

## DI 委員会トピックス

### 片頭痛治療剤 レイボー錠

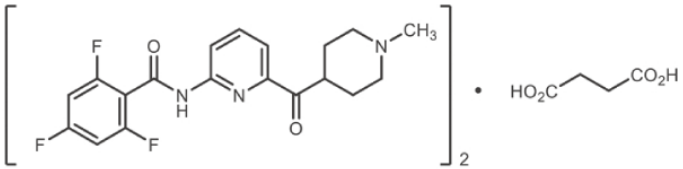
2022年4月20日、片頭痛急性期治療ではトリプタン以来約20年ぶりに新薬ラスミジタンコハク酸塩錠（レイボー錠）が薬価収載された。現在、片頭痛急性期の主な治療薬は①アセトアミノフェン、②NSAIDs、③トリプタン、④エルゴタミン、⑤制吐薬があり、新薬ラスミジタンはトリプタンとは異なるセロトニン受容体に作用する。

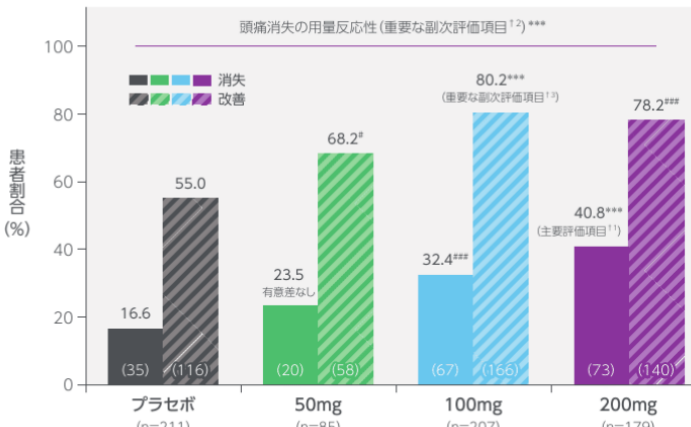
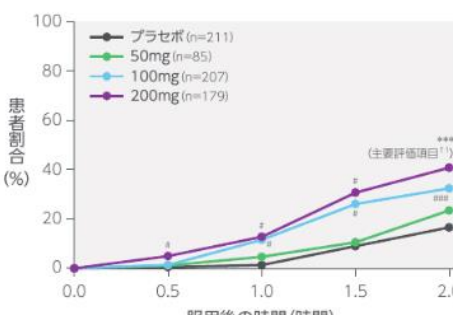
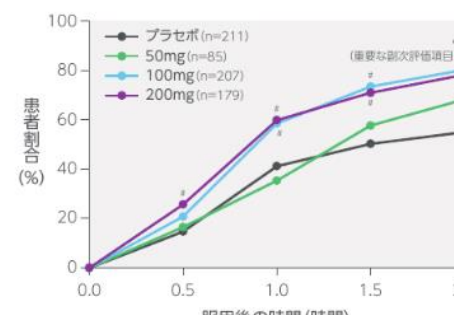
トリプタンは主に 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体に作用して血管を収縮させることで片頭痛を改善すると考えられているが、血管収縮作用により脳心血管系疾患の既往歴のある患者には禁忌である。

ラスミジタンは 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体よりも 5-HT<sub>1F</sub> 受容体に対する親和性が 440 倍以上の選択的 5-HT<sub>1F</sub> 受容体作動薬（ditan）であり、三叉神経を含む疼痛経路を抑制することによって、ニューロペプチド放出を減少させ、片頭痛に対する治療効果を示すと考えられている。

『頭痛の診療ガイドライン 2021』では「Lasmiditan は心血管系に危険因子をもつ片頭痛患者の急性期治療薬として期待され、さらにはトリプタンが忌避される特殊型片頭痛や可逆性脳血管攣縮症候群（reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCSV）の既往がある片頭痛に対する応用も期待される」「浮動性めまい、傾眠の副作用があるため、FDA では投与後 8 時間以内に、自動車運転や機械操作に従事しないようにとの注意喚起がなされており、実臨床で使用可能になった場合には注意が必要である」と記載されている。

片頭痛は国際的にも疾病負担が非常に高い疾患であることが知られている。ラスミジタンが急性期治療薬の選択肢に加わり、理想的な片頭痛急性期治療（①2 時間以内に頭痛が消失し、②普段と同じレベルの活動が可能となり、③不快な有害事象がないか最小限である）に寄与すると期待される。

一般名	ラスミジタンコハク酸塩錠
商品名	レイボー錠
化学名	2,4,6-Trifluoro-N-{6-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl]pyridin-2-yl}benzamide hemisuccinate
分子式	(C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> · C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>
分子量	872.81
構造式	
効能・効果	片頭痛
規格	50mg 100mg
分布	血液脳関門通過性（1mg/kg 単回経口投与（ラット）） Fischer ラット（雄）にラスミジタン 1mg/kg を単回経口投与したとき、投与 15 分後に血漿中濃度は 48.2ng/mL、脳内濃度は 75.4ng/g に達し、脳/血漿比は 1.56 であった。以上より、投与 15 分後にはラスミジタンは血液—脳関門を通過していることが示唆された。また、血漿及び脳での AUC <sub>0-∞</sub> は、それぞれ 158ng·hr/mL 及び 409ng·hr/g であり、脳/血漿 AUC 比は 2.6 であった。

<p>排泄</p>	<p>主に尿中排泄</p> <p>外国人健康被験者 8 例を対象に、<math>[^{14}\text{C}]</math>ラスミジタン 200mg を単回経口投与したとき、総放射能の約 95%が尿中及び糞便中に回収された。総放射能の主な排泄経路は尿であり、ラスミジタン関連物質の尿中からの平均回収率は 86.8%であった。ラスミジタン未変化体として投与量の 2.91%が、M8 (ケトン還元体) として投与量の約 66%が尿中に排泄された。</p>															
<p>用法・用量</p>	<p>通常、成人にはラスミジタンとして 1 回 100mg を片頭痛発作時に経口投与する。ただし、患者の状態に応じて 1 回 50mg 又は 200mg を投与することができる。</p> <p>頭痛の消失後に再発した場合は、24 時間あたりの総投与量が 200mg を超えない範囲で再投与できる。</p>															
<p>臨床成績</p>	<p>国内第Ⅱ相試験 (MONONOFU 試験)</p> <p>◆服用2時間後に頭痛消失及び頭痛改善が認められた患者の割合</p>  <p>頭痛消失の用量反応性 (重要な副次評価項目<sup>1)</sup>)***</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与量</th> <th>消失 (%)</th> <th>改善 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ (n=211)</td> <td>16.6 (35)</td> <td>55.0 (116)</td> </tr> <tr> <td>50mg (n=85)</td> <td>23.5 (20) 有意差なし</td> <td>68.2 (58)</td> </tr> <tr> <td>100mg (n=207)</td> <td>32.4 (67)***</td> <td>80.2 (166)*** (重要な副次評価項目<sup>1)</sup>)</td> </tr> <tr> <td>200mg (n=179)</td> <td>40.8 (73)*** (主要評価項目<sup>1)</sup>)</td> <td>78.2 (140)***</td> </tr> </tbody> </table> <p>その他の評価項目: 消失 50mg及び100mg vs. プラセボ、改善 50mg及び200mg vs. プラセボ ***: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整あり) #: p&lt;0.05、###: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整なし) 群間差: 説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定 用量反応性: Cochran-Armitage傾向検定 ↑付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。 ( ): 反応例数</p> <p>◆服用後に頭痛消失が認められた患者の割合</p>  <p>◆服用後に頭痛改善が認められた患者の割合</p>  <p>その他の評価項目: 服用0.5~1.5時間後 各用量 vs プラセボ、2時間後 50mg、100mg vs. プラセボ ***: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整あり) #: p&lt;0.05、###: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整なし) 説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定 ↑付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。</p> <p>その他の評価項目: 服用0.5~1.5時間後 各用量 vs プラセボ、2時間後 50mg、100mg vs. プラセボ ***: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整あり) #: p&lt;0.05、###: p&lt;0.001 (vs. プラセボ、多重性の調整なし) 説明変数に投与群とベースラインの片頭痛予防薬の使用の有無を含めたロジスティック回帰モデルにおけるWald検定 ↑付きの項目は、階層的検定手順の実施が事前に規定された項目。数字は検定順。</p>	投与量	消失 (%)	改善 (%)	プラセボ (n=211)	16.6 (35)	55.0 (116)	50mg (n=85)	23.5 (20) 有意差なし	68.2 (58)	100mg (n=207)	32.4 (67)***	80.2 (166)*** (重要な副次評価項目 <sup>1)</sup> )	200mg (n=179)	40.8 (73)*** (主要評価項目 <sup>1)</sup> )	78.2 (140)***
投与量	消失 (%)	改善 (%)														
プラセボ (n=211)	16.6 (35)	55.0 (116)														
50mg (n=85)	23.5 (20) 有意差なし	68.2 (58)														
100mg (n=207)	32.4 (67)***	80.2 (166)*** (重要な副次評価項目 <sup>1)</sup> )														
200mg (n=179)	40.8 (73)*** (主要評価項目 <sup>1)</sup> )	78.2 (140)***														
<p>主な副作用</p>	<p>重大な副作用として、セロトニン症候群 (0.1%未満)</p> <p>発現頻度 1%以上: 浮動性めまい、動悸、回転性めまい、悪心、疲労、異常感、筋力低下、嗜眠、錯間隔、傾眠、感覚鈍麻、協調運動障害</p>															

セロトニン  
受容体選択  
性

ヒトセロトニン受容体に対するラスミジタンの結合親和性 (*in vitro*)

受容体サブタイプ	標識リガンド	K <sub>i</sub> 値
セロトニン1A受容体	[ <sup>3</sup> H] 8-OH-DPAT	1055±135nM (8)
セロトニン1B受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	982±161nM (6)
セロトニン1D受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	1357±157nM (8)
セロトニン1E受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	595±59nM (6)
セロトニン1F受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	2.22±0.23nM (8)
セロトニン2A受容体	[ <sup>125</sup> I] DOI	>5.9 μM (6)
セロトニン2B受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	>1.9 μM (6)
セロトニン2C受容体	[ <sup>125</sup> I] DOI	>3 μM (6)
セロトニン6受容体	[ <sup>3</sup> H] LSD	>3.9 μM (6)
セロトニン7受容体	[ <sup>3</sup> H] 5-HT	>3 μM (6)

平均値±SE(独立した実験の数)

K<sub>i</sub>=阻害定数、8-OH-DPAT=8-ヒドロキシ-2-(ジ-n-プロピルアミノ)テトラリン、DOI=1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン、LSD=リゼルグ酸ジエチルアミド

方法: ヒトクローン化セロトニン受容体を用いて *in vitro* 放射性リガンド結合アッセイを実施した。遊離塩基であるラスミジタン、又はその塩酸塩を用いて評価した。

ヒトセロトニン受容体に対するラスミジタン及び他のセロトニン作動薬の結合親和性[K<sub>i</sub>値(nM)] (*in vitro*)

化合物	セロトニン受容体サブタイプ								
	1A	1B	1D	1E	1F	2A	2B	7	
セロトニン	0.076	0.53	0.30	6.64	11.0	87.5	13.7	0.45	
5-CT	0.030	0.24	0.074	5004	763	660	125	0.18	
ラスミジタン	228	1463	555	366	1.85	>30000	5977	17322	
トリプタン	スマトリプタン	72.9	5.13	1.00	1898	28.5	>3000	>5000	639
	ゾルミトリプタン	16.4	0.47	0.11	15.5	28.1	>3000	34629	86.5
	ナラトリプタン	15.0	0.60	0.50	7.35	1.79	>3000	8295	1162
	リザトリプタン	47.4	10.3	1.47	167	152	>3000	3078	>10000
	エレクトリプタン	1.95	0.53	0.10	61.3	16.9	1155	446	199
エルゴタミン	0.20	0.45	0.49	412	73.4	7.22	11.4	59.4	

K<sub>i</sub>=阻害定数、5-CT=5-カルボキサミドトリプタミン、値は1回の実験(duplicate)で得られたK<sub>i</sub>値を示す。

方法: ヒトクローン化セロトニン受容体を用いて、放射性リガンド結合試験により、ラスミジタンのヒトセロトニン受容体に対する結合能及び選択性を他のセロトニン作動薬及びトリプタン系片頭痛治療薬と比較した。

食事の影響

外国人健康成人 30 例に本剤 200mg を空腹時及び食後に単回経口投与した。空腹時及び食後の t<sub>max</sub> の中央値はそれぞれ 1.50 時間及び 2.50 時間であった。t<sub>max</sub> の中央値に、空腹時投与と食後投与の間で統計学的に有意な差 (p=0.01、Wilcoxon 符号付順位検定) が認められたが、実測値から得られた差の中央値の 90%信頼区間は 0 を含んでいた。t<sub>1/2</sub> は空腹時投与と食後投与のいずれも約 3.8 時間であった。また、空腹時投与と比較して、食後投与で C<sub>max</sub> が 22%、AUC<sub>0-∞</sub> が 19%増加したが、この増加は個体間変動 (C<sub>max</sub> : 43%、AUC<sub>0-∞</sub> : 38%) の範囲内であった。本結果から、本剤は食事の有無にかかわらず服用できると考えられた。

参考資料

- ・ レイボー錠インタビューフォーム
- ・ レイボー錠適正使用ガイド
- ・ 頭痛の診療ガイドライン 2021