市販直後調査
販売開始後６ヵ月間

2025 年 9 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87119

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中 リメゲパントとして75mg（リメゲパント硫酸塩水和物として85.65mg）
一般名	和名：リメゲパント硫酸塩水和物（JAN） 洋名：Rimegepant Sulfate Hydrate（JAN）、rimegepant（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年9月19日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 Pfizer Connect / メディカル・インフォメーション 0120-664-467 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2025 年 9 月作成の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4

II. 名称に関する項目 5
1. 販売名 5
2. 一般名 5
3. 構造式又は示性式 5
4. 分子式及び分子量 5
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 10
4. 力価 10
5. 混入する可能性のある夾雑物 10
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 11
12. その他 11

V. 治療に関する項目 12
1. 効能又は効果 12
2. 効能又は効果に関連する注意 12
3. 用法及び用量 12
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 51
2. 薬理作用 51

VII. 薬物動態に関する項目 60
1. 血中濃度の推移 60
2. 薬物速度論的パラメータ 63
3. 母集団（ポピュレーション）解析 64
4. 吸収 64
5. 分布 64
6. 代謝 65
7. 排泄 67

8. トランスポーターに関する情報 67
9. 透析等による除去率 67
10. 特定の背景を有する患者 68
11. その他 68

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 69
1. 警告内容とその理由 69
2. 禁忌内容とその理由 69
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 69
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 69
5. 重要な基本的注意とその理由 69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 69
7. 相互作用 71
8. 副作用 73
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 78
10. 過量投与 78
11. 適用上の注意 78
12. その他の注意 79

IX. 非臨床試験に関する項目 80
1. 薬理試験 80
2. 毒性試験 82

X. 管理的事項に関する項目 87
1. 規制区分 87
2. 有効期間 87
3. 包装状態での貯法 87
4. 取扱い上の注意 87
5. 患者向け資材 87
6. 同一成分・同効薬 87
7. 国際誕生年月日 87
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 87
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 88
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 88
11. 再審査期間 88
12. 投薬期間制限に関する情報 88
13. 各種コード 88
14. 保険給付上の注意 88

XI. 文献 89
1. 引用文献 89
2. その他の参考文献 90

XII. 参考資料 91
1. 主な外国での発売状況 91
2. 海外における臨床支援情報 93

XIII. 備考 96
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 96
2. その他の関連資料 96

[略号一覧]

略称・略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AM	adrenomedullin (receptors)	アドレノメデュリン（受容体）
AMY	amylin (receptors)	アミリン（受容体）
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from zero to infinity	0時間から無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1日2回
B_{max}	maximum number of binding sites	結合部位の最大数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	アデノシン3’,5’-環状一リン酸塩
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CGRP	calcitonin gene-related peptide	カルシトニン遺伝子関連ペプチド
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター由来卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CMH	Cochran Mantel Haenszel	コクラン－マンテル－ヘンツェル検定
CL	calcitonin-like receptor	カルシトニン様受容体
CL/F	apparent total systemic clearance	見かけの全身クリアランス
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CT	calcitonin receptor	カルシトニン受容体
CV	coefficient of variation	変動係数
DBT	double-blind treatment	二重盲検投与
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
EC_{50}	50% effective concentration	50%効果濃度
ED90	the lowest dose that achieve at least 90% of the maximal effect of rimegepant	リメゲパントの最大効果の90%以上が得られる最低用量
EOD	every other day	隔日
EOT	end of treatment	投与終了後
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensions 5-levels	
GLMEM	generalized linear mixed effects model	一般化線形混合効果モデル
hαCGRP	human α-calcitonin gene-related peptide	ヒトαカルシトニン遺伝子関連ペプチド
hβCGRP	human β-calcitonin gene-related peptide	ヒトβカルシトニン遺伝子関連ペプチド
hCGRP	human calcitonin gene-related peptide	ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICHD	The International Classification of Headache Disorders	国際頭痛分類
IR	immediate release	即放性
IV	intravenous	静脈内
K_b	dissociation constant derived from a Schild analysis	Schild 解析から求めた解離定数

略称･略号	英語	日本語
K_d	equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
K_i	inhibitor dissociation constant (indirect)	阻害薬の解離定数（間接）
K_{off}	dissociation rate constant (equilibrium receptor kinetic off-rate)	解離速度定数
K_{on}	association rate constant (equilibrium receptor kinetic on-rate)	会合速度定数
LOCF	last observation carried forward	
MAD	multiple ascending dose	反復投与用量漸増
MBS	most bothersome symptom	最も煩わしい症状
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医学用語集
MIDAS	migraine disability assessment	片頭痛障害評価
mITT	modified intent-to-treat	
MRHD	maximum recommended human dose	ヒト最大推奨用量
MSQoL	Migraine Specific Quality of Life Questionnaire	片頭痛患者の生活の質に関する質問票
NA	not applicable	評価せず
NOAEL	non observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	non observed effect level	無影響量
ODT	orally disintegrating tablet	口腔内崩壊錠
OLE	open-label extension	非盲検継続投与
OP	observation period	観察期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PRN	pro re nata, as needed	頓用
QD	once daily	1日1回
RAMP	receptor activity modifying protein	受容体活性修飾タンパク質
SAD	single ascending dose	単回投与用量漸増
SC	subcutaneous	皮下
SE	standard error	標準誤差
SK-N-MC		内因性CGRP受容体を発現するヒト神経芽細胞腫由来細胞
S-STS	Sheehan-Suicidality Tracking Scale	シーハン-自殺傾向追跡スケール
$t_{1/2off}$	receptor kinetic dissociation half-time (receptor kinetic off-rate)	50%が解離する時間
$t_{1/2on}$	receptor kinetic association half-time (receptor kinetic on-rate)	50%が会合する時間
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナルティーク（一般名：リメゲパント、以下、本剤）は、片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制を目的とする経口低分子カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP:calcitonin gene-related peptide)受容体拮抗薬である。

本剤は、①CGRP により誘発される血管拡張の阻害（頭蓋内血管の正常化)、②CGRP により誘発される神経原性炎症のカスケード（末梢及び中枢性感作）の遮断、③三叉神経から三叉神経脊髄路核へ至る疼痛のシグナル伝達の阻害、の薬理作用により、片頭痛の諸症状を軽減させると考えられている[1、2)]。

片頭痛は世界で約10億人の罹患が推定される慢性の機能性神経疾患であり、疾患別では3番目に多く日常診療で遭遇する可能性が高い疾患である[3~5)]。また、日常生活に支障を来す原因疾患として第7位、障害生存年数（YLD）別では第4位に位置づけられるなど、長期にわたり生活の質（QOL）の低下をもたらす[6、7)]。また、就労への影響に関する国内調査からは、片頭痛に起因する仕事のアブセンティーイズム（欠勤）が最大22.5%に対して、プレゼンティーイズム（生産性低下）は70.6%に上り、就労していても仕事の生産性低下に片頭痛が多大な影響を及ぼしたことが示されている[8、9)]。

片頭痛の病態に重要な役割を果たすと考えられている CGRP は、内因性のアミノ酸 37 個から成るペプチドであり、主に疼痛を伝達する三叉神経侵害受容求心性線維内に含まれている[1、10)]。CGRP が片頭痛の病態生理に関与することが裏付けられる臨床的知見として、①血清中 CGRP 濃度が片頭痛発作中に上昇している、②片頭痛治療薬の投与後の疼痛軽減と同時に CGRP 濃度が正常に回復する、③非片頭痛患者に対し CGRP を静脈内（IV）投与すると持続的な頭痛が誘発される、などが示されている[11~13)]。

本剤の開発にあたっては、中等度又は重度の片頭痛患者を対象に、本剤の片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制の両方に対する包括的管理の有用性と安全性を実証するため臨床開発プログラムを計画し、承認申請を目的として 30 試験を超える治験を実施した。本剤は、2020 年 2 月 27 日に片頭痛発作の急性期治療、2021 年 5 月 27 日に片頭痛発作の発症抑制を適応症として、米国で最初に承認された。欧州連合では片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制の両方を適応症として、2022 年 4 月 25 日に承認された。

本邦では、片頭痛発作の急性期治療について国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（BHV3000-313/C4951022 試験）及び海外第Ⅲ相試験（BHV3000-301 試験、BHV3000-302 試験、BHV3000-303 試験)、片頭痛発作の発症抑制について国内第Ⅲ相試験 BHV3000-309/C4951021 試験及び海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（BHV3000-305 試験）等における有効性及び安全性データに基づき、2024 年 11 月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2025 年 9 月に「片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制」を効能又は効果として承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 日本で初めて、片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制の両方の適応を有する薬剤である。

ナルティークの効能又は効果は、「片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制」である。

(「Ⅴ-1. 効能又は効果」の項参照)

(2) CGRP 受容体拮抗薬であり、臨床試験において有効性と安全性が検討され、承認された。

片頭痛発作の急性期治療に関する臨床試験は、海外第Ⅲ相試験（BHV3000-301 試験、BHV3000-302 試験、BHV3000-303 試験）、国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（C4951022 試験）、発症抑制に関する臨床試験は、海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（BHV3000-305 試験）、国内第Ⅲ相試験（C4951021 試験）である。

(「Ⅵ-2. 薬理作用」、「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)

(3) CGRP 受容体をターゲットとした初の口腔内崩壊錠（ODT）である。半減期は 11 時間である。（外国人データ）

ナルティークは舌の上又は舌下で唾液を浸潤させた後、水なしでの服用が推奨される。

(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」、「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照)

(4) 片頭痛発作時に頓服で使用することで急性期治療の効果があらわれる。

海外第Ⅲ相試験（BHV3000-303 試験）の【主要評価項目（Co-primary endpoint）：検証的解析】である投与 2 時間後の疼痛消失［投与 2 時間後に疼痛をなしと報告した患者数］*及び投与 2 時間後の最も煩わしい症状（MBS：most bothersome symptom）消失［投与前に報告した MBS が投与 2 時間後になしであった患者数］について、いずれも統計的に有意な有効性が認められた（投与 2 時間後の疼痛消失：共通リスク差［ナルティーク群−プラセボ群］10.4%、95%信頼区間［CI］：6.5%，14.2%、p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel［CMH］検定、投与 2 時間後の MBS 消失：共通リスク差［ナルティーク群−プラセボ群］8.3%、95%CI：3.4%，13.2%、p＝0.0009、いずれも CMH 検定、両側有意水準 0.05）。また、副次評価項目の 18 項目めである「投与 60 分後の疼痛軽減：投与 60 分後の疼痛強度がなし又は軽度であった患者数」においても、統計的に有意な有効性が認められた（共通リスク差［ナルティーク群−プラセボ群］5.5%、95%CI：0.5%，10.6%、p＜0.05、CMH 検定、両側有意水準 0.05）。

*疼痛強度は 4 段階のリッカート尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）で評価した

(「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照)

注）本邦の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。
〈片頭痛発作の急性期治療〉
通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75mg を片頭痛発作時に経口投与する。
〈片頭痛発作の発症抑制〉
通常、成人にはリメゲパントとして 75mg を隔日経口投与する。

(5) 隔日（2日に1回）服用することで片頭痛発作の発症抑制効果が期待できる。

用法及び用量は、片頭痛発作の発症抑制において、通常、成人にはリメゲパントとして75mgを隔日経口投与する。

海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（BHV3000-305試験）の【主要評価項目：検証的解析】である二重盲検期の最後の4週間（Week 9～12）における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量において、リメゲパント群とプラセボ群の差は-0.8［95%CI：-1.46, -0.20］日であり、リメゲパント群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p＝0.0099、一般化線形混合効果モデル［GLMEM：generalized linear mixed effects model］、両側有意水準0.05）。

また、国内第Ⅲ相試験（C4951021試験）の【主要評価項目：検証的解析】である二重盲検期の最後の4週間（Week 9～12）における1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量において、ナルティーク群とプラセボ群の差は-1.1［95%CI：-1.73, -0.38］日であり、ナルティーク群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p＝0.0021、反復測定線形混合効果モデル、両側有意水準0.05）。

（「Ⅴ-3. 用法及び用量」、「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照）

(6) 副次評価項目として心血管系有害事象のデータを集積している。

片頭痛発作の急性期治療に関する臨床試験である海外第Ⅲ相試験（BHV3000-301試験、BHV3000-302試験、BHV3000-303試験）、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4951022試験）及び発症抑制に関する臨床試験である海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（BHV3000-305試験）、国内第Ⅲ相試験（C4951021試験）では、副次評価項目の特に注目すべき有害事象として、心血管系有害事象を設定している。

（「Ⅴ-5. 臨床成績」の項参照）

(7) 重大な副作用として過敏症があらわれることがある。主な副作用（1%以上）として、便秘が報告されている。

（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

ナルティークはミントフレーバーを含有したODTであり、舌の上又は舌下で唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。

（「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照）

注）本邦の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。
〈片頭痛発作の急性期治療〉
通常、成人にはリメゲパントとして1回75mgを片頭痛発作時に経口投与する。
〈片頭痛発作の発症抑制〉
通常、成人にはリメゲパントとして75mgを隔日経口投与する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材､最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

2025 年 9 月現在、策定中である。

最新の情報は、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ナルティーク OD 錠 75mg

(2) 洋名

Nurtec OD Tablets 75mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

リメゲパント硫酸塩水和物（JAN）

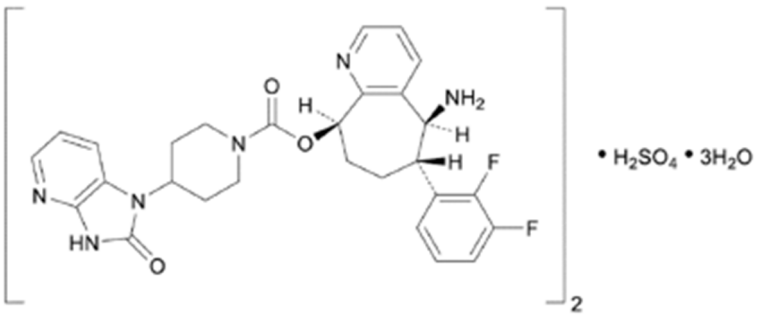
(2) 洋名（命名法）

Rimegepant Sulfate Hydrate (JAN)
rimegepant (INN)

(3) ステム（stem）

-gepant：カルシトニン遺伝子関連ペプチド受容体拮抗薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$(C_{28}H_{28}F_2N_6O_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 3H_2O$
分子量：1221.24

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*S*,6*S*,9*R*)-5-Amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-cyclohepta[*b*]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate hemisulfate sesquihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

研究所コード番号：BMS-927711-11、BHV-3000、ABP-6915

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシド及び N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水に溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.1、6.5、9.8

(6) 分配係数

分配係数（logP）：0.81

(7) その他の主な示性値

比旋光度$[\alpha]_D^{25}$：-62.043° ジメチルスルホキシド溶液（10.064mg/mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験 a)	25℃/60%RH	60 ヵ月	二重のポリエチレン袋、ポリエチレン容器	規格内
加速試験 a)	40℃/75%RH	6 ヵ月		規格内
苛酷試験（光） b)	120 万 lux/hr、200W･h/m^2		無包装	光感受性なし

a）測定項目：性状（外観）、類縁物質、含量等
b）測定項目：類縁物質、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー

定量法：

液体クロマトグラフィー

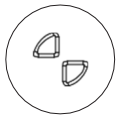
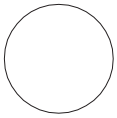
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ナルティーク OD 錠 75mg					白色で円形の口腔内崩壊錠
	直径：13.7mm、厚さ：3.7mm				

(3) 識別コード

「Ⅳ－1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(4) 製剤の物性

崩壊性：崩壊試験法（10 秒間）、2～4 秒

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ナルティーク OD 錠 75mg
有効成分	1 錠中 リメゲパントとして 75mg （リメゲパント硫酸塩水和物として 85.65mg）
添加剤	ゼラチン、D-マンニトール、スクラロース、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解生成物及び工程由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存状態	結果
長期保存試験 a)	25℃/60%RH	48 ヵ月 (継続中)	ブリスター包装	規格内
	30℃/75%RH	48 ヵ月 (継続中)		規格内
加速試験 a)	40℃/75%RH	6 ヵ月		規格内
苛酷試験（光） b)	120 万 lux/hr、200W·h/m^2		無包装	光感受性なし

a）測定項目：性状（外観）、純度試験（分解生成物）、水分、崩壊性、溶出性、含量等
b）測定項目：含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

試験法：日局一般試験法溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

7 錠［7 錠（ブリスター）×1］
14 錠［7 錠（ブリスター）×2］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ブリスター包装

容器フィルム：ポリ塩化ビニル、ポリアミド、アルミニウム箔

蓋フィルム　：アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

＜解説＞
18 歳以上で片頭痛の既往歴を 1 年以上有する患者に対する有効性（急性期治療）及び安全性を評価した C4951022 試験、同患者に対する有効性（予防療法）及び安全性を評価した C4951021 試験等本剤の評価資料とした試験での有効性及び安全性の結果に基づいて、上記の効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈片頭痛発作の急性期治療〉
5.1 本剤は国際頭痛学会による片頭痛診断基準により「前兆のない片頭痛」あるいは「前兆のある片頭痛」と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。
特に以下のような患者は、本剤投与前に問診、診察、検査を十分に行い、頭痛の原因を確認してから投与すること。
・今までに片頭痛と診断が確定したことのない患者
・片頭痛と診断されたことはあるが、片頭痛に通常見られる症状や経過とは異なった頭痛及び随伴症状のある患者
〈片頭痛発作の発症抑制〉
5.2 十分な診察を実施し、前兆のある又は前兆のない片頭痛の発作が月に複数回以上発現している、又は慢性片頭痛であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
5.3 最新のガイドライン等を参考に、非薬物療法、片頭痛発作の急性期治療等を適切に行っても日常生活に支障をきたしている患者にのみ投与すること。

＜解説＞
本剤の投与対象患者を明確にするため設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈片頭痛発作の急性期治療〉
通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75mg を片頭痛発作時に経口投与する。
〈片頭痛発作の発症抑制〉
通常、成人にはリメゲパントとして 75mg を隔日経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

18 歳以上で片頭痛の既往歴を 1 年以上有する患者に対する有効性（急性期治療）及び安全性を評価した C4951022 試験、同患者に対する有効性（予防療法）及び安全性を評価した C4951021 試験等本剤の評価資料とした試験での有効性及び安全性の結果に基づいて、上記の用法及び用量を設定した。

「Ⅴ-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 1 日あたりの総投与量はリメゲパントとして 75mg を超えないこと。

〈片頭痛発作の急性期治療〉

7.2 本剤投与により全く効果が認められない場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認するとともに、他の治療法を考慮すること。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

7.3 本剤投与中は症状の経過を十分に観察し、本剤投与開始後 3 ヵ月を目安に治療上の有益性を評価して症状の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。またその後も定期的に投与継続の要否について検討し、頭痛発作発現の消失・軽減等により日常生活に支障をきたさなくなった場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

＜解説＞

7.1 C4951021 試験及び BHV3000-305 試験の非盲検継続投与期間等において、治験参加者は 1 日あたりリメゲパントとして最大 75mg を服用することが可能であったことを踏まえて設定した。

7.2 有効性が認められない場合の注意事項として設定した。

7.3 治療上の有益性の評価及び投与継続の可否を判断する時期の目安として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
第Ⅰ相試験				
BHV3000-109 （カナダ）	治療量及び治療量を上回る用量を用いてQTc 間隔に対するリメゲパント錠の影響を評価する単回投与、4期クロスオーバー試験	単回投与2回	リメゲパント75mg、 リメゲパント300mg、 モキシフロキサシン400mg、 プラセボ	合計38例
BHV3000-110 （カナダ）	リメゲパントのODTと錠剤を比較する生物学的同等性及び相対的BA試験	パート1： 単回投与4回 パート2： 単回投与2回	パート1： リメゲパント 75mg（ODT 舌下投与及び錠剤）生物学的同等性 パート2： リメゲパント 75mg（ODT 舌下投与及びODT舌上投与）BA	合計59例 パート1：35例 パート2：24例
BHV3000-111 （米国）	リメゲパント錠の PK及び安全性を健康な日本人治験参加者と白人治験参加者との間で比較評価する反復投与、二重盲検試験	最長14日間連日投与	日本人治験参加者 コホート1： リメゲパント75mg プラセボ コホート2： リメゲパント150mg プラセボ コホート3： リメゲパント25mg プラセボ 白人治験参加者 コホート1： リメゲパント75mg プラセボ コホート2： リメゲパント150mg プラセボ コホート3： リメゲパント25mg プラセボ	合計50例 日本人治験参加者：24例 コホート1： 実薬6例、プラセボ2例 コホート2： 実薬6例、プラセボ2例 コホート3： 実薬6例、プラセボ2例 白人治験参加者：26例 コホート1： 実薬6例、プラセボ2例 コホート2： 実薬8例、プラセボ2例 コホート3： 実薬6例、プラセボ2例
BHV3000-113 （カナダ）	リメゲパントの ODT（舌上投与）及び錠剤（経口）の生物学的同等性及び食事の影響試験	生物学的同等性： 単回投与4回 食事の影響： 単回投与2回	生物学的同等性： リメゲパント 75mg ODT／リメゲパント錠 食事の影響： リメゲパント 75mg ODT 食後／リメゲパント75mg ODT空腹時	合計52例 生物学的同等性：36例 食事の影響：16例

注）本剤の承認用量は75mgである。　　PK：薬物動態

BA：バイオアベイラビリティ

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
第Ⅱ/Ⅲ相試験				
CN170003 （米国）	中等度から重度の片頭痛の急性期治療にリメゲパントカプセルを使用したときの有効性及び安全性を評価するアダプティブ、二重盲検、無作為化、多施設共同、外来評価、用量設定試験	単回投与	プラセボ スマトリプタン100mg リメゲパント10mg リメゲパント25mg リメゲパント75mg リメゲパント150mg リメゲパント300mg リメゲパント600mg	合計811例 プラセボ：209例 スマトリプタン：100例 リメゲパント10mg：72例 リメゲパント25mg：62例 リメゲパント75mg：86例 リメゲパント150mg:86例 リメゲパント 300mg：112例 リメゲパント600mg:84例
BHV3000-301 （米国）	片頭痛の急性期治療を目的としたリメゲパント75mg錠の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、安全性及び有効性試験	単回投与	リメゲパント75mg プラセボ	合計1095例 リメゲパント：546例 プラセボ：549例
BHV3000-302 （米国）	片頭痛の急性期治療を目的としたリメゲパント75mg錠の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、安全性及び有効性試験	単回投与	リメゲパント75mg プラセボ	合計1083例 リメゲパント：543例 プラセボ：540例
BHV3000-303 （米国）	片頭痛の急性期治療を目的としたリメゲパント75mg ODTの二重盲検、無作為化、プラセボ対照、安全性及び有効性試験	単回投与	リメゲパント75mg プラセボ	合計1375例 リメゲパント：682例 プラセボ：693例

注）本剤の承認用量は75mgである。

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
BHV3000-305 （米国）	片頭痛の予防療法を目的としたリメゲパント錠の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	治療期間： 12 週間の EOD 投与 OLE 期間： 最長 52 週間、EOD 投与又は 1 日あたり最大 1 回投与	DBT： 最長 12 週間の EOD 投与 リメゲパント 75mg プラセボ OLE： 最長 52 週間、EOD＋PRN 投与(片頭痛の急性期治療として必要な場合、規定投与日以外の日）、1 日あたり最大 1 回投与 リメゲパント 75mg DBT 又は OLE リメゲパント	DBT： 合計 741 例 リメゲパント：370 例 プラセボ：371 例 OLE 合計 603 例 リメゲパント：302 例 プラセボ：301 例 603 例 671 例
BHV3000-309/C4951021 （国内）	日本人治験参加者を対象に片頭痛の予防療法を目的としたリメゲパント ODT の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験並びに OLE 試験	最長 52 週間 リメゲパント 75mg ODT 又は外観を一致させたプラセボを EOD 投与	リメゲパント 75mg プラセボ	合計 496 例 リメゲパント：247 例 プラセボ：249 例
BHV3000-313/C4951022 （国内）	日本人治験参加者を対象に中等度又は重度片頭痛の急性期治療を目的としてリメゲパント ODT の安全性及び有効性をプラセボと比較する二重盲検、無作為化、多施設共同、外来評価、ブリッジング試験	単回投与	リメゲパント 25mg リメゲパント 75mg プラセボ	合計 706 例 リメゲパント 25mg:239 例 リメゲパント 75mg:238 例 プラセボ：229 例

注）本剤の承認用量は 75mg である。
DBT：二重盲検投与
EOD：隔日
OLE：非盲検継続投与
PRN：頓用

参考資料

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
第Ⅰ相試験				
CN170001 （米国）	健康試験参加者を対象としたリメゲパントカプセルの SAD 及び MAD 試験	SAD： 単回投与 1 日間 MAD： 反復投与、QD、14 日間	SAD： リメゲパント 25、75、150、300、600、900、1500mg プラセボ MAD： リメゲパント 75、150、300、450、600mg（QD）、リメゲパント 300mg（BID） プラセボ	合計 104 例 SAD：56 例 リメゲパント：各群 6 例 プラセボ：14 例 MAD：48 例 リメゲパント：各群 6 例 プラセボ：12 例
CN170002 （米国）	健康治験参加者を対象としたリメゲパントカプセルと経口避妊薬との DDI 試験	反復投与 8 日間	Ortho-Cyclen[a] 単独投与後、Ortho-Cyclen とリメゲパント 450mg 及び 600mg の併用	合計 18 例 Ortho-Cyclen 単独:18 例 リメゲパント併用:17 例
CN170004 （米国）	片頭痛患者を対象に片頭痛発作中及び片頭痛非発作時のリメゲパントカプセルの PK に対する片頭痛の影響を検討する PK 試験	単回投与 2 回	リメゲパント 300mg リメゲパント 600mg	合計 48 例 300mg：23 例 600mg：25 例
CN170006 （英国）	^{14}C-ADME 試験	単回投与 2 回	リメゲパント IR カプセル 300mg	合計 8 例
CN170007 （米国）	健康治験参加者を対象にミダゾラムの単回投与後の PK に対するリメゲパントカプセル単回投与及び反復投与の影響を評価する DDI 試験	単回投与 1 日間 反復投与 4 日間	単回： ミダゾラム 2mg／リメゲパント 300mg＋ミダゾラム 2mg 反復： リメゲパント 150mg／リメゲパント 150mg＋ミダゾラム 2mg／ ミダゾラム 2mg	合計 14 例
BHV3000-101 （米国）	健康女性治験参加者を対象に配合経口避妊薬の PK に対するリメゲパントカプセル 75mg の影響を検討する PK 試験	8 日間	Ortho-Cyclen[a] 単独投与後、Ortho-Cyclen とリメゲパント 75mg の併用	合計 25 例 Ortho-Cyclen 単独:25 例 リメゲパント併用:24 例
BHV3000-102 （米国）	健康治験参加者を対象にリメゲパント（錠剤及びカプセル剤を比較）の単回投与の安全性、忍容性及び PK を評価する相対的 BA 試験	単回投与 2 回	リメゲパント 75mg（錠剤） リメゲパント 75mg（カプセル剤）	合計 18 例 75mg（錠剤）：17 例 75mg（カプセル剤）：17 例

a）国内未発売である。
注）本剤の承認用量は 75mg である。
BID：1 日 2 回
DDI：薬物相互作用
IR：即放性
MAD：反復投与用量漸増
QD：1 日 1 回
SAD：単回投与用量漸増

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
BHV3000-103 （カナダ）	健康治験参加者を対象にリメゲパント錠の単回投与後の PK に対するイトラコナゾールの反復投与の影響を評価する固定順序 DDI 試験	単回投与 2 回	リメゲパント 75mg ／ イトラコナゾール 200mg	合計 24 例
BHV3000-104 （カナダ）	健康治験参加者を対象にリメゲパント錠の単回投与後の PK に対するリファンピシンの反復投与の影響を評価する固定順序 DDI 試験	単回投与 2 回	リメゲパント 75mg ／ リファンピシン 600mg	合計 24 例
BHV3000-105 （カナダ）	健康治験参加者を対象にリメゲパント錠の単回投与後の PK に対するフルコナゾールの反復投与の影響を評価する固定順序 DDI 試験	単回投与 2 回	リメゲパント 75mg/ フルコナゾール 400mg	合計 24 例
BHV3000-106 （米国）	リメゲパント錠の PK に対する腎機能障害の影響を評価する単回投与、並行群間比較試験	単回投与	リメゲパント 75mg： 腎機能正常 軽度腎機能障害 中等度腎機能障害 重度腎機能障害	合計 36 例 腎機能正常：18 例 軽度腎機能障害：6 例 中等度腎機能障害：6 例 重度腎機能障害：6 例
BHV3000-107 （米国）	リメゲパント錠の PK に対する肝機能障害の影響を評価する単回投与、並行群間比較試験	単回投与	リメゲパント 75mg： 肝機能正常 軽度肝機能障害 中等度肝機能障害 重度肝機能障害	合計 36 例 肝機能正常：18 例 軽度肝機能障害：6 例 中等度肝機能障害：6 例 重度肝機能障害：6 例
BHV3000-108 （カナダ）	リメゲパント錠の PK を非高齢者集団と高齢者集団間で比較する単回投与試験	単回投与	リメゲパント 75mg： 非高齢者 高齢者	合計 28 例 非高齢者：14 例 高齢者：14 例
BHV3000-112 （カナダ）	リメゲパントの ODT（舌下投与）及び錠剤（経口）の PK に対する食事の影響を評価する試験	空腹時単回投与及び食後単回投与	リメゲパント 75mg ODT： 空腹時、食後 リメゲパント 75mg 錠： 空腹時、食後	合計 32 例 75mg ODT：16 例 75mg 錠：16 例
BHV3000-114 （カナダ）	健康成人治験参加者を対象に PK 及び血圧に対するリメゲパント錠及びスマトリプタンの影響を評価するプラセボ対照、反復投与試験	4 日間	スマトリプタン 12mg 皮下注射後、リメゲパント 75mg 又はプラセボ	合計 42 例 リメゲパント：33 例 プラセボ：6 例
BHV3000-115 （米国）	授乳婦を対象にリメゲパント 75mg ODT 単回投与後の乳汁中の薬物濃度時間プロファイルを評価する試験	単回投与	リメゲパント 75mg ODT	合計 12 例

注）本剤の承認用量は 75mg である。

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
BHV3000-117 （米国）	リメゲパント（10mg ODT、25mg ODT、75mg ODT）の舌上単回投与の用量比例性を評価する試験	3 期間でのリメゲパント 10、25 及び 75mg の単回経口投与	リメゲパント 10mg リメゲパント 25mg リメゲパント 75mg	合計 42 例 10mg：41 例 25mg：42 例 75mg：41 例
BHV3000-118 （中国）	中国人の健康成人を対象としたリメゲパント ODT の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復投与時の PK 及び安全性試験	単回経口投与 75mg（Day 1）、75mgQD 投与、5 日間（Day 3～Day 7）	リメゲパント 75mg プラセボ	合計 16 例 75mg：12 例 プラセボ：4 例
BHV3000-119 （カナダ）	定常状態のメトホルミンの PK 及び PD に対するリメゲパント錠の影響を評価する DDI 試験	4 日間	メトホルミン 500mg IR 錠（Day 1～Day 4 及び Day 7～Day 10 は BID、Day 5 及び Day 11 は QD） リメゲパント 75mg 錠は Day 9～Day 12 に QD を 4 日間	合計 28 例
BHV3000-120 （カナダ）	リメゲパント 75mg ODT PK に対する食事（低脂肪食）の影響を評価する試験	空腹時単回投与 及び 食後単回投与	投与群 A： リメゲパント 75mg の食後舌下投与 投与群 B： リメゲパント 75mg の空腹時舌下投与	合計 23 例 投与群 A→投与群 B：12 例 投与群 B→投与群 A：11 例
BHV3000-122 （カナダ）	リメゲパント ODT に対するシクロスポリン及びキニジンの影響を評価する非盲検、2 期、クロスオーバー、DDI 試験	空腹時単回投与	パート 1（シクロスポリン）： リメゲパント 75mg の空腹時単回舌下投与又は、リメゲパント 75mg の空腹時単回舌下投与とシクロスポリン 100mg カプセル剤×2 の空腹時投与の併用 パート 2（キニジン）： リメゲパント 75mg の空腹時単回舌下投与又は、リメゲパント 75mg の空腹時単回舌下投与とキニジン硫酸塩 300mg 錠×2 の空腹時投与の併用	合計 31 例 パート 1：16 例 パート 2：15 例

注）本剤の承認用量は 75mg である。　　PD:薬力学

治験番号	試験の内容	投与期間	投与群	治験参加者数
第Ⅱ/Ⅲ相試験				
BHV3000-201 （米国）	片頭痛患者を対象に実施した非盲検、長期安全性試験	片頭痛発症時に 1 日あたりの最高用量で単回投与、最長 52 週間 EOD 投与又は 1 日あたりの最高用量で単回投与、最長 12 週間	リメゲパント 75mg 過去 1 ヵ月あたりの片頭痛： 中等度から重度の片頭痛発作 2～8 回 中等度から重度の片頭痛発作 9～14 回 中等度から重度の片頭痛発作 4～14 回	合計 1800 例 発作 2～8 回：1033 例 発作 9～14 回：481 例 発作 4～14 回：286 例
BHV3000-310 （中国、韓国）	中国人及び韓国人治験参加者を対象に中等度又は重度片頭痛の急性期治療を目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、安全性及び有効性試験	単回投与	リメゲパント 75mg ODT プラセボ	合計 1342 例 リメゲパント：668 例 プラセボ：674 例
BHV3000-318 （C4951018） （中国）	中国人片頭痛患者を対象にリメゲパント ODT の長期使用時の安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非盲検試験	最長 52 週間、リメゲパント 75mg ODT、PRN として 1 日あたり最大 1 錠投与	リメゲパント 75mg	240 例
その他				
BHV3000-401 （米国）	片頭痛の急性期治療でのリメゲパント ODT の非盲検、中規模、拡大アクセスプログラム	該当なし （リメゲパントが FDA により承認され、市販されるまで）	リメゲパント 75mg	77 例

注）本剤の承認用量は 75mg である。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：健康成人を対象とした反復投与試験（BHV3000-111 試験：日本人及び外国人データ）[14)]

日本人及び白人の健康成人 50 例（日本人 24 例、白人 26 例）を対象とし、無作為化、プラセボ対照、反復投与、二重盲検試験で、リメゲパントの安全性を評価した。リメゲパント（75、150 及び 25mg[注)]）又はプラセボに無作為に割り付け 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は白人 1 例（75mg 群）に認められ、日本人では認められなかった。有害事象は全体で 9 例（18.0%）に少なくとも 1 件認められた（日本人：4 例、白人：5 例）。有害事象はすべて軽度であり、治験終了までに消失した。主な有害事象は便秘であり（リメゲパントの投与を受けた白人 2 例）、その他の有害事象はすべて各 1 例での報告であった。治験薬と関連のある有害事象 6 件のうち、5 件はリメゲパントと関連があった（25mg 群 2 例、75mg 群 1 例及び 150mg 群 2 例）。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

2) Through-QT/QTc 試験：海外第 I 相試験（BHV3000-109 試験：外国人データ）[15)]

健康成人 38 例を対象とし、無作為化、プラセボ及び実薬対照、一部二重盲検、単回投与、クロスオーバー試験で、QTc 間隔に対するリメゲパントの影響を評価した。リメゲパント 300mg[注)]を単回投与後のリメゲパントの最高濃度（C_{max}）は、ヒト最大推奨用量（MRHD）投与時の C_{max} と比較して 5.6 倍高かった。臨床的に問題となる QTc 間隔の延長は認められなかった。薬物濃度－QT 間隔解析から、MRHD 投与時の C_{max} の最大 10.8 倍に相当する C_{max} まで、リメゲパントが臨床的に問題となる QTc 間隔延長作用を示すことはないと考えられる。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

(3) 用量反応探索試験

〈片頭痛発作の急性期治療〉

①CN170003 試験（外国人データ）[16)]

目的	中等度又は重度の片頭痛の治療におけるリメゲパントの安全性、有効性及び用量反応性をプラセボと比較する
試験デザイン	第Ⅱb 相、用量アダプティブ、二重盲検、無作為化、多施設共同試験
対象	片頭痛患者 885 例
主な登録基準	片頭痛の発症年齢が 50 歳未満で、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有する 18～65 歳の男性又は女性
主な除外基準	脳底動脈型片頭痛もしくは片麻痺性片頭痛の病歴を有する者又はトリプタン系薬剤で片頭痛の軽減が得られない者
試験方法	分析感度を評価するため、実薬対照としてスマトリプタンを用いた。治験参加者を 6 用量のリメゲパント群（10、25、75、150、300 又は 600mg）[注)]、スマトリプタン 100mg 群又はプラセボ群のいずれか 1 群に無作為に割り付けた。治験参加者のリメゲパント群への割り付けは、観察された反応割合のベイズ解析に基づくアダプティブデザインを用いて 1 週間に 1 回決定した。スマトリプタン群及びプラセボ群への割り付けは、それぞれ治験参加者数の 8 分の 1 及び 4 分の 1 となるよう一定の比率で維持した。本治験は 3 期［スクリーニング／ベースライン期間（3～28 日）、急性期治療期間（最長 45 日、その間に治験参加者は中等度又は重度の片頭痛の治療を 1 回実施）及びそれに続く治験薬投与後 7 日以内の治験終了来院］で構成された。 適格性基準をすべて満たした治験参加者に、1 回分の治験薬（4 カプセル）を交付した。治験参加者は、無作為化（ベースライン来院）後 45 日以内に、中等度又は重度の片頭痛発現時に 4 カプセルをすべて服用することとした。 〈有効性の評価項目〉 治験参加者は、治験実施計画書に規定された時点で、疼痛、音過敏、光過敏、悪心、機能障害尺度、片頭痛薬の選好度尺度及び片頭痛患者の生活の質に関する質問票（MQoLQ：Migraine Quality of Life Questionnaire）の評価を電子日誌に記録した。中等度から重度の片頭痛の治療実施後 7 日以内に、治験参加者は追跡調査来院のために治験実施医療機関に来院した。治験参加者は電子日誌を返却し、治験実施計画書に記載された投与終了時のすべての評価を完了した。 〈安全性の評価項目〉 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的検査、心電図検査及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS：Columbia Suicide Severity Rating Scale）の結果を評価した。
主要評価項目	4 段階の評価尺度（なし、軽度、中等度、重度）を用いて、投与 2 時間後の疼痛消失（頭痛強度を「なし」と報告）を評価した。
副次評価項目	1. 投与 2 時間後の片頭痛の完全消失 片頭痛の完全消失は、投与 2 時間後の頭痛消失と光過敏、音過敏及び悪心の症状「なし」を組み合わせた複合スコアであった。 2. 有害事象の発現割合及び重症度並びに重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合 3. 投与 2～24 時間後及び 2～48 時間後の持続的な疼痛消失

解析方法	有効性の主要解析（投与 2 時間後の疼痛消失が認められた治験参加者の割合）は、有効性解析対象集団を対象に、主要評価項目の用量反応関係の階層ベイズ法によるロジスティックモデルを用いて実施し、欠測値を last observation carried forward（LOCF）法により補完した。有効性の主要評価項目は、リメゲパントの最大効果の 90%以上が得られる最低用量（ED90）と推定される用量をプラセボと比較し、統計的有意性及び臨床的優越性を評価した。ED90 は、反応率が最も高かった用量で達成された治療効果の 90%が得られる最小用量と定義した。 ・統計的有意性：ED90 がプラセボよりも優れている事後確率は 95%以上である。すなわち、ED90 及びプラセボにおける response rate をそれぞれ μED90、μP としたとき、Pr（μED90>μP）≥0.95 である。 ・臨床的優越性：ED90 がプラセボよりも臨床的に有意に優れている事後確率は 90%を超える。すなわち Pr（μED90-μP>15%）>0.90 である。 有効性の主要評価項目について、ED90 をプラセボと比較する以下の感度分析を実施した。 ・投与群（リメゲパント ED90 vs プラセボ）及びベースライン時の疼痛強度で調整した CMH General Association 検定を用いて、疼痛消失が得られた治験参加者の割合を評価した。有意水準 0.05 の両側検定で、帰無仮説（主要評価項目に関して両群間に差なし）を検定した。 ・観測例に対してベイズモデル及び CMH 検定を適用した。 ・無作為割り付け時点の指標となる項（最初の 50%、次の 25%、及び最後の 25%に無作為化された治験参加者）を追加した CMH 検定を行った。欠測値は LOCF 法により補完した。 有効性の副次評価項目である片頭痛の完全消失は複合スコア（投与 2 時間後に疼痛消失と、光過敏、音過敏及び悪心の症状なしが認められた場合に反応例と定義）とした。本評価項目は、上記の主要評価項目と同じ解析方法を用いて評価した。副次評価項目の投与 2～24 時間後及び投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失は、欠測値を LOCF 法により補完し、CMH モデルにより解析した。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

〈結果〉

試験を完了したのは 812 例であった。無作為化された治験参加者全体の年齢の中央値は 39.0 歳であり、83.2%が女性で、83.8%が白人であった。

主要評価項目

投与 2 時間後の疼痛消失が得られた治験参加者の割合について、ベイズモデルにより、検討したリメゲパントの 6 つの用量のうち 150mg が ED90 と特定され、150mg の用量に関して上記の定義により統計的有意性及び臨床的優越性を評価したところ、統計的有意性の条件を満たし、臨床的優越性の条件は満たさなかった。投与 2 時間後に疼痛消失が得られた治験参加者の割合は、リメゲパント 75、150 及び 300mg の 3 つの用量で CMH 検定においていずれもプラセボ群（15.3%）に対して有意な有効性が認められ、反応割合はそれぞれ 31.4%（p=0.0018）、32.9%（p＝0.0005）及び 29.7%（p＝0.0024）であり、有効性は同程度であった。リメゲパント 600mg（反応割合 24.4%）では、プラセボと比較し有意な有効性は認められなかった。

副次評価項目
投与2時間後の片頭痛の完全消失は、ベイズモデルの解析結果から、リメゲパント75mgの有効性が最も高かった。スマトリプタン並びにリメゲパント75、150及び300mgは、投与2時間後の片頭痛の完全消失は、それぞれCMH検定においてプラセボ群と比較して有意な有効性が認められ(p≦0.0072)、反応割合はプラセボ群での11.8%に対して、スマトリプタン群では32.0%、リメゲパント75mg群では27.9%、150mg群では25.9%、300mg群では23.4%であり、600mg群でさらなるベネフィットは認められなかった（19.5%、16/82例)。リメゲパント10mg群及び25mg群では、投与2時間後の片頭痛の完全消失の反応割合はそれぞれ20%未満であった。
スマトリプタン及び複数の用量のリメゲパントで、投与2～24時間後の持続的な疼痛消失が得られた治験参加者の割合がプラセボより有意に高く、反応割合はスマトリプタンで 26.0%（p＜0.0001)、リメゲパント150mgで28.2%（p＜0.0001)、75mgで27.9%（p＜0.0001)、300mgで26.1%（p＜0.0001)、600mgで20.7%（p＝0.0015)、25mgで16.4%（p＝0.0311）であった。

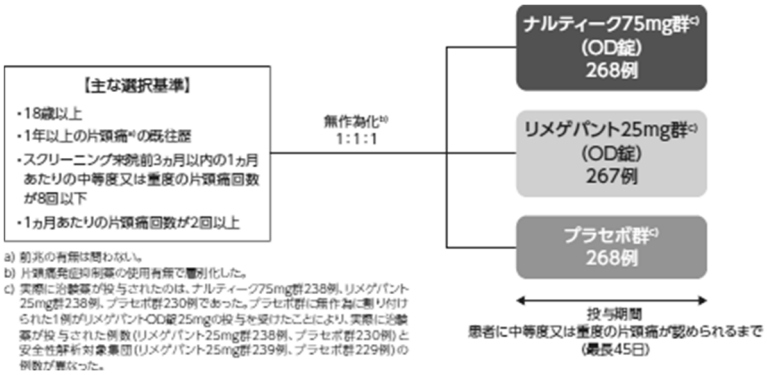
安全性
治験薬投与時の有害事象は、リメゲパント75mg群の18/86例(20.9%)及びプラセボ群の30/209例（14.4%）で報告された。治験薬投与時の主な有害事象（いずれかの群で発現割合が2.0%以上）は悪心（リメゲパント群：3.5%、プラセボ群：2.4%）及び嘔吐（リメゲパント群：2.3%、プラセボ群：2.4%）であった。
死亡、治験薬の投与中止に至った有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は2例に認められ（重度の腰椎穿刺後頭痛及び中等度の肺炎)、いずれも治験薬と関連なしと判断された。
治験薬投与時の重度の有害事象は、リメゲパント群の1例（1.2%、消化不良）及びプラセボ群の5例（2.4%、悪心が2例、嘔吐、悪寒、疲労、口渇及びウイルス性胃腸炎が各1例）で報告された。複数例に報告された重度の有害事象は悪心（プラセボ群の2例）のみであった。
治験薬投与下の有害事象及び重度の有害事象の種類及び発現割合は、リメゲパント 75mg 群及びプラセボ群ともに、治験薬投与時の有害事象と同様であった。リメゲパント群の発現割合（四捨五入後）が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い治験薬投与下の有害事象は悪心のみであった。
治験薬投与時の治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント75mg群の8/86例（9.3%）及びプラセボ群の15/209例（7.2%）に報告された。いずれかの群で複数例に報告された治験薬と関連のある有害事象は、悪心、嘔吐、口内乾燥、浮動性めまい及び傾眠であった。
治験薬と関連のある重度の有害事象はリメゲパント75mg群では報告されず、プラセボ群では3例(1.4%)に報告された。複数例に報告された治験薬と関連のある重度の有害事象はなかった。
追跡調査期間中の有害事象はプラセボ群の1例（2.6%、上気道感染）にのみ報告された。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

〈片頭痛発作の急性期治療〉

①国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（BHV3000-313/C4951022 試験）[17)]

目的	日本人患者を対象に、中等度又は重度の片頭痛の治療を目的とするリメゲパント 25mg ODT 及び 75mg ODT の安全性及び有効性をプラセボと比較する
試験デザイン	第Ⅱ／Ⅲ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	片頭痛患者 803 例
主な登録基準	国際頭痛分類（ICHD：The International Classification of Headache Disorders）第 3 版[5)] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する者 ・片頭痛発作の既往歴が 1 年以上で、片頭痛の発症年齢が 50 歳未満 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に 4～72 時間 ・過去 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度～重度の片頭痛発作回数が 8 回以下、かつ 1 ヵ月あたりの発作回数が 2 回以上
主な除外基準	脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底動脈型片頭痛）、片麻痺性片頭痛又は網膜片頭痛の既往歴を有する
試験方法	ベースライン来院時に、すべての適格性基準を満たす治験参加者をリメゲパント 25mg 群[注)]、リメゲパント 75mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。無作為割り付けは、片頭痛予防薬の使用有無で層別化した。 無作為割り付け後、治験参加者に治験薬（ODT 2 錠）を交付した。治験参加者は無作為割り付け後 45 日以内に、中等度又は重度の片頭痛発現時に治験薬を服用することとした。  治験参加者は治験薬服用後 48 時間にわたり電子日誌に記入し、有害事象が発現した場合には直ちに治験実施医療機関に連絡することとした。有効性データのぶを電子日誌に記録することとした。治験薬の服用に至った頭痛強度はすべて記録することとし、頭痛強度が中等度又は重度に達するまでは治験薬を服用しないこととした。片頭痛発現時、治験薬服用から 15、30、45、60 及び 90 分後並びに 2、3、4、6、8、24 及び 48 時間後の時点で、4 段階の数値化スケール（疼痛なし、軽度の疼痛、中等度の疼痛、重度の疼痛）を用いて頭痛強度を記録した。頭痛強度評価と同じ時点に、随伴症状（悪心、光過敏、音過敏）の有無及び日常生活への支障度の評価（4 段階で評価：正常、軽度の支障、高度の支障、臥床安静を要する）を記録した。

主要評価項目	〈有効性〉 投与 2 時間後の疼痛消失［投与 2 時間後に疼痛を「なし」と報告した治験参加者］の割合とした。疼痛強度は 4 段階のリッカート尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）で評価
副次評価項目	〈有効性〉 1. 投与 2 時間後の疼痛軽減：投与 2 時間後に疼痛強度を「なし」又は「軽度」と報告した治験参加者の割合で評価した。 2. 投与 2 時間後の MBS の消失：投与前に報告した MBS が投与 2 時間後に「なし」であった治験参加者の割合で評価した。投与前の MBS は、悪心、音過敏又は光過敏として報告した。症状の状態は、各症状（悪心、音過敏、光過敏）について「あり」又は「なし」として投与後に報告した。 3. 投与 2 時間後の正常な日常生活能力：投与時に日常生活への支障があった治験参加者のうち、投与 2 時間後に日常生活への支障度が正常であった治験参加者の割合で評価した。日常生活への支障度は 4 段階の数値化スケール（0＝正常、1＝軽度の支障、2＝高度の支障、3＝臥床安静が必要）で評価し、日常生活への支障は、軽度の支障、高度の支障、臥床安静が必要、と定義した。 4. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛軽減：投与 2～24 時間後のすべての時点で疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった治験参加者の割合で評価した。 5. 投与後 24 時間以内のレスキュー薬の使用：投与後 24 時間以内にレスキュー薬を使用した治験参加者の割合で評価した。 6. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛軽減：投与 2～48 時間後のすべての時点で疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった治験参加者の割合で評価した。 7. 投与 2 時間後の光過敏の消失：投与時に光過敏が「あり」であった治験参加者のうち、投与 2 時間後に光過敏が「なし」であった治験参加者の割合で評価した。 8. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛消失：投与 2～24 時間後のすべての時点で疼痛強度が「なし」であった治験参加者の割合で評価した。 9. 投与 2 時間後の音過敏の消失：投与時に音過敏が「あり」であった治験参加者のうち、投与 2 時間後に音過敏が「なし」であった治験参加者の割合で評価した。 10. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失：投与 2～48 時間後のすべての時点で疼痛強度が「なし」であった治験参加者の割合で評価した。 11. 投与 2 時間後の悪心の消失：投与時に悪心が「あり」であった治験参加者のうち、投与 2 時間後に悪心の症状が「なし」であった治験参加者の割合で評価した。 12. 投与 2～48 時間後の疼痛再発：投与 2 時間後に疼痛消失がみられた治験参加者のうち、投与 48 時間以内のいずれかの時点で疼痛強度が「軽度」、「中等度」又は「重度」であった治験参加者の割合で評価した。 正式な仮説検定はリメゲパント 75 mg 群に対して規定し、主要評価項目で統計的に有意であった場合に副次評価項目を上記の順序で検定した。

	〈安全性〉 有害事象（重症度別）、重篤な有害事象及びグレード 3～4 の臨床検査値異常が認められた治験参加者の割合
解析方法	主要評価項目である投与 2 時間後の疼痛消失について、両側有意水準 0.05 でリメゲパント 75mg のプラセボに対する優越性を検証した。主要評価項目の主解析では、有効性解析対象集団を対象として、片頭痛予防薬使用の有無で層別化した Mantel-Haenszel 法によりリスク差を推定した。投与 2 時間後のデータが欠測している治験参加者及び投与 2 時間後の疼痛評価以前にレスキュー薬を服用した治験参加者は non-responder とした。各リメゲパント投与群とプラセボ群を比較し、差の推定値（リメゲパント-プラセボ）、95%CI 及び p 値を報告した。 リメゲパント 75mg に関して、主要評価項目の検定が有意であった場合、階層的なゲートキーピング法を用いて副次評価項目を上に記載の順序に従って両側有意水準 0.05 で検定した。最初に有意でなかった評価項目で正式な仮説検定を終了し、以降の副次評価項目での p 値は名目上の p 値として記述目的で報告した。 リメゲパント 25mg については、正式な仮説検定は規定せず、名目上の p 値を記述目的でのみ示した。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

〈結果〉

合計 706 例が治験薬を服用し、有効性解析対象集団は 706 例（リメゲパント 25mg 群 238 例、リメゲパント 75mg 群 238 例、プラセボ群 230 例）であった。有効性解析対象集団の年齢の中央値は 42.0 歳であり、77.9%が女性であった。治験薬を服用しなかった治験参加者のほとんどは、無作為化から 45 日以内に治験薬を服用せずに治験を完了した（例えば、その期間中に中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった）。

主要評価項目

投与 2 時間後の疼痛消失割合は、リメゲパント 75mg 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった[共通リスク差(リメゲパント 75mg 群-プラセボ群)19.4%、95%CI:12.0%,26.8%、p＜0.0001]。投与 2 時間後の疼痛消失割合について、リメゲパント 25mg 群でもプラセボ群より数値的に高く、リメゲパント 25mg 群とリメゲパント 75mg 群の間で用量依存性が認められた。

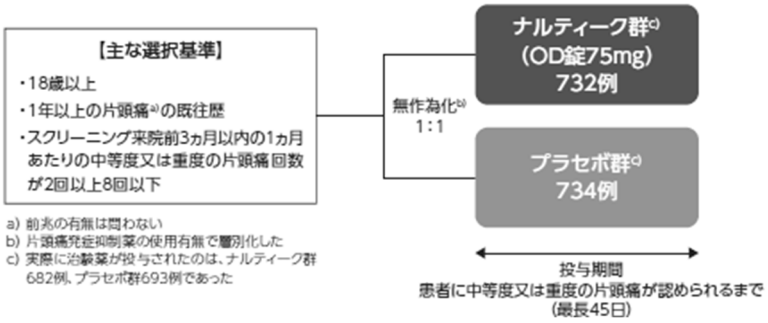
	本剤 75mg 群 （238 例）[a]	プラセボ群 （230 例）[a]
投与 2 時間後の頭痛消失（%）	32.4（77/238）	13.0（30/230）
プラセボ群に対する差（95%CI）[b]	19.4（12.0, 26.8）	
p 値	＜0.0001	

a）有効性解析対象集団
b）無作為化時の片頭痛予防薬の使用有無で層別化した Mantel Haenszel 法によるリスク推定

副次評価項目
リメゲパント 75mg 群で初めの 6 項目［投与 2 時間後の疼痛軽減、投与 2 時間後の MBS 消失、投与 2 時間後の正常な日常生活能力（正常な機能への回復）、投与 2～24 時間後の持続的な疼痛軽減、投与 24 時間以内のレスキュー薬の使用、投与 2～48 時間後の持続的な疼痛軽減］について、プラセボ群に対して統計的に有意な有効性が認められた。副次評価項目の 7 項目めである投与 2 時間後の光過敏の消失については、リメゲパント 75mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった（リメゲパント 75mg 群 59.1%、プラセボ群 45.1%、p＝0.0707）。規定した階層的ゲートキーピング法に従い、以降の副次評価項目では正式な仮説検定を行わなかったが、これらの評価項目でも一貫してリメゲパント 75mg 群でプラセボ群と比較して数値的に優れた有効性が認められた。リメゲパント 25mg 群は主要評価項目及び大部分の副次評価項目でプラセボ群と比較して数値的に優れた有効性が認められた。主要評価項目及びすべての副次評価項目について、一貫してリメゲパント 75mg 群でリメゲパント 25mg 群より数値的に優れた有効性が認められ、用量依存性が一貫して認められた。

安全性
治験薬投与時の有害事象は、リメゲパント 25mg 群で 17 例（7.1%）、リメゲパント 75mg 群で 22 例（9.2%）、プラセボ群で 15 例（6.6%）に認められた。治験薬投与時の有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重度の有害事象は報告されなかった。いずれの投与群でも死亡は報告されなかった。
治験薬投与時の主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）は、上咽頭炎であった（リメゲパント 25mg 群：1.3%、リメゲパント 75mg 群：1.3%、プラセボ群：0.9%）。治験薬投与時の治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント 25mg 群で 3 例（1.3%）、リメゲパント 75mg 群で 6 例（2.5%）、プラセボ群で 7 例（3.1%）に認められた。いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上の治験薬投与時の治験薬と関連のある有害事象はなかった。
治験薬投与時の重篤な有害事象は、リメゲパント 75mg 群の 1 例（0.4%）に自殺念慮が認められた。本事象は軽度であり、治験薬と関連なしと判断され、回復／消失したと報告された。本事象は自殺関連有害事象としても報告された。
血液学的検査項目、生化学検査項目及び尿検査項目に臨床的に意味のあるベースラインから投与終了までの変化や毒性グレードのベースラインからの変化に関するシグナルは認められなかった。いずれの投与群でもベースライン後のどの時点においても、（施設）基準値上限（ULN）の 3 倍を超えるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値は認められず、ULN の 2 倍を超える総ビリルビン（TBL）値はリメゲパント 75mg 群の 1 例に認められた。バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に意味のあるベースラインから投与終了までの変化に関するシグナルは認められなかった。また、臨床的に意味のある発現割合で認められた異常はなかった。

②海外第Ⅲ相試験（BHV3000-303 試験）（外国人データ）[18)]

目的	中等度又は重度の片頭痛の治療におけるリメゲパント 75mg ODT 単回投与の安全性及び有効性をプラセボと比較する
試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	片頭痛患者 1466 例
主な登録基準	ICHD 第 3 版 beta 版[19)] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する 18 歳以上の男性又は女性とした。 ・片頭痛発作の既往歴が 1 年以上で、発症年齢が 50 歳未満の者 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に約 4～72 時間の者 ・過去 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の発作回数が 8 回以下の者 ・片頭痛発作と緊張型／群発頭痛の区別が可能な者 ・片頭痛が断続的に認められ、スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛発作回数が 2 回以上で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの頭痛日数（片頭痛かどうかを問わない）が 15 日未満で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・片頭痛予防薬を投与中の者は、組み入れ前の少なくとも 3 ヵ月間に用量が一定、かつ治験期間をとおして用量変更がないと予測される場合、引き続き投与可能とした。 ・トリプタン系薬剤の使用が禁忌の者は、他のすべての組み入れ基準に合致する場合、組み入れ可能とした。
主な除外基準	脳底動脈型片頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往歴を有する
試験方法	すべてのスクリーニング評価が完了した後、適格性基準を満たしたすべての治験参加者をリメゲパント群又はプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付けた。無作為化は片頭痛予防薬の使用の有無で層別化した。 無作為化時（ベースライン来院時）に、治験参加者に治験薬（ODT 1 錠）を交付した。治験参加者は、中等度又は重度の片頭痛発現時に治験薬を服用することとした。  〈有効性の評価項目〉 治験参加者は、配布された電子日誌に片頭痛とその関連症状を記録した。疼痛消失は、4 段階のリッカート尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）で評価した。MBS（光過敏、音過敏又は悪心）消失は、2 値尺度（0＝

	あり、1＝なし）で評価した。副次評価項目（光過敏、音過敏及び悪心の消失）も同様に2値尺度（「あり」又は「なし」）で評価した。 〈安全性の評価項目〉 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（薬物性肝障害［DILI］を含む）、バイタルサイン、身体的検査、心電図検査及びシーハン-自殺傾向追跡スケール（S-STS：Sheehan-Suicidality Tracking Scale）の結果を評価した。
主要評価項目	〈有効性〉 以下のco-primary endpointを指標とした。 ・投与2時間後の疼痛消失 ・投与2時間後の片頭痛に関連するMBS消失
副次評価項目	〈有効性〉階層的検定の実施順に記載する。 1. 投与2時間後の疼痛軽減：ベースライン時の疼痛強度が「中等度」又は「重度」で、投与2時間後の疼痛強度が「なし」又は「軽度」であった治験参加者数により評価した。 2. 投与2時間後の正常な日常生活能力：投与2時間後にFunctional Disability Scaleで「正常」であった治験参加者数により評価した。 3. 投与2～24時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 4. 投与2～24時間後の持続的なMBS消失：評価期間を通してMBSが発現しなかった治験参加者数により評価した。 5. レスキュー薬を必要とする確率：治験薬（リメゲパント又はプラセボ）投与後24時間以内にレスキュー薬を使用した治験参加者数により評価した。 6. 投与2～24時間後の持続的な正常な日常生活能力：評価期間を通してFunctional Disability Scaleで「正常」であった治験参加者数により評価した。 7. 投与2～48時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 8. 投与2～48時間後の持続的なMBS消失：評価期間を通してMBSが発現しなかった治験参加者数により評価した。 9. 投与2～48時間後の持続的な正常な日常生活能力：評価期間を通してFunctional Disability Scaleで「正常」であった治験参加者数により評価した。 10. 投与2時間後の光過敏消失：ベースライン時に光過敏が認められた治験参加者のうち、投与2時間後に光過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 11. 投与90分後の正常な日常生活能力：投与90分後にFunctional Disability Scaleで「正常」であった治験参加者数により評価した。 12. 投与90分後の疼痛軽減：ベースライン時の疼痛強度が中等度又は重度で、投与90分後の疼痛強度がなし又は軽度であった治験参加者数により評価した。

	13. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 14. 投与 90 分後の MBS 消失：投与 90 分後に MBS が消失していた評価可能な治験参加者数により評価した。 15. 投与 90 分後の疼痛消失：投与 90 分後に疼痛が消失していた評価可能な治験参加者数により評価した。 16. 投与 2 時間後の音過敏消失：ベースライン時に音過敏が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に音過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 17. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 18. 投与 60 分後の疼痛軽減：ベースライン時の疼痛強度が中等度又は重度で、投与 60 分後の疼痛強度がなし又は軽度であった治験参加者数により評価した。 19. 投与 60 分後の正常な日常生活能力：投与 60 分後に Functional Disability Scale で「正常」であった治験参加者数により評価した。 20. 投与 2 時間後の悪心消失：ベースライン時に悪心が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に悪心が消失していた治験参加者の数により評価した。 21. 投与 2～48 時間後の疼痛再発：投与 2 時間後に疼痛が消失していた治験参加者のうち、投与後 48 時間以内に頭痛（4 段階評価で 1、2 又は 3）が発現した治験参加者数により評価した。
解析方法	有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、modified intent-to-treat（mITT）有効性解析対象集団を用いて解析した。mITT 有効性解析対象集団は、無作為化された治験参加者のうち、1 回のみ無作為化され、治験薬を服用し、ベースライン時に中等度から重度の片頭痛が認められ、ベースライン後の有効性データが少なくとも 1 回得られた治験参加者で構成された。Co-primary endpoint についてリメゲパントのプラセボに対する優越性を両側有意水準 0.05 で検定した。両評価項目ともに片頭痛予防薬の安定投与の有無（「あり」又は「なし」）で層別化した CMH 検定を用いて評価した。主要解析では、投与 2 時間後のデータが欠測している治験参加者、及び投与 2 時間後以前にレスキュー薬を服用した治験参加者は non-responder とした。Co-primary endpoint の結果がいずれも有意である場合、階層的なゲートキーピング法（各階層において有意水準 0.05 で検定）を用いて副次評価項目に記載した順序で検定し、評価することとした。当該階層での検定結果が有意でない場合、検定順序内のそれ以降の評価項目の検定は記述のみを目的として p 値を示し、それらの結果からは結論を導かないこととした。

〈結果〉

合計 1375 例が治験薬を服用し、mITT 解析集団は 1351 例（リメゲパント 75mg 群 669 例、プラセボ群 682 例）であった。mITT 解析対象集団の年齢の中央値は 39.3 歳であり、84.9%が女性で、75.3%が白人であった。

主要評価項目

Co-primary endpoint である投与 2 時間後の疼痛消失及び投与 2 時間後の MBS 消失について、投与 2 時間後の疼痛消失に対するリメゲパントの共通リスク差は 10.37%［リメゲパント群 142 例（21.2%）対プラセボ群 74 例（10.9%）、p＜0.0001］であり、投与 2 時間後の MBS 消失に対するリメゲパントの共通リスク差は 8.29%［リメゲパント群 235 例（35.1%）対プラセボ群 183 例（26.8%）、p＝0.0009］であり、いずれも有意な有効性が認められた。

		本剤 75mg 群（669 例）[a]	プラセボ群（682 例）[a]
投与 2 時間後の頭痛消失	達成割合（%）	21.2（142/669）	10.9（74/682）
	差（%）（95%CI）[b]	10.37（6.5, 14.2）	
	p 値[c]	＜0.0001	
投与 2 時間後の MBS 消失	達成割合（%）	35.1（235/669）	26.8（183/682）
	差（%）（95%CI）[b]	8.29（3.4, 13.2）	
	p 値[c]	0.0009	

a）mITT 有効性解析対象集団
b）片頭痛予防薬の使用有無で層別化した CMH の重みを用いた推定
c）片頭痛予防薬の使用の有無で層別した CMH 検定による群間比較結果、有意水準（両側）5%。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に主要な目的を達成したと判断することとされた。

副次評価項目

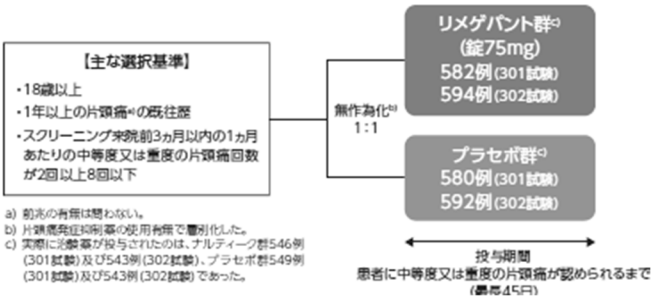
21 項目中 19 項目で統計的に有意な有効性が認められた。投与 2 時間後の悪心消失及び投与 2～48 時間後の疼痛再発については、統計的有意差が認められなかった。副次評価項目 21 項目すべてでプラセボ群に対して数値的に優れた有効性が認められ、リメゲパントの有効性を支持する結果であった。持続性に関するすべての評価項目で持続的な有効性を示す結果が認められた。

安全性

本治験では死亡は報告されず、治験期間中の重篤な有害事象、治験薬投与例で治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬と関連がなく、処置を行うことなく消失した。治験薬投与例での治験期間中の有害事象は、リメゲパント群で 90 例（13.2%）、プラセボ群で 73 例（10.5%）に認められた。治験薬投与例での主な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上に発現）は、悪心［リメゲパント群：11 例（1.6%）、プラセボ群：3 例（0.4%）］、尿路感染［リメゲパント群：10 例（1.5%）、プラセボ群：4 例（0.6%）］及び浮動性めまい［リメゲパント群：6 例（0.9%）、プラセボ群：7 例（1.0%）］であった。治験薬投与例での治験期間中の重度の有害事象は、リメゲパント群及びプラセボ群で各 2 例（0.3%）に認められた。

治験期間中の治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント群で 47 例（6.9%）、プラセボ群で 36 例（5.2%）に認められた。治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）は悪心［リメゲパント群 9 例（1.3%）、プラセボ群 3 例（0.4%）］であった。臨床検査値異常に臨床的に意味のある所見は認められず、心電図検査又は S-STS の結果に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

③海外第Ⅲ相試験（BHV3000-302 試験）（外国人データ）[20]

目的	中等度又は重度の片頭痛の治療にリメゲパント 75mg 錠を単回投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する
試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	片頭痛患者 1186 例
主な登録基準	ICHD 第 3 版 beta 版[19] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する 18 歳以上の男性又は女性とした。 ・片頭痛発作の既往歴が 1 年以上で、発症年齢が 50 歳未満の者 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に約 4～72 時間の者 ・過去 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の発作回数が 8 回以下の者 ・片頭痛発作と緊張型／群発頭痛の区別が可能な者 ・片頭痛が断続的に認められ、スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛発作回数が 2 回以上で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの頭痛日数（片頭痛かどうかを問わない）が 15 日未満で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・片頭痛予防薬を投与中の者は、組み入れ前の少なくとも 3 ヵ月間に安定的に使用している場合、引き続き投与可能とした。 ・トリプタン系薬剤の使用が禁忌の者は、他のすべての組み入れ基準に合致する場合、組み入れ可能とした。
主な除外基準	脳底動脈型片頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往歴を有する
試験方法	すべてのスクリーニング評価が完了した後で、適格性基準をすべて満たした治験参加者をリメゲパント群又はプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付けた。無作為化は片頭痛予防薬の使用の有無で層別化した。 無作為化時（ベースライン来院時）に、治験参加者に治験薬（1 錠）を交付した。治験参加者は、無作為割り付け後 45 日以内に、中等度又は重度の片頭痛発現時に治験薬を服用することとした。  〈有効性の評価項目〉 治験参加者は、配布された電子日誌に片頭痛とその関連症状を記録した。疼痛消失は、4 段階のリッカート尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）で評価した。MBS（光過敏、音過敏又は悪心）消失は、2 値尺度（0＝あり、1＝なし）で評価した。副次評価項目（光過敏、音過敏及び悪心の消失）も同様に 2 値尺度（「あり」又は「なし」）で評価した。

	〈安全性の評価項目〉 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（DILI を含む）、バイタルサイン、身体的検査、心電図検査及び S-STS の結果を評価した。
主要評価項目	〈有効性〉 以下の co-primary endpoint を用いた。 ・投与 2 時間後の疼痛消失 ・投与 2 時間後の片頭痛に関連する MBS 消失
副次評価項目	〈有効性〉階層的検定の実施順に記載する。 1. 投与 2 時間後の光過敏消失：ベースライン時に光過敏が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に光過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 2. 投与 2 時間後の音過敏消失：ベースライン時に音過敏が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に音過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 3. 投与 2 時間後の疼痛軽減：ベースライン時の疼痛強度が中等度又は重度で、投与 2 時間後の疼痛強度がなし又は軽度であった治験参加者数により評価した。 4. 投与 2 時間後の悪心消失：ベースライン時に悪心が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に悪心が消失していた治験参加者数により評価した。 5. レスキュー薬を必要とする確率：投与後 24 時間以内にレスキュー薬を使用した治験参加者数により評価した。 6. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 7. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 8. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 9. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 10. 投与 2～48 時間後の疼痛再発：投与 2 時間後に疼痛が消失していた治験参加者のうち、投与後 48 時間以内に片頭痛（4 段階評価で 1、2 又は 3）が発現した治験参加者数により評価した。 11. 投与 2 時間後の正常な日常生活能力：投与 2 時間後に Functional Disability Scale で「正常」であった治験参加者の数により評価した。
解析方法	有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、mITT 有効性解析対象集団を用いて解析した。mITT 有効性解析対象集団は、無作為化された治験参加者のうち、1 回のみ無作為化され、治験薬を服用し、ベースライン時に中等度から重度の片頭痛が認められ、ベースライン後の有効性データが少なくとも 1 回得られた治験参加者で構成された。 Co-primary endpoint についてリメゲパントのプラセボに対する優越性を両側有意水準 0.05 で検定した。両評価項目ともに片頭痛予防薬の安定投与

	の有無（「あり」又は「なし」）で層別化した。CMH 検定を用いて評価した。投与 2 時間後のデータが欠測している治験参加者、及び投与 2 時間後以前にレスキュー薬を服用した治験参加者は non-responder とした。Co-primary endpoint の結果がいずれも有意である場合、階層的なゲートキーピング法（各階層において有意水準 0.05 で検定）を用いて、以下の副次評価項目に記載した順序でを検定し、評価することとした。当該階層での検定結果が有意でない場合、検定順序内のそれ以降の評価項目の検定は記述のみを目的として p 値を示し、それらの結果からは結論を導かないこととした。

〈結果〉

合計 1086 例が治験薬を服用し、mITT 解析集団は 1072 例（リメゲパント 75mg 群 537 例、プラセボ群 535 例）であった。mITT 解析対象集団の年齢の中央値は 39.5 歳であり、88.7%が女性で、74.0%が白人であった。

主要評価項目

Co-primary endpoint である投与 2 時間後の疼痛消失及び投与 2 時間後の MBS 消失について、投与 2 時間後の疼痛消失に対するリメゲパントの共通リスク差は、7.59%［リメゲパント群 105 例（19.6%）対プラセボ群 64 例（12.0%）、p＝0.0006］であり、投与 2 時間後の MBS 消失に対するリメゲパントの共通リスク差は 12.38%［リメゲパント群 202 例（37.6%）対プラセボ群 135 例（25.2%）、p＜0.0001］であり、いずれもリメゲパント群においてプラセボ群と比較して統計的に有意な有効性が認められた。

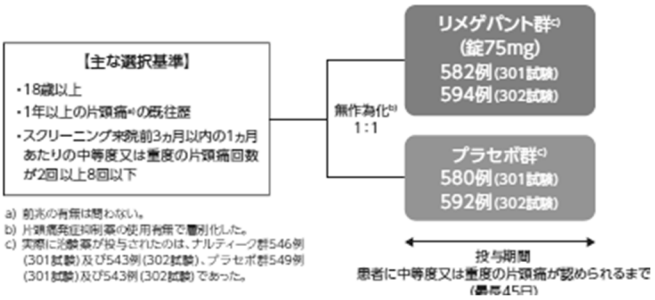
		本剤 75mg 群（537 例）[a]	プラセボ群（535 例）[a]
投与 2 時間後の頭痛消失	達成割合（%）	19.6（105/537）	12.0（64/535）
	差（%）（95%CI）[b]	7.59（3.3, 11.9）	
	p 値 [c]	0.0006	
投与 2 時間後の MBS 消失	達成割合（%）	37.6（202/537）	25.2（135/535）
	差（%）（95%CI）[b]	12.38（6.9, 17.9）	
	p 値 [c]	＜0.0001	

a）mITT 有効性解析対象集団
b）片頭痛予防薬の使用有無で層別化した CMH の重みを用いた推定
c）片頭痛予防薬の使用の有無で層別した CMH 検定による群間比較結果、有意水準（両側）5%。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に本試験の主要な目的を達成したと判断することとされた。

副次評価項目
投与 2 時間後の光過敏消失、投与 2 時間後の音過敏消失及び投与 2 時間後の疼痛軽減についてプラセボ群に対して統計的に有意な有効性が認められたが、投与 2 時間後の悪心消失については統計的有意差は認められなかった。規定した階層的ゲートキーピング法に従って以降の副次評価項目では正式な仮説検定を実施しなかったが、11 項目の副次評価項目のうち 10 項目でリメゲパントの有効性を支持する数値的に優れた有効性が認められ、1 項目（投与後 2～48 時間の疼痛再発）は数値的に同程度であった。

安全性
本治験では、死亡は報告されず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬と関連のない重篤な有害事象は治験期間中に 3 例（0.3%）に認められた。その内訳は、リメゲパント群の 1 例での背部痛、プラセボ群の 1 例での胸痛及びプラセボ群の 1 例での尿路感染であった。これらの 3 件の事象はいずれも中等度であり、治験薬の投与後に発現し、消失した。
治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬と関連がなく、処置を行うことなく消失した。治験薬投与例での治験期間中の有害事象は、リメゲパント群で 93 例（17.1%）、プラセボ群で 77 例（14.2%）に認められた。主な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上に発現）は悪心［リメゲパント群：10 例（1.8%）、プラセボ群：6 例（1.1%）］及び尿路感染［リメゲパント群：8 例（1.5%）、プラセボ群：6 例（1.1%）］であった。重度の有害事象は、リメゲパント群で 3 例（0.6%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。
治験期間中の治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント 75mg 群で 35 例（6.4%）、プラセボ群で 26 例（4.8%）に認められた。治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）は悪心［リメゲパント群 9 例（1.7%）、プラセボ群 5 例（0.9%）］であった。
臨床検査値異常に臨床的に意味のある所見は認められなかった。リメゲパントの肝臓に関連する安全性プロファイルはプラセボと同様であった。心電図検査又は S-STS の結果に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

④海外第Ⅲ相試験（BHV3000-301 試験）（外国人データ）[21)]

目的	中等度又は重度の片頭痛の治療にリメゲパント 75mg 錠を単回投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較する
試験デザイン	第Ⅲ相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験
対象	片頭痛患者 1162 例
主な登録基準	ICHD 第 3 版 beta 版[19)] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する 18 歳以上の男性又は女性とした。 ・片頭痛発作の既往歴が 1 年以上で、発症年齢が 50 歳未満の者 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に約 4～72 時間の者 ・過去 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の発作回数が 8 回以下の者 ・片頭痛発作と緊張型／群発頭痛の区別が可能な者 ・片頭痛が断続的に認められ、スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛発作回数が 2 回以上で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・スクリーニング来院前 3 ヵ月間の 1 ヵ月あたりの頭痛日数（片頭痛かどうかを問わない）が 15 日未満で、スクリーニング期間中もこの要件を満たしている者 ・片頭痛予防薬を投与中の者は、組み入れ前の少なくとも 3 ヵ月間に安定的に使用している場合、引き続き投与可能とした。 ・トリプタン系薬剤の使用が禁忌の者は、他のすべての組み入れ基準に合致する場合、組み入れ可能とした。
主な除外基準	脳底動脈型片頭痛又は片麻痺性片頭痛の既往歴を有する
試験方法	すべてのスクリーニング評価が完了した後で、適格性基準をすべて満たした治験参加者をリメゲパント群又はプラセボ群に 1:1 で無作為に割り付けた。無作為化は片頭痛予防薬の使用の有無で層別化した。 無作為化時（ベースライン来院時）に、治験参加者に治験薬（1 錠）を交付した。治験参加者は、無作為割り付け後 45 日以内に、中等度又は重度の片頭痛発現時に治験薬を服用することとした。  〈有効性評価項目〉 治験参加者は、配布された電子日誌に片頭痛とその関連症状を記録した。疼痛消失は、4 段階のリッカート尺度（0＝なし、1＝軽度、2＝中等度、3＝重度）で評価した。MBS（光過敏、音過敏又は悪心）消失は、2 値尺度（0＝あり、1＝なし）で評価した。副次評価項目（光過敏、音過敏及び悪心の消失）も同様に 2 値尺度（「あり」又は「なし」）で評価した。

	〈安全性評価項目〉 有害事象、重篤な有害事象、臨床検査（DILI を含む）、バイタルサイン、身体的検査、心電図検査及び S-STS の結果を評価した。
主要評価項目	〈有効性〉 以下の co-primary endpoint を用いた。 ・投与 2 時間後の疼痛消失 ・投与 2 時間後の片頭痛に関連する MBS 消失
副次評価項目	〈有効性〉階層的検定の実施順に記載する。 1. 投与 2 時間後の光過敏消失：ベースライン時に光過敏が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に光過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 2. 投与 2 時間後の音過敏消失：ベースライン時に音過敏が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に音過敏が消失していた治験参加者数により評価した。 3. 投与 2 時間後の疼痛軽減：ベースライン時の疼痛強度が中等度又は重度で、投与 2 時間後の疼痛強度がなし又は軽度であった治験参加者数により評価した。 4. 投与 2 時間後の悪心消失：ベースライン時に悪心が認められた治験参加者のうち、投与 2 時間後に悪心が消失していた治験参加者数により評価した。 5. レスキュー薬を必要とする確率：投与後 24 時間以内にレスキュー薬を使用した治験参加者数により評価した。 6. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 7. 投与 2～24 時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 8. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失：評価期間を通して片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 9. 投与 2～48 時間後の持続的な疼痛軽減：評価期間を通してレスキュー薬の使用がなく、中等度又は重度の片頭痛が発現しなかった治験参加者数により評価した。 10. 投与 2～48 時間後の疼痛再発：投与 2 時間後に疼痛が消失していた治験参加者のうち、投与後 48 時間以内に片頭痛（4 段階評価で 1、2 又は 3）が発現した治験参加者数により評価した。 11. 投与 2 時間後の正常な日常生活能力：投与 2 時間後に Functional Disability Scale で「正常」であった治験参加者の数により評価した。
解析方法	有効性の主要評価項目及び副次評価項目は、mITT 有効性解析対象集団を用いて解析した。mITT 有効性解析対象集団は、無作為化された治験参加者のうち、1 回のみ無作為化され、治験薬を服用し、ベースライン時に中等度から重度の片頭痛が認められ、ベースライン後の有効性データが少なくとも 1 回得られた治験参加者で構成された［1084 例（リメゲパント群：543 例、プラセボ群：541 例）］。

	Co-primary endpoint である投与 2 時間後の疼痛消失及び投与 2 時間後の MBS 消失の両方についてリメゲパントのプラセボに対する優越性を両側有意水準 0.05 で検定した。両評価項目ともに片頭痛予防薬の安定投与の有無（「あり」又は「なし」）で層別化した CMH 検定を用いて評価した。主要解析では、投与 2 時間後のデータが欠測している治験参加者及び投与 2 時間後以前にレスキュー薬を服用した治験参加者は non-responder とした。Co-primary endpoint の結果がいずれも有意である場合、階層的なゲートキーピング法（各階層において有意水準 0.05 で検定）を用いて、以下の副次評価項目に記載した順序で検定し、評価することとした。当該階層での検定結果が有意でない場合、検定順序内のそれ以降の評価項目の検定は記述のみを目的として p 値を示し、それらの結果からは結論を導かないこととした。

〈結果〉

合計 1095 例が治験薬を服用し、mITT 解析集団は 1084 例（リメゲパント 75mg 群 543 例、プラセボ群 541 例）であった。mITT 解析対象集団の年齢の中央値は 41.4 歳であり、85.5%が女性で、79.4%が白人であった。

主要評価項目

Co-primary endpoint である投与 2 時間後の疼痛消失及び投与 2 時間後の MBS 消失について、投与 2 時間後の疼痛消失に対するリメゲパントの共通リスク差は、4.91%［リメゲパント群 104 例（19.2%）対プラセボ群 77 例（14.2%）、p＝0.0298］であり、投与 2 時間後の MBS 消失に対するリメゲパントの共通リスク差は 8.90%［リメゲパント群 199 例（36.6%）対プラセボ群 150 例（27.7%）、p＝0.0016］であり、いずれもリメゲパント群においてプラセボ群と比較して統計的に有意な有効性が認められた。

		本剤 75mg 群（543 例）[a]	プラセボ群（541 例）[a]
投与 2 時間後の頭痛消失	達成割合（%）	19.2（104/543）	14.2（77/541）
	差（%）（95%CI）[b]	4.91（0.5, 9.3）	
	p 値[c]	0.0298	
投与 2 時間後の MBS 消失	達成割合（%）	36.6（199/543）	27.7（150/541）
	差（%）（95%CI）[b]	8.90（3.4, 14.4）	
	p 値[c]	0.0016	

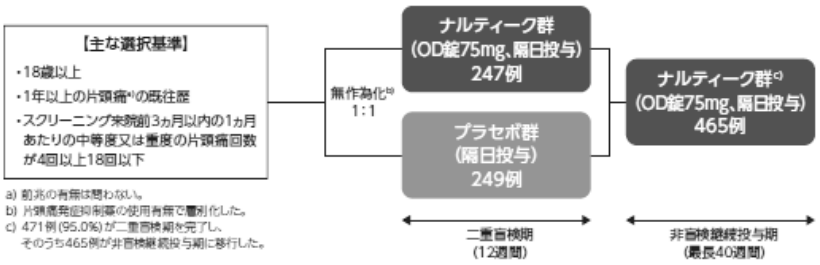
a）mITT 有効性解析対象集団
b）片頭痛予防薬の使用有無で層別化した CMH の重みを用いた推定
c）片頭痛予防薬の使用の有無で層別した CMH 検定による群間比較結果、有意水準（両側）5%。2 つの主要評価項目について同時に本薬のプラセボに対する優越性が示された場合に本試験の主要な目的を達成したと判断することとされた。

副次評価項目
投与 2 時間後の光過敏消失、投与 2 時間後の音過敏消失及び投与 2 時間後の疼痛軽減について統計的に有意な有効性が認められた。投与 2 時間後の悪心消失については、統計的有意差は認められなかった。規定した階層的ゲートキーピング法に従って以降の副次評価項目では正式な仮説検定を実施しなかったが、11 項目の副次評価項目すべてでリメゲパント群においてプラセボ群に対して数値的に優れた有効性が認められ、リメゲパントの有効性を支持する結果であった。投与 2～48 時間後の持続的な疼痛消失及びび投与 2～48 時間後の持続的な疼痛軽減が認められ、持続的な有効性を支持する結果が得られた。

安全性
本治験では、死亡は報告されず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。治験薬と関連のない重篤な有害事象は治験期間中に 3 例（0.3%）に認められた。その内訳は、プラセボ群（投与後）の 1 例での大腸炎、リメゲパント群（無作為化後の治験薬投与前）の 1 例での急性呼吸不全及びリメゲパント群（無作為化後の治験薬投与前）の 1 例での肺塞栓症であった。これらの 3 件の事象はいずれも消失した。
治験薬投与例で治験中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、治験薬と関連がなく、処置を行うことなく消失した。
治験薬投与例での治験期間中の有害事象は、リメゲパント群で 69 例（12.6%）、プラセボ群で 59 例（10.7%）に認められた。治験薬投与例での治験期間中の主な有害事象（いずれかの投与群で 1%以上に発現）は悪心であった。悪心は、リメゲパント群で 5 例（0.9%）、プラセボ群で 6 例（1.1%）に認められた。治験薬投与例での治験期間中の重度の有害事象は、リメゲパント群で 2 例（0.4%）、プラセボ群で 3 例（0.5%）に認められた。
治験期間中の治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント群で 37 例（6.8%）、プラセボ群で 29 例（5.3%）に認められた。治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1.0%以上）は悪心［リメゲパント群 4 例（0.7%）、プラセボ群 6 例（1.1%）］であった。
臨床検査値異常に臨床的に意味のある所見は認められなかった。リメゲパントの肝臓に関連する安全性プロファイルはプラセボと同様であった。心電図検査又は S-STS の結果に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

①国内第Ⅲ相試験（BHV3000-309/4951021 試験）[22)]

目的	日本人患者を対象に片頭痛の予防療法を目的としてリメゲパント 75mg ODT を EOD 投与したときの安全性及び有効性を検討する
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	片頭痛患者 496 例
主な登録基準	ICHD 第 3 版[5)] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無は問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する 18 歳以上の男性及び女性 ・片頭痛の発症年齢が 50 歳未満 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に 4～72 時間 ・スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛発作回数が 4～18 回（治験参加者の報告による）
主な除外基準	脳幹性前兆を伴う片頭痛（脳底型片頭痛）、片麻痺性片頭痛又は網膜片頭痛の既往歴を有すること、スクリーニング来院前 3 ヵ月間のいずれかの月で 1 ヵ月あたりの頭痛発現日数（片頭痛であるかどうかは問わない）が 19 日以上
試験方法	治験参加者をリメゲパント群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。無作為割り付けは、片頭痛予防薬の使用有無で層別化した。 ベースライン来院では、本治験への継続参加の適格性を評価した上で、無作為割り付けし、治験薬を交付した。盲検化治験薬の ODT（リメゲパント 75mg 又はプラセボ）1 錠を EOD 投与することとした。DBT 期間中に片頭痛が発現した場合は、必要であれば各自の標準治療薬を使用できることとし、治験薬の投与はスケジュールどおり（規定投与日のみ）継続することとし た。12 週間の DBT 期間完了後、臨床検査の結果が許容可能な範囲内である治験参加者は、40 週間の OLE 期間に移行した。OLE 期間中は、リメゲパント 75mg 1 錠を EOD 投与することとした。リメゲパントの規定投与日以外の日に片頭痛が発現した場合には、片頭痛に対する処置として当該日にリメゲパント 75mg 1 錠を服用できることとした。したがって、治験参加者は OLE 期間中にリメゲパント 75mg ODT を 1 日最大 1 錠、最長 40 週間服用可能であった。  治験参加者は片頭痛の有無、片頭痛の疼痛の特徴及び随伴症状並びに片頭痛の急性期治療薬の使用について電子日誌に記録することとした。また、治験参加者は服用したレスキュー薬を紙媒体の日誌に記録し、妊娠可能な女性は月経期間に関する情報を紙媒体の記録表に記録することとし

	た。特定の来院では、片頭痛患者の生活の質に関する質問票（MSQoL：Migraine Specific Quality of Life Questionnaire） Version 2.1、片頭痛障害評価（MIDAS：migraine disability assessment）、EuroQol 5-dimensions 5-levels（EQ-5D-5L）及びC-SSRSによる評価を実施した。
主要評価項目	〈有効性〉 DBT期間の最後の4週間（Week 9～Week 12）での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量
副次評価項目	〈有効性〉 1. DBT期間の最後の4週間（Week 9～Week 12）での1ヵ月あたりの疼痛強度が中等度又は重度の片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少した治験参加者の割合 2. DBT期間全体（Week 1～Week 12）での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 3. DBT期間の最初の4週間（Week 1～Week 4）での1ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 4. DBT期間の最後の4週間（Week 9～Week 12）での特定の片頭痛急性期治療薬の 1 ヵ月あたりの平均使用日数（特定の片頭痛急性期治療薬とは、トリプタン系薬剤及びエルゴタミンを指す） 5. DBT期間のWeek 12でのMSQoL v2.1の日常役割機能の制限スコアのベースラインからの平均変化量 6. DBT期間のWeek 12でのMIDASの総スコアのベースラインからの平均変化量 7. DBT期間のWeek12でのEQ-5D-5L visual analogue scale（VAS：視覚的評価スケール）スコアのベースラインからの平均変化量 〈安全性〉 DBT期間及びOLE期間中に治験薬投与時の有害事象（重症度別）、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及びグレード3～4の臨床検査値異常が認められた治験参加者の数及び割合
探索的評価項目	〈有効性〉 1. DBT 期間の各月及び全期間に対する、疼痛強度ごと（全体、中等度又は重度）の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 2. DBT 期間の各月及び全期間に対する、疼痛強度ごと（全体、中等度又は重度）の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少、75%以上減少及び100%減少した治験参加者の割合 3. DBT期間最初の4週間の1週間あたりの疼痛強度ごと（全体、中等度又は重度）の片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 4. OLE 期間の各月及び全期間に対する、疼痛強度ごと（全体、中等度又は重度）の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの平均変化量 5. OLE 期間の各月及び全期間に対する、疼痛強度ごと（全体、中等度又は重度）の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数がベースラインから 50%以上減少、75%以上減少及び100%減少した治験参加者の割合

	6. DBT 期間の各月及び全体での特定の片頭痛急性期治療薬の 1 ヵ月あたりの平均使用日数及び片頭痛の急性期治療薬の 1 ヵ月あたりの平均使用日数（片頭痛の急性期治療薬とは、トリプタン系薬剤、エルゴタミン及びその他の頭痛や前兆の治療に使用される薬剤を指す） 7. OLE 期間の各月及び全体での 1 ヵ月あたりの特定の片頭痛急性期治療薬の平均使用日数及び 1 ヵ月あたりの片頭痛の急性期治療薬の平均使用日数 8. DBT 期間及び OLE 期間の MSQoL ドメインスコア（日常役割機能の制限、日常役割機能の妨害、及び感情的機能）、MIDAS スコア（合計、アブセンティーイズム、プレゼンティーイズム）、EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインからの経時的平均変化量
解析方法	主要評価項目は、DBT 片頭痛解析対象集団を対象として、反復測定線形混合効果モデルを使用して評価した。従属変数として 1 ヵ月あたりの片頭痛日数のベースラインからの変化量、共変量としてベースライン[観察期間（OP：observation period）]の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数、固定効果として投与群、無作為化時の片頭痛予防薬の安定投与の有無、月及び月と投与群の交互作用とした。月は 4 週間単位とし、Month 1（Week 1～Week 4）、Month 2（Week 5～Week 8）、Month 3（Week 9～Week 12）と定義した。1 ヵ月あたりの片頭痛日数は、片頭痛データの欠測がある日を考慮し、28 日間に比例換算した。DBT 期最後の 4 週間（Month 3）について、群間差の推定値（リメゲパントープラセボ）、標準誤差（SE）、95%CI 及び p 値を報告した。反復測定誤差構造は投与群間で一定であると仮定し、最初は無構造とした。モデルが収束しない場合もしくは適合しない場合、heterogeneous Toeplitz、分散が不均一の 1 次自己回帰誤差構造、等分散の 1 次自己回帰誤差構造の順で誤差構造を選択することとした。Huber-White ロバスト「サンドイッチ」推定量を SE の推定に使用した。 第 1 種の過誤は、階層的なゲートキーピング法を用いて制御した。まず、主要評価項目を両側有意水準 0.05 で検定した。主要評価項目が有意であった場合は副次評価項目 1～7 の検定を順に実施し、最初に有意差が認められなかった評価項目で正式な仮説検定を終了し、以降の評価項目では名目上の p 値を記述目的のみで示した。 主要評価項目の感度分析として、1～3 ヵ月の欠測データをプラセボ群に基づく多重補完法［jump to reference（J2R）］を用いて補完の上、主解析と同じモデルを使用した解析を実施した。また、tipping point analysis も実施した。

〈結果〉
DBT 片頭痛解析対象集団は 484 例（リメゲパント 75mg 群 240 例、プラセボ群 244 例）であった。DBT 片頭痛解析対象集団の年齢の中央値は 45.0 歳であり、90.1%が女性であった。

主要評価項目
DBT 期間の最後の 4 週間（Week 9～Week 12）での 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の OP からの平均変化量について、リメゲパント 75mg 群とプラセボ群との群間差は-1.1 日（95%CI:-1.73 日, -0.38 日、p＝0.0021）であり、EOD 投与されたリメゲパント 75mg の片頭痛予防におけるプラセボに対する優越性が示された。

	本剤 75mg 群（240 例）[a]	プラセボ群（244 例）[a]	群間差
観察期間の平均片頭痛日数（標準偏差）	9.26（3.084）	9.04（3.142）	
1 ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量（最小二乗平均）（95%CI）[b]	-2.4（-2.93, -1.96）	-1.4（-1.87, -0.91）	-1.1（-1.73, -0.38）
p 値			0.0021

a）二重盲検投与片頭痛解析対象集団
b）反復測定線形混合効果モデルを使用して評価した。共変量として観察期間の 1 ヵ月あたりの片頭痛日数、固定効果として投与群、無作為化時の片頭痛予防薬の使用、月及び月－投与群の交互作用とした。

副次評価項目
階層的ゲートキーピング法において主要評価項目の次に検定する規定であった DBT 期間の最後の 4 週間（Week 9～Week 12）での 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛日数が OP から 50%以上減少した治験参加者の割合は、リメゲパント 75mg 群（41.7%）の方がプラセボ群（34.4%）よりも数値的に高値であったが、統計的な有意差は認められなかった（p＝0.0989）。階層的なゲートキーピング法に従い、残りの副次評価項目については正式な仮説検定を実施しなかったが、リメゲパント 75mg 群のプラセボ群に対する有効性が一貫して各副次評価項目において認められ、主要評価項目の結果を支持するものであった。

探索的評価項目
・疼痛強度ごとの 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の変化
DBT 期間における、DBT 片頭痛解析対象集団での各月の疼痛強度を問わない片頭痛日数及び中等度又は重度の片頭痛日数の OP からの平均変化量は、いずれもリメゲパント 75mg 群で一貫してプラセボ群に対して数値的に優れた有効性が認められた。
各月の 1 ヵ月あたりの疼痛強度を問わない片頭痛日数は OP から OLE 期間の Month 10（Week 48～Week 52）まで一貫して減少しており、この結果は 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛日数でも同様であった。OLE 期間を通じた 1 ヵ月あたりの片頭痛日数の OP からの変化量の平均値（SD）は、疼痛強度を問わない片頭痛では-4.53（3.476）日、中等度又は重度の片頭痛では-3.64（2.655）日であった。

・疼痛強度ごとの1ヵ月あたりの片頭痛日数が減少した治験参加者の割合

DBT 期間における、DBT 片頭痛解析対象集団での 1 ヵ月あたりの疼痛強度を問わない片頭痛日数が減少した治験参加者（50%以上減少、75%以上減少及び 100%減少）の割合は、すべてのカテゴリにおいて、リメゲパント 75mg 群の各月で一貫してプラセボ群と比較して数値的に高かった。中等度又は重度の片頭痛日数が減少した治験参加者の割合でも同様であった。

安全性

・DBT 期間

有害事象はリメゲパント群で 135 例（54.7%）、プラセボ群で 102 例（41.0%）に報告された。有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象はリメゲパント群で 2 例（0.8%）、プラセボ群で 1 例（0.4%）に報告された。リメゲパント群で報告された重篤な有害事象は、急性膵炎及びコロナウイルス性疾患 2019（COVID-19）（各 1 例）であった。プラセボ群で報告された重篤な有害事象は虫垂炎であった。いずれも治験薬と関連なしと判断された。

重度の有害事象である急性膵炎がリメゲパント群の 1 例（0.4%）に報告され、治験薬と関連なしと判断された。プラセボ群では、重度の有害事象は報告されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はリメゲパント群で 4 例（1.6%）、プラセボ群で 2 例（0.8%）に報告された。複数例に発現した事象はなかった。治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象がプラセボ群で 1 例（0.4%）に報告され、報告された事象は肝機能異常であった。

治験薬と関連のある有害事象は、リメゲパント群で 24 例（9.7%）、プラセボ群で 11 例（4.4%）に報告された。治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、便秘（リメゲパント群 1.6%、プラセボ群 0.4%）であった。

・OLE 期間

有害事象は 337 例（73.6%）で報告された。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。

リメゲパント投与時に重篤な有害事象は 4 例（0.9%）に報告された。報告された重篤な有害事象は、便秘、肝機能異常、コロナウイルス感染及び結節性変形性関節症（各 1 例）であった。便秘と肝機能異常は治験薬と関連ありと判断されたが、重篤な有害事象はいずれも回復／消失した。

重度の有害事象は 3 例（0.7%）に報告された。重度の有害事象の内訳は便秘、コロナウイルス感染、妊娠（各 0.2%）であった。

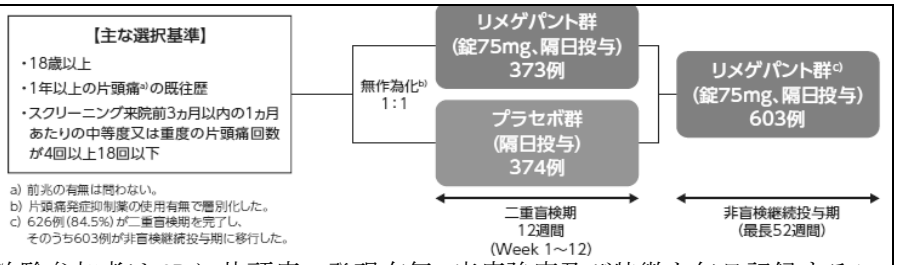
有害事象による治験薬の投与中止は 6 例（1.3%）に報告された。投与中止に至った有害事象の内訳は、ALT 増加及び妊娠（各 2 例、0.4%）並びに AST 増加、肝機能異常、多形紅斑お及び発疹（各 1 例、0.2%）であった。治験薬の投与中止に至った肝臓関連有害事象は 3 例（0.7%）に報告された。

リメゲパントと関連のある有害事象は 46 例（10.0%）に報告された。リメゲパントと関連のある主な有害事象（全体の発現割合が 1%以上）は便秘（2.0%）及び ALT 増加（1.5%）であった。

本治験で、死亡は報告されなかった。

②海外第Ⅱ／Ⅲ相試験（BHV3000-305 試験）（外国人データ）[23)]

目的	片頭痛の予防療法でのリメゲパント 75mg を EOD 投与したときの有効性及び安全性を評価する
試験デザイン	第Ⅱ／Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	片頭痛患者 747 例
主な登録基準	ICHD 第 3 版[5)] に基づく診断により、1 年以上の片頭痛（前兆の有無を問わない）の既往歴を有し、以下の基準に合致する 18 歳以上の男性又は女性 ・片頭痛の発症年齢が 50 歳未満 ・片頭痛発作の平均持続時間が未治療の場合に 4～72 時間 ・スクリーニング来院前 3 ヵ月以内の 1 ヵ月あたりの中等度又は重度の片頭痛発作回数が 4～18 回 ・OP の片頭痛日数が 6 日以上 ・OP の頭痛日数が 18 日以下 ・片頭痛発作と緊張型／群発頭痛の区別が可能であること ・片頭痛予防薬を投与中の者は、OP 前の少なくとも 3 ヵ月（12 週）間に用量が一定、かつ治験期間をとおして用量変更がないと予測される場合、引き続き投与可能とした。 ・トリプタン系薬剤の使用が禁忌の者は、他のすべての組み入れ基準に合致する場合に組み入れ可能とした。
主な除外基準	スクリーニング来院前の 3 ヵ月間のいずれかの時点で脳底動脈型片頭痛又は片麻痺性片頭痛及び 1 ヵ月あたり 19 日以上の頭痛（片頭痛又は非片頭痛）既往歴を有する
試験方法	OP 終了後に適格と判断された治験参加者は、無作為に割り付けられ、12 週間の DBT 期間（Week 1～Week 12）を開始した。DBT 期間では、治験参加者は盲検下で治験薬（リメゲパント 75mg 又はプラセボ）1 錠を EOD で服用することとした。DBT 期間に片頭痛が発現した場合は、必要に応じて標準治療薬による片頭痛の治療を可能とし、治験薬の服用は通常のスケジュールで（規定投与日のみ）継続することとした。12 週間の DBT 期間終了後に、引き続き組み入れ基準を満たし臨床検査の結果が治験実施計画書の許容範囲内である治験参加者は 52 週間の OLE 期間（Week 13～Week 64）に移行した。OLE 期間では、治験参加者はリメゲパント 75mg 1 錠を EOD で服用することとした。リメゲパントの規定投与日以外の日に片頭痛が発現した場合、当該日にリメゲパント 75mg 1 錠を片頭痛の治療に服用可能とした。したがって、治験参加者は 52 週間の OLE 期間にリメゲパント 75mg を 1 日あたり最大 1 錠服用可能であった。OLE 期間の完了後に投与終了後（EOT：end of treatment）来院を設定した。EOT 来院の 2 週間後及び 8 週間後に安全性追跡調査来院を実施し、肝機能検査値を評価した。DBT 期間を完了しなかった場合、OLE 期間に移行しなかった場合、あるいは OLE 期間を完了しなかった場合は、早期中止後に EOT 来院、その 2 週間後及び 8 週間後の安全性追跡調査来院を実施することとした。

	 治験参加者は OP に片頭痛の発現有無、疼痛強度及び特徴を毎日記録することとした。
主要評価項目	〈有効性〉 DBT 期間の最後の 4 週（Week 9～Week 12）における 1 ヵ月あたりの平均片頭痛日数の OP からの変化量
副次評価項目	〈有効性〉 1. DBT 期間の最後の 4 週（Week 9～Week 12）での中等度又は重度の片頭痛の 1 ヵ月あたりの平均日数が OP から 50%以上減少した治験参加者数及び割合 2. 全 DBT 期間（Week 1～Week 12）における 1 ヵ月あたりの平均片頭痛日数のベースラインからの変化量 3. DBT 期間の最後の 4 週（Week 9～Week 12）での 1 ヵ月あたりのレスキュー薬の平均投与日数 4. DBT 期間の最初の 4 週（Week 1～Week 4）での平均片頭痛日数の OP からの変化量 5. DBT 期間の Week 12 における MSQoL の役割機能制限ドメインスコアのベースラインからの変化量 6. DBT 期間の Week 12 における MIDAS 合計スコアのベースラインからの変化量 〈安全性〉 有害事象報告書の医学的レビュー並びにバイタルサイン測定、身体測定、心電図検査、身体的検査、臨床検査、DILI、妊娠検査及び S-STS の結果に基づき安全性を評価した。
解析方法	評価可能な mITT 集団は、組み入れられた治験参加者のうち、1 回のみ無作為化され、二重盲検下で治験薬（リメゲパント又はプラセボ）を少なくとも 1 回服用し、OP 及び DBT 期間の 1 ヵ月（4 週）以上で有効性の電子日誌データが 14 日以上（連続している必要はない）得られた者とした。 階層的検定を用いることにより第 1 種の過誤を制御した。主要評価項目の有意差は有意水準 0.05 で評価した。主要評価項目の結果が有意である場合、副次評価項目に示した順序で、階層的にそれぞれ有意水準 0.05 で検定した。したがって、副次評価項目は、階層内で先行する副次評価項目の結果が有意と判定された場合のみ検定し、有意な結果が得られなかった副次評価項目については、記述目的で p 値を示した。 主要評価項目の主解析では GLMEM を用いた。このモデルでは、1 ヵ月あたりの総片頭痛日数の OP からの変化量を従属変数とし、治験参加者を変量効果、OP の 1 ヵ月あたりの総片頭痛日数を共変量とし、投与群、無作為割り付け時点の片頭痛予防薬の使用状況、DBT 期間の月（Month 1～Month 3）及び月と投与群の交互作用を固定効果とした。

	主要評価項目の感度分析では主解析と同じGLMEMを使用したが、Month 1～Month 3 の欠測データの補完にはプラセボに基づく多重補完法［jump to reference（J2R）］を用いた。

〈結果〉
DBT期間に合計741例が治験薬を服用し、評価可能なmITT解析対象集団は695例（リメゲパント75mg群348例、プラセボ群347例）であった。評価可能なmITT解析対象集団の年齢の中央値は40.0歳であり、83.0%が女性であり、81.2%が白人であった。

主要評価項目
DBT期間の最後の4週間（Week 9～Week 12）における1ヵ月あたりの平均片頭痛日数のOPからの変化量について、リメゲパント75mg群とプラセボ群との群間差は-0.8日（リメゲパント群-4.3日、プラセボ群-3.5日、p＝0.0099）であり、リメゲパント75mg EODの片頭痛予防におけるプラセボに対する優越性が示された。

	本剤75mg群（348例）[a]	プラセボ群（347例）[a]	群間差
観察期間の平均片頭痛日数（標準偏差）	10.3（3.18）	9.9（2.98）	
1ヵ月あたりの平均片頭痛日数の観察期間からの変化量（最小二乗平均）（95%CI）[b]	-4.3（-4.83, -3.87）	-3.5（-4.00, -3.04）	-0.8（-1.46, -0.20）
p値			0.0099

a）評価可能なmITT集団
b）一般化線形混合効果モデルを使用して評価した。共変量として観察期間の1ヵ月あたりの片頭痛日数、変量効果として患者、固定効果として投与群、無作為化時の片頭痛予防薬の使用、月及び月－投与群の交互作用とした。

副次評価項目
12週間のDBT期間全体での1ヵ月あたりの片頭痛日数の変化量についても、プラセボに対して統計的に有意な優越性が示され（p＝0.0017）、主要評価項目と一貫した結果が得られた。また、DBT期間の最後の4週間での1ヵ月あたりの中等度又は重度の平均片頭痛日数が50%以上減少した治験参加者の割合もリメゲパント75mg群はプラセボ群と比較して有意に高かった（p＝0.0438）。3項目めのDBT期の最後の4週間（Week 9～12）における1ヵ月あたりのレスキュー薬の平均使用日数で有意差が認められなかったため（p>0.05、GLMEM）、規定した階層的ゲートキーピング法に従い、残りの副次評価項目については正式な仮説検定は行わなかった。

投与が継続された治験参加者では経時的な効果減弱は認められず、最初の12週間の経過後も総片頭痛日数は低く維持された。これらの結果は、DBT期間を通して実証された予防効果が12週以降も長期にわたって持続することを支持するものである。
OLE期間において、リメゲパントの投与を受けた評価可能なmITT集団の治験参加者の1ヵ月あたりの総片頭痛日数のOPからの平均変化量は、経時的に効果が消失する傾向は認められず、治療効果は最初の12週間を超えて持続し、OLE期間においても維持されていた。1ヵ月あたりの中等度又は重度片頭痛日数のOPからの平均変化量を指標とした評価でも同様に効果の持続性が認められた。

DBT 期間中の安全性

死亡例は報告されず、重篤な有害事象はリメゲパント群で 3 例（0.8%）、プラセボ群で 4 例（1.1%）に報告された。リメゲパント群における重篤な有害事象は悪性黒色腫、胃腸炎及び自殺企図（各 1 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はリメゲパント群で7例(1.9%)、プラセボ群で4例(1.1%)の合計 11 例に報告された。複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

有害事象が少なくとも 1 件報告された治験参加者の割合はリメゲパント群（35.9%）とプラセボ群（35.8%）で均衡が取れていた。有害事象の大部分は軽度であった。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（発現割合が 2%以上）は、上咽頭炎（リメゲパント群 3.5%、プラセボ群 2.4%）、尿路感染（リメゲパント群 2.4%、プラセボ群 2.2%）、上気道感染（リメゲパント群 2.2%、プラセボ群 2.7%）、副鼻腔炎（リメゲパント群 1.1%、プラセボ群 3.0%）及び悪心（リメゲパント群 2.7%、プラセボ群 0.8%）であった。

治験薬と関連のある有害事象はリメゲパント群で 40 例（10.8%）、プラセボ群で 32 例（8.6%）に報告された。治験薬と関連のある主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）は、悪心［リメゲパント群 5 例（1.4%）、プラセボ群 3 例（0.8%）］及びうつ病［リメゲパント群 4 例（1.1%）、プラセボ群 2 例（0.5%）］であった。

DBT 又は OLE 期間の安全性

死亡は 2 例に報告され、いずれも OLE 期間に認められた。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象は 16 例（2.4%）に 21 件報告された。複数例に認められた重篤な有害事象は憩室炎（2 例）のみであった。重篤な有害事象はすべて治験薬と関連なしと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 23 例（3.4%）に報告された。複数例に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、不安（3 例）並びに双極 2 型障害、うつ病、悪心及び ALT 増加（各 2 例）であった。

有害事象が少なくとも 1 件報告された治験参加者は 370 例（55.1%）であった。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象（発現割合が 2%以上）は、上気道感染（7.6%）、上咽頭炎（7.2%）、背部痛（4.5%）、尿路感染（4.0%）、インフルエンザ（3.7%）、副鼻腔炎（3.3%）、関節痛（2.8%）及び悪心（2.4%）であった。有害事象の大部分は軽度であり、重度の有害事象が少なくとも 1 件報告された治験参加者は 21 例（3.1%）のみであった。

治験薬と関連のある有害事象は 115 例（17.1%）に報告された。治験薬と関連のある主な有害事象（発現割合が 1%以上）は、悪心（1.3%）、便秘（1.2%）並びに ALT 増加、AST 増加及び上気道感染（各 1.0%）であった。

薬物乱用頭痛の有害事象は報告されなかった。心血管系有害事象は 1 件（心筋梗塞）報告された（重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象としても報告された）。

薬物乱用の可能性のある有害事象は 35 例（5.2%）に報告された。薬物乱用の可能性のある有害事象の大部分は軽度であり、重度の事象は 1 件（薬物乱用）のみであった。薬物乱用の可能性のある主な有害事象は、うつ病（7 例）及び疲労（6 例）であった。

自殺関連有害事象は 2 件（自殺企図及び自殺念慮）報告された。

2）安全性試験

（「Ｖ－5.（4）1）有効性検証試験、〈片頭痛発作の発症抑制〉①、②」の項参照）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

CGRP 受容体拮抗薬

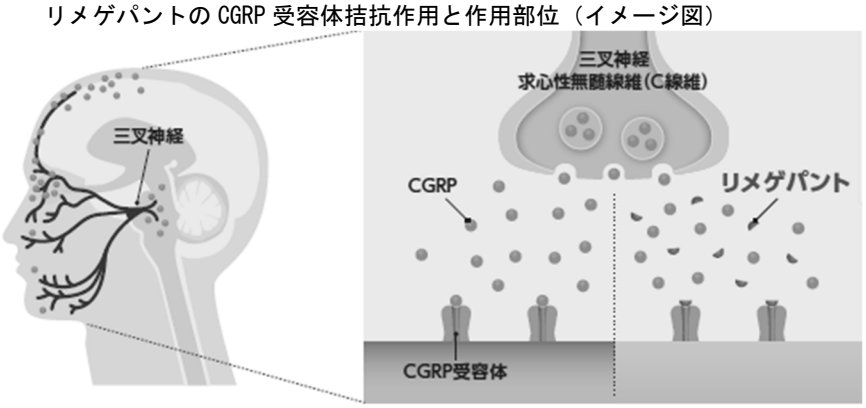
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

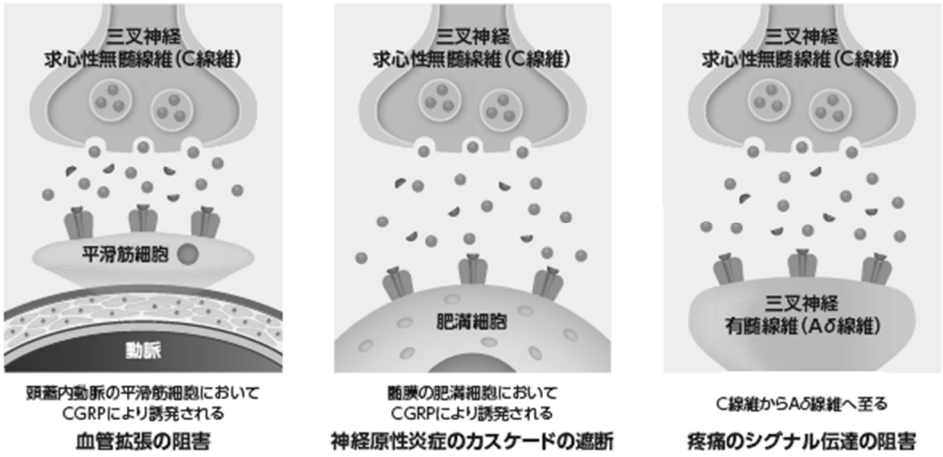
(1) 作用部位・作用機序[1、2、24)]

リメゲパントは経口投与可能な CGRP 受容体拮抗剤であり、片頭痛の病態生理に関与すると考えられる CGRP の作用を抑制する。

リメゲパントの CGRP 受容体拮抗作用と作用部位（イメージ図）



リメゲパントの CGRP 受容体結合によって引き起こされる作用



(2) 薬効を裏付ける試験成績

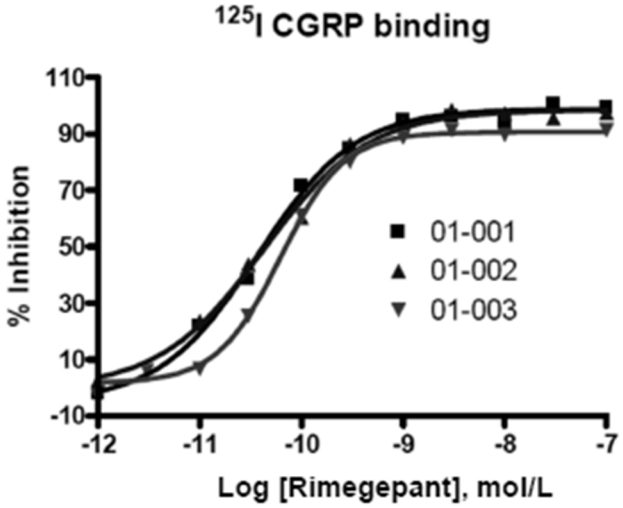
ヒトカルシトニン遺伝子関連ペプチド（hCGRP）受容体に関する *in vitro* での検討には、クローン化された hCGRP 受容体と同一の受容体を内因的に発現するヒト神経芽細胞腫である内因性 CGRP 受容体を発現するヒト神経芽細胞腫由来細胞（SK-N-MC）細胞又はその細胞膜を使用した。

1) CGRP 受容体への競合的結合（*in vitro*）[25)]

放射性標識したヒトαカルシトニン遺伝子関連ペプチド（hαCGRP）（[^{125}I]hCGRP）の hCGRP 受容体への結合に対するリメゲパントの阻害能について検討した。異なる 3 ロット（01-001、01-002 及び 01-003）のリメゲパント（0.001～100nmol/L）を用いて、SK-N-MC 細胞膜の hCGRP 受容体への[^{125}I]hCGRP の結合に対する阻害能を標識リガンド競合アッセイにより評価した。受容体に結合した放射能はガンマシンチレーションカウンターを用いて測定した。1μmol/L のヒトβカルシトニン遺伝子関連ペプチド（hβCGRP）の存在下での結合を非特異的結合とし、放射性リガンドの結合を 50%阻害する濃度を IC_{50} と定義した。

いずれのロットのリメゲパントも SK-N-MC 細胞膜の hCGRP 受容体に対する[^{125}I]hCGRP 結合を濃度依存的に阻害し、IC_{50} に明確なロット間差は認められなかった（図 1）。各ロットを合算した平均阻害薬の解離定数（間接）（K_i）は 32.9±11.6pmol/L であった。

図 1 hCGRP の hCGRP 受容体への結合に対するリメゲパントの阻害能



2) CGRP と CGRP 受容体の結合に対する阻害様式（*in vitro*）[26)]

[^{125}I]hCGRP の飽和結合試験を実施して、スキャッチャード解析により CGRP と CGRP 受容体の結合に対するリメゲパントの阻害様式について検討した。SK-N-MC 細胞膜の hCGRP 受容体への[^{125}I]hCGRP の結合を、リメゲパントの非存在下（対照）又は存在下（15、30pmol/L）で[^{125}I]hCGRP の濃度を上昇させながら測定した。飽和結合データを Prism v.4.0 ソフトウェア（Graphpad）の one site binding equation を用いて解析し、見かけの平衡解離定数（K_d）及び結合部位の最大数（B_{max}）を推定して、リメゲパントによる[^{125}I]hCGRP の結合パラメータ（K_d、B_{max}）への影響を検討した。

リメゲパントは濃度依存的に[^{125}I]hCGRP 結合の K_d を増加（親和性を低下）させたが、B_{max} への影響は認められなかった（図 2、表 1）。このことから、リメゲパントは CGRP 受容体への結合に関して、[^{125}I]hCGRP と単純に競合していることが示された。

図 2 hCGRP の hCGRP 受容体への結合に対するリメゲパントの阻害様式

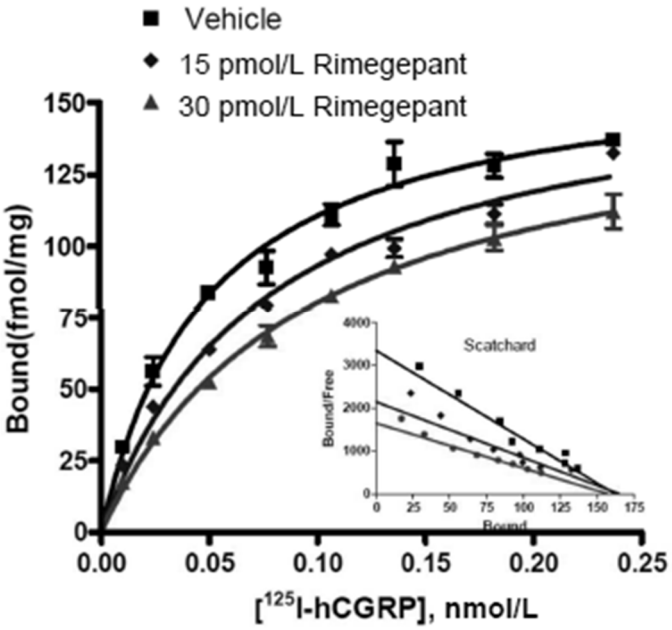


表 1 [^{125}I]hCGRP の hCGRP への結合の K_d 及び B_{max} に対するリメゲパントの影響

	溶媒対照	リメゲパント	
		15pmol/L	30pmol/L
K_d (pmol/L)	49.7±6.0	77.0±8.5	95.6±10.2
B_{max} (fmol/mg protein)	165.5±6.5	164.9±7.0	157.1±7.3

（平均値±標準偏差）

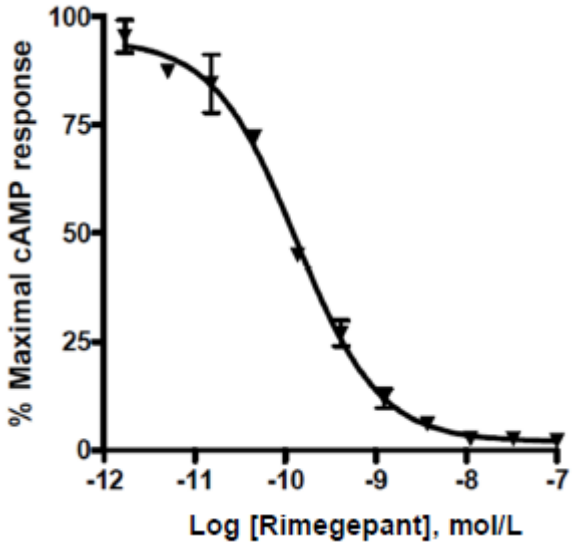
3）細胞（ヒト神経芽細胞腫 SK-N-MC 細胞）における CGRP 機能に対する阻害作用（*in vitro*）[27)]

CGRP 受容体は G タンパク質の Gαs クラスと共役している。この複合体に CGRP が結合することにより、アデニル酸シクラーゼの Gαs 依存性活性化を介してアデノシン 3’,5’-環状一リン酸塩（cAMP）が産生される。

SK-N-MC 細胞における CGRP 刺激による cAMP 産生に対する阻害能から、リメゲパントの hCGRP 受容体シグナル伝達阻害について検討した。SK-N-MC 細胞をリメゲパント（最大 100nmol/L）とともに 15 分間プレインキュベートした後、アゴニストとして hαCGRP（300pmol/L、50%効果濃度［EC_{50}］＝26.7±2.7pmol/L）を添加し、室温で 30 分間インキュベートし、cAMP 検出キット（CisBio international）を用いて産生量を求めた。IC_{50} は CGRP 刺激による cAMP 産生を 50%阻害する濃度と定義した。

SK-N-MC 細胞において、リメゲパントは CGRP で刺激した cAMP の産生を濃度依存的に阻害し（図 3）、IC_{50} は 140.8±12.0pmol/L であった。

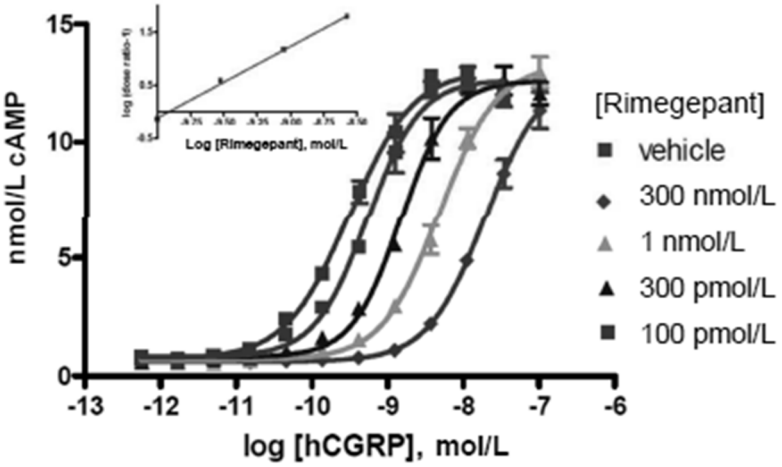
図 3 SK-N-MC 細胞における CGRP 刺激による cAMP 産生に対する阻害作用



次に、CGRP 単独及びリメゲパント（0.1～300nmol/L）を添加した CGRP 刺激による cAMP 産生から濃度反応性を評価し、Schild 解析を用いてリメゲパントの解離定数（K_b）を定量化することにより機能阻害のメカニズムについて検討した。リメゲパントの濃度を X 軸に、Y 軸には濃度比（リメゲパントを添加した CGRP の EC_{50}/CGRP 単独の EC_{50}）マイナス 1 をプロットし、X 軸及び Y 軸を対数変換して線形回帰させ、傾き（Schild 勾配）を求めた（競合的拮抗作用では Schild 勾配は 1 に近い値を示す）。

リメゲパント濃度の増加に伴い CGRP の濃度反応が右方向に平行にシフトしたことから、CGRP 刺激による cAMP 産生への影響は競合的拮抗作用であることが示された(図 4)。2 回の実験の Schild 勾配値は 1.18 及び 1.33 であり、いずれも単純な競合的拮抗薬で予想される 1 に近い値を示した。平均 K_b は 117.8±4.2pmol/L であった。

図 4 Schild 解析による解離定数の算出



4）カルシトニンファミリー受容体に対する選択性（*in vitro*）[28)]

CGRP 受容体はカルシトニン様受容体(CL:calcitonin-like receptor)、カルシトニン受容体(CT: calcitonin receptor）及び受容体活性修飾タンパク質（RAMP：receptor activity modifying protein）の組み合わせで構成されるカルシトニン受容体ファミリーに属する（表 2)。

アドレノメデュリン受容体（AM）及びアミリン受容体（AMY）に対する作用は[^{125}I]hCGRP を用いた hCGRP 受容体への競合的結合の検討（Ⅵ－2.（2）1）項）に準じた標識リガンド競合アッセイで、CT に対する作用は細胞における CGRP 機能の阻害作用の検討（Ⅵ－2.（2）3）項）に準じた cAMP 産生の阻害により評価した。AMY2 受容体に対する結合は、その生理学的関連性が明確ではないことから評価しなかった（表 2)。

表 2 カルシトニンファミリー受容体に対する選択性

受容体	試験系	IC_{50}（nmol/L）	K_i（nmol/L）[a]
CGRP（CL＋RAMP1）	Binding	0.054	0.033（1.0）[a]
CT	Functional	>10,000	>10,000（>100,000）
アドレノメデュリン 1(AM1:CL＋RAMP2)	Binding	>10,000	>10,000（>100,000）
アドレノメデュリン 2(AM2:CL＋RAMP3)	Binding	>3,000	>1,700（>50,000）
アミリン 1（AMY1：CT＋RAMP1）	Binding	2.28	2.15（65）
アミリン 2（AMY2：CT＋RAMP2）	NA	NA	NA
アミリン 3（AMY3：CT＋RAMP3）	Binding	1,700	1,600（49,000）

NA：評価せず　　(n＝2-3)
a：括弧内は CGRP 受容体に対する比

リメゲパントは評価した最高濃度である 10μmol/L まで AM1 及び CT に対する阻害活性を示さず、AM2 及び AMY3 への結合に対しては弱い阻害作用［IC_{50} はそれぞれ 3000nmol/L 超（K_i=1700nmol/L 超）及び 1700nmol/L（K_i=1600nmol/L)］を示した。AMY1 に対する阻害の IC_{50} は 2.28nmol/L（K_i=2.15nmol/L）であった（表 2)。

5）種特異性（*in vitro*）[29)]

マウス、ラット、イヌ、コモンマーモセット及びカニクイザル並びにウサギの CGRP 受容体への[^{125}I]hCGRP の結合に対するリメゲパントの阻害能について、[^{125}I]hCGRP を用いた hCGRP 受容体への競合的結合の検討（Ⅵ－2.（2）1）項）に準じた方法で評価した。

コモンマーモセット及びカニクイザルの CGRP 受容体と[^{125}I]hCGRP の結合に対するリメゲパントの K_i はそれぞれ 92.1 及び 59.8pmol/L と、ヒト（K_i=32.9pmol/L）と同程度の効力で阻害した。一方、マウス（K_i=104,000pmol/L)、ラット（K_i=209,000pmol/L)、イヌ（K_i=43,300pmol/L）及びウサギ（IC_{50}=38,100pmol/L）の CGRP 受容体に対してはヒトよりも顕著に弱い作用を示した。

6）CGRP 受容体への競合的結合の反応速度論（*in vitro*）[30)]

リメゲパントの CGRP 受容体への競合的結合の反応速度論について、[^{125}I]hCGRP を用いた CGRP 受容体への競合的結合の検討（Ⅵ－2.（2）1）項）に準じた方法で[^{3}H]リメゲパントを用いて実施した。まず、[^{3}H]リメゲパントと CGRP 受容体の会合について検討するため、[^{3}H]リメゲパント（100pmol/L）と SK-N-MC 細胞膜（100μg）を緩衝液（3mL）中で 1.5 時間インキュベートし、濾過（反応停止）及び洗浄後に特異的結合を測定した。hβCGRP（1μmol/L）存在下での結合を非特異的結合と定義した。その後、CGRP 受容体からの[^{3}H]リメゲパントの解離について検討するために非標識のリメゲパント（1μmol/L）を添加した。

[^{3}H]リメゲパントの見かけの会合速度定数（K_{on}）は $1.0\times10^9 mol^{-1}\cdot L\cdot min^{-1}$、50%が会合する時間（$t_{1/2on}$）は 5.5min であり（図 5）、CGRP 受容体との会合は速やかに定常状態に達した。一方、見かけの解離速度定数（K_{off}）は $0.026min^{-1}$、50%が解離する時間（$t_{1/2off}$）は 27.1min と（図 6）、CGRP 受容体からの[^{3}H]リメゲパントの解離は比較的緩徐であった。K_{on} と K_{off} の比（K_{off}/K_{on}）から算出した解離定数（K_d）は 25.6pmol/L であった。

図 5 リメゲパントと hCGRP 受容体の会合の反応速度論

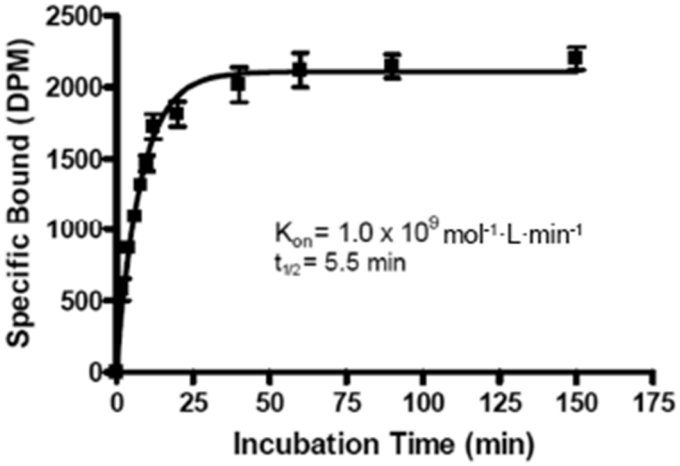
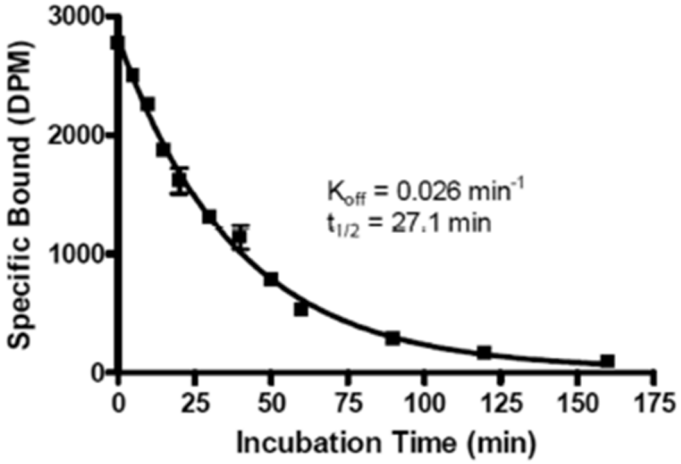
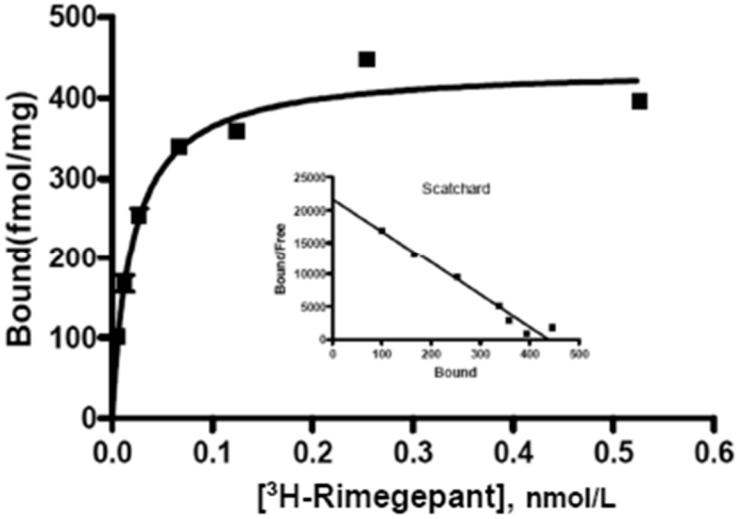


図 6 リメゲパントと hCGRP 受容体の解離の反応速度論



[^{3}H]リメゲパントの飽和結合試験及びスキャッチャード解析（図 7）により求めた K_d 及び B_{max} はそれぞれ 17.6±3.6pmol/L 及び 410.2±39.1fmol/mgprotein（n=2）であった。

図 7 リメゲパントと CGRP 受容体との結合の飽和及びスキャッチャード解析



7）リメゲパントと CGRP 受容体の結合に対する CGRP 受容体拮抗薬の阻害様式（*in vitro*）[31)]

臨床での有効性が示されている CGRP 受容体拮抗薬である化合物 M（K_i=196pmol/L）によるリメゲパントと hCGRP 受容体との結合に対する阻害作用の様式について、CGRP と CGRP 受容体の結合に対する阻害様式（Ⅵ－2.（2）2）項）に記した方法に準じて[^{3}H]リメゲパントの飽和結合試験を実施して、スキャッチャード解析により検討した。

SK-N-MC 細胞膜の hCGRP 受容体への[^{3}H]リメゲパントの結合を、化合物 M の非存在下（対照）又は存在下（100、300pmol/L）で[^{3}H]リメゲパントの濃度を上昇させながら測定した。飽和結合データを Prism v.4.0 ソフトウェア（Graphpad）の one site binding equation を用いて解析し、見かけの K_d 及び B_{max} を推定して、化合物 M による[^{3}H]リメゲパントの結合パラメータ（K_d、B_{max}）への影響を検討した。

化合物 M は濃度依存的に[^{3}H]リメゲパント結合の K_d を増加（親和性を低下）させたが、B_{max} への影響は認められなかった（表 3、図 8）。このことから、化合物 M は CGRP 受容体への結合に関して、[^{3}H]リメゲパントと単純に競合していることが示された。

図 8 リメゲパントの hCGRP 受容体への結合に対する CGRP 受容体拮抗薬の阻害様式

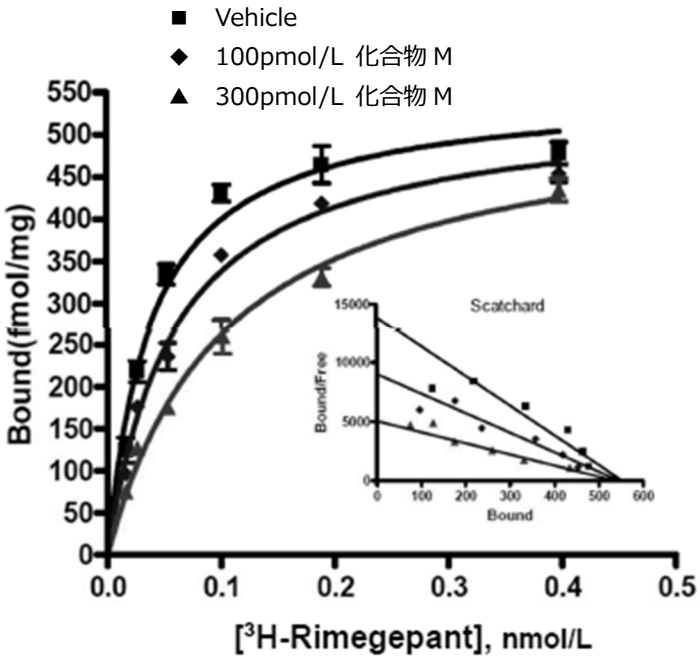


表 3 [^{3}H]リメゲパントの hCGRP への結合の K_d 及び B_{max} に対する化合物 M の影響

	溶媒対照	化合物 M	
		15pmol/L	30pmol/L
K_d (pmol/L)	38.8±5.5	59.1±6.0	104.2±11.7
B_{max} (fmol/mg protein)	552.9±23.1	536.0±18.2	535.4±24.0

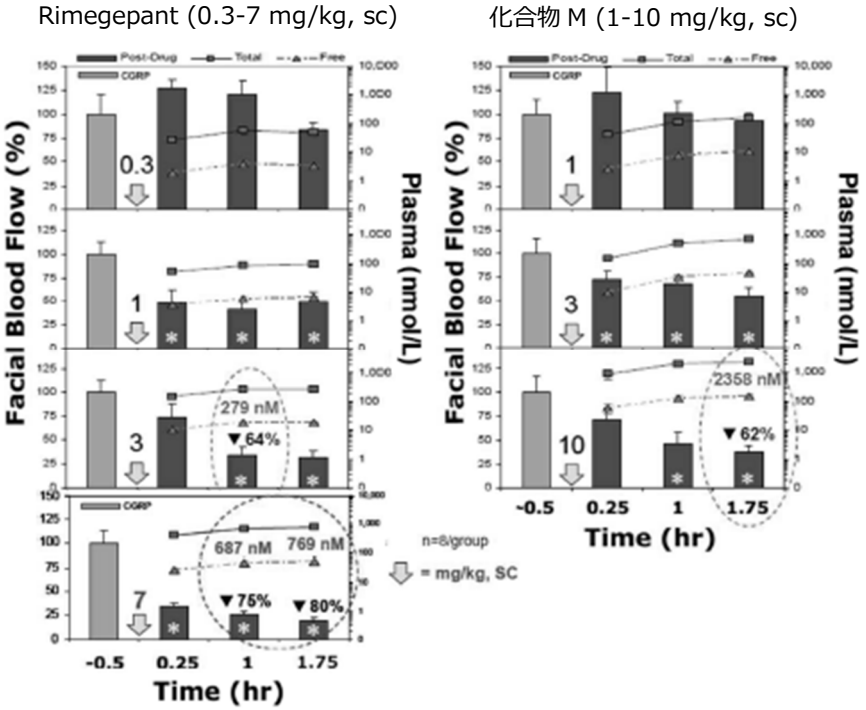
(平均値±標準偏差)

8）マーモセットにおける CGRP 受容体拮抗作用（サル）[32)]

In vivo でのリメゲパントの有効性について評価するため、マーモセット（雌、n=8/群）に hα CGRP を IV 投与（10μg/kg を 45 分間隔で 4 回；-0.5、0.25、1 及び 1.75 時間）後の、顔面血流の変化をレーザードップラーフローメトリーによりモニターした。1 回目の hα CGRP 投与後の顔面血流増加量をベースラインとし、その後リメゲパント（0.3、1、3 又は 7mg/kg）又は化合物 M（1、3 又は 10mg/kg）を 0 時間に皮下（SC）投与した。2～4 回目の hα CGRP 投与後の顔面血流増加量をベースラインと比較することにより *in vivo* でのリメゲパントによる CGRP 受容体拮抗作用を評価した。なお、本試験系では重度片頭痛中における CGRP 放出を模した 10μg/kg の hα CGRP の IV 投与により顔面血流量は少なくとも 75%増加した。

リメゲパントは 0.3mg/kg（投与後 1.75 時間の血漿中濃度は 56nmol/L）では有意な作用を示さなかったが、1mg/kg（阻害率約 50%、投与後 1.75 時間の血漿中濃度は 92nmol/L）で有意な作用、7mg/kg（阻害率 75%～80%、投与後 1～1.75 時間の血漿中濃度は 687～769nmol/L）では頑強な作用を示し、用量依存的に CGRP 投与による顔面血流量の増加を阻害した。化合物 M は 1mg/kg（投与後 1.75 時間の血漿中濃度は 165nmol/L）では有意な作用を示さなかったが、3mg/kg（阻害率 45%、投与後 1.75 時間の血漿中濃度は 685nmol/L）以上で有意な作用を示し、10mg/kg での阻害率（62%、投与後 1.75 時間の血漿中濃度は 2358nmol/L）はリメゲパントの 279nmol/L での阻害率（64%）と同程度であった（図 9）。

図 9 マーモセットにおける CGRP 刺激による顔面血流量増加に対する阻害作用



顔面血流量のベースライン（-0.5 時間）における CGRP 刺激によるピーク流量の増加（%）を淡灰色棒で示し、リメゲパント又は化合物 M 投与後の CGRP 刺激による応答を濃灰色棒で示す（平均値±SE）。
*P<0.05（ベースラインとの比較；分散分析で有意であった場合、Dunnett 検定を実施した）

（3）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

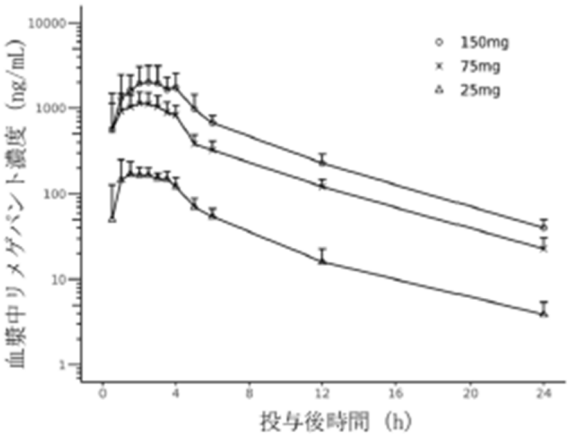
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人（各 6 例）に、リメゲパント 25mg、75mg 又は 150mg を単回経口投与[注)] したときのリメゲパントの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[14)]。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

リメゲパント単回投与時の血漿中濃度推移（算術平均値＋標準偏差）



リメゲパント単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a)]（h）	AUC_{inf}（ng・h/mL）
25mg（N＝6）	198.7（33.0）	1.75（1.00，3.00）	980.3（19.2）
75mg（N＝6）	1269（49.3）	1.75（0.53，2.50）	6297（32.3）
150mg（N＝6）	1998（45.6）	2.75（1.50，4.00）	11340（37.8）

幾何平均値（幾何変動係数%）

a）中央値（最小値，最大値）

AUC_{inf}：0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積

2）反復投与

日本人健康成人（各6例）に、リメゲパント25mg、75mg又は150mgを1日1回14日間反復経口投与[注)]したときのリメゲパントの薬物動態パラメータを以下に示す[14)]。

注）本剤の承認用量は75mgである。

リメゲパント反復経口投与14日目（定常状態）の薬物動態パラメータ

投与量（例数）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[a)]（h）	AUC_{tau}（ng・h/mL）	$T_{1/2}$[b)]（h）
25mg（N＝6）	174.8（40.4）	1.52（1.50，2.00）	969.9（25.9）	8.93※（6.56）
75mg（N＝6）	953.8（45.1）	2.00（1.02，4.00）	5432（46.4）	10.0（3.05）
150mg（N＝6）	3000（40.7）	1.76（1.50，4.00）	16990（35.0）	9.05（1.05）

幾何平均値（幾何変動係数%）
a）中央値（最小値，最大値）
b）算術平均値（標準偏差）
※N＝5
AUC_{tau}：投与間隔の濃度－時間曲線下面積

健康成人（各6例）に本剤75mgを1日1回又は隔日反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの母集団薬物動態解析に基づく推定値は以下のとおりであった[33)]。

投与方法	C_{max}（ng/mL）	AUC_{tau}[a)]（ng・h/mL）
75mg 1日1回反復投与	698（356，1480）	4170（2130，8670）
75mg 隔日反復投与	677（335，1430）	4160（2080，8720）

中央値（5パーセンタイル，95パーセンタイル）
a）1日1回投与AUC_{24h}；隔日投与AUC_{48h}

3）生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ試験：海外第Ⅰ相試験（BHV3000-110試験：外国人データ）[34)]

健康成人（パート1 34例、パート2 24例）を対象として、リメゲパント75mg錠及びリメゲパント75mg ODTを舌下投与したときの生物学的同等性を評価した（パート1）。パート2では、リメゲパントODTを舌上又は舌下投与したときの相対的BAを評価した。舌下投与したリメゲパントODTと経口投与したリメゲパント錠は生物学的に同等であることが示された(パート1)。リメゲパント75mg ODTは、舌下投与時と舌上投与時で0時間からt時間までの濃度－時間曲線下面積（AUC_t）、AUC_{inf}及びC_{max}に大きな差は認められなかった（パート2）。

4）生物学的同等性及び食事の影響を評価する試験：海外第Ⅰ相試験（BHV3000-113試験：外国人データ）[35)]

健康成人（パート1 36例、パート2 16例）を対象として、リメゲパント75mgを空腹時にODT（舌上投与）又は錠剤を経口投与したときの生物学的同等性を評価した（パート1）。また、リメゲパント75mg ODTのPKに対する高脂肪食の影響も評価した（パート2）。舌上投与したリメゲパントODTと経口投与したリメゲパント錠は生物学的に同等であることが示された（パート1）。リメゲパントODTを高脂肪食後に舌上投与した場合、空腹時と比較して血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及びC_{max}の幾何平均比（GMR）から、吸収量及び吸収速度はそれぞれ38%及び53%減少した（パート2）。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 15 例に本剤 75mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してリメゲパントの C_{max} は 41%、AUC は 32%低下した。また、健康成人 23 例に本剤 75mg を低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較してリメゲパントの C_{max} は 36%、AUC は 28%低下した[36]（外国人データ）。

2) 併用薬の影響

①イトラコナゾール

健康成人 24 例にリメゲパント 75mg 及びイトラコナゾール 200mg（強い CYP3A4 阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.42 倍及び 4.14 倍であった[37]（外国人データ）。

②フルコナゾール

健康成人 24 例にリメゲパント 75mg 及びフルコナゾール 400mg（中程度の CYP3A4 阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.04 倍及び 1.80 倍であった[37]（外国人データ）。

③リファンピシン

健康成人 24 例にリメゲパント 75mg 及びリファンピシン 600mg（強い CYP3A4 誘導剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.36 倍及び 0.19 倍であった[37]（外国人データ）。

④キニジン及びシクロスポリン

健康成人 16 例に本剤 75mg 及びキニジン 600mg（P-糖タンパク質［P-gp］阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.67 倍及び 1.55 倍であった。また、健康成人 16 例に本剤 75mg 及びシクロスポリン 200mg（P-gp 及び breast cancer resistance protein［BCRP］阻害剤）を併用投与したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.41 倍及び 1.60 倍であった[38]（外国人データ）。

⑤経口避妊薬

健康成人女性 20 例にリメゲパント 75mg 及び経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35ng 及びノルゲスチメート 250ng を含む）を併用したとき、経口避妊薬単独投与と比較して、エチニルエストラジオールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.34 倍及び 1.20 倍、ノルゲストロミンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.40 倍及び 1.46 倍であった[39]（外国人データ）。

⑥スマトリプタン

健康成人42例にリメゲパント75mg及びスマトリプタン（1時間間隔で6mgを2回皮下投与）を併用したとき、リメゲパント単独投与と比較して、リメゲパントのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.22倍及び1.26倍であった。スマトリプタン単独と比較して、スマトリプタンのC_{max}及びAUCは、それぞれ1.09倍及び1.05倍であった。安静時の血圧に対する影響は認められなかった[40]（外国人データ）。

⑦メトホルミン[41]

健康成人28例にリメゲパント75mgの1日1回反復投与とメトホルミン（500mg IR錠を1日2回投与）を併用したとき、メトホルミンのPKに意味のある変化は認められず、経口ブドウ糖負荷試験のパラメータである最高グルコース濃度（G_{max}）及び0時間から3時間までのグルコース濃度-時間曲線下面積（AUC_{gluc}）の変化から評価されるグルコースホメオスタシスにも変化はなかった（外国人データ）。

（「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[42]

ノンコンパートメント解析法又は母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数[42]

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数（±SE）は9.6（±3.6）h^{-1}と推定される。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[43]

リメゲパントをIV投与したときのリメゲパントの血漿クリアランスは9.3L/h［変動係数（CV）23%］であった。絶対的バイオアベイラビリティが0.64であることを考慮すると、見かけの全身クリアランス（CL/F）＝14.3L/hが算出される。リメゲパント75mg経口投与後、定常状態における総クリアランスは17.8L/h（CV 48.9%）であり、これはIV投与及び参照集団から推定されたCL/F＝17.3L/h［個体間変動（IIV：inter-individual variability）30%］と良く一致している。

(5) 分布容積

定常状態の見かけの分布容積は約120Lであった[44]。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析[45)]

(1) 解析方法

消化管内移行・経口吸収過程モデルを含む2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

・母集団PKモデルにおいて、年齢、性別、人種（白人対アフリカ系アメリカ人、日本人対非日本人及びアジア人対非アジア人）及び腎機能は、有意な共変量ではないことが示された。

・母集団PKモデルにおいて、体重は注目すべき共変量として特定された。体重の影響は臨床的に重要ではないため、用法及び用量の調節は不要である。

・母集団PKモデルにおいて、肝機能障害は注目すべき共変量として特定された。重度の肝機能障害の影響は臨床的に意味があるため、重度の肝機能障害を有する患者では、リメゲパントの投与を避けることが望ましい。

4. 吸収

(1) 絶対バイオアベイラビリティ

健康成人8例に^{14}C-リメゲパント300mg[注)]を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは64%であった[46)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は75mgである。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉（ラット）[47)]

雌雄Sprague-Dawleyラット（6例/性/群）にリメゲパントを30、100又は300mg/kgで14日間反復経口投与し、最終投与後24時間における脳中及び血漿中リメゲパント濃度を測定した。

リメゲパントを30、100又は300mg/kgで14日間反復経口投与したときの最終投与後24時間における脳/血漿中濃度比は、30mg/kgの雄を除いては0.02～0.08であった（この群では雌雄の脳中濃度は同等であったが、雄の血漿中濃度は雌の約40%であったことから脳/血漿中濃度比は0.19であった）。これらの結果から、リメゲパントは血液脳関門を通過しにくいと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（「Ⅷ-6. 6. (5) 妊婦」の項参照）

(3) 乳汁への移行性

（「Ⅷ-6. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 血球移行性[48)]

ヒトの全血を用いてリメゲパントの血球移行を 5μmol/L の濃度で評価した。血液/血漿中濃度比（C_b/C_p）は 0.87 と 1 に近い値を示し、リメゲパントはヒト血液中ではわずかに血漿に分布しやすいものの、血球と血漿にほぼ均等に分布することが示された。

2) 組織分布

該当資料なし

〈参考〉（ラット）[49)]

雄 Long-Evans 及び Sprague-Dawley ラットに[^{14}C]リメゲパント（300mg/kg、100μCi/kg）を単回経口投与し、投与後 0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96、168、504 及び 1008 時間（Sprague-Dawley ラットは 1、4 及び 24 時間のみ）における組織及び体液への[^{14}C]リメゲパント由来放射能の分布を定量的全身オートラジオグラフィーにより検討した。

[^{14}C]リメゲパントを 300mg/kg で単回経口投与したときの放射能の吸収は速やかであり、有色（Long-Evans）ラットでは投与後 1 時間、アルビノ（Sprague-Dawley）ラットでは投与後 4 時間にほとんどの組織で最高値を示した。いずれの系統においても放射能濃度の組織/血漿中濃度比はほとんどの組織で 1 以上であり、リメゲパント又はその代謝物が体内に広範に分布することが示唆された。各組織及び血液中の放射能濃度は概して有色ラットの方が高値を示した。有色ラットでは、消化管内容物を除くとメラニン含有組織（眼、ぶどう膜）及び大動脈で高い放射能濃度が認められた。有色ラットにおける放射能の脳/血漿中の AUC 比は約 0.02（アルビノラットでは脳中放射能濃度は定量下限未満）であったことから、リメゲパント及びその代謝物の脳への分布はわずかであることが示された。有色ラットの大部分の組織では、投与後 48 時間に放射能濃度は定量下限（1.42μgeq/g）未満まで低下し、大動脈（投与後 168 時間には C_{max} の 10%未満）、眼及びぶどう膜（投与後 1008 時間には C_{max} の 10%未満）並びに水晶体及び肝臓（投与後 504 時間には定量下限未満）を除くすべての組織で投与後 168 時間までに定量下限未満となった。

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人の血漿タンパク結合率は約 96%であった[50)]（外国人データ）。

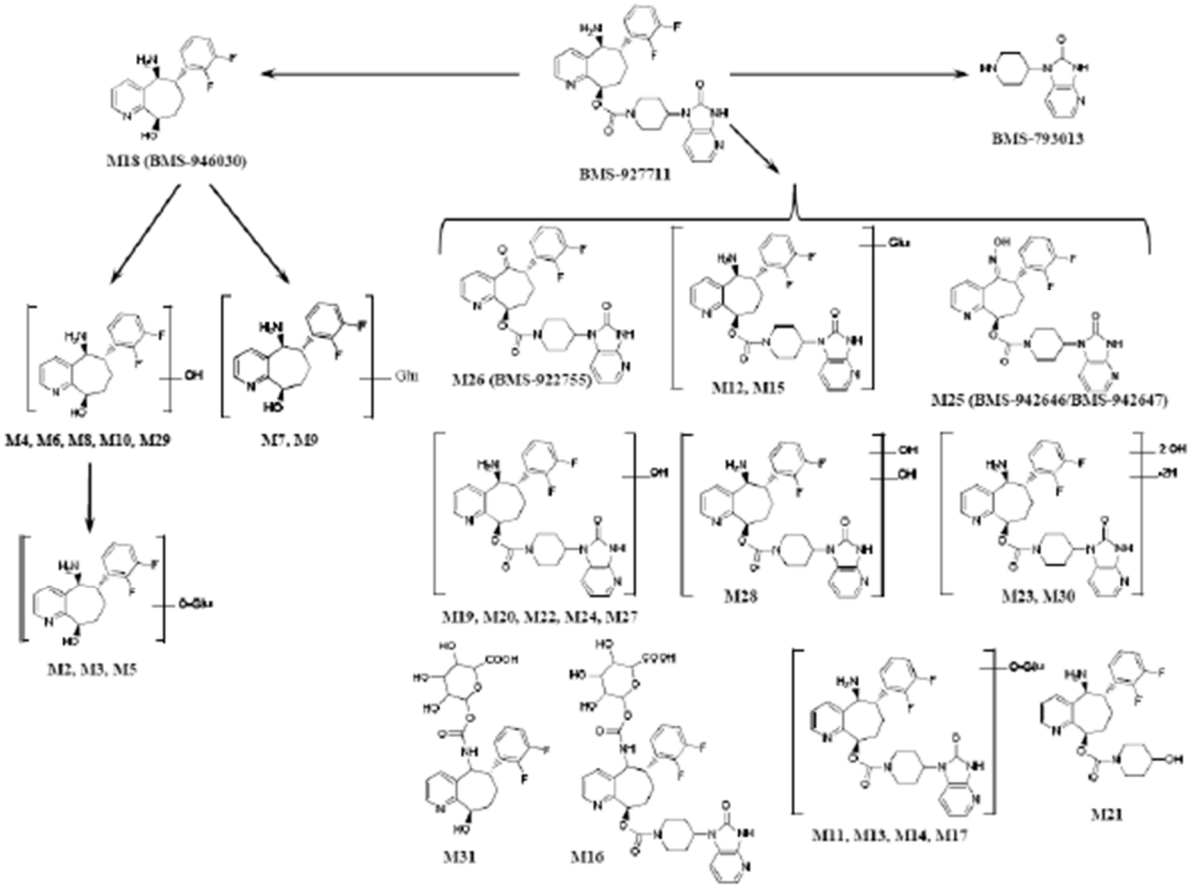
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人 8 例に、^{14}C-リメゲパント 300mg[注)]を単回経口投与したとき、血漿中に主要な代謝物（10%を超える代謝物）は認められず、血漿中放射能の約 77%が未変化体であった[46)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は 75mg である。

マウス、ラット、サル及びヒトにリメゲパントを経口投与したときの推定代謝経路[51)]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は主に CYP3A4 及び程度は低いが CYP2C9 を介して代謝される。リメゲパントのヒト肝ミクロソームにおける代謝は、CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾールの存在下で 43%、CYP2C9 の阻害剤であるスルファフェナゾールの存在下では 74%阻害され、ケトコナゾールとスルファフェナゾールの両者の存在下ではほぼ完全（99%）な阻害が認められた。また、各種 P450 分子種発現系ミクロソームとの *in vitro* 代謝並びにヒトの小腸及び肝臓における各 P450 分子種の発現量から、リメゲパントは主に CYP3A4 及び CYP2C9 によって代謝されると考えられた（代謝における推定寄与率：46.9%及び 23.6%）[52)]。これらの CYP 分子種の阻害剤又は誘導剤との臨床薬物相互作用については「Ⅶ-1. (4) 2) 併用薬の影響①、②、③」の項参照。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[53)]

リメゲパントは一連の微量代謝物へ代謝され消失するが、これらはいずれも薬理活性に寄与しない。

7. 排泄

健康成人8例に^{14}C-リメゲパント300mg[注)]を単回経口投与したとき、放射能回収率は尿中及び糞便中でそれぞれ約24%及び約78%であった[46)]。また、尿中及び糞便中に排泄されたリメゲパントは、主に未変化体（尿中は51%、糞便中は42%が未変化体）であった[51)]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は75mgである。

8. トランスポーターに関する情報[41)]

リメゲパントはP-gp及びBCRPの基質である。キニジン（強力なP-gp阻害薬）及びシクロスポリン（P-gp及びBCRPの阻害薬）を用いた臨床薬物相互作用試験の結果から、BCRPの阻害がリメゲパントの曝露量に及ぼす影響は重要ではないこと、シクロスポリン及びキニジンのリメゲパントの曝露量増加は主にP-gpの阻害によるものであることが示された。P-gp阻害薬は、リメゲパントの曝露量を1.5倍超（ただし2倍未満）増加させる可能性がある。

リメゲパントはOATP1B1及びOATP1B3の基質ではない。腎クリアランスが低いことを考慮して、リメゲパントがOAT1、OAT3、OCT2、MATE1又はMATE2-Kの基質となる可能性の検討は実施しなかった。

リメゲパントは臨床用量投与時の濃度ではP-gp、BCRP、OAT1及びMATE2-Kに対して阻害作用を示さない。リメゲパントはOATP1B1及びOAT3を阻害するが、臨床的に意味のない程度の阻害である。

リメゲパントはOATP1B3、OCT2及びMATE1の阻害薬である。

以上より、臨床用量投与時の濃度では、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kとリメゲパントの間に意味のある臨床薬物相互作用は生じないと考えられる。

9. 透析等による除去率[54)]

リメゲパントの血漿タンパク結合率は約96%であるため、透析によって顕著に除去される可能性は低い。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害を有する患者

軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者（各 6 例）並びに腎機能正常被験者（18 例）に、リメゲパント 75mg を単回経口投与したとき、リメゲパントの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[55]（外国人データ）。

腎機能障害の程度がリメゲパントの薬物動態に及ぼす影響

投与対象	非結合形		総薬物	
	C_{max}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{inf}
軽度腎機能障害被験者（eGFR 60～89mL/min/1.73m^2）	1.2683 [0.7909, 2.0339]	1.2176 [0.8153, 1.8184]	1.2022 [0.7544, 1.9156]	1.0648 [0.7476, 1.5167]
中等度腎機能障害被験者（eGFR 30～59mL/min/1.73m^2）	1.1233 [0.7177, 1.7581]	1.8441 [1.3012, 2.6135]	0.7635 [0.4248, 1.3725]	1.4004 [0.9695, 2.0229]
重度腎機能障害被験者（eGFR 30mL/min/1.73m^{2}未満）	2.1431 [1.3455, 3.4135]	2.5729 [1.8574, 3.5639]	0.8966 [0.4968, 1.6183]	1.0442 [0.6951, 1.5688]

腎機能正常被験者に対する腎機能障害患者の幾何最小二乗平均値の比［90%CI］

(2) 肝機能障害を有する患者

軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者（各 6 例）並びに肝機能正常被験者（18 例）に、リメゲパント 75mg を単回経口投与したとき、リメゲパントの薬物動態に及ぼす影響は下表のとおりであった[56]（外国人データ）。

肝機能障害の程度がリメゲパントの薬物動態に及ぼす影響

投与対象	非結合形		総薬物	
	C_{max}	AUC_{inf}	C_{max}	AUC_{inf}
軽度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 A）	1.1945 [0.7662, 1.8621]	1.0817 [0.7358, 1.5902]	0.9228 [0.6415, 1.3274]	0.8357 [0.5825, 1.1990]
中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）	1.3261 [0.7070, 2.4871]	1.6475 [1.0434, 2.6014]	0.8621 [0.4529, 1.6412]	1.0711 [0.6931, 1.6550]
重度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 C）	3.6355 [2.0036, 6.5964]	3.8867 [2.2485, 6.7184]	1.8914 [1.3211, 2.7080]	2.0221 [1.5420, 2.6517]

肝機能正常被験者に対する肝機能障害患者の幾何最小二乗平均値の比［90%CI］

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

＜解説＞
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者については、本剤を投与しないよう一般的な注意喚起として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
本剤は片頭痛の治療に関する十分な知識及び経験を有する医師のもとで使用すること。

＜解説＞
本剤の投与対象患者の選択や投与の中止・継続等について適切な判断が求められることを踏まえて設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全の患者（eGFR 15mL/min/1.73m^{2}未満）

投与を避けることが望ましい。本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.2.2 中等度及び重度の腎機能障害のある患者（それぞれ eGFR 30～59mL/min/1.73m^2、30mL/min/1.73m^{2}未満）

本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.1 参照］

＜解説＞

9.2.1 末期腎不全患者を対象とした臨床試験を実施していないことを踏まえて設定した。

9.2.2 臨床試験の結果に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 C）

投与を避けることが望ましい。本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.2 参照］

9.3.2 中等度の肝機能障害のある患者（Child-Pugh 分類 B）

本剤の非結合形の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。［16.6.2 参照］

＜解説＞

臨床試験の結果に基づき設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で母体毒性がみられた用量において胎児毒性（胎児重量の低値及び骨格変異の発現頻度上昇）が認められ、胚・胎児発生に関する無毒性量の曝露量（血漿の AUC）は、ヒトに本剤 75mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の 46 倍であった[57]。

＜解説＞

非臨床試験の結果に基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA37 を踏まえて設定した。

(6) 授乳婦

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。
授乳中健康成人女性12例にリメゲパント75mgを単回経口投与したとき、母乳及び血漿のAUC比（母乳/血漿）の平均値は0.20であり、相対的乳児投与量は1%未満であった[58]（外国人データ）。

＜解説＞
臨床試験の結果に基づき、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成31年1月17日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）QA39を踏まえて設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞
承認審査時に小児等を対象とした臨床試験の結果が評価されていないため、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成31年1月17日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部・同安全対策第二部事務連絡）QA33を踏まえて設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はP-gpの基質であり、主にCYP3A4で代謝され、一部はCYP2C9で代謝される。［16.4参照］

＜解説＞
*In vitro*非臨床試験の結果及び臨床試験の結果に基づき設定した。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
強いCYP3A4阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール リトナビル等 [16.7.1参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が上昇する。
中程度のCYP3A4阻害剤 ジルチアゼム エリスロマイシン フルコナゾール等 [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	
強い又は中程度のCYP3A4誘導剤 フェノバルビタール リファンピシン セイヨウオトギリソウ（John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ボセンタン エファビレンツ モダフィニル等 [16.7.3参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、作用が減弱されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進され血漿中濃度が低下する。
P-gp阻害剤 シクロスポリン ベラパミル キニジン等 [16.7.4参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の消化管におけるP-gp阻害作用により、本剤の消化管吸収が増大し、血漿中濃度が上昇する。

＜解説＞
薬物相互作用試験の結果に基づき設定した。
薬剤名は欧州添付文書（SmPC）を参考に代表的な薬剤を設定した。

8. 副作用

11. 副作用

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

＜解説＞

「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部・同安全対策第二部事務連絡）QA55 を踏まえて設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

呼吸困難や発疹等の過敏症があらわれることがある。投与から数日後に症状があらわれ、遅延型の重篤な過敏症に至ることがある。

＜解説＞

過敏症が発現したとの報告があることから企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）に基づき設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
感染症及び寄生虫症			上気道感染、尿路感染、単純ヘルペス、前庭神経炎
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、鉄欠乏性貧血、貧血
代謝及び栄養障害			食欲亢進
精神障害			うつ病、不眠症、易刺激性、異常な夢、錯乱状態、不安
神経系障害		浮動性めまい	傾眠、片頭痛、頭痛、錯感覚、頭部不快感、味覚不全
眼障害			ドライアイ
耳及び迷路障害			回転性めまい
心臓障害			動悸
血管障害			高血圧、潮紅
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難
胃腸障害	便秘	悪心、下痢	腹痛、嘔吐、腹部不快感、胃食道逆流性疾患
肝胆道系障害			肝機能異常、脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、ざ瘡、多汗症、蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			頚部痛、背部痛
腎及び尿路障害			頻尿
一般・全身障害及び投与部位の状態			疲労、倦怠感、口渇
臨床検査		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、糸球体濾過率減少、肝機能検査値上昇、血圧上昇、心電図 QT 延長
傷害、中毒及び処置合併症			サンバーン

＜解説＞
C4951022 試験、BHV3000-303 試験、C4951021 試験及び BHV3000-305 試験で認められた副作用に基づき設定した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

C4951022 試験、BHV3000-303 試験、C4951021 試験及び BHV3000-305 試験で認められた副作用一覧表

器官分類 集計用語	75mg 2061 例	
	症例数	頻度(%)
胃腸障害	75	3.64
便秘	21	1.02
悪心	19	0.92
下痢	13	0.63
腹痛	9	0.44
嘔吐	6	0.29
腹部不快感	5	0.24
胃食道逆流性疾患	2	0.10
おくび	1	0.05
口腔知覚不全	1	0.05
口唇炎	1	0.05
口唇乾燥	1	0.05
口内炎	1	0.05
口内乾燥	1	0.05
歯痛	1	0.05
消化不良	1	0.05
心窩部不快感	1	0.05
腹部圧痛	1	0.05
腹部膨満	1	0.05
流涎過多	1	0.05
一般・全身障害及び投与部位の状態	13	0.63
疲労	6	0.29
倦怠感	3	0.15
口渇	2	0.10
胸痛	1	0.05
発熱	1	0.05
浮腫	1	0.05
末梢腫脹	1	0.05
感染症及び寄生虫症	22	1.07
上気道感染	9	0.44
尿路感染	4	0.19
単純ヘルペス	3	0.15
前庭神経炎	2	0.10
COVID－19	1	0.05
ウイルス性上気道感染	1	0.05

器官分類 集計用語	75mg 2061 例	
	症例数	頻度(%)
感染症及び寄生虫症（つづき）		
咽頭炎	1	0.05
帯状疱疹	1	0.05
肺炎	1	0.05
膀胱炎	1	0.05
肝胆道系障害	6	0.29
肝機能異常	3	0.15
脂肪肝	2	0.10
高トランスアミナーゼ血症	1	0.05
眼障害	5	0.24
ドライアイ	2	0.10
眼瞼下垂	1	0.05
眼瞼痙攣	1	0.05
羞明	1	0.05
筋骨格系及び結合組織障害	9	0.44
頚部痛	2	0.10
背部痛	2	0.10
関節硬直	1	0.05
関節痛	1	0.05
筋骨格痛	1	0.05
筋肉痛	1	0.05
筋痙縮	1	0.05
血液及びリンパ系障害	12	0.58
白血球減少症	5	0.24
好中球減少症	4	0.19
鉄欠乏性貧血	2	0.10
貧血	2	0.10
血小板増加症	1	0.05
好中球増加症	1	0.05
白血球障害	1	0.05
血管障害	7	0.34
高血圧	4	0.19
潮紅	2	0.10
ほてり	1	0.05

器官分類 集計用語	75mg	
	2061 例	
	症例数	頻度(%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	12	0.58
呼吸困難	3	0.15
アレルギー性鼻炎	1	0.05
咽喉刺激感	1	0.05
咳嗽	1	0.05
胸膜炎	1	0.05
呼吸時疼痛	1	0.05
鼻出血	1	0.05
鼻閉	1	0.05
副鼻腔うっ血	1	0.05
喘息	1	0.05
耳及び迷路障害	2	0.10
回転性めまい	2	0.10
傷害、中毒及び処置合併症	4	0.19
サンバーン	2	0.10
関節損傷	1	0.05
肉離れ	1	0.05
心臓障害	3	0.15
動悸	2	0.10
第一度房室ブロック	1	0.05
神経系障害	48	2.33
浮動性めまい	13	0.63
傾眠	10	0.49
片頭痛	6	0.29
頭痛	5	0.24
錯感覚	2	0.10
頭部不快感	2	0.10
味覚不全	2	0.10
ジスキネジア	1	0.05
ブレインフォグ	1	0.05
意識レベルの低下	1	0.05
下肢静止不能症候群	1	0.05
感覚鈍麻	1	0.05
記憶障害	1	0.05
緊張性頭痛	1	0.05
後頭神経痛	1	0.05
神経痛	1	0.05
精神的機能障害	1	0.05

器官分類 集計用語	75mg	
	2061 例	
	症例数	頻度(%)
神経系障害（つづき）		
注意力障害	1	0.05
椎骨脳底動脈解離	1	0.05
無嗅覚	1	0.05
嗅覚減退	1	0.05
腎及び尿路障害	4	0.19
頻尿	2	0.10
排尿困難	1	0.05
膀胱痙縮	1	0.05
生殖系及び乳房障害	4	0.19
月経遅延	1	0.05
骨盤痛	1	0.05
骨盤不快感	1	0.05
乳房圧痛	1	0.05
乳房痛	1	0.05
精神障害	16	0.78
うつ病	4	0.19
不眠症	3	0.15
易刺激性	2	0.10
異常な夢	2	0.10
錯乱状態	2	0.10
不安	2	0.10
感情障害	1	0.05
感情不安定	1	0.05
神経過敏	1	0.05
双極２型障害	1	0.05
抑うつ気分	1	0.05
落ち着きのなさ	1	0.05
代謝及び栄養障害	8	0.39
食欲亢進	2	0.10
異常体重減少	1	0.05
脂質異常症	1	0.05
食欲減退	1	0.05
脱水	1	0.05
低カリウム血症	1	0.05
低カルシウム血症	1	0.05
内分泌障害	1	0.05
甲状腺機能低下症	1	0.05

器官分類 集計用語	75mg	
	2061 例	
	症例数	頻度(%)
皮膚及び皮下組織障害	24	1.16
発疹	10	0.49
そう痒症	4	0.19
ざ瘡	2	0.10
多汗症	2	0.10
蕁麻疹	2	0.10
寝汗	1	0.05
接触皮膚炎	1	0.05
体臭	1	0.05
脱毛症	1	0.05
爪破損	1	0.05
皮膚剥脱	1	0.05
免疫系障害	1	0.05
アナフィラキシー反応	1	0.05
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1	0.05
悪性黒色腫	1	0.05
臨床検査	55	2.67
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	0.73
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	0.49
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6	0.29
体重増加	6	0.29
肝酵素上昇	5	0.24
血中クレアチニン増加	5	0.24
糸球体濾過率減少	3	0.15
肝機能検査値上昇	2	0.10
血圧上昇	2	0.10
心電図 QT 延長	2	0.10
A 型肝炎抗体陽性	1	0.05
B 型肝炎表面抗体	1	0.05
グリコヘモグロビン増加	1	0.05

器官分類 集計用語	75mg	
	2061 例	
	症例数	頻度(%)
臨床検査（つづき）		
ビタミン D 減少	1	0.05
リンパ球数減少	1	0.05
リンパ球数増加	1	0.05
血小板数減少	1	0.05
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.05
血中カリウム増加	1	0.05
血中カルシウム増加	1	0.05
血中コレステロール増加	1	0.05
血中重炭酸塩減少	1	0.05
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.05
好塩基球数増加	1	0.05
心電図 ST 部分下降	1	0.05
低比重リポ蛋白増加	1	0.05
尿潜血陽性	1	0.05
尿中白血球異常	1	0.05
尿中白血球陽性	1	0.05
白血球数増加	1	0.05

(MedDRA v27.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血清タンパク結合率が高いため、透析により有意に除去できる可能性は低い。

＜解説＞

本剤は過量投与時に透析により有意に除去できる可能性が低い性質を有することから設定した。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

・ブリスターシートから取り出して服用すること。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。

・ブリスターシートから取り出す際は、1 錠分の裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。本剤は通常の錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。

・吸湿性を有するため、使用直前に乾いた指でブリスターシートから取り出すこと。

・本剤を水で服用した場合のデータは得られていないため、本剤は舌の上又は舌下で唾液を浸潤させた後、水なしでの服用を推奨すること。

・ブリスターシートから出したまま保管しないこと。

＜解説＞

本剤の包装形態は PTP（ブリスター）包装であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）QA44 を踏まえ設定した。

・本剤は柔らかく割れやすい性質を有することから設定した。

・本剤は吸湿性を有することから設定した。

・本剤を水とともに投与した臨床試験は実施していないこと及び、本剤は OD 錠であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）QA44 を踏まえ設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [59)]

*In vitro*の安全性薬理試験として心筋イオンチャネル及びウサギプルキンエ線維における活動電位に対する影響を評価した。*In vivo*の安全性薬理試験としてはテレメトリーを用いたサルにおける心血管系に対する影響の評価を実施し、呼吸系及び中枢神経系に対する影響についてはラット及びサルを用いた1ヵ月間の反復投与毒性試験において評価した。また、サルを用いた反復投与毒性試験では心血管系の評価も実施した（表1）。

試験項目	動物種	濃度又は用量	結果
心血管系	カリウムイオンチャネル（hERG）発現 HEK293細胞（*In vitro*）	10、30μmol/L	10μmol/Lで19%、30μmol/Lで36%阻害
	カルシウムイオンチャネル（L型）発現 HEK293細胞（*In vitro*）	10、30μmol/L	10μmol/Lで4.7%、30μmol/Lで9.5%阻害
	ナトリウムイオンチャネル（SCN5A）発現 HEK293細胞（*In vitro*）	10μmol/L	≤4%阻害
	ウサギプルキンエ線維（*In vitro*）	3、10、30μmol/L	影響なし
	テレメトリーシステム装着 カニクイザル（雌雄各4例/群）	0、60mg/kg 単回経口投与	影響なし
	サル （雌雄各5例/群）	0、6、20、60mg/kg 1ヵ月間反復経口投与	影響なし
	サル （雌雄各5例/群）	0、25、50、100mg/kg 3ヵ月間反復経口投与	影響なし
	サル （雌雄各4、6例/群）	0、5、15、50mg/kg 9ヵ月間反復経口投与	影響なし
呼吸機能	ラット （雌雄各15例/群）	0、10、30、60、100mg/kg 1ヵ月間反復経口投与	影響なし
	サル （雌雄各5例/群）	0、6、20、60mg/kg 1ヵ月間反復経口投与	影響なし
神経機能	ラット （雌雄各15例/群）	0、10、30、60、100mg/kg 1ヵ月間反復経口投与	影響なし
	サル （雌雄各5例/群）	0、6、20、60mg/kg 1ヵ月間反復経口投与	影響なし

HEK：ヒト胎児由来腎臓
hERG：ヒトether-a-go-go関連遺伝子（human ether-a-go-go related gene）

心血管系への影響を評価した *in vitro* 試験で認められた影響はいずれも軽微であり、サルを用いた心血管系の評価では身体活動、体温、血圧及び心電図パラメータへの影響は認められなかった。呼吸系及び中枢神経系異常の兆候並びに呼吸機能及び神経機能への影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

〈参考〉

副次的薬理試験

1) リガンド結合試験[60)]

32 種のターゲットからなる G タンパク質共役型受容体（GPCR）、トランスポーター、イオンチャネル、核ホルモン受容体（NHR）及び酵素のパネルに対するリガンド相互作用を評価して、リメゲパントのオフターゲット薬理活性について検討した。

リメゲパントはほとんどのオフターゲットに対して評価した最高濃度（10～150μmol/L）まで相互作用を示さず、IC_{50}が算出できたものではノルエピネフリントランスポーター及びホスホジエステラーゼ 4 を除き IC_{50}はいずれも 14μmol/L 超であった。ノルエピネフリントランスポーター及びホスホジエステラーゼ 4 に対する IC_{50}はそれぞれ 9.5 及び 5.8μmol/L であり、ヒトに臨床用量である 75mg 投与時の C_{max}（1.47μmol/L）のそれぞれ約 6.5 及び約 3.9 倍であった。

リメゲパントは血液脳関門を通過しないことから、中枢神経系におけるノルエピネフリントランスポーター又はホスホジエステラーゼ 4 との間に重大な相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。また、ヒト血漿中におけるリメゲパントの血漿タンパク結合率（91%～96%）から非結合型 C_{max}は 0.13μmol/L 程度であり、リメゲパントが種々のオフターゲット受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素との間に臨床的に意味のある相互作用を示す可能性は極めて低いと考えられる。

2) ヒト冠動脈及び頭蓋内動脈に対する収縮作用（*ex vivo*）[61)]

新鮮なヒト冠動脈及び頭蓋内動脈の検体から結合組織を除去してリング状切片を作成した後に、血管試料を Krebs 緩衝液（37℃、pH 7.4）を入れた臓器槽中の 2 つのステンレススチールフック間に設置した。フックの一端は固定し、他の一端を張力トランスデューサーに接続して血管の張力を継続的に記録した。臓器槽に被験物質を累積的に添加することによって血管の張力に対する影響を評価した。被験物質としてリメゲパント、リメゲパントの構造類縁体ではないが同等の CGRP 受容体拮抗作用（K_i=23pmol/L）を有する BHV-3500 及びスマトリプタンを使用した。陽性対照にはセロトニン（5-HT、10μmol/L）を用いて各血管の最大収縮を求めた。

構造的に異なる 2 つの CGRP 受容体拮抗薬であるリメゲパント及び BHV-3500 では、評価した最高濃度（いずれも冠動脈では 10μmol/L、頭蓋内動脈では 3μmol/L）においてもヒト冠動脈及び頭蓋内動脈に対する収縮作用は認められなかった。一方、スマトリプタンはヒト冠動脈及び頭蓋内動脈のいずれに対しても濃度依存的な収縮作用(EC_{50}はそれぞれ279±50及び227±31nmol/L)を示した（図 1、図 2）。

図 1 リメゲパントのヒト冠動脈に対する収縮作用（*ex vivo*）

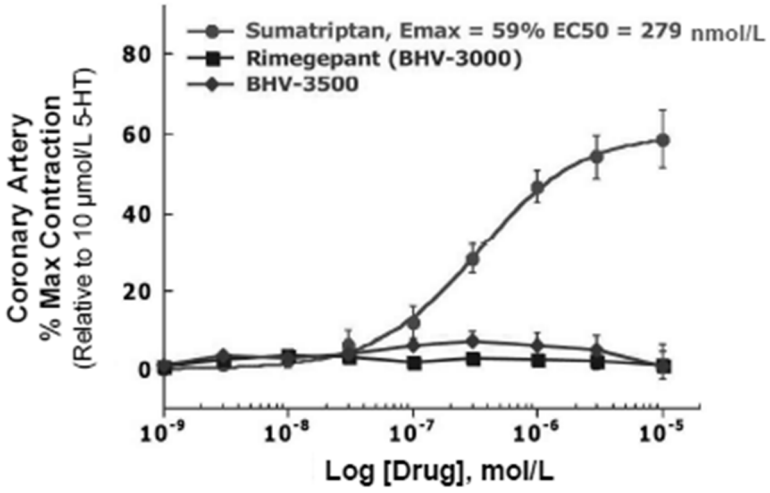
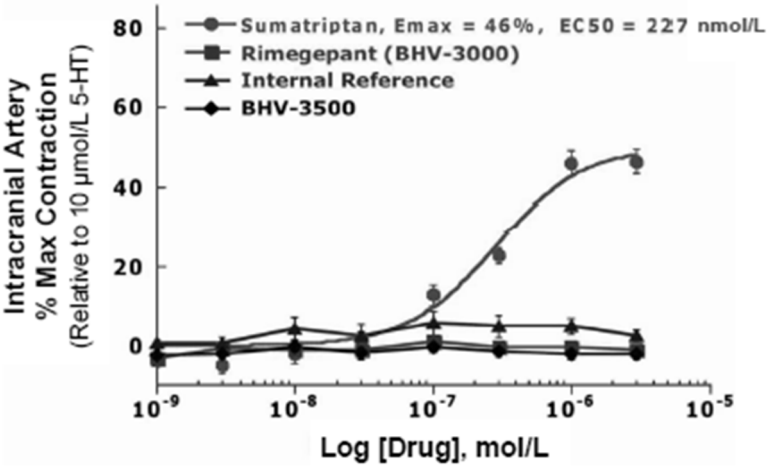


図 2 リメゲパントのヒト頭蓋内動脈に対する収縮作用（*ex vivo*）



2. 毒性試験[62)]

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験においてラット及びサルに 300mg/kg までの用量でリメゲパントを経口投与したところ、いずれの試験でも高用量まで忍容性は良好であり、300mg/kg を投与したサルで一過性の振戦及び試験 1 日における摂食行動の減少などがみられたが、リメゲパント投与による毒性変化は認められなかった。

概略の致死量	経口
ラット（雌雄各 3 例）	>300mg/kg
サル（雌雄各 1 例）	>300mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

1 ヵ月間の反復投与毒性試験では、ラット及びサルのいずれにおいても高用量（ラットでは100mg/kg/日、サルでは60mg/kg/日）まで忍容性は良好であった。ラットでは100mg/kg/日の雄で極めて軽微～軽微の肝細胞の空胞化（脂質）が認められ、サルで60mg/kg/日で嘔吐が認められた。ラットの100mg/kg/日で認められた肝細胞の空胞化に伴う血清中ALT及びAST並びに総ビリルビンの増加はみられず、病理組織学的検査でも肝細胞の変性、壊死及び炎症は認められなかった。ラットを用いた2週間用量設定試験では300mg/kg/日の雄でみられた肝細胞空胞化に伴う肝細胞壊死又は炎症は認められず、関連する変化は血清中ALT及び総ビリルビンの増加のみであった。サルを用いた1週間の用量設定試験では、リメゲパント関連の所見として200mg/kg/日以上で骨格筋（ヒラメ筋の壊死、血清中 AST の上昇と関連）及び肺（肺胞の組織球増殖）に対する影響が認められ、200mg/kg/日では細胞内物質の蓄積を伴うクッパー細胞の肥大（貪食された細胞小器官と符号）が認められた。高用量である600mg/kg/日の忍容性は不良であり、用量制限毒性により雄1例（雌雄各1例中）は早期に試験から除外した。ラットの300mg/kg/日以上及びサルの60mg/kg/日以上で血管内溶血（赤血球パラメータの減少及び総ビリルビンの増加）が認められた。1ヵ月間までの反復投与毒性試験で血管内溶血が認められた用量における曝露量は、ヒトに75mg投与時のAUCの300倍以上（ラット）及び35倍以上（サル）であった。ラットの1ヵ月間試験における無毒性量（NOAEL）は60mg/kg/日（安全域は雄で29倍、雌で53倍）であり、サルの1ヵ月間試験における無影響量（NOEL）は20mg/kg/日（安全域は雄で5倍、雌で6倍）であった。

ラットを用いた 3 ヵ月間試験では、60mg/kg/日以上で肝細胞の空胞化及び肝臓重量の増加、150mg/kg/日で体重減少及び血管内溶血を示唆する変化（赤血球数の減少、網状赤血球数の増加及び溶血した血清サンプル）が認められたことから、NOAELは30mg/kg/日（安全域は雄で20倍、雌で27倍）と判断した。サルを用いた3ヵ月間試験では、高用量の100mg/kg/日で嘔吐、軟便/液状便、流涎、活動性の低下並びに体重及び摂食量の減少などが認められたことから、NOAELは50mg/kg/日と判断した（安全域は雄で60倍、雌で52倍）。その他の所見として、50mg/kg/日以上で血清アルブミンの減少、グロブリンの増加、コレステロールの減少、25mg/kg/日以上で溶血性の変化（赤血球パラメータの減少及び総ビリルビンの増加）が認められたが、いずれも概して軽微であり毒性学的意義は低いと考えられた。サルの3ヵ月間試験で臓器・組織に認められた影響は、100mg/kg/日の雄における下顎及び腸間膜リンパ節のマクロファージ増加のみであり、これらは一般的な自然発生性の変化の増悪であり、毒性学的意義は低いと考えられた。

ラットを用いた 6 ヵ月間試験で認められたリメゲパント関連の所見は、発現頻度は低いがいずれの用量（5mg/kg/日以上）においても認められた副腎皮質の空胞化及び肝臓の小葉中心性空胞化のみであった。これらの変化は可逆的であり、関連する変化は認められないことなどからNOAELは高用量の45mg/kg/日（安全域は雄で56倍、雌で64倍）と判断した。サルを用いた9ヵ月間試験ではリメゲパント関連の所見として、高用量である 50mg/kg/日の雌における肝臓重量（絶対及び相対）の可逆的な増加のみが認められたが、関連する病理組織学的変化は認められず、リメゲパントの代謝に対する適応反応と考えられ、NOAELは50mg/kg/日（安全域は雄で17倍、雌で24倍）と判断した。

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	NOAEL（mg/kg/日）	主な所見
ラット（雌雄各15例/群）	1ヵ月	経口	0、10、30、60、100	60	60mg/kg/日以上：肝臓重量増加 100mg/kg/日：肝細胞の空胞化（脂質）
ラット（雌雄各15例/群）	3ヵ月	経口	0、10、30、60、150	30	60mg/kg/日以上：肝細胞の空胞化（脂質）、肝臓重量増加、肝肥大 150 mg/kg/日：体重増加量減少、血管内溶血と符号する溶血した血清検体数の増加及び網状赤血球の増加を伴う赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の減少、副腎重量増加、肝臓の退色・斑点状
ラット（雌雄各 15 又は 20 例/群）	6ヵ月	経口	0、5、20、45	45	5mg/kg/日以上：副腎皮質及び肝細胞の空胞化
サル（雌雄各5例/群）	1ヵ月	経口	0、6、20、60	20	60mg/kg/日：嘔吐、血管内溶血を示唆する赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の減少及びビリルビン増加
サル（雌雄各5例/群）	3ヵ月	経口	0、25、50、100	50	25mg/kg/日以上：血管内溶血を示唆する赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の減少、網状赤血球数及びビリルビン増加 100mg/kg/日：嘔吐、軟便・液状便、流涎、活動性低下、体重及び摂餌量の減少、下顎及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇（組織球症）
サル（雌雄各 4 又は 6 例/群）	9ヵ月	経口	0、5、15、50	50	なし

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来卵巣（CHO）細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験並びにラットの *in vivo* 小核試験からなる一連の遺伝毒性試験でリメゲパントを評価した。*In vitro* 試験はすべて、細胞毒性が生じるまで又は溶解性による限界までの濃度で代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。

リメゲパントは、*in vitro*（細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた小核試験及び染色体異常試験）及び *in vivo*（ラットを用いた骨髄小核試験）での遺伝毒性試験のいずれにおいても陰性であった。

(4) がん原性試験

リメゲパントを雌雄トランスジェニックマウスに 300mg/kg/日で 26 週間投与してもがん原性は認められず、リメゲパントに関連した死亡もみられなかった。非腫瘍性の変化が副腎（副腎皮質肥大）及び肝臓（脂質浸潤、単細胞壊死及び壊死）で認められ、肝臓の所見はいずれの用量（30mg/kg/日以上）でも毒性と考えられた。腫瘍性変化に関する NOEL は 300mg/kg/日であり、このときの曝露量はヒトに 75mg 投与時の AUC の 331（雄）～379 倍（雌）であった。ラットの 2 年間がん原性試験では、高用量の 45mg/kg/日までがん原性、生存に及ぼす影響、非腫瘍性変化はいずれも認められなかった。このときの曝露量はヒトに 75mg 投与時の AUC の 28（雄）～45 倍（雌）であった。

(5) 生殖発生毒性試験

リメゲパントをラットに 150mg/kg/日までの用量で経口投与し、受胎能及び生殖能に対する影響を検討したところ、150mg/kg/日では受胎能の低下が認められた。雌雄の生殖能、受胎能及び初期胚発生に対する影響に関する NOAEL は 60mg/kg/日であり、安全域は 29 倍以上（雄）～53 倍以上（雌）であった。ラットに 300mg/kg/日、ウサギに 50mg/kg/日までの用量で器官形成期に経口投与し、胚・胎児発生に対する影響を検討した。ラットでは 300mg/kg/日で母体毒性が認められ、胎児体重の減少並びに胸椎体及び舌骨の不完全骨化、痕跡状の腰肋などの軽微な骨格変異の発現頻度の上昇が認められた。母動物及び胎児への影響に関する NOAEL はいずれも 60mg/kg/日（安全域は 46 倍）であった。ウサギでは高用量の 50mg/kg/日まで胎児に対する影響は認められず、このときの曝露量はヒトに 75mg 投与時の AUC の 10 倍であった。ラットに 60mg/kg/日までの用量で妊娠 6 日から離乳まで投与して、出生前及び出生後の生殖発生への影響を検討したところ、リメゲパントに関連した影響は認められず、母体毒性、F1 発生及び生殖器毒性並びに F2 発生毒性に対する NOAEL はいずれも 60mg/kg/日であった。このときの曝露量はヒトに 75mg 投与時の AUC の 24～38 倍であった。リメゲパントを幼若ラットに 45mg/kg/日までの用量で生後 24～71 日に投与して、成長、発達及び生殖能に対する影響を検討した。リメゲパントに関連した所見は、5mg/kg/日以上の雄及び 20mg/kg/日以上の雌における軽微～軽度の肝細胞空胞化の発現頻度又は重症度の増加のみであり、NOAEL は高用量の 45mg/kg/日と判断した。このときの曝露量はヒトに 75mg 投与時の AUC の 14（雄）～21 倍（雌）であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験

リメゲパントはUVB及び可視光線領域において光を吸収(吸収極大291nm)すること、Long-Evans有色ラットのぶどう膜などに分布し、メラニン親和性を有すると考えられたことから、Balb/c3T3マウス線維芽細胞を用いた光毒性を評価したところ、リメゲパントは溶解度に基づく上限濃度である151μg/mLまで光毒性を示さなかった。

2) 不純物評価試験

リメゲパントの9種類の不純物（不純物A、不純物B、不純物C、不純物D、不純物E、不純物F、不純物G、不純物H及び不純物I）について評価するため、ラットにリメゲパントを単独又は不純物（計4%）と混合して150mg/kg/日の用量で3ヵ月間1日1回経口投与したところ、両群の毒性プロファイルは類似しており、ラットを用いた3ヵ月間反復投与毒性試験における毒性と符号していた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：ナルティーク OD 錠 75mg　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

有効成分：リメゲパント硫酸塩水和物

2. 有効期間

有効期間：48 ヵ月

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯　　法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり（作成中）

その他の患者向け資材：ナルティークを服用される方へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬:エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120mg シリンジ、アジョビ皮下注 225mg オートインジェクター、アジョビ皮下注 225mg シリンジ、アイモビーグ皮下注 70mg ペン、イミグラン錠 50

7. 国際誕生年月日

2020 年 2 月 27 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ナルティーク OD 錠 75mg	2025 年 9 月 19 日	30700AMX00243	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2025 年 9 月 19 日～2035 年 9 月 18 日（10 年間）

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ナルティーク OD錠75mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

XI. 文献

1. 引用文献

1) Edvinsson, L., et al. : Nat Rev Neurol. 2018 ; 14 (6) : 338-350 (PMID : 29691490)
2) Durham, P.L. : N Engl J Med. 2004 ; 350 (11) ; 1073-1075 (PMID : 15014178)
3) Ashina, M. : N Engl J Med. 2020 ; 383 (19) ; 1866-1876 (PMID : 33211930)
4) GBD 2016 Headache Collaborators : Lancet Neurol. 2018 ; 17 (11) : 954-976 (PMID : 30353868)
5) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. 2018 ; 38 (1) ; 1-211 (PMID : 29368949)
6) Steiner, T.J., et al. : Cephalalgia. 2013 ; 33 (5) : 289-290 (PMID : 23307815)
7) Steiner, T.J., et al. : J Headache Pain. 2024 ; 25 (1) : 91 (PMID : 38831407)
8) Ishii, R., et al. : Front Neurol. 2024 ; 15 : 1440733 (PMID : 39045427)
9) Matsumori, Y., et al. : Neurol Ther. 2022 ; 11 (1) : 205-222 (PMID : 34862581)
10) Iyengar, S., et al. : Headache. 2019 ; 59 (5) : 659-681 (PMID : 30982963)
11) Goadsby, P.J., et al. : Ann Neurol. 1990 ; 28 (2) : 183-187 (PMID : 1699472)
12) Goadsby, P.J., et al. : Ann Neurol, 1993 ; 33 (1) : 48-56 (PMID : 8388188)
13) Petersen., et al. : Clin Pharmacol Ther. 2005 ; 77 (3) : 202-213 (PMID : 15735614)
14) 日本人及び白人健康成人での反復投与試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.13）
15) 海外第Ⅰ相試験（BHV3000-109 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.25.）
16) 海外第Ⅱb 相試験（CN170003 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.29）
17) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（C4951022 試験/BHV3000-313 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.31）
18) 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-303 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.28）
19) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition beta version ; 2013
20) 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-302 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.27）
21) 海外第Ⅲ相試験（BHV3000-301 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.26）
22) 国内第Ⅲ相試験（C4951021 試験/BHV3000-309 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.36）
23) 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（BHV3000-305 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.35）
24) 効力を裏付ける試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2）
25) CGRP 受容体への競合的結合（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.1）
26) CGRP と CGRP 受容体の結合に対する阻害様式（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.2）
27) 細胞（ヒト神経芽細胞腫 SK-N-MC 細胞）における CGRP 機能に対する阻害作用（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.3）
28) カルシトニンファミリー受容体に対する選択性（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.4）
29) 種特異性（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.5）
30) CGRP 受容体への競合的結合の反応速度論（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.6）
31) リメゲパントと CGRP 受容体の結合に対する CGRP 受容体拮抗薬の阻害様式（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.1.7）
32) マーモセットにおける CGRP 受容体拮抗作用（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.2.2.1）
33) 薬物動態プロファイル（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.1）
34) 海外第Ⅰ相試験（BHV3000-110 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.4）
35) 海外第Ⅰ相試験（BHV3000-113 試験）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.6）

36) 食事の影響評価試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.1、CTD2.7.6.5）
37) Bhardwaj, R., et al.：Headache. 2025；65（2）：291-302（PMID：39364583）
38) Bhardwaj, R., et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2022；11（7）：889-897（PMID： 35304977）
39) Bhardwaj, R., et al.：Headache. 2023；63（5）：652-662（PMID：37140071）
40) Croop R., et al.：Cephalalgia Reports. 2021；4：1-10
41) トランスポーター（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.3.4.3.2.2）
42) 母集団薬物動態解析（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.1.3.4）
43) クリアランス（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
44) 母集団薬物動態解析結果（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.5.Appendix3.1）
45) 臨床薬理試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.7.、CTD2.7.2.3.3.）
46) マスバランス試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.8）
47) 脳内移行性（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.2）
48) 血球移行性（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.5）
49) 組織分布（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.4.4.1）
50) ヒトタンパク結合率解析結果（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
51) *In vivo* 代謝試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.4.5.2）
52) *In vitro* 代謝試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.5.10-C）
53) 代謝（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.2.3）
54) 腎機能障害（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.2.3.3.6）
55) 腎機能障害の影響評価試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.10）
56) Bhardwaj, R., et al.：Clin Pharmacol Drug Dev. 2023；12（8）：790-800（PMID： 37073443）
57) 生殖発生毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.6）
58) Baker, T.E., et al.：Breastfeed Med. 2022；17（3）：277-282（PMID：35049333）
59) 安全性薬理試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.4）
60) リガンド結合試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.3.1.1）
61) ヒト冠動脈及び頭蓋内動脈に対する収縮作用（*ex vivo*）（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.2.3.1.2）
62) 毒性試験（2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6）

2. その他の参考文献

参考資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リメゲパント硫酸塩水和物は2020年2月に米国で「片頭痛の急性期治療」の効能又は効果で承認されて以降、2025年6月現在、「片頭痛の急性期治療」の効能又は効果では欧米を含む52を超える国又は地域で、「片頭痛発作の発症抑制」に係る効能又は効果では欧米を含む49 を超える国又は地域で承認されている。

外国における発売状況

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	NURTEC ODT
承認年月日	2020年2月27日
剤形及び含量	**3. 剤型及び含量** 口腔内崩壊錠（ODT）：白～灰白色の円形で、記号「 」の刻印があり、1錠にリメゲパント75mgを含有する。
効能又は効果	**1. 効能又は効果** **1.1. 片頭痛の急性期治療** 本剤は、成人における片頭痛（前兆の有無を問わない）の急性期治療を適応とする。 **1.2. 反復性片頭痛の予防療法** 本剤は、成人における反復性片頭痛の予防療法を適応とする。
用法及び用量	**2. 用法及び用量** **2.1. 片頭痛の急性期治療での推奨用量** 本剤の推奨用量は、75mg頓用経口投与である。 24時間における最大投与量は75mgである。30日間に18回を超える使用については、安全性は確立されていない。 **2.2. 反復性片頭痛の予防療法での推奨用量** 本剤の推奨用量は、75mg隔日経口投与である。

（2025年8月）

国名	欧州
会社名	Pfizer Ltd
販売名	VYDURA 75 mg oral lyophilisate
承認年月日	2022 年 4 月 25 日
剤形及び含量	**2. 定性、定量的組成** 各経口凍結乾燥剤には、リメゲパント 75mg に相当するリメゲパント硫酸塩を含有する。 **3. 剤型** 経口凍結乾燥剤 経口凍結乾燥剤は白～灰白色の円形、直径 14mm で、記号「 」の刻印がある。
効能又は効果	**4.1. 効能又は効果** 本剤は以下を適応とする。 ・成人における片頭痛（前兆の有無を問わない）の急性期治療 ・1 ヵ月あたりの片頭痛発作回数が 4 回以上の成人における反復性片頭痛の予防療法
用法及び用量	**4.2. 用法及び用量** <u>用量</u> *片頭痛の急性期治療* 推奨用量は、リメゲパント 75mg 1 日 1 回頓用投与である。 *片頭痛の予防療法* 推奨用量は、リメゲパント 75mg 隔日投与である。 1 日あたりの最大投与量は、リメゲパント 75mg である。 本剤は食事の有無にかかわらず服用可能である。

（2025 年 4 月）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制

【用法及び用量】

〈片頭痛発作の急性期治療〉

通常、成人にはリメゲパントとして 1 回 75mg を片頭痛発作時に経口投与する。

〈片頭痛発作の発症抑制〉

通常、成人にはリメゲパントとして 75mg を隔日経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国添付文書、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.4 生殖能を有する者

設定されていない

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。ラットの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で母体毒性がみられた用量において胎児毒性（胎児重量の低値及び骨格変異の発現頻度上昇）が認められ、胚・胎児発生に関する無毒性量の曝露量（血漿の AUC）は、ヒトに本剤 75mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の 46 倍であった。[57]。

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。

授乳中健康成人女性 12 例にリメゲパント 75mg を単回経口投与したとき、母乳及び血漿の AUC 比（母乳/血漿）の平均値は 0.20 であり、相対的乳児投与量は 1%未満であった [58]（外国人データ）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2025 年 8 月)	**8.1. Pregnancy** Pregnancy Exposure Registry There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to NURTEC ODT during pregnancy. For more information, healthcare providers or patients are encouraged to contact: 1-877-366-0324, email nurtecpregnancyregistry@ppd.com, or visit nurtecpregnancyregistry.com. Risk Summary There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of NURTEC ODT in pregnant women. In animal studies, oral administration of rimegepant during organogenesis resulted in adverse effects on development in rats (decreased fetal body weight and increased incidence of skeletal variations) at exposures greater than those used clinically and which were associated with maternal toxicity. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The estimated rate of major birth defects (2.2 to 2.9%) and miscarriage (17%) among deliveries to women with migraine are similar to rates reported in women without migraine. Clinical Considerations

	Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk Published data have suggested that women with migraine may be at increased risk of preeclampsia and gestational hypertension during pregnancy. Data *Animal Data* Oral administration of rimegepant (0, 10, 60, or 300 mg/kg/day) to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in decreased fetal body weight and an increased incidence of fetal skeletal variations at the highest dose tested (300 mg/kg/day), which was associated with maternal toxicity. Plasma exposures (AUC) at the no-effect dose (60 mg/kg/day) for adverse effects on embryofetal development were approximately 45 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 75 mg/day. Oral administration of rimegepant (0, 10, 25, or 50 mg/kg/day) to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in no adverse effects on embryofetal development. The highest dose tested (50 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) approximately 10 times that in humans at the MRHD. Oral administration of rimegepant (0, 10, 25, or 60 mg/kg/day) to rats throughout gestation and lactation resulted in no effects on pre- or postnatal development. The highest dose tested (60 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) approximately 24 times that in humans at the MRHD. **8.2 Lactation** Risk Summary A lactation study was conducted, and the results have established a relative infant dose of less than 1% of the maternal weight-adjusted dose and the milk-to-plasma ratio of 0.20. These data support that transfer of rimegepant into breastmilk is low. There are no data on the effects of rimegepant on a breastfed infant or on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NURTEC ODT and any potential adverse effects on the breastfed infant from NURTEC ODT or from the underlying maternal condition. Data A study was conducted in twelve healthy adult lactating women who were between 2 weeks and 6 months postpartum and were administered a single oral dose of rimegepant 75 mg. The relative infant dose was < 1%. The average milk to plasma ratio was 0.20.

	分類
オーストラリアの分類 （The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）	B1（2023年7月）

＜参考：分類の概要＞

オーストラリアの分類

Category：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の添付文書とは異なる。

【9.特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 （2025年8月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書 （2025年4月）	**4.2 Posology and method of administration** Special populations *Paediatric population* The safety and efficacy of VYDURA in paediatric patients (< 18 years of age) have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。
（掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：適正使用ガイド
患者向け資材：ナルティークを服用される方へ

文献請求先･製品情報お問い合わせ先

Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション

0120-664-467

https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見

0120-407-947

https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7

NUR13P001B