとき、ラスミジタンの用量調整は不要と考える。

2.5.4 有効性の概括評価

片頭痛の急性期治療に対するラスミジタンの有効性を、以下の試験の結果から評価した。

海外第3相無作為化プラセボ対照試験

- LAHJ 試験 (SAMURAI)
- LAHK 試験 (SPARTAN)
- LAIJ 試験 (CENTURION)

国内第2相無作為化プラセボ対照試験

- LAIH 試験 (MONONOFU)

海外第3相長期投与試験

- LAHL 試験 (GLADIATOR)

第 2.5.4 項には、海外試験成績を日本人に外挿可能と判断した根拠、及びこれらの臨床試験成績に基づく有効性の概括評価の結果を述べる。

2.5.4.1 海外試験成績を日本人に外挿可能と判断した根拠

第 2.5.1.2.3 項に示したとおり、国内での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及び忍容性、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、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た。

ブリッジング試験として実施した LAIH 試験の結果、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、ブリッジングが成立したと判断し、海外の検証試験及び長期安全性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。

以下に詳細を述べる。

2.5.4.1.1 ブリッジング試験立案の経緯

国内でのラスミジタンの開発をブリッジング戦略に基づき計画するにあたり、ICH-E5 ガイドライン「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(ICH 1998)に基づき、ラスミジタンの内因性及び外因性民族的要因の影響の受けやすさを評価した。

内因性民族的要因の評価

日本人と白人被験者を組み入れた第 1 相試験である LAIE 試験を海外で実施し、ラスミジタンの安全性、忍容性及び PK に対する民族的要因を評価した。LAIE 試験の結果、これらの民族的要因に日本人及び白人健康成人で大きな違いはないと考えられた (CTD 第 2.7.6.2 項)。

日本人及び外国人の安全性及び忍容性の比較

LAIE 試験で日本人及び白人被験者にラスミジタン 50~400 mg を単回経口投与及び 200 mg を 2 回 (2 時間間隔) 経口投与後の忍容性は良好であった。ラスミジタンとの因果関係を否定できな

い TEAE の発現割合は日本人被験者で用量が高くなると発現割合が高くなる傾向が認められた。一方、白人被験者では明確な投与量依存的な傾向は認められなかった。ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE の発現割合は日本人被験者 (75.0%) で白人被験者 (45.5%) よりも高かったものの、日本人集団で認められた因果関係を否定できない TEAE の重症度は中等度 1 例を除きすべて軽度であり、日本人集団で認められた結果には、これまでに第 3 相試験を含む複数の臨床試験で報告された安全性プロファイル (第 2.7.4.2.1.2.1 項) と大きな違いは認められなかった。有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価に基づき、新たな安全性上の懸念は確認されなかった (第 2.7.6.2 項)。

日本人及び外国人の安全性の比較を、米国での承認申請資料である ISS のために実施した解析結果を使用して実施した。この解析は、ラスミジタンの治験に参加し治験薬の単回投与を受けた健康成人被験者 (高齢者を除く、白人 79.0%) での解析であり、ラスミジタン 0.1~400 mg が投与された健康成人被験者 556 例の結果が含まれた (第 5.3.5.3.2 項 ISS Table ISS.APP.19.5)。外国人健康成人被験者で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE は、発現割合の高い順に浮動性めまい、傾眠、疲労、錯感覚、悪心、頭痛であった。これらの TEAE はプラセボ群と比較しラスミジタン群でより多く認められた。LAIE 試験で認められた日本人被験者の治験薬との因果関係を否定できない TEAE のデータは、この ISS のデータとおおむね類似していた (表 2.5.4-1)。

以上より、ラスミジタンの安全性及び忍容性に関して日本人と外国人健康成人被験者で大きな違いはないと考えられた。

表 2.5.4-1. 日本人及び外国人健康被験者での安全性の比較 (外国人健康成人被験者で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できない TEAE)

	ISS に含めた外国人健康被験者		LAIE 試験日本人健康被験者	
	All LTN doses (N=556)	Overall Placebo (N=299)	All LTN doses (N=16)	Overall Placebo (N=12)
Participants with ≥ 1 related TEAE, n (%)	327 (58.8)	38 (12.7)	12 (75.0)	4 (33.3)
浮動性めまい	178 (32.0)	6 (2.0)	5 (31.3)	1 (8.3)
傾眠	156 (28.1)	5 (1.7)	8 (50.0)	1 (8.3)
疲労	67 (12.1)	5 (1.7)	0	0
錯感覚	50 (9.0)	1 (0.3)	1 (6.3)	0
悪心	39 (7.0)	2 (0.7)	4 (25.0)	1 (8.3)
頭痛	35 (6.3)	9 (3.0)	1 (6.3)	2 (16.7)

略語：ISS = integrated safety summary; LTN = lasmiditan; N = total number of volunteers who took at least one dose of lasmiditan or placebo in a study; n = number of volunteers with AE % = Percentage over each dosing subgroup; TEAE = treatment-emergent adverse event.

日本人及び外国人の PK の比較

LAIE 試験の結果、日本人及び白人健康成人のラスミジタンの PK パラメータの分布はおおむね重なっており、大きな民族差はないと考えられた (第 2.5.3.2 項及び第 2.7.6.2 項)。

外因性民族的要因の評価

以下に述べるように、国内と海外で片頭痛の診断及び治療環境等の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（第 2.5.1.1 項）。

診断

片頭痛の分類や診断基準には、ICHD-3 (IHS 2018) が各国で広く用いられ、診断基準の一つとして頭痛発作の特徴が記載されている。ICHD は国内外で広く診断に使用されており、片頭痛の病態及び診断に国内外差はない（第 2.5.1.1.1 項）。

疫学

国際的な診断基準を用いた疫学調査の結果から、片頭痛の有病率、男女比（男性に比べて女性の方が高い）、年齢には国内と欧米で大きな違いはないと考えられる（第 2.5.1.1.2 項）。

治療

保険適用や承認状況に差はあるものの、日本と欧米で急性期治療及び予防治療に大きな違いはない。

片頭痛の急性期治療について、国内のガイドラインでは片頭痛の重症度に応じた治療が推奨されている。中等度～重度の頭痛、及び軽度～中等度の頭痛でも過去に NSAIDs の効果がなかった場合にはトリプタン系薬剤の使用が推奨されている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013）。

予防治療薬としては抗てんかん薬であるバルプロ酸、アドレナリン β 受容体阻害剤であるプロプラノロール、 Ca^{2+} チャネル阻害剤であるロメリジンが国内で承認され用いられている。海外ではロメリジンは承認されていないが、ベラパミルなど他のカルシウム拮抗薬が使用されている。また海外では抗てんかん薬のトピラマートが承認されており、国内では医師の判断で適応外使用されている。海外では 2018 年に抗 CGRP 抗体が承認されたが、ブリッジング対象試験である LAHK 試験の実施時には承認前であったこと、また LAIH 試験実施期間中に国内での抗 CGRP 抗体の承認はなかったことから、影響はないと考える。

ブリッジング試験計画について

前述の評価の結果、国内と海外で内因性及び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たことから、ブリッジング試験として国内第 2 相試験である LAIH 試験を計画した。ブリッジング対象試験を海外第 3 相試験である LAHK 試験とした。

ブリッジング戦略についての [REDACTED] 及びそれを踏まえて設定したブリッジング成立基準については、第 2.5.1.2.3 項を参照。

LAIH 試験と LAHK 試験の試験デザインの比較

ブリッジング試験である LAIH 試験は、ブリッジング対象試験である LAHK 試験と同様の試験デザインとした（第 2.7.3.1.1 項表 2.7.3.1-1）。

対象となる被験者集団、試験方法はほぼ同一であり、頭痛の評価方法、主要評価項目は同一に設定されたため、LAIH 試験で得られた結果を用いて LAHK 試験とのブリッジングを検討することは適切であると考えた。

なお、主要評価項目及び重要な副次評価項目である頭痛消失の定義（解析対象となる頭痛の重症度）に両試験の間で差異があった。LAHK 試験では、頭痛消失の評価に関して「頭痛の重症度が治験薬服用前の軽度、中等度又は重度から消失になること」と統計解析計画書で定義し、定義された解析対象集団である mITT 集団の結果を CSR に示した。しかし、米国での承認申請後の FDA からの指摘に従い、「治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の被験者を含めない（corrected mITT 集団）」とした解析を実施、結果を FDA に提出し、米国添付文書の臨床成績の項に結果が記載された。

FDA による片頭痛の急性期治療薬開発のガイドラインで重症度が中等度又は重度の頭痛に対して治験薬が有効性を示すというエビデンスを得るべきであるとされている（FDA 2018a）ことから、申請者はこの FDA の指示を妥当であると考え、FDA からの指示に対応した解析結果も併せて本 CTD 第 2.7.3 項に示した。また、LAIH 試験では FDA からの指示に対応して実施した LAHK 試験の解析と扱いをそろえ、頭痛消失の評価に関して「頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失になること」と定義し、結果を CSR 及び CTD 第 2.7.3 項に示した。

主要評価項目の解析対象集団に含まれる被験者は以下であった。

Study	Primary Analysis Population	Patients treating mild pain
LAHK 試験	mITT (2155 例)	Included (mITT のうち 33 例)
	Corrected mITT ^a (2122 例)	Not included (mITT のうち 33 例)
LAIH 試験	mITT (682 例)	Not included (mITT のうち 0 例)

a FDA からの指摘による事後解析の対象とした集団。結果を米国添付文書に示した。

2.5.4.1.2 ブリッジング試験の結果

LAIH 試験の結果、ブリッジングが成立したと判断し、海外の検証試験及び長期安全性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。

LAIH 試験はあらかじめ規定したブリッジング成立基準をすべて満たした。被験者背景は LAIH 試験及び LAHK 試験でおおむね同様であった。また、TEAE の発現割合は LAIH 試験で海外第 3 相試験より高かったものの、ラスミジタン投与後によくみられた TEAE の種類は海外第 3 相試験とほぼ同様であり、日本人に特別な安全性上の懸念は認められなかった。

以下に詳細を述べる。

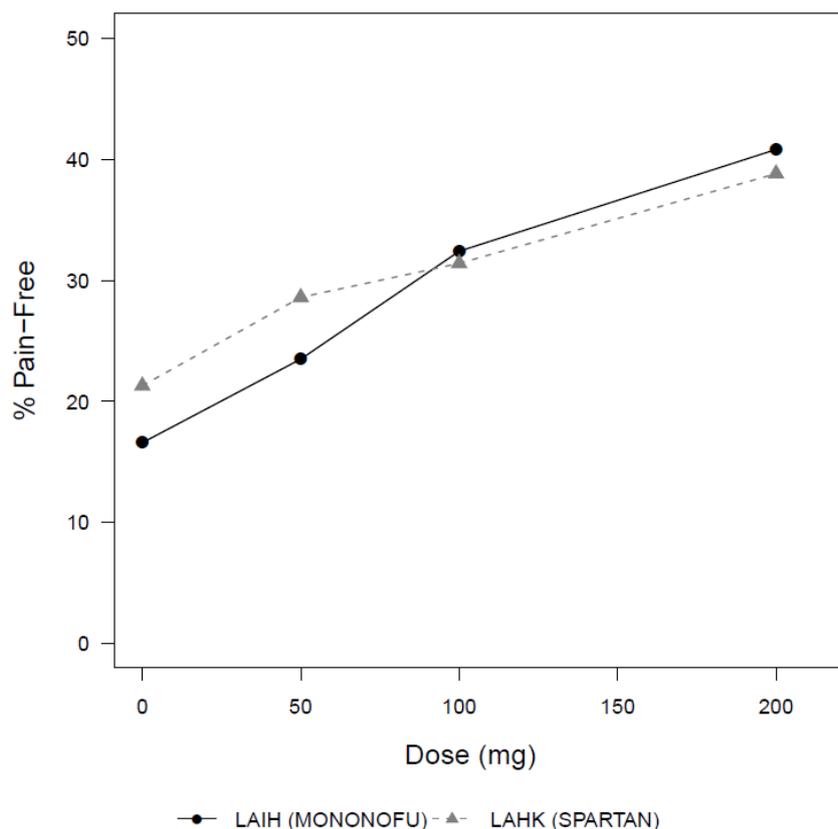
ブリッジング成立基準の結果

LAIH 試験のブリッジング成立基準の結果は以下のとおりであった。

基準	解析	両側有意水準	結果
1 頭痛消失が認められた被験者の割合について、ラスミジタン 200 mg 群がプラセボ群に対する優越性を示す	T1	0.05	Yes ($p < 0.001$) (表 2.5.4-6)
2 頭痛消失が認められた被験者の割合について、Cochran-Armitage 傾向検定で線形の増加傾向 (プラセボ群/ラスミジタン 50 mg 群/100 mg 群/200 mg 群) が確認される	T2	0.05	Yes ($p < 0.001$) (表 2.5.4-6)
3 頭痛改善が認められた被験者の割合について、ラスミジタン 100 mg 群がプラセボ群に対する優越性を示す	T3	0.05	Yes ($p < 0.001$) (表 2.5.4-6)
4 頭痛消失が認められた被験者の割合について、LAIH 試験と LAHK 試験との間で用量反応傾向の視覚的類似性が示される	NA	NA	Yes (以下参照) (図 2.5.4-1)

ブリッジング成立基準 1~3 について、T1、T2、T3 のすべての評価項目に対して統計学的に有意な結果が得られた (表 2.5.4-6)。

ブリッジング成立基準 4 について、服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の用量反応性傾向に、LAIH 試験とブリッジング対象試験である LAHK 試験の間で視覚的な類似性が認められた (図 2.5.4-1)。また、ブリッジング戦略について [REDACTED] に基づく [REDACTED] の条件 (第 [REDACTED] 項参照) を共に満たすものであると判断した。



Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat.

図 2.5.4-1. 初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (mITT 集団)
(LAHK 試験及び LAIH 試験)

被験者背景の比較

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、LAIH 試験及び LAHK 試験ともに投与群間でおおむね同様であった (第 2.7.3.3.1.2 項)。

体重及び BMI の平均値は LAIH 試験で LAHK 試験よりも小さかった。その他、いくつかの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に試験間で差異が認められたものの (表 2.5.4-2)、いずれも結果に影響を及ぼすものではないと考える。

安全性の結果の比較

LAIH 試験の安全性の結果をより多くの海外試験データと比較検討するため、ブリッジング対照試験である LAHK 試験と試験デザインが同様に、1 回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験である LAHJ 試験を併合した Phase 3 pool と比較した。また、4 回の片頭痛発作を治療した LAIJ 試験の二重盲検期間の最初の発作治療時の結果とも比較した。

Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間及び LAIH 試験のいずれでも死亡に至った AE はなかった。TE-SAE の発現割合は phase 3 pool の全ラスミジタン群で 0.2% と低く、LAIH 試験では認められなかった。

TEAE の発現割合には、試験間で差が認められた。TEAE の発現割合は、LAIH 試験のラスミジタン群 (50.6~80.8%) で phase 3 pool のラスミジタン群 (25.4~40.5%) よりも高かったものの、

LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時のラスミジタン群 (53.0~61.1%) に近い結果であった。LAIH 試験で認められた TEAE はほとんど (84.4~96.0%) が軽度で一過性であった。最大重症度が中等度の TEAE を発現した被験者の割合は Phase 3 pool の結果 (3.3~14.6%) と比較して、LAIH 試験 (0.9~12.1%) で増加していなかった。

Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験で 1.5%以上に認められた TEAE の基本語はおおむね同様であり、日本人に特別な安全性上の懸念は認められなかった。

詳細は第 2.5.5.4.5 項を参照。

2.5.4.2 臨床試験成績に基づく有効性の概括評価

本項には、ラスミジタンの有効性を評価した試験の成績に基づく有効性の概括評価を述べる。

2.5.4.2.1 試験デザイン

試験対象集団

LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験及び LAIH 試験

各試験ともに IHS 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対象とした。国際頭痛分類の診断基準は以下を用いた。

- ICHD-2 (IHS 2004) : LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験
- ICHD-3 (IHS 2018) : LAIJ 試験

各試験ともに、18 歳以上で 1 ヶ月あたりの片頭痛発作回数が 3~8 回、組入れ時の MIDAS 総スコア 11 以上で定義する日常生活への支障が中等度以上の患者を対象とした。

各試験の主な選択基準及び除外基準については、第 2.7.3.1.2.1 項を参照。

LAHL 試験

LAHJ 試験又は LAHK 試験 (先行試験) を完了した患者もしくは先行試験に参加せず過去にラスミジタンの投与を受けていない片頭痛患者を対象とした。

主な選択基準及び除外基準については、第 2.7.3.1.3 項を参照。

LAIJ 試験 (非盲検投与期)

LAIJ 試験の二重盲検期に参加し、二重盲検期に 3 回以上の片頭痛発作に対して治験薬を服用した患者で二重盲検期に試験を中止しなかった患者を対象とした。

治験薬の投与方法

LAHJ 試験及び LAHK 試験

1 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかの服用順序 (初回服用/追加服用又は再服用) でラスミジタン又はプラセボを服用した。

- ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg (LAHK 試験のみ)
- ラスミジタン 50 mg/プラセボ (LAHK 試験のみ)
- ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg

- ラスミジタン 100 mg/プラセボ
- ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg
- ラスミジタン 200 mg/プラセボ
- プラセボ/プラセボ

LAIH 試験

1 回の片頭痛発作に対し、ラスミジタン 50、100、200 mg 又はプラセボを服用した。

LAIJ 試験

4 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかの服用順序でラスミジタン又はプラセボを服用した。

- ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg
- ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg
- プラセボ/プラセボ/ラスミジタン 50 mg/プラセボ (対照群 1)
- プラセボ/プラセボ/プラセボ/ラスミジタン 50 mg (対照群 2)

LAHL 試験

12 ヶ月の期間中の複数回の片頭痛発作に対し、ラスミジタン 100 又は 200 mg を服用した。

LAIJ 試験 (非盲検投与期)

被験者はスクリーニング来院でラスミジタン 100 mg を割り付けられた。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に基づき 50 又は 200 mg に変更した。

有効性の評価項目

主要評価項目及び重要な副次評価項目を以下に示す。主要評価項目及び重要な副次評価項目に対して多重性を調整した。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

主要評価項目
• 初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 200 mg 群をプラセボ群と比較)
重要な副次評価項目
• 初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 50 及び 100 mg 群をプラセボ群と比較)
• 初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合

LAIH 試験

主要評価項目
• 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 200 mg 群をプラセボ群と比較)
重要な副次評価項目
• 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 200、100 及び 50 mg の用量反応性をプラセボと比較)
• 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 100 mg 群をプラセボ群と比較)

LAIJ 試験

主要評価項目
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
• 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
重要な副次評価項目
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
• 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 60 分後に頭痛改善が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用後 24 時間頭痛消失が持続した被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用後 48 時間頭痛消失が持続した被験者の割合 (ラスミジタン 200 mg ^a)
• 最初の片頭痛発作時の服用 60 分後に頭痛消失が認められた被験者の割合 (ラスミジタン 200 mg ^a)
• トリプタンでは不十分であった被験者集団で最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合
a ラスミジタン 200 mg 群をプラセボ群と比較。その他の項目ではラスミジタン 100 mg 群をプラセボ群と比較及びラスミジタン 200 mg 群をプラセボ群と比較。

LAHL 試験

有効性の主要評価項目を設定しなかった。

主な副次評価項目は以下であった。

- 頭痛消失が認められた被験者の割合
- MBS 消失が認められた被験者の割合
- 頭痛改善が認められた被験者の割合

LAIJ 試験 (非盲検投与期)

主な評価項目は第 2.7.3.1.3 項を参照。

LAIJ 試験の非盲検投与期は進行中のため、試験結果は二重盲検期のデータカットオフ時点でのラスミジタンの用量変更と MIDAS の結果のみを第 2.5.4.2.3 項に示す。

統計解析

統計解析の詳細は、第 2.7.3.1.2.4 項を参照。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析を mITT 集団を対象に実施した。

説明変数を治療群とし片頭痛予防薬の使用の有無を共変量に含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。検定の有意水準を片側 0.025 とした。

以下の順序で逐次的ゲートキーピング解析を行い、全体の第一種の過誤を調整した。

[1]	ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失が認められた被験者の割合の比較
[2]	ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の MBS 消失が認められた被験者の割合の比較
[3]	ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の頭痛消失が認められた被験者の割合の比較
[4]	ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の MBS 消失が認められた被験者の割合の比較
[5]	ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の頭痛消失が認められた被験者の割合の比較 (LAHK 試験のみ)
[6]	ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の MBS 消失が認められた被験者の割合の比較 (LAHK 試験のみ)

LAIH 試験

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析を mITT 集団を対象に実施した。

T1 及び T3 の解析では、共変量に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。T2 の解析では、ラスミジタンの 0~200 mg の用量反応関係を評価することを目的とし、Cochran-Armitage 傾向検定を用いて解析を行った。

以下の順序で逐次的ゲートキーピング解析を行った。これにより、主要解析及び重要な副次解析の仮説検定について第一種の過誤を 0.05 に保持した。

[T1] 主要解析	ロジスティック回帰によるラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の比較
[T2] 重要な副次解析	Cochran-Armitage 傾向検定によるラスミジタン 50 mg、100 mg 及び 200 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後の頭痛消失の用量反応性の検定
[T3] 重要な副次解析	ロジスティック回帰によるラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の比較

LAIJ 試験

主要解析及び重要な副次評価項目の解析を、ITT 集団及び ITT-consistency 集団を対象に実施した。

共変量に投与群と地域を含めたロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目について、graphical approach を用いて第一種の過誤を調整した (図 2.7.3.1-1)。

第一種の過誤は、まず、最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合についてラスミジタンの各用量群とプラセボ群を比較する仮説検定に割り当てられた。続く片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合についてラスミジタンの各用量群とプラセボ群を比較する仮説検定は、最初の仮説が棄却された場合にのみ実施した。ある仮説が棄却された場合には、その仮説検定に割り当てられた第一種の過誤は定められた他の仮説検定に再利用された。Graphical approach により主要解析及び重要な副次解析の検定に対応する全体の第 1 種の過誤 (Family-wise type I error rate) は厳格に片側 0.025 に制御された。なお、実際の解析は両側有意水準 5% で実施した。

2.5.4.2.2 試験対象集団

被験者の内訳

各試験の被験者の内訳の詳細は第 2.7.3.3.1.1 項を参照。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

LAHJ 試験及び LAHK 試験の合計で 5236 例が無作為化された。

無作為化された被験者のうち 4439 例 (84.8%) が治験薬を 1 回以上服用し、安全性解析対象集団に含められた。無作為化された被験者のうち 4539 例 (86.7%) が試験を完了した。

無作為化された被験者のうち最も多かった中止理由は、追跡不能であった (4.5%)。有害事象のために中止した被験者は少なかった (0.1%)。

有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団に含められた被験者数は以下であった。

	LAHJ 試験	mITT 集団	LAHK 試験	mITT 集団
プラセボ群		524 例		540 例
ラスミジタン 50 mg 群		—		556 例
ラスミジタン 100 mg 群		503 例		532 例
ラスミジタン 200 mg 群		518 例		528 例
合計		1545 例		2156 例

LAIH 試験

合計で 846 例が無作為化された。

無作為化された被験者のうち 691 例 (81.7%) が治験薬を 1 回以上服用し、安全性解析対象集団に含められた。無作為化された被験者のうち 836 例 (98.8%) が試験を完了した。治験薬を 1 回以上服用した 691 例は全例が試験を完了した。

無作為化された被験者のうち最も多かった中止理由は、治験実施計画書逸脱 (MIDAS の不適切な評価 5 例) であった (0.6%)。有害事象のために中止した被験者はなかった。

有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団に含められた被験者数は以下であった。

	LAIH 試験	mITT 集団
プラセボ群		211 例
ラスミジタン 50 mg 群		85 例
ラスミジタン 100 mg 群		207 例
ラスミジタン 200 mg 群		179 例
合計		682 例

LAIJ 試験

合計で 1613 例が無作為化された。

無作為化された被験者のうち、1471 例 (91.2%) が治験薬を 1 回以上服用し、安全性解析対象集団に含められた。安全性解析対象集団のうち 725 例 (49.3%) が 4 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した。合計で 4494 回の片頭痛発作が治療された。

安全性解析対象集団のうち、1171 例 (79.6%) が二重盲検期を完了した。

安全性解析対象集団のうち最も多かった中止理由は、有害事象のためであった (5.4%)。

有効性の主要な解析対象集団である ITT 集団に含められた被験者数は以下であった。

	LAIJ 試験 ITT 集団
ラスミジタン 100 mg 群 (ラスミジタン 100 mg/100 mg/100 mg/100 mg 群)	459 例
ラスミジタン 200 mg 群 (ラスミジタン 200 mg/200 mg/200 mg/200 mg 群)	466 例
対照群 (プラセボ/プラセボ/ラスミジタン 50 mg/プラセボ群又は プラセボ/プラセボ/プラセボ/ラスミジタン 50 mg 群)	487 例
合計	1412 例

LAHL 試験

合計で 2171 例が無作為化された。

無作為化された被験者のうち 2030 例 (93.5%) が治験薬を 1 回以上服用し、安全性解析対象集団に含まれた。合計で 19,879 回の片頭痛発作が治療された。

無作為化された被験者のうち 12 ヶ月の試験を完了したのは 980 例 (45.1%) であった。

無作為化された被験者のうち最も多かった中止理由は被験者都合 (41.3%) であった。有害事象のために中止した被験者は 22.4% であった。

人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性

各試験に組み入れられた被験者は女性が多く、ベースラインの人口統計学的及び疾患特性は、一般に実臨床で治療が求められている片頭痛患者集団 (Lipton et al. 2007; Woldeamanual and Cowan 2017) とほぼ同様であった (表 2.5.4-2)。また、反復性片頭痛患者の予防薬使用割合が約 17~31% であるとの報告 (Diamond et al. 2007; Blumenfeld et al. 2013) と矛盾しなかった。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、いずれの試験も投与群間でおおむね同様であった (第 2.7.3.3.1.2 項)。

治験薬による治療対象となった片頭痛発作の重症度は大部分が中等度、治験薬服用前に最も多く認められた随伴症状は光過敏であり、最も多く MBS として特定された症状であった (表 2.5.4-3)。

表 2.5.4-2. 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	LAHJ 試験及び LAHK 試験 N = 4439	LAIH 試験 N = 691	LAIJ 試験 N = 1471	LAHL 試験 N = 2030
女性の割合 (%)	83.9	83.1	84.1	85.3
年齢の平均値 (歳)	42.4	45.2	41.4	43.3
BMI の平均値 (kg/m ²)	30.2	22.6	27.0	31.1
体重の平均値 (kg)	83.6	58.3	74.7	85.5
片頭痛の罹患年数の平均値 (年)	18.7	24.2	17.0	18.9
過去3ヵ月間の1ヵ月あたりの片頭痛発作回数の平均値 (回)	5.3	5.7	4.9	5.2
組入れ時の MIDAS 総スコアの平均値	31.9 (重度の支障)	22.3 (重度の支障)	31.6 (重度の支障)	28.9 (重度の支障)
片頭痛予防薬を併用していた被験者の割合 (%)	21.9	37.5	28.3	22.1
一つ以上の CVRF を有していた被験者の割合 (%)	78.8 ^a	78.1 ^b	58.6 ^a	82.0 ^c

Abbreviations: ACC/AHA = American College of Cradiology/American Heart Association; BMI = body mass index; CVRF = cardiovascular risk factor; MIDAS = migraine disability assessment; N = total number of patients.

a ACC/AHA の定義に基づく。

b 「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート 2019 年版について」（脳心血管病協議会 2019）に基づく。

c 定義は第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験 CSR Addendum 第 9.7.1.12 項を参照。

表 2.5.4-3. 治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特徴 (mITT 集団)

	LAHJ 試験及び LAHK 試験 N = 3701 (被験者数)	LAIH 試験 N = 682 (被験者数)	LAIJ 試験 N = 1412 ^a (被験者数)	LAHL 試験 N = 17329 (片頭痛発作回数)
治験薬服用時の頭痛の重症度 (%)				
軽度	1.7	0	3.2~6.2	1.5
中等度	70.0	92.5	68.5~74.7	65.4
重度	28.3	7.5	22.1~25.3	33.0
片頭痛発作発現から治験薬の服用までの時間の平均値 (時間)	1.1	1.6	1.6~2.1	0.9
片頭痛の随伴症状 (%)				
悪心	43.5	28.2	47.0~53.3	38.9
音過敏	62.3	27.4	49.9~52.7	61.2
光過敏	76.8	49.1	65.4~68.8	75.4
嘔吐	2.3	—	—	3.4
MBS として最も多く報告されたベースライン時の症状 (%)	光過敏、50.3	光過敏、37.4	光過敏、37.5~42.7	光過敏、48.5

Abbreviations: MBS = most bothersome symptom; mITT=modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group (LAHJ and LAHK, LAIH, LAIJ) / total number of treated migraine attacks (LAHL).

a ITT 集団。本表には治験薬による治療対象となった最初の片頭痛発作の特性を示した (ラスミジタン 100 mg 群、200 mg 群、プラセボ群でそれぞれ N = 419、N = 434、N = 443)。

2.5.4.2.3 有効性の結果の要約

2.5.4.2.3.1 1回の片頭痛発作に対する有効性の結果の要約

本項には、1回の片頭痛発作に対するラスミジタンの有効性を評価した LAHJ 試験及び LAHK 試験（初回服用）、LAIH 試験、並びに 4 回の片頭痛発作に対する一貫した有効性を評価した LAIJ 試験の最初の発作に対する結果を記載する。

1回の片頭痛発作に対する有効性の結果から、ラスミジタンの有効性の特徴が示された。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果

LAHJ 試験及び LAHK 試験

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、多重性を調整したすべての解析について、統計学的に有意な結果が得られた（表 2.5.4-4）。

また、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、corrected mITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び 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く、mITT 集団を対象とした解析の結果と同様の結果が得られた（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-4. 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (mITT 集団)
(LAHJ 試験及び LAHK 試験)

LAHJ	Treatment			
	Placebo (N = 524)	LTN 100 mg (N = 503)	LTN 200 mg (N = 518)	
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	524	503	518	
Pain free^a, n (%)	80 (15.3)	142 (28.2)	167 (32.2)	
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (2.0, 3.6)	
P-value versus placebo	—	<.001	<.001	
MBS recorded at time of dosing	488	469	481	
MBS free^b, n (%)	144 (29.5)	192 (40.9)	196 (40.7)	
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.3, 2.1)	
P-value versus placebo	—	<.001	<.001	
LAHK	Placebo (N = 540)	LTN 50 mg (N = 556)	LTN 100 mg (N = 532)	LTN 200 mg (N = 528)
Patients with mild, moderate, or severe pain recorded at time of dosing	539	556	532	528
Pain free^a, n (%)	115 (21.3)	159 (28.6)	167 (31.4)	205 (38.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)
P-value versus placebo	—	.003	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	514	512	500	483
MBS free^b, n (%)	172 (33.5)	209 (40.8)	221 (44.2)	235 (48.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.4)
P-value versus placebo	—	.009	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in the category; n = number of patients meeting pain-free or MBS-free criteria, as appropriate.

- a Pain free is a reduction in pain severity from mild (1), moderate (2), or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.
- b MBS free is defined as the absence of the associated symptom of migraine (either nausea, phonophobia, or photophobia) at 2 hour postdose that was identified predose as the most bothersome symptom. Patients who recorded that no symptoms were present at time of first dose were excluded from the MBS analysis.

Denominators for calculating percentages are the counts of patients with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.

At times through 2 hours, patients are not counted as being pain free if they used rescue medication at or before those times. P-value, odds ratio, and confidence interval are from a 1-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.

表 2.5.4-5. 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
(corrected mITT 集団) (LAHJ 試験及び LAHK 試験)

LAHJ	Treatment			
	Placebo (N = 515)	LTN 100 mg (N = 498)	LTN 200 mg (N = 503)	
Patients with moderate, or severe pain recorded at time of dosing	515	498	503	
Pain free^a, n (%)	79 (15.3)	141 (28.3)	160 (31.8)	
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (1.9, 3.5)	
P-value versus placebo	—	<.001	<.001	
MBS recorded at time of dosing	480	464	467	
MBS free^b, n (%)	142 (29.6)	191 (41.2)	190 (40.7)	
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.2, 2.1)	
P-value versus placebo	—	<.001	<.001	
LAHK	Placebo (N = 534)	LTN 50 mg (N = 544)	LTN 100 mg (N = 523)	LTN 200 mg (N = 521)
Patients with moderate, or severe pain recorded at time of dosing	534	544	523	521
Pain free^a, n (%)	112 (21.0)	154 (28.3)	164 (31.4)	202 (38.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.5 (1.1, 2.0)	1.7 (1.3, 2.3)	2.4 (1.8, 3.1)
P-value versus placebo	—	.003	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	509	502	491	478
MBS free^b, n (%)	169 (33.2)	205 (40.8)	216 (44.0)	233 (48.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.5, 2.5)
P-value versus placebo	—	.007	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in the category; n = number of patients meeting pain-free or MBS-free criteria, as appropriate.

a Headache pain-free is defined as a reduction in headache severity from moderate (2), or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.

b MBS free is defined as the absence of the associated symptom of migraine (either nausea, phonophobia, or photophobia) at 2 hour postdose that was identified predose as the most bothersome symptom. Patients who recorded that no symptoms were present at time of first dose were excluded from the MBS analysis.

Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing

At times through 2 hours, a subject is not counted as being pain-free if he used rescue medication at or before those times.

P-value, odds ratio, and confidence interval are from a 1-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.

LAIH 試験

LAIH 試験の多重性を調整したすべての解析について、統計学的に有意な結果が得られた (表 2.5.4-6)。

表 2.5.4-6. 主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果 (mITT 集団)
(LAIH 試験)

	Treatment			
	Placebo (N = 211)	LTN 50 mg (N = 85)	LTN 100 mg (N = 207)	LTN 200 mg (N = 179)
Number of patients in the analysis population at 2hours post-dose	211	85	207	179
Pain free at 2hours post-dose, n (%)^a	35 (16.6)	20 (23.5)	67 (32.4)	73 (40.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.55 (0.83, 2.87)	2.41 (1.51, 3.83)	3.46 (2.17, 5.54)
P-value versus placebo ^b		0.167	<0.001	<0.001
Cochran- Armitage Trend Test P-value		<0.001		
Number of patients in the analysis population at 2hours post-dose	211	85	207	179
Pain relief at 2hours post-dose, n (%)^a	116 (55.0)	58 (68.2)	166 (80.2)	140 (78.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.76 (1.03, 2.99)	3.34 (2.16, 5.17)	2.95 (1.89, 4.62)
P-value versus placebo ^b		0.037	<0.001	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants meeting criteria at the given timepoint; Nt = number of participants in the analysis population at given timepoint.

[T1] **Primary:** placebo vs. lasmiditan 200 mg (pain free at 2 hours) is based on Wald's test by logistic regression.

[T2] **Key secondary:** dose response of placebo<lasmiditan 50 mg<100 mg<200 mg (pain free at 2 hours) is based on Cochran-Armitage trend test.

[T3] **Key secondary:** placebo vs. lasmiditan 100 mg (pain relief at 2 hours) is based on Wald's test by logistic regression.

a Percentage of response is calculated by $n/Nt \times 100\%$.

b Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

LAIJ 試験

LAIJ 試験の多重性を調整したすべての解析について、統計学的に有意な結果が得られた (表 2.5.4-7)。

表 2.5.4-7. Graphical approach によって多重性を調整した解析の結果 (ITT 集団及び ITT-consistency 集団) (LAIJ 試験)

Endpoint ^a	Treatment	N	n (%)	Comparison with Placebo		Significant?
				Odds Ratio	P-value	
Pain freedom at 2 hrs	Placebo	443	37 (8.4)	3.83	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	419	108 (25.8)			
	LTN 200 mg	434	127 (29.3)			
Consistency of pain freedom at 2 hrs, 2 of 3 attacks	Placebo	373	16 (4.3)	3.77	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	340	49 (14.4)			
	LTN 200 mg	336	82 (24.4)			
Pain relief at 2 hrs	Placebo	443	183 (41.3)	2.71	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	419	274 (65.4)			
	LTN 200 mg	434	283 (65.2)			
Consistency of pain relief at 2 hrs, 2 of 3 attacks	Placebo	320	118 (36.9)	2.91	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	332	207 (62.3)			
	LTN 200 mg	333	222 (66.7)			
Pain relief at 1 hr	Placebo	443	130 (29.3)	2.31	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	419	204 (48.7)			
	LTN 200 mg	434	205 (47.2)			
24-hr Sustained pain freedom	Placebo	443	19 (4.3)	3.52	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	419	57 (13.6)			
	LTN 200 mg	434	75 (17.3)			
48-hour Sustained pain freedom	Placebo	443	19 (4.3)	4.09	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	67 (15.4)			
Pain freedom at 1 hr	Placebo	443	9 (2.0)	7.04	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	55 (12.7)			
Pain freedom at 2 hrs in triptan insufficient responders ^b	Placebo	193	17 (8.8)	3.29	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	183	44 (24.0)			
	LTN 200 mg	203	52 (25.6)			
No disability at 2 hrs	Placebo	443	42 (9.5)	2.22	<0.001	Yes
	LTN 100 mg	419	78 (18.6)			
	LTN 200 mg	434	86 (19.8)			

Abbreviations: hrs = hours; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the category.

a Endpoints are based on the first attack, with the exception of the consistency endpoints.

b トリプタンでは不十分であった被験者集団を対象とした。

P-value and odds ratio are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and region as covariates.

その他の評価項目の結果

その他の副次評価項目 (多重性の調整なし) に対する結果を、表 2.5.4-8 (LAHJ 試験及び LAHK 試験)、表 2.5.4-9 及び表 2.5.4-10 (LAIH 試験)、並びに表 2.5.4-11 (LAIJ 試験) に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

表 2.5.4-8. その他の評価項目の結果（多重性の調整なし）（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

Percent of patients with:	Study LAHJ			Study LAHK			
	PBO N = 554	LTN 100 mg N = 562	LTN 200 mg N = 555	PBO N = 576	LTN 50 mg N = 598	LTN 100 mg N = 571	LTN 200 mg N = 565
Pain relief at 2 hours, n % Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a P-value versus placebo ^a	234 (42.2)	334 (59.4) 2.0 (1.6, 2.5) <.001	330 (59.5) 2.0 (1.6, 2.6) <.001	274 (47.7)	353 (59.0) 1.6 (1.3, 2.0) <.001	370 (64.8) 2.0 (1.6, 2.6) <.001	367 (65.0) 2.0 (1.6, 2.6) <.001
Sustained pain freedom at 24 hours, n % Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b P-value versus placebo ^b	42 (7.6)	83 (14.8) 2.1 (1.4, 3.1) <.001	103 (18.6) 2.8 (1.9, 4.1) <.001	77 (13.4)	103 (17.2) 1.3 (1.0, 1.9) .036	102 (17.9) 1.4 (1.0, 1.9) .021	128 (22.7) 1.9 (1.4, 2.6) <.001
Photophobia at 2 hours, n/N2 (%) Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a P-value versus placebo ^a	260/471 (55.2)	174/477 (36.5) 0.5 (0.4, 0.6) <.001	176/462 (38.1) 0.5 (0.4, 0.6) <.001	267/516 (51.7)	230/536 (42.9) 0.7 (0.6, 0.9) .005	191/513 (37.2) 0.6 (0.4, 0.7) <.001	174/503 (34.6) 0.5 (0.4, 0.6) <.001
Phonophobia at 2 hours, n/N2 (%) Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a P-value versus placebo ^a	180/471 (38.2)	136/477 (28.5) 0.6 (0.5, 0.8) .002	136/462 (29.4) 0.7 (0.5, 0.9) .005	208/516 (40.3)	170/536 (31.7) 0.7 (0.5, 0.9) .004	143/513 (27.9) 0.6 (0.4, 0.8) <.001	134/503 (26.6) 0.5 (0.4, 0.7) <.001
Nausea at 2 hours, n/N2 (%) Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a P-value versus placebo ^a	127/471 (27.0)	114/477 (23.9) 0.8 (0.6, 1.1) .276	106/462 (22.9) 0.8 (0.6, 1.1) .153	111/516 (21.5)	125/536 (23.3) 1.1 (0.8, 1.5) .443	103/513 (20.1) 0.9 (0.7, 1.3) .629	105/503 (20.9) 1.0 (0.7, 1.3) .834
Vomiting at 2 hours, n/N2 (%) Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a P-value versus placebo ^a	8/471 (1.7)	13/477 (2.7) 1.6 (0.7, 4.0) .286	9/462 (1.9) 1.2 (0.4, 3.0) .773	5/516 (1.0)	10/536 (1.9) 1.9 (0.7, 5.7) .229	4/513 (0.8) 0.8 (0.2, 3.0) .749	8/503 (1.6) 1.7 (0.5, 5.1) .373
No disability at 2 hours, n % P-value versus placebo ^c	119 (21.5)	181 (32.2) <.001	180 (32.4) <.001	143 (24.8)	187 (31.3) .019	193 (33.8) <.001	209 (37.0) <.001
PGI-C rating of “very much better” or “much better” at 2 hours, n % P-value versus placebo ^c	121 (21.8)	209 (37.2) <.001	210 (37.9) <.001	161 (28.0)	219 (36.6) <.001	235 (41.2) <.001	240 (42.5) <.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point; PBO = Placebo; PGI-C = Patient Global Impression of Change.

^a P-value, odds ratio, and confidence interval are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.

^b P-value, odds ratio, and confidence interval are from a 1-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.

^c P-value based on distribution across all ratings. P-value is from a Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for background use of medication to reduce the frequency of migraines.

LAIH 試験

表 2.5.4-9. 服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合（多重性の調整なし）
（mITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH	Treatment			
	Placebo (N = 211)	LTN 50 mg (N = 85)	LTN 100 mg (N = 207)	LTN 200 mg (N = 179)
MBS free at 2 hours post-dose, Nt n (%) ^a	157 73 (46.5)	59 33 (55.9)	150 87 (58.0)	121 73 (60.3)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.5 (0.8, 2.7)	1.6 (1.0, 2.5)	1.8 (1.1, 2.8)
P-value versus placebo ^b		0.197	0.044	0.023

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in the category; n = number of participants meeting criteria at the given timepoint; Nt = number of participants in the analysis population at given timepoint.

a Percentage of response is calculated by n/Nt*100%.

b Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

表 2.5.4-10. その他の評価項目の結果（多重性の調整なし）（ITT 集団）（LAIH 試験）

Percent of patients with:	Study LAIH			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Sustained pain free at 24 hours, Nt n (%) ^a	212 22 (10.4)	87 13 (14.9)	208 42 (20.2)	180 42 (23.3)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.5 (0.7, 3.2)	2.2 (1.3, 3.8)	2.6 (1.5, 4.6)
P-value versus placebo ^b		0.268	0.006	<0.001
Sustained pain free at 48 hours, Nt n (%) ^a	212 26 (12.3)	87 13 (14.9)	208 41 (19.7)	180 38 (21.1)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.3 (0.6, 2.6)	1.8 (1.0, 3.0)	1.9 (1.1, 3.3)
P-value versus placebo ^b		0.535	0.036	0.018
No disability responder ^c at 2 hours, Nt n (%) ^a	206 38 (18.4)	85 21 (24.7)	201 51 (25.4)	171 49 (28.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.4 (0.8, 2.6)	1.5 (0.9, 2.4)	1.8 (1.1, 2.9)
P-value versus placebo ^b		0.233	0.092	0.017
PGI-C rating of “very much better” or “much better” at 2 hours, %	50 (23.6)	31 (35.6)	93 (44.7)	87 (48.3)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^b		1.78 (1.04, 3.07)	2.67 (1.75, 4.06)	3.27 (2.11, 5.06)
P-value versus placebo ^b		0.037	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; PGI-C = patient global impression of change.

a Percentage of response is calculated by n/Nt*100%.

b Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

c Responder is defined as score = 0 at 2 hours postdose time point. Patients with 0 severity at baseline are excluded from the analysis.

Sustained Pain-Free is defined as experiencing headache pain-free at two hours after the dose and at the indicated assessment time, having not used any rescue/recurrence medications after the dose up to the assessment timing.

LAIJ 試験

表 2.5.4-11. 最初の発作に対する服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合
(多重性の調整なし) (ITT 集団) (LAIJ 試験)

LAIJ	Treatment		
	Placebo (N = 443)	LTN 100 mg (N = 419)	LTN 200 mg (N = 434)
ITT Population with MBS Recorded at Baseline	N = 396	N = 376	N = 395
MBS free, n (%)	111 (28.0)	152 (40.4)	154 (39.0)
Odds ratio (95% CI) versus placebo ^a		1.74 (1.29, 2.35)	1.63 (1.21, 2.20)
P-value versus placebo ^a		<0.001	0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in the category; n = number of patients meeting MBS-free criteria, as appropriate.

^a P-value, odds ratio, and CI are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and region as covariates.

服用 2 時間後の頭痛消失

服用 2 時間後の頭痛消失は、IHS (Diener et al. 2019) 及び FDA (FDA 2018a) のガイドラインで、明快で臨床的意味があり、患者の期待に沿う、最も重要な片頭痛治療薬の効果の指標とされている。いずれのガイドラインでも、片頭痛急性期治療薬の主要評価項目として推奨されている。

以下の結果から、ラスミジタンは頭痛消失による評価で片頭痛の急性期治療として有効であることが示された。

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 (50、100、200 mg) で統計学的に有意に高かった (多重性を調整) (表 2.5.4-4)。頭痛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。

LAIH 試験でも、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 50 mg 群でプラセボ群より数値的に高かった。(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)。また、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 (表 2.5.4-6)。

LAIJ 試験では、最初の発作に対する服用 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 200 及び 100 mg 群で統計学的に有意に高かった (多重性を調整) (表 2.5.4-7)。

さらに、LAIJ 試験で 4 回の片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、対照群 1 及び対照群 2 ともに、ラスミジタン 50 mg 投与後にプラセボ投与後より数値的に高かった (図 2.7.3.5-1)。

片頭痛の完全な消失

さらに LAIH 試験では、片頭痛の完全な消失を評価した。片頭痛の完全な消失とは、頭痛消失に加え、片頭痛の随伴症状 (悪心、嘔吐、音過敏、光過敏) がいずれも認められないことと定義

した。片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合が、服用 2 時間後にラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）（付録表 2.7.3.6-4）。

服用 2 時間後の MBS 消失

服用 2 時間後の MBS 消失は、IHS (Diener et al. 2019) 及び FDA (FDA 2018a) のガイドラインで片頭痛の急性期治療薬の重要な有効性の指標とされている。片頭痛の急性期治療の有効性は頭痛のみで表現されるのでは不十分で、随伴症状に対する指標でも確認されることが、片頭痛という複雑な疾患に対する治療薬の有効性を評価するのに必要とされている。

以下の結果から、ラスミジタンは MBS の消失に有効であることが示された。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、初回服用 2 時間後に 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（50、100、200 mg）で統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（表 2.5.4-4）。

LAIH 試験の服用 2 時間後に 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 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）。また、ラスミジタン 50 mg 群でプラセボ群より数値的に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-9）。

LAIJ 試験の最初の発作に対する服用 2 時間後に 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 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-11）。

服用 2 時間後の頭痛改善

既存の片頭痛の急性期治療薬では、従来、頭痛改善が有効性の指標として用いられてきた。現在でも頭痛改善は臨床現場では患者にとっての重要な有効性評価の指標である。ラスミジタンは頭痛改善による評価でも片頭痛の急性期治療として有効であることが示された。

LAHJ 試験及び LAHK 試験で初回服用 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全用量群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-8）。

LAIH 試験でも、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全用量（50、100、200 mg）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）（表 2.5.4-6）。

LAIJ 試験では、最初の発作に対する服用 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 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（表 2.5.4-7）。

さらに、LAIJ 試験で 4 回の片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、対照群 1 及び対照群 2 とともに、ラスミジタン 50 mg 投与後にプラセボ投与後より数値的に高かった（図 2.7.3.5-2）。

効果の迅速な発現

効果の発現時期が早期であることは、片頭痛治療にとって重要な目標の一つである（FDA 2018a; Diener et al. 2019）。

各試験でラスミジタン群では服用後早期に効果の発現が認められ、高用量ではより早期に効果の発現が認められた。

頭痛消失

頭痛消失が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた評価時点はラスミジタンの用量が高いほど早く、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間～1 時間後、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間～1.5 時間後であった（図 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-3、図 2.7.3.3-5）。

	ラスミジタン 50 mg 群	ラスミジタン 100 mg 群	ラスミジタン 200 mg 群
LAHJ 試験		服用 1.5 時間後	服用 1 時間後
LAHK 試験	服用 2 時間後	服用 1 時間後	服用 1 時間後
LAIH 試験	服用 4 時間後	服用 1 時間後	服用 0.5 時間後
LAIJ 試験		服用 1 時間後	服用 1 時間後*

*多重性を調整した比較

規定の評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点

LAIH 試験で実際の頭痛消失までの時間（電子患者日誌の被験者による記録）の中央値（95% 信頼区間）は以下であり、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも数値的に早期に頭痛消失が得られた（図 2.7.3.3-4）。

	プラセボ群	ラスミジタン 50 mg 群	ラスミジタン 100 mg 群	ラスミジタン 200 mg 群
LAIH 試験	9.3 (6.3, 13.4) 時間	6.9 (3.5, 15.2) 時間	2.8 (2.4, 3.8) 時間	2.3 (1.5, 3.0) 時間

MBS 消失

MBS 消失が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた評価時点は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で服用 0.5 時間～2 時間後であった（図 2.7.3.3-6、図 2.7.3.3-7、図 2.7.3.3-8）。

	ラスミジタン 50 mg 群	ラスミジタン 100 mg 群	ラスミジタン 200 mg 群
LAHJ 試験		服用 0.5 時間後	服用 0.5 時間後
LAHK 試験	服用 2 時間後	服用 1 時間後	服用 0.5 時間後
LAIH 試験	服用 3 時間後	服用 1 時間後	服用 2 時間後
LAIJ 試験		服用 2 時間後	服用 1 時間後

いずれも多重性を調整した比較ではない

規定の評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点

頭痛改善

頭痛改善が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた評価時点はラスミジタンの用量が高いほど早く、ラスミジタン 200 mg 群では各試験ともに服用 0.5 時間後、ラスミジタン 100 mg 群では服用 0.5～1 時間後であった（図 2.7.3.3-9、図 2.7.3.3-10、図 2.7.3.3-12）。

	ラスミジタン 50 mg 群	ラスミジタン 100 mg 群	ラスミジタン 200 mg 群
LAHJ 試験		服用 0.5 時間後	服用 0.5 時間後
LAHK 試験	服用 1 時間後	服用 1 時間後	服用 0.5 時間後
LAIH 試験	服用 2 時間後	服用 1 時間後	服用 0.5 時間後
LAIJ 試験		服用 1 時間後*	服用 0.5 時間後

*多重性を調整した比較

規定の評価時点のうち、初めてプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた評価時点

LAIH 試験で意味のある頭痛改善までの時間（電子患者日誌の被験者による記録）の中央値（95%信頼区間）は以下であり、ラスミジタンの全投与群でプラセボ群よりも数値的に早期に意味のある頭痛改善が得られた（図 2.7.3.3-11）。

	プラセボ群	ラスミジタン 50 mg 群	ラスミジタン 100 mg 群	ラスミジタン 200 mg 群
LAIH 試験	3.0 (2.6, 3.9) 時間	1.8 (1.5, 3.1) 時間	1.3 (1.2, 1.5) 時間	1.1 (1.0, 1.4) 時間

持続的な頭痛の消失

追加の治験薬又はその他の片頭痛治療薬の使用をせずに治験薬服用 2 時間後及びそれ以降の規定された時点で持続的な頭痛の消失を検討することが、「理想的な片頭痛治療薬の効果」の評価項目の一つとして IHS ガイドラインに定められている（Diener et al. 2019）。また、FDA ガイダンスでも有効性の副次項目として評価すべきとされている（FDA 2018a）。本申請では、片頭痛に対するレスキュー/再発治療薬を用いずに、服用 2 時間後及び 24 時間後又は 48 時間後の時点で共に頭痛が消失していることを「頭痛消失の持続」と定義した。

服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 及び 200 mg 群、LAHK 試験のラスミジタン 200 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、LAHK 試験のラスミジタン 50 及び 100 mg 群でもプラセボ群に比べて数値的に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-8）。

LAIH 試験では、服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続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 50 mg 群で数値的に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-10）。

LAIJ 試験では、服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続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 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（服用 24 時間後の比較及びラスミジタン 200 mg 群の服用 48 時間後の比較のみ多重性を調整）（表 2.5.4-7 及び表 2.7.3.3-32）。

片頭痛の随伴症状

上述した MBS 消失の評価に加え、片頭痛の各随伴症状（悪心、嘔吐、音過敏、光過敏。MBS として選択されたかどうかを問わない）についても評価した。

音過敏及び光過敏が認められなかった被験者の割合は、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、いずれの投与群でも初回服用 2 時間後まで増加した。（表 2.7.3.3-42、表 2.7.3.3-43）。

LAIH 試験では、片頭痛の各随伴症状が認められた被験者の割合は、嘔吐を除き、いずれの投与群でも初回服用 2 時間後までおおむね減少した（表 2.7.3.3-45、表 2.7.3.3-47、表 2.7.3.3-48）。

日常生活への支障度

頭痛発作は日常生活に多大な支障をきたすため、適正な治療を行い、患者を日常生活に復帰させることは、片頭痛診療の重要な臨床目標である。ラスミジタンは、片頭痛による日常生活への支障を改善することが示された。

片頭痛による日常生活への支障は、患者への質問票を用いて、片頭痛が日常生活の活動に支障をきたしている程度を 0（支障なし）から 3（絶対安静が必要）までのスケールで評価した。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、初回服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタンの全用量群（50、100、200 mg）でプラセボ群より統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）（表 2.5.4-8）。

LAIH 試験で服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群で統計学的に有意に高く（多重性の調整なし）、100 及び 50 mg 群でプラセボ群より数値的に高かった（表 2.5.4-10）。

LAIJ 試験では、最初の発作に対する服用 2 時間後に日常生活への支障度を「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれもプラセボ群より統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（表 2.5.4-7）。

頭痛消失の有無別の「支障なし（0）」と評価した被験者の割合

頭痛消失を得られることが日常生活への支障の消失に明確に関連することが報告されている（Smith et al. 2020）。

LAIH 試験では、各評価時点で日常生活への支障度を「支障なし（0）」と評価した被験者の割合を頭痛消失の有無別に評価した。その結果、頭痛消失が得られることにより日常生活への支障度の改善が得られることが示唆された。

各評価時点で「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、頭痛消失が認められた被験者集団で頭痛消失が認められなかった被験者集団よりも高かった。ラスミジタン群で服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、頭痛消失が認められた被験者集団では 61.3%、頭痛消失が認められなかった被験者集団では 7.4%であった（第 2.7.3.3.2.8 項）。

比較的良好にみられる TEAE の日常生活への支障度への影響

ラスミジタン投与後に多くみられる TEAE の日常生活への支障度への影響を評価するため、LAHJ 試験及び LAHK 試験では浮動性めまい、錯感覚及び傾眠、LAIH 試験では浮動性めまい及び傾眠の発現有無別の部分集団解析を行った。

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、初回服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合に、投与-TEAE 発現有無の交互作用は認められなかった（第 2.7.3.3.2.8 項）。

LAIH 試験では、服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、これらの TEAE が発現した被験者でも、プラセボ群よりラスミジタン群で数値的に高かった。ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合は、浮動性めまい及び傾眠の TEAE を発現した被験者と発現しなかった被験者で同様であった（第 2.7.3.3.2.8 項）。

患者による変化に関する包括印象度 (PGI-C)

PGI-C は変化に関する包括印象度を患者が評価する質問票である。患者が質問「治験薬服用後の印象はどのようですか? (How do you feel after taking study medication?)」に対して7段階のスケール (非常に大きく改善した、かなり改善した、わずかに改善した、変化なし、わずかに悪化した、かなり悪化した、非常に大きく悪化した) を用いて評価した。

LAHJ 試験、LAHK 試験、及び LAIH 試験のいずれも、初回服用 2 時間後に PGI-C 改善 (「非常に大きく改善した」又は「かなり改善した」) 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 (50、100、200 mg) で統計学的に有意に高かった (多重性の調整なし) (表 2.5.4-8、表 2.5.4-10)。

比較的よくみられる TEAE の発現有無別の PGI-C 改善が認められた被験者の割合

ラスミジタン投与後に多くみられる TEAE の PGI-C 改善への影響を評価するため、LAHJ 試験及び LAHK 試験では浮動性めまい、錯感覚及び傾眠、LAIH 試験では浮動性めまい及び傾眠の発現有無別の部分集団解析を行った。

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、初回服用 2 時間後に PGI-C 改善が認められた被験者の割合に、投与-TEAE 発現有無の交互作用は認められなかった (第 2.7.3.3.2.9 項)。

LAIH 試験では、服用 2 時間後に PGI-C 改善が認められた被験者の割合は、これらの TEAE が発現した被験者でも、プラセボ群よりラスミジタン群で数値的に高かった。服用 2 時間後に PGI-C 改善が認められた被験者の割合がプラセボ群よりラスミジタン群で高いという傾向は、浮動性めまい及び傾眠の TEAE を発現した被験者と発現しなかった被験者で同じであった (第 2.7.3.3.2.9 項)。

部分集団解析の結果

部分集団解析の結果、さまざまな患者及び発作背景に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。

LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果、人種、民族、体重、片頭痛予防薬の使用の有無、スクリーニング前 3 ヶ月以内のトリプタンの使用の有無、前兆を伴う片頭痛の既往の有無、CVRF の数 (1 以下/2 以上)、及び片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間 (4 時間以内/4 時間超) などのさまざまな患者及び発作背景に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。性別を除き、部分集団別の初回服用 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に、投与-部分集団の交互作用は示唆されなかった。性別には投与-性別の交互作用が示唆されたものの、男性の部分集団の人数が少なく (LAHJ 試験及び LAHK 試験の併合で女性の割合が 8 割以上)、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のオッズ比が 1 を下回った男性のラスミジタン 50 mg 投与群は人数として最小の投与-性別の部分集団であり最も信頼区間の幅が広がったことから、認められた交互作用は臨床的に意味のあるものとは考えられなかった (第 2.7.3.3.3 項)。

LAIH 試験の結果、トリプタンの前治療への反応による各部分集団 (トリプタンで反応が得られた/トリプタンでは不十分であった)、スクリーニング前 3 ヶ月以内のトリプタンの使用による各部分集団 (あり/なし)、生涯でのトリプタンの使用歴ありの集団でも、服用 2 時間後に頭

痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合はプラセボ群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群で高く、mITT 集団とおおむね同様の有効性の結果が得られ、これらの患者に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された（第 2.7.3.3.3 項）。同様に月経期間中の片頭痛に対しても mITT 集団とおおむね同様の有効性の結果が得られ、これらの患者に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された（第 2.7.3.3.3 項）。さらに、片頭痛発作開始から 1 時間未満の早期の服用や遅いタイミング（1 時間以降）での服用、起床時片頭痛の可能性として考えられる午前 4 時から 8 時の服用にもラスミジタンが有効であることが示唆された。また、年齢、体重、片頭痛予防薬の使用の有無、前兆を伴う片頭痛の既往の有無、緊張型頭痛の合併や気分及び不安障害の既往歴などの背景を持つ患者及び発作に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された（第 2.7.3.3.3 項）。

LAIJ 試験の結果、トリプタンでは不十分であった被験者集団で最初の発作に対する服用 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の 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（表 2.5.4-7）。

治験薬の追加服用/再服用時の有効性

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、初回の治験薬服用 2～24 時間後に片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用/再服用をしてもよいこととした。

本項には、LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した、治験薬の追加服用/再服用に対する結果を示す。これらの試験では治験薬の追加服用/再服用時の有効性を示す検出力を有していない。また片頭痛再発に対する再服用をした被験者数は少なかったことから評価は限定される。

片頭痛のレスキュー治療のための追加服用

治験薬の追加服用 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、ラスミジタン/ラスミジタン群で頭痛消失：19.9～28.5%、MBS 消失：33.5～36.6%、ラスミジタン/プラセボ群で頭痛消失：22.8～26.2%、MBS 消失：33.0～37.8%と同程度であった（表 2.7.3.3-67）。

本解析の結果からは、片頭痛のレスキュー治療のためのラスミジタン追加服用の明らかなベネフィットは認められなかった（第 2.7.3.3.2.15.2 項）。

片頭痛の再発治療のための再服用

治験薬の再服用 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、ラスミジタン/ラスミジタン群で頭痛消失：43.5～66.7%、MBS 消失：63.6～83.3%、ラスミジタン/プラセボ群で頭痛消失：22.2～50.0%、MBS 消失：33.3～50.0%であり、いずれのラスミジタン/ラスミジタン群でもラスミジタン/プラセボ群より数値的に高かった（表 2.7.3.3-69）。

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群を併合した場合の治験薬の再服用 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、ラスミジタン/ラスミジタン群で頭痛消失：50.0%、MBS 消失：70.7%、ラスミジタン/プラセボ群で頭痛消失：32.0%、MBS 消失：40.9%であり、ラスミジタン/ラスミジタン群でラスミジタン/プラセボ群より数値的に高く、片頭痛の再発のためのラスミジタンの有効性が示唆された（表 2.7.3.3-70）（第 2.7.3.3.2.15.3 項）。

2.5.4.2.3.2 複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性の結果

本項には、4回の片頭痛発作に対するラスミジタンの有効性を評価した LAIJ 試験の結果、及び12ヵ月間に複数回の片頭痛発作に対する有効性を評価した LAHL 試験の結果を要約する。

進行中の LAIJ 試験の非盲検投与期の結果は、二重盲検期のデータカットオフ時点でのラスミジタンの用量変更と MIDAS の結果のみ要約する。

LAIJ 試験

二重盲検投与期間

LAIJ 試験の二重盲検投与期間の結果、ラスミジタンの複数回の発作に対する一貫した有効性が確認された。

片頭痛発作3回のうち2回以上で服用2時間後に頭痛消失及び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群で統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（表2.5.4-12）。

片頭痛発作4回のうち3回以上で服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合は、プラセボ/ラスミジタン50mgの対照群に比べてラスミジタン100及び200mg群で統計学的に有意に高かった（多重性の調整なし）（表2.5.4-13）。

表 2.5.4-12. 片頭痛発作3回のうち2回以上で服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT-consistency 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	Placebo		LTN 100 mg		LTN 200 mg	
Pain-Free at 2 hours in at least 2 of 3 attacks,	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
	373	16 (4.3)	340	49 (14.4)	336	82 (24.4)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			3.77 (2.10, 6.76)		7.24 (4.13, 12.67)	
P-value versus placebo			<0.001		<0.001	
Pain-Relief at 2 hours in at least 2 of 3 attacks, n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
	320	118 (36.9)	332	207 (62.3)	333	222 (66.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			2.91 (2.11, 4.01)		3.50 (2.53, 4.85)	
P-value versus placebo			<0.001		<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category.

A subject is not counted as being pain-free or pain-relief at a specific time point if she or he used rescue or recurrence medication at or before the specific time point.

P-value, odds ratio, and CI are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and region as covariates.

表 2.5.4-13. 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合 (ITT-consistency 集団) (LAIJ 試験)

LAIJ	Control		LTN 100 mg		LTN 200 mg	
Pain-Free at 2 hours in at least 3 of 4 attacks,	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
	387	10 (2.6)	325	24 (7.4)	306	33 (10.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			3.01 (1.42, 6.40)		4.58 (2.22, 9.47)	
P-value versus placebo			0.004		<0.001	
Pain-Relief at 2 hours in at least 3 of 4 attacks, n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
	317	69 (21.8)	260	106 (40.8)	257	128 (49.8)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			2.51 (1.74, 3.62)		3.61 (2.50, 5.20)	
P-value versus placebo			<0.001		<0.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category.

A subject is not counted as being pain-free or pain-relief at a specific time point if she or he used rescue or recurrence medication at or before the specific time point.

P-value, odds ratio, and CI are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and region as covariates.

非盲検投与期間

LAIJ 試験の非盲検投与期間は、二重盲検期に続く 12 ヶ月間実施された非盲検投与試験であった。被験者はスクリーニング来院時（二重盲検期の試験終了来院と同一）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に基づき 50 又は 200 mg に変更することを許容した。

二重盲検期のデータカットオフ時点で非盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者 401 例のうち、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（表 2.7.3.5-7）。

二重盲検期のデータカットオフ時点で非盲検投与期に治験薬を 1 回以上服用した被験者 401 例のうち、二重盲検期のベースラインの評価及び非盲検投与期の服用後の MIDAS の評価結果が収集された被験者での MIDAS 総スコア、片頭痛重症度、及び頭痛日数の二重盲検期のベースラインからの平均変化量には、非盲検投与期の 6 ヶ月時点まで改善が認められた（表 2.7.3.5-8）。

LAHL 試験

本試験は、ラスミジタン 100 及び 200 mg を 12 ヶ月間間欠的に服用後の安全性及び忍容性を評価する非盲検、前向き試験であり、LAHJ 試験又は LAHK 試験（先行試験）を完了した患者もしくは先行試験に参加せず過去にラスミジタンの投与を受けていない患者で、選択基準を満たす患者を組み入れた（第 2.7.3.1.3 項）。

本試験の結果、複数回の片頭痛発作に対し 12 ヶ月まで継続したラスミジタンの有効性が示唆された。本試験の頭痛消失及び頭痛改善に対する結果は、LAHJ 試験及び LAHK 試験で 1 回の発作に対する結果とおおむね同様であった。また、LAHJ 試験及び LAHK 試験と同様に、おおむねラスミジタン 200 mg がラスミジタン 100 mg より高い有効性を示すことが示唆された。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 群の合計で、治験薬を服用したすべての片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合は 29.4%（100 mg 群 26.7%、200 mg 群 32.2%、以下同順）であった（表 2.5.4-14）。

治験薬を服用した四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヶ月ごと）ののべ発作回数は、時間の経過とともに減少したが、四半期ごとに集計された片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛消失

が認められた発作の割合は第 1 四半期から第 4 四半期まで全体的に同様であった (23.3~29.6%、30.7~33.0%)。これらの結果は、LAHJ 試験及び LAHK 試験で 1 回の発作に対して頭痛消失が認められた被験者の割合 (28.2 及び 31.4%、32.2 及び 38.8%) と同程度であった。

表 2.5.4-14. 治験薬を服用したすべての片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛消失、MBS 消失、頭痛改善が認められた発作の割合、全体及び四半期ごと (mITT 集団) (LAHL 試験)

Pain Free at 2 hours, n/N (%) ^a	LTN 100 mg N = 9966	LTN 200 mg N = 9731	All Migraine Attacks N = 19697
Overall	2358/8837 (26.7)	2733/8479 (32.2)	5091/17316 (29.4)
Q1	1115/4080 (27.3)	1312/4015 (32.7)	2427/8095 (30.0)
Q2	558/2133 (26.2)	653/1978 (33.0)	1211/4111 (29.5)
Q3	343/1469 (23.3)	441/1437 (30.7)	784/2906 (27.0)
Q4	342/1155 (29.6)	327/1049 (31.2)	669/2204 (30.4)
MBS-Free at 2 hours, n/N (%) ^b	LTN 100 mg N = 9966	LTN 200 mg N = 9731	All Treated Migraines N = 19697
Attacks with MBS recorded at baseline	8045	7529	15574
Overall	2994/8045 (37.2)	3048/7529 (40.5)	6042/15574 (38.8)
Q1	1438/3681 (39.1)	1477/3557 (41.5)	2915/7238 (40.3)
Q2	719/1972 (36.5)	720/1756 (41.0)	1439/3728 (38.6)
Q3	447/1344 (33.3)	498/1286 (38.7)	945/2630 (35.9)
Q4	390/1048 (37.2)	353/930 (38.0)	743/1978 (37.6)
Pain Relief at 2 hours, n/N (%) ^a	LTN 100 mg N = 9996	LTN 200 mg N = 9748	All Treated Migraines N = 19744
Overall	4934/9092 (54.3)	5062/8773 (57.7)	9996/17865 (56.0)
Q1	2452/4236 (57.9)	2555/4188 (61.0)	5007/8424 (59.4)
Q2	1142/2181 (52.4)	1161/2050 (56.6)	2303/4231 (54.4)
Q3	739/1499 (49.3)	781/1470 (53.1)	1520/2969 (51.2)
Q4	601/1176 (51.1)	565/1065 (53.1)	1166/2241 (52.0)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of treated migraine attacks; n = total number of migraine attacks at 2 hours postdose; Q=Quarter.

a Denominators for calculating percentages are the counts of treated attacks with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing

b Percentages are calculated as total number of migraine attacks MBS-free at 2 hours divided by total number of attacks in each treatment group/column.

2.5.4.2.3.3 国内での推奨用量

海外第 3 相試験及び LAIH 試験の結果を踏まえ、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。臨床試験成績を踏まえた根拠を第 2.7.3.4 項に述べる。

2.5.4.3 有効性の結論

外国臨床データの活用可能性の結論

ブリッジング試験として実施した LAIH 試験の結果、ブリッジング成立基準をすべて満たしたと考えたことから、申請者はブリッジングが成立したと判断し、海外の検証試験及び長期安全性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 (第 2.5.4.1.2 項)。

有効性の評価の結論

有効性を評価した臨床試験で得られた結果から、片頭痛の急性期治療に対するラスミジタン (50、100 及び 200 mg) の以下のベネフィットが支持された。

- 頭痛消失及び頭痛改善を示した
- MBS 消失を示した
- 頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失に関して早期の効果発現を示した
- 服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続が認められた
- 片頭痛の随伴症状である音過敏及び光過敏の消失を示した
- 複数回の発作に対しても一貫した有効性を示した
- 片頭痛による日常生活への支障を軽減した
- PGI-C を改善した
- 有効性には用量反応性が認められ、用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された
- 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者での再発治療のための再服用が有効であることが示唆された
- 前治療のトリプタンでは不十分であった被験者の結果でも全体集団と同様の有効性が示された
- トリプタンの前治療の有無やトリプタンへの反応、CVRF の数、緊張型頭痛の合併など、さまざまな背景を有する患者に対してラスミジタンが有効であることが示唆された。また、月経期間中の片頭痛、遅い服用タイミング、起床時片頭痛などの、一般に治療が困難とされる片頭痛発作に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験

ラスミジタンの臨床的安全性は、以下の併合解析及び個別試験で評価した。

- 併合解析
 - ・ Phase 3 pool、Phase 2/3 pool、All lasmiditan pool（詳細は表 2.7.4.1-2）
 - ・ Clinical pharmacology studies（詳細は表 2.7.4.1-3）
- 個別試験
 - ・ 国内第 2 相試験 LAIH 試験
 - ・ 海外第 2 相試験 LAHM 試験
 - ・ 海外第 1 相試験 LAIE 試験
 - ・ 海外第 3 相試験 LAIJ 試験

本項では、主に IDB で解析した Phase 3 pool（海外第 3 相試験 LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び国内第 2 相試験 LAIH 試験の結果からラスミジタンの臨床的安全性の結果を要約した。

また、長期安全性は長期試験である海外第 3 相試験 LAHL 試験及び海外第 3 相試験 LAIJ 試験の結果を要約した。

2.5.5.2 曝露状況

Phase 3 pool

Phase 3 pool の割り付けられたレジメン（初回服用/追加服用又は再服用）ごとのラスミジタンを服用した人数を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1. Phase 3 pool の割り付けられたレジメン（初回服用のみ及び追加服用又は再服用あり）ごとのラスミジタンを服用した人数（安全性解析対象集団）（Phase 3 pool）

	Placebo/ Placebo N=1262 n(%)	LTN 50 mg/ Placebo N=225 n(%)	LTN 50 mg/ LTN 50 mg N=429 n(%)	LTN 100 mg/ Placebo N=409 n(%)	LTN 100 mg/ LTN 100 mg N=856 n(%)	LTN 200 mg/ Placebo N=418 n(%)	LTN 200 mg/ LTN 200 mg N=840 n(%)	All LTN N=3177 n(%)
初回服用のみ	500 (39.6)	129 (57.3)	223 (52.0)	240 (58.7)	476 (55.6)	265 (63.4)	537 (63.9)	1870 (58.9)
追加服用又は 再服用あり	762 (60.4)	96 (42.7)	206 (48.0)	169 (41.3)	380 (44.4)	153 (36.6)	303 (36.1)	1307 (41.1)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of treated patients; n = number of patients within each specific category.

LAIH 試験

LAIH 試験では被験者は 1 回の片頭痛発作に対して治験薬を 1 回服用した。本試験で実際に治験薬を服用した被験者は 691 例であった。各用量の治験薬を服用した被験者数を以下に要約する。

- ・ プラセボ：214 例
- ・ ラスミジタン 50 mg：87 例
- ・ ラスミジタン 100 mg：208 例
- ・ ラスミジタン 200 mg：182 例

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性の比較は第 2.5.4.2.2 項に示す。

2.5.5.4 有害事象の概要

Phase 3 pool 及び LAIH 試験でラスミジタン服用後の死亡はなく、SAE の頻度は全ラスミジタン群とプラセボ群で同様に低かった。

Phase 3 pool (海外第 3 相試験 LAHJ 試験及び LAHK 試験) 及び国内第 2 相試験 LAIH 試験の有害事象の概要を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2. 有害事象の概要 (安全性解析対象集団) (Phase 3 pool 及び LAIH 試験)

Category	Phase 3 pool (LAHJ 試験、LAHK 試験)					LAIH 試験				
	Placebo N=1262	LTN 50 mg N=654	LTN All 100 mg N=1265	LTN All 200 mg N=1258	All LTN N=3177	Placebo N = 214	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	LTN All N = 477
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
AEs	315 (25.0)	229 (35.0)	573 (45.3)	627 (49.8)	1429 (45.0)	101 (47.2)	57 (65.5)	168 (80.8)	160 (87.9)	385 (80.7)
TEAEs	174 (13.8)	166 (25.4)	458 (36.2)	510 (40.5)	1134 (35.7)	50 (23.4)	44 (50.6)	147 (70.7)	147 (80.8)	338 (70.9)
AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TE SAEs	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	5 (0.2)	0	0	0	0	0
Discon tinuati ons from study due to a TEAE	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0	0	0
Relate d- TEAE	143 (11.3)	150 (22.9)	423 (33.4)	477 (37.9)	1050 (33.1)	31 (14.5)	41 (47.1)	134 (64.4)	146 (80.2)	321 (67.3)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of patients within each specific category; SAE = Serious Adverse Event; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる TEAE

認められた TEAE の基本語は概して神経系が多く、その基本語は試験間でおおむね同様であった。ラスミジタン服用時に主に認められた TEAE の発現までの時間の中央値は 0.5~1 時間、持続時間の中央値は 1~5 時間であった。認められた TEAE の重症度は多くが軽度から中等度で、忍容性はおおむね良好であった。

TEAE

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で 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）が 1.5%以上であった TEAE（基本語）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。

LAIH 試験のいずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）は浮動性めまい、傾眠、倦怠感、無力症、感覚鈍麻、悪心筋力低下、動悸、回転性めまい、下痢、疲労、異常感、嘔吐、悪寒、食欲減退、体位性めまい、振戦、上咽頭炎及びほてりであった。個別の基本語のうち、浮動性めまい、感覚鈍麻、悪心、無力症及び疲労の発現割合は用量依存的に増加した（表 2.7.4.2-20）。

ラスミジタンの有害事象プロファイルは、作用機序の観点でも一貫性が認められた。ラスミジタンで認められた TEAE は、神経経路の障害に繋がる脳の 5-HT_{1F} 受容体の活性化により発現した可能性が考えられる（Vila-Pueyo 2018）。例えば、5-HT_{1F} 受容体作動薬である LY334370 は、浮動性めまい、無力症、傾眠及び錯感覚などの有害事象の発現が認められ（Goldstein et al. 2001）、また比較的血液脳関門を通過し、5-HT_{1F} 受容体への活性作用を有する eletriptan では、無力症、悪心、浮動性めまい、傾眠及び錯感覚などの副作用が認められている（Relpax SmPC 2018）。

TEAE の重症度

Phase 3 pool で認められた TEAE の最大重症度はほとんどが軽度から中等度であった（表 2.7.4.2-10）。LAIH 試験では、1 件以上の TEAE が認められた被験者で認められた TEAE の最大重症度はほとんど（84.4～96.0%）が軽度であった（表 2.7.4.2-22）。

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）のうち、重症度が高度であった事象は、全ラスミジタン群の 0.0～0.9%で認められた（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。LAIH 試験では重症度が高度の事象はラスミジタン 200 mg 群の 1 例のみ（全ラスミジタン群で 0.2%）で認められた（浮動性めまい、傾眠、倦怠感及び頭痛）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

LAHK 試験でも LAIH 試験でも、治験薬との因果関係が否定できない TEAE で、最も多く認められた事象（基本語）は浮動性めまいであった。浮動性めまいの次に多く認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）は傾眠であった。

治験薬を 1 回のみ服用時と治験薬を再服用又は追加服用時の TEAE（Phase 3 pool での比較）

Phase 3 pool での初回に服用したラスミジタンの用量による群ごとの、以下の被験者割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- ・ 治験薬を 1 回のみ服用した被験者での TEAE の発現割合
- ・ 治験薬を再服用又は追加服用した被験者で初回服用後から再服用又は追加服用までの TEAE の発現割合
- ・ 治験薬を再服用又は追加服用した被験者で再服用又は追加服用後の TEAE の発現割合

治験薬を再服用又は追加服用後の TEAE の発現割合は、再服用又は追加服用時にラスミジタンを服用した被験者とプラセボを服用した被験者で増加しなかった。治験薬を 1 回のみ服用した被験者と比較して、治験薬を再服用又は追加服用した被験者で、TEAE の発現割合の増加は認められなかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

また、Phase 3 pool で以下の 4 つのレジメンについて Cochran-Armitage 検定を実施し、TEAE の用量反応解析（傾向分析）を行った。

- ・ LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg/プラセボ群
- ・ LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群
- ・ LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 200 mg/プラセボ群
- ・ LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群

個々の TEAE（すべての基本語）では傾向分析で統計学的に有意な事象は認められず、ラスミジタン 100 mg/プラセボ群、ラスミジタン 100 mg/100 mg 群と、ラスミジタン 200 mg/プラセボ群、ラスミジタン 200 mg/200 mg 群の間で発現割合が統計学的に有意に増加した TEAE はなかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

Phase 3 pool 全体で、TEAE の発現割合は、ラスミジタンの累積服用量 100 mg までは用量の増加に伴い増加したが、累積服用量 100~400 mg では同程度であった。

累積服用量ごとの TEAE を発現した被験者数及び被験者割合はプラセボで 174/1262 例（13.8%）、ラスミジタン累積服用量 50 mg で 116/448 例（25.9%）、100 mg で 391/1091 例（35.8%）、200 mg で 527/1335 例（39.5%）、400 mg で 100/303 例（33.0%）であった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

TEAE の発現までの時間及び持続時間

Phase 3 pool で、いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）、回転性めまい（基本語）及び中枢神経系に起因する回転性めまい（基本語）について、発現までの時間の中央値は全ラスミジタン群で 0.3~0.85 時間であった。持続時間の中央値は浮動性めまいでは 2.00 時間、錯感覚では 1.00 時間、傾眠では 3.90 時間、疲労では 4.75 時間、悪心では 3.00 時間、感覚鈍麻では 1.50 時間、筋力低下では 1.25 時間、回転性めまいでは 4.00 時間、中枢神経系に起因する回転性めまいでは 1.60 時間であった。初回に服用したラスミジタンの用量による群ごとの結果より、それぞれの TEAE（基本語）発現までの時間の中央値及び持続時間の中央値はいずれのラスミジタン群でも同程度であった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

LAIH 試験で、浮動性めまい（基本語）、回転性めまい（統合語、ただし LAIH 試験で認められた基本語は回転性めまいのみ）、及び全ラスミジタン群での発現割合が 10%以上であったその他の TEAE [傾眠（基本語）及び倦怠感（基本語）] について、発現までの時間の中央値は全ラスミジタン群で 0.6~0.9 時間であった。持続時間の中央値は浮動性めまい（基本語）では 2.5 時間、回転性めまい（統合語）では 4.3 時間、傾眠では 3.3 時間、倦怠感では 3.6 時間であった。それぞれの TEAE（基本語）発現までの時間の中央値及び持続時間の中央値の結果より、服用早期に発現し、一過性であった（第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

TEAE の発現時間と持続時間は、ラスミジタンの血中濃度推移とおおむね一致した。

TEAEのクラスター分析 (Phase 3 pool)

異なる基本語として報告されたものの同様な臨床的意味を有する可能性がある又は同様な臨床的解釈が可能な事象を適切にまとめて評価するため、クラスター分析を行った。各クラスターに含まれる基本語は表 2.7.4.7-1 参照。

Phase 3 pool では、いずれの個々のクラスターの発現割合もプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で高かった。全ラスミジタン群で 1.5%以上に発現したクラスターのうち、プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で発現割合が統計学的に有意に高かったクラスターはめまい（統合語）、錯感覚および異常感覚（HLT）、意識障害（統合語）及び無力症（HLT）であった。発現割合を以下に示す。

基本語	プラセボ群 N=1262	全ラスミジタン群 N=3177
めまい（統合語）	3.0% (38 例)	15.2% (484 例)
錯感覚および異常感覚（HLT）	1.9% (24 例)	7.1% (226 例)
意識障害（統合語）	2.3% (29 例)	7.0% (222 例)
無力症（HLT）	0.9% (11 例)	5.8% (184 例)

Abbreviations: N = number of patients in safety population.

2.5.5.4.2 長期安全性 (LAHL 試験及び LAIJ 試験)

海外第 3 相試験で得られたデータから、長期間欠服用時の安全性の懸念は認められていない。

LAHL 試験

LAHL 試験終了時までの安全性の結果は、単回の発作を対象とした、プラセボ対照第 3 相試験 (LAHJ 試験及び LAHK 試験) の結果とおおむね一致していた。全体として、LAHL 試験の結果から新たな安全性の懸念は認められなかった。

曝露状況

LAHL 試験の最終カットオフ時点 (20 年 月 日) までの、各解析対象集団の曝露の基準に合致した群ごとの被験者数を以下に示す (第 2.7.4.1.2.1 項)。

Population	LTN 100 mg	LTN 200 mg	All Patients
Safety Population	991	1039	2030
3-Month Safety Population	383	348	731
6-Month Safety Population	184	181	365
12-Month Safety Population	98	88	186

Abbreviations: LTN = lasmiditan.

Note: To be counted in the 3-, 6-, and 12-Month Safety populations, patients had to have treated, on average, 2 attacks per month for the time period specified.

有害事象の要約 (最終カットオフ時点までの結果)

最終カットオフ時点 (20 年 月 日) までの LAHL 試験全体の安全性の結果を以下に示す。

AE が 1 件以上認められた被験者割合は 69.3% (1407/2030 例) であり、ラスミジタン 100 mg 群 (66.2%、656/991 例) と比較して 200 mg 群 (72.3%、751/1039 例) で高かった。

TEAE が 1 件以上認められた被験者割合（以下、TEAE の発現割合）は 48.9%（992/2030 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（45.1%、447/991 例）と比較して 200 mg 群（52.5%、545/1039 例）で高かった。

カットオフ時点までに死亡例は認められなかった。

LAHL 試験全体で、TE-SAE は 11 例で 15 件認められた。このうち 2 例以上に認められた事象はなく、いずれも治験薬との因果関係は否定された。TE-SAE が 1 件以上認められた被験者割合 [ラスミジタン 100 mg 群：0.3%（3/991 例）、ラスミジタン 200 mg 群：0.8%（8/1039 例）] 及び事象に、群間で大きな違いはなかった。LAHL 試験全体で TE-SAE を発現した被験者の一覧及び詳細を第 2.7.6.26.4 項に示す。

試験中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者割合は 12.9%（261/2030 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（11.4%、113/991 例）と比較して 200 mg 群（14.2%、148/1039 例）で高かった。このうち最も発現割合の高かった事象（基本語）は浮動性めまいであった。浮動性めまいのために試験中止に至った被験者では、初回又は 2 回目の治療後の中止がその後の治療後と比較して多かった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上認められた被験者割合は 41.7%（846/2030 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（37.3%、370/991 例）と比較して 200 mg 群（45.8%、476/1039 例）で高かった。

比較的よく見られる有害事象

最終カットオフ時点（20■■年■■月■■日）までの LAHL 試験全体の安全性の結果を以下に示す。

いずれかの群で 1 件以上発現した被験者の割合が 2%以上であった TEAE（基本語）は、浮動性めまい、傾眠、錯感覚、疲労、悪心、無力症、感覚鈍麻、回転性めまい及び嗜眠であった。嗜眠を除き、これらの事象の発現割合はいずれもラスミジタン 100 mg 群と比較して 200 mg 群で高かった。

治療した片頭痛発作（1-5 回目、10 回目、15 回目、及び 20 回目）ごとの、TEAE の発現割合は、発作回数を経るごとに減少した。5 回以上治療した被験者においても、発作回数を経るごとに TEAE の発現件数は減少した（第 2.7.4.2.1.2.3 項）。

LAHL 試験では、発作回数を経るごとに TEAE の発現割合は減少した。個々の TEAE の評価では、時間の経過とともに減少している事象が認められた（例：浮動性めまいは初回の片頭痛発作時と比較して 15 回目の片頭痛発作時では発現割合が低かった）。また時間が経過しても発作ごとに同程度の発現割合を示した事象（例：嗜眠）も認められた。初回片頭痛発作時から試験を中止することなく、少なくとも 5 回の片頭痛発作に対してラスミジタンを服用した被験者（ラスミジタン 100 mg 群 576 例、ラスミジタン 200 mg 群 579 例、以下同順）で 1-5 回目の発作に対して評価した結果では、治療した片頭痛発作ごとの TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、1 回目の発作時（118 例 20.5%、159 例 27.5%）と比較して、5 回目の発作時（63 例 10.9%、84 例 14.5%）では低かった。いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた TEAE について、これらの TEAE が 1 件以上発現した片頭痛発作の割合を評価した。最も多く認められた TEAE（基本語）である浮動性めまいを 1 回以上発現した被験者（156 例、220 例）のうち、浮動性めまいが発現した発作の割合の中央値はそれぞれ 21.5%、33.3%であった。その他のいずれかの群で 2%以上の

被験者に認められた TEAE でも同様の傾向であり、いずれかの群で 2%以上の被験者に認められた TEAE はラスミジタンによる治療時に高頻度で発現するものではなかった。

また、LAHL 試験の中間カットオフ（2018 年 3 月 6 日時点のカットオフまで）までを含めた IDB の長期安全性の結果より、TEAE の発現割合は、治験薬の再服用/追加服用の有無及び用量にかかわらず、1 回目の片頭痛発作に対する治療後で最も高く、治験薬を服用した片頭痛発作の回数が増えるにしたがって、TEAE の発現割合は減少した（第 2.7.4.2.1.2.3 項）。

LAIJ 試験

曝露状況

二重盲検期間

LAIJ 試験の二重盲検期間では 1471 例の被験者が少なくとも 1 回以上治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含まれた。約半数（49.3%）の被験者が 4 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した。治療した片頭痛発作回数について、ラスミジタン 100 mg 群、ラスミジタン 200 mg 群及び対照群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

二重盲検期間中の治験薬を服用した片頭痛発作の回数（1～4 回）ごとの被験者数を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3. 片頭痛発作の回数ごとの二重盲検期間中に治験薬を服用した被験者数（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験、二重盲検期間）

	LTN 100 mg N=485	LTN 200 mg N=486	Control N=500	Total N=1471
Treated 1 attack	72 (14.8%)	90 (18.5%)	62 (12.4%)	224 (15.2%)
Treated 2 attacks	84 (17.3%)	83 (17.1%)	64 (12.8%)	231 (15.7%)
Treated 3 attacks	76 (15.7%)	72 (14.8%)	108 (21.6%)	256 (17.4%)
Treated 4 attacks	242 (49.9%)	230 (47.3%)	253 (50.6%)	725 (49.3%)
Treated 5 to 8 attacks ^a	11 (2.3%)	11 (2.3%)	13 (2.6%)	35 (2.4%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population.

^a Participants received double-blind study intervention to treat 4 migraine attacks. This category reflects treatment with medication other than double-blind study intervention that the e-Diary technically allowed participants to enter.

非盲検期間

本セクションでは中間カットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）までの LAIJ 試験の非盲検期間の結果を含めた。非盲検期間では、被験者は必要に応じて治験薬の使用が可能であった。非盲検期間での初回の治験薬服用時はすべての被験者がラスミジタン 100 mg を服用したが、以降の Visit 時にはラスミジタン 50 又は 200 mg を選択することも可能であった。中間カットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）までに 401 例の被験者が少なくとも 1 回以上治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含まれた。

非盲検期間の中間カットオフ時点までの平均で、被験者 1 例あたり 7.9 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した。また、非盲検期間中、最も多く使用されたラスミジタンの用量は 100 mg（75.5%）であった。

ラスミジタンの用量ごとの非盲検期間中に治験薬を服用した被験者数、治験薬を服用した全片頭痛発作回数及び被験者あたりの治験薬を服用した片頭痛発作回数の要約を表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-4. ラスミジタンの用量ごとの、非盲検期間中に治験薬を服用した被験者数、治験薬を服用した全片頭痛発作回数及び被験者あたりの治験薬を服用した片頭痛発作回数の要約（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験、非盲検期間）

	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 50 mg	Total ^a
Number of patients taking at least 1 dose	394	75	54	401
Number of attacks treated with study intervention	2392 (75.6%)	427 (13.5%)	344 (10.9%)	3170
Number of treated attacks per participant				
Mean (SD)	6.1 (7.79)	5.7 (5.95)	6.4 (7.73)	7.9 (8.93)
Median	3.0	3.0	3.0	5.0
Minimum	1	1	1	1
Maximum	81	26	36	82

Abbreviations: LTN = lasmiditan; SD = standard deviation.

^a Total column includes any attacks treated with open-label lasmiditan, including attacks for which the dose was not provided.

有害事象の要約

二重盲検期間

LAIJ 試験の二重盲検期間で治療した発作回数を問わず 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）はプラセボ群と比較してラスミジタン 100 及び 200 mg 群で高かった。また、ラスミジタン 100 mg 群と比較してラスミジタン 200 mg 群で高かった。

- ・ プラセボ群（最大で 3 回の片頭痛発作に対して服用）：32.4%（162/500 例）
- ・ ラスミジタン 50 mg 群（1 回の片頭痛発作に対して服用）：17.0%（55/323 例）
- ・ ラスミジタン 100 mg 群（最大で 4 回の片頭痛発作に対して服用）：67.6%（328/485 例）
- ・ ラスミジタン 200 mg 群（最大で 4 回の片頭痛発作に対して服用*）：72.4%（352/486 例）

*なお、ラスミジタン 200 mg 群の結果には電子患者日誌に 4 回以上の片頭痛発作を記録し、5 回目の片頭痛発作治療後に初めて TEAE を報告した 1 例の結果を含めた。本被験者の結果はいずれかのラスミジタン群で 1.5%以上の被験者に認められた TEAE（基本語）の発現割合を示す表 2.7.4.2-15 には含めない。

LAIJ 試験の二重盲検期間で死亡は認められなかった。

治療した発作回数を問わず 1 件以上の TE-SAE が認められた被験者割合はすべての群で 0.2%から 0.4%の間であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。

AE による治験薬服用中止は 79 例に認められた（第 2.7.4.2.1.5.2 項）。内訳を以下に示す。

- ・ 対照群：1.2%（6/500 例）
- ・ ラスミジタン 100 mg 群：7.4%（36/485 例）
- ・ ラスミジタン 200 mg 群：7.6%（37/486 例）

LAIJ 試験の二重盲検期間で、治療した発作回数を問わず 1 件以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者割合は以下の通りであった。

- ・ プラセボ群（最大で3回の片頭痛発作に対して服用）：22.6%（113/500例）
- ・ ラスミジタン 50 mg 群（1回の片頭痛発作に対して服用）：13.3%（43/323例）
- ・ ラスミジタン 100 mg 群（最大で4回の片頭痛発作に対して服用）：63.1%（306/485例）
- ・ ラスミジタン 200 mg 群（最大で4回の片頭痛発作に対して服用）：69.5%（338/486例）

非盲検期間

本セクションでは中間カットオフ時点（2020年6月12日）までの LAIJ 試験の非盲検期間の結果を含めた。LAIJ 試験の非盲検期間で、TEAE が 1 件以上認められた被験者割合は 61.6%（247/401 例）であった。

LAIJ 試験の非盲検期間では 1 例で死亡が認められた。本被験者は非盲検期間に進んだ後に事故の SAE が認められた。事故の SAE は TE-SAE ではなく、治験薬との因果関係は否定された（第 2.5.5.4.3 項）。その他に死亡は認められなかった。

LAIJ 試験の非盲検期間で、SAE が 1 件以上認められた被験者割合は 2.0%（8/401 例）であった。このうち 1 例は前述の死亡例であった。TE-SAE は 8 例中 1 例で認められた片頭痛のみであった（第 2.7.4.2.1.4.2 項）。LAIJ 試験の非盲検期間で認められたいずれの SAE も、治験薬との因果関係は否定された。SAE による死亡例を除いて、治験薬服用中止に至った SAE はなかった。

LAIJ 試験の非盲検期間で、AE による治験薬服用中止は 14/401 例（3.5%）に認められた（第 2.7.4.2.1.5.2 項）。

LAIJ 試験の非盲検期間で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が 1 件以上認められた被験者割合は 53.6%（215/401 例）であった。

治療した発作回数を問わない有害事象

本セクションでは LAIJ 試験の二重盲検期間中の、治療した発作回数を問わない TEAE 全体について述べる。なお、TEAE の発現割合は治療した発作回数を問わず、1 件以上の TEAE の発現が認められた被験者割合とした。

TEAE

LAIJ 試験で、TEAE の発現割合は Phase 3 pool と比較して高かった。

いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった TEAE の発現割合は上腹部痛及び上気道感染を除いて、いずれもプラセボ群と比較してラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群で高かった。LAIJ 試験の二重盲検期間で、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で最も多く認められた TEAE は浮動性めまい（基本語）であった。

浮動性めまい（基本語）以外で、いずれかのラスミジタン群で発現割合が 5%以上であった TEAE（基本語）は錯感覚、悪心、疲労、傾眠、回転性めまい、無力症及び筋力低下であった。海外第 3 相試験の [REDACTED] で FDA の助言（[REDACTED]）に従い、比較的よく見られる有害事象の解析対象に加えた回転性めまい（基本語）について、LAIJ 試験の二重盲検期間中のラスミジタン群での発現割合（ラスミジタン 100 mg 群：9.1%、ラスミジタン 200 mg 群：9.7%、以下同順）は他の海外第 3 相試験と比較して高かった。

いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった TEAE のうち、一部はラスミジタン 100 mg 群と比較してラスミジタン 200 mg 群で発現割合が高かった。ラスミジタン 100 mg 群

と比較してラスミジタン 200 mg 群で発現割合が 5%以上高かった事象は浮動性めまい (31.8%、37.4%) であった (表 2.7.4.2-15.)。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

LAIJ 試験の二重盲検期間中の治療した発作回数を問わない、治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、ラスミジタンを服用した被験者で最も多く認められた事象は浮動性めまい (基本語) であり、次いで錯感覚であった。

初回発作治療時の TEAE

本セクションでは二重盲検期間中の初回発作治療時に認められた TEAE の結果を示す。

LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時に、1 件以上の TEAE が認められた被験者割合は、プラセボ群 (22.4%) と比較してラスミジタン 100 mg 群 (53.0%) 及び 200 mg 群 (61.1%) で高かった。

LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時に、いずれかのラスミジタン群で 1.5%以上に認められた TEAE (基本語) は、本試験の二重盲検期間中の治療した発作回数を問わない TEAE の結果と同様であった (第 2.7.4.2.1.2.2 項)。

その他の TEAE の解析

治療した発作回ごとの TEAE の発現割合

本セクションでは二重盲検期間中の治療した発作回ごとの TEAE の結果を示す。

二重盲検期間中、ラスミジタン 100 mg 群では、治療した発作回ごとに 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) は初回の片頭痛発作治療時 (53.0%) に最も高かった。2、3 及び 4 回目 (それぞれ 36.6%、32.5%及び 32.0%) の片頭痛発作治療時の TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時よりも低く、同程度であった。ラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した (1 回目: 61.1%、2 回目: 48.0%、3 回目: 39.3%、4 回目: 33.2%)。プラセボ群でも同様に TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した (1 回目: 22.4%、2 回目: 13.9%、3 又は 4 回目: 8.8%)。ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で、浮動性めまい (基本語) の発現割合は初回の片頭痛発作治療時 (ラスミジタン 100 mg 群及びラスミジタン 200 mg 群でそれぞれ 22.3%及び 26.5%、以下同順) に最も高かった (2 回目: 13.3%及び 20.5%、3 回目: 9.1%及び 20.1%、4 回目: 11.1%及び 16.6%)。

二重盲検期間中に片頭痛発作を 4 回治療した被験者を対象とした発作回ごとの TEAE の発現割合でも、安全性解析対象集団を対象とした場合の結果と同様であった (第 2.7.4.2.1.2.2 項)。

非盲検期間中の TEAE

本セクションでは中間カットオフ時点 (2020 年 6 月 12 日) までの LAIJ 試験の非盲検期間の結果を含めた。

LAIJ 試験の非盲検期間中の 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。

2.5.5.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象

死亡

すべての臨床試験で、死亡に至った AE は LAIJ 試験の 1 例のみに認められた。LAIJ 試験の 1 例は非盲検期間中に死亡した。本被験者は非盲検期間に進んだ後に事故 (SAE) により死亡した。事故の SAE は TE-SAE ではなく、治験薬との因果関係は否定された (第 2.7.4.2.1.3 項)。

LAHJ 試験では 1 例が無作為化割付後に死亡したが、治験薬服用前であった。

重篤な有害事象

SAE が 1 件以上認められた被験者割合は全体的に低かった。本セクションでは、1 回の片頭痛発作を治療した Phase 3 pool (海外第 3 相試験 LAHJ 試験及び LAHK 試験) 及び国内第 2 相試験 LAIH 試験の結果を要約する。

Phase 3 pool では、プラセボ群の 3/1262 例 (0.2%) 及び全ラスミジタン群の 10/3177 例 (0.3%) に各 1 件の SAE が認められた。全ラスミジタン群に認められた SAE のうち、4 件 (各 1 例) は治験薬の服薬前に認められた事象であった。なお、全ラスミジタン群でラスミジタン服用後に認められた TE-SAE は、以下のとおりであり、いずれも 1 例ずつに認められた。

- ・ 高血圧 1 件 (LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群)
- ・ 喘息 1 件 (LAHJ 試験ラスミジタン 200 mg/200 mg 群)
- ・ 下垂体の良性腫瘍 1 件 (LAHK 試験のラスミジタン 50 mg/50 mg 群)
- ・ 外科手術 1 件 (LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群)
- ・ 低血圧 1 件* (LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群)
- ・ 失神寸前の状態 1 件 (LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群)

*データベースロックの時点で、臨床データベース (試験のデータベース) で低血圧と報告されていた SAE の事象名は、安全性データベース (重篤な有害事象報告に関するデータベース) では治験担当医師によってジストニア (報告用語: dystonic reaction) へと変更された。

このうち、失神寸前の状態及び低血圧は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

プラセボ群で治験薬服用後に認められた SAE は、非心臓性胸痛、胆石症及び腸閉塞であり、いずれも 1 例ずつに認められた。胆石症は TE-SAE ではなかった。

LAIH 試験では SAE は認められなかった。

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象が 1 件以上認められた被験者割合は全体的に低かった。本セッションでは、1 回の片頭痛発作を治療した Phase 3 pool（海外第 3 相試験 LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び国内第 2 相試験 LAIH 試験の結果を要約する。

Phase 3 pool のうち、LAHJ 試験では 2 例が有害事象により試験を中止したが、いずれも治験薬服用前での中止であった。LAHK 試験では 5 例が有害事象により試験を中止したが、このうち 4 例は治験薬服用前に試験を中止した。残りの 1 例（ラスミジタン 200 mg/200 mg 群）は初回治験薬服用日の治験薬服用後に浮動性めまい及び疲労の TEAE により試験を中止した。これらの事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

LAIH 試験では、試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.4 ラスミジタン服用時の注目すべき安全性

注目すべき有害事象として、以下を評価した。主要な注目すべき有害事象の設定根拠は第 2.7.4.1.1.2.7 項を参照。

- ・ 心・血管系に対する安全性
- ・ 肝に対する安全性
- ・ 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故
- ・ 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動
- ・ 過敏症の可能性
- ・ 薬剤の使用過多による頭痛
- ・ セロトニン症候群

本項では、1 回の片頭痛発作を治療した Phase 3 pool（海外第 3 相試験 LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び国内第 2 相試験 LAIH 試験の結果を主に要約する。Phase 3 pool 及び LAIH 試験でのラスミジタン服用時の注目すべき安全性の結果の要約を以下に示す。

	Phase 3 pool		LAIH 試験	
	Placebo N=1262 n (%)	All LTN N=3177 n (%)	Placebo N=214 n (%)	All LTN N=477 n (%)
心・血管系に対する安全性				
心・血管系関連 AE	16 (1.3)	55 (1.7)	3 (1.4)	21 (4.4)
心・血管系関連 TEAE	5 (0.4)	30 (0.9)	3 (1.4)	18 (3.8)
肝に対する安全性 [肝障害に関連する MedDRA SMQ (AE)]				
肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (広域語及び狭域語)	4 (0.3)	13 (0.4)	4 (1.9)	1 (0.2)
肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (広域語及び狭域語)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非感染性肝炎 (広域語及び狭域語)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 (広域語及び狭域語)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝臓に関連する凝固および出血障害 (狭域語)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故				
傷害、中毒および処置合併の SOC (AE) かつ神経系障害の SOC (TEAE)	1 (0.1)	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動				
自殺/自傷の SMQ (AE)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過敏症の可能性				
即時型の過敏症の可能性 (SMQ 狭域語)	0 (0.0)	7 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
非即時型の過敏症の可能性 (SMQ 狭域語)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients within each specific category; SMQ = Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.5.5.4.4.1 心・血管系に対する安全性

Phase 3 pool

心・血管系関連有害事象

Phase 3 pool で心・血管系関連 AE 及び TEAE が認められた被験者数は少なかったが、1 件以上の心・血管系関連 AE 及び TEAE が発現した被験者割合 (以下、心・血管系関連 AE 及び TEAE の発現割合) はプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で高かった。

全ラスミジタン群で最も多く認められた心・血管系関連 AE は、動悸 [プラセボ群 : 0.1% (1/1262 例)、全ラスミジタン群 : 0.4% (13/3177 例)] であった。頻脈、心拍数増加及び動悸 (基本語) の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、これらの事象が認められた被験者の半数以上 (15/23 例) は他の TEAE (主に神経系障害) と同時に認められた。虚血性の心・血管系 TEAE は報告されなかった。

Phase 3 pool では 2 例に心・血管系関連 SAE が認められ、このうち 1 例は treatment-emergent な高血圧、もう 1 例は treatment-emergent でない深部静脈血栓症であった (第 2.7.4.2.1.4.1 項)。

Phase 3 pool で試験中止に至った心・血管系関連 AE は認められなかった。

心・血管系関連 AE 並びにバイタルサイン又は心電図の定量尺度の事前に規定した基準に合致する変動が報告された被験者で、発現した心・血管系関連 AE に特徴又は傾向は認められなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.1.1 項)。

ベースライン時の心・血管系疾患及び心・血管系リスク因子数ごとの心・血管系関連 AE 及び TEAE

Phase 3 pool で、ベースライン時 (Visit 1) に心・血管系疾患を有した被験者の割合は、全ラスミジタン群及びプラセボ群でも約 20%であった。ベースライン時に認められた心・血管系疾患には、高血圧 SMQ [プラセボ群：17.7% (224/1262 例)、全ラスミジタン群：16.8% (534/3177 例)]、虚血性心疾患 SMQ [プラセボ群：1.4% (18/1262 例)、全ラスミジタン群：1.0% (33/3177 例)]、不整脈 SMQ [プラセボ群：2.2% (28/1262 例)、全ラスミジタン群：2.4% (76/3177 例)]、心筋症 SMQ [プラセボ群：0.5% (6/1262 例)、全ラスミジタン群：0.4% (14/3177 例)]、虚血性中枢神経系血管障害 SMQ [プラセボ群：0.6% (7/1262 例)、全ラスミジタン群：0.7% (21/3177 例)] が含まれていた (第 2.7.4.2.1.6.2.1.1 項)。また、Phase 3 pool でベースライン時に心・血管系リスク因子を有した被験者の割合はプラセボ群でも全ラスミジタン群でも、心・血管系リスク因子 1 つ以上が約 79% (プラセボ群：79.8%、全ラスミジタン群：78.5%、以下同順)、2 つ以上が約 41% (41.3%、41.3%) であった (第 2.7.4.1.3.1 項)。

Phase 3 pool での心・血管系関連 AE の発現割合を、ベースライン時 (Visit 1) の心・血管系リスク因子数 (有無を含む) ごとに全ラスミジタン群とプラセボ群で比較した結果、ベースライン時に心・血管系リスク因子数を 1 つ以上有する被験者で、心・血管系関連 AE の発現割合はプラセボ群で 14/1262 例 (1.1%)、全ラスミジタン群で 47/3177 例 (1.5%) であった (第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.22 参照)。Phase 3 pool での心・血管系関連 TEAE の発現割合を、ベースライン時 (Visit 1) の心・血管系リスク因子数 (有無を含む) ごとに全ラスミジタン群とプラセボ群で比較した結果、いずれの事象でも群間に統計学的な有意差は認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.23 参照)。また、心・血管系関連 TEAE の発現割合について、ラスミジタン全 100 mg 群と全 200 mg 群で心・血管系リスク因子数ごとに比較した結果、用量反応性は認められなかった (第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.7 参照)。ベースライン時の心・血管系リスク因子数を 1 つ以上有する被験者で、心・血管系関連 TEAE の発現割合はプラセボ群で 5/1262 例 (0.4%)、全ラスミジタン群で 25/3177 例 (0.8%) であった。心・血管系リスク因子を 1 つ以上有する被験者から 4 つ有する被験者まで共通して認められた心・血管系関連 TEAE は動悸 (基本語) のみであった。

心・血管系疾患に対する併用薬

Phase 3 pool で試験を通して心・血管系疾患に対する併用薬 (第 2.7.4.1.1.2.7.1 項参照) を使用していた被験者数は、全ラスミジタン群とプラセボ群との間で均衡していた (約 22%)。最も多く使用されていた薬剤は、レニン・アンジオテンシン系作用薬であり、次に多く使用されていた薬剤は脂質修飾剤であった。

LAHL 試験

長期試験 LAHL 試験の中間カットオフ時点 (2018 年 3 月 6 日) までのデータに基づき評価した。LAHL 試験の中間カットオフ時点までに認められた心・血管系関連 TEAE の発現割合は、1.2% (24/1938 例) であった。

動悸及び頻脈などの発現割合は intermediate 及び remote 期間と比較して treatment-emergent 期間で高かった。血圧上昇及び高血圧などは全期間を通して報告され、狭心症、脳梗塞、高血圧クリーゼ及び虚血性脳卒中などは intermediate 及び remote 期間のみで報告された。

心・血管系併用薬の変更（新規服用又は用量増加）の頻度を LAHL 試験で解析した結果、心・血管系併用薬を変更した被験者の割合は 5.4%であり、ラスミジタン 100 mg 群と 200 mg 群との間で顕著な差は認められなかった。

LAIH 試験

心・血管系関連有害事象

LAIH 試験では心・血管系関連 AE 及び TEAE の発現割合はいずれのラスミジタン群でも低かった。

全ラスミジタン群で最も多く認められた心・血管系関連 AE は動悸（基本語）〔プラセボ群：1.4%（3/214 例）、全ラスミジタン群：3.6%（17/477 例）〕であり、いずれも TEAE であった。その他で全ラスミジタン群で 2 例（0.4%）以上に認められた心・血管系関連 AE はなかった。

いずれの心・血管系関連 TEAE も重篤ではなく、処置なく回復した。試験中止に至った心・血管系関連 TEAE はなかった。ラスミジタン 200 mg 群の 1 例で認められた中等度の動悸（基本語）を除いて、いずれの心・血管系関連 TEAE も重症度は軽度であった（第 2.7.4.2.1.6.2.1.2 項）。

バイタルサイン（血圧又は脈拍）について事前に規定した基準に合致した被験者のうち、ラスミジタン 100 mg 群の 1 例で動悸（基本語）の心・血管系関連 AE が認められたが、本事象の重症度は軽度であり、処置なく回復した。

ベースライン時の心・血管系疾患及び心・血管系リスク因子数ごとの心・血管系関連 TEAE

LAIH 試験で、ベースライン時（Visit 2）に心・血管系疾患を既往歴又は合併症として有した被験者割合はいずれの群でも同程度（5.7～10.7%）であった。また、LAIH 試験でベースライン時に 2 つ以上の心・血管系リスク因子を有した被験者の割合は全体で 45.7%であり、いずれの群ごとの結果でも同程度であった。また、ベースライン時の心・血管系リスク因子数が 4 以上であった被験者は少数であった（第 2.7.4.2.1.6.2.1.2 項）。

ベースライン時の心・血管系リスク因子数の違いによって心・血管系関連 AE 及び TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった。

心・血管系疾患に対する併用薬

治験薬服用から 48 時間以内に心・血管系疾患に対する併用薬（第 2.7.4.1.1.2.7.1 項）を使用していた被験者割合は、各群で同程度（8.0～14.9%）であった。このうち、最も多く使用された併用薬は脂質修飾剤であり、次に多く使用されていた薬剤はレニン・アンジオテンシン系作用薬であった。

心・血管系に対する安全性の結論

心・血管系に対する安全性は、片頭痛患者では心・血管系疾患のリスクが高まること、トリプタン系薬剤では心臓関連の重篤副作用がまれに報告されていることから、片頭痛治療において重要な項目である。

ラスミジタンは、トリプタン系薬剤と異なる化学構造を持ち、トリプタン系薬剤が親和性を示し血管収縮作用と関連する 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する（第 2.5.1.2.1 項）。すなわちラスミジタンは、トリプタン系薬剤のように血管収縮作用を示さないと考えられた。さらに、スマトリプタンを陽性対照とした複数の非臨床試験で、ラスミジタンは血管収縮作用を示さなかった（第 2.6.2.3.2 項）。複数の心・血管系リスク因子を有する患者及びトリプタンが禁忌である患者でのラスミジタンの安全性を評価するために、ラスミジタンの臨床試験には広範な被験者集団を含めた。海外第 3 相試験及び国内第 2 相試験 LAIH 試験では、年齢の上限を設けず、複数の心・血管系リスク因子を有する患者の組み入れを可とした。また、LAHK 試験、LAIH 試験及び LAIJ 試験では、心・血管系の既往（冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴がある患者）を有する患者の組み入れを可とした。

得られた被験者集団にてベースライン時の心・血管系疾患、及び片頭痛を除く心・血管系リスク因子の有無を評価した。Phase 3 pool では 20.4%（プラセボ群：20.9%、全ラスミジタン群：20.1%）の被験者でベースライン時に虚血性心疾患 SMQ、不整脈 SMQ などの心・血管系疾患が認められた。Phase 3 pool では被験者の約 79%（プラセボ群：79.8%、全ラスミジタン群：78.5%）が 1 つ以上の心・血管系リスク因子を有し、約 41%（プラセボ群：41.3%、全ラスミジタン群：41.3%）が 2 つ以上の心・血管系リスク因子を有していた（第 2.7.4.1.3.1 項）。LAIH 試験で、ベースライン時（Visit 2）に心・血管系疾患を既往歴又は合併症として有した被験者割合はいずれの群でも同程度（5.7~10.7%）であった。また、LAIH 試験でベースライン時に 2 つ以上の心・血管系リスク因子を有した被験者の割合は全体で 45.7%であり、いずれの群ごとの結果でも同程度であった（第 2.7.4.2.1.6.2.1.2 項）。

ラスミジタンの薬理学的作用と一致して、ラスミジタンの臨床試験では血管収縮に起因する可能性のある重篤な心・血管系関連 TEAE は認められなかった。Phase 3 pool では、動悸、心拍数増加、頻脈などの心・血管系関連 AE が少数認められた。また、長期試験 LAHL 試験では、動悸、頻脈の発現割合が intermediate 及び remote 期間と比較して treatment-emergent 期間で高かった。

第 3 相及び第 2 相試験と比較してより治験薬投与に近い時点にバイタルサインの測定を行った Clinical pharmacology studies の結果では、脈拍数の減少が認められた（第 2.7.4.4.5 項）。Phase 3 pool では、全ラスミジタン群で心拍数低下薬を併用した被験者のうち、1 件以上の TEAE が認められた被験者割合（36.2%）（第 2.7.4.5.3.1 項）は、全ラスミジタン群で 1 件以上の TEAE が認められた被験者割合（35.7%）と同程度であった。また、心・血管系関連 AE 及び高血圧 SMQ に関連する TEAE の発現割合では、全ラスミジタン群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。ラスミジタンについて、重篤な虚血性心・血管系関連 TEAE との関連は認められなかったが、有害事象としては心拍数増加及び頻脈を含む動悸（AE）が報告されており、臨床薬理試験での客観的なモニタリングで心拍数の減少が認められた。

2.5.5.4.4.2 肝に対する安全性

Phase 3 pool

Phase 3 pool では、臨床検査パラメータの解析結果に全ラスミジタン群とプラセボ群との間で差は認められなかった。Phase 3 pool では、肝機能検査値が上昇した被験者が認められたものの、Hy's Law 基準に合致する肝機能検査値の上昇は認められなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.2.1 項）。

Phase 3 pool の全ラスミジタン群で、1 件以上の肝障害に関連する MedDRA SMQ (AE) が認められた被験者割合（以下、肝障害に関連する MedDRA SMQ (AE) の発現割合）は全体的に低く、またいずれも TEAE ではなかった。肝障害に関連する MedDRA SMQ について、SAE は認められず、試験中止に至った肝障害に関連する MedDRA SMQ はなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.2.1 項）。

LAIH 試験

LAIH 試験のプラセボ群及び全ラスミジタン群で、肝障害に関連する MedDRA SMQ (AE) の発現割合は全体的に低く、またいずれも TEAE ではなかった。肝障害に関連する MedDRA SMQ について、SAE は認められず、試験中止に至った肝障害に関連する MedDRA SMQ はなかった。また、Hy's Law 基準に合致する肝機能検査値の上昇は認められなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.2.2 項及び第 2.7.4.3.2 項）。

肝に対する安全性の結論

ラスミジタンの服用により肝に対する安全性について臨床的に問題となる影響は認められなかった。さらに、ラスミジタンと肝障害に関する MedDRA SMQ (AE) との関連は認められなかった。

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験である LAHF 試験で、ラスミジタンの投与は、正常な肝機能を有する健康被験者、及び軽度から中等度の肝機能障害を有する被験者の双方で概して安全であり、良好な忍容性を示したこと（第 2.7.4.5.9.2 項）と合わせて、ラスミジタンは、軽度及び中等度肝機能障害患者では用量調整は不要であると考ええる。

2.5.5.4.4.3 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故

Phase 3 pool

Phase 3 pool で、ラスミジタン服用に伴う外傷及び事故に関連する事象の発現はなかった。

Phase 3 pool ではプラセボ群の 1/1262 例 (0.1%) 及び全ラスミジタン群の 9/3177 例 (0.3%) に試験期間中に傷害、中毒および処置合併症の SOC (AE) 及び神経系障害の SOC (TEAE) の両方が認められた。全ラスミジタン群の 9 例で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC (AE) と神経系障害の SOC (TEAE) との間に時間的な関連はなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.3.1 項）。すなわち、神経学的有害事象により二次的に生じたと考えられる外傷及び事故は認められなかった。

LAIH 試験

LAIH 試験で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC (AE) のうち、神経系障害の SOC (TEAE) との時間的な関連が認められた事象はなかった。すなわち、神経学的有害事象により二次的に生じたと考えられる外傷及び事故は認められなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.3.2 項)。

神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故の結論

ラスミジタンの服用後に神経学的有害事象により二次的に生じたと考えられる外傷及び事故は認められなかった。

2.5.5.4.4.4 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動

Phase 3 pool

Phase 3 pool では、全ラスミジタン群の被験者 1/3177 例で中等度の自殺念慮 (基本語) の AE が認められた。本事象は TEAE であった。

Phase 3 pool では、いずれか 1 つ以上の C-SSRS の質問項目で、ベースライン時には該当しないと回答したが、Visit 2 に該当すると回答した被験者は 4 例であった。これらはいずれも LAHK 試験の被験者であり、群別の内訳は、ラスミジタン 50 mg 群で 1 例、ラスミジタン 50 mg/プラセボ群で 1 例、及びプラセボ群で 2 例であった。4 例中、プラセボ群の 1 例は Visit 2 で「自殺既遂」に該当すると回答したが、死亡の報告はなく、LAHK 試験を完了して LAHL 試験に進んだ。また、本被験者では LAHK 試験期間中に精神障害に関する AE は認められなかった。本被験者は LAHL 試験中、C-SSRS のいずれの質問に対しても「該当する」と回答しなかった。したがって、本被験者は誤って「自殺既遂」に該当すると回答したと考えられた。その他の 3 例 (ラスミジタンを服用した被験者 2 例及びプラセボ群の 1 例) では自殺念慮及び自殺行動のリスクの増加に関連する精神障害の既往歴が報告された。さらに、この 3 例のうち、ラスミジタン 50 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 1 例はベースライン時に C-SSRS のいずれかの質問に対し該当すると回答しており、これらの被験者は過去 6 ヶ月間に自殺念慮の既往があった及び/又は生涯で自殺行動の既往があったことが示唆された (第 2.7.4.2.1.6.2.4.1 項)。

LAIH 試験

LAIH 試験を通して、自殺/自傷の SMQ に包含される有害事象は認められなかった。

Visit 1 又は 2 に該当しないと回答した C-SSRS の質問項目に対して、Visit 3 で該当すると回答した被験者はなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.4.2 項)。

自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動の評価の結論

以上より、ラスミジタンの服用による自殺念慮又は自殺行動のリスク増加は示唆されなかった。

2.5.5.4.4.5 過敏症の可能性

Phase 3 pool

Phase 3 pool で重篤な即時型の過敏症又はアナフィラキシーの疑いは認められなかった。

即時型の過敏症の可能性

Phase 3 pool では、即時型の過敏症の可能性に該当する SMQ 狭域語に包含される TEAE を発現した被験者は、全ラスミジタン群で 7 例、プラセボ群で 0 例であり、発現割合に全ラスミジタン群とプラセボ群との間で統計学的な有意差は認められなかったものの、数値的な不均衡が認められた。

TEAE の SMQ 別の内訳は、過敏症 (SMQ 狭域語) 5 例、アナフィラキシー反応 (SMQ 狭域語) 1 例、アナフィラキシー反応 (SMQ アルゴリズム区分) 3 例であった (1 例の TEAE が複数の SMQ に該当する場合を含む) (第 2.7.4.2.1.6.2.5.1 項)。

非即時型の過敏症の可能性

Phase 3 pool では、非即時型の過敏症の可能性に該当する SMQ 狭域語に包含される有害事象は全ラスミジタン群で 2 例 (軽度のアレルギー性鼻炎及び軽度の顔面浮腫各 1 例)、プラセボ群で 1 例 [軽度の接触皮膚炎 (心電図の電極タブに対する局所的な皮膚反応)] に認められた。医学的評価 (第 2.7.4.1.1.2.7.5 項) の後、これらの事象は非即時型の過敏症関連事象とは判断されなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.5.1 項)。

過敏症関連事象

Phase 3 pool では、2 例の被験者に認められた即時型の過敏症の可能性が過敏症関連事象と判断された。このうち、LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg/100 mg 群の 1 例で認められた発疹は即時型の過敏症関連事象と判断され、LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg 群の 1 例で認められた発疹は非即時型の過敏症関連事象と判断された。いずれの事象も重症度は軽度から中等度であった (第 2.7.4.2.1.6.2.5.1 項)。

LAIH 試験

即時型の過敏症の可能性

LAIH 試験では即時型の過敏症の可能性に該当する SMQ 狭域語は認められなかった。1 件以上の即時型の過敏症の可能性に該当する SMQ 広域語に包含される TEAE を発現した被験者は全ラスミジタン群で 11 例、プラセボ群で 1 例であり、発現割合は全体的に低く (0.0~3.8%)、群間で差は認められなかった。

TEAE の SMQ 別の内訳は、アナフィラキシー反応 (SMQ 広域語) 9 例、過敏症 (SMQ 広域語) 2 例、血管浮腫 (SMQ 広域語) 2 例であった。

即時型の過敏症の可能性のうち、臨床的に問題となる事象は認められなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.5.2 項)。

非即時型の過敏症の可能性

1 件以上の非即時型の過敏症の可能性の被験者はラスミジタン群で 2 例、プラセボ群で 0 例であり、発現割合は全体的に低く (0.0~0.5%)、群間で差は認められなかった。

ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、過敏症 (SMQ 狭域語) に包含される発疹 (基本語) が、ラスミジタン 100 mg 群の 1 例では過敏症 (SMQ 狭域語) に包含される湿疹 (基本語) が認められた。

非即時型の過敏症の可能性のうち、臨床的に問題となる事象は認められなかった (第 2.7.4.2.1.6.2.5.2 項)。

過敏症の可能性の結論

重篤な即時型の過敏症又はアナフィラキシーの疑いは認められなかった。

2.5.5.4.4.6 薬剤の使用過多による頭痛 (MOH)

海外第 3 相試験 LAHJ 試験、LAHK 試験及び国内第 2 相試験 LAIH 試験では、被験者に提供される試験薬が限られているため、MOH に関するラスミジタンの効果を評価することができなかった。

長期安全性試験 LAHL 試験では、被験者に 3 ヶ月間の使用に対し最大でラスミジタン 24 錠を提供した。1 例の被験者で、重症度が軽度の MOH (基本語) が認められた。本事象は発現から 3 日後に消失し、治験担当医師によりラスミジタンとの因果関係は否定された。本被験者は有害事象の発現前日から消失日まで、ラスミジタン 100 mg 錠を 4 錠 (2 回の片頭痛発作に対して各 2 錠) 服用した。本被験者の MOH の既往歴はなく、試験期間中に併用薬の使用は報告されなかった。本被験者の服用回数が限定されていること、及び被験者が治験実施計画書に基づく推奨用量 (24 時間以内に 2 錠以下) に従っていたことから、報告された事象は、ラスミジタン服用に起因する MOH を示すものではないと考えられる (第 2.7.4.2.1.6.2.6.1 項)。

薬剤の使用過多による頭痛の結論

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool、All lasmiditan pool 及び Clinical pharmacology studies で、ラスミジタンの頻回服用が MOH を引き起こす可能性について、評価をするのに十分な情報は得られなかった。

2.5.5.4.4.7 セロトニン症候群

海外第 3 相試験 (LAHJ、LAHK 及び LAHL 試験) 及び海外第 2 相試験 (LAHO 試験及び LAHM 試験)

海外第 3 相試験 (LAHJ、LAHK 及び LAHL 試験) 及び海外第 2 相試験 (LAHO 試験及び LAHM 試験) で、セロトニン症候群の可能性として医学的評価対象となる症例を、第 2.7.4.1.1.2.7.7 項に示す方法で特定し、9 例が特定された。

9 例のうち 2 例 (LAHO 試験のラスミジタン 400 mg 群の 1 例及び LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例) が Sternbach 基準に合致し、その他に LAHM 試験でラスミジタン 45 mg の静脈投与を受けた 1 例でセロトニン症候群 (基本語) が報告された。

これら 3 例のうち 2 例は Sternbach の診断基準を満たした。Sternbach の診断基準は最初に提案されたこと、10 症状のうち少なくとも 3 つの症状を認めるという内容から、使いやすく広く用いられている (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)。これら 3 例

はいずれの症例も臨床情報が限定的であり、有害事象の重症度は高度でなく、徴候及び症状は個々の患者に限定的であった。セロトニン症候群に特異度が高いとされる Hunter 基準に合致した例はなく、いずれの症例でもセロトニン作動薬の併用がなかったことから、これら 3 例が実際にセロトニン症候群である可能性は低いと考えられた（第 2.7.4.2.1.6.2.7.1 項）。

LAIJ 試験

LAIJ 試験の二重盲検期間中、2 例の被験者でセロトニン症候群（基本語）が認められた。

このうち 1 例ではセロトニン症候群（基本語）の SAE が認められた。この SAE の 1 例は Sternbach 基準及び Hunter 基準の両方に合致すると判断され、もう 1 例は Sternbach 基準及び Hunter 基準のいずれにも合致しないと判断された（第 2.7.4.2.1.6.2.7.2 項）。

LAIJ 試験の非盲検期間中、データカットオフ日（2020 年 6 月 12 日）以降に 1 例の被験者でセロトニン症候群（基本語）の SAE が認められたが、Sternbach 基準及び Hunter 基準のいずれにも合致しないと判断された（第 2.7.4.2.1.6.2.7.2 項）。

LAIH 試験

LAIH 試験では、セロトニン症候群と関連する可能性がある TEAE（基本語）が認められた被験者を、第 2.7.4.1.1.2.7.7 項に示した検索方法を用いて特定した。プラセボ群の 1/214 例、全ラスミジタン群の 9/477 例に、悪性症候群の SMQ に包含される基本語が認められた。また、プラセボ群の 6/214 例、全ラスミジタン群の 15/477 例に、その他に検索語に追加した事象（下痢、便秘又は筋攣縮）が認められた。

これらの被験者及び筋骨格硬直の基本語が認められたラスミジタン 200 mg 群の 1 例について、医学的評価を行った結果、Hunter 基準又は Sternbach 基準に合致した例はなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.7.3 項）。

セロトニン症候群の結論

ラスミジタンを用いた非臨床試験では、ラスミジタン投与から 1～2 時間後に振戦、運動失調、活動性低下、頭部のゆれ、間代性運動、及び痙攣を含む中枢神経に関連する臨床所見が認められ、これらの重症度はラスミジタンの用量依存的に上昇した。しかし、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対する作用の欠如を含むラスミジタンの既知の薬理学的特性、及びセロトニン症候群の生物学的基礎から、ラスミジタンがセロトニン症候群を引き起こす可能性は否定できると考えていた。臨床試験では、ラスミジタン服用例で認められたセロトニン症候群の多くは「セロトニン症候群様の事象」であったが、LAIJ 試験の 1 例は Sternbach 基準及び Hunter 基準の両方に合致すると判断された（第 2.7.4.2.1.6.2.7.2 項）。片頭痛患者がその他の抗うつ薬、抗不安薬及び鎮痛薬を併用することは珍しくなく、併用薬の多くがセロトニン作動性であるか、又はセロトニンの特性を有しており、ラスミジタンとの併用によってセロトニン症候群のリスクが高まる可能性がある。医師及び患者は、特にセロトニン作動性の OTC 医薬品等が存在することを考慮して、重篤な薬物相互作用の可能性について注意する必要がある。以上より、セロトニン症候群は添付文書の重要な基本的注意、相互作用及びその他の副作用の項に記載し、適切に注意喚起する予定である。

2.5.5.4.5 外国臨床データの活用可能性の評価

TEAE

LAIH 試験の安全性の結果をより多くの海外試験データと比較検討するため、ブリッジング対照試験である LAHK 試験と試験デザインが同様で、1回の片頭痛発作を治療した海外第3相試験である LAHJ 試験を併合した Phase 3 pool との間で比較を行った。また、4回の片頭痛発作を治療した LAIJ 試験の、二重盲検期間中の初回発作治療時の結果とも比較した。

Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間及び LAIH 試験のいずれでも死亡に至った AE はなかった。Phase 3 pool では TE-SAE の発現割合は全ラスミジタン群で 0.2% であり、試験中止に至った TEAE は全ラスミジタン群では 1 例のみに認められた（第 2.5.5.4.3 項）。LAIH 試験では TE-SAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

TEAE の発現割合には、試験間で差が認められた。TEAE の発現割合は Phase 3 pool と比較して LAIH 試験で高かったものの、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った。TEAE の発現割合は Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験のいずれでもラスミジタンの用量依存的に増加した（第 2.5.5.4 項及び第 2.5.5.4.2 項）。Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験の TEAE の発現割合を以下に示す。

	Placebo 群	Lasmiditan 50 mg 群	Lasmiditan 100 mg 群	Lasmiditan 200 mg 群
Phase 3 pool	13.8% (174/1262 例)	25.4% (166/654 例)	36.2% (458/1265 例)	40.5% (510/1258 例)
LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時	22.4% (112/500 例)	該当なし	53.0% (257/485 例)	61.1% (297/486 例)
LAIH 試験	23.4% (50/214 例)	50.6% (44/87 例)	70.7% (147/208 例)	80.8% (147/182 例)

Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験で 1.5% 以上に認められた TEAE の基本語は浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻、悪心、筋力低下等であり、Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験でおおむね同様であった（第 2.5.5.4.1 項及び第 2.5.5.4.2 項）。Phase 3 pool 及び LAIH 試験で全ラスミジタン群での発現割合の差が 5% 以上であった TEAE（基本語）は浮動性めまい、傾眠、倦怠感、無力症、感覚鈍麻及び錯感覚であった（表 2.7.4.5-13）。

Phase 3 pool と比較して LAIH 試験では TEAE の発現割合が高かったものの、LAIH 試験で認められた TEAE の最大重症度はほとんど（84.4～96.0%）が軽度であった。

LAIH 試験では重症度が高度の TEAE はラスミジタン 200 mg 群の 1 例（全ラスミジタン群で 0.2%）のみで認められた。最大重症度が中等度の TEAE を発現した被験者割合は Phase 3 pool の結果と比較して、増加していなかった（Phase 3 pool : 3.3～14.6%、LAIH 試験 : 0.9～12.1%）。また、最大重症度が軽度の TEAE を発現した被験者割合について、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時と比較して LAIH 試験で高かった（表 2.7.4.5-14.）。

Phase 3 pool 及び LAIH 試験の両方で評価した、浮動性めまい（基本語）、回転性めまい（基本語）及び傾眠（基本語）の TEAE の発現までの時間及び持続時間の中央値は、Phase 3 pool 及び LAIH 試験でおおむね同程度であった（第 2.5.5.4.1 項）。

ラスミジタン服用時の注目すべき安全性の個別項目

Phase 3 pool 及び LAIH 試験でラスミジタン服用時の注目すべき安全性として、心・血管系に対する安全性（第 2.5.5.4.4.1 項）、肝に対する安全性（第 2.5.5.4.4.2 項）、神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故（第 2.5.5.4.4.3 項）、自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動（第 2.5.5.4.4.4 項）、過敏症の可能性（第 2.5.5.4.4.5 項）について検討を行った。その結果、Phase 3 pool と LAIH 試験で TEAE の発現割合のほか大きな違いは認められず、日本人集団で特別な懸念は認められなかった（第 2.7.4.5.1.3 項）。

外国臨床データの活用可能性の評価の結論

Phase 3 pool の部分集団解析で人種や民族による差は認められず（第 2.5.5.6.1 項）、外因性要因について、被験者が使用した併用薬別の部分集団解析の結果、Phase 3 pool と LAIH 試験の結果に大きな差異は認められなかった（第 2.5.5.6.2 項）。Phase 3 pool、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験では TEAE の発現割合に違いが認められた。LAIH 試験の TEAE の発現割合は Phase 3 pool と比較して高かったものの、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、LAIH 試験で認められた TEAE の重症度はほとんどが軽度でかつ一過性であった。ラスミジタン服用時の注目すべき安全性についても、日本人集団で特別な懸念は認められなかった（第 2.5.5.4.4 項）。以上より、安全性の評価からも外国データを外挿することは可能と考える。

2.5.5.5 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

2.5.5.5.1 臨床検査値

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）、海外第 2 相試験 LAHO 試験及び国内第 2 相試験 LAIH 試験では、臨床検査値（脂質、血糖値等を含む）は必ずしもラスミジタン服用直後に測定されておらず、また、空腹時の採取ではなかったことから、認められた臨床検査値変化の臨床的重要性の解釈には限界がある。

Phase 3 pool 及び LAIH 試験で、臨床検査値の変動について臨床的に問題となる結果は認められなかった。Hy's Law 基準に合致する臨床検査値の上昇は認められなかった（第 2.5.5.4.4.2 項、第 2.7.4.2.1.6.2.2.1 項、第 2.7.4.3.1 項及び第 2.7.4.3.2 項）。また、長期試験であり 12 ヶ月間に複数回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した LAHL 試験全体では、臨床検査値に臨床的に意味のあるベースライン（Visit 1）からの変動は認められなかった（第 2.7.4.3.1 項）。

Clinical pharmacology studies（健康被験者を対象とした単回投与試験、健康被験者を対象とした反復投与試験、高齢健康被験者を対象とした単回投与試験及びその他の特別な集団を対象とした単回投与試験）では、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査のベースラインからの平均変化量について、ラスミジタンの投与群内及び群間で特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.3.5 項）。

2.5.5.5.2 バイタルサイン及び心電図

海外第3相試験及び国内第2相試験

海外第3相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び国内第2相試験 LAIH 試験では、バイタルサイン及び心電図は必ずしもラスミジタン服用直後に測定されなかったことから、認められたバイタルサイン変化及び心電図変化並びにその臨床的重要性の解釈には限界がある。

バイタルサイン

Phase 3 pool ではバイタルサインの平均変化量は小さく、プラセボ群と全ラスミジタン群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第 2.7.4.4.1 項）。LAIH 試験では、バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった（第 2.7.4.4.2 項）。

また、長期試験であり 12 ヶ月間に複数回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した LAHL 試験全体で、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（第 2.7.4.4.1 項）。

心電図

Phase 3 pool 全体で、心電図パラメータの平均変化量及び心電図パラメータに低値又は高値が認められた被験者割合に、プラセボ群と全ラスミジタン群との間で統計学的な有意差又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。

LAIH 試験での心電図の結果は、治験担当医師が確認し、異常があると判断した場合には有害事象として報告した。LAIH 試験での心・血管系関連有害事象の詳細は第 2.5.5.4.4.1 項参照。

長期試験であり治験薬の服用が複数回に及ぶ LAHL 試験全体で、心電図に臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（第 2.7.4.4.1 項）。

Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では、バイタルサイン及び心電図の記録は治験薬の投与後一定の間隔で実施されており、海外第3相試験及び海外第2相試験と比較して、ラスミジタンのバイタルサイン及び心電図の変化に対する臨床的重要性の解釈を行うことができると考えられた。

バイタルサイン

全体的に、ラスミジタン投与後に収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が見られたが（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.10.1.1 参照）、いずれの試験群（健康被験者を対象とした単回投与試験、健康被験者を対象とした反復投与試験、高齢健康被験者を対象とした単回投与試験及びその他の特別な集団を対象とした単回投与試験）でも、プラセボを投与された被験者とラスミジタンを投与された被験者間、及びラスミジタンの各用量群で血圧の変動に特定の傾向は認められなかった。

高齢健康被験者を対象に含めた LAHA 試験では、高齢健康被験者でのラスミジタン 200 mg 投与後の臥位収縮期血圧の変化量は 14.5 mmHg 上昇であり、プラセボ投与後では 3.8 mmHg 上昇であった。その他の血圧の結果ではこのような差は認められなかった（第 2.7.2.2.2.2.4.1 項）。薬剤による血圧変動の評価には ABPM が最も有用とされる（FDA 2018b）ため、次の試験を行った。

高齢でない健康被験者を対象とし、ABPM を評価した LAHU 試験及び高齢被験者を対象とし、ABPM を評価した LAIG 試験では、収縮期血圧及び拡張期血圧について、プラセボ投与時と比較してラスミジタン投与時に臨床的に問題となる影響は認められなかった。ABPM を評価した試験結果により、高齢者及び非高齢者のいずれでも、ラスミジタンは臨床的に問題となる血圧上昇を引き起こさないことが示唆された（第 2.7.2.2.2.4.2 項）。

各試験での脈拍数の変動は臨床的に重要と判断されなかったが、Clinical pharmacology studies 全体で、ラスミジタンの投与後に脈拍数の減少が一貫して認められた。ベースライン（各試験で定義されたもの、又は初回の治験薬投与前の最後の測定時）値からの平均減少量の最大値は、プラセボの投与後で約 2~5 bpm、ラスミジタン（50~200 mg）の投与後で約 5~10 bpm であった。Clinical pharmacology studies で徐脈（50 bpm より低値、かつベースラインから 15 bpm 以上の減少）が認められた被験者割合はプラセボ、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後でそれぞれ 1.1%、7.1%、2.9%、4.1%であった。LAHD 試験では、ラスミジタンとプロプラノロールを併用時に、脈拍数のベースラインからの平均変化量に最大 19.3 bpm の減少が認められた（プロプラノロール単独投与時よりもさらに 5.1 bpm 減少）。心拍数を下げる薬剤を服用している被験者を含め、心拍数減少の影響が懸念される被験者では、脈拍数の減少がラスミジタンと関連する可能性がある。

心電図

測定された心電図パラメータはいずれも臨床的に意味のある変化は認められなかった。

医学的評価により、Clinical pharmacology studies で心・血管系関連 TEAE の可能性と判断された事象の大部分は、事象ごとの基準範囲からのわずかな逸脱であり、又はベースライン値からの変化は臨床的に懸念されるものではなかった。Clinical pharmacology studies 全体で、10 例の被験者で認められた心電図に関連する TEAE（第一度房室ブロック、心電図変化、心電図異常、洞性徐脈、結節性調律、心電図 QT 延長及び心電図異常 T 波）は、治験薬との因果関係が否定できないと判断された（第 2.7.4.2.1.6.2.1.3 項）。

第一度房室ブロックを発現した被験者のうち、最も長い PR 間隔は 208 msec であり、これは基準範囲（120~200 msec）からのわずかな逸脱であった。また、大部分の心電図異常の TEAE は単一誘導での T 波逆転に関連するものであった（第 2.7.4.2.1.6.2.1.3 項）。陽性対象を含めた LAHP 試験では、ラスミジタン 100 及び 400 mg のいずれも、QT 延長を引き起こさなかった（第 2.7.2.2.2.2.6 項）。Clinical pharmacology studies 全体で、健康被験者のうち QTcF 間隔の最大値が 480 msec を超えた被験者及び QTcF 間隔がベースライン値から 60 msec を超えて延長した被験者はいなかった。高齢健康被験者で心電図に関連する AE の報告はなかった。QTcF 間隔、QRS 間隔及び PR 間隔異常の発現割合は低く、ラスミジタン投与とプラセボ投与間で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.10.2）。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因（部分集団解析）

Phase 3 poolの被験者背景別の部分集団解析

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で 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）が 1.5%以上であった以下の TEAE（基本語）、回転性めまい（基本語）及び中枢神経系に起因する回転性めまい（基本語）について、性別、人種、民族、地域、年齢、BMI、心・血管系リスク因子数別で部分集団解析を行った。

- ・ 浮動性めまい
- ・ 錯感覚
- ・ 傾眠
- ・ 疲労
- ・ 悪心
- ・ 筋力低下
- ・ 感覚鈍麻

回転性めまい（基本語）及び中枢神経系に起因する回転性めまい（基本語）はいずれも Phase 3 pool のいずれのラスミジタン群でも発現割合が 1.5%以下であったが、FDA の助言に従い、本解析の対象に加えた。

Phase 3 pool で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいの発現割合は部分集団全体及び部分集団内のカテゴリーのいずれにおいても、プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で高かった。また、いずれの部分集団においても、Phase 3 pool で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいの発現割合について、いずれの事象についても、統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった（第 2.7.4.5.1.1 項）。

国内第 2 相試験 LAIH 試験の被験者背景別の部分集団解析

TEAE についての被験者背景別の部分集団解析

TEAE について、以下のカテゴリー別で部分集団解析を実施した。

- ・ 性別
- ・ 年齢
- ・ 体重
- ・ 緊張性頭痛
- ・ 片頭痛発作開始時期と月経期間の関連
- ・ 片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間
- ・ 不安障害の既往歴
- ・ 心・血管系リスク因子数
- ・ 試験期間中の片頭痛の予防薬の使用
- ・ 治験薬以外の急性期治療薬の服用トリプタンの前治療への反応
- ・ トリプタンの使用歴
- ・ スクリーニング前 3 ヶ月間でのトリプタンの使用

各部分集団のカテゴリーごとの TEAE（基本語）の発現割合は表 2.7.4.5-8.参照。

概して、TEAE の発現割合は部分集団を通して同程度であった。性別、体重、心・血管系リスク因子数及びスクリーニング前 3 ヶ月間でのトリプタンの使用についての部分集団では TEAE の発現割合に部分集団のカテゴリー間で差が認められ、ラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現割合は男性より女性、体重 56.0 kg 超より 56.0 kg 以下、心・血管系リスク因子数 2 以上より 1 以下、トリプタンで不十分であった集団より反応が得られた集団、スクリーニング前 3 ヶ月間でのトリプタンの使用ありより使用なしの集団で 10%以上高かった。部分集団で認められた基本語に、特定の部分集団で特徴的に臨床的に問題となるような結果は認められなかった（第 2.7.4.5.1.2 項）。

全ラスミジタン群で 5%以上の被験者で認められた TEAE（基本語）及び回転性めまい（統合語）についての被験者背景別の部分集団解析

LAIH 試験の全ラスミジタン群で 5%以上の被験者で認められた TEAE（基本語）及び回転性めまい（統合語）について、性別、年齢、BMI、心・血管系リスク因子数別で部分集団解析を行った。回転性めまい（統合語）は発現割合に関わらず本解析の対象に加えた。回転性めまい（統合語）には以下の 5 つの基本語を含めたが、本試験で認められた事象は回転性めまい（基本語）のみであった。

- ・ 回転性めまい
- ・ 頸原性回転性めまい
- ・ 中枢神経系に起因する回転性めまい
- ・ 頭位性回転性めまい
- ・ 迷路性回転性めまい

基本語ごとにみると、全ラスミジタン群での TEAE の発現割合について、男性及び女性の集団間、年齢カテゴリー間及び心・血管系リスク因子数カテゴリー間で特定の傾向は認められなかった（第 2.7.4.5.1.2 項）。浮動性めまい（基本語）及び傾眠（基本語）の全ラスミジタン群での発現割合は、BMI が大きくなるほど低くなった。

2.5.5.6.2 外因性要因

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、使用した併用薬を除き、診療環境に関する情報は収集しなかった。Phase 3 pool 及び LAIH 試験での使用した併用薬の種類別の部分集団解析の結果を第 2.5.5.6.3 項に示す。

2.5.5.6.3 薬物相互作用

Phase 3 pool 及び LAIH 試験

Phase 3 pool 及び LAIH 試験で被験者が使用した併用薬の種類別の部分集団解析を行った。Phase 3 pool で、評価した薬剤とラスミジタンを併用したときの忍容性はおおむね良好であり、最も多く認められた TEAE は、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool でラスミジタン群の被験者に多く

認められた TEAE と同様であった（第 2.7.4.5.3.1 項）。LAIH 試験で、評価した薬剤とラスミジタンの併用の忍容性はおおむね良好であり、併用薬の種類別で最も多く報告された TEAE は浮動性めまい（基本語）で、安全性解析対象集団においてラスミジタンを服用した被験者で最も多く報告された TEAE と同じであった。ラスミジタンを服用した被験者で、特定の SOC 又は基本語の発現割合に、使用した併用薬の種類間で特段の差は認められなかった（第 2.7.4.5.3.2 項）。

Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies でラスミジタンの薬物-薬物相互作用について、特に対象患者集団で併用される可能性がある薬剤との相互作用を評価した（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.11）。評価の対象とした併用薬を以下に示す。

- ・ スマトリプタン：LAIH 試験及び LAHU 試験
- ・ プロプラノロール：LAHD 試験
- ・ トピラマート：LAHT 試験
- ・ カフェイン、トルブタミド及びミダゾラム：LAHE 試験

ラスミジタンとスマトリプタン、プロプラノロール、又はトピラマートを併用時の忍容性は良好であり、バイタルサイン又は有害事象プロファイルに臨床的に重要な影響は認められなかった。LAHE 試験では、CYP 基質の薬剤カクテル（ミダゾラム 2 mg、トルブタミド 500 mg 及びカフェイン 100 mg）の単独投与と比較して、ラスミジタンとの併用投与によりバイタルサイン又は有害事象プロファイルに臨床的に重要な影響は認められなかった（第 2.7.4.5.3.3 項）。

スマトリプタン

ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与時の血圧への影響を、LAIH 試験では定点観測で、LAHU 試験では ABPM を用いて評価した。いずれの試験においても、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与による、臨床的に重要な血圧への影響は認められなかった。

ラスミジタンとスマトリプタン併用時の忍容性は良好であり、LAIH 試験では 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合は、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後でラスミジタン又はスマトリプタンを単独投与後よりも高かったが、いずれの事象も重症度は軽度であった。また、LAHU 試験ではラスミジタン単独投与時と比較して、ラスミジタンとスマトリプタン併用投与後に 1 件以上の治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE が発現した被験者割合の増加は認められなかった。

プロプラノロール

LAHD 試験では、投与開始後 1.5 時間の時点で、プロプラノロールを単独投与したときと比較してプロプラノロールとラスミジタンの併用投与により、脈拍数が最大 5.1 bpm 減少した。この結果より、ラスミジタンは定常状態下のプロプラノロールと併用時に心拍数をより下げる可能性が示唆され、その他の心拍数を下げる薬剤を使用する患者での安全性についても関連がある可能性が示唆された。

LAHD 試験でのラスミジタンとプロプラノロール併用時の忍容性は良好であり、ラスミジタン単独投与時と比較して、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合の増加は認められなかった。

トピラマート

LAHT 試験では、臥位及び立位でのバイタルサインの結果より、平均 SBP 及び平均 DBP の軽微な変動がプラセボ単独投与時及びラスミジタン単独投与時の Day 1、トピラマート単独投与時の Day 13、ラスミジタンとトピラマート併用時の Day 14 に認められた。また Day 1 及び 14 に、プラセボ投与時と比較してラスミジタン投与時で、SBP 及び DBP の低下が認められた。Day 1 及び 14 でのラスミジタン投与後 2 時間で、臥位での平均脈拍数の減少が認められた。Day 1 及び 14 を比較したときの平均脈拍数のベースラインからの最大の変化量は、ラスミジタン単独投与時の Day 1、ラスミジタンとトピラマート併用時の Day 14 でそれぞれ-7.8 bpm、-6.5 bpm の減少であった。これらのバイタルサインの変動は臨床的に意味がないと判断された。

LAHT 試験でのラスミジタンとトピラマート併用時の忍容性は良好であり、ラスミジタン単独投与時と比較して、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合の増加は認められなかった。

心拍数を下げる薬剤及びプロプラノロールとの併用について、添付文書の相互作用の項に記載し、適切に注意喚起する予定である。

2.5.5.6.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験では、胚・胎児発生試験においてヒトへの 200 mg 投与を超える (2.8~64 倍) 曝露量を投与したとき、胎児の体重減少及び骨格異常を含む胚・胎児毒性が発現した。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、母体毒性量 (ヒトへの 200 mg 投与時の約 60 倍に相当する曝露量) で死産及び出生後死亡の増加が認められた。さらに、ラスミジタンは、妊娠ラットでの胎盤通過が確認された。また、ラスミジタンは授乳ラットの母乳から検出された。

ラスミジタンがヒトの胎児の発育に及ぼす影響は知られていないため、妊婦及び授乳婦は臨床試験から除外した。未知のリスクを管理するため、妊娠の可能性のある女性は、試験期間中、効果の高い方法で避妊することとした。また、ラスミジタンのすべての試験で、妊娠を治験薬の投与中止基準とした。

海外第 3 相試験 (LAHJ、LAHK 及び LAHL 試験) 及び海外第 2 相試験 (LAHO 試験) の参加中に 21 例 (LAHK 試験 2 例、LAHL 試験 19 例) が妊娠した。このうち 12 例が妊娠期間中にラスミジタンに曝露されていた。

LAIH 試験では妊娠の報告はなかった。

妊婦がラスミジタンを使用したときの安全性に関するデータは限定的で、授乳婦へのラスミジタン服用に関する安全性情報は得られていない。これまでに得られた転帰数が非常に少ないため、ヒトの妊娠中におけるラスミジタン服用の影響について結論付けることはできなかった (第 2.7.4.5.4 項)。

2.5.5.6.5 過量投与

臨床試験でのラスミジタンの過量投与のデータは限定的である。

海外第3相試験及び海外第2相試験では、24時間の最大服用量は600mgであった。24時間で400mgを超える用量を服用後に発現したTEAEはなかった(第2.7.4.5.5項)。

2.5.5.6.6 薬物嗜好性

娯楽目的の多剤使用者を対象としたLAHB試験において、ラスミジタン投与はプラセボ投与と比較して高い薬物嗜好性が認められた。主要尺度であるDrug Likingスコアの分布から、薬物嗜好性が低い又は薬物嗜好性がないと報告した被験者の割合は、ラスミジタン投与例の方がアルプラゾラム投与例よりも高かった。一部の安全性の結果について、治療用量を上回る用量(ラスミジタン400mg)では、陽性対照のアルプラゾラム2mgと同程度の作用も認められた(第2.7.4.5.6.1項)。薬物嗜好性のピーク持続時間は、アルプラゾラム投与で3.5時間超であったのに対し、ラスミジタンの各用量投与では1時間と短かった(第2.7.2.2.2.7.1項)。ラスミジタンは最大作用の持続時間が比較的短いため、作用が長く持続する薬剤を好む娯楽目的の薬物使用者は、ラスミジタンをあまり好まない可能性が高い。

海外第3相試験及び海外第2相試験で、ラスミジタンと薬物嗜好性を示唆するTEAEとの関連が認められた。より薬物嗜好性の評価に特異性が高い、注目すべき薬物嗜好性を示唆するTEAEでは、ラスミジタン群においてプラセボ群よりも発現割合が高かったが、LAHM試験のラスミジタン群で2.3%に認められた異常感を除き、いずれの試験でも1%以下と低かった(第2.7.4.5.6.2.1項)。LAIH試験では異常感(基本語)以外の注目すべき薬物嗜好性を示唆するTEAEに含まれる基本語の報告数は少なかったが、認められた基本語は異常感(基本語、報告用語は第2.7.4.5.6項)に加えて多幸気分(基本語)及び幻視(基本語)各1例であり、海外第3相試験と同様の傾向であると考えられた(第2.7.4.5.6.2.2項)。

LAHL試験の医学的評価からラスミジタンの誤用、乱用又は転用のエビデンスは認められなかった。また、欧州での申請にあたり、二重盲検期間に最大4回の治験薬服用を可能とし、非盲検期間で長期安全性を評価したLAIJ試験(中間カットオフ時点まで)を含めて同様の医学的評価を実施した結果、誤用、乱用又は転用は認められなかった。

追加の詳細は第2.7.2.2.2.7項及び第2.7.4.5.6項参照。薬物嗜好性は添付文書のその他の注意の項に記載する臨床使用に基づく情報として記載する予定である。

2.5.5.6.7 退薬症状及び反跳現象

非臨床試験、臨床薬理試験の結果から、ラスミジタンにより退薬症状、反跳現象が生じることを示唆する結果は得られていない。

ラットにラスミジタンを3週間連日投与した後、投与を中止した場合の退薬症状の有無を評価した非臨床試験(第2.6.6.8.1.2項)では、ラスミジタンによる薬剤退薬症候群を示唆する徴候又は症状は認められなかった。

海外第1相試験LAHE試験では、ラスミジタン200mg又は400mgを1日1回7日間連続投与後の急な投与中止について、Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire(ベンゾジアゼピン退薬症状質問票)及びPenn Physician Withdrawal Checklistのスコアにより評価した。ベンゾジアゼピン退薬症状質問票のスコア及びPenn Physician Withdrawal Checklistのスコアから、臨床的

に重要な安全性上の懸念は認められず、ラスミジタンの投与中止後に退薬症状が発現したことを示唆する結果は得られなかった（第 2.7.4.5.7 項）。

LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAIH 試験は治験期間中に発生する 1 回の片頭痛発作に対して、治験薬を服用する試験デザインであり、LAHL 試験では服用が間欠的であったことから、海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、連日投与後の急な投与中止について評価することはできなかった。

2.5.5.6.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

健康被験者を対象とした 2 試験で、Cognitive Research Corporation Driving Simulator- MiniSim (CRCDS) -MiniSim を用いた模擬運転により、ラスミジタンの自動車運転能力に対する影響を評価した。運転能力に関して、LAHG 試験ではラスミジタンの投与を受けた被験者で、ラスミジタン投与から約 1.5 時間後の模擬運転で運転能力に障害が認められた（第 2.7.4.5.8.1 項）。LAIF 試験ではラスミジタンの投与を受けた被験者で、ラスミジタン投与から 8、12 及び 24 時間後の模擬運転で臨床的に意味のある障害は認められなかった（第 2.7.4.5.8.2 項）。

第 3 相試験及び第 2 相試験ではラスミジタンの服用量と交通事故との決定的な関連性は認められなかった。しかし、LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAIH 試験は治験期間中に発生する 1 回の片頭痛発作に対して、治験薬を服用する試験デザインであり、LAHL 試験では服用が間欠的であったことから、交通事故に関連するデータ収集の予測は困難であった。全体的に交通事故の発現割合は低く、個々の症例で得られた情報も限られており、評価及び結論は限定的なものであった。さらに、治験実施計画書に従い、海外第 3 相試験及び第 2 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験及び LAHO 試験）では治験薬服用後 12 時間、LAIH 試験では治験薬服用後 8 時間は自動車運転及び機械操作をしないよう指導されていたことも、全体的に交通事故の発現割合が低く、個々の症例で得られた情報が限られた理由と考えられる。海外第 3 相試験及び第 2 相試験のラスミジタン群で精神機能障害に関連する TEAE は多く認められたが、交通事故、機械の使用及びその他の事故への影響は認められなかった（第 2.7.4.5.8.3.1 項）。LAIH 試験では交通事故及び違反行為の前に治験薬を服用した被験者はいなかった（第 2.7.4.5.8.3.2 項）。

LAHG 試験で、ラスミジタンは t_{max} 付近で実施された模擬運転能力に影響を示すことが示された。また LAIF 試験で、ラスミジタン投与から 8 時間後に模擬運転能力への影響の消失が認められた。これらの結果より、運転に及ぼす影響の可能性について添付文書の用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、自動車運転能力に対する影響の項に記載する予定である。

2.5.5.7 安全性の結論

臨床試験の結果、ラスミジタンの忍容性はおおむね良好であった。ラスミジタンを服用した被験者で死亡に至った有害事象は 1 例のみで認められた。本被験者は最後のラスミジタン服用から 18 日後に死亡し、死亡に至った有害事象（事故の SAE）と治験薬との因果関係は否定された。また、SAE 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 SAE の発現割合に差は認められなかった。

ラスミジタンは中枢への移行性が高く、すみやかに血液脳関門を通過し神経系に作用する (Krege et al. 2019, Kovalchin et al. 2016)。ラスミジタンの使用と神経系の TEAE 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、傾眠、錯感覚、疲労、悪心、感覚鈍麻及び筋力低下であった。

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。

Phase 3 pool 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。

LAIH 試験での TEAE の発現割合は Phase 3 pool より高かったが、LAIH 試験で 1 件以上の TEAE が認められた被験者で、認められた 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。

神経系の TEAE はラスミジタンを使用した被験者で最も多く認められた有害事象であったが、これらの事象は傷害や事故などの重篤な転帰を引き起こすものではなかった。

治験薬を 1 回のみ服用した被験者と比較して、治験薬を再服用又は追加服用した被験者で、TEAE の発現割合の増加は認められなかった。

長期試験である LAHL 試験で主に認められた TEAE 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 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。

最大で 4 回の片頭痛発作を治療した LAIJ 試験の二重盲検期間の結果より、ラスミジタン 100 mg 群では、TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時に最も高く、2、3、4 回目の片頭痛発作治療時の TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時よりも低かった。ラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した。プラセボ群でも同様に TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した。

ラスミジタンの服薬後に虚血性心血管系の TE-SAE は認められなかった。ラスミジタンは、患者から報告された TEAE に基づく評価より、動悸との関連が認められ、臨床薬理試験における客観的評価に基づき、脈拍数の減少 (5~10 bpm) との関連が認められた。Hunter 基準に合致したセロトニン症候群が 1 例に認められた。ラスミジタンへの曝露とセロトニン症候群との因果関係は否定できないことから、セロトニン症候群を添付文書の重要な基本的注意、相互作用及びその他の副作用の項に記載し、適切に注意喚起する予定である。

運転能力に関して、LAHG 試験ではラスミジタンの投与を受けた被験者で、ラスミジタン投与から約 1.5 時間後の模擬運転で運転能力に障害が認められた。LAIF 試験ではラスミジタンの投与を受けた被験者で、ラスミジタン投与から 8、12 及び 24 時間後の模擬運転で臨床的に意味のある障害は認められなかった。第 3 相及び第 2 相試験で、ラスミジタンの服用と交通事故との間に明確な関連は認められなかったが、個別症例情報が限られていることから、ラスミジタンの服用と運転能力又は機械操作能力の関連を結論付けることには限界がある。運転能力の障害は重要な潜在的リスクと考えられた。運転に及ぼす影響の可能性について添付文書の用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意、自動車運転能力に対する影響の項に記載し、適切に注意喚起する予定である。

また、娯楽目的の多剤使用者を対象とした LAHB 試験で、ラスミジタン投与はプラセボ投与と比較して高い薬物嗜好性が認められた。主要尺度である Drug Liking スコアで、薬物嗜好性が低い又は薬物嗜好性がないと報告した被験者の割合は、ラスミジタン投与例の方がアルプラゾラム投与例よりも高かった。また、一部の安全性の結果について、治療用量を上回る用量（ラスミジタン 400 mg）では、陽性対照のアルプラゾラム 2 mg と同程度の作用も認められた。第 3 相及び第 2 相試験では、ラスミジタンの投与により潜在的な薬物嗜好性が示唆される TEAE の発現が認められたがその発現頻度は低く、第 3 相及び第 2 相試験ではラスミジタンの乱用の報告はなく、LAHL 試験及び LAIJ 試験の医学的評価からラスミジタンの誤用、乱用又は転用は認められなかった。以上の結果より、薬物嗜好性は重要な潜在的リスクと考えられた。薬物嗜好性は添付文書のその他の注意の項に記載し、適切に注意喚起する予定である。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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。

ICHD-3 (IHS 2018) によると、片頭痛の診断基準の一つとしての頭痛発作の特徴は、片側性で拍動性の中等度から重度の頭痛発作が繰り返し生じ、発作は 4～72 時間持続する。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 (第 2.5.1.1.1 項)。

片頭痛の有病率は男性より女性で高い。片頭痛の有病率及びその有病率が男性に比べて女性の方が高いことは国内と欧米で大きな違いはないと考えられる (第 2.5.1.1.2 項)。ICHD 日本語版に基づく国内の片頭痛有病率は 8.4% (Sakai and Igarashi 1997)、男女比 (女/男) は約 3.6 と報告されている (Sakai and Igarashi 1997)。

特定の健康問題が仕事の生産性及び日常生活に及ぼす影響の評価では、日本の片頭痛患者での Impairment while working の割合は 29.5～42.2%、Activity impairment の割合は 32.4～55.0% と報告されている (Ford et al, 2017; Ueda et al. 2019)。また、片頭痛は障害生存年数が日本で第 4 位に挙げられており (GBD 2016)、その甚大な社会的損失への対応は、女性がより活躍する社会を目指す我が国にとって喫緊の課題である (第 2.5.1.1.3 項)。

このように、片頭痛の高い有病率及び日常生活への支障は、発作による強い頭痛及び随伴症状が及ぼす日常生活への悪影響を効果的に軽減する治療の重要性を強調している。

2.5.6.1.2 現行の治療

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、制吐剤があり、単剤又は併用で用いられ、片頭痛の重症度に応じた治療が推奨されている (慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013)。

現在では、アセトアミノフェンや NSAIDs、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。しかし、現在でも片頭痛患者の 40.7% にアンメット・メディカル・ニーズがあると報告されている (Lipton et al. 2013a)。実際、服用 2 時間後に頭痛消失する患者の割合はアセトアミノフェンや NSAIDs で 20～25%、トリプタンで 20～40% と報告されている (Ferrari et al. 2002; Cameron et al. 2015)。国内の研究でも、反復性片頭痛患者の急性期治療に対する主な問題として効果不十分が 35.3% と報告されている (Ueda et al. 2019)。また、効果発現の速やかな急性期治療薬に対するニーズ (Lipton et al. 2019) やトリプタン系薬剤が禁忌の対象となる場合 (Meyers et al. 2019) に対するニーズが報告されている。

効果不十分には、長い片頭痛歴、多い毎月の頭痛回数、高い MIDAS スコア、肥満、不安やうつを含む精神疾患などの患者の背景因子が原因となる場合、及び重度の頭痛、悪心の随伴症状、重度の日常生活への支障、頭痛開始後の遅いタイミングでの治療などの発作因子が原因となる場合がある。これらの状態は片頭痛発作による中枢感作を招き、急性期治療薬の有効性を不十分にすると考えられている (第 2.5.1.1.5 項)。

既存の急性期治療薬の問題点として、現在の標準的な片頭痛急性期治療薬であるトリプタン系薬剤では処方開始から 1 年以内に使用を中止する割合が 30～60% と報告されており (Messali et al.

2014)、継続使用の割合が低いことが示唆されている。主な中止理由としては、有効性の欠如が44%、また副作用により中止した患者の割合が29%であった (Wells et al. 2014) とも報告されている。

さらに、トリプタン系薬剤は冠動脈疾患、脳血管障害、一過性脳虚血発作、末梢血管疾患、コントロール不良の高血圧患者には禁忌であり、また、重篤な肝機能障害を有する患者、また相互作用の観点から 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禁忌である (イミグラン錠 50 添付文書 2019)。

片頭痛の不十分な管理は片頭痛の頻度の増加、頭痛薬の過剰投与又は片頭痛の慢性化につながるとされている (Lipton et al. 2013b; Lipton and Silberstein 2015)。このため、現在の片頭痛の急性期治療に対するアンメット・メディカル・ニーズを満たす、片頭痛発作の急性期治療に対する新しい治療薬が望まれている。

2.5.6.2 ベネフィット

片頭痛の理想的な急性期治療には頭痛と随伴症状の迅速な消失や頭痛再発がないことを含むさまざまな特性があげられる (慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013) (第 2.5.1.1.5 項)。ラスミジタンは、以下に示すその特性により、既存の標準治療薬では不十分であった患者に対する新たな片頭痛の急性期治療の選択肢となりうる。

主要なベネフィット

頭痛消失及び MBS 消失

ラスミジタンの主なベネフィットは、海外第 3 相試験 3 試験 (LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験) でラスミジタン服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び MBS 消失が認められた被験者の割合が、プラセボ群に比べてラスミジタンの全用量群 (50、100、200 mg) で統計学的に有意に高かったことであった (全試験の頭痛消失割合の比較、LAHJ 試験及び LAHK 試験の MBS 消失割合の比較で多重性を調整) (表 2.5.4-4)。また、有効性には用量反応性が認められ、用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された。

国内第 2 相試験 (LAIH 試験) でも、服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び 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 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 200 mg 群とプラセボ群との頭痛消失割合の比較のみ多重性を調整)。また、ラスミジタン 50 mg 群でプラセボ群より数値的に高く、海外第 3 相試験と同様の結果が得られた (表 2.5.4-6 及び表 2.5.4-9)。

さらに LAIH 試験では、頭痛消失に加え、片頭痛の随伴症状 (悪心、嘔吐、音過敏、光過敏) がいずれも認められない片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合が、服用 2 時間後にラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群より統計学的に有意に高かった (多重性の調整なし) (付録表 2.7.3.6-4)。

第 3 相試験 (LAHJ 試験と LAHK 試験の併合) の結果を用いた事後解析でも同様の結果が得られている。服用 1 時間後に片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 (8.9%) 及び 200 mg 群 (12.4%) でプラセボ群 (6.1%) より高かった (Ashina et al. 2019)。

頭痛改善

海外第3相試験3試験（LAHJ試験、LAHK試験、LAIJ試験）でラスミジタン初回服用2時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、いずれの試験でも、プラセボ群に比べてラスミジタンの全用量群（50、100、200 mg）で統計学的に有意に高かった（LAIJ試験のみ多重性を調整）（表 2.5.4-8）。

国内第2相試験（LAIH試験）でも、ラスミジタン初回服用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群に比べてラスミジタンの全用量群（50、100、200 mg）で統計学的に有意に高く（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）、海外第3相試験と同様の結果が得られた（表 2.5.4-6）。

効果の迅速な発現

各試験のラスミジタン 200 mg 群では効果の発現が早く、頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた時間は、それぞれ服用 0.5 時間～1 時間後、服用 0.5 時間～2 時間後であった。また、頭痛改善が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた時間はいずれの試験でも服用 0.5 時間後であった（第 2.5.4.2.3.1 項）。

各試験のラスミジタン 100 mg 群でも効果の発現が早く、頭痛消失、MBS 消失、及び頭痛改善が認められた被験者の割合にプラセボ群との間で統計学的有意差が認められた時間は、それぞれ服用 1 時間～1.5 時間後、服用 0.5 時間～2 時間後、及び服用 0.5 時間～1 時間後であった（第 2.5.4.2.3.1 項）。

電子患者日誌の記録による、実際に頭痛消失又は意味のある頭痛改善が得られた時間の解析からも、ラスミジタンの迅速な効果発現が示された。LAIH 試験での電子患者日誌の記録による実際の頭痛消失までの時間の中央値はラスミジタン 100 及び 200 mg 群でそれぞれ 2.8 及び 2.3 時間であり、プラセボ群（9.3 時間）より短かった（図 2.7.3.3-4）。また意味のある頭痛改善までの時間の中央値はそれぞれ 1.3 及び 1.1 時間でありプラセボ群（3.0 時間）より短かった（図 2.7.3.3-11）。

第3相試験（LAHJ試験と LAHK 試験の併合）の結果を用いた事後解析でも同様の結果が得られている。頭痛消失が認められた被験者の割合及び意味のある頭痛改善が認められた被験者の割合の Kaplan-Meier 曲線にはラスミジタン群とプラセボ群の間で早期から乖離が認められ、実際の頭痛消失までの時間はラスミジタンの全投与群でプラセボ群よりも短かった（Ashina et al. 2019、Figure 4 及び Figure 5）。

持続的な頭痛の消失

服用 24 時間後及び 48 時間後まで頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 及び 200 mg 群、LAHK 試験のラスミジタン 200 mg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、またラスミジタンの用量の増加に伴い増加した（多重性の調整なし）（表 2.5.4-8）。LAIJ 試験及び LAIH 試験でも頭痛消失の持続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かった（LAIJ 試験の 100 及び

200 mg の服用 24 時間後及び 200 mg の服用 48 時間後の比較のみ多重性を調整）（表 2.5.4-7 及び表 2.5.4-10）。

複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性

4 回の片頭痛発作に対するラスミジタンの有効性を評価した LAIJ 試験の結果、複数回の発作に対する一貫した有効性が確認された。片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失及び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群で統計学的に有意に高かった（多重性を調整）（第 2.5.4.2.3.2 項）。

12 ヶ月間に複数回の片頭痛発作に対する有効性を評価した LAHL 試験の結果、12 ヶ月まで継続したラスミジタンの有効性が示された。

四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヶ月ごと）に集計された片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合は第 1 四半期から第 4 四半期まで全体的に同様（100 mg 群 23.3～29.6%、200 mg 群 30.7～33.0%）であり、LAHJ 試験及び LAHK 試験で 1 回の発作に対して頭痛消失が認められた被験者の割合（100 mg 群 28.2 及び 31.4%、200 mg 群 32.2 及び 38.8%）と同程度であった。さらに、LAHJ 試験及び LAHK 試験と同様に、ラスミジタン 200 mg がラスミジタン 100 mg より高い有効性を示すことが示唆された（第 2.5.4.2.3.2 項）。

様々な患者背景や発作に対しての有効性

各試験の結果、ラスミジタンは治療が困難な片頭痛を含むさまざまな背景を有する片頭痛患者に対してベネフィットが得られることが示唆された。

LAHJ 試験及び LAHK 試験の部分集団解析の結果から、ラスミジタンの有効性は人種、民族、体重、片頭痛予防薬の使用の有無、スクリーニング前 3 ヶ月以内のトリプタンの使用の有無、前兆を伴う片頭痛の既往の有無、CVRF の数、片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間などのさまざまな患者及び発作背景に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された（第 2.5.4.2.3.1 項）。

LAIH 試験ではこれらの集団に加えて、月経期間中の片頭痛、片頭痛発作開始から 1 時間未満の早期の服用や 1 時間以降の遅いタイミングでの服用、起床時片頭痛の可能性として考えられる午前 4 時から 8 時の服用など、治療が難しいとされる片頭痛発作に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。特に月経期間中の片頭痛に対する部分集団解析は LAIH 試験で初めて実施され、同様に月経期間中の片頭痛に対しても mITT 集団とおおむね同様の有効性の結果が得られ、これらの患者に対してもラスミジタンの有効性が期待できることが示唆された（第 2.5.4.2.3.1 項）。

第 3 相試験（LAHJ 試験と LAHK 試験の併合）の結果を用いた事後解析では、頭痛日数が 3 ヶ月で 24 回以上、20 年以上の片頭痛歴、MIDAS スコア 21 以上（重度の日常生活の障害）、肥満（BMI 30kg/m² 以上）、精神疾患の既往があっても、頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合がラスミジタンの全用量でプラセボ群より高く、これらの患者にもラスミジタンが有効であることが示唆された（Tepper et al. 2020）。また本事後解析では、治療が困難な片頭痛（頭痛の重症度が重度、服用時に悪心が認められたなど）に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された（Tepper et al. 2020）。特に、治験薬を服用した発作が重度の頭痛であった被験者、

及び発作開始から 2 時間以降に治験薬を服用した被験者でも、頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合がラスミジタンの全用量でプラセボ群より高かった。治験薬を服用した発作が重度の頭痛であった被験者では、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 100 (324 例) 及び 200 mg 群 (327 例) でそれぞれ 26.2%及び 29.4%、プラセボ群 (331 例) で 17.5%であった (それぞれ $P=0.008$ 及び $p<0.001$)。また、発作開始から 2 時間以降に治験薬を服用した被験者では、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 100 (373 例) 及び 200 mg 群 (343 例) でそれぞれ 27.6%及び 35.0%、プラセボ群 (334 例) で 15.6%であった (いずれも $p<0.001$) (Tepper et al. 2020)。

ベネフィットに関するエビデンスの根拠及び限界 (不確実性)

上述のラスミジタンのベネフィットは、海外第 3 相試験 3 試験 (LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験) 及び国内第 2 相試験 (LAIH 試験) にて、規制当局に受け入れられた片頭痛及び片頭痛の随伴症状の評価項目を用いた結果から得られたものである。これらの試験では、医療上の必要性から治療を求めている患者を対象として実施した。組み入れられた被験者のベースラインの人口統計学的及び疾病特性は、一般に実臨床で治療が求められている片頭痛患者集団 (Lipton et al. 2007; Woldeamanual and Cowan 2017) と同様であった (第 2.5.4.2.2 項)。

事前に規定した複数の評価項目の結果に再現性があったこと、及び以下に述べるベネフィットに関するエビデンスの根拠により、ラスミジタンが患者に対してベネフィットをもたらすという結論が支持されると考える。

頭痛消失及び頭痛改善で得られるベネフィット

服用 2 時間後の頭痛消失は、明快で臨床的意味があり、患者の期待に沿う、最も重要な片頭痛治療薬の効果の指標とされている (FDA 2018a; Diener et al. 2019)。頭痛消失により得られるベネフィットとして、頭痛消失を達成することにより併せて日常生活への支障の改善も得られることがある。

LAIH 試験では、服用 2 時間後に日常生活への支障について「支障なし (0)」と評価した被験者の割合がプラセボ群と比べてラスミジタン群で用量に依存して増加し、ラスミジタンの日常生活への支障に対する有効性が示された。さらに、「支障なし (0)」と評価した被験者の割合は、頭痛消失が認められた被験者集団 (61.3%) で頭痛消失が認められなかった被験者集団 (7.4%) よりも高かった (第 2.5.4.2.3.1 項)。

同様の結果は、第 3 相試験 (LAHJ 試験と LAHK 試験の併合及び LAHL 試験) の結果を用いた事後解析でも報告されている。これらの試験のラスミジタン群でも、「支障なし (0)」と評価した被験者の割合は、服用 0.5 時間後から 48 時間後までのすべての評価時点で頭痛消失が認められた被験者集団で認められなかった被験者集団より高かった。全体的に頭痛消失が認められた被験者の 62~98%が「支障なし (0)」と評価した (Smith et al. 2020)。

頭痛改善は、既承認のトリプタン系薬剤の治験で主要評価項目として用いられた重要な指標である。実臨床では頭痛が残存していたとしても症状が改善されたという印象を患者が持つことができるため、頭痛改善の臨床的に重要なベネフィットとして認識されている (Diener et al. 2019)。

また、頭痛改善により、日常生活が可能となる程度に症状が改善されると考えられていることから、患者のQOLを担保するうえで、現在でも重要な指標と考えられる。

LAIH 試験では、頭痛改善を重要な副次評価項目とした。初回服用 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全用量（50、100、200 mg）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 2.5.4.2.3.1 項）。

効果の迅速な発現で得られるベネフィット

片頭痛治療に対するアンメット・メディカル・ニーズとして、効果発現の速やかな急性期治療薬に対するニーズは高い（第 2.5.1.1.5 項）。急性期治療薬の有効性についての患者嗜好調査（preference study）では、経口投与 30 分後には有効性の発現が期待され、さらに、片頭痛の随伴症状の速やかな消失にも期待が高い（Lipton et al. 2002; Smelt et al. 2014）。

ラスミジタンの有効性を検討した 4 試験の結果、頭痛消失については、ラスミジタン 200 mg では 1 試験で服用 30 分後（LAIH 試験）、100 mg では 3 試験で服用 1 時間後に効果発現が認められている。頭痛改善についても、ラスミジタン 200 mg では全試験で服用 30 分後、100 mg では 1 試験で服用 30 分後（LAHJ 試験）、3 試験で服用 1 時間後に効果発現が認められている。MBS 消失についても全試験で服用 2 時間後までに効果発現が認められている（第 2.5.4.2.3.1 項）。

このように各試験でラスミジタンの迅速な効果の発現が示されており、ラスミジタンが患者にとってよりベネフィットが得られる急性期治療薬の選択肢となりえると考えられる。

持続的な頭痛の消失で得られるベネフィット

片頭痛は再発が認められる疾患であり、効果の持続は現在の片頭痛の急性期治療のアンメット・メディカル・ニーズの一つとされている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013）。

実際に、ラスミジタンの有効性を検討した 4 試験のプラセボ群では、服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は 4.3～13.4%であった。これらの試験では、3 試験でラスミジタン 100 mg 投与後、全試験で 200 mg 投与後に頭痛消失の持続が認められた被験者の割合がプラセボ群より統計学的に有意に高く（LAIJ 試験の 100 及び 200 mg の服用 24 時間後及び 200 mg の服用 48 時間後の比較のみ多重性を調整）（第 2.5.4.2.3.1 項）、効果の持続というアンメット・メディカル・ニーズに対するラスミジタンのベネフィットが示された。

複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性で得られるベネフィット

片頭痛の急性期治療薬の効果が一定していることに対するアンメット・メディカル・ニーズが国内外のガイドラインで指摘されている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013; Diener et al. 2019）。

LAIJ 試験及び LAHL 試験の結果から、複数回の発作に対する一貫した有効性及び 12 ヶ月まで継続したラスミジタンの有効性が示され、ラスミジタンの片頭痛発作に対する一貫した効果が患者にとってベネフィットとなることが示唆された（第 2.5.4.2.3.2 項）。

LAHL 試験の事後解析では、四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヶ月ごと）の MIDAS 総スコアは、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれも第 1 四半期からベースライン（ラスミジタ

ン 100 及び 200 mg でそれぞれ 29.4 及び 28.9、以下同順) よりも低下し (第 1 四半期 21.2 及び 21.1)、その後第 4 四半期まで持続して低下 (第 4 四半期 15.3 及び 13.4) した。このように、複数回の片頭痛発作に対するラスミジタンの効果により、生活への支障の程度が改善されたことが示唆されている。本事後解析では、過去 3 ヶ月の平均頭痛日数もベースライン (15.5 及び 15.5) から 12 ヶ月をとおして減少した (第 4 四半期 8.8 及び 8.2) (Brandes et al. 2019)。

LAIJ 試験の非盲検投与期間でも、データカットオフ時点での MIDAS 総スコア、片頭痛重症度、及び頭痛日数の二重盲検期のベースラインからの平均変化量には、非盲検投与期間の 6 ヶ月時点まで改善が認められている (第 2.5.4.2.3.2 項)。

これらの結果から、片頭痛発作に対するラスミジタンの一貫した効果により、片頭痛患者の負担を改善する、長期のベネフィットがあると考えられる。

様々な患者背景や発作に対して有効性が得られることによるベネフィット

患者の背景因子 (患者因子) や個々の片頭痛発作の状態の違い (発作因子) は急性期治療薬の効果不十分の原因となる場合があるため (第 2.5.6.1.2 項)、様々な患者背景や発作因子の違いに影響を受けない急性期治療薬の選択肢に対する期待は高い。

ラスミジタンの有効性を検討した 4 試験の結果、患者因子 (年齢、性別、片頭痛歴、頭痛日数、MIDAS スコア、BMI、CVRF の数、トリプタン経験の有無、トリプタン反応性、気分及び不安障害、緊張型頭痛の合併有無など) にかかわらず、どの患者集団に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。LAIH 試験では、頭痛の重症度、月経期間中や遅い服用タイミング (頭痛開始後 1 時間以降)、起床時片頭痛などのさまざまな発作因子に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された (第 2.5.4.2.3.1 項)。

第 3 相試験 (LAHJ 試験と LAHK 試験の併合) の結果を用いた事後解析でも、頭痛日数が多い患者 (3 ヶ月で 24 回以上)、長い片頭痛歴 (20 年以上)、重度の日常生活の障害、肥満、精神疾患の既往や、治療が困難な片頭痛 (頭痛の重症度が重度、服用時に悪心が認められたなど) に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された。特に重度の頭痛発作や発作開始から 2 時間以降に治験薬を服用する場合に対してもラスミジタンが有効であることが示唆された (Tepper et al. 2020)。

新たな治療選択肢としての革新性

既存の標準治療薬で不十分であった患者に対するベネフィット

国内研究で急性期治療の主なアンメット・メディカル・ニーズとして効果不十分 (35.3%) が挙げられている (第 2.5.1.1.5 項)。

LAIJ 試験及び LAIH 試験の部分集団解析の結果、現在の標準治療であるトリプタンでは不十分であった被験者にもラスミジタンが有効であることが示唆され、ベネフィットが得られると考えられた (第 2.5.4.2.3.1 項)。トリプタンでは不十分であった被験者には、トリプタン系薬剤で一貫した効果が得られなかった被験者や、有効性の欠如、忍容性の問題、又は禁忌により中止した被験者などを含んだ。

第 3 相試験 (LAHJ 試験と LAHK 試験の併合) の結果を用いた同様の事後解析が報告されている。直近のトリプタン系薬剤の使用に対する反応 (反応が得られた / 不十分又は反応が得られな

かった) 別、及びトリプタン系薬剤の使用歴なしの部分集団解析の結果、服用 2 時間後に頭痛消失、MBS 消失、頭痛改善が認められた被験者の割合には、トリプタン系薬剤の使用に対する反応により治療群と部分集団の交互作用は示唆されなかった (Knievel et al. 2020)。また、服用 2 時間後に頭痛消失、MBS 消失、頭痛改善が認められた被験者の割合はトリプタン系薬剤の使用歴なしの被験者でもプラセボ群より数値的に高かった (Knievel et al. 2020)。

既存の標準治療薬の適応とならない患者に対するベネフィット

ラスミジタンは新たな Ditan 系薬剤として、現在標準治療薬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、トリプタン系薬剤の適応とならない患者に対しても治療選択肢となりうる、新たな片頭痛急性期治療薬として期待される。

トリプタン系薬剤の主要な安全性の問題は、5-HT_{1B} 受容体との結合による血管収縮作用に関連する、心血管系有害事象である。第 2.5.1.1.5 項に述べたように、トリプタン系薬剤は、冠動脈疾患、脳血管障害、一過性脳虚血発作、末梢血管疾患、コントロール不良の高血圧の患者には禁忌である (イミグラン錠 50 添付文書 2019)。さらに、CVRF (高血圧、糖尿病、喫煙者、肥満、高齢、冠動脈疾患の家族歴など) を複数持つ患者には注意深く処方されることが推奨されている (IMITREX 米国添付文書 2020)。

国内の JMDC データベース研究では、片頭痛の急性期治療を受けた患者の 7.2%に脳血管障害、11.8%に糖尿病 (慢性合併症なし)、2.3%にうっ血性心疾患の合併があったと報告されており (Meyers et al. 2019)、別の国内横断調査では片頭痛患者で心血管疾患 (狭心症、高血圧、虚血性心疾患、心筋梗塞 (後)、うっ血性心不全) を有する割合は 27.8%であったと報告されている (Hirata et al. 2020)。また、米国大規模アンケート調査では、1 つ以上の心血管事象を有した片頭痛患者の割合は男性で 15.1%、女性で 12.6% (Buse et al. 2017)、CVRF を 1 つ以上有していた患者は男性で 73.4%、女性で 69.5% (Lipton et al. 2017) にのぼると報告されている。これらの患者はトリプタン系薬剤の禁忌の対象、又は注意深く処方することとされており、アンメット・メディカル・ニーズが存在する。

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する (第 2.5.1.2.1 項)。ラスミジタンは非臨床試験で血管収縮作用を示さず、ヒト冠動脈を用いた試験でも血管収縮作用は認められていない (第 2.5.1.2.1 項)。これらを踏まえ、LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験及び LAIJ 試験では CVRF を有する患者の組み入れを可とし、また LAHK 試験、LAIH 試験、及び LAIJ 試験では心・血管系の既往 (冠動脈疾患、臨床的に問題となる不整脈、又はコントロール不良な高血圧の病歴) を有する患者の組み入れを可とした (第 2.7.3.1.2.1 項)。

第 3 相試験 (LAHJ 試験と LAHK 試験の併合) では、安全性解析対象集団の約 79%が 1 つ以上、約 41%が 2 つ以上の CVRF を有していた (表 2.7.3.3-11)。また、約 20%がベースライン時に CVD の既往又は合併症を有していた (第 2.5.5.4.4.1 項)。部分集団解析の結果、ラスミジタンは患者の有する CVRF の数によらず有効であることが示唆された (第 2.7.3.3.3 項)。心・血管系関連 TEAE の発現割合は全体的に低かった (ラスミジタン群 0.9%、プラセボ群 0.4%)、(第 2.7.4.2.1.6.2.1.1 項)。また、いずれの TEAE についても、CVRF の有無により発現割合に統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった (第 2.7.4.5.1.1 項)。CVRF が 1 以上、2 以上、3 以上、4 以上のいずれの被験者集団でも発現が認められた心・血管系関連 TEAE は動悸のみであった

(Shapiro et al. 2019)。これらのことから、ラスミジタンはトリプタン系薬剤を注意深く処方することとされていた CVRF を有する患者の治療選択肢となりうると思う。

以上のことから、ラスミジタンは有効性や忍容性の問題、又は禁忌などの問題によりトリプタンでは不十分であった患者や、これまでトリプタン系薬剤の適応とならなかった患者、CVRF を有する患者に対するアンメット・メディカル・ニーズを満たし、新たな治療薬として患者にベネフィットをもたらすことが可能と考える。

2.5.6.3 リスク

第 2 相及び第 3 相試験で示された有害事象プロファイルから、ラスミジタンの忍容性はおおむね良好であった。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 2.5.5.4.3 項)。ラスミジタン服用後の SAE の割合は低く、プラセボと同様であった (Phase 3 pool で 0.3%、第 2.5.5.4.3 項)。

Phase 3 pool で発現割合が 1.5%以上の TEAE は、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、悪心、疲労、筋力低下及び感覚鈍麻であった。これらの事象の多くは軽度から中等度であり、高度の事象は 0.0~0.9%であった。持続期間の中央値は 1~5 時間であった (第 2.5.5.4.1 項)。

Phase 3 pool と比較して LAIH 試験では TEAE の発現割合は高かったものの、LAIH 試験で認められた TEAE の重症度はほとんどが軽度でかつ一過性であった。また、有害事象のプロファイル (基本語及び TEAE の発現までの時間と持続時間) は LAIH 試験と Phase 3 pool で類似しており、ラスミジタン服用時の安全性に関して日本人集団に対する特別な懸念は認められなかった (第 2.5.5.4.5 項)。

以上より、単回片頭痛発作に対するラスミジタンの忍容性はおおむね良好であった。

最大で 4 回の片頭痛発作を治療した LAIJ 試験の二重盲検期間の結果、ラスミジタン 100 mg 群では、TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時に最も高く、2、3、4 回目の片頭痛発作治療時の発現割合は初回の片頭痛発作治療時よりも低かった。ラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時に最も高く、発作回数を経るごとに減少した。プラセボ群でも同様に TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した (第 2.5.5.4.2 項)。

LAIJ 試験の非盲検期間の中間カットオフ時点までの結果から、長期安全性に関する新たな懸念は認められなかった (第 2.5.5.4.2 項)。

ラスミジタンを長期間欠服用した試験である LAHL 試験では、1 年間にわたって 19000 回以上の片頭痛発作を評価した。LAHL 試験の結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。治療した片頭痛発作ごとの TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は、服用回数を経るごとに減少した (第 2.5.5.4.2 項)。無作為化された被験者のうち有害事象のために試験を中止した被験者は 22.4%であった (第 2.5.4.2.2 項)。

以上より、LAIJ 試験と LAHL 試験の結果、ラスミジタン長期投与時の忍容性はおおむね良好であり、有害事象プロファイルは単回片頭痛発作に対する試験で認められた有害事象プロファイルと同様であった。TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時が最も高く、2 回目以降は初回より低かった。全体として、ラスミジタン長期間欠服用時に新たな安全性の懸念は認められなかった。

主要なリスク

本項では、ラスミジタンの主要な潜在的リスクである自動車運転及び機械操作に対する影響及び薬物嗜好性、並びに日本人を対象とした LAIH 試験と海外第 3 相試験の有害事象について述べる。

自動車運転及び機械操作に対する影響

ラスミジタンの自動車運転能力に対する影響を運転シミュレータにより評価した LAHG 試験では、ラスミジタン投与約 1.5 時間後 (t_{max} 付近) の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) の評価の結果、検討した全ての用量 (50、100 及び 200 mg) でプラセボとの差は臨床的に意味があると判断された。ラスミジタンのいずれの用量投与後も、SDLP 変化量の 95% CI の上限が閾値である 4.4 cm (CRCDS-MiniSim に関して、プラセボと血中アルコール濃度 0.05% の間で過去に特定された SDLP の変化量) を超えた。また、副次評価項目である認知機能検査及び自己申告による評価尺度の結果から、ラスミジタン投与 1.5 時間後に運転シミュレータの運転能力に対して用量依存的な影響を及ぼすことが示された。運転シミュレータの運転能力に対する影響は、試験期間中に AE が発現しなかった被験者でもみられた。評価前に“Do you feel safe to drive?”の質問に対して“yes”と回答した被験者が多かった (ラスミジタン 200 mg 群では 55%) にもかかわらず、多くの被験者で運転シミュレータの運転能力に対する影響は臨床的に意味のある閾値を超えていた (第 2.7.4.5.8.1 項)。

ラスミジタンによる自動車運転能力に対する影響の持続時間を運転シミュレータにより評価した LAIF 試験の結果、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 8 時間後には、SDLP に対する影響がプラセボに対して非劣性であり、臨床的に意味のある衝突リスク上昇との関連はないことを示すエビデンスが得られた。投与 12 及び 24 時間後にも、運転シミュレータの運転能力に対する影響は認められなかった (第 2.5.5.6.8 項)。

これらの運転シミュレータを用いた試験の結果を踏まえ、海外第 2 相及び第 3 相試験では自動車運転能力及び機械操作能力の障害の可能性があるすべての AE 及び精神機能障害に関連する AE について評価した。LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験では運転又は機械操作能力に関連する TEAE は認められなかった。LAHL 試験では、12 ヶ月間の投与期間中 2 件の道路交通事故に関連する TEAE が認められたが、いずれも機械操作能力障害及び事故の TEAE は認められなかった (第 2.5.5.6.8 項)。LAIH 試験では運転又は機械操作能力に関連する TEAE は認められなかった (第 2.5.5.6.8 項)。

薬物嗜好性

娯楽目的の多剤使用者を対象としてヒトでの乱用の可能性を評価した LAHB 試験の結果、ラスミジタン 100 及び 200 mg を投与後の薬物嗜好性は、プラセボと比較して高かった (第 2.5.5.6.6 項)。一方、健康被験者を対象にラスミジタン 200 又は 400 mg を 1 日 1 回 7 日間連続投与後の急な投与中止について評価した LAHE 試験では、ラスミジタン投与中止後に離脱症状が発現したことを示唆する結果は得られなかった (第 2.5.5.6.7 項)。

Phase 3 pool では、注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE（多幸気分及び異常感等）の発現割合は全体的に低かった（プラセボ群：いずれの事象も 0.1%以下、全ラスミジタン群：いずれの事象も 0.6%以下）。LAIH 試験で認められた注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE は海外第 3 相試験と同様の傾向であると考えられた（第 2.5.5.6.6 項）。

LAIH 試験と海外第 3 相試験で認められた有害事象

海外第 3 相試験（phase 3 pool）、LAIJ 試験、及び LAIH 試験では、TEAE の発現割合に違いが認められた。LAIH 試験のラスミジタン群の 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%であった。海外第 3 相試験（phase 3 pool）で初回にラスミジタンを投与したラスミジタン全 50、全 100、全 200 mg 群のそれぞれ 25.4%、36.2%、40.5%より高かったものの、同じく海外第 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（第 2.5.5.4.5 項）。

日本人を対象とした LAIH 試験で 1.5%以上に認められた TEAE は浮動性めまい、傾眠、感覚鈍麻、悪心、筋力低下等であり、Phase 3 pool、LAIJ 試験、及び LAIH 試験でおおむね同様であった（第 2.5.5.4.5 項）。

リスクに関するエビデンスの根拠及び限界（不確実性）

自動車運転及び機械操作に対する影響

海外第 2 相及び第 3 相試験ではラスミジタン投与後 12 時間、LAIH 試験では 8 時間は自動車の運転及び機械の操作をしないよう被験者に推奨した。臨床試験では、道路交通事故のような発現割合の低い事象、特に傷害のない場合は、事象を検出することに限界がある。さらに、第 2 相及び第 3 相試験実施中に道路交通事故やその他の事故に対する前向きなデータ収集はされず、データは自発的に報告された事象又は試験終了時の質問票によるものに限られた。これらの限界を踏まえると、第 2 相及び第 3 相試験のデータからラスミジタンの投与と運転能力又は機械操作能力の関連を結論付けることは困難である。

薬物による運転能力への影響が道路交通事故の原因となる可能性を運転シミュレータを用いた試験で評価することは、FDA のガイダンスで支持されている。LAHG 試験及び LAIF 試験で用いた運転シミュレータは、疲労や眠気が運転能力に及ぼす影響や、アルコール及び鎮静剤、抗ヒスタミン剤などの中枢神経抑制薬の影響を測定できる。さらに、この方法を用いて得られた結果は、道路走行試験で得られたものと同等であるとされる（Simen et al. 2015）。一部の医薬品では、運転シミュレータで示された運転への影響と道路交通事故の確率上昇との関連が示されている（Rudisill et al. 2016）。

ラスミジタンの運転シミュレータを用いた試験は健康成人被験者のみを対象としたことから、評価には限界がある。複数の片頭痛の急性期治療薬で添付文書に運転に関する注意喚起が記載されているものの、運転シミュレータを用いた試験で検討されたものはなく影響の程度は不明である。

運転シミュレータを用いた試験結果から、ラスミジタンによる運転能力に対する影響が実際に回復するよりも前に、患者が運転できると感じる可能性が示唆されたことについて、考慮が必要

である。ラスミジタンによる頭痛改善は服用 30 分後から得られる可能性があり、運転能力に対する影響が回復する服用 8 時間後を待たずに患者が日常活動に復帰する願望や必要性が生じる可能性がある。したがって、運転能力に対する影響が回復する前に患者が運転してしまう可能性がある。

自動車運転及び機械操作に対する影響について適切に理解を促し、管理するために、ラスミジタンによる運転能力への影響の可能性について添付文書及び市販後資材で注意喚起を行う予定である。

薬物嗜好性

薬物誤用の危険因子とされるうつ病、不安、心的外傷後ストレス障害などの片頭痛患者でみられる合併症とラスミジタンの臨床試験結果を踏まえ、誤用又は乱用の可能性を重要なリスクとした。

このリスクによる影響の不確実性として、第 3 相試験及び LAIH 試験では最近の又は併存する薬物（医薬品又は違法薬物）やアルコールの乱用歴のある患者は除外されており、そのような患者がラスミジタンを使用した場合に誤用又は乱用したかどうかは不明である。

薬物嗜好性の可能性について、添付文書に臨床使用に基づく情報として記載する予定である。

LAIH 試験と海外第 3 相試験で認められた有害事象

TEAE の発現割合は Phase 3 pool と比較して LAIH 試験で高かったものの、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った。また、LAIH 試験で認められた TEAE の最大重症度はほとんど（84.4～96.0%）が軽度であり、中等度の TEAE を発現した被験者割合は Phase 3 pool や LAIJ 試験と比較して増加しておらず、高度の TEAE は 1 例のみであった。TEAE の発現までの時間及び持続時間の中央値は、Phase 3 pool 及び LAIH 試験でおおむね同様の傾向であった（第 2.5.5.4.5 項）。ラスミジタン服用時の注目すべき安全性についても、TEAE の発現割合のほか Phase 3 pool と LAIH 試験で大きな違いは認められず、日本人集団で特別な懸念は認められなかったことから、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る（第 2.5.5.4.5 項）。

第 3 相試験（LAHJ 試験と LAHK 試験の併合及び LAHL 試験）の結果を用いて、ラスミジタン服用後によくみられる TEAE（浮動性めまい、錯感覚、傾眠、及び疲労など）の発現の有無別に、有効性評価項目（頭痛消失、MBS 消失、日常生活への支障度、PGI-C）について事後部分集団解析が実施されている。これらの事後解析の結果からは、ラスミジタン投与後によくみられる TEAE 発現が、ラスミジタン服用 2 時間後の日常生活の支障度や PGI-C に否定的な影響を及ぼすようには見られなかった、と報告されている（Krege et al. 2019; Tepper et al. 2019; Smith et al. 2020）。

これらを踏まえると、TEAE の発現割合は LAIH 試験で Phase 3 pool よりも高かったものの、服用に際して適切な注意喚起を行うことにより管理可能と考える（第 2.5.5.4.5 項）。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

前述の臨床試験の結果から、ラスミジタン服用 2 時間後の頭痛消失、MBS 消失、頭痛改善が示されたこと、またラスミジタン 100 及び 200 mg では服薬 30 分～1 時間後の早期に効果発現が示されたこと、服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続が認められたこと、複数回や長期使用での一貫した有効性が示されたこと、患者が自身で服用できる内服剤であることから、国内のガイドラインで片頭痛の理想的な急性期治療とされる、「痛みと随伴症状を迅速に消失」「効果が一定」「再発がない」「患者自身で使用可能である」という点（第 2.5.1.1.5 項、慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013）に合致すると考える。また、患者の評価に基づく服用 2 時間後の日常生活への支障度の改善及び PGI-C の改善が認められたこと（第 2.5.4.2.3.1 項）からも、ラスミジタンは急性期治療薬として患者に対してベネフィットを提供できると考える。

片頭痛の急性期治療に対しては、現在ではアセトアミノフェンや NSAIDs、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。しかし、患者背景因子や発作因子による不十分な有効性、既存薬の忍容性の問題、禁忌の対象（冠動脈疾患など）や注意深く処方することとされる対象（CVRF を複数持つ患者）などにより、現在の治療選択肢が患者のニーズを十分に満たしていないのが現状である。これまで述べたように、ラスミジタンがさまざまな患者背景因子や発作因子によらず有効性を示したことは、ラスミジタンがこれらの患者に対するアンメット・メディカル・ニーズを満たし、新たな治療選択肢として、患者にベネフィットをもたらすと考える。

第 2.5.6.2 項と第 2.5.6.3 項に述べたラスミジタンのリスクとベネフィットを考慮すると、ラスミジタンは、既存の標準治療薬に加わる、新たな急性期治療薬として優れたベネフィットが認められ、既存薬では満たされていないアンメット・メディカル・ニーズに対する新たな選択肢となりうると考える。国内試験である LAIH 試験では TEAE の発現割合が海外第 3 相試験よりも高かったものの、ラスミジタンの忍容性はおおむね良好であり、認められた有害事象の多くは軽度から中等度、一過性であり、適切に注意喚起することで管理可能と考える。これらのことから、ラスミジタンのベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えられる。

ラスミジタンの臨床的位置づけ

ラスミジタンは、中枢神経系への高い移行性を有する、選択的な 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、従来のトリプタン系薬剤とは化学構造や薬理学的プロファイルの異なる新規 Ditan 系薬剤である。臨床試験の結果から、ラスミジタンが服用後速やかに頭痛や随伴症状を消失させ、日常生活への支障を改善したこと、用量比例的に高い有効性を示し、また 48 時間まで効果が持続し、複数回の使用や長期の間欠的使用でも一貫した有効性を示したことは、ラスミジタンが片頭痛急性期治療の新たな選択肢としてのベネフィットを有することを示している。患者による全般的印象度の評価もラスミジタンの服用によって改善し、患者の視点でもこれら有効性に大きな意味があることを支持している。

ラスミジタンは治療が困難な片頭痛を含むさまざまな背景を有する幅広い患者集団や、治療の難しい片頭痛発作の状況に対してベネフィットが得られることが示唆された。例えば現在の診療では、患者は治療薬を発作開始早期、かつ頭痛が軽度のうちに服用するよう指導される（慢性頭痛ガイドライン 2013）。早期服用タイミングを逃した場合や、頭痛が重度になった場合には有

効性は一般に得にくくなると考えられているため、ラスミジタンが発作のタイミングを問わず使用できる可能性は、患者の日々の生活の中での片頭痛発作の治療選択肢を広げることになる。また、片頭痛患者は閉経前の女性に多く、月経時に起こる片頭痛発作は治療薬の効果が得られにくいと考えられており、このような発作に対しても有効性が示唆されたことは、これまで十分な治療効果を得られなかった状況に対しても治療に貢献できる可能性が期待される。さらに、既存のトリプタン系薬剤では効果が不十分である患者や、トリプタン系薬剤では禁忌や慎重投与に該当することにより治療の恩恵を受けられない患者に対しても、ラスミジタンが有効であることが示唆された。このことから、トリプタン系薬剤で禁忌とされる CVD の既往又は合併症を有する片頭痛患者、及び注意深く処方されることが推奨されている CVRF を複数持つ片頭痛患者にとってもラスミジタンが急性期治療の選択肢となりうる。実際に AHS のガイドラインでは、ラスミジタンは CVD に禁忌を持たないことから、CVD を持つ人には、ラスミジタンなどの新薬が推奨されると述べられている (AHS 2019)。

ラスミジタンの安全性に関しては、神経系の有害事象の発現割合の高さが特徴として存在するものの、ほとんどが軽度であり一過性で特に処置なく消失していたことから、特に重大な懸念はないと考えられた。予想される有害事象の特性 (種類、発現頻度、重症度、発現時間、消失時間) なども含め患者に適切に情報提供と注意喚起をすることで管理可能と考える。

以上、ラスミジタンは片頭痛の急性期治療に求められる、頭痛と随伴症状の迅速な消失や頭痛消失の持続を含む優れた特性を示し、ベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えられる。

以上より、これまで有効性や忍容性の問題、又は禁忌などの制限により既存の標準治療薬では治療が不十分であった患者や、これまで既存の標準治療薬の適応とならなかった患者、CVRF を有する患者、治療が困難な片頭痛患者に対するアンメット・メディカル・ニーズを満たし、片頭痛の標準的な急性期治療薬の新たな選択肢として位置付けられると考える。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. <i>Cephalalgia</i> . 2015;35(7):563-78.	有
[AHS] American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice [published correction appears in <i>Headache</i>]. 2019 Apr;59(4):650-651. <i>Headache</i> . 2019;59(1):1-18.	有
Ashina M, Vasudeva R, Jin L, et al. 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. <i>Headache</i> . 2019;59(10):1788-801.	有
Baykan B, Ekizoglu E, Karli N, et al. Characterization of Migraineurs Having Allodynia: Results of a Large Population-based Study. <i>Clin J Pain</i> . 2016;32(7):631-5.	有
Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, et al. 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). <i>Headache</i> . 2013;53(4):644-55.	有
Brandes JL, Kudrow D, Cady R, et al. Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. <i>Cephalalgia</i> . 2005;25(9):735-42.	有
Brandes JL, Klise S, Krege JH, et al. 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). <i>Cephalalgia</i> . 2019;39(11):1343-57.	有
Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. Cardiovascular Events, Conditions, and Procedures Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. <i>Headache</i> . 2017;57(1):31-44.	有
Buse DC, Reed ML, Fanning KM, et al. 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. <i>J Headache Pain</i> . 2020;21(1):23. Published 2020 Mar 2.	有
Cady RK, Sheftell F, Lipton RB, et al. Effect of early intervention with sumatriptan on migraine pain: retrospective analyses of data from three clinical trials. <i>Clin Ther</i> . 2000;22(9):1035-48.	有
Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. <i>Headache</i> . 2015;55(suppl 4):221-35.	有
Christoph-Diener H, Ferrari M, Mansbach H, et al. Predicting the response to sumatriptan: the Sumatriptan Naratriptan Aggregate Patient Database. <i>Neurology</i> . 2004;63(3):520-4.	有
Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, et al. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT _{1F} agonist. <i>J Headache Pain</i> . 2020;21(1):71.	有
Cohen ML, Johnson KW, Schenck KW, et al. Migraine therapy: relationship between serotonergic contractile receptors in canine and rabbit saphenous veins to human cerebral and coronary arteries. <i>Cephalalgia</i> . 1997;17(6):631-8.	有
Diamond S, Bigal ME, Silberstein S, et al. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. <i>Headache</i> . 2007;47(3):355-63.	有
Diener HC, Dodick DW, Goadsby PJ, et al. Identification of negative predictors of pain-free response to triptans: analysis of the eletriptan database. <i>Cephalalgia</i> . 2008;28(1):35-40.	有
Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. <i>Cephalalgia</i> . 2019;39(6):687-710.	有
Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, et al. Predictors of allodynia in persons with migraine: Results from the Migraine in America Symptoms and Treatment (MAST) study. <i>Cephalalgia</i> . 2019;39(7):873-82.	有

参考文献	文献添付の有無
Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, et al. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behaviour, and medication use: a Canadian population survey. <i>Can J Neurol Sci.</i> 1993;20(2):131-7.	有
[FDA] Food and Drug Administration. 2017. Guidance for Industry; draft. In vitro metabolism- and transporter-mediated drug-drug interaction studies. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM581965.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[FDA] Food and Drug Administration. 2018a. Guidance for Industry. Migraine: developing drugs for acute treatment. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry; draft. Assessment of Pressor Effects of Drugs. 2018b. Available at: https://www.fda.gov/media/113477/download . Accessed October 9, 2020.	無
Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. <i>Pharmacoeconomics.</i> 1998;13(6):667-76.	有
Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, et al. Triptans (serotonin, 5-HT1B/1D agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. <i>Cephalalgia.</i> 2002;22(8):633-58.	有
Ford JH, Jackson J, Milligan G, et al. A real-world analysis of migraine: a cross-sectional study of disease burden and treatment patterns. <i>Headache.</i> 2017;57(10):1532-44.	有
[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. <i>Lancet.</i> 2017;390(10100):1211-59.	有
Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. <i>Cephalalgia.</i> 2016;36(5):422-30.	有
Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine--current understanding and treatment. <i>N Engl J Med.</i> 2002;346(4):257-70.	有
Goadsby PJ, Classey JD. Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input. <i>Neuroscience.</i> 2003;122(2):491-8.	有
Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, et al. 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]. <i>Cephalalgia.</i> 2008;28(4):383-91.	有
Goldstein DJ, Roon KI, Offen WW, et al. Selective serotonin 1F (5-HT(1F)) receptor agonist LY334370 for acute migraine: a randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2001;358(9289):1230-4.	有
Gonzalez JM, Johnson FR, Runken MC, et al. Evaluating migraineurs' preferences for migraine treatment outcomes using a choice experiment. <i>Headache.</i> 2013;53(10):1635-50.	有
Grassini S, Nordin S. Comorbidity in Migraine with Functional Somatic Syndromes, Psychiatric Disorders and Inflammatory Diseases: A Matter of Central Sensitization?. <i>Behav Med.</i> 2017;43(2):91-9.	有
Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, et al. Trimethoprim-metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2013;76(5):787-96.	有
Hirata K, Ueda K, Ye W, et al. Factors associated with insufficient response to acute treatment of migraine in Japan: analysis of real-world data from the Adelphi Migraine Disease Specific Programme. <i>BMC Neurol.</i> 2020;20(1):274. Published 2020 Jul 8.	有
Hu XH, Markson LE, Lipton RB, et al. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. <i>Arch Intern Med.</i> 1999;26;159(8):813-8.	有
Hu XH, Raskin NH, Cowan R, et al. Treatment of migraine with rizatriptan: when to take the medication. <i>Headache.</i> 2002;42(1):16-20.	有

参考文献	文献添付の有無
[ICH] International Conference on Harmonisation. E5 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針. 1998. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[ICH] International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. E14. May 2005. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[ICH] International Conference on Harmonisation. E14 Implementation Working Group. ICH E14 Guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prologation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Questions and Answers (R3). December 2015. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Q%26As_R3_Q%26As.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[IHS] International Headache Society, Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. <i>Cephalalgia</i> . 2004;24(suppl 1):9-160.	有
[IHS] International Headache Society, Headache Classification Committee. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition. <i>Cephalalgia</i> . 2018;38(1):1-211.	有
Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, et al. 5-HT1F receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. <i>Neuroreport</i> . 1997;8(9-10):2237-40.	有
Kniewel K, Buchanan AS, Lombard L, et al. Lasmiditan for the acute treatment of migraine: Subgroup analyses by prior response to triptans. <i>Cephalalgia</i> . 2020;40(1):19-27.	有
Kovalchin J, Ghiglieri A, Zanelli E, et al. Lasmiditan acts specifically on the 5-HT1F receptor in the central nervous system. <i>Cephalalgia</i> . 2016;36(1S) 1-185 (abstr EHMTc-0341).	有
Krege JH, Rizzoli PB, Liffick E, et al. Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. <i>Cephalalgia</i> . 2019;39(8):957-66.	有
Kusuhara H, Ito S, Kumagai Y, et al. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2011;89(6):837-44.	有
[Kyoto Declaration on Headache] Lifting the Burden Global Campaign to reduce the burden of headache worldwide. 2005.	有
Lantéri-Minet M, Mick G, Allaf B. Early dosing and efficacy of triptans in acute migraine treatment: the TEMPO study. <i>Cephalalgia</i> . 2012;32(3):226-35.	有
Leonardi M, Raggi A, Ajovalasit D, et al. Functioning and disability in migraine. <i>Disabil Rehabil</i> . 2010;32(Suppl 1):S23-S32.	有
Linde M, Dahlöf C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs -- a nation-wide population-based survey in Sweden. <i>Cephalalgia</i> . 2004;24(6):455-65.	有
Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients with migraine want from acute migraine treatment? <i>Headache</i> . 2002;42(Suppl 1):3-9.	有
Lipton RB, Cutrer FM, Goadsby PJ, et al. How treatment priorities influence triptan preferences in clinical practice: perspectives of migraine sufferers, neurologists, and primary care physicians. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005;21(3):413-24.	有
Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. <i>Neurology</i> . 2007;68(5):343-9.	有
Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. <i>Ann Neurol</i> . 2008;63(2):148-58.	有
Lipton RB, Buse DC, Serrano D, et al. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. <i>Headache</i> . 2013a;53(8):1300-11.	有
Lipton RB, Serrano D, Nicholson RA, et al. Impact of NSAID and Triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. <i>Headache</i> . 2013b;53(10):1548-63.	有

参考文献	文献添付の有無
Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. <i>Headache</i> . 2015;55(Suppl 2):103-22.	有
Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Predicting Inadequate Response to Acute Migraine Medication: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. <i>Headache</i> . 2016;56(10):1635-48.	有
Lipton RB, Reed ML, Kurth T, et al. Framingham-Based Cardiovascular Risk Estimates Among People With Episodic Migraine in the US Population: Results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. <i>Headache</i> . 2017;57(10):1507-21.	有
Lipton RB, Munjal S, Buse DC, et al. Unmet Acute Treatment Needs From the 2017 Migraine in America Symptoms and Treatment Study. <i>Headache</i> . 2019;59(8):1310-23.	有
Messali AJ, Yang M, Gillard P, et al. Treatment persistence and switching in triptan users: a systematic literature review. <i>Headache</i> . 2014;54(7):1120-30.	有
Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, et al. Direct and indirect costs of chronic and episodic migraine in the United States: a web-based survey. <i>Headache</i> . 2016;56(2):306-22.	有
Meyers JL, Davis KL, Lenz RA, et al. Treatment patterns and characteristics of patients with migraine in Japan: A retrospective analysis of health insurance claims data. <i>Cephalalgia</i> . 2019;39(12):1518-34.	有
Michel P, Dartigues JF, Lindoulsi A, et al. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZEL cohort. <i>Headache</i> . 1997;37(2):71-8.	有
Müller F, Pontones CA, Renner B, et al. N1-methylnicotinamide as an endogenous probe for drug interactions by renal cation transporters: studies on the metformin-trimethoprim interaction. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> . 2015;71(1):85-94.	有
Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT _{1F} receptor agonist lasmiditan. <i>Cephalalgia</i> . 2010;30(10):1159-69.	有
Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, et al. Medication use and the risk of motorvehicle collisions among licensed drivers: a systematic review. <i>Accid Anal Prev</i> . 2016;96:255-70.	有
Sakai F and Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. <i>Cephalalgia</i> . 1997;17(1):15-22.	有
Saracco MG, Allais G, Tullo V, et al. Efficacy of frovatriptan and other triptans in the treatment of acute migraine of normal weight and obese subjects: a review of randomized studies. <i>Neurol Sci</i> . 2014;35(Suppl 1):115-9.	有
Shapiro RE, Hochstetler HM, Dennehy EB, et al. 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. <i>J Headache Pain</i> . 2019;20(1):90. Published 2019 Aug 29.	有
Shepherd S, Edvinsson L, Cumberbatch M, et al. Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT _{1F} receptor agonist LY334370. <i>Cephalalgia</i> . 1999;19(10):851-8.	有
Silberstein SD, McCrory DC. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. <i>Headache</i> . 2003;43(2):144-66.	有
Simen AA, Gargano C, Cha JH, et al. A randomized, crossover, placebo-controlled clinical trial to assess the sensitivity of the CRCDS Mini-Sim to the next-day residual effects of zopiclone. <i>Ther Adv Drug Saf</i> . 2015;6(3):86-97.	有
Smelt AF, Louter MA, Kies DA, et al. What do patients consider to be the most important outcomes for effectiveness studies on migraine treatment? Results of a Delphi study. <i>PLoS One</i> . 2014;9(6):e98933. Published 2014 Jun 16.	有
Smith T, Krega JH, Rathmann SS, et al. Improvement in Function after Lasmiditan Treatment: Post Hoc Analysis of Data from Phase 3 Studies [published online ahead of print, 2020 May 23]. <i>Neurol Ther</i> . 2020;10.1007/s40120-020-00185-5.	有
Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, et al. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: A review of statistics from national surveillance studies. <i>Headache</i> . 2013;53:427-36.	有

参考文献	文献添付の有無
[SmPC] RELPAX (eletriptan) Summary of Product Characteristics. Sandwich, United Kingdom: Pfizer Ltd.; 2018. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1568/smpc . Accessed October 10, 2020.	無
Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. <i>Headache</i> . 2004;44(1):8-19.	有
Tepper SJ, Kregge JH, Lombard L, et al. Characterization of Dizziness After Lasmiditan Usage: Findings From the SAMURAI and SPARTAN Acute Migraine Treatment Randomized Trials [published correction appears in <i>Headache</i> . 2019 Nov;59(10):1875]. <i>Headache</i> . 2019;59(7):1052-62.	有
Tepper SJ, Vasudeva R, Kregge JH, et al. Evaluation of 2-Hour Post-Dose Efficacy of Lasmiditan for the Acute Treatment of Difficult-to-Treat Migraine Attacks. <i>Headache</i> . 2020; 60(8):1601-15.	有
Ueda K, Ye W, Lombard L, et al. 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. <i>J Headache Pain</i> . 2019;20(1):68.	有
[USPI] IMITREX. GLAXOSMITHKLINE; 2020 Revised. Available at: https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Imitrex_Tablets/pdf/IMITREX-TABLETS-PI-PIL.PDF . Accessed October 9, 2020.	無
Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT _{1F} therapies for migraine. <i>Neurotherapeutics</i> . 2018;15(2):291-303.	有
Wells RE, Markowitz SY, Baron EP, et al. Identifying the factors underlying discontinuation of triptans. <i>Headache</i> . 2014;54:278-89.	有
Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. <i>J Neurol Sci</i> . 2017;372:307-15.	有
イミグラン錠 50 [添付文書]. グラクソ・スミスクライン株式会社; 2019年6月改訂. Available at: https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/340278_2160003F1022_1_10 . Accessed October 9, 2020.	無
[MHLW] 厚生労働省医薬・生活衛生局. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (薬生審査発 073 第6号) 平成30年7月23日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf . Accessed October 9, 2020.	無
[MHLW] 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル (案). セロトニン症候群. 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.	有
松森保彦. 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. 脳神経外科速報. 2015;25(7):768-75.	有
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). 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 東京:医学書院;2013	有