レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤開発過程の概観 3
2.7.1.1.1.1　臨床試験で使用した製剤 4
2.7.1.1.1.1.1　T1 錠（50、100 及び 200 mg） 7
2.7.1.1.1.1.2　T2 錠（50 及び 100 mg） 7
2.7.1.1.1.1.3　経口液剤 7
2.7.1.1.1.1.4　その他の剤形 7
2.7.1.1.2　分析法の概観 8
2.7.1.1.2.1　開発プログラムを通して使用したラスミジタンの分析法 8
2.7.1.1.2.2　分析法のバリデーションの概略 8
2.7.1.1.3　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 9
2.7.1.1.3.1　In vitro での製剤特性 9
2.7.1.1.3.2　In vivo での製剤特性 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　外国人健康被験者を対象にラスミジタンの経口液剤又は錠剤投与後の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価した第 1 相試験（LAHQ 試験） 11
2.7.1.2.2　外国人健康被験者を対象にラスミジタン 200 mg を空腹時又は食後に投与後のバイオアベイラビリティを比較する第 1 相試験（LAHR 試験） 13
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15

略語一覧

略語	定義
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity）
$AUC_{0-tlast}$	0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）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 time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BE	生物学的同等性（bioequivalence）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	見かけのクリアランス（apparent total body clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high-performance liquid chromatography）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MHLW	厚生労働省（Ministry of Health, Labour and Welfare）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
5-HT	セロトニン（5-hydroxytryptamine）

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
LAHS	H8H-CD-LAHS	COL MIG-102
LAHQ	H8H-CD-LAHQ	COL MIG-103
LAHR	H8H-CD-LAHR	COL MIG-104
LAHP	H8H-CD-LAHP	COL MIG-105
LAHG	H8H-CD-LAHG	COL MIG-106
LAHH	H8H-CD-LAHH	COL MIG-110
LAHN	H8H-CD-LAHN	COL MIG-113
LAHF	H8H-CD-LAHF	COL MIG-114
LAHI	H8H-CD-LAHI	COL MIG-118
LAHM	H8H-CD-LAHM	COL MIG-201
LAHO	H8H-MC-LAHO	COL MIG-202
LAHJ (SAMURAI)	H8H-MC-LAHJ	COL MIG-301
LAHK (SPARTAN)	H8H-CD-LAHK	COL MIG-302
LAHL (GLADIATOR)	H8H-MC-LAHL	COL MIG-305
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
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

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　　背景及び概観

ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）は、高親和性及び選択的ヒト 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、三叉神経を含む痛覚伝導路を阻害し、神経ペプチドの放出を減らすことで、片頭痛に対する治療効果を示す。化学構造及び薬理学的プロファイルがトリプタン系薬剤と異なっており、5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} 受容体を介した薬理活性を示さず、血管収縮作用をほとんど示さない。

ラスミジタン（原薬）は、高い溶解性と高い膜透過性を示す BCS クラス 1 に分類される（Guidance for Industry, Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, FDA 2017）。外国人健康被験者を対象とした開発早期の臨床試験では、静脈内注射剤、経口液剤又は[redacted]液剤を使用した。その後の外国人を対象とした臨床試験では T1 錠を使用した。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）では、T2 錠を使用した。T2 錠は市販製剤と同じ製剤であり、50 mg 錠と 100 mg 錠がある。T2 錠は素錠の組成及び製造工程が T1 錠と同一であり、外観は T1 錠と異なる。T2 錠の[redacted]は、[redacted]を考慮して調整した（第 3.2.P.2 項参照）。

ラスミジタン錠（T1 錠及び T2 錠）は、生理的 pH の範囲で BCS クラス 1 の製剤基準（FDA 2017）を満たす。T1 錠（100 mg）と T2 錠（100 mg）の溶出挙動は、「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」（以下「処方変更ガイドライン」）に従った溶出試験を実施し、評価した。T2 錠（50 mg）と T2 錠（100 mg）の溶出挙動は、「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」（以下「含量違いガイドライン」）に従った溶出試験を実施し、評価した。その結果、100 mg の 2 種類の錠剤（T1 錠と T2 錠）の間での溶出挙動の同等性、及び T2 錠の 50 mg と 100 mg の間での溶出挙動の同等性が示された。したがって、2 種類の錠剤（T1 錠と T2 錠）の間及び T2 錠の 50 mg と 100 mg の間での、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とした生物薬剤学試験 2 試験（LAHQ 試験及び LAHR 試験）で、それぞれ経口液剤と T1 錠の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 試験でラスミジタン T1 錠と経口液剤のバイオアベイラビリティは同等であることが示された。LAHR 試験でラスミジタンの曝露量に及ぼす食事の影響はわずかであることが示された。このことから、国内外の第 2 相及び第 3 相試験においてラスミジタンは食事の有無にかかわらず服用可能とした。

2.7.1.1.1　　製剤開発過程の概観

ラスミジタン錠の処方設計及び製造方法の開発は、有効期間を通じて一貫した製品性能を維持するために、実験計画法及び多変量解析などを用いた体系的な手法、並びに科学的根拠に基づいた製剤及びその製造工程に、重点を置いて行った。また、ラスミジタン錠の製剤開発は、期待される品質特性を有することを保証するために、リスクアセスメント及びリスク低減を含

む Quality by Design（QbD）の手法を取り入れて実施した。臨床開発の進行に合わせ、開発の相に適した複数の製剤を開発した。ラスミジタン錠は、臨床開発を通して同一組成の[redacted]を使用した。ラスミジタンの市販製剤は、50 及び 100 mg の即放錠とする予定である。臨床試験で使用した製剤の要約及び市販製剤開発の概観を第 2.7.1.1.1.1 項に記載し、詳細な情報を第 3.2.P.2 項に記載した。

2.7.1.1.1.1　臨床試験で使用した製剤

開発初期の臨床試験では、経口液剤、[redacted]液剤及び静脈内注射剤を開発して使用した（表 2.7.1.1-1）。その後の外国人を対象としたほとんどの臨床試験で、ラスミジタンの即放フィルムコーティング錠（T1 錠）を使用した。続いて、T1 錠から[redacted]を[redacted]した T2 錠を開発した。T2 錠の[redacted]は[redacted]を考慮して調整した（第 3.2.P.2 項参照）。製剤の開発は、製造効率、頑健性、生産量、及び患者の利便性の改善を考慮して最適化を行った。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用したラスミジタン製剤

Formulation	Manufacturing History	Clinical Use	
Intravenous Solution (IV)		Lilly Trial Alias	Clinical Phase
3 mg/mL	[redacted]20[redacted]	H8H-BD-LACA	Phase 1
		H8H-CD-LAHM	Phase 2
Oral Solution (OS)		Lilly Trial Alias	
2.5 mg/mL	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHS	Phase 1
		H8H-CD-LAHQ	Phase 1
5 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
10 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
15 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
20 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
[redacted]***Solution ([redacted]L)***		Lilly Trial Alias	Clinical Phase
2 mg/mL	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHS	Phase 1
4 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
8 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
16 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
32 mg/mL	[redacted]20[redacted]		
	[redacted]20[redacted]		
T1 ([redacted]Tablet)		Lilly Trial Alias	Clinical Phase
50 mg	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHQ	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHP	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHG	Phase 1
		H8H-CD-LAHO	Phase 2
		H8H-CD-LAHK	Phase 3

臨床試験で使用したラスミジタン製剤

Formulation	Manufacturing History	Clinical Use	
100 mg	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHG	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHJ	Phase 3
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHK	Phase 3
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHL	Phase 3
	[redacted]20[redacted]	H8H-MC-LAHB	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-MC-LAIF	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-MC-LAIG	Phase 1
	[redacted]20[redacted]		
200 mg	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHQ	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHR	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHG	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHN	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHF	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHI	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHO	Phase 2
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHJ	Phase 3
	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHK	Phase 3
		H8H-CD-LAHL	Phase 3
		H8H-MC-LAHA	Phase 1
		H8H-MC-LAHB	Phase 1
		H8H-MC-LAHC	Phase 1
		H8H-MC-LAHD	Phase 1
		H8H-MC-LAHE	Phase 1
		H8H-MC-LAHT	Phase 1
		H8H-MC-LAHU	Phase 1
T2 (Commercial Tablet)		Lilly Trial Alias	Clinical Phase
50 mg	[redacted]20[redacted]	H8H-MC-LAIE	Phase 1
	[redacted]20[redacted]	H8H-JE-LAIH	Phase 2
		H8H-MC-LAIJ	Phase 3
100 mg	[redacted]20[redacted]	H8H-JE-LAIH	Phase 2
	[redacted]20[redacted]	H8H-MC-LAIJ	Phase 3
C14 Oral Solution (C14 OS)		Lilly Trial Alias	Clinical Phase
20 mL [^{14}C]-Lasmiditan Oral Solution (10 mg/mL, 5 µCi/mL)	[redacted]20[redacted]	H8H-CD-LAHH	Phase 1

Abbreviations: IV = intravenous; N/A = not applicable; [redacted]L = [redacted] solution; OS = oral solution; T = tablet

臨床試験で評価した製剤情報を次項以降に記載する。

ラスミジタン市販予定製剤の組成の詳細を第 3.2.P.1 項、in vivo 試験で使用したすべての製剤を含む製剤開発の詳細を第 3.2.P.2 項に示す。ラスミジタンの臨床試験で使用した製剤の要約を表 2.7.1.1-1、各臨床試験の治験実施計画書番号と使用した製剤及び原料のロット番号を紐付けした一覧を第 3.2.P.2 項に示した。

2.7.1.1.1.1.1　T1 錠（50、100 及び 200 mg）

錠剤は、患者が服用しやすい最小のサイズかつ最小限の服用錠数にすることを目的とし、患者主体の設計に基づいて開発した。

外国人を対象としたほとんどの臨床試験では、T1 錠を用いた。T1 錠は[redacted]の原薬を含有し、50、100 及び 200 mg 錠の[redacted]は[redacted]であり、[redacted]に[redacted]して錠剤の[redacted]を[redacted]している。T1 錠の添加剤の[redacted]は既に医薬品で使用されている範囲内であった。50、100 及び 200 mg 錠の[redacted]は[redacted]である。T1 錠の[redacted]は[redacted]であった。

2.7.1.1.1.1.2　T2 錠（50 及び 100 mg）

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）では、T2 錠を用いた。T2 錠（楕円形有色）は、T1 錠（[redacted]）から[redacted]を[redacted]した。T2 錠の[redacted]は、[redacted]を考慮して調整した（第 3.2.P.2 項参照）。市販予定製剤の組成及び製造工程は、フィルムコーティングの違いを除き T1 錠と同一である。全含量のラスミジタン製剤は、[redacted]である。

2.7.1.1.1.1.3　経口液剤

LAHS 試験では、外国人健康被験者を対象にラスミジタン経口液剤を単回漸増投与後の安全性、忍容性及び PK を評価し、[redacted]投与後と比較した。経口液剤の組成は第 3.2.P.2 項に示した。

LAHQ 試験では、外国人健康被験者を対象にラスミジタン経口液剤及び錠剤投与後の相対的バイオアベイラビリティ及び PK を評価した。

2.7.1.1.1.1.4　その他の剤形

[^{14}C]-ラスミジタン経口液剤用粉末

LAHH 試験では、男女の外国人健康被験者を対象にラスミジタン 200 mg を経口液剤として単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄を評価した。試験では[^{14}C]-ラスミジタン経口液剤用粉末（ボトル入り製剤）を使用した。経口液剤 200 mg は、非放射性標識ラスミジタンと 100 mM 酢酸ナトリウムが入った滅菌水で溶解した[^{14}C]-ラスミジタン（放射活性約 100 μCi）を含有した。[^{14}C]-ラスミジタンの経口液剤用粉末は個々のボトルに充填して提供した。

静脈内注射剤

LACA 試験では、外国人健康被験者を対象にラスミジタンを注射剤として投与後の安全性、忍容性及び PK を評価した（試験デザインは第 2.7.2 項で記載）。注射剤の組成は第 3.2.P.2 項に示した。

LAHM 試験では、中等度又は重度の片頭痛の急性期治療に対する後続試験の用量を設定するために、ラスミジタンを静脈内投与して有効性を評価した。

[redacted]液剤

LAHS 試験では、外国人健康被験者を対象にラスミジタンを[redacted]液剤として単回漸増投与後の安全性、忍容性及び PK を評価し、経口液剤投与後と比較した。なお、クロスオーバーで[redacted]液

剤及び経口液剤投与後の絶対バイオアベイラビリティの評価を計画したが、その時点ではラスミジタンの開発に不可欠でなかったことから、健康被験者での不要な曝露を避けるため実施をしなかった。[redacted]液剤の組成は第 3.2.P.2 項に示した。

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　開発プログラムを通して使用したラスミジタンの分析法

臨床試験で採取した血漿検体のラスミジタン又はその各代謝物の濃度を、バリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。臨床開発の早期段階で使用した血漿中ラスミジタンの分析法は、Lilly Laboratory for Bioanalytical Research（カナダ）で開発した。本分析法を [redacted] 社（米国）に移管してバリデートし、臨床薬理試験、生物薬剤学試験及び後期の臨床試験で使用した。その後 [redacted] 社で、ラスミジタンと 4 種類の血中代謝物（M3、M7、S-M8 及び M18）の血漿中濃度の分析法がバリデートされて定量が可能となり、追加でもう 1 つの分析法が開発及びバリデートされ、ラスミジタン、M3、M7、S-M8 並びに M18 の(S,S)及び(S,R)ジアステレオマーの定量が可能となった。各臨床試験でラスミジタン及びその代謝物の定量に用いた分析法の一覧を表 2.7.1.4-5 に示す。M3 は、主要な血中代謝物ではないと考えられ、いくつかの臨床試験では測定しなかった。

LAHH、LAHQ 及び LAHS 試験で採取した尿検体のラスミジタン、M3、M7、S-M8 並びに M18 の(S,S)及び(S,R)ジアステレオマーの尿中濃度測定のため、LC-MS/MS 法を [redacted] 社で開発及びバリデートした。

2.7.1.1.2.2　分析法のバリデーションの概略

臨床試験で使用した各分析法の概要（検量線の範囲、測定間の精度及び真度を含む）を表 2.7.1.4-5 に示す。保存条件及び凍結融解後の安定性データも要約した。各分析法のバリデーション報告書は第 5.3.1.4 項に添付した。

血漿中濃度の測定に用いた LC-MS/MS 法は、[redacted] 社でバリデートした。最初のバリデーション（報告書 COLHPP_7874-103）では、酢酸 n-ブチル／シクロヘキサン（95：5）を用いた液－液抽出法でヒト血漿からラスミジタン及び重水素標識内部標準物質を抽出した。抽出液を蒸発乾固した後、再溶解して LC-MS/MS 法で分析した。ラスミジタンの測定では m/z 378→159 のイオントランジションを、[$^{13}CD_3$]-ラスミジタンでは m/z 382→159 のイオントランジションをそれぞれモニターした。定量範囲は 1～1000 ng/mL であった。

ヒト血漿を用いた検討で代謝物（M3、M7、M8 及び M18）の存在が示唆されたことから、上記 LC-MS/MS 法を改良してラスミジタンとこれらの代謝物を測定するための方法を確立し、バリデートした（報告書 144HPP_7874-120）。144HPP_7874-120 の分析法は、抽出に酢酸エチルを用いたこと、代謝物（M3、M7、M8 及び M18）の測定が可能になったことを除いて、COLHPP_7874-103 の分析法と同一であった。定量範囲は 1～1000 ng/mL であった。

尿中ラスミジタン及び 4 種類の代謝物濃度測定の分析法は、血漿中濃度と同様の方法であり、バリデートして用いた（報告書 144HUP_7874-124）。本測定では、血漿検体の測定と同一のイオントランジションをモニターし、定量範囲も同一であった。

追加のバリデーションを実施し、モニターするイオントランジションを一部変更して、ヒト血漿及び尿中のラスミジタン及びその代謝物（M3、M7、S-M8 並びに M18 の(S,S)及び(S,R)ジアステレオマー）の分析法を確立した（報告書 C44HPP_8224283 及び COL4HUP_8357360）。酢酸エチルを用いた液－液抽出法を用い、ヒト血漿及び尿から、ラスミジタン及び代謝物並びに重水素標識内部標準物質を抽出した。分析法の定量範囲は 1～1000 ng/mL であった。

上述のいずれの分析法も、測定間の精度及び真度は事前に定義した許容基準を満たした。

COLHPP_7874-103 及び 144HPP_7874-120 の間で正式なクロスバリデーションは実施しなかったが、LAHS 試験で採取した血漿検体を、COLHPP_7874-103 及び 144HPP_7874-120 を用いて分析した。両分析法で測定したラスミジタン濃度は、92%の検体で±20%の範囲内であり、概ね一致した（報告書追補 2 144HPP_7874-120）。血漿検体を用いた 144HPP_7874-120 及び C44HPP_8224283 の間のクロスバリデーションでは、すべての評価項目で事前に定義した許容基準を満たした（報告書 C44HPP_8224283）。

臨床試験で使用したラスミジタンと併用した薬剤の濃度分析法の概略を表 2.7.1.4-6 に示した。概略には、ラスミジタンと併用した薬剤の濃度分析法のバリデーション結果（検量線範囲、測定間精度及び測定間真度）並びに保存条件及び凍結融解後の安定性データを含む。

2.7.1.1.3　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

2.7.1.1.3.1　In vitro での製剤特性

T1 錠（100 mg）及び T2 錠（100 mg）の溶出試験を、「処方変更ガイドライン」（MHLW 2020）に従って実施した。その結果、両製剤の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）。

また、T2 錠（50 mg）及び T2 錠（100 mg）は、「含量違いガイドライン」（MHLW 2020）に従った溶出試験で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）。

溶出試験結果の詳細は、第 3.2.P.2 項に示した。

2.7.1.1.3.2　In vivo での製剤特性

LAHQ 試験では、外国人健康被験者を対象に、盲検化、クロスオーバーデザインで、ラスミジタン 200 mg の錠剤と経口液剤投与後の PK を評価し、製剤間の C_{max} 及び AUC は同等であった（第 2.7.1.2 項）。また、t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。これらの結果から、ラスミジタン錠は in vivo で速やかに溶解すると予測される。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

外国人健康被験者を対象に実施した、ラスミジタンの生物薬剤学試験 2 試験の要約を表 2.7.1.2-1 に示す。本項では、経口液剤と錠剤の剤形間の相対的バイオアベイラビリティを評価した LAHQ 試験及びラスミジタンの PK に及ぼす食事の影響を評価した LAHR 試験の結果を要約する。両試験のその他の PK の結果は、第 2.7.1.4 項に掲載した。

表 2.7.1.2-1　　生物薬剤学試験の一覧

Study	Lilly Study Alias	CoLucid Study Alias	Brief Description of Study	Population	Dosing
103/LAHQ	H8H-CD-LAHQ	COL MIG-103	Bioavailability and PK of oral solution compared to tablet formulation in males (Part 1) and PK of 2 doses of tablet formulation in males and females (Part 2)	Healthy male subjects (Part 1) and healthy male and female subjects (Part 2)	Part 1: Each subject received 200 mg oral solution formulation lasmiditan with oral placebo tablet and 1 x 200 mg oral tablet formulation lasmiditan with oral placebo solution. Part 2: Each subject received 50 mg (1 x 50-mg tablet and 3 x placebo tablets) and 400 mg (2 x 200-mg tablet and 2 x placebo tablets) lasmiditan.
104/LAHR	H8H-CD-LAHR	COL MIG-104	Food effect (high-fat meal) on tablet formulation in males and females	Healthy male and female subjects	Each subject received single oral dose lasmiditan tablet (200 mg; fed) and single oral dose lasmiditan tablet (200 mg; fasted).

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

2.7.1.2.1　外国人健康被験者を対象にラスミジタンの経口液剤又は錠剤投与後の相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価した第 1 相試験（LAHQ 試験）

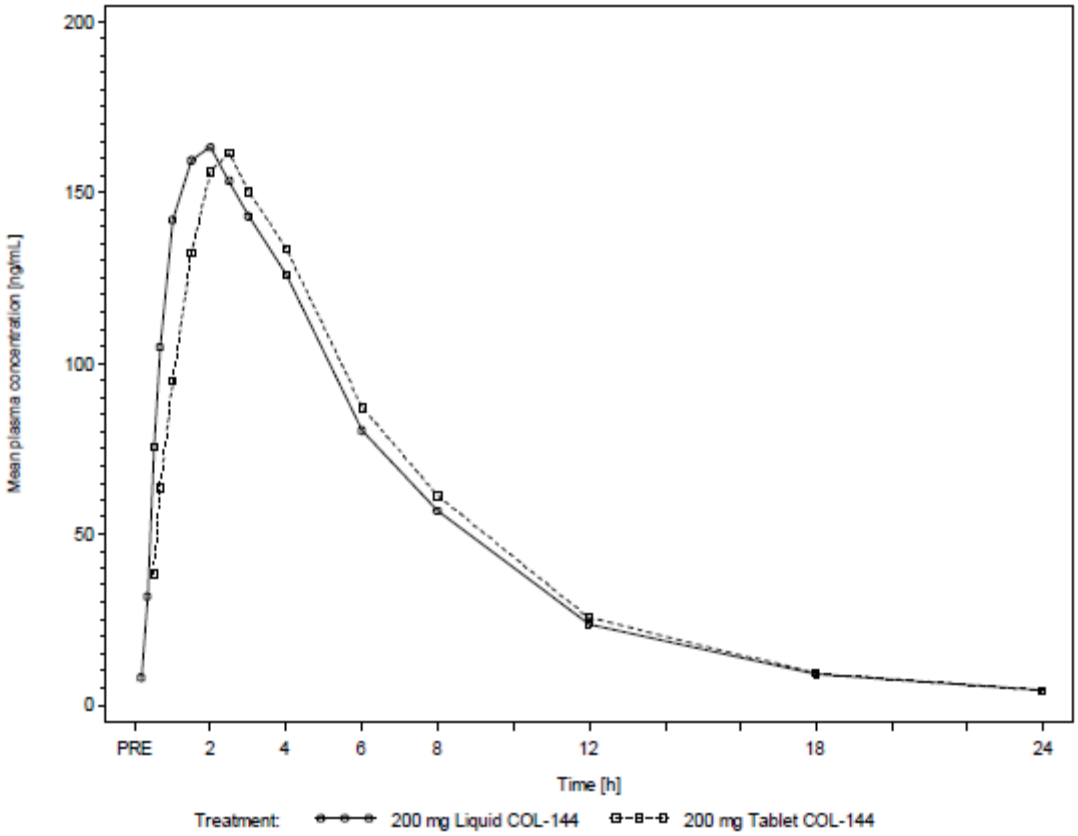
本試験は、2 パート、無作為化、2 期クロスオーバー、被験者及び治験担当医師盲検試験であった。

パート 1 では、剤形を盲検化し、経口液剤に対する 200 mg 錠（T1 錠）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。29 例の男性の健康被験者が、パート 1 で無作為化された。各被験者には、2 つの投与期にラスミジタン 200 mg を経口液剤（及びプラセボ錠）又は錠剤（及びプラセボ経口液剤）として単回経口投与した。各投与期の間に、7 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

パート 2 では、投与量を盲検化し、ラスミジタン（T1 錠）50 及び 400 mg 投与後の PK プロファイルを評価した。パート 2 の結果は第 2.7.2 項に記載した。

結果：

パート 1 で、ラスミジタン 200 mg を経口液剤又は錠剤として投与後の血漿中濃度推移は類似していた（図 2.7.1.2-1、表 2.7.1.4-1）。ラスミジタンを錠剤として投与後の t_{max} の中央値は経口液剤として投与後と比較して 0.5 時間遅延したが、Wilcoxon の符号付き順位検定で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.1.2-3）。$AUC_{0\text{-}tlast}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の比は約 1 であり、90% CI はいずれも BE の基準である 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.1.2-2）。



COL-144 = lasmiditan
Source = COL MIG-103/H8H-CD-LAHQ clinical study report Figure 11-1.

図 2.7.1.2-1　ラスミジタン 200 mg を経口液剤又は錠剤として投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値）（LAHQ 試験）

表 2.7.1.2-2 ラスミジタン 200 mg を経口液剤又は錠剤として投与後の PK パラメータの統計解析結果（LAHQ 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of Geometric LS means (90% CI) solution/tablet
C_{max} (ng/mL)	200 mg lasmiditan solution	29	173.63	1.01 (0.90, 1.14)
	200 mg lasmiditan tablet	28	171.67	
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	200 mg lasmiditan solution	29	1095.54	0.99 (0.91, 1.08)
	200 mg lasmiditan tablet	28	1106.89	
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	200 mg lasmiditan solution	29	1109.45	0.99 (0.91, 1.08)
	200 mg lasmiditan tablet	28	1120.91	

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects.
Source: CSR COL MIG-103/H8H-CD-LAHQ Table 11-2 and Table 11-3.

表 2.7.1.2-3 ラスミジタン 200 mg を経口液剤又は錠剤として投与後の t_{max} の統計解析結果（LAHQ 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Median (range)	Median difference (90% CI) [p-value] tablet – solution
t_{max} (h)	200 mg lasmiditan solution	29	2.00 (0.65, 3.99)	0.498 (-0.002, 0.525) [0.118]
	200 mg lasmiditan tablet	28	2.49 (0.51, 5.99)	

Abbreviations: CI = confidence interval; h = hour; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

[redacted]

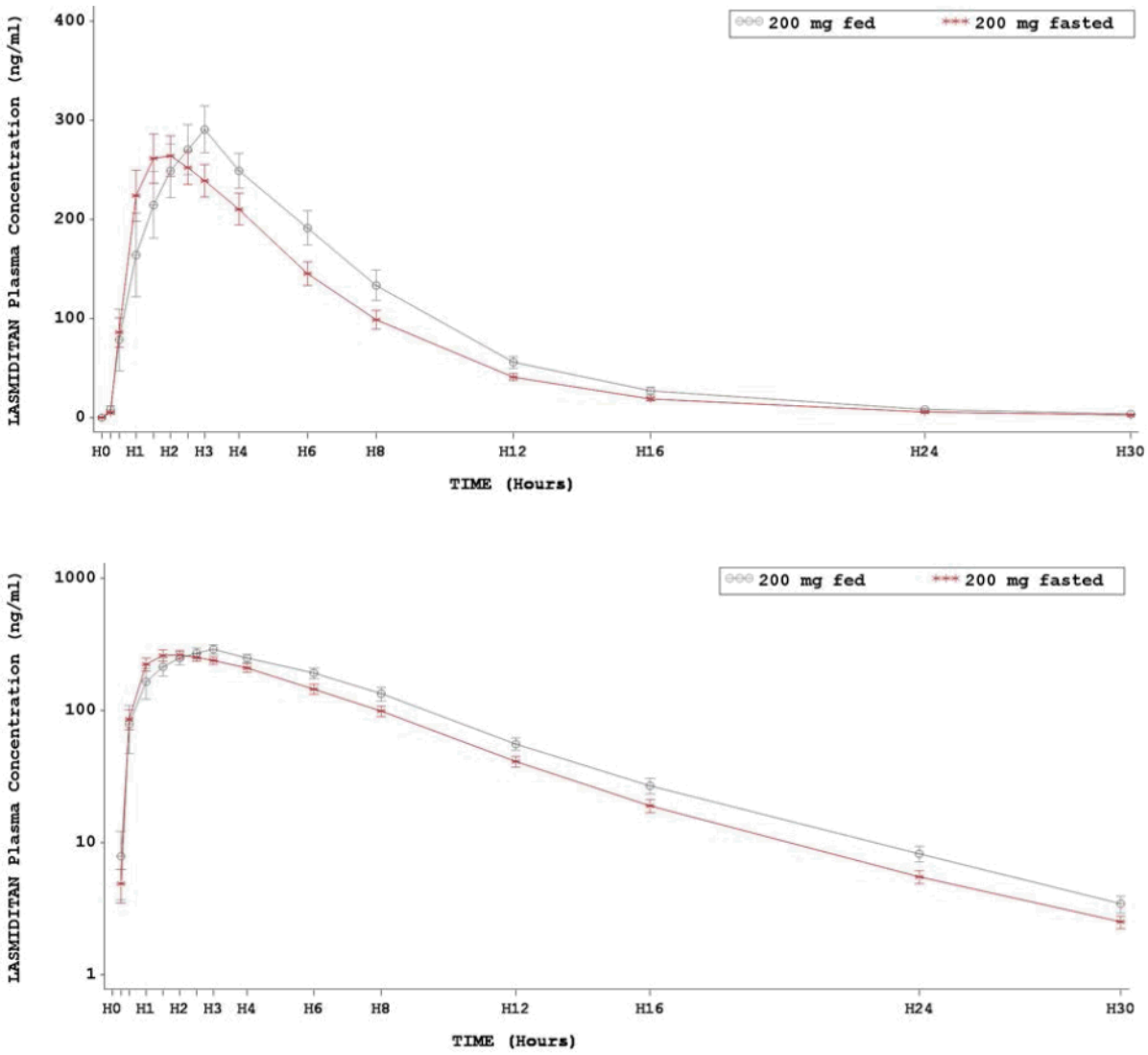
2.7.1.2.2 外国人健康被験者を対象にラスミジタン 200 mg を空腹時又は食後に投与後のバイオアベイラビリティを比較する第 1 相試験（LAHR 試験）

本試験は、ラスミジタンのバイオアベイラビリティに対する食事の影響を検討した第 1 相、非盲検、2 期クロスオーバー、無作為化、逐次投与試験であった。健康被験者 30 例（男性 15 例、女性 15 例）が無作為化された。被験者には、各投与期にラスミジタン 200 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した。投与期の間に 7 日のウォッシュアウト期間を設けた。血漿中ラスミジタン濃度測定用の血液検体を、投与前及び投与後 30 時間まで経時的に採取した。

結果：

ラスミジタン 200 mg を経口投与後、血漿中ラスミジタン濃度は上昇し、t_{max} の中央値は空腹時投与で 1.5 時間、食後投与で 2.5 時間であった（図 2.7.1.2-2、表 2.7.1.4-2）。空腹時及び食後投与のいずれも $t_{1/2}$ は約 3.8 時間であった。空腹時投与と比較して、食後投与で C_{max} が 22%、$AUC_{0-\infty}$が 19%増加した（表 2.7.1.2-4）が、ラスミジタンの曝露量の増加は個体間変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと判断された。Wilcoxon の符号付き順位検定に基づき t_{max} の中央値に統計学的に有意な差（p=0.01）が認められたが、実測値から得られた差の中央値の 90% CI は 0 を含んでいた（表 2.7.1.2-5）。これらの結果から、ラスミジタンの PK に及ぼす食事の影響は軽微であると考えられた。このことから、国内外の第 2 相及び第 3 相臨床試験においてラスミ

ジタンは食事の有無にかかわらず服用できることとした。本試験データは、ラスミジタンは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。



Source COL MIG-104/H8H-CD-LAHR clinical study report Figure 1

図 2.7.1.2-2　ラスミジタン 200 mg を空腹時又は食後に単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（LAHR 試験）
上図：線形目盛、下図：対数目盛

表 2.7.1.2-4　ラスミジタン 200 mg を空腹時又は食後投与後の PK パラメータの統計解析結果（LAHR 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS mean	Ratio of geometric LS means (90% CI) fed/fasted
C_{max} (ng/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	365.1	1.216 (1.052, 1.405)
	200 mg lasmiditan fasted	30	300.2	
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	2097.9	1.186 (1.099, 1.278)
	200 mg lasmiditan fasted	30	1769.5	
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	200 mg lasmiditan fed	30	2116.5	1.187 (1.102, 1.279)
	200 mg lasmiditan fasted	30	1782.9	

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects.
Source: COL MIG-104/H8H-CD-LAHR CSR Table 10.

表 2.7.1.2-5　ラスミジタン 200 mg を空腹時又は食後投与後の t_{max} の統計解析結果（LAHR 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Median (range)	Median difference (90% CI) [p-value] fed - fasted
t_{max} (h)	200 mg lasmiditan fed	30	2.50 (1.00, 8.00)	0.50 (0.00, 1.48) [0.01]
	200 mg lasmiditan fasted	30	1.50 (1.00, 4.00)	

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.

[redacted]

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

ラスミジタン経口投与後の絶対バイオアベイラビリティの評価は、LAHS 試験の一部として計画したが実施せず、静脈内投与及び経口投与後の PK データを用いた PopPK 解析で実施した。経口投与 PopPK モデルから推定した CL/F と静脈内投与 PopPK モデルから推定した CL に基づき、ラスミジタン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。

相対的バイオアベイラビリティは、LAHQ 試験でのみ評価され、T1 錠と経口液剤のバイオアベイラビリティは同等であることが示された。両製剤のバイオアベイラビリティが同等であったことには、ラスミジタンの BCS クラス 1 の化合物としての特性が寄与していると考えられた。

【参考文献】

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Waiver of In-vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. December 2017. Available at: https://www.fda.gov/media/70963/download. Accessed September May 8, 2020.

[MHLW] 厚生労働省医薬食品局. 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）. 令和 2 年 3 月 19 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000234566.pdf. Accessed Apr 2, 2020.

[MHLW] 厚生労働省医薬食品局. 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）. 令和 2 年 3 月 19 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000234567.pdf. Accessed Apr 2, 2020.

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　臨床薬理評価の目的 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 9
2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合 9
2.7.2.2.1.2　In vitro でのラスミジタンの代謝 9
2.7.2.2.1.3　他剤がラスミジタンの PK に及ぼす影響 10
2.7.2.2.1.3.1　ラスミジタンの代謝に関与するヒト酵素の同定 10
2.7.2.2.1.3.2　ラスミジタンの肝臓への取り込み 11
2.7.2.2.1.3.3　ラスミジタン及びその代謝物の輸送に関与するヒト膜トランポーターの同定 12
2.7.2.2.1.4　ラスミジタンが他剤の PK に及ぼす影響 14
2.7.2.2.1.4.1　ラスミジタン及びその代謝物による CYP 阻害 14
2.7.2.2.1.4.2　ラスミジタン及びその代謝物による CYP の誘導 16
2.7.2.2.1.4.3　ラスミジタン及びその代謝物による MAO-A の阻害 16
2.7.2.2.1.4.4　ラスミジタン及びその代謝物による膜トランスポーターの阻害 16
2.7.2.2.1.5　その他のヒト生体試料を用いた試験 19
2.7.2.2.2　臨床薬理試験 20
2.7.2.2.2.1　日本人及び外国人被験者を対象とした試験 20
2.7.2.2.2.1.1　日本人及び外国人被験者を対象としたラスミジタン単回経口投与後の安全性、忍容性及び PK 評価試験（LAIE 試験） 20
2.7.2.2.2.2　外国人被験者を対象とした試験 29
2.7.2.2.2.2.1　分布及び代謝を評価した試験 29
2.7.2.2.2.2.2　外国人健康被験者を対象に PK、PD、安全性及び忍容性を評価した試験 31
2.7.2.2.2.2.2.1　外国人被験者を対象としたラスミジタンの用量漸増単回静脈内投与試験（LACA 試験） 31
2.7.2.2.2.2.2.2　外国人被験者を対象としたラスミジタンの用量漸増単回経口投与又は[redacted]投与試験（LAHS 試験） 32
2.7.2.2.2.2.2.3　外国人被験者を対象としたラスミジタンの経口液剤及び錠剤を単回経口投与後の PK 評価試験（LAHQ 試験） 35
2.7.2.2.2.2.2.4　外国人被験者を対象としたラスミジタンの反復漸増投与後の PK 評価試験（LAHE 試験） 37
2.7.2.2.2.2.3　外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価試験 38
2.7.2.2.2.2.3.1　外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価試験（LAHC 試験） 38
2.7.2.2.2.2.3.2　外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価を含む第 2 相試験（LAHM 試験） 39
2.7.2.2.2.2.4　内因性要因の影響 40
2.7.2.2.2.2.4.1　ラスミジタンの PK 及び血圧に及ぼす年齢の影響（LAHA 試験） 41
2.7.2.2.2.2.4.2　高齢被験者を対象としたラスミジタンの PK 及び血圧の評価（LAIG 試験） 43
2.7.2.2.2.2.4.3　ラスミジタンの PK に及ぼす肝機能障害の影響（LAHF 試験） 43
2.7.2.2.2.2.4.4　ラスミジタンの PK に及ぼす腎機能障害の影響（LAHN 試験） 46
2.7.2.2.2.2.5　薬物相互作用試験 48

2.7.2.2.2.2.5.1　ラスミジタンとプロプラノロールの薬物相互作用の評価（LAHD 試験）……52
2.7.2.2.2.2.5.2　ラスミジタンとスマトリプタンの薬物相互作用の評価（LAHI 及び LAHU 試験）……55
2.7.2.2.2.2.5.3　ラスミジタンとトピラマートの薬物相互作用の評価（LAHT 試験）……58
2.7.2.2.2.2.5.4　CYP 基質（カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミド）の PK にラスミジタンが及ぼす影響（LAHE 試験）……61
2.7.2.2.2.2.5.5　PBPK モデルによる CYP2D6、CYP3A4 及び P-gp とラスミジタンとの相互作用の評価……64
2.7.2.2.2.2.6　QT 評価試験……65
2.7.2.2.2.2.7　薬物嗜好性の可能性を検討した試験……68
2.7.2.2.2.2.7.1　ラスミジタンの薬物嗜好性の可能性の評価（LAHB 試験）……69
2.7.2.2.2.2.7.2　ラスミジタンの退薬症状の評価（LAHE 試験）……74
2.7.2.2.2.2.8　運転能力に及ぼすラスミジタンの影響……75
2.7.2.2.2.2.9　腎機能マーカーに及ぼすラスミジタンの影響……81
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析……83
2.7.2.3.1　ラスミジタンの PK の特徴……84
2.7.2.3.1.1　健康被験者及び片頭痛患者の PK……86
2.7.2.3.1.2　吸収……87
2.7.2.3.1.3　分布……87
2.7.2.3.1.4　代謝……88
2.7.2.3.1.5　排泄……89
2.7.2.3.2　用量比例性及び時間依存性……90
2.7.2.3.3　ラスミジタンの PK に及ぼす内因性要因の影響……92
2.7.2.3.3.1　体重……93
2.7.2.3.3.2　年齢……95
2.7.2.3.3.3　性別／人種／民族……96
2.7.2.3.3.4　腎機能障害……96
2.7.2.3.3.5　肝機能障害……96
2.7.2.3.4　外因性要因の影響……97
2.7.2.3.4.1　ラスミジタン経口投与後の PK に及ぼす併用薬の影響……97
2.7.2.3.4.1.1　代謝を介した薬物相互作用……98
2.7.2.3.4.1.2　トランスポーターを介した薬物相互作用……98
2.7.2.3.4.1.3　他の片頭痛治療薬との薬物相互作用……99
2.7.2.3.4.2　併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響……99
2.7.2.3.4.2.1　代謝を介した薬物相互作用……101
2.7.2.3.4.2.2　トランスポーターを介した薬物相互作用……102
2.7.2.3.4.2.3　他の片頭痛治療薬との薬物相互作用……103
2.7.2.3.5　濃度－反応関係……104
2.7.2.3.5.1　濃度－反応関係（有効性）……104
2.7.2.3.5.2　濃度－反応関係（運転シミュレータで評価した運転能力）……109
2.7.2.3.6　運転能力を評価した海外試験と日本人を対象とした試験での血漿中ラスミジタン濃度の比較……112
2.7.2.3.7　申請用量……113
2.7.2.3.7.1　申請用量範囲を支持する PK 及び濃度－反応関係の結果の要約……113
2.7.2.3.7.2　1 日の最大用量……114
2.7.2.4　特別な試験……115

略語一覧

略語	定義
A and BG	amphetamine and benzedrine group
ABPM	自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）
AKR	アルドーケトレダクターゼ（aldo-ketoreductase）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
ARCI	addiction research center inventory
AUC	血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve）
AUC_{τ}	投与間隔における血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve during a dosing interval）
$AUC(0\text{-}t_{last})$	0 時間から最終定量可能時点（t_{last}）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 time t, where t is the last time point with a measurable concentration）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度 - 時間曲線下面積（area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity）
B&L	Bond & Lader
BASE	baseline response
BCRP	乳癌耐性タンパク質（breast cancer resistance protein）
BCS	生物薬剤学分類システム（biopharmaceutics classification system）
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）
cDNA	相補デオキシリボ核酸（complementary deoxyribonucleic acid）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL	全身クリアランス（total body clearance）
CL/F	見かけの全身クリアランス（apparent total body clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum observed plasma drug concentration）
CNS	中枢神経系（central nervous system）
CSR	治験総括報告書（clinical study report）
CV	変動係数（coefficient of variation）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
EC_{50}	50%効果濃度（50% effective concentration）
eGFR	推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate）
E_{max}	maximal effect score
E_{min}	minimal effect score
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
F_e	fraction of dose excreted in urine
FMO	フラビンモノオキシゲナーゼ（flavin monooxygenase）
HEK 細胞	ヒト胎児由来腎臓（human embryonic kidney）細胞
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibitory concentration）
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Conference for Harmonisation）
I_2	Intestinal luminal concentration estimated as dose/250 mL
K_i	阻害定数（dissociation constant for inhibitor binding）
KSS	カロリンスカ眠気尺度（Karolinska Sleepiness Scale）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）

LC-RI	高速液体クロマトグラフィー/放射能検出（high-performance liquid chromatography with radioactivity detection）
LC-UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外線検出（high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection）
LOESS	locally estimated scatterplot smoothing
LSD	lysergic-acid-diethylamide group
LSEQ	リーズ睡眠評価質問票（Leeds Sleep Evaluation Questionnaire）
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
MBG	morphine-benzedrine group
MDCK 細胞	madin-darby canine kidney 細胞
MDR1	multi-drug resistance 1
MHLW	厚生労働省（ministry of health labour and welfare）
MPP+	methyl 4 phenylpyridinium
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form）
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（b-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form）
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）
P-gp	P-糖タンパク質（P-glycoprotein）
PBPK	生理学的薬物速度論（physiologically-based pharmacokinetic）
PCAG	pentobarbital-chlorpromazine-alcohol group
PD	薬力学（pharmacodynamics）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
POMS	profile of mood scale
PopPK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
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）
R_{dnm}	用量で標準化した幾何平均値の比（ratio of dose-normalized geometric mean）
SBP	収縮期血圧（systolic blood pressure）
SDC	Symbol Digit Coding
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）
SEE	standard error of estimate
SLC	solute carrier
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
$t_{1/2}$	消失半減期（half-life）
VAS	visual analog scale
VPC	視覚的事後予測性評価（visual predictive check）
V_z	分布容積（volume of distribution during the terminal phase）
V_z/F	見かけの分布容積（apparent volume of distribution during the terminal phase）
V_2/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積（apparent central volume of distribution）
5-HT	セロトニン（5-hydroxytryptamine）

6-βOHC	6-β-hydroxycortisol

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**
LAHS	H8H-CD-LAHS	COL MIG-102
LAHQ	H8H-CD-LAHQ	COL MIG-103
LAHR	H8H-CD-LAHR	COL MIG-104
LAHP	H8H-CD-LAHP	COL MIG-105
LAHG	H8H-CD-LAHG	COL MIG-106
LAHH	H8H-CD-LAHH	COL MIG-110
LAHN	H8H-CD-LAHN	COL MIG-113
LAHF	H8H-CD-LAHF	COL MIG-114
LAHI	H8H-CD-LAHI	COL MIG-118
LAHM	H8H-CD-LAHM	COL MIG-201
LAHO	H8H-MC-LAHO	COL MIG-202
LAHJ (SAMURAI)	H8H-MC-LAHJ	COL MIG-301
LAHK (SPARTAN)	H8H-CD-LAHK	COL MIG-302
LAHL (GLADIATOR)	H8H-MC-LAHL	COL MIG-305
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
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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）は、高親和性及び選択的ヒト 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、三叉神経を含む痛覚伝導路を阻害し、神経ペプチドの放出を減らすことで片頭痛に対する治療効果を示す。化学構造及び薬理学的プロファイルがトリプタン系薬剤と異なっており、5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} 受容体を介した薬理活性を示さず、血管収縮作用をほとんど示さない。

2.7.2.1.1　臨床薬理評価の目的

ラスミジタンの臨床薬理評価では以下のことを目的とした。

- 日本人健康被験者に単回投与後の、ラスミジタン及びその代謝物の PK の評価
- 外国人健康被験者及び外国人片頭痛患者に単回及び反復投与後の、ラスミジタン及びその代謝物の PK の評価
- ラスミジタンの PK 及び PD に影響を及ぼし、用量調整が必要となる内因性要因の特定
- ラスミジタンの PK 及び PD に影響を及ぼし、用量調整が必要となる外因性要因（食事、併用薬を含む）の特定
- 併用薬との薬物相互作用の評価
- ラスミジタンのヒトでの薬物嗜好性の可能性の評価
- 自動車の運転能力に対するラスミジタンの影響の評価
- 有効性パラメータ（片頭痛の頭痛重症度など）を指標とした濃度－反応関係の評価
- QTc 間隔に及ぼすラスミジタンの影響の評価
- 申請用量の検討

これらの目的を、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 25 試験（表 2.7.2.1-1）、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 相臨床試験 1 試験（LAHM 試験）（表 2.7.2.1-2）にて評価した（第 2.7.2.2 項）。PopPK 解析及び濃度－反応解析では、以下を評価した（第 2.7.2.3 項）。

- ラスミジタンを経口及び静脈内投与後の PK
- 健康被験者及び片頭痛患者でのラスミジタンの PK
- ラスミジタンの PK の個体間変動
- 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
- 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
- ラスミジタンと運転シミュレータで評価した運転能力に関する濃度－反応関係

ラスミジタンの経口液剤と錠剤との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するために実施した健康被験者を対象とした生物薬剤学試験 2 試験（LAHQ 試験、LAHR 試験）を、第 2.7.1.2 項に記載した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

Study ID	Study Title
Plasma protein binding	
7874-123	The in vitro protein binding of [^{14}C]-COL-144 to plasma proteins from mouse, rat, dog, monkey, and human
[redacted]-RPT-0077.02	Human plasma protein binding of M7, (S)-M8 and (S,R)-M18
Hepatic metabolism and drug interaction	
[redacted]-RPT-0104-1 REV 02.01	In vitro metabolism of COL-144; Part 1: Hepatic metabolism
7874-117	In vitro metabolism of [^{14}C]-COL-144 by rat, dog, monkey, and human hepatocytes
[redacted]104049	In vitro metabolism of [^{14}C]-COL-144 by human liver, intestinal, kidney and lung S9 fractions
[redacted]-RPT-0112REV02.02	In vitro metabolism of COL-144; Part 2: investigative studies on non-cytochromal metabolism to M8
7874-119	Identification of human cytochrome P450 isoenzymes involved in the in vitro metabolism of [^{14}C]-COL-144
[redacted]164073	In vitro cytochrome P450 reaction phenotyping of lasmiditan conversion to M7 in human liver microsomes and recombinant human CYP enzymes
[redacted]108027	Uptake of [^{14}C]-COL-144 into human hepatocytes: evaluation of active uptake involving lysosomal trapping
[redacted]108028	Clearance of COL-144 in human hepatocytes: evaluation of hepatic clearance involving uptake
6180-505	In vitro interaction of LY573144 with human cytochromes P450 CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2
7874-118	Inhibitory potential of COL-144 toward human hepatic microsomal cytochrome P450 isoenzymes
[redacted]155066	In vitro evaluation of lasmiditan and metabolites, M7, M8 and (S,R)-M18 as inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes
[redacted]153054	In vitro evaluation of lasmiditan and metabolites, M7, M8, (S,R)-M18 as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes
Lasmiditan MAO-A INH	In vitro assessment of lasmiditan and metabolites M7, M8, and M18 for monoamine oxidase A inhibition potential
10COLUP1R3	P-gp substrate and inhibitor assessment of the customer's test compound, COL-144, in a Caco-2 cell monolayer system
17ELIP4	P-gp and BCRP substrate assessment of LY573144 (Lasmiditan) in MDR1-MDCK and BCRP-MDCK cell monolayers
17ELIP5	P-gp and BCRP substrate assessment of LSN653124 (Lasmiditan metabolite M8) in MDR1-MDCK and BCRP-MDCK cell monolayers
LY573144-2018TP-Pgp-Inhib	In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for P-glycoprotein inhibition potential
LY573144-2018TP-BCRP-Inhib	In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for breast cancer resistance protein (BCRP) inhibition potential
LY573144-MATE1 and 2K Sub Inh	In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for MATE1 and MATE2-K substrate and inhibition potential
LY573144-2018TP-SLC-Sub	In vitro assessment of LY573144 and metabolite, S-M8, for OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1, and OATP1B3 substrate potential
LY573144-2018TP-SLC Inh	In vitro assessment of LY573144 and its metabolites for OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, and OATP1B3 inhibition potential

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

Study ID	Study Title
Other human biomaterials	
[redacted]-RPT-0147R02-01	Determination of the stereoisomers of metabolites M8 and M18 in the plasma of humans and preclinical species dosed orally with COL-144
COL-MIG-110-ME-2	Chiral analysis of metabolite M8 in human urine from LY573144 human ADME study (Study COL MIG-110)

Abbreviations: ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; BCRP = breast cancer resistance protein; CYP = cytochrome P450; MAO = monoamine oxidase; MATE = multidrug and toxin extrusion protein; MDCK = Madin-Darbey canine kidney; MDR = multidrug resistance; OAT = organic anion transporter; OATP = organic anion transporter polypeptide; OCT = organic cation transporter; P-gp = P-glycoprotein; SLC = solute carrier.

表 2.7.2.1-2 臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

Study	Lilly Study Alias	Brief Description of Study	Dose Level(s)[a]
Study including Japanese subjects			
LAIE	H8H-JE-LAIE	PK in Japanese and Caucasian Subjects	50 – 400 mg
Studies in non-Japanese subjects			
Disposition and Metabolism Study			
LAHH	H8H-CD-LAHH	[^{14}C]-Lasmiditan Disposition	200 mg
PK and PD in Healthy Subject			
LACA	H8H-BD-LACA	Single Ascending Dose	0.1 – 180 mg (IV)
LAHS	H8H-CD-LAHS	Single Ascending Dose	25 – 400 mg (oral solution) 1 – 32 mg ([redacted] solution)
LAHQ	H8H-CD-LAHQ	Relative Bioavailability and Single Ascending Dose	Part 1: 200 mg Part 2: 50 and 400 mg
LAHE[b]	H8H-MC-LAHE	Multiple Ascending Dose	200 or 400 mg
PK in Patients with Migraine			
LAHC	H8H-MC-LAHC	PK in Migraine Patients During and Between Migraine Attacks	200 mg
LAHM	H8H-CD-LAHM	PK in Migraine Patients During Migraine Attack	2.5 – 45 mg (IV)
Effect of Intrinsic Factors on PK and/or PD of Lasmiditan			
LAHA	H8H-MC-LAHA	Effect of Age on Lasmiditan PK	200 mg
LAIG	H8H-MC-LAIG	Cardiovascular Effects of Lasmiditan in Elderly Subjects	100 or 200 mg
LAHF	H8H-CD-LAHF	Effect of Hepatic Impairment on Lasmiditan PK	200 mg
LAHN	H8H-CD-LAHN	Effect of Renal Impairment on Lasmiditan PK	200 mg

臨床薬理評価に用いた臨床試験の一覧

Study	Lilly Study Alias	Brief Description of Study	Dose Level(s)[a]
Drug Interaction Studies			
LAHD	H8H-MC-LAHD	Effect of Lasmiditan on Propranolol PD and PK	200 mg
LAHI	H8H-CD-LAHI	Effect of Lasmiditan on Sumatriptan PK	200 mg
LAHT	H8H-MC-LAHT	Effect of Lasmiditan on Topiramate PK	200 mg
LAHU	H8H-MC-LAHU	Effect of Lasmiditan on Sumatriptan PK	200 mg
LAHE[b]	H8H-MC-LAHE	Effect of Lasmiditan on Caffeine, Midazolam, and Tolubutamide PK	200 and 400 mg
NA	NA	Mechanistic PK Model Prediction of Lasmiditan on CYP2D6	200 mg
NA	NA	Mechanistic PK Model Prediction of Lasmiditan on CYP34A	200 mg
NA	NA	Mechanistic Model PK Prediction of Lasmiditan on P-gp	200 mg
Thorough QT Study			
LAHP	H8H-CD-LAHP	Effect of Lasmiditan on QTc	100 or 400 mg
Human Abuse Liability			
LAHB	H8H-MC-LAHB	Effect of Lasmiditan on Human Abuse Potential	100, 200, or 400 mg
LAHE[b]	H8H-MC-LAHE	Evaluation of Potential Withdrawal Symptoms Following Once-Daily Dosing	200 and 400 mg
Effect of Lasmiditan on Driving Performance			
LAHG	H8H-CD-LAHG	Effect of Lasmiditan on Driving Impairment	50, 100, or 200 mg
LAIF	H8H-MC-LAIF	Effect of Lasmiditan on Duration of Driving Impairment	100 or 200 mg

Abbreviations: CYP = cytochrome P450; IV = intravenous; NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetics; QTc = corrected QT interval.

a Lasmiditan dose administered as a tablet unless otherwise indicated.

b Study LAHE assessed three items in healthy subjects; 1) PK and PD following multiple ascending dose, 2) effect of lasmiditan on caffeine, midazolam, and tolubutamide PK, and 3) potential withdrawal symptoms following once-daily dosing.

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 25 試験を実施し、血漿タンパク結合、in vitro での代謝及びラスミジタンによる薬物相互作用の可能性を検討した。In vitro でラスミジタンが CYP、CYP 以外の酵素及び薬物の代謝や分布に関与する薬物トランスポーターの基質となる可能性、並びに in vitro でラスミジタンが種々の CYP や薬物トランスポーターを阻害及び／又は誘導する可能性を検討した。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

2.7.2.2.1.1　血漿タンパク結合

7874-123 試験： In vitro での[^{14}C]-ラスミジタンとマウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿タンパク結合

CD-1 マウス、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬、カニクイザル、及びヒトから採取した血漿を用いて、ラスミジタンの血漿タンパク結合を限外濾過法で検討した。臨床使用され得る濃度範囲（15～500 ng/mL）の[^{14}C]-ラスミジタンを血漿検体に添加して 37℃で 15 分間インキュベートした後、検体を遠心分離し、限外濾過液の放射能活性を液体シンチレーション計測により用いて測定した。本項にはヒト試料を用いた検討結果を記載し、動物由来の試料を用いた検討結果は第 2.6.4.4.3 項に記載した。

ラスミジタンのヒト血漿タンパク結合率は 55%～60%であり、ラスミジタン濃度に依存しなかった。

[redacted]-RPT-0077.02 試験：ラスミジタン代謝物［M7、S-M8 及び(S,R)-M18］のヒト血漿タンパク結合

プールヒト血漿中での 3 つのヒト主要代謝物［M7、S-M8 及び(S,R)-M18］のタンパク結合を、急速平衡透析法を用いて検討した。血漿に各代謝物を 15～1200 ng/mL の濃度範囲で添加して 37°C で 4 時間インキュベートした後、LC-MS/MS 法で測定した。

ヒト血漿タンパクへの結合率は、M7 は約 85%、S-M8 は約 55%、及び(S,R)-M18 は 42%～58%であった。

2.7.2.2.1.2　In vitro でのラスミジタンの代謝

[redacted]-RPT-0104-1 REV 02.01 試験：In vitro でのラスミジタンの代謝（パート 1）：肝代謝

3 つの主要代謝物（M7、M8 及び M18）へのラスミジタンの代謝を、ミクロソーム、肝細胞及び S9 画分を用いた一連の in vitro 試験で検討した。一部の実験では、M3 への代謝も評価した。ラスミジタンの肝代謝への CYP 及び CYP 以外の酵素の相対的な寄与を検討するため、ヒト肝細胞で CYP 分子種の非特異的阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾールとプレインキュベートした。その結果、ラスミジタンの代謝率は低下したが、完全には阻害されなかったことから、ラスミジタンの代謝への CYP 及び CYP 以外の酵素の寄与が示唆された。また、CYP 阻害剤である 1-アミノベンゾトリアゾールを用いた試験で M8 への代謝が阻害されなかったことから、CYP 以外の酵素がラスミジタンの主要代謝経路であるケトン還元体 M8 への変換に寄与していると考えられた。

7874-117 試験：In vitro でのラット、イヌ、サル及びヒト肝細胞における[^{14}C]-ラスミジタンの代謝

In vitro での[^{14}C]-ラスミジタン（1 又は 5 μM）の代謝を、ヒト、Sprague Dawley ラット、ビーグル犬、及びカニクイザルから得た肝細胞と最大 120 分インキュベートすることで検討した。代謝物のプロファイルを、LC-UV 法、LC-RI 法及び LC-MS/MS 法を用いて特定した。本項にはヒト試料を用いた検討結果を記載し、動物由来の試料を用いた検討結果を第 2.6.4.5.1 項に記載した。

分析の結果、肝細胞での主要なヒト代謝物は M380A（後にラスミジタンのケトン還元体 M8 として同定）と特定された。

[redacted]104049 試験：In vitro でのヒト肝臓、腸管、腎臓及び肺の S9 画分における[^{14}C]-ラスミジタンの代謝

In vitro での[^{14}C]-ラスミジタン（5 μM）の代謝を、NADPH を添加したヒトの肝臓、腸管、腎臓及び肺の S9 画分を用いて評価した。これらの組織は、CYP 以外の酵素を介したラスミジタンの代謝に関与する可能性があるヒトカルボニル還元酵素を含むことから選択された。2 時間のインキュベート後、LC-UV 法又は LC-RI 法を用いてラスミジタンの消失を評価した。その結果、[^{14}C]-ラスミジタンは主にケトン還元体 M8 に代謝された。ラスミジタンはヒトの腸管 S9 画分で最も代謝を受けやすく、次いで、肝臓、腎臓、そして肺の順で代謝を受けやすかった。

[redacted]-RPT-0112REV02.02 試験：In vitro でのラスミジタンの代謝（パート 2）：CYP 以外の酵素による M8 への代謝

肝臓、腸管及び胃でのラスミジタンから M8 への代謝経路を特定するために、in vitro 試験を実施した。ラスミジタン（5 μM）から M8 への代謝を、NADPH 又は NADH を添加したヒト肝 S9、腸管 S9、胃 S9、肝ミトコンドリア及び肝サイトゾルを用いて検討した。120 分後のラスミジタンの残量又は M8 の産生量を LC-MS/MS 法を用いて測定した。その結果、小腸及び肝臓において、M8 は主に NADPH 依存性の酵素により産生されることが示された。ラスミジタンから M8 への相対的な代謝率は、腸管 S9、肝ミトコンドリア、肝 S9、肝サイトゾル、胃 S9 の順に高かった。

市販の精製酵素（還元剤及び脱水素酵素）を用いて、遺伝子組換えヒト CYP 還元酵素、ウシの乳汁由来のキサンチンオキシダーゼ、酵母由来のアルデヒド脱水素酵素、並びに *Lactobacillus kefir* 及び酵母由来のアルコール脱水素酵素が、ラスミジタンを代謝する活性を評価した。これらのうち、NADPH をコファクターとするアルコール脱水素酵素のみがわずかな活性を示したが、いずれの酵素も M8 の産生に関与しないと考えられた。

2.7.2.2.1.3　他剤がラスミジタンの PK に及ぼす影響

2.7.2.2.1.3.1　ラスミジタンの代謝に関与するヒト酵素の同定

[redacted]-RPT-0104-1 REV 02.01 試験：In vitro でのラスミジタンの代謝（パート 1）：肝代謝

ラスミジタン未変化体、並びに 3 つのヒト主要代謝物（M7、M8 及び M18）及び微量なヒト代謝物 M3 の消失を、ミクロソーム及び肝 S9 画分を用いた一連の in vitro 代謝試験で検討した。

選択的阻害剤を用いて、ラスミジタンの代謝に関与するヒト CYP の分子種を検討した結果、CYP1A2 が M3、M7、M8 及び M18、CYP2D6 及び CYP2C9 が M7 及び M18、並びに CYP2C19 及び CYP3A4 が M3、M7 及び M18 の産生に関与する可能性が示唆された。ラスミジタンの M8 への代謝に関与する CYP 以外の酵素を評価するために、アルドーケトレダクターゼ（AKR）の様々な分子種（1A、1B、1C1～1C4 及び 1D1）に対する選択的阻害剤とラスミジタン（5 μM）をヒト肝 S9 画分に添加してインキュベートした。いずれの AKR 阻害剤も M8 の産生を減少させなかったことから、AKR のいずれの分子種もラスミジタンの M8 への代謝に関与しないことが示唆された。

7874-119 試験：In vitro で[^{14}C]-ラスミジタンの代謝に関与するヒト CYP の同定

[^{14}C]-ラスミジタンの代謝に関与する CYP 分子種を、遺伝子組換えヒト CYP を用いて検討した。インキュベート後の試料を LC-MS/MS 法を用いて測定し、ラスミジタンの消失を評価した。cDNA から発現させたヒト CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4 と[^{14}C]-ラスミジタン（10 μM）を 30 分インキュベートしたとき、ラスミジタンは代謝されなかった。また、CYP 以外の酵素（MAO-A、MAO-B 及び FMO3）とインキュベートしても、[^{14}C]-ラスミジタンは代謝されなかった。NADPH 存在下で[^{14}C]-ラスミジタンをヒト肝サイトゾルとインキュベートしたとき、M8 が産生された。これらの結果より、in vitro における[^{14}C]-ラスミジタンの代謝は CYP によらないことが示された。

[redacted]**164073 試験**：In vitro でのヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP を用いたラスミジタンから M7 への代謝に関与する CYP 分子種の同定

ラスミジタン（25 又は 100 μM）をヒト肝ミクロソームと 120 分インキュベートしたとき、NADPH 依存的に M7 が産生された。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トしたとき、CYP2C19 及び CYP3A4 によってラスミジタンが M7 に代謝された。ミカエリス・メンテン式の酵素反応速度定数を決定するために、13 点の濃度のラスミジタン（2.5～250 μM）を遺伝子組換え CYP2C19 及び CYP3A4 とインキュベートした。ラスミジタンの残量又は M7 の産生量を LC-MS/MS 法を用いて測定した。CYP2C19 によるラスミジタンから M7 への代謝の酵素反応速度定数（K_m 及び V_{max}）は、それぞれ 91.3 μM 及び 0.063 pmol/minute/pmol P450 であった。また、CYP3A4 によるラスミジタンから M7 への代謝の K_m 及び V_{max} は、それぞれ 265 μM 及び 0.235 pmol/minute/pmol P450 であった。しかし、ヒトマスバランス試験（LAHH 試験）で液体シンチレーション計測を用いて測定した循環血中のラスミジタン関連物質に対する M7 の割合はわずか 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た。

2.7.2.2.1.3.2　ラスミジタンの肝臓への取り込み

[redacted]**108027 試験**：[^{14}C]-ラスミジタンのヒト肝細胞への取り込み：リソソームによる捕捉を含めた能動的取り込みの評価

[14C]-ラスミジタン（100 μM）がヒト肝細胞（凍結保存）へ取り込まれる可能性、及び肝細胞内での集積がリソソームの捕捉に起因する可能性を in vitro 試験で評価した。肝細胞とインキュベートした後の培養液中の放射能を測定した。その結果、ラスミジタンがリソソームに捕捉されることが示された。

[redacted]108028 試験：ヒト肝細胞でのラスミジタンのクリアランス：取り込みを含む肝クリアランスの評価

肝細胞とインキュベート後のラスミジタン（5 μM）の消失、及びその消失が代謝又は肝細胞への取り込み（受動的又は能動的）の主にどちらに起因するかを in vitro 試験で評価した。肝細胞とインキュベート後、培養液のラスミジタンを LC-MS/MS 法 を用いて分析した。塩化アンモニウムは、肝細胞への取り込みを評価した試験において培養液中からのラスミジタンの消失を減少させたが、代謝を評価した試験では顕著な影響を及ぼさなかった。これらの試験の結果より、肝細胞でラスミジタンはリソソームにより捕捉され、これにはラスミジタンの塩基性特性及びリソソームの酸性環境が関与すると考えられた。

2.7.2.2.1.3.3　ラスミジタン及びその代謝物の輸送に関与するヒト膜トランポーターの同定

10COLUP1R3 試験：Caco-2 細胞単層膜を用いたラスミジタンが P-gp の基質及び阻害剤となる可能性の評価

ラスミジタンが排出トランスポーターである P-gp の基質となる可能性を in vitro 試験で評価した。細胞培養液中のラスミジタンを LC-MS/MS 法を用いて測定した。見かけの透過係数より、ラスミジタンの吸収率は高い可能性が示された。ラスミジタン（0.5～10 μM）の排出比は P-gp 阻害剤の有無に関わらず 2 未満であったことから、Caco-2 細胞を用いた評価系において、ラスミジタンは P-gp の基質ではないことが示唆された。

17ELIP4 試験：MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いたラスミジタンが P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の評価

ラスミジタンは経口投与薬剤であり、腸管トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質となる可能性がある。そのため、MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層膜でのラスミジタン（5 μM）の輸送を、細胞培養液中のラスミジタンを LC-MS/MS 法で検出することで評価した。MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いた 2 つの試験での排出比はそれぞれ 13.7 及び 27.4 であり、既知の P-gp 阻害剤（LSN335984）によってそれぞれ 0.892 及び 1.04 に低下した。また、BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いた 2 つの試験では、排出比は既知の BCRP 阻害剤（Ko143）の有無で顕著に変化しなかった。したがって、ラスミジタンは P-gp の基質であり、BCRP の基質ではないことが MDCK 細胞を用いた評価系で示された。

MDCK 細胞は Caco-2 細胞に比べて P-gp の発現率が顕著に高く、MDR1-MDCK 細胞と Caco-2 細胞を用いた評価系では P-gp の発現量が異なるため、ラスミジタンが P-gp の基質となるか否かについて見かけ上の相違が生じた。この相違は、各細胞を用いた評価系でジゴキシンの排出比が異なることから実証され、Caco-2 細胞を用いた評価系ではジゴキシン（10 μM）の排出比は

17.2 である一方、MDR1-MDCK 細胞を用いた評価系では排出比は 105 であった。したがって、ラスミジタンは Caco-2 細胞では P-gp の基質にならないと判断されたものの、MDCK 細胞で基質になると判断されたものと示唆された。しかし、ラスミジタンは BCS クラス 1 に分類されることから、P-gp の基質であることは臨床的に重要ではないと考えられた。

17ELIP5 試験：MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いたラスミジタン代謝物 M8 が P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の評価

MDR1-MDCK 及び BCRP-MDCK 細胞単層膜でのラスミジタン代謝物 M8（5 μM）の輸送を、細胞培養液中の M8 を LC-MS/MS 法で検出することで評価した。MDR1-MDCK 細胞単層膜を用いた 2 つの試験での排出比はそれぞれ 38.7 及び 49.0 であり、既知の P-gp 阻害剤（LSN335984）によってそれぞれ 1.01 及び 1.52 に低下した。また、BCRP-MDCK 細胞単層膜を用いた 2 つの試験では、既知の BCRP 阻害剤（Ko143）非存在下の排出比は 8.71 及び 8.28 であり、Ko143 の存在下では 9.35 及び 4.15 であった。したがって、M8 は P-gp の基質であり、BCRP の基質ではないことが MDCK 細胞を用いた評価系で示された。

LY573144-MATE1 and 2K Sub Inh 試験：In vitro でラスミジタン代謝物 M8 が MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性の評価

ラスミジタン代謝物 M8 は主に腎排泄により消失したことから（LAHH 試験）、M8 が腎トランスポーターの基質となる可能性をヒト MATE1 又は MATE2-K を一過性に発現させた HEK 細胞を用いて評価した。また、MATE1 及び MATE2-K に対して臨床上の問題となり得る既知の阻害剤（ピリメタミン、シメチジン及びスマトリプタン）を用いて、[^{14}C]-M8 の輸送が阻害される可能性を評価した。添加した[^{14}C]-M8（1.52 μM）を 1 分間インキュベート後、細胞培養液中の放射能を測定することで評価した。細胞内での[^{14}C]-M8 の集積は、コントロール細胞と比べて MATE1 発現細胞で約 6 倍、MATE2-K 発現細胞で約 3 倍高く、この集積はピリメタミンで阻害されたことから、M8 は MATE1 及び MATE2-K の基質となることが示された。なお、ラスミジタン未変化体の腎排泄率が 3%未満であったことから（LAHH 試験）、ラスミジタンが MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性については評価しなかった。

LY573144-2018TP-SLC-Sub 試験：In vitro でラスミジタン及び代謝物 S-M8 が OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性の評価

In vitro でのラスミジタン及び S-M8 と solute carrier（SLC）トランスポーターとの相互作用を、細胞株及びヒト初代培養肝細胞を用いて評価した。ラスミジタンは主に肝代謝により消失することから、肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質となる可能性を評価した。ウイルスベクターを用いた遺伝子導入により、HEK 細胞に OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を過剰発現させた。また、ラスミジタンが肝取り込みトランスポーターの基質となる可能性を、ヒト肝細胞（凍結保存）を用いて評価した。S-M8 が腎トランスポーターの基質となる可能性を、プラスミド導入によりヒト OCT2、OAT1 及び OAT3 を過剰発現させた HEK-PEAK 細胞株を用いて評価した。なお、ラスミジタン未変化体の尿排泄量は微量であるこ

とから、ラスミジタン未変化体が腎トランスポーター（OCT2、OAT1 及び OAT3）の基質となる可能性は評価しなかった。

ベクターコントロール細胞と比較して、OATP1B1 過剰発現細胞へのラスミジタンの集積が中程度に高かった。しかし、この取り込み率の増加は、既知の OATP1B1 阻害剤（リファマイシン、アトルバスタチン、エストロピペート、ブロモスルホフタレイン及びリファンピシン）で抑制されなかったため、ラスミジタンは OATP1B1 の基質ではないことが示唆された。OATP1B3 過剰発現細胞では、OATP1B3 阻害剤（リファマイシン）の有無によりラスミジタンの細胞内への取り込み率の差は認められなかったことから、ラスミジタンは OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

OCT1 発現細胞におけるラスミジタン取り込み率は、既知の OCT1 阻害剤である MPP+及びシメチジンの存在下でわずかに減少したのみであったことから、ラスミジタンは OCT1 の基質ではないことが示唆された。さらに、初代培養肝細胞を用いて OCT1 の基質となる可能性を評価した結果、ラスミジタンの取り込みはシメチジンによって阻害されないことが示された。これらのデータより、初代培養肝細胞での OCT1 を介して取り込まれたラスミジタンは微量であることが示唆された。

OAT1 阻害剤（プロベネシド）の存在下で OAT1 発現細胞への S-M8 の取り込み率を評価した結果、S-M8 は OAT1 の基質ではないことが示された。ベクターコントロール細胞と比較して OAT3 発現細胞では S-M8 の集積がわずかに増加したが、OAT3 阻害剤（プロベネシド）による影響を受けなかったことから、同様に S-M8 は OAT3 の基質ではないことが示された。また、OCT2 阻害剤（ベラパミル）の存在下で OCT2 発現細胞への S-M8 の取り込み率は影響を受けなかったことから、S-M8 は OCT2 の基質ではないことが示された。

以上、遺伝子導入した細胞やヒト初代培養肝細胞から得た結果より、ラスミジタンは OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質ではないことが示された。また、遺伝子導入した細胞から得た結果より、ヒト主要代謝物 S-M8 は OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質ではないことが示された。

2.7.2.2.1.4　ラスミジタンが他剤の PK に及ぼす影響

2.7.2.2.1.4.1　ラスミジタン及びその代謝物による CYP 阻害

6180-505 試験：In vitro でのラスミジタンとヒト CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP1A2 との相互作用の可能性

CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP1A2 の基質（酵素活性マーカー）の代謝に対するラスミジタン（最大 231 μM）の阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。インキュベーション後の試料を LC-MS/MS 法を用いて分析し、各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝物の産生量を測定した。ラスミジタンは、CYP3A の基質であるミダゾラムの 1'-ヒドロキシミダゾラムへの代謝を競合的に阻害し、K_i 値は 64.4 μM であった。また、CYP3A の基質であるテストステロンの 6β-ヒドロキシテストステロンへの代謝に対するラスミジタンの阻害作用は弱く、231 μM までのラスミジタン濃度で阻害率は 38%未満であった。ラスミジタンは CYP2D6 を競合

的に阻害し、K_i 値は 20.7 μM であった。ラスミジタンは CYP2C19、CYP2C9 及び CYP1A2 の基質の代謝をほとんど阻害しなかったため、各酵素に対する IC_{50} を算出できなかった。

PopPK 解析に基づくと、ラスミジタンの有効用量 200 mg で投与後の全循環血漿中のラスミジタン濃度の C_{max} は 260 ng/mL（0.69 μM）であった。この濃度でのラスミジタンの非結合型分率は 0.45 であることから（7874-123 試験）、非結合型ラスミジタンの C_{max} は 0.31 μM となる。よって、CYP2D6 の阻害リスクを示す薬物相互作用指数（R1 値）は 1.02、CYP3A（ミダゾラム）の阻害リスクを示す R1 値は 1.01 と算出された。CYP2D6 での R1 値が 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）が定めるカットオフ基準（1.02）に達したため、PBPK モデルを用いて臨床で薬物相互作用が生じる可能性を評価した（LY573144 PBPK CYP2D6）（第 2.7.2.2.2.2.5.5 項）。その結果、評価した各 CYP による併用薬の代謝をラスミジタンは阻害しないと予測された。

7874-118 試験：ヒト肝ミクロソームを用いたラスミジタンが CYP を阻害する可能性の評価

In vitro でラスミジタンが CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を阻害する可能性を評価した。また、各 CYP 分子種に対する代謝依存的な阻害を評価した。インキュベーション後の試料を LC-MS/MS 法を用いて分析し、各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝物の産生量を測定した。ラスミジタンは 100 μM までの濃度で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 に特異的な基質の代謝を阻害しなかった。しかし、ラスミジタンは CYP2D6 に特異的な基質の代謝を 50%超で阻害し、その IC_{50} は 56.3 μM であった。この IC_{50} の値は、IC_{50} と K_i の一般的な関係式に基づくと、6180-505 試験で算出した CYP2D6 に対する K_i 値（20.7 μM）と整合していた。いずれの CYP でも代謝依存的な阻害は認められなかった。

XT155066 試験：In vitro でのヒト肝ミクロソームを用いたラスミジタン及びその代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］が CYP を阻害する可能性の評価

ラスミジタンの 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の阻害を、ヒト肝ミクロソームを用いて評価した。また、ラスミジタンによる CYP2E1 の阻害を評価した。各 CYP 分子種に対する時間依存的及び代謝依存的な阻害も評価した。最大 100 μM の基質と 5 分間インキュベートした後の試料を LC-MS/MS 法を用いて分析し、各 CYP 分子種に特異的な基質の代謝物の産生量を測定した。M7 による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP2E1 の直接的な阻害は認められなかった。また、M8 及び(S,R)-M18 による CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の直接的な阻害は認められなかった。M7 による CYP2C9 の直接的な阻害が認められた（IC_{50} は 99 μM）が、血漿中 M7 の C_{max}（143 ng/mL、0.37 μM）を考慮して算出した M7 の R1 値はカットオフ値（FDA 2017; MHLW 2018）の 1.02 を下回った。M7 による CYP2C8、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5 の直接的な阻害も認められたが、阻害率は 100 μM

の濃度で 50%未満であった。CYP2E1 に対するラスミジタンの IC_{50} は 100 μM 超であり、直接的な阻害は認められなかった。いずれの CYP に対しても、ラスミジタン、M7、M8 又は(S,R)-M18 による時間依存的又は代謝依存的な阻害は認められなかった。これらの結果より、ラスミジタン及び3つのヒト主要代謝物は、臨床的に重要な CYP の阻害作用を示さないことが示唆された。

2.7.2.2.1.4.2　ラスミジタン及びその代謝物による CYP の誘導

[redacted]153054 試験：In vitro での培養ヒト肝細胞を用いたラスミジタン及びその代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］が CYP を誘導する可能性の評価

ラスミジタン（0.3～250 μM）及び 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18：0.1～100 μM］が CYP の発現に及ぼす影響を、ヒト初代培養肝細胞（凍結保存）を用いて評価した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の発現量を、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法を用いて評価した。また、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性を、各酵素の基質の代謝物を LC-MS/MS 法で測定することで評価した。In vitro で、ラスミジタン、M7、M8 及び[S,R]-M18 は CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、M7 及び[S,R]-M18 は CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、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。この CYP3A4 及び CYP1A2 への影響は、CYP 基質の薬剤カクテルを用いた LAHE 試験の結果から、臨床的に重要ではないことが示された。

2.7.2.2.1.4.3　ラスミジタン及びその代謝物による MAO-A の阻害

Lasmiditan MAO-A INH 試験：In vitro でラスミジタン並びに M7、M8 及び M18 が MAO を阻害する可能性の評価

ラスミジタン（最大 43.3 μM）及び 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18：最大 50 μM］によるヒト MAO-A の阻害を評価するために、ヒト遺伝子組換え MAO-A 及びその基質のキヌラミンを用いて in vitro アッセイを 2 回実施した。10 分間のインキュベート後、試料中のキヌラミンを LC-MS/MS 法を用いて測定した。MAO-A に対する可逆的阻害及び時間依存的阻害を評価した結果、いずれにおいても、ラスミジタン及びその代謝物に濃度依存的な阻害作用は認められなかった。

2.7.2.2.1.4.4　ラスミジタン及びその代謝物による膜トランスポーターの阻害

10COLUP1R3 試験：Caco-2 細胞単層膜を用いたラスミジタンが P-gp の基質及び阻害剤となる可能性の評価

ラスミジタンが排出トランスポーターである P-gp の基質となる可能性、及び P-gp を介したジゴキシンの輸送を阻害する可能性を、Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験で評価した。ジゴキシンの排出に対するラスミジタンの IC_{50} は 281 μM であり、Caco-2 細胞系でラスミジタンは P-gp の弱い阻害剤であると考えられた。

LY573144-2018TP-Pgp-Inhib 試験：In vitro でラスミジタン及びその代謝物が P-gp を阻害する可能性の評価

ラスミジタン及びその代謝物による P-gp の阻害を、遺伝子導入で MDR1 を過剰発現させた HEK 細胞から作成した反転膜小胞を用いた in vitro 試験で評価した。2.54～200 μM の濃度のラスミジタン及び代謝物の存在下での[^{3}H]-ビンブラスチンの集積を、放射能を検出することで測定した。2回の試験での IC_{50} の平均値はラスミジタンで 84.51 μM、M7 で 37.88 μM、M8 で 66.74 μM、及び(S,R)-M18 で 64.94 μM であり、ラスミジタン及びその代謝物による濃度依存的な P-gp の阻害が認められた。

LY573144-2018TP-BCRP-Inhib 試験：In vitro でラスミジタン及びその代謝物が BCRP を阻害する可能性の評価

ラスミジタン及び 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］が BCRP を阻害する可能性を、ヒト BCRP を安定的に過剰発現させた Sf9 昆虫細胞から作成した反転膜小胞を用いて評価した。様々な濃度のラスミジタン及び代謝物の存在下での[^{3}H]-ロスバスタチンの集積を、放射能を検出することで測定した。評価に用いた濃度は、ラスミジタンで 21.75～650 μM、M7 で 0.154～100 μM、M8 及び M18 で 1.56～200 μM であった。ラスミジタン及び M7 は BCRP を阻害し、IC_{50}（平均値）はそれぞれ 136.2 及び 3.12 μM であった。M8 及び(S,R)-M18 は、200 μM までの濃度で BCRP を阻害しなかった。

ラスミジタンの 200 mg 経口投与後の腸管内濃度での、P-gp 及び BCRP 阻害を介した腸管の薬物相互作用指数（I_2/IC_{50}）を算出した（表 2.7.2.5-1）。薬物相互作用指数は P-gp で 25、BCRP で 16 と算出された。これらの指数がカットオフ値（FDA 2017; MHLW 2018）を超えたことから、臨床でラスミジタンが P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示された。しかし、PBPK モデル解析によって、ラスミジタンが P-gp のプローブ基質であるジゴキシンの曝露量に及ぼす影響は低いと予測された（第 2.7.2.2.2.2.5.5 項）。また、P-gp と比べて BCRP に対するラスミジタンの阻害活性は低いことから、ラスミジタンは臨床で BCRP を阻害しないと考えられる。

LY573144-MATE1 and 2K Sub Inh 試験：In vitro でラスミジタン及びその代謝物が MATE1 及び MATE2-K の基質及び阻害剤となる可能性の評価

ラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］の MATE1 及び MATE2-K に対する阻害能を、各トランスポーターを一過性に発現させた HEK 細胞への基質〔[^{14}C]-メトホルミン（20 μM）〕の集積を指標に評価した。

評価に用いた濃度は、ラスミジタンで 0.001～345.877 μM、M7 で 0.293～150 μM、M8 で 0.001～400 μM、M18 で 0.001～200 μM であった（最高濃度は、溶解限界濃度又は最大 400 μM）。ラスミジタンは MATE1 及び MATE2-K を介したメトホルミンの輸送を阻害し、IC_{50}（平均値）はそれぞれ 6.68 及び 5.09 μM と同程度であった。代謝物 M8 は MATE1 を介したメトホルミンの取り込みを 3.12 μM の IC_{50}（平均値）で阻害したが、MATE2-K に対する IC_{50}（平均値）は 27.46 μM であり、その阻害活性は弱かった。代謝物 M7 は、MATE1 と比べて MATE2-K を強く阻害し、それぞれの IC_{50} は 28.73 μM 及び 3.75 μM であった。MATE1 発現細胞で(S,R)-M18 の IC_{50} は 41.4 μM であったが、MATE2-K 発現細胞で IC_{50} は 200 μM 超と推定された。

ラスミジタン及び 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］のそれぞれの薬物相互作用指数（非結合型の C_{max}/IC_{50}）を合算して、MATE1 及び MATE2-K に対する複合した薬物相互

作用指数を算出した（表 2.7.2.5-2）。MATE1 及び MATE2-K に対するラスミジタン及びその代謝物の複合した薬物相互作用指数がカットオフ値（FDA 2017; MHLW 2018）の 0.02 を超えたことから、ラスミジタンが臨床で MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性が示された。

MATE1 及び MATE2-K は、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。また、MATE1 及び MATE2-K の選択的阻害剤によるクレアチニンとメトホルミンの消失の変化には、強い相関がある。臨床でラスミジタンが MATE1 及び／又は MATE2-K を阻害する可能性を評価するために、スマトリプタンとの薬物相互作用を評価した臨床試験（LAHU 試験）の探索的評価項目として、クレアチニン腎クリアランスの経時変化を評価した（第 2.7.2.2.2.2.5 項）。その結果、ラスミジタン投与 24 時間後までのクレアチニン腎クリアランスは、プラセボ投与後と比較して 11%減少したが、シスタチン C の血清中濃度は変化しなかったことから、クレアチニン腎クリアランスに対するラスミジタンの影響は軽度であり、既知の MATE1／MATE2-K 阻害剤と比べて弱いことが示唆された。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不要と考えられた。

LY573144-2018TP-SLC Inh 試験：In vitro でラスミジタン及びその代謝物が OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性の評価

ラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］による、臨床での相互作用に関連する肝臓及び腎臓の SLC トランポーターの阻害を、細胞株を用いた in vitro 試験で評価した。ラスミジタン及びその代謝物による各トランスポーターの基質（溶解限界濃度）の取り込み阻害を、遺伝子導入によりヒト OCT2、OAT1 及び OAT3 を安定的に発現させた HEK 細胞、並びにウイルスベクターによる遺伝子導入でヒト OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 を過剰発現させた HEK 細胞を用いて評価した。ラスミジタン（最高濃度 888 μM）、M7（最高濃度 500 μM）、S-M8（最高濃度 500 μM）及び(S,R)-M18（最高濃度 200 μM）の存在下で、各トランスポーターを介した、細胞内への放射標識した基質の集積を、放射能を検出することで測定した。

ラスミジタン及びその代謝物は、評価に用いたいずれの濃度でも OAT1 を阻害しなかった。M7 は 100 μM 未満の濃度で OATP1B1 を阻害したが、ラスミジタンは基質である[^{14}C]-ロスバスタチンの取り込みを阻害せず、S-M8 及び(S,R)-M18 による阻害はわずかであった。ラスミジタン及びその代謝物による OATP1B3 の阻害はごくわずかであった。M7 及び(S,R)-M18 は OAT3 を阻害した。

ラスミジタン及びその 3 つの代謝物のそれぞれの薬物相互作用指数（非結合型の C_{max}/IC_{50}）を合計して、腎 SLC トランスポーターに対する複合した薬物相互作用指数を算出した（表 2.7.2.5-3）。OCT2、OAT1 及び OAT3 に対するラスミジタン及びその代謝物の複合した薬物相互作用指数は、カットオフ値（FDA 2017; MHLW 2018）の 0.1 を下回っていた。

ラスミジタンは[^{14}C]-メトホルミンの輸送を阻害し、その IC_{50}（平均値）は OCT1 では 8.32 μM、OCT2 では 17.93 μM であった。また、ラスミジタンは[^{3}H]-スマトリプタンの OCT1 発現細胞への取り込みを阻害し、その IC_{50} は 4.36 μM であった。OCT1 発現細胞での[^{14}C]-メトホルミン輸送及び[^{3}H]-スマトリプタン取り込みに対するラスミジタンの IC_{50} から、ラスミジタンによる OCT1 を介した薬物相互作用の可能性が示された。OCT-2 を介した[^{14}C]-メトホルミンの取り込みを M7

は 24.06 μM の IC_{50}（平均値）で、S-M8 は 190.15 μM の IC_{50}（平均値）で阻害した。(S,R)-M18 は評価に用いた最高濃度（200 μM）で、OCT-2 を介した[^{14}C]-メトホルミンの取り込みを約 50%阻害した。ラスミジタンの各代謝物で、OCT-1 を介した[^{14}C]-メトホルミン及び[^{3}H]-スマトリプタンの取り込み阻害が認められた濃度は 10 μM 未満であり、いずれのラスミジタンの代謝物も IC_{50} を算出することはできなかった。

FDA のガイダンス案に基づき、ラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物の薬物相互作用指数を、門脈血中の予測濃度を用いて R 値として算出した。各代謝物の薬物相互作用指数を非結合型の C_{max}/IC_{50} で算出し、算出した指数を合計して累積リスクを評価した（表 2.7.2.5-4）。門脈中の血漿中ラスミジタン濃度から算出した OCT1 に対する薬物相互作用指数が FDA（FDA 2017）及び MHLW（MHLW 2018）が定めるカットオフ値（R 値、1.1）を上回ったことから、各代謝物が阻害する可能性についてまでは評価しなかった。ラスミジタンの薬物相互作用指数より、臨床上で OCT1 を介した薬物相互作用が生じる可能性が示されたが、ラスミジタンと臨床での OCT1 のプローブ基質であるスマトリプタンを用いた臨床試験 2 試験（LAHI 及び LAHU 試験）にて、スマトリプタンの PK は変化しなかった（第 2.7.2.2.2.2.5 項）。したがって、臨床で 200 mg の用量で投与されたラスミジタンは、OCT1 を阻害しないことが示された。

また、ラスミジタン並びに M7、M8 及び M18 を複合した薬物相互作用指数はカットオフ値（1.1）を下回ったことから、ラスミジタンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の PK に影響を及ぼさないと予測された。

2.7.2.2.1.5　その他のヒト生体試料を用いた試験

[redacted]-RPT-0147R02-01 試験：ヒトにラスミジタンを経口投与後の血漿中の代謝物 M8 及び M18 の立体異性体の同定

ヒトにラスミジタンを経口投与後の血漿検体中の M8 及び M18 の立体配座を、キラル LC-MS/MS 法を用いて測定した。その結果、M8 の唯一のエナンチオマーとして S-M8 が、M18 のジアステレオマーとして(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 が検出された。ヒト血漿中では(S,S)-M18 より(S,R)-M18 が優勢であった。

COL-MIG-110-ME-2 試験：ラスミジタンのヒトマスバランス試験（LAHH 試験）で採取したヒト尿試料中の代謝物 M8 のキラル分析

LAHH 試験で得たヒト尿試料中の放射能のプロファイリングにより、ラスミジタン未変化体及び 15 種類の代謝物が検出された。代謝物 M8 は、ラスミジタンのケトン基をアルコールへ還元することで産生された。アルコールへの還元により、アキラルな方法では識別できない 2 つのエナンチオマーが産生される可能性がある。ヒト尿中に排泄された M8 の立体配座を同定するために、M8 のエナンチオマー（S-M8 及び R-M8）を分離できる高分解能のキラル LC-MS 法を用いた。男性及び女性の蓄尿試料を連続的にキラル分析した結果、ヒト尿試料中の M8 の保持時間は S-M8 の標準物質と一致し、R-M8 は検出されなかった。したがって、ヒト尿中に排泄された M8 は S 体であることが示された。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　日本人及び外国人被験者を対象とした試験

2.7.2.2.2.1.1　日本人及び外国人被験者を対象としたラスミジタン単回経口投与後の安全性、忍容性及び PK 評価試験（LAIE 試験）

<table>
<tr><td>対象集団</td><td>日本人健康被験者 16 例（男性 8 例及び女性 8 例）並びに白人健康被験者 11 例（男性 6 例及び女性 5 例）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、3 期クロスオーバー試験。被験者は割り当てられた以下の投与順序に従い、各投与期の Day 1 にラスミジタン 50、100、200、400 mg を単回又は 200 mg を 2 回（2 時間間隔）、あるいはプラセボ単回又はプラセボ 2 回（2 時間間隔）を経口投与された。各投与期の間に約 72 時間のウォッシュアウト期間を設けた。
なお、実臨床で初回投与後に症状が緩和されない場合、初回投与 2 時間後に追加投与を行う可能性が想定されるため、ラスミジタン 200 mg 2 回（2 時間間隔）投与の評価を実施した。</td></tr>
<tr><td>ラスミジタンの用量及び投与方法</td><td>コホート 1：日本人被験者
<table>
<tr><td>Treatment Sequence</td><td>Period 1</td><td>Period 2</td><td>Period 3</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Placebo</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>200 mg lasmiditan</td></tr>
<tr><td>2</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>Placebo</td><td>200 mg lasmiditan</td></tr>
<tr><td>3</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>Placebo</td></tr>
</table>
コホート 2：日本人被験者
<table>
<tr><td>Treatment Sequence</td><td>Period 1</td><td>Period 2</td><td>Period 3[a]</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Placebo</td><td>400 mg lasmiditan</td><td>200 mg x 2 lasmiditan</td></tr>
<tr><td>2</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>Placebo</td><td>200 mg x 2 lasmiditan</td></tr>
<tr><td>3</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>400 mg lasmiditan</td><td>Placebo x 2</td></tr>
<tr><td>4</td><td>200 mg lasmiditan</td><td>400 mg lasmiditan</td><td>200 mg x 2 lasmiditan</td></tr>
</table>
[a] Doses administered 2 hours apart.
コホート 3：白人被験者
<table>
<tr><td>Treatment Sequence</td><td>Period 1</td><td>Period 2</td><td>Period 3</td></tr>
<tr><td>1</td><td>Placebo</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>200 mg lasmiditan</td></tr>
<tr><td>2</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>Placebo</td><td>200 mg lasmiditan</td></tr>
<tr><td>3</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>Placebo</td></tr>
<tr><td>4</td><td>50 mg lasmiditan</td><td>100 mg lasmiditan</td><td>200 mg lasmiditan</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>ラスミジタン及びその代謝物の PK サンプリング</td><td>投与後 0～48 時間</td></tr>
</table>

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

LAIE 試験では、日本人及び白人健康被験者を対象としてラスミジタンの安全性、忍容性及び PK を評価した。PK パラメータを表 2.7.2.2-1 及び第 2.7.2.5.2.1 項に要約した。安全性及び忍容性の結果は第 2.7.6.2 項に記載した。

主な所見

- 日本人被験者にラスミジタン 50、100、200 及び 400 mg を単回経口投与後、ラスミジタンは速やかに吸収され、1.5～2.5 時間で C_{max} に到達した。日本人の $t_{1/2}$ の幾何平均値は、いずれの用量でも約 4 時間であった（表 2.7.2.2-1 及び図 2.7.2.2-1）。
- 日本人被験者にラスミジタン 200 mg を 2 回（2 時間間隔）経口投与後、初回の投与後 3.0～6.0 時間で C_{max} に到達した。この PK プロファイルは、初回投与から 2 時間後の 2 回目のラスミジタン 200 mg 投与を反映していると考えられる。$t_{1/2}$ の幾何平均値は 4.16 時間であり、単回投与後と同程度であった（表 2.7.2.2-1）。
- 日本人被験者で、50～400 mg の用量範囲のラスミジタンの曝露量は用量依存的に統計学的有意に増加した。白人被験者でも、50～200 mg の用量範囲のラスミジタンの曝露量は用量依存的に統計学的有意に増加した。日本人被験者では、いずれの PK パラメータでも、用量で標準化した曝露量の幾何平均値の比の 90% CI 下限は、0.8～1.25 の範囲上限を上回った（表 2.7.2.2-2、図 2.7.2.2-2）。一方、白人被験者では、いずれの PK パラメータも、用量で標準化した曝露量の幾何平均値の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲に完全には含まれなかったものの重なっていた（表 2.7.2.2-3、図 2.7.2.2-3）。この用量比例性評価の結果の違いは、日本人被験者と白人被験者の間の PK の違いではなく、LAIE 試験で評価された日本人被験者（50 mg から 400 mg）と白人被験者（50 mg から 200 mg）の用量範囲が異なることに起因している可能性が考えられた。用量比例性の試験を通しての評価は第 2.7.2.3.2 項に記した。
- 日本人及び白人被験者にラスミジタンを単回投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の散布図を図 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-5 に示した。これらの散布図及び表 2.7.2.2-1 より、50～200 mg の用量範囲のラスミジタンの PK に日本人と白人被験者で大きな違いはないことが示された。また、50～200 mg の用量範囲でのラスミジタン代謝物［M8、M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18）］の PK に日本人と白人被験者で大きな違いはないことが示された（第 2.7.2.5.2.1 項）。
- 被験者数が少ないため限定的な比較であるものの、日本人及び外国人集団いずれも男女間に PK の違いは認められなかった（第 5.3.3.1.1 項 LAIE 試験 CSR 第 7.1.1 項）。
- 線形混合効果モデルを用いて、血漿中ラスミジタン濃度と QTcF による QT 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関連性を評価した。解析には、日本人及び白人健康被験者にプラセボ、ラスミジタン 50～400 mg を単回又は 200 mg を 2 回経口投与後の心電図データを用いた。血漿中ラスミジタン濃度と ΔQTcF との関連を日本人集団及び全体集団それぞれについて解析し、その結果を図 2.7.2.2-6 に示した。血漿中ラスミジタン濃度に対する ΔQTcF の回帰直線の 90% CI は日本人集団と全体集団で大部分が重なっており、両集団のラスミジタン濃度と ΔQTcF との関連性に類似性があると考えられた。また、日本人被験者又は日本人を含む全被験者にラスミジタン 50～400 mg を投与後の、ラスミジタンの C_{max} の幾何平均値における QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の

推定値を表 2.7.2.5-5 に示した。日本人集団における 200 mg 単回投与後の C_{max}（249 ng/mL）での ΔΔQTcF の 90% CI の上限値は 6.1 msec であり、ICH ガイドライン E14（ICH 2005、2015）で基準とされている 10 msec を上回らなかった。全体集団でも同様の結果が得られた。以上のことから、ラスミジタン 200 mg の投与は臨床上問題となる QT 間隔の延長をもたらさないことが示唆された。

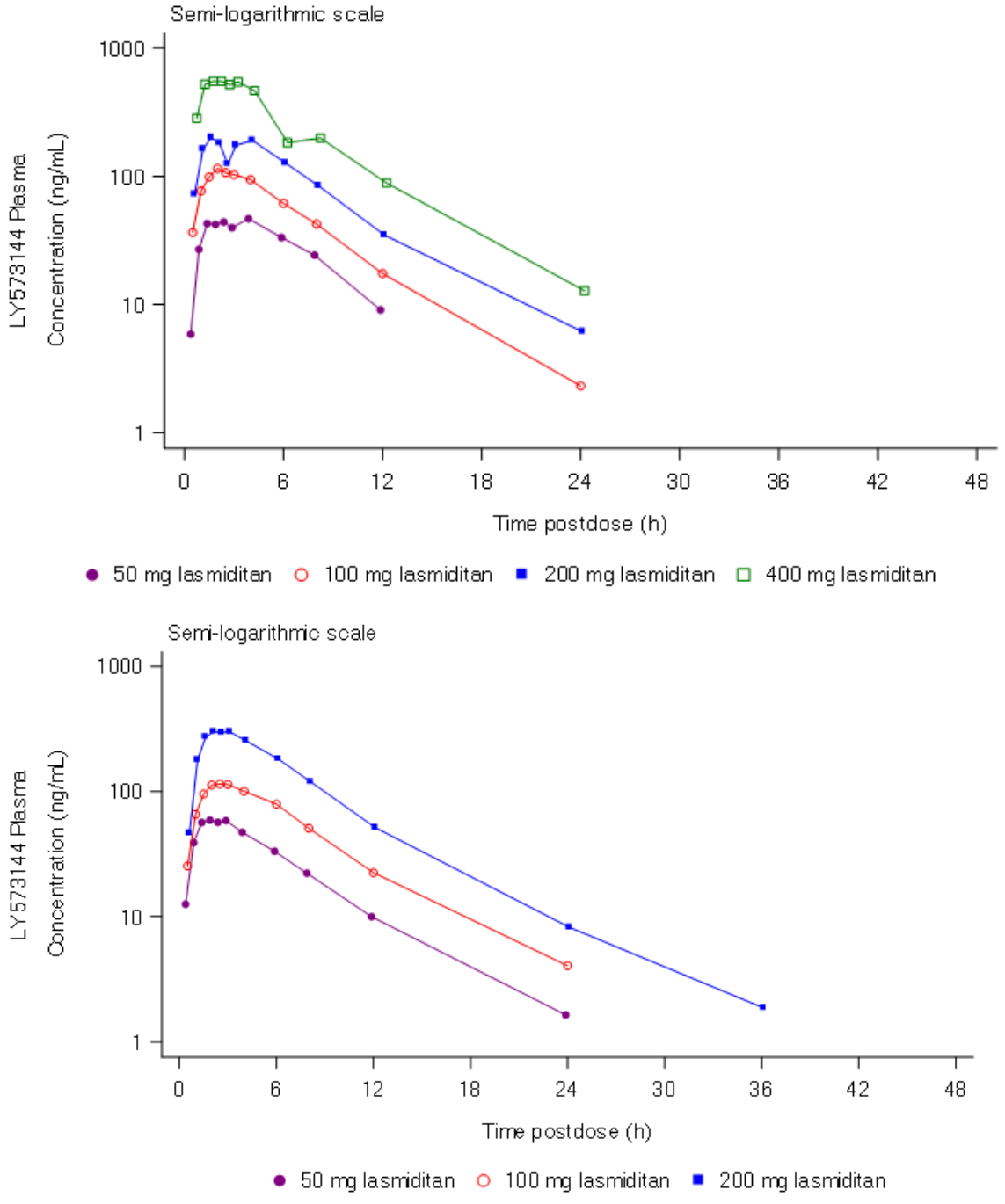


図 2.7.2.2-1　日本人（上図）及び白人被験者（下図）にラスミジタン 50～400 mg を単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値）（LAIE 試験）

表 2.7.2.2-1　日本人及び白人被験者でのラスミジタンの PK パラメータ（LAIE 試験）

	Japanese subjects					Caucasian subjects		
PK parameters	LY 50 mg (N=6)	LY 100 mg (N=7)	LY 200 mg (N=8)	LY 400 mg (N=7)	LY 2 × 200 mg (N=7)	LY 50 mg (N=8)	LY 100 mg (N=8)	LY 200 mg (N=9)
C_{max}, ng/mL	54.1 (35)	122 (18)	249 (39)	680 (40)	519 (24)	52.4 (84)	101 (94)	309 (51)
t_{max}, h, median (range)	2.3 (1.5-4.0)	2.5 (0.5-4.0)	2.3 (1.1-4.2)	1.5 (1.0-4.0)	4.1 (3.0-6.0)	2.3 (1.5-3.0)	2.5 (2.0-4.0)	2.1 (1.5-4.0)
AUC(0-□), ng·h/mL	362 (46)	791 (22)	1540 (26)	3780 (32)	3500 (26)	366 (78)	826 (70)	2120 (50)
$t_{1/2}$, h, geometric means (range)	3.5 (2.8-4.5)	3.5 (2.7-4.0)	4.4 (3.8-5.1)	4.2 (3.6-6.2)	4.2 (3.4-5.3)	4.0 (3.2-6.5)	4.7 (3.9-5.7)	4.5 (3.5-5.3)
CL/F, L/h	138 (46)	126 (22)	130 (26)	106 (32)	114 (26)	137 (78)	121 (70)	94.2 (50)
Vz/F, L	705 (34)	639 (15)	816 (23)	636 (44)	686 (29)	794 (86)	814 (82)	607 (49)
Vss/F, L	922 (39)	770 (18)	872 (29)	670 (46)	905 (25)	928 (88)	930 (93)	640 (50)

Note: All values are presented as geometric means (geometric CV%), unless otherwise specified.

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extravascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; h = hour; LY = lasmiditan; N = number of subjects; PK = pharmacokinetic; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant in non-compartmental analysis; t_{max} = time to maximum observed drug concentration; Vss/F = apparent volume of distribution at steady state after extravascular administration; Vz/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

Source: LAIE 04 Body (CSR) – page 23-24 – Table 7.1 and 7.2

表 2.7.2.2-2　日本人被験者にラスミジタンを 50～400 mg（200 mg x 2 投与を除く）の用量範囲で単回経口投与後の PK パラメータの用量比例性の解析結果（LAIE 試験）

Population: Japanese
Analyte: LY573144

Parameter	Power model equation	90% CI of exponent	Dose (mg)	Predicted dose normalised geometric means	Ratio of dose normalised geometric means 400 mg : 50 mg (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	(e^-0.820)*(Dose^1.22)	(1.11, 1.33)	50 mg	1.04	
			100 mg	1.21	
			200 mg	1.41	
			400 mg	1.65	1.58 (1.27, 1.97)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	(e^1.12)*(Dose^1.19)	(1.14, 1.25)	50 mg	6.54	
			100 mg	7.48	
			200 mg	8.54	
			400 mg	9.76	1.49 (1.34, 1.67)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	(e^1.25)*(Dose^1.17)	(1.11, 1.23)	50 mg	6.83	
			100 mg	7.70	
			200 mg	8.67	
			400 mg	9.77	1.43 (1.27, 1.61)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetic.
Model: Log(Parameter) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where subject is fitted as a random effect.

Status of Program: Production

[redacted]

Page 1 of 2
Source: LAIE 04 Body (CSR) ; Table LAIE.7.3

表 2.7.2.2-3　白人被験者にラスミジタンを 50～200 mg の用量範囲で単回経口投与後の PK パラメータの用量比例性の解析結果（LAIE 試験）

Population: Caucasian
Analyte: LY573144

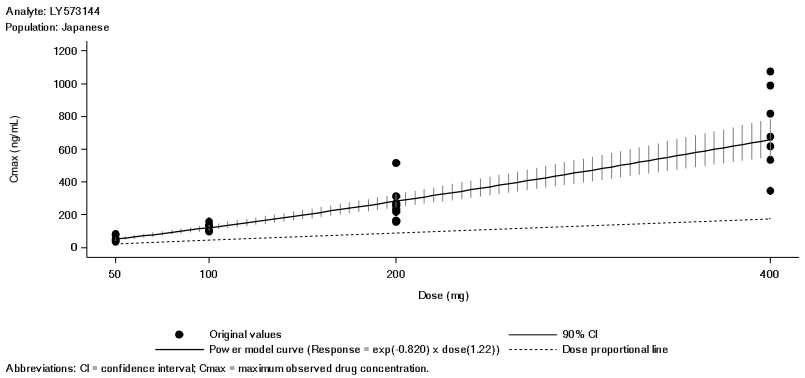
Parameter	Power model equation	90% CI of exponent	Dose (mg)	Predicted dose normalised geometric means	Ratio of dose normalised geometric means 200 mg : 50 mg (90% CI)
C_{max} (ng/mL)	(e^-0.392)*(Dose^1.13)	(1.00, 1.25)	50 mg	1.11	
			100 mg	1.22	
			200 mg	1.33	1.19 (1.01, 1.42)
AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	(e^1.54)*(Dose^1.14)	(1.04, 1.23)	50 mg	7.96	
			100 mg	8.76	
			200 mg	9.64	1.21 (1.06, 1.38)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	(e^1.63)*(Dose^1.12)	(1.03, 1.21)	50 mg	8.24	
			100 mg	8.97	
			200 mg	9.76	1.18 (1.05, 1.34)

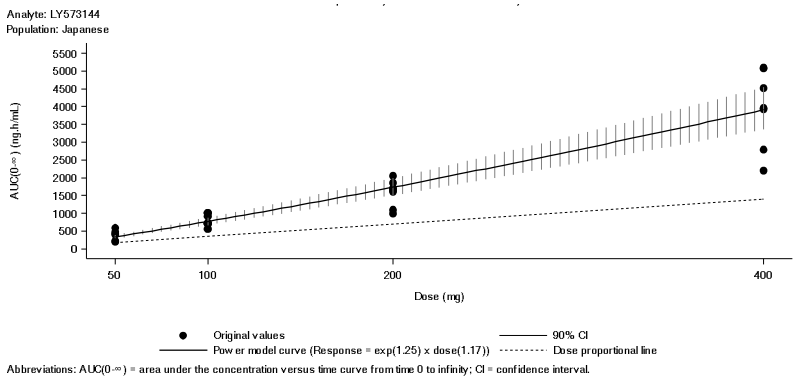
Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from time 0 to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetic.
Model: Log(Parameter) = Log(Dose) + Subject + Random Error, where subject is fitted as a random effect.

Status of Program: Production

[redacted]

Page 2 of 2
Source: LAIE 04 Body (CSR); Table LAIE.7.4

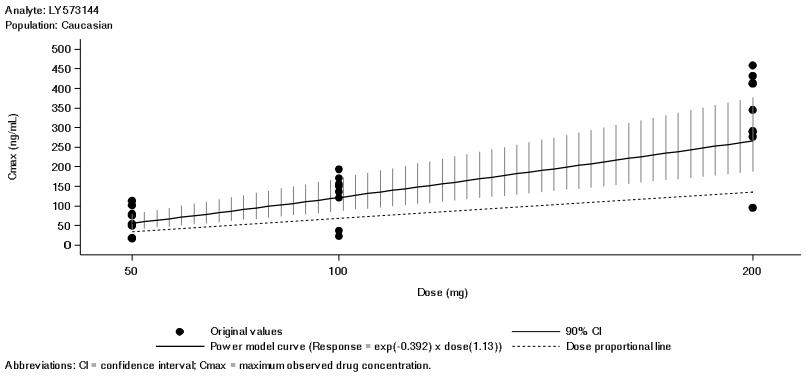


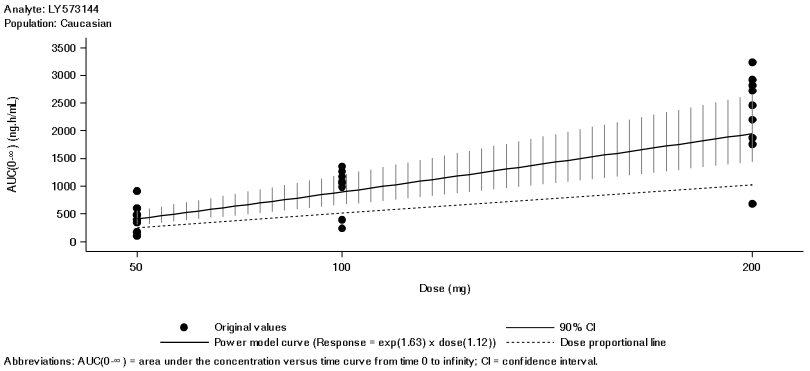


Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

Source: LAIE 04 Body(CSR); Figures LAIE.7.5. and LAIE.7.7.

図 2.7.2.2-2　日本人被験者にラスミジタンを単回経口投与後の C_{max}（左図）及び $AUC_{0-\infty}$（右図）の用量比例性の検討結果（LAIE 試験）

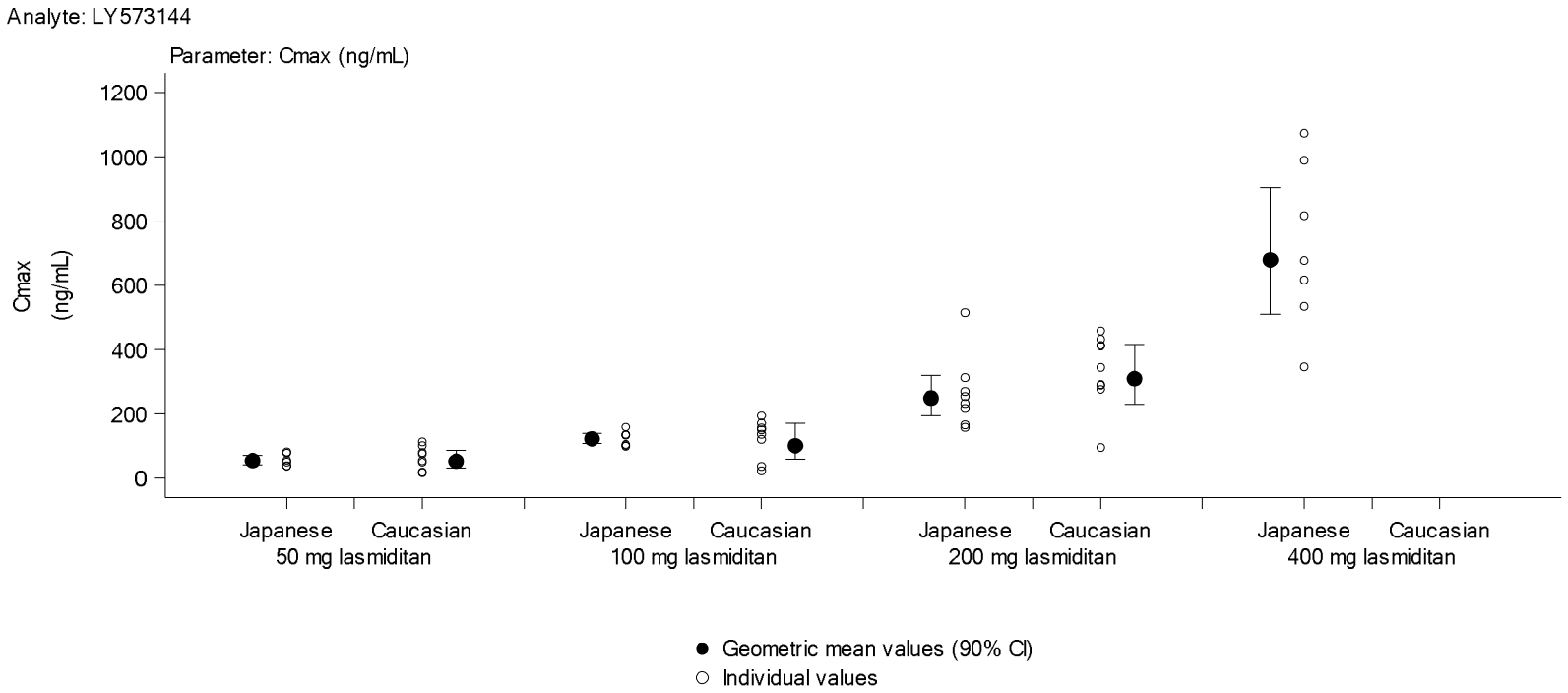




Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

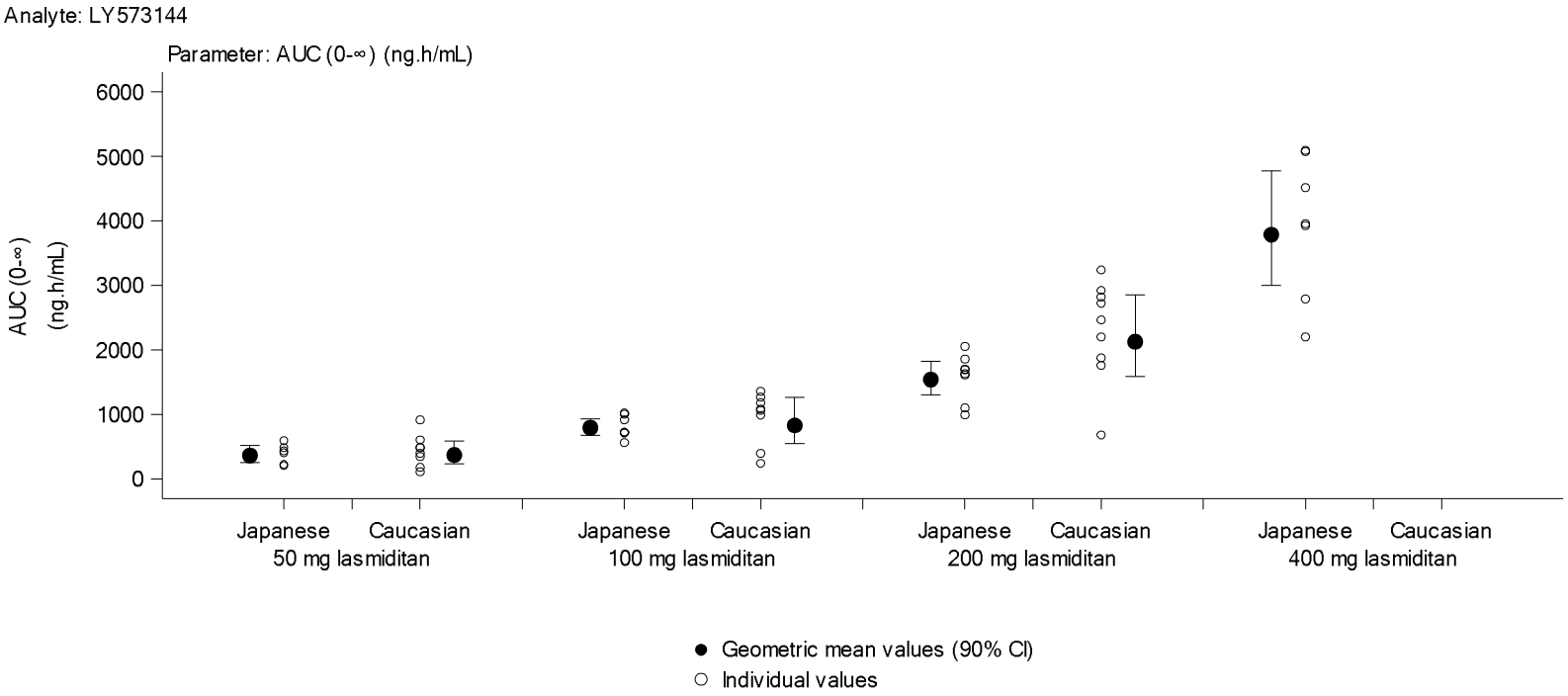
Source: LAIE 04 Body (CSR); Figures LAIE.7.8. and LAIE.7.10.

図 2.7.2.2-3　白人被験者にラスミジタンを単回経口投与後の C_{max}（左図）及び $AUC_{0-\infty}$（右図）の用量比例性の検討結果（LAIE 試験）



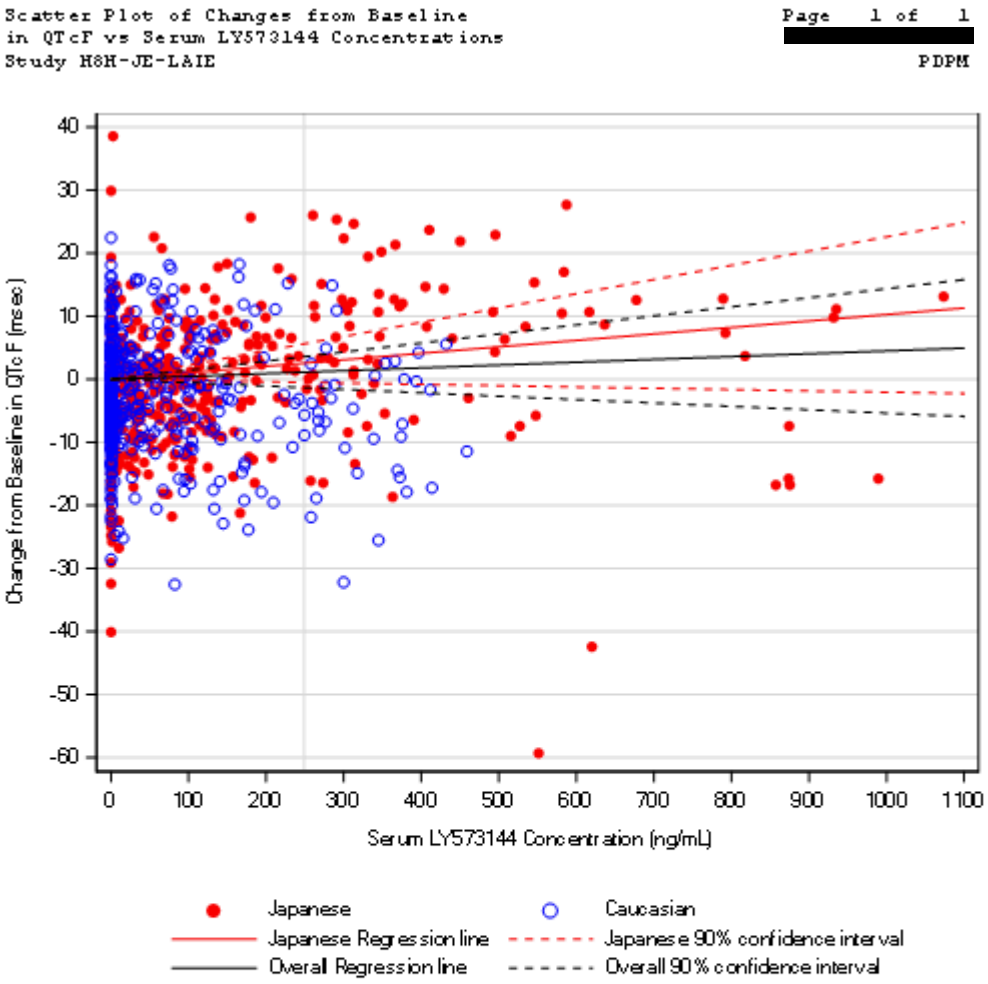
Abbreviations: CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration.

図 2.7.2.2-4　日本人被験者にラスミジタン 50、100、200 及び 400 mg を単回経口投与後、並びに白人被験者にラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後のラスミジタンの C_{max} の散布図（LAIE 試験）



Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CI = confidence interval.

図 2.7.2.2-5　日本人被験者にラスミジタン 50、100、200 及び 400 mg を単回経口投与後、
並びに白人被験者にラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後のラスミジタンの $AUC_{0-\infty}$の散布図（LAIE 試験）



Japanese Model: ΔQTcF = -2.78 + 0.010260*Concentration + Subject.
90% CI and p-value for slope: (-0.002065, 0.022585) [0.1708]
Overall Model: ΔQTcF = -2.63 + 0.004483*Concentration + Subject.
90% CI and p-value for slope: (-0.005390, 0.014356) [0.4549]
Abbreviations: CI= Confidence Interval; PK = Pharmacokinetics; QTcF = Fridericia's corrected QT interval.
Note 1: Subject was fitted as a random effect.
Note 2: Placebo data was included in the analysis by setting the concentrations to 0.
Note 3: Predicted double delta QTcF = Predicted delta QTcF at Cmax - Predicted delta QTcF at concentration of 0.
Note 4: The QTcF baseline is the mean of the average values of the triplicate assessments collected at -1 hour, -0.5 hours, and predose on Period 1, regardless of the treatment administrated in Period 1.
Japanese model: Delta QTcF = intercept + LYconc + race + LYconc*race, with subject level random effects (intercept, LYconc)
Overall model: Delta QTcF = intercept + LYconc, with subject level random effects (intercept, LYconc)

図 2.7.2.2-6　血漿中ラスミジタン濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との関係（LAIE 試験）

2.7.2.2.2.2　外国人被験者を対象とした試験

2.7.2.2.2.2.1　分布及び代謝を評価した試験

LAHH 試験では、[^{14}C]-ラスミジタンの吸収、代謝及び排泄を評価した。試験の概要を表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-4　外国人被験者を対象に[^{14}C]-ラスミジタンの吸収、代謝及び排泄を評価した試験（LAHH 試験）

対象集団	健康被験者 8 例
試験デザイン	[^{14}C]-ラスミジタンの吸収、代謝及び排泄を評価した非無作為化、非盲検試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	[^{14}C]-ラスミジタン 200 mg（約 100 μCi）を単回経口投与
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 312 時間後まで • 血漿及び全血中の総放射能濃度の PK • 血漿中ラスミジタンの PK • [^{14}C]-ラスミジタンの尿中及び糞便中排泄 • ラスミジタンの代謝物

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

<u>主な所見</u>

- 経口投与後、ラスミジタンは 2.0 時間の t_{max}（中央値）で吸収され、4.1 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で速やかに消失した。血漿中及び全血中の総放射能最大濃度には、それぞれ 2.5 及び 3.0 時間の t_{max}（中央値）で到達し、その後、それぞれ 9.6 及び 11.4 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。
- 全血中総放射能濃度に対する血漿中総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比は 0.948 であり、放射能濃度と赤血球数との関連性は低かった。血漿中総放射能曝露量に対するラスミジタンの $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）の割合は 13.1%であり、血漿中総放射能濃度は主としてラスミジタンの代謝物に由来することが示唆された。
- LC-MS/MS 法で血漿中の 5 つの代謝物［M8、(S,R)-M18、M7、(S,S)-M18 及び M3］を測定した結果、血漿中総放射能に対して代謝物が占める割合は、それぞれ 47.5%、10.5%、7.7%、2.1%及び 0.5%であった。
- 投与 312 時間後までに平均で総放射能の 95%が尿中及び糞便中に回収された。個々の被験者の回収率は 86%～101%であった。
- 総放射能の主な排泄経路は尿であり、ラスミジタン関連物質の尿中からの平均回収率は 86.8%と高く、ラスミジタンの吸収率が高いことが示された。
    - ラスミジタン未変化体の尿中排泄率は低く、投与量の 2.91%であった。
    - 投与量の約 66%が代謝物 M8（エナンチオマーS 体）として尿中に排泄された。その他に 14 種の代謝物（それぞれ投与量の 5%以下）が尿中から同定された。
- 微量（投与量の 1%未満）のラスミジタン未変化体が、1 例の糞便中に検出された。また、S-M8 を含む 3 種の代謝物が糞便中に検出された（投与量の 3%以下）。
- 同定されたラスミジタンの代謝物は、いずれも薬理活性を示さなかった。
    - 他の臨床試験 10 試験で解析したラスミジタン代謝物（M3、M8、M7 及び M18［(S,R)-M18 及び(S,S)-M18）］）の概要を第 2.7.2.3.1.4 項に示した。

2.7.2.2.2.2.2　外国人健康被験者を対象に PK、PD、安全性及び忍容性を評価した試験

健康被験者を対象とした用量漸増試験 3 試験（LACA、LAHS 及び LAHQ 試験）でラスミジタンの PK、PD、安全性及び忍容性を評価した。これらの試験から推定したラスミジタンの PK パラメータを第 2.7.2.5.2 項に示した。安全性及び忍容性の評価結果は、第 2.7.6.3 項、第 2.7.6.4 項及び第 2.7.6.5 項に示した。

2.7.2.2.2.2.2.1　外国人被験者を対象としたラスミジタンの用量漸増単回静脈内投与試験（LACA 試験）

対象集団	健康被験者 40 例
試験デザイン	被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験
ラスミジタンの投与方法	パート 1： ・3 投与期のクロスオーバーで、ラスミジタン 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。被験者は最大ラスミジタン 3 用量を投与。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 7 日以上。 パート 2： ・4 投与期のクロスオーバーで、ラスミジタン 30 又は 60 mg を 20 分かけて静脈内投与、あるいはラスミジタン 60 又は 120 mg を 60 分かけて静脈内投与。被験者は、ラスミジタンを 3 用量及びプラセボを 1 回投与。各投与期の間のウォッシュアウト期間は 6 日以上。 ・1 投与期に、180 mg を 60 分かけて静脈内投与。
ラスミジタンの PK サンプリング	投与 36 時間後まで
PD サンプリング	• B&L VAS • ARCI 質問票 • POMS • LSEQ 評価尺度の詳細な記述は第 2.7.2.5.2.3.1 項参照

Abbreviations: ARCI = Addiction Research Center Inventory; B&L = Bond & Lader; LSEQ = Leeds Sleep Evaluation Questionnaire; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; POMS = Profile of Mood Scale; VAS = visual analog scale.

<u>主な所見</u>

- 静脈内投与後、血漿中ラスミジタン濃度は二相性に消失し、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 3.35～4.34 時間であった（図 2.7.2.2-7）。
- 静脈内投与後の CL の幾何平均値は 51.9～69.0 L/h、V_z の幾何平均値は 277～381 L であり、評価した用量範囲で同様であった。
  - CL や V_z などの PK パラメータの CV（%）は、投与コホート間で 9.86%～27.8%の範囲であった。
- ラスミジタン曝露量は概ね用量に比例した（表 2.7.2.2-5）。
  - ラスミジタン 0.5～60 mg を 20 分間かけて静脈内投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、用量に比例して増加した。
  - ラスミジタン 60～180 mg を 60 分間かけて静脈内投与後の R_{dnm}（用量で標準化した幾

何平均値の比）は 1 を下回ったが、R_{dnm} の 90% CI は 1 を含んでいたことから、ラスミジタン曝露量は概ね用量に比例して増加したと結論付けた。

- ラスミジタンの中枢神経機能への影響を B&L VAS、ARCI 質問票、POMS 及び LSEQ を用いて評価した結果、20 分間の静脈内投与では 20 mg まで、60 分間の静脈内投与では 180 mg まで、ラスミジタンの明らかな影響は認められなかった。

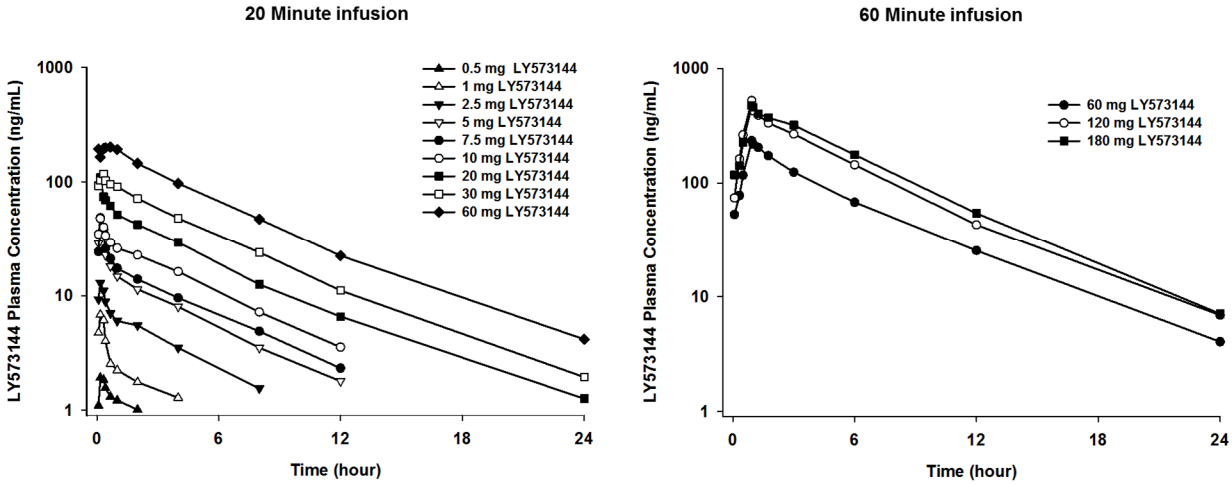


図 2.7.2.2-7　ラスミジタンを 20 分（左図）又は 60 分（右図）かけて静脈内投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値）（片対数目盛）（LACA 試験）

表 2.7.2.2-5　用量比例性の統計解析結果（LACA 試験）

Infusion Time (h)	Dose Range (mg)	PK Parameter	Slope Estimate (90% CI)	Increase in Exposure per Doubling of Dose
0.33	0.5 to 60	C_{max} (ng/mL)	1.03 (0.95, 1.10)	2.04 (1.93, 2.14)
		AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1.08 (1.03, 1.13)	2.12 (2.05, 2.19)
1	60 to 180	C_{max} (ng/mL)	0.75 (0.38, 1.12)	1.68 (1.30, 2.18)
		AUC(0-∞) (ng·h/mL)	0.89 (0.69, 1.09)	1.85 (1.61, 2.19)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; PK = pharmacokinetics.
Model: Log(PK)=intercept+beta*Log(Dose) + randomSubject_Intercept + randomSubject_slope*Log(Dose)
Source: LACA CSR Table LACA.14.7.

2.7.2.2.2.2.2.2　外国人被験者を対象としたラスミジタンの用量漸増単回経口投与又は[redacted]投与試験（LAHS 試験）

対象集団	健康被験者 60 例	
試験デザイン	被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験	
ラスミジタンの用量及び投与方法	経口投与	[redacted]投与
	25～400 mg を単回投与	1～32 mg を単回投与
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 30 時間後まで	

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

LAHS 試験では血漿中薬物濃度を異なる分析法（COLHPP_7874-103 及び 144HPP_7874-120）で 2 回測定したため、両分析法で測定された薬物濃度のデータから 2 セットの PK パラメータが算出された。これらの分析法は良好に一致することが既に示されている（第 2.7.1.1.2.2 項）。このことは、それぞれの分析法によるデータを含む解析用データセットを用いた PopPK 解析で、経口投与 PK モデルから推定したパラメータに違いがなかったことからも裏付けられた。

<u>主な所見</u>

- ラスミジタン経口液剤を投与後、ラスミジタンは 1.00～2.17 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、4.1～5.4 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した（図 2.7.2.2-8）。
- CL/F の幾何平均値は 145.6～178.9 L/h、V_z/F の幾何平均値は 902.2～1128 L であり、評価した用量範囲で同程度であった。CL/F や V_z/F などの PK パラメータの CV（%）は、投与コホート間で 12.8%～66.9%の範囲であった。
- ラスミジタン 25～400 mg の用量範囲で、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は用量依存的に増加した（図 2.7.2.2-9）。200 mg を超える用量では用量比例性から乖離を示す観測値が多くみられた。R_{dnm} の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲には完全には含まれておらず重なったため、用量に比例するか否かを厳密に結論付けることはできなかった（表 2.7.2.5-6）。
- [redacted]投与後の PK は、経口投与後の PK と同様であった。

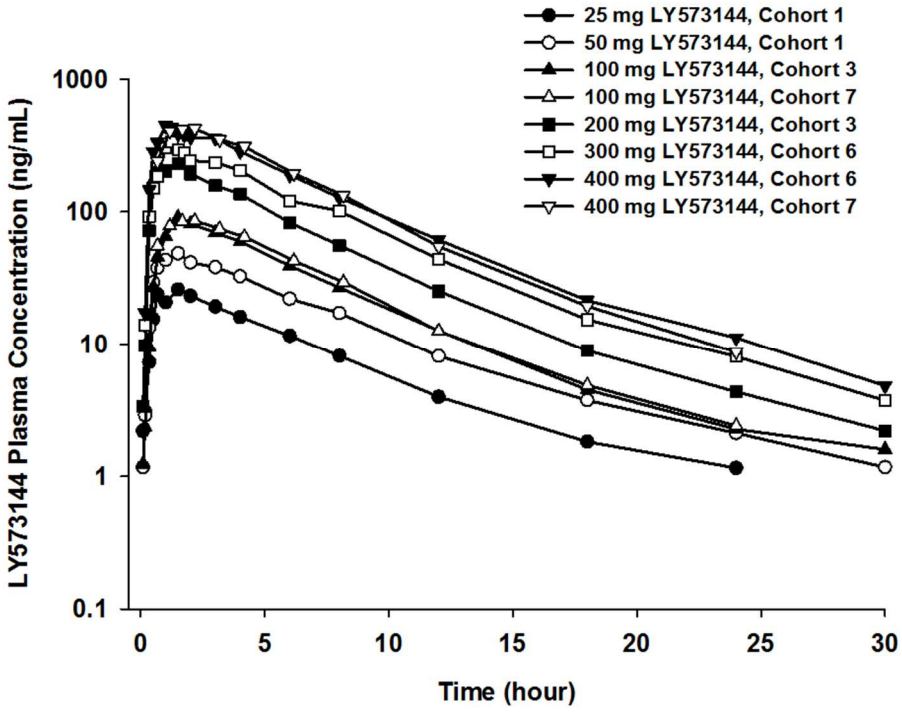
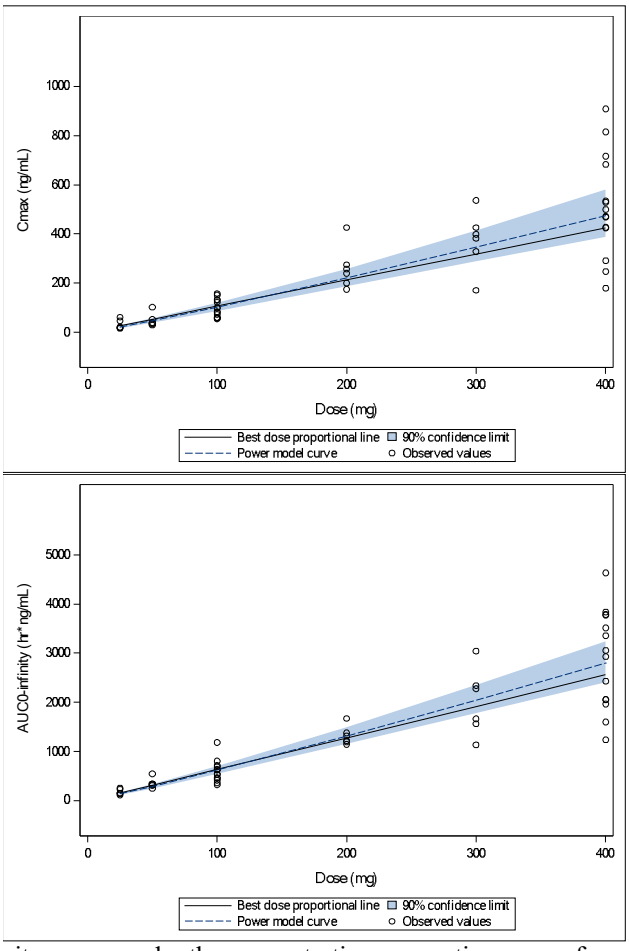


図 2.7.2.2-8　ラスミジタン 25～400 mg 単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値）（LAHS 試験）



Abbreviations: AUC0-infinity = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: The best dose proportional line represents the line of unity. Power model was defined as log(PK) using log(dose). The shaded region represents the 90% confidence limits of the power model fit.
Source: Study 102/LAHS CSR Addendum Figures 7 and 9.

図 2.7.2.2-9　ラスミジタン単回経口投与後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）の用量比例性（LAHS 試験）

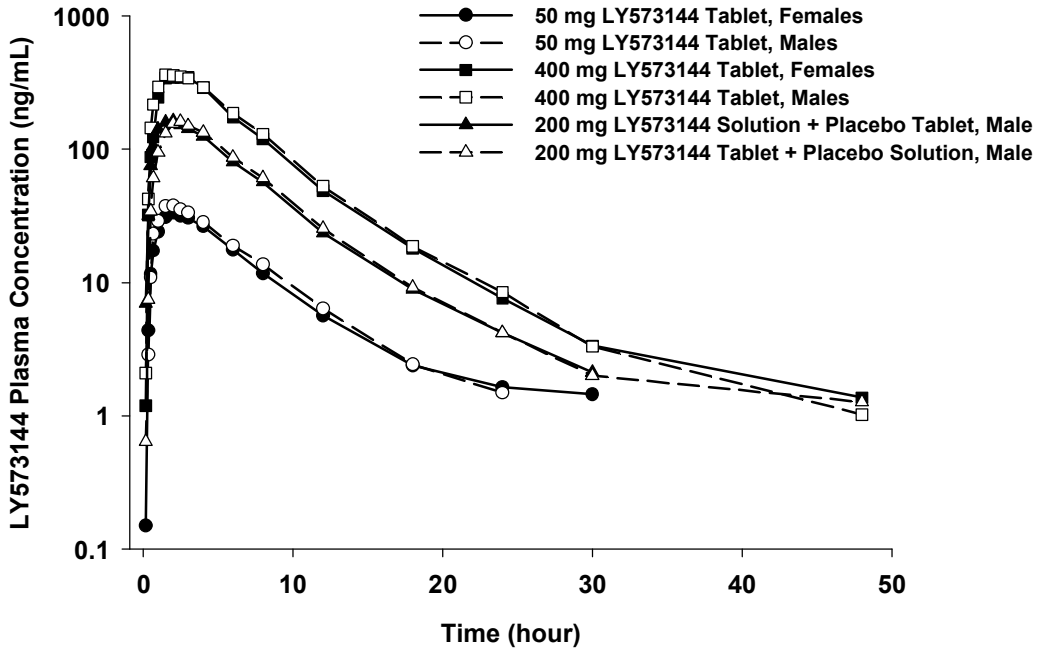
2.7.2.2.2.2.2.3　外国人被験者を対象としたラスミジタンの経口液剤及び錠剤を単回経口投与後の PK 評価試験（LAHQ 試験）

対象集団	健康被験者 28 例
試験デザイン	2 パート、無作為化、2 期クロスオーバー、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照試験 パート 1：ラスミジタン 200 mg の経口液剤及び錠剤を経口投与後の相対的バイオアベイラビリティの評価（男性 28 例）（第 2.7.1.2 項参照） パート 2：ラスミジタン 50 及び 400 mg の錠剤を経口投与後の PK の評価（ウォッシュアウト期間 1 週間以上）［男性 14 例（13 例はパート 1 から参加及び 1 例は新規に組入れ）、女性 14 例］
ラスミジタンの用量及び投与方法（パート 2）	50 及び 400 mg を単回経口投与
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 72 時間後まで

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

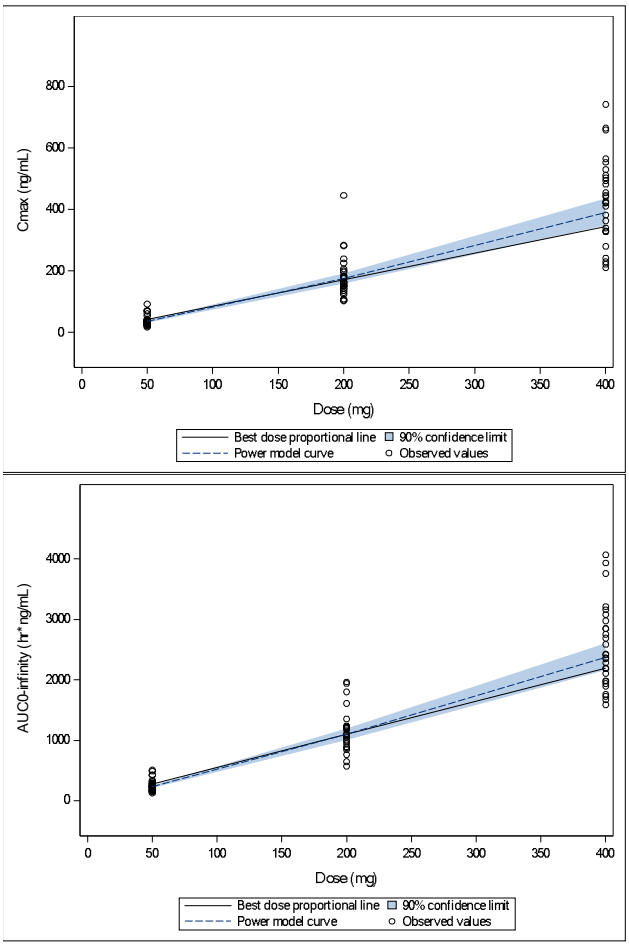
<u>主な所見</u>

- ラスミジタンを錠剤として単回経口投与後、ラスミジタンは 2.0～2.5 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、4.18～4.40 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した（図 2.7.2.2-10）。
- ラスミジタン 50～400 mg の用量範囲で、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は用量依存的に増加した（図 2.7.2.2-11）。しかし、R_{dnm} の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲には完全には含まれておらず、用量に比例するか否かを結論付けることはできなかった（表 2.7.2.5-7）。
- ラスミジタンの 50 及び 400 mg を錠剤として投与後の PK パラメータを男女で比較した結果、性別は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた（図 2.7.2.2-10）。



LY573144 = lasmiditan
Source: COL MIG-103/H8H-CD-LAHQ CSR Figure 11-2.

図 2.7.2.2-10 ラスミジタン 50、200 及び 400 mg を錠剤として、200 mg を液剤として、単回経口投与後の男女別の血漿中ラスミジタン濃度推移（平均値）（LAHQ 試験）



Abbreviations: AUC0-infinity = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: The best dose proportional line represents the line of unity. Power model was defined as log(PK) using log(dose). The shaded region represents the 90% confidence limits of the power model fit.
Source: Study 103/LAHQ CSR Addendum Figures 1 and 3.

図 2.7.2.2-11　ラスミジタンを単回経口投与後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）の用量比例性（LAHQ 試験）

2.7.2.2.2.2.2.4　外国人被験者を対象としたラスミジタンの反復漸増投与後の PK 評価試験（LAHE 試験）

対象集団	健康被験者 70 例
試験デザイン	被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、プラセボ対照、反復漸増投与試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	コホート 1：ラスミジタン 200 mg とプラセボ 1 日 1 回 7 日間投与の比を 7：3（40 例） コホート 2：ラスミジタン 400 mg とプラセボ 1 日 1 回 7 日間投与の比を 1：1（30 例）
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 24 時間後まで

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

LAHE 試験では、健康被験者にラスミジタンを 1 日 1 回経口投与後の安全性、忍容性、PK 及び退薬症状が生じる可能性を評価した。薬物相互作用の評価結果を第 2.7.2.2.2.2.5 項に、退薬症状の評価結果を第 2.7.2.2.2.2.7 項に記載した。また、PK パラメータを第 2.7.2.5.2.6 項に、安全性及び忍容性の評価結果を第 2.7.6.16 項に示した。

主な所見

- ラスミジタン 200 及び 400 mg を 1 日 1 回投与後、約 2 時間で C_{max} に到達した。
- ラスミジタン 200 及び 400 mg の用量で、Day 2 の評価完了時点までに定常状態に到達した。1 日 1 回反復投与に伴うラスミジタン濃度の蓄積は認められなかった。
- ラスミジタン 200 及び 400 mg 反復投与後の定常状態の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何平均値は、概ね用量比例的に増加した。
- 代謝物の定性的プロファイリングから、ラスミジタンを 400 mg/日以下の用量で反復経口投与後のヒト尿中のラスミジタンの代謝物プロファイルは変化しないことが示された。

2.7.2.2.2.2.3 外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価試験

外国人片頭痛患者を対象にラスミジタンの PK を評価した 2 試験の試験デザインを表 2.7.2.2-6 に要約した。各試験の PK パラメータを第 2.7.2.5.2.7 項及び第 2.7.2.5.2.8 項に示した。

表 2.7.2.2-6 外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価試験

試験番号	LAHC	LAHM
開発の相	1	2
対象集団	片頭痛患者 16 例	片頭痛患者 130 例
試験デザイン	多施設共同試験 投与期 1：片頭痛発作中 投与期 2：発作間欠期（片頭痛症状を呈していない） （投与期の間のウォッシュアウト期間 1 週間以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	200 mg を単回経口投与	2.5～45 mg を 20 分かけて静脈内投与
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 72 時間後まで	投与前及び静脈内投与開始 4 時間後まで
ラスミジタンの PD サンプリング	NA	静脈内投与開始 4 時間後まで • 頭痛改善が認められた被験者の割合 • 頭痛消失が認められた被験者の割合

Abbreviation: NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics.

2.7.2.2.2.2.3.1 外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価試験（LAHC 試験）

主な所見

- 片頭痛発作中に投与後（投与期 1）及び発作間欠期中に投与後（投与期 2）、ラスミジタンは速やかに吸収された（表 2.7.2.2-7）。投与期 1 と投与期 2 の t_{max} の中央値に、統計学的な

有意差は認められなかった。

- 片頭痛発作がラスミジタンの曝露量に及ぼす影響は小さく、発作間欠期中と比較して片頭痛発作中の C_{max} は 2.6%減少し、$AUC_{0-\infty}$は 9.5%増加した。これらのラスミジタン曝露量の投与期での差は統計学的に有意でなく、臨床的に重要でないと考えられた（表 2.7.2.2-7）。
- これらのデータより、片頭痛発作中と発作間欠期中でラスミジタンの PK は同様と考えられた。

表 2.7.2.2-7 片頭痛発作中（投与期 1）及び発作間欠期中（投与期 2）にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の PK パラメータ推定値の統計解析結果（LAHC 試験）

Parameter	Units	During Migraine Attack (Period 1) (N=16)	During Interictal Period (Period 2) (N=16)	During Interictal Period (Period 2): During Migraine Attack (Period 1) (90% CI)	
		Geometric LS Mean		Ratio of Geometric LS Mean	
AUC(0-t_{last})	ng·h/mL	1545	1591	1.03 (0.915, 1.16)	
AUC(0-∞)[a]	ng·h/mL	1513	1656	1.09 (0.994, 1.21)	
C_{max}	ng/mL	233	227	0.976 (0.863, 1.10)	
		Median		Median Difference (90% CI)	p-value
t_{max}	h	1.77	2.08	0.550 (-0.500, 1.03)	0.342

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}.

[a] AUC(0-∞) included 13 subjects in Period 1 and 14 subjects in Period 2.

Source: CSR LAHC, Table LAHC.7.7.

2.7.2.2.2.2.3.2 外国人片頭痛患者を対象とした PK 評価を含む第 2 相試験（LAHM 試験）

LAHM 試験の主な目的は、ラスミジタン静脈内投与後の有効性及び安全性を評価することであった。有効性の結果を第 2.7.3.2.2.1 項、安全性の結果を第 2.7.6.21 項に要約した。ラスミジタンの PK パラメータの推定値を第 2.7.2.5.2.8 項に示した。LAHM 試験では血漿中薬物濃度を異なる分析法（COLHPP_7874-103 及び 144HPP_7874-120）を用いて 2 回測定したため、両分析法による薬物濃度データから PK パラメータが算出された。両分析法から得られたデータは良好に一致することが既に示されている（第 2.7.1.1.2.2 項）。このことは、2 つの分析法のデータセットをそれぞれ用いて構築した静脈内投与 PopPK モデルでのパラメータ推定値の差が、総じて 10%以内であることからも裏付けられた。

<u>主な所見</u>

- C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の変動は大きかったが、ラスミジタンの静脈内投与後の曝露量は 2.5～45 mg の用量範囲で概ね用量の増加に伴って増加した。
- 薬物濃度データは投与 4 時間後までしか得られなかったため、用量比例性であることは統計学的に確認できなかった。なお、濃度データは PopPK 解析に用い、濃度－反応解析の結果を第 2.7.2.3 項に示した。

2.7.2.2.2.2.4　内因性要因の影響

臨床試験 4 試験でラスミジタン経口投与後の PK 及び PD（血圧）に及ぼす年齢、肝機能障害及び腎機能障害の影響を評価した。LAHA、LAIG、LAHF 及び LAHN 試験のデザイン及び評価した対象集団を表 2.7.2.2-8 に要約した。各試験の統計解析結果及び主な所見を示す。全被験者が 65 歳以上の LAIG 試験では、ラスミジタンの PK に及ぼす年齢の影響は統計学的に評価しなかった。各試験の PK パラメータの要約を第 2.7.2.5.2 項に示した。

表 2.7.2.2-8　ラスミジタンの PK に及ぼす内因性要因の影響を評価した試験

	内因性要因の評価			
	年齢	年齢	肝機能障害	腎機能障害
試験番号	**LAHA**	**LAIG**	**LAHF**	**LAHN**
対象集団	グループ 1：高齢健康被験者（65 歳以上）18 例 グループ 2：若年健康被験者（18～45 歳、人種、性別、BMI をグループ 1 の被験者とマッチさせた）17 例	高齢健康被験者（65 歳以上）36 例	グループ 1：軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス A）8 例 グループ 2：中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh クラス B）8 例 グループ 3：正常肝機能被験者 8 例 [a]	グループ 1：正常腎機能被験者（eGFR 90 mL/minute/1.73 m^2 以上）8 例 [a] グループ 2：重度腎機能障害被験者（eGFR 30 mL/minute/1.73 m^2 未満）8 例
試験デザイン	単一施設 グループ 1：二重盲検、無作為化、2 種類の投与（ラスミジタン及びプラセボ）、2 期クロスオーバー（投与期の間に 3～10 日間のウォッシュアウト期間） グループ 2：非盲検、1 投与（ラスミジタン）、1 期	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、3 種類の投与（ラスミジタン 100 及び 200 mg 並びにプラセボ）、3 期クロスオーバー試験（投与期の間に 48 時間のウォッシュアウト期間）	多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験	多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	200 mg 単回投与	100 又は 200 mg 単回投与	200 mg 単回投与	200 mg 単回投与
PK サンプリング	投与前及び投与 48 時間後まで	投与前及び投与 48 時間後まで	投与前及び投与 36 時間後まで	投与前及び投与 36 時間後まで
PK の統計解析結果	表 2.7.2.2-9	NA	表 2.7.2.2-10	表 2.7.2.2-11

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics.

a 被験者は、年齢（±10 歳）、体重（±20%）及び性別を、肝機能障害を有する被験者（LAHF 試験）又は重度の腎機能障害を有する被験者（LAHN 試験）の併合した平均値にマッチさせた。

LAHF 試験は、FDA ガイダンス「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」（FDA 2003）に従ってデザインした。投与群の割付けは、Child-Pugh 分類（Child and Turcotte 1964; Pugh et al. 1973）による肝機能障害の程度に基づいた。LAHF 試験では重度肝機能障害被験者の影響を評価しなかった。

LAHN 試験は、FDA ガイダンス案「Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling」（FDA 2010）に従ってデザインした。投与群の割付けは、eGFR で分類した腎機能障害の程度に基づいた。LAHN 試験は適応的デザインを適用し、グループ 1（正常腎機能被験者）と比較してグループ 2（重度腎機能障害被験者）の安全性又はラスミジタンの曝露量に臨床的に重要な変化が認められた場合に、軽度及び中等度腎機能障害被験者を組み入れることとした。結果として、グループ 1 と比較してグループ 2 でラスミジタンの曝露量又は安全性に臨床的に重要な変化は認められなかったため（第 2.7.2.2.2.2.4.4 項、「主な所見」参照）、試験デザインの縮小に関する FDA ガイダンスに従い、軽度及び中等度腎機能障害被験者は組み入れなかった。

2.7.2.2.2.2.4.1 ラスミジタンの PK 及び血圧に及ぼす年齢の影響（LAHA 試験）

主な所見

- ラスミジタン 200 mg は経口投与後、速やかに吸収された。ラスミジタンの C_{max} に、高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な差は認められず、t_{max} にも顕著な差は示されなかった（表 2.7.2.2-9）。
- ラスミジタン 200 mg を経口投与後、ラスミジタンの $AUC_{0-\infty}$は、高齢被験者で若年被験者より 26%増加し、統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.2.2-9）。
  - $AUC_{0-\infty}$の増加は、高齢被験者で CL/F が低下（若年被験者 102 L/h に対して 80.5 L/h）及び $t_{1/2}$ がわずかに延長したこと（若年被験者 4.10 時間に対して 5.46 時間）による可能性が示唆された（第 2.7.2.5.2.9 項）。V_z/F 値は、両被験者間で同程度であった（高齢被験者 634 L 及び若年被験者 602 L）。
  - $AUC_{0-\infty}$の増加の程度（26%）は、個体間変動（30%～44%）の範囲内に含まれた。
- ラスミジタン 200 mg を投与後、定点測定で血圧を評価した結果、高齢被験者で臥位 SBP が上昇し、投与後 1.5 時間で最大となり、14.5 mmHg（平均値）の上昇を示したのに対し、プラセボ群では最大で 3.8 mmHg の上昇であった。臥位 SBP（平均値）は投与後 3 時間でベースライン値に戻った（詳細は、第 2.7.6.10 項参照）。

結論

高齢被験者のラスミジタンの AUC は、若年被験者と比較して増加したものの、増加の程度は、個体間変動の範囲内であった。高齢被験者と若年被験者の間で、C_{max} に統計学的に有意な差は認められず、t_{max} にも顕著な差は示されなかった。ラスミジタンを投与後、定点測定で血圧を評価した結果、高齢被験者で血圧の上昇がみられたが、上昇は一時的なものであった。以上より、ラスミジタンの曝露量に、若年被験者と高齢被験者との間で臨床的に重要な差はないと考えた。

しかしながら、定点測定で血圧を測定した本試験の結果を踏まえ、ABPM を用いて更に血圧の変化を評価することとした。LAIG 試験で、高齢被験者に ABPM を装着し、ラスミジタン投与後 24 時間の血圧への影響を評価した。

表 2.7.2.2-9　ラスミジタンの PK に及ぼす年齢の影響（LAHA 試験）

Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
LAHA (Age)	C_{max} (ng/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	368	Elderly/Young	1.21	(0.962, 1.52)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	304				
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2480	Elderly/Young	1.26	(1.03, 1.55)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	1970				
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2460	Elderly/Young	1.27	(1.03, 1.56)	
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	1940				
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Elderly Adults (≥65 years) 200 mg	18	2.00	Elderly/Young	0.50	(0.00, 0.50)	0.0254
		Young Adults (<45 years) 200 mg	17	2.00				

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Models: Log-transformed C_{max}, AUC(0-∞), and AUC(0-t_{last}) were evaluated in a linear mixed-effects model with a fixed effect of age (elderly, young). A Wilcoxon rank sum test was used for the analysis of t_{max}.

2.7.2.2.2.2.4.2 高齢被験者を対象としたラスミジタンの PK 及び血圧の評価（LAIG 試験）

主な所見

- LAIG 試験での高齢被験者のラスミジタン 100 又は 200 mg 経口投与後の PK（第 2.7.2.5.2.10 項）は、LAHA 試験での結果と一貫していた。
- LAIG 試験では FDA のガイダンス案「Assessment of Pressor Effects of Drugs」（FDA 2018）に従って ABPM を用いて血圧を評価した。定点測定の LAHA 試験では高齢被験者に投与後 1.5 時間で最大となる血圧上昇が認められたのに対し、ABPM による反復測定（LAIG 試験）では臨床的に意味のある血圧上昇は認められなかった。また、LAIG 試験では、SBP のベースラインからの変化量に関してラスミジタンのプラセボに対する非劣性が示された。
  - 各投与群で、SBP のベースラインからの変化量の平均値を投与後 24 時間の間、1 時間毎に算出した。
  - SBP のベースラインからの変化量（平均値）の最大上昇は投与後 4 時間以内に認められ、ラスミジタン 100 mg、200 mg 又はプラセボ投与で、それぞれ 9.7 mmHg、6.6 mmHg、7.3 mmHg であった。治験薬投与後早期に認められたこれらの上昇の程度は投与群間で類似しており、ラスミジタン投与後に臨床的に意味のある血圧上昇は認められなかった。
  - 算出された 1 時間毎の 24 個の SBP のベースラインからの変化量（平均値）の中で、最も高い平均値を最高時間別平均値とした。主要解析の結果、SBP のベースラインからの変化量の最高時間別平均値でのプラセボとの差の 95%CI 上限は、ラスミジタン 100 又は 200 mg のいずれも 10 mmHg を下回っていた。したがって、SBP のベースラインからの変化量に関して、ラスミジタン 100 及び 200 mg のプラセボに対する非劣性が示された。
  - 反復測定解析の結果から、投与 24 時間後までのすべての時点で、ラスミジタン 100 又は 200 mg とプラセボ投与後での SBP のベースラインからの変化量の時間別平均値の差は 10 mmHg 未満であった。
- 安全性に関連する血圧へのラスミジタンの影響の詳細は第 2.7.4.4 項に記載した。なお、ラスミジタン 100 及び 200 mg を高齢被験者に投与後の忍容性は良好であった。

結論

LAIG 試験では、LAHA 試験で認められた高齢健康被験者でのラスミジタンの投与と血圧上昇との関連性は示されなかった。

2.7.2.2.2.2.4.3 ラスミジタンの PK に及ぼす肝機能障害の影響（LAHF 試験）

主な所見

- ラスミジタン 200 mg 経口投与後の t_{max} の中央値は、正常肝機能被験者の 2.52 時間に対して中等度肝機能障害被験者で 1.38 時間と短縮した。ラスミジタンの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、正常肝機能被験者の 5.09 時間に対して中等度肝機能障害被験者で 7.82 時間と延長した。
  - ラスミジタンの t_{max} の中央値は、正常肝機能被験者と軽度肝機能障害被験者との間で統計学的に有意な差は認められなかったが、正常肝機能被験者と中等度肝機能障害被験

者との間では統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.2.2-10）。

- 肝機能障害被験者で t_{max} の短縮及び $t_{1/2}$ の延長傾向がみられ、ラスミジタンの曝露量が増加したものの、C_{max} 及び AUC の増加は統計学的に有意ではなかった（表 2.7.2.2-10）。
  - 正常肝機能被験者と比較して、ラスミジタンの C_{max} の幾何平均値は軽度及び中等度肝機能障害被験者でそれぞれ 19%及び 33%上昇し、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ 11%及び 35%増加したものの、統計学的に有意な差は認められなかった。
  - これらのラスミジタンの曝露量の増加の程度は個体間変動（25%～59%）の範囲内に含まれ、曝露量の増加による安全性の問題は認められなかった（第 2.7.6.9 項参照）ことから、臨床的に重要な変化ではないと判断した。
- 軽度及び中等度肝機能障害がラスミジタンの曝露量に統計学的に有意又は臨床的に重要な影響を及ぼさなかったことは、肝機能分類（Child-Pugh スコア）とラスミジタンの C_{max}、AUC 及び CL/F に重要な関連性が示されなかったことからも支持された（詳細は第 5.3.3.3.2 項 LAHF 試験 CSR 参照）。

結論

軽度及び中等度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者との間でラスミジタンの曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.2.2-10　ラスミジタンの PK に及ぼす肝機能障害の影響（LAHF 試験）

Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
114/LAHF (Hepatic Impairment)	C_{max} (ng/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	220	Mild/Normal	1.19	(0.785, 1.79)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	261	Moderate/Normal	1.33	(0.901, 1.98)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	294	Mild/Moderate	0.889	(0.538, 1.47)	
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	1610	Mild/Normal	1.11	(0.778, 1.60)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	1790	Moderate/Normal	1.35	(0.837, 2.17)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	2170	Mild/Moderate	0.826	(0.499, 1.37)	
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Normal hepatic function 200 mg	8	1590	Mild/Normal	1.10	(0.767, 1.59)	
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	1750	Moderate/Normal	1.31	(0.816, 2.12)	
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	2080	Mild/Moderate	0.840	(0.509, 1.39)	
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Normal hepatic function 200 mg	8	2.52	Mild - Normal	-0.875	(-1.75, 0.00)	0.1315
		Mild hepatic impairment 200 mg	8	2.00	Moderate - Normal	-1.38	(-2.00, 0.75)	0.0079
		Moderate hepatic impairment 200 mg	8	1.38	Mild - Moderate	0.625	(0.00, 1.25)	0.2045

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Models: Log-transformed C_{max}, AUC(0-∞), and AUC(0-t_{last}) were evaluated in a linear mixed-effects model with a fixed effect of hepatic function (moderate, mild, normal). A Wilcoxon rank sum test was used for the analysis of t_{max}.

2.7.2.2.2.2.4.4 ラスミジタンの PK に及ぼす腎機能障害の影響（LAHN 試験）

主な所見

- ラスミジタン 200 mg を経口投与後、速やかに吸収され、正常腎機能被験者と重度腎機能障害被験者との間で曝露量に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-11）。$t_{1/2}$ の幾何平均値も両被験者間で同程度であった（正常腎機能被験者 4.19 時間及び重度腎機能障害被験者 4.43 時間）。
- 投与 36 時間後までのラスミジタン未変化体の平均尿中排泄率（%）は、重度腎機能障害被験者で 2%未満（累積 F_e）、正常腎機能被験者で 4%未満であった。
- ラスミジタンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、正常腎機能被験者と比較して重度腎機能障害被験者でそれぞれ 13%及び 18%増加したが、1 群 8 例という少ない集団での検討であるものの統計学的に有意ではなかった（表 2.7.2.2-11）。
    - これらのラスミジタンの曝露量の増加の程度は個体間変動（32%～44%）の範囲内に含まれ、曝露量の増加による安全性の問題が認められなかった（第 2.7.6.8 項参照）ことから、臨床的に重要な変化ではないと判断した。
    - 重度腎機能障害がラスミジタンの曝露量に統計学的かつ臨床的に重要な影響は及ぼさないことは、腎機能（すなわち、eGFR 及びクレアチニンクリアランス）分類とラスミジタンの C_{max}、AUC 及び CL/F に有意な関連性が示されなかったことからも支持された（詳細は第 5.3.3.3.1 項 LAHN 試験 CSR 参照）。

結論

重度腎機能障害被験者と正常腎機能被験者との間でラスミジタンの曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。

表 2.7.2.2-11　ラスミジタンの PK に及ぼす腎機能障害の影響（LAHN 試験）

Study (Intrinsic Factor Evaluated)	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison (Test/Reference)	Ratio of Geometric LS Means	90% CI	
113/LAHN (Renal Impairment)	C_{max} (ng/mL)	Normal renal function 200 mg	8	259	Severe/Normal	1.13	(0.806, 1.58)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	293				
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Normal renal function 200 mg	8	1600	Severe/Normal	1.18	(0.851, 1.64)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	1890				
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	Normal renal function 200 mg	8	1580	Severe/Normal	1.18	(0.848, 1.63)	
		Severe renal impairment 200 mg	8	1870				
	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Median	Difference (Test/Reference)	Median of Difference	90% CI	p-value
	t_{max} (h)	Normal renal function 200 mg	8	2.50	Severe/Normal	0.375	(-0.50, 1.25)	0.4684
		Severe renal impairment 200 mg	8	1.78				

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Models: Log-transformed C_{max}, AUC(0-∞), and AUC(0-t_{last}) were evaluated in a linear mixed-effects model with a fixed effect of renal function (severe, normal). A Wilcoxon rank sum test was used for the analysis of t_{max}.

2.7.2.2.2.2.5　薬物相互作用試験

臨床試験

臨床試験 5 試験で健康被験者を対象に薬物相互作用を評価した。LAHD、LAHI、LAHU、LAHT 及び LAHE 試験の試験デザインを表 2.7.2.2-12 に要約した。各試験の PK パラメータの要約は、第 2.7.2.5.2 項に記載した。

4 試験の薬物相互作用試験では、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）］の PK 及び PD（脈拍などのバイタルサイン又は有害事象プロファイル）に及ぼすラスミジタンの影響を評価した。これらの試験では、ラスミジタン経口投与後の PK に及ぼす上記薬剤の影響も評価した。

- プロプラノロールは非選択的アドレナリンβ受容体遮断薬であり、片頭痛の発症抑制に使用される［インデラル錠®10 mg 添付文書（2015）］。
- スマトリプタンは選択的 5-$HT_{1B/1D}$ 受容体作動薬であり、片頭痛治療に使用される［イミグラン錠 50 添付文書（2019）］。
- トピラマートはスルファマート構造を有する単糖であり、米国では片頭痛の予防に使用される［Topamax®（トピラマート）米国添付文書（2018）］。

ラスミジタン及び上記薬剤の代謝経路は多様なことから、臨床的に意味のある PK の相互作用が生じる可能性は低いと推測された。

これらの試験のプロプラノロール、スマトリプタン及びトピラマートの投与量は、片頭痛の治療又は予防に使用される臨床用量を選択した。これらの試験では、ラスミジタンと使用した市販製剤との併用投与後の安全性も評価した。特に心血管への影響に注目し、詳細を各試験の第 2.7.6 項で考察した。

薬物相互作用試験 5 試験のうちの LAHE 試験で、CYP 基質の薬剤カクテルの PK に及ぼすラスミジタンの影響を評価した。薬剤カクテルには、カフェイン（CYP1A2 の基質）、ミダゾラム（CYP3A の基質）及びトルブタミド（CYP2C9 の基質）を使用した。

PBPK モデル評価

ラスミジタンの薬物相互作用の可能性を、CYP3A4（SimCYP、Version 16）、CYP2D6（SimCYP、Version 17）及び P-gp（SimCYP、Version 17）の 3 つの PBPK モデルを用いて予測した。最初に、透過性試験及び溶出試験で得たデータ並びに複数の臨床試験（静脈内投与及び経口投与）で得たラスミジタン及びその 3 つの主要代謝物の PK データを統合したデータを用いて、in-house SimCYP モデルを構築した。

In vitro での CYP 阻害作用試験の結果、ラスミジタンは CYP2D6 を阻害する可能性が示された（第 2.7.2.2.1.4.1 項）。ラスミジタンと CYP2D6 との薬物相互作用を予測するため、CYP2D6 のプローブ基質として知られるデキストロメトルファンの曝露量に及ぼすラスミジタンの影響を PBPK モデルで評価した。

ラスミジタンとトピラマート（CYP3A4 の基質）との薬物相互作用の可能性を予測するため、既知のトピラマートとカルバマゼピン（既知の CYP3A 誘導剤）との相互作用に基づき PBPK モ

デルを構築した。LAHT 試験ではラスミジタン 200 mg 単回投与後のトピラマートの曝露量に及ぼす影響を評価したのに対し、SimCYP モデルではラスミジタン 1 日 1 回 200 mg の 8 回反復投与がトピラマートの曝露量に及ぼす影響を予測した。

In vitro でのトランスポーターを介した相互作用試験の結果、ラスミジタン 200 mg の経口投与で、小腸の P-gp を阻害する可能性が示唆された（第 2.7.2.2.1.4.4 項）。ラスミジタンと P-gp との薬物相互作用を予測するため、P-gp のプローブ基質として知られるジゴキシンの曝露量に及ぼすラスミジタンの影響を PBPK モデルで評価した。

表 2.7.2.2-12　ラスミジタンの薬物相互作用を評価した臨床試験

	併用薬				CYP 基質（カフェイン、トルブタミド及びミダゾラム）
	プロプラノロール	スマトリプタン	スマトリプタン	トピラマート	
試験番号	**LAHD**	**LAHI**	**LAHU**	**LAHT**	**LAHE**
試験デザイン	非盲検、固定順序試験	無作為化、二重盲検、3 種類の投与（ラスミジタン単独、スマトリプタン単独及びラスミジタン＋スマトリプタン）、3 期クロスオーバー	無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、4 種類の投与（プラセボ＋プラセボ、プラセボ＋ラスミジタン、プラセボ＋スマトリプタン及びラスミジタン＋スマトリプタン）、4 期クロスオーバー	プラセボ対照、固定順序試験 トピラマートは非盲検下で投与、並びにラスミジタン及びプラセボは被験者及び治験担当医師盲検	プラセボ対照、固定順序試験
対象集団	健康被験者 44 例	健康被験者 42 例	健康被験者 40 例	健康被験者 30 例	薬物相互作用コホート：健康被験者 40 例
ラスミジタンの用量及び投与方法	Day 1 及び 9 に 200 mg を単回投与	Day 1 に 200 mg を単回投与（ラスミジタンを投与するコホート）	Day 1 に 200 mg を単回投与（ラスミジタンを投与するコホート）	Day 1 及び 14 に 200 mg を単回投与	Day 1～7 に 200 mg を単回投与
併用薬の用量及び投与方法	Day 4～10 にプロプラノロール 160 mg（80 mg bid）投与	Day 1 にスマトリプタン 100 mg を単回投与（スマトリプタンを投与するコホート）	Day 1 にスマトリプタン 100 mg を単回投与（スマトリプタンを投与するコホート）	Day 3～13 の期間に、トピラマート 25 mg/日で投与を開始し、100 mg（50 mg bid）まで漸増、Day 14 に 50 mg を最終投与	Day -3 及び 7 に薬剤カクテル（カフェイン 100 mg、トルブタミド 500 mg 及びミダゾラム 2 mg）投与

ラスミジタンの薬物相互作用を評価した臨床試験

		併用薬				CYP 基質（カフェイン、トルブタミド及びミダゾラム）
		プロプラノロール	スマトリプタン	スマトリプタン	トピラマート	
試験番号		**LAHD**	**LAHI**	**LAHU**	**LAHT**	**LAHE**
ラスミジタンの PK サンプリング		Day 1 及び 9 の投与前及び投与 48 時間後まで	投与前及び投与 30 時間後まで	投与前及び投与 48 時間後まで	Day 1 及び 14 の投与前及び投与 48 時間後まで	Day 1 及び 7 の投与前及び投与 24 時間後まで並びに Day 3、4 及び 5 の投与前
併用薬の PK サンプリング		Day 8 及び 9 の投与前及び投与 12 時間後まで	投与前及び投与 30 時間後まで	投与前及び投与 24 時間後まで	Day 13 及び 14 の投与前及び投与 12 時間後まで	Day -3 及び 7 の投与前及び投与 48 時間後まで
PK の統計解析結果	曝露量	表 2.7.2.2-13	表 2.7.2.2-15	表 2.7.2.2-15	表 2.7.2.2-17	表 2.7.2.2-19
	t_{max}	表 2.7.2.2-14	表 2.7.2.2-16	表 2.7.2.2-16	表 2.7.2.2-18	表 2.7.2.2-20

Abbreviations: bid = twice daily; CYP = cytochrome P450; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

2.7.2.2.2.2.5.1　ラスミジタンとプロプラノロールの薬物相互作用の評価（LAHD 試験）

プロプラノロールの PK 及び脈拍に及ぼすラスミジタンの影響

- プロプラノロールの単独投与後とラスミジタンと併用投与後の曝露量の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、ラスミジタンは、プロプラノロールの曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）に対して統計学的に有意又は臨床的に重要な影響は及ぼさなかった（表 2.7.2.2-13）。
- プロプラノロールの t_{max} の中央値は、プロプラノロールの単独投与後（2.05 時間）と比較して、ラスミジタンと併用投与後（3.00 時間）で延長し、Wilcoxon の符号付き順位検定に基づき統計学的に有意な差が認められたが（p=0.0256）、t_{max} の中央値の差の 90% CI は 0 を含んでおり、その差は臨床的に重要な延長ではないと考えられた（表 2.7.2.2-14）。
- 臨床薬理試験を通して、ラスミジタン投与後に、約 5～10 bpm の脈拍数の減少（平均値）がみられた（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 第 8.2.1.3 項）。本試験で、ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の脈拍数の減少（平均値）は、投与 1.5 時間後に最大（19.3 bpm）となり、プロプラノロール単独投与後の同時点と比較し 5.1 bpm 大きかった。詳細は第 2.7.6.12 項に示す。

ラスミジタンの PK 及び脈拍に及ぼすプロプラノロールの影響

- プロプラノロールとの併用投与後、定常状態での血中プロプラノロール濃度で、ラスミジタンの C_{max}（幾何平均値）は 12%低下した。統計学的に有意な低下であったが、90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり臨床的に重要な変化ではないと考えられた。ラスミジタンの AUC の幾何平均値に、プロプラノロールとの併用による影響はみられなかった（表 2.7.2.2-13）。
- ラスミジタン単独投与後の t_{max} の中央値は 2.50 時間、プロプラノロールとの併用投与後は 2.51 時間であった。t_{max} の中央値に単独投与と併用投与との間で Wilcoxon の符号付き順位検定に基づき統計学的に有意な差が認められたが（p=0.0016）、t_{max} の中央値の差の 90% CI は 0 を含んでおり、その差はわずかであった（表 2.7.2.2-14）。

結論

本試験の結果より、ラスミジタンとプロプラノロールの併用が不適切となるような、臨床的に重要な PK の相互作用は認められなかったが、ラスミジタンとプロプラノロールの併用投与後に心拍数の減少が認められた。心拍数を減少させることが明らかな薬剤の投与を受けている患者では、ラスミジタンと併用することで更に心拍数減少が認められる可能性がある。

表 2.7.2.2-13　ラスミジタン又はプロプラノロール単独投与の曝露量に及ぼすラスミジタンとプロプラノロール併用投与の影響
（LAHD 試験）

Study	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison	Ratio of Geometric LS Mean	90% CI
LAHD	**Effects of Lasmiditan on Propranolol Exposure**						
	C_{max} (ng/mL)	80 mg bid Propranolol alone	42	133	Propranolol + Lasmiditan: Propranolol alone	0.958	(0.917, 1.00)
		80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	127			
	AUC_{τ} (ng·h/mL)	80 mg bid Propranolol alone	42	910		0.999	(0.967, 1.03)
		80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	910			
	Effects of Propranolol on Lasmiditan Exposure						
	C_{max} (ng/mL)	200 mg Lasmiditan alone	44	323	Propranolol + Lasmiditan: Lasmiditan alone	0.884	(0.832, 0.939)
		80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	285			
	$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	44	2103		1.01	(0.967, 1.04)
		80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	2114			
	$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	44	2122		1.00	(0.966, 1.04)
		80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	2128			

Abbreviations: $AUC(0\text{-}\infty)$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; AUC_{τ} = area under the concentration versus time curve during 1 dosing interval; bid = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = SUBJECT + TREATMENT + RANDOM ERROR.

表 2.7.2.2-14　ラスミジタン又はプロプラノロール単独投与の t_{max} に及ぼすラスミジタンとプロプラノロール併用投与の影響
（LAHD 試験）

Study	Treatment Group	N	Median t_{max} (hour)	Difference	Median of Difference	90% CI	p-value
LAHD	**Effect of Lasmiditan on the t_{max} of Propranolol**						
	80 mg bid Propranolol alone	42	2.05	(Propranolol + Lasmiditan) – Propranolol alone	0.00	(0.000, 0.967)	0.0256
	80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	3.00				
	Effect of Propranolol on the t_{max} of Lasmiditan						
	200 mg Lasmiditan alone	42	2.50	(Propranolol + Lasmiditan) – Lasmiditan alone	0.492	(0.00, 0.50)	0.0016
	80 mg bid Propranolol + 200 mg Lasmiditan	42	2.51				

Abbreviations: bid = twice daily; CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.
Note: t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

2.7.2.2.2.2.5.2　ラスミジタンとスマトリプタンの薬物相互作用の評価（LAHI 及び LAHU 試験）

スマトリプタンの PK、バイタルサイン及び有害事象プロファイルに及ぼすラスミジタンの影響

- スマトリプタンの単独投与後と比較して、ラスミジタンと併用投与後のスマトリプタンの C_{max}（幾何平均値）は、LAHI 試験で 11%、LAHU 試験で 10%上昇し、AUC(0-t_{last})（幾何平均値）は、LAHI 試験で 3%、LAHU 試験で 5%増加した。これらの C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の増加の一部は統計学的に有意であったが、スマトリプタンの単独投与後とラスミジタンと併用投与後の C_{max} 及び AUC(0-t_{last})の比の 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた（表 2.7.2.2-15）。
- 両試験いずれもスマトリプタンの t_{max} の中央値に、スマトリプタンの単独投与とラスミジタンと併用投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-16）。
- スマトリプタン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みられなかった。詳細は第 2.7.6.13 項及び第 2.7.6.14 項に示す。

ラスミジタンの PK、バイタルサイン及び有害事象プロファイルに及ぼすスマトリプタンの影響

- ラスミジタンの単独投与後と比較して、スマトリプタンと併用投与後のラスミジタンの C_{max}（幾何平均値）は、LAHI 試験で約 12%、LAHU 試験で約 7%低下した。これらの C_{max} の変化は統計学的に有意であったが、ラスミジタンの単独投与後とスマトリプタンと併用投与後の C_{max} の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた（表 2.7.2.2-15）。
- ラスミジタンの単独投与後と比較して、スマトリプタンと併用投与後のラスミジタンの AUC(0-t_{last})（幾何平均値）も、LAHI 試験で約 5%、LAHU 試験で約 3%減少し、$AUC_{0-\infty}$は約 3%減少した。これらの AUC の変化のうち、LAHU 試験の AUC(0-t_{last})の減少のみ統計学的に有意であったが、ラスミジタンの単独投与後とスマトリプタンと併用投与後の AUC の比の 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた（表 2.7.2.2-15）。
- ラスミジタンの単独投与後と比較して、スマトリプタンと併用投与後のラスミジタンの t_{max} の中央値は、LAHI 試験で 2.0 から 3.0 時間に、LAHU 試験で 2.5 から 3.0 時間に延長し、いずれの試験でも統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.2.2-16）。ラスミジタンの t_{max} の延長はスマトリプタンの胃内容排出遅延作用による可能性が考えられる。
- ラスミジタン単独投与と比較して、スマトリプ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みられなかった。詳細は第 2.7.6.13 項及び第 2.7.6.14 項に示す。

結論

本試験の結果より、ラスミジタンとスマトリプタンの併用が不適切と考えられる、臨床的に重要な PK 又は PD の相互作用は認められなかった。

表 2.7.2.2-15　ラスミジタン又はスマトリプタン単独投与の曝露量に及ぼすラスミジタンとスマトリプタン併用投与の影響（LAHI 及び LAHU 試験）

Study	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison	Ratio of Geometric LS Mean	90% CI
Effects of Lasmiditan on Sumatriptan Exposure							
118/LAHI	C_{max} (ng/mL)	100 mg Sumatriptan alone	40	54.9	Sumatriptan + Lasmiditan: Sumatriptan alone	1.11	(1.03, 1.20)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	61.9			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	100 mg Sumatriptan alone	40	246		1.03	(0.977, 1.08)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	255			
LAHU	C_{max} (ng/mL)	100 mg Sumatriptan alone	38	51.5		1.10	(1.01, 1.20)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	56.9			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	100 mg Sumatriptan alone	38	235		1.05	(1.00, 1.10)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	247			
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	100 mg Sumatriptan alone	38	242		1.04	(1.00, 1.09)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	253			
Effects of Sumatriptan on Lasmiditan Exposure							
118/LAHI	C_{max} (ng/mL)	200 mg Lasmiditan alone	41	268	Sumatriptan + Lasmiditan: Lasmiditan alone	0.877	(0.828, 0.950)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	238			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	41	1730		0.955	(0.907, 1.01)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	1650			
LAHU	C_{max} (ng/mL)	200 mg Lasmiditan alone	39	329		0.927	(0.881, 0.975)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	305			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	39	2163		0.967	(0.937, 0.998)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	2093			
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	39	2178		0.969	(0.939, 1.00)
		100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	2111			

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = SUBJECT + TREATMENT + RANDOM ERROR.

表 2.7.2.2-16 ラスミジタン又はスマトリプタン単独投与の t_{max} に及ぼすラスミジタンとスマトリプタン併用投与の影響（LAHI 及び LAHU 試験）

Study	Treatment Group	N	Median t_{max} (hour)	Difference	Median of Difference	90% CI	p-value
Effect of Lasmiditan on the t_{max} of Sumatriptan							
LAHI	100 mg Sumatriptan alone	40	2.00	(Sumatriptan + Lasmiditan) – Sumatriptan alone	-0.50	(-0.75, 0.00)	0.125
	100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	1.50				
LAHU	100 mg Sumatriptan alone	38	2.00		0	(-0.500, 0.500)	0.8950
	100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	38	2.00				
Effect of Sumatriptan on the t_{max} of Lasmiditan							
LAHI	200 mg Lasmiditan alone	41	2.0	(Sumatriptan + Lasmiditan) – Lasmiditan alone	1.00	(0.50, 1.25)	0.001
	100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	42	3.0				
LAHU	200 mg Lasmiditan alone	39	2.50		0.500	(0.50, 1.00)	0.0002
	100 mg Sumatriptan + 200 mg Lasmiditan	39	3.00				

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.
Note: t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

2.7.2.2.2.2.5.3　ラスミジタンとトピラマートの薬物相互作用の評価（LAHT 試験）

トピラマートの PK、バイタルサイン及び有害事象プロファイルに及ぼすラスミジタンの影響

- トピラマートの単独投与後と比較して、ラスミジタンと併用投与後のトピラマートの C_{max}（幾何平均値）は統計学的に有意に低下（約 3%）したが、トピラマートの単独投与後とラスミジタンと併用投与後の C_{max} の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。ラスミジタンはトピラマートの AUC_{τ}に対して影響を及ぼさなかった（表 2.7.2.2-17）。
- トピラマートの t_{max} の中央値に、トピラマートの単独投与とラスミジタンと併用投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-18）。
- トピラマート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みられなかった。詳細は第 2.7.6.15 項及び第 5.3.3.4.4 項 LAHT 試験 CSR に示す。

ラスミジタンの PK、バイタルサイン及び有害事象プロファイルに及ぼすトピラマートの影響

- ラスミジタンの単独投与後と比較して、トピラマート反復投与後のラスミジタンの C_{max} は約 9%上昇し、AUC は約 10%増加した。ラスミジタンの曝露量の変化は、いずれも統計学的に有意であったが、ラスミジタンの単独投与後とトピラマートと併用投与後の曝露量の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要な変化ではないと考えられた（表 2.7.2.2-17）。
- ラスミジタンの t_{max} の中央値に、ラスミジタンの単独投与とトピラマートと併用投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-18）。
- ラスミジタンの単独投与と比較して、トピラマート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みられなかった。詳細は第 2.7.6.15 項及び第 5.3.3.4.4 項 LAHT 試験 CSR に示す。

結論

本試験の結果より、ラスミジタンとトピラマートの併用が不適切と考えられる、臨床的に重要な PK 又は PD の相互作用は認められなかった。

表 2.7.2.2-17　ラスミジタン又はトピラマート単独投与の曝露量に及ぼすラスミジタンとトピラマート併用投与の影響（LAHT 試験）

Study	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison	Ratio of Geometric LS Mean	90% CI
LAHT	**Effects of Lasmiditan on Topiramate Exposure**						
	C_{max} (ng/mL)	50 mg bid Topiramate alone	20	4318	Lasmiditan + Topiramate: Topiramate alone	0.971	(0.947, 0.995)
		200 mg Lasmiditan + 50 mg bid Topiramate	20	4191			
	AUC_{τ} (ng·h/mL)	50 mg bid Topiramate alone	20	42689		1.00	(0.984, 1.02)
		200 mg Lasmiditan + 50 mg bid Topiramate	20	42772			
	Effects of Topiramate on Lasmiditan Exposure						
	C_{max} (ng/mL)	200 mg Lasmiditan alone	20	276	Lasmiditan + Topiramate: Lasmiditan alone	1.09	(1.00, 1.19)
		200 mg Lasmiditan + 50 mg bid Topiramate	20	301			
	$AUC(0\text{-}t_{last})$ (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	19	1845		1.10	(1.03, 1.17)
		200 mg Lasmiditan + 50 mg bid Topiramate	20	2029			
	$AUC(0\text{-}\infty)$ (ng·h/mL)	200 mg Lasmiditan alone	20	1857		1.10	(1.04, 1.17)
		200 mg Lasmiditan + 50 mg bid Topiramate	20	2047			

Abbreviations: AUC_{τ} = area under the concentration versus time curve 1 dosing interval; $AUC(0\text{-}\infty)$ = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; $AUC(0\text{-}t_{last})$ = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; bid = twice daily; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = SUBJECT + TREATMENT + RANDOM ERROR.

表 2.7.2.2-18　ラスミジタン又はトピラマート単独投与の t_{max} に及ぼすラスミジタンとトピラマート併用投与の影響（LAHT 試験）

Study	Treatment Group	N	Median t_{max} (hour)	Difference	Median of Difference	90% CI	p-value
LAHT	**Effect of Lasmiditan on the t_{max} of Topiramate**						
	50 mg bid Topiramate alone	20	1.27	(Topiramate + Lasmiditan) – Topiramate alone	0.73	(0.00, 1.00)	0.0666
	50 mg bid Topiramate + 200 mg Lasmiditan	20	2.00				
	Effect of Topiramate on the t_{max} of Lasmiditan						
	200 mg Lasmiditan alone	20	2.00	(Topiramate + Lasmiditan) – Lasmiditan alone	0.00	(0.00, 0.50)	0.7219
	50 mg bid Topiramate + 200 mg Lasmiditan	20	2.03				

Abbreviations: bid = twice daily; CI = confidence interval; N= number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.
Note: t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

2.7.2.2.2.2.5.4　CYP 基質（カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミド）の PK にラスミジタンが及ぼす影響（LAHE 試験）

主な所見

- CYP1A2、CYP3A 及び CYP2C9 の基質としてそれぞれ、カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミドを用いた。
- ラスミジタン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与後、カフェイン、ミダゾラム及びトルブタミドの曝露量に臨床的に重要な影響はみられず、いずれの薬剤も C_{max} 及び AUC の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった（表 2.7.2.2-19）。
- 単独投与と比較してラスミジタンとの併用投与により、カフェイン及びトルブタミドの t_{max} は、それぞれ 0.5 時間から 1 時間及び 2.78 時間から 4 時間に延長した（表 2.7.2.2-20）。トルブタミドの t_{max} の中央値に、トルブタミドの単独投与とラスミジタンと併用投与との間で統計学的に有意な差が認められたが、既報のトルブタミドの t_{max} の範囲内であった［Orinase®（トルブタミド）米国添付文書（2009）；日本では未承認］。ミダゾラムの t_{max} の中央値に、ミダゾラムの単独投与とラスミジタンと併用投与との間で統計学的に有意な差は認められなかった。
- ラスミジタンは、Day 1 と比較して、Day 7 の血漿中コルチゾール濃度と尿中 6-βOHC 濃度（24 時間の平均濃度）の比に顕著な影響を及ぼさなかったことから、CYP3A を臨床的に重要なレベルで誘導しないと考えられた（第 2.7.6.16 項参照）。この結果はラスミジタンの反復投与がミダゾラムの PK に影響を及ぼさなかったこととも一致した。
- CYP 基質の薬剤カクテル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みられなかった。詳細は第 2.7.6.16 項に示す。

結論

ラスミジタンの連日投与によって 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。

表 2.7.2.2-19. CYP 基質のカフェイン（CYP1A2）、トルブタミド（CYP2C9）又はミダゾラム（CYP3A）の単独投与とラスミジタンと併用投与との曝露量の比較（LAHE 試験）

Study	Exposure Parameter	Treatment Group	N	Geometric LS Mean	Comparison	Ratio of Geometric LS Mean	90% CI
LAHE	**Effects of Lasmiditan on Caffeine Exposure**						
	C_{max} (ng/mL)	100 mg Caffeine alone	28	2621	Caffeine + Lasmiditan: Caffeine alone	0.902	(0.865, 0.941)
		100 mg Caffeine + 200 mg Lasmiditan	25	2365			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	100 mg Caffeine alone	28	19255		1.05	(0.982, 1.12)
		100 mg Caffeine + 200 mg Lasmiditan	25	20157			
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	100 mg Caffeine alone	28	20252		1.05	(0.989, 1.12)
		100 mg Caffeine + 200 mg Lasmiditan	25	21352			
	Effects of Lasmiditan on Tolbutamide Exposure						
	C_{max} (ng/mL)	500 mg Tolbutamide alone	28	52197	Tolbutamide + Lasmiditan: Tolbutamide alone	0.931	(0.897, 0.965)
		500 mg Tolbutamide + 200 mg Lasmiditan	26	48574			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	500 mg Tolbutamide alone	28	716874		1.03	(0.999, 1.06)
		500 mg Tolbutamide + 200 mg Lasmiditan	26	738725			
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	500 mg Tolbutamide alone	28	738709		1.05	(1.01, 1.08)
		500 mg Tolbutamide + 200 mg Lasmiditan	26	774715			
	Effects of Lasmiditan on Midazolam Exposure						
	C_{max} (ng/mL)	2 mg Midazolam alone	28	10.5	Midazolam + Lasmiditan: Midazolam alone	0.882	(0.827, 0.941)
		2 mg Midazolam + 200 mg Lasmiditan	26	9.30			
	AUC(0-t_{last}) (ng·h/mL)	2 mg Midazolam alone	28	25.6		0.973	(0.907, 1.04)
		2 mg Midazolam + 200 mg Lasmiditan	26	24.9			
	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	2 mg Midazolam alone	28	26.0		0.971	(0.906, 1.04)
		2 mg Midazolam + 200 mg Lasmiditan	26	25.2			

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the concentration versus time curve from time zero to time t, where t is the last time point with a measureable concentration; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome P450; h = hour; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics.

Model: Log(PK) = SUBJECT + TREATMENT + RANDOM ERROR.

表 2.7.2.2-20 CYP 基質のカフェイン（CYP1A2）、トルブタミド（CYP2C9）又はミダゾラム（CYP3A）の単独投与とラスミジタンと併用投与との t_{max} の比較（LAHE 試験）

CYP Substrate	Treatment Group	N	Median t_{max} (hour)	Difference	Median of Difference	90% CI	p-value
Caffeine	100 mg Caffeine alone	25	0.50	(Caffeine + Lasmiditan) – Caffeine alone	0.50	(0.433, 1.00)	0.0002
	100 mg Caffeine + 200 mg Lasmiditan	25	1.00				
Tolbutamide	500 mg Tolbutamide alone	26	2.78	(Tolbutamide + Lasmiditan) – Tolbutamide alone	1.22	(1.00, 1.50)	0.0001
	500 mg Tolbutamide + 200 mg Lasmiditan	26	4.00				
Midazolam	2 mg Midazolam alone	26	0.50	(Midazolam + Lasmiditan) – Midazolam alone	0	(0, 0)	0.1826
	2 mg Midazolam + 200 mg Lasmiditan	26	0.50				

Abbreviations: CI = confidence interval; CYP = cytochrome P450; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed plasma drug concentration.
Note: t_{max} was analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

2.7.2.2.2.2.5.5　PBPK モデルによる CYP2D6、CYP3A4 及び P-gp とラスミジタンとの相互作用の評価

CYP2D6 阻害に関する薬物相互作用の指標は、FDA ガイダンス案（FDA 2017）及び MHLW ガイドライン（MHLW 2018）の定めるカットオフ値（1.02）に従った（第 2.7.2.2.1.4.1 項）。以下に記載する PBPK モデルの手法を用いて、デキストロメトルファン（高感受性の CYP2D6 プローブ基質）の曝露量に及ぼすラスミジタンの影響を評価した（LY573144 PBPK CYP2D6）。CYP2D6 の阻害作用を検討するため、CYP2D6 阻害剤として SimCYP に実装されたキニジンの化合物ファイルを使用して PBPK モデルを作成した。表 2.7.2.2-21 に示したとおり、AUC 比は 1.05、C_{max} 比は 1.05 であり、デキストロメトルファンの曝露量に及ぼすラスミジタンの影響は小さいと予測された。また、t_{max} には影響を及ぼさなかった。感度分析を行い、CYP2D6 に対する K_i 推定値での誤設定による影響を調査した。その結果、K_i が 1/10 に減少したとき、デキストロメトルファンの AUC 比及び C_{max} 比の予測値は両者とも 1.3 であり、K_i の曝露量増加予測値への影響度は小さいことが示された。このことから、ラスミジタンが臨床的に重要な CYP2D6 の阻害作用を示す可能性は低いと結論付けた。

CYP3A4 の誘導作用を検討するため、CYP3A4 誘導剤として SimCYP に実装されたカルバマゼピンの化合物ファイルを使用して PBPK モデルを作成した（LY573144 Induction Mechanistic Model）。カルバマゼピンによる CYP3A4 誘導を行わなかった場合と行った場合でのトピラマート（CYP3A 基質）の AUC 比及び C_{max} 比は、それぞれ 0.66 及び 0.97 と予測され、多くの文献情報（Mimrod et al. 2005; Britzi et al. 2005; Sachdeo et al.1996）での健康被験者及びてんかん患者で観測されたデータと一致した。トピラマートをラスミジタン 1 日 1 回 200 mg 8 回反復投与と併用投与後のトピラマートの AUC 比は 0.91、C_{max} 比は 0.99 と予測された（表 2.7.2.2-21）。この結果より、ラスミジタンがトピラマートの代謝を促進する可能性は低いと考えられた。以上の結果は、LAHE 試験で示された所見（ラスミジタンが臨床的に重要な CYP3A 酵素誘導作用を引き起こす可能性が低い）を支持するものであった。

In vitro でのトランスポーターを介した相互作用試験の結果、ラスミジタン 200 mg の経口投与によって小腸の P-gp 及び BCRP を阻害する可能性が示唆された（LY573144-2018TP-Pgp-Inhib 及び LY573144-2018TP-BCRP-Inhib 試験）。BCRP の相互作用の指標は 16 で、P-gp の 25 よりも低く、臨床での相互作用の可能性は P-gp の方が大きかった。P-gp の阻害作用を検討するため、P-gp 阻害剤として SimCYP に実装されたクラリスロマイシンの化合物ファイルを使用して PBPK モデルを作成した（LY573144 PBPK P-gp 2）。200 mg 1 日 2 回から 500 mg 1 日 2 回の用量範囲のクラリスロマイシンは、経口投与されたジゴキシンの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 1.13～1.41 倍及び 1.22～1.58 倍上昇させると予測された。既報の文献（Kurata et al. 2002; Rengelshausen et al. 2003; Gurley et al. 2008）で報告されている試験デザインやクラリスロマイシンの用量を用いた予測で、ジゴキシンの AUC 及び C_{max} の予測値／実測値比率はそれぞれ 0.66～1.08 及び 0.68～0.9 となり、モデルは実測値での相互作用の程度を的確に表していると考えられた。ラスミジタンのモデルは、ラスミジタン 200 mg の単回経口投与後の C_{max}、t_{max} 及び AUC の実測値の値を再現しており、予測値／実測値比率は 0.8～1.7 の範囲であった。表 2.7.2.2-21 に示したとおり、ジゴキシンの曝露量に及ぼすラスミジタンの影響は小さく、ジゴキシンの t_{max} に影響を及ぼさないと予測さ

れた。感度分析（Bentz et al. 2013）を行い、P-gp の IC_{50} 推定値での誤設定による影響を調査した。分析の結果、IC_{50} を 1/10 に低く設定した場合においても、ジゴキシンの AUC 比及び C_{max} 比の予測値はそれぞれ 1.1 及び 1.3 に留まった。このことから、ラスミジタンが臨床的に重要な P-gp の阻害作用を示す可能性は低いと結論づけた。ラスミジタンと BCRP との薬物相互作用の指標は P-gp よりも低いため（16 対 25）、ラスミジタンが臨床的に重要な BCRP の阻害作用を示す可能性も低いと結論づけた。

PBPK モデル試験の主な所見

- ラスミジタンが臨床的に重要な CYP2D6 阻害作用を引き起こす可能性は低い。
- ラスミジタンが CYP3A4 誘導を介してトピラマートの代謝を促進する可能性は低い。これらの結果は、LAHE 試験の所見（ラスミジタンが CYP3A4 酵素を誘導し、臨床的に重要な CYP3A4 活性の増大を引き起こす可能性は低い）を支持するものであった。
- ラスミジタンが臨床的に重要な P-gp 阻害作用を引き起こす可能性は低い。
- ラスミジタンの BCRP 阻害作用は P-gp 阻害作用よりも弱いため、ラスミジタンが臨床的に重要な BCRP 阻害作用を引き起こす可能性も低い。

表 2.7.2.2-21 PBPK モデルによる CYP2D6、CYP3A4 及び P-gp とラスミジタンとの相互作用の予測

PK Parameter	PBPK Model-Predicted Ratio (90% confidence interval)[a]		
	CYP2D6 (Dextromethorphan as Probe Substrate) (PBPK CYP2D6)	CYP3A4 (Topiramate as Probe Substrate) (Mechanistic PK Model Induction)	P-gp (Digoxin as Probe Substrate) (PBPK P-gp 2)
C_{max}	1.05 (1.04 – 1.05)	0.99 (0.99 – 1.00)	1.06 (1.06, 1.07)
AUC	1.05 (1.05 – 1.05)	0.91 (0.90 – 0.92)	1.02 (1.02, 1.02)

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome 450; PBPK = physiologically-based pharmacokinetics; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetics.

[a] This represents the model-predicted ratio for probe substrate + lasmiditan : lasmiditan alone.

2.7.2.2.2.2.6 QT 評価試験

LAHP 試験では、ICH ガイドライン E14「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（ICH 2005、2015）に従い、ラスミジタンを予定治療用量（100 mg）及び治療用量を上回る用量（400 mg）で投与後の心臓の再分極（QTc を指標）に及ぼす影響を評価した。試験概要を表 2.7.2.2-22 に示す。

表 2.7.2.2-22　QT 間隔の評価（LAHP 試験）

対象集団	健康被験者 56 例
試験デザイン	無作為化、二重盲検、4 種類の投与（プラセボ、ラスミジタン 100 及び 400 mg、モキシフロキサシン 400 mg）、4 期クロスオーバー
心電図測定（デジタルホルターモニタリング）	ベースライン期（Day -1）の 24 時間 観察期（Day 1～2）での投与後 24 時間
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 24 時間後まで

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

主要解析では、反復測定 ANOVA モデルを用いて、全評価時点での QTcF 間隔のベースラインからの変化量のラスミジタン投与とプラセボ投与との差（ΔΔQTcF）を解析した。さらに、血漿中ラスミジタン濃度とΔΔQTcF との関連性を評価した。

<u>主な所見</u>

- ICH ガイドライン E14 に従い、分析感度を確認した。モキシフロキサシン投与 30 分後から 8 時間後まで ΔΔQTcF の 90% CI 下限は 5 msec を超えた（表 2.7.2.2-23）。
- ラスミジタン 400 mg（1 日最高臨床用量の 2 倍）投与により、心臓の再分極は遅延しなかった（体表心電図で QT 延長はみられなかった）。
    - ほとんどの評価時点で ΔΔQTcF にわずかな減少がみられたものの、主要解析ではラスミジタン（100 又は 400 mg）投与後の ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は 12 の全評価時点で 10 msec 未満であり、ラスミジタン（100 又は 400 mg）投与後の平均 ΔΔQTcF が 10 msec 以上であるという帰無仮説が棄却された（表 2.7.2.2-23）。
    - ΔΔQTcF の最大値は、ラスミジタン 400 mg 投与 4 時間後の 7.37 msec（90% CI：5.46～9.28）であった（表 2.7.2.2-23）。
    - 本試験の結果は、ICH ガイドライン E14（ICH 2005、2015）の QT/QTc 評価陰性の要件を満たした。
- ラスミジタン 100 又は 400 mg を投与後、1.5 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、約 4 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。ラスミジタンの全身曝露量は、用量依存的に増加した。PK パラメータは第 2.7.2.5.2.17 項に示した。本試験で 400 mg 投与後の C_{max}（実測値）の幾何平均値（479 ng/mL）は、PopPK 解析で推定した最高臨床用量 200 mg の C_{max} の幾何平均値（260 ng/mL）の 1.8 倍であった。この 1.8 倍は、最大の曝露の想定となる 1.5 倍＝1.22（外因性要因：高脂肪食）× 1.24［内因性要因：低体重（PopPK 解析での 5%分位点の 56 kg の場合）］を超えていた。
- Concentration-QT 解析の結果、血漿中ラスミジタン濃度とΔΔQTcF は正の関係を示し、血漿中ラスミジタン濃度の上昇に伴ってΔΔQTcF が増加した（図 2.7.2.2-12）。
    - ΔΔQTcF の母集団平均値は、100 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値である 97.1 ng/mL では-0.7 msec、400 mg 投与後の C_{max} の幾何平均値である 479.3 ng/mL では 3.7 msec と推定され、90% CI の推定上限値はいずれも 10 msec 未満であった。
- 血漿中ラスミジタン濃度とΔΔQTcF に対する最大作用の間にラグタイム（ヒステリシス）が

認められた。ヒステリシスの影響は追加の解析で評価し、第 2.7.6.18 項に記載した。ヒステリシスをモデルに組み入れたΔΔQTcF 推定値の結果でも、ラスミジタンが臨床的に重要な QT 延長を引き起こさないことが確認された。

結論

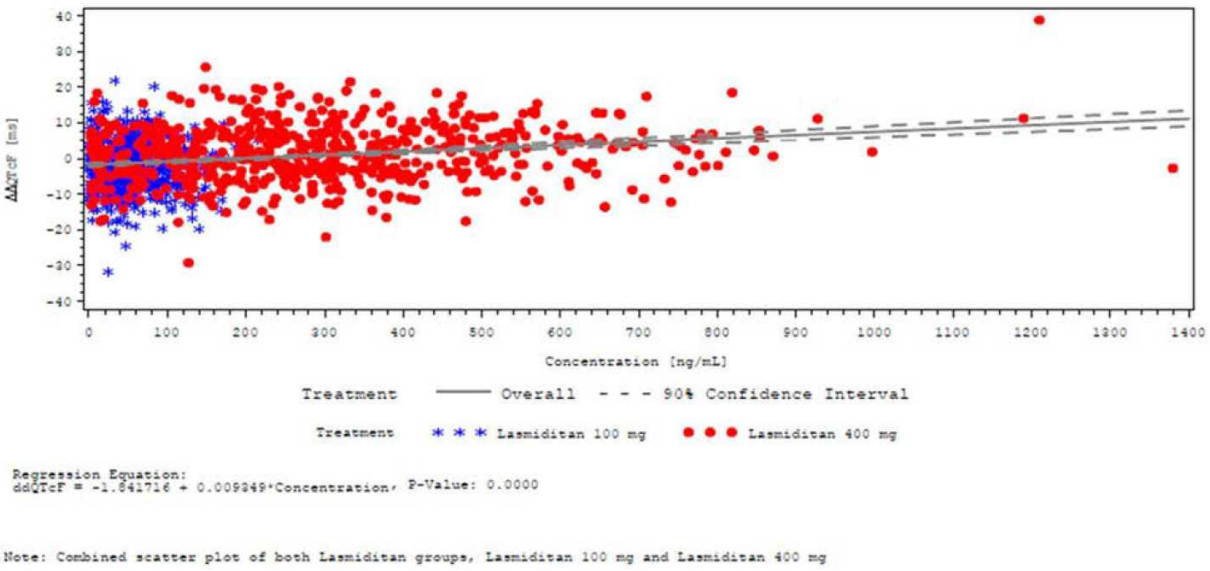
本試験の結果より、ラスミジタンは臨床用量で QT 延長を引き起こさないことが結論付けられた。

表 2.7.2.2-23　ラスミジタン 100 又は 400 mg、もしくはモキシフロキサシン投与後の全評価時点の ΔΔQTcF（LAHP 試験）

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

Abbreviations: CI = confidence interval; h = hour; ms = milliseconds; ΔΔQTcF = baseline-corrected, placebo-subtracted estimated Fridericia-corrected QT.

Source: CSR LAHP, Tables 11-3 and 11-6.



Abbreviation: ΔΔQTcF = baseline-corrected placebo-subtracted differences in QT interval using Fridericia's formula.
Source: Study 105/LAHP CSR, Figure 11-19.

図 2.7.2.2-12　血漿中ラスミジタン濃度と ΔΔQTcF の関連性（LAHP 試験）

2.7.2.2.2.2.7　薬物嗜好性の可能性を検討した試験

臨床薬理試験 2 試験でそれぞれ、ラスミジタンの薬物嗜好性及び退薬症状の可能性を評価した。2 試験のデザインの要約を表 2.7.2.2-24 に示す。

表 2.7.2.2-24　ラスミジタンの薬物嗜好性の可能性を評価した試験

試験番号	**LAHB**	**LAHE**
対象集団	娯楽目的の多剤使用者 58 例	健康被験者 70 例
試験デザイン	適格性確認期間：無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、2 種類の投与（プラセボ及びアルプラゾラム 1 mg）、アルプラゾラムの投与とプラセボとの識別が可能であることが示された被験者のみクロスオーバー期間に移行 評価期間：無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、5 種類の投与（プラセボ、アルプラゾラム 2 mg、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg）、クロスオーバー期間	プラセボ対照、固定順序、反復投与試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	100、200 又は 400 mg を単回投与	Day 1～7 に 200 又は 400 mg/日を反復投与

実薬対照	アルプラゾラム 2 mg	NA
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び投与 24 時間後まで	Day 1 及び Day7 の投与前及び投与 24 時間後まで（第 2.7.2.2.2.2.2 項で前述）
ラスミジタンの PD サンプリング	投与前及び投与 24 時間後まで • Drug Liking VAS • Drug Effects VAS Battery（表 2.7.2.2-25） • Drug Similarity VAS	投与後（Day 7 及び 21） • ベンゾジアゼピン退薬症状質問票 • Penn Physician Withdrawal Checklist

Abbreviations: NA = not applicable; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; VAS = visual analog scale.

これらの試験では、薬物嗜好性のリスクを、FDA ガイダンス「Assessment of Abuse Potential of Drugs」（FDA 2017）に従うと共に FDA の Controlled Substance Staff からのフィードバックを考慮して評価した。

LAHB 試験では、第 2 相及び第 3 相臨床試験のデータに基づき、市販予定用量のラスミジタン 100 及び 200 mg が選択された。また、市販予定の最高用量の 2 倍の 400 mg を、FDA ガイダンス（FDA 2017）での薬物嗜好性の可能性を検討するための治療用量を上回る用量特定の推奨に従って選択した。ラスミジタン 400 mg は、全臨床試験を通じて経口投与された最高用量でもあり、健康被験者及び片頭痛発作を有する患者のいずれに対しても忍容であった。アルプラゾラムは鎮静型と興奮型の両方の症状を引き起こす薬物嗜好性の可能性が確認され、かつ、PK プロファイルがラスミジタンと同様の薬剤であり、本試験に適切な陽性対照である。

LAHE 試験では、市販予定の最高用量（200 mg）及び治療用量を上回る用量（400 mg）が選択され、ラスミジタンの 1 日 1 回 7 日間反復投与し、投与を突然中止した後に薬物嗜好性及び退薬症状が認められる可能性を評価した。

2.7.2.2.2.2.7.1　ラスミジタンの薬物嗜好性の可能性の評価（LAHB 試験）

主な所見

- 主要評価項目であり、Drug Effects VAS Battery の主要尺度でもある Drug Liking（薬物嗜好性）VAS での最大効果スコア（E_{max}）から、ラスミジタンの薬物嗜好性はプラセボよりも高いことが示された（表 2.7.2.2-26）。
  - ラスミジタンとプラセボの平均値の差の 90% CI 上限は、ラスミジタンの全 3 用量で事前規定した閾値 14 を上回った。
  - FDA からの要請に対応し、E_{max} の差の閾値を 11 とし、事後解析として本解析を繰り返した。上記閾値を用いるための検出力は本試験で十分ではなかったものの、結果は一致し、VAS データから導かれる全体の結論を支持するものであった。
- ラスミジタン 100、200 及び 400 mg 投与後に、Drug Liking スコアの平均値は、用量依存的に上昇し、投与約 8 時間後までに徐々に投与前のスコアに戻った（図 2.7.2.5-1）。
- ラスミジタン 200 及び 400 mg 単回経口投与後の最初の 1.5 時間までの Drug Liking スコア

（平均値）の上昇率は、陽性対照であるアルプラゾラム 2 mg 投与後と同程度であった（図 2.7.2.5-1）。しかし、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg のいずれの用量でも E_{max} はアルプラゾラムと比較して小さく、Drug Liking スコアがベースライン値に戻るまでの時間もアルプラゾラムより早かった（ラスミジタンは投与後約 8 時間、アルプラゾラムは投与後約 24 時間）。

- さらに、薬物嗜好性の最大作用の持続時間は、アルプラゾラムでは 3.5 時間を超えるのに対しラスミジタンはいずれの用量でも 1 時間しか持続しなかった。ラスミジタンは最大作用の持続時間が短いため、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、ラスミジタンを好まない可能性がある。

- 治療用量を上回る用量（400 mg）のラスミジタンとアルプラゾラムとの平均値の差の 90% CI 下限が 5 を下回ったことから、Drug Liking スコアでは、ラスミジタン 400 mg とアルプラゾラムの非類似性は示されなかった（表 2.7.2.2-26）。この結果より、ラスミジタン 400 mg とアルプラゾラムが同等の薬物嗜好性を示す可能性は否定できなかった。
  - しかし、Drug Liking VAS スコアの分布によると、ラスミジタンでは薬物嗜好性がより低い又はなしの方向に偏っており、ラスミジタンとアルプラゾラムでは薬物嗜好性の回答のパターンが大きく異なることが示された（図 2.7.2.2-13）。薬物嗜好性がより低い又はないと報告した被験者の割合はアルプラゾラムと比較して、ラスミジタンで高かった。
- ラスミジタン 100～400 mg の用量範囲で、Drug Liking VAS の E_{max} は、用量に依存して増加する傾向が認められた（図 2.7.2.2-13）。Drug Effects VAS Battery の副次尺度を評価した結果、ラスミジタンの Bad Effects VAS スコアでも増加が確認された（図 2.7.2.5-2）。Bad Effects VAS の E_{max} の中央値は、ラスミジタン全 3 用量で 0（すなわち、被験者が「悪い薬物作用を全く感じない」と報告）であったが、上位四分位スコアはラスミジタン 100、200 及び 400 mg で、それぞれ 1、7 及び 25 であった（表 2.7.2.5-11）。Bad Effects VAS スコアの増加は、Drug Liking VAS スコアの E_{max} の増加がラスミジタン 200 mg と 400 mg の間でわずかであったことの説明を可能とする。すなわち、被験者はより高用量で効果を感じる可能性はあるものの、嗜好性の増加につながるほどの効果ではなかったと考えられる。
- 有害事象からは、Drug Liking VAS スコアにみられた 200 mg と 400 mg の間でのわずかな増加は説明できないと考えられる。臨床試験を通して、ラスミジタンに用量依存的な有害事象の発現割合の上昇が認められている（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 第 19.6.1 項）。多幸気分の発現割合は用量範囲（50～400 mg）で同程度であり、有害事象の発現割合の上昇には傾眠の発現割合の上昇が関与したと考えられる。傾眠効果は一部の薬物使用者が好む作用であるため、そのような場合には被験者は傾眠を有害事象とは考えず、したがって Drug Liking VAS スコアが上昇する可能性が考えられる。しかしながら、LAHB 試験では、適格性確認期間において約半数（56.3%）の被験者が傾眠を有害事象として評価していたことから、Drug Liking VAS スコアのわずかな増加は傾眠によって説明できる可能性は低いと考えられる。
- Drug Effects VAS Battery の各副次尺度で、ラスミジタンの各スケールの E_{max} の平均値又は中

央値はプラセボと比較して概して高かった（又は E_{min} がより低かった）が、アルプラゾラムと比較すると低かった（又はE_{min}がより高かった）（第2.7.2.5.2.18.2項）。例外として、Agitation/Relaxation（興奮／リラックス）の E_{min}（平均値）は、アルプラゾラムとラスミジタンの 400 mg で同程度であった。

- Overall Drug Liking VAS（総合的薬物嗜好性）スコア及び Take Drug Again VAS（薬物をまた服用したいか）スコアは、ラスミジタンの全用量でアルプラゾラムよりも低かった。Overall Drug Liking VAS スコアは、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg でそれぞれ 71.7、72.2 及び 77.4 に対し、アルプラゾラムで 86.2 であった。Take Drug Again VAS スコアは、ラスミジタン 100 mg、200 及び 400 mg でそれぞれ、71.1、72.7 及び 77.3 に対し、アルプラゾラムで 86.0 であった。
- これらの 2 つのスコアからは、薬剤間で一貫した薬理学的作用の違いが確認された（表 2.7.2.5-8）。

- Drug Similarity（薬物の類似性）VAS を評価し、種々の乱用薬物にどの程度精通しているか、及びそれらの乱用薬物（例：ベンゾジアゼピン類、オピオイド等）とラスミジタンとの類似性について確認した。被験者は Drug Similarity VAS で検討した薬物にかなり精通しており、ラスミジタンはプラセボよりもこれらの薬物に対する類似性が高いと評価されたが、アルプラゾラムよりも薬物に対する類似性が概ね低いと評価された。
  - ラスミジタンに最も類似していると評価され、かつ平均スコアが 50 を上回った（0 = 全く類似していない、100 = よく類似している）薬物は、ベンゾジアゼピン類であった（スコア平均値は、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg 投与後でそれぞれ、57.2、66.9 及び 74.6）。アルプラゾラム投与後のベンゾジアゼピン類との類似性スコアの平均値は 88.1、標準偏差は 22.6 に対して、ラスミジタンの類似性スコアの標準偏差は 100、200 及び 400 mg 投与後でそれぞれ 40.3、38.7 及び 31.9 であり、ラスミジタンで個体間変動が大きかった。ベンゾジアゼピン類との類似性の下位四分位スコアの結果から、類似性を低く評価する被験者がラスミジタン 100 及び 200 mg 投与で多くなることが確認された（下位四分位スコアは、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg でそれぞれ、0.0、31.0 及び 69.0）。このことは、ラスミジタンがアルプラゾラムのようなベンゾジアゼピン類と異なる新しい作用機序であることを反映している可能性がある。
- その他の臨床試験と同様に、ラスミジタンは経口投与後 1.5 時間の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、4.5 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。ラスミジタンの全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は 100 から 400 mg の用量比をわずかに上回る増加を示した。
- Drug Liking VAS スコアの E_{max} は血漿中ラスミジタン濃度の上昇に伴って増加する傾向が認められたものの、治療用量を上回る 400 mg で、200 mg と比べて血漿中濃度上昇に伴う Drug Liking VAS スコアの明らかな追加の増加はみられなかった（第 2.7.2.5.2.18.3 項参照）。

結論

多剤使用者を対象に Drug Liking スコアを用いて薬物嗜好性を評価した結果、ラスミジタンの薬物嗜好性はプラセボよりも高いことが示された。陽性対照のアルプラゾラムと比較して、ラ

スミジタン 100 及び 200 mg では、薬物嗜好性、興奮作用及び鎮静作用が小さかった。ラスミジタン 400 mg では、評価した幾つかの項目でアルプラゾラムと同程度の作用が示された。ラスミジタンのいずれの用量でも、薬物嗜好性の持続時間はアルプラゾラムと比較して短かった。

表 2.7.2.2-25 Drug Effects VAS Battery の各尺度（LAHB 試験）

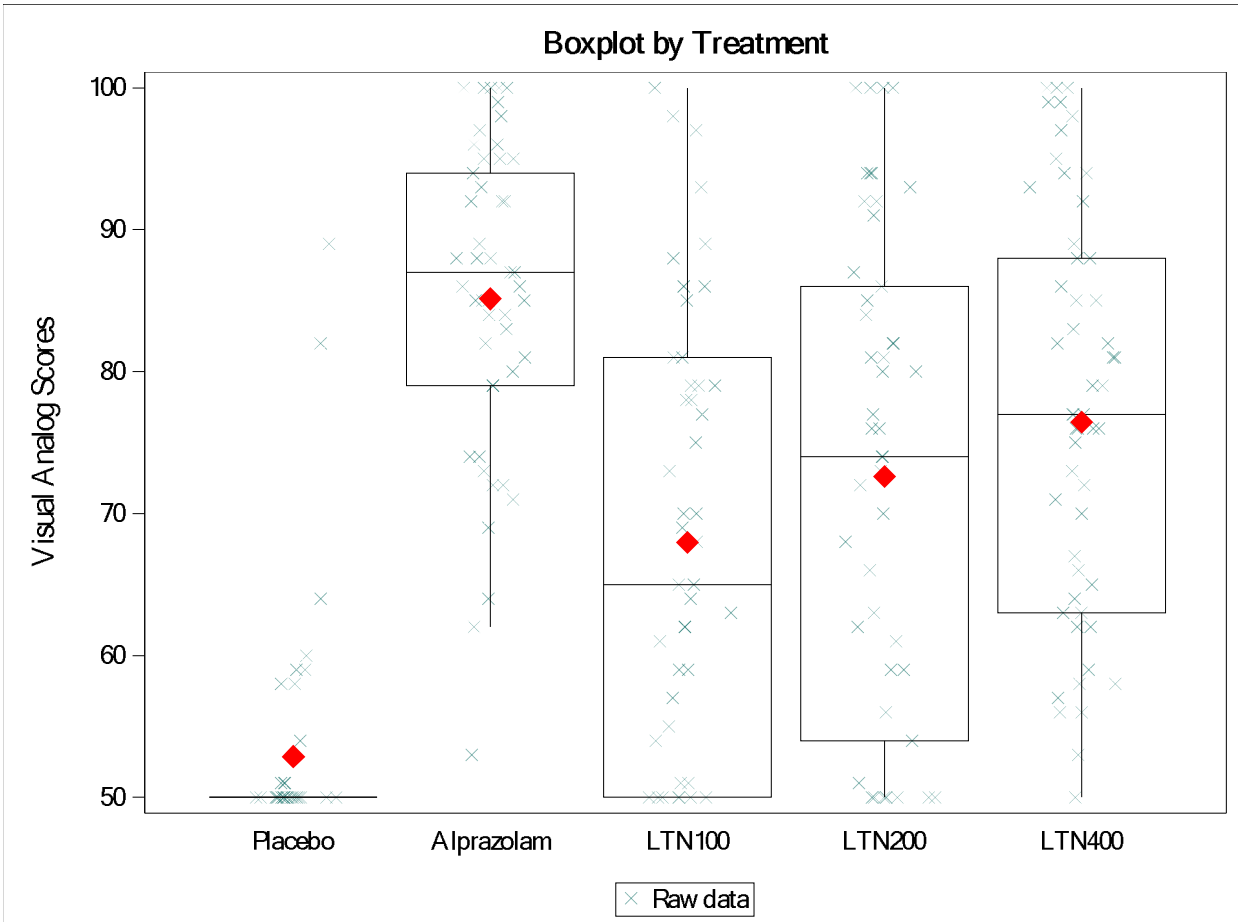
Scale Name		Scale Text	Response Anchors
English	Japanese		
Drug Liking	薬物嗜好性	At this moment, my liking for this drug is	0: Strong disliking 100: Strong liking
Overall Drug Liking	総合的薬物嗜好性	Overall, my liking for this drug is	
Take Drug Again	薬物をまた服用したいか	I would take this drug again	0: Definitely not 100: Definitely so
Good Effects	良い気分がする	I can feel good drug effects	
Bad Effects	嫌な気分がする	I can feel bad drug effects	
Alertness/Drowsiness	目が覚めている／眠い	I am feeling	0: Very drowsy 100: Very alert
Agitation/Relaxation	興奮／リラックス	My mood is	0: Very relaxed 100: Very agitated
High	高揚	I am feeling	0: Not at all high 100: Extremely high
Hallucination	幻覚	I am experiencing hallucinations	0: Not at all 100: Extremely

Abbreviation: VAS = visual analog scale.

表 2.7.2.2-26 Drug Liking VAS の E_{max} の統計解析結果（LAHB 試験

Treatment	LS Mean	Difference of LS Means vs Placebo (90% Confidence Interval)	Difference of LS Means Alprazolam vs Lasmiditan (90% Confidence Interval)
Placebo	53.0	—	
2 mg Alprazolam	85.4	32.4 (28.4, 36.4)	—
100 mg Lasmiditan	68.6	15.6 (11.7, 19.6)	16.8 (12.8, 20.8)
200 mg Lasmiditan	73.3	20.3 (16.3, 24.3)	12.1 (8.10, 16.1)
400 mg Lasmiditan	76.6	23.6 (19.6, 27.6)	8.79 (4.80, 12.8)

Abbreviations: E_{max} = maximal effect score; LS = least squares; VAS = visual analog scale.



Abbreviations: E_{max} = maximal effect score; IQR = interquartile range, LTN = lasmiditan, Q1 = 25th percentile; Q3 = 75th percentile; VAS = Visual Analog Scale.
Note: Red diamond = mean; Upper whisker extends to largest value <Q3 + 1.5*IQR; top line of box = Q3; middle line in box= median; bottom line of box = Q1; lower whisker extends to smallest value >Q1 – 1.5*IQR.

図 2.7.2.2-13　Drug Liking VAS の E_{max} の分布（LAHB 試験）

2.7.2.2.2.2.7.2　ラスミジタンの退薬症状の評価（LAHE 試験）

主な所見

- 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 のスコアより、ラスミジタンを 7 日間反復投与後に突然投与を中止した後、退薬症状は確認されなかった。
  - ラスミジタン 200 及び 400 mg 投与後のいずれも、ベンゾジアゼピン退薬症状質問票のスコアの平均値（0 から 40 まで選択でき、スコア 0 は退薬症状がないことを示す）は、大部分の評価時点で 0 であった。
  - ラスミジタン 200 及び 400 mg 投与後のいずれも、解析した Penn Physician Withdrawal Checklist のスコアの平均値（0 から 60 まで選択でき、スコア 0 は退薬症状がないことを示す）は、大部分の評価時点で 0 であった。
    - ラスミジタン投与完了後の追跡調査期間において、連日のスコアは、1 例を除く

全被験者（65 例）で 0 であった。追跡調査期間中に退薬症状を訴えた 1 例でのスコアの最高値は 2 で、中等度の下痢が寄与していると考えられた。ただし、下痢の発現時期は最終投与 14 日後であり、ラスミジタンとの因果関係は認められなかった。

いずれの退薬症状の評価方法も、Day 7 及び 21 のスコアでラスミジタンとプラセボとの間に統計学的に有意な差は認められなかった。

結論

本試験の結果より、ラスミジタンに退薬症状はないことが確認された。

2.7.2.2.2.2.8　運転能力に及ぼすラスミジタンの影響

運転能力を評価する臨床試験を 2 試験実施し、最初の試験（LAHG 試験）は、FDA ガイダンス案「Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle」（FDA 2015）に従い、2 試験目（LAIF 試験）は、2017 年に改訂された FDA ガイダンスに従い実施した。LAHG 試験では、血漿中ラスミジタン濃度が最大付近の時間での、ラスミジタンが運転能力に与える影響を運転シミュレータで評価した。LAIF 試験では、自動車の運転能力にラスミジタンが及ぼす影響の持続期間を運転シミュレータで評価した。各試験のデザインを表 2.7.2.2-27 に要約した。

表 2.7.2.2-27　運転能力に及ぼすラスミジタンの影響を評価した試験

試験番号	LAHG	LAIF
対象集団	健康被験者 90 例	健康被験者 68 例
試験デザイン	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、単回投与、プラセボ及び実薬対照、5 期クロスオーバー試験	多施設共同、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ及び実薬対照、4 期クロスオーバー試験
ラスミジタンの用量及び投与方法	50、100 又は 200 mg 単回投与	100 又は 200 mg 単回投与
実薬対照	アルプラゾラム 1 mg	ジフェンヒドラミン 50 mg（運転評価の 2 時間前に投与）
運転試験を実施したラスミジタン投与後の時間	1.5 時間	8、12 及び 24 時間
ラスミジタンの PK サンプリング	投与前及び運転試験終了後（投与 155 分後）	投与前及び投与 48 時間後まで

Abbreviation: PK = pharmacokinetics.

各試験の評価項目の感度を担保するため、陽性対照（アルプラゾラム 1 mg 又はジフェンヒドラミン 50 mg）を含めた。

- アルプラゾラムはトリアゾロ 1,4-ベンゾジアゼピン類の中枢神経系活性化合物であり、心身症（胃・十二指腸潰瘍、過敏性腸症候群、自律神経失調症）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ・睡眠障害［ソラナックス®0.4mg 錠／ソラナックス®0.8mg 錠 添付文書（2019）］を適応症とする。ジフェンヒドラミンは、鎮静作用を有する抗ヒスタミン剤として広く知られており、一般用医薬品として単独で、又は感冒薬やアレルギー薬との配合剤として使用される。

FDA ガイダンス（FDA 2017）より、陽性対照（ジフェンヒドラミンなどの鎮静作用を有する抗ヒスタミン剤及びアルプラゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤）は、運転能力の障害の程度及び持続期間を理解するために一般的に使用される。アルプラゾラム及びジフェンヒドラミンのいずれも承認用量に従っており、過去に実施した運転能力の調査で影響を確認された投与量である（Kay et al. 1997, 2016; Leufkens et al. 2007）。

運転シミュレータでの運転能力に及ぼすラスミジタンの影響は、主に Cognitive Research Corporation Driving Simulator-MiniSim を用いた SDLP（車線に沿って運転したときの車体の車線からのずれの標準偏差）により測定した。運転能力に対する疲労又は眠気の影響の検出感度が高いことが確認されていることから、Monotonous Country Vigilance scenario が両試験で用いられた。この Monotonous Country Vigilance scenario は、睡眠不足、閉塞性睡眠時無呼吸及び慢性の不眠症が運転能力に及ぼす影響を検出するために有用であり、中枢神経抑制薬（例：アルコール及び鎮静作用のある抗ヒスタミン薬）の検出感度が高い。この方法で行う運転シミュレータでの試験結果は、路上運転試験の結果と同様であるとされる（Siemen et al. 2015）。運転試験中、被験者は 1 時間に 100 kmの距離を高速道路の車線を守りながら一定の速度で運転するよう指示され、主要評価項目として運転能力評価項目の一つである SDLP を用いた。ラスミジタンの用量とプラセボの SDLP の差の 95% CI 上限が 4.4 cm（血中アルコール濃度 0.05%とプラセボとの差に相当）未満の場合、その用量はプラセボに対し非劣性とみなした。結果が公開されている他の運転能力試験では本非劣性上限より低い値（2.5 cm 以下）が使用されているが、これらの試験の路上運転評価では 2.5 cm 以下の値が血中アルコール濃度 0.05%に相当する値であった（Helland et al. 2013）。

運転能力評価に関する副次評価項目は以下とした。

<u>自己申告による評価項目</u>

- カロリンスカ眠気尺度（KSS）
- 安全運転に対する自己認識に関する質問（「今、運転しても安全と感じるか。」）
- VAS を用いて測定した自己申告による意欲及び評価

<u>パフォーマンスに関する評価項目</u>

- CogScreen SDC テスト
  - 正確な反応回数
  - 反応の正確性
  - 反応時間の標準偏差

<u>運転能力評価項目</u>

- 車線からのずれ（ずれた回数、最大値、期間及びずれた距離を含む）

- 平均速度、速度のばらつき、速度超過の回数
- 加速度過大（コーナリング速度の超過）
- 全衝突
- 分割的注意：正確な反応、見落としエラー、任務エラー、反応時間、反応時間の標準偏差

LAHG 試験の主な所見

- 本試験デザインで用いたシミュレータ及びモデルの感度は、陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後の運転評価項目にプラセボと比較して有意な結果が得られたことで裏付けられた（表 2.7.2.2-28）。
- 投与 1.5 時間後に、運転シミュレータでの運転能力を評価した結果、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg は運転能力を悪化させる影響を及ぼした。
    - 投与 1.5 時間後の主要運転評価項目（SDLP）より、プラセボと比較して、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後で用量に依存した運転能力の障害が認められた（表 2.7.2.2-28）。
    - ラスミジタンの各用量でのプラセボとの SDLP の差の 95% CI 上限が非劣性限界である 4.4 cm（血中アルコール濃度 0.05%に相当）を上回った。よって、SDLP に関してラスミジタンのいずれの用量でもプラセボに対する非劣性は示されなかった。
    - ラスミジタン 50 及び 100 mg 投与後の SDLP（平均値）は、アルプラゾラム 1.0 mg 投与後と比較して統計学的に有意に低かったが、ラスミジタン 200 mg 投与後の SDLP（血中アルコール濃度 0.15%の SDLP に相当）は、アルプラゾラム 1.0 mg 投与後と比較して統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.2.2-28）。
    - 副次運転評価項目（SDLP 以外の運転評価項目）の結果より、投与 1.5 時間後ではラスミジタン 50、100 及び 200 mg は運転能力を悪化させる影響を及ぼすことが裏付けられた。

結論

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の投与 1.5 時間後に、運転シミュレータにおいて、運転能力に対する障害が認められた。

表 2.7.2.2-28　主要運転評価項目 - SDLP（単位 cm）（LAHG 試験）

	Placebo	Lasmiditan			Alprazolam
		50 mg	100 mg	200 mg	
N	85	87	86	89	85
Mean (SD)	28.77 (6.73)	38.52 (12.39)	44.03 (13.55)	50.24 (13.76)	51.48 (14.47)
LS Mean	29.08	38.94	44.42	50.14	51.78
		Lasmiditan 50 mg vs PBO	Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Alprazolam 1 mg vs PBO
Difference in LS Mean		9.86	15.35	21.06	22.71
95% CI		7.39, 12.33	12.87, 17.82	18.60, 23.52	20.23, 25.18
p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		Lasmiditan 50 mg vs Alprazolam 1 mg	Lasmiditan 100 mg vs Alprazolam 1 mg	Lasmiditan 200 mg vs Alprazolam 1 mg	
Difference in LS Mean		-12.85	-7.36	-1.65	
95% CI		-15.32, -10.38	-9.84, -4.88	-4.11, 0.82	
p-value		<0.001	<0.001	0.19	

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; PBO = placebo; SD = standard deviation; SDLP = standard deviation of lateral position; vs = versus.

LS Means and 95% CI are determined with a mixed-effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, and a random effect for subject within sequence, variance component covariance structure, and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label.

ラスミジタンは、投与 1.5 時間後（血漿中ラスミジタンの最高濃度付近の時間）には運転シミュレータにおける運転能力を悪化させる影響を及ぼしたが、影響の持続期間は不明であった。

そこで 2 試験目の LAIF 試験では、主要目的を健康被験者を対象にラスミジタンの投与が自動車の運転シミュレータでの運転能力に及ぼす影響の持続時間をプラセボと比較することとして、Cognitive Research Corporation Driving Simulator-MiniSim を用いて SDLP を投与 8、12、24 時間後に測定することで評価した。

LAIF 試験の主な所見

- 本試験デザインで用いた運転シミュレータ及びモデルの感度は、運転能力のすべての評価時点で、陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の主要及び副次運転評価項目の結果が、プラセボと比較して有意に悪化することにより確立された。
  - プラセボと比較したときのジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の SDLP の増加量（平均値）は、投与 8、12 及び 24 時間後でそれぞれ 4.98、4.31 及び 4.05 cm であった。これらの増加量の 95% CI 上限が非劣性限界である 4.4 cm を上回ったことから、本試験の感度が確認された。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 8、12、24 時間後に、運転シミュレータによる運転能力に対する障害は示されなかった。すなわち、運転シミュレータによる運転能力でラスミジタンのプラセボに対する非劣性が示された。投与 8、12 及び 24 時間後の主要運転評価項目（SDLP）の結果を表 2.7.2.2-29 に要約した。
  - ラスミジタン（100 及び 200 mg）投与とプラセボ投与での、各被験者から得られた投与 8 時間後での SDLP の差に関する対称性の解析の結果、運転シミュレータによる運転能力を小さいものの低下させる影響が認められたが、この影響は衝突リスクの増加を伴わない程度のものであった（第 2.7.6.19.2 項参照）。
    - SDLP の差において、Maximally-selected McNemar 検定により有意であった最大の閾値は、ラスミジタン 100 mg で±2.525 cm 及び 200 mg で±3.380 cm であった。この影響は、車体の車線からのずれの制御の悪化を示したが、衝突リスクが上昇するほどではなかった。
  - 投与 12 及び 24 時間後の SDLP の結果においても、運転能力に対する障害は認められなかった。
- 運転シミュレータにおける、自己申告による評価項目、パフォーマンスに関する評価項目及び副次運転評価項目に対する障害も、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 8 時間後には認められなかった（詳細は第 2.7.6.19 項参照）。
- 他の臨床試験と同様に、ラスミジタン 100 及び 200 mg は単回経口投与 2 時間後の t_{max}（中央値）で速やかに吸収され、約 4.25 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg を単回経口投与 8 時間後の血漿中ラスミジタン濃度の幾何平均値は、それぞれ、49.1 及び 106 ng/mL であった。
- 血漿中ラスミジタン濃度と SDLP、KSS 及び SDC の正確な反応回数との間に有意な相関性はみられなかった。SDLP の濃度－反応解析は第 2.7.2.3.5.2 項に要約した。

結論

主要評価項目（SDLP）で得られたデータと副次評価項目で得られたデータを共に検討した結果、LAHG 試験で認められた投与 1.5 時間後での運転シミュレータにおける運転能力に対する障害は、本試験で投与 8 時間後には消失した。

表 2.7.2.2-29 投与 8、12 及び 24 時間後の主要運転評価項目 - SDLP（単位：cm）
（LAIF 試験）

at the 8-Hour Time Point				
	PBO	Lasmiditan		Diphenhydramine
		100 mg	200 mg	
N	67	68	68	68
Mean (SD)	29.90 (6.43)	31.21 (6.73)	31.45 (6.42)	34.56 (8.84)
LS Mean	29.85	30.83	31.61	34.83
		Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Diphenhydramine 50 mg vs PBO
Difference in LS Mean		0.98	1.76	4.98
95% CI		(-0.43, 2.39)	(0.32, 3.20)	(3.58, 6.38)
p-value*		NA	NA	<0.0001
Noninferiority p-value**		<0.0001	0.0002	NA
at the 12-Hour Time Point				
	PBO	Lasmiditan		Diphenhydramine
		100 mg	200 mg	
N	67	67	68	68
Mean (SD)	30.29 (6.93)	30.60 (6.28)	30.13 (6.00)	34.37 (7.87)
LS Mean	30.41	30.29	30.09	34.72
		Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Diphenhydramine 50 mg vs PBO
Difference in LS Mean		-0.12	-0.32	4.31
95% CI		(-1.28, 1.04)	(-1.51, 0.88)	(3.17, 5.45)

p-value*		NA	NA	<0.0001
Noninferiority p-value**		<0.0001	<0.0001	NA
at the 24-Hour Time Point				
	PBO	Lasmiditan		Diphenhydramine
		100 mg	200 mg	
N	67	68	68	68
Mean (SD)	31.85 (7.73)	31.05 (6.80)	31.20 (7.22)	36.12 (9.70)
LS Mean	32.04	31.07	31.00	36.10
		Lasmiditan 100 mg vs PBO	Lasmiditan 200 mg vs PBO	Diphenhydramine 50 mg vs PBO
Difference in LS Mean		-0.97	-1.04	4.05
95% CI		(-2.30, 0.36)	(-2.40, 0.32)	(2.73, 5.38)
p-value*		NA	NA	<0.0001
Noninferiority p-value**		<0.0001	<0.0001	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least square; NA = not tested; N = number of subjects; PBO = placebo; SD = standard deviation； SDLP = standard deviation of lateral position; vs = versus.

* Mixed-effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, with repeated observations for subjects for each of the driving time points, an unstructured covariance structure, and Kenward-Roger degrees of freedom. Estimated differences are first treatment label listed minus second treatment label. P-value tests null hypothesis that difference in LS means = 0 versus alternative hypothesis that difference in LS means ≠ 0.

** Noninferiority p-value tests null hypothesis that difference in LS means ≥ 4.4 versus alternative hypothesis that difference in LS means <4.4.

2.7.2.2.2.2.9 腎機能マーカーに及ぼすラスミジタンの影響

In vitro 試験で、ラスミジタンは MATE1 及び MATE2-K 阻害剤であることが示された（第 2.7.2.2.1.4.4 項）。MATE1 及び MATE2-K は、クレアチニンの腎排泄に関与している。臨床でラスミジタンが MATE1 及び／又は MATE2-K を阻害する可能性を評価するために、LAHU 試験の探索的評価項目として、クレアチニン腎クリアランスの経時変化を評価した。

<u>主な所見</u>

- 投与後 24 時間の期間に、プラセボと比較してラスミジタン 200 mg では一過性かつ中等度の血清クレアチニンの増加（平均値）が認められ、プラセボと比較したラスミジタン 200 mg での血清クレアチニンの増加（平均値）は最大で 6.9 µmol/L（0.078 mg/dL）であった。プラセボと比較してラスミジタン 200 mg では、クレアチニン腎クリアランスにわずかな低下が

認められ、投与後 24 時間を通した低下の平均値は 11%であった。

- 血清クレアチニンはラスミジタン投与後約 12 時間でピークに達し、投与 48 時間後までに正常値に戻った。同じ期間で血清シスタチン C はプラセボとの間に変化は認められず、糸球体濾過量に変化はなかったことから、クレアチニンの腎分泌に及ぼすラスミジタンの影響は軽微であることが示唆された。
- In vitro 試験で、ラスミジタンは MATE1 及び MATE2-K 阻害剤であることが示されていることから、ラスミジタンがシスタチン C を変化させず、クレアチニンクリアランスに影響を及ぼしたのは、糸球体濾過量の減少よりも MATE1 又は MATE2-K が媒介するクレアチニン分泌を阻害したことによる可能性が高いと考えられる。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項には全試験を通しての結果を示し、ラスミジタンの PK 及び濃度－反応関係の重要点を記述する。

外国人被験者を対象とした PopPK 解析の目的を以下に示す。

1. 静脈内及び経口投与後のラスミジタンのPKの評価
2. 健康被験者及び片頭痛患者でのラスミジタンのPKの評価
3. PKの個体間変動の評価
4. ラスミジタンのPKに重要な影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因の評価
5. 濃度－反応解析に用いる被験者ごとのPKパラメータの推定

PopPK 解析の目的を満たすため、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た。

- 経口投与 PopPK モデル
  ほとんどの試験で経口投与後の PK データを測定したことから、経口投与後のラスミジタンの PK 評価及びラスミジタンの PK に影響を及ぼす共変量を評価するために経口投与 PopPK モデルを用いた。また、経口投与後のラスミジタン濃度－反応関係を評価するため、経口投与 PopPK モデルを用いた。経口投与の PK データセットには、臨床第 1 相試験 15 試験で得た 583 例の PK データを含めた。
- 静脈内投与 PopPK モデル
  LAHM 試験のラスミジタン静脈内投与後でのみ PK 及び有効性を同一被験者で評価したことから、有効性の濃度－反応解析の評価に静脈内投与 PopPK モデルを用いた。静脈内投与の PK データセットには、第 1 相試験 1 試験（LACA 試験）及び第 2 相試験 1 試験（LAHM 試験）で得た 125 例の PK データを含めた。

濃度－反応解析の目的は、片頭痛の頭痛重症度（有効性の主な評価指標）に対する血漿中ラスミジタン濃度の影響、及び運転シミュレータで評価した運転能力に対する血漿中ラスミジタン濃度の影響を評価することとした。前者の解析では、

（1）適応症対象集団にラスミジタンを静脈内投与後の濃度－反応関係、
（2）個体間変動及び PK／有効性に重要な影響を及ぼす要因、
（3）市販後推奨用量を支持するための経口投与後のラスミジタン濃度－反応関係

を評価した。データセットには、外国人片頭痛被験者を対象とした LAHM 試験で得た片頭痛の頭痛重症度のデータを用いた。

後者の運転能力に対する血漿中ラスミジタン濃度の影響の解析では、ラスミジタンを経口投与後の濃度－反応関係を評価した。データセットには、外国人健康被験者を対象とした LAHG 試験及び LAIF 試験で得た運転シミュレータのデータを用いた。

PopPK 解析及び濃度－反応解析の報告書は第 5.3.3.5.1 項に添付した。

ラスミジタンの PK に重要な影響を及ぼす内因性要因の評価の一つとして、LAIE 試験での日本人及び外国人被験者の PK を比較し（第 2.7.2.2.2.1.1 項）、結論を第 2.7.2.3.3.3 項に記載した。

また、運転能力を評価した海外試験の外国人被験者と LAIE 試験の日本人被験者での血漿中ラスミジタン濃度を比較評価した（第 2.7.2.3.6 項）。

2.7.2.3.1 ラスミジタンの PK の特徴

静脈内及び経口投与後の血漿中ラスミジタンの濃度推移は、線形性の消失を伴う 2-コンパートメントモデルで良好に記述できた。また、経口投与 PopPK モデルには、1 次吸収、一時的な吸収の遅延を記述するための複数のトランジットコンパートメント、及びバイオアベイラビリティへの用量の影響を含めた。静脈内投与 PopPK モデル及び経口投与 PopPK モデルによるパラメータの推定値を、それぞれ表 2.7.2.3-1 と表 2.7.2.3-2 に示した。静脈内投与 PopPK モデルを用いた濃度－反応解析の結果を第 2.7.2.3.5 項に示した。

経口投与 PopPK モデルを用いて共変量を評価した。経口投与 PopPK モデルに残った統計学的に有意であった共変量として、体重が CL/F 及び V_2/F に、年齢が CL/F に、集団特性（健康被験者又は患者）が V_2/F に組み込まれた。これらの共変量がラスミジタンの曝露量に及ぼす影響は第 2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2.3-1 静脈内投与 PopPK モデルから得たパラメータ推定値

Model Parameter (Unit)	Population Mean (%SEE)	IIV[a] (%SEE)	95% Confidence Interval from Bootstrap Analysis
CL (L/h)	66.2 (3.19)	25.3 (28.7)	(61.0, 70.0)
V_2 (L)	104 (10.3)	145.8 (16.4)	(80.4, 130.9)
Q (L/h)	517 (10.4)	0 (FIX)	(419.7, 659.2)
V_3 (L)	200 (6.2)	46.1 (22.7)	(180.9, 230.9)
Additive error	0.245 (4.98)	—	(0.221, 0.272)

Abbreviations: CL = total body clearance of drug calculated after IV administration; CV = coefficient of variation; FIX = fixed parameter; h = hour; IIV = interindividual variability; OMEGA(N) = variance of the interindividual random effects of the Nth parameter; PopPK = population pharmacokinetics; Q = intercompartmental clearance; SEE = standard error of estimate; SQRT = square root; V_2 = central volume of distribution; V_3 = peripheral compartment volume of distribution.

[a] IIV expressed as %CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))−1))*100%.

表 2.7.2.3-2 経口投与 PopPK モデルから得たパラメータ推定値

Model Parameter (Unit)	Population Mean (%SEE)	IIV[a] (%SEE)	95% Confidence Interval from Bootstrap Analysis
Relative Bioavailability	1 (FIX)	0 (FIX)	NA
Ka (1/h)	1.82 (4.85)	76.2 (9.61)	(1.67, 1.99)
CL/F (L/h)	114 (1.64)	39.5 (5.89)	(110.3, 117.4)
V_2/F (L)	558 (2.08)	44.5 (5.86)	(540.4, 581.1)
Q/F (L/h)	10.3 (7.99)	0 (FIX)	(9.11, 12.0)
V_3/F (L)	70.5 (4.64)	0 (FIX)	(65.8, 76.4)
N	5.61 (9.59)	0 (FIX)	(4.31, 6.67)
MTT (h)	0.433 (2.96)	58.9 (8.49)	(0.407, 0.463)
Covariate for dose on relative bioavailability[b]	0.110 (10.6)	—	(0.085, 0.135)
Covariate for age on CL/F[c]	-0.155 (19.7)	—	(-0.220, -0.082)
Covariate for body weight on CL/F[c]	0.325 (30.7)	—	(0.150, 0.468)
Covariate for body weight on V_2/F[d]	0.656 (16.5)	—	(0.473, 0.804)
Covariate for population on V_2/F[d]	0.376 (43.4)	—	(0.090, 0.836)
Covariance for CL/F and V_2/F[e]	—	0.150 (5.98)	—
Additive error	0.652 (11.1)	—	(0.334, 0.814)
Proportional error	0.241 (2.63)	—	(0.229, 0.253)

Abbreviations: BIO = relative bioavailability; CL/F = apparent total body clearance; CV = coefficient of variation; FIX = fixed parameter; h = hour; IIV = interindividual variability; Ka = first-order absorption rate constant; L= liter; MTT = mean transit time; N = number of transit compartments; NA = not applicable; OMEGA(N) = variance of the interindividual random effects of the Nth parameter; PK = pharmacokinetics; PopPK = population pharmacokinetics; Q/F = apparent intercompartmental clearance; SEE = standard error of estimate; SQRT = square root; V_2/F = apparent central volume of distribution; V_3/F = apparent peripheral compartment volume of distribution; vs = versus; WT = weight.

a IIV expressed as %CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))−1))*100%.

b BIO = $(Dose/200)^{\theta}$ where θ is the covariate effect; 200 mg was the most common dose.

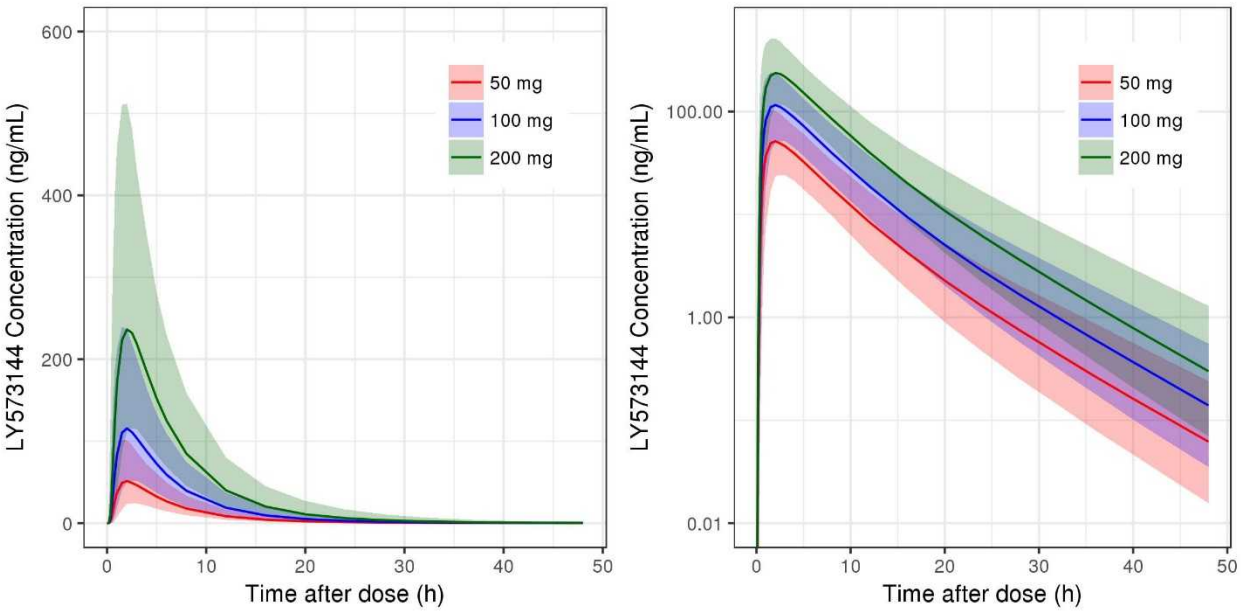
c Apparent clearance = $\theta_{CL/F}$ $(weight/74.8)^{\theta_{WT}}$ $(1 + \theta_{AGE})$, where $\theta_{CL/F}$ is the typical value for apparent clearance, θ_{WT} is the covariate effect of body weight on CL/F and θ_{AGE} is the covariate effect of age on CL/F (only for subjects ≥65 years); 74.8 kg was the median body weight.

d Apparent central volume of distribution = $\theta_{V2/F}$ $(weight/74.8)^{\theta_{WT}}$ $(1 + \theta_{POP})$ where $\theta_{V2//F}$ is the typical value for apparent central volume of distribution, θ_{WT} is the covariate effect of body weight on V_2/F and θ_{POP} is the covariate effect of population on V_2/F only applied for patient population ; 74.8 kg was the median body weight.

e Covariance between $OMEGA^2$.

経口投与 PopPK モデルから推定したラスミジタン 50、100 及び 200 mg 単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（中央値及び 90%予測区間）を図 2.7.2.3-1 に示した。経口投与後、ラスミジタンは t_{max}（中央値）が 1.8 時間で速やかに血漿中に出現し、5.7 時間の $t_{1/2}$（幾何平均値）で消失した。経口クリアランスには用量依存性が認められたものの、静脈内投与 popPK モデルでは PK の用量依存性が認められていないことから、依存性はバイオアベイラビリティの変動に依るものと推察された。しかし、その用量依存性はモデル推定値に示される通りわずかであり、ラスミジタン 50 mg に対するラスミジタン 200 mg 投与後のバイオアベイラビリティの比は 1.16 であった。

経口投与 PopPK モデルに基づく $t_{1/2}$ の幾何平均値（5.7 時間）は、個々の試験を通して得た推定値（健康被験者にラスミジタン 200 mg 投与後の $t_{1/2}$ の幾何平均値の範囲：4.1～5.2 時間、第 2.7.2.5 項）と比べて、わずかに長かった。臨床薬理試験では定量下限（1 ng/mL）未満の濃度を欠測値として扱ったため、個々の被験者から得た PK プロファイルには打ち切りがあった。この定量下限をモデルに組み込んで PK プロファイルを予測したとき、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.2 時間に短縮した。モデルに基づくシミュレーションによる PopPK 解析では、解析集団の被験者のすべての情報を組み込み、より多くの PK データを用いたことから、PopPK に基づく $t_{1/2}$ の推定値（5.7 時間）は、終末相の真の半減期をよく現していると考えた。

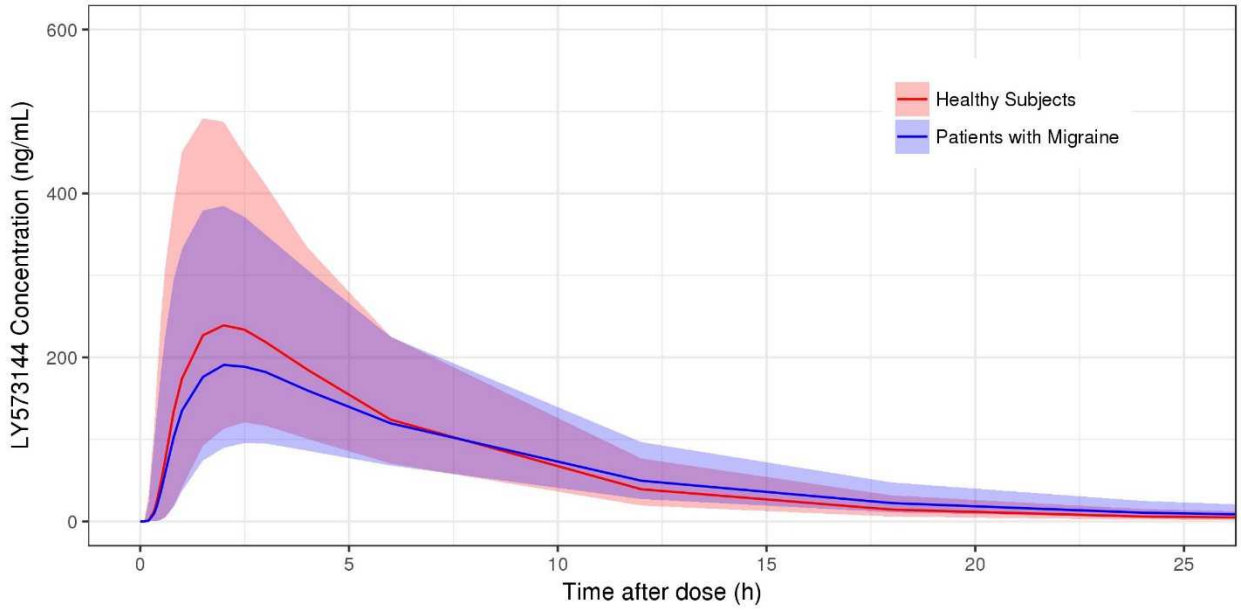


Left panel: linear plot; right panel: semi-log plot.
The lines and shaded area depict the predicted median and 90% prediction interval, respectively.
LY573144 = lasmiditan

図 2.7.2.3-1　ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（経口投与 PopPK モデルからの予測値）

2.7.2.3.1.1　健康被験者及び片頭痛患者の PK

健康被験者（567 例）及び片頭痛患者（16 例）にラスミジタンを経口投与後の PK を、有意な共変量として集団特性（健康被験者又は患者）を V_2/F に組み込んだ経口投与 PopPK モデルを用いて、PopPK 解析で直接比較した。健康被験者と比べて、片頭痛患者の C_{max}（幾何平均値）の予測値は 20%低下したが、AUC（幾何平均値）の予測値は変化しなかった。健康被験者と片頭痛患者の C_{max} 及び AUC の比（90% CI）はそれぞれ 0.80（0.66～0.97）及び 1.00（0.81～1.23）であり、C_{max} の差は統計学的に有意であった。しかし、経口投与 PopPK モデルからシミュレーションした健康被験者と片頭痛患者の PK プロファイルの 90%予測区間が大きく重なっていたことから、C_{max} の差はラスミジタンの PK のばらつきの範囲内であり、臨床的には重要ではないと考えた。すなわち、健康被験者と片頭痛患者の PK は同様であると考えた（図 2.7.2.3-2）。



Note: The lines and shaded area depict the median and 90% prediction interval, respectively.

図 2.7.2.3-2　健康被験者又は片頭痛患者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（予測値）

2.7.2.3.1.2　吸収

ラスミジタンは経口投与後に速やかに吸収され、PopPK 解析で推定した t_{max}（中央値）は 1.8 時間であった。外国人片頭痛患者の t_{max}（中央値）も同程度であり、片頭痛発作中で 1.77 時間、発作間欠期中で 2.08 時間であった。臨床用量（50～200 mg）の範囲では、PopPK 解析により推定した絶対バイオアベイラビリティは 50～58%であった。外国人健康被験者でのラスミジタンの C_{max} 及び AUC の実測値は、高脂肪食の摂取でそれぞれ 22%及び 19%増加し、ラスミジタンの曝露量の増加が示された。この曝露量の増加の程度は、ラスミジタンの PK のばらつきの範囲内であった。したがって、食事が曝露量に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考えた（LAHR 試験、第 2.7.1.2.2 項に要約した）。

2.7.2.3.1.3　分布

In vitro 試験の結果では、ラスミジタンのヒト血漿タンパク結合率は低く（約 55～60%）、結合率は臨床使用され得る濃度範囲（15～500 ng/mL）で濃度に依存せず一定であった。また、ラスミジタンの主要な代謝物［M7、S-M8 及び(S,R)-M18］のヒト血漿タンパク結合率は、M7 で約 85%、(S)-M8 で約 55%、(S,R)-M18 で 42～58%であり、結合率は 15～1200 ng/mL の濃度範囲で濃度に依存せず一定であった。血漿中総放射能濃度に対する全血中総放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比は約 0.95 であり、ラスミジタン関連物質と赤血球数との関連性は低いことが示された（LAHH 試験）。

ラスミジタンを経口投与後の V_z/F（幾何平均値）は日本人被験者で 636～816 L、外国人被験者で 607～814 L であり（LAIE 試験）、経口投与 PopPK モデルから得たラスミジタンの分布容積（中央 + 末梢）の推定値（628.5 L）と同程度であった。外国人被験者にラスミジタンを静脈内

投与後の V_z（幾何平均値）は 277～381 L であり（LACA 試験）、PopPK 解析で静脈内投与の最終モデルから得たラスミジタンの分布容積（中央 + 末梢）の推定値（304 L）と同程度であった。

妊娠ラットを用いた乳汁排泄及び胎盤通過性評価試験で、ラスミジタン由来の放射能が乳汁中（第 2.6.4.6.3 項）及び胎児の全組織（第 2.6.4.4.5 項）から検出されたことから、ラスミジタン及びその代謝物がヒトの胎盤を通過及び母乳に排泄される可能性が示唆された。

2.7.2.3.1.4　代謝

ラスミジタンは広範に代謝され、主な代謝経路はケトン還元によるアルコール生成（S-M8）であり、CYP に依存しなかった。S-M8 は血漿中を循環するラスミジタン関連物質の 47.5%を占め、投与量の 66%が S-M8 として尿中に排泄された（LAHH 試験）。ラスミジタン経口投与後のラスミジタンから S-M8 への代謝には、肝臓及び肝臓以外の酵素が関与している。血漿中及び尿中から同定された他のラスミジタンの主要代謝物は、M7（ピペジリン環の酸化によるラクタム環形成：血漿中に 7.7%）及び(S,R)-M18（M7 及び M8 の生成経路の複合：血漿中に 10.5%）であった。尿中代謝物プロファイルの定性的な検討から、400 mg/日以下のラスミジタンを反復経口投与後、尿中に排泄されるラスミジタン代謝物のプロファイルは変化しないことが示された。

ヒトでのラスミジタンの主要な代謝経路は、ケトン還元及びラクタム環形成（ピペリジン環の窒素に隣接するα炭素の酸化）であった（図 2.7.2.3-3）。

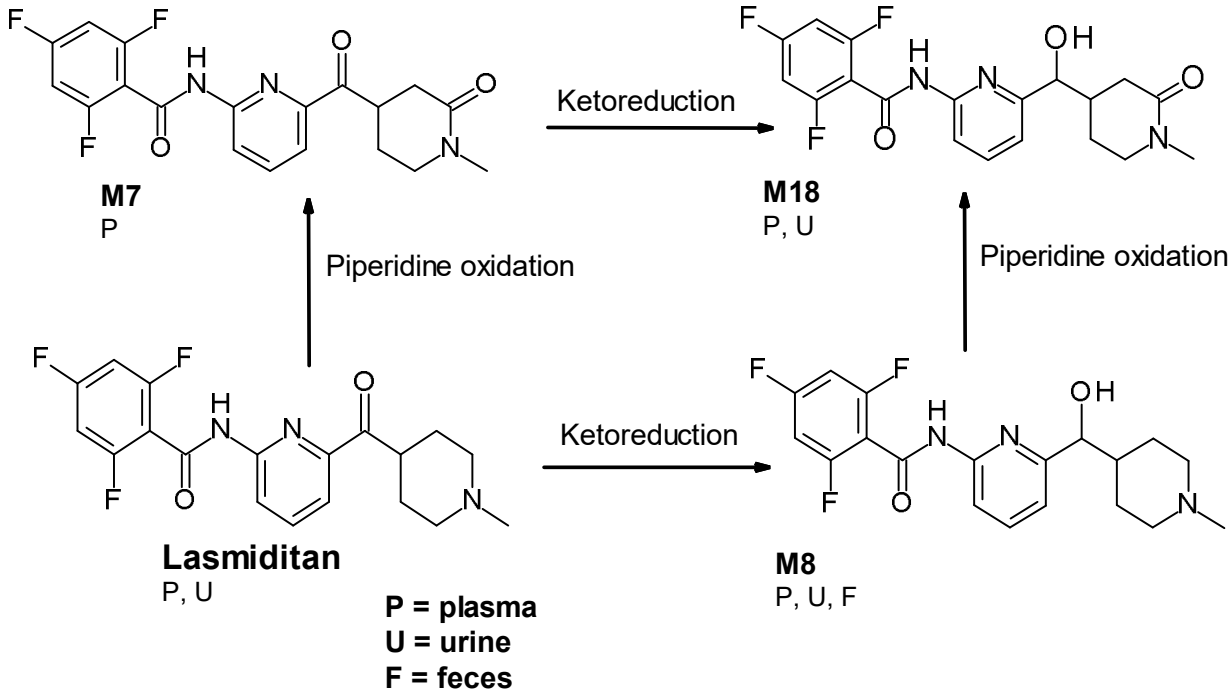


図 2.7.2.3-3　ヒトでのラスミジタンの主要な代謝物及び代謝経路

毒性試験において、1 種以上の動物種でヒト主要代謝物の適切な曝露が確認された（第 2.6.6.8.2 項）。ラスミジタンの標的である $5HT_{1F}$ 受容体に対する親和性はラスミジタン

（K_i=1.85 nM）と比べて代謝物（K_i≥1753 nM）で低く、ラスミジタンの臨床用量では代謝物は薬理活性を示さないと考えた（第 2.6.2.2.1.2 項）。

ラスミジタンの開発を通して、臨床試験 12 試験でラスミジタンの代謝物を評価した。各試験のラスミジタンに対する代謝物の $AUC_{0-\infty}$の比を表 2.7.2.5-12 に一覧で示した。なお、本表には投与 4 時間後までしか PK を評価しなかった LAHM 試験を含めなかった。また、各試験のラスミジタン代謝物の詳細な PK パラメータを第 2.7.2.5 項に記載した。ラスミジタンの開発中に、M18 を定量可能な分析法を開発した。詳細な分析法の違いを第 2.7.1 項に示した。

ラスミジタン代謝物を広範に評価した LAHH 試験で、ラスミジタンに対する代謝物の $AUC_{0-\infty}$ の比は、M3 で 0.040、M7 で 0.589、M8 で 3.61、(S,R)-M18 で 0.802、(S,S)-M18 で 0.160 であった。この結果は、投与 4 時間後までしか PK を評価しなかった LAHM 試験を除く 11 試験の結果（表 2.7.2.5-12）と同様であった。

重度腎機能障害被験者では、正常腎機能被験者と比べて総じてラスミジタン代謝物の曝露量が増加した（LAHN 試験）。正常腎機能被験者に対する重度腎機能障害被験者の曝露量の幾何平均値の比を以下に示した。

- C_{max}: 100.92%［(S,S)-M18］～135.85%［(S,R)-M18］
- AUC(0-t_{last}): 124.33%［(S,S)-M18］～171.36%（S-M8）
- $AUC_{0-\infty}$: 166.96%［(S,S)-M18］～257.59%［(S,R)-M18］.

ケトン還元代謝物の主な消失経路が尿中排泄であることから、腎機能障害を有する患者でラスミジタンと比べて代謝物の曝露量がより増加することは予想された通りであった。しかし、M8 及び M18 は薬理活性を示さないこと、及び正常腎機能被験者と比べて重度腎機能障害被験者で新たに報告された安全性上の所見はなかったことから、これらの代謝物の曝露量の増加は臨床的に重要ではないと考えた。また、他の試験では、健康被験者にラスミジタンを最大臨床用量（200 mg）の 2 倍となる 400 mg で投与を行ったが、新たな安全性及び忍容性上の問題は認められなかった。

高齢被験者を対象とした試験又は薬物相互作用を評価した試験で、ラスミジタンの各代謝物の曝露量の上昇の程度は、最大でも 50%未満であった。これらの代謝物の曝露量の上昇の程度は重度腎機能障害被験者と比べて低く、臨床的に重要ではないと考えた。

2.7.2.3.1.5 排泄

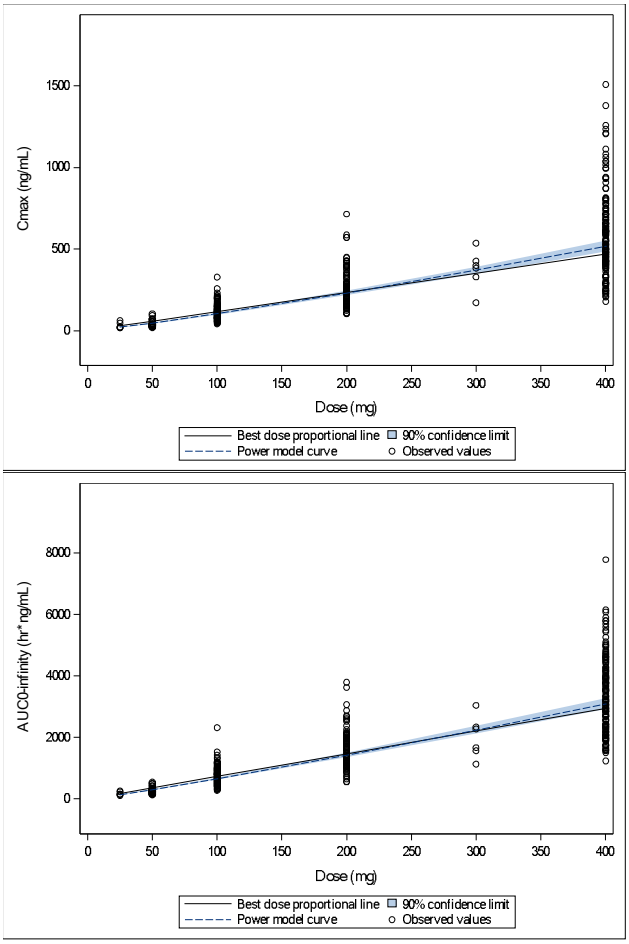
ラスミジタンは速やかに消失し、経口投与 PopPK モデルにより推定したラスミジタンの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 5.7 時間であった。外国人被験者を対象としたマスバランス試験では、[^{14}C]-ラスミジタンを経口投与後に総放射能の約 95%が回収され、ラスミジタン関連物質の約 87%が尿中に、約 8%が糞便中に排泄された。LAHH 試験ではラスミジタン未変化体の尿中排泄量は微量であった。ラスミジタンを経口投与後のラスミジタンの腎クリアランスは 2.89 L/h であり、ラスミジタン未変化体として投与量の 2.91%が、S-M8 として投与量の 66%が尿中に排泄された。ラスミジタンを経口投与後の CL/F（幾何平均値）は日本人被験者で 106～138 L/h、外国人被験者で 94.2～137 L/h であり（LAIE 試験）、経口投与 PopPK モデルから得たラスミジタンの CL/F の推定値（114 L）と同程度であった。外国人被験者にラスミジタンを静脈内投与後の CL（幾何平

均値）は 51.9～69.0 L/h であり（LACA 試験）、PopPK 解析で静脈内投与の最終モデルから推定した CL（66.2 L/h）と同程度であった。

2.7.2.3.2　用量比例性及び時間依存性

ラスミジタン 0.5～60 mg を 20 分間かけて静脈内投与後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、用量に比例して増加した。ラスミジタン 60～180 mg を 60 分間かけて静脈内投与後の R_{dnm} は 1 を下回ったが、90% CI は 1 を含んでいたことから、ラスミジタンの曝露量は概ね用量に比例して増加したと結論付けた（LACA 試験）。

健康被験者にラスミジタン 25～400 mg を経口投与後の PK の用量比例性を、LAHS、LAHQ、LAHP 及び LAHB 試験の PK データを統合して評価した。この用量範囲で、ラスミジタンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は用量比を上回って増加した（図 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-3）。



Abbreviations: AUC0-infinity = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration.

[redacted]

図 2.7.2.3-4　ラスミジタン単回経口投与後の C_{max}（上図）及び $AUC_{0-\infty}$（下図）の用量比例性

表 2.7.2.3-3　ラスミジタン経口投与後の用量比例性の解析結果

Analyte	Dose Range (mg)	PK Parameter		Ratio of Dose Normalized Geometric Means (90% CI)		Increase per doubling the dose	CVw(%)	CVb(%)	DP Ratio
LY573144	25-400	AUC(0-inf)	(ng·h/mL)	1.36	(1.29, 1.43)	2.16(2.13,2.19)	15.0	36.2	5.7
	25-400	Cmax	(ng/mL)	1.59	(1.46, 1.72)	2.24(2.20,2.29)	24.1	36.6	3.1
	50-200	AUC(0-inf)	(ng·h/mL)	1.20	(1.13, 1.28)	2.19(2.12,2.26)	15.1	37.9	3.5
	50-200	Cmax	(ng/mL)	1.34	(1.22, 1.47)	2.31(2.21,2.42)	22.9	36.7	2.2

Abbreviations: AUC(0-inf) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval;
Cmax = maximum observed drug concentration; CVw = within subject variability coefficient of variation;
CVb = between subject variability coefficient of variation; PK = pharmacokinetic; DP = dose proportionality
DP Ratio is the maximal fold up-to which dose proportionality is achieved by the criteria of 90% CI of ratio of dose normalized geometric means lies completely inside the reference interval of (0.80, 1.25).
Model: log(PK) = log(Dose)



ラスミジタンの臨床用量範囲（50～200 mg）での C_{max} の R_{dnm} は 1.34、$AUC_{0-\infty}$の R_{dnm} は 1.20 であった。R_{dnm} の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲に完全には収まらなかったものの、用量比を上回る曝露量の増加の程度は PK の個体間変動（CV%：約 37%）の範囲内であり、臨床的に重要ではないと判断した。したがって、ラスミジタンの曝露量は用量依存的に増加し、臨床用量範囲（50～200 mg）では概ね線形とみなせるものと考えられた。

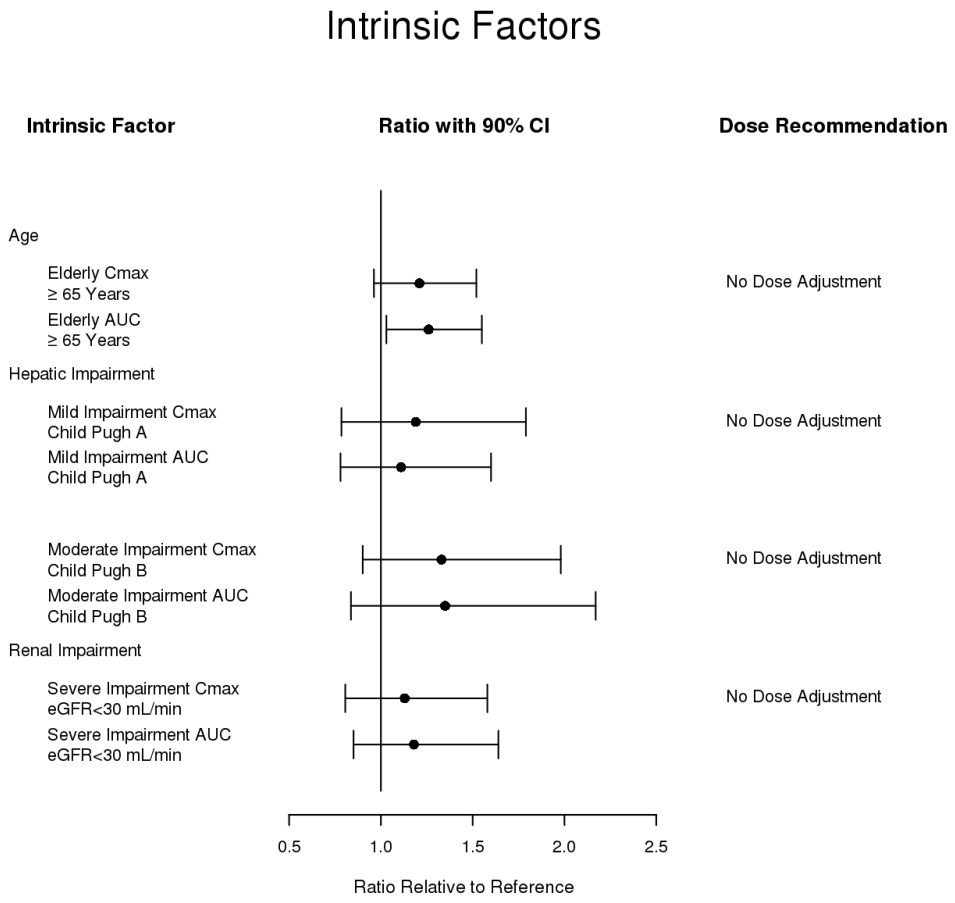
これらの解析結果は、複数試験を統合した PK データに基づく PopPK 解析の結果と同様であった。なお、経口投与 PopPK モデルには、バイオアベイラビリティへの用量の影響（200 mg で 50 mg と比べて 16%増加）を含めた。

ラスミジタン 200 mg に関して、単回経口投与後の $AUC_{0-\infty}$に対する 1 日 1 回反復経口投与後の定常状態の AUC_{τ} の比は約 1 であった。ラスミジタン 400 mg に関しても同様の結果が得られた（LAHE 試験）。したがって、ラスミジタンの PK に反復投与により引き起こされる経時変化はないと考えた。

2.7.2.3.3　ラスミジタンの PK に及ぼす内因性要因の影響

ラスミジタンの PK に及ぼす内因性要因の影響を、個々の要因を評価するためにデザインした個々の臨床薬理試験（第 2.7.2.2.2.2.4 項）又は健康被験者及び片頭痛患者を対象とした PopPK 解析で評価した。

特殊患者集団でのラスミジタンの臨床的な意味合い及び用量検討への影響を、ノンコンパートメント解析及び PopPK 解析で検討した。臨床薬理試験で評価したラスミジタンの C_{max} 及び AUC に及ぼす内因性要因（年齢、腎機能、肝機能）の影響を図 2.7.2.3-5 に示した。PopPK 解析で検討した体重、年齢、性別、人種及び民族を含む共変量の影響を以下に記載した。

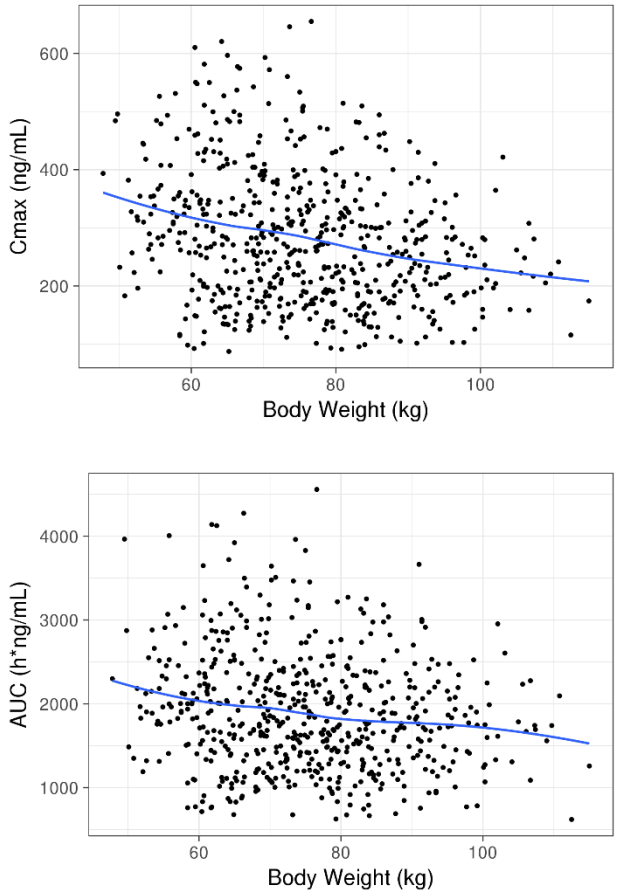


Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; eGFR = estimated glomerular filtration rate; PK = pharmacokinetics.

図 2.7.2.3-5 ラスミジタンの経口投与後の PK に及ぼす内因性要因の影響を示すフォレストプロット

2.7.2.3.3.1 体重

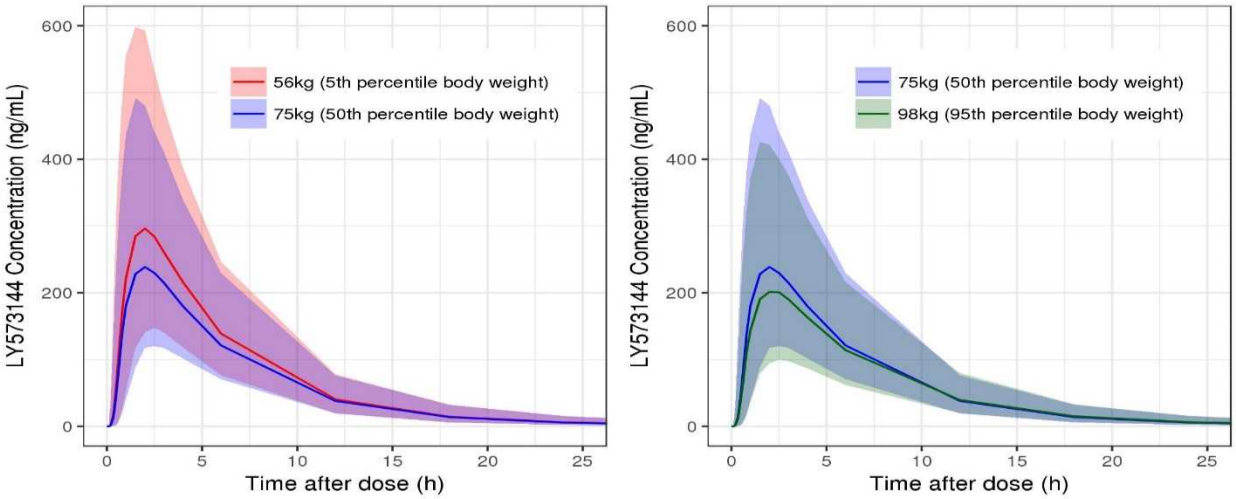
体重を CL/F 及び V_2/F の有意な共変量として経口投与 PopPK モデルに組み込んだ。体重の増加に伴ってラスミジタン曝露量の予測値は減少する傾向を示した。PopPK 解析における解析対象被験者の体重の中央値は 75 kg、5%分位点は 56 kg、95%分位点は 98 kg であった。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; C_{max} = maximum observed drug concentration.

図 2.7.2.3-6　ラスミジタン 200 mg を経口投与後の C_{max} 及び AUC の予測値に及ぼす体重の影響

CL/F 及び V_2/F に及ぼす体重の影響により、体重が重い被験者でラスミジタンの曝露量は体重が軽い被験者と比べて減少した（図 2.7.2.3-6）。しかし、体重 5%分位点（56 kg）及び 95%分位点（98 kg）の被験者と体重が中央値の被験者の曝露量の差は、C_{max} で 24%未満、AUC で 19%未満であった。また、シミュレーションした血漿中ラスミジタン濃度推移の 90%予測区間は、体重が極端に重い又は軽い場合と中央値の場合で概ね重なっていた（図 2.7.2.3-7）。体重がラスミジタンの曝露量に及ぼす影響は PK の個体間変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えた。用量－曝露量関係が概ね線形であることを考慮すると、体重に基づく用量調整は不要と考えた。

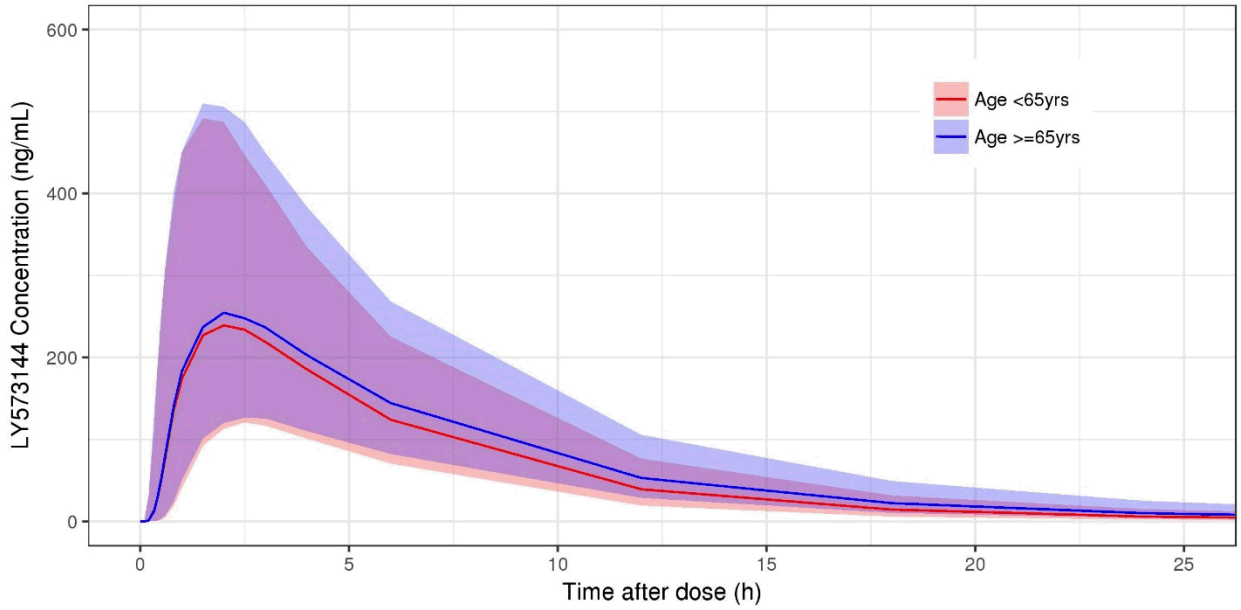


Abbreviation: h=hour.
The lines and shaded area depict the median and 90% prediction interval, respectively.

図 2.7.2.3-7　ラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の体重別の血漿中ラスミジタン濃度推移（経口投与 popPK モデルに基づく予測値）

2.7.2.3.3.2　年齢

臨床薬理試験（LAHA 試験）で、高齢被験者（65 歳以上）の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は若年被験者（45 歳以下）と比べてそれぞれ 21%及び 26%増加した。これは PopPK 解析による結果と同様であり、PopPK 解析では 65 歳以上の被験者（18 例）の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は 65 歳未満の被験者（565 例）と比べてそれぞれ 15%及び 30%増加した。そのため、経口投与 PopPK モデルには年齢を CL/F の共変量と仮定して解析し、有意な共変量であることを確認したもののその程度は小さく、65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者で、事後的に推定した個体別の血漿中ラスミジタン濃度の集計値（中央値及び90%予測区間）の経時変化には差は認められなかった（図 2.7.2.3-8）。年齢によるラスミジタン曝露量の変化の程度は PK の個体間変動の範囲内であり、臨床的に重要ではないと考えた。したがって、これらのデータから年齢に基づく用量調整は不要と考えた。



Abbreviation: h=hour; yr=year.
Age <65 yrs, n=565; age ≥65 yrs, n=18.
The lines and shaded area depicts the median and 90% prediction interval, respectively.

図 2.7.2.3-8　65 歳未満又は 65 歳以上の被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度推移（経口投与 popPK モデルに基づく予測値）

2.7.2.3.3.3　性別／人種／民族

PopPK 解析用データセットに含めた被験者の性別の内訳は、男性 355 例（60.9%）及び女性 228 例（39.1%）であった。また、人種の内訳は白人 423 例（72.7%）、黒人／アフリカ系アメリカ人 140 例（24.1%）及びその他の人種 19 例（3.3%）であり、民族の内訳は非ヒスパニック系 477 例（81.8%）及びヒスパニック系 106 例（18.2%）であった。白人及び黒人以外の人種が少数であったため人種の評価には限界があるが、いずれの項目（性別、人種、民族）も有意な共変量として経口投与の最終 PopPK モデルに組み込まれなかった。また、LAIE 試験の結果（第 2.7.2.2.2.1.1 項）から、日本人と外国人被験者の PK に大きな違いは認められなかった。

これらのデータから、性別、人種又は民族に基づく用量調整は不要であることが示唆された。

2.7.2.3.3.4　腎機能障害

外国人被験者を対象とした臨床薬理試験（LAHN 試験）では、重度腎機能障害（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は正常腎機能（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）被験者と比べてそれぞれ 13%及び 18%増加したが、統計学的に有意な増加ではなかった。また、本試験の結果より、重度腎機能障害被験者と正常腎機能被験者の安全性、忍容性又は全身曝露量に臨床的に問題となる差はないことが示された。したがって、腎機能障害を有する患者で用量調整は不要と考えた。

2.7.2.3.3.5　肝機能障害

外国人被験者を対象とした臨床薬理試験（LAHF 試験）では、中等度肝機能障害（Child-Pugh クラス B）被験者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は正常肝機能被験者と比べてそれぞれ 33%及び 35%増加したが、統計学的に有意な増加ではなかった。また、本試験の結果より、軽度又は中等度肝機能

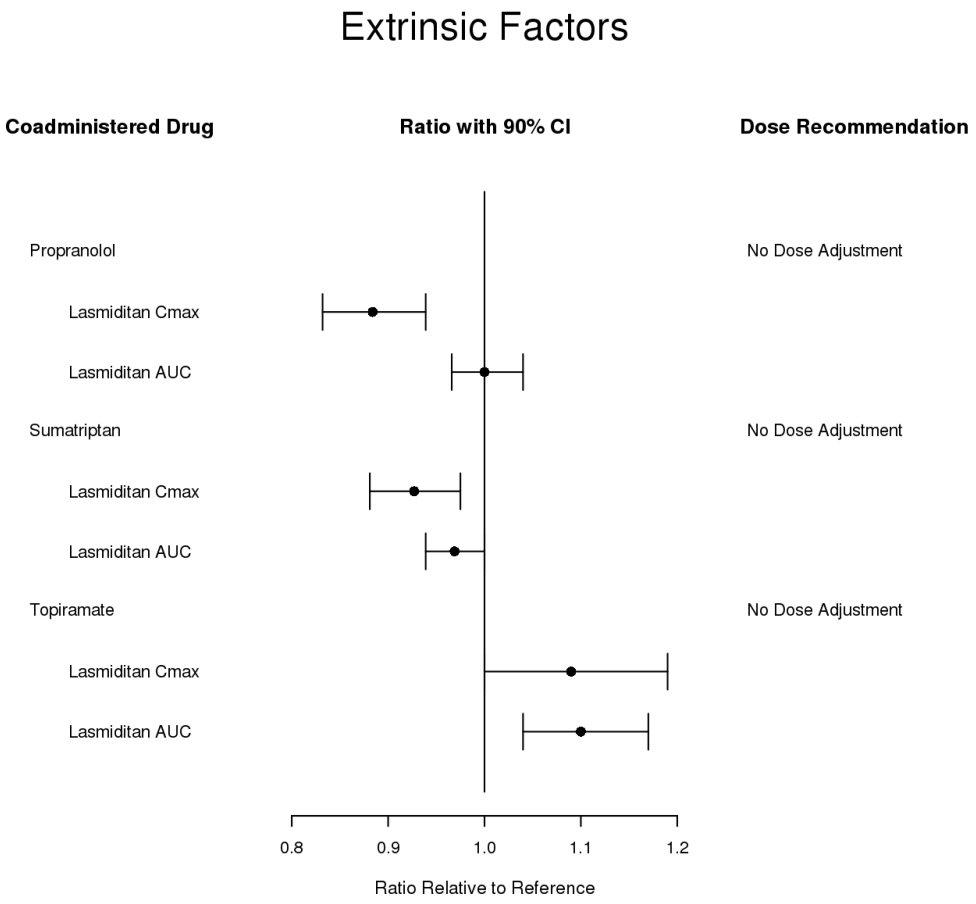
障害被験者と正常肝機能被験者の安全性、忍容性又はラスミジタンの全身曝露量に臨床的に問題となる差はないことが示された。したがって、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では用量調整は不要と考えた。なお、重度肝機能障害被験者については評価しなかった。

2.7.2.3.4　外因性要因の影響

臨床的に重要な薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの基質、阻害剤又は誘導剤としてラスミジタンが作用する可能性を評価した。In vitro 試験の所見から、外因性要因がラスミジタンの PK に影響を及ぼす可能性が示された（第 2.7.2.2.1.3 項及び第 2.7.2.2.1.4 項）。また、ラスミジタンと特に適応症患者集団で併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用を評価するために、臨床薬理試験を実施した（第 2.7.2.2.2.2.5 項）。外因性要因の影響を以下に記載した。

2.7.2.3.4.1　ラスミジタン経口投与後の PK に及ぼす併用薬の影響

ラスミジタンの PK に及ぼす併用薬の影響を図 2.7.2.3-9 に要約した。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: Differences in lasmiditan exposure where the 90% CIs fall within no-effect limits of 0.8 to 1.25 are not considered clinically relevant.

図 2.7.2.3-9　ラスミジタン 200 mg 経口投与後の PK に及ぼす併用薬の影響を示すフォレストプロット

2.7.2.3.4.1.1　　代謝を介した薬物相互作用

In vitro 試験でラスミジタンの代謝に CYP 及びその他の複数の酵素が関与することが示された。CYP 以外の酵素は、ラスミジタンのケトン還元体 S-M8 への変換へ主に寄与していると考えられた。CYP 以外の酵素のうち、MAO-A、MAO-B 及び FMO3 を介した[^{14}C]-ラスミジタンの代謝は認められなかった。In vitro で発現させた遺伝子組換えヒト CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 と[^{14}C]-ラスミジタンをインキュベーションしたとき、これらの CYP はラスミジタンの代謝に関与しないことが示された。一方、遺伝子組換えヒト CYP パネルとラスミジタンとのインキュベーションで CYP2C19 及び CYP3A4 によってラスミジタンが M7 に代謝されることが示されたが、臨床試験で LC-MS/MS 法を用いて測定した循環血中のラスミジタン関連物質に対する M7 の割合はわずか 7.7%であった（LAHH 試験）。したがって、CYP 阻害薬／誘導薬又は MAO 阻害薬と併用するとき、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、ラスミジタンの用量調整は不要であると考えた。

2.7.2.3.4.1.2　　トランスポーターを介した薬物相互作用

ラスミジタン及びその主要代謝物 M8 の分布及び消失に関与する薬物トランスポーターを同定するために in vitro 試験を実施した。

ラスミジタンが腸管排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP、並びに肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 の基質となる可能性を評価した。ラスミジタン未変化体の尿中排泄量は微量であることから（LAHH 試験）、ラスミジタンが腎トランスポーターの基質となる可能性は評価しなかった。ラスミジタンの主要代謝物 M8 は、肝代謝を受けるとともに能動的に尿中へ排泄される。したがって、M8 が肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1、腎取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 及び OCT2、並びに腎排出トランスポーターである P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を評価した。

In vitro 試験でラスミジタン及び M8 は P-gp の基質になることが示された。しかし、ラスミジタンは BCS クラス 1 に分類される薬物であり、高い膜透過性と良好な吸収を示すことから、P-gp 阻害薬と併用してもラスミジタンの PK に影響しないと考えた。ラスミジタン関連物質の 86%超が尿中から回収されることから（LAHH 試験）、P-gp による排出は経口投与したラスミジタンの腸管からの吸収を制限しないことが示された。また、ラスミジタン及び M8 は BCRP の基質ではないことが示された。

In vitro でラスミジタンは肝取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質ではなかったことから、これらの肝トランスポーターの阻害薬とラスミジタンとの薬物相互作用は生じないと考えた。同様に、in vitro で M8 は OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質ではないことが示された。

In vitro で代謝物 M8 は腎取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3 又は OCT2 の基質ではなかったが、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。臨床試験で投与量の 66%が M8 として尿中に排泄されたことから（LAHH 試験）、MATE1 及び MATE2-K は M8 の能動的な腎排泄に関与すると考えた。P-gp、MATE1 及び MATE2-K は、近位尿細管細

胞から尿細管管腔への排泄に関わるトランスポーターであることが知られている。すなわち、M8 は複数の経路を介して近位尿細管細胞から尿中へ排泄されることから、MATE1、MATE2-K 又は P-gp の阻害薬で排泄経路の 1 つを阻害しても、臨床的に問題となる薬物相互作用は生じないと考えた。

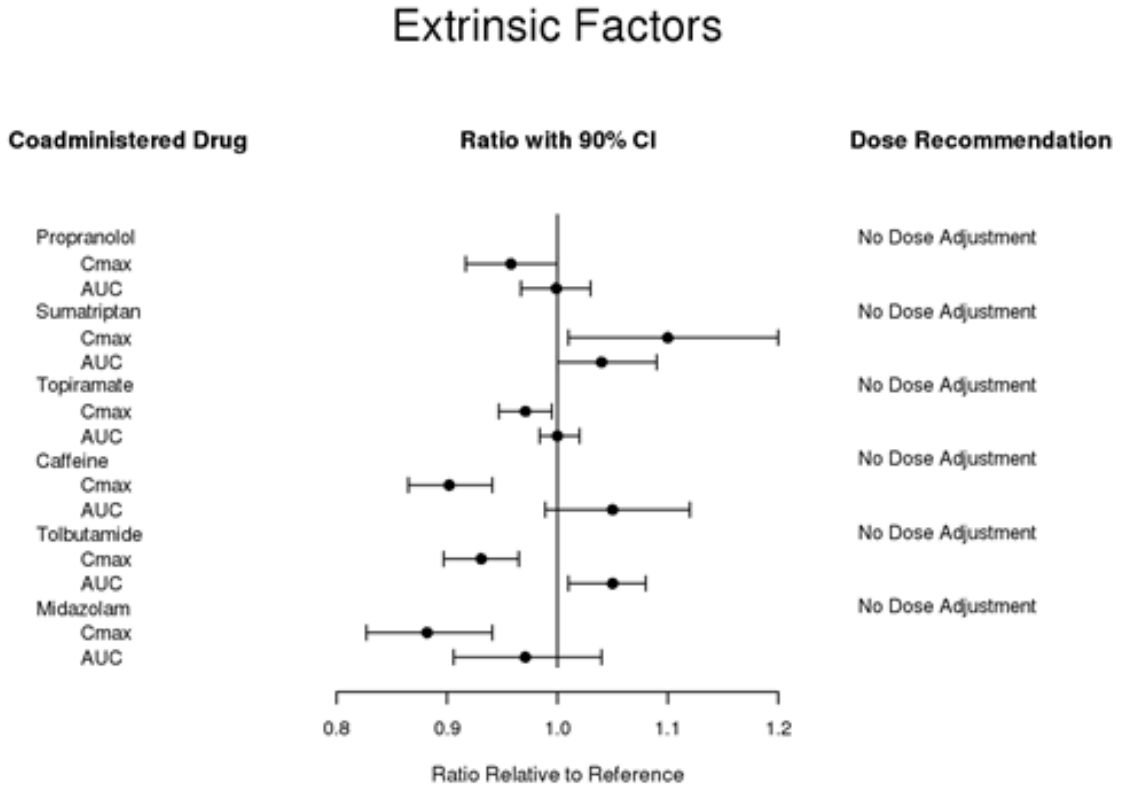
したがって、これらの in vitro の検討結果から、肝又は腎トランスポーターの阻害薬と併用するとき、ラスミジタンの用量調整は不要と考えた。

2.7.2.3.4.1.3　他の片頭痛治療薬との薬物相互作用

外国人健康被験者を対象とした 4 つの臨床薬理試験（LAHD、LAHI、LAHU 及び LAHT 試験）で、他の片頭痛治療薬との薬物相互作用を評価した。その結果スマトリプタン、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）との併用投与は、ラスミジタンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された（第 2.7.2.2.2.2.5 項）。スマトリプタン、プロプラノロール又はトピラマートと併用したときのラスミジタンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の変化率は 12%以内であり、比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。これらのデータに基づき、これらの薬剤と併用するときラスミジタンの用量調整は不要と考えた。

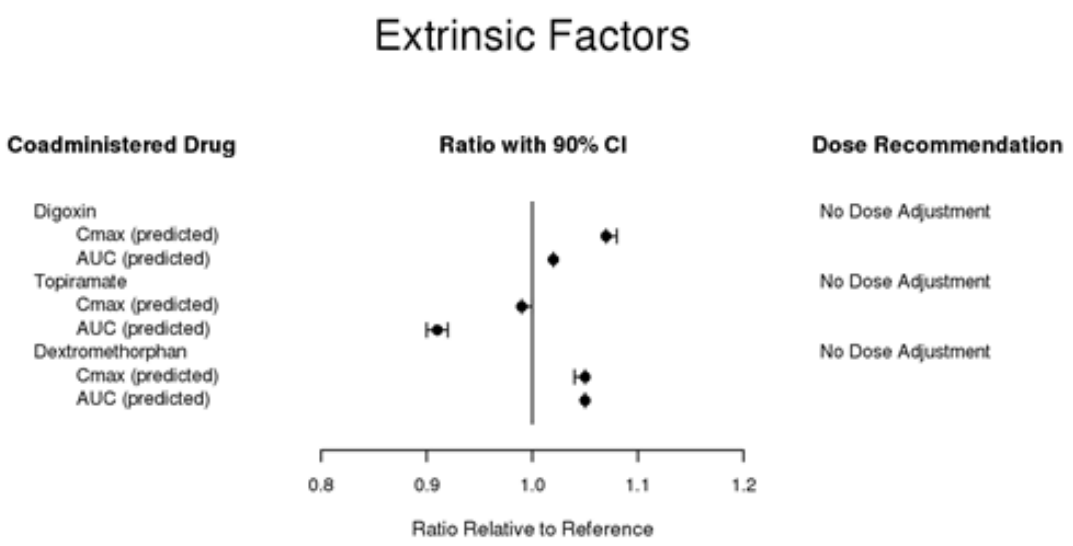
2.7.2.3.4.2　併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響

併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響の臨床試験での評価結果を図 2.7.2.3-10 に、PBPK モデル解析での評価結果を図 2.7.2.3-11 に要約した。



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: Differences in exposure where the 90% CIs fall within no-effect limits of 0.8 to 1.25 are not considered clinically relevant.

図 2.7.2.3-10 併用薬の PK に及ぼすラスミジタン 200 mg の影響を示すフォレストプロット（臨床試験結果）



Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; PBPK = physiologically based pharmacokinetics; PK = pharmacokinetics.
Note: Differences in exposure where the 90% CIs fall within no-effect limits of 0.8 to 1.25 are not considered clinically relevant. Predicted digoxin, topiramate, and dextromethorphan C_{max} and AUC values were estimated using PBPK models in SimCYP.

図 2.7.2.3-11　併用薬の PK に及ぼすラスミジタン 200 mg の影響を示すフォレストプロット（PBPK モデル解析）

2.7.2.3.4.2.1　　代謝を介した薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 代謝試験の結果に基づき、CYP3A、CYP2C9、CYP2C19、CYP1A2 又は CYP2E1 を介した併用薬の代謝に対して、ラスミジタンは臨床的に問題となる阻害作用を示さないと考えられた。ラスミジタンは 20.7 μM の K_i で CYP2D6 を競合的に阻害した。なお、非結合型ラスミジタンの K_i は 15.2 μM と推定された。PopPK 解析に基づくと、ラスミジタンの有効用量 200 mg での循環血漿中ラスミジタン濃度の C_{max} は 260 ng/mL（0.69 μM）であった。この濃度でのラスミジタンの非結合型分率は 0.45 であることから、ラスミジタンの有効用量 200 mg での非結合型ラスミジタンの C_{max} は 0.31 μM であった。以上より、CYP2D6 の阻害による薬物相互作用のリスクを評価するための薬物相互作用指数（R1 値）は 1.02 と算出された。薬物相互作用指数が FDA（FDA 2017）及び MHLW（MHLW 2018）の定めるカットオフ基準値（1.02）に達したため、PBPK モデルを用いて臨床で薬物相互作用を示す可能性を評価した。モデルから得た結果（LY573144 PBPK CYP2D6）より、CYP2D6 又は他の評価した CYP による併用薬の代謝に対して、ラスミジタンは顕著な阻害作用を示さないと予測された（第 2.7.2.2.2.2.5.5 項）。

いずれの CYP 分子種に対しても、ラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、S-M8 及び(S,R)-M18］による、臨床的に重要な時間依存的又は代謝依存的な阻害は認められなかった。

In vitro 試験でラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］は、CYP3A4 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、M7 及び[S,R]-M18 は CYP2B6 の mRNA 及び酵素活性を誘導し、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。外国人健康

被験者を対象としたLAHE試験では、ラスミジタン（1日1回投与）とCYPのプローブ基質の薬剤カクテル［カフェイン（CYP1A2）、トルブタミド（CYP2C9）及びミダゾラム（CYP3A4）］を併用投与後の薬物相互作用を評価した。カフェイン、トルブタミド及びミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）はラスミジタン1日1回の投与によって変化しなかった。また、C_{max}（幾何平均値）は 7～12%低下したが、臨床的に影響のない低下と考えられた。CYP2B6 に特異的な基質がないことから、LAHE 試験ではラスミジタンの CYP2B6 誘導能は評価しなかった。CYP3A4 を誘導する可能性を評価するため、CYP3A4 誘導薬として SimCYP に実装されたカルバマゼピン化合物ファイルを用いて PBPK モデル解析を実施した（第 2.7.2.2.2.2.5.5 項）。その結果、LAHE 試験で示された所見（ラスミジタンが臨床的に重要な CYP3A 酵素誘導作用を引き起こす可能性が低い）が支持された（第 2.7.2.2.2.2.5.5 項）。

In vitro 試験により、ラスミジタン及びその代謝物は、MAO-A に対する濃度依存的な阻害作用を持たないことが示された。このことは、ラスミジタンとスマトリプタン（MAO の基質）との薬物相互作用を評価した臨床試験（LAHU 試験）で確認され、スマトリプタンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、ラスミジタンの投与によってそれぞれ約 10%及び 5%しか増加しなかった。

以上のデータより、ラスミジタンはこれらの酵素で代謝される併用薬の PK に影響を及ぼさないと考えた。

2.7.2.3.4.2.2　　トランスポーターを介した薬物相互作用

併用薬の PK に及ぼすラスミジタンの影響を評価するために、標準的な薬物トランスポーター（P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT2、MATE1 及び MATE2-K）に対するラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］の阻害作用を評価した。ラスミジタン 200 mg の経口投与に相当する濃度で、各トランスポーターを介した薬物相互作用の臨床的なリスクを評価した。

その結果、ラスミジタンの薬物相互作用指数は BCRP に対して 16、P-gp に対して 25 であり、いずれも規制当局が定めるカットオフ値（FDA 2017; MHLW 2018）を上回ったことから、臨床で使用される濃度でラスミジタンは P-gp 及び BCRP を阻害することが示唆された。P-gp との相互作用の臨床での影響を、P-gp のプローブ基質としてジゴキシンを用いた PBPK モデル解析で評価した（LY573144 PBPK p-gp 2）。ジゴキシンに及ぼすラスミジタンの影響は小さく、AUC の比は 1.02、C_{max} の比は 1.06 であり、t_{max} には影響を及ぼさなかった。したがって、P-gp の基質である薬剤の PK にラスミジタンは影響を及ぼさないと考えた。ラスミジタンと BCRP との薬物相互作用の指標は P-gp よりも低いため（16 対 25）、ラスミジタンが臨床的に重要な BCRP の阻害作用を示す可能性も低いと結論付けた。

PopPK 解析に基づくラスミジタン 200 mg を経口投与後の濃度（C_{max}：260 ng/mL）で、ラスミジタンは in vitro で肝取り込みトランスポーターである OCT1 を阻害し（第 2.7.2.2.1.4.4 項）、その薬物相互作用指数は FDA（FDA 2017）及び MHLW（MHLW 2018）の定めるカットオフ値（1.1）を上回った（表 2.7.2.5-4）。しかし、外国人健康被験者を対象にラスミジタンとスマトリプタン（臨床での OCT1 プローブ基質）の相互作用を評価した臨床試験 2 試験（LAHI 及び LAHU 試験）の結果より、ラスミジタンとの併用投与でスマトリプタンの PK に臨床的に問題と

なる変化は認められなかった（第 2.7.2.2.2.2.5.2 項）。したがって、臨床で使用される濃度でラスミジタンは OCT1 を阻害しないことが示された。

PopPK 解析に基づくラスミジタン 200 mg 経口投与後の濃度（C_{max}：260 mg/mL）で、ラスミジタン及びその 3 つのヒト主要代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］は、in vitro で腎排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K を阻害した。各トランスポーターに対する複合した薬物相互作用指数は各規制当局が定めるカットオフ値（0.02）（FDA 2017; MHLW 2018）を上回っていた（表 2.7.2.5-2）。MATE1 及び MATE2-K は、メトホルミンやクレアチニンの腎排泄に関与しているが、一般的にメトホルミンと選択的 MATE1／MATE2-K 阻害薬の相互作用の程度は、選択的 OCT2 阻害薬との相互作用と比べて小さい。多くの試験で選択的 MATE1／MATE2-K 阻害薬によるメトホルミンの AUC の増加は 50%未満であり、一部の試験ではメトホルミンの曝露量は大きく変化しなかったと報告されている（Chu et al. 2016; Lepist and Ray 2016）。また、MATE は内因性クレアチニンの腎排泄に関与するトランスポーターであり、メトホルミンの曝露量に影響する選択的 MATE 阻害薬ではメトホルミンとクレアチニンのクリアランスの変化に強い相関があることが報告されている（Lepist and Ray 2016）。選択的 MATE1／MATEK-2 阻害薬としてトリメトプリム及びピリメタミンを用いて、メトホルミンとクレアチニンの腎クリアランスを同時に測定した薬物相互作用試験では、クレアチニン及びメトホルミンの腎クリアランスが 17～20%及び 26～35%低下したと報告されている（Kusuhara et al. 2011; Grün et al. 2013; Müller et al. 2015）。これらの公表されている臨床試験で、メトホルミンの腎クリアランスの中程度の低下は、メトホルミン曝露量の中程度（50%未満）の増加と紐付いており、PD 反応の増加は誘発しなかったと報告されている。

これらの公表されている選択的 MATE1／MATE2-K 阻害薬を用いた臨床データに基づき、ラスミジタンによる MATE1／MATEK-2 の阻害の影響を探索するために、ラスミジタンとスマトリプタンの薬物相互作用試験（LAHU 試験）の探索的評価項目としてクレアチニン腎クリアランスの経時変化を評価した（第 2.7.2.2.2.2.9 項）。外国人健康被験者を対象とした LAHU 試験の結果、ラスミジタン投与 24 時間後までに、血清クレアチニン濃度はプラセボ投与後と比較して一過性かつ中等度（6.9 µmol/L、0.078 mg/dL）に増加し、クレアチニン腎クリアランスはわずかに（11%）低下した。クレアチニン腎クリアランスは低下したが、血清シスタチン C 濃度は変化しなかったことから、糸球体ろ過量は変化していないことが示された。クレアチニンの能動的な腎排泄に対するラスミジタンの影響は軽微で、上述した他の MATE1／MATEK-2 阻害薬（Kusuhara et al. 2011; Grün et al. 2013; Müller et al. 2015）と比べても小かったことから、同様にメトホルミンの腎クリアランスの変化も中程度であり、メトホルミンの臨床効果に影響しないと考えた。以上、臨床でラスミジタンは腎排出トランスポーターである MATE に弱い影響を及ぼしたが、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、ラスミジタンの投与後にメトホルミンの用量調整は不要であると考えられた。

2.7.2.3.4.2.3 他の片頭痛治療薬との薬物相互作用

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）の曝露量に、ラスミジタンの併用投与は臨床的に意味のある影

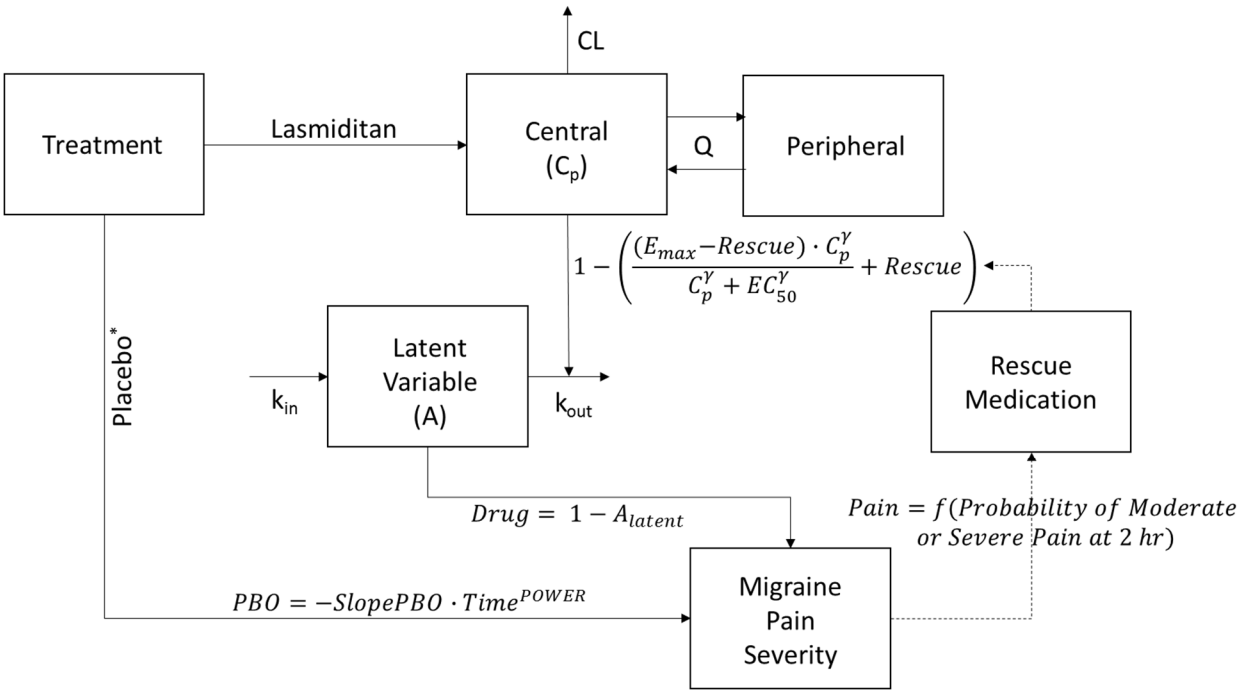
響を及ぼさなかった（第 2.7.2.2.2.2.5 項）。スマトリプタン、プロプラノロール又はトピラマートの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、ラスミジタンの併用投与で 12%を超えて変化せず、比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内であった。したがって、片頭痛治療薬と併用するとき、ラスミジタンの用量調整は不要と考えた。

2.7.2.3.5　濃度－反応関係

2.7.2.3.5.1　濃度－反応関係（有効性）

外国人片頭痛患者を対象とした第 3 相試験 2 試験（LAHJ 及び LAHK 試験）及び第 2 相試験 1 試験（LAHO 試験）を実施し、プラセボ、ラスミジタン 50（LAHO 及び LAHK 試験のみ）、100、200 又は 400 mg（LAHO 試験のみ）を経口投与した。しかし、自宅などの病院外で治験薬を投与したこれらの試験では $t_{1/2}$ が短いラスミジタンの PK 評価用検体を被験者から採取しなかったため、これらの試験のデータから経口投与後の濃度－反応関係モデルを構築できなかった。その代わりに、院内でラスミジタン（2.5～45 mg）又はプラセボを静脈内投与し、PK 及び片頭痛の頭痛重症度のデータを収集した第 2 相試験（LAHM 試験）のデータを用いて、濃度－反応モデルを構築した。

第 2 相及び第 3 相のすべての臨床試験で、有効性の主要評価指標を片頭痛の頭痛重症度（なし、軽度、中等度、重度の 4 段階で評価）とした。静脈内投与後の片頭痛の頭痛重症度の経時変化は、薬剤効果を加味した比例オッズモデルを用い、ラスミジタンの濃度－反応関係に Sigmoidal E_{max} モデルを当てはめることで、良好に記述された（図 2.7.2.3-12）。治験薬投与 2 時間後以降、被験者に非ステロイド性抗炎症薬のようなレスキュー治療薬を服用可能としたため、片頭痛の頭痛重症度が中程度又は重度となる確率にレスキュー治療薬を服用する確率が依存するレスキューモデルを構築した。レスキュー治療薬を服用した被験者では、血漿中ラスミジタン濃度が EC_{50} を大きく下回る場合は主にレスキュー治療薬が薬剤効果に寄与し、反対に血漿中ラスミジタン濃度が EC_{50} を大きく上回る場合は主にラスミジタンが薬剤効果に寄与することから、全体の薬剤効果にラスミジタンによる効果とレスキュー治療薬による効果を含めた。濃度－反応モデルでは、統計学的に有意な共変量（年齢、性別及び体重を含む）は特定されなかった。



Abbreviations: A_{latent} = scaled amount of latent variable; CL = total body clearance; C_p = lasmiditan concentration in the central compartment; Drug = composite drug effect; E_{max} = maximal effect score; EC_{50} = lasmiditan concentration producing half-maximal effect; γ = Hill coefficient; k_{in} = zero-order rate for the formation of latent variable; k_{out} = first-order rate constant for the dissipation of latent variable; Pain = migraine severity affecting the likelihood of taking rescue medication; PBO = placebo effect; Power= exponent for time on $Slope_{PBO}$; Q = intercompartmental clearance; Rescue = effect of rescue medication (occurring ≥2 hours postdose); $Slope_{PBO}$ = slope for placebo response; and Time = time from dosing.

* Placebo effect is also present for subjects receiving lasmiditan.

図 2.7.2.3-12 濃度－反応モデルの概略図

治験薬を静脈内投与後の片頭痛の頭痛重症度の経時的変化を、濃度－反応モデルで十分に記述できた。また、モデルパラメータは高い精度で推定され、EC_{50} の推定値は 20.8 ng/mL であった（表 2.7.2.3-4）。400 mg までの経口投与量の PK シミュレーションにより、投与から投与 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 EC_{50} に到達した被験者の割合は、50 mg で 55%、100 mg で 90%、及び 200 mg で 98%となることが示された。

表 2.7.2.3-4　濃度－反応関係の最終モデルのパラメータ推定値

Model Parameter (Unit)	Population Mean (%SEE)	IIV (%SEE)	95% Confidence Interval from Bootstrap Analysis
B_1	11.4 (2.61)	25.1[a] (17.6)	(10.3, 11.5)
B_2	-6.47 (0.481)	—	(-6.38, -5.98)
B_3	-5.76 (0.771)	—	(-5.69, -5.30)
$Slope_{PBO}$	1.73 (21.5)	227[b] (25.7)	(0.801, 2.20)
Rescue	0.802 (3.00)	—	(0.729, 0.845)
k_{in}	14.3 (10.2)	—	(10.8, 19.7)
E_{max}	0.955 (2.35)	—	(0.893, 0.982)
EC_{50} (ng/mL)	20.8 (6.06)	—	(13.1, 22.2)
γ or Hill coefficient	1.43 (6.25)	—	(1.09, 1.61)
Power or exponent for time on $Slope_{PBO}$	0.637 (17.3)	—	(0.592, 0.869)
B_{rel}	-3.08 (7.34)	—	(-3.10, -2.47)
Scalar for 2 hour pain probability on rescue probability[c]	4.66 (8.46)	—	(3.81, 5.32)

Abbreviations: B_1 = baseline logit for Y≥1; B_2 = baseline logit for Y≥2; B_3 = baseline logit for Y≥3; B_{rel} = baseline logit for rescue; CV = coefficient of variation; Drug = drug effect; EC_{50} = lasmiditan concentration producing half-maximal effect; E_{max} = maximal effect score; IIV = interindividual variability; k_{in} = zero-order rate for the formation of latent variable; OMEGA(N) = variance of the interindividual random effects of the Nth parameter; Rescue = effect due to rescue medication (occurring ≥2 hours postdose); $Slope_{PBO}$= slope for placebo response; SQRT = square root; THETA(N) = estimate of fixed effect of the Nth parameter; Y = categorical response with migraine severity (Y=0, no pain; Y=1, mild pain; Y=2, moderate pain; Y=3, severe pain)

a　%CV = (SQRT(OMEGA(N))/THETA(N))*100%.

b　%CV = (SQRT(EXP(OMEGA(N))−1))*100%.

c　$P(rescue) = f(B_{rel} + Scalar \times (P(moderate\ pain) + P(severe\ pain)))$.

第 3 相試験（LAHJ 及び LAHK 試験）で片頭痛の被験者集団から得た有効性データ（片頭痛の頭痛重症度のスコア）を用いて、濃度－反応モデルをさらに評価した。ただし、予定外の用量を服用、又は初回服用から 2 時間経過する前にレスキュー治療薬を服用した被験者は含めなかった。また、片頭痛の頭痛重症度の欠測値は補完しなかった。

用量／濃度－反応モデルの評価では、初回の経口投与 2 時間後までの頭痛消失及び頭痛改善の達成に着目した。頭痛消失は、頭痛の重症度が消失になることと定義した。頭痛改善は、頭痛の重症度がベースライン時の中等度又は重度から軽度又は消失、もしくは、ベースライン時の軽度から消失に改善することと定義した。この定義は、LAHJ 及び LAHK 試験の統計解析計画書[redacted]版での定義と一致している（表 2.7.3.1-14）。

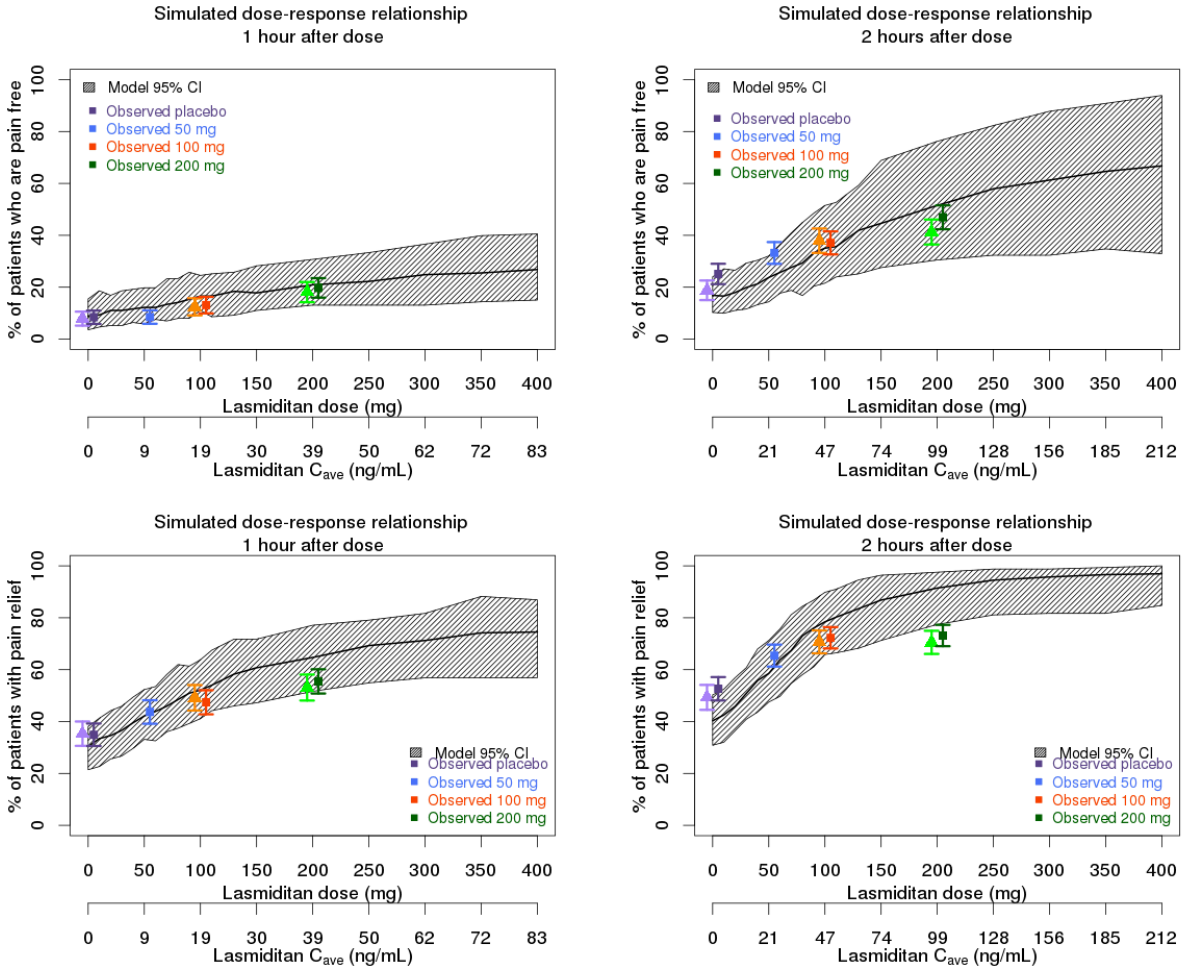
プラセボ又はラスミジタンを経口投与 1 及び 2 時間後の用量／濃度と頭痛消失及び頭痛改善との関係について、実測値及びモデル予測値を図 2.7.2.3-13 に示した。ラスミジタン 200 mg 投与 2 時間後の頭痛改善のみで予測値が実測値を超えていたが、頭痛改善及び頭痛消失の実測値及び予測値は概ね一致していた。

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の経口投与 1 及び 2 時間後ではプラセボと比べて頭痛改善が認められた被験者の割合は高く、C_{ave} の上昇に伴って頭痛改善が認められた被験者の割合は増加した。用量 50 mg での C_{ave}（予測値）は用量／濃度－反応曲線の上昇勾配部分に位置しており、

投与 2 時間後で C_{ave} が EC_{50} を超えた被験者は約半数であったことから、片頭痛の頭痛改善効果に 50 mg 未満の用量では十分でないと考えた。用量 200 mg での C_{ave}（予測値）は用量／濃度－反応曲線の一定かつプラトー部分に位置しており、投与 2 時間後の C_{ave} はほぼすべての被験者で EC_{50} を超えたことから、200 mg を超える用量でより高い頭痛改善効果はみられないと考えた。

また、投与 2 時間後で頭痛消失が認められた被験者の割合は経口投与量の増加に伴って増加し、用量依存的な頭痛消失が認められた。投与 1 時間後でも程度は小さいが同様の傾向がみられた。頭痛消失を達成した被験者の割合（予測値）は 200 mg と比べて 400 mg で高かったが、2 用量の 95%信頼区間は大きく重なっていた。

濃度－反応モデルの注記すべき点として、本モデルは比較的少数の静脈内投与を受けた被験者［プラセボ群：41 例、ラスミジタン（2.5～45 mg）群：87 例）］のデータから構築されていることが挙げられる。ラスミジタン 2.5～45 mg を静脈内投与後の濃度範囲（予測値）は 50 mg を経口投与後の濃度範囲（予測値）と概ね重なっていたが、100 mg では重なりの程度は低くなった（第 5.3.3.5.1 項 PopPK 解析及び濃度－反応解析報告書 Figure 10.7）。さらに、200 mg を経口投与後の濃度範囲（予測値）とは総じて重なっておらず、2 回目の 200 mg 投与を受けた被験者ではより顕著だった。したがって、有効性反応は、本モデル構築に用いた濃度範囲を超えて外挿されており、200 mg 以上の用量では不確実性を伴う。

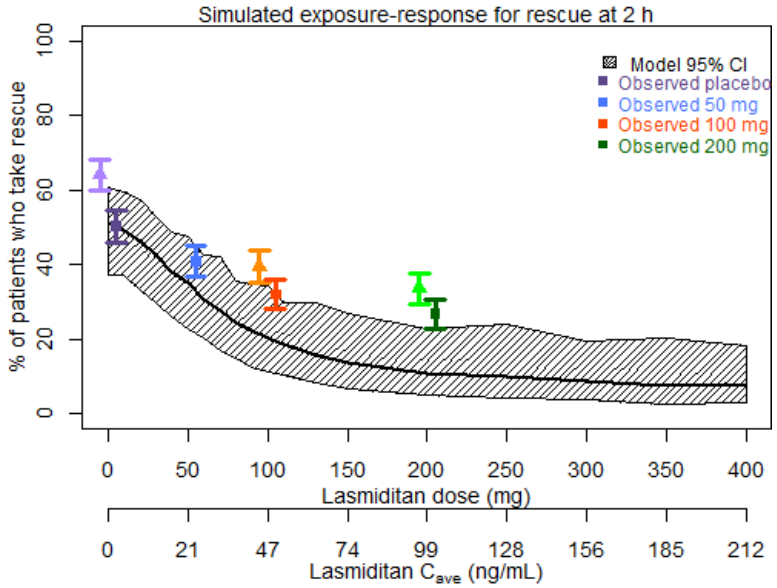


Abbreviations: C_{ave}= geometric mean of the time-averaged lasmiditan concentration; CI = confidence interval. The points are the observed percentage and 95% confidence interval, based on the two Phase 3 studies (▲H8H-MC-LAHJ and ■H8H-MC-LAHK); purple, blue, orange, and green depict oral doses of placebo, 50, 100, and 200 mg, respectively. The line and shaded areas are the median and 95% confidence interval, respectively, of the model prediction. C_{ave} was determined over 1 hour (top left and bottom left panels) and 2 hours (top right and bottom right panels) after the corresponding doses on the upper axes.

図 2.7.2.3-13　プラセボ又はラスミジタンを経口投与 1 時間後及び 2 時間後の頭痛消失及び頭痛改善（実測値及び予測値）

経口投与によるプラセボ又はラスミジタンの用量や濃度と、レスキュー治療薬としてラスミジタンを 2 回目投与する可能性との関係（モデル予測値及び実測値）を図 2.7.2.3-14 に示した。被験者がレスキュー治療薬（第 3 相試験ではラスミジタンの 2 回目の服用）を服用する可能性は、頭痛改善が認められない場合に高くなると予想された。予想された通り、用量又は C_{ave} の増加に伴い、総じてレスキュー治療薬を服用した被験者の割合は減少した。レスキュー治療薬を服用した被験者の割合は、頭痛改善と同様に 200 mg を超える用量では大きく変化しないと予測された。また、レスキュー治療薬を服用する確率は投与 2 時間後に頭痛が中程度又は重度である確率に依存することから、200 mg の用量で頭痛改善の予測値が実測値を超えたことに伴い、レス

キュー治療薬を服用する可能性は過少に予測された。これは、モデル構築に用いた静脈内投与後の濃度範囲よりも高い濃度を示す経口投与の用量に、モデルを外挿したためと考えられた。



Abbreviation: C_{ave} = geometric mean of the time-averaged lasmiditan concentration; CI = confidence interval. The points are the observed percentage and 95% confidence interval, based on the two Phase 3 studies (▲H8H-MC-LAHJ and ■ H8H-MC-LAHK); purple, blue, orange, and green depict oral doses of placebo, 50, 100, and 200 mg, respectively. The line and shaded areas are the median and 95% confidence interval, respectively, of the model prediction. C_{ave} was determined at 2 hours after the corresponding doses on the upper axes.

図 2.7.2.3-14　プラセボ又はラスミジタンの経口投与 2 時間後以降にレスキュー治療薬を服用する可能性（実測値及び予測値）

申請用量の妥当性評価のため実施したモデルに基づくこのシミュレーションの結果が、第 3 相試験から得た有効性データ（実測値）と総じて矛盾がなかったことから、濃度－反応解析によっても申請用量を 50、100 及び 200 mg とすることが支持された。

2.7.2.3.5.2　濃度－反応関係（運転シミュレータで評価した運転能力）

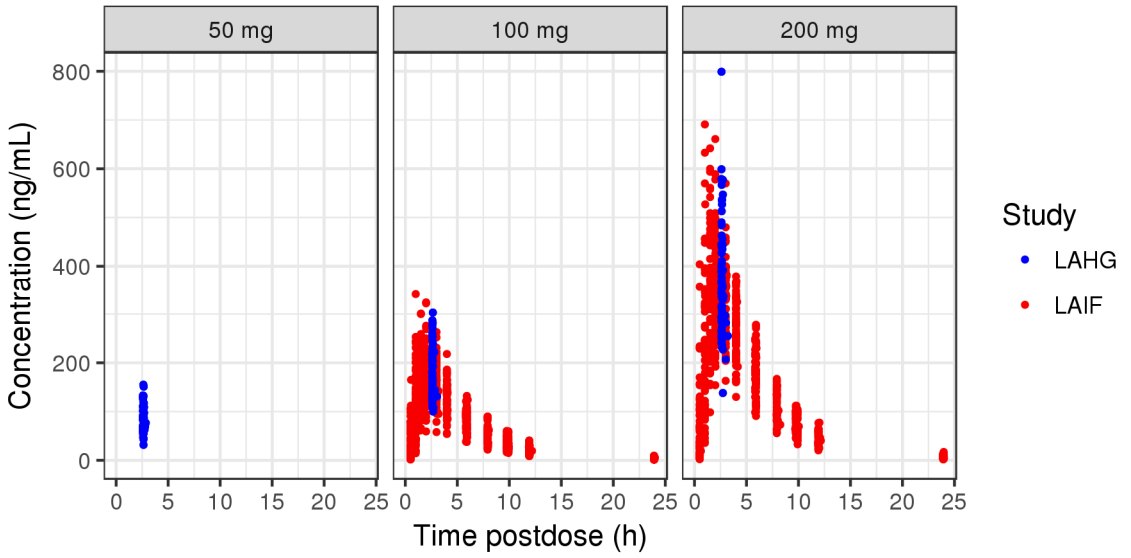
プラセボ並びにラスミジタン 50、100 及び 200 mg 経口投与後の SDLP の経時変化を評価するために、外国人被験者を対象とした 2 試験（LAHG 及び LAIF 試験）のデータを併合して運転能力に対する濃度－反応モデル（濃度－SDLP モデル）を構築した。詳細な解析結果は第 2.7.2.5.3.2. 項に記載した。

両試験の血漿中ラスミジタン濃度には、一貫性がみられた（図 2.7.2.3-15）。LAHG 試験でラスミジタン投与 1.5 時間後に用量依存的な SDLP の上昇が認められたが、LAIF 試験での投与 8、12 及び 24 時間後の SDLP の上昇は用量間でほぼ同程度であった（図 2.7.2.3-16）。

血漿中ラスミジタン濃度と SDLP の関係性は、$SDLP=BASE \cdot (1 + SLP(t) \cdot CONC^{\gamma})$の式により良好に記述できた。ここで、BASE をプラセボ投与後の SDLP、SLP(t)を経時的かつ指数関数的に減少する比例定数、γ を血漿中ラスミジタン濃度（CONC）に対する指数と定義した。本モデルには、薬物濃度との比例関係だけでは説明できない両試験での SDLP の差を説明するため、時間依

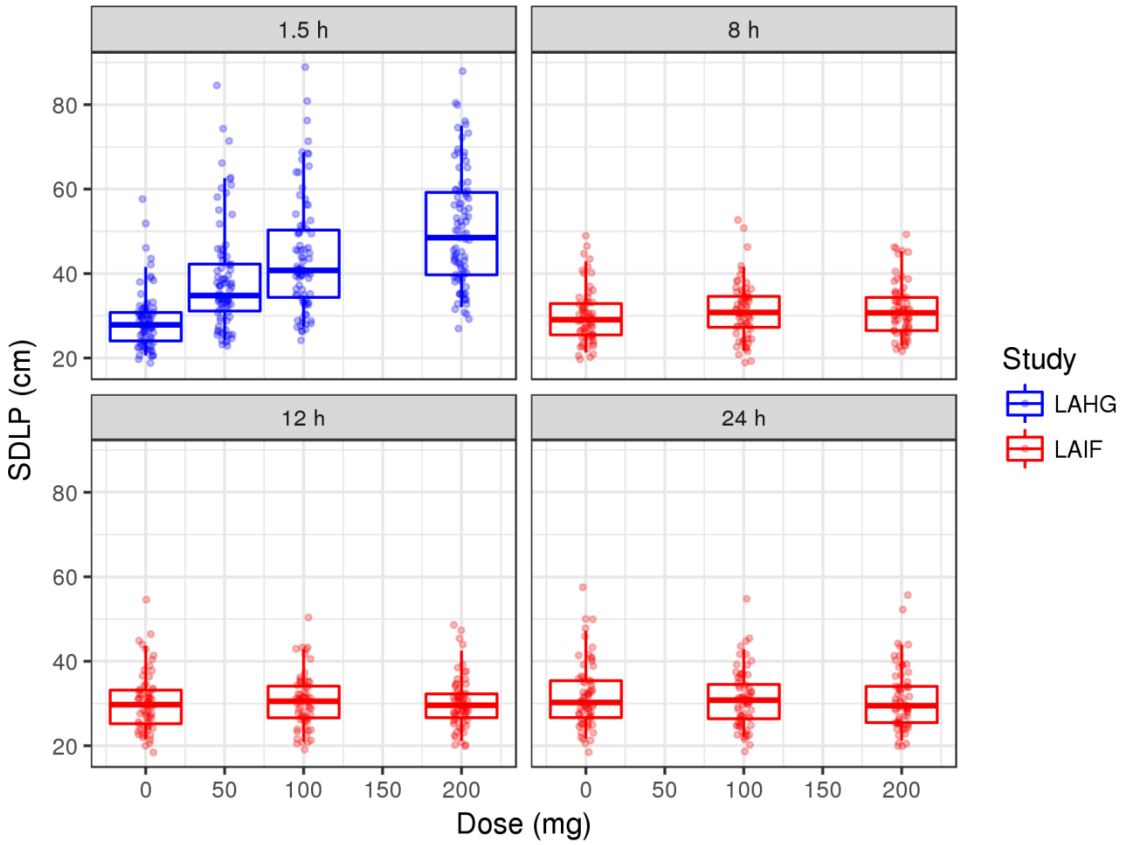
存的な因子を組み込んだ。それにより、ラスミジタンの曝露により低下した運転能力の低下が血漿中ラスミジタン濃度の低下より早く回復する現象を適切にモデル化することができた。この現象は、既報のアルプラゾラムなどのベンゾジアゼピン系薬剤でみられる精神運動に対する急性耐性と同様の現象であると考えられた（Barbanoj et al., 2007）。

この濃度－SDLP モデルは、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後のシミュレータで評価した運転能力の障害が投与 8 時間後までに回復したと考えられる実測値データと一致していた（図 2.7.2.3-17）。本モデルではラスミジタンによる運転能力の障害が 200 mg までの経口投与 8 時間より前に回復することを示しているが、データ数が少ないため、運転能力が回復する早さは明らかではない。SDLP は投与 1.5、8、12 及び 24 時間後に評価され、血漿中ラスミジタン濃度の t_{max} 付近である投与 1.5 時間後では SDLP の変化が認められたが、それ以外の時点では変化は認められなかった。



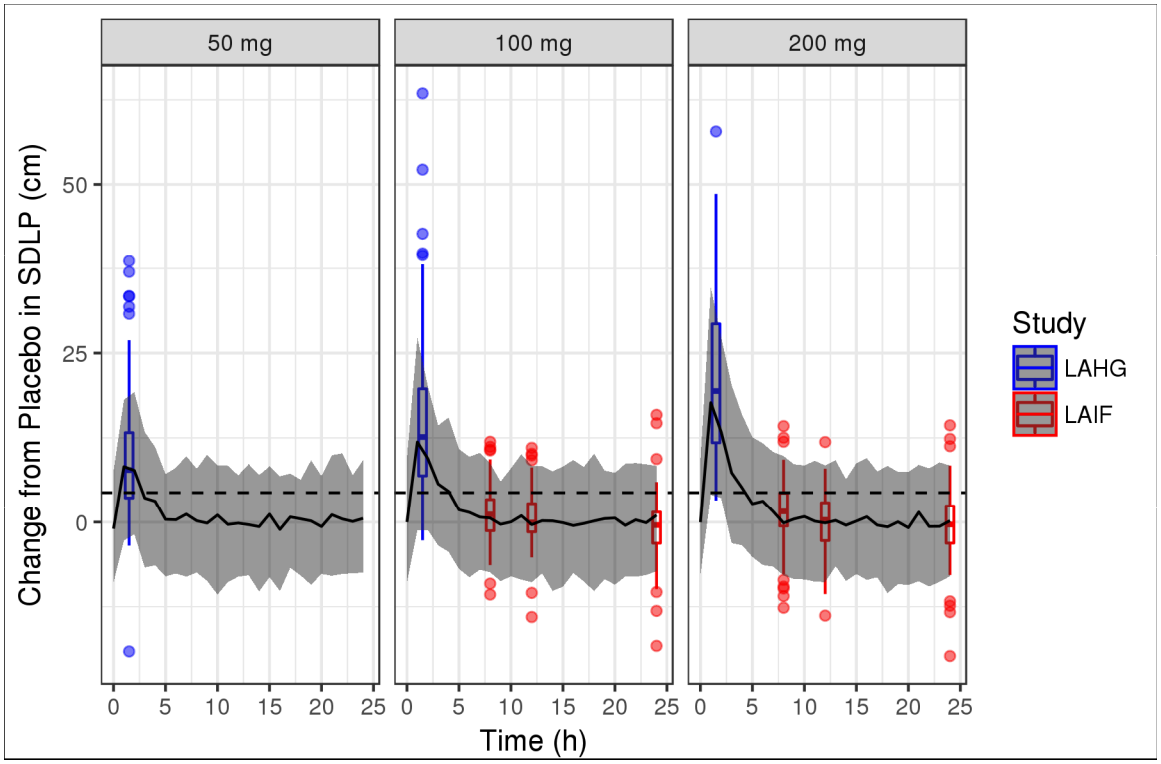
Abbreviation: h = hour.
Note: X-axis was truncated to 24 hours for visualization purposes, given lack of measurable data at 48 hours.

図 2.7.2.3-15　ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 単回経口投与後の血漿中ラスミジタン濃度（実測値）



Abbreviations: h = hour; SDLP = standard deviation of lateral position
Note: Some noise was included in the data points for visualization purposes.
Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers represent the 5th and 95th percentiles.

図 2.7.2.3-16　プラセボ、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後の SDLP（実測値）



Abbreviations: h=hour; SDLP = standard deviation of lateral position.
The solid line and shaded area red lines depict predicted median and 5th/95th percentiles, respectively. The points plus box and whisker plot depict the observed data. The dashed line depicts a change in SDLP of 4.4 cm, which corresponds to the level of alcohol intoxication (0.05%) associated with increased relative crash risk.

図 2.7.2.3-17　ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回経口投与後の SDLP の経時変化（実測値及び予測値）

2.7.2.3.6　運転能力を評価した海外試験と日本人を対象とした試験での血漿中ラスミジタン濃度の比較

外国人の運転能力評価結果に基づき日本人の運転能力を評価することの妥当性を検討するため、外国人を対象に実施した運転能力試験（LAIF 試験）の血漿中ラスミジタン濃度と、日本人健康被験者を対象に含んだ LAIE 試験での血漿中濃度を比較した。

LAIF 試験では、運転能力評価時点であった投与 8、12 及び 24 時間後に PK 評価用検体を採取した。ラスミジタン 100 mg を単回経口投与したとき、投与 8、12 及び 24 時間後の血漿中ラスミジタン濃度に、LAIF 試験の外国人被験者と LAIE 試験の日本人被験者で大きな違いは認められなかった（表 2.7.2.3-5）。同様に、ラスミジタン 200 mg 投与後も両被験者集団の濃度に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.2.3-5　LAIF 試験と LAIE 試験での運転能力評価時点での
血漿中ラスミジタン濃度の比較

Study	LAIF		LAIE	
Ethnicity	non-Japanese		Japanese	
Dose	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg
N	68	68	7	8
Conc at 8 hours after dosing (ng/mL)	49.1 (33.6)	106 (28.8)	40.5 (33.4)	76.8 (48.0)
Conc at 12 hours after dosing (ng/mL)	20.1 (37.7)	42.9 (33.2)	15.9 (51.3)	31.9 (44.5)
Conc at 24 hours after dosing (ng/mL)	3.31[a] (46.3)	6.30 (50.3)	2.16[b] (46.4)	5.29 (59.0)

Note: All values are presented as geometric means (geometric CV%)
Abbreviations: Conc = concentration; N = number of subjects.
[a] N=66, [b] N=6

2.7.2.3.7　申請用量

臨床薬理評価目的の一つは、ラスミジタンの用量についての決定を行うための情報を得ることであった。非臨床及び臨床試験のデータ並びに PopPK 解析及び濃度－反応解析の結果を含む総合的な臨床薬理評価から、ラスミジタン経口投与の申請用量が 50、100 及び 200 mg、かつ 1 日の最大用量が 200 mg であることが支持された。

2.7.2.3.7.1　申請用量範囲を支持する PK 及び濃度－反応関係の結果の要約

400 mg までの経口投与量の PK シミュレーションにより、投与 2 時間後までの C_{ave} が EC_{50} に到達した被験者の割合は、50 mg で 55%、100 mg で 90%、及び 200 mg で 98%であることが示された。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を経口投与 1 及び 2 時間後ではプラセボと比べて頭痛改善した被験者の割合が高く、C_{ave} の上昇に伴って頭痛改善が認められた被験者の割合は増加した。用量 50 mg での C_{ave}（予測値）は用量／濃度－反応曲線の上昇勾配部分に位置しており、投与 2 時間後で C_{ave} が EC_{50} を超えた被験者は約半数であったことから、片頭痛の頭痛改善効果には 50 mg 未満の用量では十分でないと考えた。用量 200 mg での C_{ave}（予測値）は用量／濃度－反応曲線の一定かつプラトー部分に位置しており、投与 2 時間後の C_{ave} は、ほぼすべての被験者で EC_{50} を超えたことから、200 mg を超える用量でより高い頭痛改善効果はみられないと考えた。レスキュー治療を服用した被験者の割合は、頭痛改善と同様に 200 mg を超える用量では大きく変化しないと予測された。

また、投与 2 時間後で頭痛消失が認められた被験者の割合は経口投与量の増加に伴って増加し、用量依存的な頭痛消失が認められた。投与 1 時間後でも程度は小さいが同様の傾向がみられた。頭痛消失を達成した被験者の割合（予測値）は 200 mg と比べて 400 mg で高かったが、2 用量の 95% CI は大きく重なっており、200 mg の用量でほぼ最大の効果に達していることが示唆された。

総じて頭痛消失、頭痛改善及びレスキュー治療薬を服用する可能性のシミュレーションの結果は、第 3 相試験（LAHJ 試験及び LAHK 試験）から得た実測値と同様であったことから、経口投与量は 50、100 及び 200 mg が支持された。

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。

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に基づく臨床薬理データパッケージから以下の用法・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る。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る。
- **薬物相互作用に起因する用量調整**：
    1. 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（米国では片頭痛治療薬として承認されているが、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。
    2. CYP 阻害薬／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。
    3. 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。

日本人被験者を対象に含めた第 1 相 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）。

2.7.2.3.7.2　1 日の最大用量

臨床薬理評価の結果より、ラスミジタンの 1 日最大用量は 200 mg が推奨された。この理由は、QT 評価試験並びに薬物嗜好性及び退薬症状／依存性を評価した試験ではラスミジタン 400 mg を評価したが、運転能力、腎機能障害、肝機能障害、薬物相互作用及び高齢者を評価した試験では 24 時間の最大用量は 200 mg であったため、1 日最大用量 400 mg での適切な情報提供は不十分となるためである。

2.7.2.4 特別な試験

該当試験なし。

【参考文献】

Barbanoj MJ, Urbano G, Antonijoan R, Ballester MR, Valle M. Different acute tolerance development to EEG, psychomotor performance and subjective assessment effects after two intermittent oral doses of alprazolam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3-4):203-212.

Bentz J, O'Connor MP, Bednarczyk D, Coleman J, Lee C, Palm J, Pak YA, Perloff ES, Reyner E, Balimane P, Brännström M, Chu X, Funk C, Guo A, Hanna I, Herédi-Szabó K, Hillgren K, Li L, Hollnack-Pusch E, Jamei M, Lin X, Mason AK, Neuhoff S, Patel A, Podila L, Plise E, Rajaraman G, Salphati L, Sands E, Taub ME, Taur JS, Weitz D, Wortelboer HM, Xia CQ, Xiao G, Yabut J, Yamagata T, Zhang L, Ellens H. Variability in P-Glycoprotein Inhibitory Potency (IC_{50}) Using Various in Vitro Experimental Systems: Implications for Universal Digoxin Drug-Drug Interaction Risk Assessment Decision Criteria. *Drug Metab Dispos.* 2013 Jul; 41(7): 1347–1366.

Britzi M, Perucca E, Soback S, Levy RH, Fattore C, Crema F, Gatti G, Doose DR, Maryanoff BE, Bialer M. Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine. *Epilepsia.* 2005 Mar;46(3):378-384 .

Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med. Psychol*. 1974;47:211-218.

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG, editor. The liver and portal hypertension: Philadelphia, Saunders; 1964:p50-64.

Chu X, Bleasby K, Chan GH, Nunes I, Evers R. The complexities of interpreting reversible elevated serum creatinine levels in drug development: does a correlation with inhibition of renal transporters exist? *Drug Metab Dispos*. 2016;44(9):1498-1509.

Mimrod D, Specchio LM, Britzi M, Perucca E, Specchio N, La Neve A, Soback S, Levy RH, Gatti G, Doose DR, Maryanoff BE, Bialer M. A comparative study of the effect of carbamazepine and valproic acid on the pharmacokinetics and metabolic profile of topiramate at steady state in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(7):1046-1054.

[FDA] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Assessment of pressor effects of drugs. May 2018. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm609185 .pdf. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Evaluating drug effects on the ability to operate a motor vehicle: January 2015. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluating-drug-effects-ability-operate-motor-vehicle. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies. October 2017. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM581965.pdf. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function – study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. March 2010. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm204959.pdf. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Assessment of abuse potential of drugs. January 2017. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm198650.pdf. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Evaluating drug effects on the ability to operate a motor vehicle. November 2017. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM430374.pdf. Accessed July 22, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. May 2003. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm072123.pdf. Accessed July 22, 2020.

Grün B, Kiessling MK, Burhenne J, Riedel KD, Weiss J, Rauch G, Haefeli WE, Czock D. Trimethoprim-metformin interaction and its genetic modulation by OCT2 and MATE1 transporters. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):787-796.

Gurley BJ, Swain A, Williams DK, Barone G, Battu SK. Gauging the clinical significance of Pglycoprotein-mediated herb-drug interactions: comparative effects of St. John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampin on digoxin pharmacokinetics. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52(7):772-779.

Haertzen CA. Development of scales based on patterns of drug effects, using the addiction Research Center Inventory (ARCI). *Psychol Rep*. 1966;18:163-194.

Helland A, Jenssen GD, Lervåg LE, Westin AA, Moen T, Sakshaug K, Lydersen S, Mørland J, Slørdal L. Comparison of driving simulator performance with real driving after alcohol intake: a randomised, single blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Accident Anal Prev*. 2013;53:9-16.

Hill HE, Haertzen CA, Wolbach AB Jr, Miner EJ. The Addiction Research Center Inventory. Standardization of scales which evaluate subjective effects of morphine, amphetamine, pentobarbital, alcohol, LSD-25, pyrahexil and chlorpromazine. *Psychopharmacologia*. 1963a;4:167-183.

Hill HE, Haertzen CA, Wolbach AB Jr, Miner EJ. The Addiction Research Center Inventory: Appendix I. Items comprising empirical scales for seven drugs. II. Items which do not differentiate placebo from any drug condition. *Psychopharmacologia*. 1963b;4:184-205.

[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 July 22, 2020.

[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 July 22, 2020.

Kay GG, Berman B, Mockoviak SH, Morris CE, Reeves D, Starbuck V, Sukenik E, Harris AG. Initial and steady-state effects of diphenhydramine and loratadine on sedation, cognition, mood, and psychomotor performance. *Arch Intern Med*. 1997;157(20):2350-2356.

Kay GG, Schwartz HI, Wingertzahn MA, Jayawardena S, Rosenberg RP. Next-day residual effects of gabapentin, diphenhydramine, and triazolam on simulated driving performance in healthy volunteers: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31(3):217-226.

Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, Morita T, Irie S, Urae A, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y, Higuchi S, Otsubo K. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):209-219.

Kusuhara H, Ito S, Kumagai Y, Jiang M, Shiroshita T, Moriyama Y, Inoue K, Yuasa H, Sugiyama Y. Effects of a MATE protein inhibitor, pyrimethamine, on the renal elimination of metformin at oral microdose and at therapeutic dose in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):837-844.

Lepist EI, Ray AS. Renal transporter-mediated drug-drug interactions: Are they clinically relevant? *J Clin Pharmacol*. 2016;56(Suppl 7):S73-S81.

Leufkens TR, Vermeeren A, Smink BE, van Ruitenbeek P, Ramaekers JG. Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology* (Berl). 2007;191(4):951–959.

McNair, D, Lorr, M, Droppleman, L. 1971. Profile of mood states. San Diego, CA: Educational and Industrial Testing Service, 529-531.

[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 0723 第 6 号）平成 30 年 7 月 23 日. Available at: https://www.pmda.go.jp/files/000225191.pdf. Accessed July 22, 2020.

Müller F, Pontones CA, Renner B, Mieth M, Hoier E, Auge D, Maas R, Zolk O, Fromm MF. N^1-methylnicotinamide as an endogenous probe for drug interactions by renal cation transporters: studies on the metformin-trimethoprim interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(1):85-94.

Orinase® (tolbutamide) [US Package Insert]. Vaughan, Ontario: AA Pharma Inc; 2009.

Parrott AC, Hindmarch I. The Leeds Sleep Evaluation Questionnaire in psychopharmacological investigations: a review. *Psychopharmacology* (Berl). 1980;71:173-179.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg*. 1973;60(8):646-649.

Rengelshausen J, Goggelmann C, Burhenne J, Riedel KD, Ludwig J, Weiss J, Mikus G, Walter-Sack I and Haefeli WE. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:32-38.

Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, Doose DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia.* 1996;37(8):774-780.

Simen AA, Gargano C, Cha JH, Drexel M, Bautmans A, Heirman I, Laethem T, Hochadel T, Gheyle L, Bleys K, Beals C, Stoch A, Kay GG, Struyk A. A randomized, crossover, placebo-controlled clinical trial to assess the sensitivity of the CRCDS Mini-Sim to the next-day residual effects of zopiclone. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(3):86-97.

Topamax® (topiramate) [US Package Insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2018.

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 1
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験）及び国内第 2 相プラセボ対照試験（LAIH 試験）の概要 9
2.7.3.1.2.1 試験対象集団 9
2.7.3.1.2.2 治験薬の用法・用量、及び治療した片頭痛発作の重症度 11
2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目 12
2.7.3.1.2.4 統計解析 18
2.7.3.1.2.4.1 解析対象集団 18
2.7.3.1.2.4.2 解析計画の重要な変更 19
2.7.3.1.2.4.3 データの取り扱い 23
2.7.3.1.2.4.4 多重性の調整 25
2.7.3.1.2.4.5 有効性評価項目の解析 26
2.7.3.1.2.4.6 部分集団解析 32
2.7.3.1.3 海外第 3 相長期投与試験［LAHL 試験、LAIJ 試験（非盲検投与期）］の概要 36
2.7.3.1.4 海外第 2 相プラセボ対照試験（LAHM 試験、LAHO 試験）の概要 38
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 39
2.7.3.2.1 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験）及び国内第 2 相プラセボ対照試験（LAIH 試験）の結果 40
2.7.3.2.1.1 LAHJ 試験及び LAHK 試験 40
2.7.3.2.1.2 LAIH 試験 41
2.7.3.2.1.3 LAIJ 試験 42
2.7.3.2.2 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHM 試験、LAHO 試験）の結果 43
2.7.3.2.2.1 LAHM 試験 43
2.7.3.2.2.2 LAHO 試験 44
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 44
2.7.3.3.1 試験対象集団 45
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 45
2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性 50
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 63
2.7.3.3.2.1 外国臨床データの活用可能性の評価 63
2.7.3.3.2.2 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 65
2.7.3.3.2.3 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 70
2.7.3.3.2.4 初回服用後の頭痛消失の時間的経過 73
2.7.3.3.2.4.1 頭痛消失 73
2.7.3.3.2.4.2 頭痛消失の持続 80
2.7.3.3.2.5 初回服用後の MBS 消失の時間的経過 84
2.7.3.3.2.6 初回服用後の頭痛改善の時間的経過 90
2.7.3.3.2.7 片頭痛の随伴症状が認められた被験者の割合 96
2.7.3.3.2.8 日常生活への支障度 105
2.7.3.3.2.9 患者による変化に関する包括印象度（PGI-C） 109
2.7.3.3.2.10 EQ-5D-5L 113
2.7.3.3.2.11 HRQoL 114
2.7.3.3.2.12 治療満足度 114
2.7.3.3.2.13 頭痛再発が認められた被験者の割合 115

2.7.3.3.2.14 片頭痛のレスキュー/再発治療薬の服用（治験薬又は他剤）を行った被験者の割合及び追加服用/再服用までの時間 116
2.7.3.3.2.15 治験薬の追加服用/再服用時の有効性 118
2.7.3.3.2.15.1 片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のための追加服用又は再服用 118
2.7.3.3.2.15.2 片頭痛のレスキュー治療のための追加服用 120
2.7.3.3.2.15.3 片頭痛の再発治療のための再服用 124
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 125
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 141
2.7.3.4.1 第 3 相試験で用いた用法・用量の根拠 141
2.7.3.4.2 第 3 相試験の投与量-反応性の結果 142
2.7.3.4.3 海外の承認用量の根拠 143
2.7.3.4.4 国内での推奨用量 145
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 148
2.7.3.5.1 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAIJ 試験）の結果 149
2.7.3.5.1.1 試験対象集団 149
2.7.3.5.1.2 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛消失 149
2.7.3.5.1.3 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛改善 149
2.7.3.5.1.4 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛消失 150
2.7.3.5.1.5 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛改善 151
2.7.3.5.1.6 トリプタンでは不十分であった被験者での、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛消失及び頭痛改善 152
2.7.3.5.2 海外第 3 相長期投与試験［LAIJ 試験（非盲検投与期）］の結果 153
2.7.3.5.2.1 非盲検投与期のラスミジタンの用量変更（二重盲検期のデータカットオフ時点） 153
2.7.3.5.2.2 非盲検投与期の MIDAS の結果（二重盲検期のデータカットオフ時点） 154
2.7.3.5.3 海外第 3 相長期投与試験（LAHL 試験）の結果 154
2.7.3.5.3.1 試験対象集団 155
2.7.3.5.3.2 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 155
2.7.3.5.3.3 服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合 157
2.7.3.5.3.4 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合 158
2.7.3.5.4 効果の持続、耐薬性のまとめ 159
2.7.3.6 付録 161

2.7.3 臨床的有効性

略語及び定義一覧

5-HT_{1F}	セロトニン 1F 受容体（5-hydroxytryptamine receptor 1F）
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
BMI	body mass index
CAD	冠動脈疾患（coronary artery disease）
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）
CI	信頼区間（confidence interval）
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）
CTD	common technical document
CV	心血管系（cardiovascular）
CVRF	心血管系リスク因子（cardiovascular risk factor）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
EC_{50}	50%効果濃度（50% effective concentration）
EQ-5D-5L	European quality of life 5-dimension 5-level scale
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HCRU	Health Care Resource Utilization
HDL	高比重リポ蛋白（high density lipoprotein）
HRQoL	健康関連クオリティオブライフ（health-related quality of life）
ICHD	国際頭痛分類（International Classification of Headache Disorders）
ICHD-2	国際頭痛分類第 2 版（International Classification of Headache Disorders Second Edition）
ICHD-3	国際頭痛分類第 3 版（International Classification of Headache Disorders Third Edition）
IEAP	Integrated Efficacy Analysis Plan
IHS	国際頭痛学会（International Headache Society）
IND	investigational new drug
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	intent-to-treat
LDL	低比重リポ蛋白（low density lipoprotein）
LTN	ラスミジタン（lasmiditan）
MAO	モノアミンオキシダーゼ（monoamine oxidase）

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 individual from the associated symptoms of nausea, phonophobia or photophobia）
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
MQoLQ	片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）質問票（migraine quality of life questionnaire）
MSQ	片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）調査書（migraine specific quality of life questionnaire）
mTOQ-6	片頭痛治療の最適化に関する質問票-6 項目版（migraine treatment optimization questionnaire (the 6-item version)）
N/A	該当なし（not applicable）
PBO	プラセボ（placebo）
PGI-C	患者による変化に関する包括印象度（patient global impression of change）
PGI-C-MHC	患者による変化に関する包括印象度-片頭痛状態（patient global impression of change – migraine headache condition）
PGI-S	患者による重症度に関する包括印象度（patient global impression of severity）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PP	per protocol
SBP	収縮期血圧（systolic blood pressure）
SD	標準偏差（standard deviation）
TEAE	treatment-emergent adverse event
VAS	visual analog scale

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**
LAHA	H8H-MC-LAHA	Not applicable
LAHB	H8H-MC-LAHB	Not applicable
LAHE	H8H-MC-LAHE	Not applicable
LAHF	H8H-CD-LAHF	COL MIG-114
LAHG	H8H-CD-LAHG	COL MIG-106
LAHM	H8H-CD-LAHM	COL MIG-201
LAHN	H8H-CD-LAHN	COL MIG-113
LAHO	H8H-CD-LAHO	COL MIG-202
LAHJ（SAMURAI）	H8H-CD-LAHJ	COL MIG-301
LAHK（SPARTAN）	H8H-CD-LAHK	COL MIG-302
LAHL（GRADIATOR）	H8H-CD-LAHL	COL MIG-305
LAHP	H8H-CD-LAHP	COL MIG-105
LAIE	H8H-JE-LAIE	Not applicable
LAIF	H8H-MC-LAIF	Not applicable
LAIH（MONONOFU）	H8H-JE-LAIH	Not applicable
LAIJ（CENTURION）	H8H-MC-LAIJ	Not applicable

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

片頭痛の急性期治療に対するラスミジタンコハク酸塩（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。第 2.7.3 項にはこれらの試験の結果を主に要約する。

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（GRADIATOR）

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（CTD 第 2.5.1.2 項）。上記のうち LAIH 試験をブリッジング試験、LAHK 試験をブリッジング対象試験とした（CTD 第 [redacted] 項）。

このほかに、有効性を支持する試験として海外第 2 相試験である LAHM 試験及び LAHO 試験の結果も参考として示す。

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1、表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-1. 有効性評価に用いた海外第 3 相無作為化プラセボ対照試験及び国内第 2 相無作為化プラセボ対照試験

	LAIH 試験 （ブリッジング試験）	LAHJ 試験	LAHK 試験 （ブリッジング対象試験）	LAIJ 試験
試験の種類	国内第 2 相試験	海外第 3 相試験		
主要目的	日本人成人患者を対象に、片頭痛の頭痛消失について、ラスミジタン 200 mg 群の有効性をプラセボ群と比較すること。	主要評価項目である初回服用 2 時間後のラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること、及び副次評価項目である初回服用 2 時間後のラスミジタン 50 mg 群及び 100 mg 群とプラセボ群の頭痛消失、並びにラスミジタン 50 mg、100 mg 及び 200 mg 群とプラセボ群の MBS を比較すること（50 mg 群は LAHK 試験のみ）。		服用 2 時間後の片頭痛の頭痛消失について、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の有効性をプラセボ群と比較すること。 複数回の片頭痛発作に対する一貫した有効性について、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群とプラセボ群を比較すること。
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			• 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 • 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
試験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験			多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 回の片頭痛発作を治療する並行群間試験
期間構成	• スクリーニング来院（Visit 1） • スクリーニングから 7～30 日後の無作為化来院（Visit 2） • 最長 8 週間の服用期間 • 片頭痛発作を治療してから 3～28 日後（又は無作為化後 8 週）の試験終了来院（Visit 3）	• スクリーニング/無作為化来院（Visit 1）及び適格性を確認するための 7 日以内の電話連絡 • 最長 8 週間の服用期間 • 1 回の片頭痛発作を治療してから 1 週間（7 日）以内の試験終了来院（Visit 2）		• スクリーニング（Visit 1）及びスクリーニングから 3～30 日後の無作為化来院（Visit 2） • 1 回の片頭痛発作後又は Visit 2 から 1 ヵ月のどちらか早い時期（Visit 3）、及び Visit 2 から 3 ヵ月（Visit 5）の電話連絡 • Visit 2 から 2 ヵ月の来院（Visit 4）を含む最長 16 週間の服用期間 • 最後の片頭痛発作を治療してから 7 日以降又は無作為化後 4 ヵ月の試験終了来院
治験薬服用と評価の方法	片頭痛の重症度が中等度又は重度で、改善が認められず、他の片頭痛治療薬を服用していない場合に、1 回の片頭痛発作に対して、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。 治験薬の服用後 48 時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。	被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合、1 回の片頭痛発作に対して、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。 治験薬の服用後 48 時間、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。 被験者は、さらに服用期間 12 ヵ月の非盲検継続試験（LAHL 試験）に移行可能とした。		4 回の片頭痛発作に対して、それぞれの発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。 被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度又は重度で、改善が認められず、他の片頭痛治療薬を服薬していない場合に、治験薬を服用した。 治験薬の服用後 48 時間、治験薬服用に対する効果を電子日誌に記録した。 治験薬服用後 48 時間以上の間隔をあけて、次の片頭痛発作のための治験薬服用を行った。 被験者は、さらに服用期間 12 ヵ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。
レスキュー治療の取り扱い	服用 2 時間後もしくは 24 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための他剤を服用してもよいこととした。	服用 2 時間後もしくは 24 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための他剤を服用してもよいこととした。 また、服用 2 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした。		服用 2 時間後もしくは 24 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための他剤を服用してもよいこととした。

	LAIH 試験 （ブリッジング試験）	LAHJ 試験	LAHK 試験 （ブリッジング対象試験）	LAIJ 試験
実施国	日本	米国	米国、イギリス、ドイツ	北米、中央アメリカ、ヨーロッパ及びアジアを含む 17 ヵ国
治験薬の投与方法	1 回の片頭痛発作に対し、以下のいずれかを服用 • LTN 50 mg • LTN 100 mg • LTN 200 mg • PBO	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 • LTN 100 mg/LTN 100 mg • LTN 100 mg/PBO • LTN 200 mg/LTN200 mg • LTN 200 mg/PBO • PBO/PBO	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 • 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	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 • 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）
割 付比	PBO : LTN 50 mg : LTN 100 mg : LTN 200 mg=7:3:7:6	**初回服用** LTN 100 mg : LTN 200 mg : PBO=1:1:1 **追加服用又は再服用** 初回服用 LTN 群の中で LTN : PBO を 2:1	**初回服用** LTN 50 mg : LTN 100 mg : LTN 200 mg : PBO=1:1:1:1 **追加服用又は再服用** 初回服用 LTN 群の中で LTN : PBO を 2:1	LTN 100 mg : LTN 200 mg : 対照群 1 : 対照群 2=2:2:1:1
無作為化された被験者数	N = 846 • PBO n =258 • LTN 50 mg n =109 • LTN 100 mg n =261 • LTN 200 mg n =218	N=2231 • LTN 100 mg/LTN 100 mg n=496 • LTN 100 mg/PBO n=248 • LTN 200 mg/LTN 200 mg n=496 • LTN 200 mg/PBO n=249 • PBO/PBO n=742	N=3005 • LTN 50 mg/LTN 50 mg n=501 • LTN 50 mg/PBO n=249 • LTN 100 mg/LTN 100 mg n=502 • LTN 100 mg/PBO n=252 • LTN 200 mg/LTN 200 mg n=501 • LTN 200 mg/PBO n=249 • PBO/PBO n=751	N=1613 • LTN 100 mg n=539 • LTN 200 mg n=536 • 対照群: n=538
対象患者	• ICHD-2 の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する • 18 歳以上 • 3～8 回／月の片頭痛発作があったかつ頭痛日数は 15 日未満／月 • MIDAS 総スコアが 11 以上			• ICHD-3 の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する • 18 歳以上 • 3～8 回／月の片頭痛発作があったかつ頭痛日数は 15 日未満／月 • MIDAS 総スコアが 11 以上
治療する発作回数	1 回の片頭痛発作			4 回の片頭痛発作

略語：ICHD-2=国際頭痛分類第 2 版、ICHD-3=国際頭痛分類第 3 版、LTN=ラスミジタン、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、MIDAS=片頭痛の生活への支障度を見る問診票、N=合計被験者数、n=各群又は服用順序に該当する被験者数、PBO=プラセボ

表 2.7.3.1-2. 有効性評価に用いた第 3 相長期投与試験

	LAHL 試験	LAIJ 試験（非盲検投与期）
試験の種類	海外第 3 相試験	
主要目的	片頭痛に対する治療の初回服用及び追加服用/再服用としてラスミジタン 100 mg 又は 200 mg を長期間間欠的に服用後の安全性及び忍容性を評価すること。	片頭痛の日常生活への支障に対するラスミジタンの影響を評価すること。
主要評価項目	有害事象を発現した被験者の割合、並びにいずれかの有害事象及び特定の有害事象が発現した発作の割合	MIDAS 総スコアの二重盲検期のベースラインからの平均変化量
試験デザイン	多施設共同、前向き、無作為化、非盲検、長期投与試験	多施設共同、前向き、非無作為化、非盲検、長期投与試験
期間構成	• スクリーニング来院 • 無作為化来院（Visit 1） • 最長 12 ヵ月の服用期間 • 12 ヵ月目又は被験者の試験参加終了時の試験終了来院	• スクリーニング来院［二重盲検期の試験終了来院（Visit 6）と同一］ • 最長 12 ヵ月の服用期間 • 試験参加終了時の試験終了来院 二重盲検期に組み入れられた被験者を本非盲検投与期に組み入れた。非盲検投与期の来院回数（Visit）は、二重盲検期の試験計画からの継続とした。
治験薬服用と評価の方法	被験者は、初回の片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内にラスミジタンを服用した。 治験薬の服用前、並びに初回及び追加服用/再服用後の規定された間隔で、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録した。	被験者はスクリーニング来院（Visit 6）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基づき 50 又は 200 mg に変更した。 治験薬服用後 24 時間以上の間隔をあけて、次の片頭痛発作のための治験薬を服用した。 治験薬の服用前及び服用後の規定された間隔で、治験薬服用に対する効果を紙患者日誌に記録した。
レスキュー治療の取り扱い	服用 2 時間後もしくは 24 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための他剤を服用してもよいこととした。また、服用 2 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした。	片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のために他剤を使用してもよいこととした。
実施国	米国、イギリス、ドイツ	北米、中央アメリカ、欧州及びアジアを含む 17 ヵ国
治験薬の投与方法	ラスミジタン 100 mg 又は 200 mg を服用	ラスミジタン 50 mg、100 mg 又は 200 mg を服用
無作為化された被験者数	N=2171 • ラスミジタン 100 mg n=1046 • ラスミジタン 200 mg n=1125	N=462（二重盲検期のデータカットオフ時点）
対象患者	12 週間以内に 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（対象患者は先行試験と同様とした） LAHJ 試験及び LAHK 試験の主な組入れ基準は以下であった。 • ICHD-2 の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する • 18 歳以上 • 3～8 回／月の片頭痛発作があったかつ頭痛日数は 15 日未満／月 • MIDAS 総スコアが 11 以上	LAIJ 試験の二重盲検期に参加した患者のうち、二重盲検期で 3 回以上の片頭痛発作に対して治験薬を服用し、二重盲検期で早期中止しなかった患者 LAIJ 試験の二重盲検期の主な組入れ基準は以下であった。 • ICHD-3 の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する • 18 歳以上 • 3～8 回／月の片頭痛発作があったかつ頭痛日数は 15 日未満／月 • MIDAS 総スコアが 11 以上
治療する発作回数	12 ヵ月間の期間中の複数回の片頭痛発作	

略語：ICHD-2=国際頭痛分類第 2 版、ICHD-3=国際頭痛分類第 3 版、MIDAS=片頭痛の生活への支障度を見る問診票、N=合計被験者数、n=各カテゴリに該当する被験者数

表 2.7.3.1-3. 有効性評価に用いた海外第 2 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験

	LAHM 試験	LAHO 試験
試験の種類	海外第 2 相試験	
主要目的	後続試験の用量を設定するために、各用量のラスミジタンを静脈内投与後の有効性（投与 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合）を評価すること。	後続試験の単回用量及び反復用量を設定するために、ラスミジタン服用 2 時間後の有効性（頭痛改善が認められた被験者の割合）を評価すること。
主要評価項目	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	服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
試験デザイン	群逐次適応的割付法を用いた多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	多施設共同、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験
期間構成	• スクリーニングを被験者に片頭痛発作が発生していない時期に実施した。 • スクリーニングから 3 ヵ月以内（又は 6 ヵ月以内、治験実施計画書改訂により変更）に、中等度又は重度の片頭痛発作発現後 4 時間以内に実施医療機関に来院し、治験薬を投与された。	• スクリーニング来院及び適格性を確認するための 5 日以内の電話連絡 • 最長 8 週間の服用期間 • 1 回の片頭痛発作を治療してから 14 日以内の追跡調査来院
治験薬投与/服用と評価の方法	• 第 1 コホート（ラスミジタン投与 4 例、プラセボ投与 2 例）のラスミジタン投与量を 2.5 mg とした。以降のコホートのラスミジタン投与量は、ラスミジタンの投与を受けた被験者のうち頭痛改善が認められた被験者が 2 例以下の場合、次のコホートではラスミジタンの投与量を 1 段階増量し、頭痛改善が認められた被験者が 3 例以上の場合、次のコホートで用量を 1 段階減量した。 • 用量漸増規定の中止基準が適用され、1 及び 60 mg 投与時の評価は行われなかった。	片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度又は重度で改善が認められない場合、片頭痛発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。 治験薬服用後少なくとも 2 時間は片頭痛のレスキュー治療を行わないこととした。
実施国	ドイツ、フィンランド、ベルギー、オランダ	ドイツ、フィンランド、ベルギー、フランス、スペイン
治験薬の投与方法	ラスミジタン 2.5、5、10、20、30、45 mg 又はプラセボを単回静脈内投与	ラスミジタン 50、100、200、400 mg 又はプラセボを単回服用
無作為化された被験者数	N = 130 • プラセボ n = 42 • ラスミジタン n = 88	N = 512 • プラセボ n = 103 • ラスミジタン 50 mg n = 106 • ラスミジタン 100 mg n = 104 • ラスミジタン 200 mg n = 100 • ラスミジタン 400 mg n = 99
対象集団	ICHD-2 の診断基準を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する 18～65 歳の患者で、1～8 回／月の片頭痛発作があった患者	
治療する発作回数	1 回の片頭痛発作	

略語：ICHD-2=国際頭痛分類第 2 版、N=合計被験者数、n=各カテゴリに該当する被験者数

2.7.3.1.2 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験）及び国内第 2 相プラセボ対照試験（LAIH 試験）の概要

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験）、及びブリッジング試験である国内第 2 相試験（LAIH 試験）の主な試験デザインを表 2.7.3.1-1 に示す。

これらの試験のうち、JAHJ 試験と JAHK 試験の試験デザインは同様であった。したがって、第 2.7.3.2 項及び第 2.7.3.3 項では結果を併記した。なお、被験者数が限定されるため、部分集団解析については両試験を併合して実施した。

2.7.3.1.2.1 試験対象集団

選択基準

組み入れた片頭痛患者に関連する基準

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組み入れた。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

片頭痛発作の回数及び生活への支障度に関連する基準

試験期間中に片頭痛発作が発現する可能性の高い患者を組み入れるため、各試験ともに 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 3～8 回の患者を組み入れた。また、より有効性が高い片頭痛治療を必要とする患者集団を組み入れるため、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。

年齢に関連する基準

片頭痛の有病率は 18～49 歳（女性 20%超、男性 6%超）と比較して 60 歳以上（女性 6.5%、男性 2.2%）で低いと報告されている（Buse et al. 2013）が、片頭痛の急性期治療に関する公表されている研究の大部分では、65 歳以上の患者が含まれていない（Cameron et al. 2015）。このため、より高齢の患者を含めることでより多くの併存疾患を有する可能性の高い患者での安全性評価が可能になると考え、各試験ともに年齢の上限なく幅広い 18 歳以上の患者を対象に組み入れた。

心・血管系疾患に関連する基準

片頭痛患者では、心筋梗塞、脳卒中、跛行、糖尿病、高血圧及び高コレステロール血症の頻度が一般集団と比較して高いと報告されている（Bigal et al. 2010）。一方で、心・血管疾患の既往を有する片頭痛患者に対し、唯一の疾患特異的急性期治療薬であるトリプタン系薬剤の使用は禁忌である（イミグラン錠 50 添付文書 2019）。

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（Nelson et al. 2010）、トリプタン系薬剤とは異なる選択的 5-HT_{1F} 受容体作動薬であり、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（Rubio-Beltrán et al. 2019）。ラスミジタンが血管収縮作用を有しないことは非臨床試験の結果から十分に得られていたことから、この特徴を実臨床下で一般化するため、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。

精神疾患に関連する基準

片頭痛患者ではうつ病及び不安がしばしばみられる（Buse et al. 2013）。実臨床で見られることが予想される患者に結果を一般化可能とするため、各試験ともに自殺傾向のある患者の除外を除き精神疾患に関連する選択除外基準を特に設定せず、うつ病又は不安を併発する患者の組入れを可とした。

片頭痛予防薬の併用規定

各試験ともに試験期間中一定の用量で用いられている片頭痛予防薬の併用を許可した。LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験では、片頭痛予防薬使用の有無を層別因子とした層別無作為割付を実施した。

除外基準

除外した頭痛疾患

IHS の推奨に従い（Tfelt-Hansen et al. 2012）、各試験ともに以下の頭痛を有する患者を除外した。

- 慢性片頭痛（1 ヵ月の頭痛日数が 15 日以上）
- その他の原発性又は二次性慢性頭痛障害（持続性片側頭痛、薬物の使用過多による頭痛など）

精神疾患に関連する基準

以下の自殺傾向のある患者を除外した。

- 自殺リスクが高いと医師により判断された患者
- 自殺念慮又は行動が認められた患者

物質関連障害に関連する基準

治験実施計画書の併用薬の使用に関する規定を遵守する可能性を高めるため、各試験ともに 1 ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩を含む鎮痛薬の使用回数が 3 回超の患者を除外した。

また、薬物又はアルコールの乱用歴又は依存歴がある患者を除外した。さらに薬物又はアルコールの乱用又は依存が認められる患者を除外した。

各試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1-4（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験）及び表 2.7.3.1-5（LAIJ 試験）に示す。

表 2.7.3.1-4. 主な選択基準及び除外基準（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験）

	LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験
主な選択基準	• ICHD-2 の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 • 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 3～8 回（1 ヵ月の頭痛日数が 15 日未満） • 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が 1 年以上 • 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満 • MIDAS 総スコアが 11 以上
主な除外基準	• 過去 12 ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者 • 1 ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が 3 回超の患者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者 • C-SSRS の回答に基づき自殺リスクのある患者又はスクリーニング前 6 ヵ月以内に自殺企図が認められた患者（LAHJ 試験及び LAHK 試験）。自殺リスクが極めて高いと判断された患者、又は Visit 1（スクリーニング）もしくは Visit 2 前 1 ヵ月以内に C-SSRS の回答に基づき自殺念慮又は行動が認められた患者（LAIH 試験） • 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（LAHJ 試験のみ、LAHK 試験及び LAIH 試験では除外していない） • 3 年以内に薬物又はアルコールの乱用歴があるもしくは乱用が認められる患者（LAHJ 試験及び LAHK 試験）。Visit 1（スクリーニング）前 1 年以内に薬物又はアルコールの乱用歴／依存歴があるもしくは乱用／依存が認められる患者（LAIH 試験）

略語：C-SSRS=コロンビア自殺評価スケール、ICHD-2=国際頭痛分類第 2 版、MIDAS=片頭痛の生活への支障度を見る問診票

表 2.7.3.1-5. 主な選択基準及び除外基準（LAIJ 試験）

	LAIJ 試験
主な選択基準	• ICHD-3 の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛患者 • 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 3～8 回（1 ヵ月の頭痛日数が 15 日未満） • 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が 1 年以上 • 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満 • MIDAS 総スコアが 11 以上
主な除外基準	• 過去 12 ヵ月以内に、慢性片頭痛、又はその他の原発性もしくは二次性慢性頭痛障害の病歴がある患者 • 1 ヵ月あたりのオピオイド又はバルビツール酸塩の使用回数が 3 回超の患者 • スクリーニング前 3 ヵ月以内に片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬を開始又は変更した患者 • 自殺リスクが極めて高いと判断された患者、又は Visit 1（スクリーニング）もしくは Visit 2 前 1 ヵ月以内に C-SSRS の回答に基づき自殺念慮又は行動が認められた患者 • Visit 1（スクリーニング）前 1 年以内に薬物又はアルコールの乱用歴／依存歴があるもしくは乱用／依存が認められる患者

略語：C-SSRS=コロンビア自殺評価スケール、ICHD-3=国際頭痛分類第 3 版、MIDAS=片頭痛の生活への支障度を見る問診票

2.7.3.1.2.2　治験薬の用法・用量、及び治療した片頭痛発作の重症度

治験薬の用量

LAIH 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験では、評価したラスミジタンの用量は 50、100 及び 200 mg であり、LAHJ 試験では 100 及び 200 mg であった。これらの試験で用いた用法用量選択の根拠は第 2.7.3.4 項を参照。

治療した片頭痛発作の重症度及び治験薬の投与時期

IHS ガイドラインでは、片頭痛の重症度が中等度又は重度の場合に、可能な限り早く薬物治療を行うよう推奨している（Tfelt-Hansen et al. 2012）。そのため、すべての試験で片頭痛発作の重症度が中等度又は重度の頭痛に対し、発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用するように被験者に指導した。

なお、LAIH 試験、LAHJ 試験及び LAHK 試験では 1 回の片頭痛発作、LAIJ 試験では複数回の発作に対する一貫した有効性を評価するため 4 回の片頭痛発作を評価の対象とした。

2.7.3.1.2.3 有効性の評価項目

各試験で主な評価項目の定義は以下とした。

主な評価項目の定義（治験実施計画書の定義 a）

評価項目	定義
頭痛消失	**LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験** 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 **LAIJ 試験** 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
頭痛改善	**LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験** 頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失又は軽度になること **LAIJ 試験** 頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失又は軽度になること、もしくは治験薬服用前の軽度から消失になること
MBS 消失	治験薬服用前に MBS として選択された片頭痛随伴症状（悪心、音過敏、光過敏のいずれか）が消失していること
頭痛消失の持続	片頭痛に対するレスキュー/再発治療薬を用いずに、以下の時点で共に頭痛が消失していること • 服用 2 時間後及び 24 時間後の時点 • 服用 2 時間後及び 48 時間後の時点
頭痛再発	服用 2 時間後に頭痛消失が認められたのちに軽度、中等度又は重度の頭痛再発が認められること

a 第 2.7.3.1.2.4.2 項「解析計画の重要な変更」を参照。

評価項目のデータの収集方法及び収集時間

各試験で主な評価項目のデータは電子患者日誌により収集した。データの収集方法及び収集時間は以下とした。

主な評価項目のデータの収集方法

評価項目	データの収集方法	データの収集時間
頭痛の重症度	IHS 4 段階の頭痛重症度評価スケールを用いて頭痛の重症度を評価した。 • 0 = 頭痛なし • 1 = 軽度の頭痛 • 2 = 中等度の頭痛 • 3 = 重度の頭痛	**LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験** 服用前、服用 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後 **LAIJ 試験** 服用前、服用 0.5、1、2、4、6、24 及び 48 時間後
最も煩わしい症状（MBS）	服用前の時点で、被験者は以下の片頭痛の随伴症状の有無（あり又はなし）を評価した。 • 光過敏 • 音過敏 • 悪心 • 嘔吐 随伴症状がありの場合は、被験者は発現している随伴症状のうち以下から、最も煩わしい症状（MBS）を選択した。 • 光過敏 • 音過敏 • 悪心 MBS を含むすべての随伴症状の有無を、各評価時点で評価した。	**LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験** 服用前、服用 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後 **LAIJ 試験** 服用前、服用 0.5、1、2、4、6、24 及び 48 時間後
日常生活への支障度	患者が質問「日常生活への支障はどの程度ですか？（How much is your migraine interfering with your normal activities?）」に対して、4 段階のスケールを用いて評価した。 • 支障なし（0） • 軽度の支障（1） • 著しい支障（2） • 絶対安静が必要（3）	**LAHJ 試験及び LAHK 試験** 服用前、服用 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後 **LAIH 試験** 服用前、服用 0.5、1、2 及び 24 時間後 **LAIJ 試験** 服用前、服用 0.5、1、2、4、6、及び 24 時間後
患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）	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 段階のスケールを用いて評価した。 • 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	**LAHJ 試験及び LAHK 試験** 服用 2 時間後 **LAIH 試験及び LAIJ 試験** 服用 2 及び 24 時間後

LAHJ 試験及び LAHK 試験

LAHJ 試験及び LAHK 試験の有効性の目的を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-6. 有効性の目的（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

主要目的
• 主要評価項目として初回服用 2 時間後のラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること、及び重要な副次評価項目として初回服用 2 時間後のラスミジタン 50 及び 100 mg 群とプラセボ群の頭痛消失、並びにラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群とプラセボ群の MBS 消失を比較すること（50 mg 群は LAHK 試験のみ）
副次目的
• 頭痛及び MBS 消失に対するラスミジタン 50、100 及び 200 mg の影響並びに経時変化を評価すること（50 mg は LAHK 試験のみ）

略語：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

LAHJ 試験及び LAHK 試験の有効性の評価項目を表 2.7.3.1-7 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（第 2.7.3.1.2.4.4 項）。

表 2.7.3.1-7. 有効性の評価項目（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
その他の評価項目
• 各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合 • 各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合 • 各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合 • 服用後 24 時間及び 48 時間頭痛消失が持続した被験者の割合 • 片頭痛の随伴症状（音過敏、光過敏、悪心及び嘔吐）が認められた被験者の割合 • 日常生活への支障が認められた被験者の割合 • PGI-C スコアの各割合 • 片頭痛のレスキュー治療及び再発治療のために治験薬の追加服用/再服用、又は他剤を服用した被験者の割合 • 片頭痛のレスキュー治療及び再発治療のために治験薬の追加服用/再服用、又は他剤の服用までの時間 • 頭痛再発が認められた被験者の割合

略語：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、PGI-C=患者による変化に関する包括印象度

LAIH 試験

LAIH 試験の目的及び有効性の評価項目を表 2.7.3.1-8 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（第 2.7.3.1.2.4.4 項）。

表 2.7.3.1-8. 目的及び有効性の評価項目（LAIH 試験）

主要目的	主要評価項目
• ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること	• 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
重要な副次目的	**重要な副次評価項目**
• 頭痛消失に対するラスミジタン 200、100 及び 50mg の用量反応性をプラセボと比較すること	• 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 100 mg 群とプラセボ群の頭痛改善を比較すること	• 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
その他の副次目的	**その他の評価項目**
• ラスミジタン 100 及び 50 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること	• 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 群とプラセボ群の MBS 消失を比較すること	• 服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合
• ラスミジタン 200 及び 50 mg 群とプラセボ群の頭痛改善を比較すること	• 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 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の頭痛消失の持続を比較すること	• 服用後 24 時間及び 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、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後の片頭痛に関連した症状の消失を比較すること	• 服用 2 時間後に片頭痛の随伴症状（音過敏、光過敏、悪心及び嘔吐）が消失した被験者の割合
• ラスミジタン 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の有効性の時間的経過を比較すること	• 服用後に頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失が認められた、及び日常生活への支障が認められなかった被験者の割合
• ラスミジタン 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の片頭痛発作時の日常生活への支障を比較すること	• 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
• ラスミジタン 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の健康状態を比較すること	• 服用 24 時間後の EQ-5D-5L スケールで評価した健康状態のベースラインからの平均変化量
• ラスミジタン 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の PGI-C を比較すること	• 服用 2 時間後及び 24 時間後に PGI-C で「非常に大きく改善したあるいはかなり改善した」と評価された被験者の割合
• ラスミジタン 200、100 及び 50 mg 群とプラセボ群の急性片頭痛発作時の HRQoL を比較すること	• 服用 24 時間後に MQoLQ により評価した社会機能、片頭痛症状及び感情／不安の領域の HRQoL スコアの平均

略語：EQ-5D-5L=EuroQol 5-dimension 5-level scale、HRQoL=健康関連クオリティオブライフ、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、MQoLQ=片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）質問票、PGI-C=患者による変化に関する包括印象度

LAIJ 試験

LAIJ 試験の有効性の目的を表 2.7.3.1-9 に示す。

表 2.7.3.1-9. 有効性の目的（LAIJ 試験）

主要目的
• ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の複数回の発作に対する一貫した有効性を比較すること
副次目的
• ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の MBS 消失を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の頭痛改善を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の頭痛消失の持続を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の片頭痛のレスキュー薬の必要性を比較すること • 服用 2 時間後のラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の片頭痛の随伴症状の消失を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の頭痛再発が認められた被験者の割合を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の有効性の時間的経過を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の日常生活への支障を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の片頭痛発作時の日常生活への支障を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の PGI-C を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の片頭痛発作時の HRQoL を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群と対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）の治療満足度を比較すること • ラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群の健康状態を比較すること • トリプタンでは不十分であった被験者[a]でのラスミジタン 100 及び 200 mg 群の有効性を評価すること
複数回の発作に対する一貫した有効性に関する副次目的
• 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛改善をラスミジタン 100 及び 200 mg 群とプラセボ群で比較し、複数回の発作に対する一貫した有効性を評価すること • 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛消失をラスミジタン 100 及び 200 mg 群と対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）で比較し、複数回の発作に対する一貫した有効性を評価すること • 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛改善をラスミジタン 100 及び 200 mg 群と対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）で比較し、複数回の発作に対する一貫した有効性を評価すること • トリプタンでは不十分であった被験者でのラスミジタン 100 及び 200 mg 群の複数回の発作に対する一貫した有効性を評価すること

略語：HRQoL=健康関連クオリティオブライフ、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、PGI-C=患者による変化に関する包括印象度

a トリプタンでは不十分であった被験者の定義は第 2.7.3.1.2.4.6 項を参照

LAIJ 試験の有効性の評価項目を表 2.7.3.1-10 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（第 2.7.3.1.2.4.4 項）。

表 2.7.3.1-10. 有効性の評価項目（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）
• 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）
• 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
その他の副次評価項目
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用後 24 時間以内に片頭痛のレスキュー治療のために他剤を服用した被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に片頭痛の随伴症状（音過敏、光過敏、悪心及び嘔吐）が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛再発が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用後各評価時点で頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失が認められた、及び日常生活への支障が認められなかった被験者の割合
• 試験終了時の MIDAS 総スコア及び個々の項目スコアのベースラインからの平均変化量
• 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に PGI-C で「非常に大きく改善したあるいはかなり改善した」と評価した被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 24 時間後に MQoLQ で評価した社会機能、片頭痛症状、及び感情／不安の領域の HRQoL 平均スコア
• 試験終了時に 4 項目の質問で評価した治療満足が認められた被験者の割合
• 最初の片頭痛発作時の服用 24 時間後に EQ-5D-5L で評価した健康状態のベースラインからの平均変化量
その他の副次評価項目（複数回の発作に対する一貫した有効性に関する評価項目）
• 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合［ラスミジタン 100 及び 200 mg 群と対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）の比較］
• 片頭痛発作 4 回のうち 3 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［ラスミジタン 100 及び 200 mg 群と対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）の比較］
• トリプタンでは不十分であった被験者集団とその他の被験者集団での、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で頭痛消失が認められた被験者の割合

略語：EQ-5D-5L=EuroQol 5-dimension 5-level scale、HRQoL=健康関連クオリティオブライフ、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、MIDAS=片頭痛の生活への支障度を見る問診票、MQoLQ=片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）質問票 、PGI-C=患者による変化に関する包括印象度

2.7.3.1.2.4 統計解析

2.7.3.1.2.4.1 解析対象集団

各試験で主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析に用いた解析対象集団を表 2.7.3.1-11 に示す。

表 2.7.3.1-11. 主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析対象集団

Study	Analysis Population
LAHJ	**mITT**
LAHK	**mITT**
LAIH	**mITT**
LAIJ	**ITT, ITT-consistency**

略語：ITT=intent-to-treat、mITT=modified intent-to-treat

第 2.7.3.3.2 項の有効性結果の比較では、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験では主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析対象集団である mITT 集団の結果を示した。LAIJ 試験では、最初の片頭痛発作時の結果に対する主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析対象集団である ITT 集団を対象として、最初の片頭痛発作時の結果を示した。

各試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-12（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験）及び表 2.7.3.1-13（LAIJ 試験）に示す。

表 2.7.3.1-12. 解析対象集団（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験）

解析対象集団	LAHJ 試験及び LAHK 試験	LAIH 試験
無作為化された被験者	無作為化された被験者	
安全性解析対象集団	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用した被験者（試験評価の実施を問わない）	
ITT 集団 [a]	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用し、治験薬服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者	
mITT 集団 [a]	ITT 集団のうち、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者	
corrected mITT 集団 [a]	ITT 集団のうち、重症度が中等度又は重度の片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者	
PP 集団	mITT 集団のうち、有効性評価に影響を及ぼす可能性がある重大な治験実施計画書違反がない被験者	
ITT-second dose 集団	ITT 集団のうち、治験薬の追加服用/再服用をし、服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者 ITT-second dose 集団は、さらにレスキュー治療集団又は再発治療集団のいずれかに分類された	
レスキュー治療集団	初回服用 2 時間後に頭痛消失せず、初回服用 2 時間後の評価を完了し、初回服用 2～24 時間後に治験薬を追加服用した被験者	
再発治療集団	初回服用 2 時間後に頭痛消失したが、重症度が軽度、中等度又は重度の頭痛を再発し、初回服用後 24 時間以内に治験薬を再服用した被験者	

略語：ITT=intent-to-treat、mITT=modified intent-to-treat、PP=per protocol
a 第 2.7.3.1.2.4.2 項「解析計画の重要な変更」を参照。

表 2.7.3.1-13. 解析対象集団（LAIJ 試験）

解析対象集団	LAIJ 試験
登録された被験者	同意説明文書に署名した被験者
安全性解析対象集団	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用した被験者（試験評価の実施を問わない）
ITT 集団	無作為化された被験者のうち、「ITT の評価対象となる片頭痛発作（重症度が軽度、中等度又は重度の片頭痛発作）」のため治験薬を 1 回以上服用し、服用 2 時間後までに頭痛の重症度の評価結果が得られた被験者
mITT 集団	無作為化された被験者のうち、「mITT の評価対象となる片頭痛発作（重症度が中等度又は重度の片頭痛発作）」のため治験薬を 1 回以上服用し、服用 2 時間後までに頭痛の重症度の評価結果が得られた被験者
ITT-consistency 集団	無作為化された被験者のうち、「ITT の評価対象となる片頭痛発作」に対し、複数回の発作に対する一貫した有効性に関するいずれかの解析に対して治療成功又は不応の十分な評価結果が得られた被験者
mITT-consistency 集団	無作為化された被験者のうち、「mITT の評価対象となる片頭痛発作」に対し、複数回の発作に対する一貫した有効性に関するいずれかの解析に対して治療成功又は不応の十分な評価結果が得られた被験者

略語：ITT=intent-to-treat、mITT=modified intent-to-treat.

2.7.3.1.2.4.2　解析計画の重要な変更

LAHJ 試験及び LAHK 試験

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、盲検が解除される前に表 2.7.3.1-14 のように解析対象となる頭痛の重症度に関する解析計画が変更された。変更後の解析計画の詳細は、第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験統計解析計画書第 [redacted] 版及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験統計解析計画書第 [redacted] 版を参照。

頭痛消失及び頭痛改善の評価に関して、治験実施計画書では、「治験薬服用前の頭痛の重症度が中等度又は重度」と定義していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月の [redacted] 社と FDA の協議の結果、これらの評価に治験薬服用前の重症度が軽度であるにもかかわらず服用した被験者も含めることとした。このため、統計解析計画書[redacted]版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」と定義し、結果を CSR に示した（第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR 及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR）。

米国での承認申請後の 20[redacted] 年 [redacted] 月に、主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析対象を、治験薬服用前の頭痛の重症度が中等度又は重度の被験者のみとするように FDA から指示された。このため、頭痛消失、MBS 消失及び頭痛改善に対しては、「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」とした corrected mITT 集団（第 2.7.3.1.2.4.1 項）を対象とした解析も実施した。本解析の結果を FDA に提出し（FDA 2019）、米国添付文書の臨床成績の項に記載された。

FDA による片頭痛の急性期治療薬開発のガイドラインでは、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り、したがって承認取得のための有効性を評価する試験では、被験者は重症度が中等度又は重度の頭痛に対し治験薬を服用するべきである、としている（FDA 2018 ）。これらを踏まえ、申請者は FDA の指示を妥当であると考えたことから、本 CTD に示す LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果について、mITT 集団を対象とした解析結果に加え、corrected mITT 集団を対象とした頭痛消失、MBS 消失及び頭痛改善の解析結果も併せて第 2.7.3.3.2 項に示した。

なお、ブリッジング試験である LAIH 試験では、ブリッジング対象試験である LAHK 試験で FDA からの指示に対応して実施した解析と扱いをそろえた解析を実施した。詳細は LAIH 試験の項に述べる。

表 2.7.3.1-14. 解析対象となる頭痛の重症度に関する解析計画の重要な変更
（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	治験実施計画書 ■版	**治験実施計画書 ■■■版**	**統計解析計画書 ■■■版**	**FDA からの指示による解析**
承認日：LAHJ 試験	20■年■月■日（第■版）	20■年■月■日（第■■版）	20■年■月■日（第■版）	
承認日：LAHK 試験	20■年■月■日（第■版）		20■年■月■日（第■版）	
頭痛消失の定義	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		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	
頭痛改善の定義	頭痛の重症度が治験薬服用前の**中等度**又は重度から消失又は軽度になること		頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失又は軽度になること、**もしくは治験薬服用前の軽度から消失になること**	
ITT 集団	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用し、治験薬服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者			
mITT 集団（主要解析対象集団）	（LAHJ 試験）無作為化された被験者のうち、重症度が**中等度**又は重度の頭痛に対して治験薬を 1 回以上服用し、治験薬服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者で、治験薬服用前の頭痛の重症度が記録され、治療した頭痛に対して治験薬服用前に治験薬以外の治療薬を服用していなかった被験者	（LAHJ 試験）ITT 集団のうち、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者		
	（LAHK 試験）ITT 集団のうち、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者			
corrected mITT 集団				ITT 集団のうち、重症度が**中等度**又は重度の片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者

略語：ITT=intent-to-treat、mITT=modified intent-to-treat.

LAIH 試験

LAIH 試験では、盲検が解除される前に表 2.7.3.1-15 のように解析対象となる頭痛の重症度に関する解析計画が変更された。変更後の解析計画の詳細は、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験統計解析計画書第 [redacted] 版を参照。

頭痛消失及び頭痛改善について、治験実施計画書では治験薬服用前の頭痛の重症度が中等度又は重度と定義していたが、統計解析計画書第 [redacted] 版では、有効性の主要な解析対象集団である mITT 集団及び ITT 集団の条件として「治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度、中等度、又は重度である」と規定していた。

LAIH 試験はブリッジング試験であることから、ブリッジング対象試験である LAHK 試験で上述の FDA からの指示に対応して実施した解析と扱いをそろえた解析を実施するため、統計解析計画書第 [redacted] 版では、ITT と mITT 集団の条件として「治験薬服用前の頭痛の重症度が中等度又は重度である」ことと規定した。

表 2.7.3.1-15. 解析対象となる頭痛の重症度に関する解析計画の重要な変更（LAIH 試験）

	治験実施計画書 [redacted]版及び[redacted]版	**統計解析計画書 [redacted]版**	**統計解析計画書 [redacted]版**
承認日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第[redacted]版）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第[redacted]版）
頭痛消失の定義	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		
頭痛改善の定義	頭痛の重症度が治験薬服用前の**中等度**又は重度から消失又は軽度になること		
ITT 集団	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用し、治験薬服用後の頭痛の重症度又は症状の評価結果が得られた被験者		
		また、治験薬服用前の頭痛の重症度が**軽度、中等度、**又は重度であることとした	また、治験薬服用前の頭痛の重症度が**中等度**又は重度であることとした
mITT 集団 （主要解析対象集団）	ITT 集団のうち、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者		
		また、治験薬服用前の頭痛の重症度が**軽度、中等度、**又は重度であることとした	また、治験薬服用前の頭痛の重症度が**中等度**又は重度であることとした

略語：ITT=intent-to-treat、mITT=modified intent-to-treat.

LAIJ 試験

LAIJ 試験では、盲検が解除される前に表 2.7.3.1-16 のように解析対象となる頭痛の重症度を解析対象集団に明記した。解析計画の詳細は、第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第 [redacted] 版を参照。

実臨床では、標準的な治療薬であるトリプタン系薬剤服用のタイミングとして頭痛が軽度又は頭痛発作早期（発症より 1 時間くらいまで）が効果的であるとされている（慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会 2013）。これらを踏まえ本試験では、より実臨床に近い被験者での評価を実施することを目的として、治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の頭痛も含めた評価を計画した。このため、頭痛消失及び頭痛改善について、「治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度、中等度、又は重度」と治験実施計画書で定義した。

治験実施計画書[redacted]版では、被験者の組み入れ前に承認された統計解析計画書[redacted]版と解析対象となる頭痛の重症度の定義の記載をそろえ、ITT 集団の定義に ITT の評価対象となる片頭痛発作を「重症度が軽度、中等度又は重度の片頭痛発作」と明記した。さらに、他試験との比較を考慮した評価を実施するため、治験実施計画書[redacted]版では mITT 集団の定義に mITT の評価対象となる片頭痛発作を「重症度が中等度又は重度の片頭痛発作」と明記した。ITT 及び mITT の評価対象となる片頭痛発作に対して治験薬を服用した被験者をそれぞれの解析対象集団に含めた。

表 2.7.3.1-16. 解析対象となる頭痛の重症度に関する解析計画の重要な変更（LAIJ 試験）

	治験実施計画書 [redacted]版	**治験実施計画書 [redacted]版**	**統計解析計画書 [redacted]版**
承認日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第[redacted]版）
頭痛消失の定義	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		
頭痛改善の定義	頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失又は軽度になること、**もしくは治験薬服用前の軽度の頭痛から消失になること**		
ITT 集団 （主要解析対象集団）	無作為化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服用し、服用後に有効性の評価結果が得られた被験者	無作為化された被験者のうち、ITT の評価対象となる片頭痛発作（重症度が**軽度**、中等度又は重度の片頭痛発作）のため治験薬を 1 回以上服用し、服用 2 時間後までに頭痛の重症度の評価結果が得られた被験者	
mITT 集団	無作為化された被験者のうち、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を 1 回以上服用し、服用後に有効性の評価結果が得られた被験者	無作為化された被験者のうち、mITT の評価対象となる片頭痛発作（重症度が**中等度**又は重度の片頭痛発作）のため治験薬を 1 回以上服用し、服用 2 時間後までに頭痛の重症度の評価結果が得られた被験者	

有効性の主要解析対象集団に含まれる被験者

前述の解析計画の重要な変更を踏まえた、有効性の主要解析対象集団に含まれる被験者を表 2.7.3.1-17 に示す。

第 2.7.3.1.2.2 項に述べたように、IHS ガイドラインの推奨に基づき、片頭痛発作の重症度が中等度又は重度の頭痛に対し発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用するように被験者に指導した。

LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験の主要解析対象集団は mITT 集団であり、片頭痛発作発現から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者のみを含めた（第 2.7.3.1.2.4.1 項）。一方、LAIJ 試験の主要解析対象集団は ITT 集団であり、片頭痛発作発現から 4 時間以降に治験薬を服用した被験者も含めた（第 2.7.3.1.2.4.1 項）。

各試験の主要解析対象集団に含まれた被験者の治験薬服用前の頭痛の重症度については、表 2.7.3.1-14、表 2.7.3.1-15 及び表 2.7.3.1-16 を参照。

表 2.7.3.1-17. 有効性の主要解析対象集団に含まれる被験者

Study	Primary Analysis Population	Patients treating mild pain	Patients treating beyond 4 hours
LAHJ 試験及び LAHK 試験	mITT	Included	Not included
	Corrected mITT[a]	Not included	Not included
LAIH 試験	mITT	Not included	Not included
LAIJ 試験	ITT, ITT-Consistency	Included	Included

a　FDA からの指示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。

2.7.3.1.2.4.3　　データの取り扱い

LAHJ 試験及び LAHK 試験

本項に結果を示した頭痛消失、MBS 消失及び頭痛改善の解析では、海外第 3 相試験である LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果と国内第 2 相試験である LAIH 試験の結果が比較可能となるよう、データの取扱いを LAIH 試験とほぼ同様の規定とした。本項に結果を示したこれらの解析でのデータの取り扱いを以下に示す。

	頭痛消失	MBS 消失 [b]	頭痛改善
初回の治験薬服用 2 時間後時点の当該評価項目の入力がなかった場合	non-responder とした	non-responder とした	non-responder とした
初回の治験薬服用 2 時間後時点以外で当該評価項目の入力がなかった場合	non-responder とした	non-responder とした	non-responder とした
他剤を初回の治験薬服用 2 時間以内に服用した場合	他剤を服用後、治験薬服用 2 時間後までは non-responder とし、その後は評価時点のデータを使用	他剤を服用後、治験薬服用 2 時間後までは non-responder とし、その後は評価時点のデータを使用	他剤を服用後も評価時点のデータを使用。 なお、corrected mITT 集団 [c] を対象とした解析では、他剤を服用後、治験薬服用 2 時間後までは non-responder とした。
他剤を初回の治験薬服用 2 時間より後に服用した場合 [a]	他剤を服用後も評価時点のデータを使用	他剤を服用後も評価時点のデータを使用	他剤を服用後も評価時点のデータを使用
追加の治験薬を初回の治験薬服用 2 時間以内に服用した場合（初回の治験薬服用に対する評価）	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした
追加の治験薬を初回の治験薬服用 2 時間より後に服用した場合 [a]（初回の治験薬服用に対する評価）	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした	追加の治験薬服用後は欠測値を含め non-responder とした
追加の治験薬を服用した時点以降のある時点で追加の治験薬に対する当該評価項目の入力がなかった場合	non-responder とした	non-responder とした	non-responder とした

a　治験実施計画書で許容
b　治験薬服用前に片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者は、MBS の解析から除外した。治験薬服用前に 1 つ以上の症状が認められたが、最も煩わしい症状として 1 症状ではなく複数選択されている場合、すべての症状を最も煩わしい症状として扱った。これらの被験者は、初回服用後の各評価時点に、治験薬服用前にみられたすべての症状が消失した場合に MBS 消失が認められたとみなした。
c　FDA からの指示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。
注：統計解析計画書では、主要評価項目（初回服用 2 時間後の頭痛消失）及び重要な副次評価項目（初回服用 2 時間後の MBS 消失）を除き、初回及び追加の治験薬服用後の当該時点の当該評価項目で入力がなかった場合は、解析対象から除外する事前規定であった。

治験薬の追加服用/再服用後のデータ

LAHJ 試験及び LAHK 試験では治験薬の初回服用 2～24 時間以内に片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のために治験薬の追加服用又は再服用を許容したため、初回服用 2 時間後までのデータを初回服用後の有効性に対する主要な評価データとした。

治験薬の追加服用/再服用後は初回服用に対するデータを収集せず、追加服用/再服用に対するデータとして収集した。例えば、初回服用 2 時間後に治験薬を追加服用又は再服用した被験者では、初回服用 3、4、24 及び 48 時間後には初回服用に対するデータを収集しなかったため、欠測とした（欠測の取り扱いは上述）。

Kaplan-Meier 曲線ではデータが得られなかった被験者を non-responder ではなく打ち切りとし、データが得られなかった評価時点以降の評価を解析に含めなかった。

LAIH 試験

欠測の取り扱いは LAHJ 試験及び LAHK 試験の本項に結果を示した解析とほぼ同様である。

LAIH 試験では、特定の評価時点の前に片頭痛のレスキュー薬を使用した場合、その評価時点以降の頭痛消失、頭痛改善及び MBS 消失について「non-responder」として扱った。

頭痛消失、MBS 消失、及び頭痛改善の解析でのデータの取り扱いを以下に示す。

	頭痛消失	**MBS 消失 b**	**頭痛改善**
ある時点で当該評価項目の入力がなかった場合	non-responder とした	non-responder とした	non-responder とした
他剤を治験薬服用 2 時間以内に服用した場合	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした
他剤を治験薬服用 2 時間より後に服用した場合 a	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした

a 治験実施計画書で許容

b 治験薬服用前に片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者は、MBS の解析から除外した。

LAIJ 試験

欠測の取り扱いは LAHJ 試験及び LAHK 試験の本項に結果を示した解析とほぼ同様である。

頭痛消失、MBS 消失、及び頭痛改善の解析でのデータの取り扱いを以下に示す。

	頭痛消失	**MBS 消失 b**	**頭痛改善**
ある時点で当該評価項目の入力がなかった場合	non-responder とした	non-responder とした	non-responder とした
他剤を治験薬服用 2 時間以内に服用した場合	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした
他剤を治験薬服用 2 時間より後に服用した場合 a	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした	他剤服用後は non-responder とした

a 治験実施計画書で許容

b 治験薬服用前に片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者は、MBS の解析から除外した。

2.7.3.1.2.4.4 多重性の調整

以下に示す多重性の調整を行った。多重性の調整を行っていない解析結果については検証的な位置づけとはみなさなかった。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

ラスミジタンの 3 つの用量についてプラセボとの優越性を示すにあたっては、多重性の調整を考慮する必要があるため、主要評価項目及び重要な副次評価項目について厳格な逐次的ゲートキーピング法を用いて第一種の過誤を調整した。詳細は第 2.7.3.1.2.4.5 項を参照。

LAIH 試験

主要評価項目及び重要な副次評価項目について、ゲートキーピング法を用いて第一種の過誤を調整した。詳細は第 2.7.3.1.2.4.5 項を参照。

LAIJ 試験

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。詳細は第 2.7.3.1.2.4.5 項を参照。

2.7.3.1.2.4.5 有効性評価項目の解析

LAHJ 試験及び LAHK 試験

第 2.7.3.2 項及び第 2.7.3.3 項では、LAHJ 試験と LAHK 試験の主な結果を並べて示した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析

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。投与群間の比較ではロジスティック回帰モデルにおける Wald 検定を用いて評価項目達成のオッズ比、その信頼区間及び p 値を算出した。検定の有意水準を片側 0.025 とした。

以下の順序で検定を行った。

[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）

その他の評価項目の解析

初回服用後の有効性の時間的経過及びその他の評価項目（表 2.7.3.1-7）を両側有意水準 0.05（頭痛消失の持続については片側有意水準 0.025）で解析した。

感度分析

頭痛消失及び MBS 消失の結果の頑健性を確認するため、事前に規定した感度分析を行った。詳細は第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR 第 9.7.1.4 項及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR 第 9.7.1.4 項を参照。

治験薬の追加服用/再服用に対する解析

片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のため治験薬を追加服用又は再服用したときの有効性を評価する追加解析を行った。

治験薬の追加服用/再服用をした被験者を対象に、すべての追加服用/再服用、片頭痛のレスキュー治療のための追加服用、又は片頭痛の再発治療のための再服用に分けて解析した。LAHJ 試験と LAHK 試験の結果を並べて示したほか、LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果を併合した結果も示した。

治験薬の追加服用/再服用に対する解析結果は、無作為化された 2 回の治験薬の投与順序別（例：ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg、ラスミジタン 100 mg/プラセボなど）に示した。さらに、片頭痛の再発治療のために治験薬を再服用した被験者が少なかったため、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を再服用した被験者を 1 つの投与群に併合した集団（ラスミジタン/ラ

スミジタン群）を、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を初回服用後にプラセボを再服用した被験者を 1 つの投与群に併合した集団（ラスミジタン/プラセボ群）と比較した。

併合解析

被験者の全体的な特性を評価するため、以下の項目では両試験の結果を併合した結果を示した。

- 被験者の内訳（第 2.7.3.3.1.1 項）
- 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（ベースラインの MIDAS、CVRF 及び片頭痛治療歴など）（第 2.7.3.3.1.2 項）
- 治療した片頭痛発作の特性（第 2.7.3.3.1.2 項）

また、対象となる被験者が少数であった以下の解析では、両試験を併合した結果を示した。

- 部分集団解析（第 2.7.3.1.2.4.6 項）
- 治験薬の追加服用/再服用に対する解析（第 2.7.3.1.2.4.6 項）

LAHJ 試験と LAHK 試験の結果を併合して実施したすべての併合解析で治療効果を両側有意水準 0.05 で評価し、投与群間の差の 95%信頼区間を示した。併合解析では多重性の調整を行わなかった。

CSR の解析方法と第 2.7.3 項に結果を示した解析方法との差

第 2.7.3 項に結果を示した解析方法のうち、第 2.7.6.23 項及び第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR、並びに第 2.7.6.24 項及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR に結果を示す解析方法と異なる点は以下であった。

項目	第 2.7.3 項に結果を示す解析方法	CSR に結果を示す解析方法
部分集団解析で用いた注目すべき CVRF（第 2.7.3.3.3 項）	• ACC/AHA ガイドラインに従い注目すべき CVRF を特定した（表 2.7.3.3-10）。	• 外部専門家と相談して注目すべき CVRF を特定した。
部分集団解析で用いた前兆のある片頭痛の既往歴（第 2.7.3.3.3 項）	• 本部分集団を正確に定義するため、被験者が ICHD-2 による前兆のある又は前兆のない片頭痛の診断基準に合致するかに基づき、前兆のある片頭痛の既往歴を有する部分集団を特定した。	• 前兆のある片頭痛を有する被験者での部分集団解析を実施しなかった。
頭痛再発の解析の対象集団（第 2.7.3.3.2.13 項）	• 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者を対象とした。	• ITT 集団の全被験者を対象とした。

LAHJ 試験及び LAHK 試験の解析の詳細は第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験統計解析計画書、第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験統計解析計画書及び第 5.3.5.3.1 項 IEAP を参照。

LAIH 試験

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析

主要解析（T1）及び重要な副次解析（T2 及び T3）について、以下の順序で検定を行った。

[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、100 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

T1、T2 及び T3 の解析を、mITT 集団を対象に実施した。T1、T2 又は T3 のいずれかが統計学的に有意でなかった場合には、続くすべての解析を行ったが、検証的な解析ではなく探索的解析の位置づけとした。

T1 の解析では、ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の結果に基づき、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、プラセボ群とラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群との結果に基づき、Cochran-Armitage 傾向検定を用いて解析を行った。本解析では、検定に用いる対比係数を 0、50、100、200 とした。

T3 の解析では、ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の結果に基づき、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。

その他の解析に関しては多重性の調整を行わなかった。

ブリッジング成立の基準

mITT 集団を対象に、服用 2 時間後の結果について以下のすべての基準を満たした場合に、ブリッジングが成立したと判断した。

基準		解析	両側有意水準
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
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
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
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

その他の評価項目の解析

その他の評価項目（表 2.7.3.1-8）を両側有意水準 0.05 で解析した。

感度分析

T1、T2 及び T3 の解析、並びに MBS 消失について、以下の事前に規定した感度分析を行った。

- ITT 集団及び PP 集団を対象に、同じ解析を実施した。
- mITT 集団を対象に、治験薬服用以降の欠測による「non-responder」の被験者を解析対象集団から除外した解析を実施した（第 2.7.3.1.2.4.3 項参照）

また、mITT 集団で服用 2 時間後までに嘔吐が認められなかった被験者に対して、T1 及び T3 の解析を行った。すなわち、服用後 0～2 時間以内に電子患者日誌に嘔吐が記録された被験者を除外した解析を行った。

さらに、T1 の解析の感度分析として、元の T1 の解析に共変量を追加した以下の異なるモデルで解析した。

[1]	トリプタンの前治療への反応［不応+不良（0-1）／良好（2-3）］
[2]	治験薬服用前の日常生活への支障度（絶対安静が必要／その他）
[3]	治験薬服用前の頭痛の重症度（中等度／重度）
[4]	治験薬服用前の随伴症状（悪心あり／悪心なし）
[5]	片頭痛発作開始時期と月経期間の関連（月経開始 2 日前から合計 5 日間／その他）
[6]	体重（連続変数）
[7]	年齢（連続変数）
[8]	性別
[9]	ベースライン時の 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数（5 回以下／5 回超）
[10]	片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間（1 時間以下／1 時間超）
[11]	片頭痛の罹患年数（中央値以下／中央値超）

[1]～[3]及び[5]の定義は、第 2.7.3.1.2.4.6 項（部分集団解析）で示すものと同じである。

LAIH 試験の解析の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験統計解析計画書第 [redacted] 版を参照。

LAIJ 試験

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析

多重性を調整した解析については以下の帰無仮説を検定した。

H1	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ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H2	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ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H3	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にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H4	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にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H5	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にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H6	最初の片頭痛発作時の服用後 24 時間頭痛消失が持続した被験者の割合にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H7	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にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H8	最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合にラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群で差がない
H9	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ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H10	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ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H11	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない

H12	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H13	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H14	最初の片頭痛発作時の服用後 24 時間頭痛消失が持続した被験者の割合にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H15	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H16	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H17	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にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない
H18	最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に日常生活への支障が認められなかった被験者の割合にラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群で差がない

多重性の調整にあたっては、graphical approach（Bretz et al. 2009）を用いて第一種の過誤を調整した。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。

詳細は図 2.7.3.1-1 及び第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第 [redacted] 版第 5.5.1.4 項を参照。



図 2.7.3.1-1. Graphical approach で用いた検定手順

多重性を調整した主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定は、ITT 集団及び ITT-consistency 集団を対象に実施した。主要評価項目の解析では、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。

その他の副次評価項目では、主要評価項目と同様のロジスティック回帰分析を用いて、ラスミジタン群とプラセボ群を統計学的に比較した。連続変数の評価項目に対しては ANCOVA を用いてラスミジタン投与のプラセボ群（又は対照群）に対する効果を評価した。本モデルには、固定効果として投与群を、共変量として地域及びベースライン時点の頭痛の重症度を含めた。有意水準を両側 0.05 とした。

感度分析

主要解析及び graphical approach を用いた重要な副次解析について、最初の片頭痛発作の解析に対して事前に規定した感度分析を実施した。詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験解析計画書第 [redacted] 版第 5.5.13 項を参照。

複数回の発作に対する一貫した有効性に関する解析

複数回の発作に対する一貫した有効性に関する解析を、ITT-consistency 集団を対象に実施した。本集団には、無作為化された被験者のうち、「ITT の評価対象となる片頭痛発作（重症度が軽度、中等度又は重度の片頭痛発作）」に対し、複数回の発作に対する一貫した有効性に関するいずれかの解析に対して治療成功又は不応の十分な評価結果が得られた被験者が含められた（表 2.7.3.1-13）。「十分な評価結果が得られた被験者」とは、以下のように効果の評価ごとに 2 つを定義した。

片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上に対する効果の評価

ITT の評価対象となる片頭痛発作が 3 回以上認められた被験者では、同じ治験薬を服用した最初の 3 回の発作のみを対象とした。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 群の ITT の評価対象となる片頭痛発作に対する結果を、プラセボ群の結果（対照群のプラセボで治療された発作に対する結果）と比較した。

「十分な評価結果が得られた被験者」とは、最初の 2 回又は 3 回の ITT の評価対象となる片頭痛発作に対して、2 回以上の治療成功又は 2 回以上の不応の結果が得られた被験者と定義した。

片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上に対する効果の評価

すべての ITT の評価対象となる片頭痛発作を対象とした。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 群の ITT の評価対象となる片頭痛発作に対する結果を、対照群に対する結果（プラセボ又はラスミジタン 50 mg で治療された発作に対する結果）と比較した。対照群ではプラセボ又はラスミジタン 50 mg を服用したすべての ITT の評価対象となる片頭痛発作を対象とした。

「十分な評価結果が得られた被験者」とは、ITT の評価対象となる片頭痛発作に対して、3 回以上の治療成功又は 2 回以上の不応の結果が得られた被験者と定義した。

LAIJ 試験の解析の詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第 [redacted] 版を参照。

2.7.3.1.2.4.6 部分集団解析

LAHJ 試験及び LAHK 試験

治験薬服用時の結果に対する人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の影響を評価するために、LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果を併合し、事前に規定した部分集団解析を行った。

事前に規定した部分集団解析を表 2.7.3.1-18 に示す。

すべての部分集団解析について、試験を層別因子とした Mantel-Haenszel 法による服用 2 時間後の結果のオッズ比及び 95%信頼区間を示した。さらに、試験、部分集団、投与群、部分集団と投与群の交互作用を因子としたロジスティック回帰モデルにより p 値及び交互作用項を算出した。

部分集団間での治療効果の違いについて交互作用項によって評価した。投与-部分集団の交互作用は、p 値（両側検定）が 0.05 未満の場合に統計学的に有意と判断した。統計学的に有意な交互作用を検討し、交互作用の性質を評価した。

表 2.7.3.1-18. 事前に規定した部分集団解析（LAHJ 試験、LAHK 試験）

部分集団	分類	評価項目	対象集団
性別	男性／女性	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
人種	アメリカ系インディアン又はアラスカ先住民／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人／ハワイ系先住民又は他の太平洋諸島民／白人／その他／Multiple	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
民族	ヒスパニック又はラテン／非ヒスパニック又は非ラテン／報告なし／不明	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
体重 [a]	<90 kg／≥90 kg	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
試験期間中のトピラマート又はプロプラノロールの予防目的使用	あり／なし	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用	あり／なし	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間	発作開始から 4 時間以内／発作開始から 4 時間超	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
CVRF（ACC/AHA）	なし又は 1 つ／2 つ以上	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
前兆のある片頭痛の既往歴	あり／なし	頭痛消失、MBS 消失	mITT 集団
片頭痛のレスキュー治療のための追加服用時期 [b]	初回服用から 2 時間以内／初回服用から 2 時間超	頭痛消失、MBS 消失	ITT-second dose-レスキュー治療集団
浮動性めまい（TEAE）	発現あり／発現なし	日常生活への支障度、PGI-C	ITT 集団
錯感覚（TEAE）	発現あり／発現なし	日常生活への支障度、PGI-C	ITT 集団
傾眠（TEAE）	発現あり／発現なし	日常生活への支障度、PGI-C	ITT 集団

略語：ACC/AHA=American College of Cardiology/American Heart Association、CVRF=心血管系リスク因子、ITT=intent-to-treat、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、mITT=modified intent-to-treat、PGI-C=患者による変化に関する包括印象度、TEAE= treatment-emergent adverse event

a 第 5.3.5.3.1 項 ISE の Table ISE.6.1. Definition of Subgroup Variables には定義されていないが、結果が示されているため、本表にも示した。

b 米国でのラスミジタンの申請にあたり FDA からの推奨により実施した（第 2.7.3.3.2.15.2 項）。

LAIH 試験

事前に規定した有効性の部分集団解析を表 2.7.3.1-19 に示す。有効性の評価項目を達成した被験者の割合に基づく解析には、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 T1 の解析で用いたロジスティック解析モデルを各部分集団に当てはめた。このモデルを使用して部分集団・投与群別の推定値を求めた。さらに、共変量に投与群、ベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無、部分集団、投与群と部分集団の交互作用を含めた追加のロジスティック解

析モデルを用いて、投与群と部分集団の交互作用の p 値を示した。交互作用の有意水準は 0.05 とした。

表 2.7.3.1-19. 事前に規定した部分集団解析（LAIH 試験）

部分集団	分類	評価項目	対象集団
性別	男性／女性	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
年齢	中央値以下／中央値超	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
体重	中央値以下／中央値超	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、PGI-C、治療満足度	mITT 集団
治験薬服用前の日常生活への支障度	絶対安静が必要／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
治験薬服用前の頭痛の重症度	中等度／重度	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
急に悪化する片頭痛	片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間が 1 時間以下かつ頭痛の重症度が重度／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
緊張型頭痛の合併	合併症として緊張型頭痛（基本語）あり／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
前兆のある片頭痛の既往歴	あり／なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
片頭痛発作開始時期と月経期間の関連	月経開始 2 日前から合計 5 日間／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間	1 時間未満／1 時間以降	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
治験薬を服用した時刻	午前 4 時から 8 時／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
気分及び不安障害の既往歴	既往歴として気分及び不安障害あり／その他	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
CVRF [b]	なし又は 1 つ／2 つ以上	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
試験期間中の片頭痛の予防薬の使用	あり／なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度	mITT 集団
浮動性めまい（TEAE）	発現あり／発現なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、PGI-C、治療満足度	mITT 集団
傾眠（TEAE）	発現あり／発現なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、PGI-C、治療満足度	mITT 集団
トリプタンの前治療への反応 [a]	トリプタンで反応が得られた／トリプタンでは不十分であった（直近で使用したトリプタンに基づく）	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、EQ-5D-5L、PGI-C、治療満足度	mITT 集団のうちトリプタンの使用経験のある被験者
トリプタンの使用歴	あり／なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、EQ-5D-5L、PGI-C、治療満足度	mITT 集団
スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用	あり／なし	頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度、EQ-5D-5L、PGI-C、治療満足度	mITT 集団
頭痛消失の有無ごとの日常生活への支障度			mITT 集団

Abbreviations: CVRF = cardiovascular risk factor; EQ-5D-5L = European quality of life 5 dimension 5-level scale; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified ITT; PGI-C = Patient Global Impression of Change; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a 定義は統計解析計画書第 [redacted] 版第 5.8 項を参照。

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。定義の詳細は統計解析計画書第 [redacted] 版第 5.8 項を参照。

統計解析計画書第 [redacted] 版 Table LAIH.5.6 より有効性の解析項目がある集団を表示した。

詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験統計解析計画書第[redacted]版第 5.8 項を参照。

LAIJ 試験

トリプタンでは不十分であった被験者集団での解析

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（graphical approach により多重性を調整）及び頭痛改善が認められた被験者の割合のプラセボ群とラスミジタン群の比較の結果を第 2.7.3.3.3 項に示す。

また、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合のプラセボ群とラスミジタン群の比較の結果を第 2.7.3.5.1.6 項に示す。

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

1. トリプタンで一貫した効果が得られなかった被験者
   服用 2 時間後に頭痛消失が認められなかった、又は最近実施したトリプタン治療に対して片頭痛発作 3 回のうち 2 回で頭痛消失が認められなかった被験者
2. 過去のトリプタン治療期間中に治療を中止した被験者
   現在トリプタンを服用していないが、直近のトリプタン治療を有効性の欠如、忍容性の問題、又は禁忌により中止した被験者
3. mTOQ-6 の反応が低い又はかなり低い被験者
   現在トリプタン治療を併用している被験者のうち、mTOQ-6 スコアが 4 つの質問に対して 5 以下である被験者

「トリプタンが禁忌の被験者」とは、病歴に基づきトリプタンが禁忌（トリプタンの添付文書情報に基づく）の被験者と定義された。

詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第[redacted]版第 5.5.11 項を参照。

事前に規定した部分集団解析

主要評価項目、複数回の発作に対する一貫した有効性に関する評価項目及び服用 2 時間後の頭痛改善に対して、事前に規定した部分集団解析を行った。

本 CTD では、特に表 2.7.3.1-20 に示す部分集団に注目し、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の部分集団解析結果を第 2.7.3.3.3 項に示す。

二値データの解析には、ロジスティック回帰分析を用いた。モデルには、従属変数として転帰（カテゴリカル変数）、及び説明変数としてベースライン値、国又は地域、投与群、部分集団、投与群と部分集団の交互作用を含めた。投与群と部分集団の交互作用の有意水準は 0.1 とした。

すべての部分集団及び解析の詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第[redacted]版第 5.5.11 項を参照。

表 2.7.3.1-20. 第 2.7.3 項に結果を示す事前に規定した部分集団解析（LAIJ 試験）

部分集団	分類	対象集団
トリプタンでは不十分であった被験者	トリプタンでは不十分であった被験者[a]／トリプタンで反応が得られた被験者 トリプタンでは不十分であった被験者[a]／その他の ITT 集団の被験者	ITT 集団
片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間	発作開始から 4 時間以内／発作開始から 4 時間超	ITT 集団

a　定義は上記を参照

2.7.3.1.3　海外第 3 相長期投与試験［LAHL 試験、LAIJ 試験（非盲検投与期）］の概要

LAHL 試験

試験デザイン

LAHL 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-2 に示す。

LAHL 試験は、ラスミジタン 100 及び 200 mg を 12 ヵ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、前向き試験であった。

本試験は長期投与試験であり、また片頭痛治療に対しては標準治療が可能であることから、倫理的理由により、本試験ではプラセボを含めなかった。

主な選択基準は、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、治験薬治療を行うすべての片頭痛発作の詳細を電子患者日誌に記録する意思があり、記録することが可能な患者とした。

主な除外基準は、先行試験の完了以後に併用する片頭痛の予防治療を開始又は変更した患者又は先行試験の電子患者日誌の要件が不遵守の患者とした。

評価項目

本試験の主要目的はラスミジタン 100 及び 200 mg を長期間間欠的に服用後の安全性及び忍容性を探索することであり、有効性の主要評価項目は設定しなかった。

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
- 頭痛消失の持続が認められた被験者の割合
- 片頭痛の随伴症状を発現した被験者の割合
- 日常生活への支障度
- 患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）
- 片頭痛の生活への支障度を見る問診票（MIDAS）
- 治験薬の追加服用/再服用に対する有効性

LAHL 試験のデザインの詳細は CTD 第 2.7.6.26 項を参照。

試験計画の重要な変更

LAHL 試験への被験者の組入れは、米国での IND に対する治験実施計画書提出前の 20[redacted] 年 [redacted] 月に開始された。これが確認された時点で、FDA は治験依頼者に組入れの中止及び治験参加中のすべての被験者の試験中止、並びに当面試験を中断し治験実施計画書を改訂して IND を適切に提出するよう治験依頼者に要請した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験依頼者は改訂した治験実施計画書を FDA に提出し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に被験者の組入れの再開が許可された。この行政上の試験中断前に組み入れられ試験を中止した被験者は、本試験に再度無作為化される選択肢を提供された。試験中断前に組み入れられた 297 例のうち 93 例が行政上の試験中断後に試験参加を選択しなかった。

また本試験では、被験者はラスミジタン 100 mg 及びラスミジタン 200 mg に無作為化されたが、欧州での 100 mg 用量の治験薬不足のため、欧州で組み入れられたすべての被験者はラスミジタン 200 mg を割り付けられた。このため、投与群間に不均衡が生じた。

LAIJ 試験（非盲検投与期）

試験デザイン

LAIJ 試験（非盲検投与期）の主な試験デザインを表 2.7.3.1-2 に示す。LAIJ 試験の非盲検投与期は進行中のため、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 2.7.3.5 項に示す。

本試験は LAIJ 試験の二重盲検期に続く 12 ヵ月間の非盲検投与試験であった。主な選択基準は、LAIJ 試験の二重盲検期に参加し、以下の基準を満たす患者であった。

- 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
- 二重盲検期に試験を中止しなかった患者
- 治験責任医師の判断により、二重盲検期での試験実施計画書を十分遵守し、非盲検投与期に移行可能な患者

被験者はスクリーニング来院（Visit 6、二重盲検期の試験終了来院（Visit 6）と同一）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基づき 50 又は 200 mg に変更した。

評価項目

主要評価項目は MIDAS 総スコアの二重盲検期のベースラインからの平均変化量であった。

重要な副次評価項目は以下であった。

- MIDAS の片頭痛重症度、頭痛日数及びスコア分類値の二重盲検期のベースラインからの平均変化量
- MSQ version 2.1 の総スコア、役割制限、役割予防及び感情機能のドメインスコアの非盲検投与期のベースラインからの平均変化量
- 試験終了時の治療満足度
- 試験終了時に PGI-C-MHC の各反応に該当した被験者の割合
- 非盲検投与期のベースライン及び試験終了時に、PGI-S の各反応に該当した被験者の割合

- 試験終了時の mTOQ-6 スコア
- 投与用量、投与時期、投与時の片頭痛の重症度、レスキュー治療及び再発治療、ラスミジタンを服用しなかった理由のそれぞれのベースライン後の各評価時点での結果
- 非盲検投与期の期間中の 30 日間隔の片頭痛発作回数
- 来院ごとの雇用状況及び HCRU の二重盲検期のベースラインからの平均変化量

LAIJ 試験のデザインの詳細は CTD 第 2.7.6.25 項を参照。

2.7.3.1.4 海外第 2 相プラセボ対照試験（LAHM 試験、LAHO 試験）の概要

第 2 相プラセボ対照二重盲検試験である LAHM 試験及び LAHO 試験の主な試験デザインを表 2.7.3.1-3 に示す。

LAHM 試験

試験デザイン

LAHM 試験は、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。後続試験の用量を設定するために各用量のラスミジタンを静脈内投与後の有効性を評価することを主要目的とした。ICHD-2 の診断基準 1.1 又は 1.2.1 を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する 18～65 歳の患者を対象とした。

被験者を各用量（1、2.5、5、10、20、30、45、60 mg）のラスミジタン又はプラセボを投与するコホートに割り当てた。第 1 コホートのラスミジタン投与量を 2.5 mg とし、以降のコホートのラスミジタン投与量は、一つ前のコホートで認められた効果に基づき、あらかじめ定めた用量増減手順（CTD 第 2.7.6.21 項参照）に従って設定した。

あらかじめ設定した基準を満たした場合又は 160 例が治療された場合には、用量増減手順を中止し、ラスミジタンのその投与量を有効量と決定した。最初の 20 コホートの被験者数を各 6 例（ラスミジタン投与 4 例、プラセボ投与 2 例）とした。以降のコホートの被験者数を各 5 例（ラスミジタン投与 4 例、プラセボ投与 1 例）とした。

評価項目

主要評価項目は、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とした。頭痛改善は、頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失又は軽度になることと定義した。

副次評価項目は以下とした。

- 各時点で頭痛改善が認められた被験者の割合
- 各時点で頭痛消失（頭痛の重症度が治験薬投与前の中等度又は重度から消失になることと定義）が認められた被験者の割合
- 頭痛の重症度（なし、軽度、中等度、重度）の各割合
- 頭痛改善の持続（定義は CTD 第 2.7.6.21 項参照）を示した被験者の割合
- 頭痛消失の持続（定義は CTD 第 2.7.6.21 項参照）が認められた被験者の割合
- 悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐が認められた被験者の割合

- 日常生活への支障度（定義は CTD 第 2.7.6.21 項参照）の各割合
- 治験薬の注入開始 2～24 時間後の片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合
- 治験薬の注入開始 2 時間後の患者による包括印象度（定義は CTD 第 2.7.6.21 項参照）

LAHM 試験のデザインの詳細は CTD 第 2.7.6.21 項を参照。

LAHO 試験

試験デザイン

LAHO 試験は、前向き、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。後続試験の用量を設定するために各用量のラスミジタンを服用後のラスミジタンの有効性を評価することを主要目的とした。ICHD-2 の診断基準 1.1 又は 1.2.1 を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する 18～65 歳の患者を対象とした。

被験者をラスミジタン 50、100、200、400 mg 又はプラセボを服用する群に 1:1:1:1:1 の比で割り付けた。被験者は治験期間中 1 回の片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作開始後 4 時間以内に治験薬を服用した。服用後 48 時間、治験薬服用による効果を日誌カードに記録した。治験薬を服用した場合、服用後 14 日以内に可能な限り早く治験実施施設に来院し、追跡調査を受けた。

評価項目

主要評価項目は、治験薬服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合とした。頭痛改善は、頭痛の重症度が治験薬服用前に中等度又は重度で、初回服用 2 時間後に消失又は軽度になることと定義した。

副次評価項目は以下とした。

- 頭痛消失（頭痛の重症度が治験薬服用前に中等度又は重度で、初回服用 2 時間後に消失になることと定義）が認められた被験者の割合
- 頭痛の重症度（なし、軽度、中等度、重度）の各割合
- 治験薬服用後 24 時間以内の頭痛再発が認められた被験者の割合
- 悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐が認められた被験者の割合
- 日常生活への支障度（定義は CTD 第 2.7.6.22 項参照）の各割合
- 治験薬服用 2～24 時間後の片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合
- 治験薬服用 2 時間後の患者による包括印象度

LAHO 試験のデザインの詳細は CTD 第 2.7.6.22 項を参照。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項には、LAHK 試験、LAHJ 試験、LAIH 試験及び LAIJ 試験の多重性を調整した主要評価項目及び重要な副次評価項目の結果を示す。海外第 2 相試験である LAHM 試験及び LAHO 試験の結果は、参考として主要評価項目の結果を示す。

第 3 相プラセボ対照二重盲検試験である LAIJ 試験の複数回の発作に対する一貫した有効性の結果及び第 3 相長期投与試験である LAHL 試験の結果は第 2.7.3.5 項を参照。

2.7.3.2.1 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIJ 試験）及び国内第 2 相プラセボ対照試験（LAIH 試験）の結果

2.7.3.2.1.1 LAHJ 試験及び LAHK 試験

LAHJ 試験では 1856 例、LAHK 試験では 2583 例の合計 4439 例が、片頭痛発作に対して治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含められた。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

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評価項目について、プラセボ群と比較してラスミジタンの全用量群で統計学的に有意な結果が得られ、主要目的が達成された。

結果の詳細は第 2.7.3.3.2 項を参照。

<u>主要評価項目</u>

<u>[1] ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合</u>

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、いずれの試験もプラセボ群に比べてラスミジタン 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれの試験も $p<0.001$、表 2.7.3.3-18）。

- LAHJ 試験：ラスミジタン 200 mg 群 32.2%、プラセボ群 15.3%
- LAHK 試験：ラスミジタン 200 mg 群 38.8%、プラセボ群 21.3%

<u>重要な副次評価項目</u>

<u>[2] ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合</u>

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、いずれの試験もプラセボ群に比べてラスミジタン 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれの試験も $p<0.001$、（表 2.7.3.3-18）。

- LAHJ 試験：ラスミジタン 200 mg 群 40.7%、プラセボ群 29.5%
- LAHK 試験：ラスミジタン 200 mg 群 48.7%、プラセボ群 33.5%

<u>[3] ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合</u>

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、いずれの試験もプラセボ群に比べてラスミジタン 100 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれの試験も $p<0.001$、表 2.7.3.3-18）。

- LAHJ 試験：ラスミジタン 100 mg 群 28.2%、プラセボ群 15.3%

- LAHK 試験：ラスミジタン 100 mg 群 31.4%、プラセボ群 21.3%

[4] ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合

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、いずれの試験もプラセボ群に比べてラスミジタン 100 mg 群で統計学的に有意に高かった（いずれの試験も p<0.001、表 2.7.3.3-18）。

- LAHJ 試験：ラスミジタン 100 mg 群 40.9%、プラセボ群 29.5%
- LAHK 試験：ラスミジタン 100 mg 群 44.2%、プラセボ群 33.5%

[5] ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（LAHK 試験のみ）

LAHK 試験で初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg 群 28.6%、プラセボ群 21.3%であり、プラセボ群に比べてラスミジタン 50 mg 群で統計学的に有意に高かった（p=0.003、表 2.7.3.3-18）。

[6] ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合（LAHK 試験のみ）

LAHK 試験で初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg 群 40.8%、プラセボ群 33.5%であり、プラセボ群に比べてラスミジタン 50 mg 群で統計学的に有意に高かった（p=0.009、表 2.7.3.3-18）。

2.7.3.2.1.2 LAIH 試験

合計 691 例が片頭痛発作に対して治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含められた。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

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。

結果の詳細は第 2.7.3.3.2 項、ブリッジングの結果は第 2.7.3.3.2.1 項を参照。

主要評価項目

[T1] 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

服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群 40.8%、プラセボ群 16.6%であり、プラセボ群に比べてラスミジタン 200 mg 群で統計学的に有意に高かった（p<0.001、表 2.7.3.3-20）。

重要な副次評価項目

[T2] 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた各群の被験者の割合

服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合には、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001、表 2.7.3.3-20）。

- ラスミジタン 200 mg 群 40.8%
- ラスミジタン 100 mg 群 32.4%
- ラスミジタン 50 mg 群 23.5%
- プラセボ群 16.6%

[T3] 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

服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群 80.2%、プラセボ群 55.0%であり、プラセボ群に比べてラスミジタン 100 mg 群で統計学的に有意に高かった（p<0.001、表 2.7.3.3-24）。

2.7.3.2.1.3 LAIJ 試験

合計 1471 例が片頭痛発作に対して治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含められた。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

主要評価項目及び重要な副次評価項目

Graphical approach によって多重性を調整したすべての解析で、プラセボ群と比較してラスミジタン 100 及び 200 mg 群で統計学的に有意な結果が得られた（表 2.7.3.2-1）。

結果の詳細は第 2.7.3.3.2 項を参照。

表 2.7.3.2-1. 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		
				Odds Ratio	P-value	Significant?
Pain freedom at 2 hrs	Placebo	443	37 (8.4)			
	LTN 100 mg	419	108 (25.8)	3.83	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	127 (29.3)	4.56	<0.001	Yes
Consistency of pain freedom at 2 hrs, 2 of 3 attacks	Placebo	373	16 (4.3)			
	LTN 100 mg	340	49 (14.4)	3.77	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	336	82 (24.4)	7.24	<0.001	Yes
Pain relief at 2 hrs	Placebo	443	183 (41.3)			
	LTN 100 mg	419	274 (65.4)	2.71	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	283 (65.2)	2.68	<0.001	Yes
Consistency of pain relief at 2 hrs, 2 of 3 attacks	Placebo	320	118 (36.9)			
	LTN 100 mg	332	207 (62.3)	2.91	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	333	222 (66.7)	3.50	<0.001	Yes
Pain relief at 1 hr	Placebo	443	130 (29.3)			
	LTN 100 mg	419	204 (48.7)	2.31	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	205 (47.2)	2.18	<0.001	Yes
24-hr Sustained pain freedom	Placebo	443	19 (4.3)			
	LTN 100 mg	419	57 (13.6)	3.52	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	75 (17.3)	4.67	<0.001	Yes
48-hour Sustained pain freedom	Placebo	443	19 (4.3)			
	LTN 200 mg	434	67 (15.4)	4.09	<0.001	Yes
Pain freedom at 1 hr	Placebo	443	9 (2.0)			
	LTN 200 mg	434	55 (12.7)	7.04	<0.001	Yes
Pain freedom at 2 hrs in triptan insufficient responders[b]	Placebo	193	17 (8.8)			
	LTN 100 mg	183	44 (24.0)	3.29	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	203	52 (25.6)	3.56	<0.001	Yes
No disability at 2 hrs	Placebo	443	42 (9.5)			
	LTN 100 mg	419	78 (18.6)	2.22	<0.001	Yes
	LTN 200 mg	434	86 (19.8)	2.46	<0.001	Yes

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

2.7.3.2.2 海外第 2 相プラセボ対照二重盲検試験（LAHM 試験、LAHO 試験）の結果

2.7.3.2.2.1 LAHM 試験

主要評価項目

治験薬の静脈内投与開始 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 で高かった（表 2.7.3.2-2）。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用量反応傾向が認められた（p=0.0126、Mantel-Haenszel 検定）。

その他の結果は CTD 第 2.7.6.21 項及び CTD 第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験 CSR を参照。

表 2.7.3.2-2.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（治験薬を投与された被験者）（LAHM 試験）

	Placebo (N = 42)	LTN 2.5 mg (N = 4)	LTN 5 mg (N = 12)	LTN 10 mg (N = 24)	LTN 20 mg (N = 28)	LTN 30 mg (N = 16)	LTN 45 mg (N = 4)
Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%)	19 (45.2)	2 (50.0)	2 (16.7)	13 (54.2)	18 (64.3)	11 (68.8)	3 (75.0)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in treatment group; n = number of patients with pain relief.

2.7.3.2.2.2 LAHO 試験

主要評価項目

服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、プラセボ群に比べてラスミジタンの全用量群で高かった（表 2.7.3.2-3）。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用量反応傾向が認められた（p<0.0001、Cochran-Armitage 検定）。また、プラセボ群とラスミジタン各群の間の頭痛改善が認められた被験者の割合の差は統計学的に有意であった（いずれの比較も p<0.03、Pearson’s chi-square 検定）。

その他の結果は CTD 第 2.7.6.22 項及び CTD 第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験 CSR を参照。

表 2.7.3.2-3. 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAHO 試験）

	Placebo (N = 81)	LTN 50 mg (N = 79)	LTN 100 mg (N = 81)	LTN 200 mg (N = 69)	LTN 400 mg (N = 68)
Proportion of patients with pain relief at 2 hours, n (%)	21 (25.9)	34 (43.0)	52 (64.2)	35 (50.7)	44 (64.7)
P-value versus placebo	—	.0227	<.0001	.0018	<.0001

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = number of patients; n = number of patients with pain relief.

Patients who took rescue medication within the first 2 hours or who failed to record migraine severity at 2 hours were assumed to have had no pain relief. Pearson’s chi-square test, 2-sided.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項には、LAHJ 試験、LAHK 試験、LAIH 試験、LAIJ 試験の以下の結果を示す。LAIJ 試験の複数回の発作に対する一貫した有効性の評価結果、及び非盲検投与期の二重盲検期のデータカットオフ時点の結果は、第 2.7.3.5 項に示す。

- LAIH 試験をブリッジング試験、LAHK 試験をブリッジング対象試験としたブリッジングの結果、及びブリッジングの結果に基づく外国臨床データの活用可能性の評価結果
- 1 回の片頭痛発作を治療した LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験の結果、並びに LAIJ 試験の治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作を治療した結果（項目ごと）
- LAHJ 試験及び LAHK 試験での治験薬の追加服用/再服用に対する結果

- 各試験の部分集団解析の結果

これらの試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目（第 2.7.3.1.2.3 項参照）について多重性の調整を行った。多重性の調整を行っていない解析結果は検証的な位置づけとはみなさなかった（第 2.7.3.1.2.4.4 項）。

JAHJ 試験と JAHK 試験の試験デザインは同様であったため、結果を併記した。なお、被験者数が限定されるため、部分集団解析については両試験を併合して実施した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

LAHJ 試験及び LAHK 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-1（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）及び表 2.7.3.3-2（試験ごと、投与群別）に示す。

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。試験を中止した被験者は 682 例（13.0%）であり、うち LAHJ 試験で 309 例、LAHK 試験で 373 例と試験間の試験を中止した被験者の割合は同程度であった。

試験を中止した被験者で認められた主な中止理由は以下であった。

- 追跡不能
- 無作為化失敗（無作為化されたが、以降の電話確認で不適格とみなされた）
- 被験者の希望
- 治験不遵守

投与順序ごとの被験者の内訳を含む被験者の内訳の詳細は、CTD 第 5.3.5.3.1 項 ISE 第 7.1.1 項を参照のこと。

表 2.7.3.3-1. 被験者の内訳（無作為化された被験者）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Disposition, n (%)	**LAHJ N = 2231**	**LAHK N = 3005**	**Pooled N = 5236**
Randomized	2231	3005	5236
Confirmed eligibility	2110 (94.6)	2869 (95.5)	4979 (95.1)
Treated	1856 (83.2)	2583 (86.0)	4439 (84.8)
Completed study	1922 (86.1)	2617 (87.1)	4539 (86.7)
Treated	1805 (93.9)	2493 (95.3)	4298 (94.7)
Not treated	117 (6.1)	124 (4.7)	241(5.3)
Discontinued	309 (13.9)	373 (12.4)	682 (13.0)
Treated	51 (16.5)	81 (21.7)	132 (19.4)
Not treated	258 (83.5)	292 (78.3)	550 (80.6)
Reason for discontinuation,	309	373	682
Lost to follow-up	113 (36.6)	123 (33.0)	236 (34.6)
Treated	24 (7.8)	33 (8.8)	57 (8.4)
Not treated	89 (28.8)	90 (24.1)	179 (26.2)
Randomization failure	115 (37.2)	112 (30.0)	227 (33.3)
Patient request	42 (13.6)	65 (17.4)	107 (15.7)
Noncompliance with protocol	28 (9.1)	60 (16.1)	88 (12.9)
Investigator request	3 (1.0)	5 (1.3)	8 (1.2)
Adverse event	2 (0.6)	5 (1.3)	7 (1.0)
Pregnancy	2 (0.6)	3 (0.8)	5 (0.7)
Sponsor request	3 (1.0)	0	3 (0.4)
Death	1 (0.3) [a]	0	1 (0.1) [a]

Abbreviations: N = total number of patients; n = number of patients within each specific category.
Percentages are based on the number of patients randomized unless otherwise noted.
Percentages for the reason not treated are based on the number of patients not treated.
Percentages for the treated status of discontinued patients are based on the number of patients who discontinued.
Percentages for the reason for discontinuation are based on the number of patients who discontinued.
Site 337 was burned down and several patients have incomplete data. These data are not reported in the table.
a The subject did not receive investigational study drug prior to death.

表 2.7.3.3-2. 被験者の内訳（無作為化された被験者）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

Disposition, n (%)	LAHJ（N = 2231）				LAHK（N = 3005）				
	LTN 100 mg N = 744	LTN 200 mg N = 745	Placebo N = 742	All Subjects N = 2231	LTN 50 mg N = 750	LTN 100 mg N = 754	LTN 200 mg N = 750	Placebo N = 751	All Subjects N = 3005
Randomized	744 (100.0)	745 (100.0)	742 (100.0)	2231 (100.0)	750 (100.0)	754 (100.0)	750 (100.0)	751 (100.0)	3005 (100.0)
Confirmed eligibility	710 (95.4)	695 (93.3)	705 (95.0)	2110 (94.6)	716 (95.5)	721 (95.6)	721 (96.1)	711 (94.7)	2869 (95.5)
Treated	630 (84.7)	609 (81.7)	617 (83.2)	1856 (83.2)	654 (87.2)	635 (84.2)	649 (86.5)	645 (85.9)	2583 (86.0)
Completed study	648 (87.1)	631 (84.7)	643 (86.7)	1922 (86.1)	657 (87.6)	640 (84.9)	661 (88.1)	659 (87.7)	2617 (87.1)
Treated	613 (94.6)	593 (94.0)	599 (93.2)	1805 (93.9)	633 (96.3)	606 (94.7)	626 (94.7)	628 (95.3)	2493 (95.3)
Not treated	35 (5.4)	38 (6.0)	44 (6.8)	117 (6.1)	24 (3.7)	34 (5.3)	35 (5.3)	31 (4.7)	124 (4.7)
Discontinued	96 (12.9)	114 (15.3)	99 (13.3)	309 (13.9)	87 (11.6)	112 (14.9)	85 (11.3)	89 (11.9)	373 (12.4)
Treated	17 (17.7)	16 (14.0)	18 (18.2)	51 (16.5)	18 (20.7)	27 (24.1)	20 (23.5)	16 (18.0)	81 (21.7)
Not treated	79 (82.3)	98 (86.0)	81 (81.8)	258 (83.5)	69 (79.3)	85 (75.9)	65 (76.5)	73 (82.0)	292 (78.3)
Reason for discontinuation									
Lost to follow-up	37 (38.5)	34 (29.8)	42 (42.4)	113 (36.6)	27 (31.0)	37 (33.0)	30 (35.3)	29 (32.6)	123 (33.0)
Treated	8 (8.3)	7 (6.1)	9 (9.1)	24 (7.8)	4 (4.6)	13 (11.6)	7 (8.2)	9 (10.1)	33 (8.8)
Not treated	29 (30.2)	27 (23.7)	33 (33.3)	89 (28.8)	23 (26.4)	24 (21.4)	23 (27.1)	20 (22.5)	90 (24.1)
Randomization failure	35 (36.5)	46 (40.4)	34 (34.3)	115 (37.2)	28 (32.2)	27 (24.1)	27 (31.8)	30 (33.7)	112 (30.0)
Patient request	12 (12.5)	16 (14.0)	14 (14.1)	42 (13.6)	15 (17.2)	25 (22.3)	10 (11.8)	15 (16.9)	65 (17.4)
Noncompliance with protocol	10 (10.4)	11 (9.6)	7 (7.1)	28 (9.1)	14 (16.1)	20 (17.9)	14 (16.5)	12 (13.5)	60 (16.1)
Investigator request	2 (2.1)	1 (0.9)	0	3 (1.0)	2 (2.3)	0	0	3 (3.4)	5 (1.3)
Adverse event	0	2 (1.8)	0	2 (0.6)	0	1 (0.9)	4 (4.7)	0	5 (1.3)
Pregnancy	0	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (0.6)	1 (1.1)	2 (1.8)	0	0	3 (0.8)
Sponsor request	0	2 (1.8)	1 (1.0)	3 (1.0)	0	0	0	0	0
Death	0	1 (0.9) [a]	0	1 (0.3) [a]	0	0	0	0	0

Abbreviations: LTN=lasmiditan; N = total number of patients; n = number of patients within each specific category.
Percentages are based on the number of patients randomized unless otherwise noted.
Percentages for the reason not treated are based on the number of patients not treated.
Percentages for the treated status of discontinued patients are based on the number of patients who discontinued.
Percentages for the reason for discontinuation are based on the number of patients who discontinued.
Site 337 burned down and several patients have incomplete data. This data is not reported in the table.
a The subject did not receive investigational study drug prior to death.

LAIH 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。

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。なお、試験の完了とは、無作為化来院（Visit 2）後治験薬の服用にかかわらず 8 週間の試験期間を完了した場合とした。

試験を中止した被験者は 10 例（1.2%）であった。主な中止理由は以下であった。

- 治験実施計画書逸脱（MIDAS の不適切な評価 5 例）
- 被験者の希望

なお、追跡不能の 1 例（ラスミジタン 100 mg 群、治験薬未服用）は、予定された日に試験終了来院をせず、連絡がとれなかったことからデータベースでは追跡不能とされたが、その後生存と安全性確認がされている。

被験者の内訳の詳細は、CTD 第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR を参照のこと。

表 2.7.3.3-3. 被験者の内訳（無作為化された被験者）（LAIH 試験）

Disposition, n (%)	**LAIH（N = 846）**				
	LTN 50 mg N = 109	**LTN 100 mg N = 261**	**LTN 200 mg N = 218**	**Placebo N = 258**	**All Subjects N = 846**
Completed study, n (%)	**109(100.0)**	**259 (99.2)**	**217 (99.5)**	**251 (97.3)**	**836 (98.8)**
Treated	87 (79.8)	208 (79.7)	182 (83.5)	214 (82.9)	691 (81.7)
Not treated	22 (20.2)	51 (19.5)	35 (16.1)	37 (14.3)	145 (17.1)
Discontinued study, n (%)	0 (0.0)	2 (0.8)	1 (0.5)	7 (2.7)	10 (1.2)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.5)	3 (1.2)	5 (0.6)
Patient request	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)	4 (0.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = total number of patients; n = number of patients within each specific category.
Number of randomized participants were used as a denominator.

LAIJ 試験

被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。

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。また、治験薬を 1 回以上服用した被験者のうち 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 回の片頭痛発作に対して治験薬が服用された。

表 2.7.3.3-4. 被験者の内訳（無作為化された被験者）（LAIJ 試験）

n (%)	LTN 100 mg	LTN 200 mg	Control[a]	Total
Number randomized	539	536	538	1613
Treated at least 1 migraine attack	485 (90.0)	486 (90.7)	500 (92.9)	1471 (91.2)
Treated 4 migraine attacks	242 (49.9)	230 (47.3)	253 (50.6)	725 (49.3)
Didn't treat any migraine attacks	54 (10.0)	50 (9.3)	38 (7.1)	142 (8.8)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; n = number of participants in the specified category.
a Control group includes participants assigned to placebo for 3 attacks and lasmiditan 50 mg for 1 attack (attack 3 or attack 4).

治験薬を 1 回以上服用した被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示す。

治験薬を 1 回以上服用した被験者のうち、1171 例（79.6%）が二重盲検期を完了した。なお、二重盲検期の完了とは、4 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用、又は治験薬を服用した回数にかかわらず 4 ヵ月の試験期間を完了した場合とした。

試験を中止した被験者は 222 例（15.1%）であり、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で対照群よりも多かった。

主な中止理由は以下であった。

- 有害事象
- 被験者の希望

COVID-19 の影響により、試験終了来院をデータカットオフ日より前に実施できなかった被験者が認められた。これらの被験者は、二重盲検期間を完了又は中止との評価がされなかったため、表 2.7.3.3-5 では試験継続（Continuing study）として示した。

表 2.7.3.3-5. 治験薬を 1 回以上服用した被験者の内訳（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

Study Disposition, n (%)	LTN 100 mg N = 485	LTN 200 mg N = 486	Control[a] N = 500	Total N = 1471
Study disposition				
Completed	381 (78.6)	369 (75.9)	421 (84.2)	1171 (79.6)
Discontinued	77 (15.9)	88 (18.1)	57 (11.4)	222 (15.1)
Continuing study[b]	27 (5.6)	29 (6.0)	22 (4.4)	78 (5.3)
Reasons for study discontinuation				
Adverse event	36 (7.4)	38 (7.8)	6 (1.2)	80 (5.4)
Withdrawal by subject	20 (4.1)	20 (4.1)	17 (3.4)	57 (3.9)
Protocol deviation	2 (0.4)	12 (2.5)	12 (2.4)	26 (1.8)
Lack of efficacy	8 (1.6)	8 (1.6)	7 (1.4)	23 (1.6)
Lost to follow up	6 (1.2)	6 (1.2)	10 (2.0)	22 (1.5)
Non-compliance with study drug	0	2 (0.4)	3 (0.6)	5 (0.3)
Physician decision	3 (0.6)	0	1 (0.2)	4 (0.3)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
Pregnancy	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of participants in the population; n = number of participants in the specified category.

a Control group includes participants assigned to placebo for 3 attacks and lasmiditan 50 mg for 1 attack (attack 3 or attack 4).

b Includes participants who did not have a final onsite visit for the double-blind period prior to the data cutoff date.

2.7.3.3.1.2 人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性

LAHJ 試験及び LAHK 試験

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を対象とした人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を、表 2.7.3.3-6（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）及び表 2.7.3.3-7（試験ごと、投与群別）に示す。

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

大部分の被験者は女性であった（83.9%）。

年齢の平均値は、42.4 歳であった。

試験組入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 18.7 年、組入れ時の MIDAS 総スコアの平均値は 31.9（重度の支障）であった。

ベースライン時にトピラマート又はプロプラノロールなどの片頭痛予防薬の使用ありの被験者の割合は、21.9%であった。LAHK 試験では英国及びドイツの治験実施医療機関が含まれており、これらの国では、片頭痛の予防に対する治療が異なることから、LAHK 試験の片頭痛予防薬の使用頻度が LAHJ 試験に比べてわずかに低いと考えられた。

LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性の詳細は、CTD 第 5.3.5.3.1 項 ISE 第 7.1.1 項を参照のこと。

表 2.7.3.3-6. 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 試験を併合）

		LAHJ N = 1856	LAHK N = 2583	Pooled N = 4439
Continuous Variables, mean (SD)				
Age (years)		42.0 (12.0)	42.7 (12.8)	42.4 (12.5)
Body weight (kg[a])		84.6 (23.3)	83.0 (22.7)	83.6 (23.0)
BMI (kg/m^2)		30.4 (7.9)	30.1 (8.9)	30.2 (8.5)
Duration of migraine history (years)		19.3 (12.9)	18.3 (13.0)	18.7 (13.0)
Average number of migraines per month in past 3 months		5.1 (1.9)	5.3 (2.1)	5.3 (2.0)
MIDAS Total Score		31.5 (22.2)	32.2 (23.2)	31.9 (22.8)
Total number days with headache in past 3 months		17.4 (10.6)	17.4 (10.3)	17.4 (10.4)
Average headache pain[b] in past 3 months (scale of 0-10)		7.5 (1.6)	7.5 (1.7)	7.5 (1.6)
Categorical Variables, n (%)				
Sex	Female	1552 (83.6)	2174 (84.2)	3726 (83.9)
Race	American Indian or Alaska Native	15 (0.8)	12 (0.5)	27 (0.6)
	Asian	10 (0.5)	21 (0.8)	31 (0.7)
	Black or African American	366 (19.7)	426 (16.5)	792 (17.8)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	6 (0.3)	7 (0.3)	13 (0.3)
	White	1400 (75.4)	2071 (80.2)	3471 (78.2)
	Other	36 (1.9)	22 (0.9)	58 (1.3)
	Multiple	23 (1.2)	23 (0.9)	46 (1.0)
Ethnicity	Hispanic or Latino	243 (13.1)	532 (20.6)	775 (17.5)
	Not Hispanic or Latino	1600 (86.2)	2037 (78.9)	3637 (82.0)
	Not Reported	11 (0.6)	9 (0.3)	20 (0.5)
	Unknown	2 (0.1)	4 (0.2)	6 (0.1)
Used concomitant preventive medications (Yes)		479 (25.8)	494 (19.1)	973 (21.9)

Abbreviations: BMI = body mass index; MIDAS = migraine disability assessment; N = total number of patients in safety population; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.

a Converted 1lb to 0.454 kg.

b Average headache pain was measured on a scale of 0 to 10, where 0 is no pain at all and 10 was pain as bad as it can be.

Duration of migraine history and frequency of migraine attacks in the last 3 months was measured from the date of Visit 1.
MIDAS Total Score is calculated as the sum of the answers to the 5 questions on the MIDAS questionnaire.

表 2.7.3.3-7. 投与群別の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）

		LAHJ（N = 1856）				LAHK（N = 2583）				
		LTN 100 mg N = 630	LTN 200 mg N = 609	Placebo N = 617	All Subjects N = 1856	LTN 50 mg N = 654	LTN 100 mg N = 635	LTN 200 mg N = 649	Placebo N = 645	All Subjects N = 2583
Continuous Variables, mean (SD)										
Age (years)		42.2 (11.7)	41.4 (12.0)	42.4 (12.3)	42.0 (12.0)	42.8 (13.2)	43.4 (12.6)	41.8 (12.4)	42.6 (12.9)	42.7 (12.8)
Body weight (kg[a])		84.1 (23.4)	85.9 (24.0)	83.8 (22.6)	84.6 (23.3)	81.8 (21.2)	83.1 (24.0)	83.9 (23.7)	83.1 (21.8)	83.0 (22.7)
BMI (kg/m^2)		30.0 (8.0)	31.0 (8.2)	30.3 (7.5)	30.4 (7.9)	29.7 (7.6)	30.1 (8.3)	30.1 (8.2)	30.4 (11.1)	30.1 (8.9)
Duration of migraine history (years)		19.7 (13.0)	18.9 (13.1)	19.3 (12.7)	19.3 (12.9)	18.6 (12.9)	19.2 (13.6)	17.6 (12.6)	17.9 (12.8)	18.3 (13.0)
Average number of migraines per month in past 3 months		5.1 (1.8)	5.3 (2.3)	5.1 (1.8)	5.1 (1.9)	5.2 (2.0)	5.3 (1.9)	5.3 (1.9)	5.5 (2.4)	5.3 (2.1)
MIDAS Total Score		30.4 (21.2)	32.0 (21.7)	32.2 (23.7)	31.5 (22.2)	33.2 (25.2)	31.3 (20.7)	32.9 (23.5)	31.5 (23.1)	32.2 (23.2)
Total number of days with headache in past 3 months		17.3 (10.5)	18.2 (11.5)	16.7 (9.7)	17.4 (10.6)	17.5 (11.0)	17.2 (9.1)	17.1 (10.4)	17.7 (10.7)	17.4 (10.3)
Average headache pain[b] in past 3 months (scale of 0 to 10)		7.3 (1.7)	7.6 (1.7)	7.6 (1.6)	7.5 (1.6)	7.4 (1.7)	7.6 (1.6)	7.5 (1.6)	7.4 (1.7)	7.5 (1.7)
Categorical Variables, n (%)										
Sex	Female	512 (81.3)	515 (84.6)	525 (85.1)	1552 (83.6)	554 (84.7)	539 (84.9)	536 (82.6)	545 (84.5)	2174 (84.2)
Race	American Indian or Alaska Native	7 (1.1)	7 (1.1)	1 (0.2)	15 (0.8)	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.8)	12 (0.5)
	Asian	4 (0.6)	4 (0.7)	2 (0.3)	10 (0.5)	5 (0.8)	6 (0.9)	7 (1.1)	3 (0.5)	21 (0.8)
	Black or African American	122 (19.4)	125 (20.5)	119 (19.3)	366 (19.7)	106 (16.2)	104 (16.4)	106 (16.3)	110 (17.1)	426 (16.5)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.3)
	White	471 (74.8)	450 (73.9)	479 (77.6)	1400 (75.4)	524 (80.1)	509 (80.2)	522 (80.4)	516 (80.0)	2071 (80.2)
	Other	14 (2.2)	14 (2.3)	8 (1.3)	36 (1.9)	6 (0.9)	8 (1.3)	4 (0.6)	4 (0.6)	22 (0.9)
	Multiple	11 (1.7)	6 (1.0)	6 (1.0)	23 (1.2)	8 (1.2)	5 (0.8)	5 (0.8)	5 (0.8)	23 (0.9)
	Missing	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)

		LAHJ（N = 1856）				LAHK（N = 2583）				
		LTN 100 mg N = 630	**LTN 200 mg N = 609**	**Placebo N = 617**	**All Subjects N = 1856**	**LTN 50 mg N = 654**	**LTN 100 mg N = 635**	**LTN 200 mg N = 649**	**Placebo N = 645**	**All Subjects N = 2583**
Ethnicity	Hispanic or Latino	82 (13.0)	77 (12.6)	84 (13.6)	243 (13.1)	135 (20.6)	137 (21.6)	136 (21.0)	124 (19.2)	532 (20.6)
	Not Hispanic or Latino	544 (86.3)	527 (86.5)	529 (85.7)	1600 (86.2)	515 (78.7)	493 (77.6)	511 (78.7)	518 (80.3)	2037 (78.9)
	Not Reported	3 (0.5)	5 (0.8)	3 (0.5)	11 (0.6)	3 (0.5)	3 (0.5)	0	3 (0.5)	9 (0.3)
	Unknown	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0	4 (0.2)
	Missing	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.0)
Used concomitant preventive medications	Yes	158 (25.1)	167 (27.4)	154 (25.0)	479 (25.8)	125 (19.1)	122 (19.2)	121 (18.6)	126 (19.5)	494 (19.1)

Abbreviations: BMI = body mass index; LTN=lasmiditan; MIDAS = migraine disability assessment; N = total number of patients in safety population; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.

a Converted 1lb to 0.454 kg.

b Average headache pain was measured on a scale of 0 to 10, where 0 is no pain at all and 10 was pain as bad as it can be.

Duration of migraine history and frequency of migraine attacks in the last 3 months were measured from the date of Visit 1.

MIDAS Total Score is calculated as the sum of the answers to the 5 questions on the MIDAS questionnaire.

治療した片頭痛発作の特性

mITT 集団を対象とした、治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性を表 2.7.3.3-8（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）及び表 2.7.3.3-9（試験ごと、投与群別）に示す。

片頭痛による発作の発現から治験薬の服用までの時間の平均値は約 1 時間であった。

治験薬による治療対象となった片頭痛発作の重症度は 70.0%が中等度であった。

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（76.8%）、また最も多く MBS として特定された症状であった（50.3%）。

表 2.7.3.3-8. 治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

		LAHJ N = 1545	LAHK N = 2156	Pooled N = 3701
Continuous Variables, mean (SD)				
Time to first dosing from migraine pain start, hours		1.1 (2.1)	1.1 (1.7)	1.1 (1.9)
Categorical Variables, n (%)				
Pre-dose migraine severity	Severe	425 (27.5)	623 (28.9)	1048 (28.3)
	Moderate	1091 (70.6)	1499 (69.5)	2590 (70.0)
	Mild	29 (1.9)	33 (1.5)	62 (1.7)
	None	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Pre-dose associated symptoms	Nausea	663 (42.9)	948 (44.0)	1611 (43.5)
	Phonophobia	952 (61.6)	1354 (62.8)	2306 (62.3)
	Photophobia	1193 (77.2)	1649 (76.5)	2842 (76.8)
	Vomiting	36 (2.3)	50 (2.3)	86 (2.3)
Pre-dose symptom identified as MBS	Nausea	348 (22.5)	472 (21.9)	820 (22.2)
	Phonophobia	317 (20.5)	447 (20.7)	764 (20.6)
	Photophobia	773 (50.0)	1090 (50.6)	1863 (50.3)
	No MBS	107 (6.9)	147 (6.8)	254 (6.9)

Abbreviations: MBS = most bothersome symptom; mITT=modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; SD = standard deviation.

表 2.7.3.3-9. 投与群別の治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

		LAHJ（N = 1545）			LAHK（N = 2156）			
		LTN 100 mg N = 503	LTN 200 mg N = 518	Placebo N = 524	LTN 50 mg N = 556	LTN 100 mg N = 532	LTN 200 mg N = 528	Placebo N = 540
Continuous Variables, mean (SD)								
Time to first dosing from migraine pain start, hours		1.0 (2.3)	1.1 (1.9)	1.0 (2.2)	1.1 (1.0)	1.2 (1.1)	1.2 (1.1)	1.2 (1.1)
Categorical Variables, n (%)								
Pre-dose migraine severity	Severe	132 (26.2)	148 (28.6)	145 (27.7)	152 (27.3)	159 (29.9)	147 (27.8)	165 (30.6)
	Moderate	366 (72.8)	355 (68.5)	370 (70.6)	392 (70.5)	364 (68.4)	374 (70.8)	369 (68.3)
	Mild	5 (1.0)	15 (2.9)	9 (1.7)	12 (2.2)	9 (1.7)	7 (1.3)	5 (0.9)
	None	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)
Pre-dose associated symptoms	Nausea	210 (41.7)	232 (44.8)	221 (42.2)	245 (44.1)	235 (44.2)	219 (41.5)	249 (46.1)
	Phonophobia	303 (60.2)	322 (62.2)	327 (62.4)	330 (59.4)	345 (64.8)	326 (61.7)	353 (65.4)
	Photophobia	386 (76.7)	391 (75.5)	416 (79.4)	427 (76.8)	406 (76.3)	397 (75.2)	419 (77.6)
	None	34 (6.8)	37 (7.1)	36 (6.9)	44 (7.9)	32 (6.0)	45 (8.5)	26 (4.8)
Pre-dose symptom identified as MBS	Nausea	115 (22.9)	118 (22.8)	115 (21.9)	127 (22.8)	114 (21.4)	104 (19.7)	127 (23.5)
	Phonophobia	117 (23.3)	96 (18.5)	104 (19.8)	108 (19.4)	110 (20.7)	110 (20.8)	119 (22.0)
	Photophobia	237 (47.1)	267 (51.5)	269 (51.3)	277 (49.8)	276 (51.9)	269 (50.9)	268 (49.6)

Abbreviations: LTN=lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; SD = standard deviation.

ベースラインの CVRF

安全性解析対象集団を対象としたベースラインの CVRF を男女別に表 2.7.3.3-10（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）に示す。

被験者の 78.8%が ACC/AHA の定義に基づく CVRF を 1 つ以上有していた。

多く認められた CVRF は以下であった。

- 年齢 40 歳超（54.8%）
- HDL コレステロール低値（31.6%）
- 高血圧の合併又は既往歴（22.0%）

ACC/AHA の定義には含まれないが、一般的に CVRF と考えられるものの中で多く認められたものは以下であった。

- 肥満（43.5%）
- 前兆を伴う片頭痛の経験（39.6%）
- 冠動脈疾患の家族歴（29.2%）

CVRF の保有数を男女別に表 2.7.3.3-11 に示す。

表 2.7.3.3-10 .男女別及び全体のベースラインの CVRF（安全性解析対象集団）
（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Characteristic (unit)	Females (N = 3726)	Males (N = 713)	Pooled (N = 4439)
ACC/AHA recommended variables[a], n (%)			
Age >40 years	2044 (54.9)	387 (54.3)	2431 (54.8)
Current smoker	490 (13.2)	139 (19.5)	629 (14.2)
High total cholesterol (≥240 mg/dL)	421 (11.3)	70 (9.8)	491 (11.1)
Low HDL-cholesterol (<40 mg/dL men, <50 women)	1197 (32.1)	206 (28.9)	1403 (31.6)
High blood pressure (SBP ≥140 mmHg and/or medical history of hypertension at baseline)	775 (20.8)	200 (28.1)	975 (22.0)
Medical history of diabetes mellitus, total	215 (5.8)	53 (7.4)	268 (6.0)
Type 1	8 (0.2)	2 (0.3)	10 (0.2)
Type 2	154 (4.1)	31 (4.3)	185 (4.2)
Type Unspecified	53 (1.4)	20 (2.8)	73 (1.6)
Other risk factors of potential interest			
Postmenopausal, n (%)	573 (15.4)	N/A	N/A
Obese (BMI ≥30 kg/m^2), n (%)	1655 (44.4)	278 (39.0)	1933 (43.5)
History of Migraine with aura, n (%)	1495 (40.1)	264 (37.0)	1759 (39.6)
High LDL-cholesterol (≥160 mg/dL), n (%)	245 (6.6)	46 (6.5)	291 (6.6)
Medical history of hypertension, n (%)	569 (15.3)	134 (18.8)	703 (15.8)
Family history of CAD, n (%)	1134 (30.4)	160 (22.4)	1294 (29.2)
Laboratory values and vital signs at baseline, mean (SD)			
Total cholesterol (mg/dL)	192.0 (39.4)	190.6 (38.3)	191.8 (39.3)
HDL-cholesterol	58.0 (16.1)	48.3 (14.6)	56.4 (16.2)
LDL-cholesterol	107.7 (33.3)	109.9 (32.8)	108.1 (33.3)
Systolic blood pressure (mmHg)	120.0 (13.9)	127.5 (12.9)	121.2 (14.0)

Abbreviations: ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; CV = cardiovascular; CVRF = cardiovascular risk factor; HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein; N = total number of patients in each group; n = number of patients with risk factor; N/A = not applicable; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation.

a American College of Cardiology/American Heart Association guideline recommended variables for CV risk assessment in adults without diagnosed disease (Goff et al. 2014).

表 2.7.3.3-11. 男女別及び全体のベースラインの CVRF の保有数（安全性解析対象集団）
（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Number of CVRFs[a]	Females N = 3726 n (%)	Males N = 713 n (%)	Pooled N = 4439 n (%)
≥1	2939 (78.9)	561 (78.7)	3500 (78.8)
≥2	1507 (40.4)	326 (45.7)	1833 (41.3)
≥3	545 (14.6)	125 (17.5)	670 (15.1)
≥4	133 (3.6)	36 (5.0)	169 (3.8)
≥5	18 (0.5)	7 (1.0)	25 (0.6)
≥6	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: CVRFs = cardiovascular risk factors; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.

a Risk factors were based on the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Goff et al. 2014) and included age, total and high-density lipoprotein cholesterol, systolic blood pressure (including treated or untreated status), diabetes, and current smoking status.

LAIH 試験

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を対象とした人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-12 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

大部分の被験者は女性であった（83.1%）。

年齢の平均値は、45.2 歳であった。

試験組入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 24.2 年、組入れ時の MIDAS 総スコアの平均値は 22.3（重度の支障）であった。

ベースライン時に片頭痛予防薬の使用ありの被験者の割合は、37.5%であった。

表 2.7.3.3-12. 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）（LAIH 試験）

	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	Placebo N = 214	All Patients N = 691
Continuous Variables, mean (SD)					
Age (years)	44.9 (10.2)	45.7 (9.7)	44.7 (10.4)	45.2 (9.0)	45.2 (9.7)
Body weight (kg)	57.8 (10.8)	58.4 (11.7)	58.8 (10.9)	58.1 (12.2)	58.3 (11.5)
BMI (kg/m^2)	22.4 (3.7)	22.6 (3.7)	22.7 (3.4)	22.6 (4.1)	22.6 (3.8)
Duration of migraine history (years)	23.8 (12.4)	24.7 (12.0)	23.7 (12.2)	24.4 (11.5)	24.2 (11.9)
Average migraine attacks per month in past 3 months	5.6 (1.6)	5.6 (1.6)	5.6 (1.6)	5.7 (1.6)	5.7 (1.6)
MIDAS Total Score	25.0 (14.1)	22.5 (11.6)	20.8 (9.8)	22.3 (11.0)	22.3 (11.4)
Total number of days with headache in past 3 months	21.4 (7.6)	21.2 (7.4)	21.8 (7.7)	21.8 (7.7)	21.6 (7.6)
Average headache pain in past 3 months (scale of 0 to 10)[a]	5.8 (1.4)	5.9 (1.4)	5.9 (1.4)	5.9 (1.3)	5.9 (1.4)
Categorical Variables, n (%)					
Sex Female	75 (86.2)	176 (84.6)	145 (79.7)	178 (83.2)	574 (83.1)
Race Asian	87 (100.0)	208 (100.0)	182 (100.0)	214 (100.0)	691 (100.0)
Use of Medication Preventive Migraine (Yes)	34 (39.1)	75 (36.1)	67 (36.8)	83 (38.8)	259 (37.5)

Abbreviations: BMI = body mass index; LTN = lasmiditan; MIDAS = migraine disability assessment; N = total number of patients in safety population; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.
a Average headache pain was measured on a scale of 0 to 10, where 0 is no pain at all and 10 was pain as bad as it can be.
Duration of migraine history and frequency of migraine attacks in the last 3 months were measured from the date of Visit 1.
MIDAS Total Score is calculated as the sum of the answers to the 5 questions on the MIDAS questionnaire.

治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性

mITT 集団を対象とした、治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性を表 2.7.3.3-13 に示す。

治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性は投与群間でおおむね同様であった。

片頭痛による発作の発現から治験薬の服用までの時間の平均値は 1.6 時間であった。

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（92.5%）が中等度であった。

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（49.1%）、最も多く MBS として特定された症状であった（37.4%）。

表 2.7.3.3-13. 治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性（mITT 集団）（LAIH 試験）

		LTN 50 mg N = 85	LTN 100 mg N = 207	LTN 200 mg N = 179	Placebo N = 211	All Patients N = 682
Continuous Variables, mean (SD)						
Time to dosing from migraine pain start, hours		1.6 (1.2)	1.7 (1.1)	1.5 (1.1)	1.5 (1.1)	1.6 (1.1)
Categorical Variables, n (%)						
Pre-dose migraine severity	Severe	10 (11.8)	16 (7.7)	10 (5.6)	15 (7.1)	51 (7.5)
	Moderate	75 (88.2)	191 (92.3)	169 (94.4)	196 (92.9)	631 (92.5)
	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pre-dose associated symptoms	Nausea	26 (30.6)	55 (26.6)	45 (25.1)	66 (31.3)	192 (28.2)
	Phonophobia	21 (24.7)	60 (29.0)	55 (30.7)	51 (24.2)	187 (27.4)
	Photophobia	34 (40.0)	103 (49.8)	81 (45.3)	117 (55.5)	335 (49.1)
	None	26 (30.6)	57 (27.5)	58 (32.4)	54 (25.6)	195 (28.6)
Pre-dose symptom identified as MBS	Nausea	24 (28.2)	36 (17.4)	37 (20.7)	48 (22.7)	145 (21.3)
	Phonophobia	10 (11.8)	34 (16.4)	25 (14.0)	18 (8.5)	87 (12.8)
	Photophobia	25 (29.4)	80 (38.6)	59 (33.0)	91 (43.1)	255 (37.4)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; SD = standard deviation.

ベースラインの CVRF

安全性解析対象集団を対象としたベースラインの CVRF を表 2.7.3.3-14 に示す。

被験者の 45.7%が脳心血管病協議会のチャートに基づく CVRF を 2 つ以上有していた。詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験統計解析計画書第 [redacted] 版第 5.8 項を参照。

多く認められた CVRF は以下であった。

- 冠動脈疾患の家族歴（43.4%）
- 性別（男性又は閉経後の女性）（40.8%）
- 肥満（21.7%）
- 年齢（男性 45 歳以上、女性 55 歳以上）（20.5%）
- 高血圧（17.8%）

CVRF の保有数を表 2.7.3.3-15 に示す。

表 2.7.3.3-14. ベースラインの CVRF（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Characteristic (unit)	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	Placebo N = 214	All Patients N = 691
CVRFs, n (%)					
CVRF <= 1	49 (56.3)	107 (51.4)	100 (54.9)	119 (55.6)	375 (54.3)
CVRF >= 2	38 (43.7)	101 (48.6)	82 (45.1)	95 (44.4)	316 (45.7)
Variables[a], n (%)					
Current Smoker at Baseline (Visit 1)	8 (9.2)	16 (7.7)	22 (12.1)	16 (7.5)	62 (9.0)
Hypertension (Visit 1)	9 (10.3)	41 (19.7)	30 (16.5)	43 (20.1)	123 (17.8)
Diabetes at baseline (Visit 1)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.3)	7 (1.0)
Dyslipidemia (Visit 1)	8 (9.2)	25 (12.0)	20 (11.0)	18 (8.4)	71 (10.3)
Chronic kidney disease at baseline (Visit 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity (BMI >= 25) at baseline (Visit 1)	15 (17.2)	49 (23.6)	40 (22.0)	46 (21.5)	150 (21.7)
Age (Male >= 45, Female >= 55) at baseline (Visit 1)	18 (20.7)	44 (21.2)	41 (22.5)	39 (18.2)	142 (20.5)
Gender (Male or Postmenopausal Female)	32 (36.8)	83 (39.9)	74 (40.7)	93 (43.5)	282 (40.8)
Family (Parents, Grandparents, and siblings) history of CVD	34 (39.1)	94 (45.2)	78 (42.9)	94 (43.9)	300 (43.4)

Abbreviations: BMI = body mass index; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each group; n = number of patients with risk factor.
a「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。

表 2.7.3.3-15. ベースラインの CVRF の保有数（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Number of CVRFs[a]	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	Placebo N = 214	All Patients N = 691
0	23 (26.4)	38 (18.3)	43 (23.6)	47 (22.0)	151 (21.9)
1	26 (29.9)	69 (33.2)	57 (31.3)	72 (33.6)	224 (32.4)
2	23 (26.4)	51 (24.5)	36 (19.8)	43 (20.1)	153 (22.1)
3	11 (12.6)	28 (13.5)	22 (12.1)	31 (14.5)	92 (13.3)
4	1 (1.1)	15 (7.2)	12 (6.6)	9 (4.2)	37 (5.4)
5	3 (3.4)	4 (1.9)	9 (4.9)	5 (2.3)	21 (3.0)
6	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.6)	7 (3.3)	13 (1.9)

Abbreviations: CVRFs = cardiovascular risk factors; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.
a「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。

LAIJ 試験

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を対象とした人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 2.7.3.3-16 に示す。

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

大部分の被験者は女性であった（84.1%）。

年齢の平均値は、41.4 歳であった。

試験組入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 17.0 年、組入れ時の MIDAS 総スコアの平均値は 31.6（重度の支障）であった。

ベースライン時に片頭痛予防薬の使用ありの被験者の割合は、28.3%であった。

表 2.7.3.3-16. 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）（LAIJ 試験）

			LTN 100 mg N = 485	LTN 200 mg N = 486	Control N = 500	Total N = 1471
Continuous Variables, mean (SD)						
Age (years)			41.9 (12.0)	41.7 (11.9)	40.6 (12.1)	41.4 (12.0)
Body weight (kg)			74.5 (17.7)	74.8 (21.1)	74.8 (17.8)	74.7 (18.9)
BMI (kg/m^2)			26.9 (6.1)	27.2 (7.2)	27.0 (6.0)	27.0 (6.4)
Duration of migraine history (years)			17.2 (13.3)	17.9 (13.3)	16.1 (12.2)	17.0 (13.0)
Average number of migraines per month in past 3 months			4.8 (1.5)	5.0 (1.6)	5.0 (1.5)	4.9 (1.5)
MIDAS Total Score		n	482	478	493	1453
			31.1 (21.3)	32.6 (19.8)	31.3 (19.0)	31.6 (20.0)
Total number of days with headache in past 3 months		n	483	481	496	1460
			18.1 (10.2)	18.4 (10.0)	17.4 (9.1)	18.0 (9.8)
Average headache pain[a] in past 3 months (scale of 0 to 10)		n	483	481	496	1460
			7.2 (1.6)	7.2 (1.6)	7.0 (1.6)	7.1 (1.6)
Categorical Variables, n (%)						
Sex	Female		403 (83.1)	418 (86.0)	416 (83.2)	1237 (84.1)
Race	American Indian or Alaska Native		25 (5.2)	28 (5.8)	27 (5.5)	80 (5.5)
	Asian		71 (14.9)	72 (15.0)	78 (15.9)	221 (15.3)
	Black or African American		12 (2.5)	8 (1.7)	7 (1.4)	27 (1.9)
	Multiple		0	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.2)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander		0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	White		370 (77.4)	368 (76.8)	379 (77.0)	1117 (77.1)
	Missing		7	7	8	22
Ethnicity	Hispanic or Latino		44 (9.1)	44 (9.1)	47 (9.4)	135 (9.2)
	Not Hispanic or Latino		393 (81.0)	390 (80.2)	401 (80.2)	1184 (80.5)
	Not Reported		48 (9.9)	52 (10.7)	52 (10.4)	152 (10.3)
Used concomitant preventive medications		Yes	141 (29.1)	137 (28.2)	138 (27.6)	416 (28.3)
Cardiovascular risk factors		Yes	289 (59.6)	299 (61.5)	274 (54.8)	862 (58.6)

Abbreviations: BMI = body mass index; LTN=lasmiditan; MIDAS = migraine disability assessment; N = total number of patients in safety population; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.

a Average headache pain was measured on a scale of 0 to 10, where 0 is no pain at all and 10 is pain as bad as it can be.

治療した片頭痛発作の特性

ITT 集団を対象とした、治験薬による治療対象となった片頭痛発作の特性を表 2.7.3.3-17 に示す。

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は投与群間でおおむね同様であった。片頭痛発作発現から治験薬の服用までの時間の平均値は 1.6～2.1 時間であった。

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であった。

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 2.7.3.3-17. 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（ITT 集団）（LAIJ 試験）

		LTN 100 mg N = 419	LTN 200 mg N = 434	Placebo N = 443
Continuous Variables, mean (SD)				
Time to first dosing from migraine pain start, hours		1.6 (2.0)	1.9 (4.4)	2.1 (3.7)
Categorical Variables, n (%)				
Pre-dose migraine severity	Severe	106 (25.3)	96 (22.1)	98 (22.1)
	Moderate	287 (68.5)	324 (74.7)	322 (72.7)
	Mild	26 (6.2)	14 (3.2)	23 (5.2)
Pre-dose associated symptoms	Nausea	197 (47.0)	216 (49.8)	236 (53.3)
	Phonophobia	221 (52.7)	222 (51.2)	221 (49.9)
	Photophobia	274 (65.4)	297 (68.4)	305 (68.8)
	None	43 (10.3)	39 (9.0)	47 (10.6)
Pre-dose symptom identified as MBS [a]	Nausea	130 (31.0)	148 (34.1)	136 (30.7)
	Phonophobia	93 (22.2)	85 (19.6)	72 (16.3)
	Photophobia	157 (37.5)	168 (38.7)	189 (42.7)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; N = total number of patients in each group; n = number of patients with nonmissing values; SD = standard deviation.

a Participants with multiple symptoms at baseline (pre-dose) who did not identify any of them as MBS were considered to have all recorded.

治験薬を服用したすべての片頭痛発作の特性は投与群間でおおむね同様であり、また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とおおむね同様であった（付録表 2.7.3.6-1）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

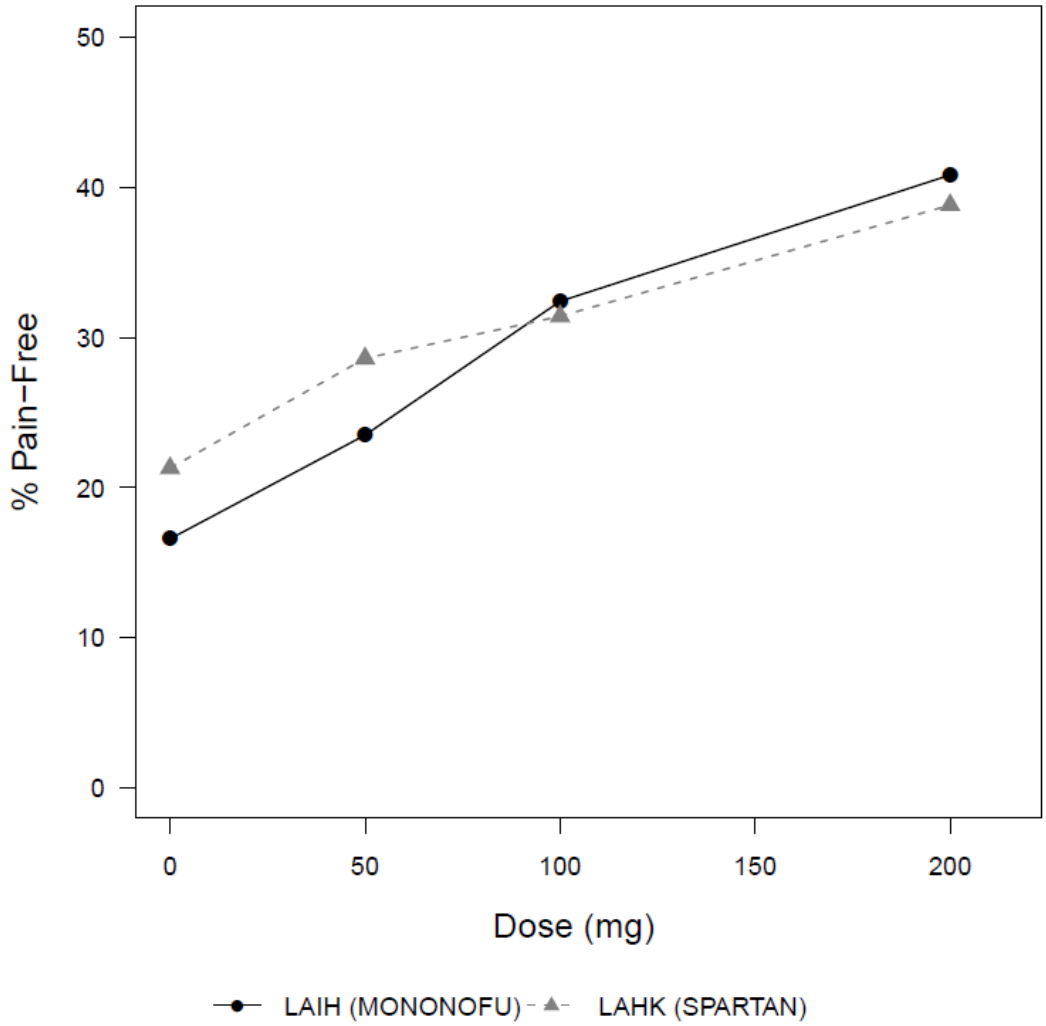
2.7.3.3.2.1 外国臨床データの活用可能性の評価

ブリッジング成立基準（第 2.7.3.1.2.4.5 項）に対する結果は以下のとおりであり、ブリッジングが成立したと判断した。

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 2.7.3.3-20
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 2.7.3.3-20
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 2.7.3.3-24
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 2.7.3.3-1

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（第 2.7.3.2.1.2 項）。

ブリッジング成立基準 4 について、本試験の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ブリッジング対象試験である LAHK 試験と同様に用量の増加に伴い増加する線形傾向を示し、用量反応性傾向に本試験と LAHK 試験の間で視覚的な類似性が認められた（図 2.7.3.3-1）。



Abbreviations: mITT = modified intent-to-treat.

図 2.7.3.3-1. 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）

LAIH 試験とブリッジング対象試験である LAHK 試験の被験者集団の特性、及び安全性に対する phase 3 pool（LAHK 試験及び LAHJ 試験の併合）との比較考察は、第 2.5.4 項及び第 2.5.5 項に示す。

2.7.3.3.2.2　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

LAHJ 試験及び LAHK 試験

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を表 2.7.3.3-18 に示す。

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、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、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。

ラスミジタンの投与群間の統計学的比較は行わなかったが、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、用量依存的に増加した。

表 2.7.3.3-18. 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（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.

感度分析の結果

頭痛消失及び MBS 消失の結果の頑健性を確認するため、事前に規定した感度分析を行った。この感度分析では、PP 集団を対象とした解析、層別因子で調整した解析、主要な解析と異なる欠測値の補完法を用いた解析を行った。これら解析のいずれも一貫して統計学的に有意な結果が得られたことから、主要な解析の結果の頑健性が確認された。

感度分析の結果の詳細は、第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR（Table 14.2.1.3～Table 14.2.1.5、Table 14.2.2.3～Table 14.2.2.5）及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR（Table 14.2.1.3～Table 14.2.1.5、Table 14.2.2.3～Table 14.2.2.5）を参照。

治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の被験者を除いた結果

米国での承認申請後に FDA からの指示を受けて実施した、corrected mITT 集団を対象とした初回服用 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を表 2.7.3.3-19 に示す。corrected mITT 集団とは治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の被験者を除いた mITT 集団である。詳細は第 2.7.3.1.2.4.2 項を参照。

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。

なお、mITT 集団に含まれたが corrected mITT 集団から除かれた、治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の被験者は、LAHJ 試験で 29 例（1.9%）、LAHK 試験で 33 例（1.5%）であった（表 2.7.3.3-8）。

表 2.7.3.3-19. 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

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を表 2.7.3.3-20 に示す。

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。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。

表 2.7.3.3-20. 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（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)
Pain free at 2hours post-dose, Nt n (%)[a]	**211 35 (16.6)**	**85 20 (23.5)**	**207 67 (32.4)**	**179 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		
MBS free at 2hours 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]		1.49 (0.81, 2.72)	1.59 (1.01, 2.50)	1.75 (1.08, 2.83)
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.

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

服用 2 時間後に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、統計学的に有意な用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 傾向検定、p<0.001）（表 2.7.3.3-20）。

感度分析の結果

頭痛消失が認められた被験者の割合及びその用量反応性の結果の頑健性を確認するため、事前に規定した感度分析を行った。この感度分析では、ITT 集団及び PP 集団を対象とした解析、層別因子で調整した解析、主要な解析と異なる欠測値の補完法を用いた解析を行った。これら解析のいずれも、結果の方向が一致したことから、主要な解析の結果の頑健性が確認された。

感度分析の結果の詳細は、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR（Table LAIH.14.38、Table LAIH.14.39、Table LAIH.14.70～Table 14.82）を参照。

<u>LAIJ 試験</u>

治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作に対する服用 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を表 2.7.3.3-21 に示す。

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 100 及び 200 mg 群のいずれも統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3.3-21. 最初の片頭痛発作時の服用 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（ITT 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	Treatment		
	Placebo (N = 443)	LTN 100 mg (N = 419)	LTN 200 mg (N = 434)
Pain free, n (%)[a]	**37 (8.4)**	**108 (25.8)**	**127 (29.3)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo[b]		3.83 (2.56, 5.73)	4.56 (3.07, 6.77)
P-value versus placebo[b]		<0.001	<0.001
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[c]		1.74 (1.29, 2.35)	1.63 (1.21, 2.20)
P-value versus placebo[c]		<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 pain-free or MBS-free criteria, as appropriate.

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

b P-value, odds ratio, and confidence interval were from a 1-sided test from a logistic regression model analysis with treatment, region as factors.

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

感度分析の結果

頭痛消失が認められた被験者の割合の結果の頑健性を確認するため、事前に規定した、mITT 集団を対象とした感度分析を行った。その結果、ITT 集団による主解析の結果と同様の傾向が認められた。

2.7.3.3.2.3 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

LAHJ 試験及び LAHK 試験

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-22 に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、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。

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、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で同程度であったが、ラスミジタン 50 mg 群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群で高かった。

表 2.7.3.3-22. 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
（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment			
	Placebo (N = 554)		LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Pain relief[a], n (%)	**234 (42.2)**		**334 (59.4)**	**330 (59.5)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—		2.0 (1.6, 2.5)	2.0 (1.6, 2.6)
P-value versus placebo	—		< .001	< .001
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Pain relief[a], n (%)	**274 (47.7)**	**353 (59.0)**	**370 (64.8)**	**367 (65.0)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.6 (1.3, 2.0)	2.0 (1.6, 2.6)	2.0 (1.6, 2.6)
P-value versus placebo	—	< .001	< .001	< .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.

a Pain relief is defined as a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in pain severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.

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.

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.

治験薬服用前の頭痛の重症度が軽度の被験者を除いた結果

米国での承認申請後に FDA からの指示を受けて実施した、corrected mITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-23 に示す。

なお、本項に結果を示した解析は、ITT 集団を対象とした解析と異なり、被験者が片頭痛のレスキュー治療及び再発治療のために初回の治験薬服用 2 時間以内に他剤を服用した場合には、治験薬服用後 2 時間までは non-responder として扱った（第 2.7.3.1.2.4.3 項）。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、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高かった。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、初回服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合はラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群で同程度であったが、ラスミジタン 50 mg 群に比べてラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群で高く、ITT 集団を対象とした結果と同様の結果が得られた。

表 2.7.3.3-23. 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
（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)
Pain relief[a], n (%)	**206 (40.0)**		**269 (54.0)**	**278 (55.3)**
Difference from placebo (%)	—		14.0	15.3
LAHK	**Placebo (N = 534)**	**LTN 50 mg (N = 544)**	**LTN 100 mg (N = 523)**	**LTN 200 mg (N = 521)**
Pain relief[a], n (%)	**241 (45.1)**	**304 (55.9)**	**321 (61.4)**	**318 (61.0)**
Difference from placebo (%)	—	10.8	16.3	15.9

Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.
a Headache relief is defined as a reduction in headache severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), at the indicated assessment times and not taking any other medication other than a first dose of study drug.
Denominators for calculating percentages are the counts of patients with moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.

LAIH 試験

mITT 集団を対象とした服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-24 に示す。

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）群で統計学的に有意に高かった。服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3-24. 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH	Placebo (N = 211)	LTN 50 mg (N = 85)	LTN 100 mg (N = 207)	LTN 200 mg (N = 179)
Pain relief at 2hours post-dose, Nt n (%)[a]	**211 116 (55.0)**	**85 58 (68.2)**	**207 166 (80.2)**	**179 140 (78.2)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo[b]		1.8 (1.0, 3.0)	3.3 (2.2, 5.2)	3.0 (1.9, 4.6)
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.
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.

感度分析の結果

頭痛改善が認められた被験者の割合の結果の頑健性を確認するため、事前に規定した感度分析を行った。この感度分析では、ITT 集団及び PP 集団を対象とした解析、主要な解析と異なる欠測値の補完法を用いた解析を行った。これら解析のいずれも、mITT 集団による主解析の結果と同様の傾向が認められたことから、主要な解析の結果の頑健性が確認された。

感度分析の結果の詳細は、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR（Table LAIH.14.43、Table LAIH.14.44、Table LAIH.14.84、Table LAIH.14.85）を参照。

LAIJ 試験

ITT 集団を対象とした、治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち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、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（表 2.7.3.2-1）。

2.7.3.3.2.4 初回服用後の頭痛消失の時間的経過

2.7.3.3.2.4.1 頭痛消失

LAHJ 試験及び LAHK 試験

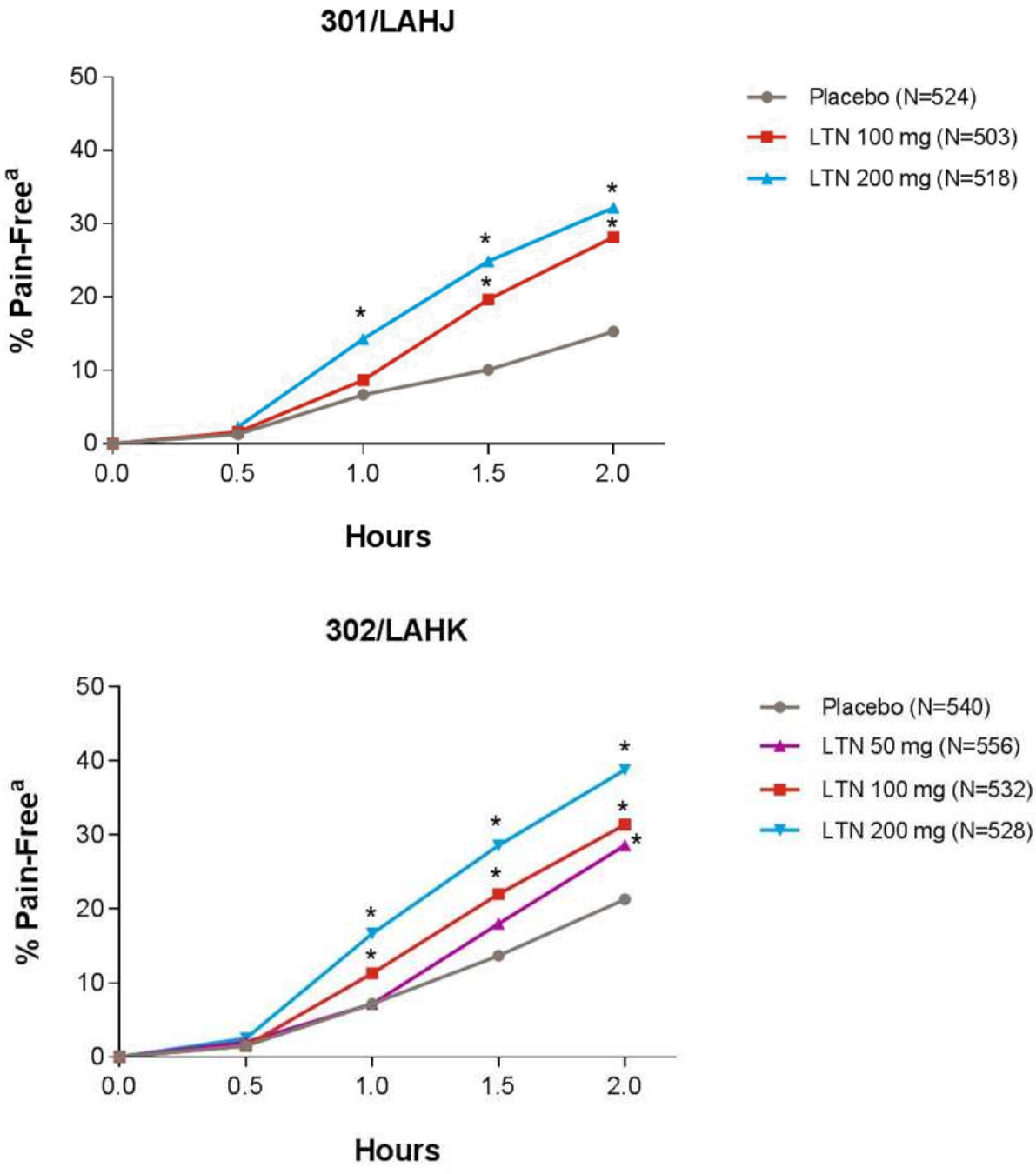
各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛消失割合の推移を図 2.7.3.3-2 に、初回服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-25 に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験ではラスミジタンの投与群間で統計学的比較を行わなかったが、各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合は、おおむね用量依存的に増加した。

ラスミジタン 200 mg 群では頭痛消失が認められるまでの時間は LAHJ 試験及び LAHK 試験で同様であり、頭痛消失が認められた被験者の割合にはいずれの試験も服用 1 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-25）。

ラスミジタン 100 mg 群では、LAHJ 試験で服用 1.5 時間後に、LAHK 試験で服用 1 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた。LAHK 試験のラスミジタン 50 mg 群では服用 2 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-25）。



Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT=modified intent-to-treat; N = total number of patients.

a Pain free is a reduction in pain severity from mild, moderate, or severe at baseline to none at the indicated assessment time.

* Statistically significant comparison to placebo at p<.025 for 2-hour and p<.05 for others. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. The 2-hour p-value is for a test against a 1-sided alternative; others are for tests against 2-sided alternatives.

図 2.7.3.3-2. 初回服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

表 2.7.3.3-25. 初回服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（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, n	524	503	518
Pain free[a], n (%)			
0.5 hours	7 (1.3)	8 (1.6)	12 (2.3)
1 hour	35 (6.7)	44 (8.7)	74 (14.3)[b]
1.5 hours	53 (10.1)	99 (19.7)[b]	129 (24.9)[b]
2 hours	80 (15.3)	142 (28.2)[b]	167 (32.2)[b]
3 hours	106 (20.2)	190 (37.8)	202 (39.0)
4 hours	125 (23.9)	188 (37.4)	231 (44.6)
24 hours	122 (23.3)	157 (31.2)	201 (38.8)
48 hours	121 (23.1)	163 (32.4)	190 (36.7)

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, n	539	556	532	528
Pain free[a], n (%)				
0.5 hours	8 (1.5)	11 (2.0)	8 (1.5)	13 (2.5)
1 hour	39 (7.2)	40 (7.2)	60 (11.3)[b]	88 (16.7)[b]
1.5 hours	74 (13.7)	100 (18.0)	117 (22.0)[b]	151 (28.6)[b]
2 hours	115 (21.3)	159 (28.6)[b]	167 (31.4)[b]	205 (38.8)[b]
3 hours	138 (25.6)	201 (36.2)	212 (39.8)	239 (45.3)
4 hours	153 (28.4)	219 (39.4)	223 (41.9)	257 (48.7)
24 hours	151 (28.0)	194 (34.9)	189 (35.5)	217 (41.1)
48 hours	140 (26.0)	188 (33.8)	182 (34.2)	204 (38.6)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.

a Pain free is a reduction in pain severity from with mild (1), moderate (2), or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.

b Statistically significant comparison to placebo at p<.025 for 2-hour and p<.05 for others. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. The 2-hour p-value is for a test against a 1-sided alternative; others are for tests against 2-sided alternatives. 服用 3、4、24、48 時間後の時点では検定を実施していない。

Denominators for calculating percentages were 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 were not counted as being pain free if they used rescue medication at or before those times. 服用 2 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした。

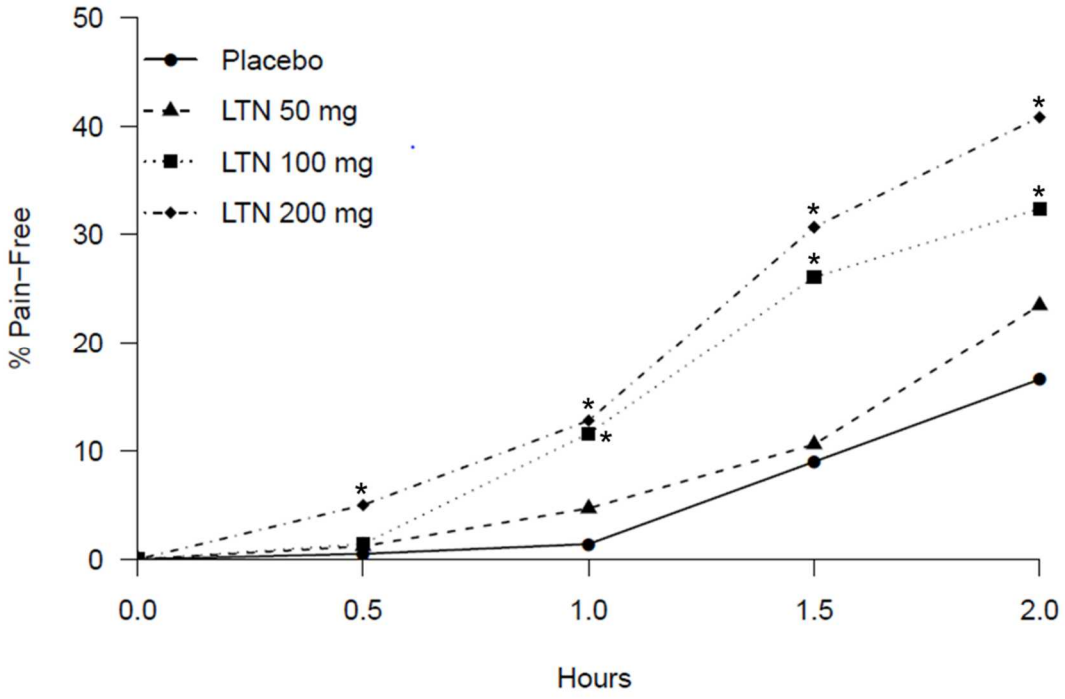
LAIH 試験

各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした服用後 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛消失割合の推移を図 2.7.3.3-3 に、服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-26 に示す。

各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合は、おおむね用量依存的に増加した。

頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間後から、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から 4 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-26）。



Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT=modified intent-to-treat.

* $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-3. 服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

表 2.7.3.3-26. 服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

	Treatment			
LAIH Pain free, Nt n (%)	**Placebo (N = 211)**	**LTN 50 mg (N = 85)**	**LTN 100 mg (N = 207)**	**LTN 200 mg (N = 179)**
0.5 hours	211 1 (0.5)	85 1 (1.2)	207 3 (1.4)	179 9 (5.0) [a]
1 hour	211 3 (1.4)	85 4 (4.7)	207 24 (11.6) [a]	179 23 (12.8) [a]
1.5 hours	211 19 (9.0)	85 9 (10.6)	207 54 (26.1) [a]	179 55 (30.7) [a]
2 hours	211 35 (16.6)	85 20 (23.5)	207 67 (32.4) [a]	179 73 (40.8) [a]
3 hours	211 41 (19.4)	85 24 (28.2)	207 93 (44.9) [a]	179 89 (49.7) [a]
4 hours	211 56 (26.5)	85 34 (40.0) [a]	207 99 (47.8) [a]	179 99 (55.3) [a]
24 hours	211 108 (51.2)	85 40 (47.1)	207 115 (55.6)	179 83 (46.4)
48 hours	211 142 (67.3)	85 48 (56.5)	207 129 (62.3)	179 99 (55.3) [a]

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint.
Percentage of response is calculated by n/Nt*100%.
a $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

頭痛消失までの時間（各評価時点での評価）

ITT 集団を対象とした、各評価時点（第 2.7.3.1.2.3 項）での評価に基づく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 群でプラセボ群よりも数値的に短かった（LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.52）。

- プラセボ群、24.00（95% CI - , - ）時間
- ラスミジタン 50 mg 群、24.00（95% CI 4.00, 24.00）時間
- ラスミジタン 100 mg 群、3.00（95% CI 3.00, 24.00）時間
- ラスミジタン 200 mg 群、3.00（95% CI 2.00, 4.00）時間

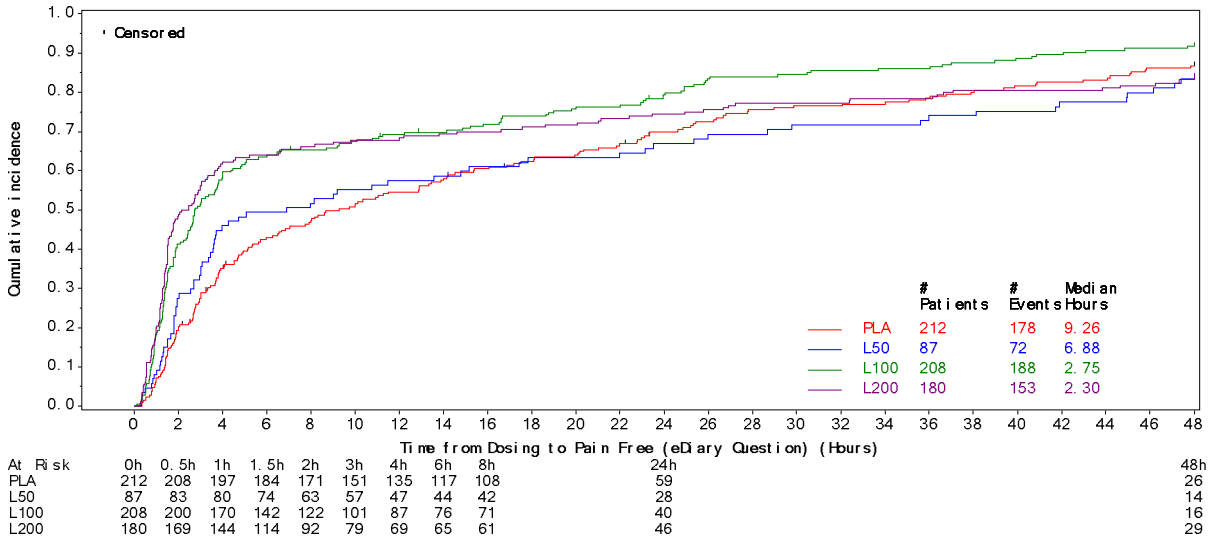
実際の頭痛消失までの時間（電子患者日誌の被験者による記録）

ITT 集団を対象とした実際の頭痛消失までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-4 に示す。

実際の頭痛消失が得られた時点は、電子患者日誌の「頭痛消失が得られたか」の質問に被験者が Yes と回答した場合に、被験者が入力した実際の頭痛消失が認められた時点に基づいた。

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 50、100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも数値的に短かった。

- プラセボ群、9.26（95% CI 6.26, 13.44）時間
- ラスミジタン 50 mg 群、6.88（95% CI 3.46, 15.19）時間
- ラスミジタン 100 mg 群、2.75（95% CI 2.40, 3.78）時間
- ラスミジタン 200 mg 群、2.30（95% CI 1.54, 3.02）時間



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; L50 = Lasmiditan 50 mg; L100 = Lasmiditan 100 mg; L200 = Lasmiditan 200 mg; PLA = Placebo.

図 2.7.3.3-4. 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 Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（LAIH 試験）

電子患者日誌の記録による Kaplan-Meier 法に基づいた服用 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合を付録表 2.7.3.6-2 に示す。

服用 6、8 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 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも数値的に高かった（表 2.7.3.3-27、検定は実施していない）。

表 2.7.3.3-27. Kaplan-Meier 法に基づいた服用 6、8 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
Number of Events, n (%)	178 (84.0)	72 (82.8)	188 (90.4)	153 (85.0)
Pain-free, n (%)	178 (84.0)	72 (82.8)	188 (90.4)	153 (85.0)
Pain Free (eDiary Question) (%) with 95% CI				
6 - Hours	42.9 (36.1, 49.5)	49.4 (38.5, 59.5)	63.5 (56.5, 69.6)	63.9 (56.4, 70.5)
8 - Hours	47.3 (40.4, 53.9)	51.7 (40.7, 61.7)	65.4 (58.5, 71.4)	66.1 (58.7, 72.5)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; ITT = intent-to-treat; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients.
Note: Pain Free (eDiary Question) Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.

片頭痛の完全な消失

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。

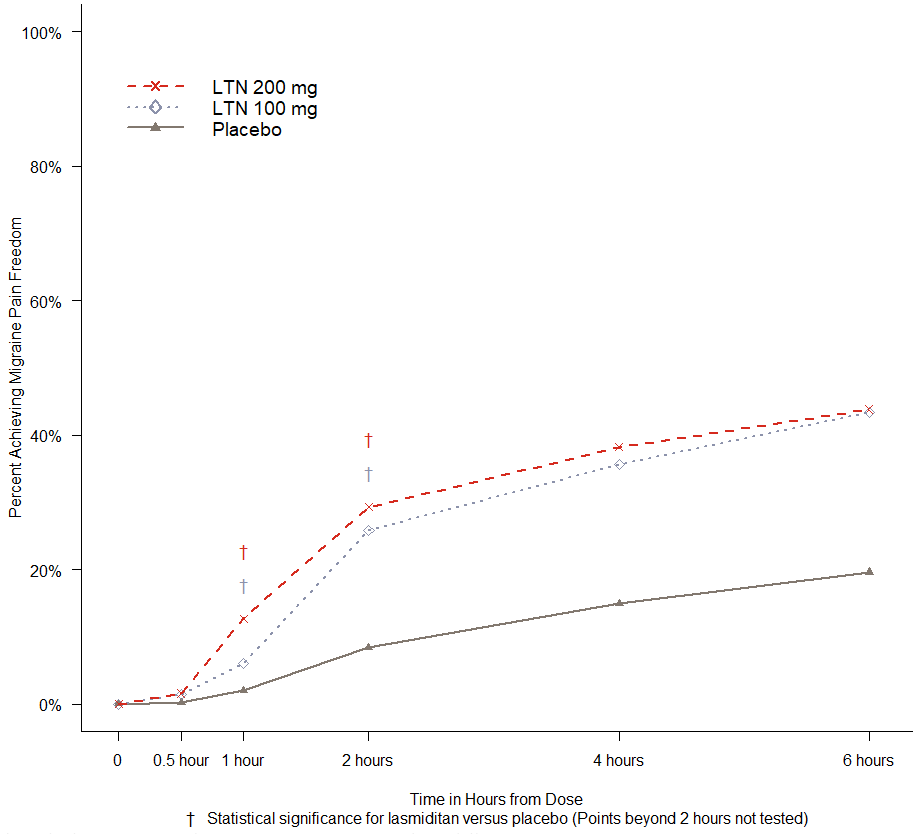
片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で服用 1 時間後から 4 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（付録表 2.7.3.6-4）。

LAIJ 試験

各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした、治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作に対する服用 6 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛消失割合の推移を図 2.7.3.3-5 に、服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-28 に示す。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれも頭痛消失が認められた被験者の割合は服用 1 時間後からプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-28）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan.

図 2.7.3.3-5. 最初の片頭痛発作時の服用 6 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

表 2.7.3.3-28. 最初の片頭痛発作時の服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ Pain free, n (%)	Placebo (N = 443)	LTN 100 mg (N = 419)	LTN 200 mg (N = 434)
0.5 hours	1 (0.2)	6 (1.4)	7 (1.6)
1 hour	9 (2.0)	25 (6.0) [a]	55 (12.7) [a]
2 hours	37 (8.4)	108 (25.8) [a]	127 (29.3) [a]
4 hours	66 (14.9)	149 (35.6)	166 (38.2)
6 hours	87 (19.6)	182 (43.4)	190 (43.8)
24 hours	134 (30.2)	175 (41.8)	197 (45.4)
48 hours	148 (33.4)	158 (37.7)	176 (40.6)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in each group: n = number of patients in each subgroup.
Percentage of response is calculated by n/N*100%.
a $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, region as factors.
服用 4、6、24、48 時間後の時点では検定を実施していない。

2.7.3.3.2.4.2 頭痛消失の持続

頭痛消失の持続とは、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と定義した（第 2.7.3.1.2.3 項）。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

ITT 集団を対象とした頭痛消失の持続が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-29 に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、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全用量群で高く、またラスミジタンの用量の増加に伴い増加した。

表 2.7.3.3-29. 初回服用後に頭痛消失の持続が認められた被験者の割合（ITT 集団）
（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 554)	LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Sustained pain free[a], n (%)			
At 24 hours	42 (7.6)	83 (14.8)	103 (18.6)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.1 (1.4, 3.1)	2.8 (1.9, 4.1)
P-value versus placebo	—	< .001	< .001
At 48 hours	42 (7.6)	84 (14.9)	91 (16.4)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	2.1 (1.5, 3.2)	2.4 (1.6, 3.5)
P-value versus placebo	—	< .001	< .001

LAHK	Placebo (N = 576)	LTN 50 mg (N = 598)	LTN 100 mg (N = 571)	LTN 200 mg (N = 565)
Sustained pain free[a], n (%)				
At 24 hours	77 (13.4)	103 (17.2)	102 (17.9)	128 (22.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.3 (1.0, 1.9)	1.4 (1.0, 1.9)	1.9 (1.4, 2.6)
P-value versus placebo	—	.036	.021	<.0001
At 48 hours	68 (11.8)	89 (14.9)	86 (15.1)	111 (19.6)
Odds ratio (95% CI) versus placebo	—	1.3 (0.9, 1.8)	1.3 (0.9, 1.9)	1.8 (1.3, 2.5)
P-value versus placebo	—	.065	.058	< .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.

a Sustained pain free was defined as experiencing headache pain free at 2 hours following first dose and at the indicated assessment time, having not used any medications after the first dose.

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.

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

ITT 集団を対象とした頭痛消失の持続が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-30 に示す。

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。

表 2.7.3.3-30. 頭痛消失の持続が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Sustained pain free	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
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]		1.52 (0.73, 3.17)	2.19 (1.26, 3.82)	2.63 (1.50, 4.61)
P-value versus placebo [b]		0.268	0.006	<0.001
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]		1.26 (0.61, 2.58)	1.77 (1.04, 3.03)	1.93 (1.12, 3.33)
P-value versus placebo [b]		0.535	0.036	0.018

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.

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.

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.

頭痛消失の持続（Modified）

頭痛消失の持続（Modified）とは、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 時間後の時点で頭痛が消失、及び 24 時間後又は 48 時間後の時点で頭痛の重症度が中等度又は重度でないことと定義した。服用 24 時間後又は 48 時間後の時点で頭痛の重症度が欠測の場合には、non-responder とせず、解析から除外した。

ITT 集団を対象とした頭痛消失の持続（Modified）が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-31 に示す。

服用 24 時間後及び 48 時間後に頭痛消失の持続（Modified）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。

表 2.7.3.3-31. 頭痛消失の持続（Modified）が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Modified sustained pain free	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
At 24 hours, Nt n (%) [a]	190 27 (14.2)	75 16 (21.3)	181 48 (26.5)	154 55 (35.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		1.63 (0.82, 3.24)	2.18 (1.29, 3.68)	3.36 (1.99, 5.67)
P-value versus placebo [b]		0.163	0.004	<0.001
At 48 hours, Nt n (%) [a]	177 28 (15.8)	62 14 (22.6)	156 46 (29.5)	139 48 (34.5)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		1.55 (0.75, 3.18)	2.23 (1.31, 3.79)	2.80 (1.64, 4.78)
P-value versus placebo [b]		0.233	0.003	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.

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.

Note that if a patient has missing evaluation at 24/48 hours, then the patient is excluded from the analysis.

Modified Sustained Pain-Free is defined as achieving pain-free at 2 hours post-dose and no moderate or severe pain at the indicated assessment time, having not used any medications to treat migraine after the dose up to the assessment timing.

LAIJ 試験

ITT 集団を対象とした治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作に対する頭痛消失の持続が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-32 に示す。

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、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれも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 200 mg 群で 100 mg 群より数値的に高かった。

表 2.7.3.3-32. 頭痛消失の持続が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

Sustained Pain Freedom[a]	Placebo N = 443	LTN 100 mg N = 419	LTN 200 mg N = 434
At 24 hours, n (%)	**19 (4.3)**	**57 (13.6)**	**75 (17.3)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		3.52 (2.05, 6.02)	4.67 (2.77, 7.88)
p-value versus placebo		<0.001	<0.001
At 48 hours, n (%)	**19 (4.3)**	**39 (9.3)[b]**	**67 (15.4)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		2.30 (1.30, 4.04)	4.09 (2.41, 6.94)
p-value versus placebo		0.004	<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 Sustained pain freedom was defined as experiencing headache pain-free at 2 hours postdose and at the indicated assessment time, with no migraine medications after dosing.

b Not a gated secondary.

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

2.7.3.3.2.5 初回服用後の MBS 消失の時間的経過

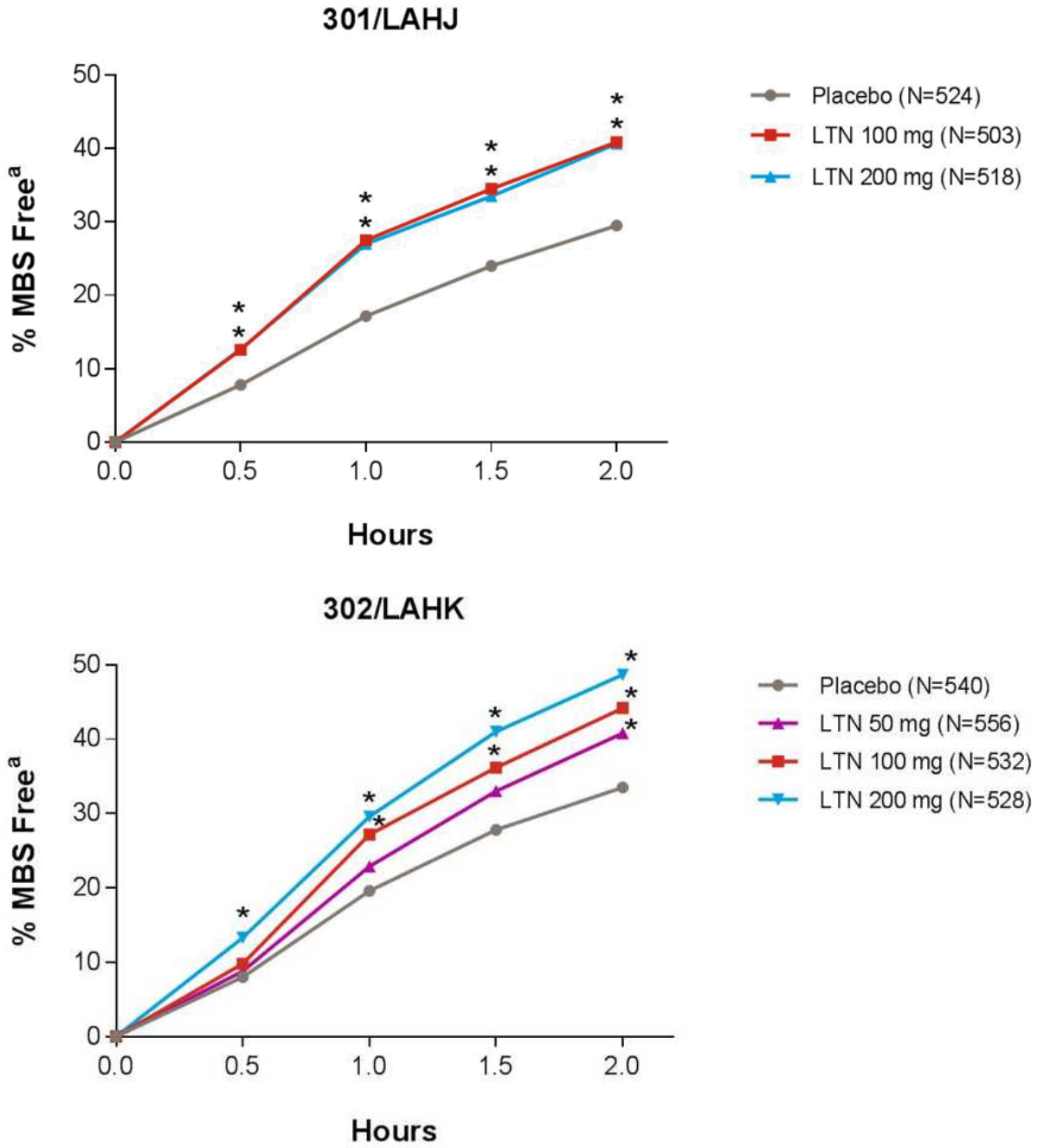
LAHJ 試験及び LAHK 試験

各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の MBS 消失割合の推移を図 2.7.3.3-6 に、初回服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-33 に示す。

各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合は、用量依存的に増加した。

MBS 消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験ではプラセボ群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群で服用 0.5 時間後から統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-33）。同様に、LAHK 試験でもプラセボ群に比べてラスミジタン 50 mg 群で服用 2 時間後から、ラスミジタン 100 mg 群で服用 1 時間後から、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間後から統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-33）。



Abbreviations: LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT=modified intent-to-treat; N = total number of patients.

a Most bothersome symptom of nausea, phonophobia in patients who recorded MBS at baseline.

* Statistically significant comparison to placebo at p<.025 for 2-hour and p<.05 for others. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. The 2-hour p-value is for a test against a 1-sided alternative; others are for tests against 2-sided alternatives.

図 2.7.3.3-6. 初回服用 2 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

表 2.7.3.3-33. 初回服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（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)
MBS recorded at time of dosing, n	488	469	481
MBS free[a], n (%)			
0.5 hours	38 (7.8)	59 (12.6)[b]	61 (12.7)[b]
1 hour	84 (17.2)	129 (27.5)[b]	130 (27.0)[b]
1.5 hours	117 (24.0)	162 (34.5)[b]	161 (33.5)[b]
2 hours	144 (29.5)	192 (40.9)[b]	196 (40.7)[b]
3 hours	133 (27.3)	206 (43.9)	217 (45.1)
4 hours	145 (29.7)	212 (45.2)	228 (47.4)
24 hours	118 (24.2)	165 (35.2)	201 (41.8)
48 hours	119 (24.4)	166 (35.4)	185 (38.5)

LAHK	Placebo (N = 540)	LTN 50 mg (N = 556)	LTN 100 mg (N = 532)	LTN 200 mg (N = 528)
MBS recorded at time of dosing, n	514	512	500	483
MBS free[a], n (%)				
0.5 hours	41 (8.0)	45 (8.8)	49 (9.8)	64 (13.3)[b]
1 hour	101 (19.6)	117 (22.9)	136 (27.2)[b]	143 (29.6)[b]
1.5 hours	143 (27.8)	169 (33.0)	181 (36.2)[b]	198 (41.0)[b]
2 hours	172 (33.5)	209 (40.8)[b]	221 (44.2)[b]	235 (48.7)[b]
3 hours	163 (31.7)	212 (41.4)	235 (47.0)	248 (51.3)
4 hours	171 (33.3)	226 (44.1)	236 (47.2)	254 (52.6)
24 hours	158 (30.7)	187 (36.5)	185 (37.0)	208 (43.1)
48 hours	138 (26.8)	177 (34.6)	183 (36.6)	195 (40.4)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.

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

b Statistically significant comparison to placebo at p<.025 for 2-hour and p<.05 for others. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. The 2-hour p-value is for a test against a 1-sided alternative; others are for tests against 2-sided alternatives. 服用 3、4、24、48 時間後の時点では検定を実施していない。

Denominators for calculating percentages are the counts of patients with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.

At times through 2 hours, patients are not counted as being MBS free if they used rescue medication at or before those times. 服用 2 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした。

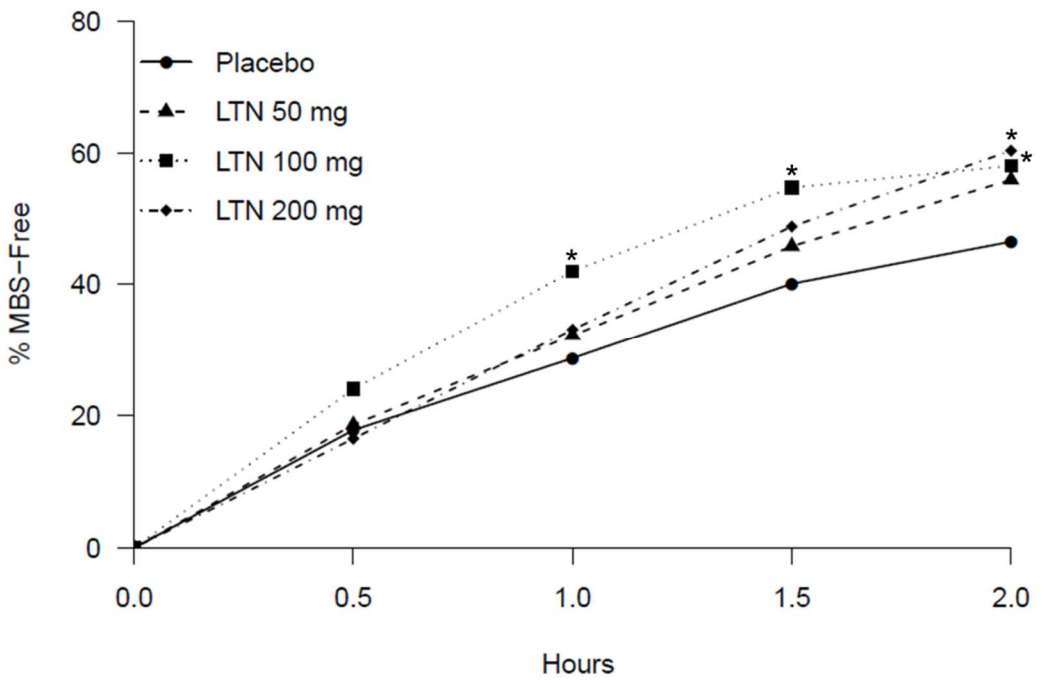
LAIH 試験

各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした服用後 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の MBS 消失割合の推移を図 2.7.3.3-7 に、服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-34 に示す。

MBS 消失が認められた被験者の割合は、全体的にラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から、ラスミジタン 200 mg 群では服用 2 時間後から、ラスミジタン 50 mg 群では服用 3 時間後から服用 4 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-34）。

各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合には、明確な用量依存的な傾向はみられなかった。



Abbreviations: LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; mITT = modified intent-to-treat.

* $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-7. 服用 2 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

表 2.7.3.3-34. 服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH MBS free, Nt n (%)	Treatment			
	Placebo (N = 211)	LTN 50 mg (N = 85)	LTN 100 mg (N = 207)	LTN 200 mg (N = 179)
0.5 hours	157 28 (17.8)	59 11 (18.6)	150 36 (24.0)	121 20 (16.5)
1 hour	157 45 (28.7)	59 19 (32.2)	150 63 (42.0) [a]	121 40 (33.1)
1.5 hours	157 63 (40.1)	59 27 (45.8)	150 82 (54.7) [a]	121 59 (48.8)
2 hours	157 73 (46.5)	59 33 (55.9)	150 87 (58.0) [a]	121 73 (60.3) [a]
3 hours	157 75 (47.8)	59 39 (66.1) [a]	150 99 (66.0) [a]	121 81 (66.9) [a]
4 hours	157 87 (55.4)	59 43 (72.9) [a]	150 107 (71.3) [a]	121 90 (74.4) [a]
24 hours	157 107 (68.2)	59 39 (66.1)	150 106 (70.7)	121 84 (69.4)
48 hours	157 112 (71.3)	59 38 (64.4)	150 113 (75.3)	121 84 (69.4)

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

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

a $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

MBS 消失までの時間（各評価時点での評価）

ITT 集団を対象とした、各評価時点（第 2.7.3.1.2.3 項）での評価に基づく MBS 消失までの時間の中央値は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも数値的に短かった（LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.57）。

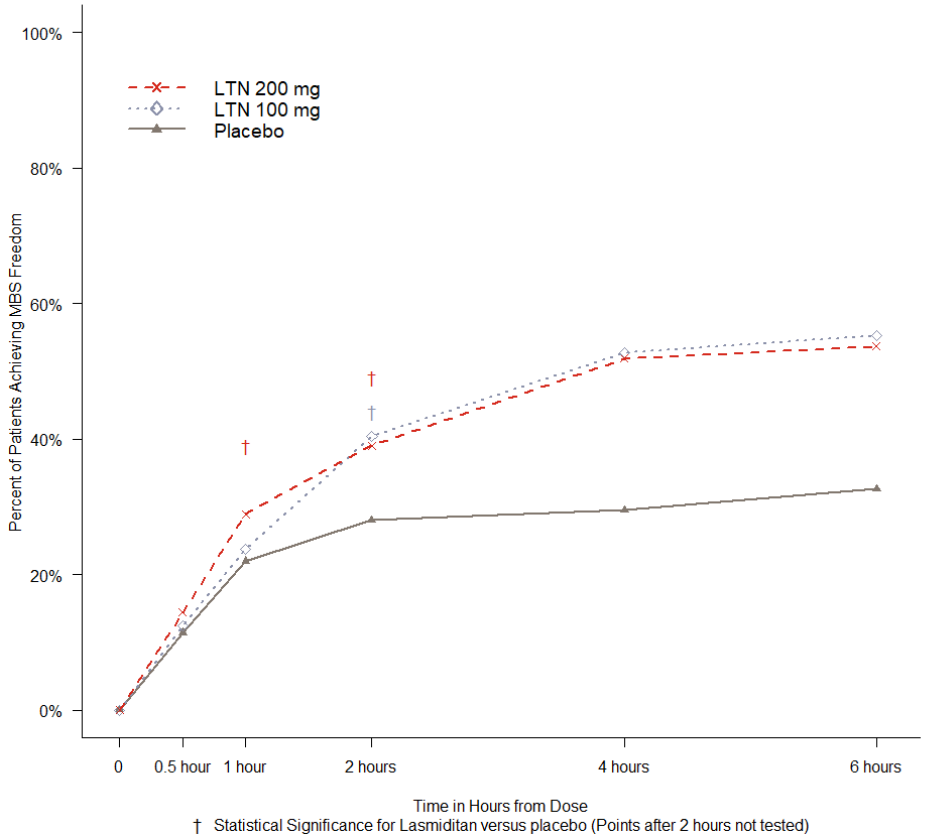
- プラセボ群、2.00（95% CI 1.50, 4.00）時間
- ラスミジタン 50 mg 群、2.00（95% CI 1.50, 3.00）時間
- ラスミジタン 100 mg 群、1.50（95% CI 1.00, 2.00）時間
- ラスミジタン 200 mg 群、1.50（95% CI 1.50, 2.00）時間

LAIJ 試験

各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした、治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作に対する服用 6 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の MBS 消失割合の推移を図 2.7.3.3-8 に、服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-35 に示す。

MBS 消失が認められた被験者の割合は、全体的にラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 100 mg 群では服用 2 時間後、ラスミジタン 200 mg 群では服用 1 時間後からプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-35）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom.

図 2.7.3.3-8. 最初の片頭痛発作時の服用 6 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

表 2.7.3.3-35. 最初の片頭痛発作時の服用 48 時間後までの各評価時点で MBS 消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ MBS free, n (%)	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**
0.5 hours	45 (11.4)	47 (12.5)	57 (14.4)
1 hour	87 (22.0)	89 (23.7)	114 (28.9)[a]
2 hours	111 (28.0)	152 (40.4)[a]	154 (39.0)[a]
4 hours	117 (29.5)	198 (52.7)	205 (51.9)
6 hours	129 (32.6)	208 (55.3)	212 (53.7)
24 hours	139 (35.1)	185 (49.2)	199 (50.4)
48 hours	136 (34.3)	169 (44.9)	178 (45.1)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.
A subject is not counted as being MBS-free if she or he used rescue or recurrence medication at or before those times.
a $p<0.05$ compared to placebo from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and region as covariates.
服用 4、6、24、48 時間後の時点では検定を実施していない。

2.7.3.3.2.6 初回服用後の頭痛改善の時間的経過

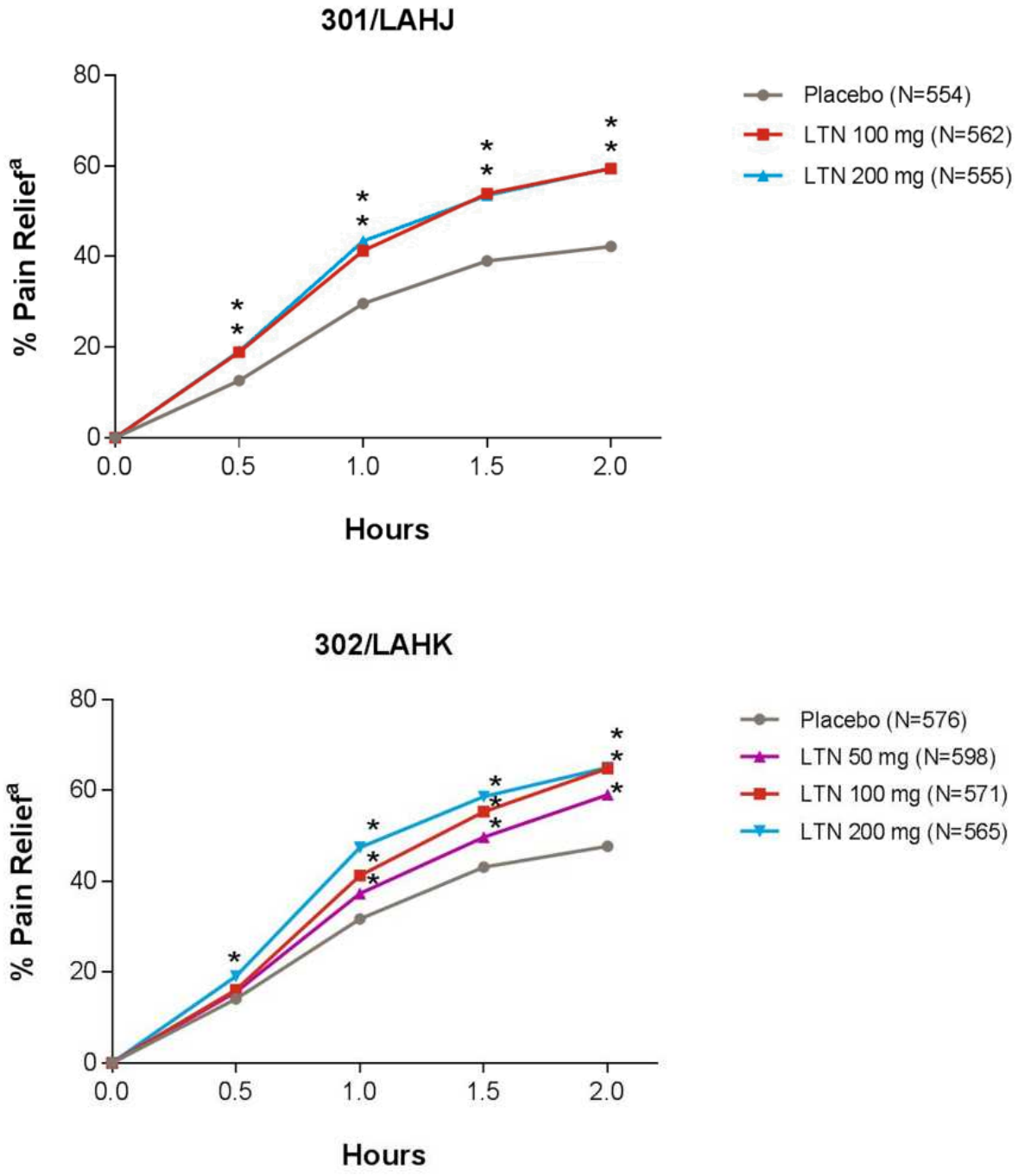
LAHJ 試験及び LAHK 試験

各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛消失割合の推移を図 2.7.3.3-9 に、初回服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-36 に示す。

LAHK 試験では、各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg 群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群で高かった（図 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.3-36）。

頭痛改善が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験ではプラセボ群に比べてラスミジタン 100 及び 200 mg 群では服用 0.5 時間後から統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-36）。LAHK 試験では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 200 mg 群では服用 0.5 時間後から、ラスミジタン 50 及び 100 mg 群では服用 1 時間後から統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.3-36）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of patients.

a Headache pain relief is defined as a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in pain severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.

* Statistically significant comparison to placebo at p<.05. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. All the p-values are for tests against two-sided alternatives.

図 2.7.3.3-9. 初回服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

表 2.7.3.3-36. 初回服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 554)	LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing, n	554	562	555
Pain relief[a], n (%)			
0.5 hours	70 (12.6)	106 (18.9)[b]	106 (19.1)[b]
1 hour	164 (29.6)	232 (41.3)[b]	241 (43.4)[b]
1.5 hours	216 (39.0)	303 (53.9)[b]	296 (53.3)[b]
2 hours	234 (42.2)	334 (59.4)[b]	330 (59.5)[b]
3 hours	177 (31.9)	291 (51.8)[b]	297 (53.5)[b]
4 hours	184 (33.2)	282 (50.2)[b]	313 (56.4)[b]
24 hours	142 (25.6)	210 (37.4)[b]	254 (45.8)[b]
48 hours	137 (24.7)	209 (37.2)[b]	223 (40.2)[b]

LAHK	Placebo (N = 576)	LTN 50 mg (N = 598)	LTN 100 mg (N = 571)	LTN 200 mg (N = 565)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing, n	575	598	571	565
Pain relief[a], n (%)				
0.5 hours	81 (14.1)	93 (15.6)	92 (16.1)	108 (19.1)[b]
1 hour	182 (31.7)	223(37.3)[b]	235 (41.2)[b]	268 (47.4)[b]
1.5 hours	248 (43.1)	297 (49.7)[b]	316 (55.3)[b]	331 (58.6)[b]
2 hours	274 (47.7)	353 (59.0)[b]	370 (64.8)[b]	367 (65.0)[b]
3 hours	230 (40.0)	296 (49.5)[b]	315 (55.2)[b]	334 (59.1)[b]
4 hours	233 (40.5)	296 (49.5)[b]	298 (52.2)[b]	323 (57.2)[b]
24 hours	191 (33.2)	228 (38.1)	229 (40.1)[b]	266 (47.1)[b]
48 hours	165 (28.7)	217 (36.3)[b]	220 (38.5)[b]	242 (42.8)[b]

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.

a Pain relief is defined as a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in pain severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.

b Statistically significant comparison to placebo at p<.05. P-values are derived from logistic regression models with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates. All the p-values are for tests against two-sided alternatives.

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.

服用 2 時間後の評価完了後にそれぞれ規定されたレスキュー治療又は再発治療のための治験薬の追加服用又は再服用をしてもよいこととした。

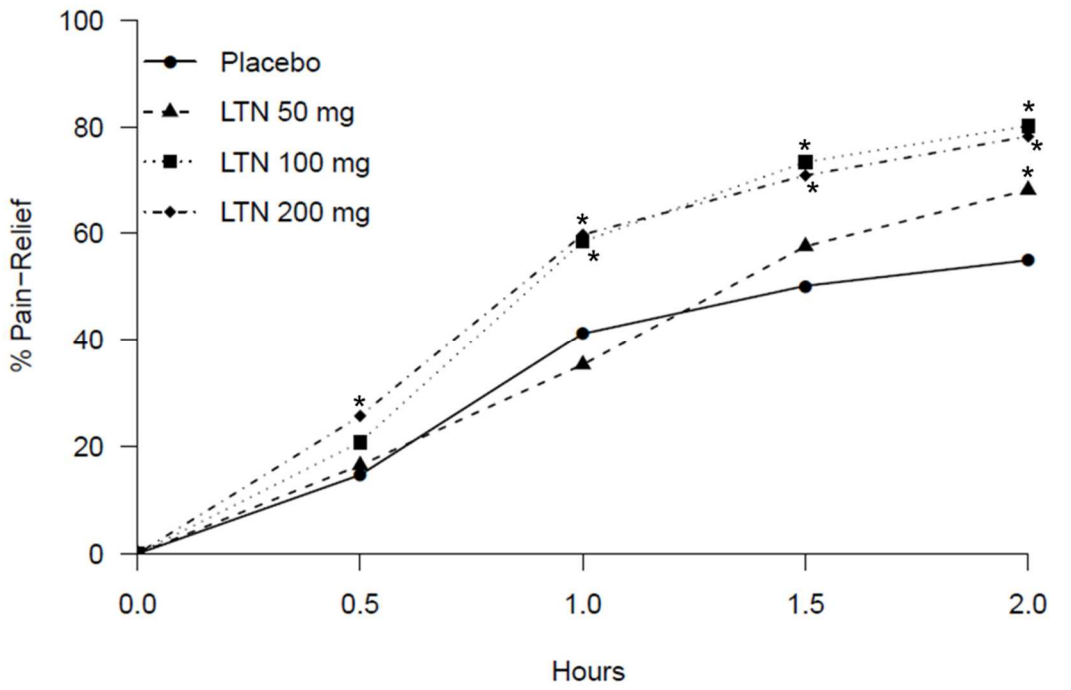
LAIH 試験

各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした服用後 2 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛改善割合の推移を図 2.7.3.3-10 に、服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-37 に示す。

各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で同程度であった。

頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間後から、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から、ラスミジタン 50 mg 群では服用 2 時間後から服用 4 時間後にプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-37）。



Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat.

* $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-10. 服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

表 2.7.3.3-37. 服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Pain relief, Nt n (%)	Treatment			
	Placebo (N = 211)	LTN 50 mg (N = 85)	LTN 100 mg (N = 207)	LTN 200 mg (N = 179)
0.5 hours	211 31 (14.7)	85 14 (16.5)	207 43 (20.8)	179 46 (25.7) [a]
1 hour	211 87 (41.2)	85 30 (35.3)	207 121 (58.5) [a]	179 107 (59.8) [a]
1.5 hours	211 106 (50.2)	85 49 (57.6)	207 152 (73.4) [a]	179 127 (70.9) [a]
2 hours	211 116 (55.0)	85 58 (68.2) [a]	207 166 (80.2) [a]	179 140 (78.2) [a]
3 hours	211 120 (56.9)	85 59 (69.4) [a]	207 172 (83.1) [a]	179 146 (81.6) [a]
4 hours	211 133 (63.0)	85 66 (77.6) [a]	207 174 (84.1) [a]	179 150 (83.8) [a]
24 hours	211 157 (74.4)	85 58 (68.2)	207 150 (72.5)	179 126 (70.4)
48 hours	211 167 (79.1)	85 58 (68.2)	207 152 (73.4)	179 130 (72.6)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint. Percentage of response is calculated by n/Nt*100%.

a $p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

頭痛改善までの時間（各評価時点での評価）

ITT 集団を対象とした、各評価時点（第 2.7.3.1.2.3 項）での評価に基づく頭痛改善までの時間の中央値は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも数値的に短かった（LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.55）。

- プラセボ群、1.50（95% CI 1.00, 2.00）時間
- ラスミジタン 50 mg 群、1.50（95% CI - , - ）時間
- ラスミジタン 100 mg 群、1.00（95% CI - , - ）時間
- ラスミジタン 200 mg 群、1.00（95% CI - , - ）時間

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）

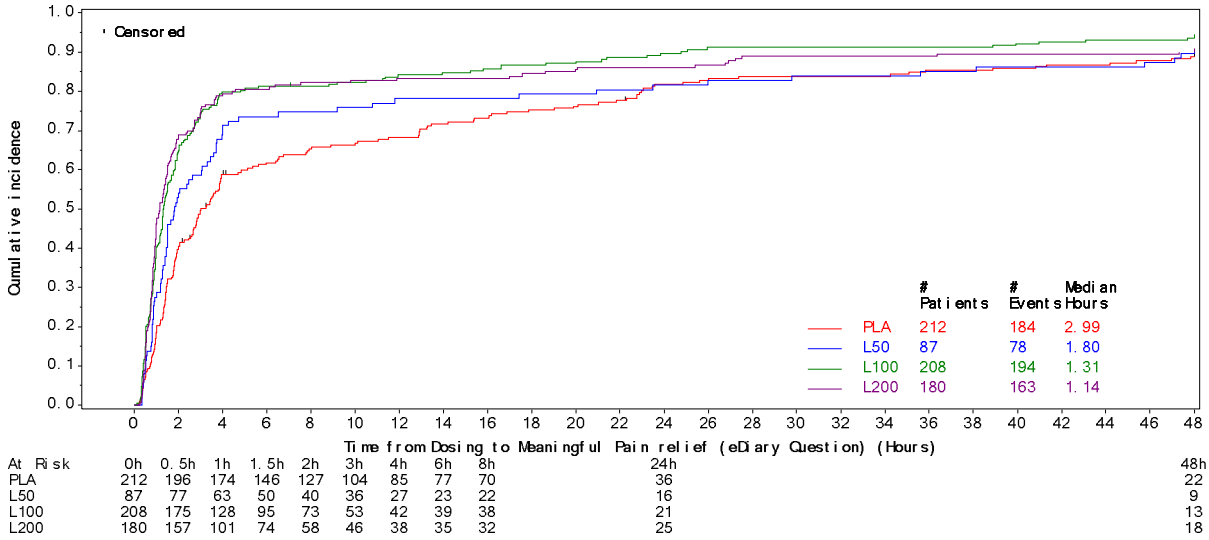
mITT 集団を対象とした意味のある頭痛改善までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-11 に示す。

意味のある頭痛改善が得られた時点は、電子患者日誌の「意味のある頭痛改善が得られたか」の質問に被験者が Yes と回答した場合に、被験者に意味のある頭痛改善が得られた時点を入力するように依頼し、被験者が回答した時点に基づいた。

電子患者日誌の記録による意味のある頭痛改善までの時間の中央値は、ラスミジタンの全投与群でプラセボ群よりも数値的に短かった。

- プラセボ群、2.99（95% CI 2.61, 3.88）時間
- ラスミジタン 50 mg 群、1.80（95% CI 1.45, 3.05）時間
- ラスミジタン 100 mg 群、1.31（95% CI 1.15, 1.54）時間
- ラスミジタン 200 mg 群、1.14（95% CI 0.99, 1.42）時間

電子患者日誌の記録による Kaplan-Meier 法に基づいた服用 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、24、48 時間後に意味のある頭痛改善が認められた被験者の割合を付録表 2.7.3.6-3 に示す。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; L50 = Lasmiditan 50 mg; L100 = Lasmiditan 100 mg; L200 = Lasmiditan 200 mg; PLA = Placebo.

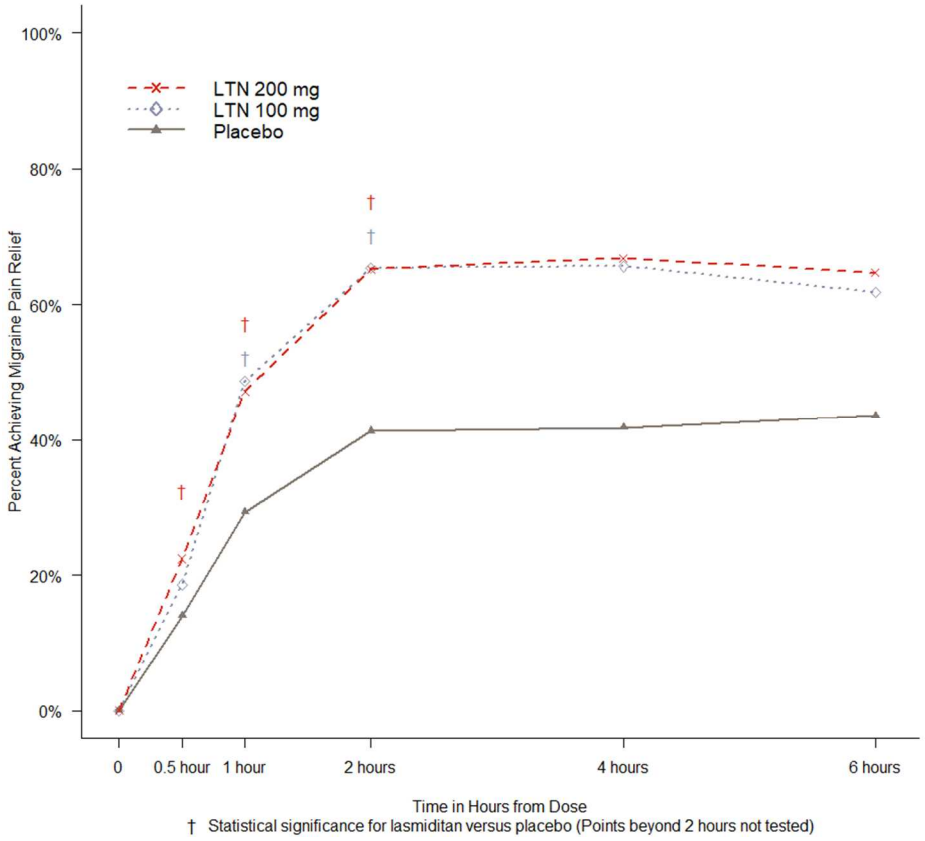
図 2.7.3.3-11. 電子患者日誌の記録による意味のある頭痛改善までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIJ 試験

各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした、治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち最初の発作に対する服用 6 時間後までのラスミジタンの各用量群とプラセボ群の頭痛消失割合の推移を図 2.7.3.3-12 に、服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-38 に示す。

頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン群でプラセボ群より高く、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間後から、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後からプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた（表 2.7.3.3-38）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan.

図 2.7.3.3-12. 最初の片頭痛発作時の服用 6 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

表 2.7.3.3-38. 最初の片頭痛発作時の服用 48 時間後までの各評価時点で頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ Pain relief, n (%)	Placebo (N = 443)	LTN 100 mg (N = 419)	LTN 200 mg (N = 434)
0.5 hours	62 (14.0)	78 (18.6)	97 (22.4) [a]
1 hour	130 (29.3)	204 (48.7) [a]	205 (47.2) [a]
2 hours	183 (41.3)	274 (65.4) [a]	283 (65.2) [a]
4 hours	185 (41.8)	275 (65.6)	290 (66.8)
6 hours	193 (43.6)	259 (61.8)	281 (64.7)
24 hours	175 (39.5)	223 (53.2)	243 (56.0)
48 hours	175 (39.5)	182 (43.4)	211 (48.6)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.

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

a　$p<0.05$ compared to placebo by logistic regression analysis with treatment, region as factors.

服用 4、6、24、48 時間後の時点では検定を実施していない。

2.7.3.3.2.7　片頭痛の随伴症状が認められた被験者の割合

本項には、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

初回服用 2 時間後の片頭痛の随伴症状が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後の片頭痛の随伴症状（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）が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-39 に示す。

初回服用 2 時間後に悪心及び嘔吐が認められた被験者の割合には、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、ラスミジタン群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

初回服用 2 時間後に音過敏及び光過敏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の全用量群で低かった。

表 2.7.3.3-39. 初回服用 2 時間後に片頭痛の随伴症状が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 554)	LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Nausea, n/N2 (%)	**127/471 (27.0)**	**114/477 (23.9)**	**106/462 (22.9)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.1)
P-value versus placebo		.276	.153
Vomiting, n/N2 (%)	**8/471 (1.7)**	**13/477 (2.7)**	**9/462 (1.9)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.6 (0.7, 4.0)	1.2 (0.4, 3.0)
P-value versus placebo		.286	.773
Phonophobia, n/N2 (%)	**180/471 (38.2)**	**136/477 (28.5)**	**136/462 (29.4)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.6 (0.5, 0.8)	0.7 (0.5, 0.9)
P-value versus placebo		.002	.005
Photophobia, n/N2 (%)	**260/471 (55.2)**	**174/477 (36.5)**	**176/462 (38.1)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.5 (0.4, 0.6)	0.5 (0.4, 0.6)
P-value versus placebo		< .001	< .001

LAHK	Placebo (N = 576)	LTN 50 mg (N = 598)	LTN 100 mg (N = 571)	LTN 200 mg (N = 565)
Nausea, n/N2 (%)	**111/516 (21.5)**	**125/536 (23.3)**	**103/513 (20.1)**	**105/503 (20.9)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.1 (0.8, 1.5)	0.9 (0.7, 1.3)	1.0 (0.7, 1.3)
P-value versus placebo		.443	.629	.834
Vomiting, n/N2 (%)	**5/516 (1.0)**	**10/536 (1.9)**	**4/513 (0.8)**	**8/503 (1.6)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.9 (0.7, 5.7)	0.8 (0.2, 3.0)	1.7 (0.5, 5.1)
P-value versus placebo		.229	.749	.373
Phonophobia, n/N2 (%)	**208/516 (40.3)**	**170/536 (31.7)**	**143/513 (27.9)**	**134/503 (26.6)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.7 (0.5, 0.9)	0.6 (0.4, 0.8)	0.5 (0.4, 0.7)
P-value versus placebo		.004	<.001	<.001
Photophobia, n/N2 (%)	**267/516 (51.7)**	**230/536 (42.9)**	**191/513 (37.2)**	**174/503 (34.6)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.7 (0.6, 0.9)	0.6 (0.4, 0.7)	0.5 (0.4, 0.6)
P-value versus placebo		.005	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a 2-sided test from a logistic regression model with treatment group and use of migraine preventive as covariates.

初回服用 2 時間後までの各時点で片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者の割合

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後までの各時点で片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者の割合を以下に示す。初回服用後 48 時間までの結果は第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR Table 14.2.3.54 及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR Table 14.2.3.3.1 を参照。

悪心	表 2.7.3.3-40
嘔吐	表 2.7.3.3-41
音過敏	表 2.7.3.3-42
光過敏	表 2.7.3.3-43

悪心及び嘔吐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。初回服用 2 時間後に悪心及び嘔吐が認められなかった被験者の割合に、ラスミジタン群とプラセボ群の間で差は認められなかった。

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。初回服用 2 時間後に音過敏及び光過敏が認められなかった被験者の割合は、プラセボ群に比べてラスミジタン群の全用量群で高かった。

表 2.7.3.3-40. 初回服用 2 時間後までの各時点で悪心が認められなかった被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment			
LAHJ	**Placebo (N = 554)**		**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Nausea free, n (%)				
0.5 hours	275 (49.6)		295 (52.5)	283 (51.0)
1 hour	321 (57.9)		321 (57.1)	318 (57.3)
1.5 hours	335 (60.5)		355 (63.2)	332 (59.8)
2 hours	344 (62.1)		363 (64.6)	356 (64.1)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			1.1 (0.9, 1.4)	1.1 (0.9, 1.4)
P-value versus placebo			0.386	0.470
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Nausea free, n (%)				
0.5 hours	307 (53.3)	310 (51.8)	293 (51.3)	319 (56.5)
1 hour	360 (62.5)	339 (56.7)	357 (62.5)	351 (62.1)
1.5 hours	376 (65.3)	380 (63.5)	385 (67.4)	368 (65.1)
2 hours	405 (70.3)	411 (68.7)	410 (71.8)	398 (70.4)
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.9 (0.7, 1.2)	1.1 (0.8, 1.4)	1.0 (0.8, 1.3)
P-value versus placebo		0.522	0.622	0.992

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.

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

当該評価時点で各症状が認められなかった被験者数を分子とし、ITT 集団の被験者数を分母とした。

表 2.7.3.3-41. 初回服用 2 時間後までの各時点で嘔吐が認められなかった被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment			
LAHJ	**Placebo (N = 554)**		**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Vomiting free, n (%)				
0.5 hours	432 (78.0)		445 (79.2)	426 (76.8)
1 hour	445 (80.3)		457 (81.3)	439 (79.1)
1.5 hours	459 (82.9)		465 (82.7)	450 (81.1)
2 hours	463 (83.6)		464 (82.6)	453 (81.6)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			0.9 (0.7, 1.3)	0.9 (0.6, 1.2)
P-value versus placebo			0.653	0.397
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Vomiting free, n (%)				
0.5 hours	480 (83.3)	500 (83.6)	468 (82.0)	478 (84.6)
1 hour	507 (88.0)	505 (84.4)	490 (85.8)	478 (84.6)
1.5 hours	500 (86.8)	510 (85.3)	487 (85.3)	480 (85.0)
2 hours	511 (88.7)	526 (88.0)	509 (89.1)	495 (87.6)
Odds ratio (95% CI) versus placebo		0.9 (0.7, 1.3)	1.0 (0.7, 1.5)	0.9 (0.6, 1.3)
P-value versus placebo		0.692	0.822	0.540

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a two-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.
当該評価時点で各症状が認められなかった被験者数を分子とし、ITT 集団の被験者数を分母とした。

表 2.7.3.3-42. 初回服用 2 時間後までの各時点で音過敏が認められなかった被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment			
LAHJ	**Placebo (N = 554)**		**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Phonophobia free, n (%)				
0.5 hours	201 (36.3)		199 (35.4)	212 (38.2)
1 hour	240 (43.3)		275 (48.9)	268 (48.3)
1.5 hours	265 (47.8)		315 (56.0)	301 (54.2)
2 hours	291 (52.5)		341 (60.7)	326 (58.7)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			1.4 (1.1, 1.8)	1.3 (1.0, 1.6)
P-value versus placebo			0.006	0.037
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Phonophobia free, n (%)				
0.5 hours	205 (35.6)	235 (39.3)	216 (37.8)	223 (39.5)
1 hour	261 (45.3)	294 (49.2)	282 (49.4)	294 (52.0)
1.5 hours	287 (49.8)	329 (55.0)	323 (56.6)	339 (60.0)
2 hours	308 (53.5)	366 (61.2)	370 (64.8)	369 (65.3)
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.4 (1.1, 1.7)	1.6 (1.3, 2.0)	1.6 (1.3, 2.1)
P-value versus placebo		0.008	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a two-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.
当該評価時点で各症状が認められなかった被験者数を分子とし、ITT 集団の被験者数を分母とした。

表 2.7.3.3-43. 初回服用 2 時間後までの各時点で光過敏が認められなかった被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment			
LAHJ	**Placebo (N = 554)**		**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Photophobia free, n (%)				
0.5 hours	110 (19.9)		144 (25.6)	144 (25.9)
1 hour	152 (27.4)		225 (40.0)	205 (36.9)
1.5 hours	181 (32.7)		267 (47.5)	243 (43.8)
2 hours	211 (38.1)		303 (53.9)	286 (51.5)
Odds ratio (95% CI) versus placebo			1.9 (1.5, 2.4)	1.7 (1.4, 2.2)
P-value versus placebo			<.001	<.001
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Photophobia free, n (%)				
0.5 hours	134 (23.3)	149 (24.9)	150 (26.3)	168 (29.7)
1 hour	180 (31.3)	210 (35.1)	217 (38.0)	235 (41.6)
1.5 hours	220 (38.2)	260 (43.5)	263 (46.1)	284 (50.3)
2 hours	249 (43.2)	306 (51.2)	322 (56.4)	329 (58.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.4 (1.1, 1.7)	1.7 (1.3, 2.1)	1.8 (1.4, 2.3)
P-value versus placebo		0.007	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a two-sided test from a logistic regression model with treatment group and background use of medication to reduce the frequency of migraines as covariates.
当該評価時点で各症状が認められなかった被験者数を分子とし、ITT 集団の被験者数を分母とした。

初回服用 2 時間後の MBS として選択された各症状の消失が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後に MBS として選択された各症状（悪心、音過敏、光過敏）の消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-44 に示す。

MBS として選択された悪心、音過敏、光過敏の消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれも、プラセボ群に比べてラスミジタンの全用量群で高かった。

表 2.7.3.3-44. 初回服用 2 時間後に MBS として選択された症状の消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	**Treatment**		
	Placebo (N = 554)	**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Nausea free, n (%)	**41/120 (34.2)**	**50/128 (39.1)**	**61/128 (47.7)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.2 (0.7, 2.1)	1.8 (1.1, 2.9)
P-value versus placebo		.429	.031
Phonophobia free, n (%)	**39/115 (33.9)**	**57/130 (43.8)**	**40/105 (38.1)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.5 (0.9, 2.6)	1.2 (0.7, 2.1)
P-value versus placebo		.114	.526
Photophobia free, n (%)	**72/282 (25.5)**	**112/264 (42.4)**	**108/283 (38.2)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		2.1 (1.5, 3.0)	1.8 (1.3, 2.6)
P-value versus placebo		< .001	.001

LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Nausea free, n (%)	**55/135 (40.7)**	**57/136 (41.9)**	**58/120 (48.3)**	**55/111 (49.5)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.0 (0.6, 1.7)	1.3 (0.8, 2.2)	1.4 (0.9, 2.4)
P-value versus placebo		.886	.246	.165
Phonophobia free, n (%)	**48/127 (37.8)**	**53/116 (45.7)**	**59/115 (51.3)**	**63/121 (52.1)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.4 (0.8, 2.3)	1.7 (1.0, 2.9)	1.8 (1.1, 3.0)
P-value versus placebo		.200	.039	.025
Photophobia free, n (%)	**82/287 (28.6)**	**114/298 (38.3)**	**118/300 (39.3)**	**131/287 (45.6)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		1.5 (1.1, 2.2)	1.6 (1.2, 2.3)	2.1 (1.5, 2.9)
P-value versus placebo		.017	.006	< .001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.

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.

Percentages for patients achieving symptom free are based on the number of patients who chose that symptom as most bothersome at baseline.

LAIH 試験

服用 2 時間後までの各時点で片頭痛の随伴症状が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした服用 2 時間後までの各時点で片頭痛の随伴症状（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）が認められた被験者の割合を以下に示す。服用後 48 時間までの結果は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.47 を参照。各時点で片頭痛の随伴症状が認められなかった被験者の割合の結果は、CSR Table LAIH.14.48 参照。

悪心	表 2.7.3.3-45
嘔吐	表 2.7.3.3-46
音過敏	表 2.7.3.3-47
光過敏	表 2.7.3.3-48

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服用 2 時間後までおおむね減少した。治験薬服用前に嘔吐が認められた被験者はいずれの投与群でも少なかった（0～0.6%）。

表 2.7.3.3-45. 服用 2 時間後までの各時点で悪心が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Presence of Nausea, Nt n (%) [a]	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Predose	212 66 (31.1)	87 26 (29.9)	208 56 (26.9)	180 45 (25.0)
0.5 hours	210 63 (30.0)	82 25 (30.5)	208 50 (24.0)	175 49 (28.0)
1 hour	211 53 (25.1)	82 22 (26.8)	201 42 (20.9)	173 45 (26.0)
1.5 hours	207 43 (20.8)	82 20 (24.4)	201 37 (18.4)	171 47 (27.5)
2 hours	208 44 (21.2)	86 14 (16.3)	203 36 (17.7)	171 35 (20.5)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.73 (0.37, 1.41)	0.80 (0.49, 1.31)	0.96 (0.58, 1.58)
P-value versus placebo [b]		0.342	0.377	0.862

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.

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 2.7.3.3-46. 服用 2 時間後までの各時点で嘔吐が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Presence of Vomiting, Nt n (%) [a]	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Predose	212 0 (0)	87 0 (0)	208 1 (0.5)	180 1 (0.6)
0.5 hours	210 1 (0.5)	82 0 (0)	208 0 (0)	175 1 (0.6)
1 hour	211 2 (0.9)	82 1 (1.2)	201 0 (0)	173 3 (1.7)
1.5 hours	207 4 (1.9)	82 0 (0)	201 1 (0.5)	171 2 (1.2)
2 hours	208 2 (1.0)	86 2 (2.3)	203 1 (0.5)	171 0 (0)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		NA	NA	NA
P-value versus placebo [b]		NA	NA	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; 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 2.7.3.3-47. 服用 2 時間後までの各時点で音過敏が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Presence of Phonophobia, Nt n (%) [a]	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Predose	212 51 (24.1)	87 22 (25.3)	208 61 (29.3)	180 56 (31.1)
0.5 hours	210 38 (18.1)	82 19 (23.2)	208 48 (23.1)	175 44 (25.1)
1 hour	211 36 (17.1)	82 17 (20.7)	201 36 (17.9)	173 35 (20.2)
1.5 hours	207 31 (15.0)	82 9 (11.0)	201 31 (15.4)	171 29 (17.0)
2 hours	208 34 (16.3)	86 9 (10.5)	203 26 (12.8)	171 23 (13.5)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.60 (0.27, 1.31)	0.75 (0.43, 1.30)	0.79 (0.45, 1.41)
P-value versus placebo [b]		0.199	0.305	0.426

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.
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 2.7.3.3-48. 服用 2 時間後までの各時点で光過敏が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Presence of Photophobia, Nt n (%) [a]	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Predose	212 117 (55.2)	87 35 (40.2)	208 104 (50.0)	180 82 (45.6)
0.5 hours	210 101 (48.1)	82 31 (37.8)	208 86 (41.3)	175 75 (42.9)
1 hour	211 85 (40.3)	82 27 (32.9)	201 65 (32.3)	173 66 (38.2)
1.5 hours	207 77 (37.2)	82 20 (24.4)	201 54 (26.9)	171 45 (26.3)
2 hours	208 64 (30.8)	86 19 (22.1)	203 47 (23.2)	171 38 (22.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.64 (0.35, 1.15)	0.68 (0.44, 1.05)	0.64 (0.40, 1.02)
P-value versus placebo [b]		0.135	0.080	0.061

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.
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.

服用 2 時間後の MBS として選択された各症状の消失が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした服用 2 時間後に MBS として選択された各症状（悪心、音過敏、光過敏）の消失が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-49 に示す。

服用 2 時間後に MBS として選択された各症状の消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン群でプラセボ群より数値的に高かった。

表 2.7.3.3-49. 服用 2 時間後に MBS として選択された症状の消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH	Treatment			
	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg
Nausea free	**N = 48**	**N = 24**	**N = 37**	**N = 37**
2 hours Postdose, Nt n (%) [a]	48 20 (41.7)	24 13 (54.2)	37 20 (54.1)	37 23 (62.2)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		1.72 (0.64, 4.64)	1.70 (0.71, 4.06)	2.31 (0.96, 5.56)
P-value versus placebo [b]		0.286	0.232	0.063
Phonophobia free	**N = 18**	**N = 10**	**N = 34**	**N = 25**
2 hours Postdose, Nt n (%) [a]	18 10 (55.6)	10 6 (60.0)	34 21 (61.8)	25 15 (60.0)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		1.27 (0.26, 6.19)	1.36 (0.42, 4.39)	1.29 (0.37, 4.49)
P-value versus placebo [b]		0.769	0.608	0.684
Photophobia free	**N = 91**	**N = 26**	**N = 80**	**N = 60**
2 hours Postdose, Nt n (%) [a]	91 43 (47.3)	26 14 (53.8)	80 47 (58.8)	60 35 (58.3)
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		1.31 (0.54, 3.13)	1.57 (0.85, 2.88)	1.55 (0.80, 2.99)
P-value versus placebo [b]		0.551	0.146	0.195

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; 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.

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.

2.7.3.3.2.8 日常生活への支障度

LAHJ 試験及び LAHK 試験

日常生活への支障度は、被験者に 4 段階のスケールで質問を行い評価した（第 2.7.3.1.2.3 項）。ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-50 に示す。

日常生活への支障度に対する回答の分布には、ラスミジタンの全用量群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

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でプラセボ群より高かった。

ベースライン後の全評価時点の日常生活への支障度の結果は、第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験 CSR Table 14.2.3.8 及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験 CSR Table 14.2.3.8 を参照。

表 2.7.3.3-50. 初回服用 2 時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合
（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 554)	LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Patients with rating, n (%)	471	477	462
Not at all (0)	119 (21.5)	181 (32.2)	180 (32.4)
Mild interference (1)	156 (28.2)	137 (24.4)	115 (20.7)
Marked interference (2)	122 (22.0)	95 (16.9)	92 (16.6)
Need complete bed rest (3)	74 (13.4)	64 (11.4)	75 (13.5)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001

LAHK	Placebo (N = 576)	LTN 50 mg (N = 598)	LTN 100 mg (N = 571)	LTN 200 mg (N = 565)
Patients with rating, n (%)	516	536	513	503
Not at all (0)	143 (24.8)	187 (31.3)	193 (33.8)	209 (37.0)
Mild interference (1)	161 (28.0)	165 (27.6)	177 (31.0)	145 (25.7)
Marked interference (2)	139 (24.1)	108 (18.1)	91 (15.9)	92 (16.3)
Need complete bed rest (3)	73 (12.7)	76 (12.7)	52 (9.1)	57 (10.1)
P-value versus placebo	—	.019	<.001	<.001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group.
Disability was measured with question on degree of interference in normal activities due to migraine; 4-point scale: not at all (0); mild interference (1); marked interference (2); and need complete bed rest (3).
P-value is from a Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for background use of medication to reduce the frequency of migraines.

浮動性めまい、錯感覚、傾眠の TEAE の有無別の日常生活への支障度の部分集団解析

LAHJ 試験及び LAHK 試験で最も多くみられた TEAE である浮動性めまい、錯感覚及び傾眠（基本語）の日常生活への支障度への影響を評価するため、これらの TEAE 発現の有無別の部分集団解析を行い、初回服用 2 時間後の日常生活への支障度を評価した。

TEAE とは治験薬服用から 48 時間以内に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象とした（CTD 第 2.7.4.1 項）。なお、治験薬服用からこれらの事象の発現時期の中央値は以下であった。

- 浮動性めまい、0.6 時間
- 錯感覚、0.5 時間
- 傾眠、0.7 時間

これらの TEAE 発現の有無別の初回服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合を表 2.7.3.3-51 に示す。

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。

表 2.7.3.3-51. 浮動性めまい、錯感覚、傾眠の発現の有無別の初回服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

TEAE	発現	Disability Rating	Percent with Rating at 2 Hours Postdose, n (%)				P-value[a]
			PBO	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	
浮動性めまい	あり	Not at all (0)	5/34 (14.7)	18/56 (32.1)	60/182 (33.0)	64/200 (32.0)	
		Any interference (1, 2, or 3)	24/34 (70.6)	33/56 (58.9)	99/182 (54.4)	112/200 (56.0)	
	なし	Not at all (0)	257/1096 (23.4)	169/542 (31.2)	314/951 (33.0)	325/920 (35.3)	
		Any interference (1, 2, or 3)	701/1096 (64.0)	316/542 (58.3)	517/951 (54.4)	464/920 (50.4)	.657
錯感覚	あり	Not at all (0)	1/18 (5.6)	7/16 (43.8)	23/64 (35.9)	39/89 (43.8)	
		Any interference (1, 2, or 3)	14/18 (77.8)	9/16 (56.3)	36/64 (56.3)	43/89 (48.3)	
	なし	Not at all (0)	261/1112 (23.5)	180/582 (30.9)	351/1069 (32.8)	350/1031 (33.9)	
		Any interference (1, 2, or 3)	711/1112 (63.9)	340/582 (58.4)	580/1069 (54.3)	533/1031 (51.7)	.287
傾眠	あり	Not at all (0)	10/26 (38.5)	13/33 (39.4)	19/59 (32.2)	30/64 (46.9)	
		Any interference (1, 2, or 3)	16/26 (61.5)	18/33 (54.5)	31/59 (52.5)	27/64 (42.2)	
	なし	Not at all (0)	252/1104 (22.8)	174/565 (30.8)	355/1074 (33.1)	359/1056 (34.0)	
		Any interference (1, 2, or 3)	709/1104 (64.2)	331/565 (58.6)	585/1074 (54.5)	549/1056 (52.0)	.582

Abbreviations: ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; PBO = placebo; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a P-value from test of presence/absence of adverse event-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, presence/absence of adverse event, treatment, and interaction.

LAIH 試験

ITT 集団を対象とした服用 2 時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-52 に示す。

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、また 100 及び 50 mg 群でプラセボ群より数値的に高かった。

ベースライン後の全評価時点の片頭痛の日常生活への支障度の結果は、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table 11.23 を参照。

表 2.7.3.3-52. 服用 2 時間後に日常生活への支障が認められた被験者の割合
（ITT 集団）（LAIH 試験）

	Treatment			
	Placebo (N = 212)	**LTN 50 mg (N = 87)**	**LTN 100 mg (N = 208)**	**LTN 200 mg (N = 180)**
Participants with rating, n (%)				
Not at All (0)	40 (18.9)	22 (25.3)	51 (24.5)	49 (27.2)
Mild Interference (1)	125 (59.0)	49 (56.3)	123 (59.1)	99 (55.0)
Marked Interference (2)	39 (18.4)	13 (14.9)	26 (12.5)	22 (12.2)
Completely, Needs Bed Rest (3)	4 (1.9)	2 (2.3)	3 (1.4)	1 (0.6)
Responder Nr n (%)	206 38 (18.4)	85 21 (24.7)	201 51 (25.4)	171 49 (28.7)
Odds Ratio (95% CI) [a]		1.44 (0.79, 2.64)	1.50 (0.94, 2.41)	1.80 (1.11, 2.92)
P-value versus placebo [a]		0.233	0.092	0.017

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT= intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants meeting criteria at the given time point.
Responder is defined as score = 0 at 2 hours postdose time point. Patients with 0 severity at baseline are excluded from the analysis.
a Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
Nr: Number of subjects for responder analysis with severity > 0 at baseline and non-missing response at each timepoint.

浮動性めまい及び傾眠の TEAE の有無別の日常生活への支障度の部分集団解析

治験実施中に盲検下で実施した安全性評価で最も多くみられた TEAE である浮動性めまい及び傾眠（基本語）の日常生活への支障度への影響を評価するため、これらの TEAE 発現の有無別の部分集団解析を行い、服用 2 時間後の日常生活への支障度を評価した。

TEAE は治験薬服用から 48 時間以内に新たに発現又は重症度が悪化した有害事象とした（CTD 第 2.7.4.1 項）。なお、ラスミジタン群での治験薬服用からこれらの事象の発現時期の中央値は以下であった。

- 浮動性めまい、0.6 時間（Q1：0.5 時間、Q3：1.0 時間）
- 傾眠、0.9 時間（Q1：0.5 時間、Q3：1.6 時間）

mITT 集団を対象とした、これらの TEAE 発現の有無別の服用 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を表 2.7.3.3-53 に示す。

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。

また、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。

表 2.7.3.3-53. 浮動性めまい及び傾眠の発現の有無別の服用 2 時間後に「支障なし（0）」と評価した被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

TEAE		Percent with Rating with Not at all at 2 Hours Postdose								P-value[a]
		PBO		LTN 50 mg		LTN 100 mg		LTN 200 mg		
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Dizziness	Yes	7	1 (14.3)	17	9 (52.9)	76	19 (25.0)	88	28 (31.8)	
	No	198	37 (18.7)	66	11 (16.7)	124	32 (25.8)	82	21 (25.6)	0.065
Somnolence	Yes	11	0 (0.0)	7	1 (14.3)	43	11 (25.6)	40	16 (40.0)	
	No	194	38 (19.6)	76	19 (25.0)	157	40 (25.5)	130	33 (25.4)	-

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT= modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in each subgroup; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup). Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment-by-subgroup interaction. p-value was not calculated as no participants reported no disability at 2 hours postdose in placebo group in somnolence subgroup analysis.

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

mITT 集団を対象に、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。

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 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.62）。

LAIJ 試験

ITT 集団を対象とした、治験薬で治療した 4 回の片頭痛発作のうち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（表 2.7.3.2-1）。

2.7.3.3.2.9 患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）

本項には、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

ITT 集団を対象とした初回服用 2 時間後の PGI-C に対する回答の割合を表 2.7.3.3-54 に示す。

初回服用 2 時間後の PGI-C に対する被験者の回答の分布には、ラスミジタンの全用量群でプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められた。

LAHJ 試験及び LAHK 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で高かった。

表 2.7.3.3-54. 初回服用 2 時間後の PGI-C に対する回答の割合（ITT 集団）
（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	Treatment		
	Placebo (N = 554)	LTN 100 mg (N = 562)	LTN 200 mg (N = 555)
Patients with rating, n (%)			
Very much better	34 (6.1)	54 (9.6)	57 (10.3)
Much better	87 (15.7)	155 (27.6)	153 (27.6)
A little better	159 (28.7)	153 (27.2)	143 (25.8)
No change	146 (26.4)	83 (14.8)	60 (10.8)
A little worse	28 (5.1)	16 (2.8)	31 (5.6)
Much worse	14 (2.5)	8 (1.4)	13 (2.3)
Very much worse	3 (0.5)	8 (1.4)	5 (0.9)
Missing	83 (15.0)	85 (15.1)	93 (16.8)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001

LAHK	Placebo (N = 576)	LTN 50 mg (N = 598)	LTN 100 mg (N = 571)	LTN 200 mg (N = 565)
Patients with rating, n (%)				
Very much better	46 (8.0)	66 (11.0)	74 (13.0)	82 (14.5)
Much better	115 (20.0)	153 (25.6)	161 (28.2)	158 (28.0)
A little better	162 (28.1)	175 (29.3)	163 (28.5)	155 (27.4)
No change	152 (26.4)	98 (16.4)	75 (13.1)	70 (12.4)
A little worse	25 (4.3)	29 (4.8)	27 (4.7)	20 (3.5)
Much worse	15 (2.6)	11 (1.8)	10 (1.8)	13 (2.3)
Very much worse	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.9)
Missing	60 (10.4)	62 (10.4)	58 (10.2)	62 (11.0)
P-value versus placebo	—	<.001	<.001	<.001

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; N = total number of patients in each group; PGIC = Patient Global Impression of Change.
PGIC is measured on a 7-point scale from “very much better” to “very much worse.”
P-value is from a Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for background use of medication to reduce the frequency of migraine attacks.

浮動性めまい、錯感覚、傾眠の TEAE の有無別の PGI-C の部分集団解析

LAHJ 試験及び LAHK 試験で最も多くみられた TEAE である浮動性めまい、錯感覚及び傾眠（基本語）の PGI-C への影響を評価するため、これらの TEAE 発現の有無別の部分集団解析を行い、初回服用 2 時間後の日常生活への支障度を評価した。TEAE の定義及び治験薬服用から発現までの時間の中央値は第 2.7.3.3.2.8 項を参照。

これらの TEAE 発現の有無別の初回服用 2 時間後に片頭痛に対する 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を表 2.7.3.3-55 に示す。

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。

表 2.7.3.3-55. 浮動性めまい、錯感覚、傾眠の発現の有無別の初回服用 2 時間後に PGI-C 改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

TEAE	発現	PGIC Rating	Percent with Rating at 2 Hours Postdose, n (%)				P-value[a]
			PBO	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	
浮動性めまい	あり	Very much or much better	7/31 (22.6)	20/51 (39.2)	68/161 (42.2)	83/179 (46.4)	
		All other ratings[b]	22/31 (71.0)	31/51 (60.8)	91/161 (56.5)	93/179 (52.0)	
	なし	Very much or much better	275/994 (27.7)	199/496 (40.1)	376/854 (44.0)	367/808 (45.4)	
		All other ratings[b]	683/994 (68.7)	286/496 (57.7)	455/854 (53.3)	422/808 (52.2)	.932
錯感覚	あり	Very much or much better	4/18 (22.2)	7/16 (43.8)	29/60 (48.3)	45/82 (54.9)	
		All other ratings[b]	11/18 (61.1)	9/16 (56.3)	30/60 (50.0)	37/82 (45.1)	
	なし	Very much or much better	278/1007 (27.6)	212/531 (39.9)	415/955 (43.5)	405/905 (44.8)	
		All other ratings[b]	694/1007 (68.9)	308/531 (58.0)	516/955 (54.0)	478/905 (52.8)	.881
傾眠	あり	Very much or much better	15/26 (57.7)	15/31 (48.4)	22/52 (42.3)	33/57 (57.9)	
		All other ratings[b]	11/26 (42.3)	16/31 (51.6)	28/52 (53.8)	24/57 (42.1)	
	なし	Very much or much better	267/999 (26.7)	204/516 (39.5)	422/963 (43.8)	417/930 (44.8)	
		All other ratings[b]	694/999 (69.5)	301/516 (58.3)	518/963 (53.8)	491/930 (52.8)	.076

Abbreviations: ITT= intent-to-treat; LTN = lasmiditan; n = number of patients in each subgroup; PBO = placebo; PGIC = Patient Global Impressions of Change; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a P-value from test of presence/absence of adverse event-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, presence/absence of adverse event, treatment, and interaction.

b All other ratings from “a little better” to “very much worse”.

LAIH 試験

ITT 集団を対象とした服用 2 時間及び 24 時間後の PGI-C 改善が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-56 に示す。

服用 2 時間及び 24 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で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3.3-56. 服用 2 時間及び 24 時間後の PGI-C 改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Responder at 2 hours post-dose, n (%)	50 (23.6)	31 (35.6)	93 (44.7)	87 (48.3)
Odds Ratio (95% CI)		1.78 (1.04, 3.07)	2.67 (1.75, 4.06)	3.27 (2.11, 5.06)
P-value versus placebo		0.037	<.001	<.001
Responder at 24 hours post-dose, n (%)	45 (21.2)	31 (35.6)	76 (36.5)	65 (36.1)
Odds Ratio (95% CI)		2.22 (1.26, 3.92)	2.36 (1.51, 3.70)	2.35 (1.48, 3.75)
P-value versus placebo		0.006	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; PGI-C = patient global impression of change.
Responder is defined as top two categories, "very much better" and "much better". Odds ratio, 95% CI and p-value from logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.

浮動性めまい及び傾眠の TEAE の有無別の PGI-C の部分集団解析

治験実施中に盲検下で実施した安全性評価で最も多くみられた TEAE である浮動性めまい及び傾眠（基本語）の PGI-C への影響を評価するため、これらの TEAE 発現の有無別の部分集団解析を行い、服用 2 時間後の日常生活への支障度を評価した。TEAE の定義及び治験薬服用から発現までの時間の中央値は第 2.7.3.3.2.8 項を参照。

mITT 集団を対象とした、これらの TEAE 発現の有無別の服用 2 時間後に片頭痛に対する 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を表 2.7.3.3-57 に示す。

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。

また、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で服用 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。

表 2.7.3.3-57. 浮動性めまい及び傾眠の発現の有無別の初回服用 2 時間後に PGI-C 改善が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

TEAE		Percent with Rating with Very much or much better at 2 Hours Postdose								P-value[a]
		PBO		LTN 50 mg		LTN 100 mg		LTN 200 mg		
		N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	
Dizziness	Yes	7	2 (28.6)	17	11 (64.7)	77	37 (48.1)	88	47 (53.4)	
	No	200	48 (24.0)	67	19 (28.4)	125	56 (44.8)	82	40 (48.8)	0.164
Somnolence	Yes	11	2 (18.2)	7	2 (28.6)	44	23 (52.3)	40	20 (50.0)	
	No	196	48 (24.5)	77	28 (36.4)	158	70 (44.3)	130	67 (51.5)	0.727

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in each subgroup; PBO = placebo; PGI-C = patient global impression of change; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup). Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment-by-subgroup interaction.

2.7.3.3.2.10 EQ-5D-5L

本項には LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAIH 試験

ITT 集団を対象とした、服用 24 時間後の EQ-5D-5L インデックススコア及び VAS スコアのベースラインからの変化には、いずれのラスミジタン群もプラセボ群と比較して違いは認められなかった（表 2.7.3.3-58 及び表 2.7.3.3-59）。

結果の詳細は、CTD 第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.66 及び Table LAIH.14.67 を参照。

表 2.7.3.3-58. 服用 24 時間後の EQ-5D-5L（Index Score）のベースラインからの変化量（ITT 集団）（LAIH 試験）

Health State Index (Japan) Change from Baseline at 24 hours post-dose	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Mean (SD)	0.200 (0.218)	0.192 (0.192)	0.224 (0.198)	0.186 (0.192)
p-values vs Placebo[a]	—	0.724	0.240	0.548

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimension 5-level scale; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in the category; SD = standard deviation.

a P-value was calculated by ANCOVA.

Change from baseline = treatment + baseline usage of migraine reduction medication.

表 2.7.3.3-59. 服用 24 時間後の EQ-5D-5L（VAS Score）のベースラインからの変化量（ITT 集団）（LAIH 試験）

EQ5D02-EQ VAS Score Change from Baseline at 24 hours post-dose	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
Mean (SD)	20.785 (26.094)	19.640 (25.927)	21.341 (26.920)	19.320 (24.860)
p-values vs Placebo[a]	—	0.719	0.823	0.612

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; EQ = EuroQol; EQ-5D-5L = EuroQol 5-dimension 5-level scale; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in the category; SD = standard deviation; VAS = visual analog scale.

a P-value was calculated by ANCOVA.

2.7.3.3.2.11 HRQoL

本項には LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAIH 試験

HRQoL は治験薬服用 24 時間後に以下の 5 つのドメインにより評価した。

- 労働機能
- 社会的機能
- エネルギー及び活力
- 感情及び不安
- 片頭痛症状

各ドメインは、7 ポイントの尺度（1 はいつも、7 は全くない）で回答する 3 つの質問で構成され、回答を合計してドメインスコアを算出した（3～21 ポイント）。

ITT 集団を対象とした、服用 24 時間後の片頭痛症状のスコアは、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群でプラセボ群より高かった。その他のドメインでは、いずれのラスミジタン群もプラセボ群と比較して違いは認められなかった。

結果の詳細は、CTD 第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.68 を参照。

2.7.3.3.2.12 治療満足度

本項には LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAIH 試験

ITT 集団を対象として、服用 48 時間後の以下の質問に対する回答の分布及び responder（「同意する」又は「強く同意する」と回答した被験者、もしくは「極めて満足」、「とても満足」又は「満足」」と回答した被験者）の割合を評価した。

- 患者の満足度（極めて不満である～極めて満足である）
- 同じ治療をもう一度受けたいという意思（決して同意しない～強く同意する）
- 以前の治療と比べてどうか（以前の治療と比較してこの治療をより好む～この治療と比較して以前の治療を好む）
- この治療を他の患者に勧めるかどうか（決して同意しない～強く同意する）

ITT 集団を対象とした、服用 48 時間後の「同じ治療をもう一度受けたいという意思」に対する回答の分布に、ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Cochran-Mantel-Haenszel 検定、p=0.008）ものの、その他のいずれの質問に対しても、回答の分布及び responder の割合にラスミジタン群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

結果の詳細は、CTD 第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.69 を参照。

2.7.3.3.2.13 頭痛再発が認められた被験者の割合

本項には、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験に基づく結果を示す。

頭痛再発とは、治験薬服用 2 時間後に頭痛消失が認められたのちに、服用 24 時間後及び 48 時間後までに頭痛の重症度が軽度以上になることと定義した（第 2.7.3.1.2.3 項）。本項には、治験薬服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者を対象として、2 時間後以降に頭痛再発が認められた被験者の割合の解析結果を示す（第 2.7.3.1.2.4.5 項）。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

ITT 集団で初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者を対象に、初回服用 48 時間後までに頭痛再発が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-60 に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験の合計で頭痛再発は 267 例（24.1%）に認められた。プラセボ群との統計学的な比較は行わなかった。

表 2.7.3.3-60. 頭痛再発が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	**Treatment**		
	Placebo (N = 554)	**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Patients pain free (n)	83	163	176
Recurrence, n (%)	**26 (31.3)**	**41 (25.2)**	**48 (27.3)**
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Patients pain free (n)	123	169	174	220
Recurrence, n (%)	**25 (20.3)**	**34 (20.1)**	**42 (24.1)**	**51 (23.2)**

Abbreviations: LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup.

Note: Recurrence is defined as a mild (1), moderate (2), or severe (3) headache at baseline which becomes pain free at 2 hours post first dose and then becomes mild (1) or more severe up to 48 hours post first dose.

LAIH 試験

ITT 集団で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者を対象に、服用 24 時間後及び 48 時間後までに頭痛再発が認められた被験者の割合を表 2.7.3.3-61 に示す。

服用 24 時間後及び 48 時間後までに頭痛再発が認められた被験者の割合に、ラスミジタン群とプラセボ群との間で統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-61. 頭痛再発が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Recurrence	Treatment			
	Placebo (N = 212)	LTN 50 mg (N = 87)	LTN 100 mg (N = 208)	LTN 200 mg (N = 180)
At 24 hours, Nt n (%) [a]	**35 12 (34.3)**	**20 5 (25.0)**	**67 17 (25.4)**	**73 28 (38.4)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.63 (0.18, 2.15)	0.63 (0.26, 1.54)	1.15 (0.49, 2.68)
P-value versus placebo [b]		0.456	0.310	0.748
At 48 hours, Nt n (%) [a]	**35 13 (37.1)**	**20 6 (30.0)**	**67 22 (32.8)**	**73 37 (50.7)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.70 (0.21, 2.29)	0.78 (0.33, 1.85)	1.65 (0.71, 3.79)
P-value versus placebo [b]		0.553	0.573	0.242

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; 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.

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.

Headache recurrence is defined that pain-free at 2 hours post-dose becomes mild or worse before or at 24/48 hours post-dose. Missing data is considered as 'non-recurrence' at each time point.

2.7.3.3.2.14 片頭痛のレスキュー/再発治療薬の服用（治験薬又は他剤）を行った被験者の割合及び追加服用/再服用までの時間

本項には、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験に基づく結果を示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験

片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のために治験薬又は他剤の追加服用/再服用を行った被験者の割合を表 2.7.3.3-62 に示す。

LAHJ 試験と LAHK 試験を併合した追加服用/再服用までの時間の結果は、CTD 第 5.3.5.3.1 項 ISE Figure ISE.App.13.1 を参照。

表 2.7.3.3-62. 初回服用後 24 時間以内に片頭痛のレスキュー/再発治療薬の服用（治験薬又は他剤）を行った被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

LAHJ	**Treatment**			
	Placebo (N = 554)		**LTN 100 mg (N = 562)**	**LTN 200 mg (N = 555)**
Total with second dose within 24 hours	**404 (72.9)**		**306 (54.4)**	**269 (48.5)**
Included in time-to-second-dose analysis	369 (66.6)		271 (48.2)	231 (41.6)
Total without a second dose within 24 hours	**150 (27.1)**		**256 (45.6)**	**286 (51.5)**
LAHK	**Placebo (N = 576)**	**LTN 50 mg (N = 598)**	**LTN 100 mg (N = 571)**	**LTN 200 mg (N = 565)**
Total with second dose within 24 hours	**346 (60.1)**	**311 (52.0)**	**261 (45.7)**	**233 (41.2)**
Included in time-to-second-dose analysis	342 (59.4)	307 (51.3)	253 (44.3)	229 (40.8)
Total without a second dose within 24 hours	**230 (39.9)**	**287 (48.0)**	**310 (54.3)**	**332 (58.8)**

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each group.
Time of first dose and second dose of study medication determined by diary entry. If exact times could not be determined for these doses, patients were excluded from the analysis.
Time of other migraine medication was also determined by the diary and was set to the first time point at which the patient recorded taking other medication.
If a patient took >1 migraine medication after the first dose of study medication, the earlier time point was used in the analysis.

LAIH 試験

治験薬服用 0～2 時間、及び 24～48 時間に他剤の追加服用/再服用を行った被験者は、いずれの投与群にも認められなかった。治験薬服用 2～24 時間に他剤の追加服用/再服用を行った被験者の割合は低かった（表 2.7.3.3-63）。

表 2.7.3.3-63. 服用後 24 時間又は 48 時間以内に片頭痛のレスキュー/再発治療薬の服用（他剤）を行った被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

LAIH Rescue or Recurrence Medication Use	**Treatment**			
	Placebo (N = 212)	**LTN 50 mg (N = 87)**	**LTN 100 mg (N = 208)**	**LTN 200 mg (N = 180)**
0h<= dose <2h, Nt n (%) [a]	**212 0 (0)**	**87 0 (0)**	**208 0 (0)**	**180 0 (0)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		NA	NA	NA
P-value versus placebo [b]		NA	NA	NA
2h<= dose <24h, Nt n (%) [a]	**212 8 (3.8)**	**87 2 (2.3)**	**208 4 (1.9)**	**180 1 (0.6)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		0.60 (0.12, 2.88)	0.51 (0.15, 1.72)	0.14 (0.02, 1.16)
P-value versus placebo [b]		0.521	0.276	0.069
24h<= dose <=48h, Nt n (%) [a]	**212 0 (0)**	**87 0 (0)**	**208 0 (0)**	**180 0 (0)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]		NA	NA	NA
P-value versus placebo [b]		NA	NA	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; Nt = number of patients 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.
A subject is defined to have used rescue or recurrence medication if at least one medication is used during the time frame.

2.7.3.3.2.15　治験薬の追加服用/再服用時の有効性

本項には、LAHJ 試験及び LAHK 試験での治験薬の追加服用/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。初回服用 2～24 時間後に治験薬の追加服用/再服用を行った被験者を対象とし、以下に分けて解析を実施した。

- 片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のため治験薬の追加服用又は再服用を行ったすべての被験者
- レスキュー治療のため治験薬の追加服用を行った被験者
- 再発治療のため治験薬の再服用を行った被験者

初回にラスミジタンを服用し追加服用/再服用で同じ用量のラスミジタンを服用した投与群（ラスミジタン/ラスミジタン群）と、初回にラスミジタンを服用し追加服用/再服用でプラセボを服用した投与群（ラスミジタン/プラセボ群）を比較し、試験ごと及び LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した結果を示した。

2.7.3.3.2.15.1　片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のための追加服用又は再服用

本項には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又は再服用に対する結果を示す。

追加服用/再服用に対して頭痛消失の評価が行われた ラスミジタン/ラスミジタン群又はラスミジタン/プラセボ群の 1015 例のうち、942 例（92.8%）が片頭痛のレスキュー治療のため追加服用を行った。

治験薬の追加服用/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を表 2.7.3.3-64（試験ごと）及び表 2.7.3.3-65（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）に示す。本解析では、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療を問わず、治験薬の追加服用/再服用を行ったすべての被験者を含めた。

本解析の結果からは、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のためのラスミジタン追加服用/再服用の明らかなベネフィットは認められなかった。治験薬の追加服用/再服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群でのみラスミジタン 100 mg/プラセボ群より高かった。

治験薬の追加服用/再服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群ではラスミジタン 100 mg/プラセボ群より統計学的に有意に高かったが、LAHK 試験では逆にラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群よりラスミジタン 100 mg/プラセボ群で高かった。

LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した解析の結果、治験薬の追加服用/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/ラスミジタン群とラスミジタン/プラセボ群で同程度であった。

表 2.7.3.3-64. 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 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
（ITT-second dose 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment (First Dose/Second Dose)					
LAHJ	—	—	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN 200 mg**
Pain free, n (%)	—	—	**10/68 (14.7)**	**46/153 (30.1)**	**14/59 (23.7)**	**36/120 (30.0)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	—	—	2.49 (1.17, 5.30)	—	1.38 (0.67, 2.82)
P-value[a]	—	—	—	.016	—	.381
MBS free, n (%)	—	—	**11/55 (20.0)**	**56/133 (42.1)**	**19/51 (37.3)**	**40/104 (38.5)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	—	—	2.91 (1.38, 6.13)	—	1.05 (0.53, 2.10)
P-value[a]	—	—	—	.004	—	.885
LAHK	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ LTN 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN 200 mg**
Pain free, n (%)	**20/83 (24.1)**	**39/175 (22.3)**	**23/66 (34.8)**	**31/132 (23.5)**	**17/56 (30.4)**	**31/103 (30.1)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	0.90 (0.49, 1.67)	—	0.57 (0.30, 1.10)	—	0.99 (0.49, 2.01)
P-value[a]	—	.747	—	.091	—	.973
MBS free, n (%)	**25/73 (34.2)**	**57/148 (38.5)**	**27/60 (45.0)**	**32/110 (29.1)**	**20/51 (39.2)**	**35/91 (38.5)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	1.20 (0.67, 2.16)	—	0.50 (0.26, 0.96)	—	0.97 (0.48, 1.96)
P-value[a]	—	.538	—	.038	—	.930

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free or MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.

a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.

Rescue: Patients who did not achieve pain freedom at 2 hours and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

Recurrence: Patients who achieved pain freedom at 2 hours, but then experienced recurrence of mild, moderate, or severe migraine pain and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

表 2.7.3.3-65. 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 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
（ITT-second dose 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

	Treatment (First Dose/Second Dose)					
Studies LAHJ and LAHK, Pooled	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ LTN 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN 200 mg**
Pain free, n (%)	**20/83 (24.1)**	**39/175 (22.3)**	**33/134 (24.6)**	**77/285 (27.0)**	**31/115 (27.0)**	**67/223 (30.0)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	0.90 (0.49, 1.67)	—	1.13 (0.71, 1.81)	—	1.17 (0.71, 1.93)
P-value[a]	—	.747	—	.596	—	.547
MBS free, n (%)	**25/73 (34.2)**	**57/148 (38.5)**	**38/115 (33.0)**	**88/243 (36.2)**	**39/102 (38.2)**	**75/195 (38.5)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	1.20 (0.67, 2.16)	—	1.14 (0.72, 1.82)	—	1.01 (0.62, 1.65)
P-value[a]	—	.538	—	.566	—	.967

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.
a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.
Recurrence: Patients who achieved pain freedom at 2 hours, but then experienced recurrence of mild, moderate, or severe migraine pain and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.
Rescue: Patients who did not achieve pain freedom at 2 hours and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose

2.7.3.3.2.15.2 片頭痛のレスキュー治療のための追加服用

本項には片頭痛のレスキュー治療のために治験薬を追加服用した結果を示す。

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を表 2.7.3.3-66（試験ごと）及び表 2.7.3.3-67（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）に示す。

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。治験薬の追加服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群でのみラスミジタン 100 mg/プラセボ群より数値的に高かった。LAHK 試験では逆にラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群よりラスミジタン 100 mg/プラセボ群で数値的に高かった。

治験薬の追加服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群ではラスミジタン 100 mg/プラセボ群より統計学的に有意に高かったが、LAHK 試験では逆にラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群よりラスミジタン 100 mg/プラセボ群で数値的に高かった。

LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した解析の結果、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/ラスミジタン群とラスミジタン/プラセボ群で同程度であった。

表 2.7.3.3-66. 片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 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
（ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Treatment (First Dose/Second Dose)					
LAHJ	—	—	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN200 mg**
Pain free, n (%)	—	—	**8/62 (12.9)**	**40/138 (29.0)**	**12/52 (23.1)**	**29/109 (26.6)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	—	—	2.76 (1.20, 6.31)	—	1.21 (0.56, 2.62)
P-value[a]	—	—	—	.014	—	.632
MBS free, n (%)	—	—	**10/51 (19.6)**	**48/119 (40.3)**	**16/44 (36.4)**	**32/95 (33.7)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	—	—	2.77 (1.27, 6.06)	—	0.89 (0.42, 1.88)
P-value[a]	—	—	—	.009	—	.758
LAHK	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ LTN 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN 200 mg**
Pain free, n (%)	**18/79 (22.8)**	**33/166 (19.9)**	**23/63 (36.5)**	**27/124 (21.8)**	**15/51 (29.4)**	**30/98 (30.6)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	0.84 (0.44, 1.61)	—	0.48 (0.25, 0.94)	—	1.06 (0.51, 2.22)
P-value[a]	—	.601	—	.032	—	.880
MBS free, n (%)	**23/69 (33.3)**	**52/142 (36.6)**	**26/58 (44.8)**	**26/102 (25.5)**	**18/46 (39.1)**	**33/87 (37.9)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	1.16 (0.63, 2.12)	—	0.42 (0.21, 0.83)	—	0.95 (0.46, 1.98)
P-value[a]	—	.641	—	.012	—	.893

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.
a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.
Rescue: Patients who did not achieve pain freedom at 2 hours and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

表 2.7.3.3-67. 片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 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
（ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

	Treatment (First Dose/Second Dose)					
Studies LAHJ and LAHK, Pooled	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ 200 mg**
Pain free, n (%)	**18/79 (22.8)**	**33/166 (19.9)**	**31/125 (24.8)**	**67/262 (25.6)**	**27/103 (26.2)**	**59/207 (28.5)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	0.84 (0.44, 1.61)	—	1.05 (0.64, 1.70)	—	1.13 (0.66, 1.92)
P-value[a]		.601	—	.856	—	.658
MBS free, n (%)	**23/69 (33.3)**	**52/142 (36.6)**	**36/109 (33.0)**	**74/221 (33.5)**	**34/90 (37.8)**	**65/182 (35.7)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)	—	1.16 (0.63, 2.12)	—	1.02 (0.63, 1.64)	—	0.92 (0.54, 1.55)
P-value[a]	—	.641	—	.951	—	.755

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.
a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.
Rescue: Patients who did not achieve pain freedom at 2 hours and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

追加服用のタイミング別の追加の治験薬服用時の有効性

米国でのラスミジタンの申請にあたって実施した［redacted］（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）での FDA からの推奨により、追加服用の許容時間内（初回服用 2～24 時間後）の早い又は遅いタイミングに基づく追加服用時の有効性を評価した。片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用の大部分が初回服用 2 時間後に行われたため、追加服用のタイミングが初回服用 2 時間以内と初回服用 2 時間より後の集団で追加服用の有効性を比較する解析を行った。

追加服用のタイミング別（初回服用 2 時間以内／初回服用 2 時間より後）の治験薬の追加服用 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を表 2.7.3.3-68 に示す。

追加服用のタイミング（初回服用 2 時間以内／初回服用 2 時間より後）と、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の間に交互作用は認められなかった。

追加服用のタイミング別の各部分集団で、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/ラスミジタン群とラスミジタン/プラセボ群で同程度であった。

表 2.7.3.3-68. 追加服用のタイミング別の片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 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（ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

		2 Hours Postdose							
	Subgroup	**PBO/ PBO**	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ LTN 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ LTN 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ LTN 200 mg**	**Interaction[b]**
Pain free, n (%) Timing of second dose									
	≤2 hours	**84/492 (17.1)**	**14/62 (22.6)**	**26/130 (20.0)**	**28/101 (27.7)**	**57/201 (28.4)**	**23/75 (30.7)**	**51/150 (34.0)**	**.187**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)				0.86 (0.41, 1.79)		1.05 (0.62, 1.79)		1.15 (0.63, 2.09)	
P-value[a]				.681		.853		.646	
	>2 hours	**20/114 (17.5)**	**4/17 (23.5)**	**7/36 (19.4)**	**3/24 (12.5)**	**10/61 (16.4)**	**4/28 (14.3)**	**8/57 (14.0)**	
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)				0.78 (0.20, 3.16)		1.54 (0.37, 6.52)		0.92 (0.25, 3.42)	
P-value[a]				.735		.560		.901	
MBS free, n (%) Timing of second dose									
	≤2 hours	**119/429 (27.7)**	**18/54 (33.3)**	**43/111 (38.7)**	**32/90 (35.6)**	**57/169 (33.7)**	**27/64 (42.2)**	**53/131 (40.5)**	**.610**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)				1.26 (0.64, 2.50)		0.94 (0.55, 1.59)		0.93 (0.51, 1.70)	
P-value[a]				.501		.812		.805	
	>2 hours	**28/104 (26.9)**	**5/15 (33.3)**	**9/31 (29.0)**	**4/19 (21.1)**	**17/52 (32.7)**	**7/26 (26.9)**	**12/51 (23.5)**	
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)				0.82 (0.22, 3.08)		1.91 (0.51, 7.15)		0.91 (0.31, 2.68)	
P-value[a]				.769		.345		.862	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate. PBO = placebo.

a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI

b P-value is from the test of timing of second dose-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, timing of second dose, treatment, and interaction

Rescue: patients who did not achieve headache pain-free at 2 hours and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

2.7.3.3.2.15.3 片頭痛の再発治療のための再服用

本項には片頭痛の再発治療のための治験薬の再服用に対する結果を示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、片頭痛の再発治療のため治験薬の再服用を行った被験者は少なかった（合計 93 例、初回服用がラスミジタンの被験者は 73 例）。このため、LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した結果を本項に示す。

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を表 2.7.3.3-69（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）に示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した解析の結果、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、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. 片頭痛の再発治療のための治験薬の再服用 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（ITT-second dose-再発治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

	Treatment (First Dose/Second Dose)					
Studies LAHJ and LAHK, Pooled	**LTN 50 mg/ PBO**	**LTN 50 mg/ 50 mg**	**LTN 100 mg/ PBO**	**LTN 100 mg/ 100 mg**	**LTN 200 mg/ PBO**	**LTN 200 mg/ 200 mg**
Pain free, n (%)	**2/4 (50.0)**	**6/9 (66.7)**	**2/9 (22.2)**	**10/23 (43.5)**	**4/12 (33.3)**	**8/16 (50.0)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)		2.00 (0.18, 22.06)		2.61 (0.45, 14.98)		1.80 (0.39, 8.25)
P-value[a]		.584		.279		.445
MBS free, n (%)	**2/4 (50.0)**	**5/6 (83.3)**	**2/6 (33.3)**	**14/22 (63.6)**	**5/12 (41.7)**	**10/13 (76.9)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)		5.00 (0.27, 91.52)		3.63 (0.51, 25.83)		4.22 (0.74, 24.06)
P-value[a]		.285		.201		.099

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.

a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.

Recurrence: Patients who achieved pain freedom at 2 hours, but then experienced recurrence of mild, moderate, or severe migraine pain and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群を併合した治験薬の再服用時の有効性

LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合したデータで、片頭痛の再発治療のためにラスミジタン 50、100 及び 200 mg の再服用を行った被験者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を表 2.7.3.3-70 に示す。

本解析の対象となった被験者は少なかったものの、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/ラスミジタン群でラスミジタン/プラセボ群より数値的に高かった。片頭痛の再発治療のためにラスミジタン 50、100 及び 200 mg の再服用を行った被験者を併合した場合、ラスミジタン/ラスミジタン群での頭痛消失が認められた被験者の割合は 50.0%（ラスミジタン/プラセボ群 32.0%）、MBS 消失が認められた被験者の割合は 70.7%（ラスミジタン/プラセボ群 40.9%）であった。

表 2.7.3.3-70. 片頭痛の再発治療のための治験薬の再服用 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（ラスミジタンの全用量群を併合）（ITT-second dose-再発治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Pooled, with collapsed dose groups	LTN/PBO	LTN/LTN
Pain free, n (%)	**8/25 (32.0)**	**24/48 (50.0)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)		2.13 (0.77, 5.86)
P-value[a]		.147
MBS free, n (%)	**9/22 (40.9)**	**29/41 (70.7)**
Odds ratio versus LTN/PBO (95% CI)		3.55 (1.19, 10.56)
P-value[a]		.022

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT=intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; n = number of patients meeting pain-free and MBS-free criteria as appropriate; PBO = placebo.
a Mantel-Haenszel odds ratio and 95% CI.
Recurrence: Patients who achieved pain freedom at 2 hours, but then experienced recurrence of mild, moderate, or severe migraine pain and took a second dose of study drug up to 24 hours from the first dose.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

LAHJ 試験及び LAHK 試験

各部分集団の説明は第 2.7.3.1.2.4.6 項を参照。

部分集団解析の結果、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 ヵ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 数（1 以下／2 以上）、及び片頭痛発作開始から服用までの時間（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、頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合のいずれにも、投与-性別の交互作用が示唆された。

mITT 集団を対象とした、部分集団別の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び MBS 消失が認められた被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.3-71 及び表 2.7.3.3-72 に示す。

表 2.7.3.3-71. 部分集団別の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Variable n (%)	Subgroup	Patients Pain Free 2 Hours Postdose, %					P-value[a]
		N	PBO	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	
Sex	Female	3109	164/905 (18.1)	143/473 (30.2)	251/862 (29.1)	320/869 (36.8)	
	Male	591	31/158 (19.6)	16/83 (19.3)	58/173 (33.5)	52/177 (29.4)	.035
Race	Caucasian	2958	145/862 (16.8)	121/452 (26.8)	242/821 (29.5)	290/823 (35.2)	
	Non-Caucasian	741	50/201 (24.9)	38/104 (36.5)	67/214 (31.3)	81/222 (36.5)	.326
Ethnicity	Hispanic	654	51/182 (28.0)	42/115 (36.5)	63/178 (35.4)	74/179 (41.3)	
	Non-Hispanic	3021	143/875 (16.3)	116/437 (26.5)	246/849 (29.0)	295/860 (34.3)	.393
Weight	<90 kg	2488	138/717 (19.2)	119/392 (30.4)	214/700 (30.6)	243/679 (35.8)	
	≥90 kg	1206	57/344 (16.6)	40/163 (24.5)	95/334 (28.4)	128/365 (35.1)	.712
Used topiramate or propranolol	Yes	340	13/107 (12.1)	10/48 (20.8)	25/93 (26.9)	24/92 (26.1)	
	No	3360	182/956 (19.0)	149/508 (29.3)	284/942 (30.1)	348/954 (36.5)	.710
Used triptans within 3 months of screening	Yes	1376	59/430 (13.7)	40/191 (20.9)	100/383 (26.1)	128/372 (34.4)	
	No	2324	136/633 (21.5)	119/365 (32.6)	209/652 (32.1)	244/674 (36.2)	.051
History of aura	Yes	1436	73/420 (17.4)	57/222 (25.7)	125/398 (31.4)	134/396 (33.8)	
	No	2239	120/636 (18.9)	101/331 (30.5)	182/632 (28.8)	235/640 (36.7)	.426
CVRFs	0 or 1	2204	118/640 (18.4)	95/343 (27.7)	166/605 (27.4)	211/616 (34.3)	
	2 or more	1496	77/423 (18.2)	64/213 (30.0)	143/430 (33.3)	161/430 (37.4)	.637
Timing of first dose relative to onset	≤4 hours after onset	3704	195/1064 (18.3)	159/557 (28.5)	309/1036 (29.8)	373/1047 (35.6)	
	>4 hours after onset	276	11/65 (16.9)	10/41 (24.4)	28/97 (28.9)	23/73 (31.5)	.945

Abbreviations: CVRF = cardiovascular risk factors; LTN = lasmiditan; mITT=modified intent-to-treat; N = total number of patients in each group; n = number of patients in each subgroup; PBO = placebo.

a P-value for treatment-by-subgroup interaction, based on logistic regression model:study, subgroup, treatment, treatment-by-subgroup.

表 2.7.3.3-72. 部分集団別の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

Variable n (%)	Subgroup	Patients MBS Free 2 Hours Postdose, %				P-value[a]
		PBO	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	
Sex	Female	269/858 (31.4)	186/439 (42.4)	333/810 (41.1)	361/808 (44.7)	
	Male	47/144 (32.6)	23/73 (31.5)	80/159 (50.3)	70/156 (44.9)	.037
Race	Caucasian	242/815 (29.7)	169/417 (40.5)	332/774 (42.9)	349/767 (45.5)	
	Non-Caucasian	74/187 (39.6)	40/95 (42.1)	81/195 (41.5)	81/196 (41.3)	.165
Ethnicity	Hispanic	72/166 (43.4)	47/102 (46.1)	81/168 (48.2)	73/156 (46.8)	
	Non-Hispanic	241/830 (29.0)	161/407 (39.6)	329/793 (41.5)	351/801 (43.8)	.363
Weight	<90 kg	214/676 (31.7)	153/356 (43.0)	274/652 (42.0)	287/624 (46.0)	
	≥90 kg	102/324 (31.5)	56/155 (36.1)	139/316 (44.0)	143/338 (42.3)	.649
Used topiramate or propranolol	Yes	24/103 (23.3)	17/45 (37.8)	28/83 (33.7)	29/86 (33.7)	
	No	292/899 (32.5)	192/467 (41.1)	385/886 (43.5)	402/878 (45.8)	.774
Used triptans within 3 months of screening	Yes	111/404 (27.5)	65/173 (37.6)	141/358 (39.4)	158/344 (45.9)	
	No	205/598 (34.3)	144/339 (42.5)	272/611 (44.5)	273/620 (44.0)	.235
History of aura	Yes	130/405 (32.1)	85/213 (39.9)	167/377 (44.3)	165/374 (44.1)	
	No	185/592 (31.3)	122/296 (41.2)	243/588 (41.3)	262/581 (45.1)	.819
CVRFs	0 or 1	193/605 (31.9)	121/318 (38.1)	231/574 (40.2)	252/569 (44.3)	
	2 or more	123/397 (31.0)	88/194 (45.4)	182/395 (46.1)	179/395 (45.3)	.343
Timing of first dose relative to onset	≤4 hours after onset	317/1003 (31.6)	210/513 (40.9)	413/970 (42.6)	432/965 (44.8)	
	>4 hours after onset	20/63 (31.7)	14/37 (37.8)	41/87 (47.1)	26/70 (37.1)	.417

Abbreviations: CVRF = cardiovascular risk factors; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptoms; mITT=modified intent-to-treat; n = number of patients in each subgroup; PBO = placebo.

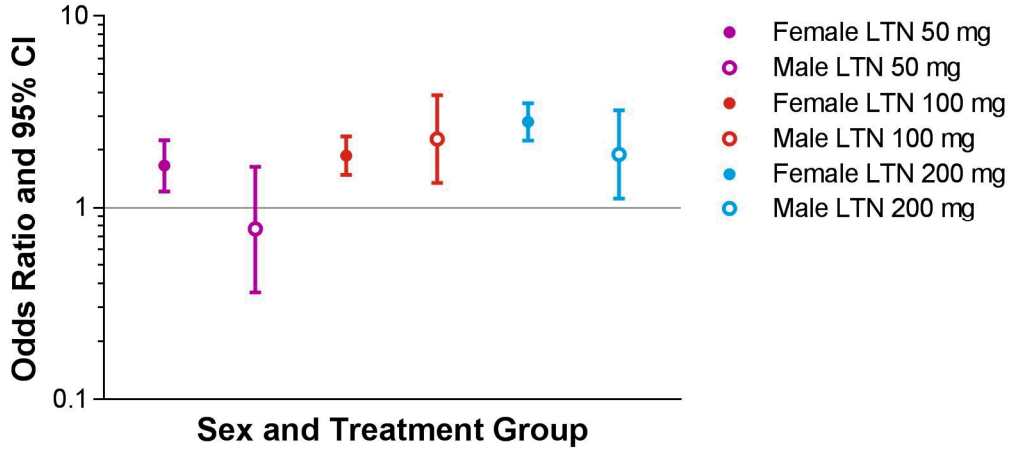
a P-value for treatment-by-subgroup interaction, based on logistic regression model:study, subgroup, treatment, treatment-by-subgroup.

性別の結果

頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合に投与-性別の交互作用が示唆された性別の部分集団について、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及び 95%信頼区間を男女別にそれぞれ図 2.7.3.3-13 及び図 2.7.3.3-14 に示す。

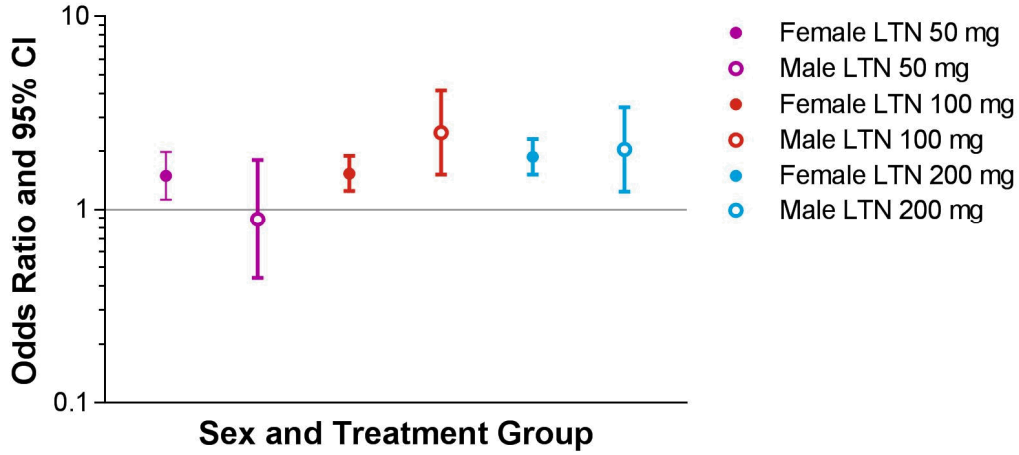
片頭痛患者を対象とした試験でよくみられるように（Woldeamanuel and Cowan 2017）、LAHJ 試験及び LAHK 試験に組み入れられた被験者の大部分は女性であり（第 2.7.3.3.1.2 項）、人数の少ない男性の部分集団では女性に比べて信頼区間の幅が広かった。男性のラスミジタン 50 mg 投与群では初回服用 2 時間後に頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合のオッズ比が 1 を下回ったが、この集団は人数として最小の投与-性別の部分集団であり最も信頼区間の幅が広かった。

このように男性の部分集団では症例数が少なく、投与-性別の交互作用は臨床的に意味があると考えられなかった。



Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; mITT=modified intent-to-treat.

図 2.7.3.3-13. 性別の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合のオッズ比及び 95%信頼区間（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）



Abbreviations: CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptoms; mITT=modified intent-to-treat.

図 2.7.3.3-14. 性別の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合のオッズ比及び 95%信頼区間（mITT 集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）

LAIH 試験

各部分集団の説明は第 2.7.3.1.2.4.6 項を参照。

トリプタンの前治療への反応による部分集団

mITT 集団のうち、生涯でトリプタンを使用したことのある被験者は 655 例（96.0%）であった。

生涯でトリプタンを使用したことのある被験者のうちトリプタンでは不十分であった被験者は 172 例（26.3%）であった。トリプタンでは不十分であった被験者集団での「トリプタンでは不十分」の理由内訳は以下であった（CTD 第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.133）。

i.	overall response none/poor	16.9%（29/172 例）
ii.	inconsistent response	0.6%（1/172 例）
iii.	triptan discontinuer	2.3%（4/172 例）
iv.	mTOQ poor response at Visit 2 (randmization)	81.4%（140/172 例）
v.	composite triptan insufficient responder (at least one of [ii], [iii], or [iv])	83.7%（144/172 例）
vi.	triptan contraindicated participants	2.9%（5/172 例）

トリプタンの前治療への反応によるいずれの部分集団（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）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た（表 2.7.3.3-73 及び付録表 2.7.3.6-9）。

スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用による部分集団

mITT 集団のうち、スクリーニング前 3 ヵ月以内にトリプタンを使用した被験者は 621 例（91.1%）であった。

スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用によるいずれの部分集団（あり／なし）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た（表 2.7.3.3-73 及び第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.154）。

生涯でのトリプタンの使用歴による部分集団

mITT 集団のうち、生涯にトリプタンの使用歴なしの被験者は 4.0%と少なかった。

生涯でのトリプタンの使用歴ありの集団では、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た（表 2.7.3.3-73 及び付録表 2.7.3.6-10）。

片頭痛発作開始時期と月経期間の関連の部分集団

月経期間中（月経開始 2 日前から合計 5 日間）の片頭痛に対し治験薬を服用した集団とそれ以外の集団のいずれの部分集団でも、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た（表 2.7.3.3-73 及び付録表 2.7.3.6-6）。

表 2.7.3.3-73. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（mITT 集団 a）（LAIH 試験）

Variable	Subgroup	Patients Pain Free 2 Hours Postdose, Nt n (%) b			
		PBO	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg
Triptan responder	Responder	151 22 (14.6)	62 18 (29.0)	148 51 (34.5)	122 53 (43.4)
	Insufficient responder	56 12 (21.4)	20 2 (10.0)	49 13 (26.5)	47 16 (34.0)
Triptan users within 3 months	Yes	195 31 (15.9)	80 20 (25.0)	186 60 (32.3)	160 64 (40.0)
	No	16 4 (25.0)	5 0 (0.0)	21 7 (33.3)	19 9 (47.4)
Triptan naïve	Experienced	207 34 (16.4)	82 20 (24.4)	197 64 (32.5)	169 69 (40.8)
	Naïve	4 1 (25.0)	3 0 (0.0)	10 3 (30.0)	10 4 (40.0)
Menstrual related	Yes	19 0 (0.0)	5 1 (20.0)	27 6 (22.2)	27 12 (44.4)
	No	192 35 (18.2)	80 19 (23.8)	180 61 (33.9)	152 61 (40.1)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to treat; n = number of patients in the analysis population at given timepoint; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; PBO = placebo.
a Triptan responder の部分集団は mITT 集団のうち生涯にトリプタンの使用経験のある被験者を対象とした。
b Percentage (%) = n/Nt*100.

その他の部分集団

その他の部分集団解析の結果、いずれの部分集団でも mITT 集団とおおむね同様の有効性の結果が得られた。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 時の服用などのさまざまな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。また、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に加えて、緊張型頭痛の合併や気分及び不安障害の既往歴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。

CVRF を除き、部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障なし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認められなかった。CVRF 数の部分集団では、頭痛消失が認められた被験者の割合に、投与-CVRF 数の交互作用が示唆された（p=0.016、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR Table LAIH.14.148）。

部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、及び日常生活への支障が認められなかった被験者の割合の Forestplot を以下に示す。

	Lasmiditan 200mg vs Placebo	Lasmiditan 100mg vs Placebo	Lasmiditan 50mg vs Placebo
Pain free	図 2.7.3.3-15	図 2.7.3.3-16	図 2.7.3.3-17
Pain relief	付録図 2.7.3.6-1	付録図 2.7.3.6-2	付録図 2.7.3.6-3
MBS free	付録図 2.7.3.6-4	付録図 2.7.3.6-5	付録図 2.7.3.6-6
No disability	付録図 2.7.3.6-7	付録図 2.7.3.6-8	付録図 2.7.3.6-9

なお、部分集団別の MBS 消失の結果には、投与群全体にわたりばらつきが大きく一定の傾向はみられなかったため、考察は困難であった。

CVRF 数（1 以下／2 以上）別の結果

頭痛消失が認められた被験者の割合に投与-CVRF 数（1 以下／2 以上）の交互作用が示唆された CVRF 数別の部分集団について、服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合のオッズ比及び 95%信頼区間を、CVRF 数別（1 以下／2 以上）に表 2.7.3.3-74 に示す。

CVRF 数が 1 以下、2 以上のいずれの部分集団でも服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合のオッズ比はラスミジタンの全用量群で 1 を上回っており、投与-CVRF 数（1 以下／2 以上）別の交互作用は臨床的に意味があると考えられなかった。

表 2.7.3.3-74. CVRF 数（1 以下／2 以上）別の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAIH 試験）

		Patients Pain Free 2 Hours Postdose			
Subgroup		**PBO**	**LTN 50 mg**	**LTN 100 mg**	**LTN 200 mg**
CVRF <=1	**Pain Free, Nt n (%) [a]**	**118 14 (11.9)**	**48 8 (16.7)**	**106 40 (37.7)**	**100 43 (43.0)**
	Odds ratio (95% CI) vs PBO [b]		1.48 (0.58, 3.79)	4.51 (2.28, 8.92)	5.67 (2.85, 11.26)
	P-value versus placebo [b]		0.416	<.001	<.001
CVRF >=2	**Pain Free, Nt n (%) [a]**	**93 21 (22.6)**	**37 12 (32.4)**	**101 27 (26.7)**	**79 30 (38.0)**
	Odds ratio (95% CI) vs PBO [b]		1.64 (0.71, 3.82)	1.25 (0.65, 2.41)	2.11 (1.08, 4.10)
	P-value versus placebo [b]		0.249	0.507	0.029

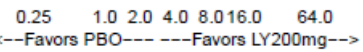
Abbreviations: CI = confidence interval; CVRF = cardiovascular risk factor; LTN = lasmiditan; mITT = modified intent-to-treat; n = number of subjects in the specified category; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; PBO = placebo; vs = versus.

a Percentage (%) = n/Nt*100.

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

Forest plot of subgroup analyses for pain−freedom at 2 hours (LY200mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY200mg N	LY200mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	35	179	73	3.46 (2.17, 5.54)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	91	44	5.54 (0.64, 48.10)
	N	204	34	88	29	2.47 (1.38, 4.40)
Body weight	Weight <= median: 56	111	15	83	31	3.83 (1.90, 7.74)
	Weight > median: 56	100	20	96	42	3.11 (1.65, 5.86)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	210	35	179	73	3.44 (2.15, 5.51)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	35	169	72	3.41 (2.12, 5.49)
	SEVERE	15	0	10	1	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	7	1	NA
	N	205	35	172	72	3.50 (2.18, 5.61)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	21	69	26	1.84 (0.92, 3.69)
	1 hour <= dosing time	125	14	110	47	5.91 (3.02, 11.57)
Time dosed	4am − 8am	29	4	20	7	2.95 (0.71, 12.25)
	Other time	182	31	159	66	3.44 (2.09, 5.67)
Tension type headache	Y	37	8	36	20	4.69 (1.67, 13.14)
	N	174	27	143	53	3.22 (1.89, 5.48)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	12	4	3.28 (0.28, 38.24)
	N	202	34	167	69	3.48 (2.15, 5.62)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	14	100	43	5.67 (2.85, 11.26)
	CVRF >=2	93	21	79	30	2.11 (1.08, 4.10)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	16	66	25	2.48 (1.18, 5.19)
	N	130	19	113	48	4.31 (2.34, 7.96)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	4	24	8	3.66 (0.95, 14.11)
	N	177	31	155	65	3.40 (2.06, 5.62)
Sex	F	175	29	143	60	3.65 (2.17, 6.14)
	M	36	6	36	13	2.88 (0.94, 8.84)
Age	Age <= median: 46	104	17	97	40	3.61 (1.87, 6.98)
	Age > median: 46	107	18	82	33	3.37 (1.72, 6.60)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	1	41	19	8.19 (0.95, 70.38)
	N	200	34	138	54	3.14 (1.90, 5.19)

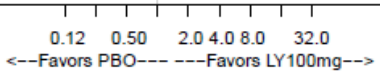


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-15. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for pain−freedom at 2 hours (LY100mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY100mg N	LY100mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	35	207	67	2.41 (1.51, 3.83)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	78	32	4.12 (0.47, 36.06)
	N	204	34	129	35	1.88 (1.10, 3.21)
Body weight	Weight <= median: 56	111	15	109	32	2.67 (1.35, 5.29)
	Weight > median: 56	100	20	98	35	2.22 (1.17, 4.22)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	1	1	NA
	Others	210	35	206	66	2.36 (1.48, 3.76)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	35	191	63	2.26 (1.41, 3.63)
	SEVERE	15	0	16	4	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	6	1	NA
	N	205	35	201	66	2.37 (1.49, 3.79)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	21	66	26	1.98 (0.99, 3.99)
	1 hour <= dosing time	125	14	141	41	3.25 (1.67, 6.31)
Time dosed	4am − 8am	29	4	29	7	1.96 (0.50, 7.68)
	Other time	182	31	178	60	2.47 (1.50, 4.06)
Tension type headache	Y	37	8	36	10	1.40 (0.48, 4.10)
	N	174	27	171	57	2.73 (1.62, 4.59)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	6	1	1.62 (0.08, 33.69)
	N	202	34	201	66	2.42 (1.51, 3.87)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	14	106	40	4.51 (2.28, 8.92)
	CVRF >=2	93	21	101	27	1.25 (0.65, 2.41)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	16	75	24	1.91 (0.92, 3.97)
	N	130	19	132	43	2.82 (1.54, 5.18)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	4	33	14	5.50 (1.57, 19.22)
	N	177	31	174	53	2.06 (1.25, 3.42)
Sex	F	175	29	175	54	2.25 (1.35, 3.76)
	M	36	6	32	13	3.43 (1.11, 10.59)
Age	Age <= median: 46	104	17	102	29	2.01 (1.02, 3.96)
	Age > median: 46	107	18	105	38	2.80 (1.47, 5.33)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	1	44	17	6.26 (0.73, 53.60)
	N	200	34	163	50	2.17 (1.32, 3.56)

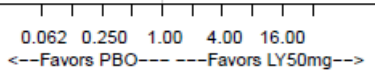


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-16. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for pain−freedom at 2 hours (LY50mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY50mg N	LY50mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	35	85	20	1.55 (0.83, 2.87)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	18	8	4.78 (0.47, 48.52)
	N	204	34	67	12	1.09 (0.53, 2.25)
Body weight	Weight <= median: 56	111	15	45	11	2.06 (0.86, 4.91)
	Weight > median: 56	100	20	40	9	1.15 (0.47, 2.81)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	210	35	85	20	1.54 (0.83, 2.86)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	35	75	20	1.67 (0.89, 3.14)
	SEVERE	15	0	10	0	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	4	0	NA
	N	205	35	81	20	1.59 (0.85, 2.97)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	21	32	9	1.20 (0.48, 2.99)
	1 hour <= dosing time	125	14	53	11	2.06 (0.87, 4.90)
Time dosed	4am − 8am	29	4	9	1	0.70 (0.07, 7.35)
	Other time	182	31	76	19	1.62 (0.85, 3.10)
Tension type headache	Y	37	8	13	2	0.71 (0.13, 3.92)
	N	174	27	72	18	1.82 (0.93, 3.57)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	3	0	NA
	N	202	34	82	20	1.59 (0.85, 2.98)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	14	48	8	1.48 (0.58, 3.79)
	CVRF >=2	93	21	37	12	1.64 (0.71, 3.82)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	16	33	8	1.30 (0.49, 3.42)
	N	130	19	52	12	1.75 (0.78, 3.93)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	4	10	5	7.67 (1.51, 38.99)
	N	177	31	75	15	1.18 (0.59, 2.34)
Sex	F	175	29	73	18	1.65 (0.85, 3.20)
	M	36	6	12	2	1.00 (0.17, 5.79)
Age	Age <= median: 46	104	17	42	8	1.22 (0.48, 3.10)
	Age > median: 46	107	18	43	12	1.94 (0.84, 4.50)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	1	7	1	1.47 (0.08, 28.54)
	N	200	34	78	19	1.57 (0.83, 2.96)



Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

図 2.7.3.3-17. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

有効性の部分集団解析の結果の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験 CSR 及び第 2.7.3 項付録の以下の表を参照。

被験者特性、頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、及び日常生活への支障度

Subgroup	Demographics and baseline characteristics	Pain free, pain relief, MBS free, disability	
		at 2 hours	through 48 hours
性別	Table LAIH.14.119	Table LAIH.14.136	該当なし
年齢	Table LAIH.14.120	Table LAIH.14.137	該当なし
体重	Table LAIH.14.121	Table LAIH.14.138	該当なし
治験薬服用前の日常生活への支障度	該当なし	Table LAIH.14.139	該当なし
治験薬服用前の頭痛の重症度	該当なし	Table LAIH.14.140	該当なし
急に悪化する片頭痛	該当なし	Table LAIH.14.141	該当なし
緊張型頭痛の合併	Table LAIH.14.122	Table LAIH.14.142	該当なし
前兆のある片頭痛の既往歴	Table LAIH.14.123	付録表 2.7.3.6-5	該当なし
片頭痛発作開始時期と月経期間の関連	Table LAIH.14.124	該当なし	付録表 2.7.3.6-6
片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間	該当なし	付録表 2.7.3.6-7	該当なし
治験薬を服用した時刻	該当なし	付録表 2.7.3.6-8	該当なし
気分及び不安障害の既往歴	Table LAIH.14.125	Table LAIH.14.147	該当なし
CVRF	Table LAIH.14.126	Table LAIH.14.148	該当なし
試験期間中の片頭痛の予防薬の使用	Table LAIH.14.127	Table LAIH.14.149	該当なし
浮動性めまい（TEAE）	Table LAIH.14.128	Table LAIH.14.150	該当なし
傾眠（TEAE）	Table LAIH.14.129	Table LAIH.14.151	該当なし
トリプタンの前治療への反応	Table LAIH.14.130	該当なし	付録表 2.7.3.6-9
トリプタンの使用歴	Table LAIH.14.131	該当なし	付録表 2.7.3.6-10
スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用	Table LAIH.14.132	該当なし	Table LAIH.14.154

被験者特性、頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、及び日常生活への支障度

Subgroup	Triptan experience summary at baseline	Extended demographics and baseline characteristics
浮動性めまい（TEAE）	該当なし	Table LAIH.14.135
トリプタンの前治療への反応	Table LAIH.14.133	該当なし
トリプタンの使用歴	Table LAIH.14.134	該当なし

PGI-C、治療満足度、及び EQ-5D-5L

Subgroup	PGI-C at 2/24 hours, satisfaction at 48 hours	EQ-5D-5L: Index Score	EQ-5D-5L: VAS Score (0-100)
体重	Table LAIH.14.161	該当なし	該当なし
浮動性めまい（TEAE）	Table LAIH.14.162	該当なし	該当なし
傾眠（TEAE）	Table LAIH.14.163	該当なし	該当なし
トリプタンの前治療への反応	Table LAIH.14.164	Table LAIH.14.155	Table LAIH.14.158
トリプタンの使用歴	Table LAIH.14.165	Table LAIH.14.156	Table LAIH.14.159
スクリーニング前 3 ヵ月以内のトリプタンの使用	Table LAIH.14.166	Table LAIH.14.157	Table LAIH.14.160

LAIJ 試験

本項には以下の結果を示す。

- 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（graphical approach によって多重性を調整）及び頭痛改善が認められた被験者の割合のプラセボ群とラスミジタン群の比較の結果
- 事前に規定した部分集団のうち特に注目した部分集団での、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の結果

トリプタンでは不十分であった被験者での結果

ITT 集団のうち、トリプタンの使用経験がある被験者は 918 例（65.0%）であった。このうち、トリプタンでは不十分であった被験者は 612 例（66.7%）であった。ベースラインのトリプタン使用経験の要約を表 2.7.3.3-75 に示す。

トリプタンでは不十分であった被験者の定義は第 2.7.3.1.2.4.6 項を参照。

表 2.7.3.3-75. ベースラインのトリプタン使用経験の要約（ITT 集団）（LAIJ 試験）

Characteristic	LTN 100 mg N = 459	LTN 200 mg N = 466	Control N = 487	Total N = 1412
Triptan insufficient responder, N	294	306	318	918
Yes, n (%)	196 (66.7)	212 (69.3)	204 (64.2)	612 (66.7)
No, n (%)	98 (33.3)	94 (30.7)	114 (35.8)	306 (33.3)
Current triptan user mTOQ-6 total score [a], N	217	230	228	675
Mean (±SD)	4.8 (2.54)	4.6 (2.47)	4.9 (2.55)	4.8 (2.52)
mTOQ-6 total score ≤5, n (%) [a, b]	125 (57.6)	131 (57.0)	117 (51.3)	373 (55.3)
Response to most recent triptan at 2 hours, N	246	260	277	783
Never responded pain free at 2 hrs [b], n (%)	44 (17.9)	52 (20.0)	49 (17.7)	145 (18.5)
Responded pain free at 2 hrs in 1 out of 3 attacks [b], n (%)	66 (26.8)	89 (34.2)	90 (32.5)	245 (31.3)
Responded pain free at 2 hrs in 2 or more out of 3 attacks, n (%)	136 (55.3)	119 (45.8)	138 (49.8)	393 (50.2)
Discontinued triptan, N	59	59	74	192
Lack of efficacy [b], n (%)	39 (66.1)	39 (66.1)	47 (63.5)	125 (65.1)
Lack of pain freedom at 2 hours	23 (39.0)	11 (18.6)	23 (31.1)	57 (29.7)
Lack of pain relief at 2 hours	7 (11.9)	20 (33.9)	15 (20.3)	42 (21.9)
Inconsistent response	4 (6.8)	4 (6.8)	5 (6.8)	13 (6.8)
Migraine recurrence	4 (6.8)	2 (3.4)	3 (4.1)	9 (4.7)
Did not relieve associated symptoms	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.4)	3 (1.6)
Did not return function or eliminate disability	0	1 (1.7)	1 (1.4)	2 (1.0)
Tolerability issues [b], n (%)	15 (25.4)	10 (16.9)	12 (16.2)	37 (19.3)
Intolerance to medication - tolerability issues	15 (25.4)	9 (15.3)	12 (16.2)	36 (18.8)
Did not like route of administration	0	1 (1.7)	0	1 (0.5)
Contraindications [b], n (%)	0	0	3 (4.1)	3 (1.6)
Discontinued due to cardiovascular risk factors	0	0	1 (1.4)	1 (0.5)
Discontinued due to contraindication or warning	0	0	2 (2.7)	2 (1.0)
Other reasons, n (%)	5 (8.5)	10 (16.9)	13 (17.6)	28 (14.6)
Cost or access issues	1 (1.7)	3 (5.1)	1 (1.4)	5 (2.6)
Not needed: over-the-counter effective, mild migraine, etc	1 (1.7)	1 (1.7)	0	2 (1.0)
Other	3 (5.1)	6 (10.2)	12 (16.2)	21 (10.9)
Overall response to most recent triptan, N	276	284	299	859
None, n (%)	14 (5.1)	13 (4.6)	19 (6.4)	46 (5.4)
Poor, n (%)	87 (31.5)	112 (39.4)	107 (35.8)	306 (35.6)
Good, n (%)	175 (63.4)	159 (56.0)	173 (57.9)	507 (59.0)

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; mTOQ-6 = migraine treatment optimization questionnaire; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category.
a mTOQ scores are based on the answers to 4 of the 6 questions.
b Criterion for meeting definition of triptan insufficient responder.

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（表 2.7.3.3-76）。

また、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（表 2.7.3.3-77）。

表 2.7.3.3-76. 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（ITT 集団、トリプタンでは不十分であった被験者）（LAIJ 試験）

Pain Free	LTN 100 mg N = 183	LTN 200 mg N = 203	Placebo N = 193
n (%) [a]	**44 (24.0)**	**52 (25.6)**	**17 (8.8)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]	3.29 (1.80, 6.02)	3.56 (1.97, 6.42)	
P-value versus placebo [b]	<.001	<.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 Percentage of response is calculated by n/N*100%.
b Logistic regression analysis with treatment, region as factors.

表 2.7.3.3-77. 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（ITT 集団、トリプタンでは不十分であった被験者）（LAIJ 試験）

Pain Free	LTN 100 mg N = 183	LTN 200 mg N = 203	Placebo N = 193
n (%) [a]	**110 (60.1)**	**131 (64.5)**	**77 (39.9)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo [b]	2.28 (1.51, 3.45)	2.75 (1.83, 4.13)	
P-value versus placebo [b]	<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 Percentage of response is calculated by n/N*100%.
b Logistic regression analysis with treatment, region as factors.

事前に規定した部分集団解析の結果

事前に規定した部分集団解析のうち、特に以下の部分集団に注目し、結果を本項に示す。部分集団の定義は第 2.7.3.1.2.4.6 項を参照。

- トリプタンでは不十分であった被験者による部分集団
  - トリプタンの使用経験がある被験者のうちトリプタンでは不十分であった被験者／トリプタンの使用経験がある被験者のうちトリプタンで反応が得られた被験者
  - トリプタンの使用経験がある被験者のうちトリプタンでは不十分であった被験者／その他の ITT 集団の被験者
- 片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間による部分集団
  - 発作開始から 4 時間以内／発作開始から 4 時間超

<u>トリプタンでは不十分であった被験者による部分集団</u>

服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合に、トリプタンでは不十分であった被験者とその他の ITT 集団の被験者で、投与群と部分集団の交互作用は認められなかった（表 2.7.3.3-78）。

プラセボに対するオッズ比は、トリプタンでは不十分であった被験者と比べて、トリプタンで反応が得られた被験者及びその他の ITT 集団の被験者では大きく、特にトリプタンでは不十分であった被験者とトリプタンで反応が得られた被験者の間では交互作用が示唆された（表 2.7.3.3-78）。

ただし、トリプタンでは不十分であった被験者では、重要な副次項目として多重性を調整した解析を実施しており、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（表 2.7.3.3-76）。

片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間による部分集団

片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間の部分集団に対しては、部分集団に含まれる被験者数が全体の 10%未満であったため、投与群と部分集団の交互作用を評価しなかった（表 2.7.3.3-78）。

表 2.7.3.3-78. 部分集団別の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（ITT 集団）（LAIJ 試験）

Variable	Subgroup	Participants Pain-Free at 2 Hours Postdose in First Attack								P-value[a]
		LTN 100 mg			LTN 200 mg			PBO		
		N	n (%)	OR (95% CI)	N	n (%)	OR (95% CI)	N	n (%)	
Triptan Insufficient Responder	Triptan insufficient responder	183	44 (24.0)	3.31 (1.81, 6.05)	203	52 (25.6)	3.58 (1.99, 6.47)	193	17 (8.8)	.080
	Triptan responder	90	25 (27.8)	9.92 (3.28, 30.02)	85	31 (36.5)	14.96 (4.98, 44.98)	102	4 (3.9)	
Triptan Insufficient Responder	Triptan insufficient responder	183	44 (24.0)	3.29 (1.80, 6.00)	203	52 (25.6)	3.58 (1.99, 6.46)	193	17 (8.8)	.558
	All other pts in ITT	236	64 (27.1)	4.31 (2.51, 7.39)	231	75 (32.5)	5.53 (3.24, 9.43)	250	20 (8.0)	
Timing of Taking Study Intervention	<= 4 hours after migraine onset	416	106 (25.5)	-	422	124 (29.4)	-	425	36 (8.5)	-
	>4 hours after migraine onset	3	2 (66.7)	-	12	3 (25.0)	-	18	1 (5.6)	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of subjects in the analysis population for specified subgroup; n = number of subjects in the specified category; OR = odds ratio; PBO = placebo; pts = participants.

a P-value for test of treatment-by-subgroup interaction.

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 第 3 相試験で用いた用法・用量の根拠

第 3 相試験である LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIJ 試験で評価した用量は、第 2 相用量反応試験である LAHM 試験及び LAHO 試験の結果に基づき選択した。

LAHO 試験の投与量と頭痛消失及び有害事象が認められた被験者の割合の関連

ラスミジタン 50～400 mg を服用後の有効性を評価した LAHO 試験では、有効性及び安全性の評価項目で用量に関連した反応が認められた。

頭痛改善が認められた被験者の割合は以下であった（第 2.7.3.2.2.2 項）。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用量反応関係が認められた。

Placebo	ラスミジタン **50 mg**	ラスミジタン **100 mg**	ラスミジタン **200 mg**	ラスミジタン **400 mg**
25.9%	43.0%	64.2%	50.7%	64.7%

有害事象の発現割合は以下であった。プラセボ群に比べてラスミジタン群で高く、用量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加した（第 2.7.6.22 項）。

Placebo	ラスミジタン **50 mg**	ラスミジタン **100 mg**	ラスミジタン **200 mg**	ラスミジタン **400 mg**
31.4%	68.3%	73.2%	87.3%	87.1%

第 3 相試験で用いた用法・用量の選択

第 2 相用量反応試験（LAHM 試験及び LAHO 試験）の安全性、PK 及び有効性データを考慮して、第 3 相試験である LAHJ 試験ではラスミジタン 100 及び 200 mg を評価することとした。

しかし、LAHO 試験の結果、100 mg を下回る用量でも効果が得られると考えられたことから、[redacted] 時に FDA は治験依頼者に対し、第 3 相試験では、[redacted]と[redacted]、[redacted]との見解を示していた。

上述の FDA の見解を踏まえ、2 つ目の検証試験である LAHK 試験ではラスミジタン 50、100 及び 200 mg を評価することとした。

濃度-反応解析の結果

第 3 相試験で評価したラスミジタンの用量（50、100 及び 200 mg）の妥当性を濃度－反応関係からも支持するために、LAHM 試験の結果を用いてシミュレーションを実施した。

LAHM 試験（ラスミジタン 1、2.5、5、10、20、30、45 及び 60 mg を静脈内投与）の PK データを用いて、頭痛に対する濃度－反応モデルを構築した。その結果、頭痛重症度の低減或いは消失作用の最大効果の 50%の発揮が期待される濃度（EC_{50}）に到達した濃度は 20.8 ng/mL と推定された。

ラスミジタン静脈内投与後の濃度－反応モデルから得られた EC_{50} を十分な有効性が期待できる濃度とみなし、経口投与後の PK プロファイルから想定される投与 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}）との比較から、ラスミジタン経口投与後に期待できる反応性

を予測した。ラスミジタン 400 mg までの経口投与の PK シミュレーションにより、投与 2 時間後までの C_{ave} が EC_{50} に到達する被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg で 55%、100 mg で 90%、及び 200 mg で 98%となることが示された。用量の増加に伴って C_{ave} が EC_{50} に到達する被験者の割合が増加すると予想され、関連して頭痛改善が認められた被験者の割合も増加すると予想された。ラスミジタン 200 mg 投与時の投与 2 時間後までの C_{ave} は、ほぼすべての被験者で EC_{50} を超えると予測されたことから、200 mg を超える用量でより高い頭痛改善効果はみられないと考えられた。濃度－反応関係に関する詳細な情報は、第 2.7.2.3.5.1 項を参照。

以上のように、第 3 相試験で評価されたラスミジタン 50、100 及び 200 mg は、濃度－反応解析の結果からも支持されるものであった。

2.7.3.4.2 第 3 相試験の投与量-反応性の結果

第 3 相試験では、発作発現時に投与を行ったこと、院外で治験薬を投与した試験であること、またラスミジタンの半減期が短いことから PK データを収集しなかった。

第 3 相試験である LAHJ 試験、LAHK 試験、及び LAIJ 試験の結果から、ラスミジタンの全用量（50、100、200 mg）で、初回服用 2 時間後の頭痛消失の主要評価項目についてプラセボに比べて高い有効性が認められた。LAHJ 試験及び LAHK 試験では重要な副次評価項目である MBS 消失についてもラスミジタンの全用量でプラセボに比べて高い有効性が認められた。LAIJ 試験では、graphical approach によって多重性を調整した 18 項目すべてでラスミジタン 100 及び 200 mg のプラセボより高い有効性が認められた。

その他の有効性評価項目の解析結果から、第 3 相試験で評価したラスミジタンの全用量の有効性の結果が支持された。

第 3 相試験の投与量と頭痛消失、頭痛改善及び MBS 消失が認められた被験者の割合の関連

第 3 相試験である LAHJ 試験、LAHK 試験、及び LAIJ 試験ではラスミジタンの投与群間で統計学的な比較を行わなかったが、ラスミジタンの用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された。服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛消失、MBS 消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合を、図 2.7.3.3-2、図 2.7.3.3-6、及び図 2.7.3.3-9（LAHJ 試験及び LAHK 試験）並びに図 2.7.3.3-5、図 2.7.3.3-8、及び図 2.7.3.3-12（LAIJ 試験）に示す。

一部の評価項目では、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群の間では投与群間の推定値の差は小さかった。

詳細は第 2.7.3.3.2.4 項、第 2.7.3.3.2.5 項、及び第 2.7.3.3.2.6 項を参照。

複数の片頭痛発作に対するラスミジタンの投与量と頭痛消失、頭痛改善、及び MBS 消失が認められた被験者の割合の関連

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、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。また、複数回の発作に対する有効性は、ラスミジタン 200 mg 群で 100 mg 群よりも高かった（表 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-2）。

複数回の片頭痛発作に対してラスミジタンを服用した LAHL 試験では、複数回の片頭痛発作に対して同様の結果が認められ、全体及び四半期ごとの頭痛消失及び MBS 消失が認められた発作の割合は、ラスミジタン 100 mg 群に比べてラスミジタン 200 mg 群で高かった（表 2.7.3.5-9 及び表 2.7.3.5-11）。

2.7.3.4.3 海外の承認用量の根拠

投与量と有効性の関連に基づく根拠

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目である頭痛消失及び MBS 消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタンの全用量群（50、100、200 mg）でプラセボ群に比べて高かった。また、用量反応関係が認められ、多くの有効性評価項目で、ラスミジタンの用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された。

LAIJ 試験でも、graphical approach によって多重性を調整した 18 評価項目すべてでラスミジタン 100 及び 200 mg のプラセボより高い有効性が認められた。また、服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、対照群でラスミジタン 50 mg 投与時にプラセボ投与時より高く、ラスミジタン 50 mg の有効性が示唆された（図 2.7.3.5-1）。

臨床的に意味のある部分集団の交互作用は認められず（第 2.7.3.3.3 項）、ある部分集団に対して特定の用量で有効性が優れるということは示唆されなかった。

投与量と安全性の関連に基づく根拠

初回にラスミジタンを投与した群の結果

初回にラスミジタンを投与した群（ラスミジタン全 50、全 100、全 200 mg 群）について LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合した評価の結果、いずれの投与群でもおおむね忍容性は良好であった。TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は以下であり、ラスミジタン全 50 mg 群に比べてラスミジタン全 100 mg 群及びラスミジタン全 200 mg 群で数値的に高かった（CTD 第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

初回にラスミジタンを投与した群（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合）	**TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合**
ラスミジタン全 50 mg 群（ラスミジタン 50 mg/プラセボ群とラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群の併合）	**25.4%（166/654 例）**
ラスミジタン全 100 mg 群（ラスミジタン 100 mg/プラセボ群とラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群の併合）	**36.2%（458/1265 例）**
ラスミジタン全 200 mg 群（ラスミジタン 200 mg/プラセボ群とラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群の併合）	**40.5%（510/1258 例）**

ラスミジタンのレジメンごとの結果

ラスミジタンのレジメンごと（ラスミジタン 100 mg/プラセボ群、ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群、ラスミジタン 200 mg/プラセボ群、ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群）の投与群間で、TEAE、よく見られた TEAE 及び心・血管系関連 TEAE の用量反応解析（傾向分析）を行った（上述の 4 つの投与群間で Cochran-Armitage 検定を実施）。50 mg 投与はプラ

セボ対照第 3 相試験で 1 試験のみしか含まれていないため、投与群間での直接的でない比較を避けるために傾向分析ではラスミジタン 50 mg 群は含めなかった。

個々の TEAE（よく見られた TEAE 及び心・血管系関連 TEAE を含む）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/ラスミジタン 100 mg 群、ラスミジタン 200 mg/プラセボ群、ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 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（CTD 第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

投与量ごとの有害事象の発現割合

TEAE の発現割合のラスミジタン全 50 mg 群とラスミジタン全 100 mg 群の間の差は、ラスミジタン全 100 mg 群とラスミジタン全 200 mg 群の間に比べて大きかった（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

服用した累積投与量別の TEAE でも、数値的な傾向が認められた（第 2.7.4.2.1.2.1 項）。

複数回の片頭痛発作に対する有害事象の発現割合

LAIJ 試験（二重盲検期間）の複数回の片頭痛発作に対する治療で、1～複数回の服用後に TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群（67.6%）に比べて 200 mg 群（72.4%）で高かった。なお、ラスミジタン 50 mg 投与後（対照群で 1 回の発作に対する治療）に TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 17.0%であった（CTD 第 2.7.4.2.1.1.2 項）。

LAHL 試験の複数回の片頭痛発作に対する治療で、1～複数回の服用後に TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群（45.1%）に比べて 200 mg 群（52.5%）で高かった（CTD 第 2.7.4.2.1.1.3 項）。

ラスミジタンの用量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加したものの、TEAE の種類及び内容には違いがなかった。

海外試験の結果のまとめ

以上より、ラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）はいずれも有効性が認められた。また、用量反応関係が認められ、多くの有効性評価項目でラスミジタンの用量の増加に伴い有効性も増加する傾向が示された。複数回の発作に対する有効性は、ラスミジタン 200 mg 群で 100 mg 群よりも高かった。

ラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）はいずれもおおむね忍容性は良好であった。TEAE の発現割合は、ラスミジタン全 50 mg 群及びラスミジタン全 100 mg 群に比べてラスミジタン全 200 mg 群で数値的に高かった。複数回の片頭痛発作に対する治療でも、TEAE の発現割合はラスミジタン 100 mg 群に比べてラスミジタン 200 mg 群で数値的に高く、ラスミジタンの用量の増加に伴い有害事象の発現割合が増加した。

実臨床での用量調整の必要性に基づく投与量選択肢

上述のように、試験結果全体から、プラセボ対照試験で評価されたラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）が実臨床での用量として推奨された。

片頭痛発作の重症度は患者ごとに異なり、またたとえ同じ患者であっても発作ごとに異なる。したがって、それぞれの発作に対する治療薬の反応は異なってくることから、臨床現場では個々

の患者に合わせた投与量の調整が行われると考えられる（山室ら 2007; 竹島 2009; 山口 2011; 立岡 2012;福武ら 2012）。

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、頭痛消失及び MBS 消失についてプラセボ群と比較してラスミジタン 50 mg 群から統計学的に有意な改善を示し、その有効性は 200 mg 群まで用量依存的に増加した。また 3 用量（50、100 及び 200 mg）のいずれでも頭痛消失や頭痛改善、随伴症状の消失が 2 時間又はより早い時間からプラセボ群と比較して有意であり、用量が高くなるにしたがってより早期に効果が発現した。TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合はラスミジタン全 50 mg 群に比べてラスミジタン全 100 mg 群及び全 200 mg 群で数値的に高かったことを考慮すると、3 用量の中で有効性が認められた最小用量である 50 mg 群も臨床上の選択肢となり得ると考えられる。したがって、ラスミジタンの 3 用量（50、100 及び 200 mg）のいずれも臨床用量として実臨床に供することに意味があると考える。

なお、生物薬剤学試験及び臨床薬理試験の結果、以下の要因に関する用法・用量の調整は不要と考える（CTD 第 2.7.2.3.7.1 項）。

- 食事の有無
- 軽度及び中等度肝機能障害
- 腎機能障害（程度にかかわらない）
- スマトリプタン、プロプラノロール又はトピラマートとの併用
- CYP 阻害薬／誘導薬又は MAO 阻害薬との併用
- 腸管、肝又は腎トランスポーター阻害薬と併用

1 日の最大用量

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

現在までの臨床薬理評価では、QT 評価試験（LAHP 試験）並びにヒト乱用の可能性及び離脱症状／依存性を評価した試験（LAHB 試験及び LAHE 試験）でラスミジタン 400 mg を評価したが、運転能力の障害を評価した 2 試験（LAHG 試験及び LAIF 試験）では、24 時間の最大用量を 200 mg として評価した。また、高齢者、肝機能障害及び腎機能障害患者に対する試験（LAHA 試験、LAHF 試験及び LAHN 試験）でも最大用量を 200 mg として評価したことから、推奨 1 日最大用量を 200 mg とした（第 2.7.2.3.7.2 項参照）。

米国の承認用量

上記を踏まえ、米国ではラスミジタンは以下の用量で承認されている。

- The recommended dose is 50 mg, 100 mg, or 200 mg taken orally, as needed.

2.7.3.4.4 国内での推奨用量

ブリッジング試験である国内第 2 相試験で用いた用法・用量の選択

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（CTD 第 2.5.1.2 項）。

ブリッジング戦略をとるにあたり、ラスミジタンの内因性民族的要因の影響の受けやすさについて、日本人を含む臨床試験として海外第 1 相試験である LAIE 試験を実施し、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。その結果、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。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、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、日本人集団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。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、新たな安全性の懸念は確認されなかった。また、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（CTD 第 2.7.6.2 項）。

また、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る（CTD 第 2.5.1.1 項）。

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。LAIH 試験で用いたラスミジタンの用量は、ブリッジング対象試験である LAHK 試験で使用された 3 用量（50、100 及び 200 mg）とした。

ブリッジング試験である国内第 2 相試験の結果

有効性の結果

LAIH 試験の結果、主要評価項目である服用 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 mg 群で統計学的に有意に高かった。重要な副次評価項目である服用 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 100 mg 群で統計学的に有意に高かった。服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合には統計学的に有意な用量反応性が認められ、用量反応曲線は LAHK 試験と類似していた。これらのことから、LAIH 試験と LAHK 試験の間で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とした。詳細は第 2.7.3.3.2.1 項を参照。

海外第 3 相試験では、主要評価項目である服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50、100、及び 200 mg のいずれの用量でもプラセボと比較して統計学的に有意に高かった。LAIH 試験でも同様にラスミジタン 200 及び 100 mg 群の有効性が示され、また 50 mg 群でも海外第 3 相試験で有効性が認められたのと同様に有効性が示唆された。

海外第 3 相試験と同様に、頭痛消失や頭痛改善に対する効果は 2 時間より早い時間から認められ、頭痛消失に対する効果はラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 時間後、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から認められた。

安全性の結果

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%であり、海外第 3 相試験と同様に、用量依存的に増加した。

LAIH 試験のラスミジタン群の TEAE の発現割合は、海外第 3 相試験（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。

LAIH 試験では重篤な有害事象の発現はなく、非重篤な事象のほとんどは軽度で一過性であり（第 2.7.4.2.1.2.4 項）、処置なく回復した。有害事象が誘因となる事故や外傷は、海外試験と同様に認められなかった。発現した TEAE が軽度であった被験者の割合は、ラスミジタン 50 及び 100 mg 群（90.9%及び 89.1%）で 200 mg 群（84.4%）よりも高く、発現した TEAE が中等度であった被験者の割合は、ラスミジタン 50 及び 100 mg 群（9.1%及び 10.9%）で 200 mg 群（15.0%）よりも低かった（第 2.7.4.2.1.2.4 項）。

最も発現割合が高かった事象は海外第 3 相試験と同様に浮動性めまいであり、用量依存的な増加が認められた。発現割合が高かった TEAE の種類に海外第 3 相試験（LAHK 試験、LAHJ 試験、LAIJ 試験、LAHL 試験）と大きな違いはなかった（第 2.7.4.2.1.2 項）。これらを踏まえ、日本人で特別な安全性上の懸念は認められず、また LAIH 試験では TEAE の発現割合が Phase 3 pool よりも高かったものの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。

国内での推奨用量

上述のように、日本人患者でのラスミジタン 100 及び 200 mg の有効性が検証された（評価項目の設定については第 [redacted] 項を参照）。ラスミジタン 50 mg の日本人患者での有効性は検証されていないものの LAIH 試験で有効性が示唆されたこと、LAIH 試験と LAHK 試験の間でブリッジングが成立し、海外の検証試験の結果を日本人に外挿可能と考えたこと、及び LAIH 試験と LAHK 試験で同様の頭痛消失割合が示されたことから、日本人に対してもラスミジタン 50 mg の有効性が期待できるものと考える。

安全性に関して、LAIH 試験の TEAE の発現割合は、海外第 3 相試験での傾向と同様に用量依存的に増加した。上述のように、安全性プロファイルに日本人と外国人で大きな違いはないと考えたこと、及びほとんどは軽度で一過性であったことから、日本人で特別な用量調整は不要と考える。

LAIH 試験の結果から以下を考慮し、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。

- 片頭痛治療で最も重要とされる頭痛消失について、ラスミジタン 50、100、及び 200 mg のいずれの用量でも日本人で有効性が期待できると考えられること
- 臨床上意味があると考えられている頭痛改善割合に、ラスミジタン 100 及び 200 mg で大きな違いはなく、ラスミジタン 100 mg で効果が認められていること
- 患者にとって重要な片頭痛の随伴症状や MBS 消失については、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群で同程度の効果が認められていること
- 頭痛消失割合には用量反応性が認められ、ラスミジタン 200 mg では 100 mg よりも早期から効果の発現が期待できること
- TEAE の発現割合が用量依存的に増加すること、特に、最も多く認められた TEAE である浮動性めまいの発現割合が用量依存性に増加すること

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

片頭痛発作の重症度が患者ごとに異なり、同じ患者であっても発作ごとに異なることは、日本人でも同様である。したがって、前述のように臨床現場では個々の患者に合わせた投与量の調整が行われると考えられる（山室ら 2007; 竹島 2009; 山口 2011; 立岡 2012;福武ら 2012）。海外試験と同様に LAIH 試験でも有効性には用量反応性が認められ、ラスミジタンの用量が高いほど効果発現が早く、200 mg では 100 mg よりも早期に効果発現が認められたことから、より速やかな効果発現が期待される場合やより高い有効性が必要とされる場合には、ラスミジタン 200 mg が用量の選択肢となり得ると考える。TEAE の発現割合はラスミジタン 200 mg 群で 100 や 50 mg 群より高かったものの、事象のほとんどが軽度で一過性であったことから、ラスミジタン 200 mg も適切に注意喚起をすることで安全に使用可能と考える。さらに、日本人に対してもラスミジタン 50 mg の有効性が期待できるものと考えられること、有害事象の発現割合がラスミジタン 100 及び 200 mg よりも低いことを考慮すると、ラスミジタン 50 mg は日本人患者に対してベネフィットが得られる用量であると考える。

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

以上のことから、日本人に対するラスミジタンの推奨用量を 100 mg とし、その上で海外と同様に 50 及び 200 mg も承認用量として実臨床に供するべきであると考える。

なお、本申請では海外の検証試験の結果を日本人に外挿したことから、頭痛の再発治療のための再服用が有効であること、1 日最大用量を 200 mg とすることは、日本人患者に対しても適用可能と考える。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本項には、第 3 相プラセボ対照二重盲検試験である LAIJ 試験の複数回の発作に対する一貫した有効性の結果及び第 3 相長期投与試験である LAHL 試験の結果を示す。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 の結果のみ本項に示す。

2.7.3.5.1 海外第 3 相プラセボ対照二重盲検試験（LAIJ 試験）の結果

LAIJ 試験では、片頭痛発作 4 回に対して複数回の発作に対する一貫した有効性を評価した。2 つの異なる投与順序（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）を対照群として含むデザインであることから、複数回の発作に対する一貫した有効性に関する評価は 2 種類の解析を実施した。1 つ目は片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上の有効性をプラセボ（3 回ともプラセボ）と比較し、2 つ目は片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上の有効性を対照群（プラセボ/ラスミジタン 50 mg）と比較した。

2.7.3.5.1.1 試験対象集団

第 2.7.3.3.1 項を参照。

2.7.3.5.1.2 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛消失

片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 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（表 2.7.3.5-1）。片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群で 100 mg 群より数値的に高かった。

表 2.7.3.5-1. 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（ITT-consistency 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	Placebo N = 373	LTN 100 mg N = 340	LTN 200 mg N = 336
Pain-Free, n (%)	**16 (4.3)**	**49 (14.4)**	**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

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.

Headache pain-free is defined as a reduction in pain severity from mild, moderate, or severe at baseline to none at the indicated assessment time.

A subject is not counted as being pain-free 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.

2.7.3.5.1.3 片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛改善

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（表 2.7.3.5-2）。

表 2.7.3.5-2. 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（ITT-consistency 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	Placebo N = 320	LTN 100 mg N = 332	LTN 200 mg N = 333
Pain-Relief, n (%)	118 (36.9)	207 (62.3)	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.
Headache pain-relief is defined as a reduction in pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none, or a reduction in pain severity from mild at baseline to none, at the indicated assessment time.
A subject is not counted as being 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.

2.7.3.5.1.4 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛消失

片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれも対照群より統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.5-3）。

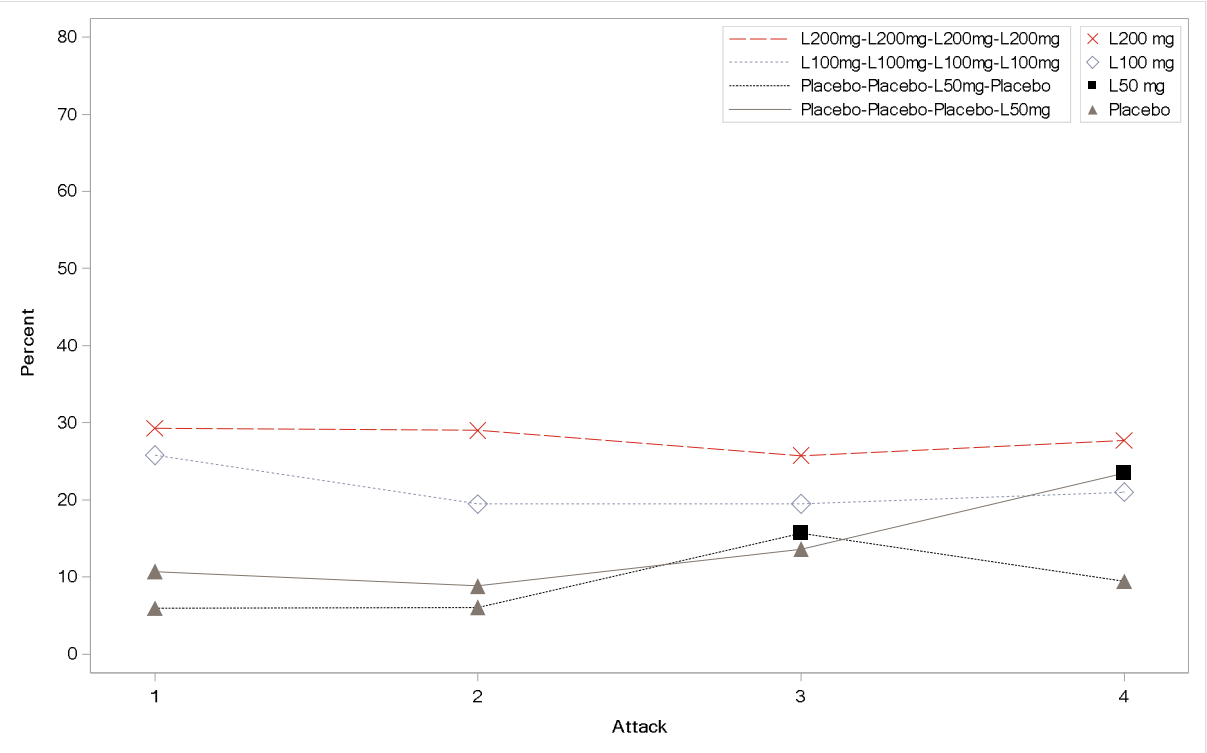
表 2.7.3.5-3. 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（ITT-consistency 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	Control N = 387	LTN 100 mg N = 325	LTN 200 mg N = 306
Pain-Free, n (%)	10 (2.6)	24 (7.4)	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

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.
Headache pain-free is defined as a reduction in pain severity from mild, moderate, or severe at baseline to none at the indicated assessment time.
A subject is not counted as being pain-free 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.

投与順序ごとの服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合

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）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; L = lasmiditan.
A subject is not counted as being pain-free at a specific time point if she or he used rescue or recurrence medication at or before the specific time point.

図 2.7.3.5-1. 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（ITT 集団）（LAIJ 試験）

2.7.3.5.1.5　片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上での頭痛改善

片頭痛発作 4 回のうち 3 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は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれも対照群より統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.5-4）。

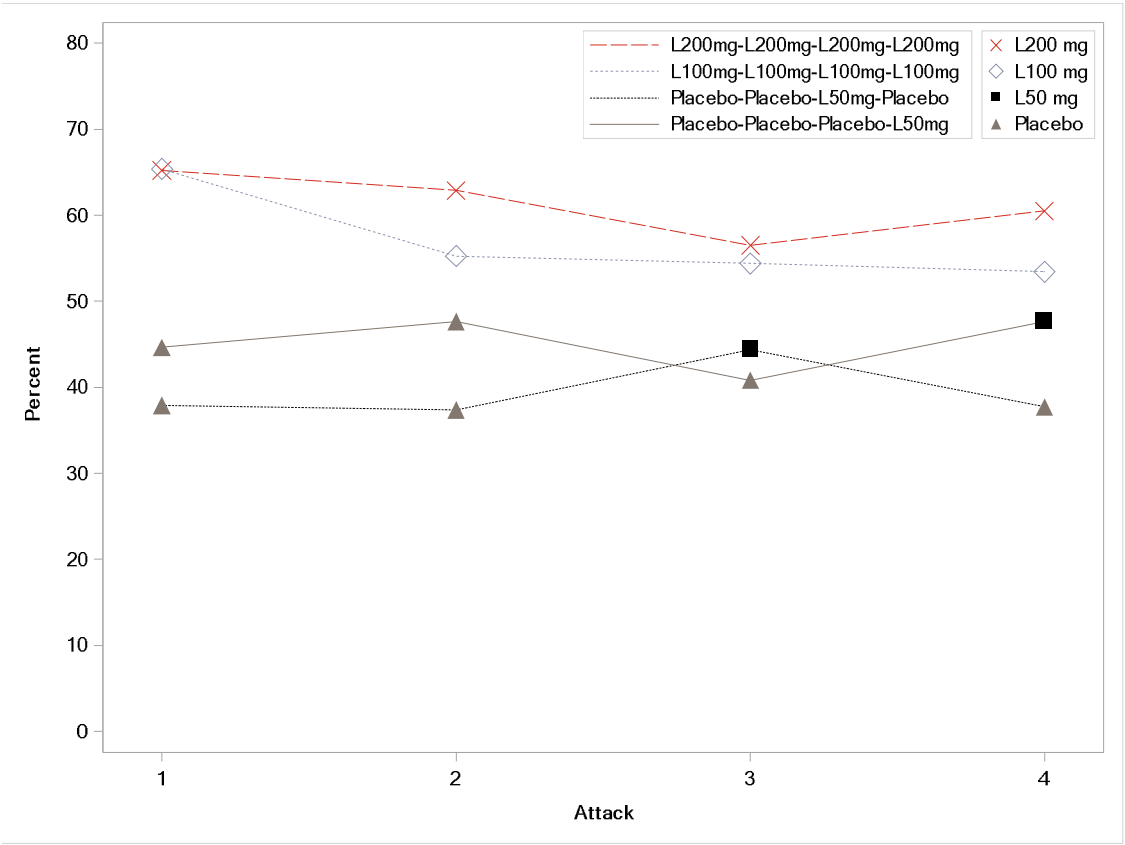
表 2.7.3.5-4. 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT-consistency 集団）（LAIJ 試験）

LAIJ	**Control N = 317**	**LTN 100 mg N = 260**	**LTN 200 mg N = 257**
Pain-Relief, n (%)	69 (21.8)	106 (40.8)	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.
Headache pain-relief is defined as a reduction in pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none, or a reduction in pain severity from mild at baseline to none, at the indicated assessment time.
A subject is not counted as being 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.

投与順序ごとの服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合

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）。



Abbreviations: ITT = intent-to-treat; L = lasmiditan.
A subject is not counted as being pain-relief at a specific time point if she or he used rescue or recurrence medication at or before the specific time point.

図 2.7.3.5-2. 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（ITT 集団）（LAIJ 試験）

2.7.3.5.1.6　トリプタンでは不十分であった被験者での、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上での頭痛消失及び頭痛改善

トリプタンでは不十分であった被験者集団で、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、ラスミジタン 100 及び 200 mg 群のいずれもプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（表 2.7.3.5-5 及び表 2.7.3.5-6）。

表 2.7.3.5-5. トリプタンでは不十分であった被験者での片頭痛発作 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
（ITT-consistency 集団、トリプタンでは不十分であった被験者）（LAIJ 試験）

LAIJ	Placebo N = 161	LTN 100 mg N = 154	LTN 200 mg N = 154
Pain-Free, n (%)	**7 (4.3)**	**17 (11.0)**	**31 (20.1)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		2.73 (1.10, 6.78)	5.64 (2.40, 13.25)
P-value versus placebo		0.031	<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.
Headache pain-free is defined as a reduction in pain severity from mild, moderate, or severe at baseline to none at the indicated assessment time.
A subject is not counted as being pain-free 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 2.7.3.5-6. トリプタンでは不十分であった被験者での片頭痛発作 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
（ITT-consistency 集団、トリプタンでは不十分であった被験者）（LAIJ 試験）

LAIJ	Placebo N = 143	LTN 100 mg N = 151	LTN 200 mg N = 150
Pain-Relief, n (%)	**48 (33.6)**	**84 (55.6)**	**94 (62.7)**
Odds ratio (95% CI) versus placebo		2.48 (1.55, 3.98)	3.32 (2.06, 5.37)
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.
Headache pain-relief is defined as a reduction in pain severity from moderate or severe at baseline to mild or none, or a reduction in pain severity from mild at baseline to none, at the indicated assessment time.
A subject is not counted as being 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.

2.7.3.5.2 海外第 3 相長期投与試験［LAIJ 試験（非盲検投与期）］の結果

LAIJ 試験の非盲検投与期は進行中のため、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 の結果を本項に示す。

2.7.3.5.2.1 非盲検投与期のラスミジタンの用量変更（二重盲検期のデータカットオフ時点）

非盲検投与期では、被験者はスクリーニング来院時にラスミジタン 100 mg を割り付けられ、以降の来院時にラスミジタン 100 mg を継続、もしくは有効性及び忍容性に基づき 50 又は 200 mg に変更することを許容した。

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）。

表 2.7.3.5-7. 非盲検投与期のラスミジタンの用量変更（安全性解析対象集団）
（LAIJ 試験、非盲検投与期）

Dosing Pattern	All Lasmiditan N=401
Patients remain on LTN 100 mg through the study, n (%)	272 (67.8%)
Patients switch to and remain on LTN 200 mg, n (%)	51 (12.7%)
Patients switch to and remain on LTN 50 mg, n (%)	42 (10.5%)
Patients have multiple change of doses, n (%)	29 (7.2%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects in the specified category.

2.7.3.5.2.2 非盲検投与期の MIDAS の結果（二重盲検期のデータカットオフ時点）

本解析には、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を含めた。本解析のベースラインは二重盲検期のスクリーニング来院時（Visit 1）とした。なお、Visit 1 から 3 ヵ月以内に非盲検投与期に移行した被験者では振り返り期間（過去 3 ヵ月）が重複する可能性があることに注意が必要である。

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 ヵ月時点まで改善が認められた（表 2.7.3.5-8）。データカットオフ時点で 6 ヵ月より後のデータが得られていた被験者はわずかであった。

表 2.7.3.5-8. MIDAS スコアのベースラインからの変化（ITT 集団）（LAIJ 試験、非盲検投与期）

		Open-label Lasmiditan (N = 401)		
Visit / OLE Month	n[a]	Mean (SD) Change from Baseline in MIDAS Total Score	Mean (SD) Change from Baseline in MIDAS Headache Days	Mean (SD) Change from Baseline in MIDAS Average Pain Severity
Visit 6 / Month 0 [b]	186	-12.8 (19.31)	-6.9 (10.81)	-0.4 (1.81)
Visit 8 / Month 3	254	-12.4 (20.60)	-4.9 (12.20)	-0.8 (2.10)
Visit 9 / Month 6	68	-11.4 (18.37)	-0.3 (14.56)	-1.1 (2.15)
Visit 10 / Month 9	2	16.0 (46.67)	5.5 (41.72)	0.5 (0.71)
ET Visit	25	1.8 (29.08)	-0.9 (20.08)	-1.2 (2.75)

Abbreviations: ET = early termination; ITT = intent-to-treat; MIDAS = Migraine Disability Assessment Test; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants having nonmissing values at each timepoint; OLE = open-label extension; SD = standard deviation.

a For MIDAS total score.

b Weighted score was used for Visit 6 for MIDAS total score and MIDAS headache days. 詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書第 [redacted] 版第 5.5.9 項を参照。

2.7.3.5.3 海外第 3 相長期投与試験（LAHL 試験）の結果

LAHL 試験は、ラスミジタンを服用し、12 ヵ月間の期間中に複数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を対象とした非盲検試験であった。新たな片頭痛発作について電子患者日誌によりラスミジタンの効果を収集し、経時的な頭痛の改善に関するラスミジタン 100 mg 及び 200 mg の有効性の持続を評価した。LAHL 試験の結果から、12 ヵ月まで継続したラスミジ

タンの有効性が示された。LAHL 試験の結果の詳細は CTD 第 2.7.6.26 項及び第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験 CSR Addendum を参照。

2.7.3.5.3.1 試験対象集団

被験者の内訳

LAHL 試験には、LAHJ 試験及び LAHK 試験を完了した被験者それぞれ 765 例及び 1355 例を含む 2171 例が無作為化された。このうち、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（100 mg 群 991 例、200 mg 群 1039 例、以下同順）。ITT 集団は 1981 例（969 例、1012 例）、mITT 集団は 1954 例（954 例、1000 例）であった。両投与群の合計で 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 ヵ月の試験を完了したのは 980 例（45.1%）、治験薬服用例で 12 ヵ月の試験を完了したのは 970 例（466 例、504 例）であった。

無作為化された被験者のうち試験を中止した被験者は 1191 例（54.9%）であり、割合は両投与群で同様であった（55.1%、54.7%）。無作為化された被験者のうち主な中止理由は被験者都合（41.3%）、有害事象（22.4%）、及び追跡不能（19.6%）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 回目の発作治療後の中止がその後の発作の治療後よりも多かった。

人口統計学的データ及びベースラインの疾患特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性は、両投与群で同様であった。被験者の年齢の平均値は 43.3 歳、女性が 85.3%、白人が 78.5%、体重の平均値は 85.5 kg、BMI の平均値は 31.1 kg/m^2 であった。13.3%が現在喫煙者、16.4%に喫煙歴があった。被験者の 82.0%が CVRF を少なくとも 1 つ有しており、約半数の被験者が 2 つ以上の CVRF を有していた。

片頭痛の平均罹患期間は 18.9 年、直近 3 ヵ月の平均発作回数は 5.2 回/月であった。MIDAS 総スコアの平均値は 28.9 であった。39.8%が ICHD 分類による前兆ありの片頭痛の診断基準に合致した。被験者の 22.1%が片頭痛の発作回数を減らす目的で予防薬を使用していた。

治験薬による治療対象となった mITT 集団の片頭痛発作（17329 回）の服用までの時間の平均値は 0.9 時間であった。頭痛の重症度は 65.4%が中等度であった。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（75.4%）、また最も多く MBS として特定された症状であった（48.5%）。

LAHL 試験の試験対象集団の詳細は、CTD 第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験 CSR 参照。

2.7.3.5.3.2 服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした、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を表 2.7.3.5-9 に示す。

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%（ラスミジタン 100 mg 群：26.7%、ラスミジタン 200 mg 群：32.2%、以下同順）であった。治験薬を服用した四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヵ月ごと）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。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（LAHJ 試験：28.2%、32.2%、LAHK 試験：31.4%、38.8%）と同程度であった。

ITT 集団を対象とした、治療された発作回数が 5 回以上の被験者の集団（ラスミジタン 100 mg 群 576 例、ラスミジタン 200 mg 群 579 例）で 1-5 回目の発作に対して評価した結果、治療されたすべて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、それぞれ 28.8%及び 32.8%であった（表 2.7.3.5-10）。服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者数の割合は、1-5 回目の発作を通じて同様であった。これらの結果は、前述の 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と同程度であった。

表 2.7.3.5-9. 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、全体及び四半期ごと（mITT 集団）（LAHL 試験）

Pain Free at 2 hours, n/N (%)	**LTN 100 mg N=9966**	**LTN 200 mg N=9**731	**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)

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

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

Headache pain free is a reduction in pain severity from mild, moderate, or severe at baseline to none at the indicated assessment time. Patients are not counted as being pain-free if they used rescue medication at time points on or before 2 hours.

表 2.7.3.5-10. 治験薬を服用した片頭痛発作回数が 5 回以上の被験者での 1-5 回目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（ITT 集団）（LAHL 試験）

Pain Free at 2 hours, n/N (%)	**LTN 100 mg N=576**	**LTN 200 mg N=579**
Migraine Attack 1	187/567 (33.0)	210/560 (37.5)
Migraine Attack 2	166/565 (29.4)	192/572 (33.6)
Migraine Attack 3	168/566 (29.7)	182/568 (32.0)
Migraine Attack 4	150/564 (26.6)	195/573 (34.0)
Migraine Attack 5	191/576 (33.2)	187/578 (32.4)
Overall Pain Free, %	28.8	32.8

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = Number of patients that treated 5 or more migraines; n = number of patients in each treatment group.

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.

Headache pain-free is defined as a reduction in pain severity from mild (1), moderate (2), or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time. At times through 2 hours, patients are not counted as being pain-free if they used rescue medication at or before those times. Percentage for overall response for each patient is calculated by dividing the number of successful responses (response at 2 hours) by total number of attacks treated.

2.7.3.5.3.3 服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合

mITT 集団を対象とした、治験薬を服用したすべての片頭痛発作に対する MBS 消失が認められた発作の割合を表 2.7.3.5-11 に示す。

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 MBS 消失が認められた発作の割合は 38.8%（ラスミジタン 100 mg 群：37.2%、ラスミジタン 200 mg 群：40.5%、以下同順）であった。治験薬を服用した発作回数は、時間の経過とともに減少したが、四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヵ月ごと）に集計された片頭痛発作に対する服用 2 時間後に MBS 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。ラスミジタン 100 mg 群の MBS 消失が認められた発作の割合（37.2%）は、LAHJ 試験及び LAHK 試験で 1 回の発作に対して MBS 消失が認められた被験者の割合（LAHJ 試験：40.9%、LAHK 試験：44.2%）に比べて低かった。ラスミジタン 200 mg 群の MBS 消失が認められた発作の割合（40.5%）は、LAHJ 試験（40.7%）と同程度であったが、LAHK 試験（48.7%）に比べて低かった。

ITT 集団を対象とした、治療された発作回数が 5 回以上の被験者の集団で 1-5 回目の発作に対して評価した結果、治療されたすべて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、それぞれ 40.9%及び 43.1%であった（表 2.7.3.5-12）。服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者数の割合は、1-5 回目の発作を通じて同様であった。これらの結果は、前述の LAHJ 試験及び LAHK 試験で 1 回の発作に対して MBS 消失が認められた被験者の割合と同程度であった。

表 2.7.3.5-11. 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 MBS 消失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）

MBS-Free at 2 hours, n/N (%)	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)

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

MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine (nausea, phonophobia, or photophobia) at 2 hours postdose that was identified pre-dose as the MBS. Patients who recorded that no symptoms were present at baseline were excluded from the key MBS analyses. 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.

Patients are not counted as being MBS-free if they used rescue medication at time points on or before 2 hours postdose.

表 2.7.3.5-12. 治験薬を服用した片頭痛発作回数が 5 回以上の被験者での 1-5 回目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（ITT 集団）（LAHL 試験）

MBS-Free at 2 hours, n/N (%)	LTN 100 mg N=567	LTN 200 mg N=563
Migraine Attack 1	230/523 (44.0)	237/503 (47.1)
Migraine Attack 2	212/522 (40.6)	230/508 (45.3)
Migraine Attack 3	219/513 (42.7)	231/503 (45.9)
Migraine Attack 4	197/514 (38.3)	218/507 (43.0)
Migraine Attack 5	211/511 (41.3)	221/521(42.4)
Overall MBS free (%)	40.9	43.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; MBS = most bothersome symptom; N = number of patients that treated 5 or more migraines; n = number of patients in each treatment group.

MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine (nausea, phonophobia, or photophobia) at 2-hours following initial dose that was identified predose as the MBS. Patients who record that no symptoms were present at baseline were excluded from the key MBS analyses. Patients were not counted as being MBS-free if they used rescue medication at time points on or before 2 hours postdose. Denominators for calculating percentages are the counts of patients with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing. Percentage for overall response for each patient is calculated by dividing the number of successful responses (response at 2 hours) by total number of attacks treated. Overall is defined as all treated migraines in patients who treated at least 5 migraines.

2.7.3.5.3.4 服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合

ITT 集団を対象とした、治験薬を服用したすべての片頭痛発作の中で頭痛改善が認められた発作の割合を表 2.7.3.5-13 に示す。

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 時間後に頭痛改善が認められた発作の割合は 56.0%（ラスミジタン 100 mg 群：54.3%、ラスミジタン 200 mg 群：57.7%、以下同順）であった。ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の頭痛改善が認められた発作の割合は、LAHJ 試験（59.4%、59.5%）及び LAHK 試験（64.8%、65.0%）に比べてわずかに低かった。治験薬を服用した四半期ごと（各被験者の治験期間の 3 ヵ月ごと）ののべ発作回数は、時間の経過とともに減少し、第 3 及び第 4 四半期では頭痛改善が認められた発作の割合に減少が認められた。

ITT 集団を対象とした、治療された発作回数が 5 回以上の被験者の集団で 1-5 回目の発作に対して評価した結果、治療されたすべての発作で服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、それぞれ 57.2%及び 59.1%であった（表 2.7.3.5-14）。治療された発作回数が 5 回以上の被験者の集団での 1-5 回目の発作全体に対する結果は、ラスミジタン 100 mg 群では、LAHJ 試験及び LAHK 試験での発作 1 回に対する結果に比べてわずかに低かった。ラスミジタン 200 mg 群で、服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は LAHJ 試験の結果と同程度であったが、LAHK 試験の結果に比べて低かった。

表 2.7.3.5-13. 治験薬を服用したすべての片頭痛発作に対する服用 2 時間後に頭痛改善が認められた発作の割合、全体及び四半期ごと（ITT 集団）（LAHL 試験）

Pain Relief at 2 hours, n (%)	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: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = total number of treated migraine attacks with mild, moderate, or severe headache pain; n = number of patients in each treatment group; Q=Quarter.

Denominators for calculating percentages are the counts of treated attacks with mild, moderate, or severe headache pain recorded at the time of dosing. Headache pain-relief is defined as experiencing moderate (2) or severe (3) pain at baseline which becomes mild (1) or none (0) at the summarized time point, or mild (1) pain at baseline which becomes none (0) at the summarized time point for each treated attack.

表 2.7.3.5-14. 治験薬を服用した片頭痛発作回数が 5 回以上の被験者での 1-5 回目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（ITT 集団）（LAHL 試験）

Pain Relief at 2 hours, n (%)	LTN 100 mg N=576	LTN 200 mg N=579
Migraine Attack 1	364/567 (64.2)	386/560 (68.9)
Migraine Attack 2	344/565(60.9)	368/572 (64.3)
Migraine Attack 3	355/566 (62.7)	350/568 (61.6)
Migraine Attack 4	325/564 (57.6)	354/573 (61.8)
Migraine Attack 5	347/576 (60.2)	338/578 (58.5)
Overall Pain Relief (%)	57.2	59.1

Abbreviations: ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of patients that treated 5 or more migraine attacks; n = number of patients in each treatment group.

Denominators for calculating percentages are the counts of patients with mild, moderate, or severe pain recorded at the time of dosing. Headache pain-relief is defined as experiencing moderate (2) or severe (3) pain at baseline which becomes mild (1) or none (0) at the summarized time point, or mild (1) pain at baseline which becomes none (0) at the summarized time point for each treated attack. Percentage for overall response for each patient is calculated by dividing the number of successful responses (response at 2 hours) by total number of attacks treated. Overall is defined as all treated migraines in patients that treated at least 5 migraine attacks.

2.7.3.5.4 効果の持続、耐薬性のまとめ

LAIJ 試験の結果、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、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。

LAHL 試験の有効性の結果、治験薬を服用した複数回の発作に対してもプラセボ対照試験（LAHJ 試験及び LAHK 試験）の片頭痛発作 1 回に対する結果と同様の結果が示され、12 ヵ月まで継続したラスミジタンの有効性が示唆された。また、プラセボ対照試験で認められた用量反応関係も確認された。

【参考文献】

Bigal ME, Kurth T, Santanello N, et al. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. *Neurology.* 2010;74(8):628-35.

Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med.* 2009;28(4):586-604.

Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, et al. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol.* 2013;260(8):1960-69.

Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, et al. Triptans in the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Headache.* 2015;55(Suppl 4):221-35.

[FDA] U.S. food and Drug administration. migraine guidance 2018. Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment Guidance for Industry. 2018. Available at: https://www.fda.gov/media/89829/download. Accessed June 20, 2020.

[FDA] U.S. food and Drug administration. Drug Approval Package: REYVOW (lasmitidan). Medical Review. 2019. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211280Orig1s000MedR.pdf. Accessed June 20, 2020.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S74-5]. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49-S73.

[IHS] International Headache Society, Headache Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24(suppl 1):9-160.

[IHS] International Headache Society, Headache Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211.

Nelson DL, Phebus LA, Johnson KW, et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Cephalalgia.* 2010;30(10):1159-69.

Rubio-Beltrán E, Labastida-Ramírez A, Haanes KA, et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan. *Br J Pharmacol.* 2019;176(24):4681-95.

Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third Edition. A guide for investigators. *Cephalalgia.* 2012;32(1):6-38.

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. *J Neurol Sci.* 2017;372:307-15.

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 June 20, 2020.

竹島多賀夫. トリプタンの処方意義. *Clinician.* 2009;578:507-12.

立岡 良久.トリプタンの使い方. トリプタンの有効性・患者満足度をアップさせるためのコツ. 医学のあゆみ. 2012;243(13):1129-34.

脳心血管病協議会. 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. 日本内科学会雑誌. 2019;108(5): 1024-74.

福武 敏夫, 梶 誠児, 西田 大輔ら. トリプタン系の副作用は減量で回避しうる. 日本頭痛学会誌. 2012;39(2):219.

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.

山口 三千夫. 片頭痛に対するトリプタン半錠の使用経験. 日本頭痛学会誌. 2011;38(2):201.

山室 蕗子, 前田 俊英. トリプタン製剤を知る. 薬局. 2007;58(7):2235-37.

2.7.3.6 付録

付録表 2.7.3.6-1. 治験薬による治療対象となったすべての片頭痛発作の特性（ITT 集団）（LAIJ 試験）
付録表 2.7.3.6-2. 電子患者日誌の記録による実際の頭痛消失までの時間（ITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-3. 電子患者日誌の記録による意味のある頭痛改善までの時間（ITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-4. 片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-5. 前兆のある片頭痛の既往歴別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果 （mITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-6. 片頭痛発作開始時期と月経期間の関連別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の 部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-7. 片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の 部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-8. 治験薬を服用した時刻別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果 （mITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-9. トリプタンの前治療への反応別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の 部分集団解析結果（mITT 集団、生涯にトリプタンの使用経験のある被験者）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-10. トリプタンの使用歴別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果 （mITT 集団）（LAIH 試験）
付録表 2.7.3.6-11. 初回服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験、Non-Responder Imputation）
付録表 2.7.3.6-12. 初回服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHK 試験、Non-Responder Imputation）
付録表 2.7.3.6-13. 追加服用のタイミング別の片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合 （ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合、Non-Responder Imputation）
付録表 2.7.3.6-14. 追加服用のタイミング別の片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合 （ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合、Non-Responder Imputation）

付録図 2.7.3.6-1. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-2. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-3. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-4. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-5. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-6. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-7. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-8. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）
付録図 2.7.3.6-9. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

付録表 2.7.3.6-1. 治験薬による治療対象となったすべての片頭痛発作の特性（ITT 集団）（LAIJ 試験）

	L100 mg (N=1270)	L200 mg (N=1250)	L50 mg (N=288)	Placebo (N=1109)
Time to Dosing From Pain Onset (hours), n	1270	1250	288	1109
Mean (SD)	1.55 (2.356)	1.73 (3.555)	1.45 (2.149)	1.96 (3.941)
Median	1.03	1.03	0.97	1.08
Minimum	0	0	0	0
Maximum	31.2	72.4	23.8	48.5
Baseline Migraine Severity, n(%)	1270	1250	288	1109
Severe	369 (29.1)	333 (26.6)	79 (27.4)	283 (25.5)
Moderate	827 (65.1)	862 (69.0)	184 (63.9)	758 (68.3)
Mild	74 (5.8)	55 (4.4)	25 (8.7)	68 (6.1)
Baseline Symptoms, n(%)	1270	1250	288	1109
Nausea	578 (45.5)	612 (49.0)	110 (38.2)	542 (48.9)
Phonophobia	678 (53.4)	663 (53.0)	174 (60.4)	575 (51.8)
Photophobia	858 (67.6)	836 (66.9)	209 (72.6)	758 (68.3)
None	153 (12.0)	151 (12.1)	35 (12.2)	135 (12.2)
Baseline Vomiting, n(%)	1270	1250	288	1109
No	1229 (96.8)	1208 (96.6)	280 (97.2)	1075 (96.9)
Yes	41 (3.2)	42 (3.4)	8 (2.8)	34 (3.1)
Baseline MBS *a, n(%)	1117	1099	253	974
Nausea	364 (28.7)	382 (30.6)	61 (21.2)	317 (28.6)
Phonophobia	261 (20.6)	246 (19.7)	56 (19.4)	194 (17.5)
Photophobia	498 (39.2)	477 (38.2)	137 (47.6)	465 (41.9)

Abbreviations: N = number of total attacks in the analysis population; n = number of attacks with non-missing values; SD = standard deviation; ITT = intent-to-treat; MBS = Most Bothersome Symptom.
*a - Patients with multiple symptoms at baseline who did not identify any of them as MBS were considered to have all recorded

付録表 2.7.3.6-2. 電子患者日誌の記録による実際の頭痛消失までの時間（ITT 集団）（LAIH 試験）

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
Number of Events, n (%)	178 (84.0)	72 (82.8)	188 (90.4)	153 (85.0)
Pain-free, n (%)	178 (84.0)	72 (82.8)	188 (90.4)	153 (85.0)
Number of Patients Censored, n (%)	34 (16.0)	15 (17.2)	20 (9.6)	27 (15.0)
Not Pain-free through 48 Hours Post-Dose, n (%)	26 (12.3)	14 (16.1)	16 (7.7)	27 (15.0)
Rescue/Recurrence Med use, n (%)	8 (3.8)	1 (1.1)	4 (1.9)	0
Minimum *a, Hours	0.34	0.32	0.10	0.26
25th percentile (95% CI)	2.77(1.89, 3.45)	1.87(1.50, 2.99)	1.30(1.04, 1.45)	1.16(0.98, 1.36)
Median (95% CI)	9.26(6.26, 13.44)	6.88(3.46, 15.19)	2.75(2.40, 3.78)	2.30(1.54, 3.02)
75th percentile (95% CI)	27.76(23.13, 39.35)	38.13(23.13, -)	18.98(11.23, 24.90)	25.36(12.18, 43.84)
Maximum	48.00+	48.00+	48.00+	50.53
Pain Free (eDiary Question) (%) with 95% CI				
0.5 - Hours	1.9 (0.6, 4.5)	4.6 (1.5, 10.5)	4.3 (2.1, 7.7)	6.1 (3.2, 10.3)
1 - Hours	7.1 (4.1, 11.1)	8.0 (3.5, 15.0)	18.3 (13.3, 23.8)	20.0 (14.5, 26.1)
1.5 - Hours	13.2 (9.1, 18.2)	14.9 (8.4, 23.3)	32.2 (26.0, 38.6)	37.2 (30.2, 44.3)
2 - Hours	19.3 (14.3, 24.9)	27.6 (18.6, 37.3)	41.3 (34.6, 48.0)	48.9 (41.4, 56.0)
3 - Hours	27.9 (22.0, 34.1)	34.5 (24.7, 44.5)	51.4 (44.4, 58.0)	56.1 (48.5, 63.0)
4 - Hours	35.1 (28.7, 41.6)	46.0 (35.2, 56.1)	58.2 (51.1, 64.6)	61.7 (54.1, 68.4)
6 - Hours	42.9 (36.1, 49.5)	49.4 (38.5, 59.5)	63.5 (56.5, 69.6)	63.9 (56.4, 70.5)
8 - Hours	47.3 (40.4, 53.9)	51.7 (40.7, 61.7)	65.4 (58.5, 71.4)	66.1 (58.7, 72.5)
24 - Hours	69.9 (63.1, 75.7)	66.9 (55.8, 75.8)	79.4 (73.1, 84.4)	74.4 (67.4, 80.2)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Pain Free (eDiary Question) Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;

[redacted]

Summary of Time to Pain Free (eDiary Question) **Page 2 of 2**
ITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH **PDPM**

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
48 - Hours	86.7 (81.1, 90.8)	83.4 (73.5, 89.9)	91.8 (86.8, 94.9)	83.9 (77.6, 88.6)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Pain Free (eDiary Question) Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method.
Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
***a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;**

[redacted]

付録表 2.7.3.6-3. 電子患者日誌の記録による意味のある頭痛改善までの時間（ITT 集団）（LAIH 試験）

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
Number of Events, n (%)	184 (86.8)	78 (89.7)	194 (93.3)	163 (90.6)
Meaningful Pain Relief, n (%)	184 (86.8)	78 (89.7)	194 (93.3)	163 (90.6)
Number of Patients Censored, n (%)	28 (13.2)	9 (10.3)	14 (6.7)	17 (9.4)
No Meaningful Pain Relief through 48 Hours Post-Dose, n (%)	22 (10.4)	9 (10.3)	13 (6.3)	17 (9.4)
Rescue/Recurrence Med use, n (%)	6 (2.8)	0	1 (0.5)	0
Minimum *a, Hours	0.19	0.34	0.10	0.26
25th percentile (95% CI)	1.35(1.01, 1.49)	0.88(0.79, 1.27)	0.73(0.52, 0.86)	0.74(0.55, 0.82)
Median (95% CI)	2.99(2.61, 3.88)	1.80(1.45, 3.05)	1.31(1.15, 1.54)	1.14(0.99, 1.42)
75th percentile (95% CI)	17.84(12.88, 23.06)	9.17(3.71, 29.77)	3.05(2.52, 5.00)	3.01(2.01, 6.09)
Maximum	48.00+	48.00+	48.00+	48.01
Meaningful Pain relief (eDiary Question) (%) with 95% CI				
0.5 - Hours	7.5 (4.5, 11.6)	11.5 (5.9, 19.2)	16.3 (11.7, 21.7)	13.9 (9.3, 19.4)
1 - Hours	17.9 (13.1, 23.4)	27.6 (18.6, 37.3)	38.9 (32.3, 45.5)	43.9 (36.5, 51.0)
1.5 - Hours	31.1 (25.0, 37.4)	42.5 (32.0, 52.7)	54.3 (47.3, 60.8)	58.9 (51.3, 65.7)
2 - Hours	40.1 (33.5, 46.6)	54.0 (42.9, 63.9)	64.9 (58.0, 71.0)	67.8 (60.4, 74.1)
3 - Hours	50.1 (43.2, 56.7)	58.6 (47.4, 68.2)	74.5 (68.0, 79.9)	74.4 (67.4, 80.2)
4 - Hours	58.8 (51.8, 65.2)	69.0 (58.0, 77.6)	79.8 (73.6, 84.7)	78.9 (72.1, 84.2)
6 - Hours	61.8 (54.8, 68.0)	73.6 (62.8, 81.7)	81.3 (75.2, 86.0)	80.6 (73.9, 85.7)
8 - Hours	65.3 (58.4, 71.4)	74.7 (64.0, 82.7)	81.3 (75.2, 86.0)	82.2 (75.7, 87.1)
24 - Hours	81.7 (75.7, 86.4)	81.6 (71.5, 88.4)	89.6 (84.5, 93.1)	86.1 (80.1, 90.4)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group;
n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Meaningful Pain relief (eDiary Question) Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
*a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;



Summary of Time to Meaningful Pain relief (eDiary Question)
ITT Population
[redacted]
H8H-JE-LAIH **PDPM**

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
48 - Hours	88.8 (83.5, 92.5)	89.7 (80.7, 94.6)	93.6 (89.1, 96.3)	90.0 (84.5, 93.6)

Abbreviations: CI = Confidence Interval; N = total number of subjects in the population within the treatment group; n = number of patients; NC = not calculable.
Note: Quartiles and Meaningful Pain relief (eDiary Question) Survival rates, along with 95% CIs, were estimated using the Kaplan-Meier method. Corresponding 95% CIs were estimated using the methods of Brookmeyer and Crowley, and Greenwood, respectively.
***a - For minimum and maximum, + indicates a censored observation;**
[redacted]

付録表 2.7.3.6-4. 片頭痛の完全な消失が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAIH 試験）

Summary of Total Migraine Freedom
ITT Population
H8H-JE-LAIH

[redacted]
PDPM

Parameter: Total Migraine Freedom

	Placebo (N=212)	Lasmiditan 50 mg (N=87)	Lasmiditan 100 mg (N=208)	Lasmiditan 200 mg (N=180)
Predose				
Nt n (%) *a	0 0	0 0	0 0	0 0
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	212 1 (0.5)	87 1 (1.1)	208 3 (1.4)	180 6 (3.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.46 (0.15, 39.92)	3.03 (0.31, 29.37)	7.19 (0.86, 60.36)
p-value vs. Placebo *b		0.526	0.340	0.069
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	212 3 (1.4)	87 4 (4.6)	208 17 (8.2)	180 12 (6.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		3.37 (0.74, 15.38)	6.15 (1.77, 21.33)	4.94 (1.37, 17.82)
p-value vs. Placebo *b		0.117	0.004	0.015
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	212 17 (8.0)	87 8 (9.2)	208 43 (20.7)	180 40 (22.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.16 (0.48, 2.80)	2.98 (1.64, 5.42)	3.27 (1.78, 6.00)
p-value vs. Placebo *b		0.738	<0.001	<0.001
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	212 31 (14.6)	87 18 (20.7)	208 58 (27.9)	180 58 (32.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.52 (0.80, 2.90)	2.26 (1.39, 3.68)	2.78 (1.70, 4.55)
p-value vs. Placebo *b		0.200	0.001	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the 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.
If patients are pain free and are not experiencing any other migraine symptoms (i.e. nausea, photophobia, phonophobia, or vomiting), then they are total migraine free.

[redacted]

Summary of Total Migraine Freedom
ITT Population
H8H-JE-LAIH

[redacted]
PDPM

Parameter: Total Migraine Freedom

		Placebo (N=212)		Lasmiditan 50 mg (N=87)		Lasmiditan 100 mg (N=208)		Lasmiditan 200 mg (N=180)
3 hours Postdose								
Nt n (%) *a	212	39 (18.4)	87	24 (27.6)	208	79 (38.0)	180	75 (41.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				1.69 (0.94, 3.03)		2.73 (1.75, 4.26)		3.18 (2.01, 5.02)
p-value vs. Placebo *b				0.079		<0.001		<0.001
4 hours Postdose								
Nt n (%) *a	212	56 (26.4)	87	33 (37.9)	208	94 (45.2)	180	89 (49.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				1.70 (1.00, 2.90)		2.32 (1.54, 3.50)		2.75 (1.80, 4.20)
p-value vs. Placebo *b				0.049		<0.001		<0.001
24 hours Postdose								
Nt n (%) *a	212	101 (47.6)	87	36 (41.4)	208	112 (53.8)	180	78 (43.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				0.77 (0.47, 1.28)		1.29 (0.88, 1.89)		0.84 (0.57, 1.26)
p-value vs. Placebo *b				0.322		0.193		0.405
48 hours Postdose								
Nt n (%) *a	212	134 (63.2)	87	48 (55.2)	208	124 (59.6)	180	98 (54.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				0.72 (0.43, 1.19)		0.86 (0.58, 1.28)		0.70 (0.46, 1.05)
p-value vs. Placebo *b				0.196		0.459		0.081

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the 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.
If patients are pain free and are not experiencing any other migraine symptoms (i.e. nausea, photophobia, phonophobia, or vomiting), then they are total migraine free.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-5. 前兆のある片頭痛の既往歴別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）

Subgroup: Experienced Migraine w/ and w/o Aura

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
Y/PainFree/2 hours	PLA	34	4	11.8			
	LY50	10	5	50.0	7.67	(1.51, 38.99)	0.014
	LY100	33	14	42.4	5.50	(1.57, 19.22)	0.008
	LY200	24	8	33.3	3.66	(0.95, 14.11)	0.059
N/PainFree/2 hours	PLA	177	31	17.5			
	LY50	75	15	20.0	1.18	(0.59, 2.34)	0.641
	LY100	174	53	30.5	2.06	(1.25, 3.42)	0.005
	LY200	155	65	41.9	3.40	(2.06, 5.62)	<.001
Y/PainRelief/2 hours	PLA	34	19	55.9			
	LY50	10	7	70.0	1.86	(0.41, 8.47)	0.422
	LY100	33	31	93.9	12.19	(2.50, 59.33)	0.002
	LY200	24	18	75.0	2.34	(0.74, 7.38)	0.148
N/PainRelief/2 hours	PLA	177	97	54.8			
	LY50	75	51	68.0	1.75	(0.99, 3.09)	0.054
	LY100	174	135	77.6	2.88	(1.81, 4.58)	<.001
	LY200	155	122	78.7	3.08	(1.89, 5.01)	<.001

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Migraine with Aura
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Experienced Migraine w/ and w/o Aura

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
Y/PainFree/2 hours	PLA		0.090
	LY50	0.039	
	LY100	0.153	
	LY200	0.899	
N/PainFree/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
Y/PainRelief/2 hours	PLA		0.282
	LY50	0.934	
	LY100	0.087	
	LY200	0.657	
N/PainRelief/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Migraine with Aura
mITT Population [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Experienced Migraine w/ and w/o Aura

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
Y/MBS/2 hours	PLA	27	14	51.9			
	LY50	7	5	71.4	2.75	(0.43, 17.45)	0.282
	LY100	22	13	59.1	1.40	(0.44, 4.50)	0.568
	LY200	21	13	61.9	1.50	(0.46, 4.90)	0.507
N/MBS/2 hours	PLA	130	59	45.4			
	LY50	52	28	53.8	1.41	(0.74, 2.70)	0.293
	LY100	128	74	57.8	1.65	(1.01, 2.70)	0.047
	LY200	100	60	60.0	1.80	(1.06, 3.06)	0.029
Y/Disability/2 hours	PLA	33	5	15.2			
	LY50	10	3	30.0	2.54	(0.48, 13.47)	0.273
	LY100	33	7	21.2	1.49	(0.42, 5.31)	0.539
	LY200	22	5	22.7	1.60	(0.40, 6.41)	0.503
N/Disability/2 hours	PLA	172	33	19.2			
	LY50	73	17	23.3	1.28	(0.66, 2.48)	0.468
	LY100	167	44	26.3	1.51	(0.90, 2.52)	0.117
	LY200	148	44	29.7	1.78	(1.06, 2.99)	0.029

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours　　
Migraine with Aura
mITT Population　　[redacted]
H8H-JE-LAIH　　PDPM

Subgroup: Experienced Migraine w/ and w/o Aura

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
Y/MBS/2 hours	PLA		0.890
	LY50	0.580	
	LY100	0.761	
	LY200	0.774	
N/MBS/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
Y/Disability/2 hours	PLA		0.871
	LY50	0.483	
	LY100	0.995	
	LY200	0.909	
N/Disability/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-6. 片頭痛発作開始時期と月経期間の関連別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
Predose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	27 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	27 2 (7.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	27 3 (11.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 5 (18.5)	27 10 (37.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 1 (20.0)	27 6 (22.2)	27 12 (44.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 2 (10.5)	5 1 (20.0)	27 11 (40.7)	27 13 (48.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.93 (0.14, 27.49)	5.93 (1.13, 31.17)	8.14 (1.55, 42.62)
p-value vs Placebo *b		0.628	0.035	0.013
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 2 (10.5)	5 1 (20.0)	27 11 (40.7)	27 11 (40.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.85 (0.13, 26.45)	6.01 (1.14, 31.75)	6.13 (1.16, 32.47)
p-value vs Placebo *b		0.652	0.035	0.033
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 7 (36.8)	5 2 (40.0)	27 13 (48.1)	27 13 (48.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.11 (0.15, 8.54)	1.60 (0.48, 5.30)	1.60 (0.48, 5.32)
p-value vs Placebo *b		0.918	0.446	0.443

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 14 (73.7)	5 4 (80.0)	27 15 (55.6)	27 15 (55.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.45 (0.13, 16.51)	0.45 (0.12, 1.59)	0.45 (0.12, 1.59)
p-value vs Placebo *b		0.767	0.214	0.213

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
Predose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	27 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	19 2 (10.5)	5 1 (20.0)	27 5 (18.5)	27 7 (25.9)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.27 (0.16, 32.54)	1.93 (0.33, 11.18)	2.94 (0.54, 16.13)
p-value vs Placebo *b		0.547	0.465	0.214
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	19 4 (21.1)	5 1 (20.0)	27 14 (51.9)	27 15 (55.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.93 (0.08, 11.01)	4.04 (1.06, 15.38)	4.70 (1.23, 17.94)
p-value vs Placebo *b		0.954	0.041	0.024
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 7 (36.8)	5 2 (40.0)	27 19 (70.4)	27 17 (63.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.18 (0.15, 9.10)	4.06 (1.17, 14.13)	2.90 (0.86, 9.79)
p-value vs Placebo *b		0.871	0.027	0.087

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 9 (47.4)	5 2 (40.0)	27 24 (88.9)	27 20 (74.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.69 (0.09, 5.30)	8.97 (1.99, 40.34)	3.23 (0.92, 11.27)
p-value vs Placebo *b		0.723	0.004	0.066
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 10 (52.6)	5 1 (20.0)	27 23 (85.2)	27 21 (77.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.26 (0.02, 2.92)	5.29 (1.29, 21.63)	3.10 (0.85, 11.30)
p-value vs Placebo *b		0.277	0.021	0.086
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 9 (47.4)	5 3 (60.0)	27 23 (85.2)	27 23 (85.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.95 (0.25, 15.17)	6.47 (1.59, 26.28)	6.34 (1.56, 25.69)
p-value vs Placebo *b		0.524	0.009	0.010
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 15 (78.9)	5 4 (80.0)	27 19 (70.4)	27 21 (77.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.09 (0.09, 12.93)	0.63 (0.16, 2.51)	0.93 (0.22, 3.88)
p-value vs Placebo *b		0.946	0.515	0.920

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 16 (84.2)	5 5(100.0)	27 20 (74.1)	27 21 (77.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	0.53 (0.12, 2.40)	0.65 (0.14, 3.01)
p-value vs Placebo *b		0.977	0.413	0.582

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
Predose				
Nt n (%) *a	13 0 (0.0)	3 0 (0.0)	20 0 (0.0)	22 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	13 3 (23.1)	3 0 (0.0)	20 4 (20.0)	22 1 (4.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	0.58 (0.09, 3.71)	0.12 (<0.01, 1.42)
p-value vs Placebo *b		-	0.568	0.092
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	13 4 (30.8)	3 0 (0.0)	20 10 (50.0)	22 6 (27.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	2.10 (0.48, 9.28)	0.81 (0.18, 3.69)
p-value vs Placebo *b		-	0.326	0.785
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 5 (38.5)	3 1 (33.3)	20 13 (65.0)	22 11 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.78 (0.05, 11.06)	2.85 (0.66, 12.24)	1.56 (0.39, 6.35)
p-value vs Placebo *b		0.852	0.159	0.531

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 6 (46.2)	3 3(100.0)	20 12 (60.0)	22 12 (54.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	1.58 (0.37, 6.62)	1.33 (0.33, 5.35)
p-value vs Placebo *b		0.975	0.535	0.691
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 6 (46.2)	3 1 (33.3)	20 14 (70.0)	22 11 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.56 (0.04, 7.89)	2.56 (0.59, 11.07)	1.13 (0.28, 4.49)
p-value vs Placebo *b		0.665	0.207	0.865
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 5 (38.5)	3 2 (66.7)	20 16 (80.0)	22 11 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		3.17 (0.22, 44.87)	6.29 (1.30, 30.42)	1.59 (0.39, 6.43)
p-value vs Placebo *b		0.394	0.022	0.518
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 10 (76.9)	3 3(100.0)	20 13 (65.0)	22 16 (72.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	0.54 (0.11, 2.68)	0.79 (0.16, 3.90)
p-value vs Placebo *b		0.980	0.452	0.771

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	13 11 (84.6)	3 3(100.0)	20 15 (75.0)	22 14 (63.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	0.59 (0.09, 3.66)	0.33 (0.06, 1.88)
p-value vs Placebo *b		0.981	0.567	0.211

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: Disability

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
Predose				
Nt n (%) *a	19 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	27 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	18 0 (0.0)	5 0 (0.0)	27 0 (0.0)	25 1 (4.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	19 1 (5.3)	4 1 (25.0)	26 1 (3.8)	26 3 (11.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		4.96 (0.21, 116.43)	0.72 (0.04, 12.94)	2.71 (0.24, 30.30)
p-value vs Placebo *b		0.320	0.826	0.418
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 2 (10.5)	5 1 (20.0)	27 6 (22.2)	27 10 (37.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.85 (0.13, 26.62)	2.47 (0.44, 13.93)	5.22 (0.98, 27.79)
p-value vs Placebo *b		0.649	0.306	0.053

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'Y'
Parameter: Disability

	Placebo (N=19)	Lasmiditan 50 mg (N=5)	Lasmiditan 100 mg (N=27)	Lasmiditan 200 mg (N=27)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	19 8 (42.1)	4 2 (50.0)	22 13 (59.1)	24 12 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.22 (0.14, 11.01)	2.02 (0.57, 7.12)	1.45 (0.42, 4.96)
p-value vs Placebo *b		0.858	0.276	0.555

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=192)			Lasmiditan 50 mg (N=80)		Lasmiditan 100 mg (N=180)		Lasmiditan 200 mg (N=152)	
Predose									
Nt n (%) *a	192	0	(0.0)	80	0 (0.0)	180	0 (0.0)	152	0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				-	(-, -)	-	(-, -)	-	(-, -)
p-value vs Placebo *b					-		-		-
0.5 hour Postdose									
Nt n (%) *a	192	1	(0.5)	80	1 (1.3)	180	3 (1.7)	152	7 (4.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				2.40	(0.15, 38.84)	3.21	(0.33, 31.12)	9.24	(1.12, 75.98)
p-value vs Placebo *b					0.538		0.315		0.039
1 hour Postdose									
Nt n (%) *a	192	3	(1.6)	80	4 (5.0)	180	24 (13.3)	152	20 (13.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				3.30	(0.72, 15.11)	9.66	(2.86, 32.68)	9.55	(2.78, 32.78)
p-value vs Placebo *b					0.123		<.001		<.001
1.5 hours Postdose									
Nt n (%) *a	192	19	(9.9)	80	9 (11.3)	180	49 (27.2)	152	45 (29.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b				1.15	(0.50, 2.67)	3.40	(1.91, 6.05)	3.83	(2.13, 6.89)
p-value vs Placebo *b					0.740		<.001		<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 35 (18.2)	80 19 (23.8)	180 61 (33.9)	152 61 (40.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.40 (0.74, 2.63)	2.30 (1.42, 3.71)	3.01 (1.84, 4.91)
p-value vs Placebo *b		0.299	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 39 (20.3)	80 23 (28.8)	180 82 (45.6)	152 76 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.59 (0.87, 2.89)	3.30 (2.09, 5.22)	3.94 (2.45, 6.33)
p-value vs Placebo *b		0.130	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 54 (28.1)	80 33 (41.3)	180 88 (48.9)	152 88 (57.9)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.81 (1.05, 3.13)	2.47 (1.61, 3.80)	3.54 (2.26, 5.57)
p-value vs Placebo *b		0.034	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 101 (52.6)	80 38 (47.5)	180 102 (56.7)	152 70 (46.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.82 (0.48, 1.38)	1.19 (0.79, 1.79)	0.77 (0.50, 1.18)
p-value vs Placebo *b		0.452	0.416	0.228

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 128 (66.7)	80 44 (55.0)	180 114 (63.3)	152 84 (55.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.61 (0.36, 1.04)	0.86 (0.56, 1.32)	0.62 (0.40, 0.96)
p-value vs Placebo *b		0.071	0.504	0.031

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
Predose				
Nt n (%) *a	192 0 (0.0)	80 0 (0.0)	180 0 (0.0)	152 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	192 29 (15.1)	80 13 (16.3)	180 38 (21.1)	152 39 (25.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.09 (0.53, 2.23)	1.51 (0.88, 2.57)	1.94 (1.13, 3.32)
p-value vs Placebo *b		0.809	0.132	0.016
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	192 83 (43.2)	80 29 (36.3)	180 107 (59.4)	152 92 (60.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.75 (0.44, 1.28)	1.94 (1.28, 2.93)	2.02 (1.31, 3.12)
p-value vs Placebo *b		0.293	0.002	0.001
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 99 (51.6)	80 47 (58.8)	180 133 (73.9)	152 110 (72.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.34 (0.79, 2.27)	2.66 (1.72, 4.11)	2.46 (1.56, 3.88)
p-value vs Placebo *b		0.279	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 107 (55.7)	80 56 (70.0)	180 142 (78.9)	152 120 (78.9)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.86 (1.07, 3.25)	2.99 (1.89, 4.72)	2.99 (1.84, 4.84)
p-value vs Placebo *b		0.029	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 110 (57.3)	80 58 (72.5)	180 149 (82.8)	152 125 (82.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.97 (1.12, 3.48)	3.59 (2.22, 5.82)	3.46 (2.09, 5.73)
p-value vs Placebo *b		0.019	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 124 (64.6)	80 63 (78.8)	180 151 (83.9)	152 127 (83.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.05 (1.11, 3.78)	2.88 (1.76, 4.74)	2.80 (1.66, 4.72)
p-value vs Placebo *b		0.022	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 142 (74.0)	80 54 (67.5)	180 131 (72.8)	152 105 (69.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.73 (0.41, 1.29)	0.94 (0.60, 1.50)	0.79 (0.49, 1.26)
p-value vs Placebo *b		0.283	0.805	0.319

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	192 151 (78.6)	80 53 (66.3)	180 132 (73.3)	152 109 (71.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.53 (0.30, 0.95)	0.75 (0.46, 1.20)	0.69 (0.42, 1.13)
p-value vs Placebo *b		0.033	0.232	0.138

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
Predose				
Nt n (%) *a	144 0 (0.0)	56 0 (0.0)	130 0 (0.0)	99 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	144 25 (17.4)	56 11 (19.6)	130 32 (24.6)	99 19 (19.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.15 (0.52, 2.54)	1.55 (0.86, 2.79)	1.13 (0.59, 2.19)
p-value vs Placebo *b		0.722	0.142	0.712
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	144 41 (28.5)	56 19 (33.9)	130 53 (40.8)	99 34 (34.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.29 (0.67, 2.50)	1.73 (1.05, 2.86)	1.31 (0.76, 2.28)
p-value vs Placebo *b		0.449	0.033	0.331
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 58 (40.3)	56 26 (46.4)	130 69 (53.1)	99 48 (48.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.31 (0.70, 2.44)	1.69 (1.04, 2.73)	1.39 (0.83, 2.33)
p-value vs Placebo *b		0.396	0.033	0.210

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 67 (46.5)	56 30 (53.6)	130 75 (57.7)	99 61 (61.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.35 (0.73, 2.51)	1.57 (0.98, 2.54)	1.84 (1.09, 3.10)
p-value vs Placebo *b		0.342	0.063	0.022
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 69 (47.9)	56 38 (67.9)	130 85 (65.4)	99 70 (70.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.33 (1.22, 4.47)	2.06 (1.27, 3.36)	2.62 (1.52, 4.51)
p-value vs Placebo *b		0.011	0.004	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 82 (56.9)	56 41 (73.2)	130 91 (70.0)	99 79 (79.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.09 (1.06, 4.11)	1.77 (1.07, 2.91)	2.98 (1.65, 5.39)
p-value vs Placebo *b		0.034	0.025	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 97 (67.4)	56 36 (64.3)	130 93 (71.5)	99 68 (68.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.88 (0.46, 1.69)	1.22 (0.73, 2.05)	1.06 (0.61, 1.84)
p-value vs Placebo *b		0.708	0.449	0.836

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	144 101 (70.1)	56 35 (62.5)	130 98 (75.4)	99 70 (70.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.71 (0.37, 1.36)	1.30 (0.76, 2.23)	1.03 (0.59, 1.80)
p-value vs Placebo *b		0.306	0.330	0.927

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: Disability

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
Predose				
Nt n (%) *a	190 0 (0.0)	79 0 (0.0)	178 0 (0.0)	152 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	189 4 (2.1)	74 3 (4.1)	178 10 (5.6)	149 6 (4.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.95 (0.43, 8.93)	2.75 (0.85, 8.92)	1.94 (0.54, 7.01)
p-value vs Placebo *b		0.390	0.093	0.311
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	189 16 (8.5)	75 9 (12.0)	172 20 (11.6)	146 18 (12.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.47 (0.62, 3.50)	1.42 (0.71, 2.84)	1.52 (0.75, 3.10)
p-value vs Placebo *b		0.379	0.318	0.248
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	186 36 (19.4)	78 19 (24.4)	173 45 (26.0)	143 39 (27.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.34 (0.71, 2.53)	1.47 (0.89, 2.41)	1.56 (0.93, 2.62)
p-value vs Placebo *b		0.361	0.132	0.091

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Menstrual Related
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Menstrual related Flag (based on start date only) = 'N'
Parameter: Disability

	Placebo (N=192)	Lasmiditan 50 mg (N=80)	Lasmiditan 100 mg (N=180)	Lasmiditan 200 mg (N=152)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	168 96 (57.1)	70 42 (60.0)	157 92 (58.6)	129 70 (54.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.10 (0.62, 1.95)	1.06 (0.68, 1.65)	0.88 (0.55, 1.40)
p-value vs Placebo *b		0.737	0.790	0.589

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.
Subgroup=Y: Female with menstruation at least one day in [Day(-2), Day(-1), Day 1, Day 2, Day 3] of dosing. N=Otherwise.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-7. 片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）

Subgroup: Time to dose - sub8

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
dosing time < 1 hour/PainFree/2 hours	PLA	86	21	24.4			
	LY50	32	9	28.1	1.20	(0.48, 2.99)	0.701
	LY100	66	26	39.4	1.98	(0.99, 3.99)	0.055
	LY200	69	26	37.7	1.84	(0.92, 3.69)	0.084
1 hour <= dosing time/PainFree/2 hours	PLA	125	14	11.2			
	LY50	53	11	20.8	2.06	(0.87, 4.90)	0.102
	LY100	141	41	29.1	3.25	(1.67, 6.31)	<.001
	LY200	110	47	42.7	5.91	(3.02, 11.57)	<.001
dosing time < 1 hour/PainRelief/2 hours	PLA	86	55	64.0			
	LY50	32	23	71.9	1.45	(0.60, 3.52)	0.414
	LY100	66	52	78.8	2.11	(1.01, 4.41)	0.047
	LY200	69	56	81.2	2.45	(1.16, 5.17)	0.019
1 hour <= dosing time/PainRelief/2 hours	PLA	125	61	48.8			
	LY50	53	35	66.0	2.03	(1.04, 3.96)	0.038
	LY100	141	114	80.9	4.43	(2.56, 7.66)	<.001
	LY200	110	84	76.4	3.39	(1.93, 5.95)	<.001

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.



Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours　　
Time to Dose
mITT Population　　PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Time to dose - sub8

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
dosing time < 1 hour/PainFree/2 hours	PLA		0.125
	LY50	0.401	
	LY100	0.328	
	LY200	0.019	
1 hour <= dosing time/PainFree/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
dosing time < 1 hour/PainRelief/2 hours	PLA		0.475
	LY50	0.557	
	LY100	0.115	
	LY200	0.502	
1 hour <= dosing time/PainRelief/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Time to Dose
mITT Population [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Time to dose - sub8

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
dosing time < 1 hour/MBS/2 hours	PLA	67	39	58.2			
	LY50	22	16	72.7	2.04	(0.70, 5.92)	0.190
	LY100	49	29	59.2	1.08	(0.51, 2.28)	0.850
	LY200	48	28	58.3	1.00	(0.47, 2.12)	0.991
1 hour <= dosing time/MBS/2 hours	PLA	90	34	37.8			
	LY50	37	17	45.9	1.40	(0.64, 3.03)	0.400
	LY100	101	58	57.4	2.19	(1.22, 3.92)	0.008
	LY200	73	45	61.6	2.65	(1.40, 5.01)	0.003
dosing time < 1 hour/Disability/2 hours	PLA	83	22	26.5			
	LY50	30	10	33.3	1.37	(0.55, 3.38)	0.498
	LY100	63	18	28.6	1.09	(0.52, 2.28)	0.815
	LY200	67	17	25.4	0.93	(0.44, 1.94)	0.845
1 hour <= dosing time/Disability/2 hours	PLA	122	16	13.1			
	LY50	53	10	18.9	1.53	(0.64, 3.63)	0.340
	LY100	137	33	24.1	2.10	(1.09, 4.04)	0.027
	LY200	103	32	31.1	2.98	(1.52, 5.84)	0.001

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Time to Dose
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Time to dose - sub8

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
dosing time < 1 hour/MBS/2 hours	PLA		0.098
	LY50	0.583	
	LY100	0.140	
	LY200	0.052	
1 hour <= dosing time/MBS/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
dosing time < 1 hour/Disability/2 hours	PLA		0.114
	LY50	0.873	
	LY100	0.204	
	LY200	0.024	
1 hour <= dosing time/Disability/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-8. 治験薬を服用した時刻別の治験薬服用 2 時間後の頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）

Subgroup: Time dosed - sub9

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
4am - 8am/PainFree/2 hours	PLA	29	4	13.8			
	LY50	9	1	11.1	0.70	(0.07, 7.35)	0.763
	LY100	29	7	24.1	1.96	(0.50, 7.68)	0.337
	LY200	20	7	35.0	2.95	(0.71, 12.25)	0.137
Other time/PainFree/2 hours	PLA	182	31	17.0			
	LY50	76	19	25.0	1.62	(0.85, 3.10)	0.143
	LY100	178	60	33.7	2.47	(1.50, 4.06)	<.001
	LY200	159	66	41.5	3.44	(2.09, 5.67)	<.001
4am - 8am/PainRelief/2 hours	PLA	29	20	69.0			
	LY50	9	7	77.8	1.46	(0.25, 8.62)	0.676
	LY100	29	21	72.4	1.16	(0.37, 3.62)	0.801
	LY200	20	16	80.0	1.60	(0.41, 6.30)	0.501
Other time/PainRelief/2 hours	PLA	182	96	52.7			
	LY50	76	51	67.1	1.83	(1.05, 3.21)	0.034
	LY100	178	145	81.5	3.96	(2.46, 6.39)	<.001
	LY200	159	124	78.0	3.20	(1.99, 5.16)	<.001

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.



Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Time Dosed (4am-8am vs. Other Time)
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Time dosed - sub9

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
4am - 8am/PainFree/2 hours	PLA		0.933
	LY50	0.554	
	LY100	0.765	
	LY200	0.971	
Other time/PainFree/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
4am - 8am/PainRelief/2 hours	PLA		0.262
	LY50	0.848	
	LY100	0.052	
	LY200	0.396	
Other time/PainRelief/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Time Dosed (4am-8am vs. Other Time)
mITT Population [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Time dosed - sub9

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	N	n	(%)	Odds Ratio (Treatment/Control)*a	(95% CI)*a	p-value (vs. placebo)*a
4am - 8am/MBS/2 hours	PLA	24	11	45.8			
	LY50	6	3	50.0	1.11	(0.18, 6.87)	0.907
	LY100	25	12	48.0	1.10	(0.35, 3.44)	0.867
	LY200	14	8	57.1	1.47	(0.38, 5.68)	0.575
Other time/MBS/2 hours	PLA	133	62	46.6			
	LY50	53	30	56.6	1.52	(0.80, 2.90)	0.200
	LY100	125	75	60.0	1.72	(1.05, 2.82)	0.032
	LY200	107	65	60.7	1.78	(1.06, 2.98)	0.029
4am - 8am/Disability/2 hours	PLA	28	5	17.9			
	LY50	9	1	11.1	0.51	(0.05, 5.18)	0.567
	LY100	27	6	22.2	1.27	(0.33, 4.86)	0.729
	LY200	19	6	31.6	1.80	(0.44, 7.32)	0.413
Other time/Disability/2 hours	PLA	177	33	18.6			
	LY50	74	19	25.7	1.51	(0.79, 2.87)	0.213
	LY100	173	45	26.0	1.53	(0.92, 2.55)	0.100
	LY200	151	43	28.5	1.73	(1.03, 2.91)	0.037

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability at 2 Hours
Time Dosed (4am-8am vs. Other Time)
mITT Population
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Time dosed - sub9

Subgroup/Analysis/Timepoint	Treatment	Interaction p-value for each arm (treatment-by-subgroup)*b	Interaction p-value for overall (treatment-by-subgroup)*b
4am - 8am/MBS/2 hours	PLA		0.911
	LY50	0.771	
	LY100	0.472	
	LY200	0.835	
Other time/MBS/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		
4am - 8am/Disability/2 hours	PLA		0.809
	LY50	0.424	
	LY100	0.826	
	LY200	0.804	
Other time/Disability/2 hours	PLA		
	LY50		
	LY100		
	LY200		

*a: Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No) as factors.
*b: Logistic regression model includes treatment, baseline usage of preventive migraine medications (Yes/No), subgroup, and treatment -by-subgroup interaction.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-9. トリプタンの前治療への反応別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団、生涯にトリプタンの使用経験のある被験者）（LAIH 試験）

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
Predose				
Nt n (%) *a	56 0 (0.0)	20 0 (0.0)	49 0 (0.0)	47 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 0 (0.0)	20 0 (0.0)	49 0 (0.0)	47 2 (4.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 1 (1.8)	20 0 (0.0)	49 3 (6.1)	47 6 (12.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	3.61 (0.36, 35.98)	8.03 (0.93, 69.35)
p-value vs Placebo *b		-	0.274	0.058
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 5 (8.9)	20 1 (5.0)	49 12 (24.5)	47 14 (29.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.54 (0.06, 4.93)	3.32 (1.07, 10.25)	4.32 (1.42, 13.14)
p-value vs Placebo *b		0.584	0.037	0.010

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 12 (21.4)	20 2 (10.0)	49 13 (26.5)	47 16 (34.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.43 (0.09, 2.14)	1.38 (0.56, 3.41)	1.88 (0.78, 4.53)
p-value vs Placebo *b		0.303	0.490	0.162
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 11 (19.6)	20 2 (10.0)	49 24 (49.0)	47 22 (46.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.50 (0.10, 2.51)	4.32 (1.78, 10.46)	3.63 (1.50, 8.80)
p-value vs Placebo *b		0.400	0.001	0.004
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 13 (23.2)	20 5 (25.0)	49 26 (53.1)	47 24 (51.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.33 (0.39, 4.53)	4.54 (1.88, 10.97)	3.63 (1.51, 8.72)
p-value vs Placebo *b		0.652	<.001	0.004
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 24 (42.9)	20 7 (35.0)	49 26 (53.1)	47 21 (44.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.77 (0.26, 2.25)	1.59 (0.73, 3.46)	1.06 (0.48, 2.33)
p-value vs Placebo *b		0.634	0.246	0.885

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 34 (60.7)	20 10 (50.0)	49 28 (57.1)	47 22 (46.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.63 (0.22, 1.77)	0.85 (0.39, 1.86)	0.57 (0.26, 1.26)
p-value vs Placebo *b		0.380	0.681	0.164

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime
H8H-JE-LAIH [redacted] PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
Predose				
Nt n (%) *a	56 0 (0.0)	20 0 (0.0)	49 0 (0.0)	47 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 8 (14.3)	20 2 (10.0)	49 8 (16.3)	47 10 (21.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.72 (0.14, 3.73)	1.22 (0.42, 3.58)	1.60 (0.57, 4.48)
p-value vs Placebo *b		0.691	0.711	0.369
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 23 (41.1)	20 7 (35.0)	49 27 (55.1)	47 24 (51.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.87 (0.29, 2.56)	1.94 (0.87, 4.28)	1.48 (0.67, 3.29)
p-value vs Placebo *b		0.795	0.103	0.335
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 23 (41.1)	20 12 (60.0)	49 36 (73.5)	47 30 (63.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.38 (0.83, 6.86)	4.29 (1.85, 9.98)	2.53 (1.13, 5.67)
p-value vs Placebo *b		0.108	<.001	0.024

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime
H8H-JE-LAIH [redacted] PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 32 (57.1)	20 13 (65.0)	49 39 (79.6)	47 31 (66.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.56 (0.53, 4.60)	3.20 (1.31, 7.79)	1.43 (0.63, 3.24)
p-value vs Placebo *b		0.418	0.010	0.386
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 29 (51.8)	20 12 (60.0)	49 39 (79.6)	47 37 (78.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.42 (0.50, 4.03)	3.67 (1.53, 8.79)	3.43 (1.43, 8.23)
p-value vs Placebo *b		0.509	0.004	0.006
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 35 (62.5)	20 15 (75.0)	49 40 (81.6)	47 37 (78.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.04 (0.63, 6.56)	2.92 (1.16, 7.33)	2.22 (0.90, 5.43)
p-value vs Placebo *b		0.231	0.022	0.082
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 40 (71.4)	20 13 (65.0)	49 35 (71.4)	47 34 (72.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.73 (0.24, 2.17)	0.99 (0.42, 2.31)	1.05 (0.44, 2.49)
p-value vs Placebo *b		0.568	0.977	0.910

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 44 (78.6)	20 13 (65.0)	49 35 (71.4)	47 32 (68.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.48 (0.15, 1.48)	0.66 (0.27, 1.61)	0.59 (0.24, 1.43)
p-value vs Placebo *b		0.200	0.360	0.240

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
Predose				
Nt n (%) *a	44 0 (0.0)	13 0 (0.0)	37 0 (0.0)	39 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	44 5 (11.4)	13 3 (23.1)	37 9 (24.3)	39 4 (10.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.25 (0.45, 11.14)	2.50 (0.76, 8.28)	0.91 (0.23, 3.68)
p-value vs Placebo *b		0.322	0.133	0.895
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	44 10 (22.7)	13 6 (46.2)	37 13 (35.1)	39 9 (23.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.87 (0.78, 10.61)	1.84 (0.69, 4.88)	1.03 (0.37, 2.88)
p-value vs Placebo *b		0.114	0.221	0.958
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 16 (36.4)	13 6 (46.2)	37 18 (48.6)	39 16 (41.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.62 (0.46, 5.75)	1.68 (0.69, 4.10)	1.17 (0.48, 2.86)
p-value vs Placebo *b		0.453	0.258	0.725

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 22 (50.0)	13 7 (53.8)	37 22 (59.5)	39 18 (46.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.31 (0.37, 4.62)	1.49 (0.61, 3.65)	0.80 (0.33, 1.93)
p-value vs Placebo *b		0.670	0.378	0.626
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 19 (43.2)	13 6 (46.2)	37 26 (70.3)	39 23 (59.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.27 (0.36, 4.49)	3.21 (1.26, 8.17)	1.81 (0.75, 4.38)
p-value vs Placebo *b		0.710	0.014	0.189
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 23 (52.3)	13 9 (69.2)	37 27 (73.0)	39 27 (69.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.27 (0.60, 8.63)	2.52 (0.98, 6.46)	1.98 (0.80, 4.91)
p-value vs Placebo *b		0.227	0.055	0.142
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 27 (61.4)	13 7 (53.8)	37 27 (73.0)	39 27 (69.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.72 (0.20, 2.52)	1.70 (0.66, 4.37)	1.43 (0.57, 3.58)
p-value vs Placebo *b		0.604	0.273	0.440

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	44 32 (72.7)	13 7 (53.8)	37 26 (70.3)	39 24 (61.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.43 (0.12, 1.54)	0.88 (0.34, 2.33)	0.61 (0.24, 1.54)
p-value vs Placebo *b		0.193	0.803	0.293

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime
H8H-JE-LAIH [redacted] PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: Disability

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
Predose				
Nt n (%) *a	56 0 (0.0)	20 0 (0.0)	49 0 (0.0)	47 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 0 (0.0)	17 1 (5.9)	49 1 (2.0)	44 1 (2.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	56 7 (12.5)	18 1 (5.6)	46 2 (4.3)	43 4 (9.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.41 (0.05, 3.56)	0.32 (0.06, 1.60)	0.72 (0.20, 2.64)
p-value vs Placebo *b		0.416	0.164	0.620
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	56 14 (25.0)	19 2 (10.5)	45 9 (20.0)	45 13 (28.9)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.37 (0.07, 1.80)	0.76 (0.30, 1.98)	1.20 (0.49, 2.91)
p-value vs Placebo *b		0.217	0.579	0.687

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience) [redacted]
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan insufficient responder'
Parameter: Disability

	Placebo (N=56)	Lasmiditan 50 mg (N=20)	Lasmiditan 100 mg (N=49)	Lasmiditan 200 mg (N=47)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	49 22 (44.9)	17 8 (47.1)	40 25 (62.5)	41 20 (48.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.17 (0.38, 3.65)	2.25 (0.94, 5.40)	1.15 (0.49, 2.70)
p-value vs Placebo *b		0.781	0.070	0.744

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
Predose				
Nt n (%) *a	151 0 (0.0)	62 0 (0.0)	148 0 (0.0)	122 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	151 1 (0.7)	62 1 (1.6)	148 2 (1.4)	122 7 (5.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.56 (0.16, 41.77)	2.06 (0.18, 23.00)	8.98 (1.09, 74.15)
p-value vs Placebo *b		0.509	0.557	0.042
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	151 2 (1.3)	62 4 (6.5)	148 19 (12.8)	122 14 (11.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		5.23 (0.93, 29.38)	11.02 (2.52, 48.24)	9.58 (2.13, 43.06)
p-value vs Placebo *b		0.060	0.001	0.003
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 14 (9.3)	62 8 (12.9)	148 40 (27.0)	122 37 (30.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.46 (0.58, 3.68)	3.63 (1.88, 7.01)	4.24 (2.17, 8.31)
p-value vs Placebo *b		0.422	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 22 (14.6)	62 18 (29.0)	148 51 (34.5)	122 53 (43.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.42 (1.19, 4.92)	3.09 (1.75, 5.43)	4.49 (2.52, 7.99)
p-value vs Placebo *b		0.015	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 29 (19.2)	62 22 (35.5)	148 63 (42.6)	122 61 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.31 (1.19, 4.46)	3.12 (1.85, 5.24)	4.22 (2.46, 7.22)
p-value vs Placebo *b		0.013	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 40 (26.5)	62 29 (46.8)	148 67 (45.3)	122 69 (56.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.42 (1.31, 4.49)	2.30 (1.41, 3.73)	3.64 (2.19, 6.06)
p-value vs Placebo *b		0.005	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 80 (53.0)	62 33 (53.2)	148 82 (55.4)	122 57 (46.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.00 (0.55, 1.81)	1.10 (0.70, 1.74)	0.78 (0.49, 1.26)
p-value vs Placebo *b		0.998	0.674	0.317

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 105 (69.5)	62 36 (58.1)	148 95 (64.2)	122 73 (59.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.60 (0.33, 1.11)	0.78 (0.48, 1.27)	0.66 (0.40, 1.08)
p-value vs Placebo *b		0.105	0.326	0.098

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience) [redacted]
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
Predose				
Nt n (%) *a	151 0 (0.0)	62 0 (0.0)	148 0 (0.0)	122 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	151 22 (14.6)	62 12 (19.4)	148 33 (22.3)	122 33 (27.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.41 (0.65, 3.07)	1.68 (0.93, 3.05)	2.17 (1.19, 3.97)
p-value vs Placebo *b		0.382	0.086	0.012
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	151 62 (41.1)	62 23 (37.1)	148 87 (58.8)	122 78 (63.9)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.85 (0.46, 1.56)	2.05 (1.29, 3.25)	2.54 (1.56, 4.16)
p-value vs Placebo *b		0.594	0.002	<.001
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 80 (53.0)	62 36 (58.1)	148 108 (73.0)	122 89 (73.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.24 (0.68, 2.25)	2.40 (1.48, 3.89)	2.38 (1.43, 3.98)
p-value vs Placebo *b		0.483	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 82 (54.3)	62 44 (71.0)	148 119 (80.4)	122 102 (83.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.06 (1.09, 3.89)	3.45 (2.06, 5.79)	4.29 (2.41, 7.63)
p-value vs Placebo *b		0.026	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 89 (58.9)	62 44 (71.0)	148 124 (83.8)	122 101 (82.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.71 (0.90, 3.23)	3.60 (2.09, 6.20)	3.35 (1.89, 5.92)
p-value vs Placebo *b		0.100	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 94 (62.3)	62 48 (77.4)	148 126 (85.1)	122 104 (85.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.08 (1.05, 4.10)	3.47 (1.98, 6.08)	3.51 (1.93, 6.38)
p-value vs Placebo *b		0.035	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 113 (74.8)	62 44 (71.0)	148 107 (72.3)	122 86 (70.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.81 (0.42, 1.57)	0.88 (0.52, 1.47)	0.81 (0.47, 1.38)
p-value vs Placebo *b		0.538	0.618	0.438

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience) [redacted]
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	151 120 (79.5)	62 43 (69.4)	148 110 (74.3)	122 91 (74.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.58 (0.30, 1.13)	0.75 (0.44, 1.28)	0.76 (0.43, 1.34)
p-value vs Placebo *b		0.111	0.291	0.348

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
Predose				
Nt n (%) *a	109 0 (0.0)	44 0 (0.0)	109 0 (0.0)	76 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	109 23 (21.1)	44 7 (15.9)	109 27 (24.8)	76 15 (19.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.71 (0.28, 1.80)	1.23 (0.65, 2.32)	0.92 (0.44, 1.91)
p-value vs Placebo *b		0.468	0.520	0.823
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	109 33 (30.3)	44 12 (27.3)	109 50 (45.9)	76 29 (38.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.87 (0.40, 1.89)	1.95 (1.12, 3.41)	1.42 (0.77, 2.64)
p-value vs Placebo *b		0.717	0.018	0.263
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 43 (39.4)	44 20 (45.5)	109 62 (56.9)	76 40 (52.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.29 (0.63, 2.62)	2.03 (1.18, 3.49)	1.72 (0.95, 3.11)
p-value vs Placebo *b		0.484	0.010	0.075

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime
H8H-JE-LAIH [redacted] PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 49 (45.0)	44 25 (56.8)	109 63 (57.8)	76 51 (67.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.62 (0.80, 3.28)	1.68 (0.98, 2.87)	2.51 (1.36, 4.62)
p-value vs Placebo *b		0.182	0.058	0.003
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 53 (48.6)	44 31 (70.5)	109 70 (64.2)	76 53 (69.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.53 (1.19, 5.35)	1.90 (1.10, 3.27)	2.44 (1.32, 4.52)
p-value vs Placebo *b		0.015	0.021	0.005
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 60 (55.0)	44 32 (72.7)	109 77 (70.6)	76 57 (75.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.18 (1.02, 4.68)	1.97 (1.12, 3.44)	2.45 (1.29, 4.66)
p-value vs Placebo *b		0.045	0.018	0.006
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 76 (69.7)	44 31 (70.5)	109 75 (68.8)	76 54 (71.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.04 (0.48, 2.24)	0.96 (0.54, 1.70)	1.07 (0.56, 2.03)
p-value vs Placebo *b		0.919	0.883	0.840

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	109 77 (70.6)	44 30 (68.2)	109 85 (78.0)	76 56 (73.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.89 (0.42, 1.90)	1.47 (0.80, 2.72)	1.16 (0.60, 2.24)
p-value vs Placebo *b		0.766	0.216	0.650

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience)
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime [redacted] PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: Disability

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
Predose				
Nt n (%) *a	149 0 (0.0)	62 0 (0.0)	146 0 (0.0)	122 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	147 4 (2.7)	60 2 (3.3)	146 8 (5.5)	120 5 (4.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.24 (0.22, 6.95)	2.07 (0.61, 7.04)	1.55 (0.41, 5.92)
p-value vs Placebo *b		0.809	0.243	0.519
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	148 10 (6.8)	59 9 (15.3)	142 19 (13.4)	119 15 (12.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.47 (0.95, 6.44)	2.13 (0.96, 4.77)	2.00 (0.86, 4.63)
p-value vs Placebo *b		0.064	0.064	0.106
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	146 23 (15.8)	62 18 (29.0)	145 41 (28.3)	116 35 (30.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.19 (1.08, 4.45)	2.11 (1.19, 3.74)	2.31 (1.27, 4.19)
p-value vs Placebo *b		0.029	0.011	0.006

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Responder vs. Insufficient Responder (Based on The Most Recent Triptan Experience) [redacted]
mITT Population with Triptan Experience in Lifetime PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan responder or not - sub1 = 'Triptan responder'
Parameter: Disability

	Placebo (N=151)	Lasmiditan 50 mg (N=62)	Lasmiditan 100 mg (N=148)	Lasmiditan 200 mg (N=122)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	134 78 (58.2)	56 36 (64.3)	129 74 (57.4)	104 57 (54.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.25 (0.65, 2.39)	0.96 (0.59, 1.57)	0.87 (0.52, 1.46)
p-value vs Placebo *b		0.498	0.866	0.599

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

付録表 2.7.3.6-10. トリプタンの使用歴別の治験薬服用 48 時間後までの頭痛消失、頭痛改善、MBS 消失、日常生活への支障度の部分集団解析結果（mITT 集団）（LAIH 試験）

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
Predose				
Nt n (%) *a	207 0 (0.0)	82 0 (0.0)	197 0 (0.0)	169 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	207 1 (0.5)	82 1 (1.2)	197 2 (1.0)	169 9 (5.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.54 (0.16, 41.19)	2.09 (0.19, 23.20)	11.55 (1.45, 92.17)
p-value vs Placebo *b		0.511	0.550	0.021
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	207 3 (1.4)	82 4 (4.9)	197 22 (11.2)	169 20 (11.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		3.49 (0.76, 15.93)	8.51 (2.51, 28.93)	9.11 (2.66, 31.22)
p-value vs Placebo *b		0.107	<.001	<.001
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 19 (9.2)	82 9 (11.0)	197 52 (26.4)	169 51 (30.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.22 (0.53, 2.82)	3.54 (2.01, 6.25)	4.27 (2.40, 7.59)
p-value vs Placebo *b		0.642	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 34 (16.4)	82 20 (24.4)	197 64 (32.5)	169 69 (40.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.64 (0.88, 3.06)	2.45 (1.53, 3.93)	3.51 (2.18, 5.67)
p-value vs Placebo *b		0.120	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 40 (19.3)	82 24 (29.3)	197 87 (44.2)	169 83 (49.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.73 (0.96, 3.12)	3.33 (2.13, 5.20)	4.05 (2.56, 6.42)
p-value vs Placebo *b		0.068	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 53 (25.6)	82 34 (41.5)	197 93 (47.2)	169 93 (55.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.07 (1.21, 3.56)	2.64 (1.73, 4.03)	3.62 (2.33, 5.60)
p-value vs Placebo *b		0.008	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 104 (50.2)	82 40 (48.8)	197 108 (54.8)	169 78 (46.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.94 (0.56, 1.58)	1.21 (0.82, 1.79)	0.85 (0.57, 1.28)
p-value vs Placebo *b		0.823	0.339	0.440

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 139 (67.1)	82 46 (56.1)	197 123 (62.4)	169 95 (56.2)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.63 (0.37, 1.06)	0.81 (0.54, 1.23)	0.63 (0.41, 0.96)
p-value vs Placebo *b		0.079	0.324	0.030

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
Predose				
Nt n (%) *a	207 0 (0.0)	82 0 (0.0)	197 0 (0.0)	169 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	207 30 (14.5)	82 14 (17.1)	197 41 (20.8)	169 43 (25.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.21 (0.61, 2.43)	1.55 (0.92, 2.61)	2.02 (1.20, 3.39)
p-value vs Placebo *b		0.582	0.096	0.008
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	207 85 (41.1)	82 30 (36.6)	197 114 (57.9)	169 102 (60.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.83 (0.49, 1.40)	1.98 (1.33, 2.95)	2.19 (1.45, 3.32)
p-value vs Placebo *b		0.484	<.001	<.001
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 103 (49.8)	82 48 (58.5)	197 144 (73.1)	169 119 (70.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.43 (0.85, 2.39)	2.74 (1.81, 4.16)	2.40 (1.57, 3.69)
p-value vs Placebo *b		0.179	<.001	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 114 (55.1)	82 57 (69.5)	197 158 (80.2)	169 133 (78.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.86 (1.08, 3.21)	3.32 (2.13, 5.19)	3.03 (1.91, 4.79)
p-value vs Placebo *b		0.025	<.001	<.001
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 118 (57.0)	82 56 (68.3)	197 163 (82.7)	169 138 (81.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.62 (0.95, 2.79)	3.62 (2.28, 5.73)	3.36 (2.08, 5.41)
p-value vs Placebo *b		0.078	<.001	<.001
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 129 (62.3)	82 63 (76.8)	197 166 (84.3)	169 141 (83.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.01 (1.12, 3.61)	3.26 (2.03, 5.25)	3.06 (1.87, 5.02)
p-value vs Placebo *b		0.020	<.001	<.001
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 153 (73.9)	82 57 (69.5)	197 142 (72.1)	169 120 (71.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.80 (0.46, 1.41)	0.91 (0.59, 1.42)	0.87 (0.55, 1.36)
p-value vs Placebo *b		0.450	0.689	0.535

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	207 164 (79.2)	82 56 (68.3)	197 145 (73.6)	169 123 (72.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.56 (0.32, 1.00)	0.73 (0.46, 1.16)	0.70 (0.44, 1.13)
p-value vs Placebo *b		0.051	0.184	0.145

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
Predose				
Nt n (%) *a	153 0 (0.0)	57 0 (0.0)	146 0 (0.0)	115 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	153 28 (18.3)	57 10 (17.5)	146 36 (24.7)	115 19 (16.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.95 (0.43, 2.11)	1.46 (0.84, 2.55)	0.88 (0.47, 1.68)
p-value vs Placebo *b		0.901	0.181	0.704
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	153 43 (28.1)	57 18 (31.6)	146 63 (43.2)	115 38 (33.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.18 (0.61, 2.29)	1.94 (1.20, 3.14)	1.26 (0.75, 2.13)
p-value vs Placebo *b		0.615	0.007	0.387
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 59 (38.6)	57 26 (45.6)	146 80 (54.8)	115 56 (48.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.36 (0.74, 2.52)	1.94 (1.22, 3.08)	1.50 (0.92, 2.46)
p-value vs Placebo *b		0.326	0.005	0.103

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH [redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 71 (46.4)	57 32 (56.1)	146 85 (58.2)	115 69 (60.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.50 (0.81, 2.78)	1.61 (1.02, 2.55)	1.73 (1.06, 2.82)
p-value vs Placebo *b		0.192	0.041	0.030
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 72 (47.1)	57 37 (64.9)	146 96 (65.8)	115 76 (66.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.12 (1.13, 3.98)	2.17 (1.36, 3.46)	2.19 (1.32, 3.61)
p-value vs Placebo *b		0.020	0.001	0.002
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 83 (54.2)	57 41 (71.9)	146 104 (71.2)	115 84 (73.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.19 (1.13, 4.24)	2.09 (1.30, 3.38)	2.28 (1.35, 3.84)
p-value vs Placebo *b		0.020	0.003	0.002
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 103 (67.3)	57 38 (66.7)	146 102 (69.9)	115 81 (70.4)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.98 (0.51, 1.87)	1.13 (0.69, 1.84)	1.15 (0.68, 1.95)
p-value vs Placebo *b		0.952	0.635	0.597

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	153 109 (71.2)	57 37 (64.9)	146 111 (76.0)	115 80 (69.6)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.75 (0.39, 1.43)	1.28 (0.76, 2.15)	0.92 (0.54, 1.57)
p-value vs Placebo *b		0.378	0.349	0.765

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: Disability

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
Predose				
Nt n (%) *a	205 0 (0.0)	82 0 (0.0)	195 0 (0.0)	169 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	203 4 (2.0)	77 3 (3.9)	195 9 (4.6)	164 6 (3.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		2.02 (0.44, 9.23)	2.40 (0.73, 7.94)	1.89 (0.52, 6.81)
p-value vs Placebo *b		0.366	0.150	0.331
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	204 17 (8.3)	77 10 (13.0)	188 21 (11.2)	162 19 (11.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.64 (0.72, 3.76)	1.39 (0.71, 2.72)	1.46 (0.73, 2.92)
p-value vs Placebo *b		0.242	0.341	0.279
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	202 37 (18.3)	81 20 (24.7)	190 50 (26.3)	161 48 (29.8)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.46 (0.79, 2.71)	1.59 (0.99, 2.58)	1.90 (1.16, 3.10)
p-value vs Placebo *b		0.229	0.057	0.011

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'Y'
Parameter: Disability

	Placebo (N=207)	Lasmiditan 50 mg (N=82)	Lasmiditan 100 mg (N=197)	Lasmiditan 200 mg (N=169)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	183 100 (54.6)	73 44 (60.3)	169 99 (58.6)	145 77 (53.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.23 (0.70, 2.14)	1.18 (0.77, 1.80)	0.94 (0.60, 1.45)
p-value vs Placebo *b		0.469	0.455	0.769

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
Predose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	3 0 (0.0)	10 0 (0.0)	10 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	3 0 (0.0)	10 1 (10.0)	10 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	3 0 (0.0)	10 2 (20.0)	10 3 (30.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	3 0 (0.0)	10 2 (20.0)	10 4 (40.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 1 (25.0)	3 0 (0.0)	10 3 (30.0)	10 4 (40.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	1.08 (0.07, 16.01)	1.69 (0.12, 23.82)
p-value vs Placebo *b		-	0.957	0.696
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 1 (25.0)	3 0 (0.0)	10 6 (60.0)	10 6 (60.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	3.86 (0.28, 53.51)	3.86 (0.28, 53.51)
p-value vs Placebo *b		-	0.314	0.314
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	3 0 (0.0)	10 6 (60.0)	10 6 (60.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	0.56 (0.04, 7.76)	0.56 (0.04, 7.76)
p-value vs Placebo *b		-	0.662	0.662
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	3 0 (0.0)	10 7 (70.0)	10 5 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		-	0.943	0.939

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainFree

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	3 2 (66.7)	10 6 (60.0)	10 4 (40.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.59 (0.02, 17.14)	0.47 (0.03, 6.41)	0.21 (0.01, 2.86)
p-value vs Placebo *b		0.761	0.568	0.239

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH [redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
Predose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	3 0 (0.0)	10 0 (0.0)	10 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 1 (25.0)	3 0 (0.0)	10 2 (20.0)	10 3 (30.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	0.75 (0.05, 12.21)	1.29 (0.09, 18.85)
p-value vs Placebo *b		-	0.840	0.854
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 2 (50.0)	3 0 (0.0)	10 7 (70.0)	10 5 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	1.67 (0.15, 18.87)	0.60 (0.05, 6.79)
p-value vs Placebo *b		-	0.680	0.680
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	3 1 (33.3)	10 8 (80.0)	10 8 (80.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.13 (<0.01, 4.12)	1.17 (0.07, 18.69)	1.17 (0.07, 18.69)
p-value vs Placebo *b		0.244	0.911	0.911

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 2 (50.0)	3 1 (33.3)	10 8 (80.0)	10 7 (70.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.34 (0.01, 9.54)	3.41 (0.27, 42.59)	1.97 (0.18, 22.03)
p-value vs Placebo *b		0.527	0.340	0.583
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 2 (50.0)	3 3(100.0)	10 9 (90.0)	10 8 (80.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	7.00 (0.40, 123.35)	3.00 (0.24, 37.67)
p-value vs Placebo *b		0.970	0.184	0.395
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	3 3(100.0)	10 8 (80.0)	10 9 (90.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.53 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		0.998	0.961	0.964
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	3 1 (33.3)	10 8 (80.0)	10 6 (60.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		0.939	0.949	0.944

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: PainRelief

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	3 2 (66.7)	10 7 (70.0)	10 7 (70.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.81 (0.03, 24.20)	0.87 (0.06, 12.80)	0.87 (0.06, 12.80)
p-value vs Placebo *b		0.902	0.922	0.922

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
Predose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	2 0 (0.0)	4 0 (0.0)	6 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	2 1 (50.0)	4 0 (0.0)	6 1 (16.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 2 (50.0)	2 1 (50.0)	4 0 (0.0)	6 2 (33.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.00 (0.03, 29.81)	- (-, -)	0.50 (0.04, 6.68)
p-value vs Placebo *b		1.000	-	0.600
1.5 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	2 1 (50.0)	4 2 (50.0)	6 3 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		0.936	0.940	0.936

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
H8H-JE-LAIH [redacted]
PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 2 (50.0)	2 1 (50.0)	4 2 (50.0)	6 4 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.00 (0.03, 29.81)	0.50 (0.02, 11.09)	2.00 (0.15, 26.73)
p-value vs Placebo *b		1.000	0.661	0.600
3 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	2 2(100.0)	4 3 (75.0)	6 5 (83.3)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		>999.99 (<0.01, >999.99)	0.67 (0.02, 18.06)	1.67 (0.07, 37.73)
p-value vs Placebo *b		0.967	0.810	0.748
4 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	2 2(100.0)	4 3 (75.0)	6 6(100.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		1.47 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)	1.47 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		0.999	0.943	0.999
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	2 1 (50.0)	4 4(100.0)	6 3 (50.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		<0.01 (<0.01, >999.99)	1.00 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		0.943	1.000	0.943

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population
[redacted]
PDPM
H8H-JE-LAIH

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: MBS Free

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
48 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 3 (75.0)	2 1 (50.0)	4 2 (50.0)	6 4 (66.7)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		0.33 (<0.01, 11.94)	0.67 (0.02, 18.06)	0.67 (0.04, 11.29)
p-value vs Placebo *b		0.547	0.810	0.779

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: Disability

	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
Predose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	2 0 (0.0)	10 0 (0.0)	10 0 (0.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
0.5 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	2 0 (0.0)	10 1 (10.0)	10 1 (10.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
1 hour Postdose				
Nt n (%) *a	4 0 (0.0)	2 0 (0.0)	10 0 (0.0)	10 2 (20.0)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	- (-, -)	- (-, -)
p-value vs Placebo *b		-	-	-
2 hours Postdose				
Nt n (%) *a	3 1 (33.3)	2 0 (0.0)	10 1 (10.0)	9 1 (11.1)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	0.29 (0.01, 6.91)	0.33 (0.01, 8.18)
p-value vs Placebo *b		-	0.441	0.501

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Pain Free, Pain Relief, MBS Free and Disability Through 48 Hours
Triptan Naive vs. Experienced in Lifetime
mITT Population [redacted]
H8H-JE-LAIH PDPM

Subgroup: Triptan Experienced Flag -sub20 = 'N'
Parameter: Disability

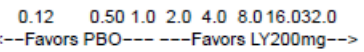
	Placebo (N=4)	Lasmiditan 50 mg (N=3)	Lasmiditan 100 mg (N=10)	Lasmiditan 200 mg (N=10)
24 hours Postdose				
Nt n (%) *a	4 4(100.0)	1 0 (0.0)	10 6 (60.0)	8 5 (62.5)
Odds Ratio (95% CI) vs. Placebo *b		- (-, -)	<0.01 (<0.01, >999.99)	<0.01 (<0.01, >999.99)
p-value vs Placebo *b		-	0.942	0.943

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients in the analysis population; Nt = number of patients in the analysis population at given timepoint; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint. *a Percentage (%) = n/Nt*100.
*b Logistic regression with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce migraine frequency (Yes/No) as factors.

[redacted]

Forest plot of subgroup analyses for pain−relief at 2 hours (LY200mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY200mg N	LY200mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	116	179	140	2.95 (1.89, 4.62)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	5	91	76	1.99 (0.35, 11.28)
	N	204	111	88	64	2.25 (1.30, 3.88)
Body weight	Weight <= median: 56	111	60	83	69	4.21 (2.12, 8.36)
	Weight > median: 56	100	56	96	71	2.25 (1.23, 4.11)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	210	116	179	140	2.92 (1.87, 4.58)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	113	169	138	3.28 (2.03, 5.31)
	SEVERE	15	3	10	2	0.99 (0.13, 7.40)
Aggressive headache Flag	Y	6	1	7	2	1.94 (0.12, 32.13)
	N	205	115	172	138	3.19 (2.00, 5.08)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	55	69	56	2.45 (1.16, 5.17)
	1 hour <= dosing time	125	61	110	84	3.39 (1.93, 5.95)
Time dosed	4am − 8am	29	20	20	16	1.60 (0.41, 6.30)
	Other time	182	96	159	124	3.20 (1.99, 5.16)
Tension type headache	Y	37	19	36	27	3.14 (1.13, 8.74)
	N	174	97	143	113	3.06 (1.85, 5.07)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	5	12	9	1.58 (0.19, 13.31)
	N	202	111	167	131	3.00 (1.89, 4.75)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	60	100	81	4.33 (2.32, 8.06)
	CVRF >=2	93	56	79	59	1.95 (1.01, 3.76)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	46	66	51	2.59 (1.25, 5.34)
	N	130	70	113	89	3.18 (1.80, 5.61)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	19	24	18	2.34 (0.74, 7.38)
	N	177	97	155	122	3.08 (1.89, 5.01)
Sex	F	175	99	143	113	2.92 (1.77, 4.83)
	M	36	17	36	27	3.15 (1.15, 8.65)
Age	Age <= median: 46	104	52	97	73	3.04 (1.66, 5.55)
	Age > median: 46	107	64	82	67	3.01 (1.52, 5.95)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	9	41	33	0.96 (0.17, 5.40)
	N	200	107	138	107	3.00 (1.84, 4.88)

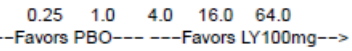


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-1. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for pain−relief at 2 hours (LY100mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY100mg N	LY100mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	116	207	166	3.34 (2.16, 5.17)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	5	78	70	3.45 (0.57, 20.88)
	N	204	111	129	96	2.47 (1.52, 4.00)
Body weight	Weight <= median: 56	111	60	109	88	3.59 (1.96, 6.57)
	Weight > median: 56	100	56	98	78	3.08 (1.64, 5.80)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	1	1	NA
	Others	210	116	206	165	3.28 (2.12, 5.08)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	113	191	154	3.08 (1.95, 4.86)
	SEVERE	15	3	16	12	12.03 (2.20, 65.79)
Aggressive headache Flag	Y	6	1	6	4	9.76 (0.59, 162.05)
	N	205	115	201	162	3.27 (2.09, 5.11)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	55	66	52	2.11 (1.01, 4.41)
	1 hour <= dosing time	125	61	141	114	4.43 (2.56, 7.66)
Time dosed	4am − 8am	29	20	29	21	1.16 (0.37, 3.62)
	Other time	182	96	178	145	3.96 (2.46, 6.39)
Tension type headache	Y	37	19	36	34	17.57 (3.59, 85.89)
	N	174	97	171	132	2.74 (1.71, 4.37)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	5	6	4	1.80 (0.16, 19.64)
	N	202	111	201	162	3.42 (2.19, 5.34)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	60	106	88	4.79 (2.57, 8.96)
	CVRF >=2	93	56	101	78	2.24 (1.20, 4.18)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	46	75	63	3.99 (1.87, 8.52)
	N	130	70	132	103	3.04 (1.78, 5.21)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	19	33	31	12.19 (2.50, 59.33)
	N	177	97	174	135	2.88 (1.81, 4.58)
Sex	F	175	99	175	145	3.74 (2.28, 6.12)
	M	36	17	32	21	2.12 (0.79, 5.65)
Age	Age <= median: 46	104	52	102	84	4.82 (2.54, 9.16)
	Age > median: 46	107	64	105	82	2.39 (1.31, 4.37)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	9	44	39	1.76 (0.29, 10.60)
	N	200	107	163	127	3.09 (1.94, 4.90)

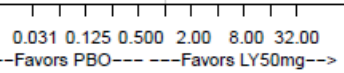


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-2. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for pain−relief at 2 hours (LY50mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY50mg N	LY50mg n	OR (95% CI)*
Overall		211	116	85	58	1.76 (1.03, 2.99)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	5	18	16	3.17 (0.35, 28.85)
	N	204	111	67	42	1.41 (0.80, 2.48)
Body weight	Weight <= median: 56	111	60	45	29	1.53 (0.75, 3.13)
	Weight > median: 56	100	56	40	29	2.10 (0.94, 4.68)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	210	116	85	58	1.74 (1.02, 2.97)
Baseline Headache Severity	MODERATE	196	113	75	55	2.02 (1.13, 3.63)
	SEVERE	15	3	10	3	1.72 (0.27, 10.99)
Aggressive headache Flag	Y	6	1	4	1	1.65 (0.07, 37.93)
	N	205	115	81	57	1.86 (1.07, 3.23)
Time to dose	dosing time < 1 hour	86	55	32	23	1.45 (0.60, 3.52)
	1 hour <= dosing time	125	61	53	35	2.03 (1.04, 3.96)
Time dosed	4am − 8am	29	20	9	7	1.46 (0.25, 8.62)
	Other time	182	96	76	51	1.83 (1.05, 3.21)
Tension type headache	Y	37	19	13	9	2.63 (0.65, 10.58)
	N	174	97	72	49	1.72 (0.96, 3.08)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	5	3	2	1.80 (0.09, 37.13)
	N	202	111	82	56	1.77 (1.03, 3.03)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	60	48	34	2.32 (1.13, 4.79)
	CVRF >=2	93	56	37	24	1.22 (0.55, 2.70)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	81	46	33	25	2.38 (0.96, 5.90)
	N	130	70	52	33	1.49 (0.77, 2.88)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	34	19	10	7	1.86 (0.41, 8.47)
	N	177	97	75	51	1.75 (0.99, 3.09)
Sex	F	175	99	73	52	1.90 (1.06, 3.43)
	M	36	17	12	6	1.11 (0.30, 4.11)
Age	Age <= median: 46	104	52	42	27	1.74 (0.83, 3.67)
	Age > median: 46	107	64	43	31	1.74 (0.81, 3.77)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	9	7	3	0.18 (0.02, 1.58)
	N	200	107	78	55	2.07 (1.18, 3.63)

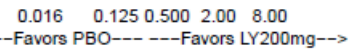


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-3. 部分集団別の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for MBS−freedom at 2 hours (LY200mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY200mg N	LY200mg n	OR (95% CI)*
Overall		157	73	121	73	1.75 (1.08, 2.83)
Experienced TEAE Dizziness	Y	6	3	61	42	2.20 (0.41, 11.92)
	N	151	70	60	31	1.24 (0.68, 2.27)
Body weight	Weight <= median: 56	87	38	61	35	1.74 (0.90, 3.38)
	Weight > median: 56	70	35	60	38	1.72 (0.85, 3.49)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	156	73	121	73	1.73 (1.07, 2.80)
Baseline Headache Severity	MODERATE	144	68	113	71	1.89 (1.14, 3.12)
	SEVERE	13	5	8	2	0.54 (0.08, 3.80)
Aggressive headache Flag	Y	5	4	6	2	0.12 (0.01, 2.08)
	N	152	69	115	71	1.93 (1.18, 3.17)
Time to dose	dosing time < 1 hour	67	39	48	28	1.00 (0.47, 2.12)
	1 hour <= dosing time	90	34	73	45	2.65 (1.40, 5.01)
Time dosed	4am − 8am	24	11	14	8	1.47 (0.38, 5.68)
	Other time	133	62	107	65	1.78 (1.06, 2.98)
Tension type headache	Y	30	13	21	10	1.11 (0.36, 3.46)
	N	127	60	100	63	1.92 (1.12, 3.28)
Mood and Anxiety disorders	Y	7	3	9	6	2.36 (0.23, 24.49)
	N	150	70	112	67	1.70 (1.04, 2.80)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	89	39	68	41	2.02 (1.06, 3.86)
	CVRF >=2	68	34	53	32	1.49 (0.72, 3.09)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	59	31	47	32	1.93 (0.87, 4.28)
	N	98	42	74	41	1.66 (0.90, 3.04)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	27	14	21	13	1.50 (0.46, 4.90)
	N	130	59	100	60	1.80 (1.06, 3.06)
Sex	F	133	63	99	58	1.60 (0.94, 2.72)
	M	24	10	22	15	3.17 (0.91, 11.01)
Age	Age <= median: 46	76	36	64	38	1.61 (0.82, 3.16)
	Age > median: 46	81	37	57	35	1.90 (0.95, 3.79)
TEAE−Somnolence Flag	Y	7	4	27	18	1.51 (0.28, 8.29)
	N	150	69	94	55	1.65 (0.98, 2.79)

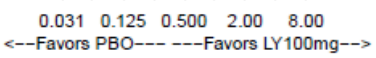


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-4. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for MBS−freedom at 2 hours (LY100mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY100mg N	LY100mg n	OR (95% CI)*
Overall		157	73	150	87	1.59 (1.01, 2.5)
Experienced TEAE Dizziness	Y	6	3	52	29	1.25 (0.23, 6.81)
	N	151	70	98	58	1.70 (1.01, 2.85)
Body weight	Weight <= median: 56	87	38	77	40	1.41 (0.76, 2.61)
	Weight > median: 56	70	35	73	47	1.80 (0.92, 3.52)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	156	73	150	87	1.57 (1.00, 2.47)
Baseline Headache Severity	MODERATE	144	68	136	78	1.51 (0.94, 2.42)
	SEVERE	13	5	14	9	2.83 (0.59, 13.59)
Aggressive headache Flag	Y	5	4	6	4	0.49 (0.03, 8.28)
	N	152	69	144	83	1.63 (1.03, 2.59)
Time to dose	dosing time < 1 hour	67	39	49	29	1.08 (0.51, 2.28)
	1 hour <= dosing time	90	34	101	58	2.19 (1.22, 3.92)
Time dosed	4am − 8am	24	11	25	12	1.10 (0.35, 3.44)
	Other time	133	62	125	75	1.72 (1.05, 2.82)
Tension type headache	Y	30	13	27	17	2.17 (0.74, 6.32)
	N	127	60	123	70	1.48 (0.90, 2.45)
Mood and Anxiety disorders	Y	7	3	3	1	0.49 (0.02, 14.36)
	N	150	70	147	86	1.61 (1.02, 2.55)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	89	39	77	47	2.02 (1.08, 3.77)
	CVRF >=2	68	34	73	40	1.21 (0.63, 2.35)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	59	31	57	34	1.34 (0.64, 2.79)
	N	98	42	93	53	1.77 (1.00, 3.13)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	27	14	22	13	1.40 (0.44, 4.50)
	N	130	59	128	74	1.65 (1.01, 2.70)
Sex	F	133	63	132	77	1.57 (0.97, 2.56)
	M	24	10	18	10	1.81 (0.52, 6.32)
Age	Age <= median: 46	76	36	76	48	1.93 (1.00, 3.70)
	Age > median: 46	81	37	74	39	1.32 (0.70, 2.48)
TEAE−Somnolence Flag	Y	7	4	27	14	0.82 (0.15, 4.42)
	N	150	69	123	73	1.73 (1.07, 2.81)

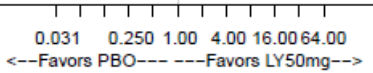


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-5. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for MBS−freedom at 2 hours (LY50mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY50mg N	LY50mg n	OR (95% CI)*
Overall		157	73	59	33	1.49 (0.81, 2.72)
Experienced TEAE Dizziness	Y	6	3	15	9	1.50 (0.22, 10.08)
	N	151	70	44	24	1.43 (0.72, 2.81)
Body weight	Weight <= median: 56	87	38	33	19	1.71 (0.76, 3.86)
	Weight > median: 56	70	35	26	14	1.22 (0.49, 3.05)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	156	73	59	33	1.47 (0.80, 2.69)
Baseline Headache Severity	MODERATE	144	68	51	30	1.62 (0.85, 3.11)
	SEVERE	13	5	8	3	0.97 (0.16, 5.98)
Aggressive headache Flag	Y	5	4	3	2	0.49 (0.02, 13.26)
	N	152	69	56	31	1.52 (0.82, 2.81)
Time to dose	dosing time < 1 hour	67	39	22	16	2.04 (0.70, 5.92)
	1 hour <= dosing time	90	34	37	17	1.40 (0.64, 3.03)
Time dosed	4am − 8am	24	11	6	3	1.11 (0.18, 6.87)
	Other time	133	62	53	30	1.52 (0.80, 2.90)
Tension type headache	Y	30	13	9	5	1.59 (0.35, 7.19)
	N	127	60	50	28	1.46 (0.75, 2.82)
Mood and Anxiety disorders	Y	7	3	2	1	2.69 (0.10, 74.32)
	N	150	70	57	32	1.48 (0.80, 2.74)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	89	39	31	16	1.34 (0.59, 3.06)
	CVRF >=2	68	34	28	17	1.61 (0.65, 3.96)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	59	31	19	11	1.24 (0.44, 3.53)
	N	98	42	40	22	1.63 (0.78, 3.42)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	27	14	7	5	2.75 (0.43, 17.45)
	N	130	59	52	28	1.41 (0.74, 2.70)
Sex	F	133	63	52	29	1.43 (0.75, 2.72)
	M	24	10	7	4	1.80 (0.32, 9.97)
Age	Age <= median: 46	76	36	27	13	1.04 (0.43, 2.52)
	Age > median: 46	81	37	32	20	2.02 (0.87, 4.70)
TEAE−Somnolence Flag	Y	7	4	6	2	0.37 (0.04, 3.58)
	N	150	69	53	31	1.69 (0.89, 3.19)

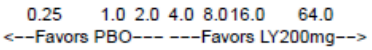


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-6. 部分集団別の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for disability-freedom at 2 hours (LY200mg vs Placebo)
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY200mg N	LY200mg n	OR (95% CI)*
Overall		205	38	170	49	1.80 (1.11, 2.92)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	88	28	2.80 (0.32, 24.39)
	N	198	37	82	21	1.50 (0.81, 2.76)
Body weight	Weight <= median: 56	108	17	80	26	2.58 (1.28, 5.18)
	Weight > median: 56	97	21	90	23	1.24 (0.63, 2.45)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	204	38	170	49	1.77 (1.09, 2.87)
Baseline Headache Severity	MODERATE	190	38	160	49	1.77 (1.08, 2.88)
	SEVERE	15	0	10	0	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	7	0	NA
	N	199	38	163	49	1.82 (1.12, 2.96)
Time to dose	dosing time < 1 hour	83	22	67	17	0.93 (0.44, 1.94)
	1 hour <= dosing time	122	16	103	32	2.98 (1.52, 5.84)
Time dosed	4am - 8am	28	5	19	6	1.80 (0.44, 7.32)
	Other time	177	33	151	43	1.73 (1.03, 2.91)
Tension type headache	Y	36	6	35	11	2.30 (0.74, 7.12)
	N	169	32	135	38	1.68 (0.98, 2.88)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	12	6	7.48 (0.68, 82.13)
	N	196	37	158	43	1.61 (0.97, 2.65)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	16	95	29	2.85 (1.44, 5.67)
	CVRF >=2	87	22	75	20	1.08 (0.53, 2.18)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	79	17	63	16	1.24 (0.57, 2.71)
	N	126	21	107	33	2.23 (1.20, 4.16)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	33	5	22	5	1.60 (0.40, 6.41)
	N	172	33	148	44	1.78 (1.06, 2.99)
Sex	F	170	29	136	41	2.10 (1.22, 3.61)
	M	35	9	34	8	0.82 (0.27, 2.49)
Age	Age <= median: 46	102	20	92	29	1.88 (0.98, 3.64)
	Age > median: 46	103	18	78	20	1.64 (0.80, 3.38)
TEAE-Somnolence Flag	Y	11	0	40	16	NA
	N	194	38	130	33	1.40 (0.82, 2.38)

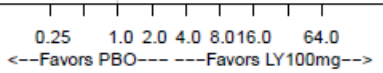


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-7. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 200 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for disability-freedom at 2 hours (LY100mg vs Placebo)
mITT Population
H8H-JE-LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY100mg N	LY100mg n	OR (95% CI)*
Overall		205	38	200	51	1.50 (0.94, 2.41)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	76	19	2.00 (0.23, 17.69)
	N	198	37	124	32	1.52 (0.89, 2.60)
Body weight	Weight <= median: 56	108	17	104	25	1.70 (0.86, 3.37)
	Weight > median: 56	97	21	96	26	1.34 (0.69, 2.60)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	1	1	NA
	Others	204	38	199	50	1.47 (0.91, 2.36)
Baseline Headache Severity	MODERATE	190	38	184	47	1.37 (0.84, 2.23)
	SEVERE	15	0	16	4	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	6	1	NA
	N	199	38	194	50	1.47 (0.91, 2.37)
Time to dose	dosing time < 1 hour	83	22	63	18	1.09 (0.52, 2.28)
	1 hour <= dosing time	122	16	137	33	2.10 (1.09, 4.04)
Time dosed	4am - 8am	28	5	27	6	1.27 (0.33, 4.86)
	Other time	177	33	173	45	1.53 (0.92, 2.55)
Tension type headache	Y	36	6	34	11	2.39 (0.77, 7.43)
	N	169	32	166	40	1.36 (0.81, 2.30)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	5	2	5.26 (0.34, 82.08)
	N	196	37	195	49	1.44 (0.89, 2.34)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	16	103	29	2.50 (1.27, 4.94)
	CVRF >=2	87	22	97	22	0.87 (0.44, 1.71)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	79	17	73	21	1.47 (0.70, 3.08)
	N	126	21	127	30	1.55 (0.83, 2.88)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	33	5	33	7	1.49 (0.42, 5.31)
	N	172	33	167	44	1.51 (0.90, 2.52)
Sex	F	170	29	169	42	1.61 (0.95, 2.73)
	M	35	9	31	9	1.16 (0.39, 3.46)
Age	Age <= median: 46	102	20	98	28	1.64 (0.85, 3.17)
	Age > median: 46	103	18	102	23	1.37 (0.69, 2.73)
TEAE-Somnolence Flag	Y	11	0	43	11	NA
	N	194	38	157	40	1.40 (0.85, 2.32)

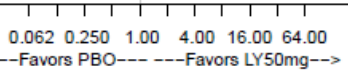


Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-8. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 100 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

Forest plot of subgroup analyses for disability−freedom at 2 hours (LY50mg vs Placebo)
mITT Population
H8H−JE−LAIH
[redacted]

Category	Subgroup	Placebo N	Placebo n	LY50mg N	LY50mg n	OR (95% CI)*
Overall		205	38	83	20	1.39 (0.75, 2.56)
Experienced TEAE Dizziness	Y	7	1	17	9	6.75 (0.66, 68.77)
	N	198	37	66	11	0.87 (0.42, 1.82)
Body weight	Weight <= median: 56	108	17	44	11	1.77 (0.75, 4.18)
	Weight > median: 56	97	21	39	9	1.09 (0.45, 2.65)
Baseline migraine disability	Need complete bed rest	1	0	0	0	NA
	Others	204	38	83	20	1.39 (0.75, 2.56)
Baseline Headache Severity	MODERATE	190	38	73	20	1.51 (0.81, 2.82)
	SEVERE	15	0	10	0	NA
Aggressive headache Flag	Y	6	0	4	0	NA
	N	199	38	79	20	1.44 (0.77, 2.66)
Time to dose	dosing time < 1 hour	83	22	30	10	1.37 (0.55, 3.38)
	1 hour <= dosing time	122	16	53	10	1.53 (0.64, 3.63)
Time dosed	4am − 8am	28	5	9	1	0.51 (0.05, 5.18)
	Other time	177	33	74	19	1.51 (0.79, 2.87)
Tension type headache	Y	36	6	13	2	0.92 (0.16, 5.30)
	N	169	32	70	18	1.49 (0.77, 2.88)
Mood and Anxiety disorders	Y	9	1	2	0	NA
	N	196	37	81	20	1.41 (0.76, 2.62)
CVD Risk Factors	CVRF <=1	118	16	47	8	1.29 (0.51, 3.27)
	CVRF >=2	87	22	36	12	1.47 (0.63, 3.44)
Used Migraine Prevention Therapy	Y	79	17	32	7	1.02 (0.38, 2.76)
	N	126	21	51	13	1.71 (0.78, 3.75)
Experienced Migraine w/ and w/o Aura	Y	33	5	10	3	2.54 (0.48, 13.47)
	N	172	33	73	17	1.28 (0.66, 2.48)
Sex	F	170	29	72	17	1.50 (0.77, 2.95)
	M	35	9	11	3	1.10 (0.24, 5.13)
Age	Age <= median: 46	102	20	42	8	0.96 (0.39, 2.39)
	Age > median: 46	103	18	41	12	1.98 (0.85, 4.62)
TEAE−Somnolence Flag	Y	11	0	7	1	NA
	N	194	38	76	19	1.37 (0.73, 2.57)



Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; CVRF = cardiovascular risk factor; N = number of patients in the analysis population;
n = number of patients meeting criteria at the given timepoint; NA = not applicable; OR = odds ratio; PBO = placebo; TEAE = treatment−emergent adverse events.
* Logistic regression analysis with treatment, baseline usage of preventive medications to reduce the frequency of migraine frequency (Yes/No) as factors.

付録図 2.7.3.6-9. 部分集団別の服用 2 時間後に支障なしであった被験者の割合の Forestplot（ラスミジタン 50 mg vs プラセボ）（mITT 集団）（LAIH 試験）

付録表 2.7.3.6-11. 初回服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHJ 試験、Non-Responder Imputation）

Summary of Headache Pain Relief　　Page 1 of 2
ITT Population
Study 301/LAHJ　　[redacted] PDPM

Headache Pain Relief	Placebo N=554	L100 mg N=562	L200 mg N=555
Subjects with Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	554	562	555
0.5 hours	70 (12.6%)	106 (18.9%)	106 (19.1%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.6 (1.2, 2.2)	1.6 (1.2, 2.3)
p-value vs Placebo		0.005	0.003
1 hours	164 (29.6%)	232 (41.3%)	241 (43.4%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.7 (1.3, 2.1)	1.8 (1.4, 2.3)
p-value vs Placebo		<.001	<.001
1.5 hours	216 (39.0%)	303 (53.9%)	296 (53.3%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.8 (1.4, 2.3)	1.8 (1.4, 2.3)
p-value vs Placebo		<.001	<.001
2 hours	234 (42.2%)	334 (59.4%)	330 (59.5%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		2.0 (1.6, 2.5)	2.0 (1.6, 2.6)
p-value vs Placebo		<.001	<.001

CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; n = number of patients meeting pain-relief criteria;
N = total number of patients in each group.
Pain relief was a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or from mild (1) to none, at the indicated assessment time.
Denominators for calculating percentages were the counts of patients with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.
P-value, odds ratio, and confidence interval were 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.

Summary of Headache Pain Relief Page 2 of 2
ITT Population
Study 301/LAHJ [redacted]
PDPM

Headache Pain Relief	Placebo N=554	L100 mg N=562	L200 mg N=555
3 hours	177 (31.9%)	291 (51.8%)	297 (53.5%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		2.3 (1.8, 2.9)	2.5 (1.9, 3.1)
p-value vs Placebo		<.001	<.001
4 hours	184 (33.2%)	282 (50.2%)	313 (56.4%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		2.0 (1.6, 2.6)	2.6 (2.1, 3.3)
p-value vs Placebo		<.001	<.001
24 hours	142 (25.6%)	210 (37.4%)	254 (45.8%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.7 (1.3, 2.2)	2.5 (1.9, 3.2)
p-value vs Placebo		<.001	<.001
48 hours	137 (24.7%)	209 (37.2%)	223 (40.2%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.8 (1.4, 2.3)	2.0 (1.6, 2.7)
p-value vs Placebo		<.001	<.001

CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; n = number of patients meeting pain-relief criteria;
N = total number of patients in each group.
Pain relief was a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or from mild (1) to none, at the indicated assessment time.
Denominators for calculating percentages were the counts of patients with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.
P-value, odds ratio, and confidence interval were 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.

付録表 2.7.3.6-12. 初回服用後に頭痛改善が認められた被験者の割合（ITT 集団）（LAHK 試験、Non-Responder Imputation）

Summary of Headache Pain Relief　　Page 1 of 2
ITT Population
Study 301/LAHK　　PDPM

Headache Pain Relief	Placebo N=576	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565
Subjects with Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	575	598	571	565
0.5 hours	81 (14.1%)	93 (15.6%)	92 (16.1%)	108 (19.1%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.1 (0.8, 1.5)	1.2 (0.8, 1.6)	1.4 (1.1, 2.0)
p-value vs Placebo		0.489	0.347	0.023
1 hours	182 (31.7%)	223 (37.3%)	235 (41.2%)	268 (47.4%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.3 (1.0, 1.6)	1.5 (1.2, 1.9)	1.9 (1.5, 2.5)
p-value vs Placebo		0.045	<.001	<.001
1.5 hours	248 (43.1%)	297 (49.7%)	316 (55.3%)	331 (58.6%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.3 (1.0, 1.6)	1.6 (1.3, 2.1)	1.9 (1.5, 2.4)
p-value vs Placebo		0.027	<.001	<.001
2 hours	274 (47.7%)	353 (59.0%)	370 (64.8%)	367 (65.0%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.6 (1.3, 2.0)	2.0 (1.6, 2.6)	2.0 (1.6, 2.6)
p-value vs Placebo		<.001	<.001	<.001

CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; n = number of patients meeting pain-relief criteria;
N = total number of patients in each group.
Pain relief was a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or from mild (1) to none, at the indicated assessment time.
Denominators for calculating percentages were the counts of patients with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.
P-value, odds ratio, and confidence interval were 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.

Summary of Headache Pain Relief　　Page 2 of 2
ITT Population
Study 301/LAHK　　[redacted]　　PDPM

Headache Pain Relief	Placebo N=576	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565
3 hours	230 (40.0%)	296 (49.5%)	315 (55.2%)	334 (59.1%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.5 (1.2, 1.9)	1.8 (1.5, 2.3)	2.2 (1.7, 2.7)
p-value vs Placebo		0.001	<.001	<.001
4 hours	233 (40.5%)	296 (49.5%)	298 (52.2%)	323 (57.2%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.3, 2.0)	2.0 (1.5, 2.5)
p-value vs Placebo		0.002	<.001	<.001
24 hours	191 (33.2%)	228 (38.1%)	229 (40.1%)	266 (47.1%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.2 (1.0, 1.6)	1.3 (1.1, 1.7)	1.8 (1.4, 2.3)
p-value vs Placebo		0.084	0.018	<.001
48 hours	165 (28.7%)	217 (36.3%)	220 (38.5%)	242 (42.8%)
Odds Ratio (95% CI) vs Placebo		1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.5, 2.4)
p-value vs Placebo		0.006	<.001	<.001

CI = confidence interval; LTN = lasmiditan; ITT = intent-to-treat; n = number of patients meeting pain-relief criteria;
N = total number of patients in each group.
Pain relief was a reduction in pain severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or from mild (1) to none, at the indicated assessment time.
Denominators for calculating percentages were the counts of patients with mild (1), moderate (2), or severe (3) headache pain recorded at the time of dosing.
P-value, odds ratio, and confidence interval were 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.

付録表 2.7.3.6-13. 追加服用のタイミング別の片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
（ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合、Non-Responder Imputation）

Subgroup Analysis: Headache Pain-Free by Timing of Second Dose of Study Medication Page 1 of 2
ITT 2nd Dose Population - Rescue
Studies 301/LAHJ, 302/LAHK PDPM
Placebo-controlled Phase 3 Studies

Outcome	Subgroup	Time after 2nd Dose	Placebo/ Placebo	LTN50 mg/ Placebo n (%)	LTN50 mg/ LTN50 mg n (%)	LTN100 mg/ Placebo n (%)
	N for 2nd Dose Taken <= 2 hrs after 1st Dose		492	62	130	101
	N for 2nd Dose Taken > 2 hrs after 1st Dose		114	17	36	24
Pain-free	2nd Dose Taken <= 2 hrs	2.0 hrs	84 (17.1)	14 (22.6)	26 (20.0)	28 (27.7)
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)				0.86 (0.41, 1.79)	
	p-value*a				.681	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)			1.28 (0.65, 2.52)	1.10 (0.64, 1.88)	1.84 (1.11, 3.02)
	p-value*a			.477	.738	.017
	2nd Dose Taken > 2 hrs	2.0 hrs	20 (17.5)	4 (23.5)	7 (19.4)	3 (12.5)
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)				0.78 (0.20, 3.16)	
	p-value*a				.735	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)			2.26 (0.55, 9.23)	1.77 (0.54, 5.80)	0.62 (0.16, 2.37)
	p-value*a			.253	.345	.494

LTN = Lasmiditan; N = number of patients in the analysis population by second dose time; n = number of patients meeting pain-free criteria.
*a - Mantel-Haenszel odds ratio stratified by study and 95% CI; *b - p-value is from the test of timing of second dose-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, timing of second dose, treatment, and interaction.

Subgroup Analysis: Headache Pain-Free by Timing of Second Dose of Study Medication Page 2 of 2
ITT 2nd Dose Population - Rescue
Studies 301/LAHJ, 302/LAHK PDPM
Placebo-controlled Phase 3 Studies

Outcome	Subgroup	Time after 2nd Dose	LTN100 mg/ LTN100 mg n (%)	LTN200 mg/ Placebo n (%)	LTN200 mg/ LTN200 mg n (%)	Interaction* b
	N for 2nd Dose Taken <= 2 hrs after 1st Dose		201	75	150	
	N for 2nd Dose Taken > 2 hrs after 1st Dose		61	28	57	
Pain-free	2nd Dose Taken <= 2 hrs	2.0 hrs	57 (28.4)	23 (30.7)	51 (34.0)	.187
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)		1.05 (0.62, 1.79)		1.15 (0.63, 2.09)	
	p-value*a		.853		.646	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)		1.92 (1.31, 2.82)	2.17 (1.26, 3.75)	2.51 (1.66, 3.78)	
	p-value*a		<.001	.005	<.001	
	2nd Dose Taken > 2 hrs	2.0 hrs	10 (16.4)	4 (14.3)	8 (14.0)	
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)		1.54 (0.37, 6.52)		0.92 (0.25, 3.42)	
	p-value*a		.560		.901	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)		0.92 (0.40, 2.15)	0.88 (0.27, 2.85)	0.77 (0.31, 1.87)	
	p-value*a		.853	.827	.559	

LTN = Lasmiditan; N = number of patients in the analysis population by second dose time; n = number of patients meeting pain-free criteria.
*a - Mantel-Haenszel odds ratio stratified by study and 95% CI; *b - p-value is from the test of timing of second dose-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, timing of second dose, treatment, and interaction.

付録表 2.7.3.6-14. 追加服用のタイミング別の片頭痛のレスキュー治療のための治験薬の追加服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合
（ITT-second dose-レスキュー治療集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験を併合、Non-Responder Imputation）

Subgroup Analysis: MBS-Free by Timing of Second Dose of Study Medication
ITT 2nd Dose Population - Rescue
Studies 301/LAHJ, 302/LAHK
Placebo-controlled Phase 3 Studies

[redacted]
PDPM

Outcome	Subgroup	Time after 2nd Dose	Placebo/ Placebo	LTN50 mg/ Placebo n (%)	LTN50 mg/ LTN50 mg n (%)	LTN100 mg/ Placebo n (%)
	N for 2nd Dose Taken <= 2 hrs after 1st Dose		429	54	111	90
	N for 2nd Dose Taken > 2 hrs after 1st Dose		104	15	31	19
MBS-free	2nd Dose Taken <= 2 hrs	2.0 hrs	119 (27.7)	18 (33.3)	43 (38.7)	32 (35.6)
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)				1.26 (0.64, 2.50)	
	p-value*a				.501	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)			1.27 (0.67, 2.41)	1.61 (0.99, 2.61)	1.41 (0.87, 2.28)
	p-value*a			.463	.055	.165
	2nd Dose Taken > 2 hrs	2.0 hrs	28 (26.9)	5 (33.3)	9 (29.0)	4 (21.1)
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)				0.82 (0.22, 3.08)	
	p-value*a				.769	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)			1.75 (0.49, 6.31)	1.43 (0.50, 4.08)	0.71 (0.21, 2.38)
	p-value*a			.393	.503	.582

LTN = Lasmiditan; N = number of patients in the analysis population by second dose time; n = number of patients meeting MBS-criteria.
*a - Mantel-Haenszel odds ratio stratified by study and 95% CI; *b - p-value is from the test of timing of second dose-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, timing of second dose, treatment, and interaction.

Subgroup Analysis: MBS-Free by Timing of Second Dose of Study Medication Page 2 of 2
ITT 2nd Dose Population - Rescue
Studies 301/LAHJ, 302/LAHK
Placebo-controlled Phase 3 Studies
[redacted]
PDPM

Outcome	Subgroup	Time after 2nd Dose	LTN100 mg/ LTN100 mg n (%)	LTN200 mg/ Placebo n (%)	LTN200 mg/ LTN200 mg n (%)	Interaction*b
	N for 2nd Dose Taken <= 2 hrs after 1st Dose		169	64	131	
	N for 2nd Dose Taken > 2 hrs after 1st Dose		52	26	51	
MBS-free	2nd Dose Taken <= 2 hrs	2.0 hrs	57 (33.7)	27 (42.2)	53 (40.5)	.610
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)		0.94 (0.55, 1.59)		0.93 (0.51, 1.70)	
	p-value*a		.812		.805	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)		1.32 (0.90, 1.94)	1.91 (1.11, 3.28)	1.77 (1.18, 2.66)	
	p-value*a		.150	.018	.006	
	2nd Dose Taken > 2 hrs	2.0 hrs	17 (32.7)	7 (26.9)	12 (23.5)	
	Odds Ratio vs. LTN/Placebo (CI)		1.91 (0.51, 7.15)		0.91 (0.31, 2.68)	
	p-value*a		.345		.862	
	Odds Ratio vs. Placebo/Placebo (CI)		1.30 (0.63, 2.71)	1.10 (0.41, 2.97)	0.84 (0.39, 1.81)	
	p-value*a		.482	.846	.652	

LTN = Lasmiditan; N = number of patients in the analysis population by second dose time; n = number of patients meeting MBS-criteria.
*a - Mantel-Haenszel odds ratio stratified by study and 95% CI; *b - p-value is from the test of timing of second dose-by-treatment interaction from a logistic regression model with terms for study, timing of second dose, treatment, and interaction.

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 1
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 ラスミジタンの安全性評価のための臨床計画の概略 4
2.7.4.1.1.2 統計解析 12
2.7.4.1.1.2.1 AE 及び TEAE の定義 12
2.7.4.1.1.2.2 ICH 国際医薬用語集（MedDRA） 13
2.7.4.1.1.2.3 治験薬との因果関係判断基準 14
2.7.4.1.1.2.4 安全性の解析方法 16
2.7.4.1.1.2.5 解析対象集団 21
2.7.4.1.1.2.6 評価項目 22
2.7.4.1.1.2.7 ラスミジタン服用時の注目すべき安全性 25
2.7.4.1.1.2.7.1 心・血管系に対する安全性 28
2.7.4.1.1.2.7.2 肝に対する安全性 30
2.7.4.1.1.2.7.3 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故 31
2.7.4.1.1.2.7.4 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動 32
2.7.4.1.1.2.7.5 過敏症の可能性 34
2.7.4.1.1.2.7.6 薬剤の使用過多による頭痛（MOH） 35
2.7.4.1.1.2.7.7 セロトニン症候群 35
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 36
2.7.4.1.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 36
2.7.4.1.2.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験 40
2.7.4.1.2.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験 41
2.7.4.1.2.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 41
2.7.4.1.2.5 Clinical pharmacology studies 41
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 42
2.7.4.1.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 42
2.7.4.1.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 45
2.7.4.1.3.3 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 45
2.7.4.1.3.4 Clinical pharmacology studies 46
2.7.4.2 有害事象 48
2.7.4.2.1 有害事象の解析 48
2.7.4.2.1.1 有害事象の要約 48
2.7.4.2.1.1.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 48
2.7.4.2.1.1.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験（二重盲検期間） 51
2.7.4.2.1.1.3 長期安全性試験（LAHL 試験及び LAIJ 試験の非盲検期間） 52
2.7.4.2.1.1.4 国内第 2 相試験 LAIH 試験 55
2.7.4.2.1.1.5 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果） 56
2.7.4.2.1.1.6 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 57
2.7.4.2.1.1.7 Clinical pharmacology studies 58
2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 62
2.7.4.2.1.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 62
2.7.4.2.1.2.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験（二重盲検期間） 78

2.7.4.2.1.2.3 長期安全性試験（LAHL 試験及び LAIJ 試験の非盲検期間） 84
2.7.4.2.1.2.4 国内第 2 相試験 LAIH 試験 88
2.7.4.2.1.2.5 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果） 93
2.7.4.2.1.2.6 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 95
2.7.4.2.1.2.7 Clinical pharmacology studies 96
2.7.4.2.1.3 死亡 100
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 101
2.7.4.2.1.4.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 101
2.7.4.2.1.4.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験 110
2.7.4.2.1.4.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験 112
2.7.4.2.1.4.4 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果） 112
2.7.4.2.1.4.5 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 112
2.7.4.2.1.4.6 Clinical pharmacology studies 112
2.7.4.2.1.5 試験中止に至った有害事象 113
2.7.4.2.1.5.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 113
2.7.4.2.1.5.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験 117
2.7.4.2.1.5.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験 118
2.7.4.2.1.5.4 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果） 118
2.7.4.2.1.5.5 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 118
2.7.4.2.1.5.6 Clinical pharmacology studies 118
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 119
2.7.4.2.1.6.1 器官別大分類 119
2.7.4.2.1.6.1.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 120
2.7.4.2.1.6.1.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 121
2.7.4.2.1.6.1.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果） 122
2.7.4.2.1.6.2 ラスミジタン服用時の注目すべき安全性 122
2.7.4.2.1.6.2.1 心・血管系に対する安全性 123
2.7.4.2.1.6.2.1.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 123
2.7.4.2.1.6.2.1.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 132
2.7.4.2.1.6.2.1.3 Clinical pharmacology studies 135
2.7.4.2.1.6.2.2 肝に対する安全性 137
2.7.4.2.1.6.2.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 137
2.7.4.2.1.6.2.2.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 139
2.7.4.2.1.6.2.2.3 Clinical pharmacology studies 140
2.7.4.2.1.6.2.3 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故 141
2.7.4.2.1.6.2.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 141
2.7.4.2.1.6.2.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 143
2.7.4.2.1.6.2.3.3 Clinical pharmacology studies 143
2.7.4.2.1.6.2.4 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動 143
2.7.4.2.1.6.2.4.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 143
2.7.4.2.1.6.2.4.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 145
2.7.4.2.1.6.2.4.3 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 146
2.7.4.2.1.6.2.4.4 Clinical pharmacology studies 146
2.7.4.2.1.6.2.5 過敏症の可能性 146
2.7.4.2.1.6.2.5.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 146

2.7.4.2.1.6.2.5.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 154
2.7.4.2.1.6.2.5.3 Clinical pharmacology studies 155
2.7.4.2.1.6.2.6 薬剤の使用過多による頭痛（MOH） 155
2.7.4.2.1.6.2.6.1 海外第 3 相試験 LAHL 試験 155
2.7.4.2.1.6.2.7 セロトニン症候群 155
2.7.4.2.1.6.2.7.1 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 LAHM 試験） 155
2.7.4.2.1.6.2.7.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験.. 156
2.7.4.2.1.6.2.7.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験 157
2.7.4.2.1.6.2.7.4 Clinical pharmacology studies 158
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 158
2.7.4.3 臨床検査値の評価 159
2.7.4.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 159
2.7.4.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 160
2.7.4.3.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験 160
2.7.4.3.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 160
2.7.4.3.5 Clinical pharmacology studies 160
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 162
2.7.4.4.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 162
2.7.4.4.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 163
2.7.4.4.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験 164
2.7.4.4.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験 165
2.7.4.4.5 Clinical pharmacology studies 165
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 167
2.7.4.5.1 内因性要因 167
2.7.4.5.1.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）の被験者背景別の部分集団解析 167
2.7.4.5.1.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験の被験者背景別の部分集団解析 178
2.7.4.5.1.3 外国臨床データの活用可能性の評価 184
2.7.4.5.2 外因性要因 190
2.7.4.5.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）の使用した併用薬の種類別の部分集団解析 190
2.7.4.5.2.2 国内第 2 相 LAIH 試験の使用した併用薬の種類別の部分集団解析 190
2.7.4.5.3 薬物相互作用 190
2.7.4.5.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）の使用した併用薬の種類別の部分集団解析 190
2.7.4.5.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験の使用した併用薬の種類別の部分集団解析 193
2.7.4.5.3.3 Clinical Pharmacology studies での薬物－薬物相互作用解析 194
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 196
2.7.4.5.5 過量投与 197
2.7.4.5.6 薬物嗜好性 198
2.7.4.5.6.1 海外第 1 相試験 LAHB 試験 198
2.7.4.5.6.2 第 3 相試験及び第 2 相試験 199
2.7.4.5.6.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験） 199
2.7.4.5.6.2.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 208
2.7.4.5.7 退薬症状及び反跳現象 208

2.7.4.5.8 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 209
2.7.4.5.8.1 海外第 1 相試験 LAHG 試験 210
2.7.4.5.8.2 海外第 1 相試験 LAIF 試験 211
2.7.4.5.8.3 第 3 相試験及び第 2 相試験 213
2.7.4.5.8.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験） 213
2.7.4.5.8.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験 216
2.7.4.5.9 その他のラスミジタンに関する安全性 217
2.7.4.5.9.1 腎機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価（LAHN 試験） 217
2.7.4.5.9.2 肝機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価（LAHF 試験） 218
2.7.4.5.9.3 片頭痛発作中及び発作間欠期中の反復性片頭痛患者を対象とした安全性の評価（LAHC 試験） 218
2.7.4.6 市販後データ 220

2.7.4 臨床的安全性

略語及び定義一覧

5-HT_{1B}	セロトニン 1B 受容体（5-hydroxytryptamine receptor 1B）
5-HT_{1F}	セロトニン 1F 受容体（5-hydroxytryptamine receptor 1F）
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
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
ATC	解剖治療化学（anatomical therapeutic chemical）
BMI	body mass index
CI	信頼区間（confidence interval）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CN Unit	Conventional Unit
CRCDS	Cognitive Research Corporation Driving Simulator
CRF	症例報告書（case report form）
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）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DBP	拡張期血圧（diastolic blood pressure）
ECG	12 誘導心電図（electrocardiogram）
eDISH	重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity）
eGFR	推算糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate）
E_{max}	最大効果スコア（maximal effect score）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
HDL	高比重リポ蛋白（high-density lipoprotein）
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）
IDB	integrated data base
ISAP	integrated safety analysis plan
ISS	integrated summary of safety
IV	静脈内投与（intravenous）

KSS	カロリンスカ眠気尺度（Karolinska Sleepiness Scale）
LLT	下層語（lowest level terms）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
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）
PT	基本語（preferred term）
Q1	first quartile
Q3	third quartile
QT 間隔	QT 間隔（QT interval）
QTcB 間隔	Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（Bazett's corrected QT interval）
QTcF 間隔	Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（Fridericia's corrected QT interval）
SAE	重篤な有害事象（serious adverse event）
SBP	収縮期期血圧（systolic blood pressure）
SDC	脳の認知機能検査（CogScreen Symbol Digit Coding）
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）
SI unit	International System of Units
SMQ	MedDRA 標準検索式（Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TBL	総ビリルビン（bilirubin, total）
TE	treatment-emergent
TEAE	treatment-emergent adverse event
TE-SAE	treatment-emergent serious adverse event
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time of maximum observed plasma drug concentration）
ULN	基準範囲上限（upper limit of normal）
VAS	Visual Analog Scale

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**
LAHS	H8H-CD-LAHS	COL MIG-102
LAHQ	H8H-CD-LAHQ	COL MIG-103
LAHR	H8H-CD-LAHR	COL MIG-104
LAHP	H8H-CD-LAHP	COL MIG-105
LAHG	H8H-CD-LAHG	COL MIG-106
LAHH	H8H-CD-LAHH	COL MIG-110
LAHN	H8H-CD-LAHN	COL MIG-113
LAHF	H8H-CD-LAHF	COL MIG-114
LAHI	H8H-CD-LAHI	COL MIG-118
LAHM	H8H-CD-LAHM	COL MIG-201
LAHO	H8H-CD-LAHO	COL MIG-202
LAHJ（SAMURAI）	H8H-CD-LAHJ	COL MIG-301
LAHK（SPARTAN）	H8H-CD-LAHK	COL MIG-302
LAHL（GLADIATOR）	H8H-CD-LAHL	COL MIG-305
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
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

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 ラスミジタンの安全性評価のための臨床計画の概略

ラスミジタンコハク酸塩（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 に含まれる試験及び概要を表 2.7.4.1-2 に示す。
  - Clinical pharmacology studies に含まれる試験及び概要を表 2.7.4.1-3 に示す。

- 個別試験
  - 海外第 3 相試験 LAIJ 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

なお、LAHM 試験の一部の項目は Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool と共に併合解析で評価した。

各試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。各試験の試験デザインは第 2.7.3.1 項及び第 2.7.6 項に示す。

表 2.7.4.1-1. 臨床的安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
非対照臨床試験								
参考資料	H8H-CD-LAHR	5.3.1.1.1	ラスミジタンを空腹時及び食後に経口投与後のバイオアベイラビリティの評価	単一施設、無作為化、非盲検、2 期クロスオーバー、逐次投与試験、無対照	LTN200 mg を食後及び空腹時に単回経口投与	30 例	健康被験者	単回投与
評価資料	H8H-JE-LAIE	5.3.3.1.1	ラスミジタン単回及び 2 回（2 時間間隔）経口投与後の安全性及び忍容性の評価	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、3 期クロスオーバー、プラセボ対照	以下のいずれかの投与量で各期に LTN 及び PBO を単回及び 2 回（2 時間間隔）経口投与 ・ コホート 1：PBO、LTN 200 mg、100 mg、又は 50 mg ・ 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 mg、100 mg、又は 50 mg ・ コホート 3：PBO、LTN 200 mg、100 mg、又は 50 mg	日本人 16 例 白人 11 例	健康被験者	単回及び 2 回（2 時間間隔）投与
参考資料	H8H-BD-LACA	5.3.3.1.2	ラスミジタン単回静脈内投与後の安全性及び忍容性の評価	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、クロスオーバー及び並行群間試験、プラセボ対照	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、LTN 60、120 又は 180 mg を 60 分かけて静脈内投与	Part I：25 例 Part II：16 例	健康被験者	単回投与
参考資料	H8H-CD-LAHS	5.3.3.1.3	ラスミジタンを経口及び[redacted]投	単一施設、無作為化、被験者及び治験	LTN 25、50、100、200、300、又は 400 mg を単回経	経口投与：36 例 [redacted]投与：24 例	健康被験者	2 期にわたり 2 用量をそれ

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
			与後の安全性及び忍容性の評価	担当医師盲検、用量漸増、プラセボ対照	口投与 LTN 1、2、4、8、16、又は 32 mg を単回[redacted]投与			ぞれ単回投与
参考資料	H8H-CD-LAHQ	5.3.3.1.4	パート 1：ラスミジタンの液剤及び錠剤を経口投与後の相対的バイオアベイラビリティの評価 パート 2：ラスミジタンの錠剤を経口投与後の PK の評価	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、2 期クロスオーバー、パイロット試験	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	Part I：29 例 Part II：28 例	健康被験者	Part I 及び II：投与期 1 及び 2 に単回投与
参考資料	H8H-CD-LAHH	5.3.3.1.5	[^{14}C]-標識ラスミジタンを単回経口投与後の PK の評価	単一施設、非無作為化、非盲検、無対照	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	8 例	健康被験者	単回投与
参考資料	H8H-MC-LAHE	5.3.3.4.5	ラスミジタン反復投与後の安全性及び忍容性の評価	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、反復漸増投与試験、プラセボ対照	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 を 1 日 1 回経口投与	コホート 1：40 例 コホート 2：30 例	健康被験者	治験薬の投与方法、投与経路を参照
参考資料	H8H-MC-LAHC	5.3.3.2.1	片頭痛発作中及び発作間欠期中の反復性片頭痛患者にラスミジタン単回経口投与後の PK の評価	多施設共同、非盲検、非無作為化、2 期試験、無対照	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	16 例	反復性片頭痛患者	単回投与
参考資料	H8H-CD-LAHN	5.3.3.3.1	腎機能障害を有する被験者にラスミジタン単回経口投与後の PK の評価	多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間試験、適応的、無対照	LTN 200 mg を単回経口投与	16 例 重度腎機能障害被験者：8 例 正常な腎機能被験者：8 例	健康被験者及び重度腎機能障害被験者	単回投与

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
参考資料	H8H-CD-LAHF	5.3.3.3.2	軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者にラスミジタン単回経口投与後の PK の評価	多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間試験、無対照	LTN 200 mg を単回経口投与	24 例 中等度肝機能障害被験者：8 例 軽度肝機能障害被験者：8 例 正常な肝機能被験者：8 例	健康被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害被験者	単回投与
参考資料	H8H-MC-LAHA	5.3.3.3.3	高齢健康被験者（65 歳以上）にラスミジタン単回経口投与後の PK の評価	高齢被験者：多施設共同、二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー、プラセボ対照 若年被験者：多施設共同、非盲検、非無作為化、無対照	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	35 例 高齢被験者：18 例 若年被験者：17 例	健康被験者	高齢被験者：投与期 1 又は 2 に単回投与（クロスオーバー） 若年被験者：単回投与
参考資料	H8H-MC-LAIG	5.3.3.3.4	高齢健康被験者（65 歳以上）にラスミジタン単回経口投与後の血圧上昇の評価	多施設共同、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、プラセボ対照	LTN 100 mg、200 mg、及び PBO をそれぞれ単回経口投与	36 例	健康被験者	単回投与
参考資料	H8H-CD-LAHI	5.3.3.4.2	ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後及び単独投与後の薬力学の比較	単一施設、二重盲検、無作為化、3 期クロスオーバー、実薬対照	以下を割り当てられた投与順で投与した ・ 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	42 例	健康被験者	単回投与
参考資料	H8H-MC-LAHU	5.3.3.4.3	ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後及び単独投与後の心血管への影響の評価	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照	以下を割り当てられた投与順で投与した ・ 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	40 例	健康被験者	各投与期に単回投与

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
					PBO＋スマトリプタン 100 mg の PBO			
参考資料	H8H-MC-LAHT	5.3.3.4.4	ラスミジタンとトピラマートの併用投与後及び単独投与後の安全性及び忍容性の評価	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、並行群間試験、2 期固定順序、プラセボ対照	・ LTN：Day 1 及び 14 に 200 mg/日を経口投与 ・ トピラマート：以下を経口投与 ・ Day 3 に 25 mg/日 ・ Day 4～7 に 50 mg/日 ・ Day 8～13 に 100 mg/日 ・ Day14 に 50 mg/日 ・ PBO：Day 1 及び 14 に経口投与	30 例	健康被験者	LTN（又は PBO）：単回投与を 2 回（Day 1 及び 14） トピラマート：12 日間（Day 3～14）
参考資料	H8H-CD-LAHG	5.3.4.1.1	ラスミジタンの投与が運転能力に及ぼす影響の評価	単一施設、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、5 期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照	・ 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	90 例	健康被験者	各投与期に単回投与
参考資料	H8H-MC-LAHD	5.3.3.4.1	プロプラノロールとラスミジタンの併用投与後及びプロプラノロール単独投与後の心拍数の評価	単一施設、非盲検、非無作為化、2 期固定順序、実薬対照	・ 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	44 例	健康被験者	LTN：単回投与を 2 回（Day 1 及び 9） プロプラノロール：7 日間（Day 4～10）
評価資料	H8H-CD-LAHP	5.3.4.1.2	ラスミジタン投与後の心臓の脱分極及び再分極持続時間に対する影響の評価	単一施設、二重盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照	・ LTN：100、200 mg を経口投与 ・ モキシフロキサシン：400 mg を経口投与 ・ PBO：経口投与	56 例	健康被験者	各投与期に単回投与
参考資料	H8H-MC-LAIF	5.3.4.1.3	ラスミジタンの投与が運転能力に及ぼす影響の持続時間の評価	多施設共同、被験者及び治験担当医師盲検、無作為化、4 期クロスオーバー、プラ	・ LTN：100 mg 又は 200 mg を経口投与 ・ ジフェンヒドラミン：25 mg 錠 2 錠	68 例	健康被験者	LTN：2 期にわたり単回投与を 2 回（100 mg と

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
				セボ対照	（50 mg）を経口投与 ・ PBO：経口投与			200 mg） ジフェンヒドラミン：1 期に 3 回投与 PBO：4 期に最大 4 回投与
参考資料	H8H-MC-LAHB	5.3.5.4.1	ラスミジタンの乱用の可能性のアルプラゾラム及びプラセボとの比較評価	単一施設、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、2 期/5 期クロスオーバー、プラセボ及び実薬対照	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 又は 400 mg を単回経口投与	58 例 （評価期間）	健康被験者	適格性確認期間：アルプラゾラム 1 mg 及び PBO を別々に単回投与 評価期間：アルプラゾラム 2 mg、LTN 100、200、400 mg 及び PBO を別々に単回 投与
片頭痛患者に対するプラセボ対照臨床試験								
評価資料	H8H-CD-LAHJ	5.3.5.1.4	ラスミジタン服用 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験、プラセボ対照	以下のいずれかの投与順序で LTN 及び PBO を服用 ・ LTN 100 mg/LTN 100 mg ・ LTN 100 mg/PBO ・ LTN 200 mg/LTN 200 mg ・ LTN 200 mg/PBO ・ PBO/PBO	1856 例	片頭痛患者	単回服用及び必要に応じて再服用又は追加服用
評価資料	H8H-CD-LAHK	5.3.5.1.5	ラスミジタン服用 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験、プラセボ対照	以下のいずれかの投与順序で LTN 及び PBO を服用 ・ 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	2583 例	片頭痛患者	単回服用及び必要に応じて再服用又は追加服用

試験の種類(評価・参考資料)	試験番号	試験報告書の添付場所	主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬の投与方法、投与経路	治験薬を投与された被験者数	対象被験者	投与期間
					· LTN 200 mg/PBO · PBO/PBO			
評価資料	H8H- MC -LAIJ	5.3.5.1.6	ラスミジタン服用 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験、プラセボ対照	以下のいずれかの投与順序で LTN 及び PBO を服用 · LTN 200 mg/LTN 200 mg /LTN 200 mg/LTN 200 mg · LTN 100 mg/LTN 100 mg/LTN 100 mg/LTN 100 mg · PBO/PBO/LTN 50 mg/PBO · PBO/PBO/PBO/LTN 50 mg	1471 例	片頭痛患者	二重盲検期：4 回の片頭痛発作に対してそれぞれ 1 回ずつ、合計 4 回服用 非盲検期：12 ヵ月（片頭痛発作に対してそれぞれ 1 回ずつ）
評価資料	H8H-JE-LAIH	5.3.5.1.1	ラスミジタン服用 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験、プラセボ対照	LTN 50、100、200 mg 又は PBO を経口投与	691 例	片頭痛患者	単回服用
参考資料	H8H-CD-LAHO	5.3.5.1.3	ラスミジタン服用 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験、プラセボ対照	LTN 50、100、200、400 mg 又は PBO を経口服用	391 例	片頭痛患者	単回服用
参考資料	H8H-CD-LAHM	5.3.5.1.2	ラスミジタン静脈内投与 2 時間後の有効性のプラセボとの比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、、プラセボ対照	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	130 例	片頭痛患者	単回投与
片頭痛患者に対する長期安全性臨床試験								
評価資料	H8H-CD-LAHL	5.3.5.2.1	ラスミジタン長期間間欠的服用後の安全性及び忍容性の評価	多施設共同、無作為化、非盲検、無対照	LTN 100 mg 又は 200 mg を服用	2030 例	片頭痛患者	12 ヵ月間の複数の片頭痛発作に対して単回服用及び必要に応じて再服用又は追加服用

略語：LTN＝ラスミジタン、PBO＝プラセボ

表 2.7.4.1-2. 併合解析の概要（Phase 3pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool）

Name of integrated Analysis Set	Studies included	Purpose	Doses included
Phase 3 pool Oral placebo controlled phase 3 studies	LAHJ LAHK	• Primary signal detection and evaluation • Dose–response analyses • First and second dose safety analyses	PBO All LTN doses combined (50 mg, 100 mg, 200 mg), by dose (all 50 mg, all 100 mg, all 200 mg), and by regimen
Phase 2/3 pool Oral placebo-controlled phase 2 and phase 3 studies	LAHJ LAHK LAHO	• Signal detection • Safety evaluation to identify adverse drug reactions	PBO All LTN doses combined *Note: does not include the 400 mg single dose from LAHO*
All lasmiditan pool All lasmiditan-treated patients from oral phase 2 and phase 3 studies	LAHJ LAHK LAHL LAHO	• Identification of any rare adverse events or those that have a delayed onset	Descriptive only All LTN doses combined *Note: Includes the 400 mg single dose from LAHO and 100 mg and 200 mg doses for multiple treated migraine attacks from Study LAHL*

Abbreviations: LTN = lasmiditan; PBO = placebo.

表 2.7.4.1-3. 併合解析の概要（Clinical pharmacology studies）

Group	Non-elderly healthy volunteers	Elderly healthy volunteers	Other special populations*
Single-dose	LACA, LAHA, LAHD, LAHF, LAHG, LAHH, LAHI, LAHN, LAHP, LAHQ, LAHR, LAHS, LAHT, LAHU, LAIF	LAHA, LAIG	LAHB (Poly-drug users) LAHF (Hepatically impaired [non-elderly/elderly]) LAHN (Renally impaired [non-elderly/elderly]) LAHC (Migraine patients)
Multiple-dose	LAHE	NA	NA

Abbreviations: NA = not applicable.
*For the “other special populations” population, summaries will be produced as one combined group. In a given study, subjects who receive the same treatment more than once will only be counted as one subject within the summaries.

2.7.4.1.1.2 統計解析

2.7.4.1.1.2.1 AE 及び TEAE の定義

AE

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool、All lasmiditan pool 及び LAIH 試験では、Visit 1（スクリーニング）以降、無作為化前も含め試験期間を通して、因果関係の有無に関わらず治験薬が投与された被験者に生じた、予期しない徴候を AE と定義した。

LAHM 試験では、治験薬服用から 24 時間後までに起こった、予期しない徴候を AE と定義した。

TEAE

第 2.7.4 項での安全性評価に用いた各試験及び各統合データベースでの TEAE の定義を以下に示す。

LAIJ 試験、LAIH 試験、LAHM 試験及び LAIE 試験以外の試験では、統合データベースでの TEAE の定義による結果を本項に示す。このため、本項に示す結果と、各試験の CSR の結果及び CSR に基づく第 2.7.6 項の結果の間に差異がある場合がある。

IDB	試験名	TEAE の定義
Phase 3 pool[a]	LAHJ 試験	Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、追加服用の有無にかかわらず、治験薬の服用開始後 48 時間以内に発現した有害事象又は治験薬の服用開始前に発現し、服用開始後 48 時間以内に増悪した有害事象を TEAE と定義した。
	LAHK 試験	
Phase 2/3 pool[a]	LAHJ 試験	
	LAHK 試験	
	LAHO 試験	
All lasmiditan pool[a]	LAHJ 試験	All lasmiditan pool では、LAHJ 試験及び LAHK 試験で初回服用としてプラセボを服用後に発現した有害事象を除いて、治験薬の服用開始後 48 時間以内に発現した有害事象又は治験薬の服用開始前に発現し、服用開始後 48 時間以内に増悪した有害事象を TEAE と定義した。
	LAHK 試験	
	LAHL 試験	
	LAHO 試験	
NA	LAIJ 試験 [b]	治験薬の服用開始後 48 時間以内に発現した有害事象又は治験薬の服用開始前に発現し、服用開始後 48 時間以内に増悪した有害事象を TEAE と定義した。
NA	LAIH 試験	治験薬の服用開始後 48 時間以内に発現した有害事象又は治験薬の服用開始前に発現し、服用開始後 48 時間以内に増悪した有害事象を TEAE と定義した。
NA	LAHM 試験	NA（ラスミジタン投与時の注目すべき安全性を除く） なお、本試験では有害事象を評価した。
NA	LAIE 試験	治験薬の投与開始後に発現した有害事象又は治験薬の投与開始前に発現し、投与開始後、試験終了時までに増悪した有害事象を TEAE と定義した。
Clinical pharmacology studies[a]	LACA 試験	治験薬の投与後に発現した有害事象又は治験薬投与前に発現し、投与後に増悪した有害事象を TEAE と定義した。
	LAHA 試験	
	LAHB 試験	
	LAHC 試験	
	LAHD 試験	
	LAHE 試験	
	LAHF 試験	
	LAHG 試験	
	LAHH 試験	
	LAHI 試験	
	LAHN 試験	
	LAHP 試験	
	LAHQ 試験	
	LAHR 試験	
	LAHS 試験	
	LAHT 試験	
	LAHU 試験	
	LAIF 試験	
	LAIG 試験	

Abbreviations: IDB = integrated data base; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event .
[a] 発現した日時が不明な場合は、消失した日時が治験薬服用日時より前でない限り、treatment-emergent として評価した。
[b] 発現した日時が不明な場合は、消失した日時が治験薬服用日時より前でない限り、初回の片頭痛発作に対する treatment-emergent として評価した。

2.7.4.1.1.2.2 ICH 国際医薬用語集（MedDRA）

報告された有害事象名は MedDRA を用いて読み替え集計した。

LAIH 試験、LAHM 試験、LAIE 試験、LAIJ 試験は第 2.7.6 項と同じ版の MedDRA を用いて読み替え集計した。それ以外の試験については、MedDRA 第 21.0 版を用いて読み替えた統合データベースによる結果を本項に示す。このため、本項に示す結果と、各試験の CSR の結果及び CSR に基づく第 2.7.6 項の結果の間に差異がある場合がある。

各試験及び各統合データベースで使用した MedDRA のバージョンを以下に示す。

IDB 又は個別試験名	**第 2.7.4 項で用いた MedDRA バージョン**	**個別試験名**	**第 2.7.6 項で用いた MedDRA バージョン**
Phase 3 pool	21.0	LAHJ 試験	18.0
		LAHK 試験	18.0
Phase 2/3 pool		LAHJ 試験	18.0
		LAHK 試験	18.0
		LAHO 試験	12.1
All lasmiditan pool		LAHJ 試験	18.0
		LAHK 試験	18.0
		LAHL 試験	21.0
		LAHO 試験	12.1
LAIJ 試験	23.0	LAIJ 試験	23.0
LAIH 試験	23.0	LAIH 試験	23.0
LAHM 試験	9（過敏症の可能性のみ、21.0）	LAHM 試験	9
LAIE 試験	20.1	LAIE 試験	20.1
Clinical pharmacology studies	21.0	LACA 試験	5.0
		LAHA 試験	20.0
		LAHB 試験	20.0
		LAHC 試験	20.0
		LAHD 試験	20.0
		LAHE 試験	20.0
		LAHF 試験	19.1
		LAHG 試験	19.1
		LAHH 試験	18.0
		LAHI 試験	20.0
		LAHN 試験	19.1
		LAHP 試験	14.1
		LAHQ 試験	11.1
		LAHR 試験	17.1
		LAHS 試験	11.0
		LAHT 試験	20.0
		LAHU 試験	20.0
		LAIF 試験	20.1
		LAIG 試験	20.0

Abbreviations: IDB = integrated data base; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

2.7.4.1.1.2.3 治験薬との因果関係判断基準

有害事象は治験担当医師により以下の基準で治験薬との因果関係を判断された。

試験	IDB	治験薬との因果関係判断基準
LAHJ 試験	Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 又は All lasmiditan pool	因果関係は、「POSSIBLY RELATED」又は「UNLIKELY RELATED」のいずれかで評価され、「POSSIBLY RELATED」と判断された場合、又は「missing」の場合に因果関係が否定できないとし、それ以外と判断された場合（「UNLIKELY RELATED」の場合）に因果関係が否定されたとした。
LAHK 試験		因果関係は、「REASONABLY OR POSSIBLY RELATED」又は「NOT REASONABLY OR NOT POSSIBLY RELATED」のいずれかで評価され、「REASONABLY OR POSSIBLY RELATED」と判断された場合、又は「missing」の場合に因果関係が否定できないとし、それ以外と判断された場合（「NOT REASONABLY OR NOT POSSIBLY RELATED」の場合）に因果関係が否定されたとした。
LAHL 試験		因果関係は、「POSSIBLY RELATED」又は「UNLIKELY RELATED」のいずれかで評価され、「POSSIBLY RELATED」と判断された場合、又は「missing」の場合に因果関係が否定できないとし、それ以外と判断された場合（「UNLIKELY RELATED」の場合）に因果関係が否定されたとした。
LAHO 試験		因果関係は、「REASONABLY OR POSSIBLY RELATED」、「DEFINITE RELATED」、「POSSIBLE RELATED」、「POSSIBLY RELATED」又は「PROBABLE RELATED」と判断された場合に因果関係が否定できないとし、それ以外と判断された場合（「NOT RELATED」、「UNLIKELY RELATED」又は「NOT REASONABLY OR NOT POSSIBLY RELATED」の場合）に因果関係が否定されたとした。
LAIJ 試験	NA	因果関係は、「Yes」又は「No」のいずれかで評価され、「No」と判断されなかった場合（「Yes」又は「Missing」の場合）に因果関係が否定できないとした。
LAIH 試験	NA	因果関係は、「Yes」又は「No」のいずれかで評価され、「No」と判断されなかった場合（「Yes」又は「Missing」の場合）に因果関係が否定できないとした。
LAHM 試験	NA	因果関係は、「REASONABLY OR POSSIBLY RELATED」、「DEFINITE RELATED」、「POSSIBLE RELATED」、「POSSIBLY RELATED」又は「PROBABLE RELATED」と判断された場合に因果関係が否定できないとし、それ以外と判断された場合（「NOT RELATED」、「UNLIKELY RELATED」又は「NOT REASONABLY OR NOT POSSIBLY RELATED」の場合）に因果関係が否定されたとした。
LAIE 試験	NA	因果関係は、「Yes」又は「No」のいずれかで評価され、「No」と判断されなかった場合（「Yes」又は「Missing」の場合）に因果関係が否定できないとした。
LACA 試験 LAHA 試験 LAHB 試験 LAHC 試験 LAHD 試験 LAHE 試験 LAHF 試験 LAHG 試験 LAHH 試験 LAHI 試験 LAHN 試験	Clinical pharmacology studies	因果関係は、「N」、「NONE」、「NO REASONABLE POSSIBILITY」、「NOT REASONABLY OR NOT POSSIBLY」、「NOT RELATED」、「UNLIKELY」又は「NOT RELATED / NOT POSSIBLY RELATED」と判断された場合に、因果関係が否定されたとし、「Y」、「PROBABLE」、「POSSIBLE」、「REASONABLE POSSIBILITY」、「REASONABLY OR POSSIBLY」、「PROBABLE」、「POSSIBLE」又は「REASONABLY/POSSIBLY/RELATED」と判断された場合に、因果関係が否定できないとした。

試験	IDB	治験薬との因果関係判断基準
LAHP 試験		
LAHQ 試験		
LAHR 試験		
LAHS 試験		
LAHT 試験		
LAHU 試験		
LAIF 試験		
LAIG 試験		

Abbreviations: IDB = integrated data base; NA = not applicable.

2.7.4.1.1.2.4 安全性の解析方法

個々の試験の安全性の解析方法

本項で個別試験結果を示す主な試験での解析方法を以下に示す。その他の個々の試験での解析方法は第 2.7.6 項を参照。

LAIJ 試験

TEAE

TEAE について、群ごとに要約した。最大重症度を要約した。すべての片頭痛発作の統合及び各片頭痛発作時で評価した。

なお、LAIJ 試験の二重盲検期間では各群の被験者間で治療した片頭痛発作回数が異なった。これは試験のデザインによるものであり、被験者は最大で 4 回の片頭痛発作に対し、治験薬を服用した。ラスミジタン 100 及び 200 mg 群の被験者は最大で 4 回の片頭痛発作に対し、割り付けられた治験薬を服用した。また、対照群の被験者は最大で、3 回の片頭痛発作（1 及び 2 回目、並びに 3 又は 4 回目のいずれか）に対しプラセボを服用し、さらにもう 1 回の片頭痛発作（3 又は 4 回目のいずれか）に対しラスミジタン 50 mg を服用した。

臨床検査値

連続変数は、ベースライン時（Visit 1）から最終観測時点の平均変化量を算出した。群及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて評価した。

また、ベースライン後のいずれかの時点に異常、高値又は低値を示した被験者割合を群ごとに要約した。

バイタルサイン及び体重

連続変数は、ベースライン時（Visit 1）から Visit 4、6 及び最終観測時点までの平均変化量を算出した。群、地域、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて評価した。

また、事前に規定した基準に基づき、試験期間中に異常を示した被験者割合を群ごとに要約した。

LAIH 試験

Post-dose AE

Post-dose AE は、ベースライン測定時点と比較して治験薬服用開始後に初めて生じたあるいは悪化したと報告された有害事象で、治験薬の服用を開始するまでの事象は含まないと定義した。

なお、AE は Visit 1 以降、無作為化前も含め試験期間を通して発現した有害事象であり、TEAE は治験薬の服用後 48 時間以内に発現した有害事象である（第 2.7.4.1.1.2.1 項参照）。

臨床検査値

連続変数は、ベースライン値（Visit 2 以前で最も Visit 2 に近い実測値）から最終観測時点の結果の平均変化量を算出した。結果は SI Unit 及び CN Unit で示した。

また、ベースライン後のいずれかの時点に、事前に規定した基準に基づく異常、高値又は低値を示した被験者の割合を要約した。

ベースライン後のいずれかの時点に、以下の肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合を要約した。

- ALT 又は AST の測定値が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上
- ALP の測定値が ULN の 2 倍以上
- TBL の測定値が ULN の 2 倍以上

バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの連続変数は、ベースライン値（Visit 2 以前で最も Visit 2 に近い実測値）から最終観測時点の結果の平均変化量を算出した。

また、事前に規定した基準に基づき、試験期間中に異常を示した被験者の割合を群ごとに要約した。収縮期血圧及び拡張期血圧について、以下の基準に合致した場合は potentially clinically significant な高値と判断された。

- 収縮期血圧が 180 mmHg 以上、かつ 20 mmHg 以上の上昇
- 拡張期血圧が 105 mmHg 以上、かつ 15 mmHg 以上の上昇

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。

LAHM 試験

有害事象

少なくとも 1 件以上の AE が認められた被験者割合を一覧にした。試験中止に至った AE 及び死亡に至った SAE を要約した。

臨床検査値

臨床検査値のベースライン（ Visit 2 の治験薬服用前）からの変化を要約した。標準値下限より低かった、あるいは標準値上限を超えたかどうかを示した。さらに、標準値下限より低かった、あるいは標準値上限を超えた変動について、臨床的に意味があると判断されたかどうかも示した。

バイタルサイン及び心電図

バイタルサインのベースライン（Visit 2 の治験薬服用前）からの変化は時点及び群ごとに要約した。

12 誘導心電図の結果を要約した。QT 間隔は Bazett の補正式で補正した。

必要に応じて、ノンパラメトリック又はパラメトリックな統計学的手法を用いて群間比較を行った。

LAIE 試験

TEAE

TEAE を、日本人及び白人の各集団について群、重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。

臨床検査値

生化学検査及び血液学的検査データを、日本人及び白人の各集団について群ごとに要約した。尿検査データを要約した。生化学検査、血液学的検査及び尿検査値の基準範囲外の臨床検査値を要約した。

バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図データを、日本人及び白人の各集団について群ごとにベースラインからの変化量と共に要約した。

Fridericia 法を用いた補正 QT（QTcF）間隔について、ベースラインからの増加量の最大値が閾値（30 ms、60 ms）を超えた被験者の割合を、日本人及び白人の集団について群ごとに要約した。また、投与後の QTcF 間隔が閾値（450 ms、480 ms、500 ms）を超えた被験者の割合を日本人及び白人の集団について群ごとに要約し、血漿中ラスミジタン濃度とベースラインからの QTcF 変化量との関連性を評価した（Concentration-QT 解析）。

バイタルサインのパラメータは、Period 1 の-1 時間時点、-0.5 時間時点及び治験薬投与前に取集したデータの平均値をベースラインとした。

心電図検査では、Period 1 の-1 時間時点、-0.5 時間時点及び治験薬投与前に取集したデータの平均値をベースラインとした。

併合解析の安全性の解析方法

Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）での結果は、特に記載しない限り、初回服用後に発現した事象（再服用又は追加服用したかに関わらず、治験薬の初回服用から 48 時間以内に発現した事象）について示した。

Phase 3 pool での安全性の結果は以下の群ごとに要約した。

- プラセボ群とすべてのラスミジタンを投与された被験者群ごと
  - プラセボ群
  - 全ラスミジタン群
- レジメンごと
  - LAHK 試験プラセボ群
  - LAHK 試験ラスミジタン 50 mg/プラセボ群
  - LAHK 試験ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群

- LAHK 試験全ラスミジタン 50 mg 群
- LAHK 試験及び LAHJ 試験プラセボ群
- 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 試験全ラスミジタン 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
- LAHK 試験及び LAHJ 試験全ラスミジタン 200 mg 群

・ 初回に服用したラスミジタンの用量による群ごと
- プラセボ群（LAHK 試験及び LAHJ 試験プラセボ群）
- ラスミジタン全 50 mg 群（LAHK 試験ラスミジタン 50 mg/プラセボ群に加えて、LAHK 試験ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群）
- ラスミジタン全 100 mg 群（LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg/プラセボ群に加えて、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）
- ラスミジタン全 200 mg 群（LAHK 試験及び LAHJ 試験ラスミジタン 200 mg/プラセボ群に加えて、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）

Phase 2/3 pool での安全性の結果はプラセボ群とすべてのラスミジタンを投与された被験者群ごと（プラセボ群及び全ラスミジタン群）に要約し、All lasmiditan pool での安全性の結果はすべてのラスミジタンを投与された被験者での結果を記述的に要約した。

Phase 3 pool での治験薬服用回数別の TEAE

Phase 3 pool では、治験薬を 1 回のみ服用した被験者及び治験薬を 2 回服用した被験者別に、TEAE を要約した。

治験薬を 1 回のみ服用した被験者では、発現例数及び発現割合（1 件以上の TEAE を発現した被験者割合）を初回に服用したラスミジタンの用量による群ごとに示した。治験薬を 2 回服用した被験者では、有害事象の発現時期（初回服用から再服用又は追加服用まで、もしくは再服用又は追加服用後）別の発現例数及び発現割合を初回に服用したラスミジタンの用量による群ごとに示した。再服用又は追加服用が以下の再発治療又はレスキュー治療に該当しない場合には本解析に含めなかった。

・ 再発治療：初回服用 2 時間後に頭痛消失したが、初回服用後 24 時間以内に治験薬を再服用した場合
・ レスキュー治療：初回服用 2 時間後に頭痛消失せず、初回服用 2～24 時間後に治験薬を追加服用した場合

統計解析手法

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、以下のように全ラミジスタン群とプラセボ群を統計学的に比較した。

群間比較には試験で層別した CMH 検定を用いて解析した。CMH 検定に加えて Mantel-Haenszel オッズ比を算出した。オッズ比は分母をプラセボとした。

連続変数の平均変化量の群間の差は、投与、試験及びベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて評価した。Type 3 の平方和を用いた。群内での変化は t 検定を用いて群の最小二乗平均値の変化量が 0 と異なるかどうかを評価した。また、最小二乗平均値に加えて、標準偏差、最小値、Q1、中央値、Q3 及び最大値を算出した。

All lasmiditan pool では、記述的統計量のみを示した。

臨床検査値の評価

臨床検査値の評価には、ベースライン（Visit 1）値から最終観測値の変化量（連続変数）のボックスプロットを含めた。各検査項目で、いずれかの時点の臨床検査結果に異常値、高値、又は低値が認められた被験者数及びその割合を、群ごとに要約した。

LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験では、臨床検査値は Visit 1（ベースライン）、及び Visit 2 又は試験完了来院のいずれか（全 2 回）に測定した。LAHL 試験では、臨床検査値は Visit 1（ベースライン）、Visit 2、Visit 4、及び Visit 6、試験完了来院又は中止来院のいずれか（全 4 回）に測定した。

バイタルサイン及び心電図の評価

収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍の評価には、ベースライン（Visit 1）値から最終観測値の変化量のボックスプロットを含めた。各項目の結果で、いずれかの時点において事前に規定した基準に合致した被験者数及びその割合を群ごとに要約した。

心電図の評価はバイタルサインと同様に行った。各定量的心電図パラメータの結果で、いずれかの時点において事前に規定した基準に合致した被験者数及びその割合を群ごとに要約した。収縮期血圧及び拡張期血圧について、以下の基準に合致した場合は potentially clinically significant な高値と判断された。

- 収縮期血圧が 180 mmHg 以上、かつ 20 mmHg 以上の上昇
- 拡張期血圧が 105 mmHg 以上、かつ 15 mmHg 以上の上昇

LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験では、バイタルサイン及び心電図は Visit 1（ベースライン）、及び Visit 2 又は試験完了来院のいずれか（全 2 回）に測定した。LAHL 試験では、バイタルサインは Visit 1（ベースライン）、Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、及び Visit 6、試験完了来院又は中止来院のいずれか（全 6 回）に、心電図は Visit 1（ベースライン）、Visit 4、及び Visit 6、試験完了来院又は中止来院のいずれか（全 3 回）に測定した。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool の併合解析方法の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 4.2.に示す。

Clinical pharmacology studies では、安全性データは健康被験者、高齢健康被験者（64～84 歳）及びその他の特別な集団の試験群ごとに示し、さらに単回投与及び反復投与ごとに示した。

2.7.4.1.1.2.5　解析対象集団

第 2.7.4 項で示す各試験又は併合解析での安全性評価の対象とした解析対象集団の定義を以下に示す。

試験又は併合解析	解析対象集団	定義
Phase 3 pool Phase 2/3 pool All lasmiditan pool	安全性解析対象集団	無作為割付され治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は、無作為割付された治験薬ではなく、実際に服用した治験薬に基づき評価された。
LAIJ 試験	安全性解析対象集団	無作為割付され治験薬を 1 回以上服用したすべての被験者。
LAIH 試験	安全性解析対象集団	無作為割付され治験薬を 1 用量以上服用したすべての被験者。被験者は、無作為割付された治験薬ではなく、実際に服用した治験薬に基づき評価された。
LAHM 試験	安全性解析対象集団	治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団をすべての解析（有効性、安全性、並びに人口統計学的特性及びベースライン特性の表及び一覧）に用いた。
LAIE 試験	安全性解析対象集団	試験に組み入れられたすべての被験者。
Clinical pharmacology studies	安全性解析対象集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

2.7.4.1.1.2.6　　評価項目

各試験及び各併合解析での評価項目を以下に示す。

なお本項では、有害事象が認められた被験者割合を示す際は、小数第 2 位を四捨五入して小数第 1 位までを示した。

試験又は併合解析	評価項目
Phase 3 pool Phase 2/3 pool All lasmiditan pool	・　治験薬の曝露状況 ・　有害事象 　o　AE 　o　TEAE 　o　比較的よく見られるTEAE 　o　SAE 　o　試験中止に至ったTEAE 　o　長期安全性 ・　臨床検査値 ・　バイタルサイン ・　心電図 ・　ラスミジタン服用時の注目すべき安全性
LAIJ 試験	・　治験薬の曝露状況 ・　有害事象 　o　TEAE 　o　比較的よく見られるTEAE 　o　SAE 　o　試験中止に至ったTEAE ・　臨床検査値 ・　バイタルサイン ・　心電図 ・　ラスミジタン服用時の注目すべき安全性
LAIH 試験	・　治験薬の曝露状況 ・　有害事象 　o　AE 　o　TEAE 　o　Post-dose AE 　o　比較的よく見られるTEAE 　o　SAE 　o　試験中止に至ったTEAE ・　臨床検査値 ・　バイタルサイン ・　心電図 ・　ラスミジタン服用時の注目すべき安全性
LAHM 試験	・　治験薬の曝露状況（併合解析） ・　有害事象（個別試験結果） 　o　AE 　o　比較的よく見られるAE 　o　SAE 　o　試験中止に至ったAE ・　臨床検査値（個別試験結果） ・　バイタルサイン（個別試験結果） ・　心電図（個別試験結果） ・　ラスミジタン服用時の注目すべき安全性（併合解析）
LAIE 試験	・　治験薬の曝露状況 ・　有害事象 　o　TEAE 　o　比較的よく見られるTEAE 　o　SAE 　o　試験中止に至ったTEAE ・　臨床検査値 ・　バイタルサイン ・　心電図 ・　ラスミジタン服用時の注目すべき安全性
Clinical pharmacology	・　治験薬の曝露状況

試験又は併合解析	評価項目
studies	・ 有害事象 o TEAE o 比較的よく見られるTEAE o SAE o 試験中止に至ったTEAE ・ 臨床検査値 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ ラスミジタン服用時の注目すべき安全性

TEAE のクラスター分析

併合解析の Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool での有害事象について、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まとめて評価するため、クラスター分析を行った。

TEAE をクラスターごとに要約した。事象のクラスターは、TEAE の医学的評価に基づき基本語ごとに分類した。クラスターと基本語の対応を表 2.7.4.7-1 に示す。

長期安全性

IDB での長期安全性は、LAHL 試験の結果のみを用いて以下の項目を評価した。なお、IDB での長期安全性では、LAHL 試験の 2018 年 3 月 6 日時点のカットオフまでのデータを含めた。最終カットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータは CSR に基づいた結果を併せて示す。

長期反復投与時の TEAE の発現割合	片頭痛発作時の治験薬を服用する回数による TEAE の発現割合の差を検討するため、事象ごとに TEAE の発現割合を以下の 2 段階で要約した。ある TEAE が一度発現してから回復し、再度発現が認められた場合は、その TEAE の初回の発現時のみを集計した。 1) 被験者を互いに排反する以下の 3 つのグループに分類した。 ・ 常時初回服用のみの被験者 ・ 常時再服用又は追加服用した被験者 ・ 状況により初回服用のみもしくは再服用又は追加服用した 2) 1)で分類された各グループ内で、各被験者を、治療した片頭痛発作ごとに分類した。 ・ 1 回目の片頭痛発作 ・ 2～ 5 回目の片頭痛発作 ・ 6 回目以降の片頭痛発作
TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）	初回発現時のみを対象とした 1000 人年あたりの TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）は、治験薬投与から当該事象の初回発現又は試験終了のいずれか早い方までの treatment-emergent 期間の累積時間として算出した。例えば、3 回目の片頭痛発現に対して治験薬を初回服用し、その 3 時間後に初回の浮動性めまいを発現したとき、本被験者の浮動性めまいのリスク人時間は、以下の合計となる。 ・ 初回の片頭痛からの treatment-emergent 期間 ・ 2 回目の片頭痛からの treatment-emergent 期間 ・ 3 回目の片頭痛からの 3 時間 片頭痛発作回数グループ別の結果の要約でも、リスク人時間を同様に算出した。ただし、treatment-emergent 期間の累積時間の終了が初回、5 回目、及び最後の片頭痛発作に対する treatment-emergent 期間の終了時である場合を除外した。
AE の発現率（1000 人年あたりの AE を 1 件発現した件数）	再発した場合を含む 1000 人年あたりの AE の発現率（1000 人年あたりの AE を 1 件発現した件数）は、AE の発現件数［発現した AE 数及び再発した（一度発現してから回復し、再度発現が認められた）AE 数］をリスク人時間で除した値として算出した。 AE の発現率（1000 人年あたりの AE を 1 件発現した件数）のリスク人時間は以下の 3 つの期間で算出した。 ・ Treatment-emergent：片頭痛発作に対する治験薬の 1 回目の服用から、同じ片頭痛発作に対する治験薬の最後の服用の 48 時間後までの期間。すなわち、3 回の片頭痛発作に対して治験薬を各 1 回服用する場合、treatment-emergent リスク時間は 48×3 時間となる。4 回の片頭痛発作に対して治験薬を各 2 回服用し、各追加服用が初回服用の 24 時間後であった場合、treatment-emergent リスク時間は 72×4 時間となる。 ・ Intermediate：片頭痛発作の treatment-emergent 期間の最後から以下のいずれかの時点のうち短い期間まで。 o 片頭痛発作の 1 週間後まで o 次の片頭痛発作に対する初回投与まで o 試験終了時まで ・ Remote：intermediate 期間の最後から、次の片頭痛発作に対する初回投与まで又は試験終了時のうちいずれか早い期間まで。

2.7.4.1.1.2.7 ラスミジタン服用時の注目すべき安全性

ラスミジタン服用時の注目すべき安全性として本項では以下を評価した。

	Phase 3 pool、Phase 2/3 pool、All lasmiditan pool	**LAIH 試験**	**LAHM 試験**	**LAIE 試験***	**Clinical pharmacology studies**	**LAIJ 試験**
心・血管系に対する安全性	**Yes**	**Yes**	**Yes**	No	**Yes**	**Yes**
肝に対する安全性	**Yes**	**Yes**	**Yes**	No	**Yes**	**Yes**
神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故	**Yes**	**Yes**	No	No	**Yes**	**Yes**
自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動	**Yes**	**Yes**	No	**Yes**	**Yes**	**Yes**
過敏症の可能性	**Yes**	**Yes**	**Yes**	No	**Yes**	No
薬剤の使用過多による頭痛	**Yes**	No	No	No	No	No
セロトニン症候群	**Yes**	**Yes**	**Yes**	No	**Yes**	**Yes**

*LAIE 試験では安全性評価を行っているが、これらの項目について治験実施計画書でラスミジタン服用時の注目すべき安全性として事前に定義して評価を行っていない。

これらの他に、個別試験で以下の安全性を評価した。

- 腎機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価：LAHN 試験
- 肝機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価：LAHF 試験
- 片頭痛発作中及び発作間欠期中の反復性片頭痛患者を対象とした安全性の評価：LAHC 試験

主要な注目すべき有害事象の設定根拠を以下に示す。

注目すべき有害事象	設定根拠
心・血管系に対する安全性	片頭痛は心・血管系疾患の独立したリスク因子であり、片頭痛を有さない患者と比較して片頭痛を有する患者では心・血管系状態に関する併存疾患が多いことを考慮して、心・血管系に対する安全性をラスミジタン服用時の注目すべき安全性として評価した。 また、片頭痛に対する現在の標準治療薬であるトリプタンは、血管収縮作用と関連する 5-HT_{1B}受容体に親和性を示すため、心・血管系リスクに関連することが知られている。トリプタンとは対照的に、ラスミジタンの 5-HT_{1F}受容体に対する機能選択性は 5-HT_{1B}受容体の 470 倍超である（Cohen et al. 1997）（第 2.5.1.2.1 項参照）。スマトリプタンを陽性対照とした複数の分析で、スマトリプタンが血管収縮効果を示すのに対して、ラスミジタンは血管収縮効果を示さなかった。ウサギの ex vivo 試験での伏在静脈、ヒトの ex vivo 試験での冠動脈、内胸動脈、イヌの in vivo 試験での冠動脈、頸動脈でラスミジタンは血管収縮作用を示さず、これはラスミジタンが 5-HT_{1B}受容体作動を介した血管収縮作用を示す活性を有しないことに起因すると考えられる（第 2.5.1.2.1 項参照）。 ラスミジタンが血管収縮作用を示さないことは心・血管系リスク及び／又は心・血管系疾患を有する患者にとって有益である可能性がある。この潜在的な有益性を評価するため、これらの患者をラスミジタンの臨床開発試験の対象に含めた。
肝に対する安全性	医薬品登録時の標準的な項目に基づき、肝に対する安全性をラスミジタン服用時の注目すべき安全性として評価した。
神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故	神経学的有害事象はラスミジタン投与時に最も多く見られるTEAEであり（第2.7.4.2.1.2.1項）、神経学的有害事象は外傷又は事故につながるため、神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故をラスミジタン服用時の注目すべき安全性として評価した。 特に精神的機能障害に関連する神経学的有害事象及びこれらの事象と自動車運転及び機械操作能力に対する影響の評価は第2.7.4.5.8項で考察する。
自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動	片頭痛を有する患者は自殺傾向を有するリスクが高く、自殺念慮及び自殺行動は重要な注目すべき安全性の項目である（Breslau et al. 2012）。 自殺念慮及び自殺行動はすべての海外第 3 相試験で C-SSRS（Posner et al. 2011）を用いて評価した。 FDA の治験実施依頼者に対する自殺念慮及び自殺行動に関する助言が海外第 2 相試験より後に実施されたため、海外第 2 相試験では C-SSRS のデータを収集しなかった。
過敏症の可能性	有害事象の評価にて、LAHK 試験での舌腫脹、上腹部痛、感覚鈍麻、筋痙縮の特定の症例は過敏症の可能性が考えられた。そのため、ラスミジタンへの即時型の過敏症の可能性及び非即時型の過敏症の可能性のある症例の詳細な医学的評価を実施した。
セロトニン症候群	セロトニン症候群は、中枢神経系でのセロトニン作動活性の亢進に起因する薬物誘導性の一連の症状であり、神経筋の興奮、自律神経の興奮及び精神状態の変化などが含まれる。症状の重症度は軽度から高度まで幅広い。高度な兆候及び症状は、典型的には 2 種類以上のセロトニン作動薬を併用したときに発現する。中等度の毒性発現は、複数のセロトニン作動薬の併用に加え、1 種類のセロトニン作動薬の過量投与及びまれに治療用量での増量投与に起因することもあり得る（Buckley et al. 2014）。

以下に、併合解析及び各試験での評価項目を示す。

なお、LAHM 試験では心・血管系に対する安全性、肝に対する安全性及び過敏症の可能性の 3 項目をラスミジタン服用時の注目すべき安全性として併合解析で評価した。心・血管系に対する安全性ではバイタルサイン及び心電図、肝に対する安全性では eDISH プロットによる解析を評価した。

2.7.4.1.1.2.7.1 心・血管系に対する安全性

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

心・血管系関連 TEAE 及び心・血管系関連 AE

以下の有害事象を解析した。

- 心・血管系関連 TEAE（服用後 48 時間以内に発現した AE）
- 発現時期を服用後 48 時間以内に限定しない心・血管系関連 AE

心・血管系 AE の可能性にはあらかじめ選択した以下の 9 つの SMQ に包含されるすべての PT（TEAE 及び AE）に加えて、腹痛、上腹部痛、及び下腹部痛を含めた。これらに対して医学的評価を行い、心・血管系関連 AE を特定し、解析した。

- 不整脈（SMQ 20000049）（sub-SMQ を含む）
- 心不全（SMQ 20000004）
- 心筋症（SMQ 20000150）
- 中枢神経系血管障害（SMQ 20000060）（sub-SMQ を含む）
- 塞栓および血栓（SMQ 20000081）（sub-SMQ を含む）
- 高血圧（SMQ 20000147）
- 虚血性心疾患（SMQ 20000043）（sub-SMQ を含む）
- 肺高血圧症（SMQ 20000130）
- トルサード・ド・ポアント/QT 延長（SMQ 20000001）

また、以下に合致した被験者での心・血管系関連 TEAE 及び AE を要約した。

- バイタルサインについて、事前に規定した基準に基づき変化を示した被験者
- 心電図の定量的尺度について、事前に規定した基準に基づき、変化を示した被験者

また、以下の部分集団を対象に心・血管系関連 AE を要約した。

ベースライン時に心・血管系疾患及びリスク因子を有する部分集団

あらかじめ選択した以下の 9 つの SMQ を用い、組み入れ時の被験者による報告に基づく既往歴によって、ベースライン時（Visit 1）に心・血管系疾患を有する被験者の部分集団を特定した。

- 不整脈（SMQ 20000049）（sub-SMQ を含む）：狭域語
- 心不全（SMQ 20000004）：狭域語
- 心筋症（SMQ 20000150）：狭域語
- 中枢神経系血管障害（SMQ 20000060）（sub-SMQ を含む）：狭域語
- 塞栓および血栓（SMQ 20000081）（sub-SMQ を含む）：狭域語
- 高血圧（SMQ 20000147）：狭域語
- 虚血性心疾患（SMQ 20000043）（sub-SMQ を含む）：狭域語
- 肺高血圧症（SMQ 20000130）：狭域語
- トルサード・ド・ポアント/QT 延長（SMQ 20000001）：狭域語

「A Report of the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines」（Goff et al. 2014）に基づき、以下に示す項目を心・血管系リスク因子として特定した。心・血管系 AE 及び心・血管系 TEAE を心・血管系リスク因子に基づき解析した。

- 年齢：40 歳超の男女
- 現在の喫煙状況：喫煙者（Goff et al. 2014）
- 収縮期血圧：ベースライン時にバイタルサイン測定で収縮期血圧が 140 mmHg 以上及び/又は高血圧の既往歴を有する（AHA 2017）
- 総コレステロール：臨床検査値測定で総コレステロールが 240 mg/dL 以上（Goff et al. 2014）
- HDL コレステロール：臨床検査値測定で HDL コレステロールが男性で 40 mg/dL 未満、女性で 50 mg/dL 未満（Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001）
- 糖尿病（Goff et al. 2014）

心・血管系疾患に対する併用薬

LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHL 試験では試験を通して、LAHO 試験では Visit 1 での心・血管系疾患に対する併用薬の使用について要約した。また、長期試験（LAHL 試験）で心・血管系疾患に対する併用薬を使用した被験者の割合及びベースライン後に使用した被験者の割合を要約した。特定した ATC 分類による心・血管系疾患に対する併用薬を以下に示す。

- C：循環器系
  - C01：心疾患治療
  - C02：降圧薬
  - C03：利尿薬
  - C04：末梢血管拡張薬
  - C05：血管保護薬
  - C07：ベータ遮断薬
  - C08：カルシウムチャネル遮断薬
  - C09：レニン・アンジオテンシン系作用薬
  - C10：脂質修飾剤
- B：血液と造血器官
  - B01：抗血栓薬

心・血管系への長期安全性

ラスミジタンの長期服用による、長期と比較したときの treatment-emergent 期間又は intermediate 期間での心・血管系関連 AE の発現増加の有無を確認するため、LAHL 試験［中間カットオフ時点（2018 年 3 月 6 日）までのデータ］で発現した心・血管系関連 AE をさらに解析することによって心・血管系の長期安全性を評価した。

複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）で評価した「心・血管系関連 TEAE 及び心・血管系関連 AE」に示した SMQ に包含される AE（基本語）に対して医学的評価を行い、心・血管系関連 AE を特定した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

心・血管系への長期安全性を除き、海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に心・血管系に対する安全性を評価した。心・血管系リスク因子については、「Comprehensive risk management chart for cerebro-cardiovascular disease 2019; The Japan Society of Internal Medicine (Vol.104-4)」に基づき特定した。心・血管系疾患に対する併用薬は治験薬服用から 48 時間以内に使用した併用薬について要約した。

Clinical pharmacology studies

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）で評価した「心・血管系関連 TEAE 及び心・血管系関連 AE」に示した SMQ に包含されるすべての TEAE について、心・血管系関連 TEAE に含めるべき事象を決定するために医学的評価を実施した。

2.7.4.1.1.2.7.2 肝に対する安全性

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

肝機能に関連する臨床検査値での評価

ベースライン（Visit 1）値、及びその後の測定結果が得られたすべての被験者を対象に、治験期間中のいずれかの時点で以下の肝機能検査値の上昇が認められた被験者の割合を、各 pool の群ごとに要約した。

- ALT 又は AST の測定値が ULN の 3 倍以上、5 倍以上、及び 10 倍以上
- ALP の測定値が ULN の 2 倍以上
- TBL の測定値が ULN の 2 倍以上

肝障害に関連する MedDRA SMQ での評価

肝障害に関連する有害事象の性質を考慮し、TEAE として報告されなかった事象又は後日特定された事象であっても、投与との時間的な関連にかかわらずすべての有害事象を肝障害に関連する MedDRA SMQ に含めた。

有害事象及び TEAE とは別に、薬剤に関連する肝障害を発現した被験者の割合を、以下のいずれかの SMQ に包含される MedDRA PT を用いて群ごとに要約した。また、症例に対して医学的評価を実施し、特筆すべき症例を特定した。

- 肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 20000008）：広域語、狭域語
- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ 20000009）：広域語、狭域語

- 非感染性肝炎（SMQ 20000010）：広域語、狭域語
- 肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（SMQ 20000013）：広域語、狭域語
- 肝臓に関連する凝固および出血障害（SMQ 20000015）：狭域語

上記の SMQ に含まれる treatment-emergent な肝障害に関連する MedDRA SMQ を全ラスミジタン群とプラセボ群別（Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool）及びレジメンごと（Phase 3 pool）に要約した。

さらに、ベースライン後の ALT の最大値を ULN で除した値と、ベースライン後の TBL の最大値を ULN で除した値をプロット［重篤な薬物肝毒性の評価（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity：eDISH）プロット］した。様々な状態を決定するため、基準線には以下を含めた。

- 高ビリルビン血症：TBL が ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍未満
- 基準範囲：TBL が ULN 以下かつ ALT が ULN 以下
- Temple’s Corollary：TBL が ULN 以下かつ ALT が ULN の 3 倍以上
- Hy’s Law の生化学的指針：TBL が ULN の 2 倍以上かつ ALT が ULN の 3 倍以上

複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に「肝機能に関連する臨床検査値」を評価した。臨床的に重要と判断された肝機能に関連する AE 及び肝機能検査値異常について、叙述した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に「肝障害に関連する MedDRA SMQ」を要約した。

Clinical pharmacology studies

肝機能検査値の異常（基準範囲外の検査値）を要約した。また、海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）で評価した「肝障害に関連する MedDRA SMQ」に示した SMQ に包含されるすべての TEAE を肝障害に関連する MedDRA SMQ の可能性とし、医学的評価を実施して、肝障害に関連する MedDRA SMQ を特定した。

2.7.4.1.1.2.7.3 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故

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

報告された外傷及び事故を正確に収集するため、treatment-emergent 期間（すなわち服用後 48 時間以内）に発現した有害事象に限定せず、傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれるすべての有害事象を評価した。傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれる有害事象は、神経系障害の SOC に含まれる神経学的有害事象の TEAE が先行して発現したか、又は同時に発現したかを判定するために、医学的評価を実施した。

複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故を評価した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故を評価した。

Clinical pharmacology studies

傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれる TEAE について、神経系障害の SOC に含まれる TEAE が先行して発現したかを判定するために、医学的評価を実施した。いずれかの事象が特定された場合は、先行して発現した神経系障害の SOC に含まれる TEAE と共に、特定された傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれるすべての TEAE を一覧に示した。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 TEAE も群ごとに要約した。

2.7.4.1.1.2.7.4 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動

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

有害事象

各 pool で、自殺/自傷の SMQ（SMQ 20000037）に含まれる基本語を群ごとに要約した。発現時期が treatment-emergent 期間であるか否かに関連なくすべての有害事象を示す。

C-SSRS

C-SSRS は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発現、重症度及び発現頻度を収集するために設計された評価尺度である。C-SSRS の Baseline Version/Screening Version（小児対象でない）は、自殺念慮及び自殺行動のいずれについても生涯の既往歴を評価する設計だが、海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）では、自殺念慮については Visit 1 の過去 6 ヵ月間のみの既往歴をベースラインとして評価した。自殺行動については、Visit 1 の過去 6 ヵ月間及び生涯のいずれの既往歴もベースラインとして評価した。

- Phase 3 pool では、C-SSRS に基づく自殺念慮、自殺行動及び自殺意思の無い自傷行動を一覧で示す。C-SSRS の評価尺度に該当した被験者のみを一覧に含め、すべての評価尺度に該当しない被験者は一覧に含めなかった。
- Phase 2/3 pool では、LAHO 試験で C-SSRS を適用しなかったため、C-SSRS に基づく解析を実施しなかった。
- All lasmiditan pool では、C-SSRS を適用しなかった LAHO 試験を除き、C-SSRS に基づく自殺念慮及び自殺行動を要約した。特に、以下のカテゴリーの C-SSRS の評価尺度に該当する結果を要約した。
  1. 死んでしまいたいという願望
  2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
  3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし

4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり
6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

自殺に直接関連しない場合でも、治験薬の服用期間中に自殺意思の無い自傷行動を発現した被験者数及びその割合を要約した。

ベースライン後に複数の回答があった場合、最も重症度が高かった回答を各カテゴリーで要約した。ベースライン後の C-SSRS のデータがなく、試験を中止した被験者は解析に含めなかった。

また、All lasmiditan pool では、スクリーニング時と比較してベースライン後に C-SSRS のスコアの変動が以下のカテゴリーに合致した被験者割合を評価した。なお、ベースライン後、C-SSRS に回答せずに試験を中止した被験者は本評価に含めなかった。

- スクリーニング時に過去 6 ヵ月間の既往歴（生涯の既往歴を除く）を含めて自殺念慮の C-SSRS のスコアの最大値が 5 未満であった被験者について、治験薬服用中の自殺念慮の C-SSRS のスコアが 1～5 増加した被験者割合を評価した。
- スクリーニング時に過去 6 ヵ月間の既往歴（生涯の既往歴を除く）を含めて自殺念慮の C-SSRS のスコア（生涯の既往歴を除く）が非重篤（0～3）であった被験者について、治験薬服用中の自殺念慮の C-SSRS のスコアの最大値が 4 又は 5 となった場合を重篤な自殺念慮とし、被験者割合を評価した。
- スクリーニング時に過去 6 ヵ月間の既往歴（生涯の既往歴を除く）を含めて自殺念慮の C-SSRS のスコア（生涯の既往歴を除く）が 0 であった被験者について、治験薬服用中の自殺念慮の C-SSRS のスコアの最大値が 4 又は 5 となった場合を重篤な自殺念慮とし、被験者割合を評価した。
- ベースライン（治験薬服用直前の評価、生涯の既往歴を除く）での評価から試験の最終時点（治験薬服用期間の最後の評価時点）での自殺念慮の C-SSRS のスコアが減少した被験者割合を評価した。
- 治験薬服用前に自殺行動（C-SSRS 質問項目の 6～10）が認められなかった被験者について、治験薬服用期間中に自殺行動が発現した被験者割合を評価した。治験薬服用前の評価には、ベースラインで収集した生涯の既往歴及び/又はスクリーニング時の評価に加えて、治験薬服用前の直近の Visit での評価を含めた。

<u>**複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験**</u>

Visit 1（スクリーニング時）、Visit 2（無作為化割付時）、Visit 4 及び Visit 6（試験完了来院時）に C-SSRS を評価した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）で評価した「有害事象」と同様に SMQ 自殺/自傷（SMQ 20000037）に包含される有害事象を要約した。

Visit 1（スクリーニング時）、Visit 2（無作為化割付時）及び Visit 3（試験完了来院時）に C-SSRS を評価した。

日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

スクリーニング時、Period 1 の Day -1、Period 3 の Day 3 及び Period 3 の Day 3 の 7～10 日後に C-SSRS を評価した。

Clinical pharmacology studies

SMQ 自殺/自傷（SMQ 20000037）に包含される TEAE を群ごとに要約した。

2.7.4.1.1.2.7.5 過敏症の可能性

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

以下の SMQ のいずれかに包含される MedDRA 基本語を過敏症の可能性として、群ごとに要約した。治験薬服用後 48 時間以内に発現した場合は即時型の過敏症の可能性とし、治験薬服用後 48 時間以降に発現した場合は非即時型の過敏症の可能性とした。

- アナフィラキシー反応（SMQ 20000021）：広域語、SMQ 手引書に基づくアルゴリズム区分、狭域語
- 過敏症（SMQ 20000214）：広域語、狭域語
- 血管浮腫（SMQ 20000024）：広域語、狭域語

SMQ 狭域語又は SMQ アルゴリズム区分に該当する症例について、Joint Task Force on Practice Parameters、 American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology、 American College of Allergy, Asthma, and Immunology 及び Joint Council of Allergy, Asthma, and Immunology （Joint Task Force on Practice Parameters 2010; Brockow et al. 2015）によって開発されたパラメータに従い、以下を含む医学的評価を実施し、過敏症関連事象を特定した。

- 兆候及び症状
- 医師記載用語
- 事象の発現時期
- 治験薬の合計服用回数（初回及び追加服用）
- 関連する既往歴及び併用薬の評価

同様に、海外第 2 相静脈内投与試験である LAHM 試験で認められた、注射部位反応を含む上記の SMQ に該当する有害事象でも、医学的評価を実施した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に過敏症の可能性を評価した。

Clinical pharmacology studies

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に、過敏症の可能性を評価した。

2.7.4.1.1.2.7.6 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、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）

MOH は、LAHL 試験でのみ評価した。LAHL 試験では 3 ヵ月以上にわたり被験者はラスミジタンを最大 24 錠服用した。海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験のプラセボ対照試験では、1 回の片頭痛発作に対して治験薬を投与する試験であるため治験薬の投与回数が少なく、MOH に関するラスミジタンの影響を評価できなかった。

MOH（基本語：薬物乱用頭痛）が AE として報告された症例について要約した。

2.7.4.1.1.2.7.7 セロトニン症候群

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

悪性症候群の SMQ（SMQ 20000044）に包含される TEAE に基づきセロトニン症候群の可能性のある症例を特定した。本 SMQ に包含される基本語に基づき、セロトニン症候群の臨床的特徴を十分に捉えることを目的として、以下の用語を検索語に追加した。

- 起立性低血圧
- 尿失禁
- 尿閉
- 食道運動障害
- 胃不全麻痺
- 下痢
- 便失禁
- 便秘
- 筋攣縮
- 筋硬直
- 筋痙縮

上記の検索方法に基づき特定された TEAE を発現した症例に対して医学的評価を実施した。また、他の潜在的な要因を除外した後、臨床的な徴候及び症状に基づき、Hunter 基準（Dunkley et al. 2003）及び Sternbach 基準（Sternbach 1991）の 2 つの診断基準を用いてセロトニン症候群を診断した。Hunter 基準又は Sternbach 基準に合致する可能性が認められた症例は、関連する有害事象、有害事象の発現時期、重症度、重篤度、併用薬及び既往歴について十分に評価した。

複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様にセロトニン症候群を評価した。

国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様にセロトニン症候群を評価した。

Clinical pharmacology studies

海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験及び LAHM 試験）と同様に、セロトニン症候群を評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

本項では海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験、LAIJ 試験）、海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験）、国内第 2 相試験 LAIH 試験、日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験及び Clinical pharmacology studies の結果を示す。

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

治験薬への曝露の要約を以下に示す。

- 個別試験でプラセボ及び各用量のラスミジタンを投与された人数：表 2.7.4.1-4
- Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool でプラセボ又はいずれかの用量のラスミジタンを服用した人数：表 2.7.4.1-5
- Phase 3 pool の割り付けられた投与レジメン（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：表 2.7.4.1-6

表 2.7.4.1-4.　個別試験でプラセボ及び各用量のラスミジタンを服用した人数（安全性解析対象集団）（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験、LAHL 試験及び LAHM 試験）

	Number of treated patients (as randomized)									
Study	**PBO**	**LTN≦45 mg***	**LTN 50 mg**	**LTN 100 mg**	**LTN 200 mg**	**LTN 400 mg**	**All Oral LTN**	**All IV LTN**	**All LTN**	**Total**
LAHJ 試験	617	NA	NA	630	609	NA	1239	NA	1239	1856
LAHK 試験	645	NA	654	635	649	NA	1938	NA	1938	2583
LAHO 試験	85	NA	82	82	71	70	305	NA	305	390
LAHL 試験	NA	NA	NA	963	1015	NA	1978	NA	1978	1978
LAHM 試験	42	88	NA	NA	NA	NA	NA	88	88	130

Abbreviations: IV = intravenous; LTN = lasmiditan; NA = not applicable; PBO = placebo.

*lasmiditan dose arms in the LAHM study are: 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, and 45 mg, administered intravenously.

Note: ‘not applicable’ refers the dose or administration was not included in the study design.

Note: the treatment arm is categorized based on the first dose, regardless of whether a patient took a second dose.

Note: a patient will be counted in both feeder study (LAHJ, LAHK) and the long term follow up study (LAHL) if the patient was treated in both studies.

表 2.7.4.1-5. Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool でプラセボ又はいずれかの用量のラスミジタンを服用した人数（Phase 3 pool, Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool）

	Number of treated patients	
	Placebo	**Lasmiditan**
Placebo-controlled Phase 3 Studies	1262	3177
Oral Placebo-controlled Phase 2 and Phase 3 Studies (excluding 400 mg group from LAHO)	1347	3412
All lasmiditan-treated from Oral Phase 2 and Phase 3 Studies*	NA	4081

Abbreviations: NA = not applicable.
*Patients in the open-label extension study are not counted twice unless they were in the placebo group in the controlled trials.
Note: Placebo-controlled Phase 3 Studies refers Phase 3 pool. Oral Placebo-controlled Phase 2 and Phase 3 Studies (excluding 400 mg group from LAHO) refers Phase 2/3 pool. All lasmiditan-treated from Oral Phase 2 and Phase 3 Studies refers All lasmiditan pool,which only includes patients received any dose of lasmiditan.

表 2.7.4.1-6. Phase 3 pool の割り付けられた投与レジメン（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.

12 ヵ月間の複数回の発作に対してラスミジタンを投与したときの長期安全性を評価した非盲検長期試験である LAHL 試験（2018 年 3 月 6 日時点のカットオフまで）での曝露量の要約を以下に示す。

LAHL 試験で、試験期間が連続 3 ヵ月以上、6 ヵ月以上及び 12 ヵ月であり、かつ治療した片頭痛発作回数の 1 ヵ月ごとの平均値が 2 回以上であった被験者数を表 2.7.4.1-7 に示す。

表 2.7.4.1-7. LAHL 試験で、試験期間が連続 3 ヵ月以上、6 ヵ月以上及び 12 ヵ月であり、かつ治療した片頭痛発作回数の 1 ヵ月ごとの平均値が 2 回以上であった被験者数（安全性解析対象集団）（LAHL 試験）

	Number of Patients Exposed to Lasmiditan[a]		
	≥3 Months	**≥6 Months**	**12 Months**
100-mg dose	372	177	84
200-mg dose	338	173	72
Total	710	350	156

[a] Note: Includes all patients who treated on average 2 or more migraine attacks per month in the time period of interest.

その他の曝露量の要約を以下に示す。

LAHL 試験の全被験者を対象とした、30 日間に治療した片頭痛発作回数の平均値	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.5.5.
LAHL 試験に 30 日以上組み入れられた被験者を対象とした、30 日間に治療した片頭痛発作回数の平均値	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.5.6.

LAHL 試験での長期の曝露状況

最終カットオフ時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの LAHL 試験全体の曝露状況の結果を以下に示す（第 2.7.6.26 項及び第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺参照）。LAHL 試験では、以下の解析対象集団を設定し、曝露期間を要約した。

- 3-month Safety Population
  - 試験期間が 3 ヵ月以上、かつ
  - 治療した片頭痛発作回数の 1 ヵ月ごとの平均値が 2 回以上
- 6-month Safety Population
  - 試験期間が 6 ヵ月以上、かつ
  - 治療した片頭痛発作回数の 1 ヵ月ごとの平均値が 2 回以上
- 12-month Safety Population
  - 試験期間が 12 ヵ月、かつ
  - 治療した片頭痛発作回数の 1 ヵ月ごとの平均値が 2 回以上

LAHL 試験の全試験期間での安全性解析対象集団及び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。

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.

治療した片頭痛発作回数別の 3 ヵ月ごとの曝露量の要約と、各解析対象集団での曝露量の詳細を第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺 Table LAHL 14.39 に示す。

2.7.4.1.2.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間及び非盲検期間の結果を示す。

二重盲検期間

LAIJ 試験の二重盲検期間では、被験者は最長で 4 ヵ月間にわたり、最大 4 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用した。

LAIJ 試験では 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差は認められなかった。

片頭痛発作の回数ごとの二重盲検期間中の治験薬を服用した被験者数を表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8. 片頭痛発作の回数ごとの二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

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。

非盲検期間全体の平均で、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 2.7.4.1-9 に示す。

表 2.7.4.1-9. 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 participants taking at least 1 dose	394	75	54	401
Number of attacks treated with study intervention	2392 (75.5%)	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.

2.7.4.1.2.3 国内第 2 相試験 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

LAIH 試験での治験薬への曝露期間の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.1.を参照。

2.7.4.1.2.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

LAIE 試験での被験者ごとの治験薬への曝露期間を表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.1.2.5 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies の治験薬の投与回数を表 2.7.4.1-10 に示す。

表 2.7.4.1-10. 治験薬の投与回数（Clinical pharmacology studies）

	Non-elderly healthy volunteers, single dose N=587 ne (n)	Non-elderly healthy volunteers, multiple dose N=70 ne (n)	Elderly healthy volunteers, single dose N=54 ne (n)	Other special populations, single dose N=98 ne (n)
Oral tablet	826 (464)	267 (43)	89 (54)	221 (97)
50 mg lasmiditan	115 (115)	NA	NA	NA
100 mg lasmiditan	206 (206)	NA	35 (35)	55 (55)
200 mg lasmiditan	422 (392)	168 (28)	54 (54)	111 (95)
400 mg lasmiditan	83 (83)	99 (15)	NA	55 (55)
Other formulation	201 (119)	NA	NA	NA
0.1 – 180 mg IV	77 (38)	NA	NA	NA
1 – 32 mg Sublingual solution	35 (18)	NA	NA	NA
25 – 400 mg Oral solution	89 (63)	NA	NA	NA
200 mg lasmiditan + other drugs	143 (143)	27 (27)	NA	NA
200 mg lasmiditan + 100 mg Sumatriptan	81 (81)	NA	NA	NA
200 mg lasmiditan + 80 mg Propranolol	42 (42)	NA	NA	NA
200 mg lasmiditan + 50 mg Topiramate	20 (20)	NA	NA	NA
200 mg lasmiditan + Probe drug cocktail	NA	27 (27)	NA	NA
Placebo	315 (299)	166 (27)	53 (53)	55 (55)
All lasmiditan doses	1170 (556)	294 (43)	89 (54)	221 (97)

Abbreviations: IV = intravenous; N = total number of volunteers who received at least one dose of lasmiditan or placebo; NA = not applicable; ne = number of exposures; n = number of volunteers exposed.
Non-elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHS, LAHQ, LAHR, LAHP, LAHG, LAHH, LAHN, LAHF, LAHI, LACA, LAHA, LAHD, LAHT, LAHU, LAIF
Non-elderly healthy volunteers, multiple dose studies: LAHE
Elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHA, LAIG
Other special populations, single dose studies: LAHN, LAHF, LAHB, LAHC
Note: Volunteers dosed multiple times at a specific dose level will be counted only once; volunteers dosed with various dose levels will be counted at each dose level.
Note: ‘not applicable’ refers the dose or administration was not included in the studies’ designs.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）、海外第 2 相試験（LAHO 試験、LAHM 試験）、国内第 2 相試験 LAIH 試験、日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験及び Clinical pharmacology studies の結果を示す。海外第 3 相試験 LAIJ 試験の結果は第 2.7.3.3.1.2 項参照。

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

Phase 3 pool での人口統計学的特性は、プラセボ群、ラスミジタン全 50、100 及び 200 mg 群で同様であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 補遺 Table ISS.APP.5.3.及び Table

ISS.APP.5.4.参照）。また、以下の被験者の割合は、ラスミジタンを投与された被験者とプラセボを投与された被験者で均衡していた。

Phase 3 pool、Phase2/3 pool 及び All lasmiditan pool の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

Phase 3 pool で、BMI が 30 kg/m^2 以上であった被験者はプラセボ群で 45.6%、全ラスミジタン群で 42.8%であった。また、試験開始前 3 ヵ月間の平均片頭痛発作数は 1 ヵ月あたり 5 回以上であった（プラセボ群：5.3 回、全ラスミジタン群：5.2 回）（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.5.7.参照）。ベースライン時（Visit 1）に片頭痛発作頻度を減らすために併用薬を使用していた被験者割合はプラセボ群で 15.6%、全ラスミジタン群で 15.0%であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 補遺 Table ISS.APP.5.1.参照）。ベースライン時（Visit 1）に心・血管系疾患（第 2.7.4.1.1.2.7.1 項参照）を有した被験者割合は、プラセボ群で 20.9%（264/1262 例）、全ラスミジタン群で 20.1%（640/3177 例）であった。最も多く認められた SMQ は、高血圧 SMQ であった［プラセボ群：17.7%（224/1262 例）、全ラスミジタン群：16.8%（534/3177 例）］。また、このうち最も多く認められた基本語は高血圧であった［プラセボ群：16.6%（209/1262 例）、全ラスミジタン群：16.1%（510/3177 例）］（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 補遺 Table ISS.APP.18.2.参照）。ベースライン時に認められた心・血管系疾患には虚血性心疾患 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。ベースライン時（Visit 1）に 1 つ以上の心・血管系リスク因子を有した被験者割合は、プラセボ群で 79.8%（1007/1262 例）、全ラスミジタン群で 78.5%（2493/3177 例）であった。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割合は、プラセボ群で 41.3%（521/1262 例）、全ラスミジタン群で 41.3%（1312/3177 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 補遺 Table ISS.APP.5.1.参照）。

Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool での人口統計学的特性、既往歴及び既存の状態は、概して Phase 3 pool と同様であった。

表 2.7.4.1-11. 治験対象集団の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）
（Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool）

	Phase 3 pool (LAHJ, LAHK)		Phase 2/3 pool (LAHJ, LAHK, LAHO)		All lasmiditan pool (LAHJ, LAHK, LAHO, LAHL)
	Placebo	All LTN	Placebo	All LTN	All LTN
Continuous Variables, mean (SD)					
N of Age (years)	N=1262	N=3177	N=1347	N=3412	N=4081
Age (years)	42.51 (12.61)	42.31 (12.41)	42.39 (12.48)	42.20 (12.34)	42.30 (12.34)
N of Body weight (kg)	N=1260	N=3173	N=1344	N=3407	N=4075
Body weight (kg)	83.34 (22.15)	83.63 (23.26)	82.32 (21.99)	82.60 (23.06)	82.75 (22.98)
N of Average migraine history (years)	N=1262	N=3176	N=1347	N=3411	N=4080
Average migraine history (years)	18.59 (12.75)	18.78 (13.05)	18.67 (12.70)	18.86 (12.99)	18.89 (12.95)
Categorical Variables, n (%)					
N of Sex	N=1262	N=3177	N=1347	N=3412	N=4081
Sex					
Male	192 (15.2)	521 (16.4)	203 (15.1)	554 (16.2)	642 (15.7)
Female	1070 (84.8)	2656 (83.6)	1144 (84.9)	2858 (83.8)	3439 (84.3)
N of Baseline CVD	N=1262	N=3177	N=1347	N=3412	N=4081
Baseline CVD	264 (20.9)	640 (20.1)	264 (19.6)	642 (18.8)	791 (19.4)
N of Body mass index ≥30 kg/m^2	N=1260	N=3173	N=1344	N=3407	N=4075
Body mass index ≥30 kg/m^2	574 (45.6)	1359 (42.8)	579 (43.1)	1377 (40.4)	1687 (41.4)
N of Race	N=1262	N=3176	N=1347	N=3411	N=4080
Race					
Caucasian	995 (78.8)	2476 (78.0)	1080 (80.2)	2708 (79.4)	3260 (79.9)
Black or African American	229 (18.1)	563 (17.7)	229 (17.0)	564 (16.5)	666 (16.3)
Asian	5 (0.4)	26 (0.8)	5 (0.4)	26 (0.8)	27 (0.7)
Other	12 (1.0)	46 (1.4)	12 (0.9)	48 (1.4)	52 (1.3)
American Indian or Alaska Native	6 (0.5)	21 (0.7)	6 (0.4)	21 (0.6)	23 (0.6)
Multiple	11 (0.9)	35 (1.1)	11 (0.8)	35 (1.0)	40 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (0.3)	9 (0.3)	4 (0.3)	9 (0.3)	12 (0.3)
N of Ethnicity	N=1262	N=3177	N=1347	N=3412	N=4081
Ethnicity					
Hispanic or Latino	208 (16.5)	567 (17.8)	208 (15.4)	567 (16.6)	679 (16.6)
Not Hispanic or Latino	1047 (83.0)	2590 (81.5)	1047 (77.7)	2590 (75.9)	3075 (75.3)
Missing	7 (0.6)	20 (0.6)	92 (6.8)	255 (7.5)	327 (8.0)

Abbreviations: CVD = cardiovascular disease; LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population with non-missing demographic measures; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.

LAHM 試験（個別試験結果）での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-12 に示す。

表 2.7.4.1-12. 治験対象集団の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）（LAHM 試験）

	Placebo (N =42)	COL-144						
		2.5 mg (N =4)	5 mg (N =12)	10 mg (N =24)	20 mg (N =28)	30 mg (N =16)	45 mg (N =4)	Total (N =88)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Male	4 (9.5)	1 (25.0)	2 (25.0)	3 (12.5)	4 (14.3)	2 (12.5)	1 (25.0)	13 (14.8)
Female	38 (90.5)	3 (75.0)	10 (83.3)	21 (87.5)	24 (85.7)	14 (87.5)	3 (75.0)	75 (85.2)
Caucasian	42 (100.0)	4 (100.0)	11 (91.7)	20 (83.3)	28 (100.0)	16 (100.0)	4 (100.0)	83 (94.3)
Non-Caucasian	0	0	1 (8.3)	4 (16.7)	0	0	0	5 (5.6)
Mean age (years)	40.3	46.8	39.2	34.2	38.9	40.3	40.8	38.4
Mean monthly frequency of migraine attacks	3.3	5.5	3.8	3.3	3.3	3.5	2.8	3.5
Mean duration of migraine history (years)	21.2	30.1	18.2	17.9	20.5	21.6	16.4	19.9
Current smokers	7 (16.7)	0	2 (16.7)	0	7 (25.0)	4 (25.0)	1 (25.0)	14 (15.9)
Significant previous diseases/ interventions or existing concomitant diseases	20 (47.6)	2 (50.0)	7 (58.3)	12 (50.0)	19 (67.9)	9 (56.3)	1 (25.0)	50 (56.8)

Abbreviation: COL-144 = Lasmiditan; N = number of patients within each specific category.

2.7.4.1.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

LAIH 試験での人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は群間でおおむね同様であった。大部分の被験者は女性であった（83.1%）。年齢の平均値は、45.2 歳であった。試験組入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 24.2 年であった。ベースライン時に片頭痛予防薬の使用ありの被験者の割合は、37.5%であった。

LAIH 試験の人口統計学的特性及びその他の特性を第 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.3.3 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

LAIE 試験での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-13 に示す。

表 2.7.4.1-13. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（LAIE 試験）

Variable (Units)	Japanese N=16	Caucasian N=11	Overall N=27
Continuous Variables, mean (SD)			
Age (years)	38.6 (8.8)	47.0 (12.5)	42.0 (11.1)
Body weight (kg)	62.75 (10.00)	76.54 (11.63)	68.37 (12.54)
Height (cm)	166.48 (8.03)	171.08 (12.17)	168.36 (9.97)
Body mass index (kg/m²)	22.56 (2.58)	26.16 (3.25)	24.03 (3.34)
Categorical Variables, n (%)			
Sex			
Male	8 (50.0)	6 (54.5)	14 (51.9)
Female	8 (50.0)	5 (45.5)	13 (48.1)
Race			
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	16 (100.0)	0 (0.0)	16 (59.3)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	11 (100.0)	11 (40.7)

Abbreviations: N = number of subjects studied; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.

2.7.4.1.3.4 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

表 2.7.4.1-14. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（Clinical pharmacology studies）

	Single dose studies			Multiple dose studies	
Variable (Units)	**Non-elderly healthy volunteers N=587**	**Elderly healthy volunteers N=54**	**Other special populations N=98**	**Non-elderly healthy volunteers N=70**	**All studies N=809**
Continuous Variables, mean (SD)					
Age (years)	37.8 (10.9)	69.9 (4.7)	38.7 (13.7)	40.9 (11.5)	40.3 (13.6)
Body weight (kg)	75.14 (12.40)	76.21 (12.19)	78.54 (17.44)	78.39 (13.45)	75.91 (13.23)
Height (cm)	172.40 (9.13)	166.59 (9.66)	171.37 (8.21)	169.16 (8.82)	171.61 (9.17)
Body mass index (kg/m^2)	25.23 (3.35)	27.43 (3.46)	26.69 (5.32)	27.29 (3.45)	25.73 (3.75)
Categorical Variables, n (%)					
Sex					
Male	372 (63.4)	28 (51.9)	64 (65.3)	40 (57.1)	504 (62.3)
Female	215 (36.6)	26 (48.1)	34 (34.7)	30 (42.9)	305 (37.7)
Race					
American Indian or Alaska Native	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
Asian	10 (1.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	12 (1.5)
Black or African American	99 (16.9)	2 (3.7)	48 (49.0)	31 (44.3)	180 (22.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
White	464 (79.0)	51 (94.4)	44 (44.9)	38 (54.3)	597 (73.8)
Multiple	4 (0.7)	1 (1.9)	2 (2.0)	1 (1.4)	8 (1.0)
Other	6 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)
Unknown	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)

Abbreviations: N = number of subjects studied; n = number of patients within each specific category; SD = standard deviation.
Non-elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHS, LAHQ, LAHR, LAHP, 1LAHG, LAHH, LAHN, LAHF, LAHI, LACA, LAHA, LAHD, LAHT, LAHU, LAIF
Non-elderly healthy volunteers, multiple dose studies: LAHE
Elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHA, LAIG
Other special populations, single dose studies: LAHN, LAHF, LAHB, LAHC

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の要約

各 pool 及び試験での有害事象の要約を以下に示す。

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

AE

Phase 3 pool で、1 件以上の AE が発現した被験者割合（AE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：25.0%（315/1262 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：35.0%（229/654 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：45.3%（573/1265 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：49.8%（627/1258 例）

Phase 2/3 pool でも、AE の発現割合はプラセボ群（25.4%、342/1347 例）と比較して全ラスミジタン群（47.1%、1607/3412 例）で高かった。

All lasmiditan pool で、AE の発現割合は 62.5%（2552/4081 例）であった。

TEAE

Phase 3 pool で、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：13.8%（174/1262 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：25.4%（166/654 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：36.2%（458/1265 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：40.5%（510/1258 例）

Phase 2/3 pool でも TEAE の発現割合はプラセボ群（14.4%、194/1347 例）と比較して全ラスミジタン群（38.4%、1309/3412 例）で高かった。

All lasmiditan pool で、TEAE の発現割合は 50.2%（2049/4081 例）であった。

死亡

LAHJ 試験で 1 例の死亡が認められた。本被験者は無作為化割付後、治験薬服用前に死亡した。これは AE による死亡ではなかったため、表 2.7.4.2-1 の集計には含めなかった（第 2.7.4.2.1.3 項参照）。その他の試験で、死亡は認められなかった。

TE-SAE

Phase 3 pool で 1 件以上の TE-SAE が発現した被験者割合（TE-SAE の発現割合）は、初回にラスミジタンを服用した群のいずれでも 0.1～0.2%であった。このうち、LAHK 試験の各 1 例で認められた低血圧及び失神寸前の状態の SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

Phase 2/3 pool での TE-SAE の発現割合及び All lasmiditan pool の TE-SAE の発現割合も、すべての群で 0.1～0.4%であった（第 2.7.4.2.1.4.1 項参照）。LAHO 試験の 1 例で認められた浮動性めま

いの SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。LAHL 試験で認められた SAE は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

試験中止に至った TEAE

1 回の発作に対する評価を実施した Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の全ラスミジタン群では 1 例（LAHK 試験、第 2.7.4.2.1.5 項参照）に試験中止に至った TEAE（軽度の浮動性めまい及び疲労）が認められた。All lasmiditan pool では 193 例（4.7%）に試験中止に至った TEAE が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

Phase 3 pool での治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：11.3%（143/1262 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：22.9%（150/654 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：33.4%（423/1265 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：37.9%（477/1258 例）

Phase 2/3 pool での治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はプラセボ群（12.0%、161/1347 例）と比較して全ラスミジタン群（35.8%、1223/3412 例）で高かった。

All lasmiditan pool での治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、全ラスミジタン群で 45.6%（1860/4081 例）であった。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool の併合解析での有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2-1. 初回に服用したラスミジタンの用量による群又は群ごとの併合解析の有害事象の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）、Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）及び All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

	Phase 3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験）					Phase 2/3pool（LAHJ 試験、LAHK 試験, LAHO 試験）		All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験、LAHL 試験）
Category	Placebo N=1262 n (%)	All LTN 50 mg N=654 n (%)	All LTN 100 mg N=1265 n (%)	All LTN 200 mg N=1258 n (%)	All LTN N=3177 n (%)	Placebo N=1347 n (%)	All LTN N=3412 n (%)	All LTN N=4081 n (%)
AEs	315 (25.0)	229 (35.0)	573 (45.3)	627 (49.8)	1429 (45.0)	342 (25.4)	1607(47.1)	2552 (62.5)
TEAEs	174 (13.8)	166 (25.4)	458 (36.2)	510 (40.5)	1134 (35.7)	194 (14.4)	1309 (38.4)	2049 (50.2)
AEs leading to death	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)	2 (0.1)	6 (0.2)	16 (0.4)
Discontinuations from study due to a TEAE	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)	0	1 (0.0)	193 (4.7)
TEAEs possibly related study drug*	143 (11.3)	150 (22.9)	423 (33.4)	477 (37.9)	1050 (33.1)	161 (12.0)	1223 (35.8)	1860 (45.6)

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.

* includes events that were considered possibly related to study drug as judged by the investigator.

Note: For Phase 3 pool and Phase 2/3 pool, Treatment-Emergent Adverse Events refers to adverse events occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.

For All lasmiditan pool, TEAE refers to adverse events occurring within 48 hours of any dose over multiple attacks (excludes any TEAEs while on placebo for first dose).Note: For Phase 3 pool and Phase 2/3 pool, Treatment-Emergent SAEs refers to serious adverse events occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.

2.7.4.2.1.1.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験（二重盲検期間）

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間の結果を示す。LAIJ 試験の二重盲検期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

TEAE

LAIJ 試験の二重盲検期間で治療した発作回数を問わない 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。本被験者は表 2.7.4.2-15 には含めない。

死亡

LAIJ 試験の二重盲検期間で死亡は認められなかった。

TE-SAE

治療した発作回数を問わない TE-SAE の発現割合はすべての群で 0.2%から 0.4%の間であった。このうち対照群の 1 例で認められた自殺念慮の TE-SAE 及びラスミジタン 200 mg 群の 1 例で認められたセロトニン症候群の TE-SAE は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。詳細は第 2.7.4.2.1.4.2 項参照。

治験薬服用中止に至った AE

AE による治験薬服用中止は 79 例に認められた。内訳を以下に示す。詳細は第 2.7.4.2.1.5.2 項参照。

- 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）

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で、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 の発現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）

LAIJ 試験の二重盲検期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。なお、TEAE の発現割合、TE-SAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE は二重盲検期間中の治療した発作回数を問わず 1 件以上の TEAE、TE-SAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者割合を表 2.7.4.2-2 に示す。

表 2.7.4.2-2. 二重盲検期間の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

n (%)	LTN 100 mg (up to 4 attacks) N=485	LTN 200 mg (up to 4 attacks) N=486	Control[a] (up to 4 attacks) N=500	Total N=1471
TEAEs	328 (67.6)	352 (72.4)[b]	184 (36.8)	864 (58.7)
Deaths	0	0	0	0
TE-SAEs	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.3)
DC study treatment due to AE	36 (7.4)	37 (7.6)	6 (1.2)	79 (5.4)
TEAEs related to study treatment	306 (63.1)	338 (69.5)	129 (25.8)	773 (52.5)

	LTN 50 mg (1 attack) N=323	Placebo (up to 3 attacks) N=500
TEAEs	55 (17.0)	162 (32.4)
TE-SAEs	0	2 (0.4)
TEAEs related to study treatment	43 (13.3)	113 (22.6)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with at least 1 AE per event type; SAE = serious adverse event; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.
Note: Participants received double-blind study intervention to treat 4 migraine attacks, as reflected in the column headers. Thirty-five participants entered more than 4 treated attacks into the e-Diary, and any TEAEs associated with those additional attacks are included in this overview table for the lasmiditan 100 mg, lasmiditan 200 mg, and control groups. See also footnote b.
[a] Control group includes participants assigned to placebo for 3 attacks and lasmiditan 50 mg for 1 attack.
[b] Includes 1 participant who entered more than 4 treated attacks into the e-Diary and for whom a TEAE was not reported until after the fifth treated attack. This participant is not included in the TEAE tables summarized by preferred term and system organ class, as those tables only include TEAEs from the first 4 treated attacks.

2.7.4.2.1.1.3 長期安全性試験（LAHL 試験及び LAIJ 試験の非盲検期間）

LAHL 試験の中間カットオフ時点までの有害事象の概要

IDB での解析に用いた、中間カットオフ時点（2018 年 3 月 6 日）までの、長期試験 LAHL 試験の有害事象の要約を以下に示す。なお、このカットオフ時点までのデータを米国での承認申請に使用した。

AE

治療した発作回数を問わない AE の発現割合は 69.1%（1367/1978 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（66.0%、636/963 例）と比較して 200 mg 群（72.0%、731/1015 例）で高かった。

TEAE

治療した発作回数を問わない TEAE の発現割合は 48.6%（962/1978 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（45.1%、434/963 例）と比較して 200 mg 群（52.0%、528/1015 例）で高かった。

死亡

カットオフ時点までに死亡例は認められなかった。

SAE

60/1978 例（3.0%）に 1 件以上の SAE が認められた。13 件の TE-SAE が 9 例に認められたが、いずれの事象も 2 例以上には認められなかった（第 2.7.4.2.1.4.1 項参照）。認められた SAE はいずれも治験薬との因果関係が否定された。

試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は 12.8%に認められた。ラスミジタン 100 mg 群（11.2%）と比較してラスミジタン 200 mg 群（14.4%）で多く認められた。最も多く認められた試験中止に至った有害事象は浮動性めまいであった（ラスミジタン 100 mg 群：2.7%、ラスミジタン 200 mg 群：4.3%）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は 41.8%（827/1978 例）であり、ラスミジタン 100 mg 群（37.5%、361/963 例）と比較して 200 mg 群（45.9%、466/1015 例）で高かった。

LAHL 試験の最終カットオフ時点までの安全性結果

最終カットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの長期試験 LAHL 試験全体の有害事象の要約を以下に示す（結果の詳細は第 2.7.6.26 項及び第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺参照）。

AE

AE の発現割合は 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

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。

死亡

カットオフ時点までに死亡例は認められなかった。

SAE

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 を発現した被験者の割合（ラスミジタン 100 mg 群 3 例 0.3%、200 mg 群 8 例 0.8%、以下同順）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

試験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は 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

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は 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。

<u>LAIJ 試験の非盲検期間</u>

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 試験の非盲検期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

TEAE

LAIJ 試験の非盲検期間で、TEAE の発現割合は 61.6%（247/401 例）であった。

死亡

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。本被験者は[redacted]中に [redacted]埋まり、この事故が原因で [redacted] 日後に死亡した（第 2.7.4.2.1.3 項参照）。事故の SAE と治験薬との因果関係は否定された。その他に死亡は認められなかった。

SAE

LAIJ 試験の非盲検期間で、SAE の発現割合は 2.0%（8/401 例）であった。このうち事故の SAE は前述の死亡例であった。8 例中 1 例で認められた片頭痛の SAE は、TE-SAE であった（第 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。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、試験中止に至った SAE はなかった。

試験中止に至った AE

LAIJ 試験の非盲検期間で、AE による試験中止は 14/401 例（3.5%）に認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

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 の発現割合は 53.6%（215/401 例）であった。

LAIJ 試験の非盲検期間の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

表 2.7.4.2-3. 非盲検期間の有害事象の要約（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

n (%)	Lasmiditan N=401
TEAEs	247 (61.6)
Other AEs	182 (45.4)
Deaths	1 (0.2)[a]
SAEs	8 (2.0)
Discontinued study intervention due to AE	14 (3.5)
TEAEs related to study intervention	215 (53.6)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with at least 1 AE per event type; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] The death occurred after the data cutoff date.
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

2.7.4.2.1.1.4 国内第 2 相試験 LAIH 試験

AE

LAIH 試験で、AE の発現割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：47.2%（101/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：65.5%（57/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：80.8%（168/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：87.9%（160/182 例）

TEAE

LAIH 試験で、TEAE の発現割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：23.4%（50/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：50.6%（44/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：70.7%（147/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：80.8%（147/182 例）

死亡

死亡は認められなかった。

TE-SAE

TE-SAE は認められなかった。

試験中止に至った AE

試験中止に至った AE は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

LAIH 試験で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：14.5%（31/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：47.1%（41/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：64.4%（134/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：80.2%（146/182 例）

Post-dose AE

LAIH 試験で、Post-dose AE の発現割合はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：33.6%（72/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：57.5%（50/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：73.1%（152/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：82.4%（150/182 例）

LAIH 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

表 2.7.4.2-4. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Number of Patients n (%)	Placebo N = 214	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	LTN All N = 477
AEs	101 (47.2)	57 (65.5)	168 (80.8)	160 (87.9)	385 (80.7)
TEAEs	50 (23.4)	44 (50.6)	147 (70.7)	147 (80.8)	338 (70.9)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TE-SAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinuations from Study due to a TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs Related to Study Treatment	31 (14.5)	41 (47.1)	134 (64.4)	146 (80.2)	321 (67.3)
Post-Dose Adverse Events	72 (33.6)	50 (57.5)	152 (73.1)	150 (82.4)	352 (73.8)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.

2.7.4.2.1.1.5 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果）

LAHM 試験では、治験薬服用から 24 時間後までに起こった、予期しない徴候を AE と定義した（第 2.7.4.1.1.2.1.項参照）。

AE の発現割合は、プラセボ群と比較してラスミジタン 5 mg 群を除くいずれのラスミジタン群でも高かった。

死亡、SAE 及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

LAHM 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示す。

表 2.7.4.2-5. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（LAHM 試験）

Category	Placebo N=42 n (%)	LTN 2.5 mg N=4 n (%)	LTN 5 mg N=12 n (%)	LTN 10 mg N=24 n (%)	LTN 20 mg N=28 n (%)	LTN 30 mg N=16 n (%)	LTN 45 mg N=4 n (%)	All LTN N=88 n (%)
AEs	18 (42.9)	2 (50.0)	3 (25.0)	17 (70.8)	19 (67.9)	13 (81.3)	3 (75.0)	57 (64.8)
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SAEs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AEs leading to withdrawal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of patients in each treatment group; n = number of patients within each specific category; SAE = serious adverse event

2.7.4.2.1.1.6 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

死亡、SAE 及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

TEAE の発現割合を以下に示す。

	Placebo	Placebo × 2	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	LTN 400 mg, Single	LTN 200 mg, × 2	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
Number of subjects in Japanese population	N = 10	N = 2	N = 6	N = 7	N = 8	N = 7	N = 7	N = 12	N = 16
Number of Japanese subjects with at least 1 TEAE	n = 6 (60.0)	n = 0 (0.0)	n = 2 (33.3)	n = 5 (71.4)	n = 6 (75.0)	n = 6 (85.7)	n = 5 (71.4)	n = 6 (50.0)	n = 13 (81.3)
Number of subjects in Caucasian population	N = 8	NA	N = 8	N = 8	N = 9	NA	NA	N = 8	N = 11
Number of Caucasian subjects with at least 1 TEAE	n = 0 (0.0)	NA	n = 4 (50.0)	n = 3 (37.5)	n = 3 (33.3)	NA	NA	n = 0 (0.0)	n = 6 (54.5)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: ‘not applicable’ refers the dose or administration was not included in the study design.
Note: 日本人健康被験者はコホート 1 又は 2 に組み入れられた。各コホートで無作為化された投与順序に従い、コホート 1 では各投与期の Day 1 にプラセボ、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を、コホート 2 ではプラセボ、2×プラセボ（2 時間間隔で 2 回投与）、ラスミジタン 50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、2×200 mg（2 時間間隔で 2 回投与）を投与した。
Note:白人健康被験者はコホート 3 に組み入れられた。無作為化された投与順序に従い、各投与期の Day 1 にプラセボ、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を投与した。

治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合を以下に示す。

	Placebo	Placebo × 2	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	LTN 400 mg, Single	LTN 200 mg, × 2	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
Number of subjects in Japanese population	N = 10	N = 2	N = 6	N = 7	N = 8	N = 7	N = 7	N = 12	N = 16
Number of Japanese subjects with at least 1 TEAE related to study treatment	n = 4 (40.0)	n = 0 (0.0)	n = 1 (16.7)	n = 4 (57.1)	n = 6 (75.0)	n = 5 (71.4)	n = 5 (71.4)	n = 4 (33.3)	n = 12 (75.0)
Number of subjects in Caucasian population	N = 8	NA	N = 8	N = 8	N = 9	NA	NA	N = 8	N = 11
Number of Caucasian subjects with at least 1 TEAE related to study treatment	n = 0 (0.0)	NA	n = 3 (37.5)	n = 3 (37.5)	n = 3 (33.3)	NA	NA	n = 0 (0.0)	n = 5 (45.5)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1 TEAE related to study treatment; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: ‘not applicable’ refers the dose or administration was not included in the study design.
Note: 日本人健康被験者はコホート 1 又は 2 に組み入れられた。各コホートで無作為化された投与順序に従い、コホート 1 では各投与期の Day 1 にプラセボ、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を、コホート 2 ではプラセボ、2×プラセボ（2 時間間隔で 2 回投与）、ラスミジタン 50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、2×200 mg（2 時間間隔で 2 回投与）を投与した。
Note:白人健康被験者はコホート 3 に組み入れられた。無作為化された投与順序に従い、各投与期の Day 1 にプラセボ、ラスミジタン 50、100 又は 200 mg を投与した。

2.7.4.2.1.1.7 Clinical pharmacology studies

TEAE

TEAE の発現割合は、いずれの試験群でも、プラセボ投与と比較して全ラスミジタン群（すべての投与量・すべての製剤のラスミジタンを併合した群）で高かった。

死亡

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象

SAE は健康被験者を対象とした単回投与の試験で 4 例に認められた（第 2.7.4.2.1.4.6 項参照）。いずれの SAE もラスミジタンとの因果関係は否定された。

- LAHQ 試験のラスミジタン液剤 200 mg を単回投与された 1/29 例（3.4%）：高度の胆道仙痛

- LAHP 試験のモキシフロキサシン 400 mg を投与された 1/52 例（1.9%）：スクリーニング時から存在していた潜在性毛巣嚢胞が膿瘍へ発達した
- LAHG 試験の Period 5 にプラセボを投与された 1/85 例（1.2%）：高度の小脳血腫
- LAHD 試験のラスミジタン 200 mg 及びプロプラノロールを 2 回投与された 1/44 例：高度の肛門膿瘍

LAHP 試験の 1 例ではプラセボ投与後に、モキシフロキサシンの投与を受け、その後に SAE が認められたため、表 2.7.4.2-6 にて Overall の集計のみに含めた。

LAHD 試験の 1 例では肛門膿瘍（高度、治験薬との関連なし）の SAE が認められた（Day 11）。本被験者は Day 1 にラスミジタンを 1 回投与、Day 4 にプロプラノロールを 2 回投与した後に、Day 4 に発現した TEAE（中等度の片頭痛、治験薬との関連なし）のために試験を中止した。本被験者はプロプラノロール投与後に SAE が認められたため、表 2.7.4.2-6 にて Overall の集計のみに含めた。

健康被験者を対象とした反復投与の試験、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 SAE は認められなかった。

試験中止に至った有害事象

1 件以上の試験中止に至った有害事象が発現した被験者割合は、健康被験者を対象とした単回投与の試験、健康被験者を対象とした反復投与の試験、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のすべてのプラセボ群で 0～3.7%、すべての全ラスミジタン群で 0～2.3%であった（第 2.7.4.2.1.5.6 項参照）。内訳を以下に示す。

- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象
  - LAHB 試験のアルプラゾラム 1 mg のみを投与された（ラスミジタンの投与を受けなかった）1/94 例：軽度の血圧上昇
    本被験者はプラセボ及びラスミジタンを投与されなかったため、表 2.7.4.2-6 にて Overall の集計のみに含めた。
  - LAHE 試験のラスミジタン 400 mg を単回投与された 1/15 例（6.7%）：軽度の結節性調律
- 治験薬との因果関係が否定された有害事象
  - LAHQ 試験のラスミジタン液剤 200 mg を単回投与された 1/29 例：高度の胆道仙痛
  - LAHG 試験のラスミジタン 200mg を単回投与された 1/89 例：中等度の関節脱臼
  - LAHI 試験のラスミジタン 200mg 及びスマトリプタン 100 mg を併用単回投与され、その後ラスミジタン 200mg 及びプラセボを併用単回投与された 1/7 例：中等度の嘔吐
  - LAHD 試験のラスミジタン 200 mg 及びプロプラノロールを 2 回投与された 1/44 例：中等度の片頭痛
    本被験者では肛門膿瘍（高度、治験薬との関連なし）の SAE が認められた（Day 11）。本被験者は Day 1 にラスミジタンを 1 回投与、Day 4 にプロプラノロールを 2 回投与した後に、Day 4 に発現した TEAE（中等度の片頭痛、治験薬との関連なし）

のために試験を中止した。本被験者はプロプラノロール投与後に中止に至った有害事象が認められたため、表 2.7.4.2-6 にて Overall の集計のみに含めた。

- LAHU 試験のプラセボを単回投与された 1/40 例：軽度の白血球減少症
- LAHE 試験のプラセボを単回投与された 1/12 例：軽度の毛包炎
- LAIG 試験のラスミジタン 200 mg を単回投与された 1/36 例：中等度の感染性皮膚嚢腫
- LAHB 試験の適格性確認期間にプラセボを単回投与された 1/95 例（非心臓性胸痛の既往歴があり、プラセボのみを投与された被験者で発現）：中等度の胸痛

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、いずれの試験群でも、プラセボ投与と比較して全ラスミジタン群（すべての投与量、すべての製剤のラスミジタンを併合した群）で高かった。

試験群別の有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に示す。

表 2.7.4.2-6. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（Clinical pharmacology studies）

Category	Non-elderly healthy volunteers, single dose			Non-elderly healthy volunteers, multiple dose			Elderly healthy volunteers, single dose			Other special populations, single dose		
	Placebo (All doses) N=299 n (%)	All lasmiditan doses N=556 n (%)	Overall N=587 n (%)	Placebo (All doses) N=27 n (%)	All lasmiditan doses N=43 n (%)	Overall N=70 n (%)	Placebo (All doses) N=53 n (%)	All lasmiditan doses N=54 n (%)	Overall N=54 n (%)	Placebo (All doses) N=55 n (%)	All lasmiditan doses N=97 n (%)	Overall N=98 n (%)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SAEs	1 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.7)[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Discontinuations due to AE	1 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.9)[b]	1 (3.7)	1 (2.3)	2 (2.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.8)	0	2 (2.0)[c]
TEAEs	54 (18.1)	354 (63.7)	374 (63.7)	9 (33.3)	21 (48.8)	30 (42.9)	6 (11.3)	27 (50.0)	28 (51.9)	17 (30.9)	84 (86.6)	84 (85.7)
TEAEs possibly related study drug	38 (12.7)	327 (58.8)	342 (58.3)	3 (11.1)	17 (39.5)	20 (28.6)	1 (1.9)	22 (40.7)	22 (40.7)	12 (21.8)	80 (82.5)	80 (81.6)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of subjects in each treatment group; n = number of patients within each specific category; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] A subject from Study LAHPwhose last treatment prior to onset was 400 mg moxifloxacinand a subject from Study LAHD whose last treatment prior to onset was 80 mg Propranolol are included in overall.

[b] A subject from Study LAHD whose last treatment prior to onset was 80 mg Propranolol is included in overall.

[c] A subject from Study LAHB whose last treatment prior to onset was 1 mg alprazolam is included in overall.

Non-elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHS, LAHQ, LAHR, LAHP, LAHG, LAHH, LAHN, LAHF, LAHI, LACA, LAHA, LAHD, LAHT, LAHU, LAIF

Non-elderly healthy volunteers, multiple dose studies: LAHE

Elderly healthy volunteers, single dose studies: LAHA, LAIG

Other special populations, single dose studies: LAHN, LAHF, LAHB, LAHC

2.7.4.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

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

TEAE

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool で、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。ラスミジタン全 50 mg 群と全 100 mg 群での発現割合の差は、ラスミジタン全 100 mg 群と全 200 mg 群の差と比較して数値的に大きかった。

- プラセボ群：13.8%（174/1262 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：25.4%（166/654 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：36.2%（458/1265 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：40.5%（510/1258 例）

また、Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群（初回に服用したラスミジタンの用量による群）で発現割合が 1.5%以上であった TEAE のぞれぞれの発現割合についても、TEAE と同様に、ラスミジタンの用量依存的に増加した。

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群（初回に服用したラスミジタンの用量による群）で発現割合が 1.5%以上であった TEAE（基本語）を表 2.7.4.2-7 に示す。

表 2.7.4.2-7. 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）のそれぞれの発現割合（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

Preferred Term	Placebo N=1262 n (%)	All LTN 50 mg N = 654 n (%)	All LTN 100 mg N=1265 n (%)	All LTN 200 mg N=1258 n (%)	All LTN N=3177 n (%)
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	174 (13.8)	166 (25.4)	458 (36.2)	510 (40.5)	1134 (35.7)
浮動性めまい	37 (2.9)	56 (8.6)	194 (15.4)	216 (17.2)	466 (14.7)
錯感覚	19 (1.5)	16 (2.4)	73 (5.8)	91 (7.2)	180 (5.7)
傾眠	27 (2.1)	35 (5.4)	65 (5.1)	75 (6.0)	175 (5.5)
疲労	8 (0.6)	18 (2.8)	52 (4.1)	50 (4.0)	120 (3.8)
悪心	20 (1.6)	18 (2.8)	40 (3.2)	49 (3.9)	107 (3.4)
筋力低下	0 (0.0)	7 (1.1)	16 (1.3)	19 (1.5)	42 (1.3)
感覚鈍麻	3 (0.2)	2 (0.3)	17 (1.3)	20 (1.6)	39 (1.2)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAE refers to TEAEs occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool での TEAE の発現割合はプラセボ群（14.4%、194/1347 例）と比較して全ラスミジタン群（38.4%、1309/3412 例）で高かった。

Phase 2/3 pool の全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）を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-8. 全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）のそれぞれの発現割合（安全性解析対象集団）［Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）］

Preferred Term	Placebo N=1347 n (%)	All LTN N=3412 n (%)
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	194 (14.4)	1309 (38.4)
浮動性めまい	38 (2.8)	534 (15.7)
錯感覚	21 (1.6)	203 (5.9)
傾眠	29 (2.2)	201 (5.9)
疲労	10 (0.7)	162 (4.7)
悪心	20 (1.5)	122 (3.6)
筋力低下	0 (0.0)	54 (1.6)
回転性めまい	2 (0.1)	51 (1.5)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAE refers to TEAEs occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool で、TEAE の発現割合は 50.2%（2049/4081 例）であった。

All lasmiditan pool の全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）を表 2.7.4.2-9 に示す。

表 2.7.4.2-9. 全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）のそれぞれの発現割合（安全性解析対象集団）［All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

Preferred Term	All lasmiditan N=4081 n (%)
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	2049 (50.2)
浮動性めまい	853 (20.9)
傾眠	353 (8.6)
錯感覚	337 (8.3)
疲労	274 (6.7)
悪心	216 (5.3)
回転性めまい	101 (2.5)
感覚鈍麻	84 (2.1)
筋力低下	76 (1.9)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: TEAE refers to TEAEs occurring within 48 hours of any dose (excludes any TEAEs while on placebo for first dose).

TEAE の重症度

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で認められた TEAE の最大重症度はほとんどが軽度から中等度であった。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool での最大重症度別の TEAE を発現した被験者割合を表 2.7.4.2-10 に示す。

表 2.7.4.2-10. 最大重症度別の TEAE を発現した被験者割合（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）、Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）及び All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

初回に服用したラスミジタンの用量による群又は群	軽度	中等度	高度
Phase 3 pool			
Placebo	9.6% (121/1262 例)	3.3% (42/1262 例)	0.9% (11/1262 例)
All LTN 50 mg	14.8% (97/654 例)	9.0% (59/654 例)	1.5% (10/654 例)
All LTN 100 mg	21.3% (269/1265 例)	13.0% (164/1265 例)	2.0% (25/1265 例)
All LTN 200 mg	22.7% (285/1258 例)	14.6% (184/1258 例)	3.3% (41/1258 例)
Phase 2/3 pool			
Placebo	9.6% (129/1347 例)	3.6% (49/1347 例)	1.2% (16/1347 例)
All LTN	20.2% (690/3412 例)	14.0% (478/3412 例)	4.1% (141/3412 例)
All lasmiditan pool			
All LTN	23.4% (954/4081 例)	21.2% (864/4081 例)	5.7% (231/4081 例)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
注：重症度の割合は安全性解析対象集団を分母に算出した。また、各被験者で認められた最大重症度を用いた。

以下、Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった以下の TEAE（基本語）を common TEAE とし、pool ごとに最大重症度を評価した。

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

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、最大重症度別の発現割合を以下に示す。

	プラセボ群 N = 1262			全ラスミジタン群 N = 3177		
基本語	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
浮動性めまい	2.3% (29 例)	0.6% (7 例)	0.1% (1 例)	8.8% (279 例)	5.0% (158 例)	0.9% (29 例)
錯感覚	1.4% (18 例)	0.1% (1 例)	0.0% (0 例)	3.7% (118 例)	2.0% (62 例)	0.0% (0 例)
傾眠	1.6% (20 例)	0.5% (6 例)	0.1% (1 例)	3.5% (110 例)	1.8% (57 例)	0.3% (8 例)
疲労	0.2% (3 例)	0.3% (4 例)	0.1% (1 例)	1.7% (55 例)	1.8% (56 例)	0.3% (9 例)
悪心	1.0% (13 例)	0.5% (6 例)	0.1% (1 例)	2.1% (66 例)	1.0% (33 例)	0.3% (8 例)
筋力低下	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.8% (24 例)	0.6% (18 例)	0.0% (0 例)
感覚鈍麻	0.2% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.6% (19 例)	0.5% (17 例)	0.1% (3 例)

N = 安全性解析対象集団

認められた事象の重症度は多くが軽度から中等度で、錯感覚及び筋力低下では高度の事象は認められなかった。高度の事象が認められたのは浮動性めまい、傾眠、疲労、悪心及び感覚鈍麻であったが、その発現割合はいずれの事象でもプラセボ群で 0.0～0.1%、全ラスミジタン群で 0.1～0.9%であった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、最大重症度別の発現割合を以下に示す。

	プラセボ群 N = 1347			**全ラスミジタン群 N = 3412**		
基本語	**軽度**	**中等度**	**高度**	**軽度**	**中等度**	**高度**
浮動性めまい	2.2% (30 例)	0.5% (7 例)	0.1% (1 例)	8.8% (299 例)	5.4% (185 例)	1.5% (50 例)
錯感覚	1.4% (19 例)	0.1% (2 例)	0.0% (0 例)	3.7% (125 例)	2.1% (71 例)	0.2% (7 例)
傾眠	1.6% (21 例)	0.4% (6 例)	0.1% (2 例)	3.4% (117 例)	2.0% (69 例)	0.4% (15 例)
疲労	0.3% (4 例)	0.3% (4 例)	0.1% (2 例)	1.7% (58 例)	2.1% (72 例)	0.9% (32 例)
悪心	1.0% (13 例)	0.4% (6 例)	0.1% (1 例)	2.1% (70 例)	1.2% (40 例)	0.4% (12 例)
筋力低下	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.9% (30 例)	0.6% (19 例)	0.1% (5 例)
感覚鈍麻	0.2% (3 例)	0.1% (1 例)	0.0% (0 例)	0.6% (21 例)	0.7% (24 例)	0.1% (3 例)

N = 安全性解析対象集団

認められた事象の重症度は多くが軽度から中等度であった。高度の事象の発現割合はいずれの事象でもプラセボ群で約 0.1%、全ラスミジタン群で 0.1～1.5%であった。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、最大重症度別の発現割合を以下に示す。

	全ラスミジタン群 N = 4081		
基本語	**軽度**	**中等度**	**高度**
浮動性めまい	11.7% (477 例)	7.4% (303 例)	1.8% (73 例)
傾眠	4.7% (192 例)	3.3% (133 例)	0.7% (28 例)
錯感覚	5.4% (221 例)	2.5% (102 例)	0.3% (14 例)
疲労	2.8% (114 例)	2.8% (114 例)	1.1% (46 例)
悪心	3.3% (133 例)	1.6% (67 例)	0.4% (16 例)
感覚鈍麻	1.0% (39 例)	0.9% (38 例)	0.2% (7 例)
筋力低下	1.1% (43 例)	0.7% (27 例)	0.1% (6 例)

N = 安全性解析対象集団

認められた事象の重症度は多くが軽度から中等度であった。高度の事象の発現割合はいずれの事象でも 0.1～1.8%であった。

すべての TEAE の最大重症度別の TEAE の結果は以下を参照。

LAHJ 試験	第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.6
LAHK 試験	第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.6
LAHO 試験	第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験治験総括報告書 T-Table 18
LAHL 試験	第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺 Table 14.4.5.1
Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS APP.6.12
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS APP.6.18
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS APP.6.24

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

本セクションでは海外第 3 相試験の個別試験結果を示す。なお、LAHL 試験については最終カットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの結果を示す。

LAHJ 試験及び LAHK 試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE でも、LAHL 試験で認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE でも、最も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）は浮動性めまいであった。LAHJ 試験及び LAHK 試験で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）は錯感覚及び傾眠であった。

LAHJ 試験及び LAHK 試験のいずれかの群で 1.5%以上に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）を表 2.7.4.2-11 に、LAHL 試験のいずれかの群で 1.5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-12 に示す。

表 2.7.4.2-11. いずれかの群で 1.5%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）（安全性解析対象集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg
LAHJ 試験				
浮動性めまい	3.1% (19/617 例)	NA	11.9% (75/630 例)	15.4% (94/609 例)
錯感覚	2.1% (13/617 例)	NA	5.7% (36/630 例)	7.6% (46/609 例)
傾眠	2.3% (14/617 例)	NA	5.2% (33/630 例)	5.3% (32/609 例)
悪心	1.5% (9/617 例)	NA	2.5% (16/630 例)	4.8% (29/609 例)
疲労	0.2% (1/617 例)	NA	3.8% (24/630 例)	3.0% (18/609 例)
嗜眠	0.2% (1/617 例)	NA	1.9% (12/630 例)	2.3% (14/609 例)
感覚鈍麻	0.2% (1/617 例)	NA	1.1% (7/630 例)	1.5% (9/609 例)
筋力低下	0.0% (0/617 例)	NA	1.1% (7/630 例)	1.5% (9/609 例)
LAHK 試験				
浮動性めまい	2.5% (16/645 例)	8.4% (55/654 例)	17.6% (112/635 例)	17.6% (114/649 例)
傾眠	2.0% (13/645 例)	5.4% (35/654 例)	4.6% (29/635 例)	6.5% (42/649 例)
錯感覚	0.9% (6/645 例)	2.4% (16/654 例)	5.8% (37/635 例)	6.2% (40/649 例)
疲労	0.8% (5/645 例)	2.4% (16/654 例)	3.9% (25/635 例)	4.6% (30/649 例)
悪心	1.2% (8/645 例)	2.4% (16/654 例)	3.1% (20/635 例)	2.5% (16/649 例)
嗜眠	0.2% (1/645 例)	1.2% (8/654 例)	1.3% (8/635 例)	2.0% (13/649 例)
無力症	0.2% (1/645 例)	0.6% (4/654 例)	0.9% (6/635 例)	1.7% (11/649 例)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term.
Note: An AE with the date/time of onset, or that worsens in intensity, at or within 48 hours after the time of dosing with the first dose of study drug is considered first-dose treatment-emergent.

表 2.7.4.2-12. いずれかの群で 1.5%以上に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）（安全性解析対象集団）（LAHL 試験）

	LTN 100 mg	LTN 200 mg
LAHL 試験		
浮動性めまい	15.3% (152/991 例)	20.8% (216/1039 例)
傾眠	7.8% (77/991 例)	9.0% (94/1039 例)
錯感覚	5.1% (51/991 例)	8.1% (84/1039 例)
疲労	4.6% (46/991 例)	5.8% (60/1039 例)
悪心	3.5% (35/991 例)	5.1% (53/1039 例)
無力症	1.5% (15/991 例)	2.3% (24/1039 例)
感覚鈍麻	1.2% (12/991 例)	2.0% (21/1039 例)
嗜眠	2.0% (20/991 例)	1.3% (13/1039 例)
回転性めまい	1.0% (10/991 例)	2.2% (23/1039 例)
平衡障害	0.7% (7/991 例)	1.8% (19/1039 例)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term.
Note: An AE with the date/time of onset, or that worsens in intensity, at or within 48 hours after the time of dosing with study drug is considered treatment-emergent.

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の詳細は以下を参照。

LAHJ 試験	第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.4
LAHK 試験	第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.4
LAHO 試験	第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験治験総括報告書 Section 16.2.4.1. Table 4.1E
LAHL 試験	第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺 Table 14.61

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）

治験薬を 1 回のみ服用した被験者での治験薬服用後の TEAE

治験薬を 1 回のみ服用した被験者で TEAE が 1 件以上発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：15.2%（76 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：26.4%（93 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：40.1%（287 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：44.1%（354 例）

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった以下の TEAE（基本語）を common TEAE とし、各事象の発現割合を評価した。

- 浮動性めまい
- 錯感覚

- 傾眠
- 疲労
- 悪心
- 筋力低下
- 感覚鈍麻

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、治験薬を 1 回のみ服用した被験者での発現割合を以下に示す。

基本語	プラセボ群（N = 500）	ラスミジタン全 50 mg 群（N = 352）	ラスミジタン全 100 mg 群（N =716）	ラスミジタン全 200 mg 群（N = 802）
浮動性めまい	4.0% (20 例)	9.9% (35 例)	18.7% (134 例)	18.5% (148 例)
錯感覚	1.2% (6 例)	2.0% (7 例)	6.8% (49 例)	8.6% (69 例)
傾眠	3.8% (19 例)	6.8% (24 例)	5.6% (40 例)	7.4% (59 例)
疲労	0.6% (3 例)	2.8% (10 例)	4.9% (35 例)	5.0% (40 例)
悪心	2.4% (12 例)	1.7% (6 例)	3.5% (25 例)	4.6% (37 例)
感覚鈍麻	0.0% (0 例)	0.3% (1 例)	2.0% (14 例)	2.1% (17 例)
筋力低下	0.0% (0 例)	1.1% (4 例)	1.4% (10 例)	2.0% (16 例)

N = 治験薬を 1 回のみ服用した被験者数

再発治療のために治験薬を再服用又はレスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での初回服用後から再服用又は追加服用までの TEAE

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に TEAE が 1 件以上発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：7.7%（59/762 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：18.5%（56/302 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：23.1%（127/549 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：27.0%（123/456 例）

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、治験薬を再服用又は追加服用した被験者での、初回服用後から再服用又は追加服用までのそれぞれの発現割合を以下に示す。

基本語	プラセボ群（N = 762）	ラスミジタン全 50 mg 群（N = 302）	ラスミジタン全 100 mg 群（N = 549）	ラスミジタン全 200 mg 群（N = 456）
浮動性めまい	1.6% (12 例)	4.3% (13 例)	8.9% (49 例)	11.8% (54 例)
錯感覚	0.8% (6 例)	2.6% (8 例)	3.3% (18 例)	3.9% (18 例)
傾眠	0.9% (7 例)	3.0% (9 例)	3.6% (20 例)	3.1% (14 例)
悪心	0.9% (7 例)	3.6% (11 例)	2.2% (12 例)	2.2% (10 例)
疲労	0.4% (3 例)	1.7% (5 例)	2.0% (11 例)	1.8% (8 例)
感覚鈍麻	0.1% (1 例)	0.3% (1 例)	0.5% (3 例)	0.4% (2 例)
筋力低下	0.0% (0 例)	1.0% (3 例)	0.7% (4 例)	0.4% (2 例)

N = 治験薬を再服用又は追加服用した被験者数
Note: TEAE refers to TEAEs occurring from time of first dose to time of second dose.

治験薬を再服用又は追加服用した被験者での再発又はレスキュー別の、初回服用後から再服用又は追加服用までの TEAE の発現割合を以下に示す。

	プラセボ群	ラスミジタン 全 50 mg 群	ラスミジタン 全 100 mg 群	ラスミジタン 全 200 mg 群
再発治療のために治験薬を再服用した被験者での初回服用後から再服用までの TEAE	3.4% (1/29 例)	23.1% (3/13 例)	13.0% (6/46 例)	37.2% (16/43 例)
レスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での初回服用後から追加服用までの TEAE	8.5% (57/669 例)	19.6% (48/245 例)	22.7% (100/441 例)	26.8% (95/354 例)

注：TEAE の発現割合は治験薬を再服用又は追加服用した被験者数を分母としてそれぞれ算出した。
Note: TEAE refers to TEAEs occurring from time of first dose to time of second dose.

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、治験薬を再服用又は追加服用した被験者での再服用又は追加服用後のそれぞれの発現割合は以下を参照。

再発治療のために治験薬を再服用した被験者での初回服用後から再服用までの、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語のそれぞれの発現割合	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.27
レスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での初回服用後から追加服用までの、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語のそれぞれの発現割合	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.28

再発治療のために治験薬を再服用又はレスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での再服用又は追加服用後の TEAE

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 48 時間以内に TEAE が 1 件以上発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：8.4%（64/762 例）
- ラスミジタン全 50 mg 群：15.9%（48/302 例）
- ラスミジタン全 100 mg 群：17.5%（96/549 例）
- ラスミジタン全 200 mg 群：19.3%（88/456 例）

治験薬を再服用又は追加服用後 48 時間以内の 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同程度であった。

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、治験薬を再服用又は追加服用した被験者での再服用又は追加服用後 48 時間以内のそれぞれの発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

表 2.7.4.2-13. Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語について、治験薬を再服用又は追加服用した被験者での、再服用又は追加服用後 48 時間以内のそれぞれの発現割合（安全性解析対象集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Placebo/ Placebo N=762 n(%)	LTN 50 mg/ Placebo N=96 n(%)	LTN 50 mg/ LTN 50 mg N=206 n(%)	LTN 100 mg/ Placebo N=169 n(%)	LTN 100 mg/ LTN 100 mg N=380 n(%)	LTN 200 mg/ Placebo N=153 n(%)	LTN 200 mg/ LTN 200 mg N=303 n(%)
浮動性めまい	9 (1.2)	4 (4.2)	13 (6.3)	13 (7.7)	17 (4.5)	9 (5.9)	28 (9.2)
錯感覚	9 (1.2)	1 (1.0)	2 (1.0)	6 (3.6)	6 (1.6)	1 (0.7)	7 (2.3)
疲労	3 (0.4)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.4)	5 (1.3)	1 (0.7)	5 (1.7)
悪心	4 (0.5)	2 (2.1)	4 (1.9)	4 (2.4)	5 (1.3)	2 (1.3)	2 (0.7)
傾眠	3 (0.4)	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (1.2)	8 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.0)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.6)	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.0)
感覚鈍麻	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)	1 (0.3)

Abbreviations: LTN = Lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: TEAE refers to TEAEs occurring from time of second dose to within 48 hours after second dose.

Note: Common TEAE refers to TEAEs occurring in >= 2% of subjects after rounding in at least one lasmiditan group among 302 All LTN 50 mg, 301&302 All LTN 100 mg, and 301&302 All LTN 200 mg.

治験薬を再服用又は追加服用した被験者での再発又はレスキュー別の、再服用又は追加服用後48時間以内のTEAEの発現割合を以下に示す。

	プラセボ群	**ラスミジタン全50 mg群**	**ラスミジタン全100 mg群**	**ラスミジタン全200 mg群**
再発治療のために治験薬を再服用した被験者での再服用後のTEAE	6.9% (2/29例)	15.4% (2/13例)	8.7% (4/46例)	14.0% (6/43例)
レスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での追加服用後のTEAE	9.0% (60/669例)	17.6% (43/245例)	18.1% (80/441例)	20.3% (72/354例)

注： TEAEの発現割合は再発治療又はレスキュー治療のために治験薬を再服用又は追加服用した被験者数を分母としてそれぞれ算出した。
Note: TEAE refers to TEAEs occurring from time of second dose to within 48 hours after second dose.

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。

Phase 3 poolでcommon TEAEとした7つの基本語について、治験薬を再服用又は追加服用した被験者での再服用又は追加服用後48時間以内の発現割合は以下を参照。

再発治療のために治験薬を再服用した被験者での再服用後のPhase 3 poolでcommon TEAEとした7つの基本語のそれぞれの発現割合	第5.3.5.3.2項Integrated Summary of Safety付録Table ISS.APP.6.30
レスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での追加服用後のPhase 3 poolでcommon TEAEとした7つの基本語のそれぞれの発現割合	第5.3.5.3.2項Integrated Summary of Safety付録Table ISS.APP.6.31

再発治療のために治験薬を再服用又はレスキュー治療のために治験薬を追加服用した被験者での再服用又は追加服用後の、治験薬との因果関係が否定できない TEAE

再服用又は追加服用した被験者での、いずれかの群で 1.5%以上に認められた再服用又は追加服用後の治験薬との因果関係が否定できないTEAEの発現割合を表2.7.4.2-14に示す。

表 2.7.4.2-14. 再服用又は追加服用後にいずれかの群で 1.5%以上に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）（安全性解析対象集団）（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

	Placebo/ Placebo	LTN 50 mg/ Placebo	LTN 50 mg/ LTN 50 mg	LTN 100 mg/ Placebo	LTN 100 mg/ LTN 100 mg	LTN 200 mg/ Placebo	LTN 200 mg/ LTN 200 mg
LAHJ 試験（再服用又は追加服用後）							
浮動性めまい	1.2% (5/401 例)	NA	NA	7.0% (6/86 例)	2.5% (5/203 例)	11.4% (9/79 例)	7.5% (12/159 例)
傾眠	0.7% (3/401 例)	NA	NA	2.3% (2/86 例)	3.4% (7/203 例)	1.3% (1/79 例)	0.6% (1/159 例)
錯感覚	1.5% (6/401 例)	NA	NA	2.3% (2/86 例)	1.5% (3/203 例)	1.3% (1/79 例)	0.0% (0/159 例)
疲労	0.2% (1/401 例)	NA	NA	1.2% (1/86 例)	2.0% (4/203 例)	1.3% (1/79 例)	0.6% (1/159 例)
無力症	0.2% (1/401 例)	NA	NA	0.0% (0/86 例)	0.0% (0/203 例)	2.5% (2/79 例)	0.6% (1/159 例)
筋力低下	0.0% (0/401 例)	NA	NA	0.0% (0/86 例)	1.5% (3/203 例)	0.0% (0/79 例)	0.0% (0/159 例)
LAHK 試験（再服用又は追加服用後）							
浮動性めまい	0.8% (3/361 例)	3.1% (3/96 例)	6.3% (13/206 例)	7.2% (6/83 例)	6.8% (12/177 例)	4.1% (3/74 例)	12.5% (18/144 例)
錯感覚	0.8% (3/361 例)	1.0% (1/96 例)	1.0% (2/206 例)	6.0% (5/83 例)	1.7% (3/177 例)	0.0% (0/74 例)	4.2% (6/144 例)
悪心	0.6% (2/361 例)	2.1% (2/96 例)	1.5% (3/206 例)	2.4% (2/83 例)	1.1% (2/177 例)	1.4% (1/74 例)	0.7% (1/144 例)
疲労	0.3% (1/361 例)	1.0% (1/96 例)	1.5% (3/206 例)	3.6% (3/83 例)	0.6% (1/177 例)	0.0% (0/74 例)	2.1% (3/144 例)
傾眠	0.0% (0/361 例)	0.0% (0/96 例)	1.9% (4/206 例)	0.0% (0/83 例)	1.7% (3/177 例)	0.0% (0/74 例)	2.1% (3/144 例)
嘔吐	0.6% (2/361 例)	0.0% (0/96 例)	0.5% (1/206 例)	0.0% (0/83 例)	0.6% (1/177 例)	2.7% (2/74 例)	0.0% (0/144 例)
嗜眠	0.0% (0/361 例)	0.0% (0/96 例)	1.5% (3/206 例)	0.0% (0/83 例)	0.0% (0/177 例)	1.4% (1/74 例)	1.4% (2/144 例)
無力症	0.0% (0/361 例)	0.0% (0/96 例)	0.5% (1/206 例)	0.0% (0/83 例)	0.0% (0/177 例)	2.7% (2/74 例)	0.0% (0/144 例)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; NA = not applicable; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: An AE with the date/time of onset, or that worsens in intensity, at or within 48 hours after the time of dosing with a second dose of study drug is considered second-dose treatment-emergent.
Note: Subjects are counted only once within each system organ class and preferred term.

再服用又は追加服用した被験者での、再服用又は追加服用後の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合の詳細は第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.5 及び第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.5 に示す。

TEAE の発現までの時間及び持続時間（Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool）

Phase 3 pool のいずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった以下の TEAE（基本語）を common TEAE とし、本解析対象とした。また、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 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。

本解析の対象について、pool ごとに TEAE の開始時間及び終了時間が確認できた被験者での発現までの時間及び持続時間を評価した。

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

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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うち、筋力低下及び中枢神経系に起因する回転性めまいは全ラスミジタン群のみで認められた。回転性めまいについて、プラセボ群では 1 例に重症度が軽度の回転性めまいが認められたが、発現開始時間の情報がないため、発現までの時間及び持続時間の中央値の結果は得られなかった。

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。

Common TEAE とした 7 つの基本語、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいについて、群ごとの 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を以下に示す。

	発現までの時間の中央値					持続時間の中央値				
	プラセボ群 N = 1262	ラスミジタン全 50 mg 群 N = 654	ラスミジタン全 100 mg 群 N = 1265	ラスミジタン全 200 mg 群 N = 1258	全ラスミジタン群 N = 3177	プラセボ群 N = 1262	ラスミジタン全 50 mg 群 N = 654	ラスミジタン全 100 mg 群 N = 1265	ラスミジタン全 200 mg 群 N = 1258	全ラスミジタン群 N = 3177
浮動性めまい	0.60 時間	1.00 時間	0.60 時間	0.60 時間	0.60 時間	1.45 時間	2.00 時間	1.50 時間	2.00 時間	2.00 時間
錯感覚	2.00 時間	0.60 時間	0.50 時間	0.50 時間	0.50 時間	2.00 時間	1.50 時間	1.00 時間	1.00 時間	1.00 時間
傾眠	0.65 時間	0.75 時間	0.70 時間	0.65 時間	0.70 時間	3.10 時間	2.85 時間	3.80 時間	4.00 時間	3.90 時間
悪心	0.90 時間	0.90 時間	0.80 時間	0.70 時間	0.80 時間	4.70 時間	2.00 時間	2.00 時間	4.00 時間	3.00 時間
疲労	1.40 時間	1.00 時間	1.05 時間	0.80 時間	0.85 時間	9.00 時間	6.00 時間	4.75 時間	3.00 時間	4.75 時間
感覚鈍麻	5.20 時間	0.95 時間	0.50 時間	0.50 時間	0.50 時間	2.50 時間	68.25 時間[c]	1.25 時間	2.00 時間	1.50 時間
筋力低下	NA[a]	0.80 時間	0.65 時間	0.60 時間	0.60 時間	NA[a]	0.80 時間	1.75 時間	1.00 時間	1.25 時間
回転性めまい	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	0.50 時間	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	4.00 時間
中枢神経系に起因する回転性めまい	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[b]	0.30 時間	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[b]	1.60 時間

Abbreviation: N = number of patients in the analysis population; NA = not applicable

[a] 該当例なし

[b] 該当例はあったが、発現までの時間及び持続時間の中央値の結果は得られなかった。

[c] 全 2 例、1 例では 2 時間、もう 1 例では 134.5 時間と報告された。

詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.6.10、Table ISS. 6.11 及び Integrated Summary of Safety 付録 Figure ISS.APP.6.1.に示す。

TEAE の持続時間についての事後解析（Krege et al. 2019）より、全ラスミジタン群での中央値（Q1 – Q3）は以下の通りであった。

- 浮動性めまい（基本語）：2.0 時間（0.8-4）
- 錯感覚（基本語）：1.0 時間（0.5 - 3）
- 傾眠（基本語）：3.9 時間（2 - 8.2）
- 疲労（基本語）：4.8 時間（2 - 10.5）
- 悪心（基本語）：3.0 時間（1.5 - 6.3）
- 筋力低下（基本語）：1.3 時間（0.8 - 4.0）
- 感覚鈍麻（基本語）：1.5 時間（0.6 - 4.8）

また、回転性めまい（基本語）の TEAE についての事後解析（Tepper et al. 2019）より、各群での回転性めまい（基本語）の TEAE の持続時間の中央値（Q1 – Q3）は以下の通りであった。

	プラセボ群 1/1262 例	**ラスミジタン全 50 mg 群** 2/654 例	**ラスミジタン全 100 mg 群** 11/1265 例	**ラスミジタン全 200 mg 群** 7/1258 例
持続時間の中央値（Q1-Q3）	NA[a]	74.5[b]	5.0 (4.0-5.5)	1.5 (1.3-2.0)

Abbreviations: Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
[a]該当例はあったが、持続時間の中央値の結果は得られなかった。
[b]1 例のみで 74.5 時間と報告された。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいについて、Phase 2/3 pool での TEAE の、初回の治験薬服用からの発現までの時間及び発現の持続時間は Phase 3 pool での結果と同様であった。

詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.35、Table ISS.APP.6.36 及び Integrated Summary of Safety 付録 Figure ISS.APP.6.1.に示す。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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までの時間の中央値について、All lasmiditan pool での結果は Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool での結果と同程度であった。持続時間の中央値も、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の結果と数値的に同程度である傾向が認められ、錯感覚（1.00 時間）で最も短く、傾眠と疲労（それぞれ 3.75 及び 5.10 時間）で長かった。

詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.6.13、Table ISS.6.14 及び Integrated Summary of Safety 付録 Figure ISS.APP.6.2.に示す。

<u>レジメンごとの TEAE の用量依存性</u>

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、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。

TEAE のクラスター分析

併合解析の Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool での有害事象について、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。

(1) Phase 3 pool

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（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS. 6.6 参照）。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）

N =安全性解析対象集団

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool で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 Phase 3 pool と同様であった。

基本語	プラセボ群 N=1347	全ラスミジタン群 N=3412
めまい（統合語）	3.0%（40 例）	17.1%（584 例）
錯感覚および異常感覚（HLT）	2.0%（27 例）	7.6%（258 例）
意識障害（統合語）	2.4%（32 例）	7.4%（252 例）
無力症（HLT）	1.0%（13 例）	7.1%（243 例）

N =安全性解析対象集団

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool で 1.5%以上に発現したクラスターを以下に示す。

- めまい（統合語）：23.0%（940/4081 例）
- 意識障害（統合語）：10.7%（438/4081 例）
- 無力症（HLT）：10.2%（418/4081 例）
- 錯感覚および異常感覚（HLT）：10.1%（411/4081 例）

- 協調運動障害（統合語）：2.2%（91/4081 例）
- 錐体外路症状（統合語）：1.8%（74/4081 例）

各 pool でのクラスター分析を以下に示す。

Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS. 6.6
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.19
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS. 6.7

累積服用量ごとの TEAE（Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool）

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool での有害事象について、累積服用量（プラセボ、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg）ごとの分析を行った。

- Phase 3 pool では、LAHJ 試験及び LAHK 試験での累積服用量を統合した。この 2 試験では再発治療又はレスキュー治療のために 2 回目の治験薬服用を許容し、累積服用量は無作為化された群及び被験者の追加服用の有無に依存した。
  例えば、ラスミジタン 100 mg/100 mg 群に無作為化された被験者では、以下の 2 通りが考えられる。
  - 1 回のみ服用した場合は累積服用量 100 mg
  - 2 回服用した場合は累積服用量 200 mg
- Phase 2/3 pool では、LAHO 試験での累積服用量（400 mg の単回服用を許容）を含めた。

(1) Phase 3 pool

全体で、1 件以上の TEAE が発現した被験者数及び被験者割合は、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 mg～400 mg では同程度であった。

累積服用量ごとの TEAE が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。

SOC 別の、累積服用量ごとの TEAE（基本語）を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.15 に示す。

(2) Phase 2/3 pool

全体で、1 件以上の TEAE が発現した被験者数及び被験者割合は、ラスミジタンの累積服用量に伴い増加した。

累積服用量ごとの TEAE が発現した被験者数及び被験者割合はプラセボで 194/1347 例（14.4%）、ラスミジタン累積服用量 50 mg で 171/530 例（32.3%）、100 mg で 450/1173 例（38.4%）、200 mg で 588/1406 例（41.8%）、400 mg で 160/373 例（42.9%）であった。

PT 別及び SOC 別の、累積服用量ごとの TEAE（基本語）を、それぞれ第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.20 及び Table ISS.APP.6.21 に示す。

2.7.4.2.1.2.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験（二重盲検期間）

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間の結果を示す。

二重盲検期間中の治療した発作回数を問わない TEAE

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 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 が発現した被験者割合とした。

TEAE

LAIJ 試験の二重盲検期間で、ラスミジタン 100 mg 群及び 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。

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。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。ラスミジタン群での回転性めまい（基本語）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。

二重盲検期間中の、治療した発作回数を問わない、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 を表 2.7.4.2-15 に示す。

表 2.7.4.2-15. 二重盲検期間中の治療した発作回数を問わない、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（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

			Control	
	LTN 100 mg (up to 4 attacks)	LTN 200 mg (up to 4 attacks)	LTN 50 mg (1 attack)	Placebo (up to 3 attacks)
Preferred Term, n (%)	N=485	N=486	N=323	N=500
Participants with at least 1 TEAE	328 (67.6)	351 (72.2)	55 (17.0)	162 (32.4)
浮動性めまい	154 (31.8)	182 (37.4)	19 (5.9)	32 (6.4)
錯感覚	70 (14.4)	93 (19.1)	7 (2.2)	15 (3.0)
悪心	54 (11.1)	70 (14.4)	4 (1.2)	27 (5.4)
疲労	52 (10.7)	72 (14.8)	6 (1.9)	14 (2.8)
傾眠	32 (6.6)	54 (11.1)	2 (0.6)	10 (2.0)
回転性めまい	44 (9.1)	47 (9.7)	3 (0.9)	4 (0.8)
無力症	22 (4.5)	30 (6.2)	2 (0.6)	2 (0.4)
筋力低下	22 (4.5)	29 (6.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
感覚鈍麻	23 (4.7)	16 (3.3)	3 (0.9)	4 (0.8)
嘔吐	11 (2.3)	18 (3.7)	1 (0.3)	11 (2.2)
異常感	9 (1.9)	19 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.2)
平衡障害	10 (2.1)	14 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
頭痛	9 (1.9)	9 (1.9)	0 (0.0)	7 (1.4)
上咽頭炎	8 (1.6)	8 (1.6)	2 (0.6)	7 (1.4)
振戦	9 (1.9)	12 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
動悸	12 (2.5)	7 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.6)
不安	6 (1.2)	10 (2.1)	1 (0.3)	3 (0.6)
不眠症	6 (1.2)	11 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.6)
注意力障害	7 (1.4)	11 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
上腹部痛	1 (0.2)	4 (0.8)	5 (1.5)	8 (1.6)
口内乾燥	6 (1.2)	11 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
四肢不快感	8 (1.6)	8 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
倦怠感	6 (1.2)	9 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
耳鳴	5 (1.0)	9 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道感染	8 (1.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)
霧視	5 (1.0)	9 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
勃起増強 [a]	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=82(LTN 100 mg), N=68(LTN 200 mg), N=47(LTN 50 mg), N=84(Placebo).
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

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、最も多く認められた事象は浮動性めまい（基本語）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）は錯感覚であった。

二重盲検期間中の、治療した発作回数を問わない、いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-16 に示す。

表 2.7.4.2-16. 二重盲検期間中の治療した発作回数を問わない、いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

			Control	
Preferred Term, n (%)	**LTN 100 mg N = 485**	**LTN 200 mg N = 486**	**LTN 50 mg N = 323**	**PBO N = 500**
Patients with ≥1 Related TEAE, n (%)	306 (63.1)	338 (69.5)	43 (13.3)	113 (22.6)
浮動性めまい	147 (30.3)	178 (36.6)	19 (5.9)	28 (5.6)
錯感覚	69 (14.2)	93 (19.1)	7 (2.2)	14 (2.8)
悪心	51 (10.5)	68 (14.0)	4 (1.2)	20 (4.0)
疲労	51 (10.5)	67 (13.8)	6 (1.9)	13 (2.6)
回転性めまい	41 (8.5)	47 (9.7)	3 (0.9)	4 (0.8)
傾眠	32 (6.6)	53 (10.9)	2 (0.6)	10 (2.0)
感覚鈍麻	23 (4.7)	16 (3.3)	3 (0.9)	4 (0.8)
無力症	21 (4.3)	30 (6.2)	1 (0.3)	1 (0.2)
筋力低下	21 (4.3)	29 (6.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
動悸	12 (2.5)	6 (1.2)	0 (0.0)	3 (0.6)
平衡障害	10 (2.1)	13 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
嘔吐	9 (1.9)	14 (2.9)	1 (0.3)	6 (1.2)
異常感	8 (1.6)	19 (3.9)	1 (0.3)	1 (0.2)
振戦	8 (1.6)	12 (2.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
四肢不快感	8 (1.6)	7 (1.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
口内乾燥	6 (1.2)	11 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
注意力障害	6 (1.2)	10 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
不眠症	6 (1.2)	9 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)
倦怠感	6 (1.2)	9 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.4)
霧視	5 (1.0)	9 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	4 (0.8)	9 (1.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
耳鳴	3 (0.6)	9 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.2)
勃起増強 [a]	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Denominator adjusted because gender-specific event for males: N=82(LTN 100 mg), N=68(LTN 200 mg), N=47(LTN 50 mg), N=84(Placebo).

Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

二重盲検期間中の初回発作治療時の TEAE

本セクションでは二重盲検期間中の初回の片頭痛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の片頭痛発作治療時に、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）は、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中の初回の片頭痛発作治療時に、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。

二重盲検期間中の初回の片頭痛発作治療時に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 を表 2.7.4.2-17 に示す。

表 2.7.4.2-17. 二重盲検期間の初回の片頭痛発作治療時に認められた、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（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

Preferred Term, n (%)	LTN 100 mg N=485	LTN 200 mg N=486	Placebo N=500
Participants with at least 1 TEAE	257 (53.0)	297 (61.1)	112 (22.4)
浮動性めまい	108 (22.3)	129 (26.5)	23 (4.6)
錯感覚	39 (8.0)	62 (12.8)	9 (1.8)
悪心	31 (6.4)	49 (10.1)	19 (3.8)
疲労	37 (7.6)	46 (9.5)	9 (1.8)
傾眠	20 (4.1)	37 (7.6)	7 (1.4)
回転性めまい	24 (4.9)	33 (6.8)	1 (0.2)
筋力低下	16 (3.3)	22 (4.5)	2 (0.4)
無力症	14 (2.9)	23 (4.7)	1 (0.2)
感覚鈍麻	18 (3.7)	9 (1.9)	3 (0.6)
異常感	8 (1.6)	13 (2.7)	0 (0.0)
嘔吐	5 (1.0)	9 (1.9)	6 (1.2)
平衡障害	3 (0.6)	9 (1.9)	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

二重盲検期間中の初回の片頭痛発作治療時に認められた TEAE の結果を以下に示す。

二重盲検期間中の初回の片頭痛発作治療時に認められた TEAE の最大重症度の要約	表 2.7.4.7-4.
治験薬との因果関係別の二重盲検期間中の初回の片頭痛発作治療時に認められた TEAE の要約	表 2.7.4.7-5.

<u>二重盲検期間中のその他の TEAE の解析</u>

治療した発作回ごとの TEAE の発現割合

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の TEAE が 1 件以上発現した被験者割合（TEAE の発現割合）は初回の片頭痛発作治療時に最も高かった。2、3 及び 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。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 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に最も高かった。

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。

二重盲検期間中にいずれかのラスミジタン群で 5%以上に認められた TEAE（基本語）の発作回ごとの発現割合を表 2.7.4.2-18 に、二重盲検期間中に片頭痛発作を 4 回治療した被験者における、二重盲検期間中にいずれかのラスミジタン群で 5%以上に認められた TEAE（基本語）の発作回ごとの発現割合を表 2.7.4.2-19 に示す。

表 2.7.4.2-18. 二重盲検期間中にいずれかのラスミジタン群で 5%以上に認められた TEAE（基本語）の発作回ごとの発現割合（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

Preferred Term, n (%)	First Treated Migraine N = 485	Second Treated Migraine N = 413	Third Treated Migraine N = 329	Fourth Treated Migraine N = 253
LTN 100 mg				
Participants with at least 1 TEAE	257 (53.0)	151 (36.6)	107 (32.5)	81 (32.0)
浮動性めまい	108 (22.3)	55 (13.3)	30 (9.1)	28 (11.1)
錯感覚	39 (8.0)	29 (7.0)	21 (6.4)	11 (4.3)
悪心	31 (6.4)	15 (3.6)	7 (2.1)	13 (5.1)
疲労	37 (7.6)	16 (3.9)	11 (3.3)	9 (3.6)
傾眠	20 (4.1)	16 (3.9)	8 (2.4)	3 (1.2)
回転性めまい	24 (4.9)	16 (3.9)	15 (4.6)	11 (4.3)
無力症	14 (2.9)	8 (1.9)	3 (0.9)	6 (2.4)
筋力低下	16 (3.3)	11 (2.7)	3 (0.9)	2 (0.8)
LTN 200 mg				
Participants with at least 1 TEAE	297 (61.1)	190 (48.0)	123 (39.3)	80 (33.2)
浮動性めまい	129 (26.5)	81 (20.5)	63 (20.1)	40 (16.6)
錯感覚	62 (12.8)	49 (12.4)	29 (9.3)	21 (8.7)
悪心	49 (10.1)	25 (6.3)	14 (4.5)	11 (4.6)
疲労	46 (9.5)	26 (6.6)	19 (6.1)	11 (4.6)
傾眠	37 (7.6)	22 (5.6)	16 (5.1)	7 (2.9)
回転性めまい	33 (6.8)	22 (5.6)	13 (4.2)	10 (4.1)
無力症	23 (4.7)	15 (3.8)	7 (2.2)	4 (1.7)
筋力低下	22 (4.5)	11 (2.8)	7 (2.2)	3 (1.2)
Placebo				
Preferred Term, n (%)	First Treated Migraine N = 500	Second Treated Migraine N = 438	Third or Fourth Treated Migraine N = 317	
Participants with at least 1 TEAE	112 (22.4)	61 (13.9)	28 (8.8)	
浮動性めまい	23 (4.6)	8 (1.8)	8 (2.5)	
錯感覚	9 (1.8)	3 (0.7)	4 (1.3)	
悪心	19 (3.8)	9 (2.1)	3 (0.9)	
疲労	9 (1.8)	4 (0.9)	2 (0.6)	
傾眠	7 (1.4)	3 (0.7)	0	
回転性めまい	1 (0.2)	3 (0.7)	0	
無力症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	
筋力低下	2 (0.4)	0	1 (0.3)	

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

表 2.7.4.2-19. 二重盲検期間中に片頭痛発作を 4 回治療した被験者における、二重盲検期間中にいずれかのラスミジタン群で 5%以上に認められた TEAE（基本語）の発作回ごとの発現割合（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

	LTN 100 mg			
Preferred Term, n (%)	First Treated Migraine N=253	Second Treated Migraine N=253	Third Treated Migraine N=253	Fourth Treated Migraine N=253
Participants with at least 1 TEAE	**126 (49.8)**	**86 (34.0)**	**78 (30.8)**	**81 (32.0)**
浮動性めまい	50 (19.8)	30 (11.9)	25 (9.9)	28 (11.1)
錯感覚	18 (7.1)	18 (7.1)	14 (5.5)	11 (4.3)
悪心	10 (4.0)	8 (3.2)	5 (2.0)	13 (5.1)
疲労	18 (7.1)	7 (2.8)	7 (2.8)	9 (3.6)
傾眠	11 (4.3)	9 (3.6)	5 (2.0)	3 (1.2)
回転性めまい	13 (5.1)	9 (3.6)	10 (4.0)	11 (4.3)
無力症	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (0.4)	6 (2.4)
筋力低下	9 (3.6)	6 (2.4)	3 (1.2)	2 (0.8)
	LTN 200 mg			
Preferred Term, n (%)	First Treated Migraine N=241	Second Treated Migraine N=241	Third Treated Migraine N=241	Fourth Treated Migraine N=241
Participants with at least 1 TEAE	**132 (54.8)**	**110 (45.6)**	**92 (38.2)**	**80 (33.2)**
浮動性めまい	60 (24.9)	49 (20.3)	48 (19.9)	40 (16.6)
錯感覚	26 (10.8)	25 (10.4)	22 (9.1)	21 (8.7)
悪心	17 (7.1)	18 (7.5)	11 (4.6)	11 (4.6)
疲労	19 (7.9)	11 (4.6)	15 (6.2)	11 (4.6)
傾眠	18 (7.5)	9 (3.7)	11 (4.6)	7 (2.9)
回転性めまい	13 (5.4)	9 (3.7)	6 (2.5)	10 (4.1)
無力症	12 (5.0)	12 (5.0)	7 (2.9)	4 (1.7)
筋力低下	9 (3.7)	5 (2.1)	3 (1.2)	3 (1.2)
	Placebo			
Preferred Term, n (%)	First Treated Migraine N=266	Second Treated Migraine N=266	Third or Fourth Treated Migraine N=266	
Participants with at least 1 TEAE	**51 (19.2)**	**37 (13.9)**	**27 (10.2)**	
浮動性めまい	13 (4.9)	5 (1.9)	7 (2.6)	
錯感覚	6 (2.3)	2 (0.8)	4 (1.5)	
悪心	3 (1.1)	5 (1.9)	2 (0.8)	
疲労	4 (1.5)	4 (1.5)	2 (0.8)	
傾眠	1 (0.4)	3 (1.1)	0	
回転性めまい	0	2 (0.8)	0	
無力症	0	1 (0.4)	0	
筋力低下	2 (0.8)	0	1 (0.4)	

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.2.1.2.3 長期安全性試験（LAHL 試験及び LAIJ 試験の非盲検期間）

LAHL 試験の IDB での結果

IDB での長期安全性の結果を以下に示す。長期安全性は、長期試験である 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解析した。なお、このカットオフ時点までのデータを米国での承認申請に使用した。

TEAE

LAHL 試験の安全性解析対象集団で、いずれかの群で試験期間中に 1 件以上の TEAE（基本語）を発現した被験者の割合が 2%以上であった TEAE（基本語）を以下に示す。

	ラスミジタン 100 mg 群 N=963	ラスミジタン 200 mg 群 N=1015
浮動性めまい	15.8%（152 例）	21.3%（216 例）
傾眠	7.8%（75 例）	9.3%（94 例）
錯感覚	5.3%（51 例）	8.3%（84 例）
疲労	4.7%（45 例）	6.2%（63 例）
悪心	4.2%（40 例）	5.2%（53 例）
無力症	1.6%（15 例）	2.4%（24 例）
感覚鈍麻	1.3%（13 例）	2.1%（21 例）
回転性めまい	1.0%（10 例）	2.4%（24 例）
嗜眠	2.0%（19 例）	1.3%（13 例）

N =安全性解析対象集団

浮動性めまいは全体で 18.6%（368/1978 例）の被験者に 1 件以上認められたが、浮動性めまいが発現した片頭痛発作は全片頭痛発作の 4.4%であった。

治療した片頭痛発作は全体で 19058 回で、このうち 2430 回（12.8%）は TEAE が 1 件以上発現した片頭痛発作であった。TEAE が 1 件以上発現した片頭痛発作の発現割合は、ラスミジタン 200 mg 群［15.1%（1426 回）］と比較して 100 mg 群［10.5%（1004 回）］で低かった。

再服用/追加服用の有無及び片頭痛発作回数ごとの TEAE

追加服用/再服用の有無（常時初回服用のみ、常時再服用又は追加服用した、状況により初回服用のみもしくは再服用又は追加服用した）及び治療した片頭痛発作（1 回目、2～5 回目、6 回目以降）ごとに、TEAE の発現割合を解析した。ある被験者で、ある TEAE が一度発現してから回復し、再度発現が認められた場合は、その TEAE の初回の発現時のみを集計した。

ラスミジタン 100 mg 群に割り付けられた被験者での、再服用/追加服用の有無及び治療した片頭痛発作ごとの TEAE の発現割合を以下に示す。

	1 回目の 片頭痛発作	2～5 回目の 片頭痛発作	6 回目以降の 片頭痛発作
常時初回服用のみの被験者	27.6%（84/304 例）	15.5%（35/226 例）	3.0%（3/100 例）
常時再服用又は追加服用した被験者	24.3%（28/115 例）	17.8%（13/73 例）	13.8%（4/29 例）
状況により初回服用のみもしくは追加服用又は再服用した被験者	27.9%（152/544 例）	21.8%（114/523 例）	17.8%（61/343 例）

ラスミジタン 200 mg 群に割り付けられた被験者での、再服用/追加服用の有無及び治療した片頭痛発作ごとの TEAE の発現割合を以下に示す。

	1回目の片頭痛発作	2～5回目の片頭痛発作	6回目以降の片頭痛発作
常時初回服用のみの被験者	35.9%（138/384 例）	16.9%（50/295 例）	12.3%（16/130 例）
常時再服用又は追加服用した被験者	41.1%（30/73 例）	21.1%（8/38 例）	6.3%（1/16 例）
状況により初回服用のみもしくは追加服用又は再服用した被験者	35.5%（198/558 例）	22.3%（118/529 例）	17.9%（56/313 例）

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。

TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）

TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）を評価した。

全ラスミジタン群、ラスミジタン 100 mg 群及びラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）を以下に示す。

	1回目の片頭痛発作	2～5回目の片頭痛発作	6回目以降の片頭痛発作
全ラスミジタン群での TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）	69202.01 人/1000 人年	13913.85 人/1000 人年	4523.02 人/1000 人年
ラスミジタン 100 mg 群での TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）	55954.48 人/1000 人年	12078.83 人/1000 人年	4377.12 人/1000 人年
ラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）	83170.34 人/1000 人年	15790.17 人/1000 人年	4683.69 人/1000 人年

TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）は、2～5 回目及び 6 回目以降の片頭痛発作に対する治療後と比較して、初回の片頭痛発作に対する治療後で高かった。また、治療した片頭痛発作を問わない TEAE の発現率（1000 人年あたりの TEAE を 1 件発現した人数）ラスミジタン 100 mg 群（13413.69 人/1000 人年）と比較して 200 mg 群（18634.27 人/1000 人年）で高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.58 参照）。

AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）

AE の発現件数（発現した AE 数及び再発した AE 数）をリスク人時間で除した AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）を評価した。リスク人時間を、treatment-emergent、intermediate、remote の 3 つの期間別に算出した（第 2.7.4.1.1.2.6 項参照）。片頭痛発作回数を問わない AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.59 に示す。

AE の発現率は intermediate 及び remote 期間と比較して treatment-emergent 期間で高く、ラスミジタン 100 mg 群と比較して 200 mg 群で高かった。

1 回目の片頭痛発作、2～5 回目の片頭痛発作及び 6 回目以降の片頭痛発作での AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）をそれぞれ第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.60、Table ISS.APP.6.61 及び Table ISS.APP.6.62 に示す。AE の発現率（1000 人年あたり

の発現件数）は、2～5 回目の片頭痛発作及び 6 回目以降の片頭痛発作と比較して、1 回目の片頭痛発作で高かった。

IDB での長期安全性の結果の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 6.2.8 参照。

LAHL 試験の最終カットオフ時点までの安全性結果（個別試験結果）

最終カットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの LAHL 試験全体の安全性の結果を以下に示す（結果の詳細は第 2.7.6.26 項及び第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺参照）。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。

いずれかの群で試験期間中に 1 件以上の TEAE（基本語）を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、これらの事象を 1 件以上発現した被験者の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。

Preferred Term	ラスミジタン 100 mg N=991	ラスミジタン 200 mg N=1039	All Patients N=2030
Patients with at least 1 TEAE, n (%)	447 (45.1%)	545 (52.5%)	992 (48.9%)
浮動性めまい	156 (15.7%)	220 (21.2%)	376 (18.5%)
傾眠	77 (7.8%)	95 (9.1%)	172 (8.5%)
錯感覚	53 (5.3%)	86 (8.3%)	139 (6.8%)
疲労	47 (4.7%)	64 (6.2%)	111 (5.5%)
悪心	39 (3.9%)	55 (5.3%)	94 (4.6%)
無力症	15 (1.5%)	24 (2.3%)	39 (1.9%)
感覚鈍麻	13 (1.3%)	21 (2.0%)	34 (1.7%)
回転性めまい	10 (1.0%)	24 (2.3%)	34 (1.7%)
嗜眠	20 (2.0%)	14 (1.3%)	34 (1.7%)

Abbreviations: AE(s) = adverse event(s); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients with TEAE(s); TEAE(s) = treatment-emergent adverse event(s).

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 が 1 件以上発現した被験者の割合、及びいずれかの群で 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）の発現割合を以下に示す。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、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でも、発作回数を経るごとに TEAE の発現件数は減少した。

ラスミジタン 100 mg								
Preferred Term	**1st Migraine N=991**	**2nd Migraine N=866**	**3rd Migraine N=759**	**4th Migraine N=674**	**5th Migraine N=615**	**10th Migraine N=368**	**15th Migraine N=226**	**20th Migraine N=147**
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	244 (24.6%)	134 (15.5%)	107 (14.1%)	74 (11.0%)	68 (11.1%)	26 (7.1%)	11 (4.9%)	9 (6.1%)
浮動性めまい	83 (8.4%)	48 (5.5%)	33 (4.3%)	24 (3.6%)	22 (3.6%)	5 (1.4%)	2 (0.9%)	3 (2.0%)
傾眠	42 (4.2%)	27 (3.1%)	20 (2.6%)	6 (0.9%)	6 (1.0%)	6 (1.6%)	2 (0.9%)	0
錯感覚	31 (3.1%)	10 (1.2%)	12 (1.6%)	3 (0.4%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0
疲労	26 (2.6%)	16 (1.8%)	13 (1.7%)	10 (1.5%)	5 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
悪心	15 (1.5%)	7 (0.8%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	0	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0
無力症	8 (0.8%)	4 (0.5%)	4 (0.5%)	5 (0.7%)	4 (0.7%)	0	1 (0.4%)	0
感覚鈍麻	9 (0.9%)	1 (0.1%)	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0	0
回転性めまい	5 (0.5%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0
嗜眠	9 (0.9%)	3 (0.3%)	6 (0.8%)	3 (0.4%)	6 (1.0%)	1 (0.3%)	0	0
ラスミジタン 200 mg								
Preferred Term	**1st Migraine N=1039**	**2nd Migraine N=915**	**3rd Migraine N=807**	**4th Migraine N=702**	**5th Migraine N=624**	**10th Migraine N=348**	**15th Migraine N=206**	**20th Migraine N=135**
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	339 (32.6%)	209 (22.8%)	152 (18.8%)	110 (15.7%)	88 (14.1%)	44 (12.6%)	20 (9.7%)	11 (8.1%)
浮動性めまい	124 (11.9%)	88 (9.6%)	63 (7.8%)	41 (5.8%)	28 (4.5%)	16 (4.6%)	7 (3.4%)	3 (2.2%)
傾眠	66 (6.4%)	39 (4.3%)	19 (2.4%)	14 (2.0%)	11 (1.8%)	6 (1.7%)	3 (1.5%)	2 (1.5%)
錯感覚	55 (5.3%)	29 (3.2%)	21 (2.6%)	13 (1.9%)	17 (2.7%)	8 (2.3%)	6 (2.9%)	3 (2.2%)
疲労	37 (3.6%)	24 (2.6%)	13 (1.6%)	11 (1.6%)	7 (1.1%)	4 (1.1%)	2 (1.0%)	2 (1.5%)
悪心	31 (3.0%)	13 (1.4%)	9 (1.1%)	6 (0.9%)	8 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	0
無力症	14 (1.3%)	6 (0.7%)	5 (0.6%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	2 (1.0%)	0
感覚鈍麻	14 (1.3%)	2 (0.2%)	4 (0.5%)	2 (0.3%)	3 (0.5%)	0	0	0
回転性めまい	15 (1.4%)	5 (0.5%)	6 (0.7%)	7 (1.0%)	3 (0.5%)	2 (0.6%)	0	0
嗜眠	6 (0.6%)	7 (0.8%)	7 (0.9%)	5 (0.7%)	3 (0.5%)	0	0	0

Abbreviations: N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients with TEAE(s); TEAE(s) = treatment-emergent adverse event(s).

LAIJ 試験の非盲検期間中の 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に 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（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）を以下に示す。

- 浮動性めまい：27.4%（110/401 例）
- 錯感覚：12.7%（51/401 例）
- 疲労：10.2%（41/401 例）
- 悪心：8.5%（34/401 例）
- 回転性めまい：8.0%（32/401 例）
- 傾眠：7.2%（29/401 例）
- 無力症：5.2%（21/401 例）
- 平衡障害：3.2%（13/401 例）
- 頭痛：3.0%（12/401 例）
- 感覚鈍麻：2.5%（10/401 例）
- 嘔吐：2.5%（10/401 例）
- 不眠症：2.2%（9/401 例）
- 不安：1.7%（7/401 例）

- 四肢不快感：1.7%（7/401 例）
- 動悸：1.7%（7/401 例）
- 耳鳴：1.7%（7/401 例）
- 嗜眠：1.5%（6/401 例）
- 筋力低下：1.5%（6/401 例）
- 尿路感染：1.5%（6/401 例）

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。

非盲検期間中の治療した発作回ごとの TEAE が 1 件以上発現した被験者割合について、初回の片頭痛発作治療時（40.1%）では、4 回目の片頭痛発作治療時（28.7%）と比較して高かった。非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。LAIJ 試験の非盲検期間中の発作回ごとの TEAE（基本語）の発現割合を表 2.7.4.7-6.に、非盲検期間中に片頭痛発作を 4 回治療した被験者における、非盲検期間中の発作回ごとの TEAE（基本語）の発現割合を表 2.7.4.7-7.に示す。

LAIJ 試験の非盲検期間中に認められた TEAE の結果を以下に示す。

非盲検期間中の TEAE の要約	表 2.7.4.7-8.
非盲検期間中の TEAE の最大重症度の要約	表 2.7.4.7-9.
治験薬との因果関係別の非盲検期間中の TEAE の要約	表 2.7.4.7-10.

2.7.4.2.1.2.4 国内第 2 相試験 LAIH 試験

TEAE

LAIH 試験で、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）はラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：23.4%（50/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：50.6%（44/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：70.7%（147/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：80.8%（147/182 例）

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 を表 2.7.4.2-20 に示す。

表 2.7.4.2-20. 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（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Preferred Term	Placebo N = 214	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	LTN All N = 477
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	50 (23.4)	44 (50.6)	147 (70.7)	147 (80.8)	338 (70.9)
浮動性めまい	7 (3.3)	18 (20.7)	79 (38.0)	91 (50.0)	188 (39.4)
傾眠	11 (5.1)	7 (8.0)	44 (21.2)	41 (22.5)	92 (19.3)
倦怠感	3 (1.4)	6 (6.9)	23 (11.1)	21 (11.5)	50 (10.5)
無力症	1 (0.5)	5 (5.7)	14 (6.7)	18 (9.9)	37 (7.8)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.1)	12 (5.8)	24 (13.2)	37 (7.8)
悪心	5 (2.3)	3 (3.4)	11 (5.3)	16 (8.8)	30 (6.3)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.1)	11 (5.3)	7 (3.8)	19 (4.0)
動悸	3 (1.4)	4 (4.6)	9 (4.3)	4 (2.2)	17 (3.6)
回転性めまい	1 (0.5)	4 (4.6)	5 (2.4)	7 (3.8)	16 (3.4)
下痢	5 (2.3)	1 (1.1)	7 (3.4)	5 (2.7)	13 (2.7)
疲労	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.4)	7 (3.8)	13 (2.7)
異常感	0 (0.0)	1 (1.1)	7 (3.4)	3 (1.6)	11 (2.3)
嘔吐	2 (0.9)	1 (1.1)	5 (2.4)	2 (1.1)	8 (1.7)
悪寒	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.9)	3 (1.6)	7 (1.5)
食欲減退	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.0)	4 (2.2)	7 (1.5)
体位性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (1.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.6)	5 (1.0)
上咽頭炎	2 (0.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.8)
ほてり	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	3 (0.6)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An AE with the time of onset on or within 48 hours after a dose of study drug, or an event that worsens in intensity in that period, is considered a TEAE.
Patients are counted only once within each preferred term. AEs coded using MedDRA Version 23.0.

TEAE の重症度

本試験で認められた TEAE の最大重症度はほとんどが軽度であった。重症度が高度の TEAE はラスミジタン 200 mg 群の 1 例のみに認められた。LAIH 試験の最大重症度別の TEAE を発現した被験者割合を表 2.7.4.2-21 に示す。

表 2.7.4.2-21. 最大重症度別の TEAE を発現した被験者割合（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

群	軽度	中等度	高度
Placebo	22.4% (48/214 例)	0.9 % (2/214 例)	0.0% (0/214 例)
LTN 50 mg	46.0% (40/87 例)	4.6% (4/87 例)	0.0% (0/87 例)
LTN 100 mg	63.0% (131/208 例)	7.7% (16/208 例)	0.0% (0/208 例)
LTN 200 mg	68.1 % (124/182 例)	12.1% (22/182 例)	0.5% (1/182 例)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; TEAE = treatment-emergent adverse event.

また、LAIH 試験で 1 件以上の TEAE が認められた被験者での TEAE の最大重症度の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

表 2.7.4.2-22. 1 件以上の TEAE が認められた被験者での TEAE の最大重症度の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Severity of TEAEs, n (%) [a]	Placebo N =214	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	LTN All N= 477
Participants >=1 TEAE	**50**	**44**	**147**	**147**	**338**
Mild	48 (96.0)	40 (90.9)	131 (89.1)	124 (84.4)	295 (87.3)
Moderate	2 (4.0)	4 (9.1)	16 (10.9)	22 (15.0)	42 (12.4)
Severe	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Number of participants with 1 or more TEAEs were used as a denominator.

ラスミジタン 200 mg 群の 1 例で認められた重症度が高度であった事象は浮動性めまい、傾眠、倦怠感及び頭痛であった。本被験者でのこれらの事象の発現までの時間及び持続時間を以下に示す。

基本語	発現までの時間	持続時間
浮動性めまい	0.5 時間	2.5 時間
傾眠	0.5 時間	2.5 時間
倦怠感	0.5 時間	2.5 時間
頭痛	9.0 時間	16.5 時間

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

最も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事象は傾眠であった。

いずれかのラスミジタン群で 1.5%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 2.7.4.2-23 に示す。

表 2.7.4.2-23. いずれかのラスミジタン群で 1.5%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Preferred Term	Placebo N = 214	LTN 50 mg N = 87	LTN 100 mg N = 208	LTN 200 mg N = 182	LTN All N = 477
Patients with ≥1 Related TEAE, n (%)	31 (14.5)	41 (47.1)	134 (64.4)	146 (80.2)	321 (67.3)
浮動性めまい	6 (2.8)	18 (20.7)	76 (36.5)	89 (48.9)	183 (38.4)
傾眠	11 (5.1)	7 (8.0)	43 (20.7)	40 (22.0)	90 (18.9)
倦怠感	2 (0.9)	6 (6.9)	23 (11.1)	21 (11.5)	50 (10.5)
無力症	1 (0.5)	5 (5.7)	13 (6.3)	18 (9.9)	36 (7.5)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (1.1)	10 (4.8)	22 (12.1)	33 (6.9)
悪心	4 (1.9)	2 (2.3)	10 (4.8)	15 (8.2)	27 (5.7)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.1)	10 (4.8)	7 (3.8)	18 (3.8)
動悸	3 (1.4)	4 (4.6)	8 (3.8)	4 (2.2)	16 (3.4)
回転性めまい	1 (0.5)	4 (4.6)	5 (2.4)	7 (3.8)	16 (3.4)
疲労	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.4)	6 (3.3)	12 (2.5)
下痢	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (2.4)	5 (2.7)	11 (2.3)
異常感	0 (0.0)	1 (1.1)	6 (2.9)	3 (1.6)	10 (2.1)
悪寒	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.9)	3 (1.6)	7 (1.5)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	4 (2.2)	6 (1.3)
嘔吐	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (1.9)	2 (1.1)	6 (1.3)
体位性めまい	0 (0.0)	2 (2.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	5 (1.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	3 (1.6)	5 (1.0)

Abbreviation: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each treatment group; TEAE = treatment-emergent adverse event.
An AE with the time of onset on or within 48 hours after a dose of study drug, or an event that worsens in intensity within 48 hours of a dose of study drug is considered a TEAE.
Patients are counted only once within each preferred term. AEs coded using MedDRA Version 23.0.

浮動性めまい（基本語）、回転性めまい（統合語）及びその他の TEAE の発現までの時間及び持続時間

本セクションでは TEAE の開始時間及び終了時間が欠測の場合に、補完した発現までの時間及び持続時間の結果を示す。

浮動性めまい（基本語）、回転性めまい（統合語）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、発現までの時間及び持続時間の中央値を以下に示す。

	発現までの時間の中央値(Q1-Q3)				
	プラセボ群 N = 214	ラスミジタン 50 mg 群 N = 87	ラスミジタン 100 mg 群 N = 208	ラスミジタン 200 mg 群 N = 182	全ラスミジタン群 N = 477
浮動性めまい	1.0 時間 (0.4 - 1.6)	0.9 時間 (0.3 – 1.7)	0.7 時間 (0.5 – 0.9)	0.6 時間 (0.5 – 1.0)	0.6 時間 (0.5 – 1.0)
回転性めまい	11.5 時間 [a] (11.5 - 11.5)	1.4 時間 (0.9 – 3.2)	0.5 時間 (0.5 – 0.8)	0.5 時間 (0.1 – 0.8)	0.6 時間 (0.5 – 1.2)
傾眠	1.0 時間 (0.5 – 2.0)	1.6 時間 (0.9 – 2.2)	0.9 時間 (0.5 – 1.6)	0.8 時間 (0.5 – 1.4)	0.9 時間 (0.5 – 1.6)
倦怠感	3.3 時間 (0.5 – 11.8)	0.5 時間 (0.0 – 4.1)	0.7 時間 (0.4 – 1.6)	1.0 時間 (0.5 – 1.8)	0.9 時間 (0.5 – 1.7)
	持続時間の中央値(Q1-Q3)				
	プラセボ群 N = 214	ラスミジタン全 50 mg 群 N = 87	ラスミジタン 100 mg 群 N = 208	ラスミジタン 200 mg 群 N = 182	全ラスミジタン群 N = 477
浮動性めまい	1.5 時間 (0.4 – 2.0)	1.5 時間 (1.0 – 2.8)	3.0 時間 (1.2 – 4.1)	2.6 時間 (1.5 – 4.7)	2.5 時間 (1.1 – 4.3)
回転性めまい	100.0 時間 [a] (100.0 – 100.0)	3.4 時間 (1.7 – 4.5)	3.3 時間 (1.0 – 5.7)	6.0 時間 (2.4 – 10.0)	4.3 時間 (1.8 – 7.3)
傾眠	2.0 時間 (1.0 – 5.5)	3.0 時間 (2.0 – 3.5)	3.5 時間 (2.0 – 6.6)	3.2 時間 (2.0 – 5.0)	3.3 時間 (2.0 – 5.8)
倦怠感	8.5 時間 (3.3 – 16.0)	3.8 時間 (3.7 – 6.5)	2.9 時間 (1.4 – 5.4)	5.8 時間 (2.5 – 12.5)	3.6 時間 (1.5 – 8.0)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population, Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.
[a]1 例のみで発現した。発現までの時間は 11.5 時間、持続時間は 100.0 時間と報告された。

浮動性めまい（基本語）

浮動性めまい（基本語）の発現までの時間の中央値はプラセボ群と比較してラスミジタン群で短かった。

浮動性めまい（基本語）の持続時間の中央値はプラセボ群と比較してラスミジタン 100 及び 200 mg 群で長かった。ラスミジタン 50 mg 群ではプラセボ群と同程度であった。

全ラスミジタン群で浮動性めまい（基本語）が認められた被験者のうち、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割合（60.6%）は、プラセボ群（42.9%）と比較して高かった（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table.12.7.）。

回転性めまい（統合語）

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
- 頚原性回転性めまい
- 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

回転性めまい（基本語）の発現割合はいずれの群でも低く、ラスミジタンの用量群間で発現割合は同程度であった（表 2.7.4.2-20）。

浮動性めまい（基本語）、回転性めまい（統合語）及びその他の TEAE の発現までの時間及び持続時間の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.1.4.及び Table LAIH.12.7.～10.参照。

Post-dose AE

LAIH 試験で、1 件以上の Post-dose AE が発現した被験者割合は TEAE の発現割合と同程度であった。また、ラスミジタンの用量依存的に増加した。

- プラセボ群：33.6%（72/214 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：57.5%（50/87 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：73.1%（152/208 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：82.4%（150/182 例）

2.7.4.2.1.2.5 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果）

AE

1 件以上の AE が発現した被験者割合（AE の発現割合）は、プラセボ群と比較してラスミジタン 5 mg 群を除くいずれのラスミジタン群でも高かった。

- プラセボ群：42.9%（18/42 例）
- ラスミジタン 2.5 mg 群：50.0%（2/4 例）
- ラスミジタン 5 mg 群：25.0%（3/12 例）
- ラスミジタン 10 mg 群：70.8%（17/24 例）
- ラスミジタン 20 mg 群：67.9%（19/28 例）
- ラスミジタン 30 mg 群：81.3%（13/16 例）
- ラスミジタン 45 mg 群：75.0%（3/4 例）

プラセボ群又は全ラスミジタン群で発現割合が 5%以上であった AE を表 2.7.4.2-24 に示す。

なお、錯感覚は錯感覚（基本語）、口の錯感覚（基本語）、注入部位異常感覚（基本語）及び蟻走感（基本語）の複合として報告されたため、表中でも複合として示す。

表 2.7.4.2-24.プラセボ群又は全ラスミジタン群で発現割合が 5%以上であった AE（LAHM 試験）

	Number (%) of patient							
		Lasmiditan						
Preferred term (MedDRA)	**Placebo (N = 42)**	**2.5 mg (N = 4)**	**5 mg (N = 12)**	**10 mg (N = 24)**	**20 mg (N = 28)**	**30 mg (N = 16)**	**45 mg (N = 4)**	**Total Lasmiditan (N = 88)**
浮動性めまい	6 (14.3)	2 (50.0)	1 (8.3)	8 (33.3)	7 (25.0)	3 (18.8)	1 (25.0)	22 (25.0)
錯感覚（錯感覚、口の錯感覚、注入部位異常感覚及び蟻走感の基本語の複合）	0	0	0	5 (20.8)	8 (28.8)	7 (43.8)	1 (25.0)	21 (23.9)
疲労	4 (9.5)	0	1 (8.3)	1 (4.2)	5 (17.9)	3 (18.8)	0	10 (11.4)
重感	0	0	0	2 (8.3)	3 (10.7)	4 (25.0)	0	9 (10.2)
ゆったり感	0	0	0	0	2 (7.1)	3 (18.8)	0	5 (5.7)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of patients in each treatment group.

全 AE の詳細は第 5.3.5.1.2 項治験総括報告書付録 I Table 4.1.B を参照。

AE の重症度

本試験で認められた AE の最大重症度はほとんどが軽度から中等度であった。重症度別の AE の発現割合を以下に示す。

		Treatment group								
		Placebo (N=42)	2.5 mg COL-144 (N=4)	5 mg COL-144 (N=12)	10 mg COL-144 (N=24)	20 mg COL-144 (N=28)	30 mg COL-144 (N=16)	45 mg COL-144 (N=4)	COL-144 (total) (N=88)	Total (N=130)
		Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)	Patients (%)
Total	mild	26.2	25.0	8.3	45.8	50.0	75.0	75.0	47.7	40.8
	moderate	23.8	25.0	8.3	33.3	39.3	50.0	25.0	34.1	30.8
	severe	9.5	0	8.3	8.3	7.1	0	0	5.7	6.9

Abbreviation: COL-144: lasmiditan; N = total number of patients in each treatment group.

重症度別の AE の詳細は第 5.3.5.1.2 項治験総括報告書付録 I Table 4.1.C を参照。

治験薬との因果関係が否定できない AE

治験薬との因果関係が否定できない AE の発現割合は、プラセボ群 11.9%と比較して全ラスミジタン群 54.5%で高かった。主に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、浮動性めまい［全ラスミジタン群 18 件（20.5%）、プラセボ群 3 件（7.1%）、以下同順］、錯感覚［16 件（18.2%）、0 件］及び重感［9 件（10.2%）、0 件］（報告用語は「general sensation of heaviness」が 5 件、「sensation of heaviness in specific parts of the body comprising head」、「sensation of heaviness in specific parts of the body comprising both legs and arms」、「sensation of heaviness in specific parts of the body comprising arms」及び「sensation of heaviness in specific parts of the body comprising forehand, nose and left foot」が各 1 件）であった。

治験薬との因果関係が否定できない AE の詳細は第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書付録 I Table 4.1D を参照。

2.7.4.2.1.2.6 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

TEAE

TEAE の発現割合は第 2.7.4.2.1.1.6 項参照。

日本人被験者で、いずれかの用量のラスミジタン投与後に発現割合が 20%以上であった TEAE（基本語）を以下に示す。

Preferred Term	Placebo	Placebo × 2	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	LTN 400 mg, Single	LTN 200 mg, × 2	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
傾眠	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	1/6 例 (16.7%)	2/7 例 (28.6%)	3/8 例 (37.5%)	3/7 例 (42.9%)	3/7 例 (42.9%)	1/12 例 (8.3%)	8/16 例 (50.0%)
感覚鈍麻	0/10 例 (0.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	2/7 例 (28.6%)	2/8 例 (25.0%)	1/7 例 (14.3%)	2/7 例 (28.6%)	0/12 例 (0.0%)	6/16 例 (37.5%)
浮動性めまい	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	1/7 例 (14.3%)	0/8 例 (0.0%)	3/7 例 (42.9%)	2/7 例 (28.6%)	1/12 例 (8.3%)	5/16 例 (31.3%)
悪心	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	1/7 例 (14.3%)	1/8 例 (12.5%)	0/7 例 (0.0%)	2/7 例 (28.6%)	1/12 例 (8.3%)	4/16 例 (25.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan.

白人被験者で、いずれかの用量のラスミジタン投与後に発現割合が 20%以上であった TEAE（基本語）を以下に示す。

Preferred Term	Placebo	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
浮動性めまい	0/8 例 (0.0%)	1/8 例 (12.5%)	3/8 例 (37.5%)	2/9 例 (22.2%)	0/8 例 (0.0%)	4/11 例 (36.4%)
錯感覚	0/8 例 (0.0%)	0/8 例 (0.0%)	0/8 例 (0.0%)	2/9 例 (22.2%)	0/8 例 (0.0%)	2/11 例 (18.2%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan.

日本人及び白人被験者での TEAE の詳細を表 2.7.6.2-1 及び表 2.7.6.2-2 に示す。

TEAE の重症度

最大重症度は中等度の 1 件を除きすべて軽度であった。中等度の 1 件は、ラスミジタン 200 mg を投与された日本人被験者で報告された失神（報告用語は Postural synocopal episode）であった。この事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

最大重症度別の TEAE の要約を表 2.7.4.7-3.に示す。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

ラスミジタンとの因果関係が否定できない TEAE は、日本人被験者（16 例）では 12 例（75.0%）に 38 件認められ、その発現割合は用量の増加に伴い増加する傾向が認められた。白人被験者（11 例）では 5 例（45.5%）に 17 件認められ、明確な投与量依存的な傾向は認められなかった。

日本人被験者で、いずれかの用量のラスミジタン投与後に発現割合が 20%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）を以下に示す。

Preferred Term	Placebo	Placebo × 2	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	LTN 400 mg, Single	LTN 200 mg, × 2	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
傾眠	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	1/6 例 (16.7%)	2/7 例 (28.6%)	3/8 例 (37.5%)	3/7 例 (42.9%)	3/7 例 (42.9%)	1/12 例 (8.3%)	8/16 例 (50.0%)
感覚鈍麻	0/10 例 (0.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	2/7 例 (28.6%)	2/8 例 (25.0%)	1/7 例 (14.3%)	2/7 例 (28.6%)	0/12 例 (0.0%)	6/16 例 (37.5%)
浮動性めまい	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	1/7 例 (14.3%)	0/8 例 (0.0%)	3/7 例 (42.9%)	2/7 例 (28.6%)	1/12 例 (8.3%)	5/16 例 (31.3%)
悪心	1/10 例 (10.0%)	0/2 例 (0.0%)	0/6 例 (0.0%)	1/7 例 (14.3%)	1/8 例 (12.5%)	0/7 例 (0.0%)	2/7 例 (28.6%)	1/12 例 (8.3%)	4/16 例 (25.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan.

白人被験者で、いずれかの用量のラスミジタン投与後に発現割合が 20%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）を以下に示す。

Preferred Term	Placebo	LTN 50 mg, Single	LTN 100 mg, Single	LTN 200 mg, Single	Overall Placebo	Oveall lasmiditan
浮動性めまい	0/8 例 (0.0%)	1/8 例 (12.5%)	3/8 例 (37.5%)	2/9 例 (22.2%)	0/8 例 (0.0%)	4/11 例 (36.4%)
錯感覚	0/8 例 (0.0%)	0/8 例 (0.0%)	0/8 例 (0.0%)	2/9 例 (22.2%)	0/8 例 (0.0%)	2/11 例 (18.2%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan.

これらの TEAE はプラセボ投与後と比較してラスミジタン投与後により多く認められた。日本人及び白人被験者での治験担当医師の判断に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE の詳細を表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示す。

2.7.4.2.1.2.7 Clinical pharmacology studies

TEAE

Clinical pharmacology studies でいずれかの治験薬投与後で 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）が 1.5%以上であり、かつプラセボ群と比較してラスミジタン群で発現割合が高かった TEAE を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table APP.19.6 に示す。

(1) 健康被験者を対象とした単回投与試験

TEAE の発現割合は、プラセボ群（18.1%、54/299 例）と比較して全ラスミジタン群（63.7%、354/556 例）で高かった。

健康被験者を対象とした単回投与試験で、全ラスミジタン群（556 例）の 5%以上に認められた TEAE（基本語）の、プラセボ群及び全ラスミジタン群での発現割合を以下に示す。

	プラセボ群 N=299	全ラスミジタン群 N=556
浮動性めまい	2.0% (6 例)	32.4% (180 例)
傾眠	1.7% (5 例)	28.2% (157 例)
疲労	1.7% (5 例)	12.4% (69 例)
頭痛	4.0% (12 例)	9.5% (53 例)
錯感覚	0.7% (2 例)	9.5% (53 例)
悪心	1.3% (4 例)	7.4% (41 例)

N =安全性解析対象集団

これらの TEAE はプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で多く認められた。浮動性めまい、傾眠及び錯感覚の発現割合はラスミジタン 50 mg 経口投与と 400 mg 経口投与の間で用量の増加に伴い増加したが、疲労、頭痛、及び悪心では用量の増加に伴う発現割合の増加は認められなかった。ラスミジタン 50～400 mg 経口投与後にそれぞれの TEAE を発現した被験者割合を以下に示す。

	ラスミジタン 50 mg 経口投与 N=115	ラスミジタン 100 mg 経口投与 N=206	ラスミジタン 200 mg 経口投与 N=392	ラスミジタン 400 mg 経口投与 N=83
浮動性めまい	13.9% (16 例)	20.9% (43 例)	25.5% (100 例)	33.7% (28 例)
傾眠	10.4% (12 例)	19.9% (41 例)	21.7% (85 例)	30.1% (25 例)
疲労	20.0% (23 例)	8.7% (18 例)	4.6% (18 例)	12.0% (10 例)
頭痛	7.0% (8 例)	4.4% (9 例)	5.4% (21 例)	3.6% (3 例)
錯感覚	3.5% (4 例)	4.4% (9 例)	4.8% (19 例)	12.0% (10 例)
悪心	5.2% (6 例)	5.3% (11 例)	3.8% (15 例)	2.4% (2 例)

N =安全性解析対象集団

(2) 健康被験者を対象とした反復投与試験

TEAE の発現割合は、プラセボ群（33.3%、9/27 例）と比較して全ラスミジタン群（48.8%、21/43 例）で高かった。

健康被験者を対象とした反復投与試験で、全ラスミジタン群（43 例）の 5%以上に認められた TEAE（基本語）の、プラセボ群及び全ラスミジタン群での発現割合を以下に示す。

	プラセボ群 N=27	全ラスミジタン群 N=43
浮動性めまい	0.0%（0 例）	23.3%（10 例）
疲労	0.0%（0 例）	9.3%（4 例）
下痢	0.0%（0 例）	7.0%（3 例）
多幸気分	0.0%（0 例）	7.0%（3 例）
振戦	0.0%（0 例）	7.0%（3 例）

N =安全性解析対象集団

これらの TEAE はプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で多く認められたが、TEAE の発現割合に用量依存性は認められなかった。ラスミジタン 200 又は 400 mg 経口投与後にそれぞれの TEAE を発現した被験者割合を以下に示す。

	ラスミジタン 200 mg 経口投与 N=28	ラスミジタン 400 mg 経口投与 N=15
浮動性めまい	21.4% (6 例)	20.0% (3 例)
疲労	14.3% (4 例)	0.0% (0 例)
下痢	0.0% (0 例)	6.7% (1 例)
多幸気分	3.6% (1 例)	13.3% (2 例)
振戦	7.1% (2 例)	0.0% (0 例)

N =安全性解析対象集団

(3) 高齢健康被験者を対象とした単回投与試験

TEAE の発現割合は、プラセボ群（11.3%、6/53 例）と比較して全ラスミジタン群（50.0%、27/54 例）で高かった。

高齢健康被験者（64～84 歳）を対象とした単回投与試験で、全ラスミジタン群（54 例）の 5%以上に認められた TEAE（基本語）の、プラセボ群及び全ラスミジタン群での発現割合を以下に示す。これらの TEAE はいずれもプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で多く認められた。

	プラセボ群 N=53	**全ラスミジタン群 N=54**
浮動性めまい	0.0% (0 例)	29.6% (16 例)
疲労	0.0% (0 例)	11.1% (6 例)
頭痛	1.9% (1 例)	9.3% (5 例)
錯感覚	0.0% (0 例)	9.3% (5 例)
悪心	0.0% (0 例)	5.6% (3 例)

N =安全性解析対象集団

ラスミジタン 100 又は 200 mg 経口投与後にそれぞれの TEAE を発現した被験者割合を以下に示す。

	ラスミジタン 100 mg 経口投与 N=35	**ラスミジタン 200 mg 経口投与 N=54**
浮動性めまい	14.3% (5 例)	27.8% (15 例)
疲労	5.7% (2 例)	9.3% (5 例)
頭痛	2.9% (1 例)	7.4% (4 例)
錯感覚	8.6% (3 例)	9.3% (5 例)
悪心	2.9% (1 例)	3.7% (2 例)

N =安全性解析対象集団

(4) その他の特別な集団を対象とした単回投与試験

TEAE の発現割合は、プラセボ群（30.9%、17/55 例）と比較して全ラスミジタン群（86.6%、84/97 例）で高かった。

その他の特別な集団を対象とした単回投与試験で全ラスミジタン群の 5%以上に認められた TEAE（基本語）の、プラセボ群及び全ラスミジタン群での発現割合を以下に示す。

	プラセボ群 N=55	**全ラスミジタン群 N=97**
傾眠	3.6% (2 例)	51.5% (50 例)
多幸気分	10.9% (6 例)	41.2% (40 例)
錯感覚	0.0% (0 例)	25.8% (25 例)
浮動性めまい	0.0% (0 例)	17.5% (17 例)
片頭痛	0.0% (0 例)	16.5% (16 例)
頭痛	7.3% (4 例)	11.3% (11 例)
悪心	0.0% (0 例)	10.3% (10 例)
羞明	0.0% (0 例)	10.3% (10 例)
ゆったり感	1.8% (1 例)	9.3% (9 例)
上気道感染	1.8% (1 例)	6.2% (6 例)
激越	0.0% (0 例)	5.2% (5 例)
疲労	0.0% (0 例)	5.2% (5 例)

N =安全性解析対象集団

TEAE の重症度

Clinical pharmacology studies 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。認められた TEAE の最大重症度ごとの件数を以下に示す。

- 健康被験者を対象とした単回投与試験
  - 軽度：1057/1210 件
  - 中等度：149/1210 件
  - 高度：4/1210 件［最大重症度が高度と報告された事象はいずれも SAE であった（第 2.7.4.2.1.4.6 項参照）。］
- 健康被験者を対象とした反復投与試験
  - 軽度：65/67 件
  - 中等度：2/67 件
  - 高度：0/67 件
- 高齢健康被験者を対象とした単回投与試験
  - 軽度：83/87 件
  - 中等度：4/87 件
  - 高度：0/87 件
- その他の特別な集団を対象とした単回投与試験
  - 軽度：336/412 件
  - 中等度：69/412 件
  - 高度：7/412 件

最大重症度別の TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summmary of Safety Table ISS.19.5.に示す。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE

治験担当医師の判断に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summmary of Safety Table ISS.19.6 に示す。

(1) 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単回投与試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 38/299 例（12.7%）、全ラスミジタン群の 327/556 例（58.8%）に認められた。

(2) 健康被験者を対象とした反復投与試験

健康被験者を対象とした反復投与試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 3/27 例（11.1%）、全ラスミジタン群の 17/43 例（39.5%）に認められた。

(3) 高齢健康被験者を対象とした単回投与試験

高齢健康被験者を対象とした単回投与試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 1/53 例（1.9%）、全ラスミジタン群の 22/54 例（40.7%）に認められた。

(4) その他の特別な集団を対象とした単回投与試験

その他の特別な集団を対象とした単回投与試験では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、プラセボ群の 12/55 例（21.8%）、全ラスミジタン群の 80/97 例（82.5%）に認められた。

試験群ごとの治験薬との因果関係が否定できない TEAE（基本語）の発現割合の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS APP.19.5 参照。

TEAE とバイタルサインの関係

事前に規定した以下の TEAE の発現の有無別に、バイタルサインの変動（収縮期血圧高値/低値、拡張期血圧高値/低値又は脈拍数増加/減少）の最高値及び最低値が事前に規定した基準に合致した被験者割合を評価した。この評価のために、経口投与試験で投与 6 時間後までに頻回にバイタルサインを測定した。バイタルサインの変動の最高値と以下の TEAE の発現の有無に関連は認められなかった。

- 浮動性めまい
- 傾眠
- 疲労
- 回転性めまい

上記の TEAE の発現の有無別のバイタルサインの最高値と最低値の変動が事前に規定した基準に合致した被験者割合を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS APP.19.7 に示した。

2.7.4.2.1.3 死亡

LAHJ 試験の 1 例は無作為化割付後、治験薬服用前に死亡した。LAHK 試験から LAHL 試験に参加した 1 例は死亡とデータ入力されたが、入力がエラーであったことが判明した。LAIJ 試験の 1 例は非盲検期間中に SAE により死亡した。以下にこれらの 3 例の詳細を示す。

LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例は無作為化割付後、治験薬の服用前に死亡した。本被験者では関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。使用していた併用薬として[redacted]が報告されていた。本被験者は盲検化され、治験薬の投与を受ける前に死亡した。死因は[redacted]の偶発的な過量投与であった。未使用の治験薬は実施医療機関に返却された。本被験者についての検死報告はない。

LAHK 試験から LAHL 試験に参加した 1 例の被験者は治験実施医療機関でデータの入力ミスがあったため、死亡日が誤ってデータに追加された。本被験者の死亡日は生データに記録されたが、データカットオフ後にこのエラーが確認されたため、死亡一覧には記載されていない。本被験者について、治験実施医療機関で死亡していないことが確認され、また LAHL 試験を完了したこと

が確認された。このエラーは 4 ヵ月の安全性情報の更新で修正された。本被験者は実際には死亡例ではなかったため、症例叙述は作成しなかった。

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の SAE が認められた。本被験者は最後の治験薬服用から約 [redacted] 日後に[redacted]に [redacted]埋まった（事故の SAE）。本被験者はこの事故から約 [redacted] 日後に死亡した。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。本被験者は LAIJ 試験の二重盲検期間に 3 回の片頭痛発作に対してプラセボを服用しており、非盲検期間では 3 回の片頭痛発作に対してラスミジタン 100 mg を服用した。本被験者の詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

個別有害事象の文章による説明は第 2.7.4.2.2 項参照。

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

併合解析で認められた TE-SAE の発現割合は、Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool のすべての群で 0.1～0.4%の間であった。TE-SAE の発現割合に関して、全ラスミジタン群とプラセボ群との間に特定の傾向又は大きな違いはなかった。

(1) Phase 3 pool

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、以下の事象はいずれも治験薬の服用前に発現しており、treatment-emergent でなかった。

- 死亡 1 件（LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群）（詳細は第 2.7.4.2.1.3 項参照）
- 脳血管発作 1 件（LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群）
- 深部静脈血栓症 1 件（LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群）
- 身体症状症 1 件（LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/プラセボ群）

また、全ラスミジタン群に認められた SAE のうち、以下の事象は treatment-emergent であった。なお、服用日や発現した日時が不明な場合は、消失した日時が治験薬服用日時以前でない限り、treatment-emergent として評価した。

- 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。

Phase 3 pool（表 2.7.4.2-26）及び Phase 2/3 pool では初回治験薬服用から 48 時間以内に発現した SAE を TE-SAE として含めた。All lasmiditan pool（表 2.7.4.2-27）では、初回服用に加えて再服用又は追加服用から 48 時間以内に発現した SAE を TE-SAE として含めた。全ラスミジタン群で認められた TE-SAE の詳細を以下に示す。

- LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例で重症度が高度の喘息の SAE が認められ、入院した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象は初回の治験薬服用から [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続したことから、本事象は treatment-emergent であると判断された。治験薬の再服用又は追加服用の正確な日時は不明であったが、初回服用後 48 時間以内ではなかったため、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の TE-SAE には含まれず、All lasmiditan pool の TE-SAE として集計した。入院時の血圧は [redacted] mmHg であり、呼吸数は [redacted] 呼吸/分、酸素飽和度は [redacted]%であった。被験者には [redacted] が投与された。退院時には、[redacted] のための併用薬として [redacted] を継続して使用していた。関連する既往歴として、[redacted] が認められていた。追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。
- LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群の 1 例で重症度が高度の高血圧の SAE が認められ、入院した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本被験者は初回の治験薬服用から [redacted] 時間後（同日）に治験薬を再服用又は追加服用した。本事象の発現した日時は不明であるが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本被験者は [redacted] の既往歴が認められており、[redacted] を使用していた。本事象（高血圧の SAE）について [redacted] に増量した後、症状が回復した。本被験者の血圧は Visit 1 では [redacted] mmHg、試験完了時の来院では [redacted] mmHg で、正常であった。高血圧の SAE が認められた日に、[redacted] が認められたことも報告された。追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。
- LAHK 試験のラスミジタン 50 mg/50 mg 群の 1 例で重症度が高度の下垂体の良性腫瘍の SAE が認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。治験薬服用の正確な日時が不明でり、本事象は本被験者の試験完了時も継続していたため、本事象は treatment-emergent であると判断された。関連する既往歴として、[redacted] が認められていた。併用薬の使用については報告されなかった。追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。
- LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例で外科手術（原因不明）の SAE が認められた。本事象の重症度、発現時間及び発現日は報告されていない。本被験者は試験期間中に治験薬を 1 回服用していた。関連する既往歴又はその他の疾患、本事象の発現以前の併用薬の使用は報告されていない。本事象と治験薬との因果関係は否定され、追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は追跡不能となったことから試験中止となった。
- LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群の 1 例で低血圧の SAE が認められ、入院した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は最後に治験薬を服用してから [redacted] 分以内に発現し、[redacted] 日間継続した。データベースロック時に、臨床データベー

スで本事象は依然として低血圧として報告されていた。当該症例の安全性は引き続きフォローアップを行い情報を収集した。臨床試験データベースのデータロック後、当該事象は安全性データベースで記録している。治験担当医師は、事象をジストニアの SAE（dystonic reaction）に変更した。以下は安全性データベースでの記載に従って記載する。本被験者は本事象の発現 [redacted] 日後に dystonic reaction から回復した。本被験者は[redacted]のために入院した。本被験者は[redacted]の投与後に症状が安定化した。関連する既往歴として、[redacted]が認められていた。追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。

- LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の失神寸前の状態の SAE が認められた。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は治験薬初回服用後速やかに発現した。本被験者は、[redacted]のために入院した。報告された事象に対して薬剤治療は受けておらず、約 [redacted] 時間後に症状が消失した。しかし、[redacted]が継続したことにより、本被験者は[redacted]した。その他の関連する TEAE として、[redacted]が報告された。これらの事象はいずれも重症度が軽度であった。関連する既往歴又は併用薬は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool で認められた SAE に加え、1 件の TE-SAE として LAHO 試験のラスミジタン 200 mg 群に浮動性めまいが認められた。本症例の詳細を以下に示す。

LAHO 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の浮動性めまいの SAE が認められ、入院した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は最後に治験薬を服用してから [redacted] 分後に発現し、[redacted] 日間継続した。本事象が発現した時点で、[redacted]も認められた。このとき[redacted]（[redacted] bpm）も認められた。本被験者では[redacted]の報告用語が報告されたが、詳細な症例叙述（第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験治験総括報告書 Section 12.3.2）では、本被験者は「[redacted]があった」と示されている。本事象を発現したときに行われた検査には心電図が含まれており、[redacted]が認められた。本被験者は医学的に観察のもと、[redacted]を静脈投与された後、[redacted]となった。心電図の再検査では、心拍数が [redacted] bpm であり正常であった。Visit 1［本事象（浮動性めまい）の発現約 1 週間前］での心拍数は [redacted] bpm であった。関連する既往歴又はその他の疾患は報告されていない。本事象の発現前に併用薬の使用は報告されていない。本試験期間中に追加の有害事象は報告されなかった。本被験者は試験を完了した。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、被験者の 70/4081 例（1.7%）に SAE が認められた。LAHL 試験では 13 件の TE-SAE が被験者 9 例に認められた。いずれの事象も 2 例以上には認められなかった。いずれの TE-SAE も治験薬との因果関係は否定された。以下に 9 例の詳細を示す。

- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で洞結節機能不全及び徐脈の SAE が認められ、入院した。両事象の重症度は中等度であった。徐脈は直近の治験薬服用から [redacted] 時間 [redacted] 分

後に発現し、洞結節機能不全は最後に治験薬を服用してから [redacted] 日後に発現した。両事象は [redacted] 日後に回復した。本被験者は、洞結節機能不全及び徐脈の SAE 発現前に [redacted] 回の片頭痛発作に対しラスミジタン 200 mg を服用していた。SAE が発現した日と[redacted]日に、被験者は[redacted]及び[redacted]が認められ、[redacted]。最初の所見では、被験者の血圧は [redacted] mmHg であり、心拍数は [redacted] bpm であった。翌日、循環器の専門医に相談するよう指示され、退院した。本被験者は SAE の発現から [redacted] 日後に再度入院し、その [redacted] 日後に[redacted]を留置した。本被験者の LAHK 試験のスクリーニング時（Visit 1）の心電図検査では、[redacted]（心拍数 [redacted] bpm）が認められていた。心・血管系疾患に関連する既往歴として[redacted]が認められていた。SAE の発現前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されている。本被験者は試験を完了した。

- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で胃炎（2 件）、副鼻腔炎及び尿路感染の SAE が認められ、入院した。1 回目の胃炎は直近の治験薬服用日（本被験者の LAHL 試験での初回治験薬服用から約 [redacted] ヵ月後）の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。2 回目の胃炎及び副鼻腔炎は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。尿路感染は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。いずれの SAE の発現時刻も不明であったため、これらの事象は treatment-emergent であると判断された。本被験者は試験期間中に治験薬を [redacted] 回服用していた。関連する既往歴又はその他の疾患は報告されていない。胃炎（2 件）、副鼻腔炎及び尿路感染の発現前に併用薬の使用は報告されていない。その他に関連する有害事象は報告されなかった。本被験者は LAHL 試験を中止した（治験実施計画書からの逸脱）。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が高度の急性胆嚢炎の SAE が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本被験者は重症度が[redacted]し、急性胆嚢炎及び[redacted]と診断された。本被験者は[redacted]で[redacted]した。追加の有害事象は報告されていない。本被験者について、[redacted]が長年認められていたことが報告されている。関連する既往歴としては、[redacted]が報告されていた。本事象（急性胆嚢炎）の発現前に関連する併用薬の使用は報告されていない。本被験者は試験を完了した。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が中等度の蜂巣炎が認められ、[redacted]した。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本事象の発現前に、本被験者では重症度が中等度の[redacted]が認められ、[redacted]が認められた。本被験者は[redacted]の予防的投与を受け、[redacted]と診断されて入院した。その他の関連する既往歴又はその他の疾患は報告されていない。本被験者は試験を完了した。

- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が高度の再発甲状腺癌が認められた。本事象は直近の治験薬服用日の[redacted]日後に発現し、[redacted]日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本事象発現前に使用された関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。関連する有害事象として、[redacted]が報告されていた。いずれも重症度は中等度であった。追跡不能となったことから試験中止となった。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の腰部脊柱管狭窄症が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の約[redacted]ヵ月後に発現し、[redacted]日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本被験者は[redacted]認められて[redacted]し、[redacted]が行われた。疼痛管理のために[redacted]を投与された。MRI 検査（実施日不明）では、[redacted]が認められた。本被験者の[redacted]日は不明であった。関連する有害事象は報告されていない。本被験者は試験を完了した。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が中等度のよう（基本語）が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の[redacted]日後に発現し、[redacted]日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本被験者はように対して[redacted]の投与を受けた。本被験者はようの[redacted]及び[redacted]（実施日不明）を受け、[redacted]した。[redacted]期間中、本被験者は[redacted]の投与を受けた。関連する既往歴又はその他の疾患は報告されていない。ようの発現以前に併用薬の使用は報告されていない。本被験者は試験を完了した。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が高度の四肢膿瘍（右腕）が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日に発現し、[redacted]日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったが消失した日時が治験薬服用後であるため、treatment-emergent として評価した。本被験者は右腕の四肢膿瘍の SAE 発現から 13 日後に左手の四肢膿瘍の SAE が認められたが、本事象は treatment-emergent でないとされた。関連する既往歴として、[redacted]（実施日不明）の既往歴も報告していた。本事象［四肢膿瘍（右腕）］以前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されいる。本被験者は LAHL 試験を中止した（subject relocated）。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の腎結石症が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の[redacted]日に発現し、[redacted]日間継続した。本事象の正確な発現時期は不明であったため、本事象は treatment-emergent であると判断された。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本事象発現以前に使用していた関連する併用薬

は報告されていない。関連する有害事象として、重症度が中等度の[redacted]が報告されていた。本被験者は試験を完了した。

Phase 3 pool、Phase2/3 pool 及び All lasmiditan pool で認められた SAE の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。Phase 3 pool 及び All lasmiditan pool で認められた SAE をそれぞれ表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 に示す。

表 2.7.4.2-25. SAE の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）、Phase2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）及び All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

	Treatment-emergent SAEs		Nontreatment-emergent SAEs	
Phase 3 pool	**Placebo** N=1262	**LTN** N=3177	**Placebo** N=1262	**LTN** N=3177
	n=2 (0.2%)	n=5 (0.2%)	n=1 (0.1%)	n=5[a] (0.2%)
Phase 2/3 pool	**Placebo** N=1347	**LTN** N=3412	**Placebo** N=1347	**LTN** N=3412
	n=2 (0.1%)	n=6 (0.2%)	n=1 (0.1%)	n=5[a] (0.1%)
All lasmiditan pool	**LTN** N=4081			
	n=16 (0.4%)		n=54 (1.3%)	

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; SAE = serious adverse event; TE = treatment-emergent; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a]LAHJ 試験の 1 例で認められた喘息の SAE は Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では nontreatment-emergent SAE に含めているが、All lasmiditan pool では treatment-emergent SAE に含めた。詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項(1) Phase 3 pool に示す。

Note: For Phase 3 pool and Phase 2/3 pool, Treatment-Emergent SAEs refers to serious adverse events occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.And if the SAE start date is missing,it will be assumed to be TE-SAE, unless the AE end date/time is before the dosing date/time.For All lasmiditan pool, Treatment-Emergent SAEs refers to serious adverse events occurring within 48 hours of any dose over multiple attacks (excludes any TEAEs while on placebo for first dose).

表 2.7.4.2-26. SAE（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	Treatment-emergent SAEs		Nontreatment-emergent SAEs	
	Placebo	All LTN	Placebo	All LTN
	N=1262	N=3177	N=1262	N=3177
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Patients with ≥1 SAE	2 (0.2)	5 (0.2)	1 (0.1)	5 (0.2)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科手術	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0) [a]
胆石症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身体症状症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

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.
Note: Treatment-Emergent SAEs refers to serious adverse events occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.And if the SAE start date is missing,it will be assumed to be TE-SAE, unless the AE end date/time is before the dosing date/time.[a] 本 SAE は表 2.7.4.2-27 では TE-SAE に含めているが、本表では nontreatment-emergent SAE に含めた。詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項(1) Phase 3 pool に示す。

表 2.7.4.2-27. SAE（安全性解析対象集団）［All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

	Treatment-emergent SAEs	Nontreatment-emergent SAEs
	All LTN N=4081	
Preferred Term	n (%)	n (%)
Patients with ≥1 SAE	16 (0.4)	54 (1.3)
自然流産	0 (0.0)	4 (0.1)
高血圧	1 (0.0)	3 (0.1)
肺炎	0 (0.0)	3 (0.1)
急性腎障害	0 (0.0)	2 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	2 (0.0)
企図的過量投与	0 (0.0)	2 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	2 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	2 (0.0)
切迫流産	0 (0.0)	1 (0.0)
結腸腺癌	0 (0.0)	1 (0.0)
不安	0 (0.0)	1 (0.0)
穿孔性虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.0)	1 (0.0)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.0)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.0)
コクシジオイデス症	0 (0.0)	1 (0.0)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.0)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.0)
憩室炎	0 (0.0)	1 (0.0)

	Treatment-emergent SAEs	Nontreatment-emergent SAEs
	All LTN N=4081	
Preferred Term	n (%)	n (%)
薬物乱用	0 (0.0)	1 (0.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.0)
胆嚢障害	0 (0.0)	1 (0.0)
胃炎	1 (0.0)	1 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.0)
出血性卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (0.0)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.0)
裂傷	0 (0.0)	1 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.0)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.0)
強迫性障害	0 (0.0)	1 (0.0)
卵巣嚢胞	0 (0.0)	1 (0.0)
咽頭浮腫	0 (0.0)	1 (0.0)
前期破水	0 (0.0)	1 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.0)
再発寛解型多発性硬化症	0 (0.0)	1 (0.0)
双極型統合失調感情障害	0 (0.0)	1 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)
身体症状症	0 (0.0)	1 (0.0)
ストレス心筋症	0 (0.0)	1 (0.0)
皮下組織膿瘍	0 (0.0)	1 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	1 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.0)
縫合部離開	0 (0.0)	1 (0.0)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	1 (0.0)
上気道閉塞	0 (0.0)	1 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.0)
四肢膿瘍	1 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (0.0)	0 (0.0)
徐脈	1 (0.0)	0 (0.0)
よう	1 (0.0)	0 (0.0)
急性胆嚢炎	1 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.0)	0 (0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.0)	0 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	1 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	1 (0.0)	0 (0.0)
洞結節機能不全	1 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	1 (0.0)	0 (0.0)
外科手術	1 (0.0)	0 (0.0)
再発甲状腺癌	1 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	1 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	1 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.0)

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.
Note: Treatment-Emergent SAEs refers to serious adverse events occurring within 48 hours of any dose over multiple attacks (excludes any TEAEs while on placebo for first dose).And if the SAE start date is missing,it will be assumed to be TE-SAE, unless the AE end date/time is before the dosing date/time.

2.7.4.2.1.4.2　　複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間及び非盲検期間の結果を示す。非盲検期間については中間カットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）までの結果を含めた。

二重盲検期間

本試験の二重盲検期間中、22 例（対照群：7 例 8 件、ラスミジタン 100 mg 群：7 例 8 件、ラスミジタン 200 mg 群：8 例 12 件）に SAE が認められた。認められた基本語のうち、ラスミジタンを服用した被験者で 2 例以上に認められた SAE（基本語）は虫垂炎（ラスミジタン 100 mg 群 2 例）及び片頭痛（ラスミジタン 100 及び 200 mg 群各 1 例）のみであった。22 例中 5 例で認められた SAE は TE-SAE であり、5 例中 3 例はラスミジタンを服用していた。

ラスミジタンを服用した 3 例の被験者で認められた TE-SAE の詳細を以下に示す。

- ラスミジタン 100 mg 群の 1 例では初回のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が高度の喘息の TE-SAE が認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象は回復し、本被験者は試験を続行した。
- ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では初回のラスミジタン服用から [redacted] 分後に重症度が高度の片麻痺性片頭痛の TE-SAE が認められた。本被験者は本事象により試験を中止した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象は[redacted]日に回復した。
- ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では重症度が中等度のセロトニン症候群の TE-SAE が認められた。本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。本被験者の詳細は第 2.7.4.2.1.6.2.7.2 項参照。

3 例の被験者［対照群の 1 例（自殺念慮の TE-SAE）、ラスミジタン 100 mg 群の 1 例（前庭性片頭痛の SAE）、ラスミジタン 200 mg 群の 1 例（上咽頭癌第 3 期の SAE）］は SAE により本試験を中止した。このうち対照群の 1 例で認められた自殺念慮の TE-SAE は治験薬（プラセボ）との因果関係が否定できないと判断された。

二重盲検期間中に認められた TE-SAE の一覧を表 2.7.4.2-28 に示す。LAIJ 試験の二重盲検期間中に認められた全 SAE の一覧を表 2.7.4.7-11.に示す。各症例の叙述は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

表 2.7.4.2-28. 二重盲検期間中の TE-SAE の一覧（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

			Control	
Preferred Term	LTN 100 mg (up to 4 attacks) N=485	LTN 200 mg (up to 4 attacks) N=486	LTN 50 mg (1 attack) N=323	Placebo (up to 3 attacks) N=500
Participants with at least 1 TE-SAE, n (%)	1 (0.2)	2 (0.4)	0	2 (0.4)
喘息	1 (0.2)	0	0	0
片麻痺性片頭痛	0	1 (0.2)	0	0
セロトニン症候群	0	1 (0.2)	0	0
肝障害	0	0	0	1 (0.2)
自殺念慮	0	0	0	1 (0.2)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TE-SAE = treatment-emergent serious adverse event.
Note: An AE with time of onset within 48 hours after a dose of study intervention, or an event that worsened in intensity within 48 hours after a dose of study intervention, was considered treatment-emergent.

<u>非盲検期間</u>

LAIJ 試験の非盲検期間で、SAE の発現割合は 2.0%（8/401 例）であった。このうち事故の SAE は死亡に至った（第 2.7.4.2.1.3 項）。TE-SAE は 8 例中 1 例（片頭痛）であった。本被験者では重症度が高度の片頭痛の TE-SAE が認められた。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象はカットオフ時点までに回復した。

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。事故の SAE による死亡例（第 2.7.4.2.1.3 項）を除いて、試験中止に至った SAE はなかった。

非盲検期間中に認められた SAE の一覧を表 2.7.4.2-29 に示す。各症例の叙述は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

表 2.7.4.2-29. 非盲検期間中の SAE の一覧（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

Preferred Term	Lasmiditan N=401
Participants with at least 1 SAE, n (%)	8 (2.0%)
虫垂切除	1 (0.2)
虫垂癌	1 (0.2)
事故	1 (0.2)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.2)
骨折治療	1 (0.2)
粉砕骨折	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.2)
基底細胞癌	1 (0.2)
卵巣嚢胞捻転	1 (0.2)
子宮平滑筋腫	1 (0.2)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria; SAE = serious adverse event.

2.7.4.2.1.4.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験

本試験では SAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.4 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果）

本試験では SAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.5 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

本試験で SAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.6 Clinical pharmacology studies

4 例の被験者に各 1 件の SAE が認められた。いずれの SAE もラスミジタンとの因果関係は否定された。以下に詳細を示す。

胆道仙痛

LAHQ 試験の 1 例に胆道仙痛の SAE が認められた。本被験者はラスミジタン液剤 200 mg を単回投与された約 [redacted] 日後に本事象を発現し、入院した。本事象の重症度は高度、治験薬との因果関係は否定され、発現から [redacted] 時間後に本事象は消失した。本事象は treatment-emergent と判断された。本被験者は本事象のため試験を中止した。

毛巣嚢胞

LAHP 試験の 1 例に毛巣嚢胞の SAE が認められた。本被験者は Period [redacted] Day [redacted] の[redacted] 400 mg 投与の約 [redacted] 日後にスクリーニング時から存在していた[redacted]が[redacted]へ発達した。本被験者は Period 1 にプラセボを投与されていた。本事象の治験薬との因果関係は否定され、フォローアップ来院までに改善したが、消失しなかった。

小脳血腫

LAHG 試験の 1 例に小脳血腫の SAE が認められた。本被験者は Period [redacted] のプラセボ投与から約 [redacted] 日後に高度の SAE である小脳血腫を発現した。本被験者は Period 1～4 にラスミジタン 100 mg、200 mg、50 mg 及びアルプラゾラム 1 mg を投与されていた。治験担当医師により本事象の治験薬との因果関係は否定された。本事象の原因は不明であるものの、転倒又はその他の事故に起因するものではなかった。試験終了時の転帰は継続中であった。

肛門膿瘍

LAHD 試験の 1 例に肛門膿瘍の SAE が認められた。本被験者は[redacted]回投与後に中等度の肛門周囲痛（重篤でない）を発現した。本被験者は Day [redacted] にラスミジタン 200 mg を投与されていた。本被験者は[redacted]した。記録では直腸痛及び圧痛が確認され、被験者は[redacted]と診断された。被験者は[redacted]の軟膏を処方され Day [redacted] に[redacted]した。Day [redacted] に直腸痛の悪化が発現し、再度来院した。このとき肛門膿瘍（SAE）と診断され、手術を受けた。肛門膿瘍の SAE の重症度は高度、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5 試験中止に至った有害事象

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

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool のうち、LAHJ 試験では 2 例が試験を有害事象によって中止したが、いずれも治験薬を服用する前に試験を中止したため、集計に含めなかった。

LAHK 試験ではラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例が初回治験薬を服用後、同じ日に疲労及び浮動性めまいの TEAE を発現し、試験を中止した。本症例の詳細を以下に示す。

LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例は浮動性めまい及び疲労の TEAE により試験を中止した。いずれの事象も重症度は軽度であった。これらの事象は本被験者の初回治験薬服用日に発現し、treatment-emergent であるとされた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できないと判断された。本被験者について既往歴又はその他の症状は報告されていない。これらの事象の発現前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されている。いずれの事象も発現した日に回復した。本被験者は初回の治験薬服用を完了し、有効性の評価も実施したが、本被験者は試験を中止した。

上記の 1 例を含めて 5 例が LAHK 試験を有害事象によって中止した。しかし、上記の 1 例を除く 4 例は治験薬を服用する前に試験を中止したため、集計に含めなかった。

Phase 3 pool で試験中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-30 に示す。

表 2.7.4.2-30 試験中止に至った TEAE（安全性解析対象集団） [Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）

Preferred Term	Placebo N=1262 n (%)	LTN 50 mg N=654 n (%)	LTN 100 mg N=1265 n (%)	LTN 200 mg N=1258 n (%)	All LTN N=3177 n (%)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool で認められた TEAE による試験中止は Phase 3 pool と同じであった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、256/4081 例（6.3%）の被験者が AE により試験を中止した。193/4081 例（4.7%）の被験者が TEAE により試験を中止した。試験中止に至った有害事象の大部分は LAHL 試験で認められた。All lasmiditan pool で 0.5%以上に認められた、試験中止に至った有害事象を以下に示す。

- 浮動性めまい：1.7%（71 例）
- 錯感覚：0.6%（26 例）
- 傾眠：0.6%（25 例）
- 疲労：0.5%（21 例）
- 悪心 ：0.5%（19 例）

All lasmiditan pool で試験中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。

表 2.7.4.2-31　試験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）［All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

Preferred Term	All LTN N=4081 n (%)
Patients who discontinued from study due to an AE	256 (6.3)
浮動性めまい	71 (1.7)
錯感覚	26 (0.6)
傾眠	25 (0.6)
疲労	21 (0.5)
悪心	19 (0.5)
妊娠	14 (0.4)
感覚鈍麻	11 (0.3)
回転性めまい	10 (0.2)
無力症	7 (0.2)
幻覚	7 (0.2)
嗜眠	6 (0.1)
片頭痛	6 (0.1)
視力障害	6 (0.1)
不安	5 (0.1)
異常感	5 (0.1)
振戦	5 (0.1)
嘔吐	5 (0.1)
運動失調	4 (0.1)
平衡障害	4 (0.1)
筋力低下	4 (0.1)
非心臓性胸痛	4 (0.1)
自然流産	3 (0.1)
腹部不快感	3 (0.1)
うつ病	3 (0.1)
注意力障害	3 (0.1)
呼吸困難	3 (0.1)
多幸気分	3 (0.1)
びくびく感	3 (0.1)
不眠症	3 (0.1)
四肢不快感	3 (0.1)
筋痙縮	3 (0.1)
自殺念慮	3 (0.1)
激越	2 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.0)
血圧低下	2 (0.0)
認知障害	2 (0.0)
離人感・現実感消失障害	2 (0.0)
構語障害	2 (0.0)
不快気分	2 (0.0)
歩行障害	2 (0.0)
頭痛	2 (0.0)
心拍数減少	2 (0.0)
ほてり	2 (0.0)
過眠症	2 (0.0)
記憶障害	2 (0.0)
変視症	2 (0.0)
動悸	2 (0.0)

Preferred Term	All LTN N=4081 n (%)
痙攣発作	2 (0.0)
顔面腫脹	2 (0.0)
失神	2 (0.0)
月経困難症	1 (0.0)
妊娠時の母体の曝露	1 (0.0)
月経過多	1 (0.0)
腹痛	1 (0.0)
上腹部痛	1 (0.0)
異常な夢	1 (0.0)
感情不安定	1 (0.0)
アカシジア	1 (0.0)
失語症	1 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.0)
前兆	1 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.0)
血中カリウム増加	1 (0.0)
血中ナトリウム減少	1 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.0)
心筋症	1 (0.0)
協調運動異常	1 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.0)
皮膚炎	1 (0.0)
異常３色覚	1 (0.0)
ジスキネジア	1 (0.0)
恐怖	1 (0.0)
酩酊感	1 (0.0)
熱感	1 (0.0)
潮紅	1 (0.0)
胃炎	1 (0.0)
幻視	1 (0.0)
頭部不快感	1 (0.0)
心拍数増加	1 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.0)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.0)
多汗症	1 (0.0)
高血圧	1 (0.0)
入眠時幻覚	1 (0.0)
インフルエンザ様疾患	1 (0.0)
虹彩炎	1 (0.0)
気力低下	1 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.0)
倦怠感	1 (0.0)
精神疲労	1 (0.0)
精神的機能障害	1 (0.0)
気分変化	1 (0.0)
筋拘縮	1 (0.0)
頚部痛	1 (0.0)
悪夢	1 (0.0)
非小細胞肺癌	1 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.0)
パニック発作	1 (0.0)
そう痒症	1 (0.0)

Preferred Term	All LTN N=4081 n (%)
再発寛解型多発性硬化症	1 (0.0)
呼吸抑制	1 (0.0)
下肢静止不能症候群	1 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.0)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.0)
鎮静	1 (0.0)
睡眠障害	1 (0.0)
睡眠時麻痺	1 (0.0)
脊柱管狭窄症	1 (0.0)
舌腫脹	1 (0.0)
耳鳴	1 (0.0)
霧視	1 (0.0)
視野欠損	1 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (0.0)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria.

2.7.4.2.1.5.2 複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間及び非盲検期間の治験薬服用中止に至った有害事象の結果を示す。非盲検期間については中間カットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）までの結果を含めた。

<u>二重盲検期間</u>

LAIJ 試験の二重盲検期間中、79/1471 例（5.4%）が AE により治験薬服用を中止した。ラスミジタン 100 mg 群又は 200 mg 群で認められた治験薬服用中止に至った有害事象のうち、0.5%以上に認められた事象は浮動性めまい、疲労及び回転性めまいであった（表 2.7.4.2-32）。

セロトニン症候群の TEAE により治験薬服用中止に至ったラスミジタン 200 mg 群の 1 例の詳細は第 2.7.4.2.1.6.2.7.2 項参照。その他の各症例の叙述は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

LAIJ 試験の二重盲検期間中に 2 例以上に認められた治験薬服用中止に至った TEAE を表 2.7.4.2-32 に示す。二重盲検期間中に認められたすべての治験薬服用中止に至った TEAE を表 2.7.4.7-12.に示す。

表 2.7.4.2-32 二重盲検期間中に 2 例以上に認められた治験薬服用中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（LAIJ 試験）

Preferred Term, n (%)	LTN 100 mg (up to 4 attacks) N=485	LTN 200 mg (up to 4 attacks) N=486	Control[a] (up to 4 attacks) N=500	Total N=1471
Participants with at least 1 AE leading to DC of study intervention	36 (7.4)	37 (7.6)	6 (1.2)	79 (5.4)
浮動性めまい	11 (2.3)	9 (1.9)	0	20 (1.4)
疲労	0	4 (0.8)	2 (0.4)	6 (0.4)
回転性めまい	3 (0.6)	3 (0.6)	0	6 (0.4)
悪心	2 (0.4)	1 (0.2)	0	3 (0.2)
自殺念慮	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)
異常感	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
倦怠感	2 (0.4)	0	0	2 (0.1)
錯感覚	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)
傾眠	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.1)

Abbreviations: AE = adverse event; DC = discontinuation; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants with events meeting specified criteria.
a Control group includes participants assigned to placebo for 3 attacks and lasmiditan 50 mg for 1 attack.

<u>非盲検期間</u>

中間カットオフ時点（2020 年 6 月 12 日）までに、LAIJ 試験の非盲検期間では 14/401 例（3.5%）の被験者で治験薬服用中止に至った AE が認められた。このうち、最も多く認められた治験薬服用中止に至った AE（基本語）は浮動性めまい（6/401 例、1.5%）であった。その他に 2 例以上で認められた事象は無力症（2/401 例、0.5%）であった。

LAIJ 試験の非盲検期間中に認められたすべての治験薬服用中止に至った AE を表 2.7.4.7-13.に示す。

各症例の叙述は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

2.7.4.2.1.5.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験

本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。

2.7.4.2.1.5.4 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果）

本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。

2.7.4.2.1.5.5 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

本試験で試験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.6 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies の健康被験者 7/657 例（LAHQ 試験 1 例、LAHG 試験 1 例、LAHI 試験 1 例、LAHU 試験 1 例、LAHE 試験 2 例及び LAHD 試験 1 例）、高齢健康被験者 1/54 例

（LAIG 試験）、その他の特別な集団の 2/98 例（LAHB 試験 2 例）が有害事象によって試験を中止した。

試験中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象

2 例が治験薬との因果関係が否定できない有害事象によって試験を中止した。LAHB 試験の 1/94 例（1.1%）はアルプラゾラム 1 mg のみを投与後に発現した軽度の血圧上昇によって試験を中止した。本被験者はラスミジタンの投与を受けなかった。

LAHE 試験の 1 例はラスミジタン 400 mg 投与後に発現した軽度の結節性調律によって試験を中止した。本事象（結節性調律）は投与約 [redacted] 時間後の心電図で測定され、心拍数は [redacted] bpm であった。本事象の重症度は軽度であり、発現から [redacted] 分後に心電図で正常洞調律が測定され、消失した。本被験者は本事象（結節性調律）に対して[redacted]を受けなかった。

試験中止に至った治験薬との因果関係が否定された有害事象

健康被験者の 6/657 例、高齢健康被験者の 1/54 例及びその他の特別な集団（LAHB 試験、娯楽目的の薬物使用者）の 1/98 例が治験薬との因果関係が否定された有害事象によって試験を中止した。試験中止に至った有害事象を以下に示す。

- 胆道仙痛（高度）：LAHQ 試験のラスミジタン液剤 200 mg を単回投与された 1/29 例
- 関節脱臼（中等度）：LAHG 試験のラスミジタン 200mg を単回投与された 1/89 例
- 嘔吐（中等度）：LAHI 試験のラスミジタン 200mg 及びスマトリプタン 100 mg を併用単回投与され、その後ラスミジタン 200mg 及びプラセボを併用単回投与された 1/7 例
- 片頭痛（中等度）：LAHD 試験のラスミジタン 200 mg 及びプロプラノロール 2 回を投与された 1/44 例
- 白血球減少症（軽度）：LAHU 試験のプラセボを単回投与された 1/40 例
- 毛包炎（軽度）：LAHE 試験のプラセボを単回投与された 1/12 例
- 感染性皮膚嚢腫（中等度）：LAIG 試験のラスミジタン 200 mg を単回投与された 1/36 例
- 胸痛（中等度）：LAHB 試験の適格性確認期間にプラセボを単回投与された 1/95 例（非心臓性胸痛の既往歴があり、プラセボのみを投与された被験者で発現）

試験中止に至った有害事象の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.8 参照。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.6.1 器官別大分類

本項では海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）、海外第 2 相試験（LAHO 試験）、国内第 2 相試験 LAIH 試験及び海外第 2 相試験 LAHM 試験の結果を示す。

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

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、SOC 別でみた TEAE の発現割合がプラセボ群と比較してラスミジタン群で全体的に高かった。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有意に高かった SOC を以下に示す。それぞれの SOC に含まれる基本語は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.15 参照。

System Organ Class	PBO N=1262 n (%)	All LTN N=3177 n (%)
神経系障害	87 (6.9)	827 (26.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (1.9)	225 (7.1)
胃腸障害	36 (2.9)	172 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (0.8)	92 (2.9)
精神障害	4 (0.3)	91 (2.9)
眼障害	4 (0.3)	30 (0.9)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria; PBO = placebo.

発現割合が全ラスミジタン群で 10%以上であった SOC は神経系障害（ラスミジタン群で 26.0%、プラセボ群で 6.9%）のみであった。

なお、Phase 3 pool のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC は、発現割合がプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で統計学的有意に高かった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では、プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で統計学的有意に発現割合が高かった SOC（TEAE）を以下に示す。

System Organ Class	PBO N=1347 n (%)	All LTN N=3412 n (%)
神経系障害	95 (7.1)	947 (27.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (2.2)	304 (8.9)
胃腸障害	39 (2.9)	200 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	10 (0.7)	114 (3.3)
精神障害	6 (0.4)	107 (3.1)
眼障害	4 (0.3)	38 (1.1)
耳および迷路障害	8 (0.6)	62 (1.8)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria; PBO = placebo.

Phase 3 pool で特定された SOC（TEAE）に加えて新たに特定された耳および迷路障害の SOC のうち、最も発現割合が高い TEAE（基本語）は、回転性めまい（全ラスミジタン群で 1.5%、プラセボ群で 0.1%）であり、耳および迷路障害のうち、本事象のみが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。

Phase 2/3 pool のいずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）を表 2.7.4.2-33 に示す。

表 2.7.4.2-33 いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）（安全性解析対象集団）［Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）］

System Organ Class	PBO N=1347 n (%)	All LTN N=3412 n (%)
神経系障害	95 (7.1)	947 (27.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (2.2)	304 (8.9)
胃腸障害	39 (2.9)	200 (5.9)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria;PBO = placebo; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、発現割合が 10%以上であった SOC（TEAE）は神経系障害、及び一般・全身障害および投与部位の状態であった。他の SOC の発現割合は、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool と同程度であった。

All lasmiditan pool で発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）を表 2.7.4.2-34 に示す。

表 2.7.4.2-34 発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）（安全性解析対象集団）［All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

System Organ Class	All LTN N=4081 n (%)
神経系障害	1477 (36.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	508 (12.4)
胃腸障害	353 (8.6)
精神障害	209 (5.1)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of participants with events meeting specified criteria;PBO = placebo; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

各試験の SOC の詳細を以下に示す。

- 第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.2
- 第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書 Table 14.3.1.2
- 第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験治験総括報告書 T-Table 17
- 第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺 Table LAHL.14.47
- 第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.6.4、Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.6.15、Table APP.6.16 及び Table APP.6.22

2.7.4.2.1.6.1.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

本試験では、SOC 別でみた 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全体的に高かった。発現割合が全ラスミジタン群で 10%以上であった SOC は、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び胃腸障害であった。

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）を表 2.7.4.2-35 に示す。

表 2.7.4.2-35 いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（TEAE）（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

System Organ Class	PBO N=214 n (%)	LTN 50 mg N=87 n (%)	LTN 100 mg N=208 n (%)	LTN 200 mg N=182 n (%)	All LTN N=477 n (%)
神経系障害	17 (7.9)	26 (29.9)	107 (51.4)	119 (65.4)	252 (52.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3.7)	14 (16.1)	53 (25.5)	54 (29.7)	121 (25.4)
胃腸障害	21 (9.8)	6 (6.9)	24 (11.5)	26 (14.3)	56 (11.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	4 (4.6)	15 (7.2)	13 (7.1)	32 (6.7)
耳および迷路障害	1 (0.5)	5 (5.7)	6 (2.9)	8 (4.4)	19 (4.0)

Abbreviations: LTN = Lasmiditan; N = number of subjects in the analysis population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; PBO = placebo; SOC = system organ class; TEAE = Treatment Emergent Adverse Event.
An AE with the time of onset on or within 48 hours after a dose of study drug, or an event that worsens in intensity within 48 hours of a dose of study drug is considered a TEAE.

2.7.4.2.1.6.1.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験（個別試験結果）

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（AE）を表 2.7.4.2-36 に示す。

プラセボ群と比較してラスミジタン群全体で発現割合が高い SOC（AE）は、神経系障害、一般・全身障害および投与部位の状態、及び筋骨格系および結合組織障害であった。発現割合がラスミジタン群全体と比較してプラセボ群の方が高い SOC（AE）は、胃腸障害、及び皮膚および皮下組織障害であった。

表 2.7.4.2-36 いずれかの群で発現割合が 5%以上であった SOC（AE）（安全性解析対象集団）（LAHM 試験）

System Organ Class	Placebo N=42 n (%)	LTN 2.5 mg N=4 n (%)	LTN 5 mg N=12 n (%)	LTN 10 mg N=24 n (%)	LTN 20 mg N=28 n (%)	LTN 30 mg N=16 n (%)	LTN 45 mg N=4 n (%)	All LTN N=88 n (%)
神経系障害	9 (21.4)	2 (50.0)	1 (8.3)	13 (54.2)	14 (50%)	10 (62.5)	3 (75.0)	43 (48.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (16.7)	0	1 (8.3)	5 (20.8)	6 (21.4)	6 (37.5)	0	18 (20.5)
胃腸障害	4 (9.5)	0	0	0	3 (10.7)	2 (12.5)	0	5 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4%)	0	0	3 (12.5)	3 (10.7)	5 (31.3)	0	11 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = number of patients in safety population; n = number of subjects with events meeting specified criteria; SOC = system organ class.

2.7.4.2.1.6.2 ラスミジタン服用時の注目すべき安全性

ラスミジタン服用時の注目すべき安全性に含まれる評価項目の詳細は第 2.7.4.1.1.2.7 項に示す。

2.7.4.2.1.6.2.1 心・血管系に対する安全性

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

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で、虚血性の心血管系関連の有害事象の報告はなかった。

LAHM 試験では、心拍数のわずかな低下を伴う仰臥位の収縮期血圧及び拡張期血圧のわずかな上昇が認められた（第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書 Section 9.7.参照）。

心・血管系関連有害事象

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool で心・血管系関連 AE 及び心・血管系関連 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 及び心・血管系関連 TEAE が発現した被験者割合（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［AE 及び TEAE は全ラスミジタン群で 1.7%（55/3177 例）及び 0.9%（30/3177 例）、プラセボ群で 1.3%（16/1262 例）及び 0.4%（5/1262 例）］。

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。その他で全ラスミジタン群で 0.2%以上に認められた心・血管系関連 AE は頻脈［プラセボ群：0.0%（0/1262 例）、全ラスミジタン群：0.2%（7/3177 例）］、心拍数増加［プラセボ群：0.1%（1/1262 例）、全ラスミジタン群：0.2%（6/3177 例）］、高血圧［プラセボ群：0.2%（3/1262 例）、全ラスミジタン群：0.2%（7/3177 例）］、血圧上昇［プラセボ群：0.0%（0/1262 例）、全ラスミジタン群：0.2%（5/3177 例）］であった。心・血管系関連 TEAE の全体（［ラスミジタン全 50 mg 群：3/654 例（0.5%）、全 100 mg 群：13/1265 例（1.0%）、全 200 mg 群：14/1258 例（1.1%）］、心筋症の SMQ［ラスミジタン全 50 mg 群：2/654 例（0.3%）、全 100 mg 群：5/1265 例（0.4%）、全 200 mg 群：7/1258 例（0.6%）］、動悸（基本語）［ラスミジタン全 50 mg 群：2/654 例（0.3%）、全 100 mg 群：4/1265 例（0.3%）、全 200 mg 群：6/1258 例（0.5%）］の発現割合に、ラスミジタン全 50 mg 群、全 100 mg 及び全 200 mg 群との間で用量の増加に伴う数値的な増加傾向が認められた。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。

以下の 4 つのレジメンについて Cochran-Armitage 検定を実施し、心・血管系関連 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

心・血管系関連 TEAE の全体及び基本語ごとの発現割合にラスミジタン 100 mg/プラセボ群、ラスミジタン 100 mg/100 mg 群、ラスミジタン 200 mg/プラセボ群、ラスミジタン 200 mg/200 mg 群の間で統計学的に有意な用量依存性は認められなかった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool での心・血管系関連 AE の発現割合はプラセボ群で 1.3%（18/1347 例）、全ラスミジタン群で 1.9%（66/3412 例）であった。Phase 2/3 pool での心・血管系関連 TEAE の発現割合はプラセボ群で 0.4%（6/1347 例）、全ラスミジタン群で 1.2%（41/3412 例）であった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool での心・血管系関連 AE の発現割合は 4.2%（170/4081 例）であった。

SMQ ごとの心・血管系関連 AE 及び心・血管系関連 TEAE は以下を参照。

	心・血管系関連 AE	**心・血管系関連 TEAE**
Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.12	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.3
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.14	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.15
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.17	該当なし（LAHL 試験での基本語ごとの心・血管系関連 TEAE は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.12）

重篤な心・血管系関連有害事象

各 pool の心・血管系関連 SAE を以下に示す。

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool の 2 例に心・血管系関連 SAE が認められた。このうち LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群の 1 例では treatment-emergent な高血圧の SAE が認められ、LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例では treatment-emergent でない深部静脈血栓症の SAE が認められた。treatment-emergent な高血圧の SAE が認められた 1 例の詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項参照。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では Phase 3 pool で認められた重篤な心・血管系関連有害事象に追加で認められた事象はなかった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では Phase 3 pool で認められた重篤な心・血管系関連有害事象に加えて、treatment-emergent な心・血管系関連 SAE が 1 例、treatment-emergent でない心・血管系関連 SAE が 8 例に認められた。treatment-emergent な洞結節機能不全及び徐脈の SAE が認められた 1 例の詳細は第 2.7.4.2.1.4.1 項参照。以下に treatment-emergent でない心・血管系関連 SAE の詳細を示す。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で、重症度が高度の高血圧の SAE が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現した。また、直近の治験薬服用日から [redacted] 日後に拡張期血圧に potentially clinically significant な高値の変化（[redacted] mmHg）が認められ、その後異なる直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に再度認められた（[redacted] mmHg）。これらの事象が認められた後、本被験者は[redacted]及び非心臓性胸痛 SAE が認められ、再入院した。いずれの事象も重症度は中等度であった。本被験者は失神（重篤ではない心・血管系関連 AE）を発現した。非心臓性胸痛の SAE 及び失神の AE はいずれも [redacted] 日継続した。関連する既往歴として[redacted]が報告されている。また、関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。SAE 及びバイタルサインの変動が認められる以前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が軽度の高血圧及び非心臓性胸痛の SAE が認められた。これらの事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。Visit [redacted] での被験者の血圧は [redacted] mmHg であった。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。SAE の発現以前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が高度の高血圧が認められた。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日以内に回復した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として[redacted]が報告されていた。本事象の発現前の血圧は [redacted] mmHg、[redacted] mmHg 及び [redacted] mmHg と報告されており、本事象の発現後の血圧は [redacted] mmHg であった。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が中等度の一過性脳虚血発作の SAE が認められた。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日以内に回復した。既往歴として[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として[redacted]が報告されていた。試験期間を通して[redacted]が認められたが、試験完了来院時には [redacted] mmHg と報告された。試験期間を通して[redacted]の検査値の軽度な上昇が認められたが、試験完了来院時には正常であった。本事象発現以前の血圧は、[redacted] mmHg、[redacted] mmHg、[redacted] mmHg、[redacted] mmHg、及び [redacted] mmHg と報告された。本事象発現後の血圧は [redacted] mmHg 及び [redacted] mmHg であった。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の虚血性脳卒中の SAE が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日以内に回復した。本被験者は[redacted]期間中に[redacted]の投与を受けた。本被験者の既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。スクリーニング時及び本事象発現の 3 ヵ月前の Visit で、血圧は

[redacted] mmHg 及び [redacted] mmHg であった。いずれの時点でも脈拍数は正常であった。心電図検査によりいずれの時点でも[redacted]が認められ、スクリーニング時に[redacted]が認められた。[redacted]はスクリーニング時に[redacted] mmol/L、本事象発現の 3 ヵ月前の Visit で [redacted] mmol/L で上昇が認められ（基準範囲：[redacted] mmol/L）、[redacted]は試験期間を通して正常であった。本被験者は試験を完了した。

- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が中等度の心房細動及び狭心症の SAE が認められた。いずれの事象も直近の治験薬服用日の [redacted] ヵ月以上後に発現し、[redacted] 日以内に回復した。既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。スクリーニング時の心電図検査は正常と報告された。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で重症度が高度のストレス心筋症の SAE が認められた。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted]日以内に回復した。本被験者では本事象発現前に [redacted] 回の片頭痛発作が認められた。Visit 1 で、本被験者の血圧は [redacted] mmHg であり、スクリーニング時の[redacted]は [redacted] mmol/L であった。その他のパラメータはすべて正常値であった。Visit 4（ストレス心筋症の SAE 発現 [redacted] か月前）で本被験者の血圧は [redacted] mmHg であり、[redacted]は [redacted] µmol/L と高かった。本被験者には心カテーテル検査が実施され、ストレス心筋症が認められた。冠動脈の所見は正常であり、アテローム性動脈硬化症の所見は認められなかった。胸部 X 線検査では急性異常は認められず、心電図検査では[redacted]が認められた。本被験者は試験を完了した。試験完了来院（Visit 6）で、心電図所見により、[redacted]（[redacted] msec）、[redacted]（[redacted] msec）及び[redacted]が認められた。本被験者の[redacted]は依然として高値であり、[redacted]も高値であった。本被験者の既往歴として、[redacted]が報告されていた。本事象発現前に使用されていた併用薬は報告されていない。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重症度が高度の肺塞栓症の SAE が認められ、入院した。本事象は直近の治験薬服用日の [redacted] 日後に発現し、[redacted] 日間継続した。本被験者は、本事象発現前に [redacted] 回の片頭痛発作を治療していた。本事象発現 [redacted] 週間前の本被験者の血圧は [redacted] mmHg であり、脈拍数は [redacted] bpm であった。関連する有害事象として、[redacted]が本事象（肺塞栓症の SAE）の発現から [redacted] ヵ月以上後に認められた。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本事象（肺塞栓症の SAE）の発現前に使用されていた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者は試験を中止した。

試験中止に至った心・血管系関連有害事象

Phase 3 pool及び Phase 2/3 poolでは、いずれの群でも試験中止に至った心・血管系関連 AEは認められなかった。All lasmiditan poolでは、試験中止に至った心・血管系関連 AEが 8例に 9件認められた。詳細を以下に示す。

- LAHL試験のラスミジタン 100 mg群の 1例は心・血管系関連 TEAEである動悸、重篤でない TEAEである不安及び非心臓性胸痛により試験を中止した。いずれの事象も重症度は軽度であり、初回の治験薬服用から [redacted] 時間 [redacted] 分後、治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 分後に本事象を発現した。[redacted]は [redacted] 時間 [redacted] 分間継続し、[redacted]日回復した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。不安、動悸及び非心臓性胸痛の発現前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。関連する有害事象として重症度が軽度の[redacted]が報告された。
- LAHL試験のラスミジタン 200 mg群の 1例は心拍数増加及び動悸の心・血管系関連 TEAEにより試験を中止した。いずれの事象も重症度は軽度であった。いずれの事象も[redacted]日に回復した。回復した日時の詳細は不明である。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。心拍数増加及び動悸の発現以前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されいた。
- LAHL試験のラスミジタン 200 mg群の 1例は心・血管系関連 TEAEである心拍数減少及び TEAEである非心臓性胸痛により試験を中止した。いずれの事象も重症度は中等度であった。いずれの事象も直近の治験薬服用から [redacted] 分後に発現し、[redacted]時間継続し、[redacted]日に回復した。関連する既往歴又はその他の疾患は報告されていない。心拍数減少及び非心臓性胸痛発現以前に使用していた関連する併用薬は報告されていない。追加の有害事象は報告されなかった。
- LAHL試験のラスミジタン 200 mg群の 1例は心・血管系関連 TEAEである心拍数減少を発現し、心・血管系関連 TEAEである血圧低下及び心拍数減少により試験を中止した。本被験者は[redacted]及び[redacted]も発現した。いずれの事象も重症度は中等度であった。これらの事象は初回治験薬服用から [redacted]時間 [redacted] 分後及び再服用又は追加服用から [redacted] 分後に発現し、[redacted] 時間継続したのち、翌日に回復した。関連する既往歴として、[redacted]が報告されている。本試験期間中に併用薬は報告されなかった。関連する有害事象として、[redacted]が報告され、これらの重症度はいずれも軽度であった。
- LAHL試験のラスミジタン 200 mg群の 1例は重症度が中等度の、心・血管系関連 TEAEである呼吸困難により試験を中止した。本事象は直近の治験薬服用日の翌日に発現し、同日に回復した。直近の治験薬服用日から [redacted] 日後に、収縮期血圧に potentially clinically significantな高値の変化が認められた。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本事象（呼吸困難）の発現前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]

[redacted]が報告されていた。

- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例は重症度が中等度の、心・血管系関連 TEAE である呼吸困難により試験を中止した。本事象は直近の治験薬服用から [redacted] 時間 [redacted] 分後に発現し、[redacted] 時間継続したのちに同日に回復した。関連する有害事象として、[redacted]（いずれも開始日に回復した）が報告されていた。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本事象（呼吸困難）発現以前に使用されていた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本事象（呼吸困難）について、治験担当医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例は、心・血管系関連 AE である血圧上昇（重症度は中等度）及び心筋症（重症度は軽度）を発現し、このうち心筋症によって試験を中止した。既往歴として、[redacted]が報告されていた。血圧上昇及び心筋症の発現以前に使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告された。血圧上昇及び心筋症について、治験担当医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例は心・血管系関連 AE である高血圧（重症度は軽度）及び重篤でない有害事象である片頭痛（重症度は高度）により試験を中止した。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。高血圧及び片頭痛発現以前に使用されていた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。

All lasmiditan pool の試験中止に至った心・血管系関連 AE の一覧を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.36 に示す。

事前に規定した基準に合致したバイタルサインの変動と心・血管系関連有害事象

All lasmiditan pool では、全ラスミジタン群の 48 例に、試験中のいずれかの期間での心・血管系関連 AE の発現かつ、治験実施計画書で定められた評価時又は最終来院時のいずれかで事前に規定した基準に合致したバイタルサインの変動が認められた。このうち 9 件［高血圧（基本語）3 件、心拍数増加関連 4 件、構語障害 1 件、呼吸困難 1 件］の心・血管系関連 AE は TEAE として報告された。これらのほとんどの症例で、バイタルサインの変動は、心・血管系関連 AE 発現時及び治験薬服用後のいずれとも同時には起こらなかった。各 pool の事前に規定した基準に合致したバイタルサインの変動を伴う心・血管系関連 AE を以下に示す。

Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS. 18.8
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.31
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.10

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、血圧及び脈拍数の平均変化量は小さく、treatment-emergent な高血圧及び持続する血圧上昇が認められた被験者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（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.8.19、Table ISS.APP.8.20 及び Table ISS.APP.8.22 参照）。さらに、心・血管系関連 AE 及び高血圧の SMQ に関連する TEAE の発現割合にも、全ラスミジタン群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。しかし、バイタルサイン測定が服用時点から相当時間経過していることから、ベースライン（Visit 1）からの変化量に対する解釈には限界があると考えられる。そのため、服用後に速やかにバイタルサインの測定を行っている clinical pharmacology studies の結果を第 2.7.4.2.1.6.2.1.3 項に示した。

事前に規定した基準に合致した心電図の定量的尺度の変動と心・血管系関連有害事象

All lasmiditan pool では、全ラスミジタン群の 16 例に、試験中のいずれかの期間での心・血管系関連 AE の発現（合計 24 件）かつ、治験実施計画書で定められた評価時又は最終来院時のいずれかで事前に規定した基準に合致した心電図の定量的尺度の変動が認められた。ラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例に認められた重症度が軽度の心拍数増加及びそれに対応する心電図の所見に関連する有害事象を除き、全ラスミジタン群でベースライン（Visit 1）時又は試験完了時に心・血管系関連 AE として報告されたすべての有害事象は心電図の所見と関連しない心・血管系関連 AE 又は偶発的な心電図の異常/所見であった。各 pool の事前に規定した基準に合致した心電図の定量尺度の変動を伴う心・血管系関連 AE を以下に示す。

Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.9
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.32
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.11

QTcF 及びその他の定量尺度を含め、心電図パラメータにラスミジタン群とプラセボ群との間で臨床的に重要な差はなかった。また、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 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.1.4.5）。これらの大部分の症例でバイタルサイン変化は、心・血管系事象の発現時及びラスミジタン服用後のいずれとも同時に認められなかった。ベースライン（Visit 1）又は試験完了時のいずれかで、心電図の所見と関連しない心・血管系事象又は偶発的な心電図異常/心電図所見が心・血管系関連 AE として報告された。さらに、心・血管系併用薬の用量増加又は新たな心・血管系併用薬の投与開始の頻度が低いこともラスミジタンが心・血管系機能に悪影響を及ぼさないということを示唆していると考える（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.1.4.5 参照）。

<u>ベースライン時の心・血管系疾患及びリスク因子を有する部分集団</u>

ベースライン時の心・血管系疾患及びリスク因子の要約

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、いずれの pool のプラセボ群及び全ラスミジタン群間（Phase 3 pool：プラセボ群 20.9%、全ラスミジタン群 20.1%、Phase

2/3 pool：プラセボ群 19.6%、全ラスミジタン群 18.8%、All lasmiditan pool：全ラスミジタン群：16.0%）、並びに Phase 3 pool のラスミジタンを服用した被験者の初回に服用したラスミジタンの用量による群間（Phase 3 pool：プラセボ群：20.9%、ラスミジタン全 50 mg 群：20.6%、ラスミジタン全 100 mg 群：21.3%、ラスミジタン全 200 mg 群：18.7%）でおおむね均衡していた。ベースラインの心・血管系疾患のうち高血圧を有した被験者の割合がいずれの pool でも最も高かった（約 16%）。Phase 3 pool で全ラスミジタン群とプラセボ群を併せたときのベースラインの心・血管系疾患の SMQ による内訳は、虚血性心疾患が 51 例、不整脈が 104 例、心筋症が 20 例、及び虚血性中枢神経系血管障害が 28 例であった。

Phase 3 pool でベースライン時に片頭痛以外の、「A Report of the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines」（Goff et al. 2014）に基づく心・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%）、3 つ以上が約 15%（15.5%、15.0%）で同程度であった。ベースラインの心・血管系リスク因子（全 6 因子）の分布は、ラスミジタンを服用した被験者及びプラセボを服用した被験者の用量群間でほぼ均衡していた。All lasmiditan pool で最も多かった心・血管系リスク因子は 40 歳超（50%超）であり、次いで HDL コレステロール低値（約 20%）、並びにベースラインでの収縮期血圧の上昇及び／又はベースラインでの高血圧（約 20%）であった。

各 pool のベースライン時の心・血管系疾患及びリスク因子の要約は以下を参照。

	心・血管系疾患	**心・血管系リスク因子**
Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.2.	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.4.
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.6.	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.7.
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.8	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.9

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

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 14/1007 例（1.4%）、全ラスミジタン群で 47/2493 例（1.9%）であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.5.1 及び Table ISS.APP.18.22 参照）。

Phase 2/3 pool では、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の心・血管系関連 AE の発現割合はプラセボ群で 15/1054 例（1.4%）、全ラスミジタン群で 56/2622 例（2.1%）であり、Phase 3 pool での結果と同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.5.5 及び Table ISS.APP.18.25 参照）。

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

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（プラセボ群：1007 例、全ラスミジタン群：2493 例）のうち、心・血管系関連 TEAE が認められた被験者数はプラセボ群で 5 例、全ラスミジタン群で 25 例であった。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・血管系リスク因子を 1 つ以上有する被験者のうち、動悸（基本語）の TEAE が認められた被験者数を以下に示す。

- プラセボ群：1007 例中 1 例（1 例：心・血管系リスク因子 1 つ）
- ラスミジタン全 50 mg 群：513 例中 2 例（1 例：心・血管系リスク因子 1 つ、1 例：心・血管系リスク因子 2 つ）
- ラスミジタン全 100 mg 群：1007 例中 4 例（2 例：心・血管系リスク因子 1 つ、1 例：心・血管系リスク因子 2 つ、1 例：心・血管系リスク因子 4 つ以上）
- ラスミジタン全 200 mg 群：973 例中 5 例（4 例：心・血管系リスク因子 1 つ、1 例：心・血管系リスク因子 2 つ）

Phase2/3 pool では、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（プラセボ群：1054 例、全ラスミジタン群：2622 例）で、心・血管系関連 TEAE が認められた被験者数はプラセボ群で 5 例、全ラスミジタン群で 34 例であった。

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の心・血管系リスク因子数ごとの心・血管系関連 TEAE を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.23 及び Table ISS.APP.18.26 に示す。

<u>心・血管系疾患に対する併用薬</u>

試験を通して（LAHO 試験では Visit 1）、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（いずれの pool でも約 22%）。すべての pool で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、脂質修飾剤及びベータ遮断薬であった。心・血管系併用薬の変更（新規投与又は用量増加）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。各 pool の心・血管系併用薬の要約は以下を参照。

Phase 3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.37
Phase 2/3 pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.38
All lasmiditan pool	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.39

長期安全性

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。

LAHL 試験での心・血管系関連 TEAE の発現率（1000 人年あたりの心・血管系関連 TEAE を 1 件発現した人数）を評価した。 少数の心・血管系関連 TEAE が認められた。心・血管系関連 TEAE の発現率（1000 人年あたりの心・血管系関連 TEAE を 1 件発現した人数）はラスミジタン 100 mg 群（178.82 人/1000 人年）と比較して 200 mg 群（308.65 人/1000 人年）で高かった。

さらに、事象ごとの心・血管系関連 AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）を評価した。事象ごとの心・血管系関連 AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）に、用量依存的な傾向は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.13）。

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・血管系関連 TEAE の発現率（1000 人年あたりの心・血管系関連 TEAE を 1 件発現した人数）を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.12 に、片頭痛発作回数を問わない心・血管系関連 AE の発現率（1000 人年あたりの発現件数）を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.18.13 に示す。

2.7.4.2.1.6.2.1.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

心・血管系関連有害事象

AE

心・血管系関連 AE の発現割合はいずれのラスミジタン群でも低かった。群ごとの結果を以下に示す。

- プラセボ群：3/214 例（1.4%）
- ラスミジタン 50 mg 群：6/87 例（6.9%）
- ラスミジタン 100 mg 群：10/208 例（4.8%）
- ラスミジタン 200 mg 群：5/182 例（2.7%）

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。

動悸（基本語）の AE の各群での発現割合を以下に示す。

- プラセボ群：3/214 例（1.4%）
- ラスミジタン 50 mg 群：4/87 例（4.6%）
- ラスミジタン 100 mg 群：9/208 例（4.3%）
- ラスミジタン 200 mg 群：4/182 例（2.2%）

TEAE

心・血管系関連 TEAE の発現割合はいずれのラスミジタン群でも低かった。群ごとの結果を以下に示す。

- プラセボ群：3/214 例（1.4%）
- ラスミジタン 50 mg 群：5/87 例（5.7%）
- ラスミジタン 100 mg 群：9/208 例（4.3%）
- ラスミジタン 200 mg 群：4/182 例（2.2%）

認められた心・血管系関連 TEAE（基本語）は動悸［プラセボ群：1.4%（3/214 例）、全ラスミジタン群：3.6%（17/477 例）］及び失神［全ラスミジタン群：0.2%（1/477 例）］であった。

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。1 例で認められた動悸（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。ラスミジタン 200 mg 群の 1 例で認められた動悸（基本語）は重症度が中等度であった（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.12.11.）。

ラスミジタン 50 mg 群の 1 例で失神（基本語）の心・血管系関連 TEAE が認められた。本被験者では、治験薬服用から [redacted] 時間後に重症度が軽度の失神（基本語）が認められた。本事象の報告用語は faintness であり、MedDRA v23.0 に対応する用語がなかったため fainting として扱い、syncope にコードされた。本事象は持続せず、すぐに（[redacted] 分）回復した。本事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本事象は処置なく回復した。本被験者について、心・血管系関連の既往歴の報告はなかった。本被験者では、失神（基本語）以外に、[redacted] の TEAE が認められた。[redacted] は治験薬服用から [redacted] 時間後に発現し、[redacted] 時間持続した。[redacted] は治験薬服用から [redacted] 時間後に発現し、[redacted] 時間持続した。本被験者の詳細な叙述は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Patient Naratives 参照。

事前に規定した基準に合致したバイタルサインの変動と心・血管系関連有害事象

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、心・血管系関連 AE が認められた被験者は 1 例であった。ラスミジタン 100 mg 群の 1 例では不整脈の SMQ 及び心筋症の SMQ に含まれる動悸（基本語）が認められた（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.101.）。

ラスミジタン 100 mg 群の 1 例では治験薬服用から [redacted] 時間後に、重症度が軽度の動悸（基本語）が認められた。本事象は [redacted] 時間継続した。本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。本事象は処置なく回復した。本被験者では Visit 3（本事象が発現してから [redacted] 日後）で収縮期血圧高値（[redacted] mmHg）が認められた。このとき、脈拍は通常の値の範囲内であった（[redacted] bpm）。本被験者では心・血管系関連の既往歴として、[redacted] 及び [redacted] が報告されていた。本被験者では試験期間中に動悸（基本語）以外の AE は認められなかった。本被験者の詳細な叙述は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Patient Naratives 参照。

ベースライン時に心・血管系疾患及びリスク因子を有する部分集団

ベースライン時の心・血管系疾患の要約

ベースライン時（Visit 2）に心・血管系疾患の既往又は合併症を有していた被験者割合はいずれの群でも同程度であった。群ごとの結果を以下に示す。

- プラセボ群：23/214 例（10.7%）
- ラスミジタン 50 mg 群：5/87 例（5.7%）
- ラスミジタン 100 mg 群：20/208 例（9.6%）
- ラスミジタン 200 mg 群：13/182 例（7.1%）

ベースライン時の心・血管系リスク因子の要約

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割合は全体で 45.7%であった。群ごとの結果を以下に示す。

- プラセボ群：95/214 例（44.4%）
- ラスミジタン 50 mg 群：38/87 例（43.7%）
- ラスミジタン 100 mg 群：101/208 例（48.6%）
- ラスミジタン 200 mg 群：82/182 例（45.1%）

ベースラインの心・血管系リスク因子の保有数の詳細は表 2.7.3.3-15.参照。

ベースライン時の心・血管系リスク因子数ごとの心・血管系関連 AE

ベースライン時の心・血管系リスク因子数ごとの、心・血管系関連 AE の発現割合を以下に示す。

participants with Likely CVAE,	Placebo		LTN 50 mg		LTN 100 mg		LTN 200 mg		LTN All	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CVD Risk Factors=0	47	0 (0.0)	23	2 (8.7)	38	2 (5.3)	43	1 (2.3)	104	5 (4.8)
CVD Risk Factors=1	72	0 (0.0)	26	1 (3.8)	69	1 (1.4)	57	3 (5.3)	152	5 (3.3)
CVD Risk Factors=2	43	2 (4.7)	23	0 (0.0)	51	2 (3.9)	36	0 (0.0)	110	2 (1.8)
CVD Risk Factors=3	31	0 (0.0)	11	2 (18.2)	28	4 (14.3)	22	0 (0.0)	61	6 (9.8)
CVD Risk Factors=4	9	0 (0.0)	1	0 (0.0)	15	0 (0.0)	12	1 (8.3)	28	1 (3.6)
CVD Risk Factors=5	5	0 (0.0)	3	1 (33.3)	4	0 (0.0)	9	0 (0.0)	16	1 (6.3)
CVD Risk Factors=6	7	1 (14.3)	0	-	3	1 (33.3)	3	0 (0.0)	6	1 (16.7)

Abbreviation: AE = adverse event; CV = cardio vasucular: CVD = cardio vasucular disease; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of subjects with events meeting specified criteria.

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 の発現割合に特定の傾向は認められなかった。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 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.101.）。

ベースライン時の心・血管系リスク因子数ごとの心・血管系関連 TEAE

ベースライン時の心・血管系リスク因子数ごとの、心・血管系関連 TEAE の発現割合を以下に示す。

participants with Likely CVTEAE,	Placebo		LTN 50 mg		LTN 100 mg		LTN 200 mg		LTN All	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
CVD Risk Factors=0	47	0 (0.0)	23	2 (8.7)	38	2 (5.3)	43	0 (0.0)	104	4 (3.8)
CVD Risk Factors=1	72	0 (0.0)	26	1 (3.8)	69	1 (1.4)	57	3 (5.3)	152	5 (3.3)
CVD Risk Factors=2	43	2 (4.7)	23	0 (0.0)	51	2 (3.9)	36	0 (0.0)	110	2 (1.8)
CVD Risk Factors=3	31	0 (0.0)	11	2 (18.2)	28	3 (10.7)	22	0 (0.0)	61	5 (8.2)
CVD Risk Factors=4	9	0 (0.0)	1	0 (0.0)	15	0 (0.0)	12	1 (8.3)	28	1 (3.6)
CVD Risk Factors=5	5	0 (0.0)	3	0 (0.0)	4	0 (0.0)	9	0 (0.0)	16	0 (0.0)
CVD Risk Factors=6	7	1 (14.3)	0	-	3	1 (33.3)	3	0 (0.0)	6	1 (16.7)

Abbreviation: AE = adverse event; CV = cardio vasucular: CVD = cardio vasucular disease; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of subjects with events meeting specified criteria; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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 TEAE の発現割合に特定の傾向は認められなかった（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.102.）。

<u>心・血管系疾患に対する併用薬</u>

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 項参照）を使用していた被験者割合は、各群で同程度であった（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.104.）。群ごとの結果を以下に示す。

- プラセボ群：22/214 例（10.3%）
- ラスミジタン 50 mg 群：7/87 例（8.0%）
- ラスミジタン 100 mg 群：31/208 例（14.9%）
- ラスミジタン 200 mg 群：20/182 例（11.0%）

このうち、最も多く使用された併用薬は脂質修飾剤であった［プラセボ群：14/214 例（6.5%）、全ラスミジタン群：30/477 例（6.3%）］。脂質修飾剤以外で、いずれかのラスミジタン群で 1.5%以上の被験者が使用した併用薬を以下に示す。

- レニン・アンジオテンシン系作用薬：プラセボ群 8/214 例（3.7%）、全ラスミジタン群 12/477 例（2.5%）
- 心疾患治療：プラセボ群 1/214 例（0.5%）、全ラスミジタン群 9/477 例（1.9%）
- カルシウムチャネル遮断薬：プラセボ群：3/214 例（1.4%）、全ラスミジタン群 7/477 例（1.5%）

心・血管系に対する安全性の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.3.1. 参照。

2.7.4.2.1.6.2.1.3 Clinical pharmacology studies

以下の理由から、ラスミジタンは心・血管系に対する安全性に影響しないと考えられた。

- Clinical pharmacology studies でラスミジタンを投与された被験者に認められた心・血管系関連 TEAE の発現割合が低いこと（以下参照）、かつ
  - 健康被験者を対象とした単回投与試験：2.9%（16/556 例）
  - 健康被験者を対象とした反復投与試験：4.7%（2/43 例）
  - 高齢健康被験者を対象とした単回投与試験：0.0%（0/54 例）

- その他の特別な集団を対象とした単回投与試験：6.2%（6/97 例）

・ 被験者の叙述（各試験の CSR 参照）の医学的評価では、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なく、発現した心・血管系関連 TEAE が臨床的に重要でないと考えられること（なお、ベースラインは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とした）

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結果を第 2.7.4.5.3.2 項に示す。

心・血管系関連有害事象

SMQ 狭域語及び広域語の検索の結果、42 例に認められた 50 件の TEAE が心・血管系事象の可能性と特定された。これらはラスミジタン又はプラセボ投与後に発現した（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.19.19）。

健康被験者を対象とした単回投与試験では、17 例に心・血管系関連 TEAE が認められた。

- プラセボ：0.3%（1/299 例）
- ラスミジタン 0.1～180 mg IV：5.3%（2/38 例）
- ラスミジタン 50 mg 経口投与：0.9%（1/115 例）
- ラスミジタン 100 mg 経口投与：0.5%（1/206 例）
- ラスミジタン 200 mg 経口投与：2.3%（9/392 例）（このうち 3 例はラスミジタン 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg 投与時にも発現）
- ラスミジタン 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg：7.4%（6/81 例）（このうち 3 例はラスミジタン 200 mg 単独投与時にも発現）

健康被験者を対象とした反復投与試験ではラスミジタン 400 mg の反復投与を受けた 2/70（2.9%）例に心・血管系関連 TEAE が認められた。

高齢健康被験者を対象とした単回投与試験では心・血管系関連 TEAE は認められなかった。

その他の特別な集団を対象とした単回投与試験ではラスミジタン 200 mg を投与された 6/98 例（6.1%）に心・血管系関連 TEAE が認められた。

- LAHN 試験：2 例
- LAHB 試験：1 例
- LAHC 試験：3 例

ラスミジタン投与後に発現した心・血管系関連 TEAE は 3 件（LAHG 試験の 1 例 1 件、LAIF 試験の 1 例 1 件、LAHC 試験の 1 例 1 件）を除いていずれも治験薬との因果関係は否定できないと判断された。これらの重症度は 1 件（LAHG 試験の 1 例 1 件、重症度は高度、試験終了時に継続中）を除いていずれも軽度又は中等度で、各試験の終了までに消失した。

健康被験者の 2 例以上に発現した心・血管系関連 AE は、起立性低血圧、第一度房室ブロック、心電図変化及び動悸であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.19.9）。

・ 起立性低血圧
  - ラスミジタン 0.1～180 mg IV：1/38 例（2.6%）

- ラスミジタン 200 mg 経口投与：5/392 例（1.3%）

・ 第一度房室ブロック
- ラスミジタン 200 mg 経口投与：2/392 例（0.5%）
- ラスミジタン 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg：4/81 例（4.9%）

・ 心電図変化
- ラスミジタン 200 mg 経口投与：2/392 例（0.5%）
- ラスミジタン 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg：1/81 例（1.2%）

・ 動悸
- ラスミジタン 50 mg 経口投与：1/115 例（0.9%）
- ラスミジタン 100 mg 経口投与：1/206 例（0.5%）

その他、心電図異常（ラスミジタン 200 mg 及びスマトリプタン 100 mg の 1/81 例、1.2%）及び洞性徐脈（ラスミジタン 0.1～180 mg IV：1/38 例、2.6%）が各 1 例に発現した。

ラスミジタン 400 mg を反復投与された健康被験者各 1 例に結節性調律及び動悸の心・血管系関連 TEAE が認められた。

その他の特別な集団を対象とした単回投与試験では、起立性低血圧（3 例）、心電図 QT 延長及び心電図異常 T 波、動悸並びに失神（各 1 例）の心・血管系関連 TEAE が認められた。これらはいずれもラスミジタン 200 mg を投与された被験者で認められた。

被験者の叙述（各試験の CSR 参照）の医学的評価では、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、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。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。起立性低血圧 9 例での TEAE も、孤発性であったこと、また、本 TEAE を発現した健康被験者の 6 例中 5 例が同一の試験で認められたことから、臨床的に意味のある事象ではないと考えられた。

Clinical pharmacology studies での心・血管系に対する安全性の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.19.1.に示す。

2.7.4.2.1.6.2.2 肝に対する安全性

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

Phase 2 及び Phase 3 試験（LAHJ、LAHK、LAHL、LAHO、LAHM 試験）の eDISH（Evaluation of Drug-Induced Serious Hepatotoxicity）プロットを第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Figure ISS.18.1 に示す。

<u>肝機能に関連する臨床検査値での評価</u>

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、肝機能関連の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。LAHL 試験では、5 例（0.3%）で ALT が ULN の 5 倍以上の臨床検査値異常が認められた。 臨床検査値異常が認められた被験者の初回に

服用したラスミジタンの用量による群ごとの内訳は、ラスミジタン全 100 mg 群で 3 例、全 200 mg 群で 2 例であった。これらの 5 例中 2 例（ラスミジタン全 100 mg 群及び全 200 mg 群各 1 例）は、試験の完了又は中止までに ALT がベースライン（Visit 1）値に回復した。残りの 3 例中ラスミジタン全 100 mg 群の 2 例は試験を中止した。もう 1 例（ラスミジタン全 200 mg 群）は試験を完了したが、試験完了時にも ALT が ULN の [redacted] 倍以上であった。ALT が ULN の 10 倍以上に到達した被験者はなく、肝症状又は TBL 増加が認められた被験者はいなかった。

LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験では、肝機能検査値が上昇した被験者がいたものの、Hy's Law 基準［薬剤に起因する ALT の ULN の 3 倍以上の増加が認められること、胆汁うっ滞の所見がなかった（ALP は ULN の 2 倍未満）にも関わらず TBL の ULN の 2 倍以上の増加が認められること、及び他の要因による肝障害がないこと］に合致する肝機能検査値の上昇は認められなかった。LAHL 試験では、ラスミジタン全 100 mg 群の 1 例に Hy's Law 基準に合致しないものの、直近の治験薬服用から [redacted] 日後に [redacted] が ULN の [redacted] 倍超及び [redacted] が ULN の [redacted] 倍以上の上昇が認められた。本被験者は LAHJ 試験のプラセボ/プラセボ群から LAHL 試験に参加した被験者であったが、LAHJ 試験の最終来院時に [redacted] の [redacted] μmol/L までの上昇が認められていた。このとき、本被験者はラスミジタン服用前であった。[redacted] の ULN の [redacted] 倍超及び [redacted] の ULN の [redacted] 倍以上の上昇が認められた [redacted] 日後、[redacted]（[redacted] U/L）及び [redacted]（[redacted] U/L）は [redacted]（[redacted] U/L、[redacted] U/L）より高かったが、[redacted] は正常値であった。本被験者は試験を中止した（withdrawal by subject）。治験担当医師は、本被験者の肝臓関連の臨床検査値異常を有害事象として報告しなかったため、肝臓関連の臨床検査値変化の原因を評価するための追加の検査（ビリルビン分画測定又はウイルス血清学検査）は未完了である。

肝機能に関連する臨床検査値での評価の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.2.3.1 参照。

肝障害に関連する MedDRA SMQ

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool での肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）について、全ラスミジタン群とプラセボ群との間で 1 件以上の肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）が発現した被験者割合［肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合）］に差は認められなかった。

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool のプラセボ群及び全ラスミジタン群での肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合を以下に示す。

	Placebo N=1262	All Lasmiditan N=3177
肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域語及び狭域語）	0.3%（4 例）	0.4%（13 例）
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 例）	0.0%（1 例）
非感染性肝炎（広域語及び狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
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 例）	0.0%（0 例）
肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

N = 安全性解析対象集団

Phase 3 pool で認められた肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）はいずれも TEAE ではなかった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool のプラセボ群及び全ラスミジタン群での肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合を以下に示す。

	Placebo N=1347	All Lasmiditan N=3412
肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域語及び狭域語）	0.3%（4 例）	0.4%（14 例）
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 例）	0.0%（1 例）
非感染性肝炎（広域語及び狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
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 例）	0.0%（0 例）
肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

N = 安全性解析対象集団

Phase 2/3 pool で認められた肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）はいずれも TEAE ではなかった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool の全ラスミジタン群での肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合を以下に示す。

	All Lasmiditan N=4081
肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域語及び狭域語）	0.9%（37 例）
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%（2 例）
非感染性肝炎（広域語及び狭域語）	0.0%（0 例）
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%（1 例）
肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域語）	0.0%（0 例）

N = 安全性解析対象集団

このうち 3 例に認められた肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）は TEAE であった。いずれも肝臓関連臨床検査、徴候および症状の SMQ であり、基本語は ALT 増加、AST 増加及び肝酵素上昇であった。

肝障害に関連する MedDRA SMQ について、SAE は認められなかった。LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験で、試験中止に至った肝障害に関連する MedDRA SMQ はなかった。LAHL 試験では 2 例が肝障害に関連する MedDRA SMQ により試験を中止した。このうち 1 例は軽度で非重篤な ALT 増加及び AST 増加により試験を中止し、もう 1 例は軽度で非重篤な ALT 増加により試験を中止した。

肝障害に関連する MedDRA SMQ の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.2.3 参照。

2.7.4.2.1.6.2.2.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

肝障害に関連する MedDRA SMQ

肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合は全体的に低かった。

LAIH 試験のプラセボ群及び全ラスミジタン群での肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）の発現割合を以下に示す。

	Placebo N=214	All Lasmiditan N=477
肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域語及び狭域語）	1.9%（4 例）	0.2%（1 例）
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 例）	0.0%（0 例）
非感染性肝炎（広域語及び狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）
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 例）	0.0%（0 例）
肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域語）	0.0%（0 例）	0.0%（0 例）

N = 安全性解析対象集団

このうち、プラセボ群の 4 例で認められた肝臓関連臨床検査、徴候および症状の SMQ の基本語は、ALT 増加、肝酵素上昇、肝機能異常及びトランスアミナーゼ上昇（各 1 例）であった。また、ラスミジタン 100 mg 群の 1 例で認められた肝臓関連臨床検査、徴候および症状の SMQ の基本語は、血中アルカリホスファターゼ増加であった。

LAIH 試験で認められた肝障害に関連する MedDRA SMQ（AE）はいずれも TEAE ではなかった。

肝に対する安全性の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.3.2.参照。

2.7.4.2.1.6.2.2.3 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies を通して、ラスミジタン投与後の肝機能検査値異常及び肝障害に関連する MedDRA SMQ の発現割合は低かった。

肝機能に関連する臨床検査値での評価

Clinical pharmacology studies では、3 例で ALT が ULN の 3 倍以上、AST が ULN の 3 倍以上、ALP が ULN の 2 倍以上、及び/又は TBL が ULN の 2 倍以上上昇した。1 例は以下のセクションに示す LAHB 試験の被験者であり、他の 2 例は LAHF 試験の肝機能障害を発現した被験者で、ラスミジタン服用前に異常がみられた。

肝障害に関連する MedDRA SMQ

ラスミジタン又はプラセボ投与期間に肝障害に関連する MedDRA SMQ の TEAE の発現はなかった。娯楽目的の多剤使用者を対象とした LAHB 試験の被験者 1 例に[redacted]を服用後に発現した 1 件の TEAE（ALT 増加）は SMQ 狭域語及び SMQ 広域語での検索により、肝障害に関連する MedDRA SMQ の可能性として特定され、その後の医学的評価で肝障害に関連する MedDRA SMQ と確認された。本被験者は[redacted]を服用以前にラスミジタン 200 mg、100 mg、400 mg 及びプラセボを服用していた。本事象の治験薬との因果関係は否定された。ラスミジタンを投与された被験者又はプラセボを投与された被験者で本事象以外に肝障害に関連する MedDRA SMQ の TEAE は特定されなかった。

肝に対する安全性の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.19.2 参照。

2.7.4.2.1.6.2.3 神経学的有害事象により二次的に生じる外傷及び事故

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

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

以下、傷害、中毒および処置合併症の SOC は treatment-emergent 期間（すなわち服用後 48 時間以内）に限定せず、すべての有害事象を評価した。

(1) Phase 3 pool

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 例の内訳を以下に示す。

- LAHJ 試験
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：2 例
  - ラスミジタン 100 mg/100 mg 群：2 例
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：1 例
- LAHK 試験
  - ラスミジタン 50 mg/プラセボ群：1 例
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：1 例
  - ラスミジタン 100 mg/100 mg 群：2 例

これらの 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。すなわち、神経系障害の SOC（TEAE）と傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は同時には発現しておらず、神経系障害の SOC（TEAE）は傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現前に消失していたか、傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現後に発現した。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では Phase 3 pool での結果に加えて全ラスミジタン群の 3 例で試験期間中に傷害、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。3 例の内訳を以下に示す。

- LAHO 試験
  - ラスミジタン 100 mg 群：2 例
  - ラスミジタン 200 mg 群：1 例

これらの 3 例の被験者で認められた傷害、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。すなわち、神経系障害の SOC（TEAE）と傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は同時には発現しておらず、神経系障害の SOC（TEAE）は傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現前に消失していたか、傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現後に発現した。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、64 例（1.6%）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。64 例中 12 例は Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool で認められた。残りの 52 例中、48 例で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は神経系障害の SOC（TEAE）との間に時間的な関連は認められなかった。すなわち、48 例中 15 例は傷害、中毒および処置合併症の SOC を直近の治験薬服用前に発現しており、32 例は傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）を直近の治験薬服用から数日後又は数週間後に発現したか、神経系障害の SOC（TEAE）が回復した後に発現した。また 1 例では直近の治験薬服用後に傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）を 2 件発現したが、1 件は神経系障害の SOC（TEAE）が認められた後に発現し、もう 1 件は異なる神経系障害の SOC（TEAE）の発現前に発現した。

4 例に認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は神経系障害の SOC（TEAE）との間に時間的な関連があった。4 例の詳細を以下に示す。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では重症度が中等度の処置による疼痛が直近の治験薬投与日から [redacted] 日後に認められた。本被験者は直近の治験薬服用日に傾眠を発現した。傾眠は約 [redacted] か月継続した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は[redacted]により試験を中止した。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では重症度が中等度の処置による疼痛が認められた。本被験者では最後の治験薬投与日（処置による疼痛の発現より [redacted] ヵ月以上前）に重症度が軽度の[redacted]及び重症度が中等度の[redacted]が認められていた。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。平衡障害及び過眠症は[redacted]による試験中止時にも継続していた。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では重症度が軽度の肉離れが認められた。本被験者では最後の治験薬投与日（肉離れの発現の約 [redacted] ヵ月前）に重症度が中等度の[redacted]が認められた。関連する既往歴は報告されていなかった。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者は肉離れの治療に[redacted]を処方された。肉離れ及び[redacted]は[redacted]による試験中止時（肉離れの発現の約 [redacted] ヵ月後）にも継続していた。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では重症度が中等度の交通事故が直近の治験薬投与日から [redacted] 日後に認められた。本事象の正確な発現日時が不明であったため、本事象は treatment-emergent であると判断された。本被験者では交通事故の発現日と[redacted]日に重症度が中等度の[redacted]が認められた。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者はデータカットオフ時に試験を継続していた。

交通事故を発現した被験者については情報量が不十分であり、神経学的有害事象の TEAE が外傷及び事故に繋がったか否かの判断は不可能であったが、この 1 例を除く 4 例中 3 例は、神経学的有害事象の TEAE が外傷及び事故に繋がった可能性は低いと結論付けられた。

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詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.3 参照。

2.7.4.2.1.6.2.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

以下、傷害、中毒および処置合併症の SOC は treatment-emergent 期間（すなわち服用後 48 時間以内）に限定せず、すべての有害事象を評価した。

全ラスミジタン群で傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）、かつ神経系障害の SOC（TEAE）が認められた 5 例（ラスミジタン 100 mg 群：2 例、ラスミジタン 200 mg 群：3 例）が、医学的評価の対象となった。5 例で認められた傷害、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、神経系障害の SOC（TEAE）は傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現前に消失していたか、傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）の発現後に発現した。

ラスミジタン 100 mg 群の 2 例で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は動物咬傷、節足動物咬傷各 1 例、ラスミジタン 200 mg 群の 3 例で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は挫傷 1 例（2 件）、中毒 1 例（2 件）及びサンバーン 1 例であった。

LAIH 試験で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）及び神経系障害の SOC（TEAE）の要約、及び傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）に含まれる基本語の要約を第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書の以下に示す。

LAIH 試験で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）及び神経系障害の SOC（TEAE）の要約	Table LAIH.14.107
LAIH 試験で認められた傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）に含まれる基本語の要約	Table LAIH.14.108

2.7.4.2.1.6.2.3.3 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では、ラスミジタン服用後に発現した神経系障害の SOC（TEAE）は、傷害、中毒および処置合併症の SOC（TEAE）とは関連していなかった。

詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.19.3 参照。

2.7.4.2.1.6.2.4 自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思の無い自傷行動

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

<u>有害事象</u>

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、自殺/自傷の SMQ に包含される有害事象の医学的評価に基づき、全ラスミジタン群の被験者 1/3177 例（0.0%）（LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群）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。本事象は治験薬との因果関係は否定できないとされた。本被験者では直近の治験薬服用から [redacted] 分後に、重症度が中等度の自殺念慮の TEAE が認められた。本事象は [redacted] 時間継続した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者では、関連する AE として、重症度が高度の[redacted]、重症度が[redacted]、[redacted]も認められた。本被験者は試験期間中、C-SSRS のいずれの項目についても該当しないと回答した。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では医学的評価の結果、Phase 3 pool に加えて認められた自殺/自傷の SMQ に包含される有害事象はなかった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、Phase 3 pool の結果のほか、7 例に自殺/自傷の SMQ に包含される有害事象又は TEAE が認められた。すなわち、全ラスミジタン群でのこれらの有害事象が発現した被験者割合は 0.2%（8/4081 例）であった。認められた事象（基本語）を以下に示す。

- AE（TEAE を含めない）
  - 自殺念慮：LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群 3 例及びラスミジタン 200 mg 群 1 例
  - 企図的過量投与：LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群 1 例
  - 企図的過量投与、裂傷及び自殺企図：LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群 1 例
- TEAE
  - 自殺念慮：2 例（Phase 3 pool で認められた 1 例及び LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群 1 例）

これらの事象のうち、LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で認められた自殺念慮の AE 及び、Phase 3 pool の 1 例で認められた自殺念慮の TEAE は、治験薬との因果関係が否定できないとされた。LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、Visit [redacted]（これは直近の治験薬服用から [redacted] 日後であった）に重症度が中等度の自殺念慮の AE が認められた。また、本被験者は Visit 6 に C-SSRS の質問項目のうち[redacted]に該当すると回答した。本被験者は LAHL 試験に進む前の LAHJ 試験の Visit 1 又は 2、及び LAHL 試験の Visit 2 のいずれでも、C-SSRS の質問項目に該当しないと回答した。本被験者は自殺念慮の AE によって試験を中止した。中止時に本事象は継続していた。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。

C-SSRS

(1) Phase 3 pool

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（Visit 1）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 例は誤って「自殺既遂」に該当すると回答したと考えられた。本被験者は Visit 1 で、過去 6 ヵ月間について、C-SSRS のいずれの質問項目に対しても該当しないと回答したが、Visit 2 で「自殺既遂」の項目に該当すると回答した。「自殺既遂」に該当すると回答したにもかかわらず、本被験者について、試験のデータベースには死亡の報告はなく、CRF のデータから本被験者は LAHK 試験を完了し、LAHL 試験に進んだことが明らかとなった。本被験者では関連する既往歴は報告されておらず、LAHK 試験期間中に精神障害に関する AE は認められかった。本被験者は LAHL 試験では 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。本被験者を除く 4 例中 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[redacted]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 ヵ月間に[redacted]の既往があった及び/又は[redacted]の既往があったことが示唆された。

(2) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、自殺念慮又は自殺行動を示す C-SSRS のいずれかの質問に対し、ベースライン後（Visit 2、3、4、5 又は 6）に該当すると回答した被験者は、Phase 3 pool で誤って「自殺既遂」に該当すると回答したと考えられる 1 例を含めて 22 例（0.5%）であった。自殺念慮を示す C-SSRS のいずれかの質問に対し、ベースライン後に該当すると回答した被験者は 21 例（0.5%）であった。21 例のうち 17 例には自殺念慮のリスクの増加に関連する[redacted]の既往歴が報告された。[redacted]の既往歴が報告されなかった 4 例のうち 2 例はベースライン時（Visit 1）に C-SSRS のいずれかの質問に対し該当すると回答したことから、過去 6 ヵ月間に[redacted]の既往がある及び/又は[redacted]の既往があることが示唆された。残りの 2 例は、[redacted]の既往歴のいずれも認められなかった（2 例のうち 1 例には C-SSRS のいずれかの質問に対し該当すると回答する前の試験期間中に[redacted]の有害事象が認められた）。しかし、さらに以前の自殺念慮のデータを収集しなかったため、これらの 2 例にベースライン時より 6 ヵ月以上前に自殺念慮が認められたか否かは不明であった。

All lasmiditan pool で、事前に規定したカテゴリー（第 2.7.4.1.1.2.7.4 項参照）に合致した被験者割合を以下に示す。

スクリーニング時に、過去 6 ヵ月間の既往歴（生涯の既往歴を除く）を含めて自殺念慮の C-SSRS のスコアの最大値が 5 未満であった被験者（3670 例）のうち、20 例（0.5%）でベースライン後（Visit 2、3、4、5 又は 6）に C-SSRS のスコアの最大値が 1～5 増加した。20 例中 6 例はスクリーニング時の C-SSRS のスコアが非重篤（0～3）であったが、ベースライン後に C-SSRS のスコアが 4 又は 5 に増加した。この 6 例中 4 例では、過去 6 ヵ月間の既往歴で自殺念慮は認められなかった。この 4 例中 2 例では、自殺行動が認められた。この 2 例では、過去 6 ヵ月間の既往歴では自殺行動は認められなかった。

ベースライン時（Visit 1）に自殺念慮が認められた被験者（85 例）のうち、65 例（76.5%）で試験期間中に自殺念慮の改善が認められた。

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詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 18.4 参照。

2.7.4.2.1.6.2.4.2　　国内第 2 相試験 LAIH 試験

有害事象

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。

C-SSRS

LAIH 試験では、Visit 1（スクリーニング時）、Visit 2（無作為化割付時）及び Visit 3（試験完了来院時）に C-SSRS を評価した。

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。Visit 2（無作為化割付時）後に、C-SSRS のいずれかの質問項目に対し、該当すると回答した被験者は 1 例のみであった。

ラスミジタン 100 mg 群の 1 例は、Visit 3 で[redacted]に対し、該当すると回答した。本被験者は Visit 1 で Visit 1 の過去 1 ヵ月間及び生涯のいずれの既往歴についても[redacted]及び[redacted]の項目に該当すると回答していた。Visit 2 では C-SSRS のいずれの質問項目に対しても該当しないと回答した。本被験者では、本試験期間中に精神障害に関連する AE は認められなかった。また、関連する既往歴の報告はなかった。

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詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.3.4.参照。

2.7.4.2.1.6.2.4.3 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

C-SSRS の結果に、臨床的に重要な懸念は認められなかった。

2.7.4.2.1.6.2.4.4 Clinical pharmacology studies

自殺念慮及び自殺行動、並びに自殺意思のない自傷行動に関連する TEAE は認められなかった。

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詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.19.4 参照。

2.7.4.2.1.6.2.5 過敏症の可能性

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

過敏症の可能性の要約

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で、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

(1) Phase 3 pool

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。7 例の試験及びレジメンごとの内訳を以下に示す。

- LAHJ 試験
  - ラスミジタン 100 mg/100 mg 群：1 例
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：2 例

- ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：2 例

・ LAHK 試験

- ラスミジタン 200 mg/200 mg 群：1 例
- ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：1 例

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（ある基本語が複数の SMQ に該当する場合を含む）。7 例の詳細を以下に示す。

・ LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群の 1 例では治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度の発疹が認められた。本事象の継続時間は報告されていないが、転帰は軽快と報告された。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。発疹の治療のため、[redacted]の使用が報告された。本被験者は LAHL 試験に進まなかった。

・ LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群の 1 例では治験薬の初回服用日に重症度が軽度の発疹が認められた。本事象の開始時間及び継続期間は不明であったが、回復したと報告された。関連する既往歴は報告されていないが、本被験者では治験薬の初回服用日の [redacted] 日前に、[redacted]が認められた。発疹の治療のため、[redacted]の使用が報告された。本被験者は LAHL 試験に進まなかった。

・ LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群の 1 例 では治験薬の初回服用日に重症度が中等度の過敏症が認められた。本事象の開始時間および継続期間は不明であったが、転帰は軽快と報告された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本被験者では、本事象の他に、[redacted]が認められた。いずれの事象も治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に発現し、[redacted] 時間継続したのちに回復した。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。中等度の過敏症の治療のため、[redacted]の使用が報告された。本被験者は LAHL 試験に進まなかった。

・ LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/プラセボ群の 1 例では、治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に重症度が軽度の発疹が認められた。本事象の継続期間は [redacted] 時間であった。本被験者では、本事象以外に、治験薬初回服用から [redacted] 時間以内に[redacted]が認められた。これらのいずれの事象も [redacted] 時間継続した後、転帰は軽快と報告された。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者は LAHL 試験に進まなかった。本被験者で認められた発疹は、医学的評価により非即時型の過敏症関連事象と判断された。

・ LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群の 1 例では、治験薬の初回服用後に重症度が中等度の循環虚脱が認められた。本事象の開始時間は不明であったが、開始日に回復したと報告された（時間不明）。循環虚脱の発現日と同じ日に、本被験者では錯感覚及び異常

感が認められた。これらの事象の開始時間の及び継続期間は不明であった。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。関連する併用薬の報告はなかった。本被験者はLAHL 試験に進まなかった。

- LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/プラセボ群の 1 例では、重症度が軽度の潮紅及び重症度が軽度の熱感が認められた。これらの事象はいずれも治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に発現した。また、本被験者では治験薬の初回服用から [redacted] 時間後及び治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 時間後に重症度が軽度の[redacted]が認められた。潮紅及び熱感いずれも [redacted] 時間継続後には回復したと報告された。[redacted]については、継続期間は不明であったが、軽快と報告された。[redacted]は、治験薬との因果関係が否定された。本被験者は LAHL 試験に進み、[redacted] 回の片頭痛発作を治療した。本被験者では、LAHL 試験での初回の治験薬服用日に、重症度が軽度の疲労（TEAE）が報告された。LAHL 試験ではその他の事象は報告されなかった。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。関連する併用薬の報告はなかった。
- LAHK 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群の 1 例では、治験薬の初回服用から [redacted] 時間後（これは治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 時間後であった）に重症度が中等度の胸部不快感が認められた。また、治験薬の初回服用から [redacted] 時間後（これは治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 時間後であった）に重症度が軽度の[redacted]が認められた。持続期間はそれぞれ、胸部不快感が [redacted] 時間、[redacted]が [redacted] 時間であった。また、本被験者では治験薬の初回服用から [redacted] 時間後（これは治験薬の再服用又は追加服用から [redacted] 時間後であった）に重症度が軽度の不安が認められた。本事象の継続期間は [redacted] 時間であった。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。併用薬は報告されなかった。3 つの事象はいずれも回復したと報告された。本被験者は LAHL 試験に進まなかった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 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 8 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。

LAHO 試験では、ラスミジタンを服用した被験者 1 例に過敏症（SMQ 狭域語）の TEAE が認められた。

LAHO 試験のラスミジタン 50 mg 群の 1 例では、治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度のそう痒性皮疹が認められた。本事象は [redacted] 時間継続したのちに回復した。また、本被験者では治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に重症度が高度の[redacted]が認められ、[redacted] 時間継続した。また、治験薬の初回服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度の[redacted]が認められ、[redacted] 時間継続した。[redacted]は治験薬との因果関係が否定された。関連する既往歴又は関連する薬剤の使用は報告されなかった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、Phase 2/3 pool での結果のほか、被験者 14 例に過敏症（SMQ 狭域語）の TEAE が認められた。14 例のうち 5 例に認められた TEAE の基本語は血管浮腫（SMQ 狭域語）にも包含された。14 例に加えて、1 例で pre-administrative hold period に過敏症（SMQ 狭域語）の TEAE が認められた。15 例の詳細を以下に示す。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 3 回目のラスミジタン投与日に重症度が軽度のアレルギー性鼻炎が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/200 mg 群でラスミジタンを 1 回服用していた。アレルギー性鼻炎の転帰は継続中であった。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者は、アレルギー性鼻炎の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 2 回ラスミジタンを服用した。アレルギー性鼻炎以外に過敏症の可能性を示す他の TEAE は報告されなかった。アレルギー性鼻炎と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 9 回目のラスミジタン投与から [redacted] 時間後に重症度が中等度の顔面腫脹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験のラスミジタン 100 mg/100 mg 群でラスミジタンを 2 回服用していた。また、本被験者では LAHL 試験の 11 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度の顔面腫脹が認められた。本被験者は 2 回目の顔面腫脹が発現してから [redacted] 秒後に 12 回目のラスミジタン服用を報告した。1 回目の顔面腫脹は [redacted] 時間継続した後に回復し、2 回目の顔面腫脹は [redacted] 時間継続した後に回復した。また、本被験者では 2 回の顔面腫脹と同時に 2 回の[redacted]の TEAE（重症度は中等度）も認められた。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本被験者は、顔面腫脹及び[redacted]事象発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 4 回ラスミジタンを服用した。上記以外に、過敏症の可能性を示す顔面腫脹又はその他の TEAE は認められなかった。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 8 回目のラスミジタン服用日の[redacted]に重症度が軽度の発疹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験でプラセボを服用していた。本事象は回復したと報告された。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本被験者は、本事象発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 9 回ラスミジタンを服用した。本被験者では LAHL 試験のスクリーニング来院の前に、重症度が軽度の[redacted]が認められていた。また、LAHL 試験の追跡調査期間でも、[redacted]が報告された。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。発疹と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の初回のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度の顔面腫脹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験でプラセボを服用していた。本被験者では顔面腫脹の TEAE 発現日と同日（初回のラスミジタン服用から約 [redacted] 分後）に重症度が中等度の[redacted]

（TEAE）も認められた。顔面腫脹は [redacted] 時間継続した後に回復し、浮動性めまいは [redacted] 時間継続した後に回復した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は初回のラスミジタン服用から約 [redacted] 時間後（[redacted]）にラスミジタンをもう 1 回服用した後、初回服用後に発現した顔面腫脹及び[redacted]の TEAE により LAHL 試験を中止した。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例 では、LAHL 試験の初回のラスミジタン服用日の[redacted]に重症度が軽度のアレルギー性鼻炎が認められた。本被験者は初回のラスミジタン服用日の翌日に 2 回目のラスミジタン服用を行った。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群でラスミジタンを 1 回服用していた。本事象は [redacted] 日間継続した後に回復したと報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者は、LAHL 試験での 2 回目のラスミジタン服用後、LAHL 試験を継続し、さらに 19 回ラスミジタンを服用した。上記以外に過敏症の可能性を示すその他の TEAE は報告されなかった。アレルギー性鼻炎と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 35 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後（これは 36 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後であった）に重症度が軽度の発疹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験のラスミジタン 200 mg/プラセボ群でラスミジタンを 1 回服用していた。また、本被験者では発疹と同日に[redacted]の TEAE も認められた。本被験者は発疹の発現日の翌日から [redacted] 日間、発疹の治療のために[redacted]を使用した。発疹は発現日から 6 日後に回復した。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は発疹の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 8 回ラスミジタンを服用した。上記以外に過敏症の可能性を示す発疹又はその他の TEAE は報告されなかった。本被験者で認められた発疹は、医学的評価により非即時型の過敏症関連事象と判断された。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 38 回目のラスミジタン服用から 44 時間後に重症度が中等度のアレルギー性結膜炎が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験でプラセボを服用していた。本被験者では、アレルギー性結膜炎の発現と同日に[redacted]の TEAE も報告された。アレルギー性結膜炎は [redacted] 時間継続した後に回復したと報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。また、本被験者は、アレルギー性結膜炎発現から [redacted] 時間後に[redacted]の有害事象（TEAE ではない）を報告した。本被験者は、上記の事象の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 7 回ラスミジタンを服用した。上記以外に過敏症の可能性を示す発疹又はその他の TEAE は報告されなかった。アレルギー性結膜炎と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の初回のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が軽度の顔面腫脹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験でプラセボを服用していた。本被験者では、顔面腫脹の発現と同時に前

兆の TEAE も認められた。顔面腫脹及び前兆は [redacted] 時間継続した後に回復したと報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。使用していた関連する併用薬として[redacted]が報告されていた。本被験者は顔面腫脹及び前兆のために LAHL 試験を中止し、これ以上のラスミジタン服用を行わなかった。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 13 回目及び 14 回目のラスミジタン服用日に重症度が軽度の全身性皮疹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験でプラセボを服用していた。本被験者では全身性皮疹の発現よりも約 [redacted] ヵ月前に [redacted] 回、そう痒症の TEAE が認められた。そう痒症の継続期間は不明であったが、いずれも発現の翌日に回復したと報告された。全身性皮疹の転帰は継続中と報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は、全身性皮疹の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 2 回ラスミジタンを服用した後、追跡不能となった。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 16 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が軽度の蕁麻疹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/プラセボ群でラスミジタンを 1 回服用していた。本被験者では蕁麻疹の発現と同日（16 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後）に、浮動性めまいの TEAE も認められた。蕁麻疹は [redacted] 時間継続後に回復したと報告された。また、浮動性めまいも回復したと報告された。関連する既往歴として、[redacted]が報告されていた。本被験者は蕁麻疹の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 19 回ラスミジタンを服用した。上記以外に蕁麻疹は報告されなかった。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 3 回目のラスミジタン服用から [redacted] 時間後に重症度が中等度の舌腫脹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験のラスミジタン 100 mg/プラセボ群でプラセボを服用していた。本被験者では舌腫脹の発現と同時に[redacted]の TEAE も認められた。また、舌腫脹の発現から [redacted] 分後に[redacted]の TEAE も認められた。舌腫脹、[redacted]はいずれも 1 時間継続した後に回復したと報告された。[redacted]は [redacted] 時間継続した後に回復したと報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は、舌腫脹、[redacted]により LAHL 試験を中止し、これ以上のラスミジタン服用を行わなかった。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 13 回目のラスミジタン服用後に重症度が中等度の接触皮膚炎が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験のラスミジタン 50 mg/プラセボ群でラスミジタンを服用していた。本被験者は[redacted] を投与され、接触皮膚炎は [redacted] 日間継続した後に回復したと報告された。関連する既往歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は、接触皮膚炎発現後も LAHL 試験を継続し、合計 75 回ラスミジタンを服用した。接触皮膚炎と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例 では、LAHL 試験の 2 回目のラスミジタン服用後（初回のラスミジタン服用から 7 日後）に重症度が軽度の発疹が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験でプラセボを服用していた。発疹は発現日か

ら [redacted] 日後に回復したと報告された。関連する既往歴の報告はなかった。本被験者は、発疹の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 1 回ラスミジタンを服用した。上記以外に過敏症の可能性を示す発疹又はその他の TEAE は報告されなかった。発疹と治験薬との因果関係は否定された。

- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の 5 回目のラスミジタン服用後から 2 日後に重症度が軽度の皮膚炎（TEAE）が認められた。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHK 試験でプラセボを服用していた。皮膚炎の転帰は継続中と報告された。関連する病歴として[redacted]が報告されていた。本被験者は皮膚炎の発現から約 [redacted] ヵ月前に[redacted]の使用を開始していた。本被験者は皮膚炎の発現後も LAHL 試験を継続し、さらに 2 回ラスミジタンを服用した。皮膚炎と治験薬との因果関係は否定された。
- LAHL 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、LAHL 試験の pre-administrative hold period に重症度が軽度の舌腫脹（TEAE）が認められた。これは、初回のラスミジタン服用から [redacted] 時間後であった。本被験者は LAHL 試験に進む前、LAHJ 試験でプラセボを服用していた。本被験者では舌腫脹の発現と同時に[redacted]（いずれも重症度は軽度）の TEAE も認められた。舌腫脹は [redacted] 時間継続した後に回復し、[redacted]は [redacted] 時間継続した後に回復したと報告された。本被験者は、初回のラスミジタン服用から [redacted] 時間後（舌腫脹、[redacted]の回復後）に 2 回目のラスミジタン服用を行った。2 回目のラスミジタン服用後に認められた有害事象はなかった。関連する既往歴又は使用していた関連する併用薬は報告されなかった。本被験者は浮動性めまい及び顔面腫脹の TEAE により LAHL 試験を中止した。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool の SMQ ごとの即時型の過敏症の可能性を、それぞれ第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.68、Table ISS.APP.18.70 及び Table ISS.APP.18.72 に示す。

<u>非即時型の過敏症の可能性</u>

(1) Phase 3 pool

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 AE 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。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool のうち LAHO 試験では、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 AE は認められなかった。ラスミジタン群の被験者 1 例に SMQ 広域語に包含される有害事象が 1 件（そう痒症）認められた。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan 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 AE が 43 例に認められた［アナフィラキシー反応（SMQ 狭域語）1 例、過敏症（SMQ 狭域語）43 例、血管浮腫（SMQ 狭域語）10 例］。LAHL 試験で認められた有害事象の医学的評価後、いずれの事象も非即時型の過敏症関連事象とは判断されなかった。すなわち、これらの事象の発現時期と症状が非即時型の過敏症と合致しない、又は他の重要な交絡因子が存在していた。留意すべきこととして、1 件のアナフィラキシー反応（SMQ 狭域語）は[redacted]に対するアレルギー（基本語：アナフィラキシー反応）と報告された。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool の SMQ ごとの非即時型の過敏症の可能性を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.69、Table ISS.APP.18.71 及び Table ISS.APP.18.74 に示す。

<u>過敏症関連事象</u>

すべての pool を合わせた過敏症の可能性の医学的評価の結果、10 例の被験者に認められた即時型及び非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。内訳を以下に示す。

- 即時型の過敏症関連事象
  - 発疹：LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg/100 mg 群の 1 例
  - 全身性発疹：LAHL 試験ラスミジタン 100mg 群の 1 例
  - 顔面腫脹：LAHL 試験ラスミジタン 200mg 群の 2 例及び LAHL 試験ラスミジタン 100mg 群の 1 例
  - 舌腫脹：LAHL 試験ラスミジタン 200mg 群の 1 例及び LAHL 試験の Pre-administrative hold period に舌腫脹を発現した 1 例
- 非即時型の過敏症関連事象
  - 発疹：LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg 群の 1 例及び LAHL 試験ラスミジタン 200mg 群の 1 例
  - そう痒性皮疹：LAHO 試験ラスミジタン 50 mg 群の 1 例

なお、LAHJ 試験ラスミジタン 100 mg 群の 1 例及び LAHL 試験ラスミジタン 200mg 群の 1 例で認められた発疹は、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 であったが、医学的評価により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。

<u>**LAHM 試験での過敏症の可能性**</u>

LAHM 試験では、ラスミジタン群では即時型の過敏症の可能性は認められなかった一方、プラセボ群では軽度の発疹が 1 件認められた。同様に、非即時型の過敏症の可能性はラスミジタン群では認められなかった一方、プラセボ群では軽度の皮膚反応が認められた。LAHM 試験の SMQ ごとの即時型の過敏症の可能性を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.18.76 に示す。

2.7.4.2.1.6.2.5.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

<u>即時型の過敏症の可能性</u>

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 を発現した被験者割合は全体的に低かった。

- プラセボ群：1/214 例（0.5%）
- ラスミジタン 50 mg 群：0/87 例（0.0%）
- ラスミジタン 100 mg 群：4/208 例（1.9%）
- ラスミジタン 200 mg 群：7/182 例（3.8%）

TEAE の SMQ 別の内訳は、アナフィラキシー反応（SMQ 広域語）9 例（プラセボ群：1 例、ラスミジタン 100 mg 群：4 例、ラスミジタン 200 mg 群：4 例）、過敏症（SMQ 広域語）2 例（ラスミジタン 200 mg 群：2 例）、血管浮腫（SMQ 広域語）2 例（ラスミジタン 200 mg 群：2 例）であった。基本語ごとの内訳を以下に示す。また、重症度はラスミジタン 100 mg 群で認められた胸部不快感及び低血圧（各 1 例）が中等度であったことを除いて、いずれも軽度であった。

- アナフィラキシー反応（SMQ 広域語）
  - 胸部不快感：ラスミジタン 100 mg 群の 2 例
  - 呼吸困難：ラスミジタン 200 mg 群の 2 例
  - 過換気：ラスミジタン 100 mg 群の 1 例
  - 低血圧：ラスミジタン 100 mg 群の 1 例
  - 眼充血：ラスミジタン 200 mg 群の 1 例
  - 腫脹：ラスミジタン 200 mg 群の 1 例
  - 眼そう痒症：プラセボ群の 1 例
- 過敏症（SMQ 広域語）
  - 光線過敏性反応：ラスミジタン 200 mg 群の 2 例
- 血管浮腫（SMQ 広域語）
  - 末梢性浮腫：ラスミジタン 200 mg 群の 1 例
  - 腫脹：ラスミジタン 200 mg 群の 1 例（アナフィラキシー反応の SMQ の 1 例と同一）

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。

<u>非即時型の過敏症の可能性</u>

LAIH 試験では、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 AE を発現した被験者割合は全体的に低かった。

- プラセボ群：0/214 例（0.0%）
- ラスミジタン 50 mg 群：0/87 例（0.0%）
- ラスミジタン 100 mg 群：1/208 例（0.5%）
- ラスミジタン 200 mg 群：1/182 例（0.5%）

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。いずれも重症度は軽度であった。

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。

過敏症の可能性の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.3.5.参照。

2.7.4.2.1.6.2.5.3 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では過敏症関連事象と判断される症例はなかった。Clinical pharmacology studies での過敏症の可能性の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.19.5 参照。

2.7.4.2.1.6.2.6 薬剤の使用過多による頭痛（MOH）

2.7.4.2.1.6.2.6.1 海外第 3 相試験 LAHL 試験

1 回の片頭痛発作への効果を評価した試験では被験者への治験薬の提供が限定されていたため、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAIH 試験では MOH に関するラスミジタンの効果は評価できなかった。

LAHL 試験では 3 ヵ月間の使用に対し最大でラスミジタン 24 錠を被験者に提供した。LAHL 試験の最終カットオフ時点までに、安全性解析対象集団で治療された片頭痛発作の中央値は 7.0 回（最少 1 回、最多 81 回）であり、安全性解析対象集団の試験期間の中央値は 345.0 日（最短 4 日、最長 621 日）であった（第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書補遺 Table LAHL.14.1.及び Table LAHL.14.43.）。本試験では、1 例に軽度の MOH（基本語）の有害事象が報告された。本事象は発現から [redacted] 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 [redacted] 錠（2 回の片頭痛発作に対して各 [redacted] 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。本被験者のラスミジタン服用回数が限定されていること及び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投与に起因する MOH を示すものではないと考えられる。

2.7.4.2.1.6.2.7 セロトニン症候群

2.7.4.2.1.6.2.7.1 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 LAHM 試験）

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有害事象（基本語）が認められた被験者を、2.7.4.1.1.2.7.7 項に示した検索方法を用いて特定し、9 例が合致した。これらの症例の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 17.2 に示す。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool、All lasmiditan pool 及び Clinical pharmacology studies のうち、2 例が Sternbach 基準に合致し、その他に 1 例でセロトニン症候群（基本語）が報告された。詳細を以下に示す。

- LAHO 試験のラスミジタン 400 mg 群の 1 例で[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の TEAE（基本語）が認められた。これらの事象の重症度はいずれも中等度であった。また、本被験者では重症度が高度の[redacted]及び[redacted]も認められた。すべての事象は、直近の治験薬の投与から[redacted]分後に発現した。[redacted]は約[redacted]時間、[redacted]は約[redacted]時間、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]は約[redacted]時間、[redacted]及び[redacted]は約[redacted]時間継続した。関連する臨床検査値異常は報告されなかった。本被験者の既往歴として[redacted]が報告されていた。使用した関連する併用薬として、[redacted]（ラスミジタン投与から約[redacted]時間後に使用）及び[redacted]が報告された。
- LAHL 試験のラスミジタン 100 mg 群の 1 例で[redacted]、[redacted]及び[redacted]の TEAE（基本語）が認められた。これらの事象の重症度はいずれも中等度であった。いずれの事象も、[redacted]回目の片頭痛発作に対する治療後に発現した。[redacted]は直近の治験薬服用から[redacted]分後に発現し、[redacted]分間継続した。[redacted]及び[redacted]は直近の治験薬服用から[redacted]分後に発現し、[redacted]時間継続した。本被験者の既往歴として[redacted]、[redacted]及び[redacted]が報告されていた。関連するその他の疾患として[redacted]及び[redacted]が報告されていた。使用していた併用薬として、[redacted]が報告されていた。本被験者はこれらの事象が認められた後、もう 1 回の片頭痛発作に対して治療を行った。その後、本被験者は[redacted]、[redacted]及び[redacted]の TEAE により本試験を中止した。
- 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）及び[redacted]（基本語）の TEAE が報告された。これらの事象の重症度はいずれも中等度であり、治験薬投与から[redacted]分後に認められ、[redacted]分間継続した。本被験者では、治験薬投与から[redacted]時間後に重症度が軽度の[redacted]が認められた。本事象は[redacted]時間継続した。本被験者のベースライン（ Visit [redacted] の治験薬服用前）における血圧は[redacted] mmHg であり、脈拍数は[redacted] bpm であった。治験薬投与から[redacted]及び[redacted]分後での血圧はそれぞれ[redacted] mmHg 及び[redacted] mmHg であり、脈拍数はそれぞれ[redacted] bpm 及び[redacted] bpm であった。本被験者は試験期間中に併用薬を使用しなかった。本被験者の既往歴は不明であった。

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）。しかし、これら 3 例はいずれの症例も臨床情報が限定的であり、被験者の臨床的状態は高度でなく、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。

2.7.4.2.1.6.2.7.2　　複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験

本項では複数回の片頭痛発作を治療した海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間及び非盲検期間の結果を示す。

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。2 例の詳細を以下に示す。

- ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、初回の片頭痛発作に対し治験薬を服用してから [redacted] 分後にセロトニン症候群（基本語）の TE-SAE が発現した。セロトニン症候群（基本語）SAE の重症度は中等度であった。本被験者では症状として、[redacted]が認められた。本被験者は[redacted]を受けた。セロトニン症候群（基本語）と治験薬服用との因果関係は否定できないと判断された。セロトニン症候群（基本語）は発現した翌日に回復した。本被験者は上述の[redacted]により試験を中止した。医学的評価により、本事象は Sternbach 基準及び Hunter 基準の両方に合致すると判断された。
- ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では、2 回目の片頭痛発作に対してラスミジタン 200 mg を服用してから約 [redacted] 時間後にセロトニン症候群（基本語）の TEAE が認められた。本事象の重症度は中等度であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。本被験者ではセロトニン症候群と同時に[redacted]、[redacted]及び[redacted]が認められ、さらに[redacted]も認められ、[redacted]により[redacted]となった。これらの症状は約 [redacted] 時間持続した。ほとんどが重症度が中等度で、いずれも処置なく回復した。 本被験者はセロトニン症候群によって試験を中止した。医学的評価により、本事象は Sternbach 基準及び Hunter 基準のいずれにも合致しないと判断された。

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 TE-SAE が報告された。 本被験者では非盲検期間で片頭痛発作に対しラスミジタンを服用した [redacted] 分後に[redacted]が認められた。これらの症状のエピソードは本被験者の訴えに限られており、臨床的な評価を受ける前に回復した。セロトニン症候群（基本語）の TE-SAE と非盲検期間中の治験薬との因果関係は否定できないと判断され、本被験者は本事象によって試験を中止した。本被験者は二重盲検期間中に、対照群で初回～3 回目の片頭痛発作に対してプラセボを服用し、4 回目の片頭痛発作に対してラスミジタン 50 mg を服用していた。医学的評価により、本事象は Sternbach 基準及び Hunter 基準のいずれにも合致しないと判断された。本被験者はセロトニン症候群（基本語）の TE-SAE により試験を中止したが、本事象は LAIJ 試験のデータカットオフ日以降に発現したため、表 2.7.4.2-3、表 2.7.4.2-29、表 2.7.4.7-6.、表 2.7.4.7-7.、表 2.7.4.7-8.、表 2.7.4.7-9.、表 2.7.4.7-10.及び表 2.7.4.7-13. のいずれにも含めなかった。

各症例の叙述は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives 参照。

2.7.4.2.1.6.2.7.3 国内第 2 相試験 LAIH 試験

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（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.12.15.）。

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。

セロトニン症候群の詳細は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.3.6.参照。

2.7.4.2.1.6.2.7.4 Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では LAHP 試験の 1 例のみにセロトニン症候群が疑われる事象として潮紅、浮動性めまい、悪心、平衡障害及び下痢が認められた。本被験者の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.17.1. 参照。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の試験の治験薬との因果関係を否定できない SAE の叙述は以下の第 5 部の該当箇所に示す。

LAHK 試験	治験薬との因果関係を否定できない SAE の叙述（第 5.3.5.1.5 項）

評価資料のその他の SAE の叙述は、以下を参照。

LAHJ 試験	SAE の叙述（第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書 Section 12.3.2）
LAHK 試験	SAE の叙述（第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書 Section 12.3.2）
LAIJ 試験	SAE の叙述（第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 LAIJ Clinical Study Report Patient Narratives）
LAHL 試験	SAE の叙述（第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験治験総括報告書 LAHL Clinical Study Report Patient Narratives 及び LAHL 試験治験総括報告書補遺 LAHL Clinical Study Report Patient Narratives）
LAHP 試験	SAE の叙述（第 5.3.4.1.2 項 LAHP 試験治験総括報告書 Section 12.3.2）

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）、海外第 2 相試験（LAHO 試験）、国内第 2 相試験 LAIH 試験、海外第 2 相試験 LAHM 試験、日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験及び Clinical pharmacology studies の結果を示す。

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

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、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 Phase 2/3 pool では、血液生化学検査、血液学的検査、尿検査でベースライン（Visit 1）からの平均変化量について、全ラスミジタン群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

トリグリセリドを除くほぼすべての検査項目の変化量の大きさは、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の全ラスミジタン群の被験者と All lasmiditan pool の被験者で同程度であった。

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool で、ヘモグロビン低値が認められた被験者割合は、プラセボ群（Phase 3 pool：2.0%、Phase 2/3 pool：1.9%）と比較して全ラスミジタン群（Phase 3 pool：3.2%、Phase 2/3 pool：2.9%）で統計学的に有意に高かったが、ヘモグロビンのベースライン（Visit 1）からの平均変化量に群間で差はなかった。

All lasmiditan pool では、Phase 3 pool での結果と比較して、ほとんどのパラメータで、異常値（低値/高値又は両方）を示した被験者数の増加が認められたが、これは長期投与試験である LAHL 試験が併合され、測定回数が増加したことが原因と考えられた。しかし、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 2.7.6.26.2.参照）。

各 pool の臨床検査値のベースラインでの臨床検査値、最終観測時点での変化量の要約、臨床検査値異常及び臨床検査値のベースラインから最終観測までの変化量のボックスプロットは第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録の以下を参照。

	ベースラインでの臨床検査値の要約	最終観測時点での臨床検査値の要約	臨床検査値異常	ベースラインから最終観測までの変化量のボックスプロット
Phase 3 pool	Table ISS APP.7.1	Table ISS APP.7.2	Table ISS APP.7.7	Figure ISS APP.20.1
Phase 2/3 pool	Table ISS APP.7.3	Table ISS APP.7.4	Table ISS APP.7.8	Figure ISS APP.20.2
All lasmiditan pool	Table ISS APP.7.5	Table ISS APP.7.6	Table ISS APP.7.9	Figure ISS APP.20.3

臨床検査値の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 7.2 参照。

2.7.4.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

本試験では、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。

本試験では、臨床検査値のベースライン値（Visit 2 以前で最も Visit 2 に近い実測値）からの変化量について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

臨床検査値異常を示した被験者割合について、投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。血中好中球減少が認められた被験者割合は、プラセボ群（2.0%、4/196 例）と比較して全ラスミジタン群（6.5%、29/446 例）で高かったが、全ラスミジタン群で血中好中球減少が認められた被験者での血中好中球数はほとんどの例で基準値の下限をわずかに下回ったにすぎず、これは臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

また、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。ALT の ULN の 3 倍以上の増加、AST の ULN の 3 倍以上の増加、TBL の ULN の 2 倍以上の増加及び ALP の ULN の 2 倍以上の増加は認められなかった。

CN Unit 及び SI Unit での臨床検査値のベースラインからの変化の要約は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書の Table LAIH.14.112 及び Table LAIH.14.113 に示す。

臨床検査値異常及び肝機能検査値異常の要約は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.114 及び Table LAIH.14.115 に示す。

2.7.4.3.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験

本試験期間中、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査に臨床的に重要な変動は認められなかった。

LAHM 試験の臨床検査値の詳細は第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書 Section 9.6 参照。

2.7.4.3.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

本試験期間中、日本人及び白人被験者に臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.4.3.5 Clinical pharmacology studies

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査について、健康被験者、高齢健康被験者、又はその他の特別な集団を対象としたラスミジタンの各群での結果及び群間比較の結果、ベースラインからの変動に特記すべき傾向は認められなかった。なお、ベースラインは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とした。

Clinical pharmacology studies では、ラスミジタンを投与された被験者の 2 例で臨床検査値に関連する TEAE が報告された（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.19.4）。いずれもラスミジタン 200 mg を投与された[redacted]の既往を有する被験者であり、1 例は血中クレアチニン増加（基本語）及び血中尿素増加（基本語）を発現し、もう 1 例は低カルシウム血症（基本語）を発現した。

娯楽目的の多剤使用者の 1 例に、ラスミジタン 200 mg、100 mg、400 mg、プラセボ、及びアルプラゾラム 2 mg 服用後に、ALT 増加の TEAE（基本語）が発現した（第 2.7.4.2.1.6.2.2.3 項参照）。

Clinical pharmacology studies の臨床検査値の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.9 参照。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）、海外第 2 相試験（LAHO 試験）、国内第 2 相試験 LAIH 試験、海外第 2 相試験 LAHM 試験、日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験及び Clinical pharmacology studies の結果を示す。

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

バイタルサイン

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool 全体で、プラセボを服用した被験者でもラスミジタンを服用した被験者でもバイタルサインはおおむね安定していた。バイタルサイン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その臨床的重要性の解釈には限界がある。

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 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統計学的な有意差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。

Phase 3 pool では、収縮期血圧及び拡張期血圧について、低値、高値、potentially clinically significant な高値が認められた被験者割合は低く、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差は認められなかった。脈拍について、試験期間中のいずれかの時点で脈拍低値が認められた被験者割合は、全ラスミジタン群（0.1%）と比較してプラセボ群（0.3%）で統計学的に有意に高かった。これは、脈拍のベースライン（Visit 1）値が 50 bpm 以上の被験者において、脈拍低値が認められた被験者割合が、全ラスミジタン群と比較して、プラセボ群で統計学的に有意に高かったことに起因する。

Phase 2/3 pool で収縮期血圧及び拡張期血圧について低値、高値、potentially clinically significant な高値が認められた被験者割合、加えて脈拍低値が認められた被験者割合の結果は Phase 3 pool での結果と同様であった。

All lasmiditan pool でも Phase 3 pool の結果と同様に、すべてのバイタルサインのベースライン（Visit 1）値からの平均変化量で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。ベースライン後のバイタルサインの要約では、収縮期血圧 140 mm Hg 以上が認められた被験者割合（13.1%）は、収縮期血圧 90 mm Hg 以下及び収縮期血圧 160 mm Hg 以上が認められた被験者割合（1.5%及び 1.3%）よりも高かった。拡張期血圧 90 mm Hg 以上が認められた被験者割合（18.3%）は、拡張期血圧 50 mm Hg 以下及び拡張期血圧 100 mm Hg 以上が認められた被験者割合（0.4%及び 2.6%）よりも高かった。脈拍 60 bpm 以下が認められた被験者割合（13.7%）は脈拍 100 bpm 以上が認められた被験者割合（4.1%）よりも高かった。

なお、長期投与試験であり 12 ヵ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（Visit 1）からの変動は認められなかった。

血圧及び脈拍のベースラインから最終観測までの変化量のボックスプロットは第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録の以下を参照。

	座位収縮期血圧	座位拡張期血圧	脈拍数
Phase 3 pool	Figure ISS APP.8.1	Figure ISS APP.8.2	Figure ISS APP.8.3
Phase 2/3 pool	Figure ISS APP.8.4	Figure ISS APP.8.5	Figure ISS APP.8.6
All lasmiditan pool	Figure ISS APP.8.7	Figure ISS APP.8.8	Figure ISS APP.8.9

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool のベースライン後のバイタルサインの変動の要約を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.8.4、Table ISS.8.6 及び第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table APP. 8.21 に示す。

心電図

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 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。海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、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、認められた心電図変化及びその臨床的重要性の解釈には限界がある。

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool 全体で、プラセボを服用した被験者でもラスミジタンを服用した被験者でも定量的心電図パラメータはおおむね安定していた。Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、非補正 QT 間隔及び QTcF 間隔に関連する心電図パラメータ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統計学的な有意差又は臨床的に意味のある差は認められなかった。心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、非補正 QT 間隔及び QTcF 間隔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差は認められなかった。

All lasmiditan pool でも Phase 3 pool の結果と同様に、すべての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で、臨床的に意味のある所見は認められなかった。なお、長期投与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（Visit 1）からの変動は認められなかった。

各心電図パラメータのベースラインから最終観測までの変化量のボックスプロットは第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録の以下を参照。

	心拍数	PR 間隔	QRS 間隔	QT 間隔	QTcF 間隔
Phase 3 pool	Figure ISS APP.8.10	Figure ISS APP.8.11	Figure ISS APP.8.12	Figure ISS APP.8.13	Figure ISS APP.8.14
Phase 2/3 pool	Figure ISS APP.8.15	Figure ISS APP.8.16	Figure ISS APP.8.17	Figure ISS APP.8.18	Figure ISS APP.8.19
All lasmiditan pool	Figure ISS APP.8.20	Figure ISS APP.8.21	Figure ISS APP.8.22	Figure ISS APP.8.23	Figure ISS APP.8.24

バイタルサイン及び心電図の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 8.2 参照。

2.7.4.4.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

バイタルサイン

本試験ではバイタルサイン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その臨床的重要性の解釈には限界がある。

LAIH 試験では、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースライン値（ Visit 2 以前で最も Visit 2 に近い実測値）からの変動は認められなかった。

プラセボ群の 1/214 例（0.5%）及び全ラスミジタン群の 3/477 例（0.6%）で収縮期血圧が 160 mmHg 以上であった。プラセボ群の 5/214 例（2.3%）及び全ラスミジタン群の 11/477 例（2.3%）で拡張期血圧が 100 mmHg 以上であった。しかし、収縮期血圧及び拡張期血圧について、potentially clinically significant な高値は認められなかった。

Visit 3 でバイタルサイン異常を示した被験者割合に、プラセボ群と全ラスミジタン群間で臨床的な意味のある差は認められなかった。プラセボ群で発熱（基本語）の 1 例、ラスミジタン 200 mg 群で発熱（基本語）の 1 例（全ラスミジタン群で 0.2%）、ラスミジタン 100 mg 群で体温上昇（基本語）の 1 例（全ラスミジタン群で 0.2%）が TEAE として認められたが、いずれの被験者も Visit 3 では回復した。ラスミジタン 100 mg 群の 1 例（全ラスミジタン群で 0.2%）で、低血圧の TEAE が認められた。本被験者の血圧は、Visit 1 では 76/52 mmHg、TEAE の発現時には 72/42 mmHg、Visit 3 では 84/48 mmHg であった。

バイタルサインのベースラインからの変化の要約は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.116.に、バイタルサイン異常の要約は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.14.117.に示す。

2.7.4.4.3 海外第 2 相試験 LAHM 試験

本試験では、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

バイタルサイン

高用量（20、30 及び 45 mg）のラスミジタンの投与開始 10 分後及び 20 分後に、臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧にわずかな上昇が認められ、40 分後までに消失した（第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書 Section 9.7.参照）。これらの血圧の上昇は心拍数のわずかな減少を伴っており、心拍数減少は最長で 120 分間持続した。これらの変化は臨床的に重要でないと判断された。

心電図

治験担当医師による心電図の評価では、ラスミジタンの静脈内投与開始後に、ベースライン時（治験薬服用日の治験薬服用直前）には認められなかった心電図異常が発現した被験者割合は低く、その割合はラスミジタン群全体とプラセボ群で同程度であった。本試験で最も多く認められた心電図異常は洞性徐脈であった。

バイタルサイン及び心電図の詳細は以下を参照。

収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の要約	第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書 Figure 9.7-1
収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数のベースラインからの変化	第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書 Figure 9.7-2
12 誘導心電図のスクリーニング時以降の変化	第 5.3.5.1.2 項 LAHM 試験治験総括報告書付録 I Table 4.3A、付録 II Listing 4.3A

2.7.4.4.4 日本人を含む海外第 1 相試験 LAIE 試験

バイタルサイン

日本人及び白人被験者で、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇量の最大値は、ラスミジタンの投与後 2.5 時間以内に認められた。これらの変動はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。日本人及び白人被験者で、脈拍数の減少量の最大値は、ラスミジタンの投与後 3 時間以内に認められた。これらの脈拍数の減少はいずれも臨床的に意味のあるものではなかった。両集団の脈拍数に関する結果は同程度であった。日本人及び白人被験者でのバイタルサインの経時的な変動を第 5.3.3.1.1 項 LAIE 試験治験総括報告書 Figure LAIE.8.1.及び Figure LAIE.8.2 に示す。

心電図

本試験期間中、心電図パラメータの臨床的に重要な変化は認められなかった。

ベースライン値で補正した QTcF 間隔（ΔQTcF）のベースラインからの変化量と血漿中ラスミジタン濃度との関係に日本人及び白人被験者の両集団で統計学的な有意差は認められなかった。なお、心電図検査では、Period 1 の-1 時間時点、-0.5 時間時点及び治験薬投与前に取集したデータの平均値をベースラインとした。

日本人被験者では、ΔQTcF に血漿中ラスミジタン濃度に依存した延長傾向が認められたが、白人被験者では ΔQTcF の延長は認められなかった。日本人での ΔQTcF のプロット（LAIE 試験 CSR Figure 8.3.）での傾きは 0.0108 ng/mL/msec であり、これは白人を含む非日本人被験者を対象に thorough QT/QTc を評価した LAHP 試験で認められた結果（0.009349 ng/mL/msec）（LAHP 試験 CSR Figure 14.16.1.）と同程度であった。さらに、日本人被験者での回帰直線からの ΔQTcF の予測値が 10 msec を超えるときの血漿中ラスミジタン濃度は、LAHP 試験での予測と同様に、臨床用量を投与したときの血漿中ラスミジタン濃度よりも十分に高い濃度であった。

バイタルサイン及び心電図の詳細は第 5.3.3.1.1 項 LAIE 試験治験総括報告書 Section 8.4.2.1 及び Section 8.4.2.2 参照。

2.7.4.4.5 Clinical pharmacology studies

バイタルサイン

Clinical pharmacology studies では、バイタルサインの測定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。

全体的に、投与の約 1 時間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。

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（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.10.1.2 参照）。

心電図

Clinical pharmacology studies では、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。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。

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。QTcF 間隔が 450 msec を超えた又はベースライン値から 30 msec を超えて延長した被験者割合は低く、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でおおむね同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 補遺 Table ISS.APP.19.13.及び Table ISS.APP.19.14. 参照）。

少数の被験者で QRS 間隔の最大値が 120 msec 以上であったが、このうちベースライン値から 110 msec 以上かつ 25%以上延長に該当した被験者はいなかった。同様に、少数の被験者で PR 間隔の最大値が 120 msec 未満又は 220 msec 以上であったが、ベースライン値から 200 msec 未満かつベースライン後に 50%超の延長、又はベースライン値から 200 msec 以上かつベースライン後に 25%以上延長に該当した被験者はいなかった。

バイタルサイン及び心電図の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.10 参照。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項には以下の結果を示す。

- 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）での部分集団解析（性別、人種、民族、地域、年齢、BMI、心・血管系リスク因子数別）
- 国内第 2 相試験 LAIH 試験での部分集団解析（性別、年齢、BMI、心・血管系リスク因子数別）
- 外国臨床データの活用可能性の評価
- 腎障害及び肝障害の有無別の部分集団解析は第 2.7.4.5.9.1 項及び第 2.7.4.5.9.2 項に示す。

2.7.4.5.1.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）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の発現割合が 1.5%以上であった以下の TEAE（基本語）を common TEAE とし、本解析対象とした。また、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 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（[redacted]）に従い、本解析の対象に加えた。

本解析の対象について、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

部分集団のカテゴリーを以下に示す。

- 性別：男性、女性
- 人種：白人、アメリカンインディアン/アラスカ先住民、アジア人、黒人/アフリカ系アメリカ人、ハワイ先住民/太平洋諸島住民、複合人種、その他の人種
- 民族：ヒスパニック/ラテン系、その他
- 地域：欧州、北米（米国及びカナダ）、その他
- 年齢：30 歳未満、30 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上
- BMI：18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上
- 心・血管系リスク因子数：0、1、2、3、4 以上

なお、心・血管系リスク因子は「A Report of the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) Task Force on Practice Guidelines」（Goff et al. 2014）に基づいて特定した。

Firth 補正（Firth 1993）を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の群（プラセボ群又は全ラスミジタン群）ごとの交互作用を有意水準は 0.1 で評価した。Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいを応答変数とし、試験、群、部分集団及び群－部分集団間交互作用を説明変数とした。各部分集団においてオッズ比及び p 値を算出した。オッズ比は、試験で層別した Mantel Haenszel 検定に基づいて算出し、分母をプラセボとした。p 値は CMH の両側検定を用いて算出した。解析方法の詳細は第 5.3.5.3.2 項 ISAP 第 3 版 Section 5.5.1 参照。

Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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部分集団別及び部分集団内のカテゴリー別での発現割合は、概してプラセボ群と比較して全ラスミジタン群で高かった。

部分集団解析で認められた数値的な差を以下に要約した。

<u>性別</u>

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 3 pool では、全ラスミジタン群で男性と比較して女性で数値が高かったが、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 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.1）。男女別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-1 に示す。

表 2.7.4.5-1. 男女別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	Male		Female	
Preferred Term	Placebo N = 192 n (%)	All LTN N = 521 n (%)	Placebo N = 1070 n (%)	All LTN N = 2656 n (%)
浮動性めまい	5 (2.6%)	74 (14.2%)	32 (3.0%)	392 (14.8%)
錯感覚	5 (2.6%)	19 (3.6%)	14 (1.3%)	161 (6.1%)
傾眠	1 (0.5%)	22 (4.2%)	26 (2.4%)	153 (5.8%)
疲労	2 (1.0%)	14 (2.7%)	6 (0.6%)	106 (4.0%)
悪心	4 (2.1%)	13 (2.5%)	16 (1.5%)	94 (3.5%)
筋力低下	0 (0.0%)	6 (1.2%)	0 (0.0%)	36 (1.4%)
感覚鈍麻	1 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.2%)	37 (1.4%)
回転性めまい	0 (0.0%)	2 (0.4%)	1 (0.1%)	17 (0.6%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では Phase 3 pool での結果と同様に、いずれの事象についても全ラスミジタン群で男性と比較して女性で数値が高かったが、統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.8）。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では男性と比較して女性で数値が高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.15）。

<u>人種</u>

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、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。

全ラスミジタン群での、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、傾眠を除いたすべての事象で黒人/アフリカ系アメリカ人と比較して白人で数値が高かった。回転性めまいは、アジア人の 1 例を除き、すべて白人で認められた。

以下のカテゴリーでは、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語及び回転性めまいが認められた全ラスミジタン群の被験者数が少数であったため、結論を導くのは困難であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.2）。

- アメリカンインディアン/アラスカ先住民
- アジア人
- 複合人種
- その他の人種

人種別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-2 に示す。

表 2.7.4.5-2. 人種別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	American Indian/ Alaskan Native		Asian		Black/ African American		Native Hawaiian/ Pasific Islander		White		Multiple		Other		Missing	
Preferred Term	Placebo N = 6 n (%)	All LTN N = 21 n (%)	Placebo N = 5 n (%)	All LTN N = 26 n (%)	Placebo N = 229 n (%)	All LTN N = 563 n (%)	Placebo N = 4 n (%)	All LTN N = 9 n (%)	Placebo N = 995 n (%)	All LTN N = 2476 n (%)	Placebo N = 11 n (%)	All LTN N = 35 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	All LTN N = 46 n (%)	Placebo N = 0 n (%)	All LTN N = 1 n (%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	4 (15.4%)	11 (4.8%)	56 (9.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (2.3%)	392 (15.8%)	1 (9.1%)	5 (14.3)	2 (16.7%)	7 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錯感覚	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.3%)	6 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (1.6%)	168 (6.8)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	4 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	4 (15.4%)	4 (1.7%)	34 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	23 (2.3%)	126 (5.1%)	0 (0.0%)	4 (11.4%)	0 (0.0%)	5 (10.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	15 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (0.8%)	102 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	4 (1.7%)	16 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (1.4%)	87 (3.5%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	33 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)	35 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	18 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1(0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool の結果と同様に全ラスミジタン群で、傾眠を除いたすべての事象で黒人/アフリカ系アメリカ人と比較して白人で数値が高かったが、統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった。（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.9）。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、傾眠を除いたすべての事象で黒人／アフリカ系アメリカ人と比較して白人で高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.16）。

民族

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、 全ラスミジタン群での、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、傾眠を除いたすべての事象で、ヒスパニック/ラテン系以外と比較してヒスパニック/ラテン系で低かったが、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 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.3）。

民族別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-3 に示す。

表 2.7.4.5-3. 民族別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	Hispanic or Latino		Not Hispanic or Latino		Missing	
Preferred Term	Placebo N = 208 n (%)	All LTN N = 567 n (%)	Placebo N = 1047 n (%)	All LTN N = 2590 n (%)	Placebo N = 7 n (%)	All LTN N = 20 n (%)
浮動性めまい	8 (3.8%)	52 (9.2%)	29 (2.8%)	408 (15.7%)	0 (0.0%)	6 (30.0%)
錯感覚	1 (0.5%)	22 (3.9%)	18 (1.7%)	157 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
傾眠	5 (2.4%)	34 (6.0%)	22 (2.1%)	141 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	10 (1.8%)	8 (0.8%)	110 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	2 (1.0%)	8 (1.4%)	18 (1.7%)	98 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	4 (0.7%)	0 (0.0%)	38 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	1 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.2%)	36 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	18 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool での結果と同様に、全ラスミジタン群で、傾眠を除いたすべての事象で、ヒスパニック/ラテン系以外と比較してヒスパニック/ラテン系で低かったが、統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.10）。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、傾眠を除いたすべての事象で、ヒスパニック/ラテン系以外と比較してヒスパニック/ラテン系で低かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.17）。

地域

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、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。

全ラスミジタン群での傾眠及び感覚鈍麻の発現割合は、欧州と比較して北米で数値が高かった。

全ラスミジタン群の浮動性めまい、錯感覚、悪心、疲労、筋力低下、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、北米と比較して欧州で数値が高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.4）。

地域別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-4 に示す。

表 2.7.4.5-4. 地域別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	European Union		North America (US and Canada)	
Preferred Term	Placebo N = 106 n (%)	All LTN N = 323 n (%)	Placebo N = 1156 n (%)	All LTN N = 2854 n (%)
浮動性めまい	1 (0.9%)	70 (21.7%)	36 (3.1%)	396 (13.9%)
錯感覚	0 (0.0%)	25 (7.7%)	19 (1.6%)	155 (5.4%)
傾眠	0 (0.0%)	7 (2.2%)	27 (2.3%)	168 (5.9%)
疲労	2 (1.9%)	21 (6.5%)	6 (0.5%)	99 (3.5%)
悪心	2 (1.9%)	17 (5.3%)	18 (1.6%)	90 (3.2%)
筋力低下	0 (0.0%)	10 (3.1%)	0 (0.0%)	32 (1.1%)
感覚鈍麻	1 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.2%)	37 (1.3%)
回転性めまい	1 (0.9%)	6 (1.9%)	0 (0.0%)	13 (0.5%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event; US = United States.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool での結果と同様に、全ラスミジタン群で、傾眠を除いたすべての事象で北米と比較して欧州で数値が高かったが、統計学的に有意な交互作用は示唆されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 ISS APP Table ISS.APP.9.11）。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、傾眠を除いたすべての事象で、北米と比較して欧州で高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.18）。

<u>年齢</u>

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、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。

全ラスミジタン群の浮動性めまいの発現割合は 30 歳未満及び 65 歳以上でその他の年齢カテゴリー（30 歳以上 50 歳未満及び 50 歳以上 65 歳未満）と比較してわずかに高かった。感覚鈍麻、及び回転性めまいの発現割合は、65 歳以上でその他の年齢カテゴリーと比較して高かったことを除き、年齢カテゴリー間で同程度であった。傾眠、疲労及び筋力低下の発現割合は、65 歳以上でその他の年齢カテゴリーと比較して低かった。悪心の発現割合は、年齢カテゴリー間で同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.5）。

年齢カテゴリー別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-5 に示す。

表 2.7.4.5-5. 年齢カテゴリー別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）
［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	30歳未満		30歳以上50歳未満		50歳以上65歳未満		65歳以上	
Preferred Term	**Placebo N = 234 n (%)**	**All LTN N = 560 n (%)**	**Placebo N = 639 n (%)**	**All LTN N = 1666 n (%)**	**Placebo N = 335 n (%)**	**All LTN N = 819 n (%)**	**Placebo N = 54 n (%)**	**All LTN N = 132 n (%)**
浮動性めまい	9 (3.8%)	97 (17.3)	19 (3.0%)	231 (13.9)	8 (2.4%)	113 (13.8%)	1 (1.9%)	25 (18.9%)
錯感覚	2 (0.9%)	21 (3.8%)	9 (1.4%)	87 (5.2%)	6 (1.8%)	62 (7.6%)	2 (3.7%)	10 (7.6%)
傾眠	2 (0.9%)	32 (5.7%)	16 (2.5%)	92 (5.5%)	9 (2.7)	48 (5.9)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
疲労	1 (0.4%)	16 (2.9%)	4 (0.6%)	63 (3.8%)	2 (0.6%)	38 (4.6%)	1 (1.9%)	3 (2.3%)
悪心	3 (1.3%)	20 (3.6%)	13 (2.0%)	53 (3.2%)	2 (0.6%)	30 (3.7%)	2 (3.7%)	4 (3.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	8 (1.4%)	0 (0.0%)	21 (1.3%)	0 (0.0%)	12 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	8 (1.4%)	2 (0.3%)	16 (1.0%)	0 (0.0%)	12 (1.5%)	1 (1.9%)	3 (2.3%)
回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	10 (0.6%)	0 (0.0%)	5 (0.6%)	1 (1.9%)	3 (2.3%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool での結果と同様に、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。Phase 2/3 pool での各基本語の発現割合を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.12 に示す。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、30 歳未満、30 歳以上 50 歳未満、及び 50 歳以上 65 歳未満で同程度であった。浮動性めまい及び錯感覚の発現割合は、65 歳以上でその他の年齢カテゴリーと比較して高かった。その他の TEAE では、基本語ごとの被験者数が 65 歳以上で 10 例未満であったため、考察は困難であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.19）。

BMI

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、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。

全ラスミジタン群の 18.5 kg/m^2 未満の BMI カテゴリーでは、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、回転性めまい及び中枢神経系に起因する回転性めまいが認められた被験者が少数（各事象で 7 例未満）であったため、考察が困難であった。

18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満では、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.6）。

BMI カテゴリー別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-6 に示す。

表 2.7.4.5-6.　BMI カテゴリー別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

	18.5 kg/m²未満		18.5 kg/m²以上25 kg/m²未満		25 kg/m²以上30 kg/m²未満		30 kg/m²以上		Missing	
Preferred Term	Placebo N = 23 n (%)	All LTN N = 49 n (%)	Placebo N = 314 n (%)	All LTN N = 839 n (%)	Placebo N = 349 n (%)	All LTN N = 926 n (%)	Placebo N = 574 n (%)	All LTN N = 1359 n (%)	Placebo N = 2 n (%)	All LTN N = 4 n (%)
浮動性めまい	1 (4.3%)	6 (12.2%)	8 (2.5%)	152 (18.1%)	9 (2.6%)	141 (15.2%)	19 (3.3%)	167 (12.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
錯感覚	0 (0.0%)	3 (6.1%)	6 (1.9%)	49 (5.8%)	5 (1.4%)	68 (7.3%)	8 (1.4%)	59 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
傾眠	0 (0.0%)	5 (10.2%)	3 (1.0%)	66 (7.9%)	9 (2.6%)	41 (4.4%)	15 (2.6%)	63 (4.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	37 (4.4%)	2 (0.6%)	33 (3.6%)	5 (0.9%)	50 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	4 (8.2%)	5 (1.6%)	31 (3.7%)	10 (2.9%)	31 (3.3%)	5 (0.9%)	41 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	19 (2.3%)	0 (0.0%)	12 (1.3%)	0 (0.0%)	10 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	14 (1.7%)	0 (0.0%)	9 (1.0%)	2 (0.3%)	15 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	7 (0.8%)	0 (0.0%)	6 (0.6%)	0 (0.0%)	6 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool での結果と同様に、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。Phase 2/3 pool での各基本語の発現割合を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.13 に示す。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、18.5 kg/m^2 未満の BMI カテゴリーで基本語ごとの被験者数が 10 例未満であった。その他の BMI カテゴリーでは、概して BMI が高いほど低かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.20）。

<u>心・血管系リスク因子</u>

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、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。

心・血管系リスク因子数（0、1、2、3、4 以上）別の、Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、全ラスミジタン群で同程度であった。心・血管系リスク因子数 4 以上のカテゴリーでは、TEAE が認められた被験者は少数（各事象 10 例未満）であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.7）。

心・血管系リスク因子数別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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を表 2.7.4.5-7 に示す。

表 2.7.4.5-7.　心・血管系リスク因子数別の Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

Number of CVRF	0		1		2		3		≧4	
Preferred Term	Placebo N = 255 n (%)	All LTN N = 684 n (%)	Placebo N = 486 n (%)	All LTN N = 1181 n (%)	Placebo N = 326 n (%)	All LTN N = 837 n (%)	Placebo N = 144 n (%)	All LTN N = 357 n (%)	Placebo N = 51 n (%)	All LTN N = 118 n (%)
浮動性めまい	3 (1.2%)	122 (17.8%)	17 (3.5%)	190 (16.1%)	13 (4.0%)	108 (12.9%)	3 (2.1%)	39 (10.9%)	1 (2.0%)	7 (5.9%)
錯感覚	1 (0.4%)	30 (4.4%)	9 (1.9%)	68 (5.8%)	5 (1.5%)	59 (7.0%)	0 (0.0%)	15 (4.2%)	4 (7.8%)	8 (6.8%)
傾眠	4 (1.6%)	49 (7.2%)	11 (2.3%)	68 (5.8%)	5 (1.5%)	39 (4.7%)	6 (4.2%)	12 (3.4%)	1 (2.0)	7 (5.9%)
疲労	2 (0.8%)	22 (3.2%)	2 (0.4%)	50 (4.2%)	2 (0.6%)	33 (3.9%)	2 (1.4%)	12 (3.4%)	0 (0.0%)	3 (2.5%)
悪心	5 (2.0%)	24 (3.5%)	7 (1.4%)	41 (3.5%)	8 (2.5%)	30 (3.6%)	0 (0.0%)	10 (2.8%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)
筋力低下	0 (0.0%)	12 (1.8%)	0 (0.0%)	20 (1.7%)	0 (0.0%)	7 (0.8%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	8 (1.2%)	1 (0.2%)	16 (1.4%)	1 (0.3%)	13 (1.6%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
回転性めまい	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	9 (0.8%)	1 (0.3%)	5 (0.6)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
中枢神経系に起因する回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Abbreviations: CVRF = caridio vascular risk factor, LTN = lasmiditan; N = number of patients in the subgroup, n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、Phase 2/3 pool では、Phase 3 pool での結果と同様に、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。Phase 2/3 pool での各基本語の発現割合を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 ISS APP Table ISS.APP.9.14 に示す。

(3) All lasmiditan pool

Phase 3 pool で common TEAE とした 7 つの基本語、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、All lasmiditan pool では、心・血管系リスク因子を有する被験者のうち、心・血管系リスク因子数 4 以上のカテゴリーでは基本語ごとの、発現した被験者数が少数（各事象 12 例以下）であったため、その他のカテゴリーと比較することが困難であった。その他の心・血管系リスク因子数カテゴリー（心・血管系リスク因子数 0、1、2、3）ではいずれも同程度であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.9.21）。

2.7.4.5.1.2 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

以下のカテゴリー別で TEAE の部分集団解析を行った。詳細は統計解析計画書第 ■ 版 Section 5.8 を参照。

- 性別：男性、女性
- 年齢：中央値（46.0 歳）超、中央値（46.0 歳）以下
- 体重：中央値（56.0 kg）超、中央値（56.0 kg）以下
- 緊張性頭痛：合併症として緊張性頭痛（基本語）あり、その他
- 片頭痛発作開始時期と月経期間の関連：月経開始 2 日前から合計 5 日間、その他
- 片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間：1 時間未満、1 時間以上
- 不安障害の既往歴：既往歴として不安障害あり、その他
- 心・血管系リスク因子数：1 以下、2 以上
- 試験期間中*の片頭痛の予防薬の使用：使用あり、使用なし
- 治験薬以外の急性期治療薬の服用**：0 時間後以降 2 時間後以内に使用あり、2 時間後超 24 時間後以内に使用あり、24 時間後超 48 時間後以内に使用あり
- トリプタンの前治療への反応：トリプタンで反応が得られた、トリプタンでは不十分であった（直近で使用したトリプタンに基づく）
- トリプタンの使用歴：トリプタンの使用経験あり、トリプタンの使用経験なし
- スクリーニング前 3 ヵ月間でのトリプタンの使用：スクリーニング前 3 ヵ月間でのトリプタンの使用あり、スクリーニング前 3 ヵ月間でのトリプタンの使用なし

*無作為化時点で使用していた症例と定義。試験期間中の片頭痛予防薬の開始又は変更は禁止された。

**使用ありに該当した被験者は、2 時間後超 24 時間後以内にのみ認められたため、2 時間後超 24 時間後以内に使用ありに該当した被験者を Yes、それ以外を No として 2 つの部分集団の解析を実施した。

なお、心・血管系リスク因子は、Comprehensive risk management chart for cerebro-cardiovascular disease 2019; The Japan Society of Internal Medicine (Vol.104-4)に基づき特定した。

いずれの部分集団においても、1 件以上の TEAE が認められた被験者割合（TEAE の発現割合）はプラセボ群と比較してラスミジタン群で高かった。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。以下の部分集団では 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た。これらの部分集団のラスミジタン 200 mg 群での TEAE の発現割合では、部分集団のカテゴリー間で 10%以上の差が認められた。

- 性別：男性集団と比較して女性集団では TEAE の発現割合が高かった
- 体重：56.0 kg 超の集団と比較して 56.0 kg 以下の集団では TEAE の発現割合が高かった
- 心・血管系リスク因子数：2 以上の集団と比較して 1 以下の集団では TEAE の発現割合が高かった
- トリプタンの前治療への反応：トリプタンでは不十分であった集団と比較してトリプタンで反応が得られた集団では TEAE の発現割合が高かった
- スクリーニング前 3 ヵ月間でのトリプタンの使用：使用ありの集団と比較して使用なしの集団では TEAE の発現割合が高かった

部分集団で認められた基本語に、特定の部分集団で臨床的に問題となるような結果は認められなかった（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Section 12.2.2.4.1 参照）。部分集団のカテゴリーごとの、TEAE の発現割合の要約を表 2.7.4.5-8 に示す。

表 2.7.4.5-8. 部分集団のカテゴリーごとの TEAE の発現割合の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

	Placebo		LTN 50 mg		LTN 100 mg		LTN 200 mg		LTN All	
Subgroup	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Gender										
Male	36	6 (16.7)	12	6 (50.0)	32	23 (71.9)	37	25 (67.6)	81	54 (66.7)
Female	178	44 (24.7)	75	38 (50.7)	176	124 (70.5)	145	122 (84.1)	396	284 (71.7)
Age										
<=median :46	105	21 (20.0)	43	24 (55.8)	102	68 (66.7)	99	78 (78.8)	244	170 (69.7)
Median: 46 <	109	29 (26.6)	44	20 (45.5)	106	79 (74.5)	83	69 (83.1)	233	168 (72.1)
Body weight										
<=median: 56	113	27 (23.9)	46	24 (52.2)	109	75 (68.8)	83	72 (86.7)	238	171 (71.8)
median: 56 <	101	23 (22.8)	41	20 (48.8)	99	72 (72.7)	99	75 (75.8)	239	167 (69.9)
Tension type headache										
Yes	37	11 (29.7)	14	7 (50.0)	36	27 (75.0)	37	31 (83.8)	87	65 (74.7)
No	177	39 (22.0)	73	37 (50.7)	172	120 (69.8)	145	116 (80.0)	390	273 (70.0)
Menstrual related										
Yes	19	5 (26.3)	5	0	27	22 (81.5)	27	24 (88.9)	59	46 (78.0)
No	195	45 (23.1)	82	44 (53.7)	181	125 (69.1)	155	123 (79.4)	418	292 (69.9)
Time to dose										
<1 hour	86	13 (15.1)	32	21 (65.6)	66	42 (63.6)	70	55 (78.6)	168	118 (70.2)
≥ 1 hour	127	37 (29.1)	55	23 (41.8)	142	105 (73.9)	111	92 (82.9)	308	220 (71.4)
Mood and anxiety disorders										
Yes	9	2 (22.2)	3	2 (66.7)	6	4 (66.7)	12	9 (75.0)	21	15 (71.4)
No	205	48 (23.4)	84	42 (50.0)	202	143 (70.8)	170	138 (81.2)	456	323 (70.8)
CVRF										
≤1	119	27 (22.7)	49	23 (46.9)	107	78 (72.9)	100	87 (87.0)	256	188 (73.4)
≥2	95	23 (24.2)	38	21 (55.3)	101	69 (68.3)	82	60 (73.2)	221	150 (67.9)
Migraine prevention therapy use during the study										
Yes	83	22 (26.5)	34	13 (38.2)	75	56 (74.7)	67	52 (77.6)	176	121 (68.8)
No	131	28 (21.4)	53	31 (58.5)	133	91 (68.4)	115	95 (82.6)	301	217 (72.1)
Rescue or recurrence medication use										
Yes	8	2 (25.0)	2	2 (100.0)	4	3 (75.0)	1	1 (100.0)	7	6 (85.7)
No	206	48 (23.3)	85	42 (49.4)	204	144 (70.6)	181	146 (80.7)	470	332 (70.6)
Triptan responder										
Responder	151	34 (22.5)	63	34 (54.0)	148	109 (73.6)	123	104 (84.6)	334	247 (74.0)
Insufficient responder	57	14 (24.6)	21	9 (42.9)	50	30 (60.0)	48	34 (70.8)	119	73 (61.3)
Triptan naïve										
Experienced	208	48 (23.1)	84	43 (51.2)	198	139 (70.2)	171	138 (80.7)	453	320 (70.6)
Naïve	6	2 (33.3)	3	1 (33.3)	10	8 (80.0)	11	9 (81.8)	24	18 (75.0)
Triptan users within 3 months										
Yes	196	47 (24.0)	82	42 (51.2)	186	130 (69.9)	162	129 (79.6)	430	301(70.0)
No	18	3 (16.7)	5	2 (40.0)	22	17 (77.3)	20	18 (90.0)	47	37 (78.7)

Abbreviations: CVRF = cardiovascular risk factor; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

各部分集団別の TEAE の要約は第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書の以下を参照。

性別	Table LAIH.14.167
年齢	Table LAIH.14.168
体重	Table LAIH.14.169
緊張性頭痛	Table LAIH.14.170
片頭痛発作開始時期と月経期間の関連	Table LAIH.14.171
片頭痛発作開始から治験薬服用までの時間	Table LAIH.14.172
不安障害の既往歴	Table LAIH.14.173
心・血管系リスク因子数	Table LAIH.14.174
試験期間中の片頭痛の予防薬の使用	Table LAIH.14.175
治験薬以外の急性期治療薬の服用	Table LAIH.14.176
トリプタンの前治療への反応	Table LAIH.14.178
トリプタンの使用歴	Table LAIH.14.179
スクリーニング前 3 ヵ月間でのトリプタンの使用	Table LAIH.14.180

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、TEAE）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以下の 6 つの TEAE（基本語）及び回転性めまい（統合語、TEAE）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。

- 浮動性めまい
- 傾眠
- 倦怠感
- 無力症
- 感覚鈍麻
- 悪心

回転性めまい（統合語、TEAE）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、TEAE）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、TEAE）のみであった。

- 回転性めまい
- 頚原性回転性めまい
- 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

部分集団のカテゴリーを以下に示す。

- 性別：男性、女性
- 年齢：30 歳未満、30 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 65 歳未満、65 歳以上
- BMI：18.5 kg/m^2 未満、18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 超
- 心・血管系リスク因子数：0、1、2、3、4 以上

なお、心・血管系リスク因子は、Comprehensive risk management chart for cerebro-cardiovascular disease 2019; The Japan Society of Internal Medicine (Vol.104-4)に基づき特定した。

性別

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で特定の傾向は認められなかった。また、基本語ごとの全ラスミジタン群での TEAE の発現割合について、男性と女性で 10%以上の差は認められなかった。男女別の、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（基本語、TEAE）の発現割合を表 2.7.4.5-9 に示す。

表 2.7.4.5-9. 男女別の、全ラスミジタン群で 5%以上の被験者で認められた 6 つの TEAE（基本語）及び回転性めまい（基本語、TEAE）の発現割合の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Preferred Term	Male		Female	
	Placebo (N=36)	LTN All (N=81)	Placebo (N=178)	LTN All (N=396)
Participants with >=1 TEAE, n (%)	**6 (16.7)**	**54 (66.7)**	**44 (24.7)**	**284 (71.7)**
浮動性めまい	0 (0.0)	26 (32.1)	7 (3.9)	162 (40.9)
傾眠	1 (2.8)	16 (19.8)	10 (5.6)	76 (19.2)
倦怠感	0 (0.0)	9 (11.1)	3 (1.7)	41 (10.4)
無力症	1 (2.8)	6 (7.4)	0 (0.0)	31 (7.8)
感覚鈍麻	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	35 (8.8)
悪心	0 (0.0)	3 (3.7)	5 (2.8)	27 (6.8)
回転性めまい	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (0.6)	13 (3.3)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

年齢

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、年齢カテゴリー間で特定の傾向は認められなかった。基本語ごとの全ラスミジタン群での TEAE の発現割合について、年齢カテゴリー間で 10%以上の差が認められた事象もあったものの、特定の傾向は認められなかった。年齢カテゴリー別の、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（基本語、TEAE）の発現割合を表 2.7.4.5-10 に示す。

表 2.7.4.5-10. 年齢カテゴリー別の、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（基本語、TEAE）の発現割合の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Category (years)	Age<30		30<=Age<50		50<=Age<65		65<=Age	
Preferred Term	Placebo (N=9)	LTN All (N=37)	Placebo (N=129)	LTN All (N=275)	Placebo (N=73)	LTN All (N=157)	Placebo (N=3)	LTN All (N=8)
Participants with >=1 TEAE, n (%)	**4 (44.4)**	**30 (81.1)**	**25 (19.4)**	**191 (69.5)**	**21 (28.8)**	**110 (70.1)**	**0 (0.0)**	**7 (87.5)**
浮動性めまい	0 (0.0)	12 (32.4)	2 (1.6)	103 (37.5)	5 (6.8)	67 (42.7)	0 (0.0)	6 (75.0)
傾眠	1 (11.1)	8 (21.6)	5 (3.9)	53 (19.3)	5 (6.8)	30 (19.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
倦怠感	1 (11.1)	3 (8.1)	1 (0.8)	22 (8.0)	1 (1.4)	25 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	7 (18.9)	1 (0.8)	20 (7.3)	0 (0.0)	10 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	5 (13.5)	0 (0.0)	21 (7.6)	0 (0.0)	10 (6.4)	0 (0.0)	1 (12.5)
悪心	1 (11.1)	2 (5.4)	1 (0.8)	16 (5.8)	3 (4.1)	11 (7.0)	0 (0.0)	1 (12.5)
回転性めまい	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.6)	0 (0.0)	6 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

BMI

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。BMI カテゴリー別の、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（基本語、TEAE）の発現割合を表 2.7.4.5-11 に示す。

表 2.7.4.5-11. BMI カテゴリー別の、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（基本語、TEAE）の発現割合の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Category (kg/m^2)	BMI <18.5		18.5<=BMI<25		25<=BMI<30		30<=BMI	
Preferred Term	Placebo (N=22)	LTN All (N=42)	Placebo (N=146)	LTN All (N=331)	Placebo (N=31)	LTN All (N=92)	Placebo (N=15)	LTN All (N=12)
Participants with >=1 TEAE, n (%)	**5 (22.7)**	**31 (73.8)**	**33 (22.6)**	**240 (72.5)**	**8 (25.8)**	**62 (67.4)**	**4 (26.7)**	**5 (41.7)**
浮動性めまい	2 (9.1)	22 (52.4)	3 (2.1)	131 (39.6)	1 (3.2)	32 (34.8)	1 (6.7)	3 (25.0)
傾眠	0 (0.0)	12 (28.6)	8 (5.5)	64 (19.3)	2 (6.5)	15 (16.3)	1 (6.7)	1 (8.3)
倦怠感	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (1.4)	39 (11.8)	1 (3.2)	9 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	3 (7.1)	0 (0.0)	27 (8.2)	1 (3.2)	7 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	6 (14.3)	0 (0.0)	24 (7.3)	0 (0.0)	6 (6.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
悪心	0 (0.0)	3 (7.1)	5 (3.4)	20 (6.0)	0 (0.0)	7 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.9)	0 (0.0)	3 (3.3)	1 (6.7)	0 (0.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

心・血管系リスク因子

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、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。基本語ごとの全ラスミジタン群での TEAE の発現割合について、心・血管系リスク因子数カテゴリー間で 10%以上の差が認められた事象もあったものの、心・血管系リスク因子数の増加に伴って TEAE（基本語）の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。心・血管系リスク因子数カテゴリー別の、全ラスミジタン群で 5%以

上の被験者で認められた 6 つの TEAE（基本語）及び回転性めまい（基本語、TEAE）の発現割合を表 2.7.4.5-12 に示す。

表 2.7.4.5-12. 心・血管系リスク因子数カテゴリー別の、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（基本語、TEAE）の発現割合の要約（安全性解析対象集団）（LAIH 試験）

Category	CVRF =0		CVRF =1		CVRF =2		CVRF =3		4<=CVRF	
Preferred Term	**Placebo (N=47)**	**LTN All (N=104)**	**Placebo (N=72)**	**LTN All (N=152)**	**Placebo (N=43)**	**LTN All (N=110)**	**Placebo (N=31)**	**LTN All (N=61)**	**Placebo (N=21)**	**LTN All (N=50)**
Participants with >=1 TEAE, n (%)	**10 (21.3)**	**80 (76.9)**	**17 (23.6)**	**108 (71.1)**	**12 (27.9)**	**70 (63.6)**	**5 (16.1)**	**47 (77.0)**	**6 (28.6)**	**33 (66.0)**
浮動性めまい	0 (0.0)	38 (36.5)	2 (2.8)	62 (40.8)	3 (7.0)	42 (38.2)	1 (3.2)	30 (49.2)	1 (4.8)	16 (32.0)
傾眠	2 (4.3)	16 (15.4)	5 (6.9)	36 (23.7)	4 (9.3)	19 (17.3)	0 (0.0)	13 (21.3)	0 (0.0)	8 (16.0)
倦怠感	1 (2.1)	11 (10.6)	1 (1.4)	15 (9.9)	1 (2.3)	11 (10.0)	0 (0.0)	8 (13.1)	0 (0.0)	5 (10.0)
無力症	0 (0.0)	11 (10.6)	0 (0.0)	15 (9.9)	0 (0.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	3 (4.9)	1 (4.8)	4 (8.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	9 (8.7)	0 (0.0)	13 (8.6)	0 (0.0)	7 (6.4)	0 (0.0)	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (8.0)
悪心	1 (2.1)	5 (4.8)	3 (4.2)	7 (4.6)	1 (2.3)	9 (8.2)	0 (0.0)	5 (8.2)	0 (0.0)	4 (8.0)
回転性めまい	0 (0.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	6 (3.9)	0 (0.0)	4 (3.6)	1 (3.2)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (2.0)

Abbreviations: CVRF = cardiovascular risk factors; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

2.7.4.5.1.3 外国臨床データの活用可能性の評価

安全性に関して外国臨床データの活用可能性を評価するため、Phase 3 pool の結果及び海外第 3 相試験 LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時の TEAE の結果を用いて、国内第 2 相試験 LAIH 試験との安全性を比較した。

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った。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注目すべき安全性について、日本人で特別な懸念は認められなかった。

これらの結果を踏まえた安全性に関する外国臨床データの活用可能性の評価の結論を第 2.5.5 項に示す。

TEAE

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（第 2.7.4.2.1.4.1 項）、試験中止に至った TEAE は 1 例のみに認められた（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。LAIJ 試験の二重盲検期間では TE-SAE の発現割合はいずれのラスミジタン群でも 0.5%未満（第 2.7.4.2.1.4.2 項）であった。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。

1 件以上の TEAE が認められた被験者割合（TEAE の発現割合）には、試験間で差が認められた。LAIH 試験での 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。

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（第 2.7.4.2.1.2.1 項）、LAIJ 試験の二重盲検期間（第 2.7.4.2.1.2.2 項）及び LAIH 試験（第 2.7.4.2.1.2.4 項）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。

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 6 事象であった（表 2.7.4.5-13）。

表 2.7.4.5-13.　Phase 3 pool 及び LAIH 試験の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（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び LAIH 試験］

	Phase 3 pool					LAIH 試験				
Preferred Term	Placebo N=1262 n (%)	LTN 50 mg N = 654 n (%)	LTN 100 mg N=1265 n (%)	LTN 200 mg N=1258 n (%)	All LTN N=3177 n (%)	Placebo N = 214 n (%)	LTN 50 mg N = 87 n (%)	LTN 100 mg N = 208 n (%)	LTN 200 mg N = 182 n (%)	LTN All N = 477 n (%)
浮動性めまい	37 (2.9)	56 (8.6)	194 (15.4)	216 (17.2)	466 (14.7)	7 (3.3)	18 (20.7)	79 (38.0)	91 (50.0)	188 (39.4)
傾眠	27 (2.1)	35 (5.4)	65 (5.1)	75 (6.0)	175 (5.5)	11 (5.1)	7 (8.0)	44 (21.2)	41 (22.5)	92 (19.3)
倦怠感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.2)	3 (0.1)	3 (1.4)	6 (6.9)	23 (11.1)	21 (11.5)	50 (10.5)
無力症	2 (0.2)	4 (0.6)	12 (0.9)	18 (1.4)	34 (1.1)	1 (0.5)	5 (5.7)	14 (6.7)	18 (9.9)	37 (7.8)
感覚鈍麻	3 (0.2)	2 (0.3)	17 (1.3)	20 (1.6)	39 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	12 (5.8)	24 (13.2)	37 (7.8)
錯感覚	19 (1.5)	16 (2.4)	73 (5.8)	91 (7.2)	180 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.4)

Abbreviations: AE = adverse event; LTN = lasmiditan; N = total number of patients in each treatment group; n = number of patients who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: For Phase 3 pool, TEAE refers to TEAEs occurring within 48 hours after first dose, regardless of whether a second dose was taken.
Note: For LAIH study, an AE with the time of onset on or within 48 hours after a dose of study drug, or an event that worsens in intensity in that period, is considered a TEAE.

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（表 2.7.4.2-22）。最大重症度が軽度の TEAE を発現した被験者割合は、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。

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 及び LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時の結果と比較して、増加していなかった（Phase 3 pool：3.3～14.6%、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時：6.2～20.0%、LAIH 試験：0.9～12.1%）。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 試験の最大重症度別の TEAE を発現した割合を表 2.7.4.5-14 に示す。

表 2.7.4.5-14. 最大重症度別の TEAE を発現した被験者割合（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）、LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時及び LAIH 試験］

群	軽度	中等度	高度
Phase 3 pool			
Placebo	9.6% (121/1262 例)	3.3% (42/1262 例)	0.9% (11/1262 例)
LTN 50 mg	14.8% (97/654 例)	9.0% (59/654 例)	1.5% (10/654 例)
LTN 100 mg	21.3% (269/1265 例)	13.0% (164/1265 例)	2.0% (25/1265 例)
LTN 200 mg	22.7% (285/1258 例)	14.6% (184/1258 例)	3.3% (41/1258 例)
LAIJ 試験の二重盲検期間中の初回発作治療時			
Placebo	16.0% (80/500 例)	6.2% (31/500 例)	0.2% (1/500 例)
LTN 100 mg	33.2% (161/485 例)	16.5% (80/485 例)	3.3% (16/485 例)
LTN 200 mg	38.3% (186/486 例)	20.0% (97/486 例)	2.9% (14/486 例)
LAIH 試験			
Placebo	22.4% (48/214 例)	0.9% (2/214 例)	0.0% (0/214 例)
LTN 50 mg	46.0% (40/87 例)	4.6% (4/87 例)	0.0% (0/87 例)
LTN 100 mg	63.0% (131/208 例)	7.7% (16/208 例)	0.0% (0/208 例)
LTN 200 mg	68.1% (124/182 例)	12.1% (22/182 例)	0.5% (1/182 例)

Abbreviations: LTN = lasmiditan; TEAE = treatment-emergent adverse event.
注：重症度の割合は安全性解析対象集団を分母に算出した。また、各被験者で認められた最大重症度を用いた。

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（Q1 及び Q3）は、Phase 3 pool 及び LAIH 試験でおおむね同様の傾向であり、短時間で消失した。Phase 3 pool 及び LAIH 試験での浮動性めまい（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を表 2.7.4.5-15 に示す。

表 2.7.4.5-15.　Phase 3 pool 及び LAIH 試験での TEAE の発現までの時間及び持続時間の中央値（Q1 – Q3）（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）及び LAIH 試験］

	Phase 3 pool					LAIH 試験				
発現までの時間の中央値(Q1 – Q3)										
	プラセボ群 N = 1262	**ラスミジタン全 50 mg 群 N = 654**	**ラスミジタン全 100 mg 群 N = 1265**	**ラスミジタン全 200 mg 群 N = 1258**	**全ラスミジタン群 N = 3177**	**プラセボ群 N = 214**	**ラスミジタン 50 mg 群 N = 87**	**ラスミジタン 100 mg 群 N = 208**	**ラスミジタン 200 mg 群 N = 182**	**全ラスミジタン群 N = 477**
浮動性めまい（基本語）	0.60 時間	1.00 時間	0.60 時間	0.60 時間	0.60 時間	1.0 時間 (0.4 - 1.6)	0.9 時間 (0.3 – 1.7)	0.7 時間 (0.5 – 0.9)	0.6 時間 (0.5 – 1.0)	0.6 時間 (0.5 – 1.0)
回転性めまい（基本語）	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	0.50 時間	11.5 時間 [c] (11.5 - 11.5)	1.4 時間 (0.9 – 3.2)	0.5 時間 (0.5 – 0.8)	0.5 時間 (0.1 – 0.8)	0.6 時間 (0.5 – 1.2)
傾眠	0.65 時間	0.75 時間	0.70 時間	0.65 時間	0.70 時間	1.0 時間 (0.5 – 2.0)	1.6 時間 (0.9 – 2.2)	0.9 時間 (0.5 – 1.6)	0.8 時間 (0.5 – 1.4)	0.9 時間 (0.5 – 1.6)
持続時間の中央値(Q1 – Q3)										
	プラセボ群 N = 1262	**ラスミジタン全 50 mg 群 N = 654**	**ラスミジタン全 100 mg 群 N = 1265**	**ラスミジタン全 200 mg 群 N = 1258**	**全ラスミジタン群 N = 3177**	**プラセボ群 N = 214**	**ラスミジタン 50 mg 群 N = 87**	**ラスミジタン 100 mg 群 N = 208**	**ラスミジタン 200 mg 群 N = 182**	**全ラスミジタン群 N = 477**
浮動性めまい（基本語）[a]	1.45 時間	2.00 時間	1.50 時間	2.00 時間	2.00 時間 (0.8-4)	1.5 時間 (0.4 – 2.0)	1.5 時間 (1.0 – 2.8)	3.0 時間 (1.2 – 4.1)	2.6 時間 (1.5 – 4.7)	2.5 時間 (1.1 – 4.3)
回転性めまい（基本語）	NA[b]	NA[b]	NA[b]	NA[b]	4.00 時間	100.0 時間 [c] (100.0 – 100.0)	3.4 時間 (1.7 – 4.5)	3.3 時間 (1.0 – 5.7)	6.0 時間 (2.4 – 10.0)	4.3 時間 (1.8 – 7.3)
傾眠[a]	3.10 時間	2.85 時間	3.80 時間	4.00 時間	3.90 時間 (2 - 8.2)	2.0 時間 (1.0 – 5.5)	3.0 時間 (2.0 – 3.5)	3.5 時間 (2.0 – 6.6)	3.2 時間 (2.0 – 5.0)	3.3 時間 (2.0 – 5.8)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population;NA = Not applicable; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Phase 3 pool の持続時間の中央値の Q1 及び Q3 は全ラスミジタン群についての事後解析（Krege et al. 2019）でのデータを示した。
[b] 該当例はあったが、発現までの時間及び持続時間の中央値の結果は得られなかった。
[c] 1 例のみで発現した。発現までの時間は 11.5 時間、持続時間は 100.0 時間と報告された。

ラスミジタン服用時の注目すべき安全性の個別項目

ラスミジタン服用時の注目すべき安全性の結果に Phase 3 pool と LAIH 試験で TEAE の発現割合のほかに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。

心・血管系関連 TEAE の発現割合は、Phase 3 pool（プラセボ群：0.4%、全ラスミジタン群：0.9%）と LAIH 試験（プラセボ群：1.4%、全ラスミジタン群：3.8%）で若干の差が認められたものの、全体的に発現割合は 5%未満と低かった。LAIH 試験で認められた心・血管系関連 TEAE（基本語）は 1 件を除いてすべて動悸であった。これらの動悸の重症度は中等度の 1 件を除いていずれも軽度で、処置なく短時間（全ラスミジタン群での中央値：1.0 時間、Q1：0.3 時間、Q3：1.5 時間）で回復した（第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書 Table LAIH.12.11）ことから、心・血管系に対する安全性について、日本人集団で特別な懸念は認められなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.1 項）。

Phase 3 pool 及び LAIH 試験でも肝に対する安全性に臨床的に問題となる影響は認められなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.2 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について、ラスミジタンの服用後に認められた神経系障害の SOC（TEAE）と傷害、中毒および処置合併症の SOC（AE）は関連しないことが示唆された（第 2.7.4.2.1.6.2.3 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について、ラスミジタンの服用によるリスク増加は示唆されなかった（第 2.7.4.2.1.6.2.4 項）。過敏症の可能性で、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（第 2.7.4.2.1.6.2.5 項）。

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症の 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.

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）の使用した併用薬の種類別の部分集団解析

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。海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験での試験期間中を通して使用した併用薬の種類別の部分集団解析の結果を第 2.7.4.5.3.1 項に示す。

2.7.4.5.2.2 国内第 2 相 LAIH 試験の使用した併用薬の種類別の部分集団解析

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 2.7.4.5.3.2 項に示す。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本項には、使用した併用薬別に TEAE の発現状況（又は安全性プロファイル）を評価した結果を示す。

2.7.4.5.3.1 海外第 3 相試験（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）及び海外第 2 相試験（LAHO 試験）の使用した併用薬の種類別の部分集団解析

併用薬の使用状況

LAHJ 試験及び LAHK 試験では、ラスミジタン及びプラセボを服用した被験者の約 77%が併用薬を使用していた。

すべての pool で 10%超の被験者が使用した主な薬剤の ATC2 コードの分類に基づくグループを以下に示す。

- 精神賦活薬：抗うつ薬、神経刺激薬を含む
- 抗炎症及び抗リウマチ製剤
- ビタミン
- 鎮痛薬：オピオイド鎮痛薬を含む
- 性ホルモンと生殖器系モジュレーター：経口避妊薬を含む
- 抗ヒスタミン薬
- 精神抑制薬：抗精神病薬、ベンゾジアゼピン誘導体、リチウム及び抗てんかん薬を含む
- 閉塞性気道障害用薬

各 pool で使用された併用薬の要約を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録の以下に示す。

Phase 3 pool	Table ISS.APP.11.6
Phase 2/3 pool	Table ISS.APP.11.12
All lasmiditan pool	Table ISS.APP.11.25

使用した併用薬の種類別の TEAE

片頭痛の集団で服用が多いと想定された以下の併用薬の種類別の、1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）の要約を表 2.7.4.5-16 に示す。

- プロプラノロール等の心拍数低下薬
- トピラマート

- セロトニン作動薬
- 経口又はその他のホルモン避妊薬
- NSAIDs
- 鎮静薬

これらの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、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。併用薬ごとの部分集団に含まれる被験者は、例えば、トピラマートの部分集団の被験者が経口避妊薬及びNSAIDも併用している等、他の併用薬も使用している可能性があり、有害事象及び併用薬の使用の両方に影響を与える交絡因子が存在し得るため、これらの解析結果の解釈には限界がある。

表 2.7.4.5-16. 併用薬の種類別の TEAE の発現割合の要約（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）、Phase 2/3 pool（LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験）及び All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

	Phase 3 pool		Phsase 2/3 pool		All lasmiditan pool
	PBO	All LTN	PBO	All LTN	All LTN
Number of patients in the analysis population	N = 1262	N = 3177	N = 1347	N = 3412	N = 4081
Number of patients with at least 1 TEAE regardless of concomitant medication	n = 174 (13.5%)	n = 1134 (35.9%)	n = 194 (14.2%)	n = 1309 (38.5%)	n = 2049 (50.2%)
Number of patients on topiramate	N = 7	N = 18	N = 7	N = 18	N = 53
Number of patients on topiramate with at least 1 TEAE	n = 0 (0.0%)	n = 4 (22.2%)	n = 0 (0.0%)	n = 4 (22.2%)	n = 23 (43.4%)
Number of patients on propranolol	N = 9	N = 33	N = 9	N = 33	N = 43
Number of patients on propranolol with at least 1 TEAE	n = 0 (0.0%)	n = 12 (36.4%)	n = 0 (0.0%)	n = 12 (36.4%)	n = 22 (51.2%)
Number of patients on serotonergic Medications	N = 141	N = 342	N = 188	N = 468	N = 607
Number of patients on serotonergic Medications with at least 1 TEAE	n = 18 (12.8%)	n = 113 (33.0%)	n = 29 (15.4%)	n = 207 (44.2%)[a]	n = 362 (59.6%)[b]
Number of patients on oral or other hormonal contraceptives	N = 212	N = 552	N = 244	N = 637	N = 773
Number of patients on oral or other hormonal contraceptives with at least 1 TEAE	n = 29 (13.7%)	n = 225 (40.8%)[c]	n = 37 (15.2%)	n = 288 (45.2%)[d]	n = 442 (57.2%)[e]
Number of patients on NSAIDs	N = 104	N = 226	N = 139	N = 320	N = 458
Number of patients on NSAIDs with at least 1 TEAE	n = 18 (17.3%)	n = 80 (35.4%)	n = 22 (15.8%)	n = 146 (45.6%)[f]	n = 286 (62.4%)[g]
Number of patients on heart rate-lowering medications (including propranolol)	N = 87	N = 188	N = 87	N = 188	N = 255
Number of patients on heart rate-lowering medications (including propranolol) with at least 1 TEAE	n = 9 (10.3%)	n = 68 (36.2%)	n = 9 (10.3%)	n = 68 (36.2%)	n = 118 (46.3%)
Number of patients on sedating medications	N = 176	N = 452	N = 181	N = 471	N = 646
Number of patients on sedating medications with at least 1 TEAE	n = 45 (25.6%)	n = 171 (37.8)	n = 45 (24.9%)	n = 185 (39.3)	n = 286 (57.1%)[h]

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of patients in the analysis population; n = number of patients with at least 1TEAE within each specific category; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug; PBO = placebo; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Difference compared with overall Phase 2/3 pool. All LTN is driven by PTs vertigo, fatigue, and asthenia.

[b] Difference compared with overall All lasmiditan pool. All LTN is driven by vertigo, fatigue, and asthenia and to a lesser extent, limb discomfort, muscle twitching, back pain, musculoskeletal stiffness, and dizziness.

[c] Difference compared with Phase 3 pool. All LTN is driven by dizziness and nausea.

[d] Difference compared with Phase 2/3 pool. All LTN is driven by dizziness, nausea, and fatigue.

[e] Difference mainly driven by dizziness.

[f] Difference compared with overall Phase 2/3 pool. All LTN is due to vertigo, vision blurred, nausea, and fatigue.

[g] Difference compared with overall All lasmiditan pool. All LTN is primarily due to vertigo, vision blurred, nausea, fatigue, muscle twitching, and back pain.

[h] Difference compared with overall All lasmiditan pool. All LTN is primarily due to SOCs of eye disorders (primarily vision blurred); gastrointestinal disorders (primarily nausea and vomiting); nervous system disorders; injury, poisoning, and procedural complications; and psychiatric disorders.

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で使用した併用薬の種類別の TEAE（基本語）の詳細を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 又は付録の以下に示す。

	Phase 3 pool	Phase 2/3 pool	All lasmiditan pool
トピラマート	Table ISS.11.1	Table ISS.APP.11.13	Table ISS.11.2
プロプラノロール	Table ISS.11.3	Table ISS.APP.11.14	Table ISS.11.4
セロトニン作動薬	Table ISS.11.5	Table ISS.APP.11.16	Table ISS.11.6
経口又はその他のホルモン避妊薬	Table ISS.11.7	Table ISS.APP.11.18	Table ISS.11.8
NSAIDs	Table ISS.11.9	Table ISS.APP.11.21	Table ISS.11.10
プロプラノロールを含む心拍数低下薬	Table ISS.11.11	Table ISS.APP.11.23	Table ISS.11.12
鎮静薬	Table ISS.11.13	Table ISS.APP.11.24	Table ISS.11.14

2.7.4.5.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験の使用した併用薬の種類別の部分集団解析

本試験で認められた TEAE について、治験薬服用から 48 時間以内に使用した併用薬の種類別での部分集団解析を行った。部分集団のカテゴリーを以下に示す。

- 心拍数を下げる薬剤
- セロトニン作動薬
- 経口又はその他のホルモン避妊薬
- NSAIDs
- 中枢神経抑制薬
- 漢方薬

併用薬の種類別での全ラスミジタン群での TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団全体の全ラスミジタン群での TEAE の発現割合（70.9%）とおおむね同程度であった。併用薬の種類別での、全ラスミジタン群の TEAE の発現割合を以下に示す。

	Placebo		LTN All	
Medication Use	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Participants with >=1 TEAE, n (%)				
Heat rate lowering medications	8	5 (62.5)	28	16 (57.1)
Serotonergic medications	207	48 (23.2)	460	323 (70.2)
Contraceptives	18	7 (38.9)	28	22 (78.6)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	173	39 (22.5)	369	265 (71.8)
CNS sedating medications	121	32 (26.4)	272	190 (69.9)
Chinese medicine	20	6 (30.0)	48	33 (68.8)

Abbreviations: CNS = central nervous system; LTN = lasmiditan; N = total number of participants in each treatment group; n = number of participants who responded; TEAE = treatment-emergent adverse event.

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が投与された被験者で最も多く報告された TEAE と同じであった。ラスミジタンを投与された被験者で、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。

併用薬の種類別の TEAE の発現割合（SOC 及び基本語別）を第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験治験総括報告書の以下に示す。

心拍数を下げる薬剤	Table LAIH.14.185
セロトニン作動薬	Table LAIH.14.186
経口又はその他のホルモン避妊薬	Table LAIH.14.187
NSAIDs	Table LAIH.14.188
中枢神経抑制薬	Table LAIH.14.189
漢方薬	Table LAIH.14.190

2.7.4.5.3.3 Clinical Pharmacology studies での薬物－薬物相互作用解析

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：LAHI 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意味のある変化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。詳細を第 2.7.6.7 項に示す。

スマトリプタン

LAHI 試験

LAHI 試験では、いずれの測定時点でも、バイタルサイン又は起立性バイタルサインに 3 群間（ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与、ラスミジタン単独投与又はスマトリプタン単独投与）で臨床的に重要な差は認められなかった。平均 SBP 及び平均 DBP の上昇の程度はいずれも、スマトリプタンの単独投与後又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単独投与後よりも大きかった。SBP 及び DBP の測定値は、スマトリプタン単独投与後でラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後よりもわずかに高かった。SBP 及び DBP はいずれも投与 24 時間後までにほぼベースラインに戻った。ラスミジタン単独投与後に、SBP 又は DBP がそれぞれ 140 mmHg 又は 90 mmHg を超えた被験者はいなかった。投与後の平均脈拍数の低下の程度は、スマトリプタンの単独投与後でラスミジタン単独投与後又はラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後よりも小さかった。ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後の平均脈拍数のベースラインからの変化量は、ラスミジタン単独投与後とスマトリプタン単独投与後の中間値であった。

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（71.4%）でラスミジタン又はスマトリプタンを単独投与後（ラスミジタン：63.4%、スマトリプタン：45.0%）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。

LAHU 試験

LAHU 試験では、臥位及び立位でのバイタルサインに、臨床的に重要な変動は認められなかった（第 5.3.3.4.3 項 LAHU 試験治験総括報告書 Section 8.4.2.1 参照）。ABPM について、治験薬投与 4 時間後までに、ラスミジタン単独投与時、スマトリプタン単独投与時、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与時（以下同順）の SBP はそれぞれ、3.2～3.3 mmHg、3.6～7.3 mmHg、4.1～5.4 mmHg 上昇した。同様に DBP はそれぞれ 1.6 mmHg、2.4～4.2 mmHg、1.2～3.9 mmHg、平均血圧は 0.0～1.7 mmHg、1.4～3.9 mmHg、0.1～4.8 mmHg 上昇した。治験薬投与後の SBP、DBP 及び平均血圧の上昇はいずれの群でも類似していた。これらは治験薬投与後 12～22 時間でいずれの群でも同様に低下した。スマトリプ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の併用投与時には SBP のピークが 0.18 mmHg 上昇し、DBP のピークが 1.08 mmHg 低下したが、これらは統計学的に有意な差ではなかった。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の併用投与時には SBP のピークが 1.61 mmHg 上昇し、DBP のピークが 1.12 mmHg 上昇したが、これらは統計学的に有意な差ではなかった（第 5.3.3.4.3 項 LAHU 試験治験総括報告書 Section 8.4.2.2.1 参照）。脈拍について、治験薬投与 3 時間後までに、ラスミジタン単独投与時、スマトリプタン単独投与時、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与時（以下同順）の脈拍はそれぞれ、3.5～9.2 bpm、1.5～3.7 bpm、2.7～9.2 bpm 減少した。治験薬投与後の脈拍減少はラスミジタン単独投与時とラスミジタンとスマトリプタンの併用投与時で類似していた。脈拍は治験薬投与後 4～6 時間でラスミジタン単独投与時とラスミジタンとスマトリプタンの併用投与時で同様に増加した。感度分析の結果で、脈拍の最低値はスマトリプ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の併用投与時で統計学的に有意に減少した（最小二乗平均値の差：-3.78、90% CI：-5.43、-2.13）が、この差はプラセボ投与時と比較したときのラスミジタン単独投与時の差（最小二乗平均値の差：-2.36、90% CI：-3.66、-1.07）と同様であった（第 5.3.3.4.3 項 LAHU 試験治験総括報告書 Section 8.4.2.2.2 参照）。

ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後と、ラスミジタン及びスマトリプタンをそれぞれ単独投与後の SBP、DBP、及び平均血圧の最小二乗平均値の差は、同程度であった。全体として、血圧を薬力学的評価項目とした場合、スマトリプタンとラスミジタンの薬力学的薬物相互作用はないことが示された。

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、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が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

ラスミジタンとプロプラノロールとの併用時では臥位での脈拍数のベースラインからの平均変化量に 6.6～19.3 bpm の減少が認められた。最大減少値は投与後 1.5 時間に認められた。ラスミジタン単独投与時及びプロプラノロール単独投与時のベースラインからの平均減少量は 10.7 bpm 及び 14.2 bpm であったが、ラスミジタンとプロプラノロール併用時の臥位脈拍数の平均減少量はプロプラノロール単独投与時と比較して最大 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。

しかし、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。プロプラノロール又はその他の心拍数を下げる薬剤との併用時の安全性は海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験でも評価されたが（第 2.7.4.5.3.1 項参照）、忍容性は良好であった。

トピラマート

臥位（第 5.3.3.4.4 項 LAHT 試験治験総括報告書 Figure LAHT.8.1）及び立位（第 5.3.3.4.4 項 LAHT 試験治験総括報告書 Figure LAHT.8.2）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 で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 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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ラスミジタンの妊婦への使用に関する安全性データは限られており、授乳婦へのラスミジタン投与に関する安全性情報は得られていない。

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、妊娠の可能性がある女性は、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。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験の参加中に妊娠した女性 21 例（LAHK 試験 2 例、LAHL 試験 19 例）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。妊娠の転帰は、正常出産が 4 例、自然流産が 3 例、人工妊娠中絶が 1 例、早産が 1 例であった。その他の 3 例の出産及び分娩については、転帰情報が得られていない。妊娠中にラスミジタンに曝露された例数が少なく、ヒトでの妊娠中のラスミジタン曝露による影響について、結論を導き出すことはできなかった。

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験の試験期間中の妊娠転帰を表 2.7.4.5-17 に示す。

表 2.7.4.5-17. ラスミジタンの臨床試験中の妊娠転帰（LAHK 試験及び LAHL 試験）

Outcome	Total Pregnancies Reporting During Phase 3 Trials No. of Events (n)	Percent (%) of Total Female Exposure (n/3439)	Pregnancies During lasmiditan Exposure No. of Events (n)	Percent (%) of Total Female Exposure (n/3439)
Normal outcome	8	0.23	4	0.12
Premature birth	2	0.06	1	0.03
Abortion spontaneous	5	0.15	3	0.09
Elective termination	1	0.03	1	0.03
Awaiting follow-up	5	0.15	3	0.09
Overall exposure via mother	**21**	**0.61%**	**12**	**0.35%**

Abbreviations: n = number of patients within each specific category.

Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では、試験期間中にラスミジタン（又はプラセボ）に曝露された妊娠中又は授乳中の女性被験者はいなかった。LAHB 試験で男性被験者 1 例のパートナーが盲検期間を完了した約 5 週間後に妊娠した。本被験者は追跡不能となり、これ以上の追加情報は得られなかった。

LAIH 試験

LAIH 試験期間中に妊娠の報告はなかった。

非臨床試験

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、母体毒性用量（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。

妊娠及び授乳時の使用の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 12 参照。

2.7.4.5.5 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。

Phase 3 pool、Phase 2/3 pool 及び All lasmiditan pool

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、24 時間の最大投与量は 600 mg であった。24 時間で 400 mg を超える用量を投与後に発現した TEAE はなかった。

Clinical pharmacology studies

Clinical pharmacology studies では、ラスミジタン 0.1～180 mg を静脈内投与、及び 1～400 mg を経口投与した。

過量投与の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 13 参照。

2.7.4.5.6 薬物嗜好性

ラスミジタンは、5-HT_{1F} 受容体作動薬として、高い中枢移行性を持つと考えられるため、FDA のガイダンス（FDA 2017a）に従って乱用の可能性について評価した。

薬物嗜好性の評価（第 1 項）の記載及び FDA との合意に基づき、臨床でのラスミジタンの薬物嗜好性の評価には、臨床での代謝データ（第 2.7.2.2.2.2.1 項及び 2.7.2.3.4 項）、娯楽目的の多剤使用者を対象としたヒトでの薬物嗜好性を検討した試験（LAHB 試験、第 2.7.4.5.6.1 項参照）、ラスミジタンの慢性的な連日投与後の退薬症状及び依存の臨床的評価（LAHE 試験、第 2.7.4.5.7 項参照）、並びに完了した臨床試験の薬物動態を含めた。第 3 相試験及び第 2 相試験では薬物嗜好性を示唆する TEAE について解析した。

2.7.4.5.6.1 海外第 1 相試験 LAHB 試験

LAHB 試験では娯楽目的の多剤使用者を対象に、ヒトでの乱用の可能性を検討した。

プラセボ投与と比較してラスミジタン 100 mg 及び 200 mg 投与で高い薬物嗜好性が認められたが、アルプラゾラム 2 mg を陽性対照薬とした比較では、ラスミジタン投与でより低い薬物嗜好性の作用が認められた。

主要な尺度である Drug Liking スコアの分布では、ラスミジタンを単回経口投与後の最初の 1.5 時間は、Drug Liking スコアの平均値に用量依存的な増加が認められたが、投与から約 8 時間後までに徐々に投与前のスコアに戻った（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験治験総括報告書 Figure.LAHB.7.3）。ラスミジタンとプラセボには乖離が認められ、プラセボではいずれの時点でも Drug Liking の平均スコアが約 50（好きでも嫌いでもない）のまま推移した。また、アルプラゾラム 2 mg 投与後最初の 1.5 時間は、ラスミジタンを投与後と同程度の速さで Drug Liking スコアが増加し、Drug Liking VAS の最大効果スコア（E_{max}）到達時間は約 2 時間であった。しかし、アルプラゾラム投与後の E_{max} は各用量のラスミジタンを投与後よりも高く、Drug Liking スコアは高いまま推移し、ベースラインに戻るまでの時間はラスミジタンよりも長かった（ラスミジタンは投与後 8 時間、アルプラゾラムは投与後 24 時間）。ラスミジタンの各用量と比較し、アルプラゾラムに対する嗜好性の反応パターンが異なっており、ラスミジタン投与で薬物嗜好性が低い又は薬物嗜好性がない被験者割合はアルプラゾラム投与より高かった。

副次尺度である Overall Drug Liking、Take Drug Again、Good Effects、Any Effects（全ての効果）及び High では、全 5 項目について、E_{max} の最小二乗平均値はラスミジタンの方がプラセボよりも高く、全 3 用量のラスミジタンとプラセボの最小二乗平均値の差の 90% CI に 0 は含まれていなかった（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験治験総括報告書 Table LAHB.7.3）。また、全 5 項目において、アルプラゾラムの方がラスミジタンよりも E_{max} の最小二乗平均値が高く、アルプラゾラムと全 3 用量のラスミジタンの最小二乗平均値の差の 90% CI に 0 は含まれていなかった（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験治験総括報告書 Table LAHB.7.4）。

LAHB 試験での薬物乱用の可能性評価の結果の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.14 に示す。

本試験で、治療用量を超える用量（400 mg）のラスミジタンを投与した場合では、一部の安全性の結果はアルプラゾラム投与と同程度であった。

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。2 例が有害事象により治験を中止したが、いずれの被験者も中止前にラスミジタンの投与は受けていなかった。安全性の評価期間中、TEAE は、プラセボ、アルプラゾラム、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg を投与された被験者（以下同順）で、それぞれ 17/55 例（30.9%）、50/53 例（94.3%）、36/55 例（65.5%）、43/55 例（78.2%）及び 48/55 例（87.3%）に認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE はそれぞれ 12/55 例（21.8%）、50/53 例（94.3%）、34/55 例（61.8%）、43/55 例（78.2%）及び 47/55 例（85.5%）に認められた。1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）は、本試験の投与期間中、ラスミジタンの用量に依存して上昇した。

治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE のうち、精神障害の SOC 又は一般・全身障害および投与部位の状態の SOC に分類された TEAE の発現割合は、ラスミジタン 400 mg 投与後とアルプラゾラム 2 mg 投与後とで同程度であった。精神障害の SOC の発現割合は、プラセボ、アルプラゾラム、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg を投与された被験者（以下同順）で、それぞれ 12.7%、49.1%、27.3%、52.7%、及び 47.3%であった。一般・全身障害および投与部位の状態の SOC の発現割合は、それぞれ 1.8%、24.5%、14.5%、12.7%、及び 20.0%であった。

本試験での安全性の結果の詳細は第 2.7.6.27 項参照。

2.7.4.5.6.2 第 3 相試験及び第 2 相試験

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

薬物嗜好性を示唆する TEAE

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、薬物乱用の徴候を示す、薬物嗜好性を示唆する TEAE を薬物乱用および依存の SMQ を用いて特定した（第 5.3.5.3.2 項 ISAP 第 3 版 Appendix 1 参照）。さらに、以下のいずれかを表す薬物乱用の徴候を示す TEAE を、注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE として検索に加えた。

- ヒトでの乱用を引き起こす可能性がある報酬効果（多幸気分等）
- 乱用傾向を減少又は相殺する可能性がある効果（不快気分等）

注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE を以下に示す。

- 異常感
- 多幸気分
- 酩酊感
- 異常な夢
- 精神的機能障害
- 不快気分
- 無感情
- 幻覚
- 幻視
- 幻聴

- 離人感・現実感消失障害
- 錯覚

薬物嗜好性を示唆する TEAE の解析

薬物嗜好性を示唆する TEAE の解析は以下のとおりに実施した。

併合解析の結果	薬物嗜好性を示唆する TEAE は pool ごと及びレジメンごとに示す。
個別試験の結果	試験間で投与経路及び投与量が異なり、これらの要因が薬物乱用を評価する上で重要であることから、試験ごとの薬物嗜好性を示唆する TEAE の要約を示す。 薬物嗜好性を示唆する TEAE を発現した被験者と発現しなかった被験者について、被験者背景（年齢、年齢カテゴリー、性別、人種、民族、体重、身長、BMI、及び地域）を比較した。詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 14.2 参照。

臨床試験期間中の 1 件以上の薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現した被験者割合の評価

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で薬物嗜好性を示唆する TEAE を評価した。ただし、LAHL 試験では、試験期間が長く、TEAE と判断する期間外に乱用の可能性がある事象が報告されていた可能性があるため、服薬からの時間にかかわらず治験期間中のすべての有害事象について、薬物乱用および依存の SMQ を用いて検討した。

更に、LAHL 試験は唯一、複数回の片頭痛発作に対して治験薬が複数回処方された試験であったため、予定外の、スケジュールより早い処方のための来院が複数回行われていることのデータも含め、治験薬の盗難又は転用について調査した。

併合解析の結果

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、1 件以上の薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現した被験者割合（薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合）は、プラセボ群で 7.6%（96/1262 例）であったのに対し、全ラスミジタン群では 28.5%（907/3177 例）であった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.14.1）。最も多く認められた薬物嗜好性を示唆する TEAE は、浮動性めまい［全ラスミジタン群 14.7%（466/3177 例）、プラセボ群 2.9%（37/1262 例）、以下同順］であり、次いで錯感覚［5.7%（180/3177 例）、1.5%（19/1262 例）］、傾眠［5.5%（175/3177 例）、2.1%（27/1262 例）］、及び疲労［3.8%（120/3177 例）、0.6%（8/1262 例）］であった。薬物嗜好性を示唆する TEAE で重篤と報告された事象はなかった。

Phase 3 pool で認められた注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE を表 2.7.4.5-18 に示す。個別症例の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 14.3.1.1 参照。

表 2.7.4.5-18. 注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE（安全性解析対象集団）［Phase 3 pool（LAHJ 試験及び LAHK 試験）］

Preferred Term	Placebo N=1262 n (%)	All lasmiditan N=3177 n (%)
異常感	1 (0.1)	20 (0.6)
多幸気分	0 (0.0)	13 (0.4)
異常な夢	0 (0.0)	5 (0.2)
酩酊感	0 (0.0)	2 (0.1)
精神的機能障害	0 (0.0)	3 (0.1)
幻覚	0 (0.0)	2 (0.1)
幻視	0 (0.0)	2 (0.1)
離人感・現実感消失障害	0 (0.0)	3 (0.1)
不快気分	0 (0.0)	1 (0.0)
無感情	1 (0.1)	0 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Sources: ISS Table ISS.14.1.

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool の全ラスミジタン群で認められた薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合は Phase 3 pool と同程度であった［プラセボ群：7.7%（104/1347 例）、全ラスミジタン群：30.6%（1045/3412 例）］（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.14.2）。Phase 2/3 pool で報告された重篤な薬物嗜好性を示唆する TEAE は、LAHO 試験の 1 例で認められた浮動性めまいのみであった（第 2.7.4.2.1.4.1 項参照）。

Phase 2/3 pool で Phase 3 pool に追加で認められた注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE を以下に示す。

- 異常感：全ラスミジタン群 3 例
- 多幸気分：全ラスミジタン群 1 例
- 幻覚：全ラスミジタン群 1 例

Phase 2/3 pool で認められた注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE の個別症例の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 14.3.1.2 参照。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合は 39.6%（1615/4081 例）であった。多く認められた薬物嗜好性を示唆する TEAE は Phase 3 pool と同様であり、発現割合は All lasmiditan pool がやや高かった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.14.2）。Phase 2/3 pool で認められた重篤な浮動性めまいを除き、薬物嗜好性を示唆する TEAE で重篤と報告された事象はなかった。

All lasmiditan pool で認められた注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE を表 2.7.4.5-19 に示す。個別症例の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 14.3.1.3 参照。

表 2.7.4.5-19. 注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE（安全性解析対象集団）［All lasmiditan pool（LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHO 試験及び LAHL 試験）］

Preferred Term	All lasmiditan N=4081 n (%)
異常感	36 (0.9)
多幸気分	25 (0.6)
異常な夢	13 (0.3)
幻覚	9 (0.2)
酩酊感	5 (0.1)
不快気分	5 (0.1)
離人感・現実感消失障害	5 (0.1)
精神的機能障害	4 (0.1)
幻視	4 (0.1)
幻聴	1 (0.0)
錯覚	1 (0.0)

Abbreviations: N = number of patients in the analysis population; n = number of patients within each specific category; TEAE = treatment-emergent adverse event.

<u>個別試験の結果</u>

個別試験で認められた薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合を以下に示す。なお、LAHL 試験については IDB での解析に用いた、中間カットオフ時点（<<M2.7.4.1.1.2.6 から>>2018 年 3 月 6 日）までの結果を示す。LAHJ 試験を除く各試験で、薬物嗜好性を示唆する TEAE 全体の発現割合に用量依存性が認められた。

- LAHJ 試験
  - プラセボ群：8.8%（54/617 例）
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：26.4%（52/197 例）
  - ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群：27.5%（119/433 例）
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：35.5%（72/203 例）
  - ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群：30.8%（125/406 例）
- LAHK 試験
  - プラセボ群：6.5%（42/645 例）
  - ラスミジタン 50 mg/プラセボ群：17.3%（39/225 例）
  - ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群：19.6%（84/429 例）
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：36.3%（77/212 例）
  - ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群：27.7%（117/423 例）
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：32.1%（69/215 例）
  - ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群：35.3%（153/434 例）
- LAHO 試験
  - プラセボ群：9.4%（8/85 例）
  - ラスミジタン 50 mg 群：50.0%（41/82 例）
  - ラスミジタン 100 mg 群：52.4%（43/82 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：76.1%（54/71 例）
  - ラスミジタン 400 mg 群：67.1%（47/70 例）

- LAHM 試験
  - プラセボ群：26.2%（11/42 例）
  - ラスミジタン 2.5 mg 群：25.0%（1/4 例）
  - ラスミジタン 5 mg 群：16.7%（2/12 例）
  - ラスミジタン 10 mg 群：54.2%（13/24 例）
  - ラスミジタン 20 mg 群：57.1%（16/28 例）
  - ラスミジタン 30 mg 群：81.3%（13/16 例）
  - ラスミジタン 45 mg 群：50.0%（2/4 例）
- LAHL 試験
  - ラスミジタン 100 mg 群：40.7%（392/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：46.7%（474/1015 例）

個々の事象で見ると、用量依存性が認められた薬物嗜好性を示唆する TEAE は少なかった。以下に示す個別事象以外では用量依存性は認められなかった。

LAHJ 試験では用量依存性が認められた個別事象はなかった。

LAHK 試験では個別事象のうち、浮動性めまい、びくびく感及び錯感覚の発現割合がラスミジタンの用量依存的に増加した。しかし、びくびく感を発現した被験者数は少なかったため、用量依存性の解釈には限界がある。

- 浮動性めまい
  - プラセボ群：2.5%（16/645 例）
  - ラスミジタン 50 mg/プラセボ群：7.6%（17/225 例）
  - ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群：9.1%（39/429 例）
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：18.9%（40/212 例）
  - ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群：17.7%（75/423 例）
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：14.4%（31/215 例）
  - ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群：19.8%（86/434 例）
- びくびく感
  - プラセボ群：0.0%（0/645 例）
  - ラスミジタン 50 mg/プラセボ群：0.0%（0/225 例）
  - ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群：0.0%（0/429 例）
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：0.0%（0/212 例）
  - ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群：0.0%（0/423 例）
  - ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：0.9%（2/215 例）
  - ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群：0.5%（2/434 例）
- 錯感覚
  - プラセボ群：0.9%（6/645 例）
  - ラスミジタン 50 mg/プラセボ群：2.7%（6/225 例）
  - ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群：2.3%（10/429 例）
  - ラスミジタン 100 mg/プラセボ群：7.5%（16/212 例）

- ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群：5.0%（21/423 例）
- ラスミジタン 200 mg/プラセボ群：6.0%（13/215 例）
- ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群：6.9%（30/434 例）

LAHO 試験では個別事象のうち、浮動性めまい及び錯感覚の発現割合がラスミジタンの用量依存的に増加した。

・ 浮動性めまい
- プラセボ群：1.2%（1/85 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：23.2%（19/82 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：26.8%（22/82 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：38.0%（27/71 例）
- ラスミジタン 400 mg 群：37.1%（26/70 例）

・ 錯感覚
- プラセボ群：2.4%（2/85 例）
- ラスミジタン 50 mg 群：2.4%（2/82 例）
- ラスミジタン 100 mg 群：11.0%（9/82 例）
- ラスミジタン 200 mg 群：16.9%（12/71 例）
- ラスミジタン 400 mg 群：20.0%（14/70 例）

LAHM 試験では個別事象のうち、蟻走感及びゆったり感の発現割合がラスミジタンの用量依存的に増加した。しかし、これらの事象を発現した被験者数は少なかったため、用量依存性の解釈は限定的である。

・ 蟻走感
- プラセボ群：0.0%（0/42 例）
- ラスミジタン 2.5 mg 群：0.0%（0/4 例）
- ラスミジタン 5 mg 群：0.0%（0/12 例）
- ラスミジタン 10 mg 群：0.0%（0/24 例）
- ラスミジタン 20 mg 群：0.0%（0/28 例）
- ラスミジタン 30 mg 群：18.8%（3/16 例）
- ラスミジタン 45 mg 群：0.0%（0/4 例）

・ ゆったり感
- プラセボ群：0.0%（0/42 例）
- ラスミジタン 2.5 mg 群：0.0%（0/4 例）
- ラスミジタン 5 mg 群：0.0%（0/12 例）
- ラスミジタン 10 mg 群：0.0%（0/24 例）
- ラスミジタン 20 mg 群：7.1%（2/28 例）
- ラスミジタン 30 mg 群：18.8%（3/16 例）
- ラスミジタン 45 mg 群：0.0%（0/4 例）

LAHL 試験では個別事象のうち、最も多く認められた浮動性めまいの発現割合はラスミジタン 100 mg 群と比較してラスミジタン 200 mg 群で高かった。その他、いずれかの群で 2%以上に認められた事象の発現割合を以下に示す。

- 浮動性めまい
  - ラスミジタン 100 mg 群：21.2%（204/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：25.0%（254/1015 例）
- 傾眠
  - ラスミジタン 100 mg 群：10.6%（102/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：11.6%（118/1015 例）
- 錯感覚
  - ラスミジタン 100 mg 群：8.0%（77/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：10.6%（108/1015 例）
- 疲労
  - ラスミジタン 100 mg 群：6.5%（63/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：7.0%（71/1015 例）
- 無力症
  - ラスミジタン 100 mg 群：1.9%（18/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：2.7%（27/1015 例）
- 平衡障害
  - ラスミジタン 100 mg 群：0.7%（7/963 例）
  - ラスミジタン 200 mg 群：2.0%（20/1015 例）

各試験の個別の事象ごとの薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合及び薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現するまでの時間及び持続時間を第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety の以下に示した。

	個別の事象ごとの薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合	薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現するまでの時間及び持続時間
LAHJ 試験	Table ISS.14.6	Figure ISS.14.3
LAHK 試験	Table ISS.14.7	Figure ISS.14.4
LAHO 試験	Table ISS.14.5	Figure ISS.14.2
LAHM 試験	Table ISS.14.3	Figure ISS.14.1
LAHL 試験	Table ISS.14.8	第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.14.16 及び Table ISS.APP.14.17

以下に海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験全体の結果の要約を示す。

薬物嗜好性を示唆する TEAE

いずれの試験でも、薬物嗜好性を示唆する TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

いずれの試験でも、ラスミジタン群のレジメンごとの薬物嗜好性を示唆する TEAE 発現までの時間の中央値は 1 時間未満であり、薬物嗜好性を示唆する TEAE の持続時間の中央値は 5 時間以下であった。

各試験で多く報告された薬物嗜好性を示唆する TEAE は浮動性めまい、疲労、錯感覚、及び傾眠等の中枢神経系の有害事象であり、ラスミジタンの臨床試験全体を通じて多く認められた有害事象と同様であった。これらの用語が薬物嗜好性に特異的なものではなく、一般的であることから、ラスミジタンについて薬物嗜好性を示す可能性は低いと考えられる。

注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験での注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合は、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。注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合は、プラセボ群の 1 例のみで認められた無感情を除いて、プラセボ群と比較してラスミジタン群で高かった。

被験者背景

いずれの試験においても、薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現したラスミジタン群の被験者の被験者背景について、薬物嗜好性を示唆する TEAE が発現しなかった被験者との顕著な差は認められなかった。プラセボ対照試験での被験者の内因性要因、既往歴又は合併症の部分集団解析では、薬物嗜好性を示唆する TEAE 発現への交互作用は認められなかった。

プラセボ対照試験での薬物嗜好性を示唆する TEAE 発現についての併用薬の種類別の部分集団解析では、以下に示すものを除き、交互作用は認められなかった。

- LAHO 試験：薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合について、抗うつ薬を併用した被験者ではオッズ比（ラスミジタン：プラセボ）が 1 未満であり、併用しなかった被験者ではオッズ比は 1 超であった（p≦0.05）。
- LAHK 試験：薬物嗜好性を示唆する TEAE の発現割合について、全身性抗ヒスタミン薬を併用した被験者では、使用しなかった被験者と比較してオッズ比（ラスミジタン：プラセボ）が小さかった（p≦0.05）

個別試験で報告された注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE を表 2.7.4.5-20 に示す。個別症例の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 14.3.2 参照。

表 2.7.4.5-20. 個別試験で報告された注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE が 1 件以上発現した被験者割合（安全性解析対象集団）（LAHM 試験、LAHO 試験、LAHJ 試験、LAHK 試験、LAHL 試験）

	LAHJ N=1856		LAHK N=2583		LAHO N=390		LAHL N=1978	LAHM N=130	
Key AL TEAEs	**LTN 100, 200 mg N=1239 n (%)**	**PBO N=617 n (%)**	**LTN 50, 100, 200 mg N=1938 n (%)**	**PBO N=645 n (%)**	**LTN 50-400 mg N=305 n (%)**	**PBO N=85 n (%)**	**LTN 100, 200 mg N=1978 n (%)**	**LTN 2.5-45 mg N=88 n (%)**	**PBO N=42 n (%)**
異常感	10 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.5)	1 (0.2)	3 (1.0)	0 (0.0)	14 (0.7)	2 (2.3)	0 (0.0)
多幸気分	4 (0.3)	0 (0.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	12 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻視	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
幻聴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酩酊感	2 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常な夢	3 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神的機能障害	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快気分	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
無感情	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
離人感・現実感消失障害	2 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AL = abuse liability; LTN = lasmiditan; N = number of subjects; n = number of subjects in category; PBO = placebo; TEAE = treatment-emergent adverse event.

ラスミジタンの乱用の報告

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験でラスミジタンの乱用の報告はなく、LAHL 試験のデータを用いて実施した医学的評価では、ラスミジタンの誤用、乱用又は転用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。

2.7.4.5.6.2.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

海外第 3 相及び第 2 相試験で評価した、注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE に含まれる 12 の基本語（第 2.7.4.5.6.2.1 項参照）について、LAIH 試験での TEAE（基本語）の発現割合は以下のとおりであった。

	LTN ALL N=477 n (%)	**PBO N=214 n (%)**
異常感	11 (2.3)	0
多幸気分	1 (0.2)	0
幻視	1 (0.2)	0
幻覚	0	0
幻聴	0	0
錯覚	0	0
酩酊感	0	0
異常な夢	0	0
精神的機能障害	0	0
不快気分	0	0
無感情	0	0
離人感・現実感消失障害	0	0

Abbreviations: LTN = lasmiditan; N = number of subjects; n = number of subjects in category; PBO = placebo.

全ラスミジタン群では異常感（基本語）の TEAE の発現割合が最も高く、11 例に 11 件認められた。いずれの事象も重症度は軽度であった。報告用語は以下のとおりであった。

- FLOATING FEELING：6 例
- FLOATING SENSATION：2 例
- FEELING ABNORMAL：2 例
- FUZZY HEAD：1 例

海外第 3 相試験（表 2.7.4.5-20 参照）でも、LAIH 試験でも、注目すべき薬物嗜好性を示唆する TEAE のうち、異常感（基本語）の発現割合が最も高かった。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 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）に加えて多幸気分（基本語）及び幻視（基本語）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。

2.7.4.5.7 退薬症状及び反跳現象

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 試験では投与が間欠的であった（被験者は、初回の片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現

後 4 時間以内にラスミジタン 100 又は 200 mg を服用した。最長 12 ヵ月の期間中に発生した頭痛発作に対して、初回の服用と同様に、割り付けられた用量のラスミジタンの服用を行った。）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。

急な投与中止によるリスクについて LAHE 試験で評価した。

LAHE 試験では、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、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に回答されたスコア（0 から 40 までが選択でき、スコア 0 は退薬症状がないことを示す）の大部分が 0 であり、コホート 1 のラスミジタン投与後 2 日目に確認されたスコア 0.4 が最大平均値であった。また、1 日 1 回 7 日間投与時点とフォローアップ期間（1 日 1 回 7 日間投与後の 14 日間）のスコアにラスミジタンまたはプラセボを投与された群間で統計的に有意な差はなく、薬物投与の日数に依存したスコアの増加は認められなかった。これらの結果から、ラスミジタン 400 mg までの 1 日 1 回 7 日間投与によって安全性の懸念は生じず、退薬症状を示すデータも認められなかった。

Penn Physician Withdrawal Checklist スコア（0 から 60 までが選択でき、スコア 0 は退薬症状がないことを示す）の平均は 1 日 1 回 7 日間投与時点でプラセボ群で 0.182、ラスミジタン 200 mg 群で 0.037 であり、フォローアップ期間でプラセボ群で 0、ラスミジタン 200 mg 群で 0.071 であった。この結果から、臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。

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 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 19.15 及び第 2.7.6.16 項参照）。

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 項参照）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。

2.7.4.5.8 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。FDA ガイダンス案「Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle」に従い LAHG 試験（第 2.7.4.5.8.1 項）を実施した。LAHG 試験では、プラセボと比較したラスミジタンの自動車運転能力に対する影響について、おおよその t_{max} 付近（投与後約 1.5 時間）における模擬運転能力で評価した。さらに、2017 年に改訂された FDA ガイダンス（FDA 2017b）に従い、LAIF 試験（第 2.7.4.5.8.2 項）を実施した。LAIF 試験では、ラスミジタンの自動車運転能力に対する影響の持続時間をプラセボと比較評価するために、投与 8、12 及び 24 時間後の模擬運転能力を評価した。

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、治験実施計画書で、被験者は治験薬投与後 12 時間は自動車の運転及び機械の操作をしないよう推奨した。このことから、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有害事象及び精神機能障害に関連する TEAE について評価した。また、国内第 2 相試験 LAIH 試験では、同意説明文書にて被験者に対し治験薬服用後 8

時間以内に自動車の運転及び機械の操作をしないよう推奨した。LAIH 試験では自動車運転免許を有し、Visit 2 から 3 の間に自動車の運転が可能であった被験者を対象に、交通事故及び違反行為を評価した。

2.7.4.5.8.1 海外第 1 相試験 LAHG 試験

LAHG 試験では、ラスミジタンの t_{max} 付近（投与後約 1.5 時間）での自動車運転への影響を評価した。

主要な評価基準である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）で、ラスミジタンのすべての用量（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（第 2.7.6.17 項参照）。

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後の SDLP の最小二乗平均値（95% CI）は、プラセボ投与後と比較して、それぞれ 9.86 cm（7.39、12.33 cm）、15.35 cm（12.87、17.82 cm）、及び 21.06 cm（18.60、23.52 cm）増加した（いずれも p<0.0001）。

いずれの用量を投与後も増加量の 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 の平均変化）を超えた。0.05%は相対的な衝突リスクを増大させる血中アルコール濃度である。陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後に認められた自動車運転能力の主要評価項目での有意な評価結果［SDLP の最小二乗平均値（95% CI）がプラセボ投与後と比較して 22.71 cm（20.23、25.18 cm）増加した（p<0.0001）］は、本試験で使用した模擬運転装置及びモデルの感度を支持するものであった。

副次評価項目の車線からの超過では、車線からの超過の回数を主要な指標とした。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後の車線からの超過の回数の最小二乗平均値はそれぞれ 3.74 回、4.32 回、4.87 回であり、いずれもプラセボ投与後（2.30 回）と比較して統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.0001）。陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後の車線からの超過の回数の最小二乗平均値は 4.85 回であり、プラセボ投与後と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。以下にその他の主な副次評価項目の結果を示す。

副次評価項目の速度逸脱では、速度逸脱（m/sec）を主要な指標とした。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後の速度逸脱の最小二乗平均値はそれぞれ 0.82 m/sec、0.94 m/sec、1.01 m/sec であり、いずれもプラセボ投与後（0.64 m/sec）と比較して統計学的に有意に高かった（ラスミジタン 50 mg 投与後は p=0.0002、その他はいずれも p<0.0001）。陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後の速度逸脱の最小二乗平均値は 1.24 m/sec であり、プラセボ投与後と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。

CogScreen Symbol Digit Coding（SDC、脳の認知機能検査）を評価した。120 秒間の反応の正確さのスコアを主要な評価項目とした。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後の 120 秒間の反応の正確さのスコアの最小二乗平均値はそれぞれ 68.3、65.8、63.9 であり、いずれもプラセボ投与後（72.8）と比較して統計学的に有意に低かった（いずれも p<0.0001）。陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後のスコアの最小二乗平均値は 61.6 であり、プラセボ投与後と比較して統計学的に有意に低かった（p<0.0001）。

カロリンスカ眠気尺度（KSS）を評価した。ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後のスコアの最小二乗平均値はそれぞれ 4.4、5.1、5.7 であり、いずれもプラセボ投与後（2.8）と比較し

て統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.0001）。陽性対照のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後のスコアの最小二乗平均値は 6.2 であり、プラセボ投与後と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。

模擬運転試験前の安全運転に対する自己認識を評価した。ラスミジタン 50 mg の投与後、「安全に運転できる」と回答した被験者割合は 80.0%であった。ラスミジタン 100 及び 200 mg の投与後では「安全に運転できる」と回答した被験者割合は 67.9%及び 55.3%であった。アルプラゾラム 1.0 mg 投与後に「安全に運転できる」と回答した被験者割合は 43.5%であった。

自動車運転能力の副次評価項目、SDC、及び KSS 評価の結果により、ラスミジタンが投与 1.5 時間後の運転能力、認知能力及び眠気に用量依存的に影響を及ぼすことが確認された。

試験期間中に 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）は、97.8%（88/90 例）であった。プラセボ投与後、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後、及びアルプラゾラム 1.0 mg 投与後（以下同順）の TEAE の発現割合は、それぞれ 21.2%、44.8%、65.1%、75.3%及び 89.4%であった。最も発現割合が高かった SOC は、神経系障害であり、全体で 93.3%に認められた。それぞれの薬剤投与後の神経系障害の発現割合は、8.2%、33.3%、48.8%、68.5%及び 71.8%であった。また、傾眠（基本語）の発現割合は 2.4%、11.5%、26.7%、42.7%、52.9%であった。TEAE の発現は一部の被験者で認められたのに対し、多くの被験者で模擬運転での運転能力への影響が認められたことから、LAHG 試験では、TEAE 発現の有無によって模擬運転での運転能力への影響を予測することはできなかった。

2.7.4.5.8.2 海外第 1 相試験 LAIF 試験

LAIF 試験では、ラスミジタン 100 及び 200 mg の自動車運転能力への影響の持続時間をプラセボと比較評価するため、投与の 8、12 及び 24 時間後の模擬運転能力を測定した。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後の SDLP の最小二乗平均値は、8 時間後に、プラセボと比較してそれぞれ 0.98 及び 1.76 cm 増加した。95% CI の上限（100 mg 投与後 2.39 cm、及び 200 mg 投与後 3.20 cm）は閾値の 4.4 cm を上回らなかった。

ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後の SDLP の最小二乗平均値は、12 時間後に、プラセボと比較してそれぞれ 0.12 及び 0.32 cm 減少した。ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 24 時間後の SDLP の最小二乗平均値は、プラセボと比較してそれぞれ 0.97 及び 1.04 cm 減少した。投与 12 及び 24 時間後の両方で、ラスミジタンとプラセボの間の差は、閾値の 4.4 cm を上回らなかった。

投与の 8、12 及び 24 時間後の SDLP を評価した結果、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与時の模擬運転能力はプラセボに対して非劣性であった。本試験で使用した模擬運転装置及びモデルの感度は、陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与後［ジフェンヒドラミン 50 mg（陽性対照）は各評価時点の 2 時間前に投与された］に認められた自動車運転能力の主要評価項目での有意な評価結果［ジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の SDLP の最小二乗平均値は、8 時間後にプラセボと比較して 4.98 cm 増加、12 時間後にプラセボと比較して 4.31 cm 増加、及び 24 時間後にプラセボと比較して 4.05 cm 増加であり、増加量の 95% CI の上限が 4.4 cm 以上であった］により支持された。車線からの超過では、ラスミジタン 100 mg の投与 8 時間後（最小二乗平均値：2.74 回）に、車線から超過した回数の統計学的に有意な増加はなかったが、ラスミジタン 200 mg の投与

8 時間後（最小二乗平均値：2.87 回）にはプラセボ（最小二乗平均値：2.54 回）と比較して統計学的に有意な増加が認められた。ラスミジタン投与後とプラセボ投与後との差（最小二乗平均値の差、プラセボとラスミジタン 100 mg：0.20 回、プラセボとラスミジタン 200 mg：0.34 回）は、陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg の投与後とプラセボとの差（最小二乗平均値の差：0.74 回）の半分を下回った。ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後（最小二乗平均値：2.73 回）に、プラセボ（最小二乗平均値：2.47 回）と比較して小さいものの統計学的に有意な車線から超過した回数の増加が認められた。ラスミジタン 200 mg の投与 12 時間後（最小二乗平均値：2.70 回）ではプラセボと比較して統計学的に有意ではない増加が認められた。ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 24 時間後に、車線から超過した回数の統計学的に有意な増加はなかった（最小二乗平均値、プラセボ：2.81 回、ラスミジタン 100 mg：2.68 回、ラスミジタン 200 mg：2.78 回）。陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の全 3 時点でプラセボと比較して統計学的に有意な増加が認められた（最小二乗平均値、8 時間後：3.27 回、12 時間後：3.28 回、24 時間後：3.39 回）。

速度逸脱では、プラセボ投与後と比較して、ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後のいずれの時点でも、速度逸脱の統計学的に有意な増加はなかった（第 5.3.4.1.3 項 LAIF 試験治験総括報告書 Section 7.2.2.5.2 参照）。陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の全 3 時点では速度逸脱が統計学的に有意に大きかった。

平均速度及び速度超過について、プラセボ投与後と比較して、ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後、もしくは陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与後で、統計学的有意差はなかった。

安全運転に対する自己認識を評価した。ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後に、すべての被験者は安全に運転できると感じていた。プラセボ投与 8 時間後に 1 例、並びに陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与（各運転評価の 2 時間前に投与）12 時間後に 1 例、及び 24 時間後に 2 例が、安全に運転できないと感じていた。

SDC を評価した。ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 8 時間及び 24 時間後に、パフォーマンスに及ぼす統計学的に有意な減少はなかった。ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後に、パフォーマンスに及ぼす統計学的に有意な影響が認められた。SDC データの事後解析により、ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後の結果に特異な性質が確認された。1 つの極端な外れ値（治験実施計画書不遵守の被験者で、スクリーニング時の被験者の能力と比較して、パフォーマンスを発揮しようとする被験者の努力が不足している）を解析から除外した場合、ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後においてパフォーマンスに及ぼす統計学的に有意な影響はなかった。ラスミジタン 200 mg の投与 12 時間後に、統計学的に有意な影響は認められなかった。陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg の投与 12 及び 24 時間後にパフォーマンスの統計学的に有意な減少が認められたが、投与 8 時間後では認められなかった。

KSS を評価した。ラスミジタン 200 mg の投与 8 時間後を除き、ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与後の KSS スコアの最小二乗平均値は、プラセボと比較して統計学的に有意な増加を示さなかった。ラスミジタン 200 mg の投与 8 時間後の KSS スコアの最小二乗平均値は、プラセボと比較して統計学的に有意に高かった（すなわち、被験者の眠気が増加した）。陽性対照のジフェンヒドラミン 50 mg 投与 24 時間後の KSS スコアの最小二乗平均値は、プラセボと比較して統計学的有意差を示さなかった。しかし、投与 8 及び 12 時間後の KSS スコアの最小二乗平均値は、プラセボと比較して統計学的に有意に高かった（すなわち、被験者の眠気が増加した）。

以上より、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 8 時間後に、運転シミュレータでの運転能力に一部の項目で小さな影響が認められたが、この障害は衝突リスクの上昇を伴わない程度のものであった。投与 12 及び 24 時間後に、運転シミュレータでの運転能力への影響は認められなかった。

LAIF 試験中、プラセボ投与後、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後、及びジフェンヒドラミン 50 mg 投与後に 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）は 16.4%、42.6%、44.1%、17.6%であった。いずれも重症度は軽度であった。最も多く報告された TEAE は神経系障害（器官別大分類）であり、多く発現した基本語は浮動性めまい、傾眠、疲労、頭痛及び錯感覚であった。これらの TEAE を発現した被験者数はラスミジタン 100 及び 200 mg の投与後で同様であった（第 2.7.6.19 項参照）。傾眠の発現割合はラスミジタン 100 及び 200 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg の投与後で同程度であったが、浮動性めまい、疲労、頭痛及び錯感覚の発現割合はラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後の方がジフェンヒドラミン 50 mg 投与後よりも高かった。神経系障害は投与 8 時間後までに概ね消失した。

2.7.4.5.8.3 第 3 相試験及び第 2 相試験

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

運転への影響を評価した LAHG 試験の結果、t_{max} 付近の模擬運転試験（第 2.7.4.5.8.1 項参照）で、ラスミジタンによる自動車運転能力障害が認められた。関連する事象の発現割合が全体的に低く、各症例で得られる情報が限られていると想定されたため、治験実施計画書では、海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験の被験者に治験薬服用後 12 時間は自動車の運転及び機械の操作をしないよう推奨した。このことから、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有害事象及び精神機能障害に関連する TEAE について評価した。

自動車運転能力及び機械操作能力への影響

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験で認められた、自動車運転能力又は機械操作能力の障害の可能性があるすべての有害事象について、3 つの pool で交通事故、機械使用能力障害者及び事故の基本語を用いて評価した。さらに、傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれる有害事象について、交通事故（基本語）の有害事象が同時に報告されていない場合も含めて医学的評価を実施し、医師記載用語が交通事故又はそれに類する用語（例えば“car accident”、“motor vehicle accident”）と関連しているかを評価した。

精神機能障害に関連する TEAE

精神機能障害に関連する TEAE についても、自動車運転能力及び機械操作能力を示唆する有害事象と同様に評価した。Lilly 社の医学専門家 3 名のチームで、FDA のガイダンス（FDA 2017b）に記載されている用語、並びに神経系障害及び精神障害の SOC に含まれる用語のうち主に注意、知覚、遂行機能障害、及び意識変化を表す用語を評価し、対象となる用語を選定した（第 5.3.5.3.2 項 ISAP 第 3 版 Appendix 2 参照）。

Treatment-emergent な精神機能障害と自動車運転能力及び機械操作能力との関連性を検討するため、自動車運転又は機械操作能力障害を示唆する有害事象を発現した被験者で、それらの有害事象と精神機能障害に関連する TEAE との時間的関連性の有無を評価した。

<u>自動車運転及び機械操作能力への影響の結果</u>

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、ラスミジタンの投与と交通事故との確実な関連性は認められなかったが、LAHJ 試験、LAHK 試験及び LAHO 試験は 1 回の発作を対象とした試験デザインであり、LAHL 試験ではラスミジタンの投与が間欠的であったこと、事故に関連するデータを前向きに収集していないこと、発現割合が全体的に低く、各症例で得られる情報が限られていると想定されていることから、評価及び結論は限定的である。

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、交通事故、機械使用能力障害者及び事故の TEAE は報告されなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.16.1）。LAHJ 試験の 1 例（ラスミジタン 100 mg/プラセボ群）で交通事故が認められたが、治験薬へ曝露される前に発現しており、重篤ではなかった。本被験者で交通事故と同時又は先行して発現した精神機能障害に関連する TEAE は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 16.4.1 参照）。

傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれる有害事象の医師記載用語の医学的評価では、該当する有害事象はなかった。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 3 pool と同様に、Phase 2/3 pool でも交通事故、機械使用能力障害者、及び事故の TEAE 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.16.1）。

Phase 3 pool で記載した有害事象に加え、LAHO 試験の 1 例（ラスミジタン 100 mg 群）で交通事故の有害事象が認められた。本事象はラスミジタンの最終服用から約 [redacted] 日後に認められた。本事象は重篤ではなかった。本被験者で交通事故と同時又は先行して発現した精神機能障害に関連する TEAE は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 16.4.2 参照）。

傷害、中毒および処置合併症の SOC に含まれる有害事象の医師記載用語の医学的評価では、該当する有害事象はなかった。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool の結果に加えて、交通事故の TEAE が 2 例（いずれも LAHL 試験、ラスミジタン 100 mg 群の被験者）（0.0%）で認められたが、いずれの事象も重篤ではなかった。1 例目では、直近の治験薬服用から [redacted] 日後に交通事故が認められた。もう 1 例では交通事故に関連する投与のタイミングは不明であった。いずれでも機械使用能力障害者及び事故の TEAE 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.16.1）。

上記の 2 例、Phase 3 pool 及び Phase 2/3 pool で記載した 2 例の交通事故の他に、LAHL 試験の 2 例（ラスミジタン 100 mg 群、ラスミジタン 200 mg 群各 1 例）で交通事故の有害事象が認められ

た。ラスミジタン 100 mg 群の 1 例では最終のラスミジタン服用から約 [redacted] 日後に交通事故が認められた。ラスミジタン 200 mg 群の 1 例では最終のラスミジタン服用から約 [redacted] 日後に交通事故が認められた。いずれの有害事象も重篤ではなかった。医師記載用語の医学的評価では、[redacted]がラスミジタン 200 mg 群の 1 例で認められた。これらの被験者で、上記の事象と同時又は先行して発現した精神機能障害に関連する TEAE は認められなかった（第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Section 16.4.3 参照）。

<u>精神機能障害に関連する TEAE の結果</u>

海外第 3 相試験及び海外第 2 相試験では、精神機能障害に関連する TEAE（第 5.3.5.3.2 項 ISAP 第 3 版 Appendix 2 参照）がラスミジタンを服用した被験者で多く報告されたが、交通事故、機械使用能力障害者及び事故との関連性は認められなかった。

(1) Phase 3 pool

Phase 3 pool では、1 件以上の精神機能障害に関連する TEAE が発現した被験者割合（精神機能障害に関連する TEAE の発現割合）は、プラセボ群で 5.1%（64/1262 例）であったのに対し、全ラスミジタン群では 21.2%（673/3177 例）であった。個別事象の発現割合は、プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で高かった。浮動性めまい、傾眠、嗜眠及び鎮静の発現割合は、プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で統計学的に有意に高かった。

- 浮動性めまい
  - プラセボ群：2.9%（37/1262 例）
  - 全ラスミジタン群：14.7%（466/3177 例）
- 傾眠
  - プラセボ群：2.1%（27/1262 例）
  - 全ラスミジタン群：5.5%（175/3177 例）
- 嗜眠
  - プラセボ群：0.1%（1/1262 例）
  - 全ラスミジタン群：0.9%（29/3177 例）
- 鎮静
  - プラセボ群：0.1%（1/1262 例）
  - 全ラスミジタン群：0.6%（18/3177 例）

全ラスミジタン群で最も多く認められた TEAE（基本語）は、浮動性めまいであり、次いで傾眠であった。その他の TEAE の発現割合は全ラスミジタン群で 1%以下であった。重篤と報告された TEAE はなかった。精神機能障害に関連する TEAE の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety Table ISS.16.1 参照。

(2) Phase 2/3 pool

Phase 2/3 pool では、全ラスミジタン群での精神機能障害に関連する TEAE の発現割合は Phase 3 pool と同程度であった［プラセボ群：5.2%（70/1347 例）、全ラスミジタン群：23.2%（792/3412 例）］。Phase 3 pool で報告された TEAE に加え、Phase 2/3 pool では全ラスミジタン

群で体位性めまい（1 例、0.0%）が報告された。意識レベルの低下（基本語）がプラセボ群の 1 例のみで認められたことを除き、いずれの TEAE 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数値的に高かった。プラセボ群と比較して全ラスミジタン群で発現割合が有意に高かった事象の発現割合を以下に示す。Phase 3 pool で統計学的に有意な差が認められた TEAE（基本語）に加え、注意力障害で統計学的な有意差が認められた。

- 浮動性めまい
  - プラセボ群：2.8%（38/1347 例）
  - 全ラスミジタン群：15.7%（534/3412 例）
- 傾眠
  - プラセボ群：2.2%（29/1347 例）
  - 全ラスミジタン群：5.9%（201/3412 例）
- 嗜眠
  - プラセボ群：0.1%（1/1347 例）
  - 全ラスミジタン群：0.9%（31/3412 例）
- 鎮静
  - プラセボ群：0.1%（1/1347 例）
  - 全ラスミジタン群：0.6%（20/3412 例）
- 注意力障害
  - プラセボ群：0.0%（0/1347 例）
  - 全ラスミジタン群：0.3%（10/3412 例）

その他の TEAE（基本語）の発現割合は全ラスミジタン群でいずれも 1%以下であった。LAHO 試験のラスミジタン 200 mg 群の 1 例で重篤な浮動性めまいが認められた（第 2.7.4.2.1.4.1 項参照）。精神機能障害に関連する TEAE の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.16.3 参照。

(3) All lasmiditan pool

All lasmiditan pool では、精神機能障害に関連する TEAE の発現割合は 31.1%（1271/4081 例）であった。Phase 3 pool と同様に、最も多く認められた TEAE は、浮動性めまい（20.9%、853/4081 例）であり、次いで傾眠（8.6%、353/4081 例）であった。その他で発現割合が 1%以上であった事象は嗜眠（1.5%、63/4081 例）であった。Phase 3 pool で報告された TEAE に加え、記憶障害（0.1%、4/4081 例）、失行症、意識レベルの低下、体位性めまい（0.0%、各 1/4081 例）がいずれも LAHL 試験で報告された。Phase 2/3 pool で認められた SAE を除き、重篤と報告された TEAE はなかった。精神機能障害に関連する TEAE の詳細は第 5.3.5.3.2 項 Integrated Summary of Safety 付録 Table ISS.APP.16.4 参照。

2.7.4.5.8.3.2 国内第 2 相試験 LAIH 試験

本試験では、同意説明文書にて被験者に対し治験薬服用後 8 時間以内に自動車の運転及び機械の操作をしないよう要請した。

自動車運転免許を有し、Visit 2 から 3 の間に自動車の運転が可能であった被験者を対象に、交通事故及び違反行為について、質問票により評価した。

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。

Visit 2 から 3 の間にラスミジタン 50 mg 群の 1 例の被験者で交通事故が認められた。本被験者は交通事故の際、自動車を運転しており、駐車時に[redacted]衝突した。本被験者では、この交通事故以前又は交通事故当時に片頭痛発作は認められておらず、片頭痛に対し治療薬を服用していなかった。この交通事故に際して、負傷し、医師の診察を受けた人はいなかった。

また、Visit 2 から 3 の間にラスミジタン 200 mg 群の 2 例の被験者で違反行為が認められた。1 例では速度違反が認められ、もう 1 例ではその他の違反が認められた。いずれの被験者も違反行為以前又は違反行為の発現時に片頭痛発作は認められておらず、片頭痛に対し治療薬を服用していなかった。

2.7.4.5.9 その他のラスミジタンに関する安全性

2.7.4.5.9.1 腎機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価（LAHN 試験）

LAHN 試験では、重度腎機能障害を有する被験者［推算糸球体濾過速度（eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満］を対象に、ラスミジタン 200 mg を単回投与したときの安全性を、正常な腎機能を有する健康被験者（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）との比較により評価した（第 2.7.6.8 項参照）。

試験期間中、死亡、重篤な有害事象、及び TEAE による中止は認められなかった。

正常な腎機能を有する健康被験者では、8 例中 6 例（75.0%）に 17 件の TEAE が発現した。最も多く認められた事象（基本語）は浮動性めまい（37.5%）及び傾眠（37.5%）であった。

重度腎機能障害を有する被験者では、8 例中 6 例（75.0%）に 14 件の TEAE が発現し、正常な腎機能を有する健康被験者での 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合と同様であった。最も多く認められた事象（基本語）は疲労（37.5%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、正常な腎機能を有する健康被験者の 8 例中 4 例（50.0%）、重度腎機能障害を有する被験者の 8 例中 6 例（75.0%）に発現した。

正常な腎機能を有する健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者でのバイタルサインは、概して正常範囲内であった。重度腎機能障害を有する被験者 8 例中 1 例（12.5%）で臨床的に重要なバイタルサインの異常を認めた。本被験者の血圧は、ラスミジタン投与後 4.00 時間の時点で低下した（83/50 mmHg、ベースライン値：117/71 mmHg）。本被験者の脈拍数は 86 bpm（ベースライン値：80 bpm）であった。治験担当医師はこれらの結果が臨床的に重要であると判断し、中等度の TEAE（起立性低血圧）として報告された。この TEAE はラスミジタンとの因果関係が否定できないと判断され、同日に消失したと判断された。

本試験期間中に、臨床検査値、ECG 又は身体所見について、臨床的に重要な所見は認められなかった。

ラスミジタンの投与は、正常な腎機能を有する健康被験者、及び重度腎機能障害を有する被験者の両方で概して良好な忍容性を示した。

2.7.4.5.9.2 肝機能障害を有する患者を対象とした安全性の評価（LAHF 試験）

LAHF 試験では、軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する被験者を対象に、ラスミジタン 200 mg を単回投与したときの安全性を、正常な肝機能を有する健康被験者との比較により評価した（第 2.7.6.9 項参照）。

試験期間中、死亡、重篤な有害事象、及び TEAE による中止は認められなかった。

正常な肝機能を有する健康被験者では、3/8 例（37.5%）に TEAE が発現した。最も多く認められた事象（基本語）は傾眠（25.0%）及び浮動性めまい（25.0%）であった。

軽度肝機能障害を有する被験者では、3/8 例（37.5%）に 1 件以上の TEAE が発現し、正常な肝機能を有する健康被験者での 1 件以上の TEAE が発現した被験者割合（TEAE の発現割合）と同様であった。最も多く認められた事象（基本語）は傾眠（37.5%）であった。

中等度肝機能障害を有する被験者では、2/8 例（25.0%）に 1 件以上の TEAE が発現し、正常な肝機能を有する健康被験者での TEAE の発現割合より若干低かった。最も多く認められた事象（基本語）は傾眠（25.0%）であった。

臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は身体所見について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

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。

2.7.4.5.9.3 片頭痛発作中及び発作間欠期中の反復性片頭痛患者を対象とした安全性の評価（LAHC 試験）

LAHC 試験では、反復性片頭痛患者を対象に、ラスミジタン 200 mg を単回投与したときの安全性を、片頭痛発作中及び発作間欠期中で評価した（第 2.7.6.7 項参照）。

試験期間中、死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は認められなかった。

1 件以上の治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE が発現した被験者割合（治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現割合）は、87.5%（14/16 例）であった。片頭痛発作中（投与期 1）及び発作間欠期中（投与期 2）の発現割合は、それぞれ 81.3%（13/16 例）及び 68.8%（11/16 例）であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の重症度は、軽度 29/42 件、中等度 13/42 件であり、高度のものはなかった。投与期 1 及び投与期 2 では、軽度がそれぞれ 18/25 件及び 11/17 件、中等度がそれぞれ 7/25 件及び 6/17 件であり、中等度の TEAE の発現件数は両投与期で同様であった。

治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE で最も発現割合が高かった事象（基本語）は錯感覚であり、投与期 1（56.3%）で投与期 2（25.0%）よりも高かった。浮動性めまい（31.3%、37.5%）及び傾眠（6.3%、6.3%）の発現割合は、投与期 1 及び投与期 2 で同程度であった。

投与期 1 及び 2 でラスミジタン投与後に脈拍数の約 5～6 bpm の一過性の減少が認められた（第 5.3.3.2.1 項 LAHC 試験治験総括報告書 Section 8.4.2.1）。いずれの投与期でも、ラスミジタンの投与後 24 時間にわたって収縮期血圧又は拡張期血圧に明らかな傾向は認められなかった。

臨床検査値及び ECG データに、安全性上の懸念は認められなかった。

ラスミジタン 200 mg を片頭痛発作中及び発作間欠期中に投与したときの忍容性は概して良好であった。

2.7.4.6　　市販後データ

ラスミジタンは成人における片頭痛の急性期治療の適応で 2019 年 10 月 11 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され、その後 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にアラブ首長国連邦で承認されている（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）。

米国ではすでに市販されているものの、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で提出可能な市販後データはない。

【参考文献】

[AHA] American Heart Association resource page. Understanding blood pressure readings: know your numbers. 2017. Available at: https://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/KnowYourNumbers/Understanding-Blood-Pressure-Readings_UCM_301764_Article.jsp. Accessed October 7, 2020.

Breslau N, Schultz L, Lipton R, et al. Migraine headaches and suicide attempt. *Headache.* 2012;52(5):723-731.

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int.* 2015;24(3):94-105.

Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ.* 2014;348:g1626.

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. *Cephalalgia.* 1997:17 (6):631-638.

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria; simple and accurate diagnositc decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96(9):635-642.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Assessment of abuse potential of drugs. January 2017a. Available at: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm198650.pdf. Accessed October 7, 2020.

[FDA] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Evaluating drug effects on the ability to operate a motor vehicle. November 2017b. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM430374.pdf. Accessed October 7, 2020.

Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika.*1993;80(1):27-38.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation.* 2014;129(25 suppl 2):S74-S75]. *Circulation.* 2014;129(25 suppl 2):S49-S73.

The Japan Society of Internal Medicine (Vol.104-4): Comprehensive risk management chart for cerebro-cardiovascular disease. 2019.

Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(4):259-273.

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. *Cephalalgia.* 2019;39(8):957-966.

[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.

Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-1277.

Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148(6):705-713.

Tepper SJ, Krege JH, Lombard L, et al. Characterization of Dizziness After Lasmiditan Usage: Findings From the SAMURAI and SPARTAN Acute Migraine Treatment Randomized Trials. *Headache.* 2019;59(7):1052-1062.

レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.5　参考文献

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.5 参考文献 1
2.7.5.1 第 2.7.1 項で引用した文献 1
2.7.5.2 第 2.7.2 項で引用した文献 1
2.7.5.3 第 2.7.3 項で引用した文献 1
2.7.5.4 第 2.7.4 項で引用した文献 1
2.7.5.5 第 2.7.6 項で引用した文献 1

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 第 2.7.1 項で引用した文献

第 2.7.1 項【参考文献】参照

2.7.5.2 第 2.7.2 項で引用した文献

第 2.7.2 項【参考文献】参照

2.7.5.3 第 2.7.3 項で引用した文献

第 2.7.3 項【参考文献】参照

2.7.5.4 第 2.7.4 項で引用した文献

第 2.7.4 項【参考文献】参照

2.7.5.5 第 2.7.6 項で引用した文献

第 2.7.6.14 項【参考文献】参照
第 2.7.6.17 項【参考文献】参照
第 2.7.6.18 項【参考文献】参照
第 2.7.6.19 項【参考文献】参照
第 2.7.6.25 項【参考文献】参照