

衛研発第 2491 号

平成 13 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: ゾーミッグ錠 2.5mg

[一般名]: ゾルミトリプタン

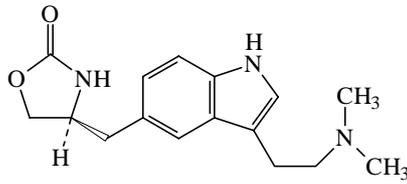
[有効成分名]: ゾルミトリプタン

[申請者名]: アストラゼネカ株式会社

[申請年月日]: 平成 12 年 3 月 13 日 (輸入承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中にゾルミトリプタン 2.5mg を含有するフィルムコーティング錠

[化学構造]:



化学名:

(日本名)(-)- (S)-4- {{ 3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1*H*-インドール-5-イル}メチル} -2-オキサゾリジノン

(英語名) (-)- (S)-4- {{ 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl}methyl}-2-oxazolidinone

[審査担当部]: 審査第二部

## 審査結果

平成 13 年 4 月 27 日

[ 販 売 名 ]: ゾーミック錠 2.5mg  
[ 一 般 名 ]: ゾルミトリプタン  
[ 有効成分名 ]: ゾルミトリプタン  
[ 申 請 者 名 ]: アストラゼネカ株式会社  
[ 申請年月日 ]: 平成 12 年 3 月 13 日 ( 輸入承認申請 )  
[ 剤型・含量 ]: 1 錠中にゾルミトリプタン 2.5mg を含有するフィルムコーティング錠

### [ 審 査 結 果 ]

片頭痛の外因性民族的要因には日本と欧米で大きな差異はなく、本薬の薬物動態も日本人と欧米人で類似していたため、海外の第 Ⅲ 相用量反応試験 ( プラセボ、1mg、2.5mg、5mg、10mg ) をブリッジング対象試験とし、日本においてブリッジング試験として第 Ⅲ 相用量反応試験 ( プラセボ、1mg、2.5mg、5mg ) が実施された。その結果、予後因子の 1 つである本薬服用前の頭痛の程度で調整した服用 2 時間後の推定頭痛改善率の用量反応性は両試験で類似し、有害事象の種類及び発現頻度も両試験で類似していたため、ブリッジングが成立したと判断された。推奨用量は、有効性と安全性からいずれの試験においても 2.5mg と考えられた。外挿した海外の第 Ⅲ 相試験 ( プラセボ、2.5mg ) においては、主要評価項目である服用 2 時間後の頭痛改善率はプラセボ群に比べて本薬群が有意に高く、安全性にも問題はなかった。さらに、複数回発作に対する本薬 2.5mg 又は 5mg 服用 ( ただし、24 時間以内の総投与量 15mg 以内 ) を最大 12 カ月繰り返した結果、本薬の長期間の複数回発作に対する安全性にも問題はないと判断された。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[ 効能・効果 ]: 片頭痛

[ 用法・用量 ]: 通常、成人にはゾルミトリプタンとして 2.5mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、ゾルミトリプタンとして 2.5mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発作時からゾルミトリプタンとして 5mg を経口投与することができる。

ただし、1 日の総投与量を 10mg 以内とすること。

# 審査報告(1)

平成 13 年 3 月 22 日

## 1. 品目の概要

[ 販 売 名 ]: ゾーミッグ錠 2.5mg

[ 一 般 名 ]: ゾルミトリプタン

[ 申請年月日 ]: 平成 12 年 3 月 13 日 ( 輸入承認申請 )

[ 申 請 者 ]: アストラゼネカ株式会社

[ 剤型・含量 ]: 1 錠中、ゾルミトリプタン 2.5mg を含有するフィルムコーティング錠

[ 申請時効能・効果 ]:

片頭痛 ( 前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛 )

[ 申請時用法・用量 ]:

通常、成人にはゾルミトリプタンとして 2.5mg を頭痛発作時経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与をすることができる。

また、ゾルミトリプタンとして 2.5mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回発作発現時からゾルミトリプタンとして 5mg を経口投与することができる。

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

片頭痛は、慢性・反復性に発症する機能的頭痛の一つであり、特徴的な拍動性頭痛は、階段昇降のような日常動作で増悪する。また、悪心・嘔吐及び光や音に対する過敏などの随伴症状もみられることがあり、これらの症状は数時間から数日持続し、日常生活への多大な影響がみられる疾患である。欧米における有病率は 3~4% から約 35% と、報告により開きがある。日本での有病率は 8.4% と報告されている。発症は 10 歳代からみられ、20~40 歳代にピークをもち、加齢とともに減少する。女性が男性の 3 倍前後と、男女差のみられる疾患である。半数の患者で片頭痛の家族歴がみられるが、病因となる遺伝子が特定されている病型は極めて稀で、ほとんどの場合、多因子遺伝による疾患と考えられている。

片頭痛の分類は、1988 年の国際頭痛学会によって (Cephalalgia 8 (Suppl 7): 9, 12-17, 19-73, 75-92, 1988) それぞれの診断基準とともに、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、網膜片頭痛、小児周期性症候群、片頭痛の合併症 (片頭痛発作重積、片頭痛による脳梗塞)、上記分類に属さない片頭痛の 7 種に分類され、国内外で広く使用されている。なお、本薬はそのうちとを治療対象とする薬剤である。

片頭痛の発生機序及び原因は今なお調査研究がなされているが、セロトニン (5-Hydroxytryptamine ; 以下 5-HT) が直接的又は間接的に脳血管の収縮・拡張に関わっていること、並びに片頭痛発作時には脳血流量の変化及び血漿中 5-HT 濃度の減少が認められることから、5-HT の関与が重要視されている。片頭痛に大きく関与していると考えられる 5-HT 受容

体サブタイプである 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬としては、スマトリプタン注射剤（販売名：イミグラン注3）が2000年1月18日に承認され、エルゴタミン含有経口配合剤に加え、急性期治療薬として用いられている。

ゾルミトリプタン（以下、本薬）は、 年にウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）で合成された 5-HT<sub>1B/1D</sub> 受容体作動薬であり、「前兆を伴わない片頭痛」及び「前兆を伴う片頭痛」を対象疾患として開発が進められていた。しかし、1995年のウエルカム社とスマトリプタンの製造販売元であるグラクソ社との合併に際し、米国の連邦取引委員会及び欧州独占権委員会は独占禁止法に照らし、その合意条件としてゾルミトリプタンを第三者に譲渡することを求め、これによりゼネカ社（現アストラゼネカ社）が1996年3月に合併後のグラクソ・ウエルカム社と契約を結び開発及び販売承認（許可）申請業務を引き継ぎ、 年 月以降、欧米をはじめとする諸外国において順次申請を行った。日本においては、

が 年 月に第 相（単回投与）試験を開始し、

試験終了後、アストラゼネカ社が開発を引き継いだ。その後、日本人と欧米人の薬物動態比較試験結果をブリッジングの基礎となるデータとし、日本で実施された第 相用量反応試験をブリッジング試験とし、用量反応性、有効性及び安全性が日本と欧米で類似しておりブリッジングが可能との判断がなされた上で、欧米の第 相試験を日本に外挿し、今回の申請がなされたものである（ブリッジングの妥当性についてはへ項及びト項参照）。

本薬は海外においては、1997年3月に英国で販売承認を受けて以来、2001年2月までにスウェーデン、ドイツ、フランス、米国を含む世界71カ国で承認（許可）され、50カ国以上で上市されている。本邦では、本薬の同種同効薬としてスマトリプタン（皮下注射剤）が承認、販売されているものの現時点では経口トリプタン系薬剤は承認されていない。

## ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬ゾルミトリプタン（（-）-（S）-4-{{3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-5-イル}メチル}-2-オキサゾリジノン）は、分子内に不斉炭素を1つもつ光学活性の5-HT類似構造化合物である。各種pH緩衝液を用いた検討の結果、本薬は酸性溶液にはやや溶けやすく、中性及びアルカリ性溶液に溶けにくかった。また、本薬の結晶多形は認められていない。光学異性体の混在は により確認が可能であるが、検討された強制分解条件

では、本薬のラセミ化はみられていない。

本薬の開発段階初期においては、原薬の製造は異なる合成法を用いて行われており、これらの原薬（及びこれらの原薬から製造された製剤）は、毒性試験の一部、本邦及び海外における第 相臨床試験の一部、並びに海外における第 相臨床試験の一部に使用されている。しかしながら、原薬中に含まれる類縁物質の種類及び量は、合成法の違いによらず、特段の差はみられなかった。

製剤ゾーミック錠2.5mgは、1錠中にゾルミトリプタン2.5mgを含むフィルムコーティング錠

である。本薬の処方に関しては、本薬開発時に用いられた処方(処方A)、海外上市後の処方(処方B。海外における第Ⅲ相臨床試験の一部でも使用、ウエルカム社製製剤(以下、B(W))、及び処方Bのゼネカ社製製剤(以下、B(Z))(すなわち今回申請されている処方製剤。本邦での臨床試験及び海外における市販後臨床試験の一部でも使用)が時系列的に存在するが、海外において、処方A、B(W)間及び処方B(W)、B(Z)間で生物学的同等性試験2試験が実施され、いずれの試験でも処方間及び製造所の異なる製造品間の生物学的同等性が確認されている(へ項参照)。

原薬の規格試験項目として、性状、確認試験、融点、純度試験、水分、強熱残分及び含量が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状、確認試験、含量均一性試験、及び含量が設定されている。

審査センターは、製剤のみならず原薬に関しても、開発段階の小規模なスケールで製造されたロットの実測値ではなく、実生産スケールで製造されたロットの実測値に可能な限り基づいて規格値を設定するよう申請者に求めたところ、これを受けて規格値が適切に見直されたことから、これを了承した。また、審査センターは、製剤の室内再現精度についての評価の妥当性等についての説明を申請者に求めたところ、いずれの点についても適切な回答が提出されたことから、これらを了承した。さらに、審査センターは、製剤の確認試験においてを使用していたことから、より安全性の高い溶媒への変更を検討するよう申請者に求めたところ、に変更するとの回答が得られたことから、これを了承した。

以上の審査の結果、審査センターは、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

## 八．安定性に関する資料

原薬に関して、ポリエチレン袋中、密閉状態で25℃、60%RH、暗所における長期保存試験(36カ月)が実施され、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。この結果から、原薬を密閉して室温保存する時、3年間安定であると判断された。

申請処方の製剤に関して、最終包装形態(PTP包装)で25℃、60%RH、暗所における長期保存試験(42カ月)が実施され、及びが認められた他は、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。以上の結果から、最終包装形態の製剤は、通常の流通条件において長期間安定であると判断された。

## 二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施された。経口投与による概略の致死量はマウスでは雌雄ともに1,000mg/kg、ラットでは雌雄ともに1,500mg/kg、イヌでは雄で100mg/kg超であった。静脈内投与による概略の致死量はマウスでは雌雄ともに

50mg/kg、ラットでは雌雄ともに 100mg/kg であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な所見として、ラットでは本薬の薬理作用によると考えられる四肢の紅潮の他、肝臓及び甲状腺重量の増加が、イヌでは本薬の薬理作用によると考えられる散瞳、咆哮及び歩行異常がみられたが、いずれも休薬により回復性が認められた。また、ラット及びイヌの高用量群（ラットで 400mg/kg/日群、イヌで 100mg/kg/日群（12 カ月間試験））において本薬投与が原因と考えられる死亡例が認められた。無毒性量はラットでは雌雄ともに 100mg/kg/日（1 カ月及び 6 カ月間試験）であり、イヌでは雌雄ともに 25mg/kg/日（1 カ月及び 12 カ月間試験）、100mg/kg/日（6 カ月間試験）であった。反復経口投与時の薬物動態パラメータ（雌雄平均値）は、ラット 6 カ月間試験の 100mg/kg/日で  $C_{max}$ （最高血漿中濃度）が 24,786ng/mL、AUC（血漿中濃度 - 時間曲線下面積）が 167,607ng・h/mL、イヌ 12 カ月間試験の 25mg/kg/日で  $C_{max}$  が 7,069ng/mL、AUC が 27,180ng・h/mL であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は雌雄親動物及び次世代に対して 400mg/kg/日と推定された。

ラット器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 400mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 1,200mg/kg/日と推定された。

ウサギ器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 3mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 30mg/kg/日と推定された。

ラット器官形成期・周産期及び授乳期投与試験では母動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、生殖能及び次世代の発生に対する影響はみられなかった。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 25mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して 400mg/kg/日と推定された。

審査センターは、ラット器官形成期投与試験の 1,200mg/kg/日群でみられた吸収胚数及び着床後胚・胎児損失率の増加並びに生存胎児数の低値傾向と本薬投与との関連について考察を求めた。これに対し、申請者からは、胎児に対する無毒性量を 1,200mg/kg/日から 400mg/kg/日に変更するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて、経口投与で実施された。マウスがん原性試験ではいずれの用量群においても、対照群と比べて腫瘍の発生頻度に有意な増加は認められなかった。ラットがん原性試験では雄の 400mg/kg/日群において、甲状腺濾胞腺腫及び皮膚線維腫の発現率増加が認められた。甲状腺濾胞腺腫に関しては、長期間にわたり高用量の本薬を投与した結果生じた現象であり、甲状腺に対する間接的な影響であると考えられた。皮膚線維腫に関しては、対照群と比べ統計学的に有意差が認められたものの発現数の増加は僅かであり、背景データの正常値とも近いことから、偶発的なものである可能性が高いと考えられた。なお、いずれの変化も高用量群でのみ認められる変化であり、臨床使用時のヒトにおける曝露量と比較した場合、600 倍以上の安全域が存在する。

審査センターで、ラット反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた甲状腺への影響について、具体的な作用機序の説明を求めた。これに対し、申請者からは、本薬の高用量投与に対する機能的適応反応の結果としてみられた肝重量増加が、結果的に T<sub>4</sub> 代謝を亢進し、T<sub>4</sub> クリアランスを増大させたことに起因する変化であるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及びラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。その結果、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験において高用量（代謝活性化系非存在下では 250µg/mL 以上、代謝活性化系存在下では 1,000µg/mL 以上）で弱い陽性結果が得られた。しかし十分高用量まで検討されたラットを用いた小核試験及びラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験が陰性であることを考慮に入ると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

依存性試験及び抗原性試験の結果は陰性であった。

局所刺激性試験は実施されていない。

類縁物質の毒性に関して、分解生成物（420C90）を 0.2%又は光学異性体（439C90）を 0.5%添加した本薬を用いたラット 14 日間反復投与毒性試験が実施された。その結果、これらの類縁物質に特異的な変化は認められなかった。また、N-酸化体（1652W92）及び二量体（1765W92）に関しては、本薬の一般毒性の試験成績及び試料の類縁物質含有量から評価を行った結果、規格値内における安全性は問題ないものと考えられた。

審査センターは、類縁物質の遺伝毒性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、本薬の遺伝毒性の試験成績及び類縁物質含有量から評価を行った結果、規格値内における安全性は問題ないものと判断されるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

## ホ．薬理作用に関する資料

本薬の 5-HT 受容体に対する結合親和性及びアゴニスト活性をヒト 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞を用い検討している。 [<sup>3</sup>H]5-HT を用いたリガンド置換試験において、本薬の結合親和性を pIC<sub>50</sub> 値で比較すると、5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体でそれぞれ 6.5、8.2 及び 8.6 であり、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に選択的な親和性を示した。また、細胞内 cAMP 生成試験（参考資料、Br J Pharmacol 121 : 157-164 , 1997）において pD<sub>2</sub> 値で比較すると、それぞれ 6.4、9.5 及び 9.9 であり、同様な選択性が認められた。一方、その他の各種受容体に関しては、組織を用いたマグヌス試験において、5-HT<sub>2A</sub> 受容体（ウサギ大動脈）、5-HT<sub>3</sub> 受容体（モルモット回腸）、5-HT<sub>4</sub> 受容体（ラット食道）、アドレナリンα<sub>1</sub> 受容体（ウサギ大動脈）、アドレナリンβ<sub>1</sub> 受容体（モルモット左心房）、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体（モルモット気管）、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体（モルモット右心房）、ムスカリン様 M<sub>2</sub> 及び M<sub>3</sub> 受容体（モルモット気管）ではアゴニスト活性は認められず、アドレナリンβ<sub>1</sub> 受容体、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体、ムスカリン様 M<sub>2</sub> 及び M<sub>3</sub> 受容体において高濃度で拮抗作用を示した（pK<sub>B</sub> 値： < 5.5）のみであった。ま

た参考資料によると、CHO 細胞に発現したヒト 5-HT<sub>1F</sub> 受容体でも結合親和性 (pIC<sub>50</sub> 値 : 7.2) が認められたが、アドレナリン $\alpha_2$  受容体 (ラット大脳皮質)、ドパミン D<sub>1</sub> 及び D<sub>2</sub> 受容体 (ラット線条体) に対する結合親和性は低かった (pIC<sub>50</sub> 値 : < 4.1)。

本薬の摘出血管に対する作用が、参考資料 (Br J Pharmacol 121 : 157-164, 1997) として提出されている。すなわち、摘出力ニクイザル脳底動脈標本において、収縮活性を pD<sub>2</sub> 値で比較すると、本薬、スマトリプタン、5-HT でそれぞれ 6.92、6.46、7.03 であったが、最大活性は 5-HT と比較して本薬で約 56%、スマトリプタンで約 48% であった。一方、摘出ヒト右冠動脈標本において収縮活性を pD<sub>2</sub> 値で比較すると、本薬、スマトリプタン、5-HT でそれぞれ 6.32、6.10、6.48 で類似していたが、最大活性は 5-HT と比較して本薬で約 20%、スマトリプタンで約 24% であった (Circulation 98 : 25-30, 1998)。

頭部血行動態に対する作用を評価する目的で、麻酔ネコ頭蓋内血管血流量を、舌動脈を介して頸動脈内に注入したマイクロスフェアを用いて検討している。用いたマイクロスフェアの直径は 16  $\mu$ m であり、毛細血管 (径約 10  $\mu$ m) に捕捉されるが、一部は動静脈吻合 (AVA) を介して毛細血管床を迂回し心臓を経て肺の毛細血管内で捕捉されることを利用し、頸動脈血流量を基に各部の血流量を計算している。片頭痛発症機序のひとつと考えられている血管説では頭蓋内 AVA の拡張により片頭痛が起こると想定されている。本薬の 10~1,000 $\mu$ g/kg 大腿静脈内投与は AVA の血管コンダクタンスを用量依存的に低下させ、10 $\mu$ g/kg で約 60%、1,000 $\mu$ g/kg では約 93% の低下を示した。これに対し、大脳外血管では血管コンダクタンスの低下は 30 $\mu$ g/kg において約 24% の低下で頭打ちとなり、大脳内血管に対しては作用が認められなかったことより本薬の作用の AVA への選択性が示された。また、本薬の麻酔ネコ及び麻酔犬の頸動脈血管コンダクタンスに対する作用を検討した結果、ネコにおいて 0.1~30 $\mu$ g/kg の大腿動脈内投与、イヌにおいて 0.1~100 $\mu$ g/kg の左心房内投与により用量依存的に頸動脈血管コンダクタンスを低下させ、最大低下率はネコで約 40%、イヌで約 70% に達した。

次に、三叉神経節電気刺激に誘発される生理反応に対する本薬の影響を検討する目的で、大脳内に電極を挿入した麻酔ネコを用い、2 極性パルス電流により三叉神経節を 45 秒間刺激し、遊離されたカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、血管作動性小腸ペプチド (VIP) 及び  $\beta$ -エンドルフィン量を外頸動脈から採取した血液中での濃度を指標として検討した結果が参考資料として提出されている (Headache 34 : 394-399, 1994)。片頭痛発症機序のひとつと考えられている三叉神経血管系説では三叉神経に刺激が加わると、その逆行性 (遠心性) 興奮伝導は周囲に広がって三叉神経が支配する血管周囲の軸索末端から CGRP やサブスタンス P などの遊離をおこし、神経因性炎症反応として血管拡張、血漿蛋白の漏出、肥満細胞の脱顆粒を生じるとされている。一方、順行性興奮伝導は三叉神経脊髄路核に至った後、さらに高位中枢に情報が伝達され、脳幹の活性化を介する副交感神経 (第 7 脳神経) の反射活性化により神経終末からの VIP 遊離が促進し血管拡張を誘発すると考えられている。そしてこれらが嘔気、嘔吐、自律神経症状及び疼痛感覚を発生させると想定されている。本薬は電気刺激 30 分前に大腿静脈内に投与することにより、30 $\mu$ g/kg で CGRP 遊離量を、100 $\mu$ g/kg で VIP 遊離量を有意に抑制し、VIP については電気刺激前とほぼ同程度まで抑制したが、 $\beta$ -エンドルフィン量は電気刺激によっても本薬投与によっても影響は認められなかった。また、三叉神経節刺激に伴う神経因

性炎症反応に対する作用を評価する目的で、麻酔モルモットを用い [<sup>125</sup>I]ウシ血清アルブミンの頸静脈内への投与5分後に大脳内に挿入した電極で三叉神経節を5分間刺激することによる硬膜への血漿蛋白漏出を硬膜内 [<sup>125</sup>I]アルブミン量を指標として検討している。本薬は [<sup>125</sup>I]ウシ血清アルブミン投与5分前に頸静脈内に投与することにより、10及び30µg/kgで血漿蛋白漏出を有意に抑制した。またスマトリプタンにおいてもほぼ同等の効果が示されている。

さらに参考資料 (Cephalalgia 17 : 153-158 , 1997) ではあるが、中枢神経系に対する直接作用を評価する目的で、ネコ中枢神経部位に対する結合能の検討結果が示されている。摘出脳切片を [<sup>3</sup>H]標識した本薬 20nmol/L とインキュベートすると、脳幹内では三叉神経尾状核及び弧束核に、脊髄内では第一及び第二頸髄での後角表相部に選択的な結合が認められた。また、 [<sup>3</sup>H]標識した本薬 40µg/kg を静脈内投与し1時間後に摘出した脳切片においても同じ部位への結合が確認できた。前者の結合能について、非標識の本薬を過剰に添加することにより検出できなくなったことから、これらは受容体への特異的な結合であると結論されている。また他の参考資料 (Pain 67 : 355-359 , 1996) では、麻酔ネコにおいて上矢状静脈洞の電気刺激を介して三叉神経一次求心ニューロンを興奮させ、得られた第二頸髄の電位変化に対する作用の検討結果も示されている。本薬 30 及び 100µg/kg の大腿静脈内投与は、30分後に刺激した時の第二頸髄の電位変化を用量依存的に抑制した。別の報告においてスマトリプタンはこの試験系において作用を示さないことが報告されており、両薬物の脂溶性の違いが中枢部位への到達において差があるのではないかと考察されている。ただし、この中枢作用がヒトにおける本薬の片頭痛改善効果において、どの程度関与しているかは明らかではない。

本薬の主要代謝物である N-脱メチル体、N-酸化体及びインドール酢酸体について、ヒト 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体を発現させた CHO 細胞にて [<sup>3</sup>H]5-HT を用い結合親和性を検討した結果、N-脱メチル体に本薬と同等以上の結合親和性が認められた。一方、N-酸化体の結合親和性は本薬と比較して約 1/100 であり、またインドール酢酸体の結合親和性は更に低かった。N-脱メチル体のヒト 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub> 及び 5-HT<sub>1D</sub> 受容体に対する結合親和性を pIC<sub>50</sub> 値で比較するとそれぞれ 6.8、8.8 及び 9.3 であり、細胞内 cAMP 生成能の pD<sub>2</sub> 値はそれぞれ 6.8、10.3 及び 10.8 であった。またその他の各種受容体に対する結合親和性も検討した結果、5-HT<sub>1</sub> に選択的であり、本薬と類似していた。従って、N-脱メチル体は活性代謝物として働くことが示唆された。

本薬の一般薬理試験は一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに水及び電解質代謝系に及ぼす影響が検討されている。その結果、一般症状及び行動に関しては多くの症状が発現した。ラット 10~2000mg/kg の経口投与において、活動低下、運動失調、姿勢異常、呼吸数低下、眼瞼下垂及び紅潮、深呼吸及び立毛、神経過敏、流涎及び牽引反射喪失、振戦、浅呼吸、不規則呼吸及び巻き付き反射喪失、チアノーゼ、正向反射喪失、角膜反射喪失、屈筋反射喪失及び耳介反射喪失が、2、5、10、20mg/kg 静脈内投与において、活動低下、呼吸数低下及び紅潮、姿勢異常及び眼瞼下垂、運動失調が認められた。イヌ 0.5 及び 1mg/kg 静脈内投与では、散瞳及び瞳孔の光刺激反射の抑制、不穏、興奮、異常発声が、1 及び 2 mg/kg の経口投与では、散瞳及び瞳孔の光刺激反射の抑制、不穏、興奮、異常発声、運動失調及び攻撃性が、0.01~1mg/kg の漸増静脈内投与では、唇舐め行動、散瞳及

び瞳孔の光刺激反射の抑制、不穏、興奮、過敏、啼鳴、角膜点食/陥凹形成、運動失調及び攻撃性が観察された。また、サル 0.001 ~ 10mg/kg の 漸増静脈内投与においても、個体により異なっていたが、抑制状態、咀嚼、悪心、嘔吐及び苦悶、唇舐め行動、不穏及び攣縮、興奮、流涎が認められた。なお、マウスでは異常所見は認められなかった。中枢神経系に関しては、ラット 10、20、50mg/kg の静脈内投与において軽度の体温低下が、ラット 30mg/kg の経口投与において軽度の記憶・学習への影響が認められた。自律神経系及び平滑筋に関しては、ネコ瞬膜を 1.0Hz で電気刺激した場合に本薬 0.45 及び 0.9mg/kg の静脈内投与で張力の増強が認められたが、それ以上の用量及び 10.0 Hz の電気刺激では変化は認められなかった。モルモット摘出回腸に対しては、1 $\mu$ g/mL で抗ヒスタミン作用を示したのみであった。呼吸・循環器系に関しては、麻酔イヌ 1、3、10mg/kg の漸増静脈内投与で、血圧、心拍数、左心室収縮期圧、左心室圧最大変化量、大腿動脈血流量、大腿動脈血管抵抗の低下、呼吸数の増加及び一回換気量の低下が、麻酔ネコ 9mg/kg 静脈内投与で、一回換気量及び毎分換気量の低下が確認され、覚醒イヌ 0.5 及び 1mg/kg 静脈内投与、1 及び 2mg/kg 経口投与又は 0.01 ~ 1mg/kg 漸増静脈内投与においては、血圧上昇及び心拍数増加が認められた。サルにおいては 0.001 ~ 10mg/kg の漸増静脈内投与で、一過性の血圧低下及び血圧低下後の持続的血圧上昇が認められたが 10mg/kg での血圧低下以外は軽度であり、心拍数に対する影響は個体により異なった。なお、心電図に関してはいずれの動物でも異常所見は確認できなかった。消化器系には影響は認められず、水及び電解質代謝に関しては、ラット 30mg/kg の経口投与で尿量及び尿中ナトリウムイオン濃度の減少を示したのみであった。一方、主要代謝物である N-脱メチル体の一般薬理試験においても、イヌ 0.5mg/kg 静脈内投与及び 1mg/kg 経口投与により、一般症状及び行動、呼吸・循環器系に関して本薬と類似の所見が確認された。

審査センターは、本薬の臨床投与経路は経口であるにもかかわらず、薬効薬理試験においては経口投与の結果がないことから、ヒトでの臨床用量での血漿中濃度を基に試験に用いた濃度及び用量について比較考察を求めた。それに対し、まず、*in vitro* 試験においては、ヒト 5-HT<sub>1B</sub> 受容体を活性化させる pD<sub>2</sub> 値は 9.5 であり、0.316nmol/L に相当し、ヒトに 2.5mg を服用させたときの C<sub>max</sub> 値 18.2nmol/L は十分な濃度であるとの見解が示された。また、臨床では投与後 2 ~ 4 時間後に片頭痛改善作用が認められ、その時のヒトにおける血漿中濃度は 3.2 ~ 4.5ng/mL である。*In vivo* 試験で用いたネコにおいては活性代謝物が検出できないことも考慮に入れ、ヒトにおいて薬効を発現する血漿中濃度範囲をネコに外挿すると、14.4 ~ 20.25ng/mL に相当し、この値をネコに投与後作用が確認できた時間における推定血漿中濃度と比較すると、効果が確認できた静脈内投与 30 $\mu$ g/kg と 100 $\mu$ g/kg の間の用量にあたることより、妥当な結果であるとの説明がなされた。さらに、審査センターは一般薬理試験についてもヒトと動物での血漿中濃度による比較考察及び用量設定の妥当性について説明を求めた。これに対し、ラットにおける 10mg/kg 経口投与及び 2.5mg/kg 静脈内投与した時の投与 2 時間以内における血漿中濃度はヒトに 2.5mg を投与した場合の C<sub>max</sub> を 10 倍以上上回っていること、同様にサル 1mg/kg 静脈内投与では 40 倍以上、ネコ 0.09mg/kg 静脈内投与では 10 倍以上、イヌにおける 1mg/kg 経口投与及び 0.5mg/kg 静脈内投与で得られる血漿中濃度はヒトにおける C<sub>max</sub> 値の 45 倍以上であり消失相においても 10 倍以上上回っていることが示され、また、イヌを用いた薬効薬理試験に

において 0.01mg/kg 静脈内投与において頸動脈コンダクタンスを 50%以上低下させていることも考え合わせ、一般薬理試験としては十分な用量が検討されているとの説明がなされた。また、大部分の症状はヒトでの血漿中濃度に比較して高濃度で発現していることから臨床上懸念を抱くような結果ではないとの見解が示された。審査センターはこれらの回答を了承した。

## へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 動物における成績

**吸収** -  $^{14}\text{C}$ -ゾルミトリプタンをマウス及びラットに経口投与したとき、投与後 0.25～0.5 時間に最初のピークに到達した後、投与後 2～4 時間に 2 番目のピークが認められた。静脈内投与したとき、2 番目のピークが認められなかったこと及び *in situ* ループ法による検討から、小腸下部にも吸収部位が存在し、小腸全体から持続的に吸収されるとされている。ウサギ及びイヌにおいては二峰性の推移は認められなかった。検討したすべての動物において、静脈内投与及び経口投与のいずれにおいても消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 1～2 時間であった。マウス、ラット及びイヌの消失プロファイルにおいて顕著な性差及び投与経路による差は認められていない。

経口投与時の吸収率は、マウスで 61～87%、ラットで 39～50%、ウサギで 82%であり、イヌではほぼ完全に吸収されることが示された。イヌ及びウサギにおける生物学的利用率がそれぞれ 79%及び 25%であることから、初回通過効果を受けることが示唆された。

**分布** -  $^{14}\text{C}$ -ゾルミトリプタンをアルビノラット及び有色ラットに経口投与した時、投与後 4 時間で広範囲に分布し、特に肝臓、腎臓及び腺組織において高い放射能が検出された。脳内放射能濃度はバックグラウンドレベルであり、ラットにおいて血液 - 脳関門を通過しにくいとされたが、別の試験で、ラット脳内に低濃度の未変化体が存在することが確認された。消失プロファイルは組織中放射能濃度と血漿中放射能濃度とでほぼ同様であった。有色ラットでは、眼球及び有色皮膚において、本薬のメラニンへの結合性が示唆されたが、毒性試験においてメラニン結合に起因すると考えられる眼毒性は認められなかった。

妊娠動物（ラット及びウサギ）において子宮壁、胎盤及び胎児（特に肝臓）に放射能が認められた。胎児からの放射能の消失プロファイルは母動物のそれと同様であった。

血漿蛋白結合率は動物種によって若干異なるものの、11～27%で低かった。

**代謝** - 検討したすべての動物及びヒトにおいて経口投与及び静脈内投与後の早い時点で、血漿中未変化体濃度と血漿中総放射能濃度には乖離がみられ、速やかに代謝されることが示された。主要な血漿中代謝物としては、活性代謝物である N-脱メチル体並びに薬理的に不活性な N-酸化体及びインドール酢酸体が認められた。マウス、ラット及びウサギの尿糞中放射能の大部分は未変化体であり、イヌ及びヒトではインドール酢酸体であった。

ヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験での結果、未変化体の N-脱メチル体への代謝には CYP1A2 が関与しており、N-脱メチル体の代謝には A 型モノアミンオキシダーゼ (MAO-A) が関与することが示された。また、ラット甲状腺機能に対する影響評価試験（毒性試験）において、反復投与による血漿中未変化体濃度の減少又は肝重量の変化は示されず、薬物代謝酵素を誘導しないことが示された。

**排泄** - 経口投与時の主排泄経路は、ウサギ及びイヌにおいては尿中であり（投与量の 50%以上）、げっ歯類では 30～35%が尿中排泄であった。ラットに静脈内投与したときの糞中排泄率は 22%であるにもかかわらず、胆汁中排泄率が投与量の 4%未満であることから、循環血から腸へ直接移行する可能性が示唆された。

また、授乳中の雌ラットに経口投与したとき、乳汁中放射能は、投与後 4 時間においては血漿中濃度より 4.3 倍高値を示し、投与後 24 時間での乳汁中総放射能濃度は最高濃度の約 1/8 であった。

## ヒトにおける成績

**日本人健康成人を対象とした経口投与試験** - 日本人健康成人男性 9 例に、本薬を 1、2.5、5 及び 10mg 単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度推移においては投与後 1～5 時間の間に単一あるいは複数のピークが認められた。主要な血漿中代謝物としては、活性代謝物である N-脱メチル体並びに薬理的に不活性な N-酸化体及びインドール酢酸体が認められ、未変化体と N-脱メチル体の血漿中濃度推移のパターンは類似していた。10mg までの投与量において、未変化体及び N-脱メチル体の  $AUC_{0-12}$  及び  $C_{max}$  は投与量に比例して増加することが示された。また、反復投与により体内動態に変化は認められなかった。

**欧米人健康成人を対象とした経口投与試験** - 欧米人健康成人男女 12 例に本薬を 2.5、5 及び 10mg の用量で単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度推移において投与後 0.5～6 時間に単一あるいは複数のピークが認められた。血漿中濃度推移のパターンは未変化体と N-脱メチル体で類似していた。また、別の試験結果から、50mg までの投与量において、未変化体及び N-脱メチル体の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が投与量に比例して増加することが示唆された。反復投与による体内動態に変化は認められなかった。

欧米人健康被験者（男女）6 例に、 $^{14}C$ -ゾルミトリブタンを 25mg 単回経口投与したとき、未変化体と既知代謝物の  $AUC_{0-t}$  の総和は、血漿中に測定された総放射能の 86%に相当し、総放射能の平均血球移行率は 18.8%（範囲：0.0～57.4%）であった。総放射能の投与 7 日後までの排泄率は 91.5%であり、64.4%（24 時間以内に 60%）が尿に排泄され、尿中放射能の主成分はインドール酢酸体であった。糞中には総放射能の 27.1%が排泄され、その大部分は未変化体であった。

**日本人及び欧米人における薬物動態の類似性** - 同一プロトコールを用いて、日本人健康成人男女 30 例及び白人健康成人男女 30 例に本薬を 2.5mg を単回投与したとき、血漿中未変化体濃度及び N-脱メチル体濃度は白人に比べ、日本人で高値を示したものの、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の差の 90%信頼区間は、予め臨床的に差はないと判断した であつた。また、他の薬物動態パラメータも日本人及び白人で同様であり、この結果並びに上記の日本人健康成人及び欧米人健康成人を対象とした経口投与試験結果から、日本人と欧米人とで薬物動態は類似しているとの判断がなされた。

また、内因性民族的要因による影響の受けやすさについては、「代謝経路（程度及び様式）」、「薬物間相互作用」、「薬物 - 疾病間の相互作用」、「作用の全身性」及び「不適切使用の可能性」について民族的要因を受けやすさの可能性が示唆されたものの「薬物動態の線形性」、「有効性及び安

全性の用量 - 作用曲線」、「治療量域」、「代謝酵素の遺伝多型」、「生物学的利用率」、「蛋白結合率」及び「薬物 - 食事間の相互作用」については民族的要因を受けにくいと考えられ、総合的に内因性民族的要因による影響を受けにくい薬剤であるとの判断が示された。

**絶対生物学的利用率** - 欧米人健康成人男女 20 例に本薬を 2.5mg 経口投与した時の絶対生物学的利用率は男女ともに 39%であり、5mg 投与時では女性が 45%、男性が 35%であった。

**男女における薬物動態の比較** - 血漿中未変化体濃度は、日本人（男性 15 例、女性 15 例）及び欧米人（男性 15 例、女性 15 例）ともに、女性が男性より約 50%高値を示したが、個体間変動の大きさ（4 倍以上）より小さかった。また、経口避妊薬を服用する女性において  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  が約 30 ~ 50%増加することが示されたが、個体間変動の大きさより小さかったことから、特に用量を調節する必要はないとの判断がなされた。

**食事の影響** - 欧米人健康成人男女 12 例に本薬を 5 mg 食後に経口投与した時、空腹時投与と比較し、未変化体及び N-脱メチル体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に統計学的な有意差は認められなかった。

**片頭痛発作時における薬物動態** - 片頭痛患者 20 例を対象として「中等度から重度」の片頭痛の発生時と発作間欠期に本薬 10 mg を単回経口投与したとき、未変化体の  $T_{max}$  が 3 時間以降に認められた被験者は、発作間欠期投与で 18 例中 9 例であったのに対し、発作中投与では 20 例中 17 例であったことから、発作中は胃運動の沈滞に関連して吸収が遅延した可能性が考えられた。しかし、臨床試験では投与後 1 時間以内に片頭痛に対する効果が発現していることから、発作時における薬物動態の変動は臨床使用上の問題を特に示唆するものではないとの考えが示された。

**欧米人における特殊な被験者での薬物動態** - 高齢健康被験者（65 歳以上）12 例と非高齢健康被験者（18 ~ 40 歳）12 例において、未変化体及び N-脱メチル体の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  に統計学的に有意差は認められなかった。また、青年期の健康被験者（12 ~ 17 歳）21 例と健康成人被験者（18 ~ 65 歳）18 例とでは、未変化体の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に統計学的な有意差は認められなかったが、N-脱メチル体の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は成人被験者に比べ青年期の被験者の方が約 40%高値を示した。しかし、個体間変動の大きさ（4 倍以上）から判断して、臨床上差違はない範囲であるとの判断がなされた。

透析をしていない腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：40 mL/min 以下）15 例及び健康成人 15 例における薬物動態を検討したところ、腎機能障害患者では未変化体及び N-脱メチル体の血漿中濃度に対する影響はほとんどなかった。

重度肝機能障害患者（腹水を伴わない重度肝機能障害患者として以下の検査値のうち少なくとも 1 項目に該当する者：血清アルブミン < 28g/L、プロトロンビン活性 < 55%、血清ビリルビン > 60  $\mu$ mol/L、腹水を伴う重度肝機能障害患者として以下の検査値のうち少なくとも 1 項目に該当する者：腹水の既往歴、脳症の既往歴、門脈過敏性胃疾患、食道静脈瘤（ステージ）、腹水 3L）16 例では健康被験者 10 例に比べて、未変化体の  $t_{1/2}$  が 157%延長し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  がそれぞれ 47%及び 226%増加した。一方、活性代謝物である N-脱メチル体については、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が有意に ( $p < 0.001$ ) 低下したものの、僅かな打ち消し効果でしかなく、重度肝機能障害患者に投与する場合、1 日の総投与量を通常の半量以下に減量するなどの考慮が必要との判断

がなされた。また、中等度肝機能障害患者(以下の検査値に該当する者:血清アルブミン 28g/L、プロトロンビン活性 55%、血清ビリルビン 60  $\mu$ mol/L)11例においても、 $t_{1/2}$ は57%延長し、 $C_{max}$ 及び  $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ50%及び94%増加し、N-脱メチル体については  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ に低下傾向が示された。

軽度から中等度の高血圧被験者(利尿剤による治療を受けており、仰臥位の収縮血圧が130以上180mmHg以下、収縮期血圧が80以上110mmHg以下の者)16例と正常血圧被験者17例に本薬を5mg投与した時には、未変化体の薬物動態パラメータに統計学的有意差は認められず、20mg投与時には高血圧患者の  $AUC_{0-\infty}$ が1.52倍高値を示したが、この変動が臨床的に問題を生じる可能性は低いとの判断がされた。

**薬物相互作用** 本薬の主代謝経路に関連する酵素系を阻害する薬物であるシメチジン(CYP1A2阻害剤)との併用時には、未変化体及びN-脱メチル体の  $t_{1/2}$ はそれぞれ2.2時間及び4.2時間延長し、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ48%及び105%の有意な増加を示した。また、本薬と moclobemide (MAO-A阻害剤)を併用投与した時、未変化体及びN-脱メチル体の  $t_{1/2}$ はそれぞれ0.5時間及び1.2時間延長し、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ26%及び213%増加した。これらの薬物動態データから、強力なCYP1A2阻害剤あるいはMAO-A阻害剤と併用する場合、本薬の1日の総投与量を通常の半量以下に減量するなどの考慮が必要との考えが示された。(添付文書(案)の記載についてはト項参照)

また、片頭痛の患者に処方される可能性のある医薬品であるセレギリン、プロプラノロール(未変化体の血漿中濃度が増加、N-脱メチル体が減少)、カフェルゴット、ジヒドロエルゴタミン、fluoxetine(本邦未承認)、アセトアミノフェン、メトクロプラミド、pizotifen(本邦未承認)、リファンピシンと併用したとき、未変化体及びN-脱メチル体の体内動態には臨床上問題となるような影響は認められなかったとされた。

## 生物学的同等性

生物学的同等性試験により、ウエルカム社製の開発中に用いた処方の錠剤とウエルカム社の市販用処方の錠剤との間に 処方変更があるため、生物学的同等性試験が実施され同等であることが示されている。また、ウエルカム社の市販用処方の錠剤とゼネカ社製の市販用処方の錠剤(日本における後期第 相試験処方)についても同等であることが示されている。

審査センターは、本薬の経口投与時における血漿中濃度推移が二峰性を示し、その間隔が2時間程度であることから、最低投与間隔が2時間であることの妥当性について、薬物動態を踏まえ、説明するよう求めた。これに対し、申請者からは、日本人健康成人男性に5mgを1日2回2時間間隔で2日間反復投与したときのシミュレーション結果が示され、このときの血漿中濃度が、現在忍容性が確認されている10mg投与時の血漿中濃度を大きく上回る可能性は低く、また海外で実施された2時間後に追加服用できる「長期間の複数回発作に対する安全性試験(043試験)」から安全性に問題がないことが示されているとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

重度肝機能障害患者に対し、添付文書（案）の使用上の注意で「慎重投与」としているが、中等度肝機能障害に対する注意喚起の必要がないか説明を求めた。これに対し、肝機能障害患者においては血漿中の未変化体濃度の上昇が認められるが、活性代謝物である N-脱メチル体の濃度低下による打消し効果等を総合的に判断して、企業中核データシートでは重度肝機能障害患者においては 1 日総投与量を制限するが、中等度肝機能障害患者に対しては投与量を制限する必要はないとされ、英国及び米国以外の各国では中等度肝機能障害患者に対する注意喚起は記載されていないとの説明がされた。しかし、中等度肝機能障害患者においても薬物動態の変化は認められることから、中等度肝機能障害患者においても「慎重投与」とするが、1 日投与量の制限は重度肝機能障害患者に対してのみ行うとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、薬物動態の個体間変動が大きい理由について説明を求めた。これに対し、申請者は、投与初期における吸収速度の個体間変動は比較的大きく、特に胃内容物排泄速度に個体間変動があり小腸に到達する時間が変動する可能性があること、本薬の代謝酵素である CYP1A2 の発現レベルに個体間変動があることが主な理由であると回答した。また、個体間変動が日本人と欧米人で類似していることが示唆されているとの説明がなされた。さらに、審査センターは、「男女間での薬物動態の比較」、「経口避妊薬の影響」、「健康成人被験者と青年期健康被験者の薬物動態の比較」、「プロプラノールとの相互作用」で認められた薬物動態の変動について、いずれも個体間変動よりも小さいという理由で問題ないとしていることの妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は、個体間変動にかかわらず欧米人健康成人では 25mg まで、日本人では 10mg まで忍容性が確認されていること、用量が 60%減少しても有効性の減少は僅か（12%）であったこと、上述の変動要因のうち薬物動態に最も大きな変動を与える因子であった性別に関して、有効性及び安全性に臨床上問題となる性差は認められなかったことを回答した。なお、薬物動態に性差が認められることに関しては、性差は高齢者群では認められず、非高齢者群でのみ認められることから、女性ホルモンが関与していることが示唆されるとの回答がなされた。審査センターは薬物動態の個体間変動に関するこれらの回答を了承して差し支えないと判断するが、専門協議の議論を参考にしたい。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### ト - 1．提出された資料の概略

本申請資料は ICH の E5 ガイドラインを適用し構成され、以下の臨床試験 10 試験の成績がト項の資料として提出された。なお、今回の申請は日本で実施された第 相用量反応試験をブリッジング試験とし欧米の第 相試験を日本に外挿しての申請のため、国内では第 相試験は行われておらず、ブリッジング評価報告書 が添付資料として提出された。

第 相試験：欧米人における臨床試験が 2 試験、日本人における臨床試験が 2 試験、日本人及び白人における試験（薬物動態比較試験）が 1 試験、計 5 試験

第 相試験：欧米人における臨床試験が 2 試験、日本人における臨床試験が 1 試験、計 3 試験

第 相試験：欧米人における臨床試験が 2 試験

## (1) 第 相試験

### 単回投与試験

欧米での単回投与試験は 年に英国で実施された。健康成人男子 12 例に本薬 1、3、6、12、25 及び 50mg が投与された。初回投与量 (1mg) の設定根拠は、本薬に対して最も感受性の高いイヌに覚醒下経口投与した場合、持続的な薬理作用を示さない最高用量の約 1/18 であり、また本薬に起因した病理学的変化が認められない最高用量の 1/7,000 以下の用量であるためとされた。全投与群で計 75 件の有害事象がみられたが、ほとんどが軽度で重篤な有害事象はみられなかった。用量の増量に伴い、有害事象の発現頻度も増加した。ほとんどの用量で頸部、顎又は咽頭部の絞扼感が認められたが、これは他のトリプタン系薬剤に共通して認められるものであるとされた。この有害事象の多くは投与後 20~45 分に出現し、持続時間は 1.5~2 時間で軽度であった。また、鎮静作用 (無力症・頭重感) が、主として 25 及び 50mg 投与後にみられ、そのほとんどは軽度であったが、発現頻度、症状の程度及び持続時間は用量に依存した。1 例が 50mg 投与 9 時間後に嘔吐し、短時間の AV ブロック ( 度) が認められたため、投与が中止された。また、別の 1 例ではプラセボ投与 70 分後に心室異所性収縮 (8 拍) が認められ、投与が中止された。心電図及びその他の臨床検査に上記以外の臨床上問題となるような異常変動は認められなかった。

国内の単回投与試験は 年に実施された。健康成人男子 12 例に対して本薬 1、2.5、5、及び 10mg の 4 用量が投与された。本薬と同じトリプタン系の片頭痛薬であるスマトリプタンで胸部関連の有害事象が知られていることから、本薬投与後 24 時間は 12 誘導心電図及びホルター心電図によるモニターが実施された。有害事象は 1mg で 1 例、2.5mg で 2 例、10mg で 5 例に計 11 件認められたが、全て軽度でほとんどは一過性であった。最も頻発したのはしびれ感 (2.5mg 投与時 : 1 件、10mg 投与時 : 4 件) であった。バイタルサインでは本薬の薬理作用によると考えられる軽度の血圧上昇が 10mg 投与後に見られたが、臨床上問題となるものではなかったとされている。心電図及び他の臨床検査では臨床上問題となる所見は認められなかった。

### 反復投与試験

欧米での反復投与試験では、先に実施された第 相用量反応試験結果から、5 及び 10mg が片頭痛治療に有効である可能性が示唆されたため、用法・用量はプラセボ、5 又は 10mg の 5 回反復投与あるいは 10mg 単回投与に設定され、クロスオーバー法が採用された。健康成人男女 12 例に投与されたが、2 例が投与を中止し、試験完了例は 10 例であった。投与中止の理由は、1 例は転居のため、別の 1 例は 5mg 反復投与期間中に非持続性の心室性頻脈が出現したためであったが、この症例では QT 間隔及び ST 部は正常であった。有害事象としては重篤なものはなく、中等度の有害事象としては上半身の絞扼感が 10mg 投与中 1 例に、頭痛が 4 例にみられた。最も頻度の多い有害事象は頭痛であった (プラセボ、5 及び 10mg 反復投与時に各 5 件)。本薬投与時にはプラセボ投与時に比して、軽度ではあるが拡張期血圧の上昇がみられた。臨床検査値には臨床上意義のある変動はみられなかったとされた。

国内の反復投与試験では、健康成人男子 12 例に対し、プラセボ、本薬 2.5、5 又は 10mg が 1 日 3 回 2 日間投与された。忍容性はおおむね良好であり、有害事象は 5 及び 10mg 投与時にそれぞれ 3 例（3 件）及び 5 例（10 件）が認められたが、いずれも軽度で一過性であり、自然緩解した。最も頻度の高い事象は眠気（10mg 投与時：3 件）であった。全ての本薬投与群で投与 1、2 時間後に軽度の血圧上昇を認めたが、臨床上問題ないとされた。心電図及び他の臨床検査においても、臨床上問題となる所見は認められなかった。

## 薬物動態の比較

上記の 4 試験の結果から、本薬の忍容性及び薬物動態プロファイルが、日本人と欧米人との間で類似しているとされた（へ項に詳述）ため、欧米での臨床データを日本に外挿するための基礎的データを採取することを目的として、1 つの試験において日本人と白人の薬物動態及び安全性プロファイルを直接比較するための臨床試験が計画され、  
年に実施された。本試験は、日本人及び白人の健康成人男女各 15 例、計 60 例を対象とし、非盲検並行群間比較単回投与試験とされた。用法・用量は、欧米での臨床試験における有効性及び忍容性の成績から最適なバランスを示す用量であることなどから 2.5mg とされた。試験未完了例はなかった。有害事象は、白人被験者計 17 例に 23 件、日本人被験者計 11 例に 20 件が認められたが、重篤な有害事象はなく、ほとんどが軽度又は中等度で持続期間も短く、治療・処置の必要はなかった。また、白人と日本人の間で忍容性に大きな差はみられなかったとされたが、頭痛は白人に多く報告された（白人：12 例、日本人：2 例）。バイタルサイン及び心電図に臨床上問題となるような異常はみられなかった。臨床検査値では、日本人 2 例に貧血、1 例に白血球増多がみられたが、どちらも臨床上問題ないとされた。薬物動態はへ項に詳述するが、 $AUC_0$  及び  $C_{max}$  に関して臨床的に同等であるとされた。なお、日本人の男女間に  $AUC_0$  及び  $C_{max}$  に差が認められ、女子に比べ男子の方が低値であったが、これらの男女差は個体間変動の範囲内とされ、用量調節の必要はないものとされた。

## (2) 第 相試験

### 欧米の初期第 相用量反応試験

欧米人の片頭痛患者 1,181 例を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が行われた。患者はプラセボ群、本薬 5mg 群、10mg 群、15mg 群、20mg 群の計 5 群に無作為に割り付けられ、頭痛発現後 6 時間以内に本薬を服用することとされた。主要評価項目は服用 2 時間後の頭痛改善（頭痛の程度が「中等度あるいは重度」から「軽度あるいはなし」に軽減すること）とされた。

なお、頭痛の程度は、なし、軽度：仕事に支障がない痛み、中等度：仕事に支障がある痛み、

重度：寝込んでしまうほど強い痛みの 4 段階で判定されている。

本薬未服用例等を除いた 951 例が解析対象とされた。有効性解析対象例 840 例における頭痛改善率は、プラセボ群で 19%（17/88 例）、5mg 群で 66%（118/179 例）、10mg 群で 71%（136/191 例）、15mg 群で 69%（134/194 例）、20mg 群で 77%（145/188 例）で、ロジスティック回帰モデルで患者の特性を調整した頭痛改善率のプラセボに対する本薬のオッズ比は、いずれも統計学

的に有意( $p=0.0001$ )であったとされた。服用 1 時間後及び 2 時間後の頭痛消失率はそれぞれ、プラセボ群で 0%と 1%、5mg 群で 10%と 39%、10mg 群で 9%と 39%、15mg 群で 13%と 43%、20mg 群で 12%と 47%であった。頭痛再発率(服用 2 時間後に頭痛が改善した患者のうち服用後 24 時間以内に中等度あるいは重度の頭痛が発現した割合)は、プラセボ群で 65%(11/17 例)、5mg 群で 26%(31/118 例)、10mg 群で 28%(38/136 例)、15mg 群で 21%(28/134 例)、20mg 群で 29%(42/145 例)であった。完全頭痛改善効果(服用 2 時間後に頭痛が改善し服用後 24 時間以内に中等度あるいは重度の頭痛が再発しなかった症例の割合)は、プラセボ群で 7%に対し、本薬群では 49%~55%であった。他剤(鎮痛薬、片頭痛治療薬など)の追加頓用使用率は、プラセボ群で 81%に対し、本薬群では 41~53%で、本薬の用量の増加とともに減少した。

安全性解析対象例 950 例における有害事象発現率は、プラセボ群で 34%(34/99 例)、本薬 5mg 群で 61%(129/213 例)、10mg 群で 75%(160/214 例)、15mg 群で 79%(170/215 例)、20mg 群で 76%(158/209 例)であった。いずれかの群で 5%以上みられた有害事象は、腹痛、無力症、重圧感、咽頭部絞扼感、悪心、めまい、傾眠、異常感覚などであった。有害事象発現率、重度の有害事象発現率はともに本薬の高用量群でやや高くなる傾向がみられた。重篤な有害事象として、WPW 症候群の既往歴のあった 3 歳女性が本薬 5mg 服用 30 分後に頻脈発作(約 200 拍/分)を発現し、1.5 時間後に自然に洞性頻脈(約 100 拍/分)に変わった。本結果に基づき、以降の治験では WPW 症候群の既往歴がある患者は治験対象から除外された。本薬服用前後の心電図所見及び心拍数には臨床上問題となる変化はみられなかったとされた。臨床検査値の結果も、臨床上特に問題となる変動はみられなかったとされた。以上より、本薬 5mg 及び 10mg の効果は 15mg 及び 20mg とほぼ同じとされ、またいずれの用量も忍容性は良好とされた。

#### 欧米の第 相用量反応試験

欧米人の片頭痛患者 1,258 例を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が行われた。患者はプラセボ群、本薬 1mg 群、2.5mg 群、5mg 群、10mg 群の計 5 群に無作為に割り付けられ、頭痛の程度が中等度以上の場合に本薬を服用することとされた。また、初回服用 4~24 時間後の本薬の追加服用は可とされた。主要評価項目は服用 2 時間後の頭痛改善とされた。本薬未服用例等を除いた 1,144 例が解析対象とされた。有効性解析対象例 999 例における 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群で 34%(41/121 例)、1mg 群で 53%(66/125 例)、2.5mg 群で 65%(169/260 例)、5mg 群で 67%(163/245 例)、10mg 群で 67%(167/248 例)で、ロジスティック回帰モデルで服用前の頭痛の程度を調整した頭痛改善率のプラセボに対する本薬のオッズ比は、いずれも統計学的に有意(1mg 群は  $p=0.0007$ 、他の 3 群は全て  $p=0.0001$ )であり、1mg より 2.5mg の方が有効であったとされた。服用 1 時間後及び 2 時間後の頭痛消失率はそれぞれ、プラセボ群で 3%(4/119 例)と 7%(8/121 例)、1mg 群で 4%(5/118 例)と 16%(20/125 例)、2.5mg 群で 8%(20/252 例)と 27%(69/260 例)、5mg 群で 14%(33/239 例)と 33%(80/245 例)、10mg 群で 15%(35/238 例)と 36%(90/248 例)であった。頭痛再発率は、プラセボ群で 46%(19/41 例)、1mg 群で 36%(24/66 例)、2.5mg 群で 37%(63/169 例)、5mg 群で 32%(52/163 例)、10mg 群で 26%(44/167 例)であった。完全頭痛改善効果は、プラセボ群で 17%に対し、1mg 群で 30%、2.5mg 群で 40%、5mg 群で 45%、10mg 群で 50%であった。本薬の

追加服用における頭痛改善率は、プラセボ群で 35% (68/195) に対し、1mg 群で 52% (11/21 例)、2.5mg 群で 49% (19/39 例)、5mg 群で 45% (15/33 例)、10mg 群で 70% (21/30 例) であった。事後解析による、本薬を追加服用した全症例での頭痛改善率は 54% (66/123 例) で、プラセボの追加服用の頭痛改善率に比し有意に優った ( $\chi^2$  検定:  $p=0.001$ )。

安全性解析対象例 1,140 例における有害事象発現率は、プラセボ群で 30%、本薬群では 39~67%であった。いずれかの群で 5%以上みられた有害事象は、無力症、咽頭部絞扼感、胸部絞扼感、悪心、めまい、傾眠、異常感覚などであった。有害事象発現率、重度の有害事象発現率はともに本薬の用量増加とともに上昇した。本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。治験薬服用前後の心電図所見の比較では、4 例が臨床的に意義のある変動であるとされたが、いずれも虚血の所見ではないと評価された。また、臨床検査値の結果も、臨床上特に問題となる変動はみられなかったとされた。以上の結果より、2.5mg が片頭痛治療における最適な初回服用量とされた。

### 日本の第 Ⅲ 相用量反応試験

本試験は、欧米の第 Ⅲ 相用量反応試験  $\chi^2$  とのブリッジング評価に用いる試験として計画された。日本人の片頭痛患者 289 例を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験として行われた。患者はプラセボ群、本薬 1mg 群、2.5mg 群、5mg 群の計 4 群に無作為に割り付けられ、頭痛の程度が中等度以上の場合に本薬を単回服用することとされた。主要評価項目は服用 2 時間後の頭痛改善とされた。本薬服用例は 231 例であった。有効性解析対象例 202 例及び安全性解析対象例 229 例における 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群で 37.5% (18/48 例) と 34.5% (20/58 例)、1mg 群で 53.3% (24/45 例) と 52.0% (26/50 例)、2.5mg 群で 55.6% (30/54 例) と 54.2% (32/59 例)、5mg 群で 65.4% (34/52 例) と 66.7% (38/57 例) で、Cochran-Armitage 傾向性検定 (有効性解析対象例:  $p=0.003$ 、安全性解析対象例:  $p<0.001$ ) で用量反応性がみられたとされた。また、本薬 2.5mg 群とプラセボ群の比較では、

$\chi^2$  検定で有効性解析対象例が  $p=0.068$ 、安全性解析対象例が  $p=0.032$  であり、2.5mg が有効性の期待できる最低用量であると考えられた。服用 0.5 及び 1 時間後の頭痛改善率には、統計学的に有意な用量反応性は認められなかったが、服用 4 時間後の頭痛改善率 (有効性解析対象例) は、プラセボ群で 61.0% (25/41 例)、1mg 群で 75.6% (31/41 例)、2.5mg 群で 76.5% (39/51 例)、5mg 群で 78.3% (36/46 例) で、Cochran-Armitage 傾向性検定で有意な用量反応性がみられたとされた ( $p=0.032$ )。服用 2 時間後の頭痛消失率 (有効性解析対象例) は、プラセボ群で 14.6% (7/48 例)、1mg 群で 17.8% (8/45 例)、2.5mg 群で 18.5% (10/54 例)、5mg 群で 23.1% (12/52 例) であり、Cochran-Armitage 傾向性検定で有意差はなかった ( $p=0.144$ )。完全頭痛改善効果 (有効性解析対象例) は、プラセボ群で 22.9% (11/48 例)、1mg 群で 37.8% (17/45 例)、2.5mg 群で 46.3% (25/54 例)、5mg 群で 46.2% (24/52 例) で、有意な用量反応性がみられた (Cochran-Armitage 傾向性検定:  $p=0.004$ )。他の追加頓用薬の使用率は、プラセボ群で 26.5% (13/49 例)、1mg 群で 12.8% (6/47 例)、2.5mg 群で 5.6% (3/54 例)、5mg 群で 17.3% (9/52 例) で、 $\chi^2$  検定により 4 群間にて有意差がみられた ( $p=0.041$ )。

安全性の検討では、服用後 24 時間が本薬の消失半減期の 5 倍以上に相当することから、服

用後 24 時間までの有害事象発現を指標とするのが妥当とされた。安全性解析対象例 229 例における有害事象発現率は、プラセボ群で 13.6%、1mg 群で 15.4%、2.5mg 群で 32.8%、及び 5mg 群で 43.9%となり、有意な用量反応性がみられた (Cochran-Armitage 傾向性検定 :  $p < 0.001$ )。副作用発現率も、同様に有意な用量反応性がみられた。重篤な有害事象は認められず、有害事象の多くは自然消失した。5%以上の発現率がみられた有害事象は無力症、緊張亢進、知覚減退、片頭痛の悪化、異常感覚、腹痛、心悸亢進及び傾眠であった。重度の有害事象は 7 例に 7 件発現し、その内容はプラセボ群で 1 例が過換気、2.5mg 群で全身倦怠感、過換気が各 1 例、及び片頭痛の悪化が 2 例、5mg 群では片頭痛の悪化が 2 例であった。臨床検査値では、臨床的に問題となる検査値異常と判断されたものはみられないとされた。脈拍数及び血圧は服用前後で有意な変化はみられなかった。心電図に関する異常変動が 4 例に発現したが、2 例はプラセボ群で、本薬群にみられた異常変動のうち、1 例は徐脈で個体内変動とみなされた。残り 1 例で度 AV ブロックが観察されたが、処置なしで自然に消失した。以上より、日本人の片頭痛患者においても、用量反応性が認められ 2.5 及び 5mg の有効性が推察されたこと、また、安全性については全服用群で良好な忍容性が認められたことから、2.5mg が通常の臨床推奨用量として適し、また 5mg でも忍容性は良く、5mg の服用により更なる効果が期待できる患者がいると推察された。

### (3) 第 相試験

#### 欧米の第 相用量検証試験

欧米人の片頭痛患者 327 例を対象に、多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が行われた。患者はプラセボ群あるいは本薬 2.5mg 群のいずれかに無作為に割り付けられ (2 : 1)、頭痛の程度が中等度以上の場合に本薬を服用することとされた。また、本薬服用 4 時間後以降の他剤の追加頓用は可とされた。主要評価項目は服用 2 時間後の頭痛改善とされた。本薬未服用例等を除いた 301 例が安全性解析対象とされた。有効性解析対象例 270 例における 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群で 36% (33/92 例) に対し、本薬群で 62% (110/178 例) で、ロジスティック回帰モデルにより服用前の頭痛の程度で調整したオッズ比は 3.105 であった ( $p = 0.0001$ )。解析対象例における 2 時間後頭痛改善率も両群とも有効性解析対象例の場合と同様で、オッズ比は 3.079 であった ( $p = 0.0001$ )。服用 1 及び 4 時間後の頭痛改善率はそれぞれ、プラセボ群で 26% (24/91 例) 及び 37% (32/87 例)、本薬群で 33% (58/175 例) 及び 70% (116/165 例)、4 時間後の頭痛消失率はプラセボ群で 13% (11/87 例)、本薬群で 38% (62/165 例)、頭痛再発率はプラセボ群で 30% (10/33 例)、本薬群で 22% (24/110 例) であった。完全頭痛改善率はプラセボ群で 24% (22/92 例)、本薬群で 47% (83/178 例)、他の追加頓用薬使用率は、プラセボ群 67% (62/92 例)、本薬群 43% (77/178 例) であった。

安全性解析対象例 301 例における有害事象発現率は、本薬群で 48% (95/200 例)、プラセボ群で 29% (29/101 例) で、本薬群の 5%以上にみられた有害事象は悪心、めまい、異常感覚、胸部絞扼感、傾眠であった。一方、プラセボ群では悪心及び嘔吐が 5%以上にみられた。重篤な有害事象は、両群ともに認められなかった。重度と判定された有害事象は、本薬群で 10 例にみられ、内容は悪心 3 件、片頭痛の悪化 2 件、無力症、光過敏、頸部絞扼感、食欲亢進、口

内乾燥、異常感覚、熱感（血管拡張）、発汗、聴覚過敏が各 1 であった。心電図所見は、本薬群 198 例及びプラセボ群 100 例において服薬前後の比較が実施され、本薬群 3 例及びプラセボ群の 1 例が本薬服用による異常所見と判断され、その内容は本薬群の 1 例が洞性徐脈、他の 3 例は洞性頻脈であり、臨床的に意味のある変動ではないと判断された。臨床検査値では、両群ともに臨床上特に問題となる変動は認められないとされた。以上より、本薬 2.5mg はプラセボに比較し有効であり、また、2 時間後頭痛改善率は欧米及び日本の第 Ⅲ 相用量反応試験の結果と類似していたとされた。また、安全性については、有害事象の種類及び発現頻度が欧米及び日本の第 Ⅲ 相用量反応試験の結果と類似していたとされ、片頭痛患者に対し本薬 2.5mg が通常の臨床推奨用量として適しているとされた。

#### 欧米の第 Ⅲ 相試験（長期間の複数回発作に対する安全性試験）

本試験は、第 1 部と第 2 部に分けて実施された。第 1 部では無作為化により本薬の 2 回目服用（追加服用）の有効性と安全性が検討された。第 2 部では長期間（最長 1 年間）の片頭痛の複数回発作に対し、非盲検下での本薬の複数回投与の有効性、安全性及び患者自身での用量選択について検討された。

第 1 部では、本薬 2.5mg 服用後 2 時間経過しても中等度以上の頭痛が持続している患者に対し、プラセボ、本薬 2.5mg あるいは 5mg を服用することとされ、対象となった片頭痛患者 3,133 例のうち未服用例を除く 2,800 例が解析対象とされた。なお、初回服用 2 時間後の頭痛改善率は 62.4%（1,737/2,785 例）、初回服用 2 時間後の頭痛消失率は 32.6%（909/2,788 例）であった。初回服用 2 時間後に中等度又は重度の頭痛の持続により追加投与した患者での、追加服用 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群で 51.6%（177/343 例）、2.5mg 群で 49.7%（161/324 例）、5mg 群で 51.6%（166/322 例）で、用量反応性はみられなかった。追加服用 2 時間後の頭痛消失率は、プラセボ群で 25.5%（140/549 例）、2.5mg 群で 31.0%（170/549 例）、5mg 群で 36.0%（195/541 例）で、プラセボ群と 5mg 群で有意差がみられたとされた（ $p < 0.001$ ）。2.5mg を初回服用したのみの患者のうち、46.5%（538/1,157 例）の患者で、追加服用した患者では、プラセボで 44.0%（242/550 例）、2.5mg で 50.0%（275/550 例）、5mg で 50.3%（273/543 例）の患者に有害事象が発現した。追加服用した患者で 3%以上発現した有害事象はなかった。重篤な有害事象は 4 例報告されたが、いずれも本薬とは関連なしと判断された。

第 1 部終了後、第 2 部に移行しなかった患者は 175 例であった。その理由の主なものは、第 1 部終了後の同意撤回（103 例、59%）であり、49 例（28%）は有害事象の発現を理由に第 2 部へ移行しなかった。

第 2 部では、登録後最初の 2 回の片頭痛発作発現時（程度は問わず）にそれぞれ本薬 2.5mg を服用することとし、これ以降の片頭痛に対しては、患者の判断で本薬 2.5mg 錠を 1 錠又は 2 錠服用することとされた。1 回の発作に対する追加服用は、初回 2 時間以降においてのみ可とされた。また、24 時間以内に服用できる最高用量は 15mg とされた。試験の第 2 部に参加した 2,619 例のうち、治験薬を少なくとも 1 回は服用し、その後臨床評価を受けた全ての患者 2,499 例が解析対象症例（安全性解析対象例）とされた。2 時間後頭痛改善率は、2.5mg 単回服用時が 95.0%（10,581/11,138 回）、5mg 単回服用時が 93.0%（16,306/17,528 回）であった。また

初回服用 + 追加服用 (2.5mg + 2.5mg、2.5mg + 5mg、5mg + 2.5mg、5mg + 5mg) の頭痛改善率は 88.8~96.5%であった。以上より、約 9 割の患者において片頭痛発作に対し、本薬 10mg までの用量で頭痛改善がみられたとされた。本薬 2.5mg 又は 5mg を単回服用、及び 10mg 以下を初回服用 + 追加服用した片頭痛発作の頭痛消失率は 67.6~82.9%であった。一方、安全性解析対象例 2,499 例において有害事象は計 1,643 例 (65.7%) に認められた。有害事象による中止例は 123 例 (4.7%) であった。経時的に有害事象が増加する傾向はみられなかった。5%以上の発現頻度を示した有害事象は、片頭痛の悪化、無力症、疼痛、絞扼感、悪心、めまい、異常感覚などであり、死亡例はなかった。重篤な有害事象は 45 例にみられ、内容は腹痛、片頭痛の悪化、背部痛、胸痛、乳房腫瘍などであった。心血管系の重篤な有害事象として、片頭痛 2 件、心不全、上室性不整脈、頻脈各 1 件の計 5 件が報告された。その他の因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、悪性リンパ腫様反応 1 例 (治験登録時に既存) 肝機能障害/腹痛 1 例の計 2 例であった。臨床検査値異常で臨床上問題ありとされた 1 例は、重篤な有害事象として腹痛、胃炎、及び肝機能障害を発現した症例で、腹痛発現により入院し、AST (GOT) が 183IU/L、ALT (GPT) が 225IU/L、ALP が 315IU/L まで上昇したが、退院時にはこれらの異常検査値はほぼ正常値に回復した。

以上の結果より、本薬は長期間にわたり、初回服用 (2.5 及び 5mg) 及び 2 時間後の追加服用 (2.5mg + 2.5mg、2.5mg + 5mg、5mg + 2.5mg、5mg + 5mg) において有効であり、かつ安全性にも大きな問題はないものとされた。

## 参考資料

参考資料として、海外で実施された第 相用量探索試験 2 試験、5mg の長期間複数回発作に対する安全性試験 (オープン)、健常人における高用量単回投与試験、実薬対照比較試験、服用初期の有効性、再発に対する有効性及び再発予防効果を評価した試験、服用後の作用発現までの時間を評価した試験、群発頭痛を対象とした試験、層別化治療、ステップ治療及び追加服用治療を比較した試験、健常人への単剤及びジアゼパム併用試験、及び聴覚誘発電位に及ぼす影響を評価した試験が提出された。また、薬物依存関連事象に関する考察、安全性レポート、及び PSUR も参考資料として提出された。

## ト - 2 . 審査センターにおける審査の概要

### (1) 有効性について

#### ブリッジングの妥当性について

今回の申請は、海外で行なわれた臨床試験が外挿されていることから、審査センターは、片頭痛に関して海外と国内で大きな差がないかどうかについて尋ねた。申請者は、片頭痛に関する外的要因及び内的要因について、国内外の比較結果を回答した。それによると、片頭痛の推定有病率は、欧米で 10~12%、日本では 8.4% (Cephalalgia 17: 770-777, 1997) といわれ、欧米、日本ともに 30~40 歳をピークに加齢とともに減少する。家族性片麻痺型片頭痛など、原因遺伝子の特定された病型も存在するが極めて稀であり、通常は多因子遺伝による疾患と考

えられている。片頭痛発作には誘発要因が知られているが、ストレス、疲労や睡眠不足、特定の飲食物（チョコレート、コーヒーなど）など、国内外で共通のものが多い。また、女性患者のほぼ半数で月経周期による女性ホルモンの変動が発作の誘発因子になっている（臨床神経学 31: 1423, 1991）。片頭痛の診断基準は、1988年に国際頭痛学会より発表された診断基準が、国内外で使用されている（イ項参照）。欧米では片頭痛発作治療薬としてトリプタン系薬剤が汎用されているが、トリプタン系薬剤の承認以前には制吐剤、鎮痛剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤及びエルゴタミンが使用され、現在の日本の状況と近似していた。（内的要因の詳細については、へ項参照）以上より、海外臨床試験における本薬の有効性及び安全性の結果をもって国内に外挿することは可能であると考えたと回答し、審査センターは、以上の回答を了承した。

### 第 相用量反応試験

日本の第 相用量反応試験 において、2時間後の頭痛改善率は本薬群では全て50%以上であるのに対し、患者印象度で「大変役に立った」とした患者はプラセボ群で8.2%、1mg群で8.5%、2.5mg群で18.5%、5mg群で17.3%と、解離がみられた。このことについて、審査センターは申請者に考察を求めた。これに対し、申請者は、患者印象度のうち、「大変役に立った」及び「役に立った」とした患者を併せると、プラセボ群で30.6%、1mg群で38.3%、2.5mg群で42.6%、5mg群で48.1%と、服用2時間後の頭痛改善率との解離が縮小すると回答した。その上で、服用2時間後に頭痛改善がみられた患者では、プラセボ群と本群とを問わず「大変役に立った」又は「役に立った」とした患者は約60~70%であったのに対し、2時間後に頭痛改善のみられなかった患者では「大変役に立った」又は「役に立った」とした患者は10%前後であり、患者印象度は頭痛改善の有無に関連があること、また、服用2時間後の頭痛消失度と患者印象度が類似していることも示し、患者印象度が頭痛の改善及び消失と大きく関連していたと回答した。以上の回答を審査センターは了承した。

審査センターは、2時間以内に他剤あるいは本薬を追加服用した患者が、国内外の第 相用量反応試験においてみられたため、それらの症例を「効果なし」とした場合の両試験結果を比較するよう求めた。該当する症例は、日本の第 相用量反応試験 に1例（他の除外理由に抵触し既に除外されていた）、欧米の第 相用量反応試験 に67例（うち2例は他の除外理由に抵触し既に除外されていた）みられた。これらの症例を「効果なし」として検討した結果も、2時間後頭痛改善率は用量依存的に増加し、各用量における両試験の頭痛改善率は類似していた。以上の結果を、審査センターは了承した。また、本薬服用後0.5時間以内に嘔吐があった患者数が、国内外の第 相用量反応試験において差が認められた（欧米：1.6%、国内：7.4%）ため、審査センターは、この理由及びこれが試験結果に与える影響について尋ねた。申請者は理由について、服用前の悪心の発現率が両試験間で差があった（欧米：44~52%、国内：62~68%）ことをあげた。また、嘔吐発現例が試験結果に与える影響はほとんどみられないことが示され、審査センターは回答を了承した。

## (2) 安全性について

### 死亡及び重篤な有害事象

全ての臨床試験中に死亡例は認められず、国内で実施された臨床試験でも重篤な有害事象はみられなかった。

欧米における第 相用量反応試験 において、WPW 症候群の既往のある症例に重篤な有害事象として頻脈が発現し、これ以後、WPW 症候群患者をはじめ、副心伝導路を示唆する既往歴のある患者は組入れから除外され、添付文書（案）で「慎重投与」とされた。

また、第 相長期投与試験 第 2 部では、2,499 例中 45 例（1.8%）に重篤な有害事象が発現し、そのうち心血管系の重篤な有害事象として、頻脈の症例が本薬との因果関係が疑われた。その他、本薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象として、悪性リンパ腫様反応 1 例（治験登録時に既存）並びに肝障害及び腹痛を起こした 1 例が認められた。この肝障害及び腹痛を起こした症例 1 例並びに本邦における第 相用量反応試験において重篤ではないが腹痛を起こした症例が散見されたことについて、審査センターはこれらの腹痛と腸間膜動脈の虚血との関連性について申請者に尋ねた。申請者は、重篤な有害事象を発現した症例では、本薬以外にも他の薬剤を併用しており、アスピリン服用による胃炎の可能性がある症例であったと回答した。また、国内臨床試験でみられた 7 件の腹痛はいずれも軽度で、自然消失しており、腸間膜動脈の虚血とは臨床症状が異なっていたと回答した。また、本薬の薬理試験で検討した（脳動脈及び冠動脈）以外の血管への影響について尋ねたところ、申請者からは、本薬は血管収縮に寄与する平滑筋 5-HT<sub>2A</sub> 受容体への親和性は低いことから、末梢血管を攣縮させる可能性は低いと考えると回答された。審査センターは申請者の回答を了解するが、血管攣縮作用をわずかではあるが有すると考えられるため、添付文書（案）にて注意喚起する必要があると考える。

#### 臨床検査値、バイタルサイン、他の検査の異常

日本の第 相用量反応試験では、欧米の第 相用量反応試験で規定されていた心電図によるスクリーニングが不要とされていたことについて、審査センターは、被験者の安全性保持の観点から経緯を尋ねた。申請者は、当該試験を実施する以前に、欧米では約 2,500 症例の片頭痛患者において心臓血管系を含めた安全性が確認されており、また、日本人健康成人対象の第 相試験でも心電図に異常所見のないことが確認されていたため、登録時患者の既往歴及び問診所見から除外基準に抵触する患者を除外することとしたと、回答した。さらに、審査センターは、日本人では血管攣縮性狭心症が多いといわれていることから、狭心症を惹起する危険性及び重篤でない不整脈をもつ患者への本薬の安全性について尋ねた。狭心症の危険性について、申請者は、日本人における血管攣縮性狭心症の詳細な疫学調査はないが、一般にアテローム性動脈硬化の罹患率は欧米の方が高く、その欧米における本薬の市販後調査では良好な安全性プロファイルが確認されている、と答えた。しかしながら、日本人において経口トリプタン系薬剤はまだ市販されておらず、本薬の市販後データを蓄積し、詳細を評価することで日本人片頭痛患者の安全を確保することが必要である、と回答した。不整脈に関しては、心電図検査で臨床上問題とならないと判断された心電図異常を有する患者における有害事象のプロファイルが、全服薬症例における有害事象のプロファイルとほぼ同様であったことから、重篤でない不整脈を持つ患者に対する注意喚起は必要ないと回答した。審査センターは、狭心症に関する市

販後調査の必要性に関しては回答を了承するが、不整脈に関しては、少数の心電図異常を有する症例で安全性を議論するのは困難であると考え、市販後の検討が必要であるとする。

### 過量投与

審査センターは、本薬の過量投与時の症状及び処置について尋ねた。申請者は、欧米の市販後調査では過量投与症例は知られておらず、外国における健康成人への本薬 50mg 単回投与が最大投与経験であり、その際は鎮静を認めるのみであったことを回答した。その旨が添付文書（案）に記載されることとなり、審査センターはこれを了承した。

また、本薬は依存性を有する可能性は非常に低いとされている（アカゲザルにおける依存性試験、長期間に複数回発作に対する安全性試験（第 相試験）、PSUR 等）が、更なる効果を期待しての過量投与の可能性及びそれに対する注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえ検討したい。

### 薬物相互作用

申請時の添付文書（案）では、CYP1A2 阻害剤と他のトリプタン製剤が併用注意とされていたが、審査センターは、エルゴタミン及び MAO 阻害剤を併用禁忌あるいは注意とする必要がないか尋ねた。エルゴタミンについては併用注意とされたが、MAO 阻害剤の取扱いについては現在検討中である。

### 高血圧患者

本薬が血管収縮作用を有することから、審査センターは高血圧患者における有効性及び安全性について尋ねた。申請者は、欧米の第 相用量反応試験 及び日本の第 相用量反応試験 において、高血圧治療中の患者の検討を行なったところ、両試験ともコントロール不良の高血圧患者は除外されているため、高血圧治療中の患者は少数であり、統計学的な比較は困難であったが、両試験を合算した結果ではプラセボ及び 1mg に比して 2.5mg 及び 5mg の方が頭痛改善率が高い傾向がみられた、と回答した。また、高血圧治療中の患者と高血圧治療をしていない患者で安全性プロファイルは類似しており、高血圧患者においても本薬の忍容性は良好であり、投与量を調節する必要はないと考える、と回答した。審査センターは、高血圧治療中の患者が少数であるため、今回の回答はコントロールの良好な高血圧治療中の患者においてのみあてはまるものであり、市販後のさらなる安全性情報の収集が必要と考える。なお、添付文書（案）では、コントロールされていない高血圧患者は禁忌とされている。（高血圧患者の薬物動態についてはへ項参照）

### **（3）用法・用量**

審査センターは、日本の第 相用量反応試験 における主要評価項目である 2 時間後の頭痛改善度において、推奨用量とされている 2.5mg 群とプラセボ群との差がみられなかったことから、日本における用量の妥当性について尋ねた。申請者は、有効性解析対象例では主要評価項目でプラセボ群と 2.5mg 群との <sup>2</sup> 検定において有意水準に達しなかった

( $p=0.068$ ) が、安全性解析対象例では有意差が認められた ( $p=0.032$ ) こと、また、両群間において服用前の頭痛の程度に偏りがみられており、これを調整した結果、有効性解析対象例においても 2.5mg 群はプラセボ群に比して有意な頭痛改善率を示した ( $p=0.017$ ) こと、一方、安全性としては重篤な有害事象はなかったものの、有害事象の発現率は用量に応じて増加し、5%以上の発現率がみられたのは 5mg 群のみであり、有効性及び安全性のバランスから、日本人片頭痛患者における本薬の通常臨床推奨用量は欧米人と同様 2.5mg であると判断したことを回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、2.5mg の服用で効果不十分だった患者に対して、次回発作から 1 回に 5mg 服用を可とすることに関し、その有効性について尋ねた。申請者は、日本の第 相用量反応試験 において、2 時間後の頭痛改善率 (主要評価項目)、1 時間後の頭痛改善率、4 時間後の頭痛改善率、2 時間後の頭痛消失率及び患者印象度で、数値上 5mg 群が高値を示しており、また服用前の頭痛の程度別にみると、重度の頭痛のあった患者における 2 時間後頭痛改善率も 5mg 群が 2.5mg 群を上回っていたと回答した。審査センターは、日本において 5mg の増量効果の検討はなされていないものの、海外における長期投与試験などでは 5mg 投与の有効性が示されていることから、これらの回答を了承した。

本薬の米国での用法・用量では 2.5mg 未満の投与量が容認されていることについて、審査センターでは、その経緯及び本邦における必要性について尋ねた。これに対し、申請者は、低用量の設定は、肝機能障害患者に対する 1 回投与量を低下する目的であったと回答した。また、肝機能障害患者や本薬のクリアランスを減少させる薬剤を併用している患者など、本薬の消失速度が遅い患者においては、初回投与量として低用量を設定するよりも、安全が確認されている 1 日総投与量の曝露量を超えないようにすることがより重要である、とした。そのため、添付文書 (案) において重度肝機能障害患者、CYP1A2 阻害薬を使用している患者及び MAO-A 阻害薬を使用している患者に対する注意喚起を行う、と回答した。審査センターは、これらの回答を了解するが、添付文書 (案) への注意記載については、更に検討が必要であると考え、これらの点については専門協議の議論を参考にしたい。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合 (一部試験成績での試験計画書からの逸脱等) があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査において、第 相用量反応試験の治験実施計画書に規定されている除外基準に該当する 1 症例について、これを有効性解析対象例から除外することとした上で GCP 適合とされた。審査センターは、かかる結果に基づき整備された提出資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、提出された資料から、以上のような検討を行った結果、申請用量・用法における本薬の有効性は判断できるものと考え。安全性については、提出された資料からほぼ判断できるものの、国内症例が比較的少数であるため、添付文書（案）の記載整備に加え、市販後のさらなる安全性情報の収集が必要と考える。

以上のことより、審査センターは、本薬の承認の可否については専門協議の議論を踏まえ、特段の問題がなければ承認して差し支えないと考える。