

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1 . 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	3
1) 国内における開発の経緯	3
2) 外国における開発の経緯	5
(3) 外国臨床試験成績の外挿可能性の評価	11
(4) 臨床試験成績における有効性及び安全性について	12
(5) 臨床データパッケージについて	14
2 . 特徴及び有用性	19
(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	19
(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	19
3 . 特許状況	21
(1) インドール誘導体	21
(2) 抗片頭痛インドール誘導体塩類	21
4 . 外国における使用状況	21
5 . 一般的名称	24
(1) J A N	24
(2) I N N	24
6 . 販 売 名	24
7 . 同種同効品一覧表	24

イ . 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等 添付資料

1 . 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

片頭痛は最も一般的な頭痛疾患の一つで、その発作は突発性であり、また発作を繰り返す反復性の疾患である。国内における片頭痛の有病率は8.4%であり、男女別では男性3.6%，女性13.0%と報告されている^{注1)}。また、片頭痛の分類及びその診断基準は日本及び外国ともに国際頭痛学会のガイドライン^{注2)}が広く用いられている。

片頭痛における頭痛の特徴は、痛みは通常片側性、性質は拍動性、痛みの程度は中等度又は重度であり、歩行などの日常的な活動により悪化するものとされている。頭痛の持続時間は成人で4～72時間、15歳未満では成人より短く2～48時間と報告されている^{注3)}。片頭痛の発作中は嘔気、嘔吐、光過敏及び音過敏を伴うこともあるため、日常生活に障害が生じることが多い。片頭痛は発作の間歇期には全く臨床症状が認められないことから、予後の良好な慢性疾患と位置付けられているが、片頭痛の発作は患者及びその家族のQOL (Quality of Life) の低下の原因となるだけでなく、人によっては日常的な活動が全くできないほどの耐えがたい強い痛みを有する疾患である。

日本における片頭痛発作の急性期治療として経口剤では、非ステロイド系抗炎症薬(イブプロフェンなど)及び麦角誘導体(エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミンなど)が使用されている。しかし、非ステロイド系抗炎症薬は鎮痛作用は期待できるもののその効果は弱く、消化器症状、喘息発作の誘発、血小板機能障害及び腎障害等の副作用の発現が問題となっている。血管収縮作用を有する麦角誘導体は、セロトニン受容体(5-HT)への選択性が低く、嘔気や嘔吐、四肢のしびれ及び痙攣などの副作用が発現すること、生物学的利用率が低いこと、また過量投与による片頭痛の誘発などの問題を有する^{注4～6)}。欧米では、片頭痛に対して頭蓋血管の収縮に関する5-HT₁受容体作動薬であるスマトリプタン、ゾルミトリプタンなどが広く使用されている。しかし、スマトリプタンは生物学的利用率が低いこと、有効性について明確な用量反応が示されていないこと、薬効発現が遅いこと、再発率が高いことなどの問題^{注7)}を有している。ゾルミトリプタンはスマトリプタンより生物学的利用率は高いが、スマトリプタンと同程度の効果であると考えられている^{注8)}。そこで、片頭痛治療に対しより高い有効性と安全性を有する新たな5-HT₁受容体作動薬が求められている。

臭化水素酸エレトリプタンは、ファイザー社中央研究所(英国)にて新規に合成されたインド-ル誘導体である。エレトリプタンは、頭蓋血管の収縮・拡張に関する5-HT受容体のサブタイプである5-HT_{1B}、5-HT_{1D}及び5-HT_{1F}受容体^{注9)}に対し高い親和性と選択性を示し、それらの受容体に結合して作動

注1) Sakai F., Igarashi H.(1997): Prevalence of migraine in Japan - a nationwide survey-. *Cephalgia*, **17**, 15-22.

注2) Headache Classification Committee of the International Headache Society.(1988): Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* , **8(Suppl 7)**:19-28, 75-78.

注3) Saper J.R.(1997): Diagnosis and symptomatic treatment of migraine. *Headache*. **37(suppl.1)**, S1-S14.

注4) 佐藤宏, 荒木淑郎(1986) :頭痛, 医学と薬学. **16**, 1169-1174.

注5) 岩田淳, 作田学(1996) :片頭痛の治療の進歩, 神経内科. **45**, 107-114.

注6) 赫彰郎, 手塚博幸(1993) :片頭痛, 群発頭痛, 日内会誌. **82**, 41-49.

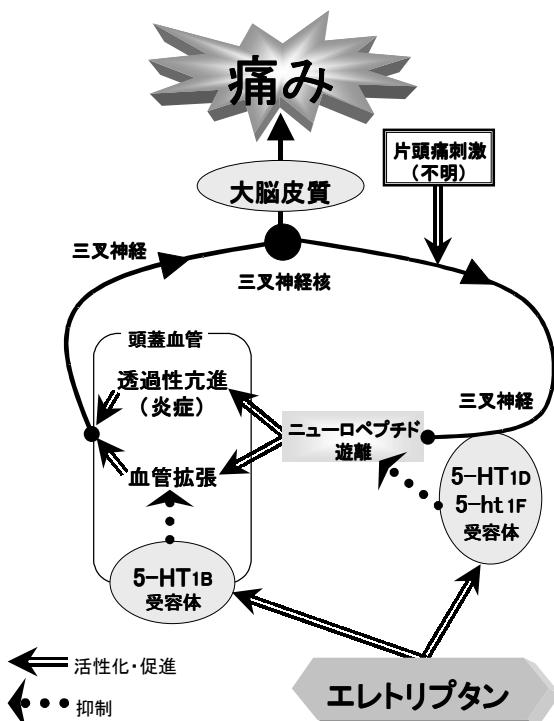
注7) Perry C.M., Markham A.(1998): Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. *Drugs*, **55(6)**;889-922.

注8) Spencer C.M., Gunasekara N.S., Hills C.(1999): Zolmitriptan; a review of its use in migraine. *Drugs*, **58(2)**:347-374.

注9) 概要中の5-HT受容体の表記は, Nomenclature Committee of the International Union of Pharmacology (NC-IUPHAR)で合意された命名法に従った (Alexander, S.P.H. and Peters, J.A. eds(2000):TiPS Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement (Vol.11), Elsevier.). この命名法では、クローニングはされているが、組織等での発現が直接的に証明されていない受容体は小文字で記載されている。

薬として作用することにより、片頭痛発作時に発現していると考えられている頭蓋血管の拡張及び血管周囲の炎症を抑制し、効果を発揮する。

片頭痛の発現機序及び病態生理は未だ十分には解明されていないが、片頭痛の発現機序として現在広く受け入れられている三叉神経血管説^{注)}によると、実体不明の何らかの刺激により三叉神経が活性化され、刺激興奮が逆行性に伝導し、頭蓋血管周囲に存在する三叉神経からニューロペプチドが遊離される。遊離したニューロペプチドは、頭蓋血管を拡張させ、血管周囲に炎症を惹起する。次に、これらの反応が刺激となり三叉神経を興奮させ、それが順行性に中枢に伝導されると、片頭痛性の嘔気、嘔吐及び痛みが発現する(図イ-1)。



図イ-1 片頭痛の発現機序とエレトリプタンの作用部位

エレトリプタンは、頭蓋血管への高い選択性を有する化合物を目標として創薬された。非臨床試験における検討の結果、エレトリプタンはヒトの摘出中硬膜動脈及びイヌの摘出脳底動脈を、それぞれの種の摘出冠動脈と比較して81倍及び3倍選択的に収縮させた。このヒトの脳動脈に対する作用の選択性は、スマトリプタンと比較して約4倍高かった。また、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量は、エレトリプタンの静脈内投与により用量依存的に減少した。しかし、頸動脈血流量を減少させる用量では、冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に影響を及ぼさなかった。一方、スマトリプタンは、頸動脈血流量を減少させる用量で、大腿動脈血流量を減少させた。

以上のことから、エレトリプタンは、頭蓋血管に対し選択的に作用し、冠動脈や他の末梢血管床にほとんど影響を及ぼさず、片頭痛発作に対し有効かつ安全な新規の治療薬になりうると考えられた。

注) Moskowitz M.A (1992): Nuerogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergo alkaloid in migraine. *Trends Pharmacol Sci.* **13**, 307-311.

(2) 開発の経緯

エレトリプタンの臨床試験は、他の5-HT₁受容体作動薬と同様に、日常臨床の場で最も頻繁にみられる片頭痛である前兆を伴う又は前兆を伴わない片頭痛（以下、片頭痛とする）を対象とし、外国において先行して実施された。国内における臨床試験は、外国臨床試験成績を日本人に外挿することを考慮し、外国第Ⅰ相試験終了後の年月に第Ⅱ相単回経口投与試験が開始された。

引き続いて国内第Ⅱ相用量反応試験をブリッジング試験として位置付け、外国の第Ⅲ相用量反応試験（治験160-314）の治験デザイン及び外国臨床試験成績（治験160-314, 102, 305）に基づいて計画し、年月から開始された。なお、年月に治験相談を行い、本治験デザインがブリッジング試験として妥当であることを確認した。

外国では臨床試験を終了し、英国において1998年9月、米国においては1998年10月に、本薬1回用量20mg, 40mg及び80mgにて承認申請を行った（「外国における使用状況」の項、概要21頁）。

また、国内用量反応試験（治験160-901）の年の年月には、外国臨床試験成績の外挿可能性を評価するための解析計画について治験相談を行った。その際、医薬品機構より、

ことが提案された。

国内用量反応試験終了後、国内用量反応試験（治験160-901）と欧州の用量反応試験（治験160-314）及び米国の臨床試験（治験160-102）の成績を評価した結果、外国臨床試験成績の日本人への外挿が可能であると考えられた。また、年月に治験相談を行い、外国臨床試験成績を日本人に外挿することが可能であること、並びに国内及び外国臨床試験成績をもって国内の承認申請に必要とされる臨床データパッケージが構成できることを確認した。

なお、国内における用法・用量は、外国臨床試験成績を日本人に外挿し、国内臨床試験成績と併せて総合的に検討した結果、本薬の1日の総投与量は40mgまでが日本人の患者に有用であると考え、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）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、成人にはエレトリプタンとして1回20mg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、20mg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40mgを経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。

以下に、「国内における開発の経緯」及び「外国における開発の経緯」を記載した。

1) 国内における開発の経緯

国内の第Ⅰ相試験は、外国で第Ⅰ相試験が終了した後に開始された。

第Ⅰ相試験

単回投与試験

非臨床試験の成績及び外国における第Ⅰ相単回経口投与試験で本薬120mgまでの安全性に問題がないことが確認されていたため、年月～年月に、健常成人男子を対象として20mg、

40mg, 80mg及び120mgの用量による単回経口投与試験（治験 160-701）を実施した。その結果、本薬120mgまでの安全性に問題はないことが確認された。また、反復投与における本薬の血漿中濃度の上昇を考慮し、年月～月に160mgによる単回経口投与試験（治験 160-701A）を実施した。その結果、160mgの安全性に問題はないことが確認された。経口投与後のC_{max}及びAUCは本薬の投与量の増加に応じてほぼ線形に増加したが、いずれも外国人における成績より低かった。

食事による影響を検討する試験

年月～月に、健常成人男子を対象として本薬の血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討する試験を本薬80mgの用量にて実施した（治験 160-702）。その結果、外国人における成績と同様に、食後投与では空腹時投与に比べ曝露量（C_{max}及びAUC）は約30%増加したが、空腹時及び食後投与ともに安全性に問題はないことが確認された。

反復投与試験

年月～月に、健常成人男子を対象として本薬40mgを1日3回及び80mgを1日2回7日間反復投与する試験を実施した（治験 160-703）。その結果、いずれの投与群においても、7日間反復投与することにより曝露量（C_{max}及びAUC）は、単回投与時の結果から予測された値をやや上回ったが、安全性に問題はないことが確認された。なお、いずれの投与群においても投与2日目には定常状態に達すると考えられた。

絶対生物学的利用率及び唾液中濃度と血漿中濃度の関係を検討する試験

国内における第I相単回経口投与試験及び食事の影響を検討する試験が終了した後、外国における第I相単回経口投与試験の薬物動態と比較（メタ・アナリシス）した結果、日本人の曝露量（C_{max}及びAUC）は外国人と比較して約35%低いことが示された。この曝露量の違いの要因を検討するため、年月～月に、健常成人男子を対象として、80mg経口投与及び6mg静脈内投与を行い、本薬の絶対生物学的利用率を求めた（治験 A1601026）。その結果、本薬経口投与时における日本人の絶対生物学的利用率は36%であり、外国人の第I相試験（治験 160-227）

でみられた47%に比べ低く、また日本人における本薬経口投与时の曝露量は外国人に比べて低いことが確認された。しかし、日本人と外国人の静脈内投与时における薬物動態は類似していた。また、本薬経口投与时の唾液中濃度と血漿中濃度の関係を検討したところ、血漿中濃度と唾液中濃度の推移は類似しており、唾液中濃度を血漿中濃度の指標とすることが可能であると考えられた【日本人と外国人の唾液中濃度の比較については、「外国臨床試験成績の外挿可能性の評価」（概要11頁）に記述した】。

第 相用量反応試験（ブリッジング試験）

国内における第 相用量反応試験（治験 160-901）は、外国臨床試験成績の日本人への外挿可能性を評価するためのブリッジング試験として、外国の第 相用量反応試験（治験 160-314）の治験デザイン及び外国臨床試験成績（治験 160-314, 102, 305）に基づいて計画・実施した。年月の治験相談において治験デザインがブリッジング試験として妥当であることを確認した。同治験相談において、

しかし、日本人での曝露量の低下が、片頭痛の改善に対して影響を与える可能性は低いと考え、最高用量を外国と同じ80mgとした。

年月～年月に、321例（服薬例）の片頭痛患者の1回の発作を対象として、本薬20mg、40mg、80mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-901）。また、本薬の唾液中濃度を測定し、片頭痛患者における薬物動態を検討した。

その結果、主要評価項目である服用2時間後の頭痛の改善率で統計的に有意な用量反応が認められ、さらに本薬のいずれの用量においてもプラセボに比較して統計的に有意な改善が認められた。また、副次的評価項目である初回服用後24時間以内の頭痛の再発率は、本薬のいずれの用量においてもプラセボに比較して低かった。

本薬の因果関係が否定されない有害事象の発現率は用量に依存して増加した。主な有害事象は、無力症、倦怠感、嘔気、嘔吐及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。

また、本治験及び外国臨床試験で得られた本薬の唾液中濃度を比較したところ、日本人は外国人に比べ約13%低かった。

以上の結果から、本薬20mg、40mg及び80mgは、片頭痛発作に対して有効かつ安全な薬剤であることが示された。

2) 外国における開発の経緯^{注)}

第 1相試験

年月～月に、健常成人を対象として本薬1.5mg、5mg、7.5mg、15mg、20mg及び30mgの用量による単回経口投与試験を実施した（治験 160-202）。その結果、30mgまでの安全性に問題はないことが確認された。また、健常成人を対象に、本薬の血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討する試験を、本薬20mg（治験 160-203：年月～月）及び80mg（治験 160-225：年月～月）にて実施した。その結果、食後投与では空腹時に比べ曝露量（Cmax及びAUC）が約20%増加した。年月～月に、健常成人を対象として20mgを1日3回7日間による反復投与試験を実施した（治験 160-205）。その結果、血漿中濃度は反復投与4日目に定常状態に達すること及び反復投与による安全性に問題がないことが確認された。なお、本薬30mgまでの用量で実施した第1相試験（治験 160-302）の結果、さらに高用量での検討が必要と考えられたため、片頭痛患者における40mg、80mgでの検討に先立ち、年月～月に、健常成人を対象として120mgまでの用量による単回経口投与試験を実施した（英國：治験 160-208、米国：治験 160-001）。その結果、120mgまでの安全性に問題はないことが確認された。

第 2相試験

第2相試験での成績を踏まえ、歐州及び米国にて第2相試験を実施した。

プラセボを対象とした二重盲検比較試験

年月～年月に、365例（服薬例）の片頭痛患者の1回の発作を対象として、本薬

注）第1/2相試験では、各試験毎の目的に応じ治験薬服用の対象とする発作の回数が異なる。治験薬服用の対象となる初めての発作を「1回目発作」、2度目、3度目の治験薬服用の対象となる発作をそれぞれ「2回目発作」、「3回目発作」と記載し、各発作に対して初めての治験薬の服用を「初回服用」と記載し、初回服用後に頭痛の改善が認められなかった患者（無効例）及び初回服用後に一旦頭痛の改善が認められたものの初回服用後24時間以内に頭痛が再発した患者（再発例）において、同一発作内で2度目の治験薬の服用を「追加服用」と記載した。

5 mg , 20mg , 30mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-302）。その結果，主要評価項目である初回服用 2 時間後の頭痛の改善率は，5 mg , 20mg , 30mg及びプラセボでそれぞれ38% , 46% , 47%及び34%であり，統計的に有意な用量反応が認められ，かつ本薬の安全性に問題はないことが確認された。また，本治験成績から，さらに高用量でも，より高い有効性と十分な安全性が期待された。

片頭痛患者における薬物動態

年 月～ 年 月に，35例（服薬例）の片頭痛患者を対象として，発作時及び発作間歇期における本薬30mg投与時の薬物動態を検討した（治験 160-101）。その結果，スマトリプタンにおける報告^{注)}と同様に，発作時の曝露量（C_{max}及びAUC）は発作間歇期に比べて約30%低く，発作時には吸収能が低下していることが確認された。

用量反応試験

年 月～ 年 月に，692例（服薬例）の片頭痛患者の1回の発作を対象として，本薬20mg , 40mg , 80mg , プラセボ及びスマトリプタン100mgの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-314）。その結果，主要評価項目である初回服用 2 時間後の頭痛の改善率では，統計的に有意な用量反応が認められ，頭痛の改善率は本薬のいずれの用量においてもプラセボと比較して統計的に有意に高かった。また，本薬80mgにおける初回服用 2 時間後の頭痛の改善率は，スマトリプタン100mgに比較して統計的に有意に高かった。

本薬20mg及び40mgにおける因果関係が否定されない有害事象の発現率は，80mgに比較して低く，80mgの発現率はスマトリプタン100mgよりも高かった。主な有害事象は，本薬及びスマトリプタンとともに無力症，嘔気，めまい，異常感覚及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，処置を必要とすることなく消失し，一過性のものであった。

以上の結果から，本薬の推奨用量は片頭痛に対する十分な有効性及び安全性が確認された40mg及び80mgと考えられた。

第 相試験

第 相試験での成績を踏まえ，欧州及び米国にて第 相試験を実施した。

プラセボを対照とした二重盲検比較試験

米国（治験 160-102）： 年 月～ 年 月）及び欧州（治験 160-305）：

年 月～ 年 月）において，それぞれ1190例，1153例（服薬例）の片頭痛患者の3回の発作を対象として，本薬20mg（米国のみ），40mg , 80mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した。その結果，3用量を用いている米国の臨床試験において頭痛の改善率で統計的に有意な用量反応が認められた。また，両治験ともに，主要評価項目である初回服用 2 時間後の頭痛の改善率は，すべての用量においてプラセボと比較して統計的に有意に高かった。3回の発作に対して治験薬を服用した患者において，頭痛の改善を2回以上又は3回とも認めた患者の割合から，複数回の発作に対する効果の再現性を検討したところ，本薬のいずれの用量ともその割合は大きく，複数回発作に対して本薬の一貫した効果が認められた。副次的評価項目である初回服用24時間以内の頭痛の再発率は，本薬のいずれの用量（欧州での40mgを除く）においてもプラセボに比較して統計的に有意に低かった。

注) Cutler NR et al.(1991): Oral sumatriptan pharmacokinetics in the migraineous state., *Cephalgia*, 11(S11), 222-223.

因果関係が否定されない有害事象の発現率は用量に依存して増加した。この傾向は3回の発作を通して同様であった。服用回数や発作回数に関わらず認められた主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。

以上の結果から、本薬は、片頭痛発作に対して有効かつ安全な薬剤であることが示された。

スマトリプタンを対照とした二重盲検比較試験

本薬と同じ5-HT₁受容体作動薬であり、欧洲及び米国で既に承認されていたスマトリプタンを対照とした臨床試験を実施した。

欧洲（治験 160-318 : 年 月～ 年 月）及び米国（治験 160-104 : 年 月～ 年 月）において、それぞれ774例、818例（服薬例）の片頭痛患者の3回の発作を対象として、本薬40mg、80mg、スマトリプタン2用量（欧洲：50mg及び100mg、米国：25mg及び50mg^{注1)}）及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である初回服用1時間後の頭痛の改善率は、欧洲の治験では、本薬40mg及び80mgはプラセボに比較して、80mgはスマトリプタン50mgに比較して統計的に有意に高かった。米国の治験でも、80mgは、スマトリプタン25mg及びプラセボに比較して統計的に有意に高く、服用早期から頭痛の改善が認められた。また、服用2時間後の頭痛の改善率は、両治験とも40mg及び80mgはプラセボに比較して統計的に有意に高く、80mgはスマトリプタンの2用量に比較して統計的に有意に高かった。また、欧洲の治験では、40mgもスマトリプタン2用量（50mg及び100mg）に比較して統計的に有意に高かった。

3回の発作に対して治験薬を服用した患者において、頭痛の改善を認めた2回以上又は3回とも患者の割合から、複数回の発作に対する効果の再現性を検討したところ、本薬のいずれの用量ともその割合は、プラセボ及びスマトリプタンより大きかった。複数回発作に対する本薬の一貫した効果はスマトリプタンより優れることが認められた。

1回目発作における因果関係が否定されない有害事象の発現率は、いずれの治験においても他の投与群に比較して本薬80mgで高く、本薬の用量に依存して増加した。この傾向は3回の発作を通して同様であった。服用回数や発作回数に関わらず認められた主な有害事象は、本薬及びスマトリプタンとともに無力症、嘔気、めまい及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。なお、有害事象の発現率は本薬80mgで高かったが、患者の満足度において本薬40mg及び80mgはスマトリプタン2用量及びプラセボに比較して高かった。

以上の結果より、本薬40mg及び80mgはスマトリプタンと比較して優れた効果を有することが示された。

カフェルゴット[®]注2)を対照とした二重盲検比較試験

片頭痛治療薬として臨床で広く使用されているエルゴタミン製剤のカフェルゴット[®]を対照とした臨床試験を実施した。

年 月～ 年 月に、733例（服薬例）の片頭痛患者の1回の発作を対象として、本薬40mg、80mg、カフェルゴット[®]及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-307）。その

注1) スマトリプタンの承認推奨用量は、英国で50mg及び100mg、米国で25mg、50mg及び100mg(ただし、初期用量としての100mgは50mgより十分に有効という証拠はない)である。そのため、欧洲の治験ではスマトリプタン50mg及び100mg、米国の治験ではスマトリプタン25mg及び50mgを使用した。

注2) カフェルゴット[®]の承認用量は、日本及び英国ともに1又は2錠（1錠あたり酒石酸エルゴタミン1mg及びカフェイン100mgを含有）である。本治験ではカフェルゴット[®]2錠を使用した。

結果、主要評価項目である服用2時間後の頭痛の改善率は、本薬40mg及び80mgとともに、カフェルゴット[®]及びプラセボに比較して統計的に有意に高かった。また、服用1時間後における頭痛の改善率についても同様に、本薬40mg及び80mgは、カフェルゴット[®]及びプラセボに比較して高く、服用早期から頭痛の改善が認められた。

因果関係が否定されない有害事象の発現率は、本薬80mgで高く、本薬40mgとカフェルゴット[®]は同程度であった。主な有害事象は、無力症、嘔気及びめまいであり、カフェルゴット[®]においても共通していた。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。

以上の結果より、片頭痛発作に対し本薬40mg及び80mgはカフェルゴット[®]より優れた効果を有することが示された。

漸増投与による二重盲検比較試験

年月～年月に、1回目の片頭痛発作に対して本薬40mgを服用し、その後2時間以内に頭痛の消失が認められなかつた304例（服薬例）の患者を対象として、2回目発作に対する本薬40mg及び80mgの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-103）。その結果、主要評価項目である2回目発作における初回服用2時間後の頭痛の消失率は、80mgは40mgに比較して高かった。

2回目発作に対して初回服用のみ行った患者での因果関係が否定されない有害事象の発現率は、40mgと80mgで同程度であり、主な有害事象は、口内乾燥、嘔気、めまい及び傾眠であった。また、有害事象のほとんどは軽度又は中等度で、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。

以上の結果から、本薬40mgを服用後2時間以内に頭痛の消失が認められなかつた患者において、2回目発作に対して80mgに增量することにより、有害事象の発現率を増加させることなく、片頭痛の改善効果が認められた。

片頭痛発作の予防効果を検討した試験

年月～年月に、87例（服薬例）の片頭痛患者を対象として、前兆期に服用した際の片頭痛発作の予防効果を検討する本薬80mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-306）。その結果、片頭痛発作に対する予防効果は認められなかつたが、前兆期に本薬を服用した際の安全性に問題はないことが確認された。

小児（12～17歳）の片頭痛患者を対象とした二重盲検比較試験

年月～年月に、274例（服薬例）の小児（12～17歳）の片頭痛患者の1回の発作を対象とした40mg及びプラセボの二重盲検比較試験を実施した（治験 160-105）。その結果、小児の片頭痛患者における有効性は示されなかつたが、安全性に問題はないことが確認された。

長期投与試験

欧州（治験 160-317）：年月～年月）及び米国（治験 160-108）：

年月～年月）において、それぞれ792例、1123例（服薬例）の片頭痛患者を対象とした長期投与試験〔最初の3回の発作に対して本薬40mgを服用し、続く3回の発作に対しては患者毎に40mg又は80mgに用量を設定（用量設定期間）した後、用量固定期間として最長12ヵ月間〕を実施した。その結果、用量設定期間に40mgから80mgへ增量した患者では、40mg服用時に比較して

80mg服用時の頭痛の改善率は高く、增量による効果が認められた。また、最長12ヵ月の長期投与においても、本薬の一貫した頭痛の改善が認められた。

因果関係が否定されない有害事象の発現率は、本薬40mgを継続した患者に比べ40mgから80mgに増量した患者でわずかに増加したが、40mg、80mgのいずれにおいても長期投与による有害事象の増加は認められず、各発作毎における有害事象の発現率は、治験期間を通して一定していた。主な有害事象はいずれもトリプタン系薬剤服用後に認められるもの、あるいは片頭痛に随伴して認められる症状であり、長期投与による新たな有害事象の発現傾向はなかった。また、有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであった。

以上の結果から、40mgで十分な効果が得られなかつた場合でも80mgに増量することによって、片頭痛発作に対する増量効果が認められた。また、40mg及び80mgの長期投与において、各回の片頭痛発作に対し一貫した有効性が認められ、有害事象の増加もないことから安全性に問題ないことが示された。

欧州において、年月～年月に、425例（服薬例）の片頭痛患者を対象として本薬20mg又は60mg（治験実施計画書を改訂後40mg又は80mg）及びスマトリプタン100mgの二重盲検法による最長18ヵ月間の長期投与試験を実施した（治験 160-316）。本薬のいずれの用量においても因果関係が否定されない有害事象の発現率はスマトリプタン100mgより低かった。また、本薬20mg、40mg及び80mgにおける各発作毎の因果関係が否定されない有害事象の発現率はスマトリプタンより低く、60mgでは同程度であった。主な有害事象は無力症及び嘔気などトリプタン系薬剤服用後に認められるものであり、スマトリプタンを含む各群間で同様であった。有害事象のほとんどは、軽度又は中等度であり、処置を必要とすることなく消失し、一過性のものであり、長期投与においても安全性に問題は認められなかつた。

20mgから40mgへの増量による有効性及び安全性

本薬を20mgから40mgへ増量した場合の有効性及び安全性を、第相試験（治験 160-102）で20mgを服用し、引き続き行われた長期投与試験（治験 160-108）で40mgを服用した患者において検討した。

その結果、20mgから40mgに増量した患者における頭痛の改善率は、20mg服用時に比較して、40mgに増量することによって高くなつた。一方、因果関係が否定されない有害事象の発現率は、20mg服用時と40mg服用時で同程度であり、重度の有害事象の発現率も高くなることはなかつた。発現した主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい、筋緊張亢進、異常感覚及び傾眠であり、いずれの用量においても同様であった。また、20mg及び40mgを服用した患者のうち、第相試験及び長期投与試験のそれぞれ3回の発作で治験薬を服用した患者において、20mg服用時に頭痛の改善を全く認めなかつた患者、及び1回だけしか認めなかつた患者では、40mgに増量することにより、有害事象の発現頻度の上昇はなく、その程度を悪化させることなく、効果が高くなることが示された。特に、20mg服用時に頭痛の改善を全く認めなかつた患者の約60%は、40mgに増量することにより頭痛の改善が認められている。

以上の結果から、本薬20mgで効果が得られない場合、次の片頭痛発作時に40mgに増量することにより、安全性に問題なく、頭痛の改善が得られることが示された。

追加服用の有効性及び安全性

第 相試験のうち，プラセボ対照試験（2試験：治験 160-102, 305 ），スマトリプタン対照試験（2試験：治験 160-318, 104 ）及びカフェルゴット[®]対照試験（治験 160-307 ）の5つの試験^{注)}において，本薬（20mg, 40mg又は80mg）により再発例（頭痛の改善を認め，24時間以内に頭痛が再発した患者），及び無効例（初回服用後2時間以内に頭痛の改善を認めなかった患者）における本薬の追加服用による有効性を検討した。また，再発例及び無効例における本薬の追加服用の安全性について，プラセボを対照とした9つの外国第 / 相試験（治験 160-314, 102, 305, 318, 104, 307, 103, 302, 105 ）を用いて検討した。

再発例における追加服用の有効性：

370例の再発例における追加服用2時間後の頭痛の改善率において，本薬20mg, 40mg及び80mgのいずれにおいても，プラセボとの間に統計的に有意な差が認められた。このことから，再発例における追加服用は有効であることが確認された。

無効例における追加服用の有効性：

832例の無効例における追加服用2時間後の頭痛の改善率において，本薬20mg, 40mg及び80mgのいずれにおいても，プラセボとの間に統計的に有意な差は認められなかった。このことから，無効例に追加服用しても，効果はプラセボとほぼ同程度であると考えられた。

再発例及び無効例における追加服用の安全性：

本薬20mg, 40mg又は80mgを追加服用した患者における有害事象の発現率は，本薬を初回のみ服用した患者と同程度であり，また新たな有害事象の発現する傾向は認められなかった。主な有害事象は，無力症，嘔気，めまい及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，処置を必要とすることなく消失し，一過性のものであった。このことから，追加服用した場合の安全性に問題ないことが確認された。

臨床薬理試験

特別な集団

年 月～ 年 月に高齢者（治験 160-215 ），腎機能障害者（治験 160-229 ）及び肝機能障害者（治験 160-220 ）を対象に，本薬80mg単回投与時の安全性及び薬物動態を検討した。また，片頭痛患者は思春期から閉経前までの女性に多いとされていることから，

年 月～ 年 月に健常成人女子を対象として，月経周期の薬物動態に及ぼす影響（治験 160-004 ）及び授乳中の女性における本薬の母乳中排泄（治験 160-003 ）を検討した。

高齢者（65歳以上）における消失速度定数は若年者（18～36歳）と比較して統計的に有意に小さかった。高齢者でのエレトリプタンの消失半減期（5.72時間）は若年者（4.35時間）よりも長かったが，他の薬物動態パラメータについては高齢者及び若年者で統計的な有意差はみられなかった。一方，薬力学的検討として血圧の変化を比較したところ，高齢者では若年者に比べ統計的に有意に血圧が上昇したが，本薬の安全性に問題はないことが確認された。

腎機能障害者（軽度，中等度及び重度）においては，血圧への影響が健常者より大きかったが，本薬の安全性に問題は認められなかった。また，重度の腎機能障害者において，T_{max}が健常者の約2倍になったが，他の薬物動態パラメータについては，健常者との間に統計的な有意差は認め

注） 試験の選択基準については，「追加服用の検討」の項（概要615頁）を参照。

られなかった。

肝機能障害者（軽度及び中等度）においては、健常者と比較して、曝露量が統計的に有意に増加したが、血圧に対する影響は臨床的に問題となるものではなかった。

月経周期が本薬の薬物動態に及ぼす影響については、周期の4相（月経期、卵胞期、排卵期及び黄体期）のいずれにおいても影響がないことが確認された。また、安全性に問題は認められなかつた。

投与24時間後までに母乳中に排泄されたエレトリプタンは投与量の0.02%であり、エレトリプタンの母乳中への排泄量は極めて少ないことが確認された。また、安全性に問題は認められなかつた。

薬物相互作用

年 月～ 月に本薬の主要な薬物代謝酵素であるCYP3A4の強力な阻害薬であるエリスロマイシン（治験 160-226 ）及び 年 月～ 月にケトコナゾール経口剤（治験 A1601045 ）との併用投与時の薬物動態を検討した。その結果、これらの薬剤との併用により、エレトリプタンのAUCはそれぞれ約4倍及び約5.9倍、C_{max}は約2倍及び約2.7倍に増加することが認められ、同時に軽度の血圧上昇が認められた。また、 年 月～ 月にCYP3A4の中程度の阻害薬であるベラパミル（治験 A1601058 ）及び 年 月～ 月にフルコナゾール（治験 A1601059 ）との併用投与時の薬物動態を検討した。その結果、これらの薬物との併用により、エレトリプタンのAUCはそれぞれ2.7倍及び2.0倍、C_{max}は2.2倍及び1.36倍に増加したが、臨床的に問題となる血圧への影響は認められず、安全性に問題はなかった。なお、ベラパミル併用によるエレトリプタンの曝露量増加の程度はフルコナゾール併用時に比べ大きかったが、これはベラパミルの代謝物によるCYP3A4活性の低下、及びベラパミルによる肝血流量増加作用によるものと考えられた。

年 月～ 年 月に片頭痛の治療薬として用いられている 遮断薬のプロプラノロール（治験 160-222 ）又はエルゴタミン製剤のカフェルゴット[®]（治験 160-216 ）との併用投与時の薬物動態又は薬力学及び安全性を健常成人において検討した。その結果、プロプラノロールと併用投与した場合、エレトリプタンのAUCは、エレトリプタン単独投与時に比較して33%増加したが、臨床的に問題は認められなかった。また、カフェルゴット[®]と併用した場合は、エレトリプタン単独投与時に比較し、血圧のわずかな相加的上昇が認められたが、臨床的に問題は認められなかった。

(3) 外国臨床試験成績の外挿可能性の評価

外国臨床試験成績の日本人への外挿可能性について、ICH E5 ガイドライン「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の指針」に基づき、国内用量反応試験及び外国臨床試験成績を検討した。

国内用量反応試験の の 年 月に治験相談を行い、外国臨床試験成績の外挿可能性を評価するための解析計画及びブリッジングの対象とする外国臨床試験の選択について確認した。

治験相談の結果を踏まえて、国内及び外国の内因性・外因性要因の比較、薬物動態、有効性及び安全性の面からの類似性を評価した。その結果、以下の根拠から、外国臨床試験成績は日本人に外挿可能であると判断した。

片頭痛の診断基準，有病率，臨床症状及び治療法

国内及び外国臨床試験において，片頭痛の診断に用いた国際頭痛学会の診断基準は日本及び外国で広く受け入れられている。その診断基準を用いた国内及外国における片頭痛の有病率は同程度であった。片頭痛の病態生理及び発現機序は明確に解明されていないが，前駆症状，前兆，頭痛，病状の消失及び病後症状から成ることは，国内及び外国で共通の認識となっている。また，片頭痛に随伴する症状，片頭痛の誘因及び片頭痛発作時に対する治療方法についても同様である。以上のことから，片頭痛の診断基準，有病率，臨床症状及び治療方法は，日本及び外国で同一であると考えられた。

薬物動態

日本人と外国人の健常成人におけるエレトリプタンの薬物動態プロファイル（線形性，食事の影響，分布容積，血漿蛋白結合率，全身クリアランス，血漿中代謝物及び尿中排泄率）は類似していた。しかし，経口投与時における曝露量（C_{max}及びAUC）は，日本人の方が外国人に比べて，記述統計による比較で約30～40%，併合した解析（メタ・アナリシス）で約35%低いことが示された。日本人の絶対生物学的利用率を求めたところ，外国人に比べて約22%低かったが，静脈内投与時における薬物動態は日本人と外国人で類似していることから，経口投与による薬物動態の違いは，吸收又は初回通過代謝によるものと考えられた。

日本人と外国人の片頭痛患者の発作時におけるエレトリプタンの薬物動態を国内用量反応試験（治験 160-901），欧州及び米国の臨床試験（治験 160-318，103）で得られた唾液中濃度で比較したところ，健常成人と同様に，日本人の曝露量は外国人に比べて低く，その差は13%であった。

用量反応，有効性及び安全性の類似性の評価

国内用量反応試験と同一の用量（20mg，40mg，80mg及びプラセボ），ほぼ同一の治験デザイン，同一の評価項目で実施した2つの外国臨床試験（治験No160-314，102）をブリッジング対象試験として，用量反応，有効性及び安全性の類似性を検討した。その結果，国内，欧州及び米国の臨床試験において，治験の対象とした患者集団に大きな違いは認められなかった。また，用量反応及び有効性は，国内，欧州及び米国の臨床試験のいずれにおいても，主要評価項目である初回服用2時間後の頭痛の改善率で，統計的に有意な用量反応が認められた。頭痛の改善率は本薬のいずれの用量においてもプラセボに比較して統計的に有意に高く，国内，欧州及び米国の臨床試験で同程度であった。安全性については，国内用量反応試験の有害事象の発現頻度，程度及び種類は，欧州及び米国の臨床試験と類似していた。同様に，国内用量反応試験のトリプタン系薬剤に特有な有害事象の発現頻度は欧州及び米国の臨床試験と類似していた。また，臨床検査値，血圧，脈拍数及び心電図について，国内，欧州及び米国の臨床試験のいずれにおいても，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上，片頭痛患者に対する用量反応，有効性及び安全性についての類似性が認められたことから，外国臨床試験成績の日本人への外挿が可能であると判断した。

(4) 臨床試験成績における有効性及び安全性について

エレトリプタンの用法・用量（案），効能・効果（案）の設定を行うために用いた評価項目は，国内及び外国の複数の臨床試験成績に基づいている。各試験が複数の評価項目を有していること，また，複数の試験から1つの評価項目が検討されていることなど，その構成が複雑であるため，各臨床試験と評価項目並びに評価方法の関連について整理して表イ-1に示した。

表イ-1 評価項目及び評価方法

評価項目	評価方法
1回目の片頭痛発作に対する有効性及び安全性	1回目の片頭痛発作に対する有効性は、プラセボを対照とした国内用量反応試験及び外国第 / 相試験を用いて検討した。また、外国第 相試験では本薬と同じ5-HT受容体作動薬であるスマトリプタン及び片頭痛治療薬として広く使用されているカフェルゴット [®] を対照薬として有効性を検討している。安全性については、国内及び外国臨床試験を総合的に検討した。この成績は、各臨床試験毎の成績に記載するとともに、「有効性のまとめ」及び「安全性のまとめ」において評価した。
複数回の片頭痛発作に対する有効性及び安全性	複数回発作に対する有効性と安全性については、複数回の片頭痛発作を治験薬服用の対象とした5つの外国第 相試験（治験 160-102, 305, 318, 104, 103 ）及び2つの外国長期投与試験（治験 160-317, 108 ）の成績をもとに、1回の片頭痛発作に対する治験薬服用で確認された有効性及び安全性が、複数回の片頭痛発作に対しても同様に認められるかを検討した。この成績は、各臨床試験毎の成績に記載するとともに、「有効性のまとめ」及び「安全性のまとめ」において評価した。
追加服用に対する有効性及び安全性	無効例及び再発例における追加服用に対する有効性は、5つの外国第 相試験（治験 160-102, 305, 318, 104, 307 ）の成績を併合した成績をもとに検討した。本資料概要中では、当該5試験を選択した理由を含め、追加服用の有効性に関する成績を「追加服用の検討」の項に記載するとともに、「有効性のまとめ」において評価した。 追加服用における安全性は、初回服用のみを行った患者と、初回と追加服用の両方を行った患者を比較検討した。この成績は、各臨床試験毎の成績に記載するとともに、「追加服用の検討」及び「安全性のまとめ」において評価した。
增量に対する有効性及び安全性	20mgから40mgへ增量した場合の有効性及び安全性を、外国の第 相試験（治験 160-102 ）及び長期投与試験（治験 160-108 ）において検討した。また、40mgから80mgへの增量については、第 相試験（治験 160-103 ）及び2つの長期投与試験（治験 160-317, 108 ）において検討した。これらの成績は、臨床試験成績の項に記載するとともに、「有効性のまとめ」及び「安全性のまとめ」において評価した。
特別な集団	外国臨床薬理試験である、特別な集団〔高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、女性（授乳）、女性（月経周期）〕における治験成績については、その成績を各臨床試験毎の成績に記載し評価した。
薬物相互作用	外国臨床薬理試験である、薬物相互作用（エリスロマイシン、ケトコナゾール、ベラパミル、フルコナゾール、プロプラノロール及びカフェルゴット [®] ）における治験成績については、その成績を各臨床試験毎の成績及び「安全性のまとめ（CYP3A4阻害薬との併用における薬物相互作用の成績のみ）」に記載し評価した。

(5) 臨床データパッケージについて

国内で実施されたすべての臨床試験及び欧米での承認申請に使用されているすべての臨床試験を表イ-2に示した。

表中の外国で実施された治験のうち、資料番号を付さずに斜線で示した治験については備考に記載した理由により、日本での承認申請には使用しなかった。それ以外のすべての治験は今回の承認申請に使用することとし、それぞれの使用目的を表中の備考欄に薬物動態（薬）、有効性（有）及び安全性（安）として記載した。また、片頭痛患者を対象とした臨床試験において、有効性の評価に用いなかったものについては、その理由を脚注に示した。

表イ-2において青字で示したすべての国内第I相試験（5試験）、有効性及び安全性の評価ともに使用した国内用量反応試験、外国第 / 相試験（7試験）、長期投与試験（2試験）及び外国で実施されたすべての臨床薬理試験（9試験）については、「ト.臨床試験成績」の項において、各臨床試験毎の成績を記載した。

なお、表イ-2に示した国内及び外国臨床試験成績を用いて、国内の承認申請に必要とされる臨床データパッケージが構成できることを 年月の治験相談 で確認している。また、治験相談 後に、ベラパミル、フルコナゾールとの薬物相互作用試験成績が新たな知見として得られたので、これらの成績も臨床データパッケージに加えている。

1) 第I相試験及び臨床薬理試験

第I相試験及び臨床薬理試験としては、国内で実施したすべての第I相試験、外国で実施したすべての特別な集団及び薬物相互作用の試験を薬物動態、薬力学及び安全性の評価に用いた。また、その他の外国第I相試験については、薬物動態及び安全性の評価に使用した。

外国の特別な集団は、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者を対象とした。また、片頭痛患者は女性に多いことから、女性を対象とした試験として、月経周期が薬物動態に与える影響及び母乳中排泄の検討試験を行った。

外国の薬物相互作用は、本薬の主要な薬物代謝酵素であるCYP3A4の強力な阻害薬であるエリスロマイシン及びケトコナゾール、CYP3A4の中程度の阻害薬であるベラパミル及びフルコナゾール、片頭痛の治療薬として用いられている遮断薬のプロプラノロール及びエルゴタミン製剤のカフェルゴット[®]を用いて検討した。

2) 第II相試験及び長期投与試験

第II相試験及び長期投与試験として、国内では用量反応試験（1試験）、外国では第II相試験（13試験）及び長期投与試験（3試験）の国内外計17試験が実施された。

安全性の評価は、より多くの試験成績から判断することが妥当と考え、これらすべての試験の成績を安全性の評価に用いた。

有効性の評価については、20mg、40mg及び80mgにおける用量反応及び增量時の効果などを検討するために、上記17試験のうち、国内用量反応試験（1試験）及び外国において用法・用量の設定根拠とした外国第II相試験（9試験）の国内外計10試験を用いた。なお、20mg、40mg及び80mg以外の用量（5mg、30mg及び60mg）を含んだ試験（第II相試験：4試験、長期投与試験：1試験）及び申請効能としなかった片頭痛の予防効果の検討（1試験）及び小児（12～17歳対象）の検討（1試験）試験は有効性の評価に使用しなかった。

表イ - 2 国内で実施された臨床試験及び欧米での承認申請に使用されている臨床試験の構成

	投与経路	治験の種類	エレトリプタンの投与量(mg)	治験	備考
国内 経口 (5試験)		単回投与	20,40,80,120 160	160-701 160-701A	薬, 安
		食事の影響	80	160-702	薬, 安
		反復投与	40×3,80×2	160-703	薬, 安
		絶対生物学的利用率及び血漿中濃度と唾液中濃度の検討	80(経口) 6(静注)	A1601026	薬, 安
第相試験 経口 (14試験)	経口 (14試験)	単回投与	10,30,60,90,120 30,60,90,120	160-001 160-208	薬
		食事の影響	80	160-225	薬
		反復投与	20,30	160-205	薬
		徐放剤と速放剤の検討	90	160-213	薬
		液剤	1.5,5,7.5,15,20,30(3.5舌下) 5	160-202/202A 160-204	薬(CYP2D6) 液剤のため
		生物学的同等性, 線形性の検討	20 80 80 80 20,40,80	160-203 160-214 160-231 160-232 160-228	液剤のため
		小児の薬物動態	20,40,80	160-002	小児の適用を申請しない
		生物学的同等性(スマトリプタン)	スマトリプタン100mg	160-212	スマトリプタンの同等性試験
		経口, 静脈(2試験)	30(経口), 6(静注) 80(経口), 6(静注)	160-207 160-227	薬
		経口, 皮下	6(皮下), 40(経口)	160-230	安
		静脈(3試験)	静脈内投与 静脈内投与(冠動脈疾患を合併する患者)	1.67,5,16.7,32.5,50μg/kg 50,75,102μg/kg 50μg/kg	薬 薬 安
		点鼻, 静脈	点鼻剤及び静脈内投与	1,3,6(点鼻), 3(静注)	点鼻剤のため
国内 経口 (5試験)		用量反応試験	20,40,80	160-901	薬, 有, 安
		薬物動態の検討	30	160-101	薬, 安
		プラセボ対照	5,20,30	160-302	安 ^{a)}
		スマトリプタン対照	5,20,30	160-302A 160-302C	安 ^{a)}
		用量反応	20,40,80	160-314	有, 安
		静脈(2試験)	静脈内投与	16.7,50,102μg/kg 102μg/kg	静注剤のため
第相試験 経口 (8試験)		プラセボ対照	20,40,80 40,80	160-102 160-305	有, 安
		スマトリプタン対照	40,80	160-318	薬, 有, 安
		カフェルゴット [®] 対照	40,80	160-104	有, 安
		漸増投与	40,80	160-307 160-103	有, 安
		片頭痛予防効果の検討	80	160-306	薬, 有, 安
		小児(12~17歳)対象	40	160-105	安 ^{b)}
		非盲検	40,80 40,80	160-317 160-108	有, 安
		スマトリプタン対照	20,60又は40,80	160-316	安 ^{a)}
臨床薬理試験 経口 (11試験)		特別な集団	高齢者 腎機能障害 肝機能障害 女性(授乳) 女性(月経周期)	160-215 160-229 160-220 160-003 160-004	薬, 安
		相互作用	リズマジン ケトコナゾール ペニシル フルコナゾール プロラノロール カフェトコット [®]	160-226 A1601045 A1601058 A1601059 160-222 160-216	薬, 安

薬：薬物動態の評価に用いた治験，有：有効性評価に用いた治験，安：安全性評価に用いた治験

a) 20mg, 40mg及び80mg以外の用量を含んでいるため，安全性の評価のみ使用した。

b) 予防効果に対する適用を申請しないため，安全性の評価のみ使用した。

c) 小児に対する適用を申請しないため，安全性の評価のみ使用した。

d) 薬物相互作用による薬力学(血圧及び脈拍数への影響)，安全性を検討した治験

青字：「ト・臨床試験」の項で，各臨床試験毎の成績を記載した治験

エレトリプタンの開発の経緯を図イ - 2 に示した。なお，臨床試験に関する開発の経緯について
は，「ト・臨床試験成績」の項で各臨床試験毎の成績を示した治験について記載した。

図イ-2-(1) エレトリプタンの開発の経緯図

図イ - 2 - (2) エレトリプタンの開発の経緯図

図イ-2-(3) エレトリプタンの開発の経緯図

2. 特徴及び有用性

エレトリプタンは、以下の特徴及び有用性を有する片頭痛に対して有効な経口治療薬である。

(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1) 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-htr_{1F}受容体に対する高い選択性的親和性

ヒト5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}及び5-htr_{1F}受容体に対して選択性的親和性を示し、いずれの受容体に対しても作動薬として作用した。ヒト5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}受容体に対する親和性及び刺激作用はスマトリプタンより強かった（概要242頁）。

2) 冠動脈と比較して脳動脈に選択性的収縮作用

ヒトの摘出中硬膜動脈及びイヌの摘出脳底動脈を、それぞれの種の摘出冠動脈と比較して81倍及び3倍選択性的収縮させた。冠動脈と比較したヒト脳動脈に対する作用の選択性は、スマトリプタンより約4倍高かった。また、脳動脈収縮の指標として測定した麻酔イヌの頸動脈血流量を、冠動脈血流量、大腿動脈血流量及び全身血圧に影響を及ぼさない用量で減少させた。一方、スマトリプタンは、頸動脈血流量を減少させる用量で大腿動脈血流量を減少させた（概要248頁）。

3) 硬膜での血管透過性亢進抑制作用

麻酔ラットの三叉神経節を電気刺激した時に、硬膜に惹起される血漿蛋白の血管外漏出をスマトリプタンと同程度抑制した（概要259頁）。

(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1) 片頭痛に対して有効な経口治療薬

国内及び外国で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本薬はプラセボに比較して統計的に有意に高い頭痛の改善効果が認められた。また、国内及び外国ともに、本薬20mg, 40mg及び80mgでは統計的に有意な用量反応が示された（概要679頁）。

2) スマトリプタン及びカフェルゴット[®]に比較して優れた有効性

外国臨床試験において、本薬はスマトリプタン及びカフェルゴット[®]に比較して統計的に有意に高い頭痛の改善効果が認められた（概要687及び688頁）。

3) 経口投与後速やかな薬効発現

エレトリプタンは経口投与後1～3時間でC_{max}に到達し、速やかな薬効発現が期待される。また、外国の臨床試験において、本薬は、スマトリプタン、カフェルゴット[®]及びプラセボに比較して服用後の早期から頭痛の改善効果が認められた（概要680, 687及び688頁）。

4) 経口投与による高い絶対生物学的利用率

エレトリプタンの絶対生物学的利用率は36.4%（日本人）、46.9%（外国人）とスマトリプタンの14%（外国人）に比べて高く、吸収あるいは初回通過代謝の変動に起因する血漿中濃度の変動はスマトリプタンに比べ小さいと考えられる（概要308頁）。

5) 複数回の片頭痛発作に対し一貫した効果

3回の片頭痛発作を対象とした外国臨床試験において、本薬はスマトリプタン及びプラセボに比較して頭痛の改善を2回以上又は3回ともに認めた患者の割合が高く、複数回の発作に対して一貫した効果が認められた。また、長期投与した場合でも、同様に一貫した頭痛の改善効果が認められた（概要685頁）。

6) 40mgに增量することによる効果

外国臨床試験において、本薬20mg投与で満足な効果が得られなかった患者に対して、次の片頭痛発作時に40mgに增量することによって、有害事象の発現率を上昇させることなく、またその程度を悪化させることなく、頭痛の改善効果が認められた（概要681頁）。

7) 低い頭痛の再発率

国内及び外国臨床試験において、本薬投与により頭痛が改善した患者では、プラセボに比較して頭痛の再発率が低かった（概要681頁）。

8) 追加投与の有効性

外国臨床試験を併合し、統計的な検討を加えた解析において、本薬投与により頭痛が改善した患者では、服用後24時間以内に頭痛が再発した場合に、本薬を追加服用することによってプラセボと比較して統計的に有意に高い頭痛の改善効果が認められた（概要684頁）。

9) 月経期間中に発現した片頭痛に対する優れた有効性

通常、月経期間中に発現した片頭痛は重度であり、他のタイプの片頭痛に比べて治療が困難であると考えられている。外国臨床試験をまとめた成績において、本薬は月経期間中に発現した片頭痛発作に対しても、プラセボに比較して統計的に有意に高い頭痛の改善効果が認められた（概要690頁）。

10) 良好的な安全性

国内及び外国臨床試験とともに、本薬20mg、40mg及び80mgの安全性は良好であった。また、因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は少なかった。

国内及び外国臨床試験で認められた主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠であり、国内及び外国で類似していた。国内及び外国とともに、臨床検査値、血圧、脈拍数及び心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった。また、外国における長期投与試験においても、本薬の安全性は第Ⅰ / 相試験と同様に問題ないことが確認された（概要695頁）。

3. 特許状況 添付資料

4. 外国における使用状況

外国においては、2000年1月にベネズエラにおいて世界で初めて承認され、現在までに英國、オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、アイスランド、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェイ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、チェコ共和国、スロバキア共和国、ハンガリー、オーストリア、ニュージーランド、インドネシア、シンガポール、ブラジル、ベネズエラ、メキシコ、コロンビア、ペルー、グアテマラ、ウルグアイ、コスタリカ、パナマ、ニカラグア、ホンジュラス、エルサルバドル、トリニダード・トバゴ、ジャマイカ、南アフリカ共和国、イスラエルの41カ国において、承認されている（2002年1月現在）。

欧米等の海外主要国における状況について以下に示す。

また、本薬の代表的な添付文書（英國）の概要を表イ-3に示す。

英國及び歐州連合（EU）

英國では、2001年2月に1回用量20mg、40mg及び80mgの用量で承認された。

引き続き、その他の歐州連合（EU）では、相互認証方式により審査が行われ、2001年6月に、以下に示す16カ国で承認された。

オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシア、アイスランド、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェイ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン

米国

1998年10月に承認申請を行い、

カナダ

1998年11月に承認申請を行い、

表イ-3 英国における添付文書の概略

国 名	英国
会 社 名	Pfizer Limited
販 売 名 ・ 剤 形 ・ 含 量	RELPAX 錠剤・20mg及び40mg
効 能 ・ 効 果	前兆を伴う、あるいは前兆を伴わない片頭痛の急性期治療
用 法 ・ 用 量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 片頭痛の発作中、本剤をいつ服用しても得られる効果は同じであるが、片頭痛の発現後なるべく早く服用すること。 ・ 本剤は頭痛発現時にのみ使用し、予防的には使用しないこと。 <p>成人（18歳から65歳）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨初回用量は40mg。 ・ 24時間以内に再発した場合：効果が認められた後24時間以内に片頭痛が再発した場合、前回と同じ用量を追加投与することができる。追加投与する場合は、前回の投与から2時間以上あけること。 ・ 効果が得られない場合：1回目の服用後2時間以内に効果が得られない場合は、その発作に対して追加投与をしないこと。 ・ 40mgで効果が得られない場合（忍容性は良好だが、3回中2回以上効果が得られない場合）、次の発作で80mgを投与することができる。80mgは24時間以内に追加投与しないこと。 ・ 1日の総投与量は80mgを超えないこと。 <p>高齢者（65歳を超える）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験における使用経験が少ないとから、高齢者に対する本剤の安全性及び有効性は十分に評価できていない。したがって、高齢者における本剤の投与は推奨しない。 <p>青年（12歳から17歳）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の有効性は確立されていないので、青年における本剤の投与は推奨しない。 <p>小児（6歳から11歳）：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の安全性及び有効性は確立されていないので、小児における本剤の投与は推奨しない。 <p>肝機能障害患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 軽度又は中等度の肝機能障害患者においては、本剤の用量を調整する必要はない。 <p>腎機能障害患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 腎機能障害患者においては、本剤の投与により血圧の上昇を増強させる。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害患者においては、推奨初回用量は20mg、1日の総投与量は40mgとする。
使 用 上 の 注意	<p>禁忌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の成分に対して過敏症の患者 ・ 重度の肝機能障害もしくは重度の腎機能障害を有する患者 ・ コトロールされていない高血圧症の患者 ・ 心筋梗塞の既往歴のある患者、虚血性心疾患又はその症状・兆候のある患者、異型狭心症（冠動脈攣縮）のある患者 ・ 不整脈もしくは心不全が顕著である患者 ・ 末梢血管障害を有する患者 ・ 脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者 ・ エルゴタミン、エルゴタミン誘導体含有製剤使用前後24時間の投与 ・ 他の5-HT1受容体作動薬との併用

警告および注意

- ・強力な特異的チトクロームP450 3A4阻害薬は併用しないこと。
- ・片頭痛と確定診断が行われた場合にのみ投与すること。
- ・家族性片麻痺性片頭痛あるいは脳底型片頭痛の患者には投与しないこと。
- ・脳血管攣縮の危険性のある重篤な状態である可能性のある非定型的な頭痛(脳卒中、動脈瘤)の患者には投与しないこと。
- ・本剤投与後、虚血性心疾患によるものと思われるような胸痛、胸部絞扼感等の一過性の症状(強度で咽頭部に及ぶ場合がある)があらわれた場合には、以後の投与を中止し、適切な検査を行うこと。
- ・心疾患の可能性のある患者には事前に心血管系の検査を行うこと。
- ・5-HT₁受容体作動薬の投与により、心血管系の疾患が認められない患者においても、重篤な心疾患が極めてまれに発生することがある。
- ・虚血性心疾患と診断された場合は、本剤を投与しないこと。
- ・5-HT₁受容体作動薬の投与により、血管攣縮が発生することがある。
- ・まれに心筋虚血、心筋梗塞が発現したとの報告がある。
- ・5-HT₁受容体作動薬とセント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)含有食品との併用により、副作用を引き起こす可能性がある。

相互作用

本剤に対する他の薬剤の影響

- ・本剤の主要な臨床試験において、遮断薬、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)及びフルナリジンとの相互作用はみられなかつたと報告されているが、これらの薬剤(プロプラノロールを除く)との臨床薬物相互作用試験は実施されていない。
- ・臨床試験におけるポビュレーションファーマコキネティクス解析から、遮断薬、三環系抗うつ薬、SSRI、エストロゲンを含む経口避妊薬及びCa遮断薬との併用、並びにエストロゲンを用いたホルモン補充療法は、本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。
- ・本剤はモノアミンオキシダーゼ(MAO)の基質とはならない。したがって、MAO阻害薬との間に相互作用はない予測される。
- ・プロプラノロール(160mg)、ベラパミル(480mg)及びフルコナゾール(100mg)との臨床薬物相互作用試験において、エレトリプタンのCmaxは、それぞれ1.1倍、2.2倍及び1.4倍に上昇した。エレトリプタンのAUCは、それぞれ1.3倍、2.7倍及び2.0倍に増加した。本剤を単独で投与したときと比較して、併用に伴なう血圧の上昇及び副作用の増加はみられなかつたことから、これらのCmax及びAUCの増加は臨床上問題ないものと考えられた。
- ・CYP3A4の強力な特異的阻害薬であるエリスロマイシン(1000mg)及びケトコナゾール(400mg)との臨床薬物相互作用試験において、エレトリプタンのCmax(それぞれ2倍及び2.7倍)及びAUC(それぞれ3.6倍及び5.9倍)の増加がみられた。
- ・本剤服用後1及び2時間にカフェイン・エルゴタミン(カフェルゴット)を経口服用した臨床薬物相互作用試験において、軽度な血圧の上昇がみられた。

他の薬剤に対する本剤の影響

- ・In vitro及びin vivoの検討において、エレトリプタンの臨床用量(又は対応する濃度)で、CYP3A4を含むチトクロムP450を阻害又は誘導するということはみられていない。したがって、本剤はこれらの酵素を介した臨床的に重要な薬物相互作用を惹起しないと考えられる。

妊娠・授乳婦への投与

- ・妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・授乳中の婦人には本剤投与24時間は授乳を避けさせること。

自動車の運転及び機械操作能力への影響

- ・片頭痛あるいは本剤投与により眠気、めまいを催すことがあるので、片頭痛の発作時、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械操作に従事させないよう十分注意すること。

副作用

- ・臨床試験において、5000例以上の患者が本剤20mg、40mg、80mgを服用した。
- ・副作用の発現率は、用量の増加にともなって上昇する傾向がみられた。
- ・主な副作用は、無力症、嘔気、めまいなどであり、これらの副作用は他の5-HT₁受容体作動薬と同様のものであった。

過量投与

- ・健康成人に120mgまでを単回経口投与した際に、重大な副作用は認められなかつた。
- ・過量投与した場合は、最低20時間又は症状・兆候が残っている間観察すること。
- ・血液透析・腹膜透析の効果は不明である。

5. 一般的名称……………添付資料

(1) JAN

平成12年7月31日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成12年11月14日付医薬第1228号により通知された。

JAN：(日本名)臭化水素酸エレトリプタン

(英名)eletriptan hydrobromide

化学名：(日本名)(+)-(R)-3-(1-メチルピロリジン-2-イルメチル)-5-(2-フェニルスルホニルエチル)-1H-インドール一臭化水素酸塩

(英名)(+)-(R)-3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-5-(2-phenylsulfonylethyl)-1H-indole monohydrobromide

(2) INN

英名:eletriptan

化学名:3-[[*(R*)-1-methyl-2-pyrrolidinyl]methyl]-5-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]indole
(WHO Drug information, Vol.10, No.3, 1996 List ³⁶ P145)

6. 販売名

臭化水素酸エレトリプタン錠の販売名は、「レルパックス錠20mg」である。

7. 同種同効品一覧表

同種同効品を表イ-4に示す。

表イ - 4 同種同効品