

## 2) 鼻腔内吸収に影響を及ぼす因子について

審査センターは、点鼻液の組成、鼻孔の状態及び手技が点鼻液の鼻腔内吸収に及ぼす影響について、提出された臨床薬理試験成績も踏まえ説明し、留意事項として情報提供する必要性はないか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

点鼻液の組成による影響について、塩の違い（本薬あるいはコハク酸スマトリプタン）、製剤の pH（ ）あるいは（ ）及び防腐剤含有の有無について臨床薬理試験を実施した。これら試験成績より、点鼻液の吸収に対する塩及び防腐剤による明らかな影響はないと考えられたが、pH に調整した点鼻液の Cmax 及び AUCt（最終測定時までの AUC）は、pH の場合と比較して高値であったことから、pH の違いにより点鼻液の吸収に影響を生じる可能性が示唆された（申請製剤は pH 及び防腐剤非含有である）。また、鼻汁あるいは鼻閉などの臨床症状が鼻粘膜からの吸収に影響を及ぼす可能性は否定できないことから、国内外の臨床試験において、必要に応じて鼻をかんだ後に点鼻液の投与を行うよう被験者を指導することとした。

以上を踏まえ、添付文書に新たに「取り扱い上の注意」の項を設けること及び患者向け「使用説明書」を配布することを考えている。

審査センターは、以上の回答について了承した。

## 3) 薬物動態の比較について

外国で検討された用量（5～40mg）及び女性での薬物動態試験成績も踏まえ、日本人と外国人における薬物動態の類似性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

外国人健康成人男性への点鼻液 5～40mg（WHP8634）及び申請製剤 20mg（添付資料へー7）並びに外国人健康成人女性への申請製剤 5～20mg（添付資料へー8）の単回鼻腔内投与時の成績では、いずれの投与においても速やかな血中濃度の上昇が認められ、申請製剤の同一用量では、男女間で血中濃度推移に顕著な違いを認めなかった。健康成人男性への申請製剤 20mg 投与時の試験成績を日本人及び外国人で比較したところ、血中未変化体濃度は、いずれも点鼻液投与後速やかな吸収が認められた。日本人の推移において投与 20～45 分後にかけて血中濃度のわずかな低下が認められ、薬物動態パラメータの比較では、日本人の AUCt は約 18% 高値であった。投与 24 時間後までの未変化体及びインドール酢酸体の累積尿中排泄率はそれぞれ投与量の約 3% 及び約 45% であり、日本人と外国人で同様な値であった。また、申請製剤の複数用量の単回投与時には、日本人健康成人男性及び外国人健康成人女性において、薬物動態パラメータは同様の値であった。点鼻液投与の利点が鼻腔粘膜からの吸収による速やかな血中濃度の上昇であると考え、日本人及び外国人において同様に速やかな血中濃度上昇を認めたことから、同様に速やかな効果発現を期待し得るものとする。

審査センターは、以上の回答について了承した。

上記の照会に加え、審査センターは、臨床薬物動態試験で認められた血漿中濃度の二峰性の

機序について、非臨床での分布の検討は、皮下投与時の成績のみが提出されているが、経口投与時の成績も示した上で、これら組織分布成績で鼻腔内投与時の分布を評価可能とする根拠について等の考察を求め、提出された回答については了承できるものと判断し、資料概要に適切に反映するよう指摘した。

## ト. 臨床試験に関する資料

### 1 提出された臨床試験結果の概略

評価資料として、国内試験は第Ⅰ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験と海外試験として第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 1 試験の計 7 試験が提出された。

#### 国内第Ⅰ相臨床試験（添付資料ト-1~2）

##### 単回投与試験（添付資料ト-1）

健康成人男性 6 例を対象に点鼻液 10mg 及び 20mg が単回鼻腔内投与され、オープン試験で単回投与時の忍容性、安全性及び薬物動態について検討された。いずれの投与群においても本剤に起因すると考えられる自他覚症状はなく、また、苦味についても耐えられないものではなかったとされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと（添付資料へ-6）。

##### 反復投与試験（添付資料ト-2）

健康成人男性 6 例を対象に点鼻液 20mg が反復鼻腔内投与され、プラセボ対照単盲検試験で 5 日間反復投与時の忍容性、安全性及び薬物動態について検討された。いずれの検査においても临床上問題となる異常所見あるいは異常変動は認められなかったとされた。なお、薬物動態に関してはへ項参照のこと（添付資料へ-9）。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-3~5）

##### 用量設定試験（AMI03）（添付資料ト-3）

片頭痛患者 210 例を対象に点鼻液 5mg、10mg 及び 20mg 単回投与時の有効性、安全性及び推奨用量について二重盲検群間比較試験により検討された。198 例に治験薬が使用され、安全性解析対象例は 196 例、発作全般改善度及び有用度における解析対象例は 186 例とされた。患者背景は、普段の頭痛の程度、投与時の前兆の有無及び悪心・嘔吐の程度に偏りが認められたが、本剤の有効性評価に大きく影響しないと考えられた。

評価項目では、頭痛改善度は、投与 4 時間後までの頭痛の程度の推移から 5 段階（1.著明改善、2.中等度改善、3.軽度改善、4.不変及び 5.悪化）で評価され、改善率（「中等度改善」以上の症例の割合）は、5mg 群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 45.6%（26/57 例）、46.8%（29/62 例）及び 53.7%（36/67 例）で統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。頭痛改善度及び随伴症状の改善度を総合した発作全般改善度は 5mg 群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 47.4%（27/57 例）、46.8%（29/62 例）及び 56.7%（38/67 例）であり、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。

安全性では、死亡例を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 5mg 群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 21.7%（13/60 例）、13.6%（9/66 例）及び 25.7%（18/70 例）に

認められた。最も多く認められた事象は鼻腔・副鼻腔の疾患であり、いずれも軽度又は中等度であった。心・血管障害に分類される有害事象は、5mg 群で心悸亢進及び潮紅（各 1 例）、20mg 群で潮紅（3 例）が認められ、いずれも軽度又は中等度であった。臨床検査値異常変動のほとんどは軽微な変動で临床上問題となる変動ではなかった。

#### 用量設定試験（AMI04）（添付資料ト-4）

用量設定試験（AMI03）では推奨用量を設定できなかったため、片頭痛患者 191 例を対象に点鼻液 1 mg、10mg 及び 20mg を用い、本剤の有効性、安全性及び推奨用量について二重盲検群間比較試験で検討された。安全性の解析対象集団は 190 例、有効性については、FAS (Full Analysis Set) 179 例及び PPS (Per Protocol Set) 158 例が解析対象とされた。患者背景では、治験薬投与時の光過敏の有無に偏りが認められたが本剤の有効性を評価する上で影響を及ぼさないものと判断された。

用量設定試験（AMI03）における有効性の評価は、各判定は担当医師が行ったが明確な判定基準を設定しなかったため、統一性のある評価が得られなかったと考えられた。また、随伴症状については主要評価に含めることは適切ではないと考えられた。そのため、用量設定試験（AMI04）では海外の方法に準じ、有効性の主要評価項目は投与 120 分後の頭痛の程度を指標としたが、頭痛の程度は海外と異なり 3 段階で評価された。すなわち、軽度の頭痛を「1. 軽度の頭痛はあるが仕事や日常生活に支障はない」とし、中等度及び重度の頭痛を「2. 頭痛のために仕事や日常生活に支障がある」と定義された。したがって、頭痛改善度を有効、無効又は判定不能の 2 段階 3 項目で評価し、「有効」は投与時に 2 の頭痛が投与 120 分後に 1 又は 0（頭痛はない）に改善することと定義した。

主要評価項目である頭痛改善度の改善率は、1 mg 群、10mg 群及び 20mg 群それぞれ PPS 解析で 56.3% (27/48 例)、55.6% (30/54 例) 及び 55.4% (31/56 例)、FAS 解析で 50.9% (27/53 例)、47.6% (30/63 例) 及び 49.2% (31/63 例) であり、共に各投与群に差は認められなかった。副次評価項目である頭痛の程度の推移（FAS）及び随伴症状の程度の推移（FAS）で投与群間に差は認められなかった。

安全性では、死亡例は認められず、重篤な有害事象は 10mg 群の 2 例（過換気症候群、胃腸炎）であり、これらは入院を必要とした。有害事象は 1mg 群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 17.5% (10/57 例)、22.4% (15/67 例) 及び 22.7% (15/66 例) に認められた。最も多く認められた症例は鼻腔・副鼻腔の疾患でいずれも軽度又は中等度であった。重度であった有害事象は、1mg 群でそう痒が 1 例、10mg 群で胃腸炎及び過換気症候群が各 1 例に認められた。心・血管障害に分類される有害事象は、1 mg 群で低血圧（1 例）、20mg 群で潮紅（2 例）及び頻脈（1 例）が認められ、いずれも軽度で処置を必要としなかった。臨床検査値の異常変動は 1mg 群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 14 例、15 例及び 10 例に認められた。このうち、臨床的に重要と思われる変動が認められた症例は 3 例、4 件 [ALP、AST(GOT)及び ALT(GPT)並びに好酸球の上昇] であり、いずれも本剤との「関連性が否定できない」と判定された。

#### 用量設定試験（AMI03）再解析結果（添付資料ト-5）

用量設定試験（AMI03：添付資料ト-3）で統計学的に用量反応性を得ることができず推奨用量を設定するには至らなかったのは、有効性の評価において明確な判定基準を設けなかったことが主な原因と考えられた。そこで、用量設定試験（AMI04：添付資料ト-4）が行われたが、統計学的に用量反応性を示すことができず、推奨用量を設定するには至らなかった。この原因としては、海外と異なり、頭痛改善度の指標となる頭痛の程度を日常生活の支障度で表現し、4段階ではなく3段階に改めたことが主な原因と考えられた。海外の臨床試験では、4段階で投与120分後の頭痛の程度（重度、中等度、軽度、頭痛なし）が指標とされ、「重度」又は「中等度」の頭痛が「軽度」又は「頭痛なし」に軽減した症例を「改善」と定義して有効性が評価されている。そのため、AMI03が同様の指標で再解析され、再度本剤の有効性について検討された。なお、AMI04については頭痛の程度を支障度で表現した指標を用いたため再解析することはできなかった。再解析にあたっては、症例の取り扱いはその時点で最適と考えられたAMI04における取り扱いに準じて実施され、安全性は190例、有効性（FAS）は172例が解析された。

有効性は、投与120分後の頭痛改善率（頭痛の程度がグレード3又は2からグレード1又は0に軽減した症例の割合）が、5mg群、10mg群及び20mg群でそれぞれFASでは51.0%（25/49例）、58.9%（33/56例）及び70.9%（39/55例）、PPSでは53.3%（24/45例）、58.3%（28/48例）及び75.0%（36/48例）であり、有意な用量反応性が認められた（ $p=0.038$ 、 $p=0.031$ ：Mantel-extension検定）。また、FASでは5mg群を対照とした10mg群、20mg群のオッズ比の95%信頼区間より、5mg群と20mg群との間に統計学的に有意な差が認められた（オッズ比2.340、95%信頼区間1.043~5.248）。投与4時間後までの頭痛改善率の推移（FAS）は、いずれの投与群においても各評価時間において20mg群は10mg群、5mg群に比し高い改善率を示し、特に投与60分後及び投与120分後では有意に高かった。しかし、投与4時間後までの頭痛消失率（FAS）及び随伴症状の程度の推移（FAS）では用量反応性は認められなかった。

### 国内第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-6）

#### 国内第Ⅲ相臨床試験（ブリッジング試験 308IN05）（添付資料ト-6）

片頭痛患者213例を対象に点鼻液20mgの有効性を検証するとともに、海外の臨床試験成績（S2BT47）を外挿するためのブリッジング試験として、本剤20mgとプラセボの単回投与による二重盲検群間比較試験が実施された。安全性は213例が、有効性（FAS）は212例が解析された。患者背景は普段の発作持続時間及び投与時の音過敏の有無に偏りが認められたが、logistic回帰モデルにこれらの因子を取り込み調整を行っても、有効性の結論は変わらないとされた。

有効性では、主要評価項目である投与120分後の頭痛改善率は、プラセボ群及び20mg群で、FASで36.3%（37/102例）及び63.0%（68/108例）、PPSで35.7%（35/98例）及び64.7%（66/102例）であり、20mg群がプラセボ群に比し有意に高い改善を示した（ $p=0.0001$ 、 $p<0.0001$ ： $\chi^2$ 検定）。副次評価項目である投与120分後までの頭痛改善率（FAS）、頭痛消失率（FAS）及び随伴症状の程度（「症状がない症例の割合」）（FAS）の推移はいずれも20mg群がプラセボ群に比し高く、頭痛改善までの時間（FAS）では20mg群がプラセボ群に比し早

く改善する傾向が認められた。

安全性では、死亡例を含む重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は、プラセボ群及び20mg群でそれぞれ14.4% (15/104例) 及び23.9% (26/109例) に認められ、20mg群で多く認められた有害事象は、鼻腔内に投与することにより生じたと考えられる味覚障害、鼻腔・副鼻腔の疾患及び咽喉症状であった。心・血管障害に分類される有害事象は、20mg群で2例の潮紅（軽度）とプラセボ群の心電図変化、心悸亢進が各1例であり、胸部症状としては、20mg群の軽度の胸部圧迫感1例のみであった。投与後の臨床検査は、23例（プラセボ群12例、20mg群11例）において行われ、有害事象と判断された項目はなかった。

## 海外第Ⅱ相臨床試験（添付資料ト-7）

### 用量設定試験（S2BT47）（添付資料ト-7）

欧州において片頭痛患者544例を対象に点鼻液4用量（2.5mg、5mg、10mg及び20mg）の単回投与の有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検討された。543例がITT（Intent-to-Treat）解析対象例とされ、いずれの背景因子に関しても各投与群間で均衡がとれているとされた。

有効性では、主要評価項目である投与120分後の頭痛改善率は2.5mg群、5mg群、10mg群及び20mg群でそれぞれ37% (45/121例)、49% (59/121例)、46% (51/112例) 及び64% (76/118例) であり、5mg群、10mg群及び20mg群は、プラセボ群 [25% (16/63例)] に比し有意に優れた改善率を示し（5mg群  $p=0.002$ 、10mg群  $p=0.009$ 、20mg群  $p<0.001$ ：国を層としたMantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定）、20mg群においては、5mg群及び10mg群に比し有意に高い頭痛改善率を示した（それぞれ  $p=0.015$ 、 $p=0.004$ ：国を層としたMantel-Haenszel  $\chi^2$ 検定）。副次評価項目である投与120分後までの頭痛改善率や頭痛消失率の推移では20mg群はそれぞれ15分後、60分後より他群に比し高い改善率を示した。頭痛再発率（再発した症例数/初回投与後改善症例数）は、プラセボ群、2.5mg群、5mg群、10mg群及び20mg群でそれぞれ33% (5/15例)、38% (17/45例)、37% (22/59例)、30% (15/50例) 及び41% (30/73例) であった。

安全性では、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、1例（蕁麻疹）に認められ、入院を必要とされた。投与24時間以内に発現した有害事象はプラセボ群、2.5mg群、5mg群、10mg群及び20mg群でそれぞれ23% (15/64例)、20% (24/123例)、26% (32/122例)、26% (30/115例) 及び27% (32/120例) に認められた。最も多かった有害事象は味覚障害であった。重度の有害事象は、プラセボ群で味覚障害、頭痛、脱力感が各1例、2.5mg群で味覚障害、振戦、片頭痛が各1例、5mg群で味覚障害が3例、睡眠障害が1例、頭痛が2例、悪心・嘔吐が1例、10mg群で味覚障害が2例、20mg群で味覚障害が3例、腹部不快感が1例に認められた。心・血管障害に分類される有害事象は、2.5mg群で頻脈（1例）、5mg群で潮紅、高血圧及び心悸亢進（各1例）、10mg群で心電図変化（1例）、20mg群で不整脈及び心電図変化（各1例）が認められたが、いずれも軽度であった。投与24時間以降に初めて認められた有害事象は記憶障害、胃症状、そう痒及び傷害であり、いずれも軽度であった。臨床検査値は、临床上懸念される異常値は認められず、有害事象として報告されなかった。

## 海外第Ⅲ相臨床試験（添付資料ト-8）

### 比較試験（S2BT50）（添付資料ト-8）

欧州において片頭痛患者 763 名を対象に点鼻液 10mg 及び 20mg（頭痛再発時にはさらに追加投与可能）の有効性及び安全性についてプラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検討された。761 例が ITT 解析対象例とされ、背景因子に関しても各投与群は均衡がとれているとされた。

有効性では、主要評価項目の投与 120 分後の頭痛改善率は、プラセボ群、本剤 10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 25%（34/138 例）、44%（120/273 例）及び 55%（153/277 例）であり、10mg 群及び 20mg 群がプラセボ群に比し有意に優れた改善率（ともに  $p < 0.001$  : 国を層とした Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定）を示し、20mg 群は、10mg 群に比し有意に高い改善率を示した（ $p = 0.008$  : 国を層とした Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定）。また、20mg 群は投与 15 分後から、10mg 群は投与 30 分後から、それぞれプラセボ群に比し有意に高い改善を示した。頭痛再発率は、プラセボ群、本剤 10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 50%（17/34 例）、36%（43/120 例）及び 30%（46/153 例）であり、再発した頭痛（グレード 3 又は 2）の治療では投与 120 分後の頭痛改善率はそれぞれ 38%（5/13 例）、61%（22/36 例）及び 66%（25/38 例）であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（片頭痛）に認められたが、薬剤との関連性はないとされた。初回投与後に認められた有害事象はプラセボ群、10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 10%（15/156 例）、33%（100/305 例）及び 35%（106/302 例）に認められた。多く認められた有害事象は味覚障害、悪心・嘔吐であり、重篤なものではなかった。心・血管障害に分類される有害事象は、10mg 群で心悸亢進、潮紅及び不整脈（各 1 例）、20mg 群で心悸亢進（1 例）、潮紅（3 例）及び高血圧（1 例）が認められたが、重篤なものは認められなかった。また、胸部症状が 10mg 群で 2 例、20mg 群で 6 例に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、重篤なものは認められなかった。追加投与後の有害事象は、プラセボ群、本剤 10mg 群及び 20mg 群でそれぞれ 3%（2/67 例）、20%（22/112 例）及び 22%（22/102 例）に認められた。多く認められた有害事象は味覚障害、悪心・嘔吐であったが、初回投与後に比しその発現頻度は低かった。心・血管障害に分類される有害事象は、10mg 群における潮紅、不整脈及び高血圧（各 1 例）と 20mg 群における潮紅（1 例）であり、いずれも軽度又は中等度であった。

## 2 審査センターでの審査の概要

審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

### 2-1 本剤の位置づけについて

#### 本剤の位置づけ

審査センターは、コハク酸スマトリプタンとして注射剤、錠剤が承認されているため、本剤（点鼻液）を含めた各製剤の臨床的位置づけについて尋ねた。

申請者は、注射剤は、唯一群発頭痛の効能及び効果を有しており、効果の高さ及び発現までの速さでは最も優れるが、片頭痛発作が発現する毎に医療機関を受診する事が患者にとっては

大きな負担となると説明した。錠剤は、注射剤と比較すると効果ではやや劣るが、利便性に優れ、点鼻液と比較すると効果発現時間を除く有効性及び味覚の面で優れていると回答した。点鼻液は、発作時に患者自身で投与できる点は錠剤と同じで、片頭痛の随伴症状である悪心・嘔吐により錠剤の服用が困難である患者にも適応可能であり、効果発現の速さ等が優れているが、味覚障害、鼻腔・副鼻腔の疾患及び咽頭症状が認められることが留意すべき点であると回答した。

審査センターは、点鼻液投与時の吸収における消化管からの吸収の寄与はかなり大きいとされるが（へ項参照）、悪心・嘔吐のある患者でも有効性は認められるのか尋ねた。

申請者は、臨床試験の結果より、悪心・嘔吐の有無別に頭痛改善率を示し、有効性に大きな差はなかったと説明した。

審査センターは、点鼻液の文献（N Engl J Med, 346(4) 257-270,2002）等からも、悪心のある患者に有効である可能性はあると考えるが、本剤は消化管吸収の寄与が大きいことを考えると、嘔吐時の本剤の有効性には疑問がある。点鼻液は欠点として、味が苦いことや効果が変動すること（PRINCIPLES of INTERNAL MEDICINE, Harrison's 15<sup>TH</sup> edition 77-78）などあるため、他剤型との利点・欠点と比較し、適切に選択する必要があると考える。

## 2-2 海外臨床試験成績の外挿について

### 臨床データパッケージについて

申請者は、臨床データパッケージについて、本剤の推奨用量は AMI03 の再解析結果（添付資料ト-5）に基づくものであるため、本邦における推奨用量が 20mg であることを明確にする必要があると考え、国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）をブリッジング試験として実施し、海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-8）の成績と比較し、海外の用量設定試験（添付資料ト-7）を外挿すると説明した。

審査センターは、ブリッジング試験である国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）は、プラセボ群と 20mg 群の 1 用量しか検討されていないため、国内の 20mg が海外のどの用量に相当するか判断できない。そのため、至適用量を定めるために海外の用量設定試験である海外第Ⅱ相試験（添付資料ト-7）を外挿することは不適切であると考え。また、詳細は以下に述べるが、有効性に関しては、海外臨床試験成績の中で頭痛再発時の本剤 20mg 追加投与の有効性のみが外挿可能と考える。

なお、表は審査センターの考える臨床データパッケージである。

表 臨床データパッケージ

	海外臨床試験		国内臨床試験
第Ⅰ相	単回投与試験: C93053 (へー8) <P, 5, 10, 20mg>	Bridge	単回投与試験: AMI01 (トー1、へー6) <10, 20 mg>
	錠、注、坐剤、点鼻液の生物学的利用率の検討: C93065 (へー7) <点鼻 20mg>		反復投与試験: AMI02 (トー2、へー9) <P, 20mg 5日間>
第Ⅱ相	用量設定試験: S2BT47 (トー7) <P, 2.5, 5, 10, 20mg>	Bridge	用量設定試験: AMI03 (トー3、トー5) <5, 10, 20 mg>
			用量設定試験: AMI04 (トー4) <1, 10, 20 mg>
第Ⅲ相	比較試験: S2BT50 (トー8) <P, 10, 20mg>	Bridge	ブリッジング試験: 308IN05 (トー6) <P, 20mg>
	<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; display: inline-block;"> <b>再発時の有効性</b>                      比較試験: S2BT50 (トー8)                      &lt;P, 10, 20mg&gt;                 </div> 長期投与試験: S2BT51 (参トー1) <20mg>	外挿	

設定用量について

審査センターは、国内では 20mg を越える用量を用いなかった理由について説明を求めた。

申請者は、点鼻器具が今回申請した製剤と異なるが海外の用量設定試験の S2BT35（参考資料トー2）及び S2BT37（参考資料トー3）を用いて説明した。これら海外の二つの用量設定試験より、40mg までの安全性が確認されるとともに、20mg を越えた用量を投与してもそれ以上の効果は期待できないことが示唆されたため、国内では最高用量を 20mg に設定して臨床試験を行ったと回答した。また、国内用量設定試験（再解析：添付資料トー5）でも 5mg、10mg 及び 20mg の投与 120 分後の頭痛改善率は、それぞれ 51.0%、58.9% 及び 70.9% であり、20mg 投与により高い改善率が得られたと説明した。また、海外においても同様に 20mg を最高用量と設定して、再度用量設定試験（海外第Ⅱ相臨床試験：添付資料トー7）が実施され、その結果から 20mg を推奨用量として承認されたと回答した。

審査センターは、海外用量設定試験の安全性の結果から国内で 40mg 以下の用量を選択したことは了承できるが、有効性に関しては、国内臨床試験では点鼻液 20mg を越えた用量が検討されていないため判断できない。また、前項にも示しているが、海外の用量設定試験を外挿することは適切でないと考える。以上より、点鼻液 20mg を越えた用量が、至適用量となる可能性も否定はできない。しかし、国内用量設定試験（再解析：添付資料トー5）の有効性・安全性より臨床推奨用量を 20mg と予測し、国内第Ⅲ相試験（添付資料トー6）において 20mg 群がプラセボ群に対して有意に優っていることから、審査センターは、最低限の有効性及び安全



性は示されたと判断し、設定用量を 20mg とすることは問題ないとする。

#### 海外臨床試験と国内臨床試験の有効性の比較

申請者は、ブリッジング試験である国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）と海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-8）の有効性の統計学的な類似性は、以下の2つの条件を同時に満たすことによって示されるものと規定していた。

1. 本剤 20mg 群による頭痛改善率がプラセボ群に対して有意に優ること
2. 投与量及び頭痛改善率の関係について、Breslow-Day 検定により有意水準 15%（両側）以上の偏りが認められないこと

また、これらに加え、頭痛改善率及び頭痛消失率の経時的推移や部分集団の頭痛改善率について両試験を比較した。その結果、国内外の臨床試験の有効性は類似していると説明した。

審査センターは、この基準を設定した経緯について説明すると共に、2. については検出力という点からも妥当性を示すよう求めた。

申請者は、本試験が計画当初、プラセボ群に対する本剤 20mg 投与群の有効性を立証することを目的とし、プラセボ群に対して本剤 20mg 群が有意に優れることをもって海外の成績との類似性を示そうと考えていたが、それだけでは十分でないとして試験を層とした Breslow-Day 検定を用いて有効率の勾配に違いがないかを判断することとしたと説明した。また、平行性がどの程度まで崩れてもよいのかの基準を合理的に設定することは難しいと判断し、交互作用の検定に一般的に用いられている有意水準 15%を採用したと回答した。ただし、この基準が妥当であるかどうかを、治験実施計画書の作成に先立ちシミュレーションにより検討した。その結果、プラセボとの比較で有意差が示されない場合は必ず Breslow-Day 検定で有意になり、有意差が示された場合でもその内の約 12%は Breslow-Day 検定で有意になること、また、当初設定した症例数（1 群 85 例）にて、プラセボに対して有意に優れ、かつ海外試験の成績と交互作用が示されない有効率の差の範囲を確認したと回答した。以上より、今回設定した Breslow-Day 検定の有意水準の 15%は、プラセボとの比較で有意差が示されないような低感度ではなく、また、プラセボとの比較で有意差が示されれば無条件で交互作用なしと判断されるものでもなく、類似性を判断する上で「有効性でプラセボと有意差が示されること」に加え、第二条件となりうると評価したと回答した。また、有効率に対してある程度定量的な評価を加えるために、類似性が示された場合には、プラセボに対する本剤 20mg の相対的な有効性をオッズ比として求め、海外試験の成績からもとめたオッズ比の 95%信頼区間と共に示すこととしたと回答した。

審査センターは、申請者が提示している2つの条件を満たすのみで本剤の有効性が国内と海外で類似しているとは判断できないと考える。しかし、これらに加えてプラセボ、本剤それぞれにおける頭痛改善率、申請者の示す本剤 20mg のプラセボに対する相対的な有効性、頭痛改善率及び頭痛消失率の経時的推移を確認したところ、両群の改善率自体は国内でわずかに高かったものの、相対的な有効性、推移等には国内と海外で大きな相違はなかったことから、本剤 20mg のプラセボに対する有効性に関しては国内と海外で類似していると考える。ただし、前にも述べたように、国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）ではプラセボと本剤 20mg の 1 用量でしか検

討されていないため、用量反応曲線が海外臨床試験と類似しているかまでは検討することができず、他の用量も含めた有効性、安全性の検討を行った海外の用量設定試験結果を外挿することは不適切である。しかし、国内外の臨床試験で本剤 20mg がプラセボより有意差をもって有効性が示されたこと、本剤 20mg のプラセボに対する有効性については国内及び海外で類似していると考えられることから、海外臨床試験の頭痛再発時における点鼻液 20mg の有効性に関しては外挿できると考え、海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-8）の頭痛再発時の有効性を外挿可能とした。

#### 海外臨床試験と国内臨床試験の安全性の比較

ブリッジング試験である国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）と海外第Ⅲ相試験（添付資料ト-8）を比較すると、有害事象のうち味覚障害 [国内：プラセボ 0% (0/104 例)、20mg 8.3% (9/109 例)、海外：プラセボ 1.3% (2/156 例)、10mg 21.3% (65/305 例)、20mg 20.5% (62/302 例)]、悪心・嘔吐 [国内：プラセボ 0% (0/104 例)、20mg 1.8% (2/109 例)、海外：プラセボ 4.5% (7/156 例)、10mg 8.9% (27/305 例)、20mg 8.6% (26/302 例)] の発現率に大きな差がみられた。申請者は、被験者による有害事象の解釈の違いがあると説明し、さらに、悪心・嘔吐に関しては有害事象の解釈の差がプラセボ群の発現率の差にも表れているため特に問題ないと説明した。審査センターは有害事象及び随伴症状の調査方法に国内外での差を説明するよう求めた。

申請者は、国内外の臨床試験はともに、患者が頭痛カードに記録した内容を元に、問診により医師が有害事象を調査しているため、調査方法に国内及び海外で大きな差はないと考えたと回答した。味覚障害は他の剤型ではほとんど認められていないため、薬理作用ではなく、薬液が鼻腔から口腔内に垂れたことが原因と考えられると説明した。日本人は「薬が苦い」という概念を持っている可能性が高いため苦みに対する寛容性があり、記録カードや問診で訴えない割合が多く、国内及び海外における発現率の違いは被験者による有害事象の解釈の違いが影響すると考えると回答した。また、有害事象は、国内では「治験薬を使用した後、いつもの頭痛発作では見られない症状」、海外では「発現したもしくは悪化した全ての症状」と被験者に質問し、被験者が頭痛記録カードへ記載する。そのため悪心・嘔吐は、国内では普段と同様の悪心・嘔吐が随伴している場合には有害事象として報告されず、海外では有害事象として報告されたため、海外での発現頻度が増加したと回答した。

審査センターはこの回答を了承した。また、プラセボ群に対する 20mg 群の相対的な有害事象発現率は海外臨床試験が国内臨床試験に比し高く、重篤な有害事象は海外臨床試験で 3 例（いずれも片頭痛）報告されたが、国内臨床試験では報告されなかった。また、本剤にとって重要な心血管系及び胸部症状に関する有害事象では、国内臨床試験の発現頻度は低く臨床上大きく問題となる症例はなかった。以上より、審査センターは安全性に関しても海外臨床試験成績を外挿可能と判断した。

#### 2-3 有効性について

##### 盲検性について