

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等1

1. はじめに	1
1.1. 申請の背景	1
1.2. 申請する効能・効果及び用法・用量	2
2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
2.1. 起原又は発見の経緯	3
2.1.1. 開発の目的及び片頭痛治療における本剤の位置づけ	3
2.1.2. 疾患としての片頭痛	3
2.1.3. 片頭痛の治療の歴史	8
2.1.4. 片頭痛治療に現在求められる薬剤の特性	11
2.2. 開発の経緯	12
2.2.1. 開発の承継	12
2.2.2. 非臨床試験	12
2.2.3. 臨床試験	15
2.2.4. 開発の経緯のまとめ	27
3. 特徴及び有用性	29
3.1. 非臨床試験成績から見た特徴	29
3.1.1. 製剤の特徴	29
3.1.2. 前臨床試験成績の特徴	29
3.2. 臨床試験成績から見た特徴	30
3.2.1. 薬物動態の特徴	30
3.2.2. 有効性の特徴	30
3.2.3. 安全性の特徴	30
3.3. 総合的な特徴及び有用性	31
4. 特許状況	32
4.1. 世界における特許状況	32
4.2. 国内における特許	32
5. 外国における使用状況	32
5.1. 外国での承認（許可）及び使用状況	32
5.2. 外国の進行中の臨床試験及び新規開発中の追加剤型等	34
6. 一般的名称	35
6.1. INN	35
6.2. JAN	35
7. 同種同効品一覧表	35

追補 外国臨床データ使用に関する評価及び経緯等54

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項の略号一覧表

略号(略称)	化学名（一般名）	構造式	由 来
311C90	(-)-(S)-4-{{3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1 <i>H</i> -indol-5-yl}methyl}-2-oxazolidinone ゾルミトリプタン ^{JAN} zolmitriptan ^{JAN, INN, BAN, USAN}		原薬
183C91	(S)-4-{{3-[2-(methylamino)ethyl]-1 <i>H</i> -indol-5-yl}methyl}-2-oxazolidinone N-脱メチル体		代謝物
1652W92	(S)-N,N-dimethyl-2-{5-[(2-oxo-4-oxazolidinyl)methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}ethylamine N-oxide N-酸化体		分解生成物 代謝物
2161W92	(S)-2-{5-[(2-oxazolidinone-4-yl)methyl]-1 <i>H</i> -indol-3-yl}acetic acid インドール酢酸体		代謝物
5-HT	5-hydroxytryptamine セロトニン		生理活性 アミン
スマトリプタン	コハク酸スマトリプタン ^{JAN} 又は スマトリプタン ^{JAN} sumatriptan succinate ^{JAN} sumatriptan ^{JAN, INN}		同種同効品
ナラトリプタン	naratriptan ^{INN} hydrochloride		同種同効品
リザトリプタン	安息香酸リザトリプタン ^{JAN} rizatriptan benzoate ^{JAN} rizatriptan ^{INN}		同種同効品
エレトリプタン	eletriptan ^{INN}		同種同効品
エルゴタミン	酒石酸エルゴタミン ^{JAN} ergotamine tartrate ^{JAN}		片頭痛治療 剤成分

略号(略称)	正式名称又は略号内容
CYP	cytochrome P450 シトクロム P450 ミクロソーム及びミトコンドリアにあるモノオキシゲナーゼ
MAO	monoamine oxidase モノアミン酸化酵素 例) MAO-A: A型モノアミン酸化酵素

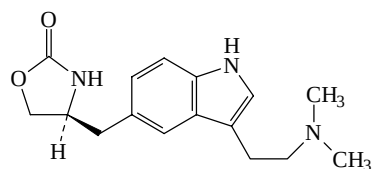
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1.はじめに

1.1.申請の背景

片頭痛は、イ2.1.2.項に示す慢性・反復性に発症する機能性頭痛の一つであり、特徴的な拍動性頭痛は、階段昇降のような日常的な動作で増悪する。頭痛症状に加えて悪心・嘔吐及び光や音に対する過敏等の症状が随伴することも多く、これらの症状が数時間～3日間持続する。本邦においては、イ2.1.2.4.項に示すように片頭痛の有病率は、成人人口の約8%とされ、イ2.1.3.3.項に示すように月に平均2回前後の発作があり、1回の発作が平均9時間以上持続し、34%の患者が片頭痛による日常生活への多大な影響があるとしており、有用な治療方法が必要な状況にある。

ゾルミトリプタン（以下、311C90）は、 年にウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社、前グラクソ・ウエルカム社）で、片頭痛の発作と関連がある物質とされるセロトニン（以下、5-HT）類似構造化合物として合成され、以下の化学構造を持つ。



311C90は5-HT_{1B/1D}受容体作動薬であり、片頭痛患者の発作時（片頭痛の急性期）の治療に大きな進歩をもたらした第1世代のトリプタン系5-HT_{1B/1D}受容体作動薬（以下、トリプタン系医薬品）であるスマトリプタン^注に対して中枢移行性や経口投与における生物学的利用率等が改善された第2世代のトリプタン系医薬品である。

イ2.2.項に示すように、 年よりウエルカム社が外国で開発を開始し、非臨床試験及び臨床試験を実施した。「前兆を伴う片頭痛」又は「前兆を伴わない片頭痛」を対象とした経口投与用錠剤の臨床試験においては、有効性と安全性のバランスが得られる本薬2.5 mgが通常臨床推奨用量であることを確認した。

1996年3月のグラクソ・ウエルカム社との契約により開発及び販売承認（許可）申請業務を引き継いだゼネカ社（現アストラゼネカ社）が 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。1997年3月に英国で販売承認を受けて以降、現在（2001年4月末時点）までに世界72ヵ国で311C90錠は承認（許可）され、50ヵ国以上で上市されており、残りの各国でも販売準備中である。

注） グラクソ社（現グラクソ・スミスクライン社）の開発により、1991年4月にニュージーランドで皮下注射剤及び経口投与剤（錠剤）が承認されて以降、1990年代前半に欧米各国でこれら製剤が承認され、1999年7月時点でそれぞれ世界93ヵ国及び106ヵ国で承認されている。また、経鼻剤も1996年6月のオランダでの承認以降、各国で承認されている。なお、2000年1月に皮下注射剤が本邦における最初のトリプタン製剤として承認された。

日本では、
回投与) 試験を開始し、
～

が 年 月に第Ⅰ相(単
試験終了後、弊社が開発を引き継いだ。 年 月

月に日本と英国で 同一の試験実施計画書による薬物動態比較試験を実施し、日本人と白人の薬物動態の類似性を確認した。また、 年 月～ 年 月に国内で実施した第Ⅱ相用量反応試験の結果、用量反応、有効性及び安全性のデータが欧米と日本との間で類似していることを確認し、欧米で実施された外国臨床試験成績を日本に外挿できると判断した。

開発の各段階で、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(以下、医薬品機構)での治験に関する対面相談 を行っており、各相談時に得られた助言をふまえて、さらに科学的・倫理的根拠の妥当性を検討・確保しながら開発を進めてきた。 年 月に 相談 として通常臨床推奨用量選択及びブリッジングに関する根拠の妥当性について確認を行い、助言を得た。この相談結果に基づき、個々の判断・設定根拠の科学的妥当性を検討して日本及び欧米で実施した各試験のうち本剤の評価に必要なものを日本における申請資料としてとりまとめ、Ⅰ1.2.項に示す効能・効果、用法・用量で片頭痛の急性期治療剤として新有効成分含有医薬品の承認申請を行うこととした。

なお、外国臨床データ使用に関する評価及び経緯等については、本項の追補としてとりまとめた。

1.2.申請する効能・効果及び用法・用量

- 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1回2.5 mg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、追加投与を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、2.5 mg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5 mgを経口投与することができる。
ただし、1日の総投与量を10 mg以内とすること。

2. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

2.1. 起原又は発見の経緯

2.1.1. 開発の目的及び片頭痛治療における本剤の位置づけ

本剤の開発に際しては、確定診断された片頭痛患者を対象に、急性期治療剤（頓用薬剤）として使用時の安全性を確保しつつ、片頭痛の頭痛発作並びに随伴症状である悪心・嘔吐及び光や音に対する過敏等の改善効果が速やかに且つ必要十分な時間発現し、ひいては生活の質が向上することを第一の目的とした。

第二の目的としては、時間・場所・状況を問わず発症する片頭痛発作の対症療法剤であることを考慮して、食事の影響がない薬剤であること、頭痛発作が起こった以降のどの時点で服用しても有効であることとした。

開発する製剤の特質としては、患者が発作に備えて薬剤を常時携行することが考えられるため、服用の簡便性に加え、携帯性がよく、また、品質が長期間確保できることを考慮した。

さらに、片頭痛の急性期治療の新たな領域を確立した第1世代のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬のスマトリプタンの作用の選択性、中枢移行性や経口投与における生物学的利用率を改善し、より低用量で同等以上の有効性を示し、より安全性が確保できることも目的としていた。

これらにより、確定診断された片頭痛患者が発作に備えて常時携行し、医師の指導に基づき頭痛発現時に服用することで症状の緩和・消失をもたらすことができる片頭痛急性期治療剤として本剤を位置づけた。

2.1.2. 疾患としての片頭痛

頭痛は、感冒などの感染症によるものをはじめとして誰でも一度は経験する「症状」ではあるが、患者本人には耐え難い「症状」であっても客観的な評価がなされにくいこともあり、周りの人はもとより、時には患者本人も「疾患」として認識しない場合がある。

しかしながら、頭痛によっては、緊急の処置を必要とするくも膜下出血や脳腫瘍のような、生命にかかわる疾患を原因とする症状（器質性又は症候性頭痛）の場合もある。また、器質的な変化がない、又は、原因となる疾患がないまま慢性又は反復性に頭痛症状が生じる場合も、機能的又は原発性頭痛として鑑別診断を受けた上で治療の対象となるべき「疾患」である。

この機能的頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛に代表される。これらの疾患は、1962年に病態生理に基づいて定義された米国の国立衛生研究所の特別委員会（Ad Hoc Committee）による旧分類に代わり、現在では1988年に国際頭痛学会（1981年発足）が発表した臨床的特徴による新分類において定義されている¹。この新分類では、診断基準及び用語が定義されており、これ以降、頭痛は世界の医療関係者の間で共通の言葉を用いて科学的に研究されるようになり、その病態解明、疫学調査、治療法の開発が加速度的に進むこととなった。本邦においては、日本頭痛学会によりこの新分類が翻訳されている。

また、1991年に国際頭痛学会は片頭痛に関する臨床試験ガイドラインを発表し²、統一された基準による臨床試験が行われるようになったこと、さらにトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬の登場が片頭痛の発生機序の仮説を具体的に証明する一助となり、さらに研究が進むようになった。

2.1.2.1.片頭痛の種類及び診断基準

片頭痛は、国際頭痛学会の「頭痛、頭蓋神経痛、顔面痛の分類及び診断基準」により表イ-1に示すように大きく7つに分類されている¹。片頭痛患者の大部分は、トリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬の対象疾患としている「前兆を伴わない片頭痛（旧分類の普通型片頭痛）」及び「前兆を伴う片頭痛（旧分類の古典型片頭痛）」であり、前兆を伴わない患者が伴う患者より多く、2 倍前後と報告されている^{3,4}。それぞれの診断基準を表イ-2に示す。

表イ-1 片頭痛の分類¹

1.1 前兆を伴わない片頭痛	1.4 網膜片頭痛
1.2 前兆を伴う片頭痛	1.5 小児周期性症候群（片頭痛との関連が示唆されるもの）
1.2.1 典型的な前兆を伴う片頭痛	1.5.1 小児良性発作性めまい
1.2.2 前兆遷延型片頭痛	1.5.2 小児交代性片麻痺
1.2.3 家族性片麻痺性片頭痛	1.6 片頭痛の合併症
1.2.4 脳底型片頭痛	1.6.1 片頭痛発作重積
1.2.5 前兆のみで頭痛を伴わないもの	1.6.2 片頭痛による脳梗塞
1.2.6 突発性の前兆を伴う片頭痛	1.7 上記分類に属さない片頭痛
1.3 眼筋麻痺性片頭痛	

表イ-2 診断基準¹

前兆を伴わない片頭痛	前兆を伴う片頭痛
A 次の B～D を満足する発作が 5 回以上ある。 B 頭痛発作が 4～72 時間持続する。 C 次のうち、少なくとも 2 項目を満たす。 1. 片側性頭痛 2. 拍動性頭痛 3. 中等～強度の強み（日常生活が妨げられる） 4. 階段の昇降など日常的な動作により頭痛が増悪する。 D 発作中、次のうち 1 項目を満たす。 1. 悪心及び/あるいは嘔吐 2. 光過敏及び音過敏 E 次のうち 1 項目を満たす。 1. 病歴及び身体・神経所見より頭痛分類 5～11 ^{注)}（訳者注：器質性疾患による頭痛）を否定しうる。 2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。 3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。	A 次の B を満足する発作が 2 回以上ある。 B 次の 4 項目のうち、3 項目を満たす。 1. 一過性の前兆があり、脳皮質あるいは脳幹の局所神経症状と考えられる。 2. 前兆は 4 分以上にわたり進展し、2 種類以上の前兆が連続して生じてよい。 3. 前兆は 60 分以上持続することはない。2 種類以上の前兆の組み合わせられるときは、その分持続時間が延長する。 4. 頭痛は前兆後 60 分以内に生ずる。（前兆より以前あるいは同時でもよい） C 次のうち 1 項目を満たす 1. 病歴及び身体・神経所見より頭痛分類 5～11 ^{注)}（訳者注：器質性疾患による頭痛）を否定しうる。 2. 病歴及び/あるいは、身体及び/あるいは神経所見より器質性疾患が疑われても検査により否定できる。 3. 器質性疾患が存在しても、経過より片頭痛との関係が否定できる。

注) 国際頭痛学会による頭痛の大分類における器質性疾患による頭痛（症候性頭痛）：5～11

5. 頭部外傷に伴う頭痛
6. 血管障害に伴う頭痛
7. 非血管性頭蓋内疾患に伴う頭痛
8. 原因物質あるいはその離脱に伴う頭痛
9. 頭部以外の感染症に伴う頭痛
10. 代謝性障害に伴う頭痛
11. 頭蓋骨、頸、眼、耳、鼻、副鼻腔、歯、口あるいは他の顔面・頭蓋組織に起因する頭痛あるいは顔面痛

2.1.2.2.片頭痛の臨床症状

片頭痛は、表イ-2に示した診断基準にもあるように、一過性の前兆を伴う場合と伴わない場合があり、頭痛が3日間ほど持続する場合もある。前兆は、視野障害、特に視野の一部が欠けて周辺がちかちかと光る閃輝暗点が典型的である。この前兆が通常5～20分、長くて60分ほど続いた後、前兆が消失する傾向とともに激しい頭痛が出現する。

また、「片頭痛」という表記から片側に限局した頭痛の印象があるが、必ずしも片側に限局して発生するばかりではない。むしろ特徴としては、緊張型頭痛では締め付けられるような痛みを伴うのに対して、片頭痛では拍動性の頭痛となること、及び、日常動作により症状が増悪することである。多くの場合、頭痛発作の始まりとともに片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐などの消化器症状を伴い、また、光や音に対して過敏となる。

従って、片頭痛患者は、空腹感やあくび等の予兆・前駆症状があったり、閃輝暗点などの前兆の後、又は突然、激しい頭痛発作と随伴症状の出現により、無治療の場合、暗い静かな環境下で横臥せざるを得ない状態となる。

なお、患者によっては、旧分類で「混合性頭痛」と呼ばれていた緊張型頭痛と片頭痛を合わせて持つこともある。また、女性の場合、月経期又は月経前後に片頭痛が発症することも知られている⁵。

2.1.2.3.片頭痛の病態と発作発現機序

脳実質や頭蓋骨そのものには痛みの感受性部位はなく、片頭痛の由来は、脳内の末梢部位に生じた痛みであると言われる。

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おり、ホ 1.1.項に示すように、①血管説、②神経説、③三叉神経血管系説の3つの主な仮説があり、どの仮説においても頭蓋内の血流が変化していることを認めている。また、生理活性アミン5-HTは血中では血管収縮作用を有する物質として知られているが、片頭痛発作時には5-HTの代謝物である5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA)が患者の尿中に増加し、同時に血小板中の5-HTが減少していることが現象として確認されている。

様々な調査報告や仮説の主要な部分を取りまとめると次のような片頭痛の病態と発現機序が考えられる（ホ 1.1.項参照）。

①血管説

血管説では前兆を伴う片頭痛を以下の4期に分類している。

第1期：血管収縮期（頭蓋内血管の収縮により脳局所の虚血が生じて前兆が出現する時期）

第2期：血管拡張期〔拍動性頭痛期〕（頭蓋血管の拡張により拍動性頭痛を生じる時期）

第3期：血管浮腫期（頭蓋動脈壁に浮腫が生じて持続性頭痛を生じる時期）

第4期：頭、頸部に反射性筋収縮が生じる結果、収縮筋から痛みが発生してより広い部位に持続性鈍痛を感じる時期

この考えに基づく病態と発現機序は次のとおり。

- 第1期：完全には要因の確認はされていないものの、何らかの精神的・肉体的ストレス等をきっかけとして血小板から5-HTが異常放出される。遊離した5-HTの血漿中の増加により内頸動脈や浅側頭動脈が収縮し、脳血流の低下が生じ、一部の患者では前兆が現れる。
- 第2期：第1期のセロトニン異常放出のために、その跳ね返りとして逆に血漿中セロトニン濃度が急激に低下する。結果として異常な血管拡張が起こり、拍動性頭痛となる。
- 第3期：血管拡張による血管透過性亢進により、血漿蛋白の漏出、発痛物質であるプロスタグランジンやブラジキニン、ヒスタミンの放出により血管壁浮腫（無菌性血管炎）を生じ、持続性の痛みや悪心・嘔吐が起こる。
- 第4期：痛覚線維の刺激に対する反射性筋収縮が起こり、広範囲な持続性鈍痛となる。

②神経説

- ・ 大脳皮質の異常興奮により脳波の抑制（拡張性抑圧—spreading depression）が生じ、片頭痛が起こる。すなわち、神経活動の異常が頭痛を引き起こし、脳血流の変化はこの抑制の結果として生じる。
- ・ 一方、脳血流低下により拡張性抑圧が生じるという報告もある。

③三叉神経血管系説

- ・ 何らかの脳からの信号や痛覚線維の興奮により、三叉神経に刺激が加わり、その興奮が順行性及び逆行性に軸索に伝わって広がる。
- ・ 逆行性の伝導により、三叉神経が支配する血管周囲に、軸索末端から血管作動性神経ペプチドであるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）やサブスタンスP等の遊離を起こす。
- ・ 神経因性炎症反応として血管拡張、さらに血管透過性亢進による血漿蛋白の漏出、肥満細胞の脱顆粒を生じ、痛みの原因となる。
- ・ 一方、順行性の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として伝達され、悪心・嘔吐、自律神経症状及び頭痛感覚を発生させる。

2.1.2.4.片頭痛の疫学調査

片頭痛の疫学調査については、外国ではいくつかの報告があるが、1988年に国際頭痛学会により片頭痛の診断基準¹が定義されるまでは、それぞれの報告内容には片頭痛の有病率は3～4%から約35%まで大きなばらつきがあったといわれる³。また、片頭痛の有病率に関する疫学データには、有病率の調査対象期間（過去に片頭痛発作がみられた期間）が数ヶ月のものから、1年間、2年間、生涯のものまで様々ある。片頭痛の調査期間が生涯を対象としたものであれば、一生涯のうちで1回でも片頭痛を経験したことがある人を含んだ調査結果となる。頭痛疾患分野においてスタンダードテキストとして広く使用されている『The Headaches second edition』（Rasmussen ら）⁶に詳述されたEpidemiology and Migraine 項においては、片頭痛有病率はその疾患の特性を考慮し、過去1年間の期間におけるデータが適切であるとされている。

そこで、1988年以降の疫学調査を網羅的に検索した後、国際頭痛学会による片頭痛の診断基準を用いて欧米及び日本で実施された疫学調査のうち特異な母集団及び調査例数が500以下のものを除き、過去1年間の有病率を調査した報告は、米国（2報）^{7,8}、カナダ（1報）⁹、欧州（3報）^{10,11,12}及び日本（1報）⁴の7報であった。これらのうちの、欧米の疫学調査の結果は、『The Headaches second edition』⁶の検索結果と同じであり、Rasmussen らは、これらの報告を総合して過去1年間における欧米諸国の推定片頭痛有病率は成人人口の10～12%としている。

一方、日本の疫学調査報告⁴では、片頭痛患者は人口の 8.4%^{注)} 程度としており、欧米の調査結果とほぼ類似していると考えられている⁶。

国内外の報告をまとめると、以下のようなことが確認されている。

- ・ 発症年齢は、20 歳代～30 歳代にピークがあり、中年以降での発症は稀である³。
- ・ 患者の年齢分布は、20 歳代～40 歳代にピークがあり、その後加齢とともに減少する^{3,4,6}。
- ・ 患者数は女性が男性の 3 倍前後と多く、20 歳代～50 歳代ではその差が顕著である^{3,4}。
- ・ 患者の半数前後に片頭痛の家族歴がある^{4,13}。

注) 15 歳以上の 4029 人を対象とした電話インタビューによる全国スクリーニング後、「過去 1 年間に繰り返す頭痛を経験したことがある」と回答した 1597 人に詳細なアンケート調査実施。

2.1.3.片頭痛の治療の歴史

片頭痛の治療は、発作をおさめる急性期治療、又は、発作発現の予防を目的とした発作間欠期治療^{注)}がある。

これらの薬物療法があるにも関わらず、1992年までに報告されている調査結果では、欧米でも片頭痛患者の約半数は医療機関を一度も訪れたことがなく³、1997年に報告されている日本での調査結果でも片頭痛患者の約70%が医療機関を一度も訪れたことがない⁴。これらの患者は、頭痛発作が起こった場合、鎮痛薬などの市販薬を服用するか、休養を取り、場合によっては2、3日の間寝込んだりすることで頭痛や随伴症状である悪心・嘔吐などの消化器症状や光や音に対する過敏症状が自然におさまるまで耐えることでその間日常生活に支障を来していたことになる。

2000年1月にスマトリブタン皮下注射剤が承認されたばかりの日本における片頭痛の急性期治療の状況は、1990年代前半以来トリプタン系医薬品が使用されている欧米とは異なっている。しかしながら、欧米においても、トリプタン系医薬品が使用できるようになるまでは、現在の日本と類似した状況にあった。

2.1.3.1.欧米におけるトリプタン系医薬品上市以前の片頭痛急性期治療の状況

当時の片頭痛の急性期治療法に用いる医薬品は、エルゴタミン及びジヒドロエルゴタミン（本邦では急性期治療の効能は未承認）含有製剤のみであり、エルゴタミンは注射剤・坐剤・舌下錠（本邦では全て未承認）及び抗頭痛効果をもつカフェインとの配合により吸収を改善した経口剤が、ジヒドロエルゴタミンは注射剤・経鼻剤（本邦では経口剤）があった。また、症状により併用薬として片頭痛に対する適応を持つ治療薬ではない消炎鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド剤、制吐剤、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬等が単剤又は複数組み合わせで永らく使用されてきた。

エルゴタミンは平滑筋収縮作用を持つ麦角アルカロイドとして70年以上の歴史のある薬物であり、ジヒドロエルゴタミンは麦角アルカロイド誘導体である。ともに5-HT受容体、ドパミン受容体、 α 受容体への非選択的作用を持つ。腸管からの吸収率が低く、また、初回通過効果を受けやすく、酒石酸エルゴタミン及びメシル酸ジヒドロエルゴタミンの経口投与での生物学的利用率はともに1%未満とされる。しかしながら、それぞれに活性な代謝物が存在し、未変化体が検出限界以下になっても血管収縮作用が持続すると言われる¹⁴。

また、本邦でも片頭痛急性期治療薬として使用されてきた酒石酸エルゴタミンとカフェインの経口配合剤（本邦では「カフェルゴット」）の薬物動態は、エルゴタミン単剤と比べて改善が図られた。経口投与後30分以内に血中への移行が見られ、T_{max}が約3時間で、投与後8時間にわたり比較的高濃度に血中濃度が維持されるようになった¹⁵。しかしながら、患者毎・発作毎に薬物動態が大きく異なり¹⁶、予期せぬ臨床効果のばらつきがあった。

注) 間欠期治療には抗セロトニン薬、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、抗うつ薬、抗てんかん薬等が用いられるが、これらにより完全に片頭痛発作の発現が予防されるという報告はない。

さらに、エルゴタミンは有効な血管収縮剤であるが、鎮痛作用及び消炎作用はないため、血管拡張期を過ぎて血管浮腫（無菌性血管炎）期になり、持続性頭痛となってからは効果が得られなかった。従って、片頭痛の最初の症候が現れたとき直ちに投与が必要であり¹⁷、患者にとっては、使用のタイミングが難しい薬剤であり、その他の鎮痛剤や制吐剤との併用が避けられない薬剤とされた。また、血管収縮作用が非選択的であるため、妊婦には禁忌である。

エルゴタミンの主な副作用としては、悪心・嘔吐などの片頭痛発作時の随伴症状の悪化や腹痛などがあった^{16,17}。稀ではあるが重大な副作用としては、長期投与の結果、慢性エルゴタミン中毒と呼ばれる血管攣縮による高度の末梢血管狭窄、動脈内膜炎及び四肢のチアノーゼを起こした。さらに、血管が常に収縮した状態となり、急な投与中止により血管が拡張して激しい頭痛を起こすため、薬剤をやめられない中毒状態（禁断症状）になることもあったと知られていた¹⁶。

他の頻用されてきた医薬品の副作用としては、消炎鎮痛薬では連用による薬剤誘発性の慢性連日性頭痛が、非ステロイド系抗炎症薬では胃腸障害が知られていた¹⁶。また、日本でも片頭痛発作に対して広く使用されている市販の消炎鎮痛薬は、医療用に比べて低用量であることから、医療機関での診断を受けずに市販薬のみで症状の緩和を行っている場合、十分な効果が得にくいこともあり得た。

このような状況から、医療機関において鑑別診断を受け、適切な薬物療法を受けることを望む片頭痛患者もいた¹⁶。薬物療法においては、第一に片頭痛の各症状に効果があること、効果が早く且つ常に安定して現れ、また一定時間持続し、早く日常生活に戻れることと同時に、投与直後だけでなく反復使用した際にも安全性が高いことを求めている。また、予め処方されていることで突然起こる発作に対していつでも服用できる薬剤が必要であった。

2.1.3.2. 欧米におけるトリプタン系医薬品上市以降の片頭痛急性期治療の状況

欧米では、片頭痛発作によって損なわれる生活の質や家族への影響及びその間の経済的損失（米国では、国家全体として年に 10 億の損失があり、170 億ドルの損失にもなりうるとの報告もある¹³）を社会生活上の問題としてきた³。そのような状況の中で、スマトリプタンが初めてのトリプタン系医薬品として販売されることになった。

スマトリプタンは、片頭痛に大きく関与していると考えられていた 5HT 受容体のサブタイプである 5-HT_{1B/1D} 受容体の作動薬として、まず皮下注射剤が開発された。最初の治験で、スマトリプタン 6 mg を皮下投与したとき、1 時間後の頭痛改善率^注がプラセボ群に対して有意に高いことが確認された¹⁸。これは、スマトリプタンが頭蓋内の血管を収縮させ、三叉神経刺激による反応にも抑制作用を示すことによると予測される。スマトリプタンの皮下注射剤は、効果の発現が早く、悪心・嘔吐や光過敏などの随伴症状にも効果があり、エルゴタミンが片頭痛発作の兆しがあった直後に投与しないと効果が得られにくいものに対して、頭痛発作が起こってから投与でも有効であった。このスマトリプタンの登場により、片頭痛患者の急性期治療が漸く改善されることになった。

注） 重度（寝込んでしまうほどの強い痛み）又は中等度（仕事に支障がある痛み）の頭痛が、軽度（仕事に支障のない痛み）又はなしになること。

注射剤は、欧米においては自己注射用キットも既にあるが、その性質上、特に重度の片頭痛発作に対して使用されることが多い。これに対して、注射剤以外にも使い勝手が良く、またある程度の速効性が期待できる鼻腔注入剤（用量 20 mg）及び投与が簡便な錠剤（至適用量 100 mg であったが、1997 年以降 50 mg が欧米では推奨用量）が開発され、使用されるようになった。しかしながら、スマトリプタンは脂溶性が低いことから経口投与では腸管での吸収が悪く、初回通過効果も大きいことから生物学的利用率が約 15% と低い¹⁹。経口投与では、用量 100 mg でエルゴタミン含有製剤であるカフェルゴット（エルゴタミン 2 mg とカフェイン 200 mg）の 2 時間以内の頭痛改善率に比べて高いものの²⁰、用量設定試験（用量 100～300 mg）における 2 時間以内の頭痛改善率は皮下注射剤 6 mg で得られた数値に比べて低くなった²¹。

画期的な新薬であったスマトリプタンではあるが、低脂溶性による経口投与での生物学的利用率の低さや使用時毎の効果の変動、及び中枢への低移行性が改善の求められる点であった²²。

そこで、第二世代のトリプタン系医薬品として、311C90 をはじめとしてナラトリプタン、リザトリプタン及びエレトリプタンなど、スマトリプタンに比べて脂溶性が高いトリプタン系医薬品が開発された（現在欧米で市販されているのは、311C90 の錠剤、ナラトリプタンの錠剤²³及びリザトリプタンの錠剤²⁴）。なお、311C90 は、わずかながらも中枢移行性があり、経口剤（錠剤）の生物学的利用率がスマトリプタンより高いことが確認された²²。

また、その他の薬物としては、トリプタン系医薬品とは異なる作用機序を持つ酸化窒素阻害薬などが片頭痛治療薬として開発が開始されている。

2.1.3.3. 日本における片頭痛治療の状況

日本における疫学調査結果から以下のように報告されている⁴。片頭痛の有病率 8.4% であることから日本において 800 万人以上の片頭痛患者がいることが推測される。片頭痛患者の発作頻度は月に 2.1 ± 3.1 回、一回の発作の持続時間は 9.3 ± 7.6 時間であり、発作中常に又は頻繁に横臥が必要であったり、日常生活への多大な影響がある患者の割合は 34% とされる。このような状況にあるのにも関わらず頭痛を理由に医療機関を訪れる患者は今なお限られており、片頭痛患者の約 70% が医療機関での受診を行った経験がない。薬物療法として、医療機関からの処方薬のみ服用している患者は約 5%、処方薬と市販薬との併用が約 19%、市販薬のみが約 57%、全く医薬品を使用していない患者が約 19% であったとしている⁴。

また、弊社が実施した患者への直接面談の結果、治療を求めて医療機関を訪ねた場合にも十分な説明が受けられないことの不満があることがわかった。また、医師から処方される医薬品でも市販品以上の効果が得られない、又は副作用が怖いなど、現在の日本における片頭痛治療に対するあきらめや不信感の声が聞き取られた。

本邦で「片頭痛」の効能で承認されている医療用医薬品は、急性期治療薬として酒石酸エルゴタミンとカフェインの配合剤であるカフェルゴット（1961年承認）をはじめとするエルゴタミン含有経口配合製剤があり、日本初のトリプタン系医薬品としてスマトリプタン皮下注射剤（3mg）が2000年1月に承認された。間欠期治療薬として抗セロトニン薬のメシル酸ジメトチアジン経口剤（1972年承認）、メシル酸ジヒドロエルゴタミン経口剤（1977年承認）及びカルシウム拮抗薬の塩酸ロメリジン（1999年承認）がある。また、漢方薬として葛根湯、桂枝加朮附湯、呉茱萸湯がある。

なお、「今日の治療指針（1999年版）」に記載されている標準的な処方薬は以下のとおりである。

急性期治療薬として治療指針に記載の商品名（一般名）

- ・ カフェルゴット（酒石酸エルゴタミン、カフェイン）
- ・ クリアミンA錠（酒石酸エルゴタミン、カフェイン、イソプロピルアンチピリン）

間欠期治療薬として治療指針に記載の商品名（一般名）＜機序＞

- ・ インデラル（塩酸プロプラノロール）＜ β 遮断薬、但し、片頭痛の効能なし＞
- ・ ミグリステン（メシル酸ジメトチアジン）＜抗セロトニン薬＞
- ・ レスミット（メダゼパム）＜精神神経用薬、但し、片頭痛の効能なし＞
- ・ フルナール（塩酸フルナリジン）＜カルシウム拮抗薬、但し、片頭痛の効能なし。薬価削除済み＞

2.1.4. 片頭痛治療に現在求められる薬剤の特性

片頭痛の急性期治療薬に常に求められている特性は、高い有効性及び安全性は当然のことながら、医師らによる報告^{25,26}及び片頭痛の疾病としての特徴から考えられる必要条件をまとめると次のとおりである。

- ・ 消化器症状、光及び音に対する過敏などの随伴症状の軽減に対して効果があること
- ・ 様々なタイプの片頭痛や寝込んでしまうほどの強い頭痛を伴う重度の片頭痛発作に対しても高い有効性を示すこと
- ・ 効果の発現が速やかであること
- ・ 頭痛発作の期間中いつ投与しても効果があること
- ・ 効果が持続し、発作の再発率が低いこと
- ・ 反復使用においても効果が一定であること
- ・ 食事の影響がないこと
- ・ 投薬しやすいこと
- ・ 重篤な、又は、不快な副作用がないこと

本邦においては本薬の承認申請時点で市販されているトリプタン系医薬品がないため、状況は必ずしも外国と同じではないが、医療現場で求められる片頭痛の急性期治療薬の特性は同じである。従って、本剤の開発においては、以上の求められる特性を可能な限り多く満たすことを目標とした。

2.2.開発の経緯

2.2.1.開発の承継

311C90 の発見者であり、
年以降開発を進めていた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 1995 年の合併に際し、米国の連邦取引委員会（Federal Trade Commission）及び欧州独占権委員会（European Monopolies Commission）は、独占禁止法に照らしてその合意条件として 311C90 を第三者へ導出することを求めた。そこでゼネカ社（現アストラゼネカ社）は、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、世界的に 311C90 の開発の承継を行った。

2.2.2.非臨床試験

2.2.2.1.構造決定、物性、規格及び試験方法

化学構造の確認、各種物性の解明を行った。

原薬及び製剤（錠剤）の規格及び試験方法については、

設定を行った。

2.2.2.2.安定性試験

原薬及び製剤（錠剤）ともに、
通常の保存条件での長期安定性を確認していた。

原薬については 製造し、
苛酷、加速及び長期保存試験を実施し、長期保存試験の成績から 3 年間の安定性を確認した。また、 製造した原薬についても社内データとして長期保存試験を実施中である。
製剤（錠剤）については、 製造したものについて
各保存条件で苛酷、加速及び長期保存試験を実施し、申請の包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔の PTP 包装）を施した場合に、通常の保存条件下で 3 年間以上安定であることを確認した。

2.2.2.3.薬効薬理試験

片頭痛はその病態に不明な点が多いことや、症状を客観的に測定する方法がないことから、薬効を評価するに足る有効な片頭痛動物モデルは現時点ではない。従って、本薬の薬効薬理試験を行うに当たっては、片頭痛の発生機序の仮説を基に主に作用機序から検討を行った。

検討の結果、本薬はヒト 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対して高い親和性を示し、作動作用を有する。また、ヒト 5-HT_{1A} 受容体及びウサギ 5-HT_{1D} 様受容体にも比較的高い親和性を示し、作動作用を有するが、その他の受容体に対しては親和性は低い。

本薬は摘出サル脳底動脈に対して用量依存的な収縮反応を引き起こし、麻酔下ネコの頭蓋内動静脈吻合並びに麻酔下ネコ及びイヌの頸動脈の血管コンダクタンスを用量依存的に低下させた。さらに、本薬は麻酔下ネコにおける三叉神経節電気刺激により誘発される血管作動性神経ペプチド（カルシトニン遺伝子関連ペプチド-CGRP 及び血管作動性小腸ペプチド-VIP）の遊離促進を末梢性・中枢性に抑制した。麻酔下モルモットにおいても三叉神経節電気刺激により誘発される硬膜への血漿蛋白漏出を用量依存的に抑制した。また、ネコの中枢神経部位には本薬の特異的結合部位があり、麻酔下ネコで上矢状静脈洞の電気刺激による第二頸髄の電位変化を抑制することから、本薬には中枢作用があることが示唆された。

なお、摘出ヒト冠動脈に対する *in vitro* の収縮作用は、本薬の EC_{50} は 476 nmol/L であり、スマトリプタンの EC_{50} (803 nmol/L) の約半量であった。臨床推奨用量において冠動脈攣縮を引き起こす可能性の指標である C_{max} ^{注)} (nmol/L) / EC_{50} (nmol/L) は、スマトリプタンで約 0.2 (100 mg 経口投与) に対して、本薬では約 0.03 (通常臨床推奨用量 2.5 mg 経口投与) 又は約 0.06 (5 mg 経口投与) であった。他のトリプタン系医薬品と比較しても、臨床推奨用量をヒトに投与したときの 311C90 の血中濃度範囲では、摘出ヒト冠動脈が収縮する可能性は低かった。

また、本薬の主代謝物のうち 183C91 は、311C90 と類似の受容体選択性を示したが、5-HT₁ 系受容体への親和性は本薬よりも高かった。

2.2.2.4. 一般薬理試験

ヒト（日本人健康成人）2.5 mg 投与した際の最高血漿中濃度を十分上回る血漿中濃度を達成しうる用量で一般薬理試験を行ったが、変化のみられた一般症状及び心行動態試験においても臨床的に大きな問題を予想させるものではなかった。また、183C91 についても 311C90 と同様の作用を示した。

2.2.2.5. 毒性試験

単回投与毒性試験では、経口投与時の概略の致死量は、マウス、ラット及びイヌで各々 1000 mg/kg、1500 mg/kg 及び 100 mg/kg 以上であった。また、**反復投与毒性試験**では、経口投与時の無毒性量は、ラット及びイヌで各々 100 mg/kg/日及び 25 mg/kg/日であり、共通する所見はいずれも本薬の薬理作用に起因すると考えられる一般状態の変化であった。

生殖発生毒性試験では、経口投与時の生殖及び発生に関する無毒性量は、ラット及びウサギで各々 400 mg/kg/日以上及び 30 mg/kg/日以上であり、親動物の生殖能及び胎児・出生児に対する影響はみられなかった。

変異原性（遺伝毒性）試験では、*in vitro* ヒトリンパ球染色体異常試験で構造的染色体異常誘発性の徴候が観察されたが、小核試験をはじめとするその他の全ての試験での結果が陰性であった。

注) 臨床推奨用量を投与した場合のヒトにおける最高血漿中濃度 C_{max} 値は、スマトリプタンでは臨床推奨用量 100 mg を経口投与した場合は約 142~183 nmol/L (欧米人)、本薬の通常臨床推奨用量である 2.5 mg 又は倍用量の 5 mg を経口投与した場合はそれぞれ 15.3、30.3 nmol/L (日本人) である。

がん原性試験では、マウス及びラットを用い、400 mg/kg/日まで長期間強制経口投与し、発癌性を調べた。マウスでは最高用量までがん原性を示唆する異常所見は認められなかった。ラットでは雄のみ 400 mg/kg/日で甲状腺濾胞腺腫及び皮膚線維腫の発現率が増加したが、100 mg/kg/日までの用量では腫瘍発生に対する影響はなく、マウス及びラットとも全ての用量で悪性腫瘍の発現率の増加は認められなかった。

その他の毒性試験として、本薬は中枢移行性が認められることから、**依存性**について検討を行う目的でアカゲザルを用いた静脈内連続自己投与試験を実施し、本薬には強化効果（精神依存性）がないことを確認した。なお、ラット及びイヌの反復投与試験において本薬を高用量で長期間投与した場合でも身体依存性形成能を示唆するような所見はみられず、加えて急性期治療に用いる本薬の投与条件から身体依存形成条件を満たさないと判断し、当該試験は実施しなかった。また、モルモット及びラットを用いて**抗原性**がないことを確認した。さらに、本薬の**類縁物質**及び**代謝物**についてラット及びイヌを用いた**反復投与毒性試験**の結果を検討し、安全性に問題がないことを確認した。

2.2.2.6.薬物動態試験

マウス、ラット、ウサギ、イヌに対して ^{14}C -311C90 を経口及び静脈内投与し、本薬の体内動態を検討した結果、本薬を経口投与した全ての動物で**吸収**は速やかで、ラットの試験では、小腸全体（特に小腸上部と下部の 2 ヶ所で）から持続的に吸収されていることが示唆された。その吸収率は、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わかった。消失プロファイルには明確な性差及び投与経路による差はなかった。生物学的利用率はマウス及びラットでは吸収率よりやや低下する程度であるが、ウサギ及びイヌでは各々 25%及び 79%であり、初回通過効果を受けることが示唆された。マウス、ラット、イヌでの反復投与では、曝露量は投与量にほぼ比例して増加し、反復投与による体内動態の変化は認められなかった。

アルビノラット及び有色ラットに対して ^{14}C -311C90 を経口投与し、総放射能の分布を検討した結果、投与後 4 時間で総放射能は広範囲に**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。本薬は、ラットの試験で血液－脳関門をわずかに通過していることが示唆された。また、有色ラットの組織内分布試験の結果から、臨床使用上の問題が示唆されていない他のトリプタン系医薬品^{12,16}と同様に眼に貯留することが確認され、本薬及び代謝物のメラニン結合性が示唆された。また、in vitro での本薬の血漿蛋白結合率は、動物種によって若干異なるものの比較的 low（11～27%）、10～1000 ng/mL の範囲では濃度に依らず一定であった。

本薬の**代謝**は速やかで、血漿中には 311C90 の他、ヒトにおいても主代謝物である 183C91、2161W92 及び 1652W92 が確認され、主代謝経路には CYP1A2 及び A 型モノアミン酸化酵素（以下、MAO-A）の関与が示された。また、本薬が長期・反復投与によっても、血漿中濃度の減少又は肝重量の増加はなく薬物代謝酵素を自己誘導しないことが示唆された。さらに、本薬が CYP2D6 及び CYP1A2 の弱い阻害作用を有することが示されたが、通常臨床推奨用量 2.5 mg での最高血漿中濃度（5.23 ng/mL⁻⁵）の 1000 倍を超える濃度 20 μM （5740 ng/mL）での結果であり、臨床上問題となる相互作用を引き起こす可能性は低いと判断した。

本薬及びその代謝物の**排泄**は速やかで、経口投与時の主排泄経路はげっ歯類を除き尿中排泄（投与量の 50%以上。但し、げっ歯類では 30～35%）であった。

2.2.2.7. 生物学的同等性試験

製剤に関しては、外国における開発中に用いた処方と市販用処方との間で

錠剤処方の変更（**ロ 3.項**参照）があるため、生物学的同等性試験を実施し、同等であることを確認した（**へ 5.項**参照）。なお、外国における市販後臨床試験と本邦での用量反応試験（第Ⅱ相）で用いた錠剤は、市販用処方である。

2.2.2.8. 非臨床試験のまとめ

以上、薬効薬理試験、一般薬理試験、各種毒性試験及び薬物動態試験を実施し、片頭痛の急性期の治療薬としての本薬の薬効が期待され、動物における安全性の検討においても臨床上特に問題となる可能性のある成績はみられなかった。また、製剤に関しては、開発中に用いた処方から市販用処方への変更を行ったが、生物学的には両処方間で同等であり、変更後の市販用処方の錠剤の品質及び安定性を確認した。

また、本邦で日本人での臨床試験を開始する際には、動物での試験及び既に終了していた欧米人での第Ⅰ相試験結果から妥当性を判断した。イヌの単回投与毒性試験、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験における倍数体出現頻度の観察、依存性試験、ラットの記憶学習試験（一般薬理試験）及び小腸での吸収に関する試験を
実施した。

2.2.3. 臨床試験

311C90 錠の本邦における患者を対象とした臨床試験においても、欧米と同様に国際頭痛学会による診断基準、選択・除外基準及び有効性評価項目等²を用いることとした。

その後、ICH の E-5 ガイドラインが本邦において 1998 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号及び同日付医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」として通知された以降、既存の外国臨床試験を本邦での申請に用いる可能性の検討を通知に従って行った。

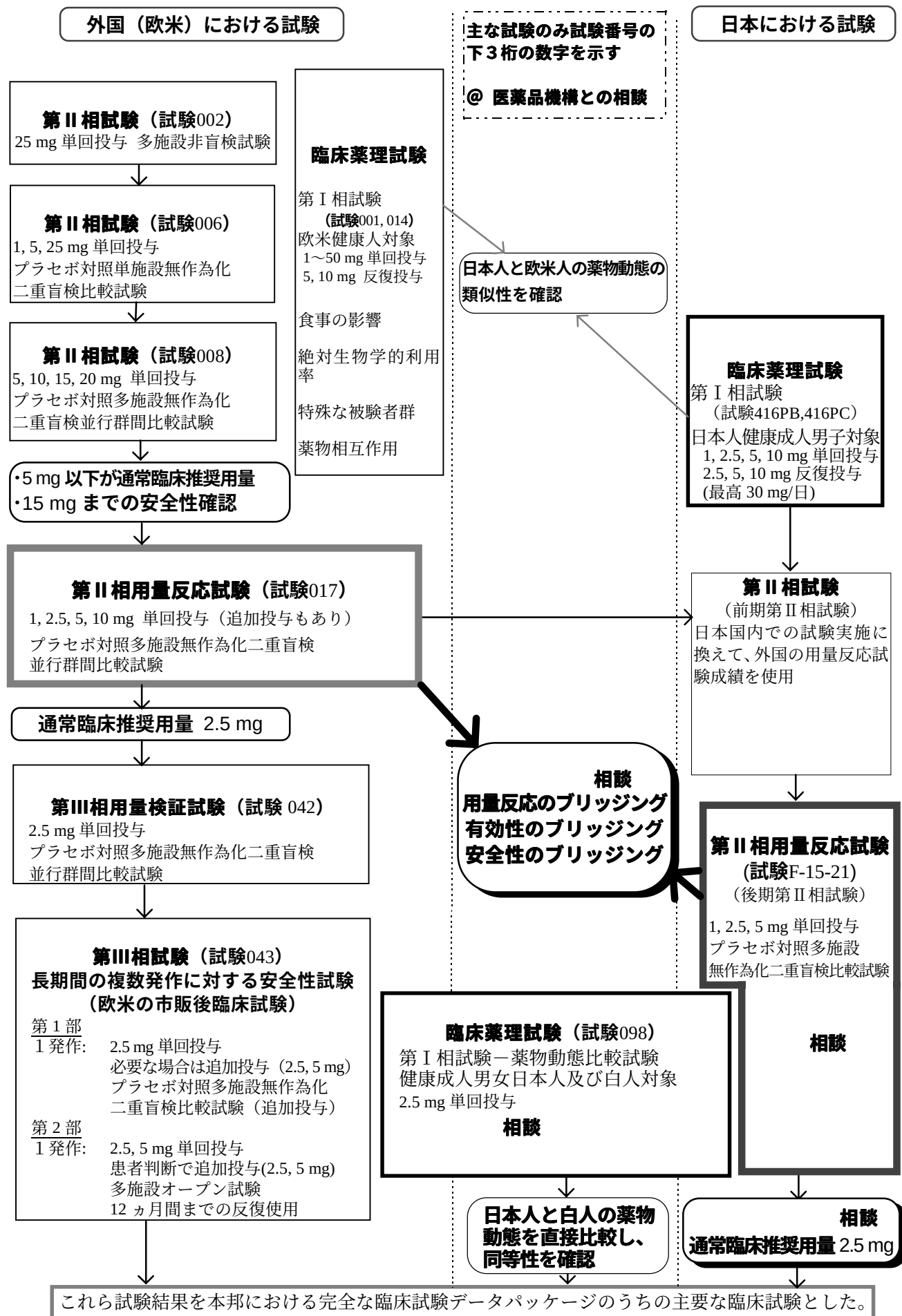
検討に際しては、医薬審第 672 号通知 補遺 A 及び補遺 D を参照し、本薬に関して片頭痛治療における外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について評価を行った（**イ 追 3.1.項**）。その結果、完全に否定はできないものの民族的要因による影響は少ないと判断した。

以上のことから、日本人と欧米人の薬物動態の比較に加えて、用量反応試験をブリッジング試験として実施し、用量反応性、有効性及び安全性のブリッジングが可能かどうかを検討することが妥当と判断した。そこで、欧米人と日本人の薬物動態試験の結果及び

白人と日本人の間で薬物動態を直接比較した試験を基礎となるデータとし、欧米と日本の用量反応試験を以てブリッジングデータパッケージを構成できると考えた（**イ 追 3.2.項**）。

なお、それぞれの試験に際しては、科学的・倫理的根拠について医薬品機構での治験に関する対面相談を行ってきた。

311C90 錠の主要な臨床試験の実施時期・概略及び医薬品機構との相談実施の経緯を**図イ-1**に示す。



2.2.3.1.第Ⅰ相試験

(1) 欧米での単回・反復投与試験(試験 001 及び 014)

欧米では、年から健康成人における安全性及び薬物動態の検討を開始した。

単回投与試験(試験 001) では、非臨床試験成績から初回投与量を 1 mg と決定し、健康成人男子を対象としたプラセボ対照二重盲検試験として 50 mg まで用量を順次増量した。

その結果、本薬は経口投与で速やかに吸収され、血漿中濃度推移曲線は単一又は複数のピークを認め、個体間変動が大きかった。6~50 mg の用量で 311C90 及び活性代謝物 183C91 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} には用量に比例した関係がみられた。

安全性では、重篤な有害事象はなく、ほとんどの有害事象は軽度であったが、用量の増加に従い有害事象の発現頻度は増加した。実薬群でみられた自覚症状の有害事象の全件数のうち 73% (51/70 件) が 25 mg 又は 50 mg 投与群で発生し、50 mg 投与では 7 例中 6 例の被験者に鎮静作用(傾眠・無力症)がみられた。ほとんどの用量で他のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬で認められる頸部、顎又は咽頭部の絞扼感があり、その発現頻度は用量に依存していたが、重症度及び持続時間は依存していなかった。

また、高用量の 50 mg 投与群で投与後 4 時間以内をピークに一過性の収縮期及び拡張期の血圧上昇(投与後 1 時間後の平均変動として各々 12 mmHg 及び 15 mmHg) が認められたが、安全性には問題がなかった。また、臨床上問題となる心電図及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

反復投与試験(試験 014) は、上記の健康成人男子での単回投与試験の結果を受けて実施された患者を対象とした初期第Ⅱ相試験(試験 008) の結果から、臨床用量は 5 mg 及び 10 mg である可能性が示唆されたことを用量設定において考慮した。試験においては、健康成人男女を対象に 5 mg 及び 10 mg を 24 時間以内に 6 時間毎 5 回投与した。

試験の結果、重篤な有害事象はなく、いずれも軽度から中等度の有害事象であり、単回投与の時に認められた有害事象と類似していた。また、拡張期血圧の上昇が認められたが、収縮期血圧に対する影響はみられなかった。1 例に本薬との関係が疑われる非持続性の心室性頻脈が発現したが、それ以外の心電図及び臨床検査値の異常変動はなく、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。なお、女性において本薬及び 183C91 の血中濃度が男性に比べてやや高いことが認められた。

(2) 日本での単回・反復投与試験(試験 416PB 及び 416PC)

日本人健康成人男子を対象とした**単回投与試験**(試験 416PB) では、欧米での健康人の単回投与の結果を考慮し、初回投与量を欧米と同じ 1 mg とし、安全性をみながら 10 mg まで用量を順次増量した。

その結果、欧米人同様、本薬は経口投与で速やかに吸収され、血漿中濃度推移曲線には複数のピークを認め、個体間変動が大きかった。1~10 mg までの用量で 311C90 及び活性代謝物 183C91 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} には用量に比例した関係がみられた。

安全性では、重篤な有害事象はなく、合計 11 件の有害事象の内 8 件が 10 mg 投与群で発現したが、全て軽度でほとんどが一過性であり、自然に消失した。また、有害事象 11 件のうち 5 件は他のトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬で認められるしびれ感であった。なお、10 mg 群で軽度の血圧上昇が認められたが安全性には問題がなく、臨床上問題となる心電図及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

反復投与試験（試験 416PC） では、日本人での単回投与試験の結果及び欧米人の反復投与試験の結果並びに臨床での用法を想定して、日本人健康成人男子を対象に初回投与量 2.5 mg を 5 時間毎 1 日 3 回（1 日に 7.5 mg）2 日間投与した。その後、被験者の安全を確認しながら 10 mg（1 日に 30 mg）まで順次増量していった。

試験の結果、5 mg 及び 10 mg 群の 18 例の被験者のうち 8 例から計 13 件の眠気などの軽度の自覚症状が有害事象として認められ、件数は用量に依存して増加した。また、単回投与と同様に全ての用量で 14 mmHg 以内の用量に相関した収縮期及び拡張期の平均血圧の上昇が認められたが、一過性のものであり臨床的な処置は必要なものではなく、安全性には問題がないと判断された。また、臨床上的問題となる心電図及び臨床検査値の異常変動は認められず、反復投与による薬物動態への影響は認められなかった。

（3）日本人と欧米人の薬物動態比較

日本人の薬物動態及び安全性のプロファイルが欧米人と類似していることは、上記の各試験の結果から確認できていたが、**試験 098** であった ICH E-5 ガイドライン からより直接的な薬物動態の比較が必要であると考えた。さらに、欧米において片頭痛患者の大部分を占める女性では、用量の調節は必要としないものの男性より血中濃度が約 1.5 倍高いことが知られており、本邦でも日本人健康成人男子及び女子を対象とした薬物動態試験を実施することが必要であると考えた。

そこで、**試験 098** 年 月に医薬品機構において治験の **試験 098** 相談を行い、その助言をふまえて試験実施の主要な設定事項の妥当性に関して特に再考が必要となる点がないと判断した。そこで、**試験 098** 年 月から 月にかけて日本 **試験 098** と英国

試験 098 で同一の試験実施計画書により **試験 098** に日本人と白人の薬物動態比較試験（試験 098）を行い、**試験 098** で薬物動態の測定を実施した。

試験には、日本人及び白人の健康成人男女各 15 名ずつ（計 30 名ずつ）が各々英国及び日本の施設で試験に参加した。使用する用量は、欧米での通常臨床推奨用量であり、代謝物の薬物動態の測定ができる 2.5 mg の単回投与とした。

試験の結果、主要評価項目としたこれらの $AUC_{0-\infty}$ の差の 90% 信頼区間は臨床的に差異はないと予め設定し、医薬品機構における **試験 098** 相談 時の議論の結果、妥当性があると判断した範囲である **試験 098**（**へ 3.4.項参照**）であり、日本人と白人の間の同等性が確認できた。また、その他の薬物動態パラメータ及び安全性プロファイルも類似していた。

以上のことから、欧米での臨床試験を日本に外挿する上で基礎となる日本人及び欧米人での単回及び反復投与における薬物動態 **試験 098** を比較検討したところ、日本人と欧米人で薬物動態の類似性が確認された。

また、既に欧米人で確認されていたのと同様に 311C90 の $AUC_{0-\infty}$ には日本人男女の間で約 1.7 倍の有意な差 ($p=0.0001$) があったが、311C90 の血漿中濃度の個体間変動（4 倍以上）の範囲以内であり、欧米と同様に男女間で用量の調節は不要と判断した（**へ 3.6.項参照**）。

（４）食事の影響（試験 044） 及び絶対生物学的利用率（試験 045）

欧米の健康成人男女で空腹時と食後投与により**食事の影響**を検討したところ、空腹時と比べて食後投与では血漿中の 311C90 の Cmax 及び AUC_{0-∞}が各々13%及び 16%の減少が認められたが、統計的に有意差はなかった（比の 95%信頼区間（以下、CI）：各々0.71～1.01 及び 0.70～1.09）。活性代謝物 183C91 では Cmax 及び AUC_{0-∞}はそれぞれ類似していた。また、311C90 の Tmax の中央値は、空腹時では 2.5 時間であるのに対して食後投与では 3.0 時間となったが統計学的には有意差はなかった（比の 95%CI：-1.25～1.75）。

欧米の健康成人男女で本薬を経口及び静脈内投与した結果、**絶対生物学的利用率**は、2.5 mg 経口投与時には男女とも平均 39%（95%CI：35%～43%）で同じであった。5 mg 経口投与時には、女子の平均が 45%（95%CI：39%～53%）、男子の平均が 35%（95%CI：30%～41%）で、男女差はあったもののその差は個体間変動よりも小さかった。

2.2.3.2.第Ⅱ相試験

（１）欧米での用量探索（試験 002, 006） 及び用量反応試験（試験 008 及び 017）

欧米では、健康人での単回投与での忍容性が得られた 25 mg 以内の用量で国際頭痛学会による診断基準¹で診断された**前兆を伴う片頭痛**及び**前兆を伴わない片頭痛**の患者を対象に 年 月 から単回投与における用量探索を開始した。**有効性の主要評価項目**は、国際頭痛学会が規定した片頭痛に関する臨床試験ガイドライン²に準じて、既に同種同効品の臨床試験にも採用されていた服用 2 時間後の頭痛改善率^{注1)}とした。また、効果の発現時間や随伴症状の改善、完全頭痛改善効果^{注2)}等を副次評価項目とした。以降の試験においては、同じ評価項目を用いた。

なお、欧米では、服用前の頭痛の程度は、頭痛改善の予後因子となることから、主要評価項目である服用 2 時間後の頭痛改善率の評価解析方法として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を求め、用量をカテゴリー変数としたロジスティック回帰分析を早くから採用している。

初期の**試験 002** 及び**試験 006** の試験結果から通常臨床推奨用量となる用量は 5～25 mg の範囲内で最大の効果が得られると推測した。そこで、前兆を伴う片頭痛及び前兆を伴わない片頭痛の患者を対象に、有効性、安全性、用量反応性の評価を行うため、本薬 5、10、15、20 mg を用い、単回投与のプラセボ対照多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（**試験 008**）を実施した（被験者数：1181 例、実施地域：ヨーロッパ及びオーストラリア）。

試験 008 の結果、服用 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群が 19%（17/88 例）であるのに対して各実薬群が、5 mg 群 66%（118/179 例）、10 mg 群 71%（136/191 例）、15 mg 群 69%（134/194 例）、20 mg 群 77%（145/188 例）であり、5～20 mg の用量範囲においては用量増加に伴う頭痛改善率の向上は緩やかであった。なお、使用した全ての用量群で良好な忍容性を示したが、最高用量の 20 mg ではトリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬に共通した薬理作用に基づくと考えられる有害事象の無力症、めまい、異常感覚の発現率が 15 mg 群に比べて増加したことから、**片頭痛患者で安全性の確認ができた最大投与量は 15 mg**とした。

注 1) 重度（寝込んでしまうほどの強い痛み）又は中等度（仕事に支障がある痛み）の頭痛が、軽度（仕事に支障のない痛み）又はなしになること。

注 2) 服用後 2 時間に頭痛が軽度又はなしに改善してのち服用後 24 時間以内に重度又は中等度の頭痛が再発しないこと

以上の初期の試験結果から、通常推奨臨床用量は 5 mg 以下であると判断し、引き続いて本薬 1、2.5、5、10 mg を用い、プラセボ対照多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（試験 017）を実施した（被験者数：1258 例、実施地域：アメリカ）。なお、初回単回投与後、効果が不十分である（「中等度」あるいは「重度」の頭痛が持続又は再発した場合）には、初回の服用後 4 時間以降 24 時間以内にプラセボ又は初回投与と同用量の実薬を追加して服用することができることとした。

試験 017 の結果、初回の単回投与では服用 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群が 34% (41/121 例) であるのに対して各実薬群が、1 mg 群 53% (66/125 例)、2.5 mg 群 65% (169/260 例)、5 mg 群 67% (163/245 例)、10 mg 群 67% (167/248 例) であった。いずれの用量もプラセボに対して有意に優り ($p < 0.001$)、用量の増加に伴う頭痛改善率の増加がみられたが、2.5~10 mg の用量範囲においては用量増加に伴う頭痛改善率の向上は軽微であった。

また、追加の服用での有効性（追加服用 2 時間後の頭痛改善率）は、プラセボ群で 35% (68/195 例) であるのに対して各実薬群では、1 mg 群 52% (11/21 例)、2.5 mg 群 49% (19/39 例)、5 mg 群 45% (15/33 例)、10 mg 群 70% (21/30 例) であった。なお、全実薬追加服用群での追加服用 2 時間後の頭痛改善率 54% (66/123 例) は、プラセボ追加服用群での頭痛改善率に対して有意に優った ($p = 0.001$)。

その他の副次評価項目である完全頭痛改善効果は、プラセボ群が 17% (21/121 例) であったのに対して実薬群では用量依存的に上昇し、1 mg 群 30% (38/125 例) ~ 10 mg 群 50% (123/248 例) であった。服用 2 時間後の随伴症状である悪心、光過敏や音過敏の発現率の減少は、プラセボ群では各症状とも 13% 前後にとどまったが、実薬群では、1 mg 以上の全ての用量で各症状 16% 以上、26% 以上及び 34% 以上であった。

安全性の評価では、有害事象は用量の増加とともに増加し、少なくとも 1 有害事象を認めた症例は、プラセボ群で 30% (41/138 例) であったのに対して最高用量の 10 mg では 67% (190/285 例) で発現した。重度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 1% (1/138 例) であったのに対して実薬群では、1 mg 群 4% (6/141 例)、2.5 mg 群 4% (12/298 例)、5 mg 群 8% (22/278 例)、10 mg 群 11% (32/285 例) であった。発現率が 5% 以上の有害事象は、めまい、無力症、咽頭部絞扼感、胸部絞扼感、悪心、めまい、傾眠、異常感覚及び熱感であった。これらは 5 mg 群以上で共通して認められ、5-HT_{1B/1D} 作動薬で共通して認められるものである。また、重篤な有害事象はなく、発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度で一過性であり、治療なしに自然消失した。なお、血液学的検査及び血液生化学的検査では、本薬との因果関係が示されるような用量相関性は認められなかった。また、心血管系への影響の確認として心電図等の測定を行ったが、臨床上問題となる異常発現は認められなかった。

以上の結果より、有効性に関しては、本薬 5 mg 及び 10 mg では顕著な増加を認めず、一方、安全性では 10 mg まで有害事象発現率及び重症度が用量に依存して増加した。従って、有効性と安全性のバランスを考慮した結果、通常臨床推奨用量は 2.5 mg であり、患者によっては、安全性の許す範囲内でさらに高い有効性が 5 mg で得られることが確認できた。

（２）日本での用量反応試験（試験 F-15-21）

日本人の片頭痛患者における有効性、安全性及び用量反応性に関する試験を開始するに際しては片頭痛患者を対象とした試験（試験 006、017）の結果を参考とすることとした。

健康人では欧米人と日本人で薬物動態が類似していることから、日本人患者においても欧米人での用量反応性が得られた試験である試験 017 の用量範囲内で試験を行うことが妥当と考えた。また、患者の選択や有効性の評価についても、欧米の試験と同様に国際頭痛学会による診断基準及び各評価項目を採用することとした。

以上の試験開始前の検討の結果、本薬 1、2.5、5 mg を用いたプラセボ対照多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験（試験 F-15-21）を欧米の試験 017 の試験実施計画書を準用し、本邦における GCP に準拠させて 年 月から開始した（被験者数：289 例、）。

当初この試験は、実薬群間のみの用量反応性と、有効性、安全性の評価を行うこととしていたことから、目標評価対象症例数を各群 例としていた。しかしながら、実施した日本人と白人との薬物動態の直接比較の結果、

ができるようになったことから、再度症例数について検討した。その結果、プラセボを含めた用量反応性が確認でき、欧米で得られていた用量一服用 2 時間後の頭痛改善率のパターンと同じになった場合に、欧米での臨床推奨用量である 2.5 mg とプラセボとの間で有効率に有意差が確認できる症例数として、目標評価対象症例数を各群 例とした。この変更の際には、本試験は欧米の試験とブリッジングすることを目的とした試験であること、並びに症例数変更の科学的根拠について 年 月に医薬品機構において治験の相談を行った。相談の結果、変更に関する科学的・倫理的妥当性について特に再考が必要な点がないと判断した。なお、相談時に得た助言を考慮し、ブリッジング評価に際して当該試験の結果を欧米の試験の結果と比較できるように欧米の試験で用いた解析方法を試験実施計画書に追加する等の必要な手続を開鍵までに行った。

試験の結果、プラセボ群で服用 2 時間後の頭痛改善率が 37.5%（18/48 例）であるのに対して実薬群の頭痛改善率は用量依存的に増加し、1 mg 群 53.3%（24/45 例）、2.5 mg 群 55.6%（30/54 例）、5 mg 群 65.4%（34/52 例）であり、有意な用量反応が確認できた（ $p=0.003$ ）。このことより、臨床推奨用量は 2.5 mg 又は 5 mg と推察された。

プラセボと 2.5 mg 群間で服用 2 時間後の頭痛改善率について検討したところ、「有効性解析対象例」では改善率の差は有意水準に達しなかったが（ $p=0.068$ ）、臨床の使用状況に近い「解析対象例」では有意差が認められた（ $p=0.032$ ）。このことから、2.5 mg が有効性が得られる最低用量であると考えられた。

また、欧米の用量反応試験（試験 017）とのブリッジング評価に際して頭痛改善の予後因子となる服用前の頭痛の程度についてロジスティック回帰分析を行った。得られたパラメータ推定値により、本試験においても服用前の頭痛の程度の影響があることを確認したため、その頭痛の程度に対して調整した服用 2 時間後の頭痛改善率を求めた。この頭痛改善率では、プラセボに対し 1 mg 群では有意差はなかったが（ $p=0.102$ ）、2.5 mg 及び 5 mg 群では有意差がそれぞれ確認された（ $p=0.017$ 及び $p=0.001$ ）。

その他の副次評価項目である完全頭痛改善効果は、プラセボ群が 22.9% (11/48 例) であったのに対して実薬群では用量依存的に有意に上昇し ($p=0.004$)、1 mg 群 37.8% (17/45 例)、2.5 mg 群 46.3% (25/54 例)、5 mg 群 46.2% (24/52 例) であった。随伴症状である嘔吐の改善においても服用 4 時間後に有意な用量反応がみられた ($p=0.029$)。

安全性の主要評価項目である概括安全度では、「全く問題なし」とされた症例は、プラセボ群 79.7% (47/59 例)、1 mg 群 80.8% (42/52 例)、2.5 mg 群 68.9% (42/61 例)、5 mg 群 59.6% (34/57 例) であった。

発現率が 5%以上の有害事象がみられたのは、5 mg 群のみであり、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。これらのうち、緊張亢進、知覚減退、傾眠及び異常感覚は、トリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬に共通した薬理作用に基づくものと考えられた。また、発現した有害事象のいずれも軽度又は中等度で治療・処置なしに自然に消散し、日本人で特有にみられたものはなかった。なお、血液学的検査及び血液生化学的検査では、本薬との因果関係が示されるような用量相関性は認められなかった。また、心血管系への影響の確認として心電図等の測定を行ったが、本薬投与による臨床上問題となる異常の発現は認められなかった。

以上の結果より、有効性に関しては本薬 5 mg が最も高かったものの、副次評価項目及び安全性の評価も併せて総合的に判断し、本邦においても欧米同様 **2.5 mg が通常臨床推奨用量**になりうると考えた。この判断に関する科学的根拠の妥当性については、 年 月に医薬品機構での

相談を行い、その際得た助言 をふまえ、通常臨床推奨用量の選択に際しては、欧米と同様に頭痛の程度で調整した有効性及び副次評価項目も考慮に入れることとした。また、当該相談時の議論において、**5 mg 投与による高い有効性による臨床上の有用性が得られる患者もあることから、次回発作以降 5 mg 投与が考慮できる欧米同様、用法及び用量として 5 mg 投与についても適切な記載**をすることが望ましいとされ、用法及び用量について再度検討し、次回発作以降 5 mg 投与が考慮できることの妥当性を確認した。

(3) 日本への欧米の用量反応性、有効性及び安全性データの外挿性(試験 017、F-15-21)

年 月に医薬品機構において治験の 相談での機構及び機構専門家の助言 をふまえ、日本での用量反応試験結果と欧米での用量反応試験結果とを比較するために、同じ症例選択基準による対象集団及び同じ統計手法により試験結果を追加解析した。その結果、日本で得られた有効性の用量反応及び安全性のプロファイルは欧米で得られた結果と類似しており、用量反応、有効性及び安全性においてブリッジングができると判断した。この判断に関する科学的根拠の妥当性についても、 年 月に医薬品機構での 相談を行い、助言 をふまえ、安全性プロファイル及び有害事象発現率の違いを詳細に検討し、これらの違いが安全性のブリッジング評価に影響しないと考えた。この再検討結果、用量反応、有効性及び安全性においてブリッジングができると判断した(イ追 3.2.2.2.項)。

以上の結果から、用量反応試験以降の第Ⅲ相検証試験及び長期間の複数発作に対する安全性試験等他の臨床試験結果に関し、欧米での臨床データを日本に外挿することができ、本邦における本薬の評価に用いることが妥当であると判断した(イ追 4.項)。

2.2.3.3. 第Ⅲ相試験

(1) 欧米での第Ⅲ相用量検証試験（試験 042）

欧米では、本邦と同じ通常臨床推奨用量 2.5 mg の単回投与についてプラセボ対照多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験を行い、これを検証している（被験者数：327 例、実施地域：アメリカ）。

通常本邦において求められる第Ⅲ相試験として、この用量検証試験が使用できると考えた。判断に際して本邦における急性期の片頭痛治療の標準薬について検討したが、該当する医薬品がないことがわかった。2000 年 1 月 18 日付で承認されたスマトリプタン皮下注射剤以外で急性期の片頭痛治療の効能を取得している医薬品はエルゴタミン含有の経口製剤のみであり、全て国際頭痛学会が診断基準とともに頭痛分類を定義した 1988 年以前に承認されていた。さらに、日本における承認に際しても非盲検試験のみ実施しており、プラセボ対照二重盲検比較試験の結果からその有効性を評価していなかった。また、このエルゴタミン製剤は、その作用機序から血管拡張期を越えて血管浮腫期（無菌性血管炎症期）になった場合には効果がないことがわかっており、頭痛発現後速やかな服用が求められている。本薬を含めトリプタン系医薬品の有効性の主要評価項目の頭痛改善率は、頭痛の程度が中等度以上になってからの服用によりその 2 時間後に頭痛が軽度又はなしになることで評価²されており、この評価方法に準じてエルゴタミン製剤を服用することは適切ではなく、比較試験における対照薬とはなり得ないと考えた。

以上の検討結果から、この欧米でのプラセボ対照の臨床推奨用量 2.5 mg の単回投与用量検証試験を本邦での第Ⅲ相試験とすることが妥当と判断した。

この試験で得られた結果は、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で 36%（33/92 例）あるのに対して 2.5 mg 群で 62%（110/178 例）であった。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（ $p=0.0001$ ）であった。これらの結果は本邦及び欧米の用量反応試験の結果と類似していた。

また、副次評価項目においても、服用 1、4 時間後の頭痛改善率、完全頭痛改善効果、頭痛の消失率、頭痛の再発率、随伴症状（悪心、光過敏、音過敏）の発現症例数、他追加頓用薬の使用率、患者の印象度は、全てプラセボ群に対して実薬群の方がより良い値を示した。

有害事象の発現頻度についてもプラセボ群で 29%（29/101 例）であるのに対して実薬群では 48%（95/200 例）であり、実薬群で多く報告された自覚症状は、悪心、めまい、異常感覚、胸部絞扼感及び傾眠であった。また、臨床上的問題となる心電図及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

以上の結果から、本薬 2.5 mg の単回経口投与はプラセボに対して有効性で有意に優り、ほとんどの有害事象が一過性で軽度又は中等度であり、重篤な有害事象がなく、安全性に特に問題はないと判断され、本薬が片頭痛の急性期の治療薬として有用であることが確認できた。

欧米では、この試験終了時点までに得られていた日本人での第Ⅰ相試験の結果も含めた各臨床試験の結果を以て販売承認（許可）申請を行い、前兆を伴う片頭痛患者又は前兆を伴わない片頭痛患者の急性期治療において本薬 2.5 mg を通常臨床推奨用量とし、初回の発作時に 2.5 mg で十分な効果が得られなかった患者では 5 mg の用量も使用できるとした。また、英国では、初回服用後 24 時間以内の累積用量に関する 1 日最高安全用量を 15 mg とすることで承認を得ている。

（２）欧米での長期間の複数回発作に対する安全性試験（試験 043）

片頭痛の発作は、単回の発作の繰り返しという観点から、長期投与試験は必要はないと判断している。しかしながら、実際に片頭痛患者が本薬を使用する状況を反映した条件で、長期間に発現した複数回の発作に対して各発作毎に追加服用も可能な条件で反復使用を行う試験を欧米での市販後臨床試験として行った（被験者数：第 1 部 3133 例、第 2 部 2619 例、実施地域：ヨーロッパ、オーストラリア、アメリカ、カナダ）。

試験を第 1 部と第 2 部に分け、第 1 部においては、臨床推奨用量である 2.5 mg を単回投与し、効果が不十分と感じた患者は初回の服用後 2 時間後に盲検化されたプラセボ又は実薬 2.5 mg もしくは 5 mg を服用することとした。この第 1 部の試験目的は、追加服用が行われた場合の用量毎の有効性と安全性を評価することである。

第 2 部においては、第 1 部に参加した患者に対して、初めの 2 回の発作において 2.5 mg 投与の効果を体験させた後、3 回目以降の発作に際して非盲検下で 2.5 mg 又は 5 mg を患者の判断で選択させ、追加服用についても全て患者に用量を選択させた。患者は最長 12 ヶ月間までの期間試験に参加し、その間自分に適切と感じた用量を服用することができることとした。この第 2 部の試験目的は、患者自身が本薬の使用経験を通して頭痛の緩解を得るように 2.5 mg 又は 5 mg の最適用量をどのように選択をするようになるかを確認することである。さらに、2.5 mg 又は 5 mg の長期間に発現した複数回の発作に対する反復使用における安全性の評価を行うことである。なお、各発作毎に患者が用量を選択し、自己判断で本薬を服用する際の 24 時間以内の最高累積用量は 15 mg とした。

第 1 部の試験の結果、2.5 mg 初回服用 2 時間後の頭痛改善率は 62.4%（1737/2785 例）で、このうち完全に頭痛が消失した患者（頭痛消失率）は、32.6%（909/2788 例）であった。初回服用 2 時間後に中等度又は重度の片頭痛の持続により追加投与を行った患者での追加服用 2 時間後の頭痛改善率は、追加投与がプラセボであった群で 51.6%（177/343 例）であったのに対し、2.5 mg 群 49.7%（161/324 例）、5 mg 群 51.6%（166/322 例）で、2.5 mg 初回服用の改善効果の持続が考えられた。また、このうち完全に頭痛が消失した患者（頭痛消失率）は、プラセボ群で 25.5%（140/549 例）であったのに対し、2.5 mg 群 31.0%（170/549 例）、5 mg 群 36.0%（195/541 例）と用量に依存した増加がみられ、5 mg の追加服用群ではプラセボ追加服用群に対して有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

有害事象の発現頻度は、2.5 mg の初回服用のみで追加服用のない患者群で 46.5%（538/1157 例）で、追加服用がプラセボであった群で 44.0%（242/550 例）、2.5 mg 群 50.0%（275/550 例）、5 mg 群 50.3%（273/543 例）であった。2.5 mg の初回服用のみで追加服用のない患者群での発現率 5% 以上の有害事象は、無力症、絞扼感、悪心、めまい、異常感覚及び傾眠であったが、追加服用した患者では有害事象は全て発現率 3% 以下であった。

第 2 部の試験では、患者は 6 ヶ月から 12 ヶ月間本薬を使用した。患者の服用選択パターンを解析した結果、患者は使用経験が増えるにつれて 2.5 mg より 5 mg の方を選択することが明らかになった。しかし、大部分の患者は、片頭痛の重症度に応じて用量を選択していた。なお、期間を通して有効性が増加する傾向はあるものの大きな変化がなく、また、65.8%の患者が 2.5 mg（29.9%）又は 5 mg（35.9%）の単回投与で 90%以上の頭痛改善が得られており、約 9 割の患者が追加投与を含めて 1 日総投与量 10 mg までの用量で十分な頭痛改善効果を得た。

また、本試験中の忍容性は良好であり、有害事象に起因する中止率は 4.7% (123/2619 例) で、これに先立ち 5 mg に用量を固定して行った長期安全性試験 (試験 015) の結果と同程度であった。**有害事象発現率は、経時的に増加することはなく、有害事象のプロファイルはこれまでの試験と類似していた。**発現率が 5%以上の有害事象は、悪化反応、無力症、疼痛、絞扼感、口内乾燥、悪心、めまい、異常感覚、傾眠及び咽頭炎であり、大部分が 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬に共通してみられるものであった。ほとんどは一過性で、軽度又は中等度で、治療・処置を要しないものであった。なお、悪化反応、疼痛及び咽頭炎は、2%以上の患者にみられた「繰り返し発現した有害事象」には含まれていない。

全試験期間を通して、死亡症例はなく、長期間の服用に伴った有害事象 (重篤なものを含む) の増加はなかったが、1.8% (45/2499 例) に重篤な有害事象が発現し、頻脈 1 例、悪性リンパ腫様反応 1 例 (治験登録時に既存) 及び肝機能障害/腹痛 1 例のみが治験薬との関連が完全に否定できないと判定された。なお、肝機能障害については、肝機能に影響を及ぼす可能性のある併用薬の使用のためであると考えられた。

以上のように、通常臨床推奨用量である本薬 2.5 mg 又は 5 mg を用い、1 日の累積総投与量を臨床試験により安全性の確認された最大投与量である 15 mg 以内とし、患者に追加投与を含め用量選択許容するという臨床使用時をより反映して実施した試験においても本薬の有効性及び安全性が確認できた。また、単回投与で効果が不十分な場合にも追加投与により総投与量 10 mg 以内の用量で約 9 割の片頭痛患者で頭痛の改善が得られ、追加投与においても忍容性が良いことから、通常の 1 日総投与量は 10 mg 以内とすることが妥当と判断した。

2.2.3.4. その他の臨床試験

(1) 臨床薬理試験 (試験 012、092、007、024、030、013)

欧米では、**高齢者** (65 歳以上) と **非高齢者** (18 歳～40 歳) の健康被験者での薬物動態比較及び **青年期** (12 歳～17 歳) と **成人** (18 歳～65 歳) の健康被験者での薬物動態比較 を行っている。高齢者と非高齢者とでは、311C90 及び活性代謝物 183C91 の C_{max} 及び AUC は統計的な有意差を認めなかった。また、青年期と成人とでは、311C90 の C_{max} 及び AUC は統計的な有意差を認めなかったが、活性代謝物 183C91 の C_{max} 及び AUC は青年期が約 40%高かった。これらの結果は個人間変動の範囲 (4 倍以上) 内であり、年齢により本薬の投与量を調節する必要がないことが示唆された。

片頭痛患者において発作中と発作間欠期で薬物動態を比較 では、本薬の吸収の遅延が認められ、発作中の患者での胃内容物排出遅延が知られており、この遅延に起因するものと考えられた。

腎機能障害患者での薬物動態の検討 では、透析を必要としない腎機能障害患者では薬理学的に活性な 311C90 及び 183C91 の血漿中濃度に影響はないものの、不活性な代謝物である 1652W92 及び 2161W92 の血漿中濃度が上昇した。しかしながら、これら不活性代謝物の AUC は毒性試験で確認された無毒性量での AUC の 10%以内であることから临床上懸念されものではないと判断し、用量調節は必要ないとした。

肝機能障害患者での薬物動態の検討 では、重度の肝機能障害患者では本薬の代謝が低下し、 $t_{1/2}$ ($p<0.001$) の延長、 C_{max} ($p=0.034$) 及び AUC ($p<0.001$) の増加が認められたため、臨床で使用する際には本薬の 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判断した。

高血圧患者での薬物動態の検討 では、軽度から中等度の高血圧患者では 311C90 及び代謝物の薬物動態パラメータに顕著な変動はなかった。

(2) 薬物相互作用試験 (試験 038、021、010、035、034、093、094)

本薬との併用における影響について、いくつかの薬物 (本邦未承認薬は英名で記載) を検討した。临床上注意を要する (臨床的意義のある) 相互作用があると確認されたもの及び相互作用がないと確認されたものを以下に示す。

<臨床的意義のある相互作用あり>

- ・ シメチジン (CYP1A2 阻害剤) : 311C90・183C91 の $t_{1/2}$ 延長及び C_{max} ・AUC 増加
- ・ Moclobemide (MAO-A 阻害剤) : 311C90・183C91 の AUC 増加、及び 183C91 の $t_{1/2}$ 延長

<臨床的意義のある相互作用なし>

- ・ セレギリン (MAO-B 阻害剤)
- ・ プロプラノロール (β 遮断剤)
- ・ カフェルゴット (麦角アルカロイドのエルゴタミンとカフェインの配合製剤)
- ・ ジヒドロエルゴタミン (麦角アルカロイド)
- ・ Fluoxetine (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)
- ・ パラセタモール (鎮痛剤)
- ・ メトクロプラミド (制吐薬)
- ・ Pizotifen (セロトニン拮抗薬)
- ・ リファンピシン (抗結核薬)

なお、経口避妊薬については、外国臨床試験累積データの解析結果より臨床的意義のある相互作用がないことを確認した。

(3) その他の外国における比較臨床試験等 (試験 070、071、072、073、074、076、081)

欧米では、片頭痛の急性期治療薬の標準であるスマトリプタンとの二重盲検比較試験を複数行っており、本薬の経口投与とスマトリプタンの経口投与とを比べた結果、有効性に関しては本薬はスマトリプタンと同等又は優れており、安全性に関してはともに忍容性がよく、有害事象発現率も類似していた (試験 070、実施地域：ヨーロッパ、並びに、試験 071、実施地域：アメリカ)

。また、解熱鎮痛剤のアスピリンと制吐剤のメトクロプラミドの組み合わせ散剤との二重盲検比較試験 (試験 072、実施地域：フランス) の結果、本薬単剤でも全評価項目を通して同等以上の結果を得ている。

また、服用初期の有効性、片頭痛の再発に対する有効性及び再発予防効果に関する試験（試験 073）では、本薬 2.5 mg 服用 45 分後にはプラセボに対して有意な頭痛改善がみられ（ $p<0.001$ ）、再発した片頭痛に対する服用 2 時間後の頭痛改善率はプラセボに対して有意差はなかったが良好であり、再発率はプラセボより低値であった。

服用後の作用発現時間に関する試験（試験 074）では、最初に頭痛緩解が認識されるまでの時間は 2.5 mg 群と 5 mg 群で有意な差は認められず（ $p=0.129$ ）、各群約 16%の患者が 30 分以内で頭痛緩解を認識した。

また、片頭痛による日常生活への支障の程度^{注)}により患者を層別し、本薬による治療と既存薬（アスピリン・メトクロプラミド併用）治療を選択する層別化治療に対し、既存薬治療での改善率から途中で既存薬治療を継続するか本薬を用いる治療に変更するステップ治療、及び既存薬治療で効果が不十分な場合に本薬を追加服用する追加服用治療を比較した試験（試験 081）の結果、層別化治療の有用性が確認されている（ $p<0.001$ ）。

現時点で治療が困難とされている群発頭痛に関する試験（試験 076）では、片頭痛に比べて高用量ではあるが、関連症状に対して有効性及び忍容性を確認している。

2.2.3.5. 臨床試験のまとめ

以上に示した臨床開発の結果により、本剤をイ1.2.項に示した以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

- 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1回 2.5 mg 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、追加投与を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、2.5 mg 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 5 mg を経口投与することができる。
ただし、1 日の総投与量を 10 mg 以内とすること。

2.2.4. 開発の経緯のまとめ

本剤の非臨床試験及び臨床試験に関する開発の経緯図を図イ-2 に示す。

注) 片頭痛による日常生活への支障度を勤務日数や日常活動の損失日数に関する質問表（MIDAS, Migraine disability assessment）により判定し、スコア化する。

図イ-2 311C90 錠の開発の経緯図

3.特徴及び有用性

3.1.非臨床試験成績から見た特徴

3.1.1.製剤の特徴

- (a) 製剤（錠剤）は、主薬である 311C90 を速やかに溶出する（ロ 2.2.5.項）。
- (b) 311C90 原薬は湿度に対して、また、製剤（錠剤）は温度及び湿度に対して安定性がわずかに影響を受けるが、ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔の PTP 包装をすることにより通常の保管条件（室温）で 3 年間以上安定である（ハ 1.4.及びハ 2.4.項）。

3.1.2.前臨床試験成績の特徴

- (a) 毒性試験では、臨床適用上問題となる所見は確認されていない（ニ 項）。
- (b) 311C90 は、片頭痛の発作発現機序の仮説を基にした作用機序の検討で片頭痛に関係が深いとされる 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} の両受容体への親和性が高く作動作用を有する（ホ 1.2.1.項）。活性代謝物 183C91 も 311C90 と同様な受容体選択性があり、5-HT₁ 系受容体への親和性は 311C90 よりも高い（ホ 1.3.2.項）。
脳底動脈を収縮させ（ホ 1.2.2.1.項）、頭蓋内動脈吻合及び頸動脈の血管コンダクタンスを低下させる（ホ 1.2.3.項）。
三叉神経刺激により誘発される血管作動性ペプチドの遊離促進を末梢性及び中枢性に抑制する（ホ 1.2.4.1.項）。
中枢神経系に特異的結合部位があることから、中枢作用を有することが示唆される（ホ 1.2.5.項）。
通常臨床推奨用量における血中濃度範囲での摘出ヒト冠動脈収縮作用は、トリプタン系 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬の中で最も低い（ホ 1.2.2.2.項）。
一般薬理試験では、ヒトの通常臨床推奨用量における最高血漿中濃度（日本人健康成人に 2.5 mg を投与した場合）を十分上回る血漿中濃度を達成しうる用量で試験を行ったが、臨床的に大きな問題を予想させる所見はなかった（ホ 2.項）。
- (c) 311C90 は、経口投与で吸収及び排泄も速やかで、全ての動物種でヒトの主代謝物が確認された（ヘ 2.3.項）。わずかながら中枢移行性がある（ヘ 2.2.2.項）が、精神依存性を示す強化効果がなく（ニ 6.1.項）、ラット及びイヌの高用量の反復投与毒性試験において身体依存性形成能を示唆する所見がないことを確認している（ニ 2.項）。
有色ラットで眼での貯留が認められたことからメラニンとの結合性が示唆される（ヘ 2.2.1.項）が、イヌの 12 ヶ月反復投与毒性試験での眼科学的検査においても異常は認められない（ニ 2.5.項）。
ヒトにおける血漿蛋白結合率も 20%前後と低い（ヘ 2.2.4.項）。

3.2. 臨床試験成績から見た特徴

3.2.1. 薬物動態の特徴

- (a) 311C90 及び 183C91 の AUC 及び C_{max} は、日本人で 1～10 mg、欧米人で 2.5～10 mg 及び 6～50 mg で用量に比例して増加し（へ 3.2.項）、日本人と欧米人の薬物動態の比較の結果、民族間の差は個体間変動より小さく、その類似性が確認されている（へ 3.4.項）。
- (b) 男性は女性に比べて 311C90 及び 183C91 の AUC 及び C_{max} は低い（へ 3.6.項）。
- (c) 絶対生物学的利用率は約 40%である（へ 3.5.項）。
- (d) 経口投与時に食事の影響がない（へ 3.7.項）。

3.2.2. 有効性の特徴

- (a) 欧米人と同様に日本人で男女ともに片頭痛の急性期に 2.5 mg 単回投与することで、前兆を伴う片頭痛又は前兆伴わない片頭痛に対してプラセボに比べて有意に有効であり、重度の片頭痛にも有効であり、服用 2 時間後の頭痛改善率は 56～65%である（ト 2.1.1.項）。
- (b) 悪心・嘔吐や光及び音過敏の随伴症状を軽減する（ト 2.1.2.3.項）。
- (c) 前兆を伴う片頭痛及び前兆を伴わない片頭痛に対する頭痛改善率は類似している（ト 2.1.1.1.(h)項）。
- (d) 女性及び男性患者の 2.5 mg 服用 2 時間後の頭痛改善率は、各々 62.8%及び 62.7%と類似しており、性差による用量調節は必要ない（ト 2.1.1.1.(a)項）。
- (e) 月経に伴う片頭痛、月経に伴わない片頭痛又は閉経後の片頭痛にいずれにも有効である（ト 2.1.1.1.(e)項）。
- (f) 服用後 1 時間以内に効果が発現し（ト 2.1.2.1.項）、45 分でプラセボより有意な頭痛改善が発現する試験結果もある（ト 1.7.5.項）。
- (g) 頭痛が起こったどの時点で服用した場合でも有効である（ト 2.1.1.1.(f)項）。
- (h) 初回投与で効果が不十分な場合には、追加投与で効果が期待できる（ト 2.1.2.6.項及びト 2.1.3.1.項）。
- (i) 服用後有効となった場合の片頭痛発作の再発率はプラセボに比して低く（ト 2.1.2.4.項）、完全頭痛改善効果及び他剤の追加頓用の使用率の軽減に有効性を示した（ト 2.1.2.5.項及びト 2.1.2.7.項）。
- (j) 長期間反復使用した場合でも有効性は維持され、約 9 割の患者が 1 回の片頭痛発作に対し、10 mg 以下の用量を選択し、十分な頭痛改善効果を得た（ト 2.1.3.1.項）。

3.2.3. 安全性の特徴

- (a) 欧米人健康成人において 50 mg、日本人健康成人男子において 30 mg（ともに 24 時間以内累積；反復投与試験）まで忍容性が確認された（ト 2.2.1.項）。
- (b) 主な臨床試験の片頭痛患者において、服用された用量範囲（欧米人 1～20 mg、日本人 1～5 mg）で良好な忍容性が確認され、死亡例はなく、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で一過性であり、治療・処置の必要なく自然消失した（ト 2.2.2.項）。

- (c) 追加服用及び長期間反復使用した場合にも単回投与時と同様に忍容性は良好であり、有害事象の種類及び発現頻度に変化はみられなかった（ト 2.2.10.項）。
- (d) 年齢、身長、体重及び性別によって安全性に差はなかった（ト 2.2.3.項）。
- (e) 他のトリプタン系医薬品同様に心血管系への作用がある可能性があるが、臨床上問題となる血圧及び心拍数の変動、心電図の異常変動は認められず、心血管系に関係する有害事象は少ない（ト 2.2.6.項）。市販後の安全性報告においても、心血管系に関係する有害事象の報告は非常にまれである（ト 3.2.項）。
- (f) 本薬が依存性を有する可能性は非常に低い（ト 3.3.(2)項）。また、発作時に患者が服用量を選択する場合にも薬剤誘発性頭痛は起こっていない（ト 3.3.(1)項）。
- (g) スマトリプタン等他のトリプタン系医薬品^{19,23}と同様にメラニンとの結合性が前臨床試験で示唆されたものの、目に対する毒性は報告されていない（ト 3.3.(3)項）。

3.3.総合的な特徴及び有用性

- (a) 非臨床及び臨床試験において、311C90 錠は経口投与で吸収及び排泄が早く、生物学的利用率も比較的高い。
- (b) 各種の背景の片頭痛発作における頭痛と各随伴症状に対しても有効であり、片頭痛発作において、制吐薬等の随伴症状の対症療法のための併用薬及び本薬による副作用を予防する薬物の使用の必要性を少なくできる。
- (c) 1時間以内に効果の発現があり、片頭痛患者が発作を起こした場合にも、短時間で通常の生活に戻ることが可能である。また、やむを得なく頭痛発作後すぐに服用できなかった場合でも、同様な有効性が期待できる。
- (d) 長期間、反復使用した場合にも、常に一定の有効性が期待でき、安全性も変化しない。
- (e) 311C90 は、MAO-A 阻害薬や CYP1A2 阻害薬（シメチジン等、阻害作用の強いもの）を除き、片頭痛発症予防の目的で投与されることがあるプロプラノロールやその他の併用が考えられる薬剤や経口避妊薬と併用しても臨床的に意義のある薬物相互作用がない。
- (f) 311C90 の吸収は、食事の影響を受けないので、食事の有無に関わらずどの様なときに発作が起こっても効果が期待できる。また、通常の保管条件において品質の変化はなく安定であり、突然の発作に備えて携行しやすい。
- (g) ほとんどの有害事象は、軽度又は中等度で一過性であり、治療・処置の必要なく自然消失する。

4. 特許状況

4.1. 世界における特許状況

4.2. 国内における特許

5. 外国における使用状況

5.1. 外国での承認（許可）及び使用状況

311C90 錠は、急性期の片頭痛治療薬として 1997 年 3 月に英国で販売承認を受けて以降、2001 年 4 月末までに欧州・北米の先進各国をはじめ世界 72 ヶ国で承認（許可）され、50 ヶ国以上で上市されており、残りの各国でも販売準備中である。

主要な国における承認（許可）取得等の状況を表イ-3に示す。

また、本剤の代表的な添付文書（英国）の概要を表イ-4に示す。

表イ-3 主要な国における 311C90 錠の承認（許可）取得等の状況（2001 年 4 月調査）

国名	販売名	承認（許可） 年月日	含量 (mg)	効能・効果	用法・用量
英国	Zomig	1997 年 3 月 7 日	2.5/5	前兆を伴う又は 伴わない片頭痛 の急性期治療	・推奨用量：2.5 mg ・症状の持続時 ^{*1} 又は 24 時間以内の再発時：2 回 目を服用（但し、1 回目の服用から 2 時間以上 あける） ・増量：2.5 mg で十分な効果が得られない場合、 次回発作時からは 5 mg の服用が可能 ・24 時間以内の総投与量：15 mg ^{*2} ・投与 1 時間以内に有意な効果が現れる ・発作中のいつの時点の服用でも効果は同等だ が ³ 、片頭痛発作の開始後早期の服用が望ましい
スウェーデン [#]	Zomig	1997 年 3 月 21 日	2.5/5		
ドイツ [#]	Ascotop	1997 年 8 月 5 日	2.5/5		
フランス	Zomig	1997 年 8 月 28 日	2.5	片頭痛の頭痛発 作時の治療	*1：英国 *2：英国（英国以外は 10 mg）
米国	Zomig	1997 年 11 月 25 日	2.5/5	前兆を伴う又は 伴わない片頭痛 の急性期治療	

#：欧州相互認証制度による承認（許可）

表イ-4 311C90 錠の英国における添付文書の概要

国 名	英国
会社名	Zeneca Limited
販売名・ 剤形・含量	Zomig・ 錠剤・2.5 mg 及び 5 mg
効能・効果	前兆を伴う、あるいは伴わない片頭痛の急性期治療
用法・用量	・片頭痛発作の治療に対する推奨用量：2.5 mg ・症状が持続する場合、あるいは24時間以内に再発した場合：2回目の服用が有効。2回目の服用が必要な場合は、1回目の服用から2時間以上あけること。 ・2.5mg で十分な効果が得られない場合：次回発作時からは本剤 5mg の服用が可能 ・効果がみられる患者では、投与1時間以内に有意な効果があらわれる。 ・本剤を片頭痛の発作中にいつ服用しても得られる効果は同等であるが、片頭痛の開始後なるべく早く服用することが望ましい。 ・発作が再発した場合は、本剤の24時間以内の総投与量を15 mg 以内として服用すること。 ・本剤に片頭痛予防の適応症はない。 ・小児への投与：小児における有効性と安全性は確立されていない。 ・高齢者：高齢者における有効性と安全性の評価は体系的には行っていない。 ・肝機能障害患者：中等度あるいは重度肝機能障害患者では、24時間あたり5 mg 以内とすること（肝機能障害患者では代謝が減少する）。 ・腎機能障害患者：用量調節の必要はない。
使用上の注意	禁忌 本剤の成分に対する過敏症が既知の患者 コントロール不良の高血圧患者 虚血性心疾患患者 冠動脈攣縮及び異型狭心症の患者 注意事項 本剤は、片頭痛の診断が明確に確定している場合にのみ使用すること。その他の重篤な神経疾患の可能性を除外するよう注意すること。片麻痺性及び脳底動脈性片頭痛に対して本剤を用いたデータはない。 症候性ウォルパーキンソンーホワイト症候群、あるいは他の心臓副伝導路と関連した不整脈を呈する患者には本剤の投与は避けること。 非常にまれであるが、同種の化合物（5HT_{1B/1D} 受容体作動薬）は冠動脈攣縮及び虚血性心疾患との関連が報告されている。心疾患が予測される患者には、5HT_{1B/1D} 受容体作動薬による治療開始前にあらかじめ循環器系検査を行うこと（禁忌の項参照）。 他の 5HT_{1B/1D} 受容体作動薬と同様、本剤の投与後、前胸部の異常感が報告されている（副作用の項参照）が、臨床治験では不整脈、あるいは虚血性の心電図変化との関連性は認められなかった。本剤により軽度で一過性の血圧上昇が見られることがある（高齢者ではより顕著な上昇が見られることがある）が、臨床治験では、それに伴う臨床症状は何ら認められなかった。 薬物相互作用及びその他の相互作用 片頭痛予防薬（ベータ遮断薬、経口ジヒドロエルゴタミン、ピゾチフェン等）との併用により、本剤の有効性や副作用に影響は認められていない。 パラセタモール、メトクロプラミド、エルゴタミン等の急性治療により、本剤の薬物動態や忍容性に影響は認められなかった。しかしながら、エルゴタミン含有製剤投与後に本剤を投与する場合あるいは逆の場合には、6時間以上間隔をあけることが望ましい。本剤投与後12時間以内に他の 5HT_{1B/1D} 受容体作動薬との併用することは避けること。 選択的 MAO-A 阻害剤であるモクロベミドの投与後、本薬の AUC が軽度(26%)増加し、また、活性代謝物の AUC は3倍に増加した。従って、MAO-A 阻害剤を服用中の患者では、本剤の投与量を24時間あたり7.5 mg 以内にすることが望ましい。 P450 の全般的な阻害剤であるシメチジンの投与後、本薬の半減期と AUC はそれぞれ44%及び48%増加した。又、活性代謝物 N-脱メチル体(183C91)の半減期及び AUC が倍になった。シメチジン投与中の患者では、本剤の24時間あたりの投与量は5 mg 以内とすることが望ましい。相互作用を総合的に判断すると、チトクロム P450 同位酵素 CYP1A2 の阻害剤との相互作用の可能性を否定できない。従って、フルボキサミン、キノロン系抗生物質(シプロフロキサシン等)など、CYP1A2 阻害作用を有する薬物と併用する際には、同様に本剤の投与量を減量することが望ましい。 フルオキセチンは本薬の薬物動態パラメータに影響しない。特異的セロトニン再取り込み阻害剤であるフルオキセチン、セルトラリン、パロキセチン及びシタロプラムは、臨床用量では CYP1A2 阻害しない。

	妊婦・授乳婦への投与 <u>妊婦</u>：妊娠中の本剤の使用は、母体に対する利益が胎児への危険性を上回る場合に限定すること。妊婦における本剤の試験は実施していないが、動物実験では、催奇形性作用は示唆されていない。 <u>授乳婦</u>：動物において、本薬の乳汁中への移行が認められている。ヒトにおける本薬の乳汁中への移行に関しては、データがない。従って、授乳中の女性に本剤を投与する場合は注意すること。 自動車運転及び機械操作能力への影響 最高用量 20 mg まで本剤を投与し、精神運動検査を実施したが、何ら有意な影響は認められなかった。本剤の使用が患者の自動車運転又は機械操作能力を損なうことはあり得ないが、傾眠の可能性があることを考慮すること。 副作用 本剤の忍容性は高い。副作用は、概して軽・中等度で一過性であり、重篤ではなく、無処置で自然に消失する。考えられる副作用は投与後 4 時間以内に発現する傾向があり、反復投与しても発現頻度がそれ以上に増加することはない。 非常にまれであるが、他の 5HT_{1B/1D} 受容体作動薬と同様に狭心症及び心筋梗塞が報告されている。<u>最もよく報告されている副作用</u>：悪心、めまい、傾眠、熱感、無力症、口渇 感覚異常や感覚障害が報告されている：咽喉部、頸部、四肢及び胸部に重圧感、絞扼感、疼痛あるいは圧迫感（虚血性の心電図変化は認められず）がおこることがあり、筋肉痛、筋脱力、異常感覚（訳者注：知覚過敏も含む）、知覚減退も同じく発現することがある。
--	---

5.2. 外国の進行中の臨床試験及び新規開発中の追加剤型等

水なしで服用が可能な

錠：スウェーデンで 1999 年 6 月販売許可取得

6. 一般的名称

6.1. INN

本薬の INN は、zolmitriptan として収載されている。(r-INN List 36, Vol 10, No 3, p162 (1996 年))

6.2. JAN

本薬の一般的名称の届出は、平成 11 年 (1999 年) 9 月 10 日の医薬品名称調査会で以下のよう
に確認され、同年 11 月 4 日付医薬審第 1630 号により通知された。

JAN : (日本名) ゾルミトリプタン

(英 名) zolmitriptan

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-オキサゾリジン

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

7. 同種同効品一覧表

本薬の同種同効品として、投与経路は異なるものの同一の作用機序及び同一の診断基準による
「片頭痛」の急性期治療 (頓用) の効能をプラセボ対照二重盲検比較試験の結果により確認を行
い、2000 年 1 月に承認されたスマトリプタン皮下注射剤を表イ-5に示す。

「片頭痛」の急性期治療 (頓用) の効能を持つ酒石酸エルゴタミン含有の経口投与製剤は、本
薬と同一の診断基準による「片頭痛」の急性期治療 (頓用) の効能をプラセボ対照二重盲検比較
試験の結果により確認を行った薬剤ではないので、本薬の同種同効品とはいえない。しかしなが
ら、スマトリプタン皮下注射剤が承認されるまでは急性期の片頭痛治療に際して主に使用されて
きた歴史的な薬剤であるので、参考として代表的なエルゴタミン含有薬剤であるカフェルゴット
(エルゴタミン及びカフェインの配合経口投与製剤) 及びクリアミン (エルゴタミン、カフェイ
ン及びイソプロピルアンチピリンの配合経口投与製剤) も表イ-5に示す。また、1999 年 3 月に間
欠期治療薬として承認された塩酸ロメリジン (経口投与製剤) も参考として示す。

引用文献

- 1: International Headache Society: Cephalalgia, 8, Suppl 7, 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)
- 2: International Headache Society: Cephalalgia, 11, 1-12 (1991)
- 3: Rasmussen B K: Towards Migraine 2000, 1-11 (1996)
- 4: Sakai F, et al: Cephalalgia, 17, 15-22 (1997)
- 5: MacGregor E A: Cephalalgia, 16, 11-21 (1996)
- 6: Rasmussen, et al: The Headaches second edition, 227-233 (2000)
- 7: Breslau, et al: Psychiatry reseach, 37, 11-23 (1991)
- 8: Stewart, et al: JAMA, 267, 64-69 (1992)
- 9: O'Brien, et al: International journal of epidemiology, 23, 1020-1026 (1994)
- 10: D'Alessandro, et al: Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 51, 21-27 (1988)
- 11: Rasmussen, et al: Journal of clinical epidemiology, 44, 1147-1157 (1991)
- 12: Launer, et al: Neurology, 53, 537-542 (1999)
- 13: Silberstein S D, et al: Headache in Clinical Practice, 11-30 (1998)
- 14: Silberstein S D: Headache, 37, Suppl 1, S15-S25 (1997)
- 15: Schmidt R, et al, Europ J Clin Pharmacol, 7, 213-216 (1974)
- 16: Diener H C: Eur Neurol, 34, Suppl 2, 18-25 (1994)
- 17: CAFERGOT™ Tablets 英国添付文書
- 18: Cady R K, et al: JAMA, 265, 2831-2835 (1991)
- 19: IMITREX® (sumatriptan succinate) Tablets 米国添付文書
- 20: The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group: Eur Neurol, 31, 314-322 (1991)
- 21: The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group: Eur Neurol, 31, 300-305 (1991)
- 22: Schoenen J: Current Opinion in Neurology, 10, 237-243 (1997)
- 23: AMERGE® (naratriptan hydrochloride) Tablets 米国添付文書
- 24: MAXALT® (rizatriptan benzoate) Tablets 米国添付文書
- 25: Goadsby P J, et al: Neurology, 48, 3, Suppl 3, S1-S3 (1997)
- 26: Göbel H, et al: Headache Treatment, 93-97 (1997)

イ. 追補 外国臨床データ使用に関する評価及び経緯等	55
追 1. はじめに	55
追 2. 外国臨床データを含む臨床データパッケージの評価	55
追 2.1. 全臨床試験資料中から選択した資料の構成	55
追 2.2. 選択した臨床データパッケージの本邦規制要件への適合性に関する評価	60
追 2.3. 追加臨床試験の要否に関する評価	61
追 3. 外国臨床データの本邦への外挿可能性評価	62
追 3.1. 片頭痛の急性期治療における本剤の民族的要因による影響の受けやすさの評価	62
追 3.1.1. 内因性民族的要因	62
追 3.1.2. 外因性民族的要因	64
追 3.2. ブリッジングデータパッケージ	68
追 3.2.1. 外国臨床データ使用に関する経緯	68
追 3.2.2. 試験結果	69
追 3.2.2.1. 日本人と欧米人の薬物動態データの比較（へ 3.4.項）	69
追 3.2.2.2. ブリッジング可能性評価結果（ト 1.6.6.項）	70
追 4. 完全臨床データパッケージ	74

イ. 追補 外国臨床データ使用に関する評価及び経緯等

追 1.はじめに

本承認申請においては、欧米での承認（許可）時に有効性及び安全性の評価に用いられた臨床試験及びその承認（許可）後に欧米で実施・終了した臨床試験に関する全資料から、311C90 錠の評価にかかる資料を選択した。これらの外国臨床データに本邦で実施した臨床試験資料を加えた提出資料が本邦における規制要件を満たす「完全な臨床データパッケージ」であるかどうかを評価した。

さらに、これらの資料中の外国臨床データを本邦に外挿することができるかどうかの判断に際しては、ICH の E-5 ガイドラインに基づく 1998 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」により片頭痛の急性期治療における 311C90 錠の民族的要因による影響の受けやすさを評価した。その評価結果により、当時本邦で実施中の用量反応試験をブリッジング試験とし、外挿性の評価を行った。

これらの評価結果により、本承認申請において提出した資料は 311C90 錠の有効性及び安全性の評価を行うための「完全な臨床データパッケージ」として十分であると判断した。それぞれの評価結果及び経緯を以下に示す。

追 2.外国臨床データを含む臨床データパッケージの評価

追 2.1.全臨床試験資料中から選択した資料の構成

欧米での承認（許可）時には、健康人（日本人を含む）及び片頭痛患者での薬物動態及び食事・疾病・薬物（片頭痛患者で汎用される薬剤及び薬物相互作用が顕著な薬剤）との各種相互作用を検討する臨床薬理試験、並びに、「前兆を伴う片頭痛」又は「前兆を伴わない片頭痛」の急性期治療における臨床試験（欧米実施）により本剤の有効性・安全性が評価された。プラセボ対照二重盲検比較の用量反応探索試験（試験 017）の結果、通常臨床推奨用量 2.5 mg が選択されており、その用量での有効性・安全性がプラセボ対照二重盲検比較試験（試験 042）により検証された。また、311C90 錠 5 mg とスマトリプタン錠 100 mg の実薬対照二重盲検比較試験（試験 018）及び 311C90 錠 5 mg の長期安全性試験（試験 015）が含まれていた。

欧米で承認（許可）取得後実施された臨床試験には、311C90 錠の通常臨床推奨用量 2.5 mg とスマトリプタン錠 25 mg・50 mg との比較臨床試験（試験 070 及び 071）及び承認された用法・用量を反映した条件での長期間の反復使用における有効性・安全性を評価した試験（試験 043）等があった。

本承認申請には、これらの全臨床試験のうち本申請の製剤と異なる

試験を除く試験で、治験総括報告書作成が終了した全ての臨床試験の資料を提出した。申請資料として提出しなかった試験に関し、その非採択理由を表イ追-1に示し、

全 臨

床試験一覧を表イ追-2として示す。

表イ追-1 311C90 の全臨床試験のうち本申請時に提出しなかった試験の非採択理由

未提出資料	試験番号	理由
未提出 A	009, 032, 041, 077, 078, 079, 088, 089, 090, 102, 103, 104, 107	試験のため、311C90 錠の評価に不要と判断した。
未提出 B	018	比較対照薬であるスマトリプタン錠は本邦では未承認薬であり、同剤と有効性・安全性を比較検討評価した結果は、本邦における第Ⅲ相比較試験としての評価資料とすることは不適切であると判断した。 また、本試験を計画した時点（ 年 月）で採用された ではなかった。従って、スマトリプタン錠との比較臨床試験成績としては、通常臨床推奨用量により行われた 試験 070 及び 試験 071 を参考資料として提出した。 なお、本試験から得られた 311C90 錠の安全性情報は、資料概要中の総合された安全性情報に供されている。
未提出 C	026	試験 026 は 提出資料として不適切と判断した。 なお、本試験から得られた 311C90 錠の安全性情報は、資料概要中の総合された安全性情報に供されている。
未提出 D	075	311C90 錠にかかる評価試験ではないため、提出は不適切と判断した。
未提出 E	097	臨床試験報告ではなく、追加解析報告であるため提出は不適切と判断した。
未提出 F	099	本申請時点で報告書作成中であった。
未提出 G	105	本申請時点で治験実施中であった。

表イ追-2 311C90 の全臨床試験の一覧

追 2.2.選択した臨床データパッケージの本邦規制要件への適合性に関する評価

選択した臨床データパッケージは、以下のように日本における規制要件に適合性すると評価した。

① 倫理性、科学性及び信頼性に関する規制要件への適合性

選択した臨床試験は、薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）または ICH-GCP 及び当時の ICH 参加国の GCP 基準を満たした試験である。

また、選択した資料は、「申請資料の信頼性基準」（薬事法施行規則第 18 条の 4 の 3）をふまえ、試験の科学的な質及び信頼性が確保されていると判断した。

② 臨床試験に関連する各種ガイドラインに関する規制要件への適合性

本邦においては片頭痛治療薬に関する臨床評価ガイドラインがないため、日本及び欧米で実施した患者を対象とした有効性・安全性を評価する試験は、国際頭痛学会による診断基準（1988 年発表）¹及び片頭痛に関する臨床試験ガイドライン（1991 年発表）²により実施された。これらの診断基準及び臨床試験ガイドラインは、世界的に受け入れられており、本邦においてもトリプタン系医薬品の臨床試験において用いられている。従って、選択した臨床データパッケージは、現時点における医学薬学の水準に適合したものとする。

③ 有効性・安全性の根拠となる添付資料に関する規制要件への適合性

選択した資料は、1999 年 4 月 8 日付医薬発第 481 号通知「医薬品の承認申請について」及び同日付医薬審第 666 号「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」に示された有効性及び安全性を実証するための十分な根拠となる添付資料に関する要件に以下の理由で適合すると評価した。

- ・ 欧米実施の外国臨床データは、欧米人の薬物動態及び薬物相互作用をはじめとする各種臨床薬理試験、片頭痛の急性期治療における臨床推奨用量（2.5 mg）選択のためのプラセボ対照の探索的試験及び検証的試験、欧米における標準的治療薬であるスマトリプタン等との比較臨床試験、推奨用量の長期反復使用試験を含み、欧米人における薬物動態、用量反応、有効性及び安全性の適切な特徴づけがなされている。
- ・ 日本実施の臨床データは、日本人の薬物動態及び安全性評価のための第 I 相試験、片頭痛の急性期治療における臨床推奨用量（2.5 mg）選択のための第 II 相試験（プラセボ対照無作為化用量反応試験）を含み、日本人における薬物動態、用量反応、有効性及び安全性の適切な特徴づけがなされている。
- ・ 日本実施の第 II 相試験は、欧米実施の臨床試験資料を本邦に外挿することができるかどうか評価する上で、欧米での有効性・安全性・用量反応を検討した試験に対するブリッジ試験と位置付けることができる（イ追 3.2.2.項）。
- ・ 欧米での承認後に得られた安全性定期報告などの資料により、311C90 錠の有効性及び安全性の評価をさらに強化できる。

追 2.3.追加臨床試験の要否に関する評価

イ追 3.1.項に示すように、片頭痛の急性期治療における本剤に対する民族的要因による影響は少ないと判断したが、本邦における類似薬の臨床経験がまだ限られたものであるため、日本実施のプラセボ対照多施設無作為化二重盲検比較試験である第Ⅱ相試験をブリッジング試験とした。その結果、日本で得られた有効性の用量反応と安全性のプロファイルは欧米で得られた結果と類似しており、用量反応、有効性及び安全性に関してブリッジングができると判断した（イ追 3.2.2.2.(c)項）。

また、本邦においては、イ 7.項に示したように 2000 年 1 月に承認されたスマトリプタン皮下注射剤以外には、国際的に用いられている診断基準を用い、プラセボ対照二重盲検比較試験により「片頭痛」の急性期治療における有効性及び安全性が評価された薬剤がないため、比較臨床試験のための適切な対照薬がなかった。

なお、腎不全や肝機能障害患者などの特定の部分集団における臨床試験並びに必要な薬物間相互作用に関する試験は、既に欧米で実施されており、本邦で追加して実施する必要はないと判断した。

追 3. 外国臨床データの本邦への外挿可能性評価

追 3.1. 片頭痛の急性期治療における本剤の民族的要因による影響の受けやすさの評価

ICH の E-5 ガイドラインに基づく 1998 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」補遺 D に示された内因性民族的要因並びに補遺 A に示された外因性民族的要因について、本剤の特性及び片頭痛の急性期治療における欧米と日本の現状から以下に示す考察を行った。その結果、完全に否定はできないものの、片頭痛の急性期治療における本剤に対する民族的要因による影響は少ないと判断した。

追 3.1.1. 内因性民族的要因

311C90 錠の薬剤特性に関し、内因性民族的要因による影響の受けやすさについて考察した結果を以下に示す。

表イ追-3 311C90 の薬剤特性

薬剤特性	民族的要因による影響*		資料概要中の記載箇所
	受けにくい	受けやすい	
薬物動態の線形性	○		表へ-29, 図へ-32, 34
有効性及び安全性の用量－作用曲線	○		図ト-10, ト 5.項 要約表 3
治療量域	○		図ト-10, ト 5.項 要約表 3
代謝酵素の遺伝多型	○		
生物学的利用率	○		表へ-47
蛋白結合率	○		表へ-15
代謝の程度及び様式		△	図へ-24
薬物間相互作用の可能性		△	へ 3.11.項, ト 2.2.9.項
薬物－食事間の相互作用の可能性	○		表へ-58, 59
薬物－疾病間の相互作用の可能性		△	表へ-72, 74, 78
作用の全身性		○	表へ-11, 表ホ-9
不適切な使用の可能性		△	表二-26, ト 3.3.項

*： 該当する方に○を付した。△は、該当するが否定する報告・データもあるもの。

内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられる特性

- 薬物動態の線形性

日本人健康成人ならびに欧米人健康成人で薬物動態が用量に比例した関係を示している。国内実施第 I 相試験（試験 416-PB）において、1～10 mg の用量で単回投与したとき、AUC 及び Cmax に用量に比例した増加が認められ（へ 3.2.3.項 図へ-34）、健康人を対象とした欧米実施試験（試験 001 及び試験 044）においても AUC 及び Cmax が用量（6、12、25、50 mg の用量範囲及び 2.5、5、10 mg の用量範囲）に比例して増加することが示唆される。

- 有効性及び安全性の用量－作用曲線

欧米実施の試験 006、008 及び 017 で、本剤は 2.5 mg～25 mg まで、有効性の用量－作用曲線は緩やかな上昇を示し、また、1.0～25 mg の用量で良好な忍容性を示している（ト 5.項 要約表 3）。なお、欧米実施の試験 017、042 並びに日本実施の試験 F-15-21 から、欧米及び日本とも本剤の通常臨床推奨用量は 2.5 mg と設定している。

- **治療量域**

欧米実施の**試験 008** から、安全が確認された最大投与量は 15 mg と判断され、本剤は急性期治療薬（頓服）として、通常臨床推奨用量の 2.5 mg から一日の総投与量の 10 mg まで、広い治療量域を有している。

- **代謝酵素の遺伝多型**

主要代謝経路である 311C90 から活性代謝物 183C91 への脱メチル化には CYP1A2 が関与している。CYP1A2 に遺伝多型が存在することが報告されているものの^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}、CYP1A2 の遺伝多型が現在臨床使用されている医薬品の体内動態に臨床的意義のある影響を与えるという報告は現時点で CYP2D6、CYP2C19 あるいは CYP3A4 ほど認められない^{4, 10}。また、現時点では CYP1A2 の遺伝多型に民族差が存在するという報告はない¹¹。

活性代謝物 183C91 は、A 型モノアミン酸化酵素（MAO-A）により不活性なインドール酢酸体（2161W92）に代謝されるが、現時点ではこの酵素に関して遺伝多型を示唆する報告はない。

- **生物学的利用率**

311C90 を 2.5mg の用量で経口投与したときの生物学的利用率は、男女ともに 39%（95% CI：35～43%）であった（へ 3.5.項 表へ-47）。

- **蛋白結合率**

ヒトにおける血漿蛋白結合率は、17.6～26.9%と低い（へ 2.2.4.項 表へ-15）。

- **薬物－食事間の相互作用**

食事は 311C90 及び 183C91 の血漿中濃度に臨床的に有意な影響を及ぼさない（へ 3.7.項）。

内因性民族的要因の影響を受けやすいと考えられる特性

- **代謝経路（程度及び様式）**

循環血中に吸収された 311C90 は主に代謝を受けた後、未変化体及びその代謝物として尿中に排泄される。また、主代謝経路は単一である（へ 2.3.項 図へ-24）。

しかしながら、この代謝過程に関与する酵素である CYP1A2 に関して遺伝多型に民族差が存在するという報告は現時点ではなく、MAO-A に関して遺伝多型を認める報告はない。

- **薬物間相互作用**

311C90 の薬物動態は、強力な CYP1A2 阻害剤（シメチジン）及び MAO-A 阻害剤（moclobemide）との有意な薬物間相互作用を受ける（へ 3.11.項 表へ-80, 82）。

しかしながら、CYP1A2 及び MAO-A に関して遺伝多型の民族差または遺伝多型そのものを認める報告がないことから、強力な CYP1A2 阻害剤及び MAO-A 阻害剤との併用による 311C90 の薬物動態の変動に民族差が影響する可能性は低いと考えられる。

また、片頭痛患者に処方される医薬品（プロプラノロール、カフェルゴット、ジヒドロエルゴタミン、Fluoxetine、アセトアミノフェン、メトクロプラミド及び Pizotifen）との相互作用では、これら薬物の併用により 311C90 の薬物動態は臨床的に意味のある影響を受けないことが示されている。また、本剤はリファンピシンとの併用でも臨床問題となる相互作用はなかった（ト 2.2.9.項）。

- **薬物－疾病間の相互作用**

- 肝機能障害患者**

- 中等度または重度肝機能障害患者では 311C90 の代謝が低下した結果、最高血漿中濃度が上昇し、AUC が有意に増加し、半減期が延長する（へ 3.10.4.項）。

- しかしながら、肝疾患の病態や機能低下においては、日本人及び欧米人との民族差は報告されていない。

- 腎機能障害患者**

- 透析を必要としない腎機能障害患者では、活性代謝物 183C91 の $AUC_{0-\infty}$ に約 35% の増加が認められるのみで、311C90 及び 183C91 のその他の薬物動態パラメータには、ほとんど顕著な変化はみられない。不活性代謝物の 1652W92 及び 2161W92 については、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ とも腎機能障害患者の方が高く、それぞれ健康被験者群の約 3 倍及び 6～7.5 倍である（へ 3.10.3.項）。

- しかしながら、腎疾患の病態や機能低下においては、日本人及び欧米人との民族差は報告されていない。

- 高血圧患者**

- 高血圧患者においては、311C90 の薬物動態に意義のある差はみられない（へ 3.10.5.項）。

- **作用の全身性**

311C90 は投与後速やかに吸収され、循環血流により全身に移行する（表へ-11）。311C90 の薬効薬理作用は脳内血管の収縮及び中枢作用と期待されるが、311C90 が 5-HT 受容体作動薬であることから、全身作用を有する可能性は否定し得ない（表ホ-9）。全身作用と思われる有害事象として血管拡張による熱感等があるが、ほとんどが一過性であり、軽度あるいは中等度で治療なしで回復している（ト 2.2.2.2.項）。

- **不適切な使用の可能性**

311C90 は片頭痛の頭痛症状等を緩解するが、鎮痛剤や精神安定剤ではないため、臨床試験では本剤の乱用の可能性について評価したもの（薬物中毒の病歴を有する被験者を対象とした試験等）はない。

しかしながら、中枢作用を有することから実施した神経生化学的な研究やアカゲザルを用いた静脈内自己投与による強化効果を調べた試験からも精神依存能を示唆する作用特性は報告されていない（ニ 6.1.項）。また、精神症状や精神運動能を検討した**試験 095**、長期間に本剤を複数回使用した**試験 043**における使用状況（ト 1.6.2.項）及び市販後の副作用情報（ト 3.項）からも本剤の嗜癖や乱用を示唆する有害事象や異常所見はみられていない。

さらに、従来の片頭痛治療薬であるエルゴタミンを長期投与した場合、急な投与中止により血管が拡張して激しい頭痛を起こすため、薬剤をやめられない中毒状態（禁断症状）になることがあると知られているが³²、本薬の服用中止（中断）による頭痛のリバウンドは認められていない（ト 3.3.(2)項）。これらのことから、過剰服用や乱用を惹起しないと考えられる。

以上のように、代謝、薬物間相互作用、薬物－疾病間相互作用、並びに期待される臨床効果から来る不適切な使用の可能性に関しては、民族的要因を受けやすい薬剤特性に分類されるものの、それらを否定する報告・データもあることから、必ずしも影響を受けやすいとは言えないと判断した。さらに、同一プロトコルを用いて日本と英国の 2 施設で実施した薬物動態比較試験から、日本人と白人（男性及び女性を含む）の 311C90 の薬物動態が類似していることが示された（へ 3.4.項）。従って、本剤は内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤特性であると考えられる。

追 3.1.2. 外因性民族的要因

「片頭痛」という疾患に関し、外因性民族的要因による影響の受けやすさについて考察した結果を以下に示す。また、これらの外因性民族的要因が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を考察した。

表イ追-4 「片頭痛」に対する外因性民族的要因による影響

環境要因	民族的要因による影響		文献
	受けにくい	受けやすい	
気候、日光、環境汚染		△	13, 14
文化、社会経済的要因、教育水準、言語		△	1, 15, 16, 17, 19, 21
医療習慣		△	18, 19, 21
疾病の定義と診断	○		1
治療法		△	22, 23
医薬品服薬遵守の程度	○		
飲酒、食事習慣、喫煙、ストレス		△	13, 14, 24, 25, 26, 27
規制方法／GCP、臨床試験の実施方法／エンドポイント	○		2

＊：該当する方に○を付した。△は、該当するが否定する報告・データもあるもの。

外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられる環境要因

- **疾病の定義と診断**

片頭痛の定義（分類）及び診断基準については、1988年に国際頭痛学会により発表¹されており、欧米だけでなく日本においても使用されている。

- **医薬品服薬遵守の程度**

本剤は片頭痛の発作時に服用する頓用剤であり、欧米と日本で服薬遵守の程度は同じと考えられる。

- **規制方法／GCP、臨床試験の実施方法／エンドポイント**

イ追 2.2.項に記載したように、日本において申請資料として用いる日本及び欧米の臨床試験は、ICH-GCP または、ICH 参加国の試験実施当時の GCP に適合しており、これらの GCP の理念である科学性及び倫理性に解離はない。また、エンドポイントをはじめとする臨床試験の実施方法についても、国際頭痛学会の片頭痛治療薬の臨床試験ガイドライン²が欧米と同様に日本でも適用されている。

外因性民族的要因による影響を受けやすいと考えられる環境要因

- **気候、日光、環境汚染**

片頭痛発作の誘発要因としては、天候の変化、環境の変化、明るい光、煙、香料、ガソリン、ペイント剤及び有機溶媒等が知られている^{13,14}。

しかしながら、日本人¹³と欧米人¹⁴とでこれら片頭痛発作の誘発要因は類似しており、また、欧米先進諸国と日本で片頭痛の有病率及び好発年齢は類似している（イ 2.1.2.4.項）。さらに、本剤の有効性及び安全性がこれらの誘発要因により影響されるという報告はない。

- **文化、社会経済的要因、教育水準、言語**

片頭痛患者自身が片頭痛疾患であるとの認識度は、各国の文化、社会経済的要因及び教育水準により違いがあると考えられる¹⁵。

しかしながら、日本では、坂井ら²¹が全国から 4000 例以上の症例に対して電話での聞き取り調査を行い、8.4%が片頭痛患者であったことを報告しているが、これは、欧米の有病率とほとんど一致している（イ 2.1.2.4.項）。また、これらの内、「自分の頭痛が片頭痛という疾患である」ことを知っているのは 11.6%であり、片頭痛の認識度においても欧米の認識度^{19,16,17}と類似した結果が得られている。

欧米においては、以前より医師及び患者に対して、片頭痛疾患の病態や治療方法等につき教育及び啓蒙活動が行われており、日本でも同様な教育及び啓蒙活動が徐々に実施されてきている。よって、今後、当該疾患や本剤の臨床使用に対するこれらの環境要因による影響は少なくなると考えられる。また、1988 年に国際頭痛学会において片頭痛を含めた機能性頭痛及び症候性頭痛の診断基準が発表¹されて世界的に用いられており、言語の差違が診断方法、病名及び治療方法等に影響することはない。

- **医療習慣**

日本では 2000 年 4 月にスマトリプタンの皮下注製剤が使用され始めたばかりであり、日本における片頭痛の急性期治療の状況は、欧米の約 10 年前のトリプタン系医薬品が使用される以前の医療状況と近似している^{18,19}。一方、欧米では 1990 年代前半以来、種々のトリプタン系医薬品が市販され、片頭痛の受診率が増加していることから、現在の日本と欧米の医療習慣及び医療環境は異なっている²⁰。日本の疫学調査では、定期的に医療機関に通院している患者は 2.7%、一度でも医療機関を受診したものを含めても受診率は約 30%と少ない²¹。

しかしながら、医療現場で求められている片頭痛の急性期治療薬の特性は日本と欧米で同じである。今後、日本においてもトリプタン系医薬品が普及すれば、受診率も上昇し、治療状況も欧米と近似してくると考えられる。

- **治療法**

欧米での片頭痛疾患の治療状況について

欧米では、トリプタン系医薬品が上市される以前、急性期の片頭痛治療薬として制吐剤、消炎鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬及びエルゴタミンが使用されていた。現在では上記に加え、スマトリプタンを含め、ゾルミトリプタン、リザトリプタン、ナラトリプタン等のトリプタン系医薬品が治療薬として使用されている。また、トリプタン系医薬品の剤型としては、経口剤（錠剤及び口腔内速溶錠）、鼻腔内噴霧製剤及び皮下注射剤が使用されている²²。

日本での片頭痛疾患の治療状況及び欧米との差違について

日本では急性期の片頭痛治療薬として、制吐剤、消炎鎮痛薬、非ステロイド系抗炎症薬及びエルゴタミンが使用されており、2000 年に入って、スマトリプタンの注射剤（皮下注）が上市されたばかりである。日本の治療の現状は、欧米のトリプタン系医薬品が使用され始める前の状況と非常に類似している²³。今後、マスメディアや医学界及び製薬業界の教育・啓蒙活動により、医師のみならず患者の片頭痛に対する認識が徐々に増えていくものと思われ、本剤のようなトリプタン系医薬品の経口剤が市販されるようになれば、欧米での治療状況に益々近づくものと考えられる。

- **飲酒、食事習慣、喫煙、ストレス**

飲酒

ワインやその他のアルコール類が片頭痛を誘発することが報告されている²⁴。

しかしながら、現時点で飲酒と片頭痛発作の発現との関連に民族差があるとの報告はなく、また、飲酒が本剤の主代謝酵素である CYP1A2 の誘導やその酵素活性に影響するという報告はない。

食事習慣

特定の飲食物（チョコレート、コーヒーなど）、食餌及び食事の摂り忘れ等が片頭痛発作の誘発要因として知られている。

しかしながら、これらは欧米人及び日本人に共通していた^{13,14}。従って、片頭痛発作の発現には民族差はないものと考えられる。本剤の薬物特性において、薬物一食事間の相互作用の可能性が低いこと（へ 3.7.項）から、日本と欧米における食事習慣の差違が、本剤の有効性及び安全性に影響する可能性は低いものと考えられる。

喫煙

喫煙は、本剤の未変化体 311C90 から活性代謝物 183C91 への脱メチル化に関与する CYP1A2 を誘導することが知られている²⁵⁻²⁶⁻²⁷。

しかしながら、喫煙と本剤との関連を検討した薬物動態比較試験や層別解析は行われていないものの、欧米において実施された健康被験者又は患者 4000 例を超える臨床試験及び約 9000 例の市販後臨床試験の結果、喫煙者と非喫煙者により本剤の有効性及び安全性に違いを示唆するような報告はない。また、欧米では、少なくとも 3000 万錠が販売されているが、喫煙者と非喫煙者による本剤の有効性及び安全性に違いを示唆する報告はない。なお、CYP1A2 の遺伝多型に関する民族差は現在までのところ報告されていない。

ストレス

ストレスは、片頭痛発作の誘発要因の一つとして知られている^{13,14}。

しかしながら、先進諸国の現代社会においてストレスは避けて通れないものであり、これも欧米人及び日本人に共通した誘発要因であり民族差の影響は少ないものと考えられる。

以上のように、疾患の定義・診断、服薬の遵守程度及び臨床試験実施方法や規制以外の環境要因に関しては、疾患としての「片頭痛」は民族的要因を受けやすいと分類されるものの、それらを否定する報告・データもあることから、必ずしも影響を受けやすいとは言えないと判断した。さらに、第Ⅱ相用量反応試験に関し、日本の試験（試験 F-15-21）と欧米の試験（試験 017）で用量反応、有効性（プラセボ群も近似）及び安全性が類似していたことから、本剤を用いた片頭痛の急性期治療は、外因性民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

追 3.2.ブリッジングデータパッケージ

イ追 3.1.項に示すように、片頭痛の急性期治療における本剤の民族的要因による影響は少ないと判断した。しかしながら、本邦における類似薬の臨床経験がまだ限られたものであるため、日本人と欧米人の薬物動態比較結果をブリッジングの基礎となるデータとし、日本実施の第Ⅱ相用量反応試験（試験 F-15-21：プラセボ対照多施設無作為化二重盲検比較試験）をブリッジング試験とした。これらの試験の結果、日本人と欧米人の薬物動態の類似性が確認でき、また、用量反応、有効性及び安全性が日本と欧米で類似しており各々ブリッジングができると判断した。従って、これらの臨床試験データを以てブリッジングデータパッケージとした。

以下に、外国臨床データ使用に関する経緯と試験結果の要約を示す。

追 3.2.1.外国臨床データ使用に関する経緯

外国及び日本における主要な臨床試験の概略と経緯は、図イ-1に示したとおりであるが、外国臨床データ使用に関する判断及び対応の経緯を表イ追-5に示す。

表イ追-5 外国臨床データ使用に関する判断及び対応の経緯

時期（年月）	判断及び対応
年 月 - 年 月	欧米人健康成人の単回及び反復投与試験等の結果を考慮し、日本人健康成人の単回及び反復投与試験計画を策定し、実施。 日本人と欧米人で、薬物動態及び安全性のプロファイルが類似していることを確認。
年 月	上記の結果を受けて、日本人片頭痛患者でも欧米人患者とが得られるのではないかと考え、当時、既に確認されていた欧米の通常臨床推奨用量 2.5 mg を中心に、欧米実施の用量反応試験（試験 017）の用量範囲内で試験を行うことが妥当と判断。 さらに、対象患者、選択・除外基準、並びに有効性主要評価項目等を試験 017 とほぼ同一デザインとし（ト 1.6.6.1.(a)項）、日本における用量反応試験（試験 F-15-21）を開始。
年 月	ICH の E-5 ガイドラインが Step4 になったことを受けて、実施することが妥当と判断。治験実施計画案に関し、医薬品機構において治験相談実施。
年 月 - 年 月	治験実施計画書を用い、を実施し、を確認。
年 月	上記の結果を受けて、ICH の E-5 ガイドラインに基づく 1998 年 8 月 11 日付医薬発第 739 号通知及び医薬審第 672 号通知により、試験 F-15-21 をブリッジング試験とする妥当性を検討し、医薬品機構において治験相談実施。 相談時に得た助言を考慮し、ブリッジング評価に際して当該試験の結果を欧米実施の用量反応試験（試験 017）と比較できるように、試験 017 と同じ解析方法を治験実施計画書に追加する等のため、試験 F-15-21 の治験計画変更届を提出。
年 月	試験 F-15-21 と試験 017 とのブリッジング評価のための解析計画書を作成・固定。
年 月	試験 F-15-21 の開鍵。
年 月	試験 F-15-21 の試験結果より、用量反応、有効性及び安全性の評価から日本における通常臨床推奨用量を欧米と同じ 2.5 mg と判断。また、試験 F-15-21 と試験 017 との間で、用量反応、有効性及び安全性のブリッジングが可能と判断。
年 月	上記の判断の妥当性に関し、医薬品機構において治験相談実施。

追 3.2.2.試験結果

追 3.2.2.1.日本人と欧米人の薬物動態データの比較（へ 3.4.項）

(a) 日本人と欧米人の単回及び反復投与試験の結果

日本人健康成人男性に 1～10 mg の用量を単回経口投与した試験及び 2.5 mg～10 mg の用量を反復経口投与した試験の結果、311C90 及び活性代謝物 183C91 の体内動態は、欧米人健康成人における体内動態と類似していることが示唆された（へ 3.2.3.項及びへ 3.3.2.項）。

(b) 日本人と白人の薬物動態データ比較試験（試験 098） 結果

(i) 試験計画

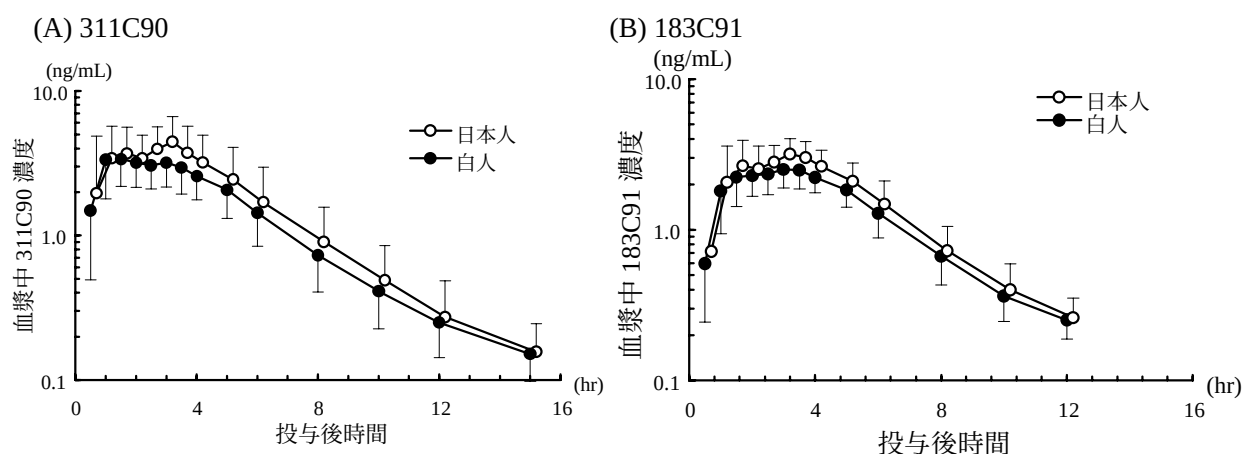
日本人及び白人の健康成人男性及び女性に本剤（311C90 2.5 mg）を単回経口投与し、311C90 及びその代謝物の薬物動態パラメータを測定し、統計学的に比較した。主要評価項目を 311C90 及び活性代謝物 183C91 の $AUC_{0-\infty}$ とし、その他の薬物動態パラメータを副次評価項目とした。

(ii) 統計解析手法

欧米で実施された健康被験者を用いた多くの試験において、311C90 を投与した場合の AUC は、個体間で 4 倍以上の変動を示したことから、白人と日本人において AUC の平均値の差が より少ない場合、臨床上有意味な違いがないものと考えられた。そこで、本試験では、日本人及び白人の薬物動態の類似性を検討し、2 群間の AUC の差違が であることが検証された場合、2 群間で $AUC_{0-\infty}$ は同等であると結論づけるものとした。従って、白人に対する日本人の 311C90 並びに 183C91 の $AUC_{0-\infty}$ 比及び C_{max} 比の 90% 信頼区間が、各々 予測範囲内である場合に、臨床的に差違はなく同等な範囲にあると設定した。

(iii) 試験結果

311C90 並びに 183C91 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値 (glsmean) は白人に比べて日本人では 15～20% 高値を示したが、それらの比の 90% 信頼区間は 予測範囲内であった。311C90 と 183C91 の血漿中の濃度推移を図イ追-1に、また、 $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} の統計解析結果を表イ追-6に示す。



図イ追-1 日本人健康成人及び白人健康成人に 311C90 を 2.5mg の用量で単回経口投与したときの血漿中 311C90 及び 183C91 濃度推移
(幾何平均値±標準偏差、n=30、男性：n=15、女性：n=15)

表イ追-6 日本人及び白人間における 311C90 及び 183C91 の C_{max} と AUC の統計解析結果

被験物質	薬物動態パラメータ	日本人での glsmean (n=30)	白人での glsmean (n=30)	glsmean の比 (日本人／白人)	比の 90% CI
311C90	AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	24.98	21.15	1.18	1.01～1.38
	C _{max} (ng/mL)	5.23	4.36	1.20	1.02～1.40
183C91	AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	18.72	16.27	1.15	1.04～1.27
	C _{max} (ng/mL)	3.51	2.98	1.18	1.05～1.32

(c) 日本人と欧米人の薬物動態比較に関する考察

日本及び欧米で実施した単回投与試験（へ 3.2.項）及び反復投与試験（へ 3.3.項）の結果において、日本人と欧米人との間で 311C90 及び 183C91 の体内動態が類似していることが示唆された。また、十分な統計学的検出力で試験 098 を実施したところ、日本人と白人とで 311C90 及び 183C91 の AUC_{0-∞}及び C_{max} が同等であること、並びにその他の薬物動態パラメータに関しても両母集団で類似していることが示された（へ 3.4.1.項）。

以上の結論として、日本人と欧米人との間で体内動態は類似していると判断した。

追 3.2.2.2.ブリッジング可能性評価結果（ト 1.6.6.項）

ー第II相用量反応試験における外挿可能性評価：日本試験（F-15-21） と欧米試験（試験 017）

(a) 試験計画

日本で実施する用量反応試験（試験 F-15-21） は、欧米実施の用量反応試験（試験 017） との間でのブリッジング評価に影響のある対象患者、選択・除外基準等の項目を同一とし、治験実施計画を作成した（ト 1.6.6.1.(a)項）。

ブリッジング評価に用いた有効性評価項目と評価基準を表イ追-7に示す。また、安全性評価項目は有害事象の発現頻度とした（ト 1.6.6.1.(b)項）。

表イ追-7 有効性評価項目と評価基準（ブリッジング評価報告書）

	有効性評価項目	評価基準
主要評価項目	服用 2 時間後の頭痛改善率	治験薬服用前の頭痛の程度が「重度又は中等度」から服用 2 時間後に「軽度又はなし」に軽減された場合、「頭痛改善」とした。2 時間後の評価が「不明」又は「判定不能」とされた症例は、解析時に分母に含めなかった。
副次評価項目	頭痛改善率（服用 0.5、1、4 時間後）	「服用 2 時間後の頭痛改善率」と同じ。
	完全頭痛改善効果	治験薬服用 2 時間後に頭痛の改善が得られ、さらに服用 24 時間以内に中等度以上の頭痛の再発を認めなかった場合、完全頭痛改善効果とした。
	服用 0.5、1、2、4 時間後の随伴症状（悪心、光過敏、音過敏）	各評価時点で各随伴症状の有無。
	頭痛再発（服用 2 時間後、4 時間後での改善例）	治験薬服用 2 時間後又は 4 時間後に頭痛が改善した症例で、服用 24 時間以内に頭痛の程度が「中等度又は重度」に悪化した場合、頭痛再発とした。
	追加頓用薬の使用	治験薬服用 24 時間以内に他剤の追加頓用薬を服用した場合、追加頓用薬の使用とした。

(b) 統計解析手法（ト 1.6.6.1.(c)項）

ブリッジング評価における統計解析方法を表イ追-8に示す。両試験を直接比較検討するために、有効性解析対象は試験 017 と同一基準で選択し、有効性主要評価項目（服用 2 時間後の頭痛改善率）についても、試験 017 で用いられた「服用前の頭痛の程度を因子」としたロジスティック回帰分析法により解析することとした。有効性副次評価項目及び安全性評価項目については、統計解析を実施しないこととした。

表イ追-8 評価項目及び統計解析方法（ブリッジング評価報告書）

評価項目	統計解析方法
1) 有効性主要評価項目 ・ 服用 2 時間後の頭痛改善率	a) 用量をカテゴリー変数とする統計解析 服用群をカテゴリー変数、服用前の頭痛の程度を共変量として、ロジスティック回帰分析にあてはめる。有意水準は 0.05 とする。 b) 用量を連続変数とする統計解析 服用群を連続変数、服用前の頭痛の程度を共変量として、ロジスティック回帰分析にあてはめる。有意水準は 0.05 とする。
2) 有効性副次評価項目 ・ 服用 0.5、1、4 時間後の頭痛改善率 ・ 完全頭痛改善効果 ・ 服用 0.5、1、4 時間後の随伴症状（悪心、光過敏、音過敏）の発現 ・ 頭痛再発（服用 2 及び 4 時間後の改善例）	改善率、発現率等を示すが、統計解析は実施せず。
3) 安全性評価項目 ・ 有害事象発現率	有害事象発現率を示すが、統計解析は実施せず。

(c) ブリッジング評価結果

(i) 有効性（ト 1.6.6.2.(c)項）

① 有効性主要評価項目（服用 2 時間後の頭痛改善率）

主要有効性評価項目である服用 2 時間後の頭痛改善率を表イ追-9に示した。両試験とも頭痛改善率は、用量依存的に増加した。

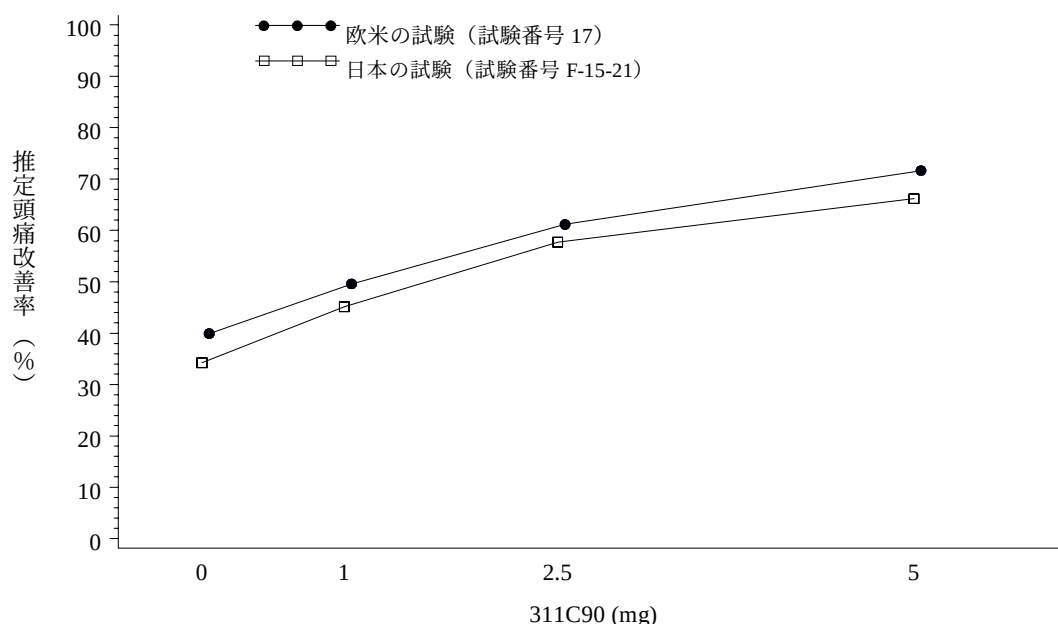
表イ追-9 服用 2 時間後の頭痛改善率（ブリッジング評価報告書）

	頭痛改善率（改善例数/症例数）			
	プラセボ群	1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群
日本第Ⅱ相用量反応試験 ^{ト-8}	32% (17/53)	49% (19/39)	55% (30/55)	66% (29/44)
欧米第Ⅱ相用量反応試験 ^{ト-7}	34% (41/121)	53% (66/125)	65% (169/260)	67% (163/245)

服用前の頭痛の程度は、頭痛改善の予後因子とされている²⁸。ロジスティック回帰分析によって求めたパラメータ推定値（ト 1.6.6.2.(c)項 表ト-77）から、試験 F-15-21 及び試験 017 は共に服用前の頭痛の程度による影響が認められた。そこで、服用前の頭痛の程度に対して調整した服用 2 時間後の頭痛改善率を求め、表イ追-10に示す。また、用量反応曲線を図イ追-2に示す。

**表イ追-10 ロジスティック回帰分析から推定された服用 2 時間後の頭痛改善率
－二次係数に対する解析（ブリッジング評価報告書）**

	服用前の頭痛の程度	推定頭痛改善率			
		プラセボ 群	1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群
日本第Ⅱ相 用量反応試験 ^{ト-8}	重度	23.4%	32.8%	44.9%	54.0%
	中等度	37.0%	48.3%	60.9%	69.2%
	計（重度＋中等度）	34.3%	45.2%	57.7%	66.2%
欧米第Ⅱ相 用量反応試験 ^{ト-7}	重度	23.1%	31.1%	42.4%	54.6%
	中等度	44.1%	54.2%	65.9%	75.9%
	計（重度＋中等度）	39.9%	46.9%	61.2%	71.7%



**図イ追-2 服用 2 時間後の推定頭痛改善率（服用前の頭痛の程度に対して調整済）
（ブリッジング評価報告書）**

ロジスティック回帰分析及び服用前の頭痛の程度を調整した推定頭痛改善率から、日本及び欧米の両試験において本剤 1 mg に比較して、2.5 mg 及び 5 mg の方が優れた頭痛改善効果を示すことが確認された。このことは、中等度あるいは重度の片頭痛発作に対しても同様であった。

服用前の頭痛の程度に対して調整した場合の両試験の推定頭痛改善率から求めた用量反応曲線は極めて類似していた。

② 有効性副次評価項目

「服用 0.5、1 及び 4 時間後の頭痛改善率」、「完全頭痛改善効果」、「随伴症状」、「頭痛の再発」について、両試験とも用量依存的に増加または減少する類似の傾向を示した。

(ii)安全性 (ト 1.6.6.2.(d)項)

欧米実施の試験（試験 017）では、治験薬の初回服用後、頭痛が持続あるいは再発した患者で初回服用の 4～24 時間後に追加服用が可能とされた。従って、日本実施の試験（試験 F-15-21）

との有害事象を比較する上で、追加服用の影響がない初回服用後 4 時間以内の有害事象に関し集計し、いずれかの服用群で 5%以上発現した有害事象を表イ追-11に示す。

有害事象の発現率は、両試験とも用量依存的に増加したが、本剤の 3 用量（1 mg、2.5 mg、5 mg）の忍容性は全て良好であった。同一用量における有害事象の発現率は、日本の試験（試験 F-15-21）のほうが欧米の試験（試験 017）よりも低かった。

両試験で発現頻度が 5%以上の有害事象は、既に欧米の臨床試験で報告されたものであり、ほとんどが一過性で治療・処置の必要はなく、自然消失する軽度又は中等度のものであった。両試験において、全有害事象を検討したが、重篤な有害事象は認められず、日本人特有に発現した有害事象もなかった。

以上のことから、試験 F-15-21 と試験 017 での有害事象の種類及び程度に差はないと考えられ、本剤の安全性プロファイルは両試験で類似していると判断した。

表イ追-11 いずれかの用量で 4 時間以内に 5%以上発現した有害事象（ブリッジング評価報告書）

		日本実施－第Ⅱ相用量反応試験				欧米実施－第Ⅱ相用量反応試験			
		プラセボ群	1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2.5 mg 群	5 mg 群
安全性評価例数		60	53	61	57	138	141	298	278
有害事象発現例数		8	7	17	24	29	43	116	142
有害事象発現率 (%)		13	13	28	42	21	30	39	51
全身系・腹部	腹痛	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
全身系障害	頭痛の悪化	1 (2)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)	0 (0)
心・血管	心悸亢進	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	1 (1)	0 (0)	1 (<1)	4 (1)
消化管障害	嘔吐	1 (2)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	4 (3)	1 (1)	2 (1)	6 (2)
	悪心	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	6 (4)	5 (4)	21 (7)	14 (5)
筋・骨格系	無力症	1 (2)	0 (0)	2 (3)	5 (9)	1 (1)	2 (1)	8 (3)	11 (4)
神経障害	異常感覚	0 (0)	1 (2)	1 (2)	4 (7)	0 (0)	6 (4)	18 (6)	26 (9)
中枢・神経系障害	めまい	1 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (3)	4 (3)	4 (3)	20 (7)	34 (12)
	傾眠	1 (2)	0 (0)	2 (3)	3 (5)	4 (3)	7 (5)	18 (6)	19 (7)
末梢・神経	血管拡張 ^{a)}	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	3 (2)	14 (5)	14 (5)

a)：欧米の試験 017 の総括報告書に記載の「熱感」は「血管拡張」に置き換え集計した
()：発現率 (%)

(iii)ブリッジング可能性評価の結論 (ト 1.6.6.3.項)

日本実施の試験 F-15-21 と欧米実施の試験 017 の用量反応及び有効性プロファイルは類似しており、2.5 mg 及び 5 mg の服用により、プラセボ及び 1 mg を有意に優る頭痛改善効果が示された。

安全性プロファイルも両試験で類似しており、重篤な有害事象はなく、ほとんどの有害事象は、一過性で治療・処置の必要がなく自然に消失する軽度又は中等度のものであった。また、日本の試験は、有害事象の発現率においても、欧米の試験と類似した用量反応性を示した。全ての有害事象は、既に臨床試験や臨床使用で報告されたものと一致し、日本人に特有のものはなかった。

以上、日本の用量反応試験（試験 F-15-21）の結果と欧米の用量反応試験（試験 017）の結果は、用量反応、有効性及び安全性が類似しており、これらをブリッジングすることが可能であると判断した。

追 4. 完全臨床データパッケージ

以上の評価の結果、本申請時においては、欧米実施の臨床データを本邦に外挿することが可能と判断した。

この判断に従い、311C90 錠の評価に必須な本邦実施の臨床試験、並びに欧米実施の全臨床試験資料からの選択資料及び安全性蓄積情報を本邦に外挿し、これらを合わせて本邦における完全臨床データパッケージとして提出した。これらの臨床データにより、本申請における効能・効果（前兆を伴う片頭痛又は前兆を伴わない片頭痛の急性期治療）及び用法・用量（通常臨床推奨用量 2.5 mg－頭痛発現時）について、311C90 錠の有効性・安全性の評価を十分に行うことができると考える。

引用文献

- 1: International Headache Society: Cephalalgia, 8, Suppl 7, 9, 12-17, 19-73, 75-92 (1988)
- 2: International Headache Society: Cephalalgia, 11, 1-12 (1991)
- 3: 島田ら: ファルマシア, 35, 797-801 (1999)
- 4: 島田: 中毒研究, 12, 377-382 (1999)
- 5: 高橋ら: 肝胆膵, 40, 807-813 (2000)
- 6: 横井: 薬物動態, 12, 387-392, 1997
- 7: 有吉ら: 医学のあゆみ, 6, 19-23 (1999)
- 8: Ou-Yang, et al: Br J Clin Pharmacol, 49, 145-151 (2000)
- 9: Huang, et al: Drug Metabolism and Disposition, 27, 98-101 (1999)
- 10: 澤田ら: 治療学, 33, 87-92 (1999)
- 11: Bartoli, et al: Ther Drug Monit, 18, 586-591 (1996)
- 12: Diener H: Eur Neurol, 34, suppl 2, 18-25 (1991)
- 13: 下村: 頭痛の疫学 診断と治療, 86, 824-828 (1998)
- 14: ロビンス: 頭痛の薬物治療指針, 7 (1995)
- 15: Rasmussen, et al: The Headaches second edition, 227-233 (2000)
- 16: Gobel H, et al: Headache classification and epidemiology, 4, 267-272 (1994)
- 17: Stewart W, et al: Cephalalgia, 13, 41-46 (1993)
- 18: Lipton R, et al: Arch Intern Med, 152, 1273-1278 (1992)
- 19: Celentano D, et al: Headache, 32, 223-228 (1992)
- 20: Laughery, et al: Cephalalgia, 19, 328-329 (1999)
- 21: Sakai F, et al: Cephalalgia, 17, 15-22 (1997)
- 22: Sexena P, et al: The Headaches Second edition, 411-438 (2000)
- 23: ピートフォールド: 頭痛 第10章, 117-127 (1988)
- 24: 間中: 医薬ジャーナル, 36, 106-110 (2000)
- 25: Campbell M, et al: Clin Pharmacol Ther, 42, 157-165 (1987)
- 26: Schrenk D, et al: Eur J Clin Pharmacol, 53, 361-367 (1998)
- 27: Chung W, et al: Clin Pharmacol Ther, 67, 258-266 (2000)
- 28: FDA: Statistical Review and Evaluation. NDA 20-768; Section 7 (1997)