

*2022年6月改訂（第2版）

2022年1月作成（第1版）

貯 法:室温保存

有効期間:36ヵ月

片頭痛治療剤 5-HT_{1F}受容体作動薬

ラスミジタンコハク酸塩錠

レイボー[®]錠 50mgレイボー[®]錠 100mgREYVOW[®] tablets

日本標準商品分類番号

87 119

劇薬

処方箋医薬品^注)

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	50mg	100mg
承認番号	30400AMX00003	30400AMX00002
販売開始	2022年6月	







2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レイボー錠50mg	レイボー錠100mg
有効成分	1錠中ラスミジタンコハク酸塩として 57.824mg (ラスミジタンとして 50mg)	1錠中ラスミジタンコハク酸塩として 115.65mg (ラスミジタンとして 100mg)
添加剤	結晶セルロース、アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黒酸化鉄、三二酸化鉄(100mg錠のみ含有)	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果**片頭痛****5. 効能又は効果に関連する注意**

本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準¹⁾により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。特に次のような患者は、くも膜下出血等の脳血管障害や他の原因による頭痛の可能性があるので、本剤投与前に問診、診察、検査を十分にを行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。

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

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。[17.3.1参照]
- 8.2 片頭痛の急性期治療薬の服用日数の多い患者において、頭痛が悪化する場合には、「薬剤の使用過多による頭痛」¹⁾の可能性を考慮し、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.3 肝機能障害患者****9.3.1 重度の肝機能障害患者**

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

めまい、傾眠等により転倒するおそれがある。

***10. 相互作用**

本剤はP糖蛋白 (P-gp) を阻害する。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 アルコール	鎮静作用を引き起こす可能性があるだけでなく、他の認知的又は精神神経系の副作用を起こすおそれがある。 アルコール又は他の中枢神経抑制剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	中枢神経抑制作用を有するため、作用が相加的にあらわれることがある。
心拍数を減少させる薬剤 プロプラノロール	プロプラノロールと本剤を併用すると、心拍数が平均最大19.3bpm低下し、プロプラノロールを単独投与したときと比較して、更に5.1bpm減少した ^{2),3)} 。 心拍数を減少させる薬剤と併用する場合は、慎重に投与する必要がある。	本剤は心拍数の減少と関連しているため、作用が相加的にあらわれることがある。
セロトニン作動薬 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 三環系抗うつ剤等 MAO阻害剤 [11.1.1参照]	セロトニン症候群があらわれることがある。	本剤との併用により、セロトニン作用が相加的にあらわれることがある。
* 治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	本剤がP-gpを阻害し、これらの薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 セロトニン症候群 (0.1%未満)

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

11.2 その他の副作用

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
心臓障害	動悸			
耳および迷路障害	回転性めまい			
眼障害		視力障害(霧視を含む)		
胃腸障害	悪心	嘔吐		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労(無力症を含む)、異常感(ゆったり感、酩酊感を含む)	胸部不快感、熱感・冷感		
免疫系障害			過敏症(発疹、血管浮腫を含む)	
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	筋痙攣、四肢不快感		

副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
神経系障害	浮動性めまい(18.8%) ^{注)} 、嗜眠(倦怠感、不快感を含む)、錯感覚、傾眠(鎮静、過眠症を含む) ^{注)} 、感覚鈍麻 ^{注)} 、協調運動障害(歩行障害、不器用等を含む)	振戦、会話障害(構音障害、失語症を含む)、認知変化(注意力障害等を含む)		
精神障害		多幸気分、落ち着きのなさ(下肢静止不能症候群等を含む)、不安、睡眠異常、幻覚、錯乱状態		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難		
臨床検査				心拍数減少

注) 用量依存的に発現割合が高くなる傾向がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

注) 中枢神経抑制剤、鎮静薬及びその他の乱用薬物を、治療の目的とせずに使用した経験

15.1.2 本剤とトリプタン系薬剤との同時併用による上乗せ効果は 検討されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

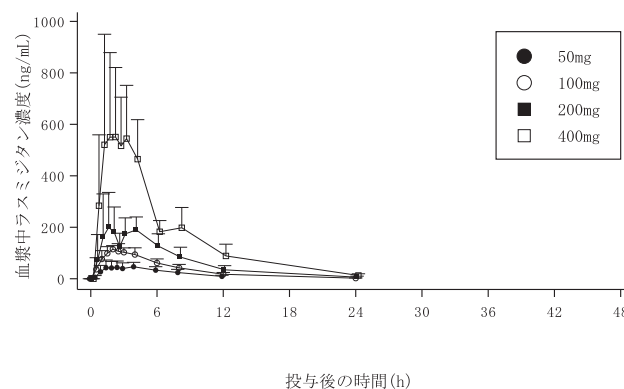


図1) 日本人健康成人における空腹時単回経口投与時の血漿中ラスミジタン濃度 (平均値+標準偏差) ^{注3)}

表1) 単回経口投与時の血漿中ラスミジタンの薬物動態パラメータ

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

幾何平均値 (変動係数%)

注1) 中央値 (最小値-最大値)

注2) 幾何平均値 (最小値-最大値)

16.1.2 反復投与

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

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

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

16.2.2 食事の影響

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

16.3 分布

*16.3.1 分布容積

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

16.3.2 蛋白結合率

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

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

16.7.2 その他

(1) ミダゾラム

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

(2) カフェイン

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

(3) トルブタミド

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

(4) スマトリプタン

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

(5) プロプラノロール

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

(6) トピラマート

健康成人30例にトピラマートを反復漸増経口投与後、トピラマート50mgと本剤200mgを単回経口併用投与したとき、本剤単回投与時と比較して、本剤のC_{max}は9%、AUC_(0-∞)は10%増加した。また、トピラマート単回投与時と比較して、トピラマートのC_{max}は3%減少し、AUC_Tに変化はなかった¹⁷⁾ (外国人データ)。

* (7) ダビガトランエテキシラート

健康成人66例に本剤200mgを反復投与後、ダビガトランエテキシラート (P-gp基質) 150mgと本剤200mgを単回経口併用投与したとき、ダビガトランエテキシラート単回投与時と比較して、ダビガトランのC_{max}は22%、AUC_(0-∞)は25%増加した (外国人データ)。[10.2参照]

* (8) ロスバスタチン

健康成人30例に本剤200mgを反復投与後、ロスバスタチン (BCRP基質) 10mgと本剤200mgを単回経口併用投与したとき、ロスバスタチン単回投与時と比較して、ロスバスタチンのC_{max}は7%、AUC_(0-∞)は15%増加した (外国人データ)。

注3) 本剤の承認された1回用量は通常100mg、最大200mgである。

注4) 本剤の承認された用法は経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第II相試験

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

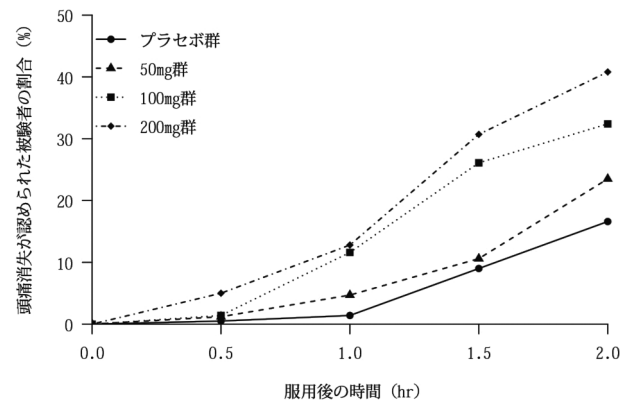


図1) 頭痛消失が認められた被験者の割合の経時的変化

表1) 治験薬の服用2時間後に頭痛消失が認められた被験者の割合

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

注1) mITT集団

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

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

17.1.2 外国第III相試験

日常生活への支障がある片頭痛を有する患者3005例を対象に、本剤3用量 (50mg、100mg及び200mg) とプラセボを比較する無作為化二重盲検試験を実施した。被験者は、片頭痛発作時の頭痛の重症度が中等度以上で改善が認められない場合、発作発現後4時間以内に治験薬を服用するよう指示された。

治験薬の初回服用2時間後に頭痛消失及び片頭痛に関連した最も煩わしい症状 (MBS) (悪心、音過敏又は光過敏から被験者が特定) 消失が認められた被験者の割合は、図2)及び表2)のとおりであり、本剤各群でプラセボ群よりも統計的に有意に高かった^{20),21)}。

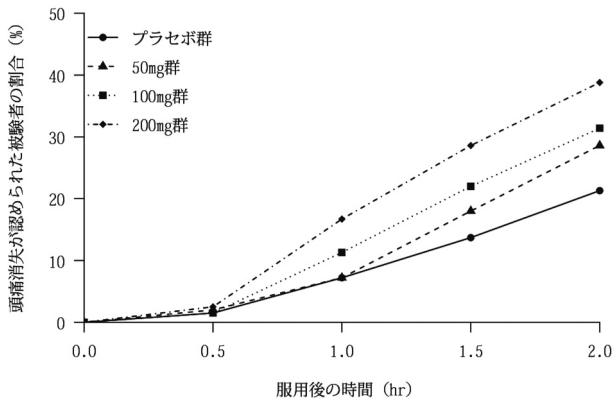


図2) 頭痛消失が認められた被験者の割合の経時変化

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

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

注3) mITT集団

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

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

17.1.3 外国第III相試験

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

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

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

注5) ITT-consistency集団

注6) 治療群、地域を説明変数としたロジスティック回帰モデル

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

二重盲検期における副作用の発現割合は、本剤100mg群及び本剤200mg群でそれぞれ63.1% (485例中306例)、69.5% (486例中338例)であった。主な副作用は、本剤100mg群と本剤200mg群でそれぞれ、浮動性めまい30.3% (147例)、36.6% (178例)、錯感覚14.2% (69例)、19.1% (93例)、悪心10.5% (51例)、14.0% (68例)、疲労10.5% (51例)、13.8% (67例)、傾眠6.6% (32例)、10.9% (53例)、回転性めまい8.5% (41例)、9.7% (47例)、無力症4.3% (21例)、6.2% (30例)、及び筋力低下4.3% (21例)、6.0% (29例)であった。[7.4参照]

17.1.4 外国第III相長期安全性試験

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

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

17.3 その他

17.3.1 自動車運転能力に及ぼす影響

(1) 自動車運転能力に及ぼす影響 (LAHG試験)

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

(2) 自動車運転能力に及ぼす影響の持続時間 (LAIF試験)

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

17.3.2 心拍数に及ぼす影響

臨床薬理試験において、心拍数のベースライン値からの変化量の最大値はプラセボ投与時で-1.8bpm、本剤50mg投与時で-5.9bpm、本剤100mg投与時で-6.3bpm、本剤200mg投与時で-8.1bpmであった^{27),28)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラスミジタンは中枢移行性を有し、5-HT_{1F}受容体に高い親和性と選択性を示す作用薬であり、三叉神経を含む疼痛経路を抑制することによって、ニューロペプチド放出を減少させ、片頭痛に対する治療効果を示すと考えられる²⁹⁾。

18.2 薬理学的特性

ラスミジタンは5-HT_{1F}受容体に対し、血管収縮と関連する5-HT_{1B}受容体、及び5-HT_{1D}受容体よりも440倍以上高い親和性を示す (*in vitro*)。ラスミジタンは、ウサギ伏在静脈、ヒト冠状動脈、内胸動脈及び硬膜動脈 (*ex vivo*)並びにイヌ冠状動脈及び頸動脈 (*in vivo*)に対して収縮作用を示さなかった^{30),31)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

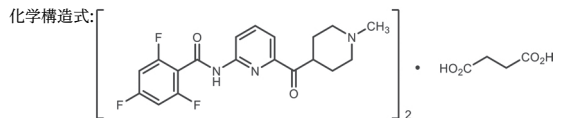
一般的名称:ラスミジタンコハク酸塩 (Lasmiditan Succinate) [JAN]

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

分子式: (C₁₉H₁₈F₃N₃O₂)₂ · C₄H₆O₄

分子量: 872.81

性状: 白色の粉末である。



融点: 約198°C

分配係数: 2.97

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

- 〈レイボー錠50mg〉
30錠 [10錠 (PTP)] × 3
- 〈レイボー錠100mg〉
30錠 [10錠 (PTP)] × 3

23. 主要文献

- International Headache Society: Cephalalgia. 2018; 38(1): 1-211
- Tsai M, et al.: Clin. Pharmacol. Drug. Dev. 2020; 9(5): 629-638
- 社内資料: プロプラノロールとの薬物相互作用試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.12)
- Wilbraham D, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2020; 60(4): 495-504
- Komori M, et al.: 臨床薬理. 2020; 51(3): 119-127
- 社内資料: 日本人及び白人健康被験者を対象としたラスミジタンの第I相試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料: 健康被験者を対象とした反復投与試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.16)
- 社内資料: ラスミジタンの母集団薬物動態解析 (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 社内資料: ラスミジタンの食事の影響試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.1)

- *10) 社内資料: 蛋白結合(*in vitro*; マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- *11) 社内資料: 代謝についての検討(*in vitro*)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.2、CTD2.7.2.3.1.4)
- *12) 社内資料: ラスミジタンのマスバランス試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.6)
- *13) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.8)
- *14) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.9)
- *15) 社内資料: 膜トランスポーターを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.4.4)
- *16) 社内資料: スマトリブタンとの薬物相互作用試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.14)
- *17) 社内資料: トピラマートとの薬物相互作用試験(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.15)
18) Sakai F, et al.: Headache. 2021; 61(5): 755-765
- *19) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした国内第II相試験(MONONOFU試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.20)
20) Goadsby PJ, et al.: Brain. 2019; 142(7): 1894-1904
- *21) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第III相試験(SPARTAN試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.24)
22) Ashina M, et al.: Cephalalgia. 2021; 41(3): 294-304
- *23) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第III相試験(CENTURION試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.25)
24) Brandes JL, et al.: Cephalalgia. Reports. 2020; 3: 1-5
- *25) 社内資料: 片頭痛患者を対象とした外国第III相長期安全性試験(GLADIATOR試験)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.26)
26) Pearlman EM, et al.: Hum. Psychopharmacol. 2020; 35(5): e2732.
- *27) Shapiro RE, et al.: J. Headache. Pain. 2019; 20(1): 90
- *28) Martin VT, et al.: Clin. Ther. 2021; 43(6): 1066-1078
29) Nelson DL, et al.: Cephalalgia. 2010; 30(10): 1159-1169
30) Rubio-Beltran E, et al.: Br. J. Pharmacol. 2019; 176(24): 4681-4695
- *31) 社内資料: 薬理試験の概要文(2022年1月20日承認、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社 医薬情報問合せ窓口
〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605 (医療関係者向け)
www.lillymedical.jp

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL:0120-189-132

*25. 保険給付上の注意


本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2023年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

26.2 販売元

 **第一三共株式会社**
Daiichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1