レイボー錠 50mg
レイボー錠 100mg

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
2.7.6.1 H8H-CD-LAHR 試験（参考資料） 7
2.7.6.1.1 試験計画 7
2.7.6.1.2 試験成績 9
2.7.6.1.3 結論 10
2.7.6.2 H8H-JE-LAIE 試験（評価資料） 11
2.7.6.2.1 試験計画 11
2.7.6.2.2 試験成績 14
2.7.6.2.3 結論 15
2.7.6.3 H8H-BD-LACA 試験（参考資料） 29
2.7.6.3.1 試験計画 29
2.7.6.3.2 試験成績及び結論 32
2.7.6.4. H8H-CD-LAHS 試験（参考資料） 34
2.7.6.4.1 試験計画 34
2.7.6.4.2 試験成績 36
2.7.6.4.3 結論 39
2.7.6.5 H8H-CD-LAHQ 試験（参考資料） 41
2.7.6.5.1 試験計画 41
2.7.6.5.2 試験成績 43
2.7.6.5.3 結論 46
2.7.6.6 H8H-CD-LAHH 試験（参考資料） 49
2.7.6.6.1 試験計画 49
2.7.6.6.2 試験成績及び結論 50
2.7.6.7 H8H-MC-LAHC 試験（参考資料） 52
2.7.6.7.1 試験計画 52
2.7.6.7.2 試験成績 54
2.7.6.7.3 結論 55
2.7.6.8 H8H-CD-LAHN 試験（参考資料） 57
2.7.6.8.1 試験計画 57
2.7.6.8.2 試験成績 59
2.7.6.8.3 結論 60
2.7.6.9 H8H-CD-LAHF 試験（参考資料） 61
2.7.6.9.1 試験計画 61
2.7.6.9.2 試験成績 63
2.7.6.9.3 結論 64
2.7.6.10 H8H-MC-LAHA 試験（参考資料） 65
2.7.6.10.1 試験計画 65
2.7.6.10.2 試験成績 67
2.7.6.10.3 結論 69
2.7.6.11 H8H-MC-LAIG 試験（参考資料） 70
2.7.6.11.1 試験計画 70
2.7.6.11.2 試験成績 72
2.7.6.11.3 結論 74
2.7.6.12 H8H-MC-LAHD 試験（参考資料） 77
2.7.6.12.1 試験計画 77
2.7.6.12.2 試験成績 80
2.7.6.12.3 結論 82
2.7.6.13 H8H-CD-LAHI 試験（参考資料） 87

2.7.6.13.1 試験計画 87
2.7.6.13.2 試験成績 89
2.7.6.13.3 結論 91
2.7.6.14 H8H-MC-LAHU 試験（参考資料） 92
2.7.6.14.1 試験計画 92
2.7.6.14.2 試験成績 95
2.7.6.14.3 結論 98
2.7.6.15 H8H-MC-LAHT 試験（参考資料） 100
2.7.6.15.1 試験計画 100
2.7.6.15.2 試験成績 102
2.7.6.15.3 結論 104
2.7.6.16 H8H-MC-LAHE 試験（参考資料） 105
2.7.6.16.1 試験計画 105
2.7.6.16.2 試験成績 108
2.7.6.16.3 結論 111
2.7.6.17 H8H-CD-LAHG 試験（参考資料） 112
2.7.6.17.1 試験計画 112
2.7.6.17.2 試験成績 115
2.7.6.17.3 結論 117
2.7.6.18 H8H-CD-LAHP 試験（評価資料） 120
2.7.6.18.1 試験計画 120
2.7.6.18.2 試験成績 123
2.7.6.18.3 結論 130
2.7.6.19 H8H-MC-LAIF 試験（参考資料） 140
2.7.6.19.1 試験計画 140
2.7.6.19.2 試験成績 144
2.7.6.19.3 結論 148
2.7.6.20 H8H-JE-LAIH 試験（評価資料） 149
2.7.6.20.1 試験計画 149
2.7.6.20.2 試験成績 155
2.7.6.20.3 結論 158
2.7.6.21 H8H-CD-LAHM 試験（参考資料） 171
2.7.6.21.1 試験計画 171
2.7.6.21.2 試験成績 174
2.7.6.21.3 結論 180
2.7.6.22 H8H-CD-LAHO 試験（参考資料） 181
2.7.6.22.1 試験計画 181
2.7.6.22.2 試験成績 184
2.7.6.22.3 結論 188
2.7.6.23 H8H-CD-LAHJ 試験（評価資料） 191
2.7.6.23.1 試験計画 191
2.7.6.23.2 試験成績 195
2.7.6.23.3 結論 199
2.7.6.23.4 付録 200
2.7.6.24 H8H-CD-LAHK 試験（評価資料） 230
2.7.6.24.1 試験計画 230
2.7.6.24.2 試験成績 234
2.7.6.24.3 結論 238
2.7.6.24.4 付録 240
2.7.6.25 H8H-MC-LAIJ 試験（評価資料） 272
2.7.6.25.1 試験計画 272
2.7.6.25.2 試験成績 278

2.7.6.25.3 結論 282
2.7.6.26 H8H-CD-LAHL 試験（評価資料） 306
2.7.6.26.1 試験計画 306
2.7.6.26.2 試験成績 309
2.7.6.26.3 結論 313
2.7.6.27 H8H-MC-LAHB 試験（参考資料） 343
2.7.6.27.1 試験計画 343
2.7.6.27.2 試験成績 348
2.7.6.27.3 結論 353

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧

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	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
海外第 1 相試験（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	Las 200 mg を食後及び空腹時に単回経口投与	30 例	健康被験者	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（日本人を含む）（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 Las 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、Las 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）、Las 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、Las 200 mg、100 mg、又は 50 mg	日本人 16 例 白人 11 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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、Las 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、Las 30 又は 60 mg を 20 分かけて静脈内投与、並びに PBO、Las 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	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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、用量漸増、プラセボ対照	Las 25、50、100、200、300、又は 400 mg を単回経口投与 Las 1、2、4、8、16、又は 32 mg を単回[redacted]投与	経口投与：36 例 [redacted]投与：24 例	健康被験者	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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：Las 200 mg を錠剤又は液剤で単回経口投与 Part II：Las 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	完了 完全な報告書

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	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
海外第 1 相試験（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 Las 及び[^{14}C]-標識 Las の経口溶液 200 mg（約 100 μCi）として、[^{14}C]-Las を単回経口投与	8 例	健康被験者	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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	Las 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	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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	Las 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	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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	Las 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	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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：Las 200 mg 及び PBO を単回経口投与 若年被験者：Las 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	完了 臨床薬理試験報告書

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	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
海外第 1 相試験（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	Las 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	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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	· Las：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	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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：Las 200 mg + Las 200 mg の PBO · B：スマトリプタン 100 mg + Las 200 mg の PBO · C：Las 200 mg とスマトリプタン 100 mg	42 例	健康被験者	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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：Las 200 mg とスマトリプタン 100 mg · B：Las 200 mg + スマトリプタン 100 mg の PBO · C：スマトリプタン 100 mg + Las 200 mg の PBO · D：Las 200 mg の PBO + スマトリプタン 100 mg の PBO	40 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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	· Las：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 · Day 14 に 50 mg/日 · PBO：Day 1 及び 14 に経口投与	30 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
海外第 1 相試験（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 Las 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 Las 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	完了 臨床薬理試験報告書

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	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
海外第 1 相試験（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	· Las：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	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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	· Las：100、400 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	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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、プラセボ対照	· Las：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（50 mg）を経口投与 · PBO：経口投与	68 例	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書
国内第 2 相試験（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	· Las 50、100、200 mg 又は PBO を経口投与	691 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書
海外第 2 相試験（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	Las 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	完了 簡略化した報告書
海外第 2 相試験（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	Las 50、100、200、400 mg 又は PBO を服用	391 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書
海外第 3 相試験（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 Las 及び PBO を服用 · Las 100 mg/ Las 100 mg · Las 100 mg/PBO · Las 200 mg/ Las 200 mg · Las 200 mg/PBO · PBO/PBO	1856 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書

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	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況、報告書の種類
海外第 3 相試験（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 Las 及び PBO を服用 ・ Las 50 mg/ Las 50 mg ・ Las 50 mg/PBO ・ Las 100 mg/ Las 100 mg ・ Las 100 mg/PBO ・ Las 200 mg/ Las 200 mg ・ Las 200 mg/PBO ・ PBO/PBO	2583 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書
海外第 3 相試験（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 Las 及び PBO を服用 ・ Las 200 mg/ Las 200 mg / Las 200 mg/ Las 200 mg ・ Las 100 mg/ Las 100 mg / Las 100 mg/ Las 100 mg ・ PBO/PBO/ Las 50 mg / PBO ・ PBO/PBO/PBO/Las 50 mg	1471 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書
海外第 3 相試験（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	Las 100 mg 又は 200 mg を服用	2030 例	片頭痛患者	完了 完全な報告書
海外第 1 相試験（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、Las 100、200 又は 400 mg を単回経口投与	58 例（評価期間）	健康被験者	完了 臨床薬理試験報告書

Abbreviations: Las = ラスミジタン; PBO = プラセボ; PK = 薬物動態

2.7.6.1 H8H-CD-LAHR 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象として、ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）200 mg を空腹時及び食後に投与後のバイオアベイラビリティを比較する、無作為化、非盲検試験

2.7.6.1.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（フランス）

試験実施期間

2015 年 1 月 ■ 日（最初の被験者の登録日）～2015 年 2 月 ■ 日（最後の被験者の治験終了日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタン 200 mg 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を比較すること。

副次目的：

ラスミジタン 200 mg を空腹時及び食後に経口投与後の安全性及び忍容性を比較すること。

試験デザイン

本試験は、ラスミジタン 200 mg 投与後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、非盲検、クロスオーバー、2 期、無作為化、逐次投与試験であった。

投与期 1 の Day 1 に、被験者は以下のいずれかの投与順のグループに無作為化された。

- グループ A：食後投与／空腹時投与の順
- グループ B：空腹時投与／食後投与の順

投与期 1 の Day 1 に、グループ A の被験者は食後（高脂肪食の食後 5 分以内）に、グループ B の被験者は空腹時（10 時間以上の絶食後）に、ラスミジタン 200 mg を単回投与された。投与期 2 の Day 1 に、グループ A の被験者は空腹時に、グループ B の被験者は食後に、ラスミジタン 200 mg を単回投与された。

被験者数

計画例数：30 例（男性 15 例、女性 15 例）

無作為化例数：30 例（男性 15 例、女性 15 例）

完了例数：30 例（男性 15 例、女性 15 例）

主な選択基準

18～50 歳で Body Mass Index が 19～29.9 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタンの薬物動態（PK）パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

解析方法

＜薬物動態＞

すべての評価可能な被験者を PK 解析に含めた。評価可能な被験者は、空腹時及び食後の両方の投与期を完了し、各投与期に評価可能な PK パラメータが得られた被験者と定義した。無作為化され、ラスミジタンを少なくとも 1 回投与された被験者を、安全性及びベースライン解析に含めた。

PK 解析の結果を各投与について連続変数は記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を用いて、離散変数は頻度及び割合を用いて要約した。

標準的な PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）、0 時間から t 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）］を用いてラスミジタン 200 mg を空腹時及び食後に投与後の PK を評価した。C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は対数変換し、一般線形モデルを用いて、投与順序（食後から空腹時又は空腹時から食後）、食後又は空腹時の状態、投与期及び性別を固定効果、投与順序にネストした被験者を変量効果として解析した。

空腹時及び食後投与の曝露パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$）の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出し、有意水準 α=0.05 で Schurmann の 2 つの片側仮説検定を実施した。$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲内に収まる場合、食事の影響はないとみなすこととした。

＜安全性＞

有害事象及びその他の安全性パラメータを評価した。少なくとも 1 件の有害事象を発現した被験者数及び被験者の割合を、器官別大分類及び基本語別、並びに食後投与と空腹時投与別に要約した。また、重症度別及びラスミジタンとの因果関係別に要約した。

その他の安全性パラメータとして、投与期 1 の Day 1、投与期 2 の Day 1、最終来院時（Day 15）、及び投与後のいくつかの時点の身体所見、ECG 及びバイタルサインの結果を要約した。ECG の結果を、正常、臨床的に重要な異常、及び臨床的に重要でない異常に分類した。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果を、基準値に対して低値、正常又は高値に分類した。これらの各パラメータについて、ベースラインから投与後時点までの変化を示した。

2.7.6.1.2 試験成績

被験者集団

30 例が無作為化され（食後投与／空腹時投与の順：16 例、空腹時投与／食後投与の順：14 例）、全例が試験を完了した。

薬物動態の結果

健康被験者にラスミジタン 200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与後の PK パラメータの結果は以下であった。

Parameter (unit)	Statistics/ Category	Fed (N=30)	Fasted (N=30)
C_{max} (ng/mL)	Mean ± SD	394.7 ± 168.7	322.8 ± 122.0
	CV %	42.7	37.8
t_{max} (hours)	Median	2.50	1.50
	Min-Max	1.00-8.00	1.00-4.00
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng.h/mL)	Mean ± SD	2265 ± 938.1	1906 ± 751.4
	CV %	41.4	39.4
$t_{1/2}$ (hours)	Mean ± SD	3.89 ± 0.546	3.84 ± 0.451
	CV %	14.0	11.7

- ラスミジタン 200 mg を空腹時及び食後に投与後の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.50 時間及び 2.50 時間であり、食後投与により吸収が遅延した。食後投与後の t_{max} の若干の遅延により、C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の増加が認められた。
- ラスミジタン 200 mg を食後及び空腹時に投与後の C_{max} の幾何平均値の比は 1.216（90% CI：1.052-1.405）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$ の幾何平均値の比は 1.187（90% CI：1.102-1.279）であり、食事によりラスミジタンの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ はわずかに増加した。

<u>薬物動態の事後解析</u>

- 性別がラスミジタンの C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ に影響を及ぼす可能性が示唆された。女性被験者において、男性被験者と比較して、C_{max} の約 20～30%の増加、及び AUC の 30%の増加が認められた。

安全性の結果

- 健康被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性は、空腹時に投与後及び食後に投与後のいずれも良好であった。
- 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。
- Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、食後投与後に 19/30 例（63.3%）に 27 件、空腹時投与後に 23/30 例（76.7%）に 29 件発現した。

- 最も発現割合が高かった TEAE（基本語）は傾眠であり、食後投与後及び空腹時投与後（以下同順）でそれぞれ 18/30 例（60.0%）に 18 件及び 20/30 例（66.7%）に 20 件発現した。その他に報告された TEAE は浮動性めまい、起立性低血圧、及び錯感覚であった。
- TEAE の重症度は、1 件（中等度の頭痛、食後投与後）を除きいずれも軽度であった。
- 空腹時及び食後に投与後の TEAE の発現割合には顕著な違いはなかった。
- 1 件（頭痛、食後投与後）を除くすべての TEAE が、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
- 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び ECG の結果で臨床的に重要な異常値は報告されなかった。すべての身体所見は正常であった。
- 治験期間を通じて C-SSRS に変化は見られなかった。

安全性の事後解析

- TEAE の発現割合は女性被験者で男性被験者よりも高いことが示唆された。食後投与後の TEAE の発現割合は、女性被験者及び男性被験者（以下同順）でそれぞれ 86.7%及び 40%であった。空腹時投与後では、それぞれ 86.7%及び 66.7%であった。傾眠（基本語）の発現割合は女性被験者で男性被験者よりも高かった（食後投与後 80.0%、40.0%、空腹時投与後 73.3%、60.0%）。錯感覚、霧視、頭痛、及び起立性低血圧は、女性被験者のみで報告された。しかし、起立性低血圧を伴わない浮動性めまいは、女性被験者 3 例及び男性被験者 3 例に報告された。
- 食後もしくは空腹時にラスミジタンを投与後のそれぞれの TEAE の発現割合と重症度は類似していたため、食事の影響が及ぼしたラスミジタンの薬物動態変動の結果が安全性に及ぼす影響は軽微であることが示唆された。健康被験者における空腹時及び食後にラスミジタン 200 mg を経口投与後の安全性と忍容性が確認された。

2.7.6.1.3 結論

- 食後投与では空腹時と比較して、C_{max} の幾何平均値の約 21.6%の増加、及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の約 18.7%の増加が認められ、食事はラスミジタンの PK に軽微な影響を及ぼした。
- 空腹時及び食後に投与後の TEAE の発現割合に顕著な違いはなかった。健康被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性は、空腹時に投与後及び食後に投与後のいずれも良好であった。
- 事後解析により、女性被験者は男性被験者よりもC_{max}及びAUCの増加が認められた。TEAE の発現割合は女性被験者で男性被験者よりも高いことが示唆された。

2.7.6.2 H8H-JE-LAIE 試験（評価資料）

標題

日本人及び白人健康被験者を対象としたラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験

2.7.6.2.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者が治験薬に割り付けられた日）～2018 年 8 月 9 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

日本人健康被験者でラスミジタンの単回及び 2 回（2 時間間隔）経口投与後の安全性及び忍容性、並びに白人健康被験者でラスミジタンの単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的：

日本人及び白人健康被験者でラスミジタンの薬物動態（PK）を評価すること。

探索的目的：

- 日本人及び白人健康被験者でラスミジタンの代謝物である M7、M8、(S,R)-M18、及び(S,S)-M18 の PK を評価すること。
- 女性被験者のラスミジタンの安全性、忍容性及び PK を男性被験者と比較評価すること。

試験デザイン

本試験は、日本人及び白人健康被験者を対象とした、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であった。被験者は以下の 3 コホートのうちいずれかに組み入れられた。各コホートで無作為化された投与順序に従い、各投与期の Day 1 に以下の治験薬を投与した。

コホート 1（日本人被験者）：プラセボ、ラスミジタン 200 mg、100 mg、又は 50 mg

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1	Placebo	100 mg lasmiditan	200 mg lasmiditan
2	50 mg lasmiditan	Placebo	200 mg lasmiditan
3	50 mg lasmiditan	100 mg lasmiditan	Placebo

コホート 2（日本人被験者）：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 400 mg、2×200 mg（2 時間間隔で 2 回投与）、200 mg、100 mg、又は 50 mg

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1	Placebo	400 mg lasmiditan	2 × 200 mg lasmiditan
2	50 mg lasmiditan	Placebo	2 × 200 mg lasmiditan
3	100 mg lasmiditan	400 mg lasmiditan	2 × placebo
4	200 mg lasmiditan	400 mg lasmiditan	2 × 200 mg lasmiditan

コホート 3（白人被験者）：プラセボ、ラスミジタン 200 mg、100 mg、又は 50 mg

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3
1	Placebo	100 mg lasmiditan	200 mg lasmiditan
2	50 mg lasmiditan	Placebo	200 mg lasmiditan
3	50 mg lasmiditan	100 mg lasmiditan	Placebo
4	50 mg lasmiditan	100 mg lasmiditan	200 mg lasmiditan

各投与期の間には、約 72 時間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は Day -1 から第 3 期の Day 3 まで実施医療機関に入院し、治験担当医師の判断に基づき、退院した。

被験者数

計画例数：日本人最大 16 例、白人最大 11 例

無作為例数：日本人 16 例、白人 11 例

治験薬を 1 回以上投与した被験者数：日本人 16 例、白人 11 例

完了例数：日本人 15 例、白人 11 例

主な選択基準

20～64 歳で Body Mass Index が 18.0～32.0 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

コホート 1 及び 3 の全期、及びコホート 2 の第 1 期

Treatment Name	LY50	LY100	LY200	PLA
Unit dose, dose level	1 × LY50 + 3 × PLA	2 × LY50 + 2 × PLA	4 × LY50	4 × PLA
Dosing instructions	single oral dose			
Number of tablets administered	4	4	4	4

Abbreviations: LY50 = 50 mg lasmiditan; LY100 = 100 mg lasmiditan; LY200 = 200 mg lasmiditan; PLA = placebo.

コホート 2 の第 2 期及び 3 期

	Period 2		Period 3	
Treatment Name	**LY400**	**PLA**	**2 × LY200**	**PLA**
Unit dose, dose level	8 × LY50	8 × PLA	2 doses of 4 × LY50	2 doses of 4 × PLA
Dosing instructions	single oral dose		2 single oral doses separated by 2 hours	
Number of tablets administered	8	8	2 × 4	2 × 4

Abbreviations: LY50 = 50 mg lasmiditan; LY200 = 200 mg lasmiditan; LY400 =400 mg lasmiditan; PLA = placebo.

評価項目

＜安全性＞

バイタルサイン、12 誘導心電図（EGC）、臨床検査、身体所見、体重、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、有害事象及び併用薬の記録

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物について、PK パラメータを算出した。

解析方法

＜薬物動態＞

日本人被験者（コホート 2 の第 3 期のデータを除く、コホート 1 及び 2 の 50～400 mg の用量範囲）及び白人被験者（コホート 3 の 50～200 mg の用量範囲）でラスミジタンの PK パラメータの用量比例性をパワーモデルを用いて評価した。対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）を目的変数とし、対数変換した用量を説明変数としたパワーモデルを用いて評価した。被験者内変動の変動係数（CV）を算出し、必要に応じて被験者間の CV も算出した。

＜安全性＞

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投与群ごとに要約し、一覧表に示した。尿検査データを一覧にした。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一覧にした。

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投与群ごとにベースラインからの変化量と共に要約し、一覧に示した。

Fridericia 法を用いた補正 QT 間隔（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投与群ごとに要約した。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投与群ごとに要約し、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）。体重及び C-SSRS データを一覧にした。

すべての有害事象の一覧を作成した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を、日本人及び白人の各集団について投与群、重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。併用薬の一覧を作成した。

2.7.6.2.2 試験成績

被験者集団

日本人被験者 16 例（男性 8 例、女性 8 例）、白人被験者 11 例（男性 6 例、女性 5 例）の計 27 例が組み入れられた。被験者の年齢は日本人が 29 歳から 63 歳、白人が 24 歳から 64 歳であった。組み入れられた 27 例全例が無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回投与された。26 例が治験を完了し、1 例（日本人）が第 2 期（ラスミジタン 100 mg 投与）中（Day 5）に家族の都合により治験を中止した。

安全性の結果

本試験で発現した TEAE の発現割合を付録表 2.7.6.2-1、付録表 2.7.6.2-2、付録表 2.7.6.2-3 及び付録表 2.7.6.2-4 に示す。

- 本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE は、日本人被験者では 12 例（75.0%）に 38 件認められ、用量が高くなると TEAE の発現割合が高くなる傾向が認められた。白人被験者では 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。
- ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE の重症度は、日本人被験者では中等度の 1 件［失神（報告用語は Postural synocopal episode）、ラスミジタン投与量 200 mg］を除きすべて軽度であった。白人被験者ではラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE の重症度はいずれも軽度であった。
- ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE のうち、発現例数が多かった事象（基本語）は、傾眠（日本人 8 例、白人 1 例、以下同順）、浮動性めまい（5 例、4 例）、感覚鈍麻（6 例、1 例）及び悪心（4 例、0 例）であった。これらの TEAE はプラセボ投与後と比べてラスミジタン投与後により多く認められ、傾眠、浮動性めまい及び感覚鈍麻の発現割合は、投与量の増加に伴って上昇した。
- 日本人被験者では、ラスミジタンとの因果関係を否定できない TEAE の発現割合は男性（20 件）及び女性（18 件）で同程度であった。白人被験者では男性（5 件）より女性（12 件）で発現割合が高かった。
- Concentration-QT 解析の結果、日本人被験者では、血漿中ラスミジタン濃度の増加による QTcF 間隔（ベースライン補正）の延長傾向が認められたが（傾き：0.0103 msec/ng/mL）、白人被験者では血漿中ラスミジタンの濃度の増加に伴う QTcF 間隔の延長は認められなかった（傾き：-0.0050 msec/ng/mL）。ラスミジタン投与による臨床的に重要な QTcF 間隔への影響は認められなかった。

薬物動態の結果

- ラスミジタンの PK は日本人被験者及び白人被験者で類似しており、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値が 1.50～2.50 時間、すべての用量で血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は約 4 時間であった。日本人被験者及び白人被験者の結果を付録表 2.7.6.2-5、付録表 2.7.6.2-6, 付録図 2.7.6.2-1、付録図 2.7.6.2-2 及び付録図 2.7.6.2-3 に示す。代謝物である M8、M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 についても日本人及び白人健康被験者で PK は同様であった。日本人及び白人健康被験者において、男性及び女性で PK に明らかな差は認められなかった。
- 日本人及び白人健康被験者において、ラスミジタンの曝露量は用量に依存して有意に増加した。統計解析により、日本人では用量で標準化した曝露量の幾何平均値の比の 90% CI の下限値が 1.25 を上回っていたことから、ラスミジタンの曝露量は用量を上回って増加することが示された。白人では、用量で標準化した曝露量の幾何平均値の比の 90% CI の下限値は 1 よりも大きかったものの、90% CI は 0.8～1.25 の区間と重なっていたことから用量比例性を結論付けることはできなかった。

2.7.6.2.3 結論

- 日本人及び白人被験者にラスミジタン 50～400 mg を単回経口投与及び 200 mg を 2 回（2 時間間隔）経口投与後の忍容性は良好であった。日本人被験者に認められた TEAE の発現頻度と種類は白人被験者よりも多かったものの、日本人及び白人の両集団で認められた結果にこれまでに得られたデータと大きな違いは認められなかった。
- 日本人被験者では、男性及び女性の間で TEAE の発現割合は同程度であった。白人被験者では、男性より女性で TEAE の発現割合が高かった。
- 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。
- 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。
- ラスミジタン及びその代謝物の PK は、日本人被験者及び白人被験者において、男性及び女性の間で大きな違いは認められなかった。

2.7.6.3　H8H-BD-LACA 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する用量漸増単回静脈内投与試験（パート I 及び II）

2.7.6.3.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（フランス）

試験実施期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 健康被験者を対象にラスミジタンを用量漸増にて単回静脈内投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的：

- 健康被験者を対象にラスミジタンを用量漸増にて単回静脈内投与後の薬物動態（PK）を評価すること。
- Bond & Lader（B&L）の Visual Analog Scale（VAS）、Profile of Mood Scale（POMS）、Addiction Research Center Inventory（ARCI）質問票、リーズ睡眠評価質問票（Leeds Sleep Evaluation Questionnaire：LSEQ）により、ラスミジタンの中枢神経系（CNS）機能への潜在的な影響を評価すること。

試験デザイン

本試験は、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照試験であり、以下の 2 パートで実施した。

- パート I：3 投与期から成る用量漸増試験であった。9 セッションを計画し、各セッションに 8 例（6 例にラスミジタンを単回投与、2 例にプラセボを単回投与）を組み入れた。3 パネルを計画し、各被験者が最大 3 セッションに参加した（ラスミジタンを 2 用量及びプラセボ 1 回投与、又はラスミジタンを 3 用量投与）。

	Dose of LY573144 administered								
Panel	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4	Session 5	Session 6	Session 7	Session 8	Session 9[a]
I	0.1 mg			2.5 mg			10 mg		
II		0.5 mg			5 mg			20 mg	
III			1 mg			7.5 mg			30 mg

a: not performed.

- パートII
  - パネルIV：4投与期から成るクロスオーバー試験であった。各被験者が4セッションに参加した（ラスミジタンを3用量及びプラセボを1回投与）。各期に8例（6例にラスミジタンを単回投与、2例にプラセボを単回投与）を組み入れた。
  - パネル V：1投与期から成った並行群間試験であった。被験者はラスミジタン又はプラセボを単回投与された。

Panel IV				
Number of subjects	Session 1	Session 2	Session 3	Session 4
2	Placebo/20’	60 mg/20’	60 mg/60’	120 mg/60’
2	30 mg/20’	Placebo/20’	60 mg/60’	120 mg/60’
2	30 mg/20’	60 mg/20’	Placebo/60’	120 mg/60’
2	30 mg/20’	60 mg/20’	60 mg/60’	Placebo/60’

Panel V	
Number of subjects	Session 1
2	Placebo/60’
6	180 mg/60’

’ = minutes
*表内のxx mg/yy’はラスミジタンの特定用量（xx mg）を特定時間（yy分間）かけて注入したことを示す。

被験者数

パートI

組み入れ：24例（1例が投与期1の投与後に被験者意思により試験を中止し、補充された）

パートII

組み入れ：16例（全例が試験完了）

主な選択基準

18～65歳の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法

ラスミジタンを以下のとおり単回静脈内投与した。

- パートI：0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10及び20 mgを20分かけて投与（注入速度は2 mL/min）
- パートII：30及び60 mgを20分かけて投与（注入速度は3 mL/min）、並びに60、120及び180 mgを60分かけて投与（注入速度は1 mL/min）。

プラセボ（0.9%塩化ナトリウム水溶液）を、20分又は60分かけて単回静脈内投与した。

投与期間

パートI

各被験者に最大3回単回投与（ラスミジタンを2用量及びプラセボを1回投与、又はラスミジタンを3用量投与）した。各投与期の間には7日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

なお、補充した 1 例（被験者数の項参照）及びパート I のパネル III の被験者 8 例は、治験依頼者が治験薬製造過程の問題によりパート I を早期中止したため、投与期 3 の投与を実施しなかった。

パート II

パネル IV：各被験者に 4 回単回投与（ラスミジタンを 3 用量及びプラセボを 1 回投与）した。各投与期の間には 6 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

パネル V：ラスミジタン又はプラセボを 1 回単回投与した。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン（臥位及び立位血圧、脈拍数、及び口腔体温）、12 誘導心電図（ECG）、ECG テレメトリー、体重、身体所見及び臨床検査値の評価［酵素分析（血中クレアチニン）及び尿中腎毒性バイオマーカーデータを含む］を実施した。パート II では、追加でホルターモニタリングを実施した。

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

血漿中ラスミジタン濃度を測定するため、Day 1 に血液試料を採取した。

＜薬力学＞

Day 1 に 4 つの主観的評価尺度を測定した。

- B&L の Visual Analog Scale（VAS）
- ARCI 質問票
- POMS
- LSEQ（Day 2 にも実施）

解析方法

＜薬物動態＞

ラスミジタンの PK 解析として、標準的なノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析を実施した。母集団 PK 解析には、コンパートメントモデルを用い、すべてのパラメータに被験者間変動、及び少なくともクリアランスに被験者内変動を組み込んだ。

＜薬力学＞

VAS、POMS 及び ARCI の各因子、並びに LSEQ の各測定値のベースラインからの平均変化量を、各時点の反復測定値を用いて解析した。

＜統計解析＞

ラスミジタンを 60 mg まで 20 分かけて静脈内投与後、及び 60～180 mg を 60 分かけて静脈内投与後の PK パラメータの用量比例性を、パワーモデルを用いて評価した。

バイタルサイン、ECG パラメータ及び薬力学（PD）データについて、平均値［共分散分析（Analysis of covariance：ANCOVA）による］、及びベースラインからの平均変化量［分散分析（Analysis of variance：ANOVA）による］の用量反応性を検討した。また、バイタルサイン（心拍数及び血圧）について、ブレイクポイントモデル、線形モデル及び最大薬理効果（E_{max}）モデルを用いて PK/PD 関係を解析した。

モデルは投与量の固定効果を含めた。被験者内相関をモデル化するため、複合対称型共分散を用いた。正規性は残差プロットにより評価し、データが非正規性を示す場合は変換を適用した。各時点の各投与量について最小二乗平均値を示し、関連する時点において、投与量間の線形傾向に関する自由度 1 の比較を実施した。

最大耐用量を決定するため、ステップダウン傾向検定の手順を実施した。

2.7.6.3.2 試験成績及び結論

安全性

- 死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った treatment-emergent adverse events（TEAE）は認められなかった。
- ラスミジタン 0.1～20 mg を 20 分かけて健康被験者に静脈内投与後、TEAE の発現割合は 0～33.3%であり、概して忍容性は良好であった。ラスミジタンの 30 mg 及び 60 mg を 20 分かけて健康被験者に静脈内投与後、TEAE の発現割合はそれぞれ 83.3%及び 100%であった。ラスミジタンの 60 mg 及び 120 mg を 60 分かけて静脈内投与後の TEAE の発現割合は、83.3%及び 100%であった。
- ラスミジタン 60 mg を静脈内投与後の TEAE の発現件数は、注入速度を 3 mg/min から 1 mg/min に減速して注入時間を 60 分に延長した際に減少した。
- 重症度が高度の TEAE は認められなかった。投与量が増加するにつれて、中等度の事象の報告が増加した。中等度の事象は、ラスミジタンの 5 mg を 20 分かけて投与後に 3 件、10 mg を 20 分かけて投与後に 2 件、60 mg を 20 分かけて投与後に 2 件、120 mg を 60 分かけて投与後に 5 件、180 mg を 60 分かけて投与後に 8 件認められた。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE のうち発現割合が高かった事象（基本語）は、傾眠、錯感覚、浮動性めまい、及びほてり NOS であった。これらの事象は、すべての投与量でおおむね注入開始後 10 分以内に発現した。
- ラスミジタン投与後の浮動性めまい及び傾眠の発現割合、及び持続期間より、本試験で検討した用量範囲では 180 mg が忍容性の認められない最小の用量であった。 ラスミジタンが 120 mg を 60 分かけて静脈内投与及び 180 mg を 60 分かけて静脈内投与後、浮動性めまいを発現した被験者数はそれぞれ 2/6 例及び 3/6 例、傾眠を発現した被験者数はそれぞれ 5/6 例及び 4/6 例であった。ラスミジタンの 180 mg を投与後の浮動性めまいの持続時間は約 1.5～3 時間、傾眠の持続時間はより低い用量を投与後より長く、約 3～21.5 時間であった。また、最大耐量は 30 mg を 20 分かけて投与及び 120 mg を 60 分かけて投与の範囲（投与注入速度が 1.5～2 mg/min）とした。
- ラスミジタン 0.1～180 mg を静脈内投与後の腎毒性バイオマーカー又は酵素分析データから、これらの安全性指標に治療又は投与量に関連した変動は認められなかった。

- ラスミジタン 10 mg を 20 分かけて、及び 60 mg を 60 分かけて静脈内投与後、バイタルサインの変動が認められた。血漿中ラスミジタンの濃度推移と一致して、短時間で平均心拍数は低下し、血圧は上昇した。本試験で投与したラスミジタンの最大用量である 60 mg（20 分かけて静脈内投与）及び 180 mg（60 分かけて静脈内投与）までの用量において、変化の大きさは軽度であり、臨床的に問題となるものではなかった。
- ラスミジタン 2.5 mg を 20 分かけて、及び 60 mg を 60 分かけて静脈投与後、立位の心拍数が増加した。ラスミジタン 10～20 mg を 20 分かけて注入した時、臥位の収縮期及び拡張期血圧は増加した。影響は一過性であった。心電図パラメータに、治療又は投与量に関連した変動は見られず、臨床的に重要な補正 QT（QTc）間隔の延長は認められなかった。洞性徐脈の発現割合に、ラスミジタンの 60 mg から 120 mg の投与でわずかな増加が認められたが、臨床的に重要ではないと判断された。ECG テレメトリーの結果に懸念は認められなかった。

薬物動態

- ラスミジタン 0.5～180 mg を単回静脈内投与後、半減期の幾何平均値は 3.35～4.34 時間の範囲であった。
- パワーモデルを用いた解析より、ラスミジタンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は、概ね用量に比例して増加した。
- 母集団 PK 解析において、血漿中ラスミジタン濃度-時間プロファイルは、2-コンパートメントモデルで記述することができた。少数の被験者において、分布相が明確でなかったことから、中央コンパートメントの分布容積（V1）及びコンパートメント間クリアランス（Q）の変動が大きくなり、その結果、C_{max} の個体間変動が大きくなったと考えられる。
- 性別及び体重のクリアランス及び分布容積に対する影響を検討したところ、これらは有意な共変量ではなかった。
- PK/PD 解析の結果、血漿中ラスミジタン濃度と心拍数低下及び血圧上昇との間に統計学的に有意な関連性が認められた。これらの心血管パラメータへの影響の程度は小さく（E_{max} の平均は臥位の収縮期血圧で 8.31 mmHg 増加、拡張期血圧で 4.63 mmHg 増加、及び立位の心拍数で 9.37 bpm 減少）、臨床的に重要である可能性は低いと考えられた。

薬力学

- ラスミジタンの CNS 機能への影響を、B&L の VAS、POMS、ARCI 質問票及び LSEQ を用いて評価したところ、20 mg（20 分間かけて静脈内投与）及び 180 mg（60 分間かけて静脈内投与）の用量まで、明らかな影響は認められなかった。

2.7.6.4. H8H-CD-LAHS 試験（参考資料）

標題

健康被験者にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を経口又は[redacted]投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を比較する無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、用量漸増試験、及びクロスオーバー投与でラスミジタンの絶対的バイオアベイラビリティ*を評価する試験

*なお、絶対的バイオアベイラビリティの評価は実施しなかった

2.7.6.4.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の最初の来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタンを経口及び[redacted]投与後の最大耐量を決定するために、ラスミジタンを単回漸増投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的：

- ラスミジタンを経口及び[redacted]で単回漸増投与後の薬物動態（PK）を評価すること。
- 第 2 相試験に向けて、追加したコホートでの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本試験は、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、用量漸増試験であった。

- 本試験は 7 コホートから構成された。コホート 1～6 では各 8 例の健康被験者が、ラスミジタン（6 例）又はプラセボ（2 例）を、経口又は[redacted]投与された。コホート 7 では 12 例の健康被験者がラスミジタン（8 例）又はプラセボ（4 例）を経口投与された。
- 各被験者は、各コホートで 2 期にわたり 2 用量をそれぞれ単回投与された。各投与期の間には、5 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。各被験者の治験期間は 20～51 日間であった。
- コホート 1 でラスミジタンの低用量（25 mg）を経口投与された被験者は、続いて次に低用量（50 mg）のラスミジタンを経口投与された。同様に、コホート 2 でラスミジタンの低用量（1 mg）を[redacted]投与された被験者は、続いて次に低用量（2 mg）のラスミジタンを[redacted]投与された。

- 経口及び[redacted]投与について、それぞれ最初のコホートで安全性及び忍容性を確認した後、次のコホートの投与を開始した。経口投与について6用量［コホート1（25及び50 mg）、3（100 及び 200 mg）、6（300 及び 400 mg）の 3 コホート］、[redacted]投与について 6 用量［コホート 2（1 及び 2 mg）、4（4 及び 8 mg）、5（16 及び 32 mg）の 3 コホート］を評価した。
- 治験実施計画書改訂により追加した、コホート 7（12 例）では、ラスミジタンを経口投与したコホート（コホート1、3、6）で忍容であった2つの用量（100及び400 mg、8例）又はプラセボ（4 例）を経口投与された。コホート 7 では、起立性バイタルサインに対するラスミジタンの影響を評価した。

被験者数

	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4	Cohort 5	Cohort 6	Cohort 7	Total
Dose	25 mg/ 50 mg N=8	1 mg/ 2 mg N=8	100 mg/ 200 mg N=8	4 mg/ 8 mg N=8	16 mg/ 32 mg N=8	300 mg/ 400 mg N=8	100 mg/ 400 mg N=12	1–400 mg N=60
Route	oral	[redacted]	oral	[redacted]	[redacted]	oral	oral	
Subject planned	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
Subjects randomized	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
Subjects treated (all-subjects-treated set)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
Active Treatment	6 (75%)	6 (75%)	6 (75%)	6 (75%)	6 (75%)	6 (75%)	8 (67%)	44 (73%)
Placebo	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	2 (25%)	4 (33%)	16 (27%)
Subjects completed	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	59 (98.3%)
Subjects withdrawn	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Analysis sets:								
Safety analysis set	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)
PK-analysis set	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)

治験実施計画書改訂第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け）に従った。

主な選択基準

18～50 歳の健康な男性

治験薬の用量及び投与方法

経口投与では、25、50、100、200、300及び400 mgのラスミジタンを含む10～30 mLの経口液剤を投与した。[redacted]投与では、1、2、4、8、16及び32 mgのラスミジタンを含む0.5～1 mLの[redacted]液剤を投与した。プラセボについても、経口又は[redacted]投与した。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12誘導心電図（ECG）、腎毒性バイオマーカー（尿中β-NAG及びα_1-ミクログロブリン）及び起立性バイタルサイン（コホート7のみ）

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析により、ラスミジタン及びその代謝物の PK パラメータを算出した。

解析方法

被験者数は、先行する単回投与試験での投与経験に基づき、試験の実施可能性を考慮して設定した。

安全性評価項目については、安全性の解析対象集団から得られたデータを記述的に要約した。必要に応じて、ラスミジタンの用量間で安全性評価項目のデータを比較した。コホート間の比較には、統計学的手法として、適宜ノンパラメトリック法又はパラメトリック法を用いた。

PK 解析の結果及びラスミジタンの血漿中濃度について一覧表及びグラフを作成した。予定された測定時点ごとに、幾何平均値及び幾何標準偏差を含む記述統計量を算出し、一覧表を作成した。

ラスミジタンの経口投与後の用量比例性を評価した。対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）を目的変数とし、対数変換した用量を説明変数としたパワーモデルを用いて評価した。

2.7.6.4.2　試験成績

安全性の結果

有害事象

- 死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った treatment-emergent adverse event（TEAE）は認められなかった。
- ラスミジタン又はプラセボの経口又は[redacted]投与後 23/60 例（38.3%）に軽度又は中等度の有害事象が 55 件発現した。このうち、22 例（36.7%）に発現した 51 件の有害事象は、TEAE であった。
- ラスミジタン投与後の TEAE は、17/44 例に 44 件発現した。内訳は、ラスミジタンの経口投与後に 13/26 例に 39 件、ラスミジタンの[redacted]投与後に 4/18 例に 5 件であった。
- TEAE の大部分（12/60 例に 38 件）は、ラスミジタンを 100 mg 以上の用量で経口投与後に発現した。ラスミジタンの 400 mg を経口投与後では、9/14 例に 20 件発現した。
- 重症度が高度の TEAE は認められなかった。

経口投与後の有害事象

- ラスミジタン（25～400 mg）又はプラセボの経口投与後 17/36 例（47.2%）に有害事象が 45 件発現した。TEAE は 16/36 例（44.4%）に 43 件発現した。TEAE は、ラスミジタンの投与後 13/36 例（36.1%）に 39 件発現し、プラセボの投与後 3/36 例（8.33%）に 4 件発現した。

- ラスミジタンの投与後に発現割合が高かった TEAE は浮動性めまい［6/36 例（16.7%）10 件］、傾眠［6/36 例（16.7%）7 件］、疲労［5/36 例（13.9%）7 件］及び錯感覚［3/36 例（8.33%）7 件］であった。
- ラスミジタンの投与後に発現した TEAE の重症度は、12/36 例（33.3%）31 件が軽度、4/36 例（11.1%）8 件が中等度であった。

[redacted]投与後の有害事象

- ラスミジタン（1～32 mg）又はプラセボの[redacted]投与を受けた 6/24 例（25.0%）に有害事象が 10 件発現した。TEAE は 6/24 例（25.0%）に 8 件発現した。TEAE は、ラスミジタンの投与後 4/24 例（16.7%）に 5 件発現し、プラセボの投与後 2/24 例（8.33%）に 3 件発現した。
- 最も発現割合が高かった有害事象は頭痛であり、3 例（ラスミジタン投与例 2 例、プラセボ投与例 1 例）に 3 件発現した。
- ラスミジタンの投与後に発現した TEAE の重症度は、軽度が 3/24 例（12.5%）3 件、中等度が 2/24 例（8.33%）2 件であった。

臨床検査

- ラスミジタンの経口又は[redacted]投与を受けた被験者で治験期間中に得られた血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査のデータの変動に、投与経路又は用量に関連する傾向は認められなかった。
- 治験期間中の腎毒性バイオマーカーの変動に投与経路又は用量に関連する傾向は認められなかった。
- 治験期間中に得られた個々の被験者の臨床検査データに、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

- 治験薬投与期間を含む試験期間を通して、バイタルサインに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

<u>経口投与後</u>

- ラスミジタンの経口投与後の拡張期及び収縮期血圧の変化量は、全ラスミジタン投与群とプラセボ群で同程度であった。ラスミジタンの経口投与後に、脈拍数が減少した。この影響の程度は、ラスミジタンの用量が 100 mg 以上の場合により大きかった（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 CSR Figure 12-5）。

<u>[redacted]投与後</u>

- ラスミジタンの[redacted]投与後に、バイタルサインに対する影響は認められなかった。

コホート 7 の結果

- ラスミジタンの 100 及び 400 mg の経口投与を受けた被験者（コホート 7）では、臨床的に重要な仰臥位又は立位血圧に対するラスミジタンの影響を示唆する変動は認められなかった。
- プラセボ投与例も含めて仰臥位の脈拍数が投与後約 4 時間までに減少した。投与後 2 時間までの評価時点では、ラスミジタンの 100 及び 400 mg 投与例でプラセボ投与例よりも脈拍数の減少が認められた（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 Figure 14.3.5.5.4.1.3）。
- 起立時血圧に対するラスミジタンの影響を評価した結果、ラスミジタンの投与例でプラセボ投与例と比較して起立時に収縮期血圧の低下が認められた。減少は、ラスミジタンの 100 mg 投与例で 400 mg 投与例よりも大きかった（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 Figure 12-7）。拡張期血圧には、プラセボ投与例で投与後 6 時間までの上昇がみられた（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 Figure 12-8）。起立時の脈拍数の変化には、ラスミジタンの投与例とプラセボ投与例で違いは認められなかった（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 Figure 12-9）。

12 誘導心電図

- ECG パラメータに臨床的に重要と判断される異常もしくは有害事象の原因又は早期中止が必要となった原因と判断される異常は認められなかった。
- 最も頻度の高かった ECG 異常所見は洞性徐脈であり、続いて洞性不整脈及び境界域の QTc 間隔延長であったが、ラスミジタンの投与に関連することを示すエビデンスは得られなかった。
- 個々の被験者で認められた ECG 異常は、投与された治験薬（ラスミジタン又はプラセボ）、もしくは投与経路（経口又は[redacted]）にかかわらず、全投与群で同様に認められた。投与後に一定の変化を示した ECG パラメータは心拍数のみであった。心拍数は投与後低下し、この低下量はラスミジタンの 100～400 mg を経口投与した場合により大きかった（第 5.3.3.1.3 項 LAHS 試験 Figure 14.3.4.4.1.1）。

薬物動態の結果

経口投与後の薬物動態

- ラスミジタン経口液剤を経口投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は約 1.5 時間であった。血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）は約 4.5 時間、見かけのクリアランス（CL/F）は約 156 L/h、見かけの分布容積（Vz/F）は約 1016 L であった。ラスミジタンの 25～400 mg を投与された被験者での曝露量は、$AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値が約 170～2722 h*ng/mL、C_{max} の幾何平均値が約 27～518 ng/mL であった。
- ラスミジタンを経口投与後、C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$は用量に依存して増加した。ラスミジタン 200 mg を上回る用量において用量比例性からの乖離が認められたが、用量で標準化した曝露量の幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）は 0.8～1.25 の区間と重なっていたことから用量比例性について結論付けることはできなかった。

[redacted]投与後の薬物動態

- 本治験で使用した pH 5 [redacted]液剤を投与後の t_{max} は約 1.6 時間で経口投与後と同程度であり、[redacted]におけるラスミジタンの明らかな吸収は認められなかった。このことから、[redacted]投与後の PK は、経口投与後の PK を反映していると考えられる。$t_{1/2}$ は約 4 時間、CL/F は 170 L/h、Vz/F は約 1200 L であった。ラスミジタン 2～32 mg を[redacted]投与された被験者での曝露量は、$AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値が約 24～155 h*ng/mL、C_{max} の幾何平均値が約 1.5～25 ng/mL であった。
- ラスミジタンを 1～4 mg の低用量で[redacted]投与後、吸収相及び消失相における血漿中濃度が定量下限値（LLOQ）付近であり、t_{max} 付近の血漿中濃度が検出された被験者はわずかであった。このことから、低用量群の PK パラメータの妥当性は十分ではないと考えられる。

2.7.6.4.3　結論

安全性

- ラスミジタンを健康被験者に投与後の忍容性は概ね良好であり、治験担当医師から安全性の懸念は報告されなかった。重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により治験への参加を中止した被験者はいなかった。

経口投与後

- 最も発現割合が高かった有害事象は、浮動性めまい、疲労、傾眠及び錯感覚であり、その大部分はラスミジタンを 100～400 mg の用量で経口投与後に認められた。
- 臨床検査値、バイタルサイン又は ECG の評価項目に、有害事象として分類される、又は被験者の治験中止に至った臨床的に重要な異常は認められなかった。
- ラスミジタンの 100～400 mg を経口投与後に脈拍数及び心拍数が低下したことを除き、臨床検査値、バイタルサイン又は ECG の評価項目に、何らかの傾向あるいは用量又は投与経路との関連を示唆するラスミジタンの明らかな影響は認められなかった。

[redacted]投与後

- ラスミジタンの[redacted]投与後、有害事象の発現件数が少なかったことから、特に発現割合の高い有害事象はなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン又は ECG の評価項目に、有害事象として分類される、又は被験者の治験中止に至った臨床的に重要な異常は認められなかった。

薬物動態

経口投与後

- t_{max} 中央値は 1.2～2.2 時間（平均 1.5 時間）であった。
- $t_{1/2}$ は約 4.5 時間であった。
- CL/F は約 156 L/h であった。
- Vz/F は約 1016 L であった。
- C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$は投与量とともに増加した。用量比例性について結論付けることはできなかった。

[redacted]投与後

- [redacted]投与後と経口投与後の PK に大きな差異は認められなかった。[redacted]液剤を投与後にラスミジタンが[redacted]で吸収されることを示すエビデンスは得られなかった。
- t_{max} 中央値は 1.0～2.5 時間（平均 1.6 時間）であった。
- $t_{1/2}$ は約 4 時間であった。
- CL/F は約 170 L/h であった。
- Vz/F は約 1200 L であった。

2.7.6.5 H8H-CD-LAHQ 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象として、ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の経口液剤及び錠剤を投与後のバイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する、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

2.7.6.5.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- パート 1：ラスミジタン 200 mg の液剤（溶液）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を評価すること。
- 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薬物動態（PK）を評価すること。

副次目的：

- 健康被験者に 3 用量（50、200、400 mg）のラスミジタンを投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本試験は、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、パイロット試験であった。本試験は、以下の 2 パートから成っていた。両パートともに、投与期の間のウォッシュアウト期間を 7 日以上設けた。両パートに参加した被験者のパート間のウォッシュアウト期間は、6～14 日間であった。各被験者の試験への参加期間は 38～62 日間であった。

パート 1

- 健康男性被験者を対象とし、剤形に関して被験者及び治験担当医師盲検化した無作為化、ダブルダミー、2 期クロスオーバー試験であった。被験者は投与期 1 にラスミジタン錠剤又は液剤（錠剤の場合 200 mg 錠を 1 錠、液剤の場合 20 mg/mL 溶液を 10 mL）並びに対応するプラセボを投与され、投与期 2 には投与期 1 と逆の剤形でラスミジタン及び対応するプラセボを投与された。

パート 2

- 男女同数の健康被験者を対象とし、用量に関して被験者及び治験担当医師盲検化した無作為化、2 期クロスオーバー試験であった。パート 1 に参加した男性被験者もパート 2 への参加を可能とした。被験者は、投与期 1 にラスミジタンの 50 mg（50 mg 錠を 1 錠）又は 400 mg（200 mg 錠を 2 錠）並びに対応するプラセボを投与され、投与期 2 には投与期 1 と逆の用量（50 又は 400 mg）のラスミジタン及び対応するプラセボを投与された。

被験者数

パート 1

計画例数：28 例

無作為化例数：29 例

完了例数：28 例

パート 2

計画例数：28 例（男性 14 例、女性 14 例）

無作為化例数：28 例（男性 14 例、女性 14 例）

完了例数：28 例（男性 14 例、女性 14 例）

主な選択基準

パート 1

18～50 歳で Body Mass Index（BMI）が 19～29.9 kg/m^2 の健康な男性

パート 2

18～50 歳で BMI が 19～29.9 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図（ECG）、腎機能マーカー［尿中 N-アセチル β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）及び α1-マイクログロブリン］

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物の PK パラメータを算出した。

解析方法

＜被験者数＞

予想される被験者間変動係数（CV）が 26%（H8H-CD-LAHS 試験で液剤を経口投与後に認められた最高血漿中濃度（C_{max}）を対数変換した値の CV%）であることに基づき、被験者数を 28 例としたときに、C_{max}、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）に関する錠剤の液剤に対する幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）が 80～125%であることを検出するための検出力は 0.8 であった。液剤は対照薬とみなした。

被験者数の計算は、ラスミジタンの過去の PK 試験で見られた分散、及び試験実施可能性の検討に基づいた。本試験は錠剤の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティの評価について検出力を有した。PK パラメータは、ノンコンパートメント解析により個々のラスミジタンの血漿中濃度-時間データから計算した。

＜安全性＞

安全性評価項目のデータは、解析対象集団（ラスミジタンの投与を受けた全被験者）について記述的に要約した。安全性評価項目の比較は、適宜ラスミジタンの用量間で実施した。必要に応じて、コホートの比較のためにノンパラメトリック又はパラメトリックな統計手法を用いた。有害事象は要約し、発現割合を剤形ごとに示した。臨床検査値のベースラインからの変化量を剤形ごとに要約した。

＜薬物動態＞

ラスミジタンの錠剤の液剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価した。PK パラメータ（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max}）は対数変換し、投与群、期間及び投与順序を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて解析した。錠剤を被験薬、液剤を対照薬とし、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90% CI を算出した。

すべての PK パラメータについて、剤形及び投与量ごとに記述統計量を算出した。

2.7.6.5.2　試験成績

被験者集団

被験者の内訳を以下に示す。

	Part 1	Part 2	Total (unique subjects)
Subjects planned	28 (male)	28 (14 female plus 14 male from Part 1)	42
Subjects randomised	29	28 (14 female plus 13 male from Part 1 and 1 newly enrolled)	44
Subjects treated (all-subjects-treated set)	29	28	44
Subjects completed	28	28	42
Subjects withdrawn	1	0	3
Analysis sets:			
Safety analysis set	29	28	44
Dose proportionality testing /bridging both parts, male subjects	-	-	13
Dose linearity testing/Part 2, female subjects	-	14	14
PK-analysis set	28	28	42

薬物動態の結果

パート 1

- ラスミジタン 200 mg を錠剤及び液剤として投与後の PK パラメータは以下であった。ラスミジタン 200 mg は液剤及び錠剤として経口投与後、速やかに吸収された。ラスミジタンの PK パラメータ（$AUC_{(0\text{-tlast})}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、及び C_{max}）は、液剤及び錠剤投与後で同程度であった。

Parameter [Unit]	Statistic	200 mg ラスミジタン liquid N=29	200 mg ラスミジタン tablet N=28
$AUC_{(0\text{-tlast})}$ [ng*h/mL]	N	29	28
	Mean (SD)	1144.5 (341.1)	1142.1 (338.4)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [ng*h/mL]	N	29	28
	Mean (SD)	1158.6 (343.4)	1155.5 (338.9)
C_{max} [ng/mL]	N	29	28
	Mean (SD)	184.24 (67.32)	180.00 (69.32)
t_{max} [h]	N	29	28
	Median (Min - Max)	2.000 (0.65 – 4.00)	2.500 (0.52 – 6.00)
$t_{1/2}$ [h]	N	29	28
	Mean (SD)	4.553 (0.648)	4.427 (0.880)

Mean = 算術平均値、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差

- ラスミジタン 200 mg を錠剤及び液剤として投与後の相対的バイオアベイラビリティ解析の結果は以下であった。

Parameter [Unit]	Geometric means		Ratio	90% Confidence interval	
	200 mg ラスミジタン liquid	200 mg ラスミジタン tablet	Liquid/tablet	Lower	Upper
$AUC_{(0\text{-t})}$ [h*ng/mL]	1095.54	1134.46	0.99	0.91	1.08
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [h*ng/mL]	1109.45	1148.64	0.99	0.91	1.07
C_{max} [ng/mL]	173.63	171.67	1.01	0.90	1.14

両製剤の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値にごくわずかの差がみられ、錠剤の方が t_{max} が 0.5 時間遅かった。

パート 2

- 男女被験者にラスミジタンの 50 及び 400 mg を錠剤として投与後の PK パラメータは以下であった。t_{max} は、パート 1 でラスミジタン 200 mg を錠剤として投与後とほぼ同じ範囲内であり、50 及び 400 mg の用量で血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）は変化しなかった。

Parameter [Unit]	Statistic	50 mg ラスミジタン tablet N=28	400 mg ラスミジタン tablet N=28
$AUC_{(0\text{-tlast})}$ [ng*h/mL]	N	28	28
	Mean (SD)	249.4 (98.7)	2510.0 (676.4)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [ng*h/mL]	N	28	28
	Mean (SD)	259.2 (99.9)	2529.0 (675.0)
C_{max} [ng/mL]	N	28	28
	Mean (SD)	39.70 (17.98)	427.61 (136.44)
t_{max} [h]	N	28	28
	Median (Min - Max)	2.00 (0.68 – 3.03)	2.50 (0.67 – 3.00)
$t_{1/2}$ [h]	N	28	28
	Mean (SD)	4.27 (0.90)	4.48 (0.88)

Mean = 算術平均値、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差

ラスミジタンの 50 及び 400 mg を錠剤として投与後の男女別の PK パラメータは以下であった。$t_{1/2}$ は男性及び女性被験者で同程度であり、性別はラスミジタンの PK パラメータに臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

Parameter [Unit]	Statistic	50 mg ラスミジタン tablet		400 mg ラスミジタン tablet	
		Male N=14	Female N=14	Male N=14	Female N=14
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ [ng*h/mL]	N	14	14	14	14
	Mean (SD)	264.0 (90.7)	234.8 (107.4)	2584.9 (694.8)	2435.1 (674.7)
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [ng*h/mL]	N	14	14	14	14
	Mean (SD)	273.9 (91.5)	244.5 (109.0)	2604.5 (694.2)	2453.5 (672.3)
C_{max} [ng/mL]	N	14	14	14	14
	Mean (SD)	42.81 (15.07)	36.60 (20.58)	449.57 (161.20)	405.64 (107.88)
t_{max} [h]	N	14	14	14	14
	Median (Min - Max)	1.520 (0.68 – 2.52)	2.00 (1.02 – 3.03)	1.500 (0.67 – 3.00)	2.50 (1.02 – 3.00)
$t_{1/2}$ [h]	N	14	14	14	14
	Mean (SD)	4.327 (0.950)	4.212 (0.88)	4.432 (0.794)	4.52 (0.99)

Mean = 算術平均値、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差

- パート 1 及びパート 2 から得られたラスミジタン 50、200 及び 400 mg を錠剤として投与後のデータを用いてラスミジタンの PK パラメータの ANOVA モデルによる用量比例性の評価を実施した結果は以下であった。すべてのパラメータについて Slope の 95% CI は 0.8～1.25 の範囲内であり、曝露量は用量比例的に増加した。

	Intercept		Slope (β)	
	Estimate	95% CI	Estimate	95% CI
$AUC_{(0\text{-}tlast)}$ [ng*h/mL]	3.34	2.25; 4.95	1.13	1.09; 1.17
$AUC_{(0\text{-}\infty)}$ [ng*h/mL]	3.68	2.50; 5.42	1.117	1.08; 1.15
C_{max} [ng/mL]	0.46	0.29; 0.74	1.158	1.10; 1.22

安全性の結果

- 死亡は認められなかった。
- Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）として胆道仙痛が 1 例に発現した。本被験者はラスミジタンの液剤 200 mg を投与後約 9 日後に本事象を発現し、試験を中止した。本被験者は試験終了時までに本事象から回復していた。本被験者は投与期 2 の Day 1 の投与前に気道感染を発現していた。治験担当医師により、本事象とラスミジタンとの因果関係は否定された。TE-SAE を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.5-1 に示す。
  - 全体で 35/44 例（77.3%）に合計 90 件の treatment-emergent adverse event（TEAE）が発現した。
  - TEAE の重症度は、71 件（78.9%）が軽度、18 件（20.0%）が中等度、1 件（1.1%）が高度（パート 1、ラスミジタンの液剤 200 mg を投与後の胆道仙痛、TE-SAE）であった。
  - 治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE は、32/44 例（72.7%）に 73 件発現した。治験担当医師により因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は、下痢、動悸、霧視、悪心、疲労、熱感、浮動性めまい、頭痛、錯感覚及び傾眠であった。
  - TEAE の発現割合は、ラスミジタンの 400 mg 錠剤投与後で 50 及び 200 mg 錠剤投与後より高かったが、50 mg 錠剤投与後と 200 mg 錠剤投与後では TEAE の発現割合に違いが認められなかった。
  - TEAE の発現割合はラスミジタン 200 mg 液剤、200 mg 錠剤、50 mg 錠剤、400 mg 錠剤でそ

れぞれ 44.8%、39.3%、46.4%、67.9%であった。

- 臨床検査値に臨床的に重要な変動はなかった。試験期間を通じて、いずれの臨床検査パラメータにも明らかな傾向は認められなかった。
- ラスミジタン投与約 24～30 時間後に、ラスミジタンの剤形、用量、及び被験者の性別にかかわりなく、脈拍数のわずかな増加が認められた。ベースラインからの変化量の平均値は、ラスミジタン 400 mg 投与後の男性被験者で最大であり、18.0 bpm の増加であった（-2～41 bpm）。脈拍数の変化は、治験薬に関連するものではなく、試験状況及び試験の実施と関連すると判断された。そのほかのバイタルサインには、試験期間中に臨床的に重要な変動は認められなかった。
- ECG の結果に臨床的に重要な所見はなく、ECG パラメータにラスミジタンの投与と関連すると判断された経時的な変化はなかった。

2.7.6.5.3 **結論**

- ラスミジタン 200 mg の液剤及び錠剤の投与後、血漿中濃度-時間プロファイルは類似していた。ラスミジタンを錠剤又は液剤として経口投与後の $AUC_{(0\text{-}tlast)}$、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$及び C_{max} の幾何平均値の比は約 1 であり、生物学的同等性の範囲に入った。
- ラスミジタン 50、200 及び 400 mg を錠剤として投与後、ラスミジタンの $t_{1/2}$ に投与量依存性は認められなかった。また、$t_{1/2}$ に性差は見られなかった。
- ラスミジタン 50、200 及び 400 mg を錠剤として投与後の t_{max} の中央値は、1.5～2.5 時間の範囲であった。
- ラスミジタン 50、200 及び 400 mg を錠剤として投与後、ラスミジタンの曝露量は用量比例的に増加した。
- 健康被験者にラスミジタン 50、200 及び 400 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性は概ね良好であった。

2.7.6.6 H8H-CD-LAHH 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象に[^{14}C]-ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を単回経口投与後の吸収、代謝及び排泄を検討する第 1 相試験

2.7.6.6.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 5 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終観察日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 健康男女被験者を対象に[^{14}C]-ラスミジタン 200 mg（約 100 μCi）を単回経口投与後の薬物動態（PK）、代謝、消失の経路及び程度を評価すること。

副次目的：

- 血漿中、尿中及び糞便中のラスミジタンの代謝物を特定すること。
- ラスミジタンの安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本試験は、非無作為化、非盲検試験であり、[^{14}C]-ラスミジタンの吸収、代謝及び排泄を評価した。本試験はスクリーニング期（Day -29～-2）、投与期及び追跡調査（電話連絡）から構成された。適格な被験者は Day -1 に実施医療機関に来院し、少なくとも Day 9 まで入院した。被験者は、Day 9 以降、治験実施計画書で規定した退院基準（血漿中放射能濃度が定量下限値未満になり、投与量の 90%以上を回収できた場合など）に合致するまで、最長 Day 14 まで入院した。追跡調査の電話連絡を退院の 4（±2）日後に実施した。

被験者数

組み入れ：8 例（男性 5 例及び女性 3 例）

全例が試験完了し、安全性及び PK 解析対象集団に含まれた。

主な選択基準

18～60 歳で Body Mass Index が 18.5～32.0 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

Day 1 に、非放射性標識ラスミジタン及び[^{14}C]-ラスミジタンの経口溶液 200 mg（約 100 μCi）として、[^{14}C]-ラスミジタンを単回経口投与した。投与前 10 時間以上絶食した（水は除く）。

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体及び尿検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中及び尿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。全血、血漿中、尿中、及び糞便中の総放射能濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析により、ラスミジタンとその代謝物（M3、M7、M8 及び M18）の血漿中濃度、及び、全血及び血漿中総放射能濃度について、PK パラメータを算出した。さらに、ラスミジタンとその代謝物（M3、M7、M8 及び M18）、及び、総放射能の尿中及び糞便中濃度について、PK パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値、身体所見、及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

解析方法

PK パラメータの記述統計量を計算した［例：平均値、標準偏差、変動係数（CV%）、幾何平均、及び幾何 CV%］。

2.7.6.6.2 試験成績及び結論

薬物動態の結果

- ラスミジタンは速やかに吸収されて消失し、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2.02 時間、及び血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は 4.12 時間であった。血漿中及び全血中の総放射能最大濃度には、それぞれ t_{max} の中央値が 2.52 時間及び 3.00 時間で到達し、その後、それぞれ $t_{1/2}$ の幾何平均値が 9.60 時間及び 11.4 時間で減少した。全血中総放射能濃度の血漿中総放射能濃度に対する 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）の幾何平均値の比は 0.948 であり、ラスミジタンの血球移行性は低かった。
- 血漿中総放射能曝露量に対するラスミジタンの $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値の占める割合は 13.1%であり、ラスミジタン代謝物の曝露量が主であった。M7、M8 及び(S,R)-M18 が循環血中における主要な代謝物であり、そのうち M8 の曝露量が最も高く、未変化体に対する代謝物の $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値の比は 3.61 であった。
- 総放射能の平均 95.0%が、投与後 312 時間までにすべての排泄物中（尿中及び糞便中）に回収された。
- 総放射能の主な消失経路は尿であり、平均回収率は 86.8%であったことから、ラスミジタンの吸収は良好であった。
- 尿中において投与量の 2.91%がラスミジタン未変化体として排泄され、投与量の 66.1%が M8

として排泄されたことから、ラスミジタンの主要な消失経路は代謝であると考えられた。

- 血漿中、尿中及び糞便中から、それぞれ 5 種、15 種、及び 3 種の代謝物が検出され、合計で 16 種の代謝物が同定された。投与量の 3%以下が、糞便中に回収された（M1、M8 及び M10）。
- ラスミジタンの主要な代謝経路は、ケトンの還元、及びピペリジン環の窒素に隣接する α 炭素の酸化によるラクタム生成であった。

安全性の結果

- 死亡又は重篤な有害事象、試験中止に至った treatment-emergent adverse event（TEAE）は認められなかった。
- 健康被験者を対象にラスミジタンの 200 mg（約 100 μCi）を単回投与後、全体で 5 例（62.5%）に合計 19 件の TEAE が発現した。これらの事象の重症度はすべて軽度であった。
- 2 例（25.0%）以上に認められた TEAE（基本語）は、処置後挫傷、処置による疼痛、浮動性めまい、及び鼻漏であった（いずれも 2 例に発現）。その他のすべての TEAE は 1 例のみの発現であった。
- 治験担当医師によりラスミジタンとの因果関係を否定できないと判断された TEAE は、5 例（62.5%）に 9 件認められた。2 例（25.0%）以上に認められた事象（基本語）は浮動性めまい（2 例に発現）であった。
- 本試験期間中、以下の中枢神経系（CNS）に関連した TEAE が報告された。これらの TEAE は治験担当医師によりラスミジタンとの因果関係を否定できないと判断された。
  - 浮動性めまい（2 例 2 件）
  - 感覚障害（1 例 1 件）
  - 口の感覚鈍麻（1 例 1 件）
  - 疲労（1 例 1 件）
  - 酩酊感（1 例 1 件）
  - 多幸気分（1 例 1 件）
- ラスミジタン 200 mg を単回経口投与後、投与 1～4 時間後に脈拍数が減少する傾向が認められた。
- 臨床検査値、バイタルサイン、ECG 又は身体所見に、臨床的に重要な変化又は所見はなく、自殺念慮を発現した被験者はいなかった。

2.7.6.7 H8H-MC-LAHC 試験（参考資料）

標題

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にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の薬物動態を評価する、非盲検、2 期試験

2.7.6.7.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 8 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 1 月 15 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

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に、ラスミジタン経口投与後の薬物動態（PK）を評価すること。

副次目的：

- 反復性片頭痛患者を対象に、ラスミジタンを単回投与後の忍容性を評価すること。
- 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に、ラスミジタンの主要代謝物［M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］の PK を評価すること。

試験デザイン

本試験は、反復性片頭痛患者を対象に実施した、2 つの投与期から成る多施設共同、非盲検試験であった。被験者は片頭痛発作中（投与期 1 の Day 1）及び発作間欠期中（投与期 2 の Day 1）に各 1 回、ラスミジタン 200 mg を単回経口投与された。投与期 1 と投与期 2 の間に 1 週間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- 被験者は片頭痛の症状が確認された際に実施医療機関に入院し、発作発現後 24 時間以内にラスミジタン 200 mg を単回経口投与された。この時点を投与期 1 の Day 1 とした。
- 被験者は 2 回目の片頭痛発作時に実施医療機関に電話連絡し、発作が消失していると予想される時点で入院予約をした。2 回目の来院は、初回のラスミジタン投与後 1～4 週間以内に実施した。被験者がその時点で発作間欠期中である（片頭痛症状を呈していない）場合、実施医療機関に入院し、ラスミジタン 200 mg を単回経口投与された。この時点を投与期 2 の Day 1 とした。

被験者数

計画例数：約 20 例

投与例数：16 例

完了例数：16 例

主な選択基準

国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD）第 3 版 β 版の定義による前兆を伴う又は伴わない片頭痛の既往歴を 1 年以上有する、18 歳以上で Body Mass Index が 18.0～40.0 kg/m^2 の男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜安全性＞

バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、身体所見、有害事象及び併用薬の記録

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中濃度をバリデートされた液体抽出法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及び代謝物の PK パラメータを算出した。

解析方法

＜安全性＞

バイタルサインのデータを一覧に示し、要約した。血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査データを一覧に示した。すべての有害事象を一覧に示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を、投与期、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。TEAE の発現割合を、投与期、器官別大分類及び基本語別に要約した。併用薬を一覧に示した。

＜薬物動態＞

片頭痛発作を伴う可能性のある胃運動性の変化がラスミジタンと代謝物の PK に及ぼす影響を確認するため、PK パラメータを評価した。固定効果として投与期（ラスミジタンを片頭痛発作中に投与及び発作間欠期中に投与）並びに変量効果を被験者とした線形混合効果モデルにより、対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）を評価した。投与期の差は、最小二乗幾何平均値の比及び対応する 90%信頼区間（CI）を示すために逆変換した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。t_{max} の中央値の実測値に基づく投与期の間の中央値の差の推定値、90% CI 及び Wilcoxon 検定による p 値を計算した。

2.7.6.7.2 試験成績

被験者集団

反復性片頭痛患者 16 例（男性 2 例、女性 14 例）が本治験に参加した。被験者の年齢は 25～52 歳であった。全例が投与期 1 及び投与期 2 でラスミジタン 200 mg を投与され、試験を完了した。

薬物動態の結果

- ラスミジタン及び代謝物の PK パラメータは、ラスミジタン 200 mg を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）で、概ね同様であった。
- ラスミジタン 200 mg を投与後の t_{max} の中央値及び血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は以下であった。

	t_{max} の中央値（h）		$t_{1/2}$ の幾何平均値（h）	
	投与期 1	投与期 2	投与期 1	投与期 2
ラスミジタン	1.77	2.08	5.59	4.85
M3	1.45	1.54	4.42	3.64
M8	3.06	2.56	23.3	16.6
M7	2.06	2.29	9.05	7.45
(S,R)-M18	8.13	8.03	16.2	14.9
(S,S)-M18	6.02	4.06	16.7	12.2

- ラスミジタン 200 mg を経口投与後、代謝物の未変化体に対する血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の幾何平均値の比は以下であった。

	投与期 1	投与期 2
M3	0.0466	0.0487
M8	4.02	3.99
M7	0.488	0.551
(S,R)-M18	0.912	1.00
(S,S)-M18	0.189	0.188

- ラスミジタン 200 mg を投与後、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の投与期 1 に対する投与期 2 の比（90% CI）は以下であった。片頭痛発作中に投与後と発作間欠期中に投与後で、ラスミジタンの曝露量（C_{max} 及び AUC）の変化はほとんどなかった。M7 を除き、片頭痛発作中に投与後と発作間欠期中に投与後で、代謝物の曝露量に統計学的に有意な変化は認められなかった。M7 の $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の 90% CI の下限が 1 超であり、統計学的に有意な増加（15%）が認められたが、C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}tlast)}$に両投与期の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。

	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$
ラスミジタン	0.976 (0.863, 1.10)	1.03 (0.915, 1.16)	1.09 (0.994, 1.21)
M3	1.02 (0.888, 1.17)	1.12 (0.962, 1.30)	1.16 (0.988, 1.35)
M8	1.02 (0.925, 1.13)	0.986 (0.902, 1.08)	0.987 (0.896, 1.09)
M7	1.11 (0.961, 1.29)	1.16 (0.984, 1.36)	1.15 (1.01, 1.31)
(S,R)-M18	1.05 (0.945, 1.16)	0.995 (0.891, 1.11)	1.02 (0.920, 1.13)
(S,S)-M18	1.08 (0.974, 1.19)	1.10 (0.925, 1.31)	0.917 (0.821, 1.02)

- ラスミジタン 200 mg を投与後の t_{max} の中央値の投与期 1 と投与期 2 の差（投与期 2 の値-投与期 1 の値）（90% CI）は以下であった。ラスミジタン及び代謝物の t_{max} に両投与期の間で

統計学的な有意差は認められなかった。

	t_{max}	p-value
ラスミジタン	0.550 (-0.500, 1.03)	0.342
M3	0.442 (-0.400, 0.633)	0.515
M8	-0.292 (-2.15, 0.100)	0.188
M7	-0.258 (-0.950, 0.917)	0.762
(S,R)-M18	-0.066 (-1.77, 0.033)	0.404
(S,S)-M18	-0.308 (-2.28, 0.150)	0.277

- ラスミジタンの主要代謝物［M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 で薬理活性のあるものはなく、曝露量の両投与期の間の差は臨床的に重要ではないと考えられる。

安全性の結果

- 死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係を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。投与期 1 及び投与期 2（以下同順）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を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を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。
- 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。
- 両投与期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 CSR Figure LAHC8.1～Figure LAHC8.3）。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。
- ラスミジタン投与後の自殺念慮又は自殺行動を報告した被験者はいなかった。

2.7.6.7.3 結論

- 反復性片頭痛患者を対象にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の全身曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$）は、片頭痛発作中の投与後と発作間欠期中の投与後で概ね同様であった。ラスミジタンの t_{max} は、片頭痛発作中の投与後と発作間欠期中の投与後で概ね同様であった。
- ラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の代謝物の全身曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$）は、片頭痛発作中の投与後と発作間欠期中の投与後で概ね同様であった。代謝物の曝露量比（未変化体に対する AUC の幾何平均値の比）は、投与期 1 及び投与期 2 で同様であった。

- 反復性片頭痛患者を対象にラスミジタン 200 mg を片頭痛発作中及び発作間欠期中に投与したが、忍容性は概して良好であった。

2.7.6.8 H8H-CD-LAHN 試験（参考資料）

標題

正常な腎機能及び腎機能障害を有する被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を経口投与後の薬物動態を評価する第 1 相、多施設共同、非盲検、並行群間、適応的、単回投与試験

2.7.6.8.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（カナダ）

試験実施期間

2017 年 4 月 1 日（最初の被験者の投与日）～2017 年 6 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

腎機能障害を有する被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後のラスミジタンの薬物動態（PK）プロファイルを、年齢、体重、及び性別をマッチさせた正常な腎機能を有する健康被験者と比較して評価すること。

副次目的：

正常な腎機能及び腎機能障害を有する被験者を対象にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること、及びラスミジタン代謝物の PK プロファイルを評価すること。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間、適応的、単回投与試験であった。

最大 3 群の異なる程度の腎機能障害を有する被験者群、及び正常な腎機能を有する対照被験者 8 名の群を含める可能性がある適応的デザインを用いて、最大 32 例の組み入れを計画した。

- 成人男女被験者を、米国腎臓財団（National Kidney Foundation）の定義に従って、及び Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）分類を用いて、軽度、中等度、重度腎機能障害又は正常な腎機能に分類した。
- 重度腎機能障害［推算糸球体濾過量（eGFR）<30 mL/min/1.73 m^2］を有する被験者 8 例を最初に組み入れた（被験者群 2）。
- 被験者群 2 の登録終了後、正常な腎機能（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）を有する健康被験者（被験者群 1）8 例の平均年齢、平均体重が、被験者群 2 の平均年齢±10 歳、平均体重±20%であり、かつ性別の割合を可能な限り同じにするように被験者群 1 を登録した。

- 被験者群 2 の安全性及び PK データを治験担当医師が評価し、安全性データにより登録が支持された場合、及び被験者群 2 でラスミジタンの曝露量の実質的な変化が認められた場合に、中等度腎機能障害（被験者群 3）及び軽度腎機能障害（被験者群 4）を組み入れる計画であった。
- 結果として、被験者群 2 でラスミジタンの曝露量に有意な変化は認められなかったため、被験者群 3 及び被験者群 4 は組み入れなかった。

スクリーニング来院時に腎機能を評価した。投与期は 1 期のみとし、被験者は空腹時にラスミジタンの単回投与を受けた。

被験者は投与 10 時間前から投与 36 時間後まで入院した。試験期間はスクリーニングを含めて最長 35 日であった。

被験者数

Group	Planned	Completed Study
Healthy subjects with normal renal function (Group 1)	8	8
Severe Renal Impairment (Group 2)	8	8
Total	16	16

主な選択基準

18 歳以上で Body Mass Index が 18.5～42.0 kg/m^2 の男女

被験者群 1（正常な腎機能）

- 正常な腎機能を有する（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）
- 被験者群 1 の平均年齢、平均体重が、被験者群 2 の平均年齢±10 歳、平均体重±20%であり、かつ性別の割合を可能な限り同じにする

被験者群 2

- 重度腎機能障害（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）を有する

被験者群 3

- 中等度腎機能障害（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）を有する

被験者群 4

- 軽度腎機能障害（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）を有する

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

ラスミジタン 200 mg を単回経口投与

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体及び尿検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中及び尿中の濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及び代謝物の PK パラメータを算出した。統計解析は SAS® version 9.4 を用いて実施した。

＜安全性＞

12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、身体所見、臨床検査、有害事象及び併用薬の記録

解析方法

人口統計学的データ、有害事象、バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査値を被験者別に一覧に示し、被験者群別に要約した。尿中薬物スクリーニング検査、血清学的検査結果、身体所見及び併用薬を被験者別に一覧に示した。

2.7.6.8.2 試験成績

被験者集団

16 例（被験者群 1 及び被験者群 2 にそれぞれ 8 例）が組み入れられ、全例が治験薬の単回経口投与を受けた。

薬物動態の結果

- 回帰分析により、ラスミジタンの PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）、見かけのクリアランス（CL/F）］と腎機能の関連性は統計学的に有意ではないことが示された。
- ラスミジタンの C_{max}、$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$の、正常な腎機能を有する被験者に対する重度腎機能障害を有する被験者の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 112.97%、117.76%及び 118.08%であった。すべての PK パラメータについて、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、重度腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で曝露量は同程度であることが示された。
- ラスミジタンの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（最小値～最大値）は、正常な腎機能を有する被験者で 2.50（1.00～3.00）時間、重度腎機能障害を有する被験者で 1.78（0.75～3.00）時間であり、両被験者群の間に統計学的に有意差は認められなかった。ラスミジタンの血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、正常な腎機能を有する被験者で 4.19 時間、及び重度腎機能障害を有する被験者で 4.43 時間であった。
- M3、M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の全身曝露量は、重度腎機能障害を有する被験者で、正常な腎機能を有する被験者と比較して概して増加した。最小二乗幾何平均値の比の範囲は、C_{max} では 100.92%（S,S-M18）～135.85%（S,R-M18）、$AUC_{(0-tlast)}$では 124.33%（S,S-M18）～171.36%（S-M8）、及び $AUC_{(0-\infty)}$では 148.49%（S,S-M18）～257.59%（S,R-M18）であった。回帰分析の結果、各代謝物の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）と腎機能は有意な負の関連性を示した。

安全性の結果

- ラスミジタン 200 mg を健康被験者及び重度腎機能障害を有する被験者に単回経口投与後の忍容性は、概して良好であった。
- 死亡、重篤な有害事象、及び treatment-emergent adverse event（TEAE）による中止は認められなかった。
- 16 例中 12 例（75.0%）に 31 件の TEAE が発現した。最も多く見られた TEAE（基本語）は、傾眠（31.3%）であった。TEAE の重症度は軽度（23/31 件、74.2%）又は中等度（8/31 件、25.8%）であり、高度の TEAE は報告されなかった。
- 試験期間中に発現した TEAE の大多数（26/31 件、83.9%）は、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験薬との因果関係を否定できない 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%）、重度の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）は疲労（37.5%）であった。
- 2 例（12.5%、いずれも正常な腎機能を有する健康被験者群）は、ラスミジタン投与後に発現した TEAE（頭痛）のために薬剤（イブプロフェン）を投与された。
- 両群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 1 例（6.3%）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を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 又は身体所見への臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.8.3 結論

- ラスミジタンの C_{max} 及び AUC は、腎機能障害による有意な影響を受けなかった。
- ラスミジタン代謝物の曝露量が、正常な腎機能を有する被験者と比較して重度腎機能障害を有する被験者で増加したが、臨床用量においてこれら代謝物の薬理活性はないと考えられていることから、臨床的に重要ではないと判断された。
- 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。

2.7.6.9　H8H-CD-LAHF 試験（参考資料）

標題

正常な肝機能及び肝機能障害を有する被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を経口投与後の薬物動態を評価する第 1 相、多施設共同、非盲検、並行群間、単回投与試験

2.7.6.9.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国、カナダ）

試験実施期間

2017 年 3 月 14 日（最初の被験者の投与日）～2017 年 7 月 16 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

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 200 mg を単回経口投与後のラスミジタンの薬物動態（PK）プロファイルを、年齢、体重、及び性別をマッチさせた正常な肝機能を有する健康被験者と比較すること。

副次目的：

正常な肝機能を有する被験者、並びに軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者を対象にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本試験は、多施設共同、非盲検、非無作為化、並行群間、単回投与試験であった。

- 以下の表に示す Child-Pugh スコアを用いて、スクリーニング来院時に被験者を肝機能障害の程度で分類し、5～6 ポイント（クラス A）を軽度肝機能障害、7～9 ポイント（クラス B）を中等度肝機能障害の被験者とした。

Child-Pugh Classification Scores

	1 Point	2 Points	3 Points
Bilirubin, total, µmol (mg/dL)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Albumin, mg/L	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.71-2.20	>2.20
Ascites	None	Suppressed with medication	Refractory
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

Class A=5-6 points; Class B=7-9 points
INR=International Normalized Ratio
Source: http://www.doctorslounge.com/gastroenterology/scores/child.htm

- 最初に、軽度肝機能障害（Child-Pugh クラス A：5～6 ポイント）を有する被験者 4 例を組み入れた（被験者群 1）。

- 被験者群 1 の最初の 4 例の安全性及び PK データを評価し、治験依頼者による合意後、被験者群 1 の残りの 4 例を中等度肝機能障害（Child-Pugh クラス B：7～9 ポイント）の被験者群（被験者群 2）8 例と同時に組み入れた。
- その後、肝機能障害を有する被験者と年齢、体重、及び性別をマッチさせた、正常な肝機能を有する被験者（被験者群 3）を組み入れた。

投与期は 1 期のみとし、被験者は空腹時にラスミジタンの単回投与を受けた。

被験者は投与 10 時間前から投与 36 時間後まで入院した。試験期間はスクリーニングを含めて 35 日であった。

被験者数

Group	Planned	Completed Study
Healthy subjects with normal hepatic function (Group 3)	8	8
Mild Hepatic Impairment (Group 1)	8	8
Moderate Hepatic Impairment (Group 2)	8	8
Total	24	24

主な選択基準

18 歳以上で Body Mass Index（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上の男女

被験者群 1（軽度肝機能障害）

- 軽度肝機能障害（Child-Pugh クラス A）を有する

被験者群 2（中等度肝機能障害）

- 中等度肝機能障害（Child-Pugh クラス B）を有する

被験者群 3（正常な肝機能）

- 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の併合した平均値にマッチさせた。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

ラスミジタン 200 mg を単回経口投与

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタンの PK パラメータを算出した。

＜安全性＞

12 誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、身体所見及び臨床検査、有害事象及び併用薬の記録

解析方法

＜薬物動態＞

軽度肝機能障害、中等度肝機能障害及び正常な肝機能を有する被験者の PK パラメータの違いを評価するため、対数変換したPKパラメータを用いて分散分析（ANOVA）を実施した。また、PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）、及び見かけのクリアランス（CL/F）］と個々のベースライン時の Child-Pugh スコア又は肝機能障害の分類との関連性を回帰モデルを用いて探索的に解析した。

＜安全性＞

人口統計学的データ、有害事象、バイタルサイン、ECG パラメータ及び臨床検査値を被験者別に一覧、及び被験者群別に要約した。臨床検査基準値外の値にフラグを立てた。尿中薬物スクリーニング検査、血清学的検査結果、身体所見及び併用薬を被験者別に一覧に示した。

2.7.6.9.2 試験成績

被験者集団

以下の 24 例が組み入れられ、全例がラスミジタンを投与され、試験を完了した。被験者の平均年齢は 57 歳（36～67 歳）、平均 BMI は 30.64±4.07 kg/m^2 であった。

- 正常な肝機能を有する被験者 8 例（男性 6 例、女性 2 例）
- 軽度肝機能障害を有する被験者 8 例（男性 3 例、女性 5 例）
- 中等度肝機能障害を有する被験者 8 例（男性 7 例、女性 1 例）

薬物動態の結果

- 回帰分析により、ラスミジタンの PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、CL/F）と肝機能との関連性は統計学的に有意ではないことが示された。
- 正常な肝機能を有する被験者に対する軽度肝機能障害を有する被験者の、ラスミジタンの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.1859、1.1047 及び 1.1146 であった。すべての PK パラメータについて、最小二乗幾何平均値の比の 90%信頼区間（CI）は 1 を含んでおり、軽度肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で曝露量に大きな差はないことが示された。
- 正常な肝機能を有する被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の、ラスミジタンの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.3347、1.3148 及び 1.3489 であった。すべての PK パラメータについて、最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は 1 を含んでおり、中等度肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で曝露量に統計的に有意な差はなかった。これらのラスミジタンの曝露量の増加の程度は、PK の個体間変動（中等度肝機能障害患者の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の変動係数はそれぞれ 47%、58%及び 59%）の範囲内の変化であり、安全性のデータを考慮すると臨床的に重要な影響はないと判断した。
- ラスミジタンの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値（最小値～最大値）は、正常な肝機能を有する被験者で 2.52（1.75～4.00）時間、中等度肝機能障害を有する被験者で 1.38

（0.75～2.00）時間であり、両被験者群の間に統計学的に有意差が認められた。軽度肝機能障害を有する被験者の t_{max} は 2.00（0.75～3.00）時間であり、正常な肝機能を有する被験者との間では有意差は認められなかった。ラスミジタンの血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は、正常な肝機能を有する被験者で 5.09 時間、軽度肝機能障害を有する被験者で 5.74 時間、及び中等度肝機能障害を有する被験者で 7.82 時間であった。

安全性の結果

- ラスミジタン 200 mg を正常な肝機能を有する健康被験者、並びに軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者に単回経口投与後の忍容性は、概して良好であった。
- 死亡、重篤な有害事象、及び treatment-emergent adverse event（TEAE）による中止は認められなかった。
- 全被験者 8/24 例（33.3%）に 12 件の TEAE が発現した。すべての TEAE が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。最も多く見られた TEAE（基本語）は、傾眠（29.2%）であった。TEAE の重症度は軽度（11/12 件、91.7%）又は中等度（1/12 件、8.3%）であり、高度の TEAE は報告されなかった。
- 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 TEAE が発現し、正常な肝機能を有する健康被験者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 TEAE が発現し、正常な肝機能を有する健康被験者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 又は身体所見への臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- 中等度肝機能障害を有する被験者で正常な肝機能を有する被験者よりラスミジタンの吸収速度が速かったものの、ラスミジタンの C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）からみた曝露量に臨床的に重要な差は認められなかった。
- 軽度肝機能障害を有する被験者の t_{max} に、正常な肝機能を有する被験者との間では有意差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。

2.7.6.10 H8H-MC-LAHA 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象に年齢がラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の薬物動態、安全性、及び忍容性に及ぼす影響を評価する試験

2.7.6.10.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 6 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 8 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

高齢健康被験者（65 歳以上）にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の薬物動態（PK）を評価すること。

副次目的：

- 高齢健康被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の PK を若年健康被験者（18 歳以上 45 歳以下）の PK と比較すること。
- 高齢健康被験者及び若年健康被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

探索的目的：

高齢健康被験者及び若年健康被験者にラスミジタン 200 mg を単回経口投与後の代謝物 M8、M7、及び M18 の PK を検討すること。

試験デザイン

本治験は、以下の 2 つのグループを対象とした、多施設共同、単回投与試験であった。

グループ 1

- 高齢健康被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験であり、被験者はラスミジタン 200 mg 又はプラセボを投与された。
- 投与期 1 及び投与期 2 の Day -1 に実施医療機関に入院し、各投与期の Day 1 に治験薬を単回経口投与された。各投与期の間には、3～10 日のウォッシュアウト期間を設けた。

グループ 2

- 若年健康被験者を対象とした、非盲検、非無作為化試験であり、被験者はラスミジタン 200 mg を投与された。

- 人種、性別、Body Mass Index（BMI）（±20%）をグループ 1 の被験者とマッチさせた。
- 投与期は 1 期のみとし、Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 1 にラスミジタン 200 mg を単回経口投与された。

被験者数

計画例数：最大 36 例

投与例数：35 例（高齢被験者：18 例、若年被験者：17 例）

完了例数：35 例（高齢被験者：18 例、若年被験者：17 例）

主な選択基準

65 歳以上（高齢被験者）又は 18 歳以上 45 歳以下（若年被験者）で BMI が 19.0～35.0 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物［M7、M8、(S,R)-M18、及び(S,S)-M18］の血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物の PK パラメータを算出した。

＜安全性＞

バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査、有害事象と併用薬の記録

解析方法

＜薬物動態＞

年齢がラスミジタン及びその代謝物の PK に及ぼす影響を検討するために、PK パラメータを評価した。対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）を、年齢で分けた集団（高齢、若年）を固定効果とした線形固定効果モデルを用いて解析した。高齢被験者の若年被験者に対する PK パラメータの幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。試験デザインによりデータが対になっていなかったため、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の解析には、治験実施計画書に記載した Wilcoxon の符号付き順位検定ではなく、Wilcoxon の順位和検定を使用した。T_{max} の実測値の中央値に基づく高齢被験者と若年被験者の中央値の差の推定値、90% CI、及び Wilcoxon の検定による p 値を算出した。

＜安全性＞

臨床検査値及びバイタルサインのデータを一覧に示し、要約した。併用薬を一覧に示した。すべての有害事象を一覧に示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を、年齢で分けた集

団（高齢、若年）、治療、重症度、治験薬との因果関係別に要約した。TEAE の発現割合を、治療、器官別大分類及び基本語別に要約した。重篤な有害事象の表を作成した。

2.7.6.10.2 試験成績

被験者集団

35 例（高齢被験者：18 例、若年被験者：17 例）が本治験に参加した。被験者の年齢は、高齢被験者 64 歳～82 歳（平均 70.6 歳）及び若年被験者 18～46 歳（平均 31.3 歳）であった。組み入れられたすべての被験者がラスミジタン 200 mg を投与され、試験を完了した。

薬物動態の結果

- ラスミジタン 200 mg を単回投与後、高齢被験者及び若年被験者のいずれにおいてもラスミジタンは速やかに吸収された。高齢被験者及び若年被験者の t_{max} の中央値は、それぞれ 2.00（最小値～最大値：1.50～3.00）時間及び 2.00（最小値～最大値：1.00～4.00）時間であった。ラスミジタンの血漿中濃度は、t_{max} 後は一相性に低下した。血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、高齢被験者及び若年被験者でそれぞれ 5.46 時間及び 4.10 時間であった。
- ラスミジタン及び代謝物 M7 及び M8 の血漿中濃度は投与後約 2 時間で最も高くなったが、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18 の血漿中濃度は投与後それぞれ 8 時間及び 6 時間で最も高くなった。ラスミジタン、M7、M8、(S,R)-M18、及び(S,S)-M18 の血漿中濃度は、若年被験者で高齢被験者より急速に低下した（第 5.3.3.3.3 項 LAHA 試験 CSR Figure LAHA. 7.1.～Figure LAHA. 7.5.）。

- ラスミジタン 200 mg を経口投与後、代謝物の未変化体に対する $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値の比は以下であった。

	高齢被験者	若年被験者
M7	0.519	0.650
M8	3.45	3.41
(S,R)-M18	0.966	0.811
(S,S)-M18	0.170	0.181

- ラスミジタン 200 mg を投与後、若年被験者に対する高齢被験者の C_{max}、$AUC_{(0-tlast)}$、及び $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は以下であった。高齢被験者では、ラスミジタン、及び代謝物 M8 並びに(S,R)-M18 の AUC（血漿中濃度-時間曲線下面積）の 90% CI の下限が 1 超であり、若年被験者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、M8、及び(S,R)-M18 の C_{max} には、高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。代謝物 M7 及び(S,S)-M18 の AUC 及び C_{max} の 90% CI は 1 を含んでおり、高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。

	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$
ラスミジタン	1.21 (0.962, 1.52)	1.27 (1.03, 1.56)	1.26 (1.03, 1.55)
M7	0.847 (0.658, 1.09)	1.00 (0.731, 1.37)	1.01 (0.739, 1.37)
M8	1.06 (0.924, 1.22)	1.17 (1.03, 1.33)	1.28 (1.12, 1.46)
(S,R)-M18	1.16 (0.979, 1.37)	1.41 (1.18, 1.68)	1.50 (1.25, 1.81)
(S,S)-M18	0.856 (0.704, 1.04)	1.14 (0.928, 1.41)	1.19 (0.970, 1.45)

- ラスミジタン 200 mg を投与後の高齢被験者と若年被験者の t_{max} の中央値の差（90% CI）は以下であった。ラスミジタン及び(S,R)-M18 の t_{max} の中央値の差の 90% CI は 0 を含んでおり、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なかった。M8 の t_{max} の中央値の差の 90% CI は 0 を含んでいなかったが、高齢被験者と若年被験者の t_{max} の中央値はそれぞれ 1.75 時間及び 2.50 時間であり、中央値の差は 1 時間であった。M7 及び(S,S)-M18 の t_{max} の差の 90% CI は 0 を含んでおり、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なかった。

	t_{max}	p-value
ラスミジタン	0.50 (0.00, 0.50)	0.0254
M7	0.50 (0.00, 1.00)	0.1355
M8	1.00 (0.50, 2.00)	0.0157
(S,R)-M18	0.00 (-2.00, 0.00)	0.0359
(S,S)-M18	0.00 (-2.00, 1.00)	0.9036

*数値は高齢被験者と若年被験者の中央値の差、カッコ内はその 90% CI の上限及び下限を示す。

安全性の結果

- 死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った有害事象は発現しなかった。
- 治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、40.0%（14/35 例）であった。高齢被験者のプラセボ投与後、高齢被験者のラスミジタン 200 mg 投与後、及び若年被験者のラスミジタン 200 mg 投与後の治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、それぞれ 5.6%（1/18 例）、44.4%（8/18 例）、及び 35.3%（6/17 例）であった。
- 全体で 3 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）の発現割合は、浮動性めまい 25.7%（9/35 例）、錯感覚 11.4%（4/35 例）、傾眠 11.4%（4/35 例）、及び頭痛 8.6%（3/35 例）であった。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の重症度は、1 例で発現した失神寸前の状態及び浮動性めまい（それぞれ 1 件、いずれも中等度）を除き、いずれも軽度であった。
- 臨床検査値に臨床的に重要な変動はみられなかった。
- 高齢被験者では、ラスミジタン 200 mg 投与後に臥位収縮期血圧（SBP）の平均値が上昇した。投与後最初の 2.5 時間で、臥位 SBP の平均値が 5.0～14.5 mmHg の範囲で上昇し、投与後 1.5 時間で最大の上昇（14.5 mmHg）がみられたのに対し、プラセボ投与後及び若年被験者の上昇はそれぞれ最大で 3.8 及び 4.3 mmHg であった（第 5.3.3.3.3 項 LAHA 試験 CSR Figure LAHA. 8.2.）。高齢被験者の臥位 SBP の平均値は投与後 3～4 時間でベースラインに戻った。
- 高齢被験者では、ラスミジタン 200 mg 投与後に臥位拡張期血圧（DBP）の平均値が 0.3～3.8 mmHg の範囲で上昇し、投与後 1 時間で最も大きく上昇（3.8 mmHg）したのに対し、プ

ラセボ投与後及び若年被験者ではそれぞれ最大で 1.2 及び 5.4 mmHg 上昇した（第 5.3.3.3.3 項 LAHA 試験 CSR Figure LAHA. 8.2.）。高齢被験者の臥位 DBP は投与後約 2 時間でベースラインに戻った。

- 高齢被験者では、ラスミジタン 200 mg 投与後 1 時間に立位 SBP の平均値上昇が認められ、上昇の範囲は 4.3～6.6 mmHg であった。プラセボ投与後は立位 SBP の上昇は認められなかった（第 5.3.3.3.3 項 LAHA 試験 CSR Figure LAHA. 8.3.）。立位 DBP の平均値には、ラスミジタン及びプラセボ投与後に明らかな変動はなかった。投与後 1 時間に立位脈拍数の平均値が低下した（1.2～7.9 bpm）。
- 高齢被験者ではラスミジタン 200 mg 投与後に臥位脈拍数が 1.9～5.8 bpm の範囲で低下し、投与後 1.5 時間で最大の低下（5.8 bpm）がみられたのに対し、プラセボ投与後及び若年被験者ではそれぞれ最大で 5.0 bpm 及び 8.0 bpm 低下した（第 5.3.3.3.3 項 LAHA 試験 CSR Figure LAHA. 8.2.）。高齢被験者でラスミジタン 200 mg 及びプラセボ投与後では臥位脈拍数の平均値は投与後 3 時間でベースラインに戻った。若年被験者では、臥位脈拍数の平均値は投与後 12 時間でベースラインに戻った。
- 起立時のバイタルサインには、高齢被験者でラスミジタン 200 mg 及びプラセボ投与後でともに明らかな変動は認められなかった。
- 個々の被験者の ECG に治験担当医師が臨床的に問題があると考える所見はみられなかった。

2.7.6.10.3 結論

- ラスミジタン 200 mg を単回投与後、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%増加しており有意に高かった。ラスミジタンの C_{max} 及び t_{max} に、高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。
- ラスミジタン 200 mg を単回投与後、ラスミジタンの代謝物 M8 及び(S,R)-M18 の $AUC_{(0-\infty)}$は高齢被験者で若年被験者より統計学的に有意な増加が認められたが、M7 及び(S,S)-M18 の $AUC_{(0-\infty)}$には高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。
- M8 の t_{max} の中央値の差の 90% CI は 0 を含んでいなかったが、高齢被験者と若年被験者の中央値の差は 1 時間であった。代謝物の C_{max} には、高齢被験者と若年被験者の間で統計学的に有意な変化は認められなかった。
- M8 及び(S,R)-M18 の代謝比（未変化体に対する代謝物の $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値の比）は、高齢被験者で若年被験者より高かった。M7 の代謝比は高齢被験者で若年被験者より低く、(S,S)-M18 の代謝比は年齢で分けた集団間で同程度であった。有害事象、臨床検査、及び ECG データに、新たな安全性上の問題は示唆されなかった。
- ラスミジタン 200 mg を投与後、高齢被験者で臥位 SBP が上昇し、投与後 1.5 時間で最大の上昇（14.5 mmHg）がみられた。上昇は一時的なもので、同様の変動は臥位 DBP、立位 SBP、立位 DBP では観察されなかった。
- 本試験の結果、未変化体及びいくつかの主要代謝物の曝露量に有意な差が示されたが、これらは臨床的に意味があるとは考えられないため、健康被験者では、ラスミジタンの推奨用量は年齢に依存しないと考えられた。

2.7.6.11 H8H-MC-LAIG 試験（参考資料）

標題

高齢健康被験者に対するラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の心・血管への影響を検討する試験

2.7.6.11.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

2 施設（米国）

試験実施期間

2018 年 1 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 4 月 13 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

高齢健康被験者（65 歳以上）にラスミジタン 100 及び 200 mg を単回経口投与後の血圧上昇のプラセボに対する非劣性を検証すること。

副次目的：

- 高齢健康被験者にラスミジタン 100 及び 200 mg を単回経口投与後の薬物動態（PK）を検討すること。
- 高齢健康被験者にラスミジタン 100 及び 200 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、高齢健康被験者を対象とした、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、クロスオーバー試験であった。本試験には 3 つの投与期間が設定された。割り付けられた投与順序に従って、被験者にラスミジタン 100 mg、ラスミジタン 200 mg、及びプラセボを Day 1、3、及び 5 に単回投与した。各投与期の間に、約 48 時間のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は Day -1～Day 7 まで実施医療機関に入院し、Day 7 に治験担当医師の判断で退院した。

被験者数

計画例数：最大 36 例［片側有意水準 0.05、収縮期血圧（systolic blood pressure：SBP）の被験者別変化の標準偏差 6.0 mmHg 及び非劣勢マージン 10 mmHg を想定し、少なくとも 30 例の被験者が治験を完了する必要があることから、最大 36 例の被験者を組み入れることにした］

- 無作為化例：36 例
- 治験薬を 1 回以上投与された被験者：36 例

- 完了例数：35 例

診断及び主な選択基準

65 歳以上で Body Mass Index が 19.0～35.0 kg/m2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

ラスミジタン 100 又は 200 mg を単回経口投与

プラセボを単回経口投与

評価項目

＜心・血管への影響＞

24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring：ABPM）

＜安全性＞

バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査、身体所見、有害事象、併用薬

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタンの PK パラメータを算出した。

解析方法

＜薬物動態＞

PK パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を用いて要約した。必要に応じて被験者内変動を算出した。平均血漿中ラスミジタン濃度を経時的にプロットした。

＜心・血管への影響＞

主要パラメータを SBP の最高時間別平均値とした。被験者ごとに、SBP の平均値を投与期間内に毎時間算出した。算出された 24 個の平均値の中で最も高い平均値を最高時間別平均値とみなした。ベースライン値は、各期間の投与前 2 時間の平均値と定義した。

測定値、及び SBP の最高時間別平均値及び SBP の時間別平均値のベースラインからの変化量の一覧表を作成し、記述統計量を用いて投与ごとに要約した。SBP の時間別平均値を、ベースラインからの変化量とともに経時的にプロットした。また、血漿中ラスミジタン濃度と心・血管への影響との関連性を探索するために、測定された SBP の時間別平均値及び SBP の最高時間別平均値、並びにベースライン値からの変化量を、血漿中ラスミジタン濃度に対してプロットした。

主要解析として、ラスミジタンの各用量（100 及び 200 mg）がプラセボに対して非劣性であるかどうかを検証するために、非劣性マージンを 10 mmHg として、SBP の最高時間別平均値のベースラインからの変化量を解析した。

ベースラインを共変量とし、投与、期間（1、2、又は 3）及び投与順序を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて、片側有意水準を 0.05 として仮説を検証した。最小二乗（least square：LS）平均値及び投与差（ラスミジタン 200 mg−プラセボ、ラスミ

ジタン 100 mg−プラセボ）を算出し、それらの片側 95%信頼区間（confidence interval：CI）とともに示した。

仮説検定を行う際には、以下のゲートキーピング法を用いて、多重性の調整を行った。まず、ラスミジタン 100 mg とプラセボにおける平均値のベースラインからの変化量の差が 10 mmHg 以上であるという帰無仮説を、この差が 10 mmHg 未満であるという対立仮説に対して検証した。この検定の p 値が 0.05 未満であった場合のみ、これらの仮説をラスミジタン 200 mg を用いて再度検証した。

3 つの投与期間すべてを完了した被験者について、感度解析を実施した。また、ベースライン値を各期間の投与前 1 時間の SBP の平均値として感度解析を実施した。これらの解析は 1 つ以上の投与期間を完了した被験者と、3 つの投与期間すべてを完了した被験者のそれぞれを対象として実施した。主要解析で用いたものと同じ混合効果モデルを用いて行った。

反復測定解析も実施し、各時点（時間）でラスミジタンの各用量（100 及び 200 mg）がプラセボに対して非劣性であるかどうかを検証するために、非劣性マージンを 10 mmHg として、SBP の時間別平均値のベースラインからの変化量を解析した。

ベースラインを共変量とし、時点、投与、期間、及び投与順序、投与と時点との交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果として含めた反復測定線形混合効果モデルを用いて、片側有意水準を 0.05 として検定を行った。無構造共分散構造を適用した。各時点で、LS 平均値及び投与差（ラスミジタン 200 mg−プラセボ、ラスミジタン 100 mg−プラセボ）を算出し、それらの 95% CI とともに示し、それに基づいて、信頼区間上限が 10 mmHg 未満であった場合、ラスミジタン（100 及び 200 mg）はプラセボに対して非劣性であると判定した。

＜安全性＞

バイタルサイン、ABPM により測定した拡張期血圧（diastolic blood pressure：DBP）及び脈拍数を投与群ごとに要約し、ベースラインからの変化量も含めて一覧表を作成した。血液生化学検査及び血液学的検査のデータの一覧表を作成した。尿検査データの一覧表を作成した。

すべての有害事象を一覧表で示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を、投与、重症度、治験薬との関連性ごとに要約した。TEAE の頻度（TEAE の件数、TEAE が発現した被験者数、及び TEAE が発現した被験者の割合）を、投与、器官別大分類、及び基本語ごとに要約した。TEAE の要約表及び度数分布表を、すべての因果関係及び治験薬と関連があるとみなされた因果関係について示した。

併用薬の一覧表を作成した。

2.7.6.11.2 試験成績

被験者集団

- 健康被験者 36 例（男性 21 例、女性 15 例、年齢 64*～84 歳）が本治験に参加し、このうち 5 例は 75 歳以上であった（*2 例はスクリーニング時に 65 歳になっていたが、データベースでは誕生年の 7 月 1 日を誕生日としているため、データベース上 64 歳となった）。
- 治験薬を 1 回以上投与した 36 例のうち、35 例が治験を完了し、1 例は有害事象（感染性皮膚嚢腫）のため治験を完了しなかった。治験を完了しなかった被験者は予定されていた初回投与（ラスミジタン 200 mg）は受けたが、2 回目以降の投与を受けなかった。

心・血管への影響

ラスミジタン 100 及び 200 mg を投与後の SBP の平均値のベースラインからの変化量の推移を付録図 2.7.6.11-1 に示す。

- 主要解析及び感度解析の結果、ラスミジタン 100 又は 200 mg を投与後、SBP の最高時間別平均値の増加はプラセボに対して非劣性であった（いずれも $p<0.0001$）。つまり、SBP の最高時間別平均値のベースラインからの変化量について、ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与とプラセボ投与の間の差は、10 mmHg 未満であった（ラスミジタン 100 及び 200 mg でそれぞれプラセボとの差が-1.63 及び-1.35 mmHg）。
- ラスミジタン 100 又は 200 mg を投与後、反復測定解析における SBP の時間別平均値のベースラインからの変化量の差の信頼区間上限は、いずれの時点でもプラセボと比較して 10 mmHg を超えなかった（第 5.3.3.3.4 項 LAIG 試験 CSR Table LAIG.8.5.）。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg、又はプラセボの投与後 4 時間まで、DBP の平均値が上昇し、この期間で最大の上昇はそれぞれ 3.0 mmHg（投与後 1～2 時間）、4.0 mmHg（投与後 0～1 時間）、及び 3.6 mmHg（投与後 2～3 時間）であった。治験薬投与後の最初の上昇はすべての投与で同程度であった。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg、又はプラセボの投与後 3 時間まで、脈拍数の平均値が低下し、この期間で最大の低下はそれぞれ 5.8 bpm（投与後 1～2 時間）、6.5 bpm（投与後 1～2 時間）、及び 0.3 bpm（投与後 1～3 時間）であった。ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後の最初の低下は同程度であったが、プラセボより大きかった。

薬物動態の結果

- ラスミジタン 100 又は 200 mg を単回経口投与後、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 2.50 時間であった。血漿中ラスミジタン濃度は単相性の消失を示し、血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は約 5 時間であった。最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）、及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）の幾何平均値は用量依存的に増加した。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg を投与後の見かけのクリアランス（CL/F）の幾何平均値は、それぞれ 85.6 L/h 及び 81.0 L/h であった。見かけの分布容積（Vz/F）及び定常状態における見かけの分布容積（Vss/F）の幾何平均値は、ラスミジタン 100 mg を投与後にそれぞれ 637 及び 669 L であり、ラスミジタン 200 mg 投与後の 589 及び 617 L よりわずかに高かった。

安全性の結果

- 死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
- 1 例が TEAE のため治験を中止した。本被験者は初回の治験薬（ラスミジタン 200 mg）を投与後、中等度の感染性皮膚嚢腫（治験薬との関連なし）により治験を中止した。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE は、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後でそれぞれ 6/35 例（14 件）及び 13/36 例（25 件）に発現した。これらの TEAE はす

べて軽度であった。プラセボでは治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE は発現しなかった。

- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の種類は、ラスミジタン 100 及び 200 mg で概ね類似していたが、浮動性めまい及び疲労の発現は、ラスミジタン 200 mg 投与後でラスミジタン 100 mg 投与後よりも多かった。
- 器官別大分類の心臓障害の有害事象が報告された被験者はいなかった。
- 臨床検査又は ECG のデータに、臨床的に有意な傾向はみられなかった。

2.7.6.11.3 結論

- 主要統計解析から、ラスミジタン 100 又は 200 mg のいずれも、SBP の最高時間別平均値のベースラインからの変化量のプラセボとの差は 10 mmHg を有意に下回っていた。したがって、ラスミジタン 100 又は 200 mg を投与したとき、SBP の最高時間別平均値の増加はプラセボに対して非劣性であった。
- 反復測定解析から、投与後 24 時間までのすべての時点で、ラスミジタン 100 又は 200 mg とプラセボを投与後の SBP の時間別平均値のベースラインからの変化量の差は 10 mmHg 未満であるということが示された。
- ラスミジタンを高齢被験者に単回経口投与後、ラスミジタンの t_{max} の中央値は 2.50 時間、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 5 時間で、100 及び 200 mg 投与後で同程度であった。ラスミジタンの曝露量は用量依存的に増加した。
- 本試験では、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。有害事象、臨床検査、ECG データ、及び ABPM で測定した DBP の検討に基づき、安全性の問題は特定されなかった。
- 脈拍数の平均値について、ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与後の最初の低下は同程度であったが、プラセボより大きかった。

2.7.6.12 H8H-MC-LAHD 試験（参考資料）

標題

プロプラノロールの経口投与を受けている健康被験者を対象としてラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）が心拍数及び血圧に及ぼす影響を評価する試験

2.7.6.12.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 8 月 31 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 11 月 22 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- プロプラノロールの単独投与及びプロプラノロールとラスミジタンの併用投与が心拍数に及ぼす影響を評価すること。

副次目的：

- プロプラノロールの単独投与及びプロプラノロールとラスミジタンの併用投与が血圧及び PR 間隔に及ぼす影響を評価すること。
- ラスミジタン単独投与後又はプロプラノロールとラスミジタンを併用投与後の忍容性を評価すること。
- ラスミジタン単独投与後及びプロプラノロールとの併用投与後のラスミジタンの薬物動態（PK）を評価すること。
- プロプラノロール単独投与後及びラスミジタンとの併用投与後のプロプラノロールの PK を評価すること。

探索的目的：

- ラスミジタンの単独投与及びラスミジタンとプロプラノロールとの併用投与が血圧及び脈拍数の起立性変化に及ぼす影響を評価すること。
- ラスミジタン 200 mg 単独単回経口投与後及びプロプラノロールとの併用投与後のラスミジタンの代謝物（M8、M7 及び M18）の PK を評価すること。

試験デザイン

本試験は、非盲検、固定順序試験であった。Day 1 にラスミジタン 200 mg を単回投与した。Day 4～10 にプロプラノロール（即放性製剤）80 mg を 1 日 2 回投与し、Day 9 のプロプラノロー

ルの定常状態下でラスミジタン 200 mg を単回投与した。被験者は Day -2～11 まで実施医療機関に入院し、Day 11 にすべての治験手順が完了した後で退院した。

被験者数

計画例数：最大 44 例
治験薬投与例数：44 例
完了例数：42 例

診断及び主な選択基準

18～65 歳で Body Mass Index が 19.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法

- ラスミジタン：Day 1 及び 9 に 200 mg を 1 日 1 回経口投与
- プロプラノロール：Day 4～10 に 80 mg 錠（即放性製剤）を 1 日 2 回経口投与

投与期間

ラスミジタン：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）

評価項目

＜心・血管系への影響＞
血圧の自由行動下ホルターモニタリング及び繰り返し測定値
＜安全性＞
バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査値、身体所見、有害事象及び併用薬
＜薬物濃度測定＞
血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物［M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］並びにプロプラノロールの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。
＜薬物動態＞
ノンコンパートメント解析により、ラスミジタン及びその代謝物［M8、M7、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］の PK パラメータを算出した。

解析方法

＜薬物動態＞
ラスミジタン単独投与後（Day 1）のラスミジタン及びその代謝物の PK を、プロプラノロールとの併用投与後（Day 9）の PK と比較するため、対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）を、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした線形

混合効果モデルを用いて評価した。投与群間の差は、対数変換値を元のスケールに逆変換した幾何平均値の比とその 90%信頼区間（CI）として示した。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon の符号付き順位検定により解析した。実測値から得られた中央値の差とその 90% CI の推定値及び Wilcoxon 検定の p 値を算出した。

プロプラノロールの定常状態の PK に対するラスミジタン単回投与の併用の影響を評価するため、同様の解析を実施し、プロプラノロール単独投与後（Day 8）とプロプラノロールとラスミジタンとの併用投与後（Day 9）の PK を比較した。

＜心・血管系への影響＞

心・血管系への影響の解析における主要パラメータは、1 時間あたりの平均心拍数、1 時間あたりの心拍数の最低値（nadir）の平均及び心拍数とした。1 時間あたりの平均心拍数は、Day -1、1、8 及び 9 の投与 1 時間前から投与 12 時間後までのホルターモニタリングデータから算出した。0～6 時間後、6～12 時間後及び 0～12 時間後の最低値（各測定日の投与後の各時期における 1 時間あたりの平均心拍数のうち最も低い値と定義）を用いて陰性変時作用を評価した。また、Day -1、1、8 及び 9 の事前に規定した時点で抽出した 10 秒間のホルター記録からも心拍数及び PR 間隔を求めた。事前に規定した時点において、血圧及び脈拍数の起立性変化を求めた。

1 時間あたりの平均心拍数及び心拍数は、治療［ラスミジタンとプロプラノロールの併用投与（Day 9、試験治療）と、プロプラノロールの単独投与（Day 8、対照治療）とを比較］、時点、時点と治療の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いて評価した。当初、共分散構造には無構造を用いたが、モデルが収束しなかったため、赤池情報量規準を用いて別の構造を検討し、最終的に複合対称性の共分散構造を用いた。繰り返し測定値に関するモデルを用いた解析には得られたすべてのデータを用いた。

1 時間あたりの平均心拍数の最低値は、治療［ラスミジタンとプロプラノロールの併用投与（Day 9、試験治療）と、プロプラノロールの単独投与（Day 8、対照治療）とを比較］を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。この解析は、試験治療及び対照治療の両方のデータが得られた被験者のみを対象とした。

試験治療及び対照治療について最小二乗平均を算出した。治療間の平均の差及び対応する 90% CI を示した。プロプラノロールとラスミジタンの併用投与後（Day 9、試験治療）とプロプラノロールの単独投与後（Day 8、対照治療）との比較について、同様の繰り返し測定値に関するモデルを用いた解析を行った。プロプラノロールとラスミジタンの併用投与が起立性血圧及び脈拍数に及ぼす影響は、記述統計量を用いて評価した。

＜安全性＞

バイタルサイン及び自由行動下ホルターモニタリングのデータは、ベースラインからの変化量とともに治療ごとに要約し、一覧表を作成した。血液生化学検査及び血液学的検査のデータの一覧表を作成し、要約した。尿検査のデータの一覧表も作成した。

全有害事象の一覧表を作成した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、治療、重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合（TEAE 発現件数、TEAE 発現例数及び TEAE を発現した被験者の割合）を、治療、器官別大分類及び基本語ごとに要約した。治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬と因果関係を否定できないと判断された TEAE について、要約表及び頻度表を作成した。併用薬の一覧表を作成した。

2.7.6.12.2 試験成績

被験者の内訳

全体で 44 例が組み入れられた。被験者の年齢は 21～63 歳、男性 32 例、女性 12 例であった。

Day 1 にラスミジタン 200 mg を投与された 44 例のうち 42 例は治験を完了し、2 例は治験を完了しなかった。治験を完了しなかった被験者はいずれも予定されたラスミジタン 200 mg の初回投与は受けたが、2 回目の投与を受けなかった。

- 1 例は行動不適格により試験を中止した。本被験者はプロプラノロールの投与を受けなかった。
- 1 例は Day 4 にプロプラノロール 80 mg 1 日 2 回を投与後、TEAE（片頭痛）のために試験を中止した。本被験者は Day 11 に重篤な有害事象（SAE）である肛門膿瘍も発現した。

心・血管系への影響

治験薬投与前、ラスミジタン単独投与後、プロプラノロール単独投与後、及びラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の投与 1 時間前から投与後 12 時間までの 1 時間あたりの平均心拍数の推移を付録図 2.7.6.12-1 に示す。

- プロプラノロール 80 mg 1 日 2 回にラスミジタン 200 mg 単回を併用投与後、1 時間あたりの平均心拍数は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与後 12 時間までいずれの評価時点でも統計学的に有意に低下した。時間ごとの平均心拍数の低下量のうち 5 bpm 以上の低下が見られた時点は、投与 1～2 時間後（5.45 bpm）、4～5 時間後（6.50 bpm）及び 10～11 時間後（5.08 bpm）だった。1 時間あたりの平均心拍数の最低値についても、投与後の全期間で統計学的に有意な低下が認められた（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Table LAHD.8.5 及び Table LAHD.8.6）。
- 心拍数の繰り返し測定値について、ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後に 3 回測定した心拍数の平均値は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与 1 時間後以降に統計学的に有意に低下した。時点ごとの平均心拍数の低下量のうち 5 bpm 以上の低下が見られた時点は、投与 1 時間後（6.81 bpm）、2 時間後（5.80 bpm）及び 12 時間後（5.15 bpm）だった。これらのデータから、プロプラノロールが定常状態となった後にラスミジタンを併用投与することによって、心拍数がさらに低下することが示唆される（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Table LAHD.8.7）。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の臥位血圧は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与直後の時期に上昇した。Day 8 と 9 の臥位の平均収縮期血圧（SBP）及び平均拡張期血圧（DBP）には、それぞれ投与 2.5 及び 1.5 時間後まで統計学的有意差が認められ、投与 1 時間後に上昇量が最大であった（SBP：8.33 mmHg、DBP：6.44 mmHg）。以降の数時点では SBP 及び DBP の低下が認められたが、いずれも統計学的に有意ではないと判断された（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Table LAHD.8.3 及び Table LAHD.8.4）。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の平均 PR 間隔は、プロプラノロール単独投与後と比較して延長は認められなかった。投与後 3 及び 8 時間の時点では、平均 PR 間隔に統計学的に有意な短縮が認められた。投与 12 時間後までのその他すべての時点で認められ

た影響は、統計学的に有意ではなかった（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Table LAHD.8.8）。

- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の臥位脈拍数は、投与 12 時間後まで低下し、投与 1.5 時間後に低下量（19.3 bpm）が最大となった。ラスミジタン及びプロプラノロール単独投与後のベースラインからの最大低下量はそれぞれ 10.7 bpm 及び 14.2 bpm であった。ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の臥位脈拍数は、プロプラノロール単独投与後より最大で 5.1 bpm 低下した。低下量が最大となった時点は投与 1～2 時間後であった（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Figure LAHD.8.1）。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の起立性 SBP、DBP 及び脈拍数の平均は投与後最初の 2 時間のあいだに低下し、最大低下量はそれぞれ 4.8 mmHg、7.0 mmHg 及び 11.1 bpm であった（第 5.3.3.4.1 項 LAHD 試験 CSR Figure LAHD.8.3）。

薬物動態の結果

- ラスミジタンとプロプラノロールとの併用投与後の、ラスミジタンの C_{max} は、ラスミジタン単独投与後と比較して 12%減少し、統計学的に有意であった。血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）については、プロプラノロールとの併用による影響は認められなかった。C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.884（0.832、0.939）、1.01（0.967、1.04）及び 1.00（0.966、1.04）であった。すべての PK パラメータについて 90% CI は 0.85～1.25 の範囲内であったことから、PK パラメータの変化は臨床的に重要ではないと考えられた。ラスミジタンの t_{max} については、プロプラノロールとの併用により、統計学的に有意な遅延が認められたが、90% CI は 0 を含んでおり、差はわずかであった。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後のラスミジタンの代謝物の曝露量（AUC 及び C_{max}）は、ラスミジタン単独投与後と比較して、M7 については減少し、その他［M8、(S,S)-M18 及び(S,R)-M18］については増加した。C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、M7 が 0.858（0.816、0.902）、M8 が 1.03（1.00、1.07）、(S,S)-M18 が 1.18（1.11、1.27）、(S,R)-M18 が 1.22（1.18、1.27）であった。同様に、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、M7 が 0.953（0.905、1.00）、M8 が 1.11（1.08、1.14）、(S,S)-M18 が 1.36（1.31、1.41）、(S,R)-M18 が 1.38（1.33、1.43）であった。(S,S)-M18 の t_{max} の中央値については、プロプラノロールとの併用時に統計学的に有意な遅延が認められたが、その差は臨床的に重要でないと考えられた。他の代謝物［M7、M8 及び(S,R)-M18］の t_{max} の中央値について、プロプラノロールとの併用による統計学的に有意な変化は認められなかった。
- プロプラノロールとラスミジタンを併用投与後のプロプラノロールの曝露量［C_{max} 及び 0 時間から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）］に、プロプラノロール単独投与後と比較して有意差は認められなかった。最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、C_{max} が 0.958（90% CI：0.917、1.00)、AUC_{τ} が 0.999（90% CI：0.967、1.03）であった。プロプラノロールの t_{max} については、ラスミジタンとの併用により、Wilcoxon の符号付き順位検定に基づき統計学的に有意な遅延が認められたが、実測値から得られた中央値の差の 90% CI は 0 を含んでおり、その差は臨床的に重要ではないと考えられた。

安全性の結果

- 死亡は認められなかった。
- SAE として肛門膿瘍（高度、治験薬との関連なし）が 1 例に発現した（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（片頭痛、治験薬との関連なし）のために試験を中止していた。TE-SAE（Treatment-emergent serious adverse event）を発現した被験者一覧を付録表 2.7.6.12-1 に示す。
- 治験薬と因果関係を否定できないと判断された TEAE は、44 例中 18 例（40.9%）に 39 件発現した。3 例以上に発現した事象（基本語）は浮動性めまい（20.5%）、疲労（9.1%）、錯感覚（6.8%）、傾眠（6.8%）、不快感（6.8%）、悪心（6.8%）であった。治験薬と因果関係を否定できないと判断された TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。
- ラスミジタンの単独投与後及びプロプラノロールとの併用投与後の間で、TEAE の発現割合、重症度、及び種類に大きな違いは認められなかった。ラスミジタンの単独投与後に発現がなく、プロプラノロールとの併用投与後に発現した TEAE（基本語）は、悪心、口の錯感覚、多幸気分であった。
- 臨床検査及び ECG データに臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.12.3 結論

- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の 1 時間あたりの平均心拍数は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与 12 時間後までのいずれの時点でも統計学的に有意に低下し、投与 4～5 時間後に低下量が最大となった。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の 1 時間あたりの平均心拍数の最低値は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与後の全時点で統計学的に有意に低下した。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後に 3 回測定した心拍数の平均値は、プロプラノロール単独投与後と比較して、投与 1 時間後以降に統計学的に有意に低下した。投与 1 時間後に低下量が最大となった。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の臥位 SBP 及び DBP は、プロプラノロール単独投与後と比較して統計学的に有意な上昇が投与直後の時期に認められた。SBP 及び DBP でそれぞれ投与 2.5 及び 1.5 時間よりも後に認められた治療間差は統計学的に有意ではなかった。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の PR 間隔に、プロプラノロール単独投与後と比較して有意な影響は認められなかった。
- プロプラノロールの曝露量に、ラスミジタンとの併用による変化は認められなかった。ラスミジタンとの併用時及び非併用時におけるプロプラノロールの t_{max} の差は臨床的に重要ではないと判断された。
- ラスミジタンの曝露量に、プロプラノロールとの併用による臨床的に重要な変化は認められなかった。プロプラノロールとの併用時及び非併用時におけるラスミジタンの t_{max} の差は、臨床的に重要ではないと判断された。
- ラスミジタン代謝物については、ラスミジタンとプロプラノロールとの併用投与後、ラスミジタン単独投与後と比較して、M7 の曝露量は減少し、他の代謝物［M8、(S,S)-M18 及び(S,

R)-M18］の曝露量は増加した。代謝物には薬理活性がないことから、代謝物の曝露量の変化は臨床的に重要ではなかった。

- ラスミジタン 200 mg を単独投与後及びプロプラノロールと併用投与後の忍容性はおおむね良好であった。臨床検査及び ECG のデータの評価でも、安全性又は忍容性上の問題は特定されなかった。
- ラスミジタンとプロプラノロールを併用投与後の臥位脈拍数は、プロプラノロールを単独投与後と比較してさらに低下した。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変化が認められたことから、心拍数を低下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さらに心拍数の低下が認められる可能性がある。しかし、本試験では、ラスミジタンの単独投与後に発現がなくプロプラノロールとの併用投与後に発現した TEAE に、心拍数の低下に関連していると考えられる事象はなかった。

2.7.6.13　H8H-CD-LAHI 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）とスマトリプタンを単回経口投与で併用投与後の影響を評価する無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験

2.7.6.13.1　試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 3 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 4 月 [redacted] 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の薬力学と、各薬剤を単独で単回投与したときの薬力学を比較すること。

副次目的：

- ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の薬物動態（PK）と、各薬剤を単独で単回投与したときの PK を比較すること。
- ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の安全性及び忍容性と、各薬剤を単独で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。
- ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の主観的評価結果と、各薬剤を単独で単回投与したときの主観的評価結果を比較すること。

試験デザイン

本治験は、無作為化、二重盲検、3 期クロスオーバー試験であった。治験期間は約 6 週間であり、最長 3 週間のスクリーニング期間と 22 日間の投与期間から構成された。

Study Day	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Period 1	-1	1	2																			
Wash-out 1																						
Period 2								-1	1	2												
Wash-out 2																						
Period 3															-1	1	2					
EoS																						

各投与期の間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

被験者は、6 つの投与順（ABC、ACB、BAC、BCA、CAB 又は CBA）のいずれかに無作為に割り付けられ、各投与期に以下の治験薬を投与された。

- A：ラスミジタン 200 mg + ラスミジタン 200 mg のプラセボ

- B：スマトリプタン 100 mg + ラスミジタン 200 mg のプラセボ
- C：ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与

被験者数

無作為化例数：42 例

診断及び主な選択基準

18～60 歳で Body Mass Index が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

以下を単回経口投与

- ラスミジタン 200 mg 錠
- スマトリプタン 100 mg 錠
- ラスミジタン 200 mg のプラセボ錠

評価項目

＜薬力学＞

有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）及び身体検査の結果を用いて薬力学を評価した。

＜薬物濃度測定＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びスマトリプタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

治験薬の投与前及び投与 0.25 から 30 時間後まで血液試料を採取した。ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びスマトリプタンの PK パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象の発現割合、身体所見、バイタルサイン測定値（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）、ECG の結果、所定の臨床検査結果（血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査）を用いて安全性を評価するが、本治験では、有害事象、ECG の結果及びバイタルサインを薬力学的評価項目でもあるとした。探索的安全性評価には Visual Analogue Scale（VAS）及び Drug Effects Questionnaire-5（DEQ-5）を用いた。

解析方法

＜薬力学パラメータ＞

有害事象、及び基準範囲外並びに臨床的に重要なバイタルサインへの影響が発現した被験者の数及び割合を、発現時の治療ごとに示した。有害事象は、重症度、治験薬との因果関係、器官別大分類、基本語及び発現時の治療ごとに示した。連続変数については、記述統計量（被験者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値及び最大値）を用いてデータを要約した。離散変数について

は、頻度及び割合又は必要に応じて中央値及び範囲を用いてデータを要約した。被験者ごとにデータの一覧表を作成した。

＜薬物動態＞

主要な統計的評価には対応のある t 検定を用い、ラスミジタン及びスマトリプタンのいずれについても、対数変換した PK パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\ tlast)}$）］に適用した。最小二乗幾何平均値の比の推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。単独投与時及び併用投与時の PK パラメータの最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 80～125%の範囲内であった場合は、薬物相互作用はないと判断した。また、ノンパラメトリックな対応のある Wilcoxon 検定を用いて、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）を投与群間で評価した。

＜安全性＞

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析及びベースライン解析の対象とした。

安全性解析では、有害事象（薬力学的評価項目）及びその他の安全性パラメータを評価した。有害事象を 1 回以上発現した被験者の数及び発現割合を、器官別大分類、基本語及び発現時の治療ごとに要約した。また、有害事象は重症度及び治験薬との因果関係ごとにも要約した。

身体所見、ECG 及びバイタルサインを要約して評価した。本治験では、ECG 及びバイタルサインは薬力学的評価項目でもあった。ECG の結果は、正常、臨床的に重要な異常及び臨床的に重要でない異常に分類した。臨床的に重要な ECG 所見は、治療ごとに一覧表を作成して要約した。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の結果は、基準範囲に対して低値、正常値又は高値に分類し、基準範囲外の値については臨床的に重要か否かを評価した。投与後時点におけるこれらのパラメータのベースラインからの変化量をそれぞれ示した。

2.7.6.13.2 試験成績

被験者集団

- 42 例が組み入れられ、39 例が治験を完了した。
- 3 例が治験を完了しなかった（それぞれ投与期 3 前のスクリーニング検査抵触、投与期 2 と投与期 3 の間のウォッシュアウト中の有害事象、及び家族の都合による）。
- 全体的に、6 つの投与順の間で割り付けられた被験者の偏りはなかった。被験者の年齢は 23～59 歳、女性は 28 例（66.7%）、男性は 14 例（33.3%）であった。いずれの投与順にもヒスパニック系の被験者が 1 又は 2 例含まれており、黒人系又はアフリカ系アメリカ人及び白人の被験者も含まれていた。

薬力学及び薬物動態の結果

- Treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合は、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。
- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後（71.4%）でラスミジタン単独投与後（63.4%）及びスマトリプタン単独投与後

（45.0%）より高かった。

- 発現割合が最も高かった TEAE（器官別大分類）は神経系障害であった。ラスミジタン投与後（ラスミジタン単独投与後又はスマトリプタンとの併用投与後）に発現割合が 10%以上であった TEAE（基本語）は、浮動性めまい、過眠症、頭痛及び傾眠であった。頭痛の発現割合は、スマトリプタン単独投与後（17.5%）でラスミジタン単独投与後（4.9%）より高かった。精神障害（器官別大分類）の発現例数は、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後 5 例（多幸気分、過覚醒及び落ち着きのなさ）、ラスミジタン単独投与後 3 例（多幸気分、泣き及び睡眠時随伴症）、並びにスマトリプタン単独投与後 2 例（易刺激性及び落ち着きのなさ）であった。胃腸障害の発現割合は、スマトリプタン単独投与後（20.0%）でラスミジタン単独投与後（4.9%）よりも高かった。
- TEAE の重症度はすべて軽度であった。
- 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 群間で臨床的に重要な差は認められなかった。平均収縮期血圧（SBP）及び平均拡張期血圧（DBP）の上昇の程度はいずれも、スマトリプ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。
- ECG に顕著な所見は認められなかった。
- スマトリプタンの曝露量の平均値は、スマトリプタン単独投与後と比較してラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後にわずかに増加した。C_{max} 及び $AUC_{(0\ tlast)}$の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 111%及び 103%であり、90% CI は 80～125%の範囲内であった。
- ラスミジタンの曝露量の平均値は、ラスミジタン単独投与後と比較してラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後にわずかに減少した。C_{max} 及び $AUC_{(0\ tlast)}$の最小二乗幾何平均値の比はそれぞれ 88.7%及び 95.5%であり、90% CI は 80～125%の範囲内であった。スマトリプタンとの併用により、ラスミジタンの t_{max} は統計学的に有意に遅延したが、スマトリプタンによるラスミジタンの曝露量への影響はわずかであったことから、臨床的に重要ではないと考えられた。

安全性の結果

- 有害事象の結果は薬力学の項に記載した。
- 死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。
- 1 例が投与期 2 と投与期 3 の間のウォッシュアウト中に有害事象（軽度の疲労、中等度の悪心、中等度の下痢及び中等度の嘔吐、いずれも治験薬との関連なし）により試験を中止した。
- いずれの時点でも臨床検査値に顕著な所見は認められず、コロンビア自殺評価スケール（C-

SSRS）に陽性所見は認められなかった。

- ラスミジタン単独投与後、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後、及びスマトリプタン単独投与後で、VAS 及び DEQ-5 を用いた主観的評価の結果、投与 1～2 時間後に「効果を感じる（Feel）」、「効果が高いと感じる（High）」、「効果が好ましくない（Dislike）」及び「鎮静（Sedation）」の項目に一過性の上昇が認められた。「効果を感じる」、「効果が高いと感じる」及び「効果が好ましくない」の上昇は、投与 24 時間後の時点までに消失した。「鎮静」の上昇は、いずれの群でも最終評価時点である 8 時間後までには改善した。ラスミジタン単独投与後に認められた効果と、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後に認められた効果は、同様であった。スマトリプタン単独投与後に認められた効果も同様の傾向を示したが、いずれの時点でも効果の程度がより小さかった。

2.7.6.13.3 結論

- ラスミジタンの単独投与及びラスミジタンとスマトリプタンの併用投与はいずれも安全であり、忍容性は概ね良好であった。
- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後でラスミジタン及びスマトリプタン単独投与後より高かった。
- いずれの測定時点でもバイタルサインに 3 群間で臨床的に重要な差は認められなかった。
- いずれの投与順で投与を受けた場合も ECG に顕著な所見は認められなかった。
- いずれの投与順で投与を受けた場合でも臨床検査値に顕著な所見は認められず、C-SSRS の結果に陽性所見は認められなかった。
- 本試験の結果、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後のスマトリプタンの曝露量の変化は、スマトリプタン単独投与後と比較してわずかであり、ラスミジタンはスマトリプタンの PK に影響を及ぼさないと考えられた。同様に、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後のラスミジタンの曝露量の変化は、ラスミジタン単独投与後と比較してわずかであり、スマトリプタンはラスミジタンの PK に影響を及ぼさないと考えられた。
- VAS 及び DEQ-5 を用いた評価の結果、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後に認められた効果は、ラスミジタン単独投与後に認められた効果と同様であった。
- 以上より、本試験では、ラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後の忍容性はおおむね良好であり、両薬剤の間に薬物相互作用が生じたことを示すような結果は得られなかった。

2.7.6.14 H8H-MC-LAHU 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）とスマトリプタンを単回経口併用投与後の心血管への影響を評価する無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、4 期クロスオーバー試験

2.7.6.14.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 10 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～20■ 年 ■ 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の心血管への影響と、それぞれを単独で単回投与後の心血管への影響と比較すること。

副次目的：

- ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の薬物動態（PK）とそれぞれを単独で単回投与後の PK を比較すること。
- ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本治験は、健康被験者を対象にラスミジタン単独投与後、スマトリプタン単独投与後、及びラスミジタンとスマトリプタンの併用投与後の心血管への影響、PK、及び安全性と忍容性を検討する、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、4 期クロスオーバー試験であった。

被験者は以下の 4 つの投与順序の 1 つに無作為に割り付けられた。被験者は投与期 1 の Day -1 に実施医療機関に入院し、各投与期の Day 1 に割り付けられた投与順序に従って治験薬を単回経口投与された。被験者は自由行動下血圧測定（ABPM）及び PK 用血液検体採取後、投与期 4 の Day 3 に退院した。各投与期の間に 4 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	(A) Lasmiditan + sumatriptan	(B) Lasmiditan + placebo	(C) Sumatriptan + placebo	(D) Placebo + placebo
2	(B) Lasmiditan + placebo	(C) Sumatriptan + placebo	(D) Placebo + placebo	(A) Lasmiditan + sumatriptan
3	(C) Sumatriptan + placebo	(D) Placebo + placebo	(A) Lasmiditan + sumatriptan	(B) Lasmiditan + placebo
4	(D) Placebo + placebo	(A) Lasmiditan + sumatriptan	(B) Lasmiditan + placebo	(C) Sumatriptan + placebo

各投与期間中に投与された治験薬を以下に示す。

A：ラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与

B：ラスミジタン 200 mg +プラセボ（外観がスマトリプタン 100 mg と判別不能）

C：スマトリプタン 100 mg +プラセボ（外観がラスミジタン 200 mg と判別不能）

D：プラセボ（外観がラスミジタン 200 mg と判別不能）+プラセボ（外観がスマトリプタン 100 mg と判別不能）

被験者数

計画例数：最大 40 例

無作為化例数：40 例

投与例数：40 例

完了例数：39 例

診断及び主な選択基準

18～65 歳で Body Mass Index が 19.0～35.0 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項を参照。

投与期間

ラスミジタン：単回投与を 2 回（うち 1 回はスマトリプタンとの併用投与）。

スマトリプタン：単回投与を 2 回（うち 1 回はラスミジタンとの併用投与）。

評価項目

＜心血管への影響＞

ABPM

＜安全性＞

バイタルサインの評価、12 誘導心電図（ECG）、臨床検査、身体所見、及び有害事象と併用薬の記録

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物［M7、M8、(S,R)-M18、及び(S,S)-M18］並びにスマトリプタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物、並びにスマトリプタンの PK パラメータを算出した。

解析方法

＜心血管への影響＞

主要パラメータを収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、及び平均動脈圧（MAP）の最高時間別平均値、並びに脈拍数の最低時間別平均値とし、ABPM により測定した。これらのデータを、ベースラインからの変化量とともに、治療別に一覧表を作成して要約した。ベースラインからの変化量とともに、SBP、DBP、MAP の時間別平均値及び脈拍数を算出し、治療別に要約しプロットした。ベースライン値は、各投与期の投与前 2 時間の平均値と定義した。

投与後 0～4、4～8、8～12、12～24、及び 0～24 時間の SBP、DBP、MAP、及び脈拍数のパラメータの平均値を要約した。SBP、DBP、及びMAPの最高時間別平均値、並びに脈拍数の最低時間別平均値のベースラインからの変化量を解析し、スマトリプタン 100 mg 単回投与が、ラスミジタンの心血管パラメータの最高／最低時間別平均値に及ぼす影響を検討した。ベースライン値を共変量とし、治療、投与期（1、2、3、又は 4）及び投与順序を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて解析した。最小二乗平均値及び治療差［（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＋プラセボ投与）］を算出し、それらの信頼区間（CI）とともに示した。同じモデルを用いて、ラスミジタン 200 mg 単回投与がスマトリプタンの心血管パラメータの最高／最低時間別平均値に及ぼす影響、及びラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg の単回投与がプラセボの心血管パラメータの最高／最低時間別平均値に及ぼす影響を検討した。

心血管パラメータのベースラインからの変化量を評価し、スマトリプタン 100 mg 単回経口投与がラスミジタン 200 mg 単回投与の心血管パラメータに及ぼす影響を検討した。ベースラインを共変量とし、時点、治療、投与期（1、2、3、又は 4）、投与順序、及び治療と時点との交互作用を固定効果とし、被験者を変量効果として含めた反復測定線形混合効果モデルを用いた。

最小二乗平均値及び治療差［（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＋プラセボ投与）］を算出し、それらの 90% CI とともに示した。同じモデルを用いて、ラスミジタン 200 mg 単回投与がスマトリプタンの心血管パラメータに及ぼす影響、及びラスミジタン 200 mg 単回投与がプラセボの心血管パラメータに及ぼす影響を検討した。

＜薬物動態＞

対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）、及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）を、治療、投与期（1、2、3、又は 4）及び投与順序を固定効果とし、被験者を変量効果として含めた線形混合効果モデルを用いて評価した。このモデルから、ラスミジタンとスマトリプタンの併用

投与後の幾何平均値の比の 90% CI を算出し、ラスミジタン＋プラセボ投与後と比較して示した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。t_{max} の実測値の中央値に基づく中央値の差の推定値、90% CI、及び Wilcoxon の検定による p 値を算出した。同じモデルを独立して用いて、ラスミジタン 200 mg 単回経口投与がスマトリプタン 100 mg 単回経口投与後の PK に及ぼす影響を評価した。

＜安全性＞

バイタルサイン及び ABPM のデータを、ベースラインからの変化量と併せて治療別に要約し、一覧表を作成した。血液生化学検査及び血液学的検査のデータの一覧表を作成し、要約した。尿検査のデータの一覧表を作成した。

すべての有害事象を一覧表で示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を、治療、重症度、及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合を、治療、器官別大分類、及び基本語ごとに要約した。併用薬の一覧表を作成した。

2.7.6.14.2 試験成績

被験者集団

- 40 例（男性 25 例、女性 15 例）が本試験に参加した。被験者の年齢は 19～65 歳であった。
- 全例に治験薬が投与され、39 例が試験を完了した。試験を完了しなかった 1 例は、投与期 1 に治験薬の初回投与（プラセボ）を受けたが、投与期 2 の投与前に有害事象（白血球減少症、治験薬との因果関係なし）のために治験を中止した。

心血管への影響

- ラスミジタンを投与後の SBP の平均最高値の最小二乗平均値はプラセボと比較して 0.75 mmHg **増加**したが、統計学的に有意ではなかった。DBP の平均最高値の最小二乗平均値はプラセボと比較して 2.47 mmHg 減少し、統計学的に有意であった（90% CI：-4.10、-0.84）。スマトリプタンを投与後、SBP 及び DBP の平均最高値の最小二乗平均値はプラセボと比較してそれぞれ 2.23 mmHg 増加及び 0.29 mmHg 減少したが、統計学的に有意ではなかった。
- ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、SBP 及び DBP の平均最高値の最小二乗平均値はスマトリプタン単独投与後と比較してそれぞれ 0.18 mmHg 増加及び 1.08 mmHg 減少したが、統計学的に有意ではなかった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、SBP 及び DBP の平均最高値の最小二乗平均値はラスミジタン単独投与後と比較してそれぞれ 1.61 mmHg 及び 1.12 mmHg 増加したが、統計学的に有意ではなかった。
- ラスミジタンを単独投与後及びスマトリプタンを単独投与後、MAP の平均最高値の最小二乗平均値はプラセボと比較してそれぞれ 1.02 及び 0.08 mmHg 減少したが、統計学的に有意ではなかった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、MAP の平均最高値の最小二乗平均値はラスミジタン単独投与後及びスマトリプタン単独投与後と比較してそれぞれ 1.42 及び 0.54 mmHg 増加したが、いずれも統計学的に有意ではなかった。
- ラスミジタンを単独投与後、平均最低脈拍数の最小二乗平均値はプラセボと比較して 2.48 bpm減少し、統計学的に有意であった（90% CI：-3.75、-1.22）。スマトリプタンを単独

投与後、平均最低脈拍数の最小二乗平均値はプラセボと比較して 0.67 bpm 増加し、統計学的に有意ではなかった（90% CI：-0.58、1.92）。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、平均最低脈拍数の最小二乗平均値はラスミジタン単独投与後と比較して 0.77 bpm 減少したが、統計学的に有意ではなかった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、平均最低脈拍数の最小二乗平均値はスマトリプタン単独投与後と比較して 3.78 bpm 減少し、統計学的に有意であった（90% CI：-5.43、-2.13）。

- ラスミジタンを単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後のそれぞれ 3 時間までに観察された脈拍数の低下（それぞれ-9.2 及び-9.2 bpm）は一時的なものであり、低下の程度は同程度であった。この差は臨床的に重要であるとはみなされず、ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後は、ラスミジタンを単独投与後と比較して脈拍数をさらに低下させないということが示唆された。

薬物動態の結果

- ラスミジタン 200 mg を単独投与後及びラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は以下であった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後のラスミジタンの全身曝露量は、ラスミジタン単独投与後と比較して、7.3%から 3.1%低下した。認められた低下は統計学的に有意であったが、ラスミジタンの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内に含まれており、曝露量の変化は臨床的に重要な意味をもたらすものではないと考えられた。

	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$
ラスミジタン	0.927 (0.881, 0.975)	0.967 (0.937, 0.998)	0.969 (0.939, 1.00)
M7	0.953 (0.914. 0.994)	0.985 (0.946, 1.03)	0.987 (0.947, 1.03)
M8	0.915 (0.876. 0.955)	0.970 (0.948. 0.992)	0.966 (0.947, 0.985)
(S,R)-M18	0.994 (0.964, 1.03)	0.987 (0.964, 1.01)	0.983 (0.961, 1.00)
(S,S)-M18	0.993 (0.951, 1.04)	0.974 (0.949, 0.999)	0.981 (0.960, 1.00)

- ラスミジタン 200 mg を単独投与後及びラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投与後の t_{max} の中央値の差［（ラスミジタン＋スマトリプタン）－（ラスミジタン＋プラセボ）］（90% CI）は以下であった。ラスミジタンの t_{max} の中央値の差（0.500 時間）は統計学的に有意であった。これはスマトリプタンの胃内容排出遅延作用の影響である可能性がある（Sakamoto 2012, Tack 2000）。代謝物 M8 及び M7 の t_{max} の中央値の差は統計学的に有意であったが、薬理学的に活性がないため、臨床的に重要ではないと考えられた。

	t_{max}	p-value
ラスミジタン	0.500 (0.500, 1.00)	0.0002
M7	0.500 (0, 1.00)	0.0199
M8	0.066 (0, 1.00)	0.0070
(S,R)-M18	0 (0, 0)	0.3216
(S,S)-M18	0 (-1.00, 1.00)	0.9270

- スマトリプタンの PK はこれまで報告されたもの（Nappi et al, 1994）と一致していた。スマトリプタン 100 mg を単独投与後及びラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg を併用投

与後の、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は以下であった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、スマトリプタン単独投与後と比較して、スマトリプタンの曝露量がわずかに（4%から 10%）増加した。この増加は統計学的に有意であったが、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲内であったため、臨床的に重要ではないと考えられた。

	C_{max}	$AUC_{(0\text{-}tlast)}$	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$
スマトリプタン	1.10 (1.01, 1.20)	1.05 (1.00, 1.10)	1.04 (1.00, 1.09)

- プラセボも含めいずれの治験薬投与後も血清クレアチニン値が増加した。スマトリプタン単独投与後の血清クレアチニン値の変動はプラセボ投与後と同様であった。ラスミジタンを単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、血清クレアチニン値は投与後 12 時間まで増加し、その後投与後 48 時間までにベースライン付近まで減少した。ラスミジタン単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタン併用投与後の血清クレアチニン値は、プラセボ投与後と比較して最大でそれぞれ 6.9 及び 7.6 µmol/L（0.078 及び 0.086 mg/dL）増加した。
- いずれの治験薬投与後もクレアチニン腎クリアランスが投与後 24 時間以降に増加し、投与後 32～40 時間で最大の増加がみられた。スマトリプタン単独投与後、いずれの測定時点でもプラセボ投与後と比較して統計学的に有意なクレアチニン腎クリアランスの変動は見られなかった。ラスミジタンを単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、投与後 0～24 時間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それぞれ 11% 及び 9%減少した。プラセボと比較した最大の減少は、ラスミジタンを単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後でそれぞれ 16%（0～6 時間）及び 14%（18～24 時間）であった。いずれも投与後 24 時間にプラセボ投与後と同様になり、投与後 24～48 時間ではプラセボと比較して違いはみられなかった。
- スマトリプタン単独投与後、ラスミジタン単独投与後、及びラスミジタンとスマトリプタン併用投与後のシスタチン C 値には、投与後 2 時間を除きいずれの測定時点でもプラセボ投与後と比較して有意な変化はなかった。投与後 2 時間にはプラセボ投与後のシスタチン C 値がベースラインから統計学的に有意に減少した（-0.03 mg/L、90% CI：-0.05、-0.01）が、その他の薬剤では統計学的に有意な変動はなかった。

安全性の結果

- 死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。
- 1 例が有害事象のために試験を中止した。本被験者は、投与期 1 に治験薬の初回投与（プラセボ）を受けたが、投与期 2 の投与前に白血球数及び好中球数が基準値を超えて減少したため、白血球減少症及び好中球減少症（いずれも軽度、治験薬との因果関係なし）として報告された。本被験者は、白血球減少症のために投与期 2 の投与をしなかった。白血球減少症及び好中球減少症のいずれも異常値の確認から 12 日後に治療なしで回復した。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、27.5%（11/40 例）であった。治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の重症度はすべて軽度であった。

- ラスミジタン単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタン併用投与後で、治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は同程度であった。プラセボ投与後、スマトリプタン単独投与後、ラスミジタン単独投与後、及びラスミジタンとスマトリプタン併用投与後（以下同順）の発現割合は、それぞれ 2.5%（1/40 例）、7.7%（3/39 例）、12.8%（5/39 例）、及び 15.4%（6/39 例）であった。
- 全体で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は、浮動性めまい（15.0%）、頭痛（10.0%）、及び悪心（5.0%）であった。ラスミジタン単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタン併用投与後に発現割合が高かった治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は、浮動性めまいであった（ラスミジタン単独投与後 12.8%、ラスミジタンとスマトリプタン併用投与後 7.7%）。治験薬との因果関係を否定できないと判断された、器官別大分類が心臓障害の TEAE は発現しなかった。
- 臨床検査値又は ECG のデータに、臨床的に重要な変動はなかった。

2.7.6.14.3 結論

- 平均最低脈拍数は、ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後に、スマトリプタン単独投与後と比較して統計学的に有意に減少したが、この減少は一時的なものであることから臨床的に重要であるとはみなされなかった。ラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後、平均最低脈拍数はラスミジタン単独投与後と比較して統計学的に有意な減少はみられなかった。
- 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 MAP 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ということが示された。
- スマトリプタンを単独投与後及びラスミジタンとスマトリプタンを併用投与後の、ラスミジタンとその代謝物及びスマトリプタンの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、臨床的に重要とみなされる薬物動態的相互作用は認められなかった。
- ラスミジタン 200 mg 単独投与及びラスミジタン 200 mg とスマトリプタン 100 mg の併用投与後の忍容性は良好であった。臨床検査値及び ECG データから安全性の問題は特定されなかった。
- ラスミジタン単独投与後、血清クレアチニン値がプラセボ投与後と比較して 6.9 µmol/L（0.078 mg/dL）増加し、クレアチニンクリアランスがプラセボ投与後と比較して 11%低下したが、同じ期間でシスタチン C 値は変化しなかった。これは、糸球体ろ過量が変化することなく、Multidrug and toxin extrusion（MATE）-1 が媒介するクレアチニン分泌をラスミジタンが阻害したことによる可能性がある。

【参考文献】

Sakamoto Y, Sekino Y, Yamada E, et al. Effect of sumatriptan on gastric emptying: a crossover study using the BreathID system. *World J Gastroenterol.* 2012;18(26):3415-3419.

Tack J, Coulie B, Wilmer A, Andrioli A, Janssens J. Influence of sumatriptan on gastric fundus tone and on the perception of gastric distension in man. *Gut.* 2000;46(4):468-473.

Nappi G, Sicuteri F, Byrne M, Roncolato M, Zerbini O. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol.* 1994;241(3):138-144.

2.7.6.15 H8H-MC-LAHT 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）をトピラマートと併用投与後の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する試験

2.7.6.15.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 10 月 16 日（最初の被験者の組み入れ日）～2017 年 12 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- 健康被験者を対象にラスミジタンとトピラマートを単回併用投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的：

- ラスミジタン単独投与後及びトピラマートとの併用投与後のラスミジタンの薬物動態（PK）を評価すること。
- トピラマート単独投与後及びラスミジタンとの併用投与後のトピラマートの PK を評価すること。

探索的目的：

- ラスミジタン単独投与後及びトピラマートとの併用投与後のラスミジタンの代謝物の PK を評価すること。

試験デザイン

本試験は、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、並行群間、プラセボ対照、固定順序試験であった。

被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、Day 16 のすべての評価が終了するまで入院した。Day 1 に治験薬（ラスミジタン 200 mg 又はプラセボ）を単回経口投与した。ウォッシュアウト期間の後、Day 3～13 にトピラマートを 50 mg まで 1 日 2 回、漸増投与した。Day 14 の朝にラスミジタン 200 mg 又はプラセボを最終のトピラマート用量（50 mg）と併用して単回経口投与した。

被験者数

計画例数：30 例（ラスミジタン及びトピラマート投与対プラセボ及びトピラマート投与が 2：1 の比）

無作為化例数：30 例（ラスミジタン及びトピラマート投与 20 例、プラセボ及びトピラマート投与 10 例）

治験薬投与例数：30 例（ラスミジタン及びトピラマート投与 20 例、プラセボ及びトピラマート投与 10 例）

完了例数：30 例（ラスミジタン及びトピラマート投与 20 例、プラセボ及びトピラマート投与 10 例）

診断及び主な選択基準

18～65 歳で Body Mass Index が 19.0～35.0 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法

- ラスミジタン：Day 1 及び 14 に 200 mg を 1 日 1 回経口投与
- トピラマート：以下を経口投与
  - Day 3 に 25 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回（25 mg/日）
  - Day 4～7 に 25 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回（50 mg/日）
  - Day 8～13 に 25 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回（100 mg/日）
  - Day 14 に 25 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回（50 mg/日）
- プラセボ：Day 1 及び 14 に 1 日 1 回経口投与

投与期間

ラスミジタン（又はプラセボ）：単回投与を 2 回（Day 1 及び 14）

トピラマート：12 日間（Day 3～14）

評価項目

＜安全性＞

有害事象、併用薬、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、身体所見及び神経学的検査。

＜薬物濃度測定＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物の血漿中濃度、並びにトピラマートの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析により、ラスミジタン及びその代謝物［M8, M7, (S,R)-M18 及び (S,S)-M18］の PK パラメータを算出した。

解析方法

＜安全性＞

臨床検査パラメータ及びバイタルサインデータは一覧に示し、記述統計量を用いて要約した。バイタルサイン平均値及びベースラインからの平均変化量は、投与順序ごとに経時的に示した。

C-SSRS 及び自傷行為に関する質問票によるデータを一覧に示した。

すべての有害事象を一覧に示した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）は、投与、重症度及び治験薬との関連性別に要約した。TEAE の頻度（有害事象件数、有害事象を発現した被験者数、及び有害事象を発現した被験者の割合）は、投与、器官別大分類及び基本語別に要約した。有害事象の要約及び頻度の一覧は、すべての因果関係、及び判断された治験薬との関連性について表示した。すべての重篤な有害事象を一覧に示すこととした。併用薬を一覧に示した。

＜薬物動態＞

ラスミジタン単独投与後の PK をトピラマートと併用投与後の PK と比較するため、対数変換した最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）及び 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-tlast)}$）を、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて評価した。投与群間の差は、対数変換値を元のスケールに逆変換した幾何平均値の比とその 90%信頼区間（CI）として示した。

トピラマートの定常状態の PK に対するラスミジタン単回投与の併用の影響を評価するため、同様の解析を実施し、トピラマート単独投与後（Day 13）とトピラマートとラスミジタンとの併用投与後（Day 14）の PK を比較した。解析には、対数変換した C_{max} 及び 0 時間から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）を評価した。

最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。観察された中央値に基づく差の中央値の推定値、90% CI 及び Wilcoxon 検定による p 値を計算した。

2.7.6.15.2 試験成績

被験者集団

30 例が無作為化され、全例が試験を完了した。

被験者の年齢は 22～64 歳、男性 29 名及び女性 1 名であった。

薬物動態の結果

- ラスミジタン 200 mg を単回経口投与後、ラスミジタンの t_{max} の中央値は投与後 2.00 時間（最小値～最大値：1.05～4 時間）であった。C_{max} に到達後、ラスミジタンの血漿中濃度は一相性に減少し、ラスミジタンの血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は約 4.80 時間であった。ラスミジタン代謝物の t_{max} の中央値は 2 時間（M8 及び M7）から 6 時間（[S,S]-M18 及び[S,R]-M18）の範囲であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 5.73 時間（M7）から 14.9 時間（M8）の範囲であった。
- ラスミジタンをトピラマートと併用投与後、ラスミジタンの C_{max}、$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$の幾何平均値は、ラスミジタンの単独投与後と比較してそれぞれ 9%、10%及び 10%増加した。C_{max}、$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 1.09（1.00、1.19）、1.10（1.03、1.17）及び 1.10（1.04、1.17）であった。90% CI の下限が

1 以上であり、統計学的有意差が認められたが、90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であり PK パラメータの変化は臨床的に重要でないと考えられた。

- ラスミジタン代謝物である M8 及び(S,R)-M18 の曝露量は、ラスミジタンとトピラマートとの併用投与後に減少した。C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、M8 についてそれぞれ 0.872（0.830、0.916）、0.833（0.806、0.860）、及び 0.831（0.808、0.855）であり、(S,R)-M18 についてそれぞれ 0.872（0.807、0.942）、0.813（0.745、0.888）、及び 0.800（0.736、0.868）であった。90% CI の上限が 1 未満であり、統計学的有意差が認められた。ラスミジタン代謝物である M7 及び(S,S)-M18 については、曝露量に統計学的に有意な変化は認められなかった。また、すべての代謝物の t_{max} の中央値について統計学的に有意な変化は認められなかった。
- ラスミジタンをトピラマートと併用投与後、トピラマートの C_{max} の最小二乗幾何平均値はトピラマートの単独投与後と比較して 2.9%減少し、AUC_{τ} の最小二乗幾何平均値は変化しなかった［C_{max} 及び AUC_{τ} の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.971（0.947、0.995）及び 1.00（0.984、1.02）］。C_{max} については、90% CI の上限が 1 未満であり、統計学的有意差が認められたが、AUC_{τ} については 90% CI が 1 を含んでおり、統計学的有意差は認められなかった。t_{max} の中央値について、投与間で統計学的有意差は認められなかった。

安全性の結果

- 死亡及び重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- TEAE の発現割合は以下であった。

Placebo	Lasmiditan	Topiramate alone	Topiramate + placebo	Topiramate + lasmiditan	All
30.0%（3/10 例）	45.0%（9/20 例）	23.3%（7/30 例）	20.0%（2/10 例）	45.0%（9/20 例）	60.0%（18/30 例）

- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は以下であった。

Placebo	Lasmiditan	Topiramate alone	Topiramate + placebo	Topiramate + lasmiditan	All
20.0%（2/10 例）	40.0%（8/20 例）	13.3%（4/30 例）	20.0%（2/10 例）	45.0%（9/20 例）	53.3%（16/30 例）

- TEAE の重症度はいずれも軽度であった。
- ラスミジタンの単独投与後及びラスミジタンとトピラマートとの併用投与後に最も多く発現した治験薬との因果関係を否定できない TEAE（器官別大分類）は神経系障害であり（ラスミジタンの単独投与後 40.0%、ラスミジタンとトピラマートとの併用投与後 40.0%）、報告された基本語は浮動性めまい、傾眠、錯感覚、注意力障害、鎮静）であった。
- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE の神経系障害（器官別大分類）の発現割合及び重症度に、ラスミジタンの単独投与後及びラスミジタンとトピラマートとの併用投与後の間で、大きな違いは認められなかった。

2.7.6.15.3 結論

- ラスミジタンを健康被験者に単独投与後及びトピラマートを 100 mg/日まで漸増して併用投与後の忍容性はいずれも良好であった。
- ラスミジタンをトピラマートと併用投与後、ラスミジタン又はトピラマートの PK において、いくつかのパラメータで統計学的に有意な変化が認められたものの、すべての PK パラメータについて最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲内であったため、臨床的に重要と考えられる変化ではないと考えられた。

2.7.6.16 H8H-MC-LAHE 試験（参考資料）

標題

ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）を反復漸増投与後の安全性、忍容性、薬物動態及び薬物相互作用を評価する試験

2.7.6.16.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 8 月 15 日（最初の被験者の組入れ日）～2018 年 1 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

健康被験者にラスミジタン 200 及び 400 mg を反復投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

副次目的：

- 反復投与後のラスミジタン及びその代謝物の薬物動態（PK）を評価すること。
- ラスミジタンを反復投与後のチトクローム P450（CYP）1A2、CYP2C9 及び CYP3A の活性に対する影響を評価すること。
- ラスミジタンを 1 日 1 回投与後に退薬症状が生じる可能性について評価すること。

探索的目的

- CYP3A 誘導の指標として、尿中に排泄される 6-β-ヒドロキシコルチゾール（6-βOHC）と血漿中コルチゾールの濃度比を、ラスミジタン 200 及び 400 mg の 7 日間の投与前後に評価すること。
- ラスミジタンを反復投与後の尿中代謝物プロファイルを明らかにすること。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、反復漸増投与試験であった。被験者は以下の 2 コホートのうちいずれかに組み入れられた。

コホート 1

ラスミジタン及びその代謝物の CYP 活性への影響を評価するため、ラスミジタンを 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）と併用したときの CYP 基質の PK を評価した。

- 被験者は Day -4 に実施医療機関に入院し、薬剤カクテルを Day -3 に経口投与された。
- Day 1～7 にラスミジタン 200 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与された。Day 7

には薬剤カクテルをラスミジタン 200 mg 又はプラセボと併用して再投与された。

コホート 2

- 被験者は Day -1 に実施医療機関に入院した。
- Day 1～7 にラスミジタン 400 mg 又はプラセボのいずれかを 1 日 1 回経口投与された。

被験者数

コホート 1

計画例数：40 例（ラスミジタン 200 mg 投与とプラセボ投与の比を 7：3）

無作為化例数：40 例（ラスミジタン 200 mg 投与 28 例、プラセボ投与 12 例）

投与例数：40 例（ラスミジタン 200 mg 投与 28 例、プラセボ投与 12 例）

完了例数：38 例（ラスミジタン 200 mg 投与 27 例、プラセボ投与 11 例）

コホート 2

計画例数：30 例（ラスミジタン 400 mg 投与とプラセボ投与の比を 1：1）

無作為化例数：30 例（ラスミジタン 400 mg 投与 15 例、プラセボ投与 15 例）

投与例数：30 例（ラスミジタン 400 mg 投与 15 例、プラセボ投与 15 例）

完了例数：28 例（ラスミジタン 400 mg 投与 14 例、プラセボ投与 14 例）

主な選択基準

18～65 歳の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物［M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］の血漿中濃度を、バリデートされた液体抽出法を用いて測定した。

コホート 1 では、バリデートされた液体クロマトグラフータンデム型質量分析法（LC/MS/MS）を用いてミダゾラム、トルブタミド及びカフェインの血漿中濃度を測定した。

0～24 時間尿を採取し、バリデートされた LC/MS/MS を用いてラスミジタンの尿中代謝物を同定した。

尿中 6-βOHC 濃度及び血漿中コルチゾール濃度を解析するために、それぞれ 0～24 時間尿及び血液検体を採取した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物の PK パラメータを算出した。ノンコンパートメント解析によりミダゾラム、トルブタミド及びカフェインの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire（ベンゾジアゼピン退薬症状質問票）を Day 2 から Day 21 まで記録した。Penn Physician Withdrawal Checklist のスコアの記録を Day 7 の投与前に完了させ、その後フォローアップした。

＜安全性＞

有害事象、併用薬、血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、Self Harm Supplement のスコア

解析方法

＜薬物動態＞

ラスミジタン及びその代謝物のトラフ濃度について、視覚的及び記述的評価を行い、定常状態の到達を評価した。ミダゾラム、トルブタミド及びカフェインの最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）を対数変換し、治療を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。治療間の差を逆変換して最小二乗幾何平均値の比及びその 90%信頼区間（CI）を示した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は Wilcoxon の符号付き順位検定により解析した。中央値の差とその 90% CI の推定値及び Wilcoxon 検定の p 値を算出した。ラスミジタン 200 mg 群及び 400 mg 群の PK パラメータ［C_{max} 及び 0 時間から投与間隔時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）］の対数変換値の解析には、治療を固定効果とした ANOVA モデルを用い、各用量群の最小二乗平均値及び 90% CI を算出した。これらの値を逆変換して、2 用量間の最小二乗幾何平均値の比の点推定値及び 90% CI を算出した。

＜薬力学＞

ベンゾジアゼピン退薬症状質問票及び Penn Physician Withdrawal Checklist のスコアの一覧表を作成し、コホート及び投与群ごとに要約した。得られたデータに基づき、各時点の合計スコアの平均値を各コホートの投与群ごとに求め、各コホートの各評価時点でラスミジタン群とプラセボ群とを t 検定により比較した。両コホートについて、Day 1 及び 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）の比を算出した。

＜安全性＞

標準的な記述統計量を用いて臨床検査値及びバイタルサインデータの一覧表を作成し、要約した。併用薬の一覧表を作成した。すべての有害事象の一覧表を作成した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）について、コホート、投与群、重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約した。TEAE の発現割合について、コホート、投与群ごとに、器官別大分類及び基本語を用いて要約した。治験薬との因果関係を問わない TEAE 及び治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の要約表及び頻度表を作成した。すべての重篤な有害事象（SAE）について一覧表を作成した。

C-SSRS 及び Self Harm Supplement のスコアについて一覧表を作成した。

2.7.6.16.2 試験成績

被験者集団

健康被験者 70 例（男性 40 例、女性 30 例）が本治験に参加した。被験者の年齢は 20～63 歳であった。66 例が治験を完了し、4 例は以下の理由により治験を完了しなかった。

コホート 1

- 被験者都合 1 例（ラスミジタン 200 mg を Day 6 に投与後）
- 有害事象 1 例（毛包炎、プラセボを Day 1 に投与後）

コホート 2

- 被験者都合 1 例（プラセボを Day 1 に投与後）
- 有害事象 1 例（結節性調律、ラスミジタン 400 mg を Day 1 に投与後）

薬物動態の結果

- ラスミジタン 200 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与後、Day 1 及び Day 7 の血漿中ラスミジタン濃度の t_{max} の中央値は 2 時間であった（最小値~最大値：0.5～4 時間）。血漿中ラスミジタン濃度は、C_{max} に達した後一相性に低下し、Day 1 及び Day 7 の $t_{1/2}$ の幾何平均値は 200 及び 400 mg を投与後のいずれも約 4 時間であった（最小値～最大値：3.2～5.3 時間）。ラスミジタン 200 及び 400 mg 単剤投与後の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何平均値はほぼ用量比例的に増加した。代謝物の t_{max} は 2～6.02 時間であった。血漿中代謝物濃度は C_{max} に達した後一相性に低下した。$t_{1/2}$ の幾何平均値が約 5～6 時間であった M7 を除き、代謝物の $t_{1/2}$ は、ほとんどの被験者で $t_{1/2}$ の 2 倍未満の時間間隔で評価された値であったため、データの解釈には注意が必要である。
- ラスミジタン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、Day 7 にミダゾラムを単回投与後の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値は、Day -3 の値と比較してそれぞれ 11.8%、2.7%及び 2.9%減少した。Day -3 と Day 7 の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.882（0.827、0.941）、0.973（0.907、1.04）、及び 0.971（0.906、1.04）であった。ミダゾラムの C_{max} の 90% CI の上限が 1 未満であり、統計学的有意差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$に統計学的に有意な変化は認められなかった。
- ラスミジタン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、Day 7 にトルブタミドを単回投与後の C_{max} の幾何平均値は Day -3 の値と比較して 6.9%低下した。$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値は、Day -3 の値と比較してそれぞれ 3%及び 5%増加した。Day -3 と Day 7 の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.931（0.897、0.965）、1.03（0.999、1.06）、及び 1.05（1.01、1.08）であった。トルブタミドの C_{max} の 90% CI の上限が 1 未満、$AUC_{(0\text{-}\infty)}$の 90% CI の下限が 1 超であり、統計学的有意差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。$AUC_{(0\text{-}tlast)}$に統計学的に有意な変化は認められなかった。
- ラスミジタン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、Day 7 にカフェインを単回投与後の C_{max} の幾何平均値は Day -3 の値と比較して 9.8%低下した。$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}\infty)}$の幾何平均値は、Day -3 の値と比較していずれも 5%増加した。Day -3 と Day 7 の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$、及び

$AUC_{(0-\infty)}$の最小二乗幾何平均値の比（90% CI）は、それぞれ 0.902（0.865、0.941）、1.05（0.982、1.12）、及び 1.05（0.989、1.12）であった。カフェインの C_{max} の 90% CI の上限が 1 未満であり、統計学的有意差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。$AUC_{(0-tlast)}$及び $AUC_{(0-\infty)}$に統計学的に有意な変化は認められなかった。

- 蓄尿試料を用いてラスミジタンの代謝物を評価した結果、ラスミジタン及び 18 種類の代謝物の存在が確認された。ラスミジタンの単回及び反復投与後、男性及び女性の尿中で最も大きなピークが認められたのは代謝物 M8 であった。いずれの試料でもラスミジタン及び代謝物 M1（ラスミジタンの N-脱メチル体）のピークは小さく、その他の代謝物は微量に検出された。
- ラスミジタン 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与後に薬剤カクテルを投与後、血漿中コルチゾールに対する尿中 6-βOHC の濃度比は、Day 1 のプラセボ又はラスミジタン投与後からほとんど変化しなかった。

血漿中コルチゾールに対する尿中 6-βOHC 濃度の幾何平均値の比

	Day 1	**Day 7**
プラセボ＋薬剤カクテル （薬剤カクテルは Day 7 のみ）	0.6509 （SD: 0.3267、 Max: 1.339、Min: 0.289）	0.6991 （SD: 0.4003、 Max: 1.502、Min: 0.329）
ラスミジタン 200 mg＋薬剤カクテル （薬剤カクテルは Day 7 のみ）	0.6905 （SD: 0.5272、 Max: 3.183、Min: 0.221）	0.6625 （SD: 0.3447、 Max: 1.656、Min 0.200）

*SD: 標準偏差、Max: 最大値、Min: 最小値

- ラスミジタン 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与後、血漿中コルチゾールに対する尿中 6-βOHC の濃度比は、Day 1 のプラセボ又はラスミジタン投与後からいずれも増加した。しかし、Day 7 の濃度比の変動係数はプラセボ及びラスミジタン投与後でそれぞれ 82%及び 53%であり、濃度比の増加はばらつきによるものと考えられた。

血漿中コルチゾールに対する尿中 6-βOHC 濃度の幾何平均値の比

	Day 1	**Day 7**
プラセボ	0.7816 （SD: 0.4244、 Max: 1.865、Min: 0.355）	0.9335 （SD: 0.9667、 Max: 4.247、Min: 0.203）
ラスミジタン 400 mg	0.6585 （SD: 0.3917、 Max: 1.506、Min: 0.236）	0.9482 （SD: 0.5805、 Max: 2.620、Min: 0.427）

*SD: 標準偏差、Max: 最大値、Min: 最小値

薬力学の結果

- ベンゾジアゼピン退薬症状質問票に、臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。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投与群間で統計的に有意な変化はなく、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上の懸念は生

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 スコアに、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。

安全性の結果

- 死亡及び SAE は発現しなかった。
- 2 例が有害事象により治験を中止し、このうち 1 例（結節性調律、軽度）は治験薬（ラスミジタン 400 mg）との因果関係を否定できないと判断された。
- TEAE の発現割合は、全体的にコホート 1（ラスミジタン 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与）でコホート 2（ラスミジタン 400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与）よりも高かった。TEAE の発現割合は、コホート 1 及びコホート 2（以下同順）でそれぞれ 55.0%（22/40 例）及び 30.0%（9/30 例）であった。治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、それぞれ 35.0%（14/40 例）及び 20.0%（6/30 例）であった。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、コホート 1 及びコホート 2 のいずれも、ラスミジタン投与後（42.9%、26.7%）でプラセボ投与後（8.3%、13.3%）よりも高かった。
- コホート 1 及びコホート 2 で最も発現割合が高かった治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（器官別大分類）は神経系障害であった（25.0%、13.3%）。最も発現割合が高かった治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は浮動性めまいであった（15.0%、10.0%）。その他で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は、コホート 1 で眼痛（5.0%）、疲労（10.0%）、振戦（7.5%）、コホート 2 で多幸気分（6.7%）であった。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の重症度はいずれも軽度であった。
- コホート 1 でラスミジタン 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与後、ラスミジタン投与後でプラセボ投与後より臥位脈拍数が低下した（第 5.3.3.4.5 項 LAHE 試験 CSR Figure LAHE.8.1 及び Figure LAHE.8.5）。低下量は投与後 3 時間で最大であり、Day 1 及び Day 7 の低下量はラスミジタン投与後でそれぞれ 10.1 及び 9.0 bpm、プラセボ投与後でそれぞれ 3.8 及び 0.9 bpm あった。同様にラスミジタン投与後でプラセボ投与後より立位脈拍数が低下した（第 5.3.3.4.5 項 LAHE 試験 CSR Figure LAHE.8.2 及び Figure LAHE.8.6）。低下量は投与後 2 時間で最大であり、Day 1 及び Day 7 の低下量はラスミジタン投与後でそれぞれ 11.5 及び 12.1 bpm であった。プラセボ投与後には立位脈拍数は低下しなかった。
- コホート 2 でラスミジタン 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与後でプラセボ投与後より臥位脈拍数が低下した（第 5.3.3.4.5 項 LAHE 試験 CSR Figure LAHE.8.3 及び Figure LAHE.8.7）。臥位脈拍数の Day 1 及び Day 7 の低下量は、投与後 2.5 時間で最大であり、ラスミジタン投与後でそれぞれ 12.1 及び 8.1 bpm、プラセボ投与後でそれぞれ 7.9 及び 6.0 bpm あった。同様にラスミジタン投与後でプラセボ投与後より立位脈拍数が低下した（第 5.3.3.4.5 項 LAHE 試験 CSR Figure LAHE.8.4 及び Figure LAHE.8.8）。立位脈拍数の Day 1 及び Day 7 の低下量は、それぞ

れラスミジタン投与後 2 時間及び 1 時間で最大であり、11.7 及び 8.4 bpm であった。また、プラセボ投与後はいずれも投与後 2 時間で最大であり、それぞれ 3.7 及び 1.5 bpm であった。

- C-SSRS に臨床的に重要な安全性上の懸念は認められなかった。
- ECG データに臨床的に重要な変動は認められなかった。立位脈拍数、収縮期及び拡張期血圧に、用量に依存した変動、もしくは臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.16.3 結論

- 健康被験者にラスミジタン 200 及 400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与後の忍容性は良好であり、有害事象、臨床検査及び ECG データの評価の結果、新たな安全性上の問題は特定されなかった。
- ベンゾジアゼピン退薬症状質問票及び Penn Physician Withdrawal Checklist スコアを評価した結果、退薬症状を示唆する結果は得られなかった。
- ラスミジタン 200 及び 400 mg を 1 日 1 回単回及び 1 日 1 回 7 日間投与後、t_{max} の中央値は 2 時間であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は約 4 時間であった。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。
- ラスミジタンの代謝物の血漿中濃度推移は、未変化体のそれと概ね類似した推移を示し、t_{max} の中央値は 2～6 時間であった。血漿中代謝物濃度は C_{max} に達した後一相性に低下した。
- ラスミジタン 200 mg を 1 日 1 回 7 日間投与による、ミダゾラム、トルブタミド、及びカフェインの PK に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。ラスミジタン投与前とラスミジタン投与後の、これらの CYP 基質の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均値の比の 90% CI は、いずれも 0.8～1.25 の範囲内であった。
- ラスミジタンの 1 日 1 回 7 日間投与後、CYP3A、CYP2C9 又は CYP1A2 は誘導されないと考えられた。コルチゾールの分析結果から、ラスミジタンは CYP3A を誘導しないと考えられた。
- 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しても、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。

2.7.6.17 H8H-CD-LAHG 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象に運転能力に対するラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の影響を運転シミュレータで評価する第 1 相、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、5 期クロスオーバー試験

2.7.6.17.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（カナダ）

試験実施期間

2017 年 1 月 16 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 6 月 8 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の投与が自動車の運転シミュレータで評価する運転能力に及ぼす影響を、Cognitive Research Corporation Driving Simulator（CRCDS）-MiniSim を用いた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：SDLP）により測定し、プラセボ及び陽性対照（アルプラゾラム 1.0 mg）と比較して評価すること。

副次目的：

運転シミュレータで評価する運転能力に関するその他の評価項目（評価項目の項参照）、Divided attention（DA）、CogScreen Symbol Digit Coding（SDC、脳の認知機能検査）、及び自己申告による評価項目について、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の影響をプラセボ及び陽性対照（アルプラゾラム 1.0 mg）と比較すること。

試験デザイン

本試験は、無作為化、単回投与、被験者及び治験担当医師盲検、実薬及びプラセボ対照、ラテン方格法で被験者を 10 の投与順序に無作為化した 5 期クロスオーバー試験であった。

- 被験者は以下の 10 の投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けられ、5 期のいずれかで A～E の治験薬を単回経口投与された。
  - A：ラスミジタン 50 mg
  - B：ラスミジタン 100 mg
  - C：ラスミジタン 200 mg
  - D：アルプラゾラム 1.0 mg（評価項目の感度を担保するために含めた）
  - E：プラセボ

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4	Period 5
1	A	B	E	C	D
2	B	C	A	D	E
3	C	D	B	E	A
4	D	E	C	A	B
5	E	A	D	B	C
6	D	C	E	B	A
7	E	D	A	C	B
8	A	E	B	D	C
9	B	A	C	E	D
10	C	B	D	A	E

- 被験者は各投与期に、実施医療機関で治験薬を投与された。
- 各投与期の間には 5 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。
- 被験者はシミュレータ酔いについての無作為化前スクリーニングを Day 1 の 28 日前までに受け、その後運転シミュレータ及び認知検査を適切に行うための標準化されたトレーニングを Day 1 の 21 日前までに完了させた。

Period 1 →	Washout 1 →	Period 2 →	Washout 2 →	Period 3 →	Washout 3 →	Period 4 →	Washout 4 →	Period 5 →	EOS
Day 1	Days 2-6	Day 7	Days 8-13	Day 14	Days 15-20	Day 21	Days 22-27	Day 28	Day 35

各投与期

- 第 2 期以降、被験者は各投与日の前日に実施医療機関に再入院し、午後に運転シミュレータ及び認知検査を適切に行うための再トレーニングを終了した。
- 被験者は投与日（Day 1、7、14、21 及び 28）に、無作為化された投与順に従って割り当てられた治験薬を投与された。
- 投与後約 85 分以内に、被験者は CogScreen SDC テスト及びカロリンスカ眠気尺度（KSS）評価を実施し、安全運転に対する自己認識を示した。
- 投与後約 90 分（1.5 時間）に CRCDS-MiniSim を用いた Country Vigilance-Divided Attention（CVDA）運転シナリオを実施した。運転シナリオが終了すると、被験者のモチベーションと運転能力に対する自己評価を評価するために視覚的アナログ尺度（VAS）が実施された。
- 被験者は投与後約 24 時間で実施医療機関から退院した。

被験者数

無作為化例数：90 例

治験薬投与例数：90 例

完了例数：84 例

主な選択基準

21～50 歳で Body Mass Index（BMI）が 18～32 kg/m^2 であり、有効な運転免許を有し、シミュレータ酔いに関する質問票でシミュレータ酔いを示さず、規則的な睡眠パターンを有し、エプワース眠気尺度スコアが 10 未満である、健康な現役ドライバー。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜薬力学＞

- CRCDS-MiniSim を用いた以下の項目
  - SDLP
  - 運転シミュレータの運転能力に関するその他の評価項目
    - 速度逸脱
    - 車線からの超過
    - 車体の車線からのずれ及び速度の制御
    - コーナリング
    - 衝突
- SDC
- 以下の自己申告による評価項目
  - KSS
  - 安全運転に対する自己認識に関する質問
  - VAS を用いて測定した自己申告による意欲及び評価
- 単回投与後の血漿中ラスミジタン濃度と運転能力との関連性

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ラスミジタン投与前及び投与後 155 分の血漿中ラスミジタン濃度を測定した。

＜安全性＞

有害事象、バイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図（ECG）、妊娠検査、身体検査、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

解析方法

＜解析対象集団＞

PK 解析対象集団を評価可能な PK データを有するすべての被験者とした。不完全な PK データ（例えば、1 つの投与期のデータが欠失している）を有する被験者を一覧に示し、要約統計には含めなかった。Intent-to-Treat（ITT）集団は無作為化され治験薬（ラスミジタン、アルプラゾラム、又はプラセボ）を投与されたすべての被験者を対象とし、薬力学解析の解析対象集団とした。治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とし、全ての人口統計学的特性及び安全性解析に用いた。

＜薬力学＞

主要評価項目である SDLP は、投与順序、投与期、投与を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて解析した。分散成分共分散構造を使用し、Kenward-

Roger の方法を用いて自由度を調整した。副次評価項目も同様に評価したが、車線からの超過は、解析前に ln(x+1)として対数変換した。運転への準備に関する対比較を McNemar 検定を用いて解析した。

主要及び副次評価項目について、以下について平均の差のペアワイズ比較（仮説検定）及び差の 95%信頼区間（CI）を示した。

1. ラスミジタン 50 mg 対プラセボ
2. ラスミジタン 100 mg 対プラセボ
3. ラスミジタン 200 mg 対プラセボ
4. アルプラゾラム 1.0 mg 対プラセボ
5. ラスミジタン 50 mg 対アルプラゾラム 1.0 mg
6. ラスミジタン 100 mg 対アルプラゾラム 1.0 mg
7. ラスミジタン 200 mg 対アルプラゾラム 1.0 mg

さらに、SDLP の被験者内の差が絶対値で 4.4 cm（CRCDS-MiniSim に関して、プラ セボと血中アルコール濃度 0.05%の間で過去に特定された SDLP の変化）より大きい対は、McNemar 検定を用いて比較した。また、SDLP の被験者内の差の対を、対称性に対する maximally-selected McNemar 検定（Laska et al., 2012）を用いて検定した。

SDLP の各評価時点及び治療ごとの要約統計量を示した。投与及び試験日ごとの被験者内差異のスコアのヒストグラム及び散布図を示した。運転シミュレータのデータの一覧を示した。

＜薬物動態＞

ラスミジタンのみについて血漿サンプルを測定した。ラスミジタン単回投与 155 分後の血漿中濃度と、主要評価項目及び主要な副次評価項目との関連性を評価した。

＜安全性＞

有害事象の発現割合を、器官別大分類及び基本語並びに投与別に要約した。有害事象を重症度別及び治験薬との因果関係別に要約した。重篤な有害事象（SAE）を集計した。身体検査、ECG 及びバイタルサインを要約した。ECG の結果を、正常、臨床的に重要な異常、及び臨床的に重要ではない異常に分類した。血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査結果を、正常範囲と比較して分類した。各パラメータのベースラインから投与後の各時点での変化量を示した。有害事象、臨床検査値、ECG、バイタルサイン及び身体検査を含むすべての安全性情報の一覧及び要約を示した。

2.7.6.17.2 試験成績

被験者集団

90 例（男性 44 例、女性 46 例）が無作為化され、84 例（93.3%）が試験を完了した。試験を完了しなかった 6 例の内訳は、有害事象 1 例（関節脱臼）、その他（服薬不遵守）1 例、治験実施計画書違反 2 例（いずれも尿中コカイン陽性）、被験者都合 2 例であった。

被験者の年齢の平均は 34.9 歳（最年少 22 歳、最高齢 49 歳）、93.3%が白人であり、BMI の平均は 25.219 kg/m^2 であった。

薬力学の結果

車体の車線からのずれの標準偏差（SDLP）

- 陽性対照であるアルプラゾラム 1.0 mg 投与後、SDLP（95% CI）のプラセボ投与後との差は、22.71 cm（20.23、25.18 cm）であった（p<0.001）。この増加量の 95% CI の上限が 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 の平均変化を反映している）を超えた。SDLP の被験者内の差の対は、各時点で 0 に関して非対称であり、アルプラゾラム 1.0 mg 投与後に運転能力が悪化した被験者の方が、改善した被験者よりも統計学的に有意に多かった。
- ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 投与後の SDLP（95% CI）のプラセボ投与後との差は、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）であった（いずれも p<0.001）。いずれの用量を投与後も増加量の 95% CI の上限が 4.4 cm を超えることから、この増加は臨床的に意味があると判断された。SDLP の被験者内の差の対は、いずれの用量を投与後も各時点で 0 に関して非対称であり、ラスミジタン投与後に運転能力が悪化した被験者の方が、改善した被験者よりも統計学的に有意に多かった。
- ラスミジタン 50 及び 100 mg 投与後の SDLP（95% CI）のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後との差は、それぞれ-12.85 cm（-15.32、-10.38 cm）及び-7.36 cm（-9.84、-4.88 cm）であった（いずれも p<0.001）。ラスミジタン 200 mg 投与後の SDLP（95% CI）のアルプラゾラム 1.0 mg 投与後との差は-1.65 cm（-4.11、0.82 cm）であったが、統計学的に有意ではなかった。
- ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を投与後の血漿中ラスミジタン濃度の対数変換値と主要評価項目（SDLP）又は主要な副次評価項目との間に関連性は認められなかった。

その他の評価項目

車線からの超過、速度逸脱やその他の評価項目、及び分割的注意の試験の結果、運転能力に対するラスミジタンの用量依存的な影響が示された。ラスミジタン 50、100、及び 200 mg 投与後、プラセボ投与後と比較してこれらの項目について運転能力の悪化が示された。しかし、アルプラゾラム 1.0 mg 投与後と比較して運転能力の悪化は示されなかった。

ラスミジタン 50、100 及び 200 mg を単回投与後、t_{max} 付近の投与後約 2.5 時間での血漿中ラスミジタン濃度の幾何平均はそれぞれ、80.0、171 及び 346 ng/mL であった。

安全性の結果

- 試験期間中に死亡は認められなかった。
- SAE として、プラセボ投与後 1 例に小脳血腫が報告された。同被験者はその前に 3 回のラスミジタン及びアルプラゾラムの投与をすべて受けていた。本事象は、治験薬との因果関係は否定され、治験終了時に回復していた。Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.17-1 に示す。
- 1 例がラスミジタン 200 mg 投与 3 日後に中等度の関節脱臼を発現し、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。

- Treatment-emergent adverse event（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、並びにアルプラゾラム 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 TEAE の器官別大分類は、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。
- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE は、全体で 97.8%に認められた。それぞれの薬剤投与後に発現した治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、17.6、43.7、60.5、75.3 及び 87.1%であった。
- TEAE の重症度は、軽度が 439 件、中等度が 46 件、高度が 2 件であった。高度の事象は小脳血腫（SAE、プラセボ投与後）及び膀胱痛であった。膀胱痛は第 5 期のアルプラゾラム投与後 58.43 時間で認められた。本被験者は、その前に 3 用量のラスミジタン及びプラセボの投与をすべて受けていた。
- バイタルサインにおける臨床的に重要な変動は認められなかった。
- コカインの尿中薬物スクリーニング陽性が 2 例で認められ、試験を中止した。その他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。
- 臨床的に重要な ECG の変動は認められなかった。

2.7.6.17.3 結論

運転シミュレータの運転能力を、感度、運転能力、覚醒及び注意力の客観的指標によりラスミジタン投与 90 分後に計測した。この結果、ラスミジタンは運転シミュレータの運転能力に対する影響があることがわかった。

【参考文献】

Laska E, Meisner M, Wanderling J. A maximally selected test of symmetry about zero. *Stat Med.* 2012;31(26):3178-3191.

2.7.6.18 H8H-CD-LAHP 試験（評価資料）

標題

健康被験者を対象に、2 用量のラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）（100 及び 400 mg）を経口投与後の心臓の脱分極及び再分極持続時間並びにその他の心臓安全性パラメータに対する影響を、モキシフロキサシン（400 mg）及びプラセボ投与後と比較検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験

2.7.6.18.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（ドイツ）

試験実施期間

2011 年 9 月 16 日（最初の被験者の組入れ日）～2011 年 12 月 20 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

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）で投与後の心臓の脱分極及び再分極持続時間に対する影響を、Fridericia 法を用いた補正 QT（QTcF）間隔を指標として、プラセボ投与と比較すること。

副次目的：

- ラスミジタン（治療用量及び治療用量を上回る用量）投与が個体ごとの補正係数を用いた QT 間隔（QTcI）に与える影響をプラセボ投与と比較検討すること。
- その他の心臓に関するパラメータ［RR 間隔、心拍数（HR）、QRS 間隔及び PR 間隔］に対するラスミジタンの影響を検討すること。
- 認定心臓専門医の評価により、心電図の波形パラメータに対するラスミジタンの影響を検討すること。
- QTcF 間隔及び QTcI 間隔を用いて、心臓の脱分極及び再分極持続時間に対するモキシフロキサシン投与の影響をプラセボ投与と比較することにより本試験の分析感度を評価すること。
- ラスミジタン及びモキシフロキサシンの薬物動態（PK）を解析すること。
- ラスミジタンの血漿中濃度と、QTcF 間隔、QTcI 間隔、RR 間隔及び HR のベースラインからの変化量との関連性を検討すること。
- ラスミジタン 100 及び 400 mg を単回経口投与後の安全性及び忍容性を評価すること。

試験デザイン

本試験は、無作為化、ダブルダミー、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験であった。

- 被験者は、4 つの投与期間に、以下の 4 種類の治験薬を無作為化された投与順序に従って単回経口投与された。

A：ラスミジタン 100 mg	ラスミジタン 50 mg 錠×2 ラスミジタン錠のプラセボ×6 モキシフロキサシン錠のプラセボ×1
B：ラスミジタン 400 mg	ラスミジタン 50 mg 錠×8 モキシフロキサシン錠のプラセボ×1
C：プラセボ	ラスミジタン錠のプラセボ×8 モキシフロキサシン錠のプラセボ×1
D：モキシフロキサシン 400 mg	ラスミジタン錠のプラセボ×8 モキシフロキサシン錠×1

- 各投与期の Day -1 に、24 時間ベースライン評価を実施した。Day 1 に治験薬を単回投与後、試験評価項目を検討した。
- 各投与期の間には、7～14 日間のウォッシュアウト期間を設けた。
- スクリーニング期間を 19 日、試験期間を最長 46 日、追跡調査期間を最終投与後 7～10 日とした。全治験期間は最長 75 日であった。

被験者数

計画例数：56 例（40%以上を女性とする）
無作為化例数：56 例（男性 29 例、女性 27 例）
治験薬投与例数：56 例（男性 29 例、女性 27 例）
完了例数：51 例（男性 26 例、女性 25 例）

診断及び主な選択基準

18～60 歳で Body Mass Index が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康な男女

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜薬力学＞

主要評価項目：

すべての評価時点での、ベースラインによる調整後の QTcF 間隔の平均値のラスミジタン 100 mg 投与後とプラセボ投与後の差（ΔΔQTcF）

副次評価項目：

- すべての評価時点での、ベースラインによる調整後 QTcF 間隔の平均値のラスミジタン 400 mg 投与後とプラセボ投与後の差（ΔΔQTcF）
- すべての評価時点での、ベースラインによる調整後 QTcI 間隔の平均値のラスミジタン 100 及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の差（ΔΔQTcI）
- ベースラインによる調整後 RR 間隔、HR、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 法を用いた補正 QT 間隔（QTcB）のラスミジタン投与とプラセボ投与後の差

- T/U 波の形態を含む心電図異常の発現割合及び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後の差
- すべての評価時点での、ベースラインによる調整後 QTcF 間隔及び QTcI 間隔の平均値のモキシフロキサシン投与後とプラセボ投与後の差（ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcI）

＜薬物濃度＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びモキシフロキサシンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びモキシフロキサシンについて PK パラメータを算出した。

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図（ECG）

解析方法

＜解析対象集団＞

治験薬を少なくとも 1 回投与され、安全性評価をされた被験者集団を安全性解析対象集団とし、安全性の評価に用いた。安全性解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のない被験者集団を per protocol 集団とし、主要評価項目の解析に用いた。すべての薬力学解析に本集団を用いた。

＜主要目的＞

ベースライン、期間、治験薬（用法用量）及び時点を固定効果、被験者をランダム効果として含め、「時点と期間」及び「時点と治験薬」を交互作用項とした繰り返し測定値に関する ANOVA（Analysis of Variance）モデルを用いて、第 1 種の過誤を制御した規定の段階的検定手順により解析した。

＜副次目的＞

医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E14 に従い、陽性対照のモキシフロキサシンが QTcF 間隔の平均値に対し 5 msec 以上の影響をもたらすとした。これは、Day 1 投与後の各時点で対応する信頼限界を算出することで評価した。分析感度を求めるため、3 つの規定時点（投与後 2、3 及び 4 時間）でモキシフロキサシンとプラセボとの QTcF 間隔の平均値の差を解析した。主要目的のモデルと同一のモデルを用いた。また、多重検定に関する第 1 種の過誤率を Hochberg の方法を適用して調整した。

探索的解析として、性別を共変量として追加して主要解析と同一の繰り返し測定値に関する ANCOVA（Analysis of Covariance）モデルを用いて、ベースラインによる調整後 QTcF 間隔の推定値のラスミジタン 100 又は 400 mg 投与後とプラセボ投与後との差を算出し比較した。

また、すべての時点での絶対 QT 間隔、QTcB 間隔、QTcI 間隔、RR 間隔及び HR を主要解析と同一のモデルを用いて解析し、被験薬とプラセボの差の最小二乗平均値及び片側 95%信頼区間（CI）を算出した。

すべての心電図パラメータを記述的に示した。形態異常（T 波、U 波及びその他の潜在的変化）の発現割合を表に示した。QT 間隔延長の絶対値及びベースラインからの変化量を、性別ごと、治験薬ごとに発現割合表に示した。

ラスミジタンの PK パラメータ及び血漿中濃度を記述統計量を用いて要約した。

血漿中ラスミジタン濃度と ΔΔQTcF 間隔及び ΔΔQTcI 間隔との関連性を散布図に示し、線形回帰分析及び混合効果モデルを用いて解析した。安全性評価項目の結果を記述的に要約した。

2.7.6.18.2 試験成績

被験者集団

56 例（男性 29 例、女性 27 例）が無作為化され、51 例が試験を完了した。試験を完了しなかった 5 例の内訳は、薬物（テトラヒドロカンナビノール）反応陽性 1 例、アルコール検査陽性 3 例、及び被験者都合 1 例であった。

薬力学の結果

ICH E14 ガイドラインに従い、薬剤の補正 QT（QTc）間隔への時間を一致させた平均効果の最大値（ラスミジタン投与後とプラセボ投与後との時間を一致させた平均値の差）に対する片側 95% CI の上限が 10 msec 未満であったときに、QT/QTc 評価を陰性とした。

当初の CSR（第 [redacted] 版）では、治験実施計画書で定めた、時間を一致させたベースラインではなく、すべての Day -1 の値の平均値がベースラインとして使用された。CSR 改訂版（第 [redacted] 版）には、統計解析計画書（SAP）で規定した解析の結果を示した。本解析は、ΔQTcF＝又は ΔQTcI＝期間＋治験薬＋時点＋期間*時点＋治験薬*時点としたモデルを用いて実施した。本解析ではベースラインを共変量として用いず、代わりに投与群ペア間で時間を一致させて算出したベースラインからの変化量を従属変数として用い、投与群ペア間で個別に比較した。本項には、当初の解析結果及び CSR 改訂版に基づく結果を示した。

ラスミジタン投与後の QTcF 間隔の平均値の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）

1. 当初の解析

- ラスミジタン 100 及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は、すべての評価時点（投与前、投与後 30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、2.5 時間、3 時間、3.5 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、及び 24 時間）で 10 msec 未満であり（表 2.7.6.18-1）、ラスミジタン（100 又は 400 mg）投与後とプラセボ投与後の平均 ΔΔQTcF が 10 msec 以上であるという帰無仮説が棄却された。
- ICH E14 ガイドラインに従い、本結果から、ラスミジタンは QTcF 間隔に対して有意な影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.6.18-1.すべての評価時点でのラスミジタン 100 mg 及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

	100 mg lasmiditan			400 mg lasmiditan		
		90% Confidence Interval			90% Confidence Interval	
Time-point	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
0h 30min	–3.24	–4.73	–1.75	–3.47	–4.91	–2.02
1h	–3.03	–4.67	–1.39	–0.81	–2.68	1.06
1h 30min	–3.60	–5.31	–1.90	0.13	–1.67	1.94
2h	–2.18	–4.04	–0.31	2.28	0.33	4.23
2h 30min	–1.36	–3.40	0.67	3.22	1.08	5.36
3h	–0.64	–2.72	1.43	4.42	2.15	6.68
3h 30min	–0.76	–2.73	1.21	5.56	3.61	7.51
4h	0.45	–1.49	2.39	7.37	5.46	9.28
6h	–1.94	–4.07	0.19	3.29	1.20	5.37
8h	–3.35	–5.42	–1.29	1.77	–0.36	3.91
12h	–2.79	–4.83	–0.76	–0.20	–2.06	1.66
24h	0.05	–1.82	1.93	1.20	–0.54	2.93

2. SAP で規定した解析

- SAP で規定した解析の結果は、当初の解析と同様であり、当初の解析結果を支持するものであった。ラスミジタン 100 及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は、すべての評価時点で 10 msec 未満であった（表 2.7.6.18-2）。
- ラスミジタン 400 mg 投与後、ΔΔQTcF は投与後 0.5 時間に減少（-3.83 msec）した後、徐々に増加し、投与後 4 時間に最大延長（6.94 msec）が認められた。その後、投与後 24 時間には ΔΔQTcF は-0.29 msec に減少した。ラスミジタン 100 mg 投与後、ほとんどの評価時点で ΔΔQTcF は減少し、投与後 1.5 時間に最大の減少（-4.10 msec）を示した。投与後 4 時間の ΔΔQTcF が一過性に増加し、投与後 24 時間に再度増加（0.21 msec）したことを除き、投与後 12 時間までのすべての時点で ΔΔQTcF の減少が認められた。

表 2.7.6.18-2. すべての評価時点でのラスミジタン 100 mg 及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF（時間を一致させたベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

	100 mg lasmiditan			400 mg lasmiditan		
		90% Confidence Interval			90% Confidence Interval	
Time-point	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit
0h 30min	-3.50	-5.41	-1.59	-3.83	-5.56	-2.11
1h	-3.54	-5.18	-1.89	-0.75	-2.75	1.25
1h 30min	-4.10	-5.77	-2.43	0.45	-1.49	2.38
2h	-3.21	-5.14	-1.28	2.58	0.58	4.58
2h 30min	-2.46	-4.41	-0.51	2.85	0.73	4.98
3h	-0.91	-2.84	1.03	3.94	1.85	6.03
3h 30min	-0.62	-2.53	1.29	5.28	3.61	6.95
4h	0.07	-1.84	1.99	6.94	4.99	8.89
6h	-1.06	-3.22	1.10	3.13	0.93	5.34
8h	-2.73	-4.88	-0.57	2.09	-0.23	4.40
12h	-2.05	-3.77	-0.32	1.37	-0.57	3.30
24h	0.21	-1.90	2.33	-0.29	-2.21	1.63

3. ラスミジタン 100 mg 投与後の性別の評価

- 探索的解析として、ラスミジタン 100 mg 投与後の ΔΔQTcF について男女別の解析を行った結果、いずれの評価時点でも ΔΔQTcF に意味のある延長は認められなかった（表 2.7.6.18-3）。男性被験者では女性被験者と比較して ΔΔQTcF が減少した。最大の減少は男性被験者では投与後 1.5 時間に認められ、女性被験者では投与後 0.5 時間に認められた。

表 2.7.6.18-3. すべての評価時点でのラスミジタン 100 mg 投与後とプラセボ投与後の男女別の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

	Male subjects			Female subjects		
		90% Confidence Interval			90% Confidence Interval	
Time-point	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit
Pre-dose	0.19	–2.03	2.41	–0.57	–2.88	1.73
0h 30min	–2.63	–5.16	–0.11	–3.76	–6.37	–1.14
1h	–5.50	–7.93	–3.06	–0.55	–3.08	1.98
1h 30min	–6.34	–8.64	–4.04	–0.94	–3.32	1.44
2h	–4.35	–6.71	–1.99	–0.23	–2.68	2.21
2h 30min	–2.59	–5.20	0.02	–0.43	–3.14	2.28
3h	–2.05	–4.74	0.64	0.41	–2.38	3.20
3h 30min	–1.80	–4.36	0.76	–0.05	–2.70	2.61
4h	0.03	–2.58	2.65	0.57	–2.14	3.28
6h	–3.06	–5.87	–0.25	–0.36	–3.28	2.56
8h	–4.08	–7.04	–1.11	–2.39	–5.47	0.68
12h	–1.74	–4.54	1.06	–3.63	–6.54	–0.73
24h	0.35	–2.27	2.97	–0.17	–2.89	2.54

4. ラスミジタン 400 mg 投与後の性別の評価

- ラスミジタン 400 mg 投与後の ΔΔQTcF は、男性被験者で投与後 2 時間まで ΔΔQTcF の減少が認められた後、投与後 4 時間に最大 6.87 msec（90% CI：4.31、9.43）まで延長し、投与後

8 時間までにベースライン値に戻った（表 2.7.6.18-4）。女性被験者では、投与直後（30 分）に ΔΔQTcF のわずかな一過性の減少が見られた後、投与後 3.5 時間に最大 8.03 msec（90% CI：5.40、10.66）まで延長し、投与後 12 時間までにベースライン値に戻った。

表 2.7.6.18-4. すべての評価時点でのラスミジタン 400 mg 投与後とプラセボ投与後の男女別の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

	Male subjects			Female subjects		
		90% Confidence Interval			90% Confidence Interval	
Time-point	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit	Estimate (ms)	Lower limit	Upper limit
Pre-dose	0.46	–1.71	2.64	2.13	–0.16	4.41
0h 30min	–5.55	–8.02	–3.08	–1.22	–3.81	1.37
1h	–4.59	–6.98	–2.20	3.28	0.77	5.78
1h 30min	–3.08	–5.33	–0.83	3.56	1.20	5.92
2h	–1.23	–3.54	1.08	5.97	3.55	8.39
2h 30min	–0.07	–2.62	2.49	6.61	3.93	9.29
3h	1.46	–1.17	4.10	7.47	4.71	10.23
3h 30min	3.18	0.67	5.69	8.03	5.40	10.66
4h	6.87	4.31	9.43	7.83	5.15	10.52
6h	2.27	–0.48	5.03	4.49	1.60	7.38
8h	–0.77	–3.67	2.14	4.71	1.67	7.76
12h	–2.00	–4.75	0.74	1.80	–1.08	4.67
24h	2.35	–0.24	4.94	0.34	–2.35	3.03

モキシフロキサシン投与後の QTcF 間隔の平均値の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）

1. 当初の解析

- モキシフロキサシン 400 mg 投与後、ΔΔQTcF 推定値の 90% CI の下限は、投与後 30 分から 8 時間まで 5 msec を上回った（表 2.7.6.18-5）。陽性対照は QT/QTc 間隔の平均値をおよそ 5 msec 変化させる効果を示す必要があるとする ICH E14 ガイドラインに基づき、本結果から、本試験の分析感度が適切であることが示された。

表 2.7.6.18-5. すべての評価時点でのモキシフロキサシン投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF（ベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

		90% Confidence Interval	
Time-point	**Estimate (ms)**	**Lower limit**	**Upper limit**
Pre-dose	–1.45	–2.96	0.05
0h 30min	7.20	5.35	9.05
1h	12.54	10.93	14.15
1h 30min	11.66	10.10	13.22
2h	12.42	10.83	14.02
2h 30min	11.12	9.47	12.76
3h	12.23	10.28	14.18
3h 30min	12.55	10.72	14.38
4h	12.34	10.66	14.03
6h	8.38	6.16	10.59
8h	7.64	5.54	9.73
12h	5.55	3.64	7.46
24h	4.72	2.99	6.46

2. SAP で規定した解析

- SAP で規定した解析の結果は、当初の解析と同様であり、当初の解析結果を支持するものであった。モキシフロキサシン投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF の両側 90% CI の下限は、投与後 30 分から 8 時間まで 5 msec を上回った（表 2.7.6.18-6）。

表 2.7.6.18-6. すべての評価時点でのモキシフロキサシン投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF（時間を一致させたベースラインによる調整後）（per protocol 集団）

		90% Confidence Interval	
Time-point	**Estimate (ms)**	**Lower limit**	**Upper limit**
0h 30min	7.32	5.03	9.60
1h	12.28	10.47	14.10
1h 30min	11.27	9.54	13.00
2h	11.92	9.97	13.87
2h 30min	10.98	9.17	12.79
3h	11.99	10.10	13.87
3h 30min	12.19	10.32	14.05
4h	11.68	9.83	13.52
6h	8.24	6.10	10.39
8h	7.87	5.66	10.07
12h	6.35	4.32	8.38
24h	6.13	3.88	8.38

心電図異常の発現割合及びベースラインからの変化量のプラセボ投与後との比較

1. 当初の解析

- いずれの薬剤投与後でも、450 msec を超える QTcF 間隔は認められなかった。ラスミジタン投与後、QTcF 間隔のベースラインから 30 msec を超える延長は認められなかった。モキシフロキサシン又はプラセボ投与後、1 例（1/52 例、1.9%）にベースラインから 30 msec を超える延長が示された。

- いずれの薬剤投与後でも、450 msec を超える QTcB 間隔は認められなかった。ラスミジタン 400 mg 投与後、1 例（1/55 例、1.8%）に投与後 3、4 及び 12 時間に QTcB 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長が認められた。モキシフロキサシン投与後、9 例（9/52 例、17.3%）に QTcB 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長が認められた。
- T 波の異常が計 4 例（ラスミジタン 100 及び 400 mg 投与後、モキシフロキサシン投与後、プラセボ投与後に各 1 例）に認められた。すべての T 波異常は、治験責任医師により臨床的に重要と判断されなかった。U 波の異常は認められなかった。

2. SAP で規定した解析
- ラスミジタン投与後及びプラセボ投与後、450 msec を超える QTcF 間隔は認められなかった。モキシフロキサシン投与後、1 例（1/52 例、1.9%）で投与後 3 時間に 450 msec を超える QTcF 間隔が示された。ラスミジタン投与後及びプラセボ投与後、QTcF 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長は認められなかった。モキシフロキサシン投与後、1 例（1/52 例、1.9%）に投与後 3.5 時間に QTcF 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長が示された。
- ラスミジタン 100 mg 群、モキシフロキサシン 400 mg 群及びプラセボ群のいずれの薬剤投与後でも、450 msec を超える QTcB 間隔は認められなかった。ラスミジタン投与後、QTcB 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長は認められなかった。モキシフロキサシン投与後、3 例（3/52 例、5.8%）に投与後 3.5 時間及び投与後 6 時間に QTcB 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長が示された。プラセボ投与後、1 例（1/54 例、1.9%）に投与後 8 時間に QTcB 間隔のベースラインからの 30 msec を超える延長が示された。

3. 記述統計量
- ラスミジタン 100 mg 投与後の QTcF 間隔、ΔQTcF は、プラセボ投与後と同様であった。
- ラスミジタン 400 mg 投与後、投与後 0.5 時間から 4 時間まで QTcF 間隔、ΔQTcF 及び ΔΔQTcF にわずかな増加が認められた後、投与後 24 時間までにベースライン値まで減少した。
- モキシフロキサシン投与後 1 時間から 4 時間まで QTcF 間隔、ΔQTcF 及び ΔΔQTcF に予想された増加が認められた後、ベースライン値まで減少した。
- ラスミジタン 100 mg 及び 400 mg 投与後の RR 間隔、ΔRR 及び ΔΔRR は、両投与群で同様に投与前から投与後 1 時間の最大値まで増加した。その後投与後 8 時間まで数値はベースライン値まで徐々に減少した。ΔΔRR はラスミジタン 100 mg 投与後では投与後 1.5 時間に最大（107.11 msec、90% CI：83.31、130.91）となり、ラスミジタン 400 mg を投与後では投与後 2.5 時間に最大（103.64 msec、90% CI：87.28、120）となった。モキシフロキサシン投与後の RR 間隔の変動は、プラセボ投与後と同程度であった。
- ラスミジタン 100 mg 及び 400 mg 投与後の HR は、RR 間隔のベースラインからの変化量に一致して減少した。

薬物動態の結果
- ラスミジタン 100 mg を単回経口投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-tlast})}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-

時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）の平均値±標準偏差（SD）は、それぞれ 104.55±41.45 ng/mL、684.66±278.26 ng*h/mL 及び 709.62±284.85 ng*h/mL であった。C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）の変動係数（CV）%は 39.6～40.6%であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は投与後 1.5 時間（最小値～最大値：0.5～6.0 時間）であり、血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 4.5 時間であった。

- ラスミジタン 400 mg を単回経口投与後の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の平均値±SD はそれぞれ 526.15±240.997 ng/mL、3189.08±1152.34 ng*h/mL 及び 3267.32±1176.24 ng*h/mL であった。C_{max} 及び AUC の CV%は 36.0～45.8%であった。t_{max} の中央値は投与後 1.5 時間（最小値～最大値：0.5～4.0 時間）であり、$t_{1/2}$ の平均値は 4.2 時間であった。
- モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与後の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}tlast)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の平均値±SD はそれぞれ 3367.88±848.68 ng/mL、30555.02±6503.57 ng*h/mL 及び 37201.50±8376.49 ng*h/mL であった。C_{max} 及び AUC の CV%は 21.3～25.2%であった。t_{max} の中央値は投与後 1.0 時間（最小値～最大値：0.5～3.0）であり、$t_{1/2}$ の平均値は 9.4 時間であった。

薬物動態／薬力学関係の結果

1. 当初の解析

- 当初の解析では、血漿中ラスミジタン濃度とΔΔQTcF の関連性を線形混合効果モデル及び線形回帰分析を用いて評価した。結果は以下の通りであり、血漿中ラスミジタン濃度の増加に伴いΔΔQTcF が増加した。

Parameter	Estimate	90% Confidence Interval
Intercept	–1.8018	(–-2.7370, –0.8666)
Slope	0.0105	(0.0065 , 0.0144)

Model statement: ΔΔQTcF = Intercept + Slope*Concentration

- ΔΔQTcF の母集団平均値は、ラスミジタン 100 mg 投与後の C_{max}（104.55 ng/mL）では-0.7 msec、ラスミジタン 400 mg 投与後の C_{max}（526.15 ng/mL）では 3.7 msec であり、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 との間のヒステリシスを評価するため、線形混合効果モデルを用いて、ラスミジタンの C_{max} とΔΔQTcF の最大効果との時間差の平均値としてラグタイムを推定した。本モデルによるパラメータ推定値を用いて、ΔΔQTcF の母集団平均及び 90% CI の上限を予測した。ラスミジタン 100 mg 投与後にヒステリシスは認められなかった。ラスミジタン 400 mg 投与後には、C_{max} とΔΔQTcF の最大効果との間のヒステリシスが示された。

2. SAP で規定した解析

- SAP で規定した解析では、血漿中ラスミジタン濃度とΔΔQTcF との関連性を線形回帰分析を用いて評価した。結果は当初の解析と同様であり、当初の解析結果を支持するものであった。血漿中ラスミジタン濃度の増加に伴いΔΔQTcF が増加した。ラスミジタン 100 mg 投与後にヒステリシスは認められなかったが、ラスミジタン 400 mg 投与後には、C_{max} とΔΔQTcF の最大効果との間のヒステリシスが示された。

安全性の結果

- 本試験で発現した treatment-emergent adverse event（TEAE）の一覧を、付録表 2.7.6.18-1 に示す。
- 試験期間中に死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象（SAE）として、1 例で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する事例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。TE-SAE の一覧を付録表 2.7.6.18-3 に示す。
- プラセボ投与後、ラスミジタン 100 mg 投与後、400 mg 投与後、及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後の治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、それぞれ 13.0%、46.2%、61.8%、及び 17.3%であった。一覧表を付録表 2.7.6.18-2 に示す。重症度が高度の TEAE が 3 件報告された。高度の TEAE は、ラスミジタン 100 mg 投与後に 2 件（浮動性めまい、2 件は同一の被験者）及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後 1 件（毛巣嚢胞）報告された。
- 試験中止に至った TEAE は認められなかった。
- プラセボ投与後、ラスミジタン 100 mg 投与後、400 mg 投与後、及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後の TEAE の発現割合は、それぞれ 20.4%、50.0%、61.8%、25.0%であった。
- ラスミジタン投与後に発現割合が高かった器官別大分類は神経系障害であり、発現割合はプラセボ投与後、ラスミジタン 100 mg 投与後、400 mg 投与後、及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後（以下同順）でそれぞれ 11.1%、42.3%、60.0%、及び 7.7%であった。ラスミジタン投与後に発現割合が高かった事象（基本語）は、浮動性めまい（5.6%、26.9%、41.8%及び 0.0%）、傾眠（5.6%、25.0%、40.0%及び 7.7%）、及び錯感覚（0.0%、9.6%、14.5%及び 0.0%）であった。
- モキシフロキサシン投与後に発現割合が高かった器官別大分類は、胃腸障害であり、発現割合は 11.5%であった。モキシフロキサシン投与後に発現割合が高かった事象（基本語）は、悪心（7.7%）及び下痢（3.8%）であった。
- いずれの投与群でもバイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に重要な変動は示されなかった。

2.7.6.18.3 結論

- 本試験の分析感度は、モキシフロキサシン投与時の ΔΔQTcF の評価により適切であることが示された。
- 主要解析の結果、当初の解析及び SAP で規定した解析のいずれも、ラスミジタン 100 mg 投与後及び 400 mg 投与後とプラセボ投与後の ΔΔQTcF の両側 90% CI の上限は、すべての評価時点で 10 msec 未満であり、ラスミジタン（100 又は 400 mg）投与後とプラセボ投与後の平均 ΔΔQTcF が 10 msec 以上であるという帰無仮説が棄却され、QT 延長作用はないと結論された。
- 当初の解析の結果、ラスミジタン 400 mg（治療用量を上回る用量）の投与後、男女別の探索的解析で投与後 4 時間まで ΔΔQTcF の延長が認められ、女性被験者で男性被験者と比較して大きかった。

- 当初の解析及び SAP で規定した解析の結果、ラスミジタン投与後に QTcF 間隔が 450 msec を超える延長を示した被験者及びベースラインからの 30 msec を超える延長を示した被験者はなかった。
- QTcI 間隔が 450 msec を超える延長を示した被験者及びベースラインから 30 msec を超える延長を示した被験者はなかった。したがって、QTcI についての評価結果は本試験の主要評価項目である QTcF についての上記の結論に影響を与えるものではなかった。
- ラスミジタン 100 mg 投与後及び 400 mg 投与後の曝露量は、ほぼ用量比例性を示した。t_{max} はラスミジタン 100 mg 投与後及び 400 mg 投与後で同程度であり、その中央値は 1.5 時間であった。$t_{1/2}$ はラスミジタンの投与量にかかわらず、平均値はそれぞれ 4.5 及び 4.2 時間であった。
- 血漿中ラスミジタン濃度と ΔΔQTcF との関連性の解析より、主要解析の結果が支持された。
- ラスミジタンの安全性及び忍容性は過去の試験の結果と同様であった。

2.7.6.19 H8H-MC-LAIF 試験（参考資料）

標題

健康被験者を対象にラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の運転能力への影響持続時間を運転シミュレータで評価する第 1 相、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験

2.7.6.19.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

3 施設（米国）

試験実施期間

2018 年 3 月 26 日（最初の被験者の同意取得日）～2018 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

ラスミジタン 100 及び 200 mg 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して評価すること。

副次目的：

- 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、及び運転能力評価項目に対するラスミジタン 100 及び 200 mg の影響をプラセボと比較して評価すること。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg を単回経口投与後のラスミジタンの薬物動態（PK）を評価すること。

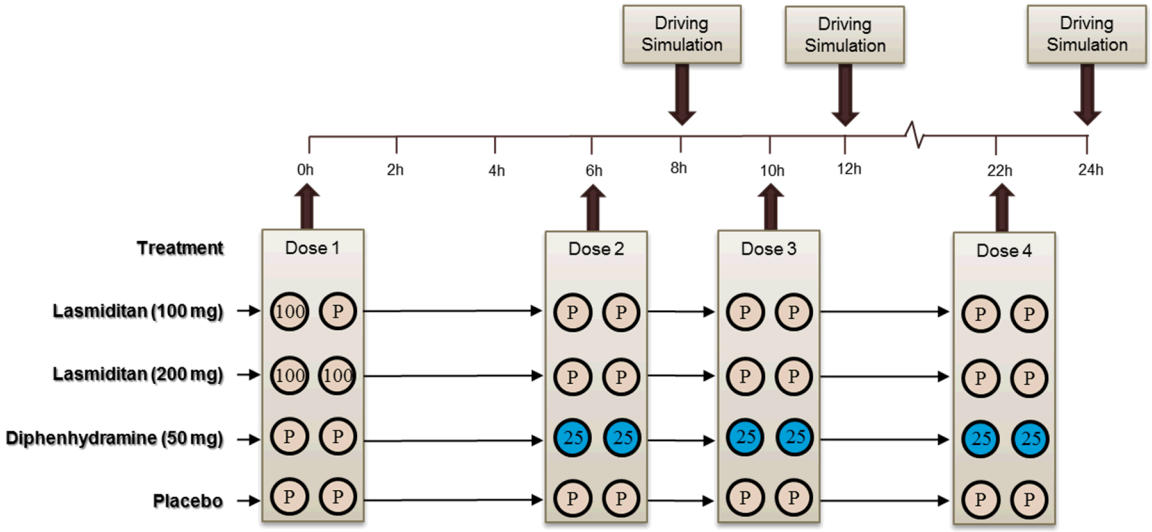
試験デザイン

本試験は、多施設共同、無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ対照、完全 4 期クロスオーバー試験であった。被験者は以下の 4 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けられ、4 期のいずれかでラスミジタン 100 mg、ラスミジタン 200 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg 又はプラセボの投与を受けた。

Treatment Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	Placebo	Lasmiditan 100 mg	Diphenhydramine 50 mg	Lasmiditan 200 mg
2	Lasmiditan 100 mg	Lasmiditan 200 mg	Placebo	Diphenhydramine 50 mg
3	Lasmiditan 200 mg	Diphenhydramine 50 mg	Lasmiditan 100 mg	Placebo
4	Diphenhydramine 50 mg	Placebo	Lasmiditan 200 mg	Lasmiditan 100 mg

被験者は、各投与期に最大 4 回（Day 1 の 0、6 及び 10 時間、並びに Day 2 の 22 時間）、以下の治験薬を投与された。

- ラスミジタン 100 及び 200 mg の単回投与をそれぞれ 1 回（0 時間）
- ジフェンヒドラミン 50 mg（評価項目の感度を確立するために使用）は 3 回（当該投与期の各運転評価の 2 時間前に投与、投与 6、10 及び 22 時間後の時点）
- プラセボは盲検性を維持するために実薬を投与しないその他のすべての投与時期に投与



Abbreviations: h = hours; P = placebo.

ラスミジタン及び代謝物の PK 評価のための血液検体は、投与前及び投与 48 時間後まで採取した。ジフェンヒドラミンの PK 評価のための血液検体は、投与前及び投与 24 時間後まで採取した。運転評価は初回投与の 8、12 及び 24 時間後に開始した。

試験は、米国食品医薬品局の Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle Guidance for Industry（2017）に準拠して実施した。陽性対照には、臨床的に意味のある運転能力障害について問題となる閾値で分析感度を確立することができる、ジフェンヒドラミンを選択した。

被験者数

計画例数：約 72 例
無作為化例数：68 例
治験薬投与例数：68 例
完了例数：67 例

診断及び主な選択基準

21～50 歳で Body Mass Index が 18～35 kg/m^2 であり、過去 3 年間に年間 8,000 マイル以上運転し、規則的な睡眠パターンを有し、エプワース眠気尺度スコアが 10 未満である、健康な現役ドライバー

治験薬の用量及び投与方法

- ラスミジタン：100 mg 錠 1 錠もしくは 100 mg 錠 2 錠（200 mg）を経口投与
- ジフェンヒドラミン：25 mg 錠 2 錠（50 mg）を経口投与
- プラセボ：経口投与

投与期間

- ラスミジタン：2 期にわたり単回投与を 2 回（100 mg と 200 mg）
- ジフェンヒドラミン：1 期に 3 回投与
- プラセボ：4 期に最大 4 回投与

評価項目

＜安全性＞

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体所見

＜薬物濃度測定＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びその代謝物［M7、M8、(S,R)-M18 及び(S,S)-M18］並びにジフェンヒドラミンの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析によりラスミジタン及びその代謝物について、PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

運動能力の評価には以下が含まれた：

- Cognitive Research Corporation Driving Simulator（CRCDS）-MiniSim を用いた、以下の項目を含む Country Vigilance-Divided Attention（CVDA）運転シナリオ
  - 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：SDLP）
  - 分割的注意（正確さ及び反応速度）
  - 車線からの超過
  - 速度関連評価項目（速度逸脱、速度超過及び平均速度）
  - コーナリング速度の超過（横方向加速度過大）
  - 全衝突
- 安全運転に対する自己認識（運転シミュレータの運転前）
- カロリンスカ眠気尺度（KSS）を用いた自己申告による眠気（運転シミュレータの運転前 30 分以内）
- CogScreen Symbol Digit Coding（SDC）（注意力、視覚的走査、ワーキングメモリ及び情報処理速度）（運転シミュレータでの運転前 30 分以内）
- 視覚的アナログ尺度（VAS）を用いて測定した自己申告による意欲及び評価（運転シミュレータの運転終了後）

解析方法

＜安全性＞

有害事象、血液生化学検査、血液学的検査及びバイタルサインのデータを一覧に示し、記述統計量を用いて要約した。

＜薬物動態＞

ラスミジタン及びその代謝物の PK パラメータを記述統計量を用いて要約した。血漿中ジフェンヒドラミン濃度を一覧表に示した。

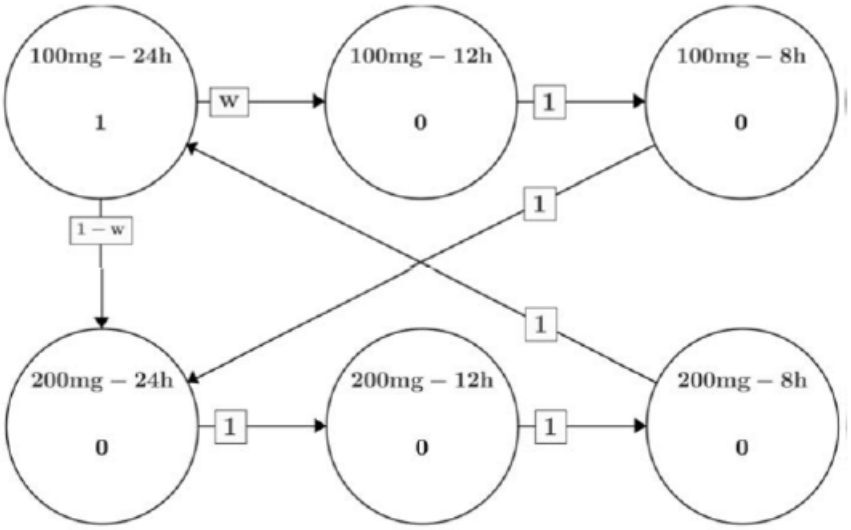
＜薬力学＞

薬力学データは記述統計量を用いて要約した。全衝突及び安全運転に対する自己認識を除き、ラスミジタン 100 mg 対プラセボ、ラスミジタン 200 mg 対プラセボ、及びジフェンヒドラミン 50 mg 対プラセボについて、各時点ごとに対比較を行い、最小二乗（LS）平均値の差及び 95%信頼区間（CI）を示した。

薬力学データは、投与順序、投与期及び投与を固定効果とした反復測定混合効果モデル、及び各運転時点の被験者の反復測定値を用いて解析した。非構造化共分散構造を使用し、Kenward-Roger の方法を用いて自由度を調整し、各運転時点で別々のモデルを使用した。治療効果の評価に加えて、投与期及び投与順序の効果の有意性検定に関する p 値を示した。車線からの超過は、解析前に ln(x+1)として対数変換した。

さらに、SDLP の被験者内の差が絶対値で 4.4 cm（CRCDS-MiniSim に関して、プラセボと血中アルコール濃度 0.05%の間で過去に特定された SDLP の変化）より大きい対は、McNemar 検定を用いて比較した。また、SDLP の被験者内の差の対を、対称性に対する maximally-selected McNemar 検定（Laska et al., 2012）を用いて検定した。安全運転に対する自己認識に関する対比較も McNemar 検定を用いて解析した。

主要評価項目である SDLP について、3 時点でのラスミジタンの 2 用量対プラセボの比較に伴う検定の多重性に対応するため、以下の図に示すグラフィカルアプローチの多重比較法を用いた。



ラスミジタンの用量とプラセボにおける SDLP の差の 95% CI 上限が 4.4 cm 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。ジフェンヒドラミンとプラセボ又はラスミジタンのいずれかとの比較について、もしくは副次的評価項目又は解析について第 1 種の過誤の調整は行わなかった。主要評価項目の非劣性については、第 1 種の過誤を両側 0.05 に制御して検証した。

＜薬物動態／薬力学＞

ラスミジタン投与 8、12 及び 24 時間後の血漿中ラスミジタン濃度と SDLP、車線からの超過、速度逸脱、SDC の正確な反応の回数、及び KSS との関連性は、スピアマン及びピアソンの相関により評価した。各投与について、相関係数及び p 値を示した。

2.7.6.19.2 試験成績

薬物動態の結果

- ラスミジタン及び代謝物の PK は、100 mg 投与後及び 200 mg 投与後で、概ね同様であった。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値はラスミジタンで 2 時間、代謝物で約 2～8 時間であった。血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は、ラスミジタンで約 4 時間、代謝物で約 5～15 時間であった。ラスミジタン及びその代謝物の最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}tlast)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）は、200 mg の単回経口投与後で、100 mg の単回経口投与後と比較して約 2 倍に増加した。
- ジフェンヒドラミン 50 mg を投与後の投与 8、12 及び 24 時間後の血漿中ジフェンヒドラミン濃度の平均値（標準偏差）は、それぞれ 56.3（36.0）、148（44.1）及び 165（49.5） ng/mL であった。

薬力学の結果

車体の車線からのずれの標準偏差（SDLP）

事前に設定した非劣性基準（4.4 cm）は、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 の平均変化を反映しており、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。運転シミュレータの感度は、ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 2 時間後の運転能力がプラセボのすべての時点での運転能力と比較して有意に悪化することにより確立された。

- プラセボと比較して、ジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の SDLP の平均増加量は 8 時間後に 4.98 cm、12 時間後に 4.31 cm、及び 24 時間後に 4.05 cm であった。この増加量の 95% CI の上限が 4.4 cm 以上であることから、この増加は臨床的に意味があると判断された。SDLP の差が、臨床的に意味がある閾値の 4.4 cm を上回った被験者の割合は、SDLP が閾値以下に改善した被験者の割合と比較して統計学的に有意に大きかった。ジフェンヒドラミン 50 mg 及びプラセボにおける SDLP の被験者内の差の対は、各時点で 0 に関して非対称であり、ジフェンヒドラミン 50 mg の投与後に運転能力が悪化した被験者の方が、改善した被験者よりも有意に多かった。
- ラスミジタン 100 mg 及び 200 mg 投与後の SDLP 平均増加量は、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 であった。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。ラスミジタンのプラセボに対する非劣性が示された。SDLP の差が事前に設定した閾値の 4.4 cm を上回った被験者の割合と、SDLP が閾値以下に改善した被験者の割合との間に統計学的に有意な差はなかった。SDLP の被験者内の差の対の対称性解析により、ラスミジタン 100 及び 200 mg は SDLP

に対し、プラセボと比較して小さいものの悪化させる影響があることが示された。検定結果は統計学的に有意であり、0に関して非対称を示した（すなわち、SDLPにおいて悪化を示した被験者の方が、改善を示した被験者よりも多かった）。有意な Maximally-selected McNemar 検定結果と関連した最大の閾値は、ラスミジタン 100 mg で±2.525 cm、及びラスミジタン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における悪化を示したが、衝突リスクが上昇するほどではなかった。

- ラスミジタン 100 mg 及び 200 mg 投与後の SDLP 平均減少量は、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 であった。ラスミジタン 100 mg 及び 200 mg 投与 24 時間後の SDLP 平均減少量は、プラセボと比較してそれぞれ-0.97 及び-1.04 cm であった。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、事前に規定した非劣性マージン内であり、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 12 及び 24 時間後において、SDLP の差が事前に設定した閾値の 4.4 cm を上回った被験者の割合と、SDLP が閾値以下に改善した被験者の割合との間に、統計学的に有意な差はなかった。投与 12 及び 24 時間後における SDLP の被験者内の差の対の対称性解析により、ラスミジタン 100 又は 200 mg はプラセボと比較して SDLP への影響がないことが示された。

<u>安全運転に対する自己認識</u>

- 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。

<u>カロリンスカ眠気尺度（KSS）</u>

- 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 LS 平均は、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 LS 平均は、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）
- ジフェンヒドラミン 50 mg 投与 24 時間後の KSS スコアの LS 平均は、プラセボと比較して統計学的有意差を示さなかった［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］。しかし、投与 8 及び 12 時間後の KSS スコアの LS 平均は、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）。

<u>Symbol Digit Coding（SDC）</u>

- 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影響はなかった。ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後に、パフォーマンスの統計学的に有意な減少が認められた。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。

- 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。
- ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 8 及び 12 時間後に、反応時間のばらつきに及ぼす統計学的に有意な影響はなかった。反応時間のばらつきは、ラスミジタン 200 mg の投与 24 時間後に少ないものの統計学的に有意に増加したが、ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与の 12 時間後、もしくはラスミジタン 100 mg の投与 24 時間後では統計学的に有意な増加は認められなかった。
- ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 12 及び 24 時間後に、統計学的に有意な反応時間のばらつきの増加が認められたが、投与 8 時間後には認められなかった。
- ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 8、12 及び 24 時間後に、反応の正確さに及ぼす統計学的に有意な影響はなかった。
- ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 12 時間後に反応の正確さに及ぼす統計学的に有意な影響が認められた。

<u>自己申告による意欲及び評価</u>

- 自己申告による意欲及び評価に、ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与後のいずれの評価時点でも、プラセボとの間に統計学的有意差は認められなかった。
- ジフェンヒドラミン 50 mg 投与後のすべての時点で、被験者の自己申告による意欲及び評価がプラセボと比較して統計学的に有意に低かった。

<u>分割的注意</u>

- ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後、いずれの時点でも影響は認められなかった
- ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 8 及び 24 時間後に正確な反応回数の統計学的に有意な減少、投与 8、12 及び 24 時間後に見落としエラーの有意な増加、投与 8 及び 12 時間後に反応時間の有意な遅延、及び投与 12 時間後に反応時間のばらつきの有意な増加が認められた。
- いずれの投与後も、任務エラーの回数に対し、統計学的に有意な影響はなかった。

<u>車線からの超過</u>

- ラスミジタン 100 mg の投与 8 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が、ラスミジタン 200 mg の投与 8 時間後には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の LS 平均のプラセボとの差は、ジフェンヒドラミン 50 mg の投与後の LS 平均のプラセボとの差の半分を下回った。ラスミジタン 100 mg の投与 12 時間後に、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 時間後に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。
- ジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の全 3 時点で車線から超過した回数の統計学的に有意な増加が認められた。

- 車線からの超過の最大値、及び車線から超過した時間は、ジフェンヒドラミン 50 mg の投与後に全 3 時点で統計学的に有意に悪化したが、ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後ではいずれの時点でも有意な増加はなかった。

速度関連評価項目

- ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与後、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。
- ジフェンヒドラミン 50 mg 投与後の全 3 時点で速度のばらつきが統計学的に有意に大きかった。いずれの投与でも、平均速度及び速度超過に統計学的有意差はなかった。

コーナリング速度の超過及び衝突

- ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与後のいずれの時点でも、統計学的に有意な横方向加速度の増加はなかった。
- ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 8 時間後に統計学的に有意な増加が認められた。
- 衝突はすべての投与条件で稀であった。ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与後に衝突は増加しなかった。
- ジフェンヒドラミン 50 mg の投与 8 及び 24 時間後に統計学的に有意に衝突が増加した。

薬物動態／薬力学の結果

血漿中ラスミジタン濃度の自然対数値と SDLP、KSS データ、車線から超過した回数、速度超過及び SDC の正確な反応との間の相関性は低く、投与後いずれの時点でも統計学的に有意ではなかった。

安全性の結果

- 死亡及び重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象は認められなかった。
- Treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合は以下であった。

Placebo	100 mg Lasmiditan	200 mg Lasmiditan	50 mg Diphenhydramine	All
16.4%（11/67 例）	42.6%（29/68 例）	44.1%（30/68 例）	17.6%（12/68 例）	67.6%（46/68 例）

- 治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合は以下であった。

Placebo	100 mg Lasmiditan	200 mg Lasmiditan	50 mg Diphenhydramine	All
10.4%（7/67 例）	33.8%（23/68 例）	38.2%（26/68 例）	13.2%（9/68 例）	54.4%（37/68 例）

- TEAE の重症度はいずれも軽度であった。
- 全体で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。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 び 200 mg を投与後の方が

ジフェンヒドラミン 50 mg を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。

	Placebo	100 mg Lasmiditan	200 mg Lasmiditan	50 mg Diphenhydramine	All
浮動性めまい	1/67 例	11/68 例	12/68 例	1/68 例	18/68 例
傾眠	0/67 例	5/68 例	7/68 例	4/68 例	13/68 例
頭痛	0/67 例	3/68 例	6/68 例	1/68 例	9/68 例
疲労	1/67 例	6/68 例	4/68 例	1/68 例	8/68 例
錯感覚	1/67 例	4/68 例	6/68 例	0/68 例	8/68 例

- 臨床検査値又はバイタルサインのデータに臨床的に意味のある変動はなかった。

2.7.6.19.3 結論

- SDLP の主要評価項目について得られたデータを副次的評価項目について得られたデータと共に検討したところ、ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 8 時間後までの運転シミュレータでの運転能力に対し、臨床的に意味のある障害はなかった。
- CRCDS-MiniSim での SDLP による評価で、ラスミジタン 100 又は 200 mg の投与 8、12 及び 24 時間後の運転シミュレータでの運転能力は、プラセボに対して非劣性を示した。
- 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小さな障害が認められたが、この障害は臨床的に意味のある衝突リスクの増加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に障害は認められなかった。
- 分析感度は、実薬対照（ジフェンヒドラミン 50 mg）の運転に関する主要評価項目及び副次的評価項目について有意な結果が得られたことで裏付けられた。
- ラスミジタン 100 及び 200 mg 投与 8 時間後に、運転に関する副次的評価項目である認知検査結果及び自己申告による評価に対し、臨床的に意味のある障害は認められなかった。
- ラスミジタン 200 mg を単回経口投与後のラスミジタン未変化体及びその代謝物の曝露量は、ラスミジタン 100 mg の単回経口投与後と比較して約 2 倍に増加した。
- ラスミジタンの血漿中濃度と SDLP、自己申告による眠気又は SDC の正確な反応の回数との間に有意な相関はなかった。
- ラスミジタン 100 又は 200 mg を単回投与後の忍容性は良好であった。臨床検査及びバイタルサインデータに、安全性上の問題は認められなかった。
- ラスミジタン 100 又は 200 mg 投与後に最も多く報告された TEAE は神経系障害であった。これらの TEAE の発現割合はラスミジタン 100 又は 200 mg で同様であり、投与 8 時間後までに概ね消失した。

【参考文献】

[FDA] Food and Drug Administration. Evaluating Drug Effects on the Ability to Operate a Motor Vehicle Guidance for Industry. November 2017.

Laska E, Meisner M, Wanderling J. A maximally selected test of symmetry about zero. *Stat Med.* 2012;31(26):3178-3191.

2.7.6.20 H8H-JE-LAIH 試験（評価資料）

標題

前兆のある又は前兆のない日本人片頭痛患者における単回片頭痛発作に対するラスミジタンの無作為化二重盲検プラセボ対照試験-MONONOFU 試験

2.7.6.20.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

34 施設（日本）

試験実施期間

2019 年 5 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～2020 年 6 月 8 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 2 相

目的

主要目的：

- 片頭痛における頭痛消失に対するラスミジタン 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。

重要な副次目的：

- 片頭痛における頭痛消失に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の用量反応をプラセボと比較して評価すること。
- 片頭痛における頭痛改善に対するラスミジタン 100 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。

その他の副次目的：

- 片頭痛における頭痛消失に対するラスミジタン 50 mg 及び 100 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 悪心、音過敏又は光過敏に関連した症状から被験者が特定した最も煩わしい症状（MBS）の消失に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 片頭痛における頭痛改善に対するラスミジタン 50 mg 及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 片頭痛における頭痛消失の持続に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 服用 2 時間後の片頭痛に関連した症状の消失に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- ラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性の時間的経過をプラセボと比較すること。

- 片頭痛発作時の日常生活への支障に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 健康状態に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価すること。
- 急性片頭痛発作時の健康関連クオリティオブライフ（HRQoL）に対するラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg の有効性をプラセボと比較して評価する。

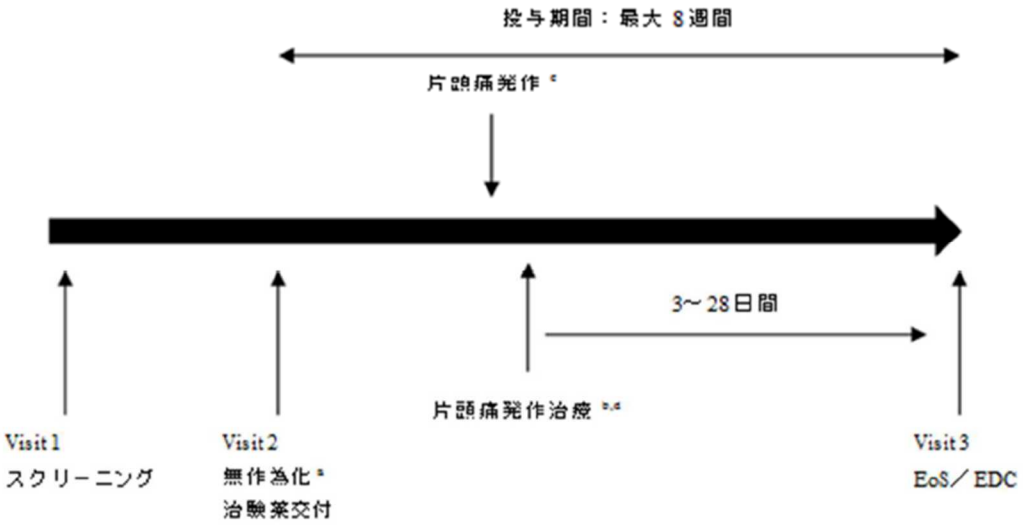
試験デザイン

本試験は、前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する日本人成人患者［少なくとも 1 年間の片頭痛歴があり、片頭痛発作が月平均 3～8 回かつ片頭痛の生活への支障度を見る問診票（MIDAS）のスコアで 11 以上と定義されている片頭痛を有する］を対象とした、前向き、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相試験であった。

Visit 2 の来院時に、無作為化し、片頭痛発作の治療薬として治験薬を提供した。被験者には自宅等の病院外で起こった単回片頭痛発作に対し、治験薬を服用するよう指示をした。

本試験は、以下の期間で構成された。

- スクリーニング来院（Visit 1）
- スクリーニングから 7～30 日後の割付けの為の来院（Visit 2）
- 最長 8 週間の服用期間
- 片頭痛発作への服薬から 3～28 日後（又は Visit 2 から 8 週の時点［＋14 日間の幅を許容する］）の試験完了（EoS）時の来院（Visit 3）



略号：EDC = 早期中止、EoS = 治験終了

a　予防薬は許容される（Visit 1 前 3 ヵ月間変更なく継続している場合）。

b　盲検性を維持するために被験者は 3 錠服用する。

c　被験者は頭痛開始から 4 時間以内に、中等度から重度の頭痛となるまで待ってから、最初の治療として治験薬を服用する。

d　治験薬による片頭痛治療を行わなかった被験者は Visit 2 の 8 週間後に Visit 3 を実施する。Visit 3 は Visit 2 後 8 週間（+14 日間の幅を許容する）までに実施する。

スクリーニング（Visit 1）

スクリーニング来院（Visit 1）時に臨床検査を含む被験者の適格性を評価した。

無作為化（Visit 2）

投与群間の比較可能性を担保するため、片頭痛発作の頻度を低下させる併用薬を現在使用しているかどうか（使用又は未使用）により無作為化割付を層別化した。被験者を、プラセボ群、ラスミジタン 50 mg 群、100 mg、又は 200 mg 群に 7:3:7:6 の比で割り付けた。

服用期間

被験者は、頭痛開始から 4 時間以内に、少なくとも中等度又は重度の頭痛となった時点で、改善がみられず、他の片頭痛治療薬を使用していない場合に、単回片頭痛発作に対して治験薬（プラセボ、又はラスミジタン 50 mg、100 mg、及び 200 mg）を服用した。1 回の用量は以下の表のとおり各群 3 錠ずつとした。被験者は、治験薬を服用する前（服用前）、服用 0.5、1、1.5、2、3、4、24 及び 48 時間後の時点で、治験薬服用に対する効果を電子患者日誌に記録し、有害事象、併用薬の使用、及びその他関連する情報の詳細は紙患者日誌に記録した。

投与レジメン	用量
プラセボ	プラセボ 1×50 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ 2×100 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ
LY50 mg 投与群	LY50 mg 1×50 mg lasmiditan 錠 2×100 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ
LY100 mg 投与群	LY100 mg 1×100 mg lasmiditan 錠 1×50 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ 1×100 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ
LY200 mg 投与群	LY200 mg 2×100 mg lasmiditan 錠 1×50 mg lasmiditan と外観が同一のプラセボ

略号：LY200 = lasmiditan 200 mg; LY100 = lasmiditan 100 mg; LY50 = lasmiditan 50 mg

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。被験者は、治験薬服用後 48 時間以内の治験薬以外のレスキュー薬及び再発治療薬の使用があれば紙患者日誌に記録した。

試験終了（EoS）来院

治験実施期間の終了は、最終被験者の最終来院日又は治験スケジュールに規定されている最終手順を実施した日とした。

被験者数

組み入れ計画例数：880 例

無作為化例数：846 例

- プラセボ群：258 例
- ラスミジタン 50 mg 群：109 例
- ラスミジタン 100 mg 群：261 例
- ラスミジタン 200 mg 群：218 例

主な選択基準

- 国際頭痛学会（International Headache Society：IHS）の診断基準 1.1 及び 1.2.1（ICHD-2）を満たす前兆のある又は前兆のない片頭痛がある。
- 日常生活に支障をきたす片頭痛歴が少なくとも 1 年ある。
- MIDAS スコアが 11 以上。
- 片頭痛の最初の発症が 50 歳未満である。
- 過去 3 ヵ月に 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／月のいずれも満たす。
- 18 歳以上の男性又は女性。

治験薬の用量及び服用方法

試験デザインの項を参照。

服用期間

1 回の片頭痛発作に対して 1 回服用

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：

- ラスミジタン 200 mg 群及びプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
  - ➢ 頭痛消失は、頭痛の重症度が治験薬服用前の中等度又は重度から消失になることと定義

重要な副次評価項目：

- ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（用量反応性評価）ラスミジタン 100 mg 及びプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合頭痛改善は、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と定義

その他の評価項目：

- ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群及びプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合
- ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合
  - ➢ MBS 消失は、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と定義
- ラスミジタン 50 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合
- レスキュー薬を用いずに、ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用後 24 時間、及び 48 時間頭痛消失が持続した被験者の割合
  - ➢ 頭痛消失の持続は、片頭痛に対するレスキュー薬又は再発治療薬を用いずに、服用 2 時間後及び 24 時間後、又は服用後 2 時間後及び 48 時間後の時点で共に頭痛が消失していることと定義
- ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用 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）が消失した被験者の割合
- ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の服用後に頭痛消失、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
- 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
- 服用 24 時間後の EQ-5D-5L スケール（EuroQol 5 dimension 5-level scale）で評価した健康状態のベースラインからの平均変化量

- 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
- 服用 24 時間後に MQoLQ（片頭痛用クオリティオブライフ（生活の質）質問票）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
- 治療満足度と PGI-C

＜安全性＞

有害事象（AE ）、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図（ECG）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、運転事故／違反の評価

統計解析

特に断りがない限り、有効性の解析は電子患者日誌に基づき実施した。主要解析及び重要な副次評価項目の解析では、以下に示す方法で[T1]、[T2]、次いで[T3]の順で逐次的に gatekeeping により検定を行った。これにより、主要解析及び重要な副次評価項目の第一種の過誤確率が両側 0.05 であることが保証された。

[T1] **主要評価項目**	プラセボ群とラスミジタン 200 mg 群の服用後 2 時間に頭痛消失が認められた被験者の割合の比較は、共変量に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰による Wald 検定に基づいて実施した。
[T2] **重要な副次評価項目**	プラセボ群、ラスミジタン 50 mg 群、100 mg 群及び 200 mg 群の服用 2 時間後の頭痛消失の用量反応性の評価は、Cochran-Armitage 傾向検定により、0、50、100 及び 200 を対比係数として実施した。
[T3] **重要な副次評価項目**	プラセボ群とラスミジタン 100 mg 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は、共変量に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルによる Wald 検定に基づいて実施した。

[T1]、[T2]及び[T3]は、modified intent-to-treat（mITT）集団を対象に行った。mITT 集団は、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服用し、服用後に頭痛の重症度もしくは症状の評価を実施した被験者と定義した。

[T1]、[T2]及び[T3]の主要解析及び重要な副次評価項目の解析以外では、多重性の調整を行わなかった。

検定は両側有意水準 0.05 で実施し、必要に応じ 95% CI を示した。

有効性の部分集団解析では、投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を共変量に含めた[T1]で使用したロジスティック回帰モデルを各集団に当てはめ、各ラスミジタン群とプラセボ群を比較し、オッズ比と 95% CI を服用 2 時間後の時点で算出した。

Time-to-event の解析では、四分位点、割合及び 95% CI を Kaplan-Meier 法を使用して推定し、グラフで示した。対応する 95% CI は、Brookmeyer、Crowley 及び Greenwood の方法をそれぞれ使用して推定した。

ベースラインからの変化を含む連続変数を記述統計によって要約し、n（利用可能なデータを持つ被験者の数）、平均値、中央値、SD、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数は、実数値とパーセンテージを用いて要約した。特に指定のない限り、パーセンテージは各群の被験者数全体を母数として使用した。

他の分析の詳細は、第 5.3.5.1.1 項 LAIH 試験統計解析計画書に示した。

2.7.6.20.2 試験成績

被験者集団

- 合計で 846 例が無作為化され、このうち 691 例が治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含められた（ラスミジタン 50 mg 群 87 例、100 mg 群 208 例、200 mg 群 182 例、プラセボ群 214 例）。治験薬を服用した全例が試験を完了した。
- 被験者の大部分（83.1%）は女性であった。試験組み入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 24.2 年で、過去 3 ヶ月の月間平均片頭痛発作回数の平均は 5.7 回／月であった。過去 3 ヶ月の片頭痛発作日数の平均は 21.6 日／月であり、片頭痛の痛みのスケール（0 から 10、0 が痛みなしで 10 が耐えられないほどの痛み）の平均は 5.9 であった。
- 被験者の 14.8%が前兆のある片頭痛を経験し、被験者の 37.5%がスクリーニング時に片頭痛予防薬を使用していた。ベースラインの平均 MIDAS 合計スコアは 22.3 であり、グレード III（中等度）の被験者が 56.5%、グレード IV（重度）の被験者が 43.5%であった。

有効性の結果

- 前兆のある又は前兆のない日本人片頭痛患者で、本試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目として定めた項目の統計学的な有意な結果が認められた。

ブリッジング基準	評価項目	結果
基準 1	**[T1] 主要評価項目**	服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、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、オッズ比（95% CI）3.46（2.17, 5.54）］
基準 2	**[T2] 重要な副次評価項目**	Cochran-Armitage 傾向検定により、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） ➢ 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%
基準 3	**[T3] 重要な副次評価項目**	服用 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合は、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、オッズ比（95% CI）3.34（2.16, 5.17）］
基準 4	**該当なし**	H8H-CD-LAHK 試験との服用 2 時間後の頭痛消失の用量傾向に関する視覚的類似性が示された。

- 事前定義された全てのブリッジング基準を満たしたため、申請者はブリッジングは成立したと判断した。基準 1、2 及び 3（T1、T2 及び T3 解析）を満たすことに加えて、LAHK 試験

（第 5.3.5.1.5.項）との服用 2 時間後の頭痛消失の用量傾向に関する視覚的類似性を示すこと（図 2.7.6.20-1 参照）により基準 4 を満たした。

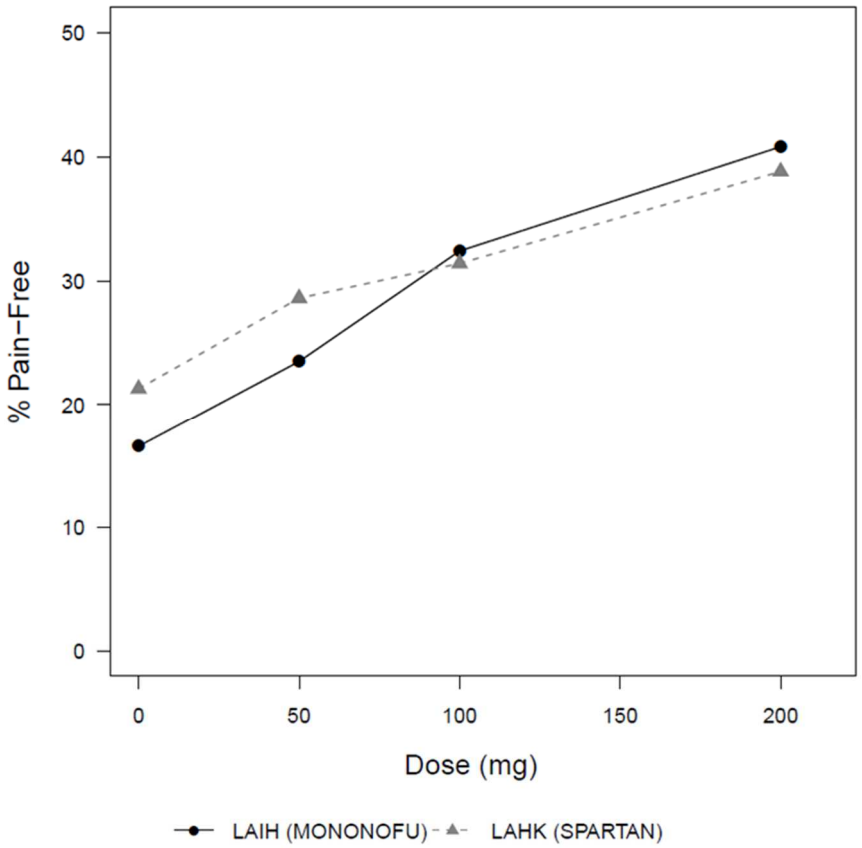


図 2.7.6.20-1. 初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（mITT 集団）（LAHK 試験及び LAIH 試験）

- 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、100 mg 群及び 200 mg でそれぞれ 23.5%、32.4%及び 40.8%であり、プラセボ群の 16.6%よりも高かった。頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から 4 時間後に、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 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。
- 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、100 mg 群及び 200 mg でそれぞれ 55.9%、58.0%及び 60.3%であり、プラセボ群の 46.5%よりも高かった。MBS 消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg 群では服用 3 時間後から 4 時間後に、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から 4 時間後に、ラスミジタン 200 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。
- 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 50 mg 群、100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 68.2%、80.2%及び 78.2%であり、プラセボ群の 55.0%よりも高かった。頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 50 mg 群では服用 2 時間後から 4 時間後に、ラスミジタン 100 mg 群では服用 1 時間後から 4 時間後に、ラスミジタン 200 mg 群では服用 0.5 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。
- 服用 2 時間後に頭痛消失し、レスキュー薬及び再発治療薬を使用せずに服用 24 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 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ

20.2%及び23.3%であり、プラセボ群の10.4%よりも統計学的に有意に高かった。また、服用2時間後に頭痛消失し、レスキュー薬及び再発治療薬を使用せずに服用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 mg群及び200 mg群でそれぞれ19.7%及び21.1%であり、プラセボ群の12.3%よりも統計学的に有意に高かった。

- 服用 2 時間後に日常生活への支障度について「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27.2%でありプラセボ群の18.9%よりも統計学的に有意に高く、またラスミジタン50 mg群及び100 mg群でそれぞれ25.3%及び24.5%でありプラセボ群よりも数値的に高かった。
- EQ-5D-5L、MQoLQ 及び治療満足度評価によるヘルスアウトカムに、ラスミジタン全用量群とプラセボ群で有意差は認められなかった。
- 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、ラスミジタン全用量群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
- 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。 片頭痛発作開始から1時間以内の早期の服用や1時間超の服用、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時の服用を含む、その他の部分集団でもmITT集団とおおむね同様の有効性の結果が得られた。

安全性の結果

- 死亡、重篤なAE、及び試験期間中に中止に至ったAEは認められなかった。
- 治験薬との因果関係を問わない Treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合は、ラスミジタン50 mg群、100 mg群及び200 mg群でそれぞれ50.6%、70.7%及び80.8%であり、プラセボ群の 23.4%よりも高かった。TEAE が認められた被験者の割合は、ラスミジタンの用量依存的に増加した。本試験で発現した治験薬との因果関係を問わない TEAE の一覧を付録表 2.7.6.20-1 に示す。
- 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50 mg群、100 mg群及び200 mg群で、それぞれ47.1%、64.4%及び80.2%であり、プラセボ群の14.5%よりも高かった。本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 の一覧を付録表2.7.6.20-2に示す。
- ラスミジタン群で最も多く認められた TEAE は浮動性めまいであり、発現割合はラスミジタン 50mg群、100 mg群および200 mg群でそれぞれ20.7%、38.0%及び50.0%であり、プラセボ群の3.3%よりも高かった。またラスミジタン群での発現割合が5%以上であったTEAEは

傾眠、倦怠感、無力症、感覚鈍麻、及び悪心であり、いずれの発現割合もプラセボ群より高かった。

- TEAE の重症度のほとんど（各群で 84. 4～96.0%）が軽度であり、ラスミジタン 200 mg 群の 1 例（0.2%）に 4 件の高度の TEAE（浮動性めまい、傾眠、倦怠感及び頭痛）が認められた。
- 心・血管系に対する安全性やその他のラスミジタン服用時の注目すべき安全性について、特別な安全性の懸念は認められなかった。肝障害に関連する TEAE はなく、AE が誘因となる傷害、中毒および処置合併の器官別大分類（SOC）に対して時間的な関連が認められた神経系障害の SOC は認められなかった。Visit 1 又は 2 に該当しないと回答した C-SSRS の質問項目に対して、Visit 3 で該当すると回答した被験者はなかった。臨床的に重要な即時型及び非即時型過敏症と診断された被験者はいなかった。潜在的なセロトニン症候群の医学的評価対象となる有害事象の発現割合はいずれの群でも低かった。Hunter 基準及び Sternbach 基準を満たした被験者はいなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、運転事故の評価について、明らかな安全性上の懸念は報告されなかった。
- いずれかのラスミジタン群で発現割合が 1.5%以上だった TEAE 及び回転性めまい（統合語）について、年齢及び心・血管系リスク因子数による明らかな発現割合の違いは認められなかった。全ラスミジタン群での TEAE は男性よりも女性で発現割合が高かったが、基本語ごとにみると、男性及び女性の集団間で TEAE の発現割合について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。浮動性めまい及び傾眠は BMI が高い人ほど発現割合が低かった。ラスミジタン群で、併用薬の使用による特定の SOC 及び基本語の発現割合の増加は認められなかった。

2.7.6.20.3 結論

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 群でプラセボ群に比べて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 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。

ラスミジタン 50、100、及び 200 mg 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。

ラスミジタンの用量の増加に伴い TEAE の発現割合が増加したが、そのほとんどが軽度であり、前兆のある又は前兆のない日本人片頭痛患者でのラスミジタンの良好な忍容性が示された。

2.7.6.21 H8H-CD-LAHM 試験（参考資料）

標題

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）の静脈内投与を評価するプラセボ対照、群逐次、適応的割付け試験

2.7.6.21.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

4 施設（ドイツ、フィンランド、ベルギー、オランダ）

試験実施期間

2006 年 11 月（最初の被験者の組入れ）～2007 年 6 月（最後の被験者の完了）

開発の相

第 2 相

目的

主要目的：

中等度～重度の片頭痛の急性期治療に対して、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 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合）を評価すること。

副次目的：

- 各用量のラスミジタンを投与後の片頭痛の状態（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、頭痛の再発、悪心、嘔吐、光過敏、音過敏、日常生活への支障度、片頭痛のレスキュー薬の使用、患者による包括印象度など）の経時変化及び影響を探索すること。

安全性の目的：

- 有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図（ECG）について、各用量のラスミジタンを投与後の安全性及び忍容性を探索すること。

薬物動態の目的：

- 主要な薬物動態（PK）パラメータを決定すること、及びラスミジタンの PK と有効性の関連を探索すること。

試験デザイン

本治験は、群逐次適応的割付法を用いた、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。

- スクリーニングは、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～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、ラスミジタン投与又はプラセボ投与に無作為化され、治験薬を投与された。

- 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。
- 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。
- 第 1 コホート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、一つ前のコホートで認められた効果に基づき、以下の用量増減手順で設定した。
  - 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（最高用量の場合は同量）した。
  - 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 3 例以上の場合、次のコホートで用量を 1 段階減量（最低用量の場合は同量）した。
  - ラスミジタンの投与を受けた被験者で投与後 2 時間以内に高度と判断された非重篤な有害事象が発現した被験者が 1 コホートで 2 例以上の場合、用量増減手順を変更した。頭痛改善が認められたかどうかにかかわらず、次のコホートでは用量を減量した。
  - 治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象（SAE）が発現した場合は、用量増減手順を再開する前に治験依頼者の医学担当者による評価を実施した。
- 以下の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。
  - 5 コホート以上にラスミジタンの同じ投与量が投与された。
  - 4 コホート以上で 1 段階用量減量が行われた。
- 用量増減手順により毎回増量が必要となり、連続する 5 コホートが最高用量を投与された場合は、有効量を決定せずに用量増減手順を中止した。

被験者数

無作為化例数：130 例
投与例数：130 例
完了例数：130 例

主な選択基準

- 前兆の有無にかかわらず、国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD-2004）の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす片頭痛患者
- 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
- 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 1～8 回
- 18～65 歳の男性又は女性

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

1、2.5、5、10、20、30、45 又は 60 mg のラスミジタンもしくはプラセボを、1 件の片頭痛発作に対して単回静脈内投与

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目

- 治験薬の注入開始 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合
  - 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に改善することと定義。頭痛は被験者により、0＝消失、1=軽度、2=中等度、3=重度の 4 スケールで評価した。

副次評価項目

- 治験薬の注入開始 10、20、40、60、90、180、240 分後の頭痛改善が認められた被験者の割合
- 治験薬の注入開始 10、20、40、60、90、120、180、240 分後の頭痛消失が認められた被験者の割合
  - 頭痛消失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消失になることと定義。
- 頭痛改善の持続を示した被験者の割合
  - 頭痛の重症度がベースライン時の中等度又は重度から治験薬の注入開始 2 時間後に軽度又は消失に改善し、治験薬の注入開始 24 時間後まで再発（中等度又は重度への悪化）が認められないことと定義。治験薬の注入開始 24 時間後までに片頭痛のレスキュー治療薬を使用した場合は、頭痛が報告されなかった場合でも再発とみなした。
- 頭痛消失の持続が認められた被験者の割合
  - 頭痛の重症度がベースライン時の中等度又は重度から治験薬の注入開始 2 時間後に消失になり、治験薬の注入開始 24 時間後まで再発（軽度、中等度、又は重度への悪化）が認められないこと、又は治験薬の注入開始 24 時間後まで片頭痛のレスキュー治療薬を必要としないことと定義。
- 悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐を有した被験者の割合
- 日常生活への支障度の各割合
  - ほとんど又は全く支障がない、軽度の支障がある、中等度の支障がある、重度の支障がある、の 4 スケールで評価。
- 治験薬の注入開始 2～24 時間後の片頭痛のレスキュー治療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
  - 1= very much better、2= much better、3= a little better、4= no change、5= a little worse、6= much worse、7= very much worse の 7 スケールで評価した。

＜安全性＞

有害事象、ECG、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見

統計手法

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を有効性及び安全性の解析対象集団とした。

群逐次適応的割付法を用いて投与量を割り付けた場合、1 種類以上の投与量をプラセボと比較するための仮説検定の統計的特性が不明であったため、正式な統計的検定を用いて本治験の成功及び失敗を判定することはしなかった。したがって、本治験において仮説検定に基づく統計学的有意差を示すための検出力の計算は実施しなかった。また、仮説検定に基づく被験者数設定も実施しなかった。代わりに、後続試験の用量範囲を設定するための適切な予備的データを得るため、目標被験者数を最大 160 例とし、選択された各投与量のラスミジタンを投与される被験者数を 20 例以上、プラセボを投与される被験者数を 10 例以上とした。

頭痛改善が認められた被験者の割合を投与量ごとに要約した。用量反応関係の検定には Mantel-Haenszel の傾向検定を用いた。本治験はある投与量を選択した時点で中止されたため、その投与量での頭痛改善が認められた被験者の割合をプラセボと比較するために Fisher の直接確率検定を用いた。すべての解析で、各投与量（プラセボを含む）の結果は、当該用量の投与を受けた全被験者の結果を併合した。

主要解析

Mantel-Haenszel の傾向検定を用いて、投与 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合と用量の線形相関を有意水準 5%で検定した。プラセボ群及び設定された投与量のラスミジタン群で投与 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合を、Fisher の直接確率検定を用いて両側有意水準 5%で比較した。

副次解析

二値データの解析には、Mantel-Haenszel の傾向検定及び Fisher の直接確率検定の両方を用いた。日常生活への支障度及び患者による包括印象度については、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）の平均スコア検定（スコア間隔が等しいと仮定）を用いてラスミジタンの各投与量群とプラセボ群とを比較した。複数の用量でのこれら 2 変数の比較には、CMH の相関検定を用いた。いずれの統計的検定も有意水準 5%で実施した。

2.7.6.21.2 試験成績

本試験は、第 22 コホートで 20 mg の用量に用量増減手順の中止基準が適用され、中止された。投与されたラスミジタンの最高用量は 45 mg であった。

被験者集団

- 130 例がラスミジタン群（88 例）又はプラセボ群（42 例）（以下同順）に無作為化された（22 コホート）。全例が治験薬の投与を受け、解析対象集団に含まれた。
- 人口統計学的及び基準値の特性は、投与群間で概ね同様であった。それぞれ 85.2%及び 90.5%が女性であった。それぞれ 94.3%及び 100%が白人であった。
- 被験者の年齢は 19～63 歳であり、年齢の平均値はそれぞれ 38.4 歳及び 40.3 歳であった。片頭痛の平均罹病期間は 2 群間で同程度であった（19.9 年及び 21.2 年）。

有効性の結果

本試験では仮説検定に基づく統計学的有意差を示すための検出力を設定していなかったため、いずれの解析も探索的に検定を行った。

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は以下であった。ラスミジタン 2.5、10、20、30 及び 45 mg 群でプラセボ群よりも高かった。

% of patients						
	COL-144					
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)
45.2	50.0	16.7	54.2	64.3	68.8	75.0

*COL-144：ラスミジタン

- 頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0126）。
- 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に、いずれのラスミジタンの用量群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

副次評価項目

頭痛改善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は、ラスミジタン 20 mg 群及び 30 mg 群では治験薬の注入開始 10～240 分後の各評価時点でプラセボ群よりも高かった。ラスミジタン 45 mg 群では治験薬の注入開始 10～180 分後の各評価時点でプラセボ群よりも高かったが、被験者数が 4 例と少数であるため、結果の解釈は困難であると考えられる。

	% of patients						
Time		COL-144					
	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)
10 min	11.9	0	8.3	8.3	14.3	12.5	75.0*
20 min	26.2	0	16.7	25.0	39.3	50.0	75.0
40 min	35.7	0	25.0	37.5	50.0	75.0*	75.0
60 min	33.3	50.0	25.0	50.0	53.6	75.0*	50.0
90 min	47.6	50.0	25.0	45.8	53.6	68.8	75.0
120 min	45.2	50.0	16.7	54.2	64.3	68.8	75.0
180 min	33.3	50.0	25.0	54.2	60.7*	68.8*	75.0
240 min	31.0	75.0	33.3	54.2	57.1*	68.8*	25.0

* p=0.048 (20 mg/180 min), p=0.048 (20 mg/240 min), p=0.009 (30 mg/40 min), p=0.007 (30 mg/60 min), p=0.036 (30 mg/180 min), p=0.017 (30 mg/240 min), p=0.014 (45 mg/10 min) Fisher´s exact test

*COL-144：ラスミジタン

- 頭痛改善が認められた被験者の割合には、ラスミジタン 20 mg 群では注入開始 180 及び 240 分後に、30 mg 群では注入開始 40、60、180 及び 240 分後に、45 mg 群では注入開始 10 分後に、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた。
- 頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に、注入開始 90 及び 240 分後に統計学的に非有意ながら線形相関の傾向が認められ（それぞれ p=0.0563 及び p=0.0569）、

その他のすべての評価時点で統計学的に有意な線形相関が認められた（p<0.05）。

頭痛消失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は以下の通りであった。

Time	% of patients						
	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)
10 min	0	0	0	0	3.6	0	25.0
20 min	2.4	0	0	8.3	3.6	0	25.0
40 min	2.4	0	0	8.3	14.3	18.8	25.0
60 min	7.1	0	0	20.8	21.4	25.0	25.0
90 min	14.3	0	0	20.8	25.0	37.5	25.0
120 min	19.0	0	0	20.8	28.6	37.5	25.0
180 min[a]	21.4	0	0	20.8	32.1	37.5	25.0
240 min[a]	21.4	25.0	0	20.8	28.6	31.3	25.0

*COL-144：ラスミジタン

- 頭痛消失が認められた被験者の割合に、いずれのラスミジタンの用量群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。
- 頭痛消失が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関は認められなかった。

頭痛改善の持続が認められた被験者の割合

- 投与後 24 時間まで頭痛改善の持続が認められた被験者の割合は以下の通りであった。

Time	% of patients						
	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)
0-24 h	31.0	50.0	8.3	33.3	35.7	56.3	25.0

Table source: Appendix I, Table 3.2C

*COL-144：ラスミジタン

- 頭痛改善の持続が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較してラスミジタン 10、20 及び 30 mg 投与群で高かった。2.5 mg 群でも数値的に高い値であったが、サンプルサイズが小さいため解釈に注意が必要である。
- 頭痛改善の持続が認められた被験者の割合に、いずれのラスミジタンの用量群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

頭痛消失の持続が認められた被験者の割合

- 投与後 24 時間まで頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は以下の通りであった。

Time	% of patients						
	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)
0-24 h	16.7	0	0	12.5	17.9	18.8	25.0

Table source: Appendix I, Table 3.2D

*COL-144：ラスミジタン

- 投与後 24 時間まで頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は、ラスミジタンの 10 mg 投与群及び 20 mg 投与群でプラセボ群と概ね同様であった。高用量ラスミジタン（30 及び 45 mg）では、プラセボ群と比較して、頭痛消失の持続が認められた被験者の割合がわずかに高かった。

悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐を有した被験者の割合

- 悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐を有した被験者の割合には、すべての評価時点でいずれのラスミジタンの用量群でもプラセボ群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。ラスミジタン 30 mg 群ではプラセボ群と比較して小さな数値を示した。

日常生活への支障度

- 治験薬の注入開始 2 時間後に日常生活への支障度が「ほとんど又は全く支障がない」、又は「軽度の支障がある」に改善した被験者の割合は、ラスミジタン 20 mg 群（「ほとんど又は全く支障がない」32.1%、「軽度の支障がある」25.0%、以下同順）、30 mg 群（43.8%、31.3%）、及び 45 mg 群（75.0%、0%）でプラセボ群（26.2%、23.8%）より高かった。
- 注入開始 20 分～180 分後に、日常生活への支障度とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた。

片頭痛のレスキュー治療薬を必要とした被験者の割合

- 片頭痛のレスキュー治療薬を必要とした被験者の割合は、ラスミジタン 10 mg 群（58.3%）、20 mg 群（53.6%）、及び 45 mg 群（25.0%）でプラセボ群（69.0%）より低く、ラスミジタン 30 mg 群（37.5%）では統計学的に有意に低かった。
- 片頭痛のレスキュー治療薬を必要とした被験者の割合と用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.006）。

患者による包括印象度

- 治験薬の注入開始 2 時間後に変化に関する包括印象度を「良い（much better）」又は「非常に良い（very much better）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン 10～45 mg 群（37.5～68.8%）の方がプラセボ群（28.6%）よりも高かった。患者による包括印象度とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0001）。

薬物動態の結果

- PK の結果は以下であった。

Pharmacokinetics of COL-144 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	COL-144 2.5 mg	COL-144 5 mg	COL-144 10 mg
n	4[b]	11[c]	22[d]
t_{max}, h	0.50 (0.30 - 2.00)	0.28 (0.13 - 2.00)	0.31 (0.13 - 1.50)
C_{max}, ng/mL	14.44 ± 9.130	50.07 ± 66.06	52.76 ± 31.20
AUC_{0-4h}, ng.h/mL	34.53 ± 5.736	48.13 ± 23.48	87.60 ± 25.15
AUC_{∞}, ng.h/mL[a]	-	74.77 ± 24.30	168.9 ± 88.24
$t_{1/2}$, h[a]	-	2.981 ± 1.594	4.084 ± 3.055
	COL-144 20 mg	**COL-144 30 mg**	**COL-144 45 mg**
n	27[e]	16[f]	3[g]
t_{max}, h	0.33 (0.13 - 1.50)	0.33 (0.17 - 0.67)	0.30 (0.28 - 0.33)
C_{max}, ng/mL	119.3 ± 137.7	157.2 ± 112.7	114.7 ± 71.75
AUC_{0-4h}, ng.h/mL	143.0 ± 50.80	240.5 ± 68.21	314.9 ± 157.4
AUC_{∞}, ng.h/mL[a]	275.4 ± 118.4	503.0 ± 242.0	-
$t_{1/2}$, h[a]	4.414 ± 3.291	4.356 ± 2.309	-

[a] Accurate determination not possible for all dose regimens

[b] n=3 for AUC_{0-4h} and n=2 for AUC_{∞} and $t_{1/2}$. No statistics have been reported for n = 2

[c] n=9 for AUC_{∞} and n=10 for $t_{1/2}$

[d] n=20 for AUC_{∞} and $t_{1/2}$

[e] n=22 for AUC_{∞} and n=23 for $t_{1/2}$

[f] n=13 for AUC_{∞} and $t_{1/2}$

[g] n=2 for AUC_{∞} and $t_{1/2}$. No statistics have been reported for n = 2

*COL-144：ラスミジタン

- 薬物濃度データを投与 4 時間後までしか採取していないため、PK を詳細に評価できなかった。得られたデータを用いて用量比例性を検討したが、用量比例的であることは統計学的に確認できなかった。

Parameter	N[a]	Intercept	95% CI of Intercept	Slope	95% CI of Slope	P-value[b]	R-Square[c]
C_{max} (ng/mL)	84	38.8609	(-21.6115 , 99.3332)	5.2911	(2.2436 , 8.3386)	0.0009	0.1270
AUC_{0-t} (ng*hr/mL)	84	15.6939	(-19.4633 , 50.8510)	9.5012	(7.7294 , 11.2729)	<.0001	0.5812

NOTE: The Analysis was based on linear regression model Parameter = a + b*Dose, where a is intercept and b is slope.

[a] N is the number of available data with both parameter and dose values.

[b] P-value testing H_0: slope=0.

[c] R-Square indicates how well the regression line fits the real data points. A R-Square of 1.0 indicates that the regression line perfectly fits the data.

安全性の結果

- 死亡、SAE、及び有害事象により中止となった症例は報告されなかった。
- 有害事象の発現割合は以下であった。ラスミジタン群全体（64.8%）の方がプラセボ群（42.9%）よりも高かった。ラスミジタン各用量群の有害事象の発現割合は、10、30 及び 45 mg 群で 70%以上であり、30 mg 群で最も高かった。

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)
18 (42.9)	2 (50.0)	3 (25.0)	17 (70.8)	19 (67.9)	13 (81.3)	3 (75.0)	57 (64.8)

N = 被験者数

- いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象（基本語）は以下であった。

	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 口の錯感覚 注入部位異常感覚 蟻走感	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)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 被験者数

- 有害事象の重症度別の発現件数は以下であった。

	Number (%) of events							
Severity	**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)**	**Total COL-144 (N=88)**
Total number of AEs	43	3	3	30	48	33	5	122
Mild	20 (46.5)	1 (33.3)	1 (33.3)	18 (60.0)	21 (43.8)	21 (63.6)	3 (60.0)	65 (53.3)
Moderate	17 (39.5)	2 (66.7)	1 (33.3)	10 (33.3)	24 (50.0)	12 (36.4)	2 (40.0)	51 (41.8)
Severe	6 (14.0)	0	1 (33.3)	2 (6.7)	3 (6.3)	0	0	6 (4.9)

*COL-144：ラスミジタン

- 治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象の発現割合は以下であった。ラスミジタン群全体（54.5%）の方がプラセボ群（11.9%）よりも高かった。

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)**
11.9%	25.0%	25.0%	66.7%	50.0%	75.0%	50.0%	54.5%

N = 被験者数

- 最も発現割合が高かった治験薬との因果関係を否定できないと判断された有害事象（基本語）は、浮動性めまい（ラスミジタン群全体で 20.5%、プラセボ群 7.1%、以下同順）であり、次いで錯感覚（18.2%、0%）、及び重感（10.2%、0%）であった。
- ラスミジタン 20、30 及び 45 mg の注入開始後 10 分及び 20 分の時点で、臥位の収縮期及び拡張期血圧に一過性のわずかな上昇が認められた。この上昇は 40 分後までに回復した。注入開始後 4 時間までに認められたベースラインからの最大の上昇は、収縮期血圧ではラスミジタン 45 mg 群で注入開始後 10 分に認められた 12.0 mmHg の上昇であり、拡張期血圧ではラスミジタン 2.5 mg 群で注入開始後 120 分及び 240 分に認められた 10.0 mmHg の上昇であった。
- ラスミジタン 2.5 mg 群で注入開始後 10 分に心拍数のベースラインからの 4 bpm の増加が認められた。またラスミジタン 45 mg 群で注入開始後 40 分及び 60 分に心拍数のベースラインからの 16 bpm の減少が認められた。これらの変動のうち臨床的に重要と判断された変動はなかった。

- その他の安全性パラメータ（ECG、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.21.3 結論

- 後続試験で検討されるラスミジタンの用量は 20 mg 以上と特定された。
- 主要評価項目である、注入開始 2 時間後の頭痛改善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関係が認められた。ラスミジタン 20 mg 群で注入開始 2 時間後に頭痛改善が認められた被験者の割合のプラセボ群との差は数値的に多かった。ラスミジタン 20 mg 群における頭痛改善効果は投与注入開始 20～40 分後から認められた。
- 副次評価項目である、各評価時点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、日常生活への支障度、片頭痛のレスキュー治療薬を必要とした被験者の割合、及び患者による包括印象度は、ラスミジタン 20 mg 投与群及び 30 mg 投与群でプラセボ群よりも改善した。悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐を有した被験者の割合に、ラスミジタン 30 mg 群でプラセボ群と比較して数値的な減少が認められた。
- ラスミジタンの忍容性は良好であり、ラスミジタン投与後のすべての安全性モニタリングパラメータ（心拍数、血圧、ECG、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）に臨床的に重要な異常は認められなかった。
- ラスミジタン 2.5、5、10、20、30 及び 45 mg の注入開始後 20 分のラスミジタンの血漿中濃度は、投与用量増加に伴い増加した。最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から 4 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}4h)}$）及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}\infty)}$）の値も投与用量増加に伴い増加したが、用量比例的であることは統計学的に確認されなかった。

2.7.6.22 H8H-CD-LAHO 試験（参考資料）

標題

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）の服用を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験

2.7.6.22.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

43 施設（ベルギー、フィンランド、フランス、ドイツ、スペイン）

試験実施期間

2009 年 7 月 8 日（最初の被験者の組入れ日）～2010 年 2 月 18 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 2 相

目的

主要目的：

後続試験の単回用量及び反復用量を設定するために、各用量のラスミジタン服用 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合を評価すること。

副次目的：

各用量のラスミジタン服用後の片頭痛の状態（頭痛改善が認められた被験者の割合、頭痛が消失した被験者の割合、頭痛の再発、悪心、光過敏、音過敏、嘔吐、日常生活への支障度、片頭痛のレスキュー薬の使用、患者による包括印象度など）の経時変化及び影響を探索すること。

安全性の目的：

有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図（ECG）について、各用量のラスミジタン服用後の安全性及び忍容性を探索すること。

試験デザイン

本治験は、片頭痛患者を対象とする前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験であった。

1 件の片頭痛発作に対して、自宅で治験薬を服用するよう被験者に依頼した。

本試験は、以下の期間で構成された。

- 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 件の急性片頭痛発作に対してラスミジタン（50、100、200 又は 400 mg）又はプラセボを単回服用
- 1 件の片頭痛発作を治療してから 14 日以内の追跡調査来院

スクリーニング

スクリーニング時の検査及び適格性を確認するための 5 日以内の電話連絡を実施した。スクリーニング後、被験者をラスミジタン（50、100、200 又は 400 mg）又はプラセボを服用する群に 1：1：1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。

治療期間

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。治験薬服用後少なくとも 2 時間は片頭痛のレスキュー薬を使用しないよう被験者に指示した。

追跡調査来院

追跡調査来院時の評価を実施するため、被験者は、片頭痛発作に対する治験薬服用を行った後実施医療機関に連絡し、治験薬服用後 14 日以内のできるだけ早い時期に追跡調査来院の日程を設定した。

被験者数

計画例数：評価可能例が少なくとも 330 例（各群 66 例）

解析対象集団：

	Enrolled and randomized (N)	ITT (=SAF) (N)	mITT[a] (N)	PP (N)
Placebo	103	86	81	67
ラスミジタン 50 mg	106	82	79	67
ラスミジタン 100 mg	104	82	81	58
ラスミジタン 200 mg	100	71	69	52
ラスミジタン 400 mg	99	70	68	53
Total	512	391	378	297

a 主要解析対象集団
ITT = intention-to-treat、mITT = modified intention-to-treat、N = 被験者数、PP = per-protocol 解析対象集団、SAF = 安全性解析対象集団

主な選択基準

- 前兆の有無にかかわらず、国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD）の診断基準 1.1 及び 1.2.1（2004）を満たす片頭痛患者
- 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
- 1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 1～8 回
- 18～65 歳の男性又は女性
- 片頭痛発作及び治験薬の服用に関する詳細を記録するために、片頭痛日誌カードに記入する能力と意思がある。

治験薬の用量及び投与方法・投与期間

ラスミジタンの服用量が 0、50、100、200 又は 400 mg となるように、ラスミジタン錠（50 又は 200 mg）又はマッチさせたプラセボを組み合わせて単回服用

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目

- 服用 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合
  - 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に改善することと定義

副次評価項目

- 服用 2 時間後の頭痛消失が認められた被験者の割合
  - 頭痛消失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治験薬の服用 2 時間後に消失になることと定義
- 頭痛の重症度（服用 0.5、1、1.5、2、3、4 及び 24 時間後）の各割合
- 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（服用 0.5、1、1.5、2、3、4 及び 24 時間後）を有した被験者の割合
- 日常生活への支障度（服用 0.5、1、1.5、2、3、4 及び 24 時間後）の各割合
  - 全く支障がない、軽度の支障、中等度の支障、重度の支障がある、の 4 スケールで評価
- 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
- 服用 2 時間後の患者による包括印象度の各割合
- 頭痛が意味のある改善に至るまでの時間及び頭痛消失までの時間

統計解析計画書（SAP）で規定された有効性の追加評価項目

- 服用 0.5、1、1.5、3、4 及び 24 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合
- 服用 0.5、1、1.5、3、4 及び 24 時間後の頭痛消失が認められた被験者の割合
- 服用 24 時間後の頭痛改善の持続が認められた被験者の割合
- 服用 24 及び 48 時間後の頭痛消失の持続が認められた被験者の割合
- 服用後 48 時間以内の片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合

＜安全性＞

有害事象、12 誘導 ECG、バイタルサイン、臨床検査値、身体所見

統計解析

主要評価項目である服用 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合を、固定順序法を用いて検定した。Cochran-Armitage の傾向検定を用いて、改善率と用量の線形相関を評価した。有意であった場合は、Pearson のカイ二乗検定を用いて群間差をそれぞれ解析した。最初に、プラセボとラスミジタンの最高用量（400 mg）とを比較し、以降、プラセボとラスミジタン 200 mg との比較、プラセボとラスミジタン 100 mg との比較、ラスミジタン 50 mg とラスミジタン 400 mg

との比較、プラセボとラスミジタン 50 mg との比較の順で検定を行った。これらの検定は、一つ前の検定で統計学的有意差が得られた場合のみ実施した。

主要評価項目の解析は、modified intention-to-treat（mITT）集団、intention-to-treat（ITT）集団及び per-protocol（PP）集団を対象として行った。mITT 集団を対象とした主要評価項目の解析を検証的な解析とした。ITT 集団の被験者のうち、頭痛がなかった被験者、軽度の頭痛に対し服用した被験者、ベースラインで頭痛の重症度の評価を行わなかった被験者、治験薬服用前に対象となる片頭痛発作の治療のために他の薬剤を使用した被験者、又は全 4 錠の治験薬を服用しなかった被験者を mITT 集団から除外した。

その他の解析はいずれも探索的解析とし、mITT 集団及び PP 集団を対象とした。Cochran-Armitage 検定を用いて、改善率とラスミジタンの用量の線形相関を検討した。被験者の割合の比較には Pearson のカイ二乗検定を用い、プラセボ群の平均スコアとラスミジタンの各用量との比較には Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）法による平均スコア検定を用いた。効果とラスミジタンの用量の相関に関する順序変数の解析には、CMH の相関検定を用いた。頭痛が緩和されるまでの時間及び頭痛が消失するまでの時間の解析には Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 検定で群間比較を行った。いずれの統計的検定も有意水準は両側 5%とした。

いずれの有効性解析でも、片頭痛のレスキュー薬を使用した被験者は使用後の全時点で「失敗例」とみなすという保守的な方法を用いた（最悪のシナリオ分析）。

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 及び身体所見を記述的に要約した。

主要有効性解析に対して有意水準 5%の両側検定で 90%の検出力を得るために必要な評価可能例数を、合計 330 例（各群 66 例、脱落例なし）と算出した。

2.7.6.22.2 試験成績

被験者集団

スクリーニングを受けた 534 例のうち、512 例がプラセボ又はラスミジタンの 4 用量のうちのいずれかに無作為化された。391 例が治験薬を服用し、安全性解析対象集団に含まれた。mITT 集団には 378 例が含まれた（第 5.3.5.1.3 項 LAHO 試験 CSR T-Figure 2）。1 例が追跡不能となり、治験を完了しなかった。残りの 390 例が試験を完了した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間でおおむね同様であった。被験者の大部分は白人女性であった。年齢の中央値は40～45歳であった。体重、身長及びBody Mass Index（BMI）は投与群間で同程度であった。

治験薬を服用した片頭痛発作の特性

片頭痛発作が発現してから服用までの時間の中央値は、プラセボ群で 2.2 時間、ラスミジタン群で 1.8～2.8 時間であった。中等度～重度の頭痛が発生してから服用までの時間の中央値は、いずれの群でも 0.1～0.3 時間であった。重度の片頭痛発作は、プラセボ群、ラスミジタン 50、100 及び 400 mg 群の約 40%に発生し、重度の片頭痛発作が認められた被験者の割合はラスミジタン 200 mg 群（47.9%）でやや高かった。

有効性の結果

mITT 集団を対象とした有効性の結果を以下に示す。

主要評価項目

- 服用 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合は、すべてのラスミジタン群（50 mg 群 43.0%～400 mg 群 64.7%）でプラセボ群（25.9%）よりも高かった。
- 頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に有意な線形相関が認められた（p<0.0001）。
- 固定順序法を用いた検定で以降の比較を行った結果、プラセボ群とラスミジタン各群、及びラスミジタン 50 mg 群と 400 mg 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）。

副次評価項目

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以下であった。

Placebo N=81	ラスミジタン 50 mg N=79	ラスミジタン 100 mg N=81	ラスミジタン 200 mg N=69	ラスミジタン 400 mg N=68
7.4%	13.9%	13.6%	18.8%	27.9%

- 頭痛消失が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0006）。

頭痛の重症度

- 中等度又は重度の頭痛が認められた被験者の割合は、いずれの投与群でも服用後 2 時間までの間低下した。低下の程度はプラセボ群の方がラスミジタン群よりも小さかった。
- 各評価時点で頭痛の重症度とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（CMH 検定、p<0.03）。

頭痛再発が認められた被験者の割合

- 頭痛再発（頭痛の重症度がベースライン時に中等度又は重度で、服用 2 時間後に軽度又は消失になったが、服用 24 時間後までに再度悪化した）が認められた被験者の割合はラスミジタン 400 mg 群（50.0%）で最も低かった。全投与群で 50.0～62.9%であった。
- 頭痛再発が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関は認められなかった。

悪心、音過敏、光過敏及び嘔吐を有した被験者の割合

- 悪心、音過敏、光過敏又は嘔吐を有した被験者の割合は、ラスミジタンの服用 2 時間後までは減少したが、以降の評価時点では増加傾向が認められた。しかし、服用 2 時間後に片頭痛のレスキュー薬を使用している被験者は、悪心、音過敏、光過敏又は嘔吐を有した被験者として集計したため、服用 2 時間後にこれらの症状を有する被験者の数は過剰に見積もられた可能性が高い。
- **悪心：**服用 3～24 時間後までの全評価時点で、悪心を有する被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p<0.02）。悪心を有する被験者の割合は、全投与群で服用 2 時間後までは低下し、低下の程度はプラセボ群で最も小さかった。服用 2 時間後以降は、悪心を有する被験者の割合は再び増加した。
- **音過敏及び光過敏：**光過敏及び音過敏を有する被験者の割合とラスミジタンの用量の間には、それぞれ服用 1.5 及び 2 時間後から服用 24 時間後まで統計学的に有意な線形相関が認められた（p<0.04）。音過敏又は光過敏を有する被験者の割合は、全投与群で服用 2 時間後までは

減少し、減少の程度はプラセボ群で最も小さかった。服用 2 時間後以降は、音過敏を有する被験者の割合に再び増加傾向が認められたが、光過敏を有する被験者の割合は比較的安定していた。音過敏を有する被験者数が過剰に見積もられたために、服用 2 時間後以降に増加が認められた可能性が高い。

- **嘔吐：**服用 1.5 時間後及び 3～24 時間後に、嘔吐を有する被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p<0.007）。ベースライン時に嘔吐を有していた被験者の割合は低く（プラセボ群 8.1%、ラスミジタン群 0～2.4%）、いずれの投与群でも服用後 2 時間でほぼ変化はなかった。服用 2 時間後以降は、全投与群で嘔吐を有する被験者数に増加傾向が認められたが、上述のとおり過剰に見積もられた可能性が高い。

日常生活への支障度

- 服用 2～24 時間後に、日常生活への支障度とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p<0.01）。日常生活への支障度の重症度は、ラスミジタンの用量が増加するにしたがって低下した。

片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合

- 服用 2～24 時間後に片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合は、プラセボ群（68.8%）の方がラスミジタン群（41.8～61.2%）よりも高かった。片頭痛のレスキュー薬を必要とした被験者の割合とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0093）。

患者による包括印象度

- 服用 2 時間後に変化に関する包括印象度を「良い（much better）」又は「非常に良い（very much better）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン群の方がプラセボ群よりも高かった。患者による包括印象度とラスミジタンの用量の間に統計学的に有意な線形相関が認められた（p=0.0162）。患者による包括印象度は、ラスミジタンの用量が高いほど良好であった。

頭痛改善までの時間及び頭痛消失までの時間

- 頭痛改善までの時間の中央値は、ラスミジタン 400 mg 群で最も短く（155 分）、プラセボ群で最も長かった（1095 分）。頭痛消失までの時間の中央値は、ラスミジタン 400 mg 群で最も短く（400 分）、プラセボ群で最も長かった（治験終了までに中央値未到達）。log-rank 検定の結果、頭痛改善までの時間及び頭痛消失までの時間に投与群間で統計学的有意差が示された（頭痛改善までの時間：p<0.0001、頭痛消失までの時間：p=0.0013）。

安全性の結果

安全性解析対象集団（391 例）を対象とした安全性の結果を以下に示す。

- 治験期間中に死亡は認められなかった。
- 重篤な有害事象（SAE）として、ラスミジタン 200 mg 群の 1 例に浮動性めまいが発現した。本事象は、治験薬とおそらく関連があると判断された。重症度は中等度であり、後遺症なく回復した。詳細を付録表 2.7.6.22-1 に示す。
- 有害事象は、安全性解析対象集団の 266/391 例（68.0%）に 680 件発現した。1 件以上の有害事象が発現した被験者の割合は、ラスミジタンの各用量群（68.3～87.3%）の方がプラセボ群（31.4%）よりも高かった。ラスミジタン群で 1 件以上の有害事象が発現した被験者の割

合は、50 mg 群で最も低く、200 mg 及び 400 mg 群で高かった。

有害事象の要約（安全性解析対象集団、391 例）

		Lasmiditan			
	Placebo	**50** mg	**100** mg	**200** mg	**400** mg
Number of AEs	37	127	172	162	182
Number of related AEs	26	110	154	148	171
Number of SAEs	-	-	-	1	-
Number (%) of patients with AEs	27 (31.4)	56 (68.3)	60 (73.2)	62 (87.3)	61 (87.1)
Number (%) of patients with related AEs	19 (22.1)	53 (64.6)	59 (72.0)	61 (85.9)	59 (84.3)
Number (%) of patients with SAEs	-	-	-	1 (1.4)	-

AE = 有害事象、N = 被験者数、SAE = 重篤な有害事象

- 全投与群で最も発現割合が高かった有害事象（器官別大分類）は「神経系障害」であり、次いで「全身障害および投与局所様態」であった。治験薬との因果関係を否定できないと判断された「神経系障害」の発現割合は、プラセボ群では 8．1%、ラスミジタンの各用量群では 41.5%～64.8%であり、治験薬との因果関係を否定できないと判断された「全身障害および投与局所様態」の発現割合はプラセボ群では 5.8%、ラスミジタンの各用量群では 24.4%～39.0%であった。
- ラスミジタン群で最も発現割合が高かった有害事象（基本語）は浮動性めまいであった。プラセボ群ではこれらの事象の発現例数は 1 及び 2 例のみであった。浮動性めまいは、プラセボ群では治験薬との因果関係を否定されたが、ラスミジタン群では 100 mg 群の 2 件を除き、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。疲労は、ラスミジタン 400 mg 群の 1 件を除き、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団、391 例）

	Number (%) of patients				
		Lasmiditan			
System organ class Preferred term (MedDRA)	**Placebo (N = 86)**	**50 mg (N = 82)**	**100 mg (N = 82)**	**200 mg (N = 71)**	**400 mg (N = 70)**
耳および迷路障害	**3 (3.5)**	**8 (9.8)**	**14 (17.1)**	**13 (18.3)**	**18 (25.7)**
回転性めまい	1 (1.2)	8 (9.8)	12 (14.6)	12 (16.9)	17 (24.3)
胃腸障害	**3 (3.5)**	**10 (12.2)**	**12 (14.6)**	**9 (12.7)**	**13 (18.6)**
悪心	-	4 (4.9)	9 (11.0)	3 (4.2)	5 (7.1)
全身障害および投与局所様態	**5 (5.8)**	**22 (26.8)**	**32 (39.0)**	**22 (31.0)**	**26 (37.1)**
無力症	-	4 (4.9)	7 (8.5)	3 (4.2)	4 (5.7)
疲労	2 (2.3)	10 (12.2)	17 (20.7)	15 (21.1)	17 (24.3)
筋骨格系および結合組織障害	**3 (3.5)**	**8 (9.8)**	**10 (12.2)**	**11 (15.5)**	**9 (12.9)**
筋力低下	-	3 (3.7)	5 (6.1)	4 (5.6)	3 (4.3)
重感	1 (1.2)	4 (4.9)	4 (4.9)	7 (9.9)	5 (7.1)
神経系障害	**8 (9.3)**	**35 (42.7)**	**39 (47.6)**	**46 (64.8)**	**42 (60.0)**
浮動性めまい	1 (1.2)	19 (23.2)	23 (28.0)	27 (38.0)	26 (37.1)
感覚鈍麻	-	-	3 (3.7)	4 (5.6)	4 (5.7)
錯感覚	2 (2.3)	2 (2.4)	9 (11.0)	12 (16.9)	14 (20.0)
傾眠	2 (2.3)	8 (9.8)	10 (12.2)	8 (11.3)	8 (11.4)
振戦	1 (1.2)	3 (3.7)	3 (3.7)	-	4 (5.7)
All AEs	**27 (31.4)**	**56 (68.3)**	**60 (73.2)**	**62 (87.3)**	**61 (87.1)**

いずれかの投与群の被験者の 5%以上に発現したすべての有害事象を記載した。各器官別大分類の被験者数には、発現例数が 4 例未満の有害事象が発現した被験者も含まれている。
AE = 有害事象、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 被験者数

- 重症度が高度の有害事象は 196 件発現した。高度の有害事象の発現件数及び発現割合には、

用量依存的な上昇が認められた（プラセボ群、ラスミジタン 50、100、200、400 mg 群でそれぞれ 5.8%、19.5%、26.8%、39.4%及び 44.3%）。

- 血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のパラメータに臨床的に意味のある変化は認められなかった。明らかな用量依存性のない臨床的に重要な所見のみが認められた被験者は少数であった。
- いずれの投与群でもバイタルサイン及び ECG パラメータに変化はほとんど認められなかった。有害事象として報告された身体所見を認めた被験者は数例であり、用量依存性はなかった。

2.7.6.22.3 結論

- 服用 2 時間後の頭痛改善が認められた被験者の割合は、すべてのラスミジタン群（50、100、200、400 mg）でプラセボ群よりも有意に高かった。
- 頭痛改善が認められた被験者の割合とラスミジタンの用量の間に線形相関が認められた。
- 副次的評価項目についても、ラスミジタン群では、プラセボ群と比較して用量依存的な改善が認められた。
- 有害事象の発現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 及び 400 mg 群で発現割合が高かった。
- ラスミジタン群で最も発現割合の高い器官別大分類は神経系障害であり、基本語は浮動性めまいであった。
- 本試験の結果、片頭痛の急性期治療に対するラスミジタンの服用は有効かつ忍容性が良好であり、本試験の用量範囲内では 100 mg が有効性と忍容性のバランスが取れていることが示唆された。

2.7.6.23 H8H-CD-LAHJ 試験（評価資料）

標題

片頭痛の急性期治療に対する 2 用量（100 及び 200 mg）のラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）とプラセボとの比較試験：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

2.7.6.23.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

99 施設（米国）

試験実施期間

2015 年 4 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～2016 年 8 月 ■ 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 3 相

目的

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 100 mg 群とプラセボ群の頭痛消失、並びにラスミジタン 100 及び 200 mg とプラセボ群の被験者が悪心、音過敏及び光過敏の関連症状から選択した最も煩わしい症状（MBS）を比較すること。

副次目的：

- 頭痛及び MBS の改善に対するラスミジタン 100 及び 200 mg の影響並びに経時変化を評価すること。

追加目的：

- 片頭痛のレスキュー治療及び再発治療のために追加のラスミジタン 100 及び 200 mg を服用後の頭痛及び MBS の改善に対する影響並びに経時変化をプラセボと比較すること。
- 心血管（CV）イベント及び片頭痛発作に関して、治験期間中の医療施設の利用を治験開始前と比較すること。

安全性の目的：

- 有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図（ECG）について、ラスミジタン 100 及び 200 mg の初回服用及び追加服用の安全性及び忍容性を探索すること。

試験デザイン

本治験は、日常生活への障害がある片頭痛を有する患者［片頭痛の生活への支障度を見る問診票（Migraine Disability Assessment：MIDAS）スコアが 11 以上］を対象とする、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

下表の通り、ラスミジタン 100、200 mg 又はプラセボの初回服用（割付比 1：1：1）及び追加服用（片頭痛のレスキュー治療又は再発治療に必要な場合）を行う 5 つの服用順序（初回投与ラ

スミジタン群の中でラスミジタン：プラセボを 2：1 の割付比）のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬の使用の有無で被験者を層別化した。

First dose for treatment of migraine	Second dose for rescue or recurrence of migraine (if needed)
L100 mg	L100 mg
	L100 mg
	Placebo
L200 mg	L200 mg
	L200 mg
	Placebo
Placebo	Placebo

L100 mg = lasmiditan 100 mg、L200 mg = lasmiditan 200 mg

治験期間中に発生する 1 回の片頭痛発作に対して、治験薬を服用することとした。被験者には、初回服用分及び片頭痛のレスキュー治療又は再発治療に使用する追加服用分を含む治験薬が支給された。

本試験は、以下の期間で構成された。治験期間は約 11 週間であった。

- スクリーニング来院（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 件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（EoS）来院（Visit 2）

<u>スクリーニング</u>

スクリーニング来院（Visit 1）時に被験者の適格性を評価し、無作為化を行った。被験者に治験薬を配布し、全てのスクリーニング評価が完了して電話で適格性を確認するまでは治験薬の服用を行わないよう指示した。被験者の適格性が確認された時点で服用期間を開始した。不適格と判断された被験者に対しては治験薬を服用しないよう指示し、適格性の確認から 1 週間（7 日）以内に、EoS 来院／Visit 2 並びに治験薬及び電子日誌を回収する日程を設定した。

<u>服用期間</u>

被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。以降 48 時間、初回の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 2 時間の評価を完了するまでは片頭痛のレスキュー薬を使用しないよう被験者に指示した。

以下の場合は初回服用後 24 時間以内に治験薬の追加服用を行ってもよいこととした。

- 治験薬服用 2 時間後に頭痛改善が認められなかった場合で、治験薬以外の片頭痛のレスキュー薬を使用しなかった場合
- 治験薬服用後 2 時間以内に頭痛消失が認められたが、2 時間後以降に再発した場合

被験者は、48 時間にわたり、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のための追加の治験薬服用に対する効果を電子日誌に記録した。治験薬に対する効果を記録した時間は、追加服用の実施に依存し、最長 72 時間であった。

試験終了（EoS）来院

被験者は EoS／Visit 2 の日程を設定するために、1 回の発作に対して服用後 1 週間（7 日）以内、又は発作に対して服用することなく 8 週間が経過してから 1 週間（7 日）以内に実施医療機関に連絡した。

被験者数

無作為化例数：2231 例

Modified intent-to-treat（mITT）集団（ITT 集団のうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者から成る集団）：1545 例

Intent-to-treat（ITT）集団（無作為化された被験者のうち治験薬を服用した被験者から成る集団）：1671 例

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服用した被験者から成る集団）：1856 例

選択基準

- 同意文書を提出し、Health Insurance Portability and Accountability Act（HIPAA 法）を承諾する能力と意思がある。
- 前兆の有無にかかわらず、国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD-2004）の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす片頭痛患者
- 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が 1 年以上
- MIDAS スコアが 11 以上
- 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満
- 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）
- 18 歳以上の男性又は女性
- 生殖能力を有する女性は、効果の高い避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、パートナーの精管切除などの組み合わせ）を使用していなければならない、又は使用する意思がなければならない。
- 片頭痛発作及び治験薬服用に関する詳細を記録するために、電子日誌を入力する能力と意思がある。

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項を参照。

投与期間

1 回の片頭痛発作に対して、必要に応じて最大で 2 回服用

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：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

- 頭痛消失は頭痛の重症度がベースライン時の軽度、中等度、又は重度から消失になることと定義

重要な副次評価項目：

- 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
  - MBS 消失は治験薬服用前に MBS として選択された片頭痛関連症状（悪心、音過敏、光過敏のいずれか）が服用 2 時間後に認められないことと定義
- 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
- ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の初回服用 2 時間後の MBS 消失が認められた被験者の割合

その他の評価項目：

- 頭痛消失の持続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に改善すること、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
- 片頭痛の随伴症状（音過敏、光過敏、悪心、嘔吐）を発現した被験者の割合
- 片頭痛による支障を認めた被験者の割合
- 片頭痛のレスキュー薬及び再発治療薬を服用した被験者の割合
- 頭痛が再発した被験者の割合
- 患者による変化に関する包括印象度のスコアの各割合

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及び ECG

統計解析

主要解析では、mITT 集団を対象に、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、ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群とで比較した。これら 2 つの解析には、地域をモデルに含めたロジスティック回帰による Wald 型カイ二乗検定をそれぞれ用い、いずれも有意水準 α=0.025 で片側検定を行った。

いずれの主要解析でも統計学的有意差（片側、$p<0.025$）が示された場合は、mITT 集団を対象に以下の順番で、逐次的に追加の検証的な仮説検定を行った。

- ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合の比較
- ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合の比較

上記の解析はいずれも有意水準 α=0.025 で片側検定を行った。統計学的有意差が示されなかった場合でも以降の解析はすべて実施するが、その場合には得られる結果は検証的ではなく探索的とみなした。主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定は片側有意水準 0.025 で行い、その他の検定は両側有意水準 0.05 で行った。

追加解析では、ラスミジタン 100 及び 200 mg を初回服用後の片頭痛の特性に対する影響（頭痛改善、嘔吐、片頭痛による支障を認めた被験者の割合、頭痛が再発した被験者の割合、片頭痛のレスキュー薬及び再発治療薬を服用した被験者の割合、患者による変化に関する包括印象度のスコア、頭痛改善までの時間、頭痛消失までの時間など）の経時変化を探索的に解析した。

服用 2 時間後に悪心が消失した被験者の割合、服用 2 時間後に音過敏が消失した被験者の割合及び服用 2 時間後に光過敏が消失した被験者の割合について、記述統計量を示した。追加の治験薬服用については、投与群間の比較を探索的に実施した。

2.7.6.23.2 試験成績

被験者集団

- 2231 例が無作為化された。このうち 1856 例が治験薬を服用し、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服用した被験者）に含まれた（プラセボ群 617 例、ラスミジタン 100 mg 群 630 例、ラスミジタン 200 mg 群 609 例、以下同順）。ITT 集団（無作為化された被験者のうち治験薬服用後に片頭痛の評価がされた被験者）は 1671 例（554 例、562 例、555 例）、mITT 集団（ITT 集団のうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者）は 1545 例（524 例、503 例、518 例）であった。安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち 1805 例（599 例、613 例、593 例）が試験を完了した。
- 被験者の年齢の中央値は 42.0 歳（18～79 歳）、女性が 83.6%、男性が 16.4%であった。

有効性の結果

mITT 集団を対象とした有効性の結果を以下に示す。

本治験では、以下の結果が示されたことによって主要目的が達成された。

主要評価項目及び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及び MBS 消失が認められた被験者の割合は以下であった。

301/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, 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, 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

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.

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 CI 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.

- 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 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：2.6（2.0、3.6）］。
- 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 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：1.6（1.3、2.1）］。
- 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は、ラスミジタン 100 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：2.2（1.6、3.0）］。
- 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 100 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：1.7（1.3、2.2）］。

<u>その他の有効性解析の結果</u>

- 初回服用 1 時間及び 1.5 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 群の方がプラセボ群よりも高かった。初回服用 1.5 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 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。
- 初回服用 0.5 時間、1 時間及び 1.5 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 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。
- CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者のうち、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、頭痛改善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、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。
- 片頭痛のレスキュー治療のために追加の治験薬服用を行った被験者では、ラスミジタン服用により服用 1 時間及び 2 時間後の頭痛及び MBS が改善した。
- 追加の治験薬服用又はその他のレスキュー治療を行った被験者の割合は、ラスミジタン群の

方がプラセボ群より低かった。

- 初回服用及び追加の治験薬服用 2 時間後に MBS として選択された悪心、音過敏、及び光過敏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 群の方がプラセボ群よりも低かった。
- 頭痛改善が認められた被験者の割合は、初回服用 0.5～4 時間後の全評価時点でラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群より高かった。
- 片頭痛発現から 4 時間後以降に治験薬を服用した被験者でも、頭痛消失までの時間、MBS 消失までの時間及び頭痛改善までの時間に対するラスミジタン服用の影響は同様であったが、被験者数が少なかったためにばらつきが大きかった。
- 片頭痛による支障のレベルが 0（全く支障がない）であった被験者の割合は、初回服用 1～48 時間後までのいずれの評価時点でもラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群より高く、割合が最も高かった時点は、ラスミジタン 100 mg 群で服用 3 時間後、ラスミジタン 200 mg 群で服用 4 時間後であった。
- 初回服用 2 時間後に変化に関する包括印象度を「非常に良い（very much better）」又は「良い（much better）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群より高かった。
- 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での、初回服用 2 時間後の頭痛消失に関する結果及び MBS 消失に関する結果は mITT 集団全体の結果とほぼ同様であり、頭痛改善に関する結果は ITT 集団全体の結果とほぼ同様であった。
- 治験期間中に片頭痛予防薬としてトピラマート又はプロプラノロールを使用した被験者での頭痛消失に関する結果は、mITT 集団全体の結果と同様であった。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 mITT 集団全体と同程度であったが、トピラマート又はプロプラノロールを使用した被験者の方がわずかに低かった。

安全性の結果

安全性解析対象集団を対象とした安全性の結果を以下に示す。

ラスミジタンはおおむね安全で、忍容性は良好であった。

本試験で発現した treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合を付録表 2.7.6.23-1 及び付録表 2.7.6.23-2 に示す。

- 試験期間中に死亡が 1 件認められた。被験者はラスミジタン 200 mg 群へ割り付けられたが、治験薬の受け取り前に、他剤の偶発的な過剰摂取が原因でベッドで死亡していることが確認された。治験薬との関係はないと判断された。
- 有害事象による死亡は認められなかった。
- 治験薬に関連する重篤な有害事象（SAE）は報告されなかった。
- Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）が 3 例（0.2%）に発現した（非心臓性胸痛がプラセボ/プラセボ群に 1 例、喘息がラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群に 1 例、高血圧がラスミジタン 200 mg/プラセボ群に 1 例）。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一覧を付録表 2.7.6.23-3 に示す。
- 試験中止に至った TEAE は認められなかった。治験薬の初回又は 2 回目の服用後に認められ

た TEAE の発現割合は、ラスミジタン群の方がプラセボ群より高かった（プラセボ群 16.4%、ラスミジタン 100 mg 群 36.3%、ラスミジタン 200 mg 群 42.7%）。

- 治験薬の初回服用後に発現した TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。高度の TEAE のうち、いずれかの群で発現割合が 1%以上の事象（基本語）は、浮動性めまい（ラスミジタン 100 mg 群で 1.0%、200 mg 群で 1.0%）のみであった。
- 治験薬の初回服用後にいずれかの群で発現割合が 1%以上であった TEAE（基本語）は以下であった。浮動性めまい、錯感覚、傾眠、疲労、悪心、嗜眠、嘔吐、感覚鈍麻及び筋力低下の発現割合はいずれもラスミジタン群でプラセボ群よりも高かった。

Preferred term (MedDRA)	Placebo (N = 617)	Lasmiditan 100 mg (N = 630)	Lasmiditan 200 mg (N = 609)
浮動性めまい	21 (3.4%)	79 (12.5%)	99 (16.3%)
錯感覚	13 (2.1%)	36 (5.7%)	48 (7.9%)
傾眠	14 (2.3%)	36 (5.7%)	33 (5.4%)
疲労	2 (0.3%)	26 (4.1%)	19 (3.1%)
悪心	12 (1.9%)	19 (3.0%)	32 (5.3%)
嗜眠	2 (0.3%)	12 (1.9%)	15 (2.5%)
嘔吐	5 (0.8%)	10 (1.6%)	7 (1.1%)
感覚鈍麻	1 (0.2%)	8 (1.3%)	11 (1.8%)
筋力低下	0	8 (1.3%)	10 (1.6%)

AE = 有害事象、MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 被験者数

- 治験薬の初回又は 2 回目の服用後に発現した TEAE のうち、治験薬との因果関係を否定できないと判断された事象の発現割合は、プラセボ群、ラスミジタン 100 mg 群、ラスミジタン 200 mg 群でそれぞれ 12.6、32.5、38.9%であった。
- CV 危険因子を 1 つ以上有するラスミジタン群被験者集団での CV 関連の TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団での CV 関連の TEAE の発現割合と同程度であった。使用した薬剤ごとの部分集団（スクリーニング前の 3 ヵ月以内にトリプタンを使用した被験者、治験期間中にトピラマートを使用した被験者、治験期間中にプロプラノロールを使用した被験者及び CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者）での初回服用後に認められた TEAE の発現割合も、安全性解析対象集団での TEAE の発現割合と同程度であった。
- 追加の治験薬服用後に認められた TEAE の発現割合は以下のとおりであった。

Placebo/ Placebo N=401	Lasmiditan 100 mg/ Lasmiditan 100 mg N=203	Lasmiditan 100 mg/ Placebo N=86	Lasmiditan 200 mg/ Lasmiditan 200 mg N=159	Lasmiditan 200 mg/ Placebo N=79
63 (15.7%)	61 (30.0%)	21 (24.4%)	52 (32.7%)	32 (40.5%)

- 追加の治験薬服用後に発現割合が 1%以上であった TEAE（基本語）は以下のとおりであった。追加の治験薬服用後に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/プラセボ群、ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群及びラスミジタン 200 mg/プラセボ群の方がプラセボ/プラセボ群より高く、傾眠の発現割合はラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群及びラスミジタン 100 mg/プラセボ群の方がプラセボ/プラセボ群より高かった。初回服用後及び追加の治験薬服用後に認められた TEAE の重症度は軽度又は中等度が大部分であった。重症度が高度の TEAE の発現割合はいずれも 1%以下であった。

	Placebo/ Placebo N=401	Lasmiditan 100 mg/ Lasmiditan 100 mg N=203	Lasmiditan 100 mg/ Placebo N=86	Lasmiditan 200 mg/ Lasmiditan 200 mg N=159	Lasmiditan 200 mg/ Placebo N=79
浮動性めまい	6 (1.5%)	5 (2.5%)	7 (8.1%)	12 (7.5%)	9 (11.4%)
傾眠	3 (0.7%)	7 (3.4%)	2 (2.3%)	1 (0.6%)	1 (1.3%)
錯感覚	6 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (2.3%)	0	1 (1.3%)
疲労	2 (0.5%)	5 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	1 (1.3%)
悪心	3 (0.7%)	3 (1.5%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	2 (2.5%)
嘔吐	3 (0.7%)	2 (1.0%)	0	1 (0.6%)	1 (1.3%)

- 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、ECG 及び医療施設の利用パラメータに、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

本試験で認められた主な安全性の結果は第 5.3.5.1.4 項 LAHJ 試験治験総括報告書の以下の該当箇所に示す。

治験薬の初回又は 2 回目の服用後に認められた TEAE の要約	Table 12.1
治験薬の追加服用後に認められた TEAE の要約	Table 12.2
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12.3
CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者で治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12.4
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12.5
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE	Table 12.6
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE	Table 12.7
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE（重症度別）	Table 12.8
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE（重症度別）	Table 12.9
治験薬の初回服用後に認められた SAE	Table 12.10
治験薬の追加服用後に認められた SAE	Table 12.11

2.7.6.23.3 結論

- 以下の結果により主要目的を達成した。
  - 治験薬の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合が、ラスミジタン 200 mg 群（32.2%）の方がプラセボ群（15.3%）よりも統計学的に有意に高かった。
  - 治験薬の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群（28.2%）の方がプラセボ群（15.3%）よりも統計学的に有意に高かった。
- 治験薬の初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群（40.7%）及びラスミジタン 100 mg 群（40.9%）の方がプラセボ群（29.5%）よりも統計学的に有意に高かった。ラスミジタンはおおむね安全で、忍容性は良好であった。浮動性めまい、錯感覚、傾眠及び疲労の発現割合はラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の方がプラセボ群よりも高く、悪心及び嗜眠の発現割合はラスミジタン 200 mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。
- TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。
- 服用期間中に、死亡、治験薬との因果関係を否定できない SAE、及び治験薬の服用中止に至った TEAE は発現しなかった。

2.7.6.23.4 付録

付録表 2.7.6.23-1. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE（LAHJ 試験）
付録表 2.7.6.23-2. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を否定できない TEAE（LAHJ 試験）
付録表 2.7.6.23-3. TE-SAE を発現した被験者の一覧（LAHJ 試験）
付録表 2.7.6.23-4. 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）
付録表 2.7.6.23-5. 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）
付録表 2.7.6.23-6. 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）
付録表 2.7.6.23-7. 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）
付録表 2.7.6.23-8. 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）
付録表 2.7.6.23-9. 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）
付録表 2.7.6.23-10. 初回服用後 48 時間後までの各評価時点で 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）
付録表 2.7.6.23-11. 初回服用後 48 時間後までの各評価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）（LAHJ 試験）

付録表 2.7.6.23-1. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE（LAHJ 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	99 (16.0)	229 (36.3)	257 (42.2)
神経系障害	Nervous system disorders	52 (8.4)	157 (24.9)	191 (31.4)
浮動性めまい	Dizziness	21 (3.4)	79 (12.5)	99 (16.3)
錯感覚	Paraesthesia	13 (2.1)	36 (5.7)	48 (7.9)
傾眠	Somnolence	14 (2.3)	36 (5.7)	33 (5.4)
嗜眠	Lethargy	2 (0.3)	12 (1.9)	15 (2.5)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (0.2)	8 (1.3)	11 (1.8)
平衡障害	Balance disorder	0 (0.0)	6 (1.0)	7 (1.1)
鎮静	Sedation	1 (0.2)	2 (0.3)	7 (1.1)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)
振戦	Tremor	1 (0.2)	6 (1.0)	4 (0.7)
構語障害	Dysarthria	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
頭痛	Headache	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)
過眠症	Hypersomnia	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
注意力障害	Disturbance in attention	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
精神的機能障害	Mental impairment	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
運動失調	Ataxia	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
自律神経失調	Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
協調運動異常	Coordination abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジスキネジア	Dyskinesia	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.2)
微細運動機能障害	Fine motor skill dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋緊張低下	Hypotonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
頭蓋内圧上昇	Intracranial pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
片頭痛	Migraine	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	Parosmia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚障害	Sensory disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
トンネル状視野	Tunnel vision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
視野欠損	Visual field defect	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
前兆	Aura	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不器用	Clumsiness	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
認知障害	Cognitive disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
味覚不全	Dysgeusia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	Presyncope	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
感覚統合機能障害	Sensory integrative dysfunction	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	21 (3.4)	41 (6.5)	40 (6.6)
悪心	Nausea	12 (1.9)	19 (3.0)	32 (5.3)
嘔吐	Vomiting	5 (0.8)	10 (1.6)	7 (1.1)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
便通不規則	Bowel movement irregularity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
便秘	Constipation	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	2 (0.3)	8 (1.3)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
歯痛	Toothache	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	11 (1.8)	47 (7.5)	40 (6.6)
疲労	Fatigue	2 (0.3)	26 (4.1)	19 (3.1)
無力症	Asthenia	1 (0.2)	6 (1.0)	7 (1.1)
異常感	Feeling abnormal	0 (0.0)	6 (1.0)	4 (0.7)
びくびく感	Feeling jittery	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)
胸部不快感	Chest discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
悪寒	Chills	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
酩酊感	Feeling drunk	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
熱感	Feeling hot	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
ゆったり感	Feeling of relaxation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歩行不能	Gait inability	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行障害	Gait disturbance	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	Thirst	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	3 (0.5)	13 (2.1)	24 (3.9)
不安	Anxiety	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.8)
悪夢	Nightmare	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
錯乱状態	Confusional state	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
多幸気分	Euphoric mood	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
落ち着きのなさ	Restlessness	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
異常な夢	Abnormal dreams	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
情動鈍麻	Blunted affect	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
離人感・現実感消失障害	Depersonalisation/derealisation disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
失見当識	Disorientation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
不快気分	Dysphoria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻視	Hallucination, visual	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック反応	Panic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
音恐怖症	Phonophobia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
感情不安定	Affect lability	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
激越	Agitation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
無感情	Apathy	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	Irritability	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経過敏	Nervousness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (1.0)	13 (2.1)	21 (3.4)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	8 (1.3)	10 (1.6)
筋攣縮	Muscle twitching	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.8)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)
筋緊張	Muscle tightness	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
背部痛	Back pain	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
筋萎縮	Muscle atrophy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Neck pain	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	3 (0.5)	4 (0.6)	9 (1.5)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (1.0)
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)
羞明	Photophobia	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	5 (0.8)	7 (1.1)	9 (1.5)
潮紅	Flushing	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)
ほてり	Hot flush	3 (0.5)	5 (0.8)	3 (0.5)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
低血圧	Hypotension	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	2 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.8)
動悸	Palpitations	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.7)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
徐脈	Bradycardia	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
左室肥大	Left ventricular hypertrophy	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	3 (0.5)	6 (1.0)	5 (0.8)
耳鳴	Tinnitus	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	6 (1.0)	2 (0.3)
聴覚過敏	Hyperacusis	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	10 (1.6)	5 (0.8)	4 (0.7)
結膜炎	Conjunctivitis	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
中耳炎	Otitis media	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
サルモネラ症	Salmonellosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房蜂巣炎	Breast cellulitis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
耳感染	Ear infection	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
ウイルス感染	Viral infection	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	7 (1.1)	4 (0.7)
冷汗	Cold sweat	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
発疹	Rash	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
皮膚感作	Skin sensitisation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
食物アレルギー	Food allergy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
過敏症	Hypersensitivity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	Anaemia	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	Investigations	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)
心拍数増加	Heart rate increased	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
血圧低下	Blood pressure decreased	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心雑音	Cardiac murmur	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	Decreased appetite	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
低血糖	Hypoglycaemia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0.3)	6 (1.0)	1 (0.2)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
喘息	Asthma	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
毒性物質曝露	Exposure to toxic agent	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肉離れ	Muscle strain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)
尿意切迫	Micturition urgency	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
頻尿	Pollakiuria	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	Proteinuria	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	Breast mass	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血 *b	Metrorrhagia *b	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver23.0
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=92(Placebo), N=118(L100 mg), N=94(L200 mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=525(Placebo), N=512(L100 mg), N=515(L200 mg).

付録表 2.7.6.23-2. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を否定できない TEAE（LAHJ 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
有害事象発現例数（%）	Patients with any Related TEAE	78 (12.6)	205 (32.5)	235 (38.6)
神経系障害	Nervous system disorders	50 (8.1)	149 (23.7)	185 (30.4)
浮動性めまい	Dizziness	19 (3.1)	75 (11.9)	94 (15.4)
錯感覚	Paraesthesia	13 (2.1)	36 (5.7)	46 (7.6)
傾眠	Somnolence	14 (2.3)	33 (5.2)	32 (5.3)
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	12 (1.9)	14 (2.3)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (0.2)	7 (1.1)	9 (1.5)
平衡障害	Balance disorder	0 (0.0)	6 (1.0)	7 (1.1)
鎮静	Sedation	1 (0.2)	2 (0.3)	7 (1.1)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.8)
構語障害	Dysarthria	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
頭痛	Headache	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)
過眠症	Hypersomnia	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)
振戦	Tremor	1 (0.2)	6 (1.0)	3 (0.5)
注意力障害	Disturbance in attention	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
精神的機能障害	Mental impairment	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
運動失調	Ataxia	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
自律神経失調	Autonomic nervous system imbalance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
協調運動異常	Coordination abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
ジスキネジア	Dyskinesia	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (0.2)
微細運動機能障害	Fine motor skill dysfunction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋緊張低下	Hypotonia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
頭蓋内圧上昇	Intracranial pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
片頭痛	Migraine	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)
嗅覚錯誤	Parosmia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
感覚障害	Sensory disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
トンネル状視野	Tunnel vision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
前兆	Aura	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不器用	Clumsiness	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
認知障害	Cognitive disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
味覚不全	Dysgeusia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	Presyncope	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
感覚統合機能障害	Sensory integrative dysfunction	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	9 (1.5)	45 (7.1)	38 (6.2)
疲労	Fatigue	1 (0.2)	24 (3.8)	18 (3.0)
無力症	Asthenia	1 (0.2)	6 (1.0)	7 (1.1)
異常感	Feeling abnormal	0 (0.0)	6 (1.0)	4 (0.7)
胸部不快感	Chest discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
悪寒	Chills	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
びくびく感	Feeling jittery	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
酩酊感	Feeling drunk	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
熱感	Feeling hot	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)
ゆったり感	Feeling of relaxation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
歩行不能	Gait inability	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
歩行障害	Gait disturbance	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
口渇	Thirst	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	18 (2.9)	33 (5.2)	35 (5.7)
悪心	Nausea	9 (1.5)	16 (2.5)	29 (4.8)
嘔吐	Vomiting	5 (0.8)	6 (1.0)	5 (0.8)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	3 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.3)
便通不規則	Bowel movement irregularity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
下痢	Diarrhoea	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腹痛	Abdominal pain	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
便秘	Constipation	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
口内乾燥	Dry mouth	2 (0.3)	7 (1.1)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (0.3)	12 (1.9)	23 (3.8)
不安	Anxiety	0 (0.0)	1 (0.2)	5 (0.8)
錯乱状態	Confusional state	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
多幸気分	Euphoric mood	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.3)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
悪夢	Nightmare	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
落ち着きのなさ	Restlessness	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
異常な夢	Abnormal dreams	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
情動鈍麻	Blunted affect	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
離人感・現実感消失障害	Depersonalisation/derealisation disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
失見当識	Disorientation	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
不快気分	Dysphoria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
幻視	Hallucination, visual	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
パニック反応	Panic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
音恐怖症	Phonophobia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
感情不安定	Affect lability	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
激越	Agitation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
無感情	Apathy	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
易刺激性	Irritability	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
神経過敏	Nervousness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.5)	11 (1.7)	17 (2.8)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	7 (1.1)	9 (1.5)
筋攣縮	Muscle twitching	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.8)
筋緊張	Muscle tightness	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)
筋萎縮	Muscle atrophy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	Neck pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	2 (0.3)	4 (0.6)	9 (1.5)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (1.0)
視力障害	Visual impairment	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
羞明	Photophobia	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
血管障害	Vascular disorders	5 (0.8)	6 (1.0)	7 (1.1)
潮紅	Flushing	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.8)
ほてり	Hot flush	3 (0.5)	5 (0.8)	2 (0.3)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	2 (0.3)	6 (1.0)	5 (0.8)
耳鳴	Tinnitus	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)
回転性めまい	Vertigo	0 (0.0)	6 (1.0)	2 (0.3)
聴覚過敏	Hyperacusis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)
動悸	Palpitations	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)
徐脈	Bradycardia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.2)	7 (1.1)	3 (0.5)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.2)
発疹	Rash	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
皮膚感作	Skin sensitisation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
冷汗	Cold sweat	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	Anaemia	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)
心拍数増加	Heart rate increased	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
血圧低下	Blood pressure decreased	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=617)	L100 mg (N=630)	L200 mg (N=609)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
食欲減退	Decreased appetite	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)
鼻出血	Epistaxis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
尿意切迫	Micturition urgency	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	Pollakiuria	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	Proteinuria	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血 *b	Metrorrhagia *b	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver23.0
因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=92(Placebo), N=118(L100 mg), N=94(L200 mg).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=525(Placebo), N=512(L100 mg), N=515(L200 mg).



付録表 2.7.6.23-3. TE-SAE を発現した被験者の一覧（LAHJ 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	Grade	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
L200 mg/L200 mg	[redacted]	3[redacted]/F/BL/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L200 mg/Placebo	[redacted]	4[redacted]/F/OT/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Placebo/Placebo	[redacted]	4[redacted]/F/MU/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
事象名：MedDRA/J ver23.0
人種は、American Indian or Alaska Native (AI), Asian (AS), Black or African American (BL), Native Hawaiian or other Pacific Islander (NH), White (WH), Multiple (MU) 及び Other (OTH)の略語で示した
発現/消失までの日数は、治験薬の投与開始日を１日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO), congenital anomaly / birth defect (CA), required device intervention (INT), other serious important medical events (OTH)の略語で示した
処置は、dose not changed (DNC), dose increased (DIC), dose reduced (DRD), drug interrupted (DI), drug withdrawn (DW), not applicable (NA), unknown (UNK)の略語で示した

[redacted]

付録表 2.7.6.23-4. 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）

Summary of Headache Pain　　Page 1 of 1
mITT Population　　[redacted]
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Headache Pain-Free	L100 mg (N=503)	L200 mg (N=518)	Placebo (N=524)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	503	518	524
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	8/402 (2.0%)	12/402 (3.0%)	7/417 (1.7%)
1 hour post-dose, n/N2(%)	44/419 (10.5%)	74/417 (17.7%)	35/431 (8.1%)
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	99/427 (23.2%)	129/427 (30.2%)	53/440 (12.0%)
2 hours post-dose, n(%)*	142/503 (28.2%)	167/518 (32.2%)	80/524 (15.3%)
Odds Ratio (95% CI)	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (2.0, 3.6)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	
3 hours post-dose, n/N2(%)	190/297 (64.0%)	202/319 (63.3%)	106/210 (50.5%)
4 hours post-dose, n/N2(%)	188/283 (66.4%)	231/318 (72.6%)	125/210 (59.5%)
24 hours post-dose, n/N2(%)	157/204 (77.0%)	201/255 (78.8%)	122/141 (86.5%)
Sustained Pain-Free, n/N2(%)	132/204 (64.7%)	175/255 (68.6%)	97/141 (68.8%)
48 hours post-dose, n/N2(%)	163/196 (83.2%)	190/220 (86.4%)	121/135 (89.6%)
Sustained Pain-Free, n/N2(%)	134/196 (68.4%)	156/220 (70.9%)	92/135 (68.1%)

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects 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 headache severity from mild (1), moderate (2) or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being pain-free if he used rescue medication at or before those times.
Sustained Pain-Free is defined as experiencing headache pain-free having not used any medications after the first dose.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 2.7.6.23-5. 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）

Summary of Headache Pain with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
mITT Population　　[redacted]
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Headache Pain-Free	L100 mg (N=503)	L200 mg (N=518)	Placebo (N=524)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	503	518	524
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	8/402 (2.0%)	12/402 (3.0%)	7/417 (1.7%)
Odds Ratio (95% CI)	1.2 (0.4, 3.3)	1.8 (0.7, 4.6)	
p-value vs Placebo	0.736	0.223	
1 hour post-dose, n/N2(%)	44/419 (10.5%)	74/417 (17.7%)	35/431 (8.1%)
Odds Ratio (95% CI)	1.3 (0.8, 2.1)	2.4 (1.6, 3.7)	
p-value vs Placebo	0.235	<.001	
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	99/427 (23.2%)	129/427 (30.2%)	53/440 (12.0%)
Odds Ratio (95% CI)	2.2 (1.5, 3.2)	3.2 (2.2, 4.5)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	
2 hours post-dose, n(%)*	142/503 (28.2%)	167/518 (32.2%)	80/524 (15.3%)
Odds Ratio (95% CI)	2.2 (1.6, 3.0)	2.6 (2.0, 3.6)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects 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 headache severity from mild (1), moderate (2) or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being pain-free if he used rescue medication at or before those times.
Sustained Pain-Free is defined as experiencing headache pain-free having not used any medications after the first dose.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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 one-sided alternative; others are for tests against two-sided alternatives.

付録表 2.7.6.23-6. 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）

Summary of Most Bothersome Symptom　　Page 1 of 2
mITT Population　　[redacted]
Study 301/LAHJ　　PDPM

	L100 mg N=503	L200 mg N=518	Placebo N=524
MBS Recorded at Time of Dosing	469	481	488
MBS-Free, n/N2(%)			
0.5 hours post-dose	59/379 (15.6%)	61/368 (16.6%)	38/386 (9.8%)
1 hour post-dose	129/393 (32.8%)	130/385 (33.8%)	84/400 (21.0%)
1.5 hours post-dose	162/400 (40.5%)	161/394 (40.9%)	117/406 (28.8%)
2 hours post-dose*	192/469 (40.9%)	196/481 (40.7%)	144/488 (29.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.3, 2.1)	
p-value	<.001	<.001	
3 hours post-dose	206/274 (75.2%)	217/291 (74.6%)	133/198 (67.2%)
4 hours post-dose	212/261 (81.2%)	228/288 (79.2%)	145/198 (73.2%)
24 hours post-dose	165/191 (86.4%)	201/232 (86.6%)	118/131 (90.1%)
48 hours post-dose	166/181 (91.7%)	185/200 (92.5%)	119/127 (93.7%)
Chosen MBS, n(%)*			
Nausea	115 (24.5%)	118 (24.5%)	115 (23.6%)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 Most Bothersome Symptom
mITT Population
Study 301/LAHJ **PDPM**

	L100 mg N=503	L200 mg N=518	Placebo N=524
Phonophobia	117 (24.9%)	96 (20.0%)	104 (21.3%)
Photophobia	237 (50.5%)	267 (55.5%)	269 (55.1%)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 2.7.6.23-7. 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）

Summary of Most Bothersome Symptom with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
mITT Population
Study 301/LAHJ　　PDPM

	L100 mg N=503	L200 mg N=518	Placebo N=524
MBS Recorded at Time of Dosing	469	481	488
MBS-Free, n/N2(%)			
0.5 hours post-dose	59/379 (15.6%)	61/368 (16.6%)	38/386 (9.8%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.1, 2.6)	1.8 (1.2, 2.8)	
p-value	0.018	0.007	
1 hour post-dose	129/393 (32.8%)	130/385 (33.8%)	84/400 (21.0%)
Odds Ratio (95% CI)	1.8 (1.3, 2.5)	1.9 (1.4, 2.6)	
p-value	<.001	<.001	
1.5 hours post-dose	162/400 (40.5%)	161/394 (40.9%)	117/406 (28.8%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.3, 2.2)	1.7 (1.3, 2.3)	
p-value	<.001	<.001	
2 hours post-dose*	192/469 (40.9%)	196/481 (40.7%)	144/488 (29.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.3, 2.2)	1.6 (1.3, 2.1)	
p-value	<.001	<.001	

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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 one-sided alternative; others are for tests against two-sided alternatives.

付録表 2.7.6.23-8. 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）

Summary of Headache Relief　　Page 1 of 1
ITT Population
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Headache Relief	L100 mg (N=562)	L200 mg (N=555)	Placebo (N=554)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	562	555	554
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	106/451 (23.5%)	106/435 (24.4%)	70/441 (15.9%)
1 hour post-dose, n/N2(%)	232/467 (49.7%)	241/448 (53.8%)	164/456 (36.0%)
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	303/476 (63.7%)	296/457 (64.8%)	216/465 (46.5%)
2 hours post-dose, n/N2(%)	334/477 (70.0%)	330/462 (71.4%)	234/471 (49.7%)
Odds Ratio (95% CI)	2.4 (1.8, 3.1)	2.5 (1.9, 3.3)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	
3 hours post-dose, n/N2(%)	291/335 (86.9%)	297/343 (86.6%)	177/219 (80.8%)
4 hours post-dose, n/N2(%)	282/313 (90.1%)	313/342 (91.5%)	184/221 (83.3%)
24 hours post-dose, n/N2(%)	210/225 (93.3%)	254/276 (92.0%)	142/150 (94.7%)
48 hours post-dose, n/N2(%)	209/222 (94.1%)	223/238 (93.7%)	137/143 (95.8%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
Headache relief is defined as a reduction in headache severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in headache severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.
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.

付録表 2.7.6.23-9. 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）

Summary of Headache Relief with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
ITT Population
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Headache Relief	L100 mg (N=562)	L200 mg (N=555)	Placebo (N=554)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	562	555	554
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	106/451 (23.5%)	106/435 (24.4%)	70/441 (15.9%)
Odds Ratio (95% CI)	1.6 (1.2, 2.3)	1.7 (1.2, 2.4)	
p-value vs Placebo	0.004	0.002	
1 hour post-dose, n/N2(%)	232/467 (49.7%)	241/448 (53.8%)	164/456 (36.0%)
Odds Ratio (95% CI)	1.8 (1.3, 2.3)	2.1 (1.6, 2.7)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	303/476 (63.7%)	296/457 (64.8%)	216/465 (46.5%)
Odds Ratio (95% CI)	2.0 (1.6, 2.6)	2.1 (1.6, 2.8)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	
2 hours post-dose, n/N2(%)	334/477 (70.0%)	330/462 (71.4%)	234/471 (49.7%)
Odds Ratio (95% CI)	2.4 (1.8, 3.1)	2.5 (1.9, 3.3)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
Headache relief is defined as a reduction in headache severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in headache severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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.

付録表 2.7.6.23-10. 初回服用後 48 時間後までの各評価時点で 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）

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom Page 1 of 3
ITT Population
Study 301/LAHJ PDPM

Symptom MBS-Free	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Nausea, n/N2(%)	128	128	120
0.5 hours post-dose	19/100 (19.0%)	30/ 98 (30.6%)	17/ 93 (18.3%)
1 hour post-dose	38/105 (36.2%)	53/ 97 (54.6%)	35/ 96 (36.5%)
1.5 hours post-dose	45/104 (43.3%)	53/101 (52.5%)	44/ 97 (45.4%)
2 hours post-dose	50/106 (47.2%)	61/106 (57.5%)	41/ 98 (41.8%)
Odds Ratio (95% CI)	1.2 (0.7, 2.2)	1.9 (1.1, 3.3)	
p-value	0.223	0.013	
3 hours post-dose	52/ 75 (69.3%)	64/ 77 (83.1%)	27/ 37 (73.0%)
4 hours post-dose	54/ 68 (79.4%)	63/ 72 (87.5%)	28/ 37 (75.7%)
24 hours post-dose	46/ 53 (86.8%)	52/ 60 (86.7%)	26/ 29 (89.7%)
48 hours post-dose	43/ 45 (95.6%)	55/ 58 (94.8%)	25/ 27 (92.6%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom Page 2 of 3
ITT Population [redacted]
Study 301/LAHJ PDPM

Symptom MBS-Free	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Phonophobia, n/N2(%)	130	105	115
0.5 hours post-dose	14/108 (13.0%)	9/ 70 (12.9%)	10/ 92 (10.9%)
1 hour post-dose	42/112 (37.5%)	26/ 82 (31.7%)	22/ 91 (24.2%)
1.5 hours post-dose	57/110 (51.8%)	35/ 83 (42.2%)	33/ 98 (33.7%)
2 hours post-dose	57/108 (52.8%)	40/ 82 (48.8%)	39/ 98 (39.8%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.0, 2.9)	1.4 (0.8, 2.6)	
p-value	0.031	0.113	
3 hours post-dose	66/ 81 (81.5%)	46/ 63 (73.0%)	33/ 46 (71.7%)
4 hours post-dose	62/ 72 (86.1%)	50/ 63 (79.4%)	35/ 50 (70.0%)
24 hours post-dose	49/ 53 (92.5%)	47/ 56 (83.9%)	23/ 27 (85.2%)
48 hours post-dose	49/ 51 (96.1%)	46/ 51 (90.2%)	27/ 28 (96.4%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom Page 3 of 3
ITT Population [redacted]
Study 301/LAHJ PDPM

Symptom MBS-Free	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Photophobia, n/N2(%)	264	283	282
0.5 hours post-dose	35/214 (16.4%)	30/232 (12.9%)	19/224 (8.5%)
1 hour post-dose	80/219 (36.5%)	69/236 (29.2%)	40/237 (16.9%)
1.5 hours post-dose	102/230 (44.3%)	97/239 (40.6%)	58/235 (24.7%)
2 hours post-dose	112/231 (48.5%)	108/240 (45.0%)	72/243 (29.6%)
Odds Ratio (95% CI)	2.2 (1.5, 3.2)	2.0 (1.3, 2.8)	
p-value	<.001	<.001	
3 hours post-dose	114/152 (75.0%)	123/175 (70.3%)	79/123 (64.2%)
4 hours post-dose	116/149 (77.9%)	134/177 (75.7%)	88/121 (72.7%)
24 hours post-dose	85/105 (81.0%)	118/137 (86.1%)	76/ 83 (91.6%)
48 hours post-dose	94/107 (87.9%)	99/109 (90.8%)	72/ 79 (91.1%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

付録表 2.7.6.23-11. 初回服用後 48 時間後までの各評価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）（LAHJ 試験）

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times　　Page 1 of 4
ITT Population
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Symptom Time Point	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Nausea, n/N2 (%)			
At time of dosing	233/562 (41.5%)	252/555 (45.4%)	238/554 (43.0%)
0.5 hours post-dose	156/451 (34.6%)	151/434 (34.8%)	166/441 (37.6%)
1 hour post-dose	146/467 (31.3%)	130/448 (29.0%)	135/456 (29.6%)
1.5 hours post-dose	121/476 (25.4%)	125/457 (27.4%)	130/465 (28.0%)
2 hours post-dose	114/477 (23.9%)	106/462 (22.9%)	127/471 (27.0%)
Odds Ratio (95% CI)	0.8 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.1)	
p-value vs Placebo	0.276	0.153	
3 hours post-dose	44/335 (13.1%)	43/343 (12.5%)	31/219 (14.2%)
4 hours post-dose	31/313 (9.9%)	34/342 (9.9%)	23/221 (10.4%)
24 hours post-dose	16/225 (7.1%)	17/276 (6.2%)	8/150 (5.3%)
48 hours post-dose	8/222 (3.6%)	11/237 (4.6%)	7/143 (4.9%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times　　Page 2 of 4
ITT Population　　[redacted]
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Symptom Time Point	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Phonophobia, n/N2 (%)			
At time of dosing	335/562 (59.6%)	349/555 (62.9%)	349/554 (63.0%)
0.5 hours post-dose	252/451 (55.9%)	222/434 (51.2%)	240/441 (54.4%)
1 hour post-dose	192/467 (41.1%)	180/448 (40.2%)	216/456 (47.4%)
1.5 hours post-dose	161/476 (33.8%)	156/457 (34.1%)	200/465 (43.0%)
2 hours post-dose	136/477 (28.5%)	136/462 (29.4%)	180/471 (38.2%)
Odds Ratio (95% CI)	0.6 (0.5, 0.8)	0.7 (0.5, 0.9)	
p-value vs Placebo	0.002	0.005	
3 hours post-dose	46/335 (13.7%)	54/343 (15.7%)	33/219 (15.1%)
4 hours post-dose	29/313 (9.3%)	38/342 (11.1%)	32/221 (14.5%)
24 hours post-dose	15/225 (6.7%)	29/276 (10.5%)	12/150 (8.0%)
48 hours post-dose	9/222 (4.1%)	16/237 (6.8%)	6/143 (4.2%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times　　Page 3 of 4
ITT Population　　[redacted]
Study H8H-CD-LAHJ　　PDPM

Symptom Time Point	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Photophobia, n/N2 (%)			
At time of dosing	429/562 (76.3%)	420/555 (75.7%)	442/554 (79.8%)
0.5 hours post-dose	307/451 (68.1%)	290/434 (66.8%)	331/441 (75.1%)
1 hour post-dose	242/467 (51.8%)	243/448 (54.2%)	304/456 (66.7%)
1.5 hours post-dose	209/476 (43.9%)	214/457 (46.8%)	284/465 (61.1%)
2 hours post-dose	174/477 (36.5%)	176/462 (38.1%)	260/471 (55.2%)
Odds Ratio (95% CI)	0.5 (0.4, 0.6)	0.5 (0.4, 0.6)	
p-value vs Placebo	<0.001	<0.001	
3 hours post-dose	70/335 (20.9%)	79/343 (23.0%)	62/219 (28.3%)
4 hours post-dose	53/313 (16.9%)	60/342 (17.5%)	51/221 (23.1%)
24 hours post-dose	27/225 (12.0%)	31/276 (11.2%)	12/150 (8.0%)
48 hours post-dose	19/222 (8.6%)	17/237 (7.2%)	9/143 (6.3%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times Page 4 of 4
ITT Population [redacted]
Study H8H-CD-LAHJ PDPM

Symptom Time Point	L100 mg N=562	L200 mg N=555	Placebo N=554
Vomiting, n/N2 (%)			
At time of dosing	16/562 (2.8%)	12/555 (2.2%)	13/554 (2.3%)
0.5 hours post-dose	6/451 (1.3%)	8/434 (1.8%)	9/441 (2.0%)
1 hour post-dose	10/467 (2.1%)	9/448 (2.0%)	11/456 (2.4%)
1.5 hours post-dose	11/476 (2.3%)	7/457 (1.5%)	6/465 (1.3%)
2 hours post-dose	13/477 (2.7%)	9/462 (1.9%)	8/471 (1.7%)
Odds Ratio (95% CI)	1.6 (0.7, 4.0)	1.2 (0.4, 3.0)	
p-value vs Placebo	0.286	0.773	
3 hours post-dose	3/335 (0.9%)	6/343 (1.7%)	3/219 (1.4%)
4 hours post-dose	3/313 (1.0%)	3/342 (0.9%)	7/221 (3.2%)
24 hours post-dose	1/225 (0.4%)	3/276 (1.1%)	1/150 (0.7%)
48 hours post-dose	4/222 (1.8%)	1/237 (0.4%)	0

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.

2.7.6.24 H8H-CD-LAHK 試験（評価資料）

標題

片頭痛の急性期治療に対する 3 用量（50、100 及び 200 mg）のラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）とプラセボとの比較試験：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験

2.7.6.24.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

125 施設（米国、イギリス、ドイツ）

試験実施期間

2016 年 5 月 ■ 日（最初の被験者の組入れ日）～2017 年 6 月 ■ 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 3 相

目的

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 とプラセボ群の被験者が悪心、音過敏及び光過敏の関連症状から選択した最も煩わしい症状（MBS）を比較すること。

副次目的：

- 頭痛及び MBS の改善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プラセボと比較すること。

追加目的：

- 片頭痛のレスキュー治療及び再発治療のために追加のラスミジタン 50、100 及び 200 mg を服用後の頭痛及び MBS の改善に対する影響並びに経時変化をプラセボと比較すること。
- 心血管（CV）イベント及び片頭痛発作に関して、治験期間中の医療施設の利用を治験開始前と比較すること。

安全性の目的：

- 有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値及び 12 誘導心電図（ECG）について、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg の初回服用及び追加服用の安全性及び忍容性を探索すること。

試験デザイン

本試験は、日常生活への支障がある片頭痛を有する患者［片頭痛の生活への支障度を見る問診票（Migraine Disability Assessment：MIDAS）スコアが 11 以上］を対象とする、前向き、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。

下表の通り、ラスミジタン50、100及び200 mg又はプラセボの初回服用（割付比1：1：1：1）及び追加服用（片頭痛のレスキュー治療又は再発治療に必要な場合）を行う 7 つの服用順序（初回投与ラスミジタン群の中でラスミジタン：プラセボを 2：1 の割付比）のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。片頭痛発作の発現頻度を低下させる併用薬の使用の有無で被験者を層別化した。

First dose for treatment of migraine	Second dose for rescue or recurrence of migraine (if needed)
L50 mg	L50 mg
	L50 mg
	Placebo
L100 mg	L100 mg
	L100 mg
	Placebo
L200 mg	L200 mg
	L200 mg
	Placebo
Placebo	Placebo

L50 mg = lasmiditan 50 mg、L100 mg = lasmiditan 100 mg、L200 mg = lasmiditan 200 mg

治験期間中に発生する 1 回の片頭痛発作に対して、治験薬を服用することとした。被験者には、初回服用分及び片頭痛のレスキュー治療又は再発治療に使用する追加服用分を含む治験薬が支給された。

本試験は、以下の期間で構成された。治験期間は約 11 週間であった。

- スクリーニング来院（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 件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（EoS）来院（Visit 2）

<u>スクリーニング</u>

スクリーニング来院（Visit 1）時に被験者の適格性を評価し、無作為化を行った。被験者に治験薬を配布し、全てのスクリーニング評価が完了して電話で適格性を確認するまでは治験薬の服用を行わないよう指示した。被験者の適格性が確認された時点で服用期間を開始した。不適格と判断された被験者に対しては治験薬を服用しないよう指示し、適格性の確認から 1 週間（7 日）以内に、EoS 来院／Visit 2 並びに治験薬及び電子日誌を回収する日程を設定した。

<u>服用期間</u>

被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後 4 時間以内に治験薬を服用した。以降 48 時間、初回の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 2 時間の評価を完了するまではレスキュー薬を使用しないよう被験者に指示した。

以下の場合は初回服用後 24 時間以内に治験薬の追加服用を行ってもよいこととした。

- 治験薬服用 2 時間後に頭痛改善が認められなかった場合で、治験薬以外の片頭痛のレスキュー薬を使用しなかった場合
- 治験薬服用後 2 時間以内に頭痛消失が認められたが、2 時間後以降に再発した場合

被験者は、48 時間にわたり、片頭痛のレスキュー治療又は再発治療のための追加の治験薬服用に対する効果を電子日誌に記録した。治験薬に対する効果を記録した時間は、追加服用の実施に依存し、最長 72 時間であった。

試験終了（EoS）来院

被験者は EoS／Visit 2 の日程を設定するために、1 回の発作に対して服用後 1 週間（7 日）以内、又は発作に対して服用することなく 8 週間が経過してから 1 週間（7 日）以内に実施医療機関に連絡した。

被験者数

無作為化例数：3005 例
Modified intent-to-treat（mITT）集団：2156 例
Intent-to-treat（ITT）集団：2310 例
安全性解析対象集団：2583 例

選択基準

- 同意文書を提出し、HIPAA 法（Health Insurance Portability and Accountability Act）を承諾する能力と意思がある。
- 前兆の有無にかかわらず、国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD-2004）の診断基準 1.1 及び 1.2.1 を満たす片頭痛患者
- 日常生活への支障がある片頭痛の罹病期間が 1 年以上
- MIDAS スコアが 11 以上
- 片頭痛の発症年齢が 50 歳未満
- 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）
- 18 歳以上の男性又は女性
- 生殖能力を有する女性は、効果の高い避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、パートナーの精管切除などの組み合わせ）を使用していなければならない、又は使用する意思がなければならない。
- 片頭痛発作及び治験薬服用に関する詳細を記録するために、電子日誌を入力する能力と意思がある。

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項を参照。

投与期間

1 回の片頭痛発作に対して、必要に応じて最大で 2 回服用

評価項目

＜有効性＞

主要評価項目：

- 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
  - 頭痛消失は頭痛の重症度がベースライン時の軽度、中等度、又は重度から消失になることと定義

重要な副次評価項目：

- 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
  - MBS 消失は治験薬服用前に MBS として選択された片頭痛関連症状（悪心、音過敏、光過敏のいずれか）が服用 2 時間後に認められないことと定義
- 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
- 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
- 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
- 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割合

その他の評価項目：

- 頭痛消失の持続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に改善すること、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
- 片頭痛の随伴症状（音過敏、光過敏、悪心、嘔吐）を発現した被験者の割合
- 片頭痛による支障を認めた被験者の割合
- 片頭痛のレスキュー薬及び再発治療薬を服用した被験者の割合
- 頭痛が再発した被験者の割合
- 患者による変化に関する包括印象度のスコアの各割合

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見及びECG

統計解析

主要解析では、mITT 集団を対象に、服用 2 時間後の頭痛消失が認められた被験者の割合を、ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群とで比較した。治療の比較を行うために、説明変数を治療群とし片頭痛の前治療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におけるWald検定を用いて改善のオッズ比並びにその信頼区間（CI）及びp値を算出した。検定の有意水準は片側 0.025 とした。

主要解析で統計学的有意差（片側、p<0.025）が示された場合は、mITT 集団を対象に以下の順番で、多重性を調整したうえで逐次的に検定を行った。

- ラスミジタン 200 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に MBS が消失した被験者の割合の比較
- ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛が消失した被験者の割合の比較
- ラスミジタン 100 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に MBS が消失した被験者の割合の比較
- ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に頭痛が消失した被験者の割合の比較
- ラスミジタン 50 mg 群とプラセボ群の服用 2 時間後に MBS が消失した被験者の割合の比較

上記の解析はいずれも有意水準 α=0.025 の片側検定を用いて実施した。統計学的有意差が示されなかった場合でも以降の解析はすべて実施するが、その場合には得られる結果は検証的ではなく探索的とみなした。その他の検定は両側有意水準 0.05 で行った。

追加解析では、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、片頭痛による支障を認めた被験者の割合及び片頭痛の各症状に対するラスミジタンの影響の経時変化を探索的に解析した。その他に、頭痛消失の持続を示した被験者の割合、片頭痛のレスキュー薬及び再発治療薬を服用した被験者の割合、頭痛が再発した被験者の割合及び患者による変化に関する包括印象度のスコアに対するラスミジタンの影響を評価した。

服用 2 時間後に悪心が消失した被験者の割合、服用 2 時間後に音過敏が消失した被験者の割合及び服用 2 時間後に光過敏が消失した被験者の割合について、記述統計量を示した。

2.7.6.24.2　試験成績

被験者集団

- 3005 例が無作為化された。このうち 2583 例が治験薬を服用し、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服用した被験者）に含まれた（プラセボ群 645 例、ラスミジタン 50 mg 群 654 例、ラスミジタン 100 mg 群 635 例、ラスミジタン 200 mg 群 649 例、以下同順）。ITT 集団（無作為化された被験者のうち治験薬服用後に片頭痛の評価がされた被験者）は 2310 例（576 例、598 例、571 例、565 例）、mITT 集団（ITT 集団のうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者）は 2156 例（540 例、556 例、532 例、528 例）であった。治験薬服用例のうち 2493 例（628 例、633 例、606 例、626 例）が試験を完了した。
- 被験者の年齢の中央値は 43.0 歳（18～81 歳）、女性が 84.2%、男性が 15.8%であった。

有効性の結果

mITT 集団を対象とした有効性の結果を以下に示す。

本治験では、以下の結果が示されたことによって主要目的が達成された。

主要評価項目及び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及び MBS 消失が認められた被験者の割合は以下であった。

302/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, 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	—	0.003	<.001	<.001
MBS recorded at time of dosing	514	512	500	483
MBS free, 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	—	0.009	<.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.

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.

- 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 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：2.3（1.8、3.1）］。
- 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 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：1.9（1.4、2.4）］。
- 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 100 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：1.7（1.3、2.2）］。
- 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 100 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p<0.001、オッズ比（95%CI）：1.6（1.2、2.0）］。
- 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 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p=0.003、オッズ比（95%CI）：1.5（1.1、1.9）］。
- 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 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p=0.009、オッズ比（95%CI）：1.4（1.1、1.8）］。

<u>その他の有効性解析の結果</u>

- 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、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に低かった。悪心が認められた被験者の割合に、ラスミジタン各群とプラセボ群で統計学的有意差は認められなかった。
- 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、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
- 初回服用 2 時間後に片頭痛による支障のレベルが 0（全く支障がない）であった被験者の割

合は、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

- 片頭痛のレスキュー治療のために追加の治験薬服用を行った被験者の割合は、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に低かった。片頭痛のレスキュー治療のために追加の治験薬服用後、頭痛消失が認められた被験者の割合に、一定の傾向は認められなかった。
- 頭痛消失の持続が認められた被験者の割合は、服用 24 時間後及び 48 時間後のいずれの時点でも、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。
- 初回服用 2 時間後に変化に関する包括印象度を「非常に良い（very much better）」又は「良い（much better）」と評価した被験者の割合は、ラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群でそれぞれ 36.6、41.2 及び 42.5%であり、プラセボ群の 28.0%よりも高かった。
- CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者のうち、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頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者のうち、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 100 及び 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
- 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のうち、初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者、MBS 消失が認められた被験者、及び頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
- 治験期間中にトピラマート又はプロプラノロールを使用した被験者のうち、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 100 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。治験期間中にトピラマート又はプロプラノロールを使用した被験者のうち、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 及び 200 mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。治験期間中にトピラマート又はプロプラノロールを使用した被験者のうち、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、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。

安全性の結果

安全性解析対象集団を対象とした安全性の結果を以下に示す。

ラスミジタンはおおむね安全で、忍容性は良好であった。

本試験で発現した treatment-emergent adverse event（TEAE）の発現割合を付録表 2.7.6.24-1 及び付録表 2.7.6.24-2 に示す。

- 試験期間中に死亡は認められなかった。
- Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）が 5 例（0.2%）に発現し、このうち 2 例で治験薬との因果関係を否定できないと判断された（失神寸前の状態がラスミジタン 200 mg 群に 1 例、低血圧がラスミジタン 100 mg 群に 1 例）。TE-SAE を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.24-3 に、因果関係を否定できないと判断された TE-SAE を発現した被験者の詳細を第 5.3.5.1.5 項に示す。
- 試験中止に至った TEAE はラスミジタン 200 mg 群の 1 例に疲労及び浮動性めまいが認められ

た。

- 治験薬の初回服用後に認められた TEAE の発現割合は、ラスミジタン群の方がプラセボ群より高かった（プラセボ群 11.6%、ラスミジタン 50 mg 群 25.4%、ラスミジタン 100 mg 群 36.1%、ラスミジタン 200 mg 群 39.0%、以下同順）。
- 治験薬の初回服用後に発現した TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。高度の TEAE のうち、いずれかの群で発現割合が 1%を超えた事象（基本語）は浮動性めまい（ラスミジタン 200 mg 群で 1.7%）のみであった。
- 治験薬の初回服用後に発現割合が 1%以上であった TEAE（基本語）は以下であった。浮動性めまいの発現割合は、ラスミジタン群でプラセボ群よりも高かった。傾眠、錯感覚及び疲労の発現割合はいずれもラスミジタン 50、100 及び 200 mg 群でプラセボ群よりも高かった。悪心及び嗜眠の発現割合についても、ラスミジタン群でプラセボ群よりも高かった。

Preferred term (MedDRA)	Placebo (N = 645)	Lasmiditan 50 mg (N = 654)	Lasmiditan 100 mg (N = 635)	Lasmiditan 200 mg (N = 649)
浮動性めまい	16 (2.5%)	56 (8.6%)	115 (18.1%)	117 (18.0%)
傾眠	13 (2.0%)	35 (5.4%)	29 (4.6%)	42 (6.5%)
錯感覚	6 (0.9%)	16 (2.4%)	37 (5.8%)	43 (6.6%)
疲労	6 (0.9%)	18 (2.8%)	26 (4.1%)	31 (4.8%)
悪心	8 (1.2%)	18 (2.8%)	21 (3.3%)	17 (2.6%)
嗜眠	1 (0.2%)	8 (1.2%)	8 (1.3%)	14 (2.2%)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集、N = 被験者数

- 治験薬の初回服用後に発現した TEAE の大部分は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。
- CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者集団での TEAE の発現割合は、安全性解析対象集団と同程度であった。使用した薬剤ごとの部分集団（スクリーニング前の 3 ヵ月以内にトリプタンを使用した被験者、治験期間中にトピラマートを使用した被験者、治験期間中にプロプラノロールを使用した被験者）での TEAE の発現割合も、安全性解析集団と同程度であった。
- 追加の治験薬服用後に認められた TEAE の発現割合は以下であった。ラスミジタン/ラスミジタン各群と対応するラスミジタン/プラセボ群とで比較した結果、いずれの場合も TEAE の発現割合はほぼ同程度であった。ラスミジタン/ラスミジタン各群及びラスミジタン/プラセボ各群の TEAE の発現割合は、プラセボ/プラセボ群よりも高かった。

	Pla/ Pla N=361	Las 50 / Las 50 N=206	Las 50 / Pla N=96	Las 100 / Las 100 N=177	Las 100 / Pla N=83	Las 200 / Las 200 N=144	Las 200 / Pla N=74
Subjects with at Least One Second-Dose TEAE, n (%)	25(6.9)	35 (17.0)	13 (13.5)	31 (17.5)	16 (19.3)	35 (24.3)	15 (20.3)

Las 50 = lasmiditan 50 mg; Las 100 = lasmiditan 100 mg; Las 200 = lasmiditan 200 mg; Pla = Placebo
N = total number of subjects in each treatment group; n = number of subjects who responded

- 追加の治験薬服用後に発現割合が 1%以上であった TEAE（基本語）は以下であり、初回服用後と同様であった。追加の治験薬服用後に最も発現割合が高かった TEAE は浮動性めまいであった。浮動性めまいの発現割合は、ラスミジタン 50 mg/ラスミジタン 50 mg 群とラスミジタン 50 mg/プラセボ群、ラスミジタン 100 mg/ラスミジタン 100 mg 群とラスミジタン 100 mg/プラセボ群とで同程度であったが、ラスミジタン 200 mg/ラスミジタン 200 mg 群ではラスミジタン 200 mg/プラセボ群よりも高かった。ラスミジタン/ラスミジタン各群及びラス

ミジタン/プラセボ各群の浮動性めまいの発現割合は、プラセボ/プラセボ群よりも高かった。錯感覚、悪心及び疲労については、ラスミジタン/ラスミジタン各群と対応するラスミジタン/プラセボ各群とで発現割合に大きな差は認められなかった。これらの TEAE の発現割合は、ラスミジタン/ラスミジタン群及びラスミジタン/プラセボ群の大部分でプラセボ/プラセボ群よりも高かった。

Preferred term (MedDRA)	Pla/ Pla N=361	Las 50 / Las 50 N=206	Las 50 / Pla N=96	Las 100 / Las 100 N=177	Las 100 / Pla N=83	Las 200 / Las 200 N=144	Las 200 / Pla N=74
浮動性めまい	3 (0.8%)	13 (6.3%)	4 (4.2%)	13 (7.3%)	6 (7.2%)	18 (12.5%)	3 (4.1%)
錯感覚	3 (0.8%)	2 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (1.7%)	5 (6.0%)	7 (4.9%)	0
悪心	2 (0.6%)	4 (1.9%)	2 (2.1%)	2 (1.1%)	3 (3.6%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)
疲労	2 (0.6%)	3 (1.5%)	1 (1.0%)	1 (0.6%)	3 (3.6%)	3 (2.1%)	0

Las 50 = lasmiditan 50 mg; Las 100 = lasmiditan 100 mg; Las 200 = lasmiditan 200 mg; Pla = Placebo
N = total number of subjects in each treatment group; n = number of subjects who responded

- 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見、ECG 及び医療施設の利用パラメータに、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

本試験で認められた主な安全性の結果は第 5.3.5.1.5 項 LAHK 試験治験総括報告書の以下の該当箇所に示す。

治験薬の初回及び追加服用後に認められた安全性解析対象集団の TEAE の要約	Table 12-1
治験薬の初回及び追加服用後に認められた追加服用をした被験者集団の TEAE の要約	Table 12-2
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12-3
CV 危険因子を 1 つ以上有する被験者で治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12-4
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE	Table 12-5
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE の要約（因果関係別）	Table 12-6
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE の要約（因果関係別）	Table 12-7
治験薬の初回服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE（重症度別）	Table 12-8
治験薬の追加服用後に認められた発現割合が 1%以上の TEAE（重症度別）	Table 12-9
SAE 一覧表	Table 12-10

2.7.6.24.3 結論

- 以下の結果により主要目的を達成した。
  - 治験薬の初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合が、ラスミジタン各群（200、100 及び 50 mg）でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
  - 初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた被験者の割合が、ラスミジタン各群（200、100 及び 50 mg）でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。
- ラスミジタンはおおむね安全で、忍容性は良好であった。初回服用後に認められた TEAE の発現割合は、ラスミジタン各群の方がプラセボ群よりも高かった。
- 治験薬の追加服用後に認められた TEAE の発現割合は、ラスミジタン/ラスミジタン各群と対応するラスミジタン/プラセボ群とで同程度であった。これらの群の発現割合はプラセボ/プ

ラセボ群よりも高かった。

- TEAE の大部分は軽度又は中等度であった。
- 死亡は認められなかった。TE-SAE 及びその他のデータの評価から、安全性の懸念は生じなかった。

2.7.6.24.4 付録

付録表 2.7.6.24-1. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-2. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を否定出来ない TEAE（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-3. TE-SAE を発現した被験者の一覧（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-4. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-5. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-6. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-7. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-8. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-9. 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-10. 初回服用後 48 時間後までの各評価時点で 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）（LAHK 試験）
付録表 2.7.6.24-11. 初回服用後 48 時間後までの各評価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）（LAHK 試験）

付録表 2.7.6.24-1. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE（LAHK 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
有害事象発現例数（%）	Patients with any TEAE	75 (11.6)	166 (25.4)	229 (36.1)	253 (39.0)	723 (28.0)
神経系障害	Nervous system disorders	36 (5.6)	114 (17.4)	177 (27.9)	200 (30.8)	527 (20.4)
浮動性めまい	Dizziness	16 (2.5)	56 (8.6)	115 (18.1)	117 (18.0)	304 (11.8)
傾眠	Somnolence	13 (2.0)	35 (5.4)	29 (4.6)	42 (6.5)	119 (4.6)
錯感覚	Paraesthesia	6 (0.9)	16 (2.4)	37 (5.8)	43 (6.6)	102 (3.9)
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	8 (1.2)	8 (1.3)	14 (2.2)	31 (1.2)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	2 (0.3)	2 (0.3)	9 (1.4)	9 (1.4)	22 (0.9)
頭痛	Headache	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)	9 (0.3)
鎮静	Sedation	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	4 (0.6)	9 (0.3)
振戦	Tremor	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	6 (0.9)	9 (0.3)
平衡障害	Balance disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.2)
構語障害	Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.2)
頭部不快感	Head discomfort	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
蟻走感	Formication	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.2)
運動失調	Ataxia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.1)
感覚障害	Sensory disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.1)
認知障害	Cognitive disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
協調運動異常	Coordination abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
異常感覚	Dysaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
失神寸前の状態	Presyncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
昏迷	Stupor	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
失神	Syncope	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
味覚障害	Taste disorder	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
失語症	Aphasia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
前兆	Aura	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不器用	Clumsiness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
注意力障害	Disturbance in attention	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
味覚不全	Dysgeusia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
顔面痙攣	Facial spasm	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオクローヌス	Myoclonus	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	Vertigo CNS origin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	12 (1.9)	29 (4.4)	38 (6.0)	60 (9.2)	139 (5.4)
疲労	Fatigue	6 (0.9)	18 (2.8)	26 (4.1)	31 (4.8)	81 (3.1)
無力症	Asthenia	1 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.9)	11 (1.7)	22 (0.9)
異常感	Feeling abnormal	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	11 (0.4)
胸部不快感	Chest discomfort	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.2)
熱感	Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.2)
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
びくびく感	Feeling jittery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.2)
歩行障害	Gait disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.1)
口渇	Thirst	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
悪寒	Chills	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
苦悶感	Sense of oppression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
温度変化不耐症	Temperature intolerance	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	15 (2.3)	30 (4.6)	31 (4.9)	30 (4.6)	106 (4.1)
悪心	Nausea	8 (1.2)	18 (2.8)	21 (3.3)	17 (2.6)	64 (2.5)
嘔吐	Vomiting	3 (0.5)	5 (0.8)	3 (0.5)	6 (0.9)	17 (0.7)
口内乾燥	Dry mouth	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.3)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
下痢	Diarrhoea	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.2)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇乾燥	Lip dry	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
レッチング	Retching	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.2)	11 (1.7)	20 (3.1)	23 (3.5)	55 (2.1)
不安	Anxiety	0 (0.0)	3 (0.5)	7 (1.1)	3 (0.5)	13 (0.5)
多幸気分	Euphoric mood	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.3)
落ち着きのなさ	Restlessness	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.3)
失見当識	Disorientation	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.2)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.1)
異常な夢	Abnormal dreams	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
錯乱状態	Confusional state	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
幻覚	Hallucination	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
パニック発作	Panic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
睡眠時驚愕	Sleep terror	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
適応障害	Adjustment disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
譫妄	Delirium	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
離人感・現実感消失障害	Depersonalisation/derealisation disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	Depressed mood	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
幻視	Hallucination, visual	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
過剰警戒	Hypervigilance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
精神障害	Mental disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
精神疲労	Mental fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
精神状態変化	Mental status changes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
気分動揺	Mood swings	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
悪夢	Nightmare	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パニック反応	Panic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
自殺念慮	Suicidal ideation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (0.5)	10 (1.5)	12 (1.9)	21 (3.2)	46 (1.8)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	7 (1.1)	8 (1.3)	9 (1.4)	24 (0.9)
筋攣縮	Muscle twitching	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.3)
背部痛	Back pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.2)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
関節痛	Arthralgia	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	2 (0.3)	5 (0.8)	6 (0.9)	5 (0.8)	18 (0.7)
回転性めまい	Vertigo	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	4 (0.6)	12 (0.5)
耳鳴	Tinnitus	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.2)
耳不快感	Ear discomfort	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乗物酔い	Motion sickness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.8)	9 (1.4)	18 (0.7)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.2)
視力障害	Visual impairment	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.2)
光視症	Photopsia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼痙攣	Blepharospasm	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
色視症	Chromatopsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
散瞳	Mydriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
眼充血	Ocular hyperaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
斜視	Strabismus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
視力低下	Visual acuity reduced	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	5 (0.8)	4 (0.6)	4 (0.6)	4 (0.6)	17 (0.7)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
尿路感染	Urinary tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻炎	Rhinitis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	5 (0.8)	4 (0.6)	4 (0.6)	3 (0.5)	16 (0.6)
ほてり	Hot flush	3 (0.5)	4 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.3)
潮紅	Flushing	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.2)
循環虚脱	Circulatory collapse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
低血圧	Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.6)	4 (0.6)	12 (0.5)
動悸	Palpitations	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.3)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	10 (0.4)
鼻出血	Epistaxis	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
喘息	Asthma	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
鼻臭	Nasal odour	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔不快感	Paranasal sinus discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽喉絞扼感	Throat tightness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
臨床検査	Investigations	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (0.3)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血圧低下	Blood pressure decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
脈拍異常	Pulse abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
そう痒症	Pruritus	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.2)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
挫傷	Contusion	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腱損傷	Tendon injury	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)
不正子宮出血 *b	Metrorrhagia *b	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	3 (0.1)
卵巣嚢胞 *b	Ovarian cyst *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
子宮平滑筋腫 *b	Uterine leiomyoma *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
下垂体の良性腫瘍	Pituitary tumour benign	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
胆石症	Cholelithiasis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿失禁	Urinary incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
外科手術	Surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver23.0
*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=100(Placebo), N=100(L50 mg), N=96(L100 mg), N=113(L200 mg), N=409(All Subjects).
*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=545(Placebo), N=554(L50 mg), N=539(L100 mg), N=536(L200 mg), N=2174(All Subjects).

付録表 2.7.6.24-2. 治験薬の初回服用後に認められた治験薬との因果関係を否定出来ない TEAE（LAHK 試験）

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
有害事象発現例数（%）	Patients with any Related TEAE	65 (10.1)	150 (22.9)	218 (34.3)	242 (37.3)	675 (26.1)
神経系障害	Nervous system disorders	35 (5.4)	111 (17.0)	173 (27.2)	195 (30.0)	514 (19.9)
浮動性めまい	Dizziness	16 (2.5)	55 (8.4)	112 (17.6)	114 (17.6)	297 (11.5)
傾眠	Somnolence	13 (2.0)	35 (5.4)	29 (4.6)	42 (6.5)	119 (4.6)
錯感覚	Paraesthesia	6 (0.9)	16 (2.4)	37 (5.8)	40 (6.2)	99 (3.8)
嗜眠	Lethargy	1 (0.2)	8 (1.2)	8 (1.3)	13 (2.0)	30 (1.2)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	2 (0.3)	2 (0.3)	9 (1.4)	9 (1.4)	22 (0.9)
鎮静	Sedation	0 (0.0)	1 (0.2)	4 (0.6)	4 (0.6)	9 (0.3)
振戦	Tremor	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	6 (0.9)	9 (0.3)
平衡障害	Balance disorder	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.2)
頭痛	Headache	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.2)
構語障害	Dysarthria	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.2)
蟻走感	Formication	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.2)
頭部不快感	Head discomfort	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
運動失調	Ataxia	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.1)
感覚障害	Sensory disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.1)
認知障害	Cognitive disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
協調運動異常	Coordination abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
異常感覚	Dysaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
失神寸前の状態	Presyncope	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
昏迷	Stupor	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
味覚障害	Taste disorder	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
失語症	Aphasia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
前兆	Aura	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不器用	Clumsiness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
注意力障害	Disturbance in attention	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
顔面痙攣	Facial spasm	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
片頭痛	Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
ミオクローヌス	Myoclonus	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
中枢神経系に起因する回転性めまい	Vertigo CNS origin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	11 (1.7)	27 (4.1)	37 (5.8)	59 (9.1)	134 (5.2)
疲労	Fatigue	5 (0.8)	16 (2.4)	25 (3.9)	30 (4.6)	76 (2.9)
無力症	Asthenia	1 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.9)	11 (1.7)	22 (0.9)
異常感	Feeling abnormal	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.8)	11 (0.4)
胸部不快感	Chest discomfort	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.2)
熱感	Feeling hot	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.5)	5 (0.2)
冷感	Feeling cold	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.2)
びくびく感	Feeling jittery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)	4 (0.2)
歩行障害	Gait disturbance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.1)
口渇	Thirst	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
悪寒	Chills	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
倦怠感	Malaise	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
苦悶感	Sense of oppression	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
温度変化不耐症	Temperature intolerance	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	15 (2.3)	24 (3.7)	29 (4.6)	26 (4.0)	94 (3.6)
悪心	Nausea	8 (1.2)	16 (2.4)	20 (3.1)	16 (2.5)	60 (2.3)
嘔吐	Vomiting	3 (0.5)	4 (0.6)	3 (0.5)	6 (0.9)	16 (0.6)
口内乾燥	Dry mouth	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.3)
下痢	Diarrhoea	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.1)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
口の錯感覚	Paraesthesia oral	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.1)
腹痛	Abdominal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
口唇乾燥	Lip dry	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
レッチング	Retching	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.2)	9 (1.4)	19 (3.0)	22 (3.4)	51 (2.0)
不安	Anxiety	0 (0.0)	2 (0.3)	6 (0.9)	3 (0.5)	11 (0.4)
多幸気分	Euphoric mood	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.3)
落ち着きのなさ	Restlessness	0 (0.0)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.5)	9 (0.3)
失見当識	Disorientation	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	5 (0.2)
異常な夢	Abnormal dreams	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
錯乱状態	Confusional state	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
幻覚	Hallucination	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
パニック発作	Panic attack	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
譫妄	Delirium	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
離人感・現実感消失障害	Depersonalisation/derealisation disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
抑うつ気分	Depressed mood	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
幻視	Hallucination, visual	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
過剰警戒	Hypervigilance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
精神障害	Mental disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
精神状態変化	Mental status changes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
悪夢	Nightmare	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
パニック反応	Panic reaction	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
睡眠時驚愕	Sleep terror	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
自殺念慮	Suicidal ideation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.2)	8 (1.2)	12 (1.9)	16 (2.5)	37 (1.4)
筋力低下	Muscular weakness	0 (0.0)	7 (1.1)	8 (1.3)	7 (1.1)	22 (0.9)
筋攣縮	Muscle twitching	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.6)	7 (0.3)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.1)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
頚部痛	Neck pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	2 (0.3)	5 (0.8)	6 (0.9)	4 (0.6)	17 (0.7)
回転性めまい	Vertigo	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	4 (0.6)	12 (0.5)
耳鳴	Tinnitus	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
耳不快感	Ear discomfort	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
乗物酔い	Motion sickness	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	9 (1.4)	17 (0.7)
霧視	Vision blurred	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.2)
視力障害	Visual impairment	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	4 (0.2)
光視症	Photopsia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
眼瞼痙攣	Blepharospasm	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
色視症	Chromatopsia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
散瞳	Mydriasis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
眼充血	Ocular hyperaemia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
斜視	Strabismus	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	5 (0.8)	3 (0.5)	4 (0.6)	3 (0.5)	15 (0.6)
ほてり	Hot flush	3 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	7 (0.3)
潮紅	Flushing	2 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.2)
循環虚脱	Circulatory collapse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
低血圧	Hypotension	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	1 (0.2)	3 (0.5)	4 (0.6)	4 (0.6)	12 (0.5)
動悸	Palpitations	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.3)
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.2)
臨床検査	Investigations	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.5)	3 (0.5)	7 (0.3)
心拍数増加	Heart rate increased	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.2)
血圧低下	Blood pressure decreased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)

器官別大分類 基本語	System Organ Class Preferred term	Placebo (N=645)	L50 mg (N=654)	L100 mg (N=635)	L200 mg (N=649)	All Subjects (N=2583)
脈拍異常	Pulse abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (0.2)
呼吸困難	Dyspnoea	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.0)
鼻出血	Epistaxis	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
鼻臭	Nasal odour	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
副鼻腔不快感	Paranasal sinus discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
咽喉絞扼感	Throat tightness	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	5 (0.2)
多汗症	Hyperhidrosis	1 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
そう痒症	Pruritus	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)
尿失禁	Urinary incontinence	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)

事象名：MedDRA/J ver23.0

因果関係の判定基準：「なし」、「あり」の２段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。

*a: 男性特異的な事象に対する分母：N=100(Placebo), N=100(L50 mg), N=96(L100 mg), N=113(L200 mg), N=409(All Subjects).

*b: 女性特異的な事象に対する分母：N=545(Placebo), N=554(L50 mg), N=539(L100 mg), N=536(L200 mg), N=2174(All Subjects).

[redacted]

[redacted]

付録表 2.7.6.24-3. TE-SAE を発現した被験者の一覧（LAHK 試験）

投与群	症例番号	年齢/性別/人種/国	有害事象 Preferred Term（基本語）	発現日（発現までの日数）	消失日（消失までの日数）	TEAE	因果関係	Grade	重篤性（カテゴリ）	処置	転帰
L50 mg	[redacted]	6[redacted]/M/WH/USA	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L100 mg	[redacted]	6[redacted]/F/WH/GBR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L200 mg	[redacted]	2[redacted]/F/WH/DEU	[redacted]			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	5[redacted]/F/WH/GBR	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Placebo	[redacted]	2[redacted]/F/BL/USA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
事象名：MedDRA/J ver23.0
人種は、American Indian or Alaska Native (AI), Asian (AS), Black or African American (BL), Native Hawaiian or other Pacific Islander (NH), White (WH), Multiple (MU) 及び Other (OTH)の略語で示した
発現/消失までの日数は、治験薬の投与開始日を１日目として起算した。
重篤性のカテゴリは、death (DE), life-threatening (LT), disability or permanent damage (DA), hospitalization, initial or prolonged (HO), congenital anomaly / birth defect (CA), required device intervention (INT), other serious important medical events (OTH)の略語で示した
処置は、dose not changed (DNC), dose increased (DIC), dose reduced (DRD), drug interrupted (DI), drug withdrawn (DW), not applicable (NA), unknown (UNK)の略語で示した



付録表 2.7.6.24-4. 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）（LAHK 試験）

Summary of Headache Pain　　Page 1 of 1
mITT Population　　[redacted]
Study H8H-CD-LAHK　　PDPM

Headache Pain-Free	L50 mg (N=556)	L100 mg (N=532)	L200 mg (N=528)	Placebo (N=540)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	556	532	528	539
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	11/470 (2.3%)	8/445 (1.8%)	13/455 (2.9%)	8/459 (1.7%)
1 hour post-dose, n/N2(%)	40/475 (8.4%)	60/471 (12.7%)	88/456 (19.3%)	39/479 (8.1%)
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	100/488 (20.5%)	117/469 (24.9%)	151/461 (32.8%)	74/476 (15.5%)
2 hours post-dose, n(%)*	159/556 (28.6%)	167/532 (31.4%)	205/528 (38.8%)	115/539 (21.3%)
Odds Ratio (95% CI)	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)	
p-value vs Placebo	0.003	<.001	<.001	
3 hours post-dose, n/N2(%)	201/308 (65.3%)	212/322 (65.8%)	239/346 (69.1%)	138/258 (53.5%)
4 hours post-dose, n/N2(%)	219/309 (70.9%)	223/306 (72.9%)	257/340 (75.6%)	153/252 (60.7%)
24 hours post-dose, n/N2(%)	194/230 (84.3%)	189/227 (83.3%)	217/262 (82.8%)	151/183 (82.5%)
Sustained Pain-Free, n/N2(%)	97/230 (42.2%)	99/227 (43.6%)	124/262 (47.3%)	70/183 (38.3%)
48 hours post-dose, n/N2(%)	188/211 (89.1%)	182/217 (83.9%)	204/230 (88.7%)	140/165 (84.8%)
Sustained Pain-Free, n/N2(%)	83/211 (39.3%)	82/217 (37.8%)	106/230 (46.1%)	62/165 (37.6%)

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects 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 headache severity from mild (1), moderate (2) or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being pain-free if he used rescue medication at or before those times.
Sustained Pain-Free is defined as experiencing headache pain-free having not used any medications after the first dose.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 2.7.6.24-5. 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）（LAHK 試験）

Summary of Headache Pain with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
mITT Population
Study H8H-CD-LAHK　　PDPM

Headache Pain-Free	L50 mg (N=556)	L100 mg (N=532)	L200 mg (N=528)	Placebo (N=540)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	556	532	528	539
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	11/470 (2.3%)	8/445 (1.8%)	13/455 (2.9%)	8/459 (1.7%)
Odds Ratio (95% CI)	1.3 (0.5, 3.4)	1.0 (0.4, 2.8)	1.7 (0.7, 4.0)	
p-value vs Placebo	0.526	0.955	0.268	
1 hour post-dose, n/N2(%)	40/475 (8.4%)	60/471 (12.7%)	88/456 (19.3%)	39/479 (8.1%)
Odds Ratio (95% CI)	1.0 (0.7, 1.6)	1.6 (1.1, 2.5)	2.7 (1.8, 4.0)	
p-value vs Placebo	0.889	0.023	<.001	
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	100/488 (20.5%)	117/469 (24.9%)	151/461 (32.8%)	74/476 (15.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.4 (1.0, 1.9)	1.8 (1.3, 2.5)	2.6 (1.9, 3.6)	
p-value vs Placebo	0.051	<.001	<.001	
2 hours post-dose, n(%)*	159/556 (28.6%)	167/532 (31.4%)	205/528 (38.8%)	115/539 (21.3%)
Odds Ratio (95% CI)	1.5 (1.1, 1.9)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.8, 3.1)	
p-value vs Placebo	0.003	<.001	<.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects 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 headache severity from mild (1), moderate (2) or severe (3) at baseline to none (0) at the indicated assessment time.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being pain-free if he used rescue medication at or before those times.
Sustained Pain-Free is defined as experiencing headache pain-free having not used any medications after the first dose.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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 one-sided alternative; others are for tests against two-sided alternatives.

付録表 2.7.6.24-6. 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）（LAHK 試験）

Summary of Most Bothersome Symptom　　Page 1 of 2
mITT Population
Study 302/LAHK　　PDPM

	L50 mg N=556	L100 mg N=532	L200 mg N=528	Placebo N=540
MBS Recorded at Time of Dosing	512	500	483	514
MBS-Free, n/N2(%)				
0.5 hours post-dose	45/436 (10.3%)	49/418 (11.7%)	64/418 (15.3%)	41/440 (9.3%)
1 hour post-dose	117/438 (26.7%)	136/443 (30.7%)	143/417 (34.3%)	101/458 (22.1%)
1.5 hours post-dose	169/451 (37.5%)	181/442 (41.0%)	198/422 (46.9%)	143/456 (31.4%)
2 hours post-dose*	209/512 (40.8%)	221/500 (44.2%)	235/483 (48.7%)	172/514 (33.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.4)	
p-value	0.009	<.001	<.001	
3 hours post-dose	212/281 (75.4%)	235/301 (78.1%)	248/310 (80.0%)	163/247 (66.0%)
4 hours post-dose	226/278 (81.3%)	236/285 (82.8%)	254/308 (82.5%)	171/236 (72.5%)
24 hours post-dose	187/208 (89.9%)	185/210 (88.1%)	208/239 (87.0%)	158/173 (91.3%)
48 hours post-dose	177/189 (93.7%)	183/203 (90.1%)	195/211 (92.4%)	138/155 (89.0%)
Chosen MBS, n(%)*				
Nausea	127 (24.8%)	114 (22.8%)	104 (21.5%)	127 (24.7%)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 Most Bothersome Symptom
mITT Population
Study 302/LAHK **PDPM**

	L50 mg N=556	L100 mg N=532	L200 mg N=528	Placebo N=540
Phonophobia	108 (21.1%)	110 (22.0%)	110 (22.8%)	119 (23.2%)
Photophobia	277 (54.1%)	276 (55.2%)	269 (55.7%)	268 (52.1%)

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 2.7.6.24-7. 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）（LAHK 試験）

Summary of Most Bothersome Symptom with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
mITT Population
Study 302/LAHK　　[redacted]　　PDPM

	L50 mg N=556	L100 mg N=532	L200 mg N=528	Placebo N=540
MBS Recorded at Time of Dosing	512	500	483	514
MBS-Free, n/N2(%)				
0.5 hours post-dose	45/436 (10.3%)	49/418 (11.7%)	64/418 (15.3%)	41/440 (9.3%)
Odds Ratio (95% CI)	1.1 (0.7, 1.7)	1.3 (0.8, 2.0)	1.8 (1.2, 2.7)	
p-value	0.633	0.259	0.008	
1 hour post-dose	117/438 (26.7%)	136/443 (30.7%)	143/417 (34.3%)	101/458 (22.1%)
Odds Ratio (95% CI)	1.3 (0.9, 1.7)	1.6 (1.2, 2.1)	1.8 (1.4, 2.5)	
p-value	0.112	0.004	<.001	
1.5 hours post-dose	169/451 (37.5%)	181/442 (41.0%)	198/422 (46.9%)	143/456 (31.4%)
Odds Ratio (95% CI)	1.3 (1.0, 1.7)	1.5 (1.1, 2.0)	1.9 (1.5, 2.5)	
p-value	0.061	0.004	<.001	
2 hours post-dose*	209/512 (40.8%)	221/500 (44.2%)	235/483 (48.7%)	172/514 (33.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	1.9 (1.4, 2.4)	
p-value	0.009	<.001	<.001	

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
* Denominators for calculating percentages are the counts of subjects with symptoms other than migraine pain recorded at the time of dosing.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
At times through 2 hours, a subject is not counted as being MBS-free if he used rescue medication at or before those times.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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 one-sided alternative; others are for tests against two-sided alternatives.

付録表 2.7.6.24-8. 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）（LAHK 試験）

Summary of Headache Relief　　Page 1 of 1
ITT Population
Study H8H-CD-LAHK　　PDPM

Headache Relief	L50 mg (N=598)	L100 mg (N=571)	L200 mg (N=565)	Placebo (N=576)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	598	571	565	575
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	93/505 (18.4%)	92/476 (19.3%)	108/484 (22.3%)	81/491 (16.5%)
1 hour post-dose, n/N2(%)	223/510 (43.7%)	235/502 (46.8%)	268/489 (54.8%)	182/511 (35.6%)
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	297/523 (56.8%)	316/500 (63.2%)	331/492 (67.3%)	248/508 (48.8%)
2 hours post-dose, n/N2(%)	353/536 (65.9%)	370/513 (72.1%)	367/503 (73.0%)	274/516 (53.1%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.7, 2.9)	2.4 (1.8, 3.1)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	<.001	
3 hours post-dose, n/N2(%)	296/328 (90.2%)	315/347 (90.8%)	334/371 (90.0%)	230/275 (83.6%)
4 hours post-dose, n/N2(%)	296/330 (89.7%)	298/329 (90.6%)	323/362 (89.2%)	233/268 (86.9%)
24 hours post-dose, n/N2(%)	228/241 (94.6%)	229/243 (94.2%)	266/282 (94.3%)	191/197 (97.0%)
48 hours post-dose, n/N2(%)	217/222 (97.7%)	220/232 (94.8%)	242/250 (96.8%)	165/177 (93.2%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
Headache relief is defined as a reduction in headache severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in headache severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.
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.

付録表 2.7.6.24-9. 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）（LAHK 試験）

Summary of Headache Relief with Tests Through 2 Hours Post-Dose　　Page 1 of 1
ITT Population
Study H8H-CD-LAHK　　PDPM

Headache Relief	L50 mg (N=598)	L100 mg (N=571)	L200 mg (N=565)	Placebo (N=576)
Mild, Moderate, or Severe Headache Recorded at Time of Dosing	598	571	565	575
0.5 hours post-dose, n/N2(%)	93/505 (18.4%)	92/476 (19.3%)	108/484 (22.3%)	81/491 (16.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.1 (0.8, 1.6)	1.2 (0.9, 1.7)	1.5 (1.1, 2.0)	
p-value vs Placebo	0.435	0.258	0.022	
1 hour post-dose, n/N2(%)	223/510 (43.7%)	235/502 (46.8%)	268/489 (54.8%)	182/511 (35.6%)
Odds Ratio (95% CI)	1.4 (1.1, 1.8)	1.6 (1.2, 2.0)	2.2 (1.7, 2.8)	
p-value vs Placebo	0.009	<.001	<.001	
1.5 hours post-dose, n/N2(%)	297/523 (56.8%)	316/500 (63.2%)	331/492 (67.3%)	248/508 (48.8%)
Odds Ratio (95% CI)	1.4 (1.1, 1.8)	1.8 (1.4, 2.3)	2.1 (1.7, 2.8)	
p-value vs Placebo	0.012	<.001	<.001	
2 hours post-dose, n/N2(%)	353/536 (65.9%)	370/513 (72.1%)	367/503 (73.0%)	274/516 (53.1%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.3, 2.2)	2.3 (1.7, 2.9)	2.4 (1.8, 3.1)	
p-value vs Placebo	<.001	<.001	<.001	

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
Headache relief is defined as a reduction in headache severity from moderate (2) or severe (3) at baseline to mild (1) or none (0), or a reduction in headache severity from mild (1) at baseline to none (0), at the indicated assessment time.
P-values, odds ratios, and confidence intervals 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.

付録表 2.7.6.24-10. 初回服用後 48 時間後までの各評価時点で 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）（LAHK 試験）

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom　　Page 1 of 3
ITT Population

Symptom MBS-Free	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Nausea, n/N2(%)	136	120	111	135
0.5 hours post-dose	17/120 (14.2%)	22/104 (21.2%)	17/ 95 (17.9%)	16/115 (13.9%)
1 hour post-dose	33/120 (27.5%)	48/107 (44.9%)	38/ 95 (40.0%)	35/123 (28.5%)
1.5 hours post-dose	53/121 (43.8%)	58/101 (57.4%)	48/ 96 (50.0%)	52/121 (43.0%)
2 hours post-dose	57/122 (46.7%)	58/107 (54.2%)	55/101 (54.5%)	55/121 (45.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.0 (0.6, 1.7)	1.4 (0.8, 2.4)	1.4 (0.8, 2.5)	
p-value	0.445	0.105	0.089	
3 hours post-dose	54/ 74 (73.0%)	54/ 69 (78.3%)	52/ 72 (72.2%)	48/ 62 (77.4%)
4 hours post-dose	58/ 72 (80.6%)	55/ 64 (85.9%)	54/ 70 (77.1%)	45/ 58 (77.6%)
24 hours post-dose	46/ 53 (86.8%)	47/ 49 (95.9%)	53/ 60 (88.3%)	34/ 38 (89.5%)
48 hours post-dose	48/ 49 (98.0%)	47/ 48 (97.9%)	46/ 50 (92.0%)	31/ 35 (88.6%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom
ITT Population

Symptom MBS-Free	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Phonophobia, n/N2(%)	116	115	121	127
0.5 hours post-dose	12/ 97 (12.4%)	12/ 97 (12.4%)	18/104 (17.3%)	10/ 97 (10.3%)
1 hour post-dose	31/ 96 (32.3%)	37/103 (35.9%)	38/106 (35.8%)	32/102 (31.4%)
1.5 hours post-dose	42/100 (42.0%)	49/105 (46.7%)	58/105 (55.2%)	41/107 (38.3%)
2 hours post-dose	53/107 (49.5%)	59/110 (53.6%)	63/107 (58.9%)	48/109 (44.0%)
Odds Ratio (95% CI)	1.3 (0.7, 2.2)	1.5 (0.9, 2.5)	1.8 (1.0, 3.1)	
p-value	0.198	0.085	0.017	
3 hours post-dose	54/ 68 (79.4%)	65/ 76 (85.5%)	71/ 84 (84.5%)	50/ 68 (73.5%)
4 hours post-dose	59/ 69 (85.5%)	61/ 66 (92.4%)	68/ 80 (85.0%)	47/ 62 (75.8%)
24 hours post-dose	39/ 41 (95.1%)	36/ 43 (83.7%)	55/ 62 (88.7%)	47/ 52 (90.4%)
48 hours post-dose	42/ 45 (93.3%)	43/ 49 (87.8%)	56/ 60 (93.3%)	35/ 40 (87.5%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

Summary of Most Bothersome Symptom by Chosen Symptom Page 3 of 3
ITT Population [redacted]

Symptom MBS-Free	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Photophobia, n/N2(%)	298	300	287	287
0.5 hours post-dose	20/251 (8.0%)	20/244 (8.2%)	37/247 (15.0%)	19/260 (7.3%)
1 hour post-dose	66/255 (25.9%)	65/260 (25.0%)	82/248 (33.1%)	47/265 (17.7%)
1.5 hours post-dose	100/262 (38.2%)	98/263 (37.3%)	115/251 (45.8%)	66/259 (25.5%)
2 hours post-dose	114/264 (43.2%)	118/264 (44.7%)	131/254 (51.6%)	82/263 (31.2%)
Odds Ratio (95% CI)	1.7 (1.2, 2.4)	1.8 (1.3, 2.6)	2.3 (1.6, 3.3)	
p-value	0.003	<.001	<.001	
3 hours post-dose	117/158 (74.1%)	131/180 (72.8%)	144/178 (80.9%)	77/133 (57.9%)
4 hours post-dose	123/156 (78.8%)	136/177 (76.8%)	150/179 (83.8%)	90/131 (68.7%)
24 hours post-dose	110/124 (88.7%)	115/133 (86.5%)	118/137 (86.1%)	90/ 97 (92.8%)
48 hours post-dose	95/104 (91.3%)	106/120 (88.3%)	108/121 (89.3%)	82/ 92 (89.1%)

CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; MBS = most bothersome symptom; N2 = number of subjects with non-missing value at assessment time point.
MBS-free is defined as the absence of the associated symptom of migraine that was identified pre-dose as the most bothersome symptom (either nausea, phonophobia, or photophobia) at the indicated assessment time. Subjects who record that no symptoms were present at time of dosing are excluded from the MBS analysis.
A subject who had used rescue medication before 2 hours is not counted as MBS-free at 2 hours.
P-value, odds ratio, and confidence interval are from a one-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 subjects achieving MBS-free are based on the number of subjects who chose that symptom as most bothersome at baseline.

付録表 2.7.6.24-11. 初回服用後 48 時間後までの各評価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）（LAHK 試験）

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times　　Page 1 of 4
ITT Population
Study H8H-CD-LAHK　　PDPM

Symptom Time Point	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Nausea, n/N2 (%)				
At time of dosing	260/598 (43.5%)	250/571 (43.8%)	233/565 (41.2%)	266/576 (46.2%)
0.5 hours post-dose	195/505 (38.6%)	183/476 (38.4%)	165/484 (34.1%)	184/491 (37.5%)
1 hour post-dose	171/510 (33.5%)	145/502 (28.9%)	138/489 (28.2%)	151/511 (29.5%)
1.5 hours post-dose	142/522 (27.2%)	115/500 (23.0%)	124/492 (25.2%)	132/508 (26.0%)
2 hours post-dose	125/536 (23.3%)	103/513 (20.1%)	105/503 (20.9%)	111/516 (21.5%)
Odds Ratio (95% CI)	1.1 (0.8, 1.5)	0.9 (0.7, 1.3)	1.0 (0.7, 1.3)	
p-value vs Placebo	0.443	0.629	0.834	
3 hours post-dose	31/328 (9.5%)	38/347 (11.0%)	51/371 (13.7%)	25/275 (9.1%)
4 hours post-dose	32/330 (9.7%)	20/328 (6.1%)	40/362 (11.0%)	24/268 (9.0%)
24 hours post-dose	10/241 (4.1%)	7/243 (2.9%)	15/282 (5.3%)	10/197 (5.1%)
48 hours post-dose	3/222 (1.4%)	6/232 (2.6%)	10/250 (4.0%)	9/178 (5.1%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.
P-value, odds ratio, and confidence interval represent a comparison with Placebo.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times Page 2 of 4
ITT Population [redacted]
Study H8H-CD-LAHK PDPM

Symptom Time Point	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Phonophobia, n/N2 (%)				
At time of dosing	356/598 (59.5%)	368/571 (64.4%)	353/565 (62.5%)	377/576 (65.5%)
0.5 hours post-dose	270/505 (53.5%)	260/476 (54.6%)	261/484 (53.9%)	286/491 (58.2%)
1 hour post-dose	216/510 (42.4%)	220/502 (43.8%)	195/489 (39.9%)	250/511 (48.9%)
1.5 hours post-dose	193/522 (37.0%)	177/500 (35.4%)	153/492 (31.1%)	221/508 (43.5%)
2 hours post-dose	170/536 (31.7%)	143/513 (27.9%)	134/503 (26.6%)	208/516 (40.3%)
Odds Ratio (95% CI)	0.7 (0.5, 0.9)	0.6 (0.4, 0.8)	0.5 (0.4, 0.7)	
p-value vs Placebo	0.004	<0.001	<0.001	
3 hours post-dose	52/328 (15.9%)	41/347 (11.8%)	43/371 (11.6%)	53/275 (19.3%)
4 hours post-dose	35/330 (10.6%)	27/328 (8.2%)	34/362 (9.4%)	45/268 (16.8%)
24 hours post-dose	12/241 (5.0%)	19/243 (7.8%)	17/282 (6.0%)	9/197 (4.6%)
48 hours post-dose	12/222 (5.4%)	13/232 (5.6%)	12/250 (4.8%)	15/178 (8.4%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.
P-value, odds ratio, and confidence interval represent a comparison with Placebo.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times Page 3 of 4
ITT Population [redacted]
Study H8H-CD-LAHK PDPM

Symptom Time Point	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Photophobia, n/N2 (%)				
At time of dosing	455/598 (76.1%)	436/571 (76.4%)	426/565 (75.4%)	451/576 (78.3%)
0.5 hours post-dose	356/505 (70.5%)	326/476 (68.5%)	316/484 (65.3%)	357/491 (72.7%)
1 hour post-dose	300/510 (58.8%)	285/502 (56.8%)	254/489 (51.9%)	331/511 (64.8%)
1.5 hours post-dose	262/522 (50.2%)	237/500 (47.4%)	208/492 (42.3%)	288/508 (56.7%)
2 hours post-dose	230/536 (42.9%)	191/513 (37.2%)	174/503 (34.6%)	267/516 (51.7%)
Odds Ratio (95% CI)	0.7 (0.6, 0.9)	0.6 (0.4, 0.7)	0.5 (0.4, 0.6)	
p-value vs Placebo	0.005	<0.001	<0.001	
3 hours post-dose	72/328 (22.0%)	61/347 (17.6%)	61/371 (16.4%)	85/275 (30.9%)
4 hours post-dose	57/330 (17.3%)	49/328 (14.9%)	49/362 (13.5%)	69/268 (25.7%)
24 hours post-dose	19/241 (7.9%)	22/243 (9.1%)	29/282 (10.3%)	17/197 (8.6%)
48 hours post-dose	14/222 (6.3%)	17/232 (7.3%)	20/250 (8.0%)	18/178 (10.1%)

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.
P-value, odds ratio, and confidence interval represent a comparison with Placebo.

Summary of Migraine Symptoms Present at Assessment Times Page 4 of 4
ITT Population [redacted]
Study H8H-CD-LAHK PDPM

Symptom Time Point	L50 mg N=598	L100 mg N=571	L200 mg N=565	Placebo N=576
Vomiting, n/N2 (%)				
At time of dosing	18/598 (3.0%)	12/571 (2.1%)	6/565 (1.1%)	17/576 (3.0%)
0.5 hours post-dose	5/505 (1.0%)	8/476 (1.7%)	6/484 (1.2%)	11/491 (2.2%)
1 hour post-dose	5/510 (1.0%)	12/502 (2.4%)	11/489 (2.2%)	4/511 (0.8%)
1.5 hours post-dose	12/522 (2.3%)	13/500 (2.6%)	12/492 (2.4%)	8/508 (1.6%)
2 hours post-dose	10/536 (1.9%)	4/513 (0.8%)	8/503 (1.6%)	5/516 (1.0%)
Odds Ratio (95% CI)	1.9 (0.7, 5.7)	0.8 (0.2, 3.0)	1.7 (0.5, 5.1)	
p-value vs Placebo	0.229	0.749	0.373	
3 hours post-dose	1/328 (0.3%)	4/347 (1.2%)	0	3/275 (1.1%)
4 hours post-dose	4/330 (1.2%)	3/328 (0.9%)	4/362 (1.1%)	1/268 (0.4%)
24 hours post-dose	3/241 (1.2%)	1/243 (0.4%)	3/282 (1.1%)	0
48 hours post-dose	0	2/232 (0.9%)	1/250 (0.4%)	0

Abbreviations: CI = confidence interval; ITT = intent-to-treat; N2 = number of subjects with non-missing values at assessment time point.
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.
P-value, odds ratio, and confidence interval represent a comparison with Placebo.

2.7.6.25 H8H-MC-LAIJ 試験（評価資料）

標題

4 回の片頭痛発作に対するラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）とプラセボとの比較試験：無作為化、二重盲検及び非盲検、プラセボ対照試験

2.7.6.25.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

125 施設（北米、ヨーロッパ及びアジアを含む 17 ヵ国）

試験実施期間

2019 年 6 月 24 日（最初の被験者の初回来院日）～2020 年 6 月 12 日（非盲検投与期の中間カットオフ日*）*本試験期間中に COVID-19 の流行があり影響を受けた。

開発の相

第 3 相

目的

＜二重盲検期＞

主要目的：

- 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。

重要な副次目的：

- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の悪心、音過敏及び光過敏に関連した症状から患者が選択した最も煩わしい症状（MBS）の消失をプラセボ群と比較すること。
- 頭痛改善に対するラスミジタン 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。
- 頭痛消失の持続に対するラスミジタン 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。
- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の片頭痛のレスキュー薬の必要性をプラセボ群と比較すること。
- 服用 2 時間後のラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の片頭痛の随伴症状の割合をプラセボ群と比較すること。
- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の有効性の時間的経過をプラセボ群と比較すること。
- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の片頭痛発生時の日常生活への支障をプラセボ群と比較すること。
- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）をプラセボ群と比較すること。

- 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 mg 群及び 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 mg 群及び 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 mg 群及び 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 mg 群及び 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 200 mg 群及び 100 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。

＜非盲検投与期＞

主要目的：

- 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。

重要な副次目的：

- 片頭痛の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。（主要目的とは異なる評価項目を使用）

試験デザイン

本試験の盲検期は、前兆のある又は前兆のない片頭痛を有する成人患者［少なくとも 1 年間の片頭痛歴があり、片頭痛発作が月平均 3～8 回かつ片頭痛の生活への支障度を見る問診票（MIDAS）のスコアで 11 以上と定義されている片頭痛を有する］を対象とした、前向き、多施設共同、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であった。

二重盲検期終了後、一部の被験者は非盲検投与期へ移行した。非盲検投与期へ移行する被験者の選択基準は主な選択基準の項で記載した。非盲検投与期は、前向き、多施設共同、非無作為化、非盲検、長期投与試験であった。

＜二重盲検期＞

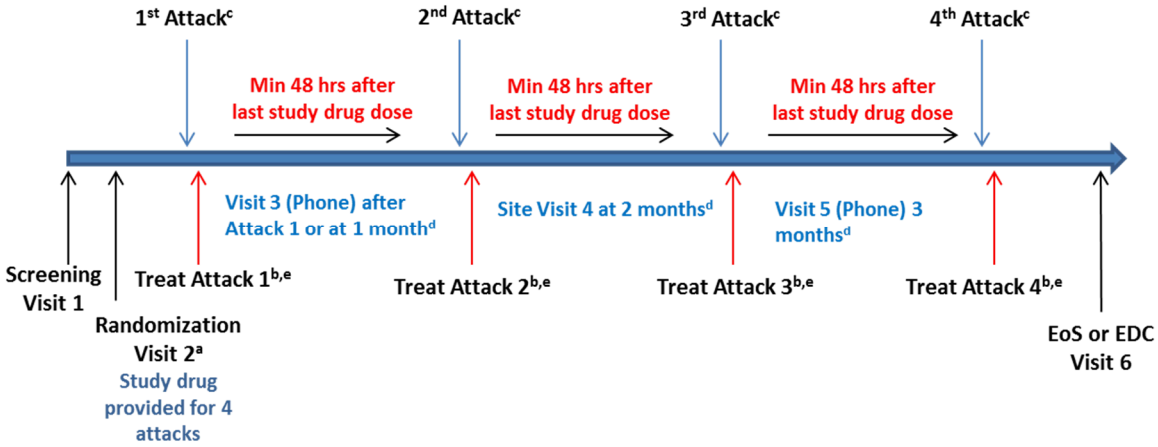
二重盲検期では、下表のとおり、被験者はラスミジタン 200 mg 群、ラスミジタン 100 mg 群、対照群 1 及び対照群 2 のいずれかに 2：2：1：1 の割付比で無作為に割り付けられ、4 回の片頭痛に対し決められた順番で治験薬を服用した。被験者は全ての片頭痛発作でプラセボを服用する被験者がいないことの説明を受けて承知していた。

Treatment Group Sequences	Attack 1	Attack 2	Attack 3	Attack 4
Lasmiditan 200 mg	LTN200	LTN200	LTN200	LTN200
Lasmiditan 100 mg	LTN100	LTN100	LTN100	LTN100
Control 1	placebo	placebo	LTN50	placebo
Control 2	placebo	placebo	placebo	LTN50

Abbreviations: LTN200 = lasmiditan 200 mg; LTN100 = lasmiditan 100 mg; LTN50 = lasmiditan 50 mg.

以下の期間で構成された。

- 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）
- 初回の片頭痛発作後又は Visit 2 から 1 ヵ月後のどちらか早い時期の電話連絡（Visit 3）、Visit 2 から 2 ヵ月後の来院（Visit 4）、及び Visit 2 から 3 ヵ月後の電話連絡（Visit 5）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 日後以降又は Visit2 から 4 ヵ月後の試験終了来院（EoS/Visit6）



Abbreviations: EDC = early discontinuation; EoS = end of study; hrs = hours; min = minimum.

a Preventive treatment was allowed (if stable 3 months prior to Visit 1).

b At each attack participants took 3 tablets to maintain blinding.

c Attacks treated did not need to be consecutive.

d Phone call/Visits only occurred if all 4 attacks were not completed by that time.

e Participants were to wait to take study intervention until migraine pain was moderate/severe; must have been the FIRST treatment for the migraine taken within 4 hours of onset.

＜非盲検投与期＞

二重盲検期に組み入れられた被験者を本非盲検期に移行可能とした。非盲検期の来院回数（Visit）は、二重盲検期の試験計画からの継続とした。

- 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

スクリーニング及び二重盲検期の無作為化（Visit 2）

スクリーニング来院（Visit 1）時に臨床検査を含む被験者の適格性を評価した。

すべての組入れ基準を満たした被験者を、各群へ無作為に割り付け、治験薬を配布した。

二重盲検期の服用期間

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。

服用 2 時間後から 24 時間後までの間に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。

被験者は、さらに服用期間 12 ヵ月の非盲検投与期（非盲検継続試験）に移行可能とした。

<u>非盲検投与期服用期間</u>

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。

12 ヵ月間、片頭痛発作に対してそれぞれ 1 回ずつ、合計回数を決めずに服用した。治験薬服用後少なくとも 24 時間以上の間隔をあけて次の治験薬を服用した。

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。

被験者数

＜二重盲検期＞

無作為化例数：1613 例

- ラスミジタン 100 mg 群：539 例
- ラスミジタン 200 mg 群：536 例
- 対照群：538 例

片頭痛発作に対し被験薬を服用した被験者数：1471 例

片頭痛発作に対し被験薬を服用し、二重盲検期を完了した被験者数：1171 例

＜非盲検投与期＞

非盲検投与期に組み入れられ、中間カットオフ時点までに片頭痛発作に対し被験薬を服用した被験者数：401 例

主な選択基準

＜二重盲検期＞

- 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 歳以上の男性又は女性。
- 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。
- 過去 3 ヵ月に 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／月のいずれも満たす。
- MIDAS スコアが 11 以上。

＜非盲検投与期＞

- 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た。
- 二重盲検期で試験を中止しなかった。

- 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である。

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項を参照。

服用期間

試験デザインの項を参照。

評価項目

＜二重盲検期の有効性＞

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
  - 頭痛消失は、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
- 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
  - 頭痛改善は、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と定義
- 最初の片頭痛発作時の服用 1 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（本項目はラスミジタン 200 mg のみで評価し、用量の記載のない他の項目はラスミジタン 100 mg 及び 200 mg で評価した。）
  - 24 時間もしくは 48 時間の頭痛消失の持続は、片頭痛に対するレスキュー薬を使用せずに服用後 2 時間後及び 24 時間後、もしくは服用後 2 時間後及び 48 時間後にそれぞれ頭痛消失になることと定義
- 最初の片頭痛発作時の服用 1 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合（本項目はラスミジタン 200 mg で評価した。）
- 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
  - トリプタンでは不十分であった被験者集団の定義は第 2.7.3.1.2.4.6 項参照
- 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

その他の主な副次評価項目：

- 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に MBS の消失が認められた被験者の割合
  - MBS 消失は、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と定義

- 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

その他の主な副次評価項目（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

＜非盲検投与期の有効性＞

主要評価項目：

- 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

重要な副次評価項目：

- MIDAS の頭痛重症度、頭痛日数、及びスコア分類の二重盲検期のベースラインからの平均変化量

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、運転事故や違反の評価及び 12 誘導心電図（ECG）

統計解析

主要評価項目及び重要な副次評価項目は ITT 集団及び ITT-consistency 集団を対象とした。ITT 集団は、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）」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と定義した。ITT-consistency 集団は、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」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と定義した。

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。有意水準を両側 0.05 とした。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の多重性の調整では、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 0.05 で実施した。

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対照群（又はプラセボ群）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。

その他の解析の詳細は第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験統計解析計画書を参照。

2.7.6.25.2 試験成績

被験者集団

＜二重盲検期＞

- 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。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。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 78 例（5.3%）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が、カットオフ日より前に得られたデータは解析に用いられた。
- 無作為化され治験薬を 1 回以上服用された被験者のうち 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。
- 大部分（84.1%）の被験者は女性であり、年齢の平均値は 41.4 歳であった。
- 試験組み入れ前の片頭痛の罹病期間の平均値は 17.0 年であり、過去 3 ヵ月に平均 4.9 回／月の片頭痛発作があった。組み入れ時の MIDAS 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。
- 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。

＜非盲検投与期＞

- 合計で 401 例が治験薬を 1 回以上服用し、安全性解析対象集団に含められた。非盲検投与期の結果は、中間カットオフ時点までのデータに基づき示した。
- 非盲検投与期では 1 被験者あたり平均 7.9 回の片頭痛発作に対して治験薬を服用し、その用量の大多数（75.5%）はラスミジタン 100 mg であった。

有効性の結果

＜二重盲検期の有効性の結果＞

Graphical approach によって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 100 mg 群及び 200 mg 群で統計学的に有意な結果が得られた。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）を表 2.7.6.25-1 に示す。

表 2.7.6.25-1. 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	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: hr = hour; ITT = intent-to-treat; LTN = lasmiditan; N = number of participants in the analysis population; n = number of participants in the specified category.

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

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

その他の主な副次評価項目、及び複数回の発作に対する一貫した有効性に関するその他の副次評価項目についての結果を以下に示す。

- 最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後に MBS の消失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 群でそれぞれ 40.4%及び 39.0%であり、いずれもプラセボ群の 28.0%より統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

- 最初の片頭痛発作時の服用後 2 時間後から 24 時間までの間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はラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 19.6%及び 19.2%であり、いずれもプラセボ群の 29.3%よりも統計学的に有意に低かった（いずれも p<0.001）。
- 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のうち音過敏及び光過敏が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群で 26.7%及び 38.2%、200 mg 群で 23.5%及び 39.9%であり、いずれもプラセボ群の 40.6%及び 55.3%よりも統計学的に有意に低かった（いずれも p<0.001）。
- 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は、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 29.8%及び 30.0%であり、いずれもプラセボ群の 13.3%よりも統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。
- ラスミジタン 100 mg 群では最初の片頭痛発作時の服用 1 時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められ、ラスミジタン 200 mg 群では最初の片頭痛発作時の服用 0.5 時間後に頭痛改善、1 時間後に頭痛消失が認められた。ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群の服用 2 時間後までの各評価時点で頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合は第 2.7.3.3.2 項 表 2.7.3.3-28 及び表 2.7.3.3-38 に示した。
- 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 群でそれぞれ 18.6%及び 19.8%であり、いずれもプラセボ群の 9.5%より統計学的に有意に高かった。
- 片頭痛発作 4 回のうち 3 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 100 mg 群で 7.4%及び 40.8%、200 mg 群で 10.8%及び 49.8%であり、対照群（プラセボ／ラスミジタン 50 mg）の 2.6%及び 21.8%に比べて統計学的に有意に高かった（頭痛消失のラスミジタン 100 mg 群では p=0.004、他はいずれも p<0.001）。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。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、第 2.7.3.5.1 項 表 2.7.3.5-1 及び表 2.7.3.5-2 に示した。
- 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 群でそれぞれ 11.0%及び 20.1%であり、いずれもプラセボ群の 4.3%よりも統計学的に有意に高かった（ラスミジタン 100 mg 群では p=0.031、200 mg 群では p<0.001）。また、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 群でそれぞれ 55.6%及び 62.7%であり、いずれもプラセボ群の 33.6%に対し、統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。トリプタンでは不十分であった被験者集団のラスミジタンの有効性は、全体の母集団の有効性と類似していた。

＜非盲検投与期の主な有効性の結果＞

- MIDAS 総スコア、MIDAS の頭痛重症度及び頭痛日数は、中間カットオフ時点までに集計された 6 ヵ月目（Visit 9）までのデータで、いずれもベースラインと比較して数値が改善していた（それぞれ-11.4、-1.1、-0.3 日）（第 5.3.5.1.6 項 LAIJ 試験治験総括報告書 Table LAIJ.5.27）。

安全性の結果

安全性解析対象集団を対象とした安全性の結果を以下に示す。

＜二重盲検期＞

- 二重盲検期に死亡は認められなかった。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 0.5%未満であった。
- 22 例（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、対照群：7 例 8 件）に SAE が認められた。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 であった。TE-SAE の 5 例中 3 例はラスミジタンを服用した被験者であり、認められた事象は初回のラスミジタン 100 mg 服用から 20 時間後に発現した重症度が高度の喘息、初回のラスミジタン 200 mg 服用から 30 分後に発現した重症度が高度の片麻痺性片頭痛、及びラスミジタン 200 mg 服用 15 分後の発現した重症度が中等度のセロトニン症候群であった。喘息及び片麻痺性片頭痛は治験薬との因果関係が否定され、セロトニン症候群は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。二重盲検期に認められた治療した発作回数を問わない TE-SAE を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.25-3 に示す。
- 3 例が SAE により本試験を中止した。3 例は、自殺念慮の TE-SAE が認められた対照群の 1 例、重症度が高度の前庭性片頭痛の SAE が発現したラスミジタン 100 mg 群の 1 例（TE-SAE ではなく、治験薬との因果関係が否定された）、及び重症度が高度の上咽頭癌第 3 期のラスミジタン 200 mg 群の 1 例（TE-SAE ではなく、治験薬との因果関係が否定された）であった。
- AE による治験薬服用中止は 79 例に認められた（対照群 1.2%、ラスミジタン 100 mg 群 7.4%、ラスミジタン 200 mg 群 7.6%）。治験薬服用中止に至った主な AE は浮動性めまい、疲労及び回転性めまいであった。
- 二重盲検期の最初の片頭痛発作時の服用後に認められた TEAE の発現割合は、プラセボ群（22.4%）と比較してラスミジタン 100 mg 群（53.0%）及び 200 mg 群（61.1%）で高かった。最も多く報告された TEAE は浮動性めまいであり、ラスミジタン 100 mg 群、200 mg 群及びプラセボ群の発現割合はそれぞれ 22.3%、26.5%及び 4.6%であった。二重盲検期の最初の片頭痛発作時の服用後に認められた治験薬との因果関係を問わない TEAE の発現割合を付録表 2.7.6.25-1 に、治験薬との因果関係を否定できない TEAE の発現割合を付録表 2.7.6.25-2 に示す。
- 二重盲検期間中、ラスミジタン 100 mg 群では、TEAE の発現割合は初回の片頭痛発作治療時 53.0%で最も高かった。2、3 及び 4 回目の片頭痛発作治療時の TEAE の発現割合はそれぞれ 36.6%、32.5%及び 32.0%であり、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（初回、2、3及び 4 回目でそれぞれ 61.1%、48.0%、39.3%及び 33.2%）。プラセボ群でも同様に TEAE の発現割合は発作回数を経るごとに減少した（初回、2 回目及び 3～4 回目でそれぞれ 22.4%、13.9%及び 8.8%）。

- 報告された TEAE の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。
- セロトニン症候群がラスミジタンの服用後に 3 例の被験者で報告され、そのうち 1 件は本試験のカットオフ後であった。カットオフ前の 2 例は、医学的評価によりそれぞれ Sternbach 基準（Sternbach 1991）及び Hunter 基準（Dunkley et al. 2003）の両方に合致する、並びに Sternbach 基準及び Hunter 基準の両方に合致しないと判断された。カットオフ後の 1 例は、医学的評価により Sternbach 基準及び Hunter 基準の両方に合致しないと判断された。
- 臨床検査値、バイタルサイン、自殺念慮及び交通事故の評価では、いずれの群間でも意味のある違いは認められなかった。

＜非盲検投与期＞

中間カットオフ時点までに集計された 6 ヵ月目（Visit 9）までのデータで、解析評価を行った。

- 非盲検投与期に 1 例で死亡が認められた。本被験者は非盲検期に進んだ後に事故の SAE が認められ、治験薬との因果関係は否定された。非盲検投与期の死亡例一覧を付録表 2.7.6.25-4 に示す。
- 非盲検投与期の SAE の発現割合は 2.0%（8/401 例）であった。8 例中 1 例は TE-SAE（片頭痛）であったが、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。
- AE による治験薬服用中止は 3.5%（14/401 例）に認められた。治験薬服用中止に至った主な AE は浮動性めまい及び無力症であった。
- 非盲検投与期に 1 件以上の TEAE が認められた被験者割合は 61.6%（247/401 例）であった。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（26.4%、106/401 例）であった。

2.7.6.25.3　結論

- 主要評価項目である最初の片頭痛発作時の服用 2 時間後の頭痛消失が認められた被験者の割合がラスミジタン 200 mg 群及び 100 mg 群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高く、また、片頭痛発作 3 回のうち 2 回以上で服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合も統計学的に有意に高かった。
- Graphical approach によって多重性を調整した 8 つの重要な副次評価項目でラスミジタン 200 mg 群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた。
- 本試験で認められた安全性プロファイルは、以前に実施された他の第 3 相試験で得られたものと概ね一致していた。
- 浮動性めまいが最も多く報告された TEAE であり、二重盲検期間及び非盲検期間のいずれでも、治験薬服用中止に至った有害事象のうち最も多かった事象は浮動性めまいであった。セロトニン症候群がラスミジタン服用後の 3 例で報告され、そのうち 1 件は本試験のカットオ

フ後であった。

- 臨床検査値、バイタルサインの変化、自殺念慮及び交通事故について、各群で大きな違いはなかった。
- 前兆のある又は前兆のない片頭痛発作に対するラスミジタン 100 mg 及び 200 mg の有効性及び複数回の発作に対する一貫した有効性、ラスミジタン 100 mg 及び 200 mg の安全性及び忍容性が示された。

【参考文献】

Bretz F, Maurer W, Brannath W, et al. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Stat Med.* 2009;28(4):586-604.

Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991;148(6):705-13.

Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96(9):635-42.

2.7.6.26 H8H-CD-LAHL 試験（評価資料）

標題

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）100 及び 200 mg の安全性を評価する、非盲検長期投与試験

2.7.6.26.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

199 施設（米国、イギリス、ドイツ）

試験実施期間

2015 年 10 月 7 日（最初の被験者の組入れ日）～2019 年 8 月 20 日（最後の被験者の完了日）

開発の相

第 3 相

目的

主要目的：

- 片頭痛に対する治療の初回服用及び追加服用としてラスミジタン 100 及び 200 mg を長期間間欠的に服用後の安全性及び忍容性を探索すること。

副次目的：

- ラスミジタン 100 及び 200 mg の長期有効性を探索するために、経時的な頭痛の改善に関して検討すること。

追加目的：

- 試験中の心血管（CV）イベント及び片頭痛発作に関する患者報告による医療施設の利用状況を H8H-CD-LAHJ（LAHJ）試験又は H8H-CD-LAHK（LAHK）試験と比較すること。

試験デザイン

本試験は、片頭痛患者を対象とする、前向き、無作為化、非盲検、長期投与試験であった。

本試験は、以下の期間で構成された。試験参加期間は最長で 54 週間であった。

- スクリーニング来院
- 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（EoS）来院

スクリーニング

スクリーニング来院時に LAHJ 試験又は LAHK 試験を完了した被験者を対象に適格性を評価し、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群に 1：1 の比で無作為に割り付け、治験薬を配布した。

投与期間

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。

治験薬服用 2 時間後から 24 時間以内の間に、片頭痛の再発に対して、またはレスキュー薬として治験薬の追加服用を行ってもよいこととした。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験実施計画書を改訂し、ラスミジタン 100 mg 群に無作為化された被験者のみが治験薬服用 2 時間後から 24 時間以内の間の片頭痛の再発に治験薬の追加服用を行ってもよいこととした。

最長 12 ヵ月の期間中に発生した片頭痛発作に対して、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。

被験者数

計画例数：約 2580 例

無作為化例数：2171 例

治験薬服用例数：2030 例

完了例数：970 例

診断及び主な選択基準

- 前兆の有無にかかわらず、国際頭痛学会（IHS）による国際頭痛分類（ICHD-2004）の診断基準を満たす片頭痛患者
- 第 3 相試験である LAHJ 試験又は LAHK 試験を完了した患者
- 生殖能力を有する女性は、効果の高い避妊法（経口避妊薬、子宮内避妊具、禁欲、パートナーの精管切除などの組み合わせ）を使用していなければならない、又は使用する意思がなければならない。
- 片頭痛発作及び治験薬の服用に関する詳細を記録するために、電子日誌を入力する能力と意思がある。

治験薬の用量及び投与方法

試験デザインの項を参照。

投与期間

最長 12 ヵ月

評価項目

＜有効性＞

主要有効性評価項目：設定なし

副次的有効性評価項目：

頭痛消失が認められた発作の割合	ベースラインの頭痛の重症度が（1）軽度、（2）中等度、又は（3）重度から（0）消失となった場合と定義
最も煩わしい症状（MBS）消失が認められた発作及び被験者の割合	服用前に MBS として認識された片頭痛関連症状（悪心、音過敏及び光過敏のいずれか）の消失
頭痛改善が認められた発作及び被験者の割合	ベースラインの頭痛の重症度が（2）中等度又は（3）重度から（1）軽度又は（0）消失へ改善した場合、もしくはベースラインの頭痛の重症度が（1）軽度から（0）消失へ改善した場合
頭痛消失の持続が認められた発作及び被験者の割合	初回服用 2 時間後及びその後の評価時（服用 24 又は 48 時間後）に、治験薬の追加服用又は他の片頭痛治療薬の使用なしで頭痛が消失した発作及び被験者の割合
片頭痛随伴症状（悪心、嘔吐、音過敏、及び光過敏）を発現した被験者の割合	悪心、嘔吐、音過敏、及び光過敏
日常生活への支障度	4 ポイントのスケールで評価：（0）まったくなし、（1）軽度の障害、（2）著しい障害、（3）ベッド上での絶対安静が必要
患者による変化に関する包括印象度（PGI-C）	治験薬服用後の患者による変化に関する包括印象度を 7 ポイントのスケールで評価
片頭痛の生活への支障度を見る問診票（MIDAS）	
治験薬の追加服用に対する有効性	

＜安全性＞

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、身体所見、12 誘導心電図（ECG）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

＜ヘルスアウトカム＞

医療施設の利用状況データ

- CV イベント、又は心臓専門医の受診や医療行為の実施など関連するデータ
- 試験中の片頭痛治療のための救急受診又は診療所受診のデータ

解析方法

＜有効性＞

有効性の解析は、intent-to-treat（ITT）集団（無作為化された被験者のうち治験薬服用後に片頭痛の評価がされた被験者）又は modified intent-to-treat（mITT）集団（ITT 集団のうち片頭痛発作から 4 時間以内に治験薬を服用した被験者）を対象に実施した。各発作に対する有効性を、12 ヵ月の全期間及び 4 半期ごとに評価した。また、被験者ごとの有効性を、治療した各発作（1-5 回目、10 回目、15 回目、及び 20 回目）ごとに評価した。さらに、治療した発作回数が 5 回以上又は 3 回以上の被験者の部分集団でも評価した。

連続変数は記述統計量を用いて要約した。ベースラインからのスコアの変化の評価では、観察されたスコアの記述統計量も示した。カテゴリー変数には頻度及び割合を用いて要約した。割合は各治療群の要約対象の被験者数を分母として計算した。

本試験の被験者数は統計学的な仮説に基づいておらず、適切な長期安全性データを供給することを目的として設定した。

＜安全性＞

すべての安全性の解析は安全性解析対象集団（無作為化され少なくとも 1 回治験薬を服用した被験者）を対象に実施した。適切な場合には、安全性評価指標を、治療群、初回服用と追加服用、及び評価時期ごとに記述統計量を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて記述的に要約した。有害事象を発現した被験者の割合、及びいずれかの有害事象並びに特定の有害事象が発現した発作の割合を要約した。本試験の treatment-emergent adverse event（TEAE）は、発症日が治験薬投与後 48 時間以内の有害事象、又は治験薬投与後 48 時間以内に悪化した事象とした。

2.7.6.26.2 試験成績

被験者集団

- 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。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。両投与群の合計で 19,879 回の片頭痛発作が治療された。
- 安全性解析対象集団のうち試験を中止した被験者は 1060 例（52.2%）であり、割合は両投与群で同様であった（53.0%、51.5%）。安全性解析対象集団で試験を中止した被験者の主な中止理由は被験者都合（41.8%）、有害事象（24.6%）、及び追跡不能（18.4%）であった。
- 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%、BMI の平均値は 31.05 kg/m^2 であった。13.3%が現在喫煙者、16.4%が元喫煙者であった。被験者の 82.0%が心血管リスク因子（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。39.8%が IHS 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。

有効性の結果

- 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して、初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた発作の割合は、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 26.7 及び 32.2%（以下同順）であった。頭痛消失の割合はすべての 4 半期にわたっておおむね同様の傾向を示した。
- mITT 集団のうち MBS として最も多く認識されたのは光過敏（53.9%）、次いで音過敏（24.1%）、悪心（22.0%）であり、各群で同様の割合であった。mITT 集団を対象とした、すべての片頭痛発作に対する、初回服用 2 時間後に MBS 消失が認められた発作の割合はラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 37.2 及び 40.5%であった。MBS 消失が認められた発作の割合は、すべての 4 半期にわたっておおむね同様の傾向を示した。
- 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発作の割合は、ラスミジ

タン 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 54.3 及び 57.7%であった。結果はすべての 4 半期にわたっておおむね同様の傾向を示した。

- ITT 集団を対象とした、治療した各発作（1-5 回目、10 回目、15 回目、及び 20 回目）に対する有効性の評価の結果、評価項目を達成した被験者の割合は初期の発作に対しては同様であった。初回服用 2 時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合及び MBS 消失が認められた被験者の割合は、ラスミジタン 200 mg 群では 20 回目の発作まで同程度であったが、ラスミジタン 100 mg 群では発作回数を経るごとに低下がみられた。10 回目から 20 回目の発作に対して頭痛消失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 群でそれぞれ 17.6%～23.9%及び 30.9%～32.2%、MBS 消失が認められた被験者の割合はそれぞれ 26.4%～36.2%及び 35.0%～42.3%であった（第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験 CSR Table LAHL.11.4 及び Table LAHL.11.5）。
- ITT 集団を対象とした、治療した発作回数が 5 回以上の被験者集団では、治療されたすべての発作で初回服用 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 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 28.8 及び 32.8%であった。各発作についても、1～5 回目の発作で初回服用 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 100 mg 群及び 200 mg 群でそれぞれ 27～33 及び 32～38%であった。
- ITT 集団を対象とした、初回服用 2 時間後の患者報告による日常活動への支障度は、ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも、複数回の服用にわたって改善した。同様の結果が PGI-C についても得られ、初回服用 2 時間後に「very much better」又は「much better」と回答した被験者はラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも増加した。MIDAS による評価では、頭痛による影響を受けた日数は、各 visit で連続して減少した（第 5.3.5.2.1 項 LAHL 試験 CSR Table LAHL.11.16）。

安全性の結果

安全性解析対象集団を対象とした安全性の結果を以下に示す。

本試験で治験薬服用後に発現した TEAE の発現割合を付録表 2.7.6.26-1 及び付録表 2.7.6.26-2 に示す。ラスミジタン 100 mg 群又は 200 mg 群のいずれかの被験者で全期間に 2.0%以上の発現割合で認められた TEAE を付録表 2.7.6.26-3 に示す。

- 治験期間中に死亡は認められなかった。
- Treatment-emergent serious adverse event（TE-SAE）は 11 例（0.5%）に 15 件発現した。2 例以上に認められた事象はなく、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された TE-SAE はなかった。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、投与群間で大きな違いはなかった。TE-SAE を発現した被験者の一覧を付録表 2.7.6.26-4 に示す。
- TEAE は 992 例（48.9%）に 3772 件認められた。1 回～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 群で 200 mg 群より低かった（447 例 45.1%、545 例 52.5%）。重症度別の TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、軽度 678 例 33.4%、中等度 468 例 23.1%、高度 62 例 3.1%であり、ほとんどが軽度から中等度であった。

- ラスミジタン 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれかの投与群で 1 回～複数回の服用後に 1 回以上発現した被験者の割合が 2%以上であった TEAE（基本語）は以下であった。嗜眠を除き、これらの事象を 1 回以上発現した被験者の割合はいずれも 100 mg 群より 200 mg 群で高かった。これらの事象は、概して治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

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).
Note: An AE with the date/time of onset, or that worsened in intensity, at or within 48 hours after the time of dosing with study drug is considered treatment-emergent.
Patients were counted only once within each preferred term.
AEs were coded using MedDRA Version 21.0.

- 全体で 19879 件の片頭痛発作が治療され、このうち TEAE が 1 件以上発現した片頭痛発作の割合は 12.7%（2528 件）であった。TEAE が 1 件以上発現した片頭痛発作の割合は、100 mg 群より 200 mg 群で高かった。よくみられた TEAE（いずれかの投与群で発現した被験者の割合が 2%以上であった TEAE、以下同じ）が 1 件以上発現した片頭痛発作の割合は以下であった。

Preferred Term	ラスミジタン 100 mg N=10044	ラスミジタン 200 mg N=9835	All Patients N=19879
Treated Migraines with at least 1 TEAE, n (%)	1020 (10.2%)	1508 (15.3%)	2528 (12.7%)
浮動性めまい	321 (3.2%)	575 (5.8%)	896 (4.5%)
傾眠	149 (1.5%)	266 (2.7%)	415 (2.1%)
錯感覚	76 (0.8%)	255 (2.6%)	331 (1.7%)
疲労	88 (0.9%)	154 (1.6%)	242 (1.2%)
悪心	47 (0.5%)	81 (0.8%)	128 (0.6%)
無力症	37 (0.4%)	47 (0.5%)	84 (0.4%)
感覚鈍麻	15 (0.1%)	28 (0.3%)	43 (0.2%)
回転性めまい	15 (0.1%)	49 (0.5%)	64 (0.3%)
嗜眠	35 (0.3%)	33 (0.3%)	68 (0.3%)

Abbreviations: AE(s) = adverse event(s); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of treated migraines regardless of a second dose; n = number of treated migraines; TEAE(s) = treatment-emergent adverse event(s).
Note: An AE with the date/time of onset, or that worsened in intensity, at or within 48 hours after the time of dosing with study drug is considered treatment-emergent.
Treated migraines were counted only once within each preferred term.
AEs were coded using MedDRA Version 21.0.

- 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よくみられた TEAE が 1 件以上発現した被験者の割合は以下であ

った。被験者数は治療された発作回数を経るごとに減少した。治療した片頭痛発作ごとのTEAEが1件以上発現した被験者の割合は、発作回数を経るごとに減少した。

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

- 被験者数が治療された発作回数を経るごとに減少したため、治療された発作回数が5回以上の被験者の集団（100 mg群576例、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（1回目の発作：118例20.5%、159例27.5%、5回目の発作63例10.9%、84例14.5%）（第5.3.5.2.1項LAHL試験CSR Table LAHL.14.55）。
- 試験期間中によくみられたTEAEを1件以上発現した被験者について、これらのTEAEが1件以上発現した片頭痛発作の割合を評価した。最もよくみられたTEAEである浮動性めまいを1回以上発現した被験者（100 mg群156例、200 mg群220例）のうち、浮動性めまいが発現した発作の割合の中央値はそれぞれ21.5%、33.3%であった。その他のよくみられたTEAEでも同様の傾向であり、ラスミジタン投与後によくみられたTEAEはラスミジタンによる治療時に高頻度で発現するものではなかった。
- よくみられたTEAEの治験薬服用からの発現時間の中央値は1.0時間以内であった。持続時間の中央値は1.0～6.0時間であった。浮動性めまいについて、治験薬服用からの発現時間の中央値は0.6時間、持続時間の中央値は1.0時間であった。
- 試験中止に至った有害事象（treatment-emergentに限らない）を発現した被験者の割合は12.9%（261例）であり、100 mg群より200 mg群で高かった（113例11.4%、148例14.2%）。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（28例2.8%、44例4.2%）。試験期間中に浮動性めまい（treatment-emergentに限らない）を1回以上発現した被験者412例（173例、239例）のうち本事象のために試験中止に至った被験者の割合は17.5%

（16.2%、18.4%）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。

- 1つ以上のCVRFの有無別（CVRFあり1665例、なし365例、以下同順）で、発現した有害事象（treatment-emergentに限らない）及び発現割合はおおむね同様であった（69.7%、67.7%）が、高血圧の発現割合は、CVRFを1つ以上有する被験者（2.0%）でCVRFを有さない被験者（0.5%）よりも高かった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、及びECGに、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった。
- 本試験の結果からは、ラスミジタンの服用と自殺念慮又は自殺行為のリスク増加との関連は示唆されなかった。

本試験で認められた主な安全性の結果は第5.3.5.2.1項LAHL試験治験総括報告書の以下の該当箇所に示す。

TEAEの要約	Table LAHL.12.2.
いずれかの投与群で発現割合が2%以上のTEAE	Table LAHL.12.3.
発現割合が高かったTEAE（発作回数別）	Table LAHL.12.8.
発現した有害事象（treatment-emergentに限らない）（CVRFの有無別）	Table LAHL.14.58.
TEAE（重症度別）	Table LAHL.14.62.
TE-SAE	Table LAHL.12.11.
SAE一覧表	Table LAHL.14.82.

2.7.6.26.3 結論

- 本試験の安全性の結果は、単回の発作を対象とした、これまでのプラセボ対照第3相試験結果とおおむね一致していた。死亡例はなく、報告されたTE-SAEに関しても明らかな傾向はなく、新たな重篤な安全性の懸念は報告されなかった。
- よくみられたTEAE（いずれかの投与群で1回以上発現した被験者の割合が2%以上であったTEAE）（基本語）は、浮動性めまい、傾眠、錯感覚、疲労、悪心、無力症、感覚鈍麻、回転性めまい、及び嗜眠であった。嗜眠を除き、これらの事象を1回以上発現した被験者の割合はいずれも100 mg群より200 mg群で高かった。
- 治療した片頭痛発作ごとのTEAEが1件以上発現した被験者の割合は、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、治療した1～5回目の発作に対して評価した結果、発作ごとに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。
- 単回の発作を対象とした他のプラセボ対照第3相試験（LAHJ試験及びLAHK試験）では、中止の評価機会が少ないため、本試験が試験中止に至った有害事象の観点で忍容性を評価した最初の試験である。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%であり、100 mg群より200 mg群で高かった。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よりも多かった。
- CVRFの有無別で、発現した有害事象（treatment-emergentに限らない）及び発現割合はおおむね同様であった。
- 本試験の結果、他の第3相試験で示された有効性の結果が支持され、またラスミジタンを2

回以上の発作に対して服用後の効果の持続が示された。

- 全体及び 4 半期ごとの頭痛消失が認められた被験者の割合は、他の第 3 相試験の結果と同様であった。全体及び 4 半期ごとの MBS が消失した被験者の割合及び頭痛が改善した被験者の割合は、LAHJ 試験及び LAHK 試験の結果より低かったものの、試験の進行に伴い治療された被験者が減少した影響、及び治療した発作回数が 10 回以上の被験者が少なかった影響によると考えらえた。
- 頭痛による影響を受けた日数は、治験期間を経るにつれ減少した。
- 治療した発作回数が 5 回以上の被験者では、全体と最初の 5 回の発作に対して一貫した有効性の結果が得られた。

2.7.6.27 H8H-MC-LAHB 試験（参考資料）

標題

ラスミジタンコハク酸塩（ラスミジタン）の薬物嗜好性を評価する無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ及び実薬対照試験

2.7.6.27.1 試験計画

実施医療機関数及び実施国

1 施設（米国）

試験実施期間

2017 年 9 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 11 月 ■ 日（最後の被験者の最終来院日）

開発の相

第 1 相

目的

主要目的：

- ラスミジタンの薬物嗜好性をアルプラゾラム及びプラセボと比較評価すること

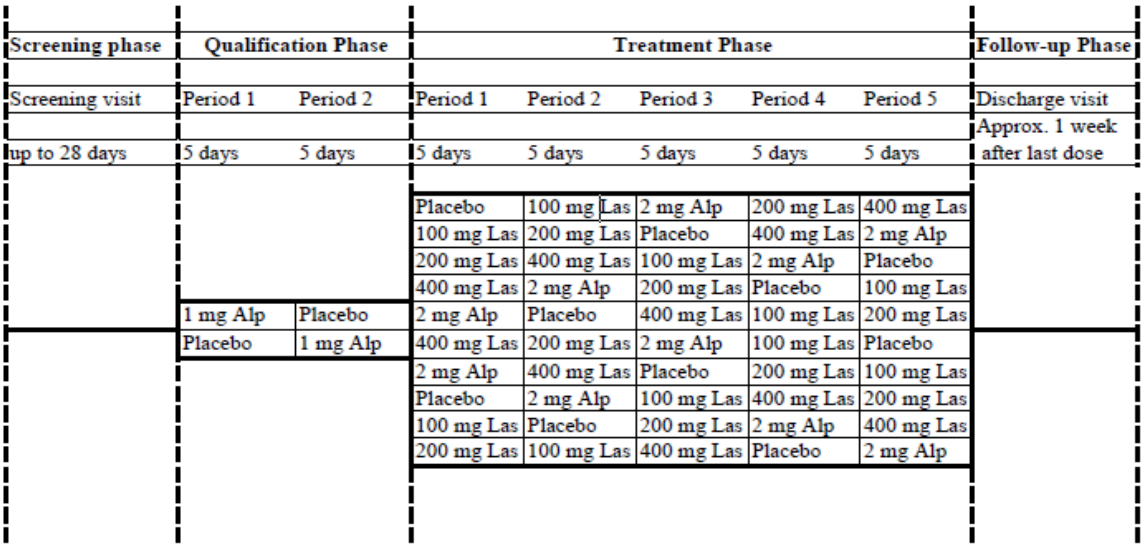
副次目的：

- Drug Effects（薬物の効果） Visual Analog Scale（VAS）及び Drug Similarity（薬物の類似性）VAS の補助的尺度を用いた、ラスミジタンの薬物嗜好性を評価すること
- 安全性の評価
- ラスミジタンの薬物動態（PK）を評価すること

試験デザイン

本試験は、娯楽目的の多剤使用者を対象にラスミジタンの薬物嗜好性を評価する無作為化、被験者及び治験担当医師盲検、プラセボ及び実薬対照、5 期クロスオーバー試験であった。

本治験は、アルプラゾラムの試験投与とプラセボとの識別が可能な被験者を特定する適格性確認期間と、ラスミジタン 100、200 及び 400 mg の薬物嗜好性をプラセボ及びアルプラゾラム 2 mg と比較評価する評価期間から構成された。



（Alp：alprazolam、Las：lasmiditan、Qualification Phase：適格性確認期間、Treatment Phase：評価期間）

適格性確認期間：

- 被験者を 2 種類の投与順のいずれかに無作為化した。
- 被験者は、アルプラゾラム 2 mg 及びプラセボを割り当てられた投与順で投与され、Drug Liking（薬物嗜好性） VAS を用いて、治験薬投与前及び投与後に薬物嗜好性に関して回答した。
- アルプラゾラムの試験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評価期間に移行した。

評価期間：

- 被験者を 10 種類の投与順のいずれかに無作為化した。
- 被験者は、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 の 5 種類の治験薬を割り当てられた投与順で投与され、薬物嗜好性を評価された。

被験者数

計画例数：約 50 例が本治験を完了できるよう、適当数の被験者をスクリーニングすることとした。

無作為化例数：96 例

評価期間移行例数：58 例

完了例数：53 例

診断及び主な選択基準

18～55 歳で Body Mass Index が 18～32 kg/m^2 の健康な男女で、娯楽目的の薬物使用者。薬物使用者の定義は、以下の全項目に該当する場合とする。

- 中枢神経系（CNS）抑制薬（ベンゾジアゼピン類、バルビツール酸類、ゾルピデム、エスゾピクロン、プロポフォール／フォスプロポフォール、γ-ヒドロキシブチレートなど）を、治

療を目的とせずに（すなわち向精神作用を得るために）これまでに 10 回以上使用したことがある

- スクリーニング前 12 週間以内に治療を目的とせずに CNS 抑制薬／鎮静薬を 1 回以上使用した
- その他の乱用薬物（オピオイド類、覚醒剤、解離性麻酔薬、幻覚薬など）を、治療を目的とせずにこれまでに 1 回以上使用したことがある。

被験者が評価期間に移行するためには、Drug Liking VAS を用いて、アルプラゾラムの試験投与とプラセボとの識別が可能であることを示す必要があった。定義を以下に示す。

- 投与後 4 時間以内にすべての薬力学的評価を完了できることを含め、被験者がアルプラゾラム 1 mg の投与に耐えられると治験担当医師が判断した。
- 被験者の行動全般から、本治験を完了できることが示唆されると治験スタッフが判断した。
- 100 mm の両極尺度である Drug Liking VAS において、プラセボ投与後の回答が 40 mm 以上 60 mm 以下の許容範囲内にある。
- Drug Liking VAS において、アルプラゾラム投与後の回答がプラセボより 15 mm 以上高い。

治験薬の用量及び投与方法

適格性確認期間：

- （プラセボ投与時）ラスミジタン 100 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠を 1 錠単回経口投与
- （アルプラゾラム 1 mg 投与時）アルプラゾラム 1 mg 錠を 1 錠単回経口投与

評価期間：

- （ラスミジタン投与時）ラスミジタン投与量がそれぞれ 100、200 及び 400 mg となるよう、ラスミジタン錠（100 又は 200 mg）又はラスミジタン錠にマッチさせたプラセボ錠を組み合わせて単回経口投与
- （プラセボ投与時）ラスミジタン 100 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 2 錠及びラスミジタン 200 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 2 錠を単回経口投与
- （アルプラゾラム 2 mg 投与時）アルプラゾラム 2 mg 錠を 1 錠、ラスミジタン 100 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 1 錠、ラスミジタン 200 mg 錠にマッチさせたプラセボ錠 2 錠を単回経口投与

投与期間

適格性確認期間：アルプラゾラム 1 mg 及びプラセボを別々に単回投与

評価期間：アルプラゾラム 2 mg、ラスミジタン 100、200、400 mg 及びプラセボを別々に単回投与

評価項目

＜薬物濃度測定＞

血液検体を採取し、ラスミジタン及びアルプラゾラムの血漿中濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法を用いて測定した。

＜薬物動態＞

ノンコンパートメント解析により、ラスミジタン及びアルプラゾラムの PK パラメータを算出した。

＜薬力学＞

薬剤の乱用性による各種主観的効果を評価するための尺度である Drug Effects VAS Battery を用いて、主要目的を評価した。Drug Effects VAS Battery は、Drug Liking（薬物嗜好性）及び Overall Drug Liking（総合的薬物嗜好性）（0＝とても嫌い、100＝とても好き）、Take Drug Again（薬物をまた服用したいか）、Good Effects（良い気分がする）及び Bad Effects（悪い気分がする）（0＝全く当てはまらない、100＝とても当てはまる）、Alertness/Drowsiness（目が覚めている／眠い、0＝とても眠い、100＝とても目が覚めている）、Agitation/Relaxation（興奮／リラックス、0＝とてもリラックスしている、100＝とても興奮している）、High（高揚、0＝全く高揚していない、100＝とても高揚している）、Hallucination（幻覚、0＝全くない、100＝とても強い）の尺度から構成される。ラスミジタンとアルプラゾラム又はプラセボの比較には、100 mm の両極尺度 Drug Liking VAS の最大効果スコア（E_{max}）［必要に応じて最小効果スコア（E_{min}）］を主要評価項目として用いた。Drug Effects VAS Battery の残りの質問及び Drug Similarity VAS Battery は、副次評価項目として評価した。Drug Similarity VAS Battery は 30 個の質問から構成され、15 種類の乱用薬物に「どのくらい精通しているか」（0＝全く精通していない、100＝よく精通している）、これら 15 種類の薬剤に「治験薬はどのくらい類似しているか」（0＝全く類似していない、100＝よく類似している）を被験者に質問した。「どのくらい精通しているか」の質問は適格性確認期間（ベースライン）にのみ行われ、「どのくらい類似しているか」の質問は適格性確認期間及び評価期間の両方で行われた。Drug Similarity VAS Battery の対象となる薬物は、コカイン（クラックを含む）、カフェイン、エクスタシー［3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン（MDMA）］、D-アンフェタミン又はメタンフェタミン、フェンシクリジン（PCP）、コデイン又はモルヒネ、ヘロイン、リゼルグ酸ジエチルアミド（LSD）、ニコチン、プソイドエフェドリン、大麻、ベンゾジアゼピン類、ケタミン、マジックマッシュルーム、バルビツール酸類であった。

被験者は、100 mm の横線上で、与えられた質問に対する回答を最も良く表している点に印を付けた。各評価尺度を、0～100 までの記述的スコアを用いて採点した。

＜安全性＞

安全性評価項目は、有害事象の記録、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図（ECG）及びコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）及び Self-Harm Form とした。

統計解析

＜薬力学＞

Drug Liking VAS の記述統計量は、治療ごと及び 2 つの治療間の差ごとに報告した。

E_{max} は、予定された投与後評価時点に収集した個々の Drug Liking VAS の全スコアのうちの最高スコアとした。E_{max} 到達時間を、最高スコアが発生した時点とした。これらの値は、各治療について適格性確認期間及び評価期間の両方の期間で別々に算出した。

期間、投与順及び治療を固定効果、被験者をランダム効果として含めた線形混合効果モデルを用いて、E_{max}が得られた時点における主要評価項目（評価時点での薬物嗜好性）の仮説検定を有意水準 0.05（片側）で実施した。以下の対比較を実施した。

アルプラゾラムープラセボの差が 15 mm 以下であることを帰無仮説とし、差の 90%信頼区間（CI）の下限が 15 mm を上回った場合にこの帰無仮説が棄却され、分析感度の存在が示されることとした。

アルプラゾラムー各用量のラスミジタンの差が 5 mm 以下であることを帰無仮説とし、差の 90% CI の下限が 5 mm を上回った場合にこの帰無仮説が棄却され、アルプラゾラムの方がラスミジタンよりも Drug Liking スコアのE_{max}が高いことが示されることとした。

各用量のラスミジタンープラセボの差が 14 mm 以上であることを帰無仮説とし、差の 90% CI の上限が 14 mm を下回った場合にこの帰無仮説が棄却され、ラスミジタンの Drug Liking スコアがプラセボよりも臨床的に重要な高値ではないことが示されることとした。

最小二乗（LS）平均の推定値及び 90% CI を治療ごと及び 2 つの治療間の差ごとに報告した。

副次解析として、対応のある標本の t 検定及びノンパラメトリック検定も実施した。ノンパラメトリック検定には、被験者内の差について Wilcoxon の符号付き順位検定を用い、中央値及び四分位範囲（IQR）を報告した。

どの解析が最も適切であるかを決定するため、以下の評価を行った。

最初に、残差プロットを検討して混合効果モデルの妥当性を評価した。Q-Q プロットを用いて残差の正規性を検討した。

混合効果モデルが適切ではないと判断された場合は、個々の差のヒストグラムが正規分布に従うと考えられれば、対応のある t 検定が適切であると判断した。

対応のある t 検定の正規性の仮定にも反する場合は、Wilcoxon の符号付き順位検定を選択した。

Drug Liking VAS 以外の Drug Effects VAS Battery のその他の各要素及び最大効果に達するまでの時間の記述統計量を、治験期間及び治療ごとに報告した。評価期間についてのみ、Drug Effects VAS データの平均（±標準誤差）の経時的プロットを治療ごとに示した。Drug Liking VAS のE_{max}に用いたのと同様の統計解析を、Drug Effects VAS Battery のその他の各要素に対しても実施した。

Alertness/Drowsiness VAS 及び Agitation/Relaxation VAS については、データ確認後、予定された投与後評価時点に収集した個々の VAS の全スコアの中での最低スコアとして最小効果スコア（E_{min}）も算出した。上述のとおりE_{max}に用いたのと同様の統計解析を、E_{min}に対しても実施した。

Drug Similarity VAS Battery の各要素の記述統計量を、治験期間及び治療ごとに報告した。

実施した統計解析［主要解析（線形混合効果モデル）、対応のある標本の t 検定及びノンパラメトリック検定］ごとに、全 5 期間を完了したか否かにかかわらず、評価期間に参加し、評価期間で治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全被験者を対象に感度分析を実施した。元の解析と同じモデル及びモデル診断手順を用いた。

＜薬物動態＞

ラスミジタン及びアルプラゾラムそれぞれについて PK パラメータの一覧表を作成し、記述統計量を用いて要約した。

＜薬物動態／薬力学＞

ラスミジタン 100、200 又は 400 mg を投与後のラスミジタンの最高血漿中濃度（C_{max}）と Drug Liking VAS スコアの E_{max}（プラセボとの差）との関連性について散布図を用いて評価した。このデータに局所的な重みを付けた散布図の平滑化（LOESS）関数を適用し、傾向を明らかにした。

＜安全性＞

全ての有害事象の一覧表を作成した。Treatment-emergent adverse event（TEAE）を治療、重症度及び治験薬との関連ごとに要約した。TEAE の発現頻度（有害事象の発現件数、有害事象が発現した被験者の数及び割合）を、治療ごとに要約した。因果関係を問わない有害事象及び治験薬との関連を否定できないと判断された有害事象について、要約表及び頻度表を示した。有害事象の出力は全て、適格性確認期間及び評価期間ごとに別々に提示した。適格性確認期間中又は評価期間開始前に発現した有害事象は、適格性確認期間の要約にのみ記載した。適格性確認期間から評価期間まで持続している有害事象については、評価期間の出力のうち一覧表では目印を付け、その他の表からは除外した。

血液生化学検査、血液学的検査及び C-SSRS データの一覧表を作成した。バイタルサインデータは、ベースライン（各投与期間の Day 1 の投与前と定義）からの変化量と合わせて、治療ごと及び期間ごとに別々に要約した。

2.7.6.27.2 試験成績

被験者集団

- 96 例が適格性確認期間にアルプラゾラム 1 mg 又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた。被験者の年齢は 19～55 歳、男性が 77 例、女性が 19 例であった。
- 58 例が評価期間への参加に適格とされ、評価期間に治験薬（ラスミジタン、アルプラゾラム又はプラセボ）の投与を少なくとも 1 回受けた。被験者の年齢は 19～50 歳、男性が 48 例、女性が 10 例であった。
- 治験を中止した理由の大部分は、適格性確認期間で、VAS スコアに基づきアルプラゾラム 1 mg とプラセボとの識別ができなかったために評価期間への参加基準を満たさなかったことによる。それ以外の治験中止の理由は、適格性確認期間での有害事象（胸痛及び血圧上昇）が 2 例、治験実施計画書からの逸脱（来院時の薬物尿検査陽性）が 2 例、同意撤回が 4 例、追跡不能が 1 例であった。
- 53 例が評価期間の全 5 期間を完了し、5 例が試験完了前に同意を撤回した。

薬物動態の結果

- ラスミジタン 100、200 又は 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、いずれの用量でも投与約 1.5 時間後に C_{max} に達した。血漿中ラスミジタン濃度はその後一相性に低下し、いずれの用量でも血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）は同程度（約 4.5 時間）であった。ラスミジタンの用量に依存して、ラスミジタンの曝露量［C_{max} 及び 0 時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-\infty)}$）］は増加した。
- アルプラゾラムを 2 mg の用量で単回経口投与後、アルプラゾラムは速やかに吸収され投与約 1 時間後に C_{max} に達した。血漿中アルプラゾラム濃度はその後二相性に低下し、$t_{1/2}$ は

15.0 時間であった。

薬力学の結果

- 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 CSR 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。アルプラゾラム 2 mg 投与後は、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、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。
- Drug Liking データの E_{max} の統計解析を行った結果、アルプラゾラムとプラセボの LS 平均値の差の 90% CI の下限が 15 を上回ったことから、分析感度を有することが確認された（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.3 及び Figure LAHB.7.4）。検討した全 3 用量のラスミジタンを投与後にラスミジタンとプラセボの LS 平均値の差の 90% CI の上限が 14 を上回ったことから、Drug Liking スコアに関してラスミジタンのプラセボとの類似性は示されなかった。アルプラゾラムと治療用量を超える用量のラスミジタンの LS 平均値の差の 90% CI の下限が 5 を下回ったことから、Drug Liking スコアに関してラスミジタンのアルプラゾラムとの非類似性は示されなかった（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.4 及び Figure LAHB.7.4）。ラスミジタンの 2 つの低用量では、ラスミジタンとアルプラゾラムの LS 平均値の差の 90% CI の下限が 5 を上回ったことから、アルプラゾラムの Drug Liking スコアの E_{max} はラスミジタンの 2 つの低用量よりも高いことが示された。
- 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 については、アルプラゾラムとプラセボの E_{max} の LS 平均値の差の 90% CI の下限が 0 を上回ったことから、主要統計解析で分析感度が確認された。全 5 項目について、E_{max} の LS 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 LS 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 CSR 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 LS 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 LS 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 CSR Table LAHB.7.4）。
- 副次尺度である Bad Effects 及び Hallucination については、いずれの項目についてもアルプラゾラムとプラセボの E_{max} の比較の p 値が 0.0001 未満であったことから、ノンパラメトリック解析で分析感度が確認された。いずれの項目についても、E_{max} の中央値はラスミジタンとプラセボで同程度であったが［Bad Effects における E_{max} のプラセボとの差の中央値（IQR）：ラスミジタン 100 mg で 0（0, 1.00）、ラスミジタン 200 mg で 0（0, 1.00）、ラスミジタン 400 mg で 0（0, 15.0）、Hallucination における E_{max} のプラセボとの差の中央値（IQR）：全 3 用量のラスミジタンで 0（0, 0）］、Wilcoxon の符号付き順位検定で得られた p 値からは、ラスミジタンの一部又は全用量とプラセボとの統計学的有意差が示唆された（Bad Effects：全 3 用量で $p<0.05$、Hallucination：ラスミジタン 400 mg で $p=0.0098$、ラスミ

ジタン 100 及び 200 mg で p>0.05）（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.5）。いずれの尺度についても、アルプラゾラムとラスミジタンの E_{max} の中央値は同程度であったが［Bad Effects における E_{max} の差の中央値（IQR）：ラスミジタン 100 mg で 1.00（0, 43.0）、ラスミジタン 200 mg で 1.00（0, 42.0）、ラスミジタン 400 mg で 0（0, 18.0）、Hallucination における E_{max} の差の中央値（IQR）：全 3 用量のラスミジタンで 0（0, 1.00）］、アルプラゾラムと全 3 用量のラスミジタンを比較した Wilcoxon の符号付き順位検定で得られた p 値からは、それぞれの比較で統計学的有意差が示された（Bad Effects：全 3 用量で $p<0.05$、Hallucination：全 3 用量で $p<0.001$）（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.6）。

- 副次尺度である Alertness/Drowsiness 及び Agitation/Relaxation については、アルプラゾラムとプラセボの E_{min} の LS 平均値の差の 90% CI の上限が 0 を下回ったことから、E_{min} の主要統計解析で分析感度が示された。いずれの項目についても、E_{min} の LS 平均値はラスミジタンの方がプラセボよりも低く、全 3 用量のラスミジタンとプラセボの LS 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 CSR Table LAHB.7.7）。いずれの項目についても、アルプラゾラムの方がラスミジタン 100 又は 200 mg よりも E_{min} の LS 平均値が低く、アルプラゾラムとラスミジタンの LS 平均値の差の 90% CI に 0 は含まれていなかった。Alertness/Drowsiness については、アルプラゾラムの方がラスミジタン 400 mg よりも E_{min} の LS 平均値が低く、アルプラゾラムとラスミジタンの LS 平均値の差の 90% CI に 0 は含まれていなかった。しかし、Agitation/Relaxation における E_{min} の LS 平均値はアルプラゾラムと治療用量を超える用量のラスミジタンとで同程度であり、アルプラゾラムとラスミジタン 400 mg の LS 平均値の差の 90% CI には 0 が含まれていた（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.8）。
- 全体的に、被験者は Drug Similarity VAS で検討した薬物にかなり精通しており、「どのくらい精通しているか」の質問に対する平均スコアは 44.3～85.3（0＝全く精通していない、100＝よく精通している）であった（第 5.3.5.4.1 項 LAHB 試験 CSR Table LAHB.7.11）。スコアがより高かった薬物はニコチン、大麻及びベンゾジアゼピン類、スコアがより低かった薬物はマジックマッシュルーム、LSD、アンフェタミン類及び PCP であった。ラスミジタンに最も類似していると評価された（すなわち、「どのくらい類似しているか」の質問に対する平均スコアが最も高い、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［治療用量を超える用量のラスミジタンを投与後の平均スコアが 74.6（100 mg 投与後のスコア 57.2、200 mg 投与後のスコア 66.9）であったのに対し、アルプラゾラム投与後のスコアは 88.1］、コデイン又はモルヒネ（治療用量を超える用量のラスミジタンを投与後の平均スコア 45.9）、大麻（治療用量を超える用量のラスミジタンを投与後の平均スコア 41.7）及び PCP（治療用量を超える用量のラスミジタンを投与後の平均スコア 32.3）であった。全体的に、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。ラスミジタンはアルプラゾラムよりも PCP 以外の薬物に対する類似性が全体的に低いと評価され、PCP についてはラスミジタンの用量が治療用量を超えた場合にアルプラゾラムよりも類似性が高いと評価された。

薬物動態／薬力学の結果

- ラスミジタン 100、200 又は 400 mg を投与後のラスミジタンの C_{max} と Drug Liking VAS スコアの E_{max}（プラセボとの差）との関連性について散布図を用いて評価した。血漿中ラスミジタン濃度に対し、Drug Liking VAS スコアの E_{max}（プラセボとの差）の広範囲のばらつきが認められた。LOESS 曲線より、ラスミジタンの曝露量が低い範囲（100 mg 投与後）では、ラスミジタン曝露量に伴い Drug Liking VAS スコアが上昇する傾向が認められたが、より曝露量が高い範囲（400 mg投与後）では、ラスミジタン曝露量に伴う変化は認められなかった。

安全性の結果

- 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。

適格性確認期間：

- アルプラゾラム 1 mg 又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた 96 例のうち、82 例（85.4%）に TEAE が発現した。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE は 80 例（83.3%）（プラセボ投与後 9.5%、アルプラゾラム 1 mg 投与後 80.9%）に発現した。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE のうち、発現割合が高かった事象（基本語）は傾眠（56.3%）、多幸気分（24.0%）及びゆったり感（24.0%）であった。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE の重症度は、アルプラゾラム 1 mg 投与後に発現した中等度の歩行障害 1 件を除きいずれも軽度であった。

評価期間：

- アルプラゾラム、ラスミジタン又はプラセボの投与を少なくとも 1 回受けた 58 例のうち、57 例（98.3%）に TEAE が発現した。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE の発現割合は、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 投与後（以下同順）で、それぞれ 21.8%、94.3%、61.8%、78.2%、及び 85.5%であった。ラスミジタンの用量が増加するにつれて、TEAE の発現割合に用量依存的な上昇が認められた。
- いずれの実薬投与群でも、治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE（器官別大分類）の多くは「神経系障害」であり、「精神障害」、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合も高かった。プラセボ群で治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE（器官別大分類）の多くは「精神障害」又は「神経系障害」であった。
- 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」又は「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類された TEAE が発現した被験者の割合は、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」の発現割合は、それぞれ 12.7%、49.1%、27.3%、52.7%、及び 47.3%
  - 「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は、それぞれ 1.8%、24.5%、

14.5%、12.7%、及び 20.0%

- いずれかの投与量のラスミジタン投与後に発現割合が 10%超であり治験薬との因果関係を否定できないと判断された TEAE（基本語）は以下の表に示す通り、傾眠、多幸気分、ゆったり感、錯感覚、及び浮動性めまいであった。これらの事象はアルプラゾラム投与後にも認められた。発現割合は錯感覚を除きラスミジタン投与後とアルプラゾラム投与後で同程度又はアルプラゾラム投与後でラスミジタン投与後よりも高かった。
- 全体で最も発現割合が高かった治験薬との関連を否定できないと判断された事象は傾眠であった。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された多幸気分の発現割合は、アルプラゾラム 2 mg、ラスミジタン 200 及び 400 mg を投与した被験者で同程度であった。
- 治験薬との関連を否定できないと判断されたゆったり感の多くはアルプラゾラムの投与後に発現した。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された頭痛の発現割合はプラセボを含む各投与群で同程度であった。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された錯感覚はいずれのラスミジタン用量群でも発現が認められたが、発現割合は 3 用量群で同程度であった。
- 治験薬との関連を否定できないと判断された激越及び浮動性めまいの発現割合は実薬投与群でほぼ同様であったが、プラセボ群では認められなかった。

ラスミジタン投与後に発現割合が 10%超であった治験薬との関連を否定できないと判断された TEAE（基本語）の発現割合

	プラセボ投与後	アルプラゾラム 2 mg 投与後	ラスミジタン 100 mg 投与後	ラスミジタン 200 mg 投与後	ラスミジタン 400 mg 投与後
傾眠	3.6%	84.9%	32.7%	40.0%	54.5%
多幸気分	10.9%	43.4%	25.5%	49.1%	45.5%
ゆったり感	1.8%	22.6%	10.9%	7.3%	7.3%
健忘	0%	18.9%	0%	1.8%	0%
頭痛	5.5%	7.5%	5.5%	5.5%	5.5%
錯感覚	0%	1.9%	7.3%	10.9%	9.1%
浮動性めまい	0%	3.8%	5.5%	10.9%	3.6%
激越	0%	9.4%	1.8%	5.5%	3.6%

- ラスミジタンの投与後に、平均臥位脈拍数のベースラインからの低下（最大 11.6 bpm）、拡張期血圧のベースラインからの低下（最大 7.1 mmHg）及び収縮期血圧のベースラインからの低下（最大 6.2 mmHg）が認められたが、用量依存性は認められず、いずれの変化も投与 24 時間後までにベースラインに回復した。プラセボ及びアルプラゾラム 2 mg 投与後にも低下が認められ、アルプラゾラム 2 mg 投与後の収縮期血圧の低下量は最大 10.4 mmHg であった。
- ラスミジタン投与後の臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。治験期間中の ECG パラメータに臨床的に意味のある変動は認められず、治験期間中に積極的な自殺念慮又は自殺行為が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.27.3 結論

- いずれのラスミジタン用量群でも、Drug Effects VAS の主要尺度である Drug Liking の E_{max} に関して、ラスミジタンとプラセボとの類似性は示されなかった。すなわち、ラスミジタンがプラセボよりも高い薬物嗜好性を示す可能性を否定することはできなかった。また、治療用量を超えるラスミジタン（400 mg）では、Drug Liking スコアの E_{max} に関して陽性対象であるアルプラゾラムと同等の薬物嗜好性を示す可能性を否定できなかったが、2 つの治療用量（100 及び 200 mg）では非類似性が示された。
- Drug Liking の平均スコアは、アルプラゾラムの方がラスミジタンのいずれの用量よりも一貫して高かった。アルプラゾラムの E_{max} はラスミジタンよりも高く、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投与後 24 時間とラスミジタンよりも長かった（ラスミジタンでは投与後 8 時間）。
- Drug Effects VAS の副次尺度について E_{max} 又は E_{min} の統計解析を行った結果、全体的に、検討した全用量でラスミジタンはプラセボよりも薬物嗜好性が高かったが、アルプラゾラム 2 mg よりは薬物嗜好性が低いことが示された。明らかな例外として、Agitation/Relaxation の E_{min} の LS 平均値はアルプラゾラムと治療用量を超える用量のラスミジタン（400 mg）とで同程度であり、Hallucination の E_{max} の中央値は治療用量を超える用量でラスミジタンを投与した場合のみプラセボとの差が認められた。
- Drug Similarity VAS を評価した結果、多剤使用者は、ラスミジタンの効果は他の薬物と比較してベンゾジアゼピン類により類似していると判断し、ラスミジタンとベンゾジアゼピン類の Drug Similarity VAS の平均スコアが 57.2～74.6 であり、アルプラゾラムとベンゾジアゼピン類では 88.1 であった。
- ラスミジタンの薬物嗜好性の徴候を示すと考えられる有害事象、特に治験薬との関連を否定できないと判断された傾眠及び多幸気分の発現割合に、用量に依存した傾向が認められた。治験期間中に臨床検査値、バイタルサイン又は ECG データに安全性の懸念は認められなかった。
- ラスミジタンの用量に依存して、ラスミジタンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$）は増加した。