

審査報告(2)

平成 13 年 4 月 27 日

[販 売 名]: ゾーミグ錠 2.5mg
[一 般 名]: ゾルミトリプタン
[申 請 者]: 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)

1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ホ. 薬理作用に関して

片頭痛の発症機作は明らかではないものの、用いた薬理試験系の妥当性について説明がなされるべきであるとの意見が専門委員より示された。これに対し申請者は、試験に用いたヒト、サル及びウシ脳血管における 5-HT 受容体の分布、細胞内情報伝達機構及び血管収縮機構に関する最新情報、また血管説における AVA の重要性を示唆する報告についてまとめ提出した。審査センターは現在の科学水準において妥当な回答であると判断した。また、エルゴタミンに対する本薬の優位性について、提出された資料では明確ではないとの意見が専門委員より示された。これに対し、本薬とエルゴタミンの種々の受容体に対する選択性に差があること、冠動脈に対する作用持続時間がエルゴタミンの方が長いことが示され、審査センターはこの回答を了承した。さらに、審査センターは、薬物動態においては選択的セロトニン再取り込み阻害薬と相互作用を示さないと結論されているが、薬理的な相互作用を示す可能性はないのか説明を求めた。これに対し、非臨床薬理試験においてはそのような事実は確認できないものの、理論的には可能性があるので使用上の注意に併用注意薬として記載する旨の回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関して

本薬が CYP1A2 で代謝されることから、審査センターは専門協議での議論を踏まえ、CYP1A2 の基質であるカフェインやテオフィリンとの併用による相互作用の可能性について説明を求めた。これに対し、申請者は、本薬は代謝酵素系を誘導せず、高濃度において CYP1A2 に対し弱い阻害作用を示すものの、その濃度はヒトに臨床用量を投与したときの C_{max} に比べ 1,000 倍以上高いことから、併用により本薬がカフェイン及びテオフィリンの体内動態に著名な影響を及ぼすとは考えられないと回答した。また、カフェイン及びテオフィリンの CYP1A2 に対する K_m 値等 (Clin Pharmacokinet 39(2):127-153, 2000) から、カフェインあるいはテオフィリンとの併用によって本薬の血漿中濃度が著明に上昇する可能性は低いと考えられること、及び外国での市販後調査において現時点までに併用による有害事象の増加が報告されていないこ

とから、本薬の1日総投与量を制限する必要はないと考えると申請者は回答した。一方、カフェイン及びテオフィリンはCYP1A2を誘導することが報告されていることから、本薬の有効性が減弱する可能性が懸念されるものの、十分な効果が得られない場合には追加服用を認めていることから有効性は得られるとの回答がなされ、審査センターは、これらの回答を了承した。

ト． 臨床試験の試験成績に関して

1) 本薬の有効性について

本薬の有効性の評価については、専門協議における議論を踏まえ、妥当であると判断された。

本薬の用法・用量について、初回投与量が2.5mgとされているが、本邦での第Ⅲ相試験結果などから、1mgにおいても一定の効果がみられるのではないかという意見が一部の専門委員から出された。これに対し申請者は、本邦の第Ⅲ相試験では、本薬1mg投与群とプラセボ群の間で服用2時間後の頭痛改善率に統計学的有意差はみられなかったこと、海外の初期の第Ⅲ相試験（参考資料）においても、1mg投与群では服用2時間後の頭痛改善率は27%と低かったこと、海外の第Ⅲ相試験では、1mg投与群でも服用2時間後の頭痛改善率においてプラセボ群との間に有意差を認めたが、その他の有効性評価項目で2.5mg群との間に大きな差が認められたことなどから、ある程度有効性は1mg用量にも認められるものの、試験毎の結果が異なり、一貫した効果が得られないことを説明した。また、海外においては米国においてのみ1.25mg用量が承認されているが、市販後の大規模調査によれば医師が患者に1.25mg用量を処方した例は非常に稀であり、これらのことから、2.5mg用量が初回投与量として適当であると考えたと回答した。以上の回答を、審査センターは了承した。

なお、効能・効果については、専門協議における論議等を参考に、「片頭痛」に改められた。

2) 本薬の安全性について

片頭痛患者において、頭痛に耐えかねさらなる効果を期待して、過量投与される可能性はないかとの意見が専門委員より出された。申請者は、欧米における長期間の複数回発作に対する安全性試験では、最大12カ月間に延べ約50,000回の発作に対し、1日最大投与量として15mgまでの範囲で本薬が服用されたが、追加服用を含め、全発作の87.5%で服用量は10mg以下であったことを説明した。また、10mgまでの服用で頭痛改善率は90%前後であり、約9割の患者が本薬の10mgまでの投与量で十分な改善効果を得ていること及び1997年の英国における本薬の承認後、現在まで過量投与の報告はほとんどないことから、本薬の過量投与が起こる可能性は非常に低いものと考えたと回答した。さらに、本薬の適正使用の徹底をはかり過量投与を防ぐため、患者への適切な服薬指導を含めた積極的な情報提供を実施する予定である旨を回答した。以上の回答を、審査センターは了承した。

また、効果不十分な場合の追加服用および24時間以内の再発に対する再服用については国内臨床試験における経験が乏しいことから、安全性確保についての指摘が専門委員より出された。申請者からは、市販後調査において安全性の検討を行なう旨の回答があり、審査センターはこれを了承した。

本薬が 5-HT 受容体作動薬であることから、審査センターはセロトニン症候群を惹起する可能性がないかどうか尋ねた。申請者は、セロトニン症候群は 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体が関与しているといわれており、一方、本薬は 5-HT_{1B/1D} 受容体に特異的に作動するため、本薬の単独使用によるセロトニン症候群の発現の可能性は低いものと考えたと回答した。また、本薬は世界中で既に 3,000 万錠が販売されており、社内の安全性データベース内の検討の結果、本薬投与によるセロトニン症候群と考えられる報告は現在までに 6 例あったが、Sternbach らの提案によるセロトニン症候群の診断基準 (Am J Psychiatry 148 : 705-713, 1991) を満たす症例は 1 例も認められなかったことより、本薬によりセロトニン症候群を発現する可能性は非常に低いと考えられる、と回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

また、本薬の適正かつ安全な使用を確保するため、添付文書の記載整備が以下のように行われた。まず、漫然と投与されて片頭痛以外の疾患が見逃されることのないよう、本薬が無効である症例に対しては検査等を再度行う旨の注意記載が追加された。また、本薬の薬物動態に関しては、個人差が大きいことから、その旨の情報提供が追加された。

3) その他

本薬の市販後調査計画書の骨子が提示された。発作毎の追加服薬の有無とその際の安全性に関する調査を含んだものであることを、審査センターは確認した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は 6 年が適当であると思われる。また、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。

平成 13 年 6 月 1 日
医薬局審査管理課

審査報告書(2)

販売名 ゾーミック錠 2.5mg

一般名 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

[審査結果]

ゾーミック錠 2.5mg の用法・用量については、医薬品第一部会(平成 13 年 5 月 18 日開催)からの意見を踏まえ、以下のように変更することが適切と考える。

< 変更前 >

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。

< 変更後 >

用法・用量 通常、成人にはゾルミトリプタンとして 1 回 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、2.5mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 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。

なお、この修正による審査結果の変更はない。