

衛研発第 2639 号
平成 15 年 4 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名]: マクサルト錠 10mg、マクサルト RPD 錠 10mg

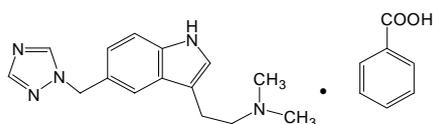
[一般名]: 安息香酸リザトリプタン

[申請者]: 杏林製薬株式会社

[申請年月日]: 平成 13 年 11 月 30 日 (輸入承認申請)

[申請区分]: 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]:



分子式: $C_{15}H_{19}N_5 \cdot C_7H_6O_2$

分子量: 391.47

[化学名]:

英名: 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)indole monobenzoate

日本名: 3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)インドール 一安息香酸塩

[特記事項]: なし

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 15 年 4 月 25 日

[販 売 名]: マクスルト錠 10mg、マクスルト RPD 錠 10mg

[一 般 名]: 安息香酸リザトリプタン

[申請者]: 杏林製薬株式会社

[申請年月日]: 平成 13 年 11 月 30 日 (輸入承認申請)

[審 査 結 果]:

本薬 1 回 10mg 投与の用量設定の妥当性については、国内用量設定試験 (資料ト - 5) において 1 回投与量 2.5mg、5mg、10mg における有効性に用量反応性は示されていないものの

国内第 相臨床試験 (資料ト - 6) において、10mg 投与群の有効性がプラセボ群に対し有意に上回っていたこと

臨床試験成績から有害事象に用量反応性はなく、海外市販後調査において特異な有害事象は認められないこと

国内において、錠剤と口腔内崩壊錠 (10mg) は生物学的に同等であり、有効性、安全性においても両剤型の同等性が示されたこと

から、本薬 1 回投与量 10mg についての有効性・安全性は、確認されているものと判断した。

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

[効能・効果]: 片頭痛

[用法・用量]: 通常、成人にはリザトリプタンとして 1 回 10mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。

ただし、1 日の総投与量を 20mg 以内とする。

審査報告(1)

平成 15 年 1 月 23 日

1. 品目の概要

- [販売名] マクサルト錠 5mg、同 10mg、マクサルト RPD5mg (マクサルトウエハース 5mg から変更)、同 10mg (マクサルトウエハース 10mg から変更)
- [一般名] 安息香酸リザトリプタン
- [申請者] 杏林製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 11 月 30 日
- [剤型・含量] 錠剤 (マクサルト錠 5mg、同 10mg) 及び口腔内速崩製剤 (マクサルト RPD5mg、同 10mg): 一錠中にリザトリプタンとし 5mg 又は 10mg (安息香酸リザトリプタンとして 7.265mg 又は 14.53mg) 含有
- [申請時効能・効果] 片頭痛
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはリザトリプタンとして 10mg を頭痛発作時に 1 回経口投与する。頭痛再発時には、2 時間以上の間隔をあげ経口投与する。ただし、24 時間以内に 30mg を上限とする。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

安息香酸リザトリプタン (以下、本薬) は、セロトニン (5-HT) 受容体サブタイプの 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬である の *N*-メチルスルホンアミド基を 1,2,4-トリアゾール基に 選択的 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬で、米国メルク社で開発された。

本薬はまず錠剤として開発されたが、片頭痛発作時にはしばしば悪心・嘔吐が伴い、水とともに錠剤を服用することが困難な場合があることから、服用時に水を必要としない経口投与剤型である口腔内速崩製剤が開発された。しかし、本邦における臨床試験において、味に対する不快感のため口腔内速崩製剤を水なしで服薬できなかった患者がいたことで、水を必要としないことが必ずしもすべての患者に有益とは限らないと判断され、錠剤、口腔内速崩製剤の 2 剤型の開発が同時になされた。

今回の申請は、国内第 相二重盲検比較試験 (添付資料ト - 6) をブリッジング試験として実施し、海外第 相試験 (添付資料ト - 13、ブリッジング対象試験) の成績との比較から、海外後期第 相試験 (添付資料ト - 9、10、用量設定試験) 成績等を外挿する臨床データパッケージでなされている (ブリッジングの妥当性についてはト項参照)。

本薬は 1998 年 1 月にメキシコで承認されたのを始めとして、78 カ国で承認済である (2002 年 12 月現在)。これまで本邦において、本薬の同種同効薬としてコハク酸スマトリプタン、ゾルミトリプタン及び臭化水素酸エレクトリプタンの 3 成分が、それぞれ皮下注射液 (イミグラン注 3) と錠剤 (イミグラン錠 50、ゾーミッグ錠 2.5mg 及びレルパック

錠 20mg) 及び口腔内速溶錠 (ゾーミッグ RM 錠 2.5mg) として承認されている。

医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、ウエハースが薄い焼き菓子の意味であり、一般的な日本人としては薄い平たい製剤を連想することから、通常の錠剤と同じ形態の剤型の呼称としては不適切であること及び口腔内速崩製剤であることが明確にわかる剤型の名称とすべきと考え、名称の再検討を求めた。申請者は、最終的に、マクサルトウエハース 5mg をマクサルト RPD5mg に変更、マクサルトウエハース 10mg をマクサルト RPD10mg に変更すると回答した。この回答を審査センターは妥当と考え、了承した。

ロ . 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の合成は、
、
及び

を出発原料として合成された。その化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により確認された。物理的・化学的性質として、性状 (外観) 溶解性 (各種溶媒に対する溶解度及び各種 pH 溶液に対する溶解性) 吸湿性、溶液の pH、熱分析 (示差走査熱量分析及び熱重量分析) 解離定数 (pKa) 分配係数、結晶多形 (粉末 X 線回折) 旋光性、類縁物質 (合成由来の類縁物質及び分解物) 及び強制分解生成物 (加熱、加温、加湿、酸性、塩基性、酸化及び光照射条件) が調べられていた。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観及び溶解性) 確認試験 (赤外吸収スペクトル) 純度試験 [重金属、類縁物質及び残留溶媒 ()]、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法が設定されている。

製剤 (錠剤) の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観) 確認試験 (赤外吸収スペクトル) 含量均一性試験、溶出試験及び定量法が設定されている。また、口腔内速崩製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観及び直径) 確認試験 (TLC) 純度試験 (類縁物質) 含量均一性試験、溶出試験、水分及び定量法が設定されている。

審査センターは、「室間再現精度」との用語に関して、提出された資料がクロスバリデーションに過ぎなかったため、「室間再現精度」との用語を使用しないように求めた。申請者は、「室間再現精度」の項目を概要から削除すると回答した。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは室内再現精度の評価にあたり、分散分析表を示した上で、分散が併行精度分散成分及び室内再現精度分散成分に分離され、適切に室内再現精度が計算されているかについて説明を求めた。申請者は、分散分析表、併行精度分散成分及び室内再現精度標準偏差を示し評価したと回答し、その資料を提出した。審査センターは、提出された資料を精査した結果、妥当であると考え、回答を了承した。

審査センターは、製剤の溶出試験に関し、試料溶液の調整に用いるメンブランフィルターの孔径が μm と比較的大きいが、 μm のフィルターを使用した場合と比較して測定結果に差があるのかと尋ねた。申請者は 10mg 錠、RPD5mg 及び RPD10mg を用い、フィルターの違いによる溶出率への影響を検討し、その結果、試験したフィルター間で、溶出率に差は認められなかったと回答した。審査センターはこの回答を妥当と考え、了承した。

このほか、審査センターはシグナルの分裂パターンがほとんど判読できなかったプロトン核磁気共鳴スペクトルの差し換え、定量法として規定された試験方法により得られたクロマトグラムの提示、確認試験の薄層クロマトグラフ法の展開溶媒としてのクロロホルムの使用を避けることなど記載等の修正を求めた。申請者からはこれらの修正に対し適切な回答が提出されたので、審査センターはこれらの回答を了承した。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断している。

八．安定性に関する資料

原薬の安定性について、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、類縁物質、水分、含量、溶液の色（440nmでの比吸光係数）、濁度、pH及び熱重量分析を測定項目として、苛酷試験〔加温；80、栓付褐色容器、12週；加湿；25、90%RH、開栓透明ガラス容器、4週；曝光；白色蛍光灯/UV灯（254nm）、透明ガラス容器、180万Lux・hまで〕、加速試験（40、75%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、6カ月）及び長期保存試験（25、60%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、36カ月）が実施された。その結果、苛酷試験の加温条件及び曝光条件において、脱メチル体及びN-オキシド体のわずかな上昇が認められたが、他のいずれの試験のいずれの測定項目においても経時的变化は認められなかった。

製剤（錠剤）の安定性について、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、溶出試験、含量、純度試験（類縁物質）、水分及び錠剤硬度を測定項目として苛酷試験（加温；60、暗所、無包装、3カ月；加湿；25、85%RH、暗所、無包装又はアルミニウム製ブリスター包装、4週；曝光；D65蛍光ランプ、2500Lux、無包装、27日）並びに性状（外観）、溶出試験、含量及び純度試験（類縁物質）を測定項目として、加速試験（40、75%RH、暗所、アルミニウム製ブリスター包装、6カ月及び30、60%RH、暗所、アルミニウム製ブリスター包装、36カ月）及び長期安定性試験（25、60%RH、暗所、アルミニウム製ブリスター包装、36カ月）が実施された。その結果、苛酷試験の加温条件において水分のわずかな低下並びに加湿及び曝光条件において、水分のわずかな増加と錠剤硬度の低下が認められたが、他のいずれの試験のいずれの測定項目においても経時的变化は認められなかった。

製剤（口腔内速崩製剤）の安定性について、性状（外観及び直径）、確認試験（TLC）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、含量及び水分を測定項目として苛酷試験（加温；50、暗所、アルミニウム袋包装、4週；加湿；25、85%RH、暗所、無包装、30分もしくはPTP包装又はアルミニウム袋包装、4週；曝光；D65蛍光ランプ、120万Lux、無包装又はPTP包装）並びに性状（外観）、純度試験（類縁物質）、溶出試験、直径及び含量を測定項目として、加速試験（40、75%RH、暗所、アルミニウム袋包装、6カ月及び30、60%RH、暗所、アルミニウム袋包装、36カ月）及び長期安定性試験（25、60%RH、暗所、アルミニウム袋包装、36カ月）が実施された。その結果、苛酷試験の加温条件において外観のわずかな黄変及び類縁物質の増加、加湿条件において無包装で20分後に吸湿による製剤形状の変化とそれに伴う直径の規格からの逸脱が、PTP包装で水分の増加が認められた。曝光条件において、無包装で類縁物質及び水分のわずかな増加が、PTP包装

で類縁物質のわずかな増加が認められた。加速試験及び長期安定性試験において、類縁物質のわずかな増加が認められたが、他のいずれの試験のいずれの測定項目においても経時的変化は認められなかった。

以上の結果より、審査センターは本薬及び製剤の安定性は適切に評価されていると判断している。

二．毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット、マウス及びイヌにおいて行われ、経口投与による概略の致死量は、ラット 2,500mg/kg、マウス 625mg/kg 及びイヌ 10mg/kg 超と判定されている。マウスでの急性症状は活動性の減少、痙攣及び呼吸緩徐が、ラットではマウスでの症状に加え、流涎、眼瞼下垂、運動失調及び振戦が観察されている。イヌの 10mg/kg 投与で、投与直後から泣鳴、散瞳、強膜発赤、活動性の亢進などがみられ、呼吸数及び心拍数の増加が認められている。いずれの症状も投与後 24 時間以内に消失している。5mg/kg についても、10mg/kg 投与と同様の症状を示したが、程度は軽く、持続時間も短かったとされている。

さらに、ラット及びマウスについては、静脈内投与による単回投与毒性試験も実施され、概略の致死量は、それぞれ 200mg/kg 及び 100mg/kg と判定された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用い 18 日間、14 週間及び 53 週間経口投与毒性試験並びにマウスを用いた 5 週間トキシコカインेटィック (TK) 試験及び 14 週間経口投与用量設定試験が実施されている。イヌで死亡例は認められていないが、ラットの 1000mg/kg/日、マウスの 500mg/kg/日で死亡が認められている。ラットの 14 週間及び 53 週間経口投与毒性試験では、10mg/kg/日以上で軽度の体重増加抑制が、一般状態では、投与薬液の苦味によると思われる流涎が 10mg/kg/日以上で投与前後に認められている。また、250mg/kg/日以上で肝重量の増加並びに血清 AI-P 値の上昇が認められている。肝重量の増加及び血清 AI-P 値の上昇の原因は不明であるが、病理組織学的検査で器質的变化は認めず、臨床推奨用量の最大量 (10mg/body) での全身曝露量 (AUC) の 500 倍以上の曝露量においてのみ認められるとされている。血清 AI-P 値の上昇及び肝重量増加の無作用量である 50mg/kg/日での AUC は臨床推奨用量の 200 倍以上であるとされている。ラットの 53 週間経口投与毒性試験では、低用量群において軽度であるが体重増加抑制が認められ、無毒性量は算定されていない。ラットがん原性試験で、25 及び 125mg/kg/日群の雄の平均体重増加量が統計学的に有意に減少したが (3~9%)、軽度であり生存率などに影響をおよぼさず毒性学的意義は少ないとされた。より長期に投与されたがん原性試験の低用量である 2mg/kg/日で、体重増加に投与の影響はなかったことから、53 週間経口投与毒性試験での体重増加抑制に関する無毒性量を 2mg/kg/日と判定している。また、マウスの 14 週間経口投与用量設定試験及び 5 週間経口 TK 試験で、死亡が認められた 500mg/kg/日では赤血球系検査値 (赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット) が軽度に増加していること、並びに 125mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められたことより、マウスがん原性試験の最高用量を 125mg/kg/日とした。125mg/kg/日で体重増加抑制が認められたことから無毒性量は 25mg/kg/日と判断されている。

イヌ 53 週での反復投与毒性試験は、最高用量を 5mg/kg/日として行っているが、認め

られた変化は、散瞳、活動性の亢進及び心拍数の増加などであり、これらは薬理作用に基づく変化で、いずれの症状も投与翌朝までに消失する一過性の変化であるとされている。それ以外の毒性変化は観察されていない。10mg/kg/日単回投与毒性試験で泣鳴、散瞳、心拍数・呼吸数の増加等の所見が認められていることより反復投与毒性試験における毒性発現量は5mg/kg/日を若干上回る用量であると推察されている。なお、イヌでの5mg/kg/日投与時のAUCは、臨床推奨用量におけるAUCの13倍以上であるとされている。

ラット反復投与試験で認められる主な変化は、血清Al-P値の上昇及び肝重量の増加であるが、これらは高用量群のみで認められ、骨、腸管及び肝のいずれの組織にも病理組織学的に変化はなかった。そのほかに反復投与毒性試験で認められた変化はすべて一過性の薬理作用であったとされている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用い経口投与にて実施されている。雄ラットにおける繁殖能試験では、親動物において250mg/kg/日で体重増加抑制がみられたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性に対して35mg/kg/日、親動物の生殖能及び次世代に対して250mg/kg/日超と推定された。

雌ラットにおける繁殖能試験では、親動物において100mg/kg/日で交尾までに要した日数の延長がみられ、次世代に対する影響として10mg/kg/日以上で生後0及び21日の体重の低値が認められた。無毒性量は親動物の一般毒性に対して100mg/kg/日超、親動物の生殖能に対して10mg/kg/日、次世代に対して2mg/kg/日と推定された。

ラット発生毒性試験では、100mg/kg/日で母動物の体重増加抑制及び胎仔体重の低下がみられたが、胚致死作用及び催奇形性はないとされた。無毒性量は母動物の一般毒性及び次世代に対して10mg/kg/日、母動物の生殖能に対して100mg/kg/日超と推定された。また、ラット発生毒性及び生後観察試験（妊娠6日から分娩後20日まで投与）では、母動物において100mg/kg/日以上で摂餌量の減少及び体重増加抑制がみられ、出生児F₁に対する影響として100mg/kg/日以上で生存産児数及び3日生存率の減少、授乳期間中の体重の低値並びに受動電撃回避試験におけるクライテリア到達回数の増加が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性及び次世代に対して5mg/kg/日、母動物の生殖能に対して250mg/kg/日超と推定された。

ウサギ胎仔器官形成期投与試験では、母動物において50mg/kg/日で体重増加抑制がみられたが、胚致死作用及び催奇形性はないとされた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して10mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して50mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物において100mg/kg/日で体重増加抑制がみられた。また、出生児に対する影響として100mg/kg/日で生後0及び21日の体重の低値が、10mg/kg/日の雌で生後0日の体重の低値が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して10mg/kg/日、母動物の生殖能に対して100mg/kg/日超、次世代に対して2mg/kg/日と推定された。

分解生成物の生殖毒性については、本薬とその分解物である化合物の混合物（：）を用いたラット及びウサギ経口投与発生毒性試験が実施された。認められた所見は本薬単独でみられた変化と同様であった。妊娠ラット及びウサギを用いたTK試験が行われ、本薬は両動物種において胎盤移行性及びラットにおいて乳汁移行性が示されている。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺

伝子突然変異試験、同細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施されておりいずれも陰性であった。また、分解生成物の遺伝毒性については、本薬とその分解物である化合物 () の混合物 (:) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vitro* ラット肝細胞アルカリ溶出試験が実施されいずれも陰性であった。

がん原性試験はラット 106 週間及びマウス 100 週間の経口投与で行われている。高用量 (125mg/kg/日) は、臨床推奨用量 (10mg) と比較して十分に高い用量 (AUC で比較しマウスで 300 倍以上、ラットで 500 倍以上) である。ラット及びマウス共に、本薬投与に起因する腫瘍発生頻度の増加はなく、がん原性は認められなかったとされた。

その他の毒性試験としてサルにおいて連続静脈内自己投与試験 (最高 64 µg/kg まで投与) において依存性の有無を確認し、薬物依存性は認められなかったとされた。

抗原性試験はこれまでの非臨床・臨床試験成績から抗原性を示唆する知見が認められていないとして、実施されていない。

代謝物の毒性については、ヒトでの主代謝物が *N*-モノ脱メチル体 (L-706,248) 及びインドール酢酸体 (L-749,335) であり、イヌ、ラット、マウス及びウサギの血漿中あるいは尿中に代謝物として認めるが、実施された毒性試験では臨床推奨用量と比較し、十分な大量の *N*-モノ脱メチル体に曝露されており、代謝物の毒性も同時に評価されたとして、代謝物単独投与での毒性試験は実施されていない。

口腔内速崩製剤の分解物の毒性試験としては口腔内速崩製剤の主な分解生成物は、本薬の 4 級塩体 (化合物) であり、% の化合物 及び % の本薬の混合物を用いて、*in vitro* の遺伝毒性試験、ラット及びイヌにおける 14 週間の経口投与毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験を行っている。本分解物に起因する新たな毒性所見は認められなかったとしている。

審査センターは各毒性試験において認められた体重増加抑制について、用量と投与期間の関連について説明を求めた。申請者は、体重増加抑制が全ての試験で認められているが、用量相関性や、投与期間延長により増悪することはなく、いずれも軽度な変動であり毒性学的意味は少ないと回答した。審査センターは、各試験で回復性についての検討がなされておらず休薬後の体重回復については疑問を持つが、生殖発生試験では投与によって抑制された体重の抑制が休薬後に対照群と同等に回復した結果もふまえ、回答を了承した。

審査センターはラット 53 週投与試験中の 27 週中間解剖時に肝重量の増加が認められたことから、肝臓に対する影響を懸念した。しかし、どの期間においても病理組織学的検索で肝細胞に毒性変化は認めず、本薬の主な代謝部位が肝であることから生体適応反応である可能性が示唆され、大きな問題はないと判断した。試験は十分高い用量で評価されており特異的な毒性兆候は認められていない。しかし、胎盤移行性 (添付資料へ - 7) や血漿中濃度より高い乳汁中濃度 (添付資料へ - 7) が認められることより妊婦、授乳期投与に対する注意が必要と判断する。

ホ．薬理作用に関する資料

1) 提出された資料の概要

(1) 作用機序

受容体選択性

本薬の 5-HT_{1B/1D} 受容体に対する結合親和性及び特異性を調べるために、ヒト及び動物の脳組織並びにヒト、イヌ又はラットの 5-HT 受容体サブタイプを遺伝子導入技術により安定的に発現させた CHO、HEK 又は HeLa 細胞の膜標本（以下、ヒトクローン 5-HT サブタイプ受容体と略す）を用いて、種々の 5-HT 受容体サブタイプ（1B、1D、1B/1D、1A、1E、1F、2A、2C、3、5A、6、7）に対する親和性が検討された。ヒト脳組織由来 5-HT_{1B/1D} 受容体、ヒトクローン 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体への放射性リガンドの結合に対する本薬の 50% 阻害濃度（IC₅₀）は、それぞれ 12、41 及び 11nmol/L であり、ヒト脳組織由来 5-HT_{1A} 受容体に対する親和性より約 20～40 倍高かった。また、ヒトクローン 5-HT_{1E} 及び 5-HT_{1F} 受容体に対する本薬の親和性はヒトクローン 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体の約 1/15～1/20 であり、ヒト又は動物の 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 及び 5-HT₃ 等の受容体に対する IC₅₀ 値は 4μmol/L より大きく低親和性であった。

5-HT 以外の受容体等〔ヒト及びラットの大脳皮質由来ヒスタミン H₁ 受容体、5-HT 取り込み部位及びムスカリン受容体、並びにヒトクローンのアドレナリン受容体（1a、1b、1c、2a、2b、2c、1、2、3）〕に対する本薬の IC₅₀ 値は 700nmol/L より大きく、低親和性であった。また、各種受容体等（アデノシン受容体、アドレナリン受容体、アミノ酸受容体、生体内アミン受容体、イオンチャネル、アセチルコリン受容体、オピオイド受容体、プロスタノイド受容体、アデニレートシクラーゼ及びプロテインキナーゼ C 等 35 種類の蛋白質）に対する本薬（10⁻⁹、10⁻⁷ 及び 10⁻⁵mol/L）の親和性が検討され、放射性リガンド結合の 50% 以上又は約 50% の阻害は、10⁻⁵ mol/L においてのみ 5-HT₁ 受容体（85.8%）、ムスカリン M₁ 受容体（78.2%）、ヒスタミン H₁ 受容体（47.8%）及びムスカリン M₂ 受容体（41.7%）で観察された。

各種受容体を介した薬理作用

ヒト及び動物のクローン 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対する本薬の薬理活性がヒトクローン 5-HT サブタイプ受容体への [³⁵S]-GTPγS の結合試験（Br J Pharmacol 109:1120-1127, 1993）により検討され、本薬はヒトクローン 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に高い結合親和性を示し、親和性と相関した薬理活性（[³⁵S]-GTPγS の結合）が認められた。本薬による両受容体を介した最大反応は、5-HT 刺激による最大反応を 100% とした場合はそれぞれ 95% 及び 96% であった。以上から、本薬は両受容体に対して選択的かつ完全作動薬として作用することが示唆されたとされている。

モルモット脳の粗膜標本や切片等を用い、5-HT_{1B/1D} 及び 5-HT_{1A} を介した本薬の薬理作用がフォルスコリン刺激により活性化されたアデニレートシクラーゼ活性阻害作用を指標として、また、5-HT₂ 及び 5-HT_{2C} を介した薬理作用がイノシトールリン酸の代謝回転に及ぼす影響を指標として検討され、5-HT_{1B/1D} と 5-HT_{1A} を介した作用の EC₅₀ はそれぞれ 339 及び 2399nmol/L と約 7 倍の差があり、5-HT₂ 及び 5-HT_{2C} を介した作用は見られなかった。

摘出ウサギ伏在静脈標本を用いて本薬の 5-HT_{1B} を介した血管収縮作用が検討され、最大収縮は 5-HT（1μmol/L）刺激によるのものとほぼ同程度であり、本薬及び 5-HT の pEC₅₀ はそれぞれ 6.64 ± 0.08 及び 7.30 ± 0.16 であった。本薬を EC₅₀ に近似した 260nmol/L にて 45 分間隔で 5 回適用しても反応の減弱はみられなかったことより、血管収縮作用にタ

キフィラキシーは生じにくいと考察されている。

摘出ヒト中硬膜動脈リング状標本を用い、本薬 ($10^{-8} \sim 10^{-5} \text{mol/L}$) の血管収縮作用が 5-HT 及びスマトリプタンを対照に検討された。KCl (45mmol/L) 収縮を 100% としたとき、本薬、スマトリプタン及び 5-HT の E_{max} 値はそれぞれ 132.6、105.3 及び 160.6%、 EC_{50} 値はそれぞれ 0.090、0.071 及び $0.032 \mu\text{mol/L}$ であった。

本薬の冠動脈収縮作用が内皮を除去した摘出ヒト冠動脈リング状標本を用い、5-HT 及びスマトリプタンを対照に検討された。他の作動薬による脱感作の可能性を除くための単一作動薬試験及び同一標本で各作動薬の作用を比較するためのクロスオーバー試験が実施され、いずれの試験においても EC_{50} 値には有意な差はなかった。 E_{max} はいずれの試験系においても本薬が低く、単一作動薬試験での値は、本薬、5-HT 及びスマトリプタンでそれぞれ 32.5、78.0 及び 57.6% であった。

摘出ラット尾動脈の収縮活性を用いて 5-HT_{2A} を介した薬理作用が検討され、 $10 \mu\text{mol/L}$ 5-HT による最大収縮を 1 とした場合、本薬の最大収縮 (E_{max}) は 0.45 と小さく、また、 EC_{50} 値は本薬及び 5-HT でそれぞれ 5.02 ± 0.11 及び 6.44 ± 0.11 であった。

ラット脳海馬スライス標本を用い、5-HT_{1A} を介した本薬の薬理作用が CA1 領域の錐体細胞の過分極反応を指標として検討された。5-HT ($30 \mu\text{mol/L}$) により惹起された過分極反応 (-8.7mV) に対して、本薬 ($100 \mu\text{mol/L}$) による過分極反応はその $11 \pm 7\%$ であり、5-HT より弱いことが示唆されたとしている。

5-HT 及びスマトリプタンは交感神経終末にある接合部前部受容体を介してノルエピネフリンの放出を抑制する (Fed Proc 42:218-222,1983、Br J Pharmacol 94:1123-1132,1988) ことから、本薬が同様の作用を有するかどうかについてラット輸精管標本の電気刺激によるアドレナリンを介した収縮反応に対する影響を指標に検討された。本薬はこの収縮反応を濃度依存的に抑制したことから、5-HT 及びスマトリプタンと同様の作用を有することが示唆されたとしている。

本薬はムスカリン受容体及びヒスタミン H₁ 受容体に対して結合親和性を有することから、これらの受容体を介した薬理活性についてモルモット組織標本 (上頸部神経節、心房及び回腸縦走筋) を用いて検討された。本薬は $30 \mu\text{mol/L}$ まで作動薬活性も拮抗薬活性も示さなかったことから、これらの受容体を介する薬理活性を持たないことが示唆されたとしている。

(2) 抗片頭痛作用

本薬の頸動脈血流に対する作用 (頸動脈血管抵抗) が雄性フェレットを用いて静脈内投与 ($0.3 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$) により検討され、用量依存的な血管抵抗の上昇が認められた (ED_{50} : $20 \pm 7 \mu\text{g/kg}$)。また、 $15 \mu\text{g/kg}$ を 45 分間隔で 3 回静脈内投与した場合と $45 \mu\text{g/kg}$ を単回投与した場合の血管抵抗の増加に有意な差がなかったことから、本薬のタキフィラキシーは認められなかったとされた。

雌性イヌに本薬を静脈内 (15 分間隔で累積 $1 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$) 又は十二指腸内 (45 分間隔で $30 \sim 1000 \mu\text{g/kg}$) 投与し、頸動脈血流量及び冠動脈回旋枝血流量を同時に測定することにより、作用の選択性が検討された。静脈内投与により本薬は頸動脈血管床選択性の用量依存的な血管収縮作用を示した (ED_{50} : $54 \pm 8 \mu\text{g/kg}$ 、 EC_{50} : $16 \pm 3 \text{ng/mL}$)。 $300 \mu\text{g/kg}$ 以上 (血漿中濃度 $> 137 \text{ng/mL}$) では冠動脈血流量の軽度であるが有意な低下が認められた

が、この際の本薬の血漿中濃度は本薬 10mg が臨床投与された場合の最高血漿中濃度（約 18ng/mL）に比べ高かった。また、100 μ g/kg 以上で心拍数の低下が、30 μ g/kg 以上で血圧の低下が認められた。一方、十二指腸内投与で行った場合にも頸動脈血流量の低下作用が認められたことから、本薬は経口投与によっても活性を示すと考察された。

三叉神経の活性化による血管作動性神経ペプチドの放出は髄膜組織中に神経性の炎症を惹起すると考えられており、片頭痛が神経原性であるとの仮説の根拠となっている（Cerebrovasc Brain Metab Rev 5: 159-177,1993）ことから、雌性ラットを用いて三叉神経神経節の電気刺激による蛋白漏出に及ぼす本薬（静脈内投与）の影響が検討された。本薬は頭蓋外の顔面組織の血漿蛋白漏出には影響を及ぼさず、硬膜内の血漿漏出を用量依存的に抑制し、その 50%抑制用量は 31 μ g/kg であった。

血管周囲神経刺激、サブスタンス P（100ng/kg）及びカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）（300ng/kg）により惹起される脳中硬膜動脈血管拡張に対する本薬（静脈内投与）の作用が、雄性ラットを用いて検討された。本薬（3 及び 10mg/kg）は血管周囲神経の電気刺激による血管拡張のみを抑制したことから、神経終末の接合部前部受容体に作用することにより血管拡張を抑制すると考察された。

雄性ラットへの本薬（0.3、1、3mg/kg）の静脈内投与により、硬膜刺激時における三叉神経核尾部の活動電位頻度の用量依存的な減少が認められたことから、本薬が血液脳関門を通過し、中枢への痛覚神経伝達を抑制することを示唆すると考察された。

(3)その他の薬理作用

心血管系に及ぼす影響

本薬の 5-HT_{1A} 受容体を介する心血管系に及ぼす影響の有無を明らかにするため、麻酔下の雄性ラット脳の大槽内に本薬を投与し、血圧及び心拍数に及ぼす影響が検討され、検討された最大用量（90nmol/head）においても、変化は認められなかった。また、本薬の迷走神経刺激による反射性心拍数減少反応に及ぼす影響、末梢迷走神経刺激による心拍数減少に及ぼす影響がそれぞれ雄性ラット（1mg/kg、静脈内投与）及び雌性イヌ（100 及び 300 μ g/kg、静脈内投与）を用いて検討され、いずれも影響を及ぼさないとされた。さらに末梢性交感神経刺激による昇圧反応に及ぼす本薬の影響が脊髄破壊ラット（1、3 及び 10mg/kg）及び同モルモット（0.3、1 及び 3mg/kg）において検討され、本薬はラット及びモルモットにおいて交感神経節前線維の電気刺激による昇圧反応を抑制したが、この抑制は平滑筋上に存在する受容体を介した直接作用ではないことが確認された。この結果及び摘出ラット輸精管の電気刺激収縮抑制作用から、本薬が交感神経抑制作用を有し、本薬の副作用である失神を引き起こした可能性があるとして考察されている。

中枢神経系に及ぼす影響

本薬をマウスの脳室内に投与した場合にみられる 5-HT_{1A} を介する体温低下（投与 15 分後。最小有効量 2.7nmol/mouse）が静脈内投与では高い用量（最小有効量 1625 nmol/mouse）でのみみられたことから、本薬の中枢移行性は低いと考察された。さらに、これとは別の実験における脳室内投与によりマウスに低体温を誘発する本薬の濃度は 10 μ g/head（37.2nmol/head、マウス脳重量を 0.7g とした場合は 1.4 μ g/g）であり、本薬 3mg/kg をラットに静脈内投与したときの脳内濃度（70ng/g）と比べて約 200 倍と高く、臨床推奨用量でヒトにこの中枢作用が発現する可能性は低いと考察された。また、マウス

に本薬を脳室内投与した場合の活動性の亢進が、最高用量の 100 μ g/head でのみ認められた。ラットに本薬を静脈内投与又は経口投与した場合にも、本薬は 10mg/kg 静脈内投与又は 3mg/kg 経口投与（血漿中濃度 300ng/mL）においても典型的な 5-HT 様症状（前肢歩行、平伏姿勢、拳尾、自発運動増加及び首振り等）は認められなかった。さらに、本薬 3mg/kg 単回又は 2 回の経口投与は、ラットのオペラント運動行動（餌を強化因子としたチェーン引き行動）に対する影響も示さなかった。本薬（0.5 及び 1mg/kg）をアカゲザル（雌）に静脈内投与したところ、いずれの濃度においても半数に嘔吐がみられたが、5-HT 様症状やその他の異常行動は認められなかった。また、リスザル（雌）への本薬の累積皮下投与において総投与量 3mg/kg で軽度の体温低下のみが観察され、リスザル（雄）に本薬（0.3、1 及び 3mg/kg）を 1 時間間隔で皮下投与した場合に、最終投与時（最終投与量 4.3mg/kg）で軽度の鎮静と平衡性の喪失が認められた。

(4)薬力学的相互作用

本薬（10、30、100 及び 300ng/mL）とアミトリプチリン、フルオキセチン、プロプラノロール、ベラパミル及びジヒドロエルゴタミン（併用薬はそれぞれ臨床で観察される血漿中濃度を目標とした用量が投与された。）との心血管系における相互作用が、麻酔イヌ及び覚醒イヌを用いて静脈内投与により検討された。その結果、いずれの薬剤の血漿中濃度も併用の影響を受けず、その他の作用については、アミトリプチリン（2mg/kg）と本薬併用により、本薬低用量における大腿動脈血流量低下作用の減弱が見られたものの、問題となる心血管系の相互作用は認められなかった。

なお、ヒトでは本薬とプロプラノロール併用時に AUC 及び Cmax が増加する（へ項参照）。

(5)代謝物の薬理作用

本薬のヒトの尿中代謝物（1 及び 10 μ mol/L）について動物組織由来及びヒトクローン 5-HT サブタイプ受容体及びアドレナリン受容体サブタイプに対する結合親和性が放射性リガンド結合率を指標に検討され、主代謝物であるインドール酢酸体（L-749,335）は、5-HT 受容体に対する親和性は極めて低く（IC₅₀ > 10 μ mol/L）、脱メチル体（L-706,248）とジ脱メチル体（化合物 ）のみ本薬と同様の結合特性が認められたが、これらはヒトにおいて微量代謝物（へ項参照）であることから、本薬の薬理作用は主に親化合物の作用であると考察された。また、ジ脱メチル体（化合物 ）は μ mol/L において 2a 及び 2c 受容体への放射性リガンドの結合をそれぞれ 及び % 阻害し、化合物（6 位水酸化体）の 2a 及び 2c 受容体に対する IC₅₀ 値は 及び μ mol/L と軽度の親和性を示したが、それ以外の作用はいずれの代謝物においても弱かった。

(6)分解物の薬理作用

口腔内速崩製剤保存中にみられる本薬の分解物（4 級塩体、化合物 ）について、各種受容体、トランスポーターに対する結合親和性及び酵素活性（計 124 種）に対する影響が検討され、コリン取り込み部位に弱い活性（IC₅₀ : 10 μ mol/L）が認められた以外は、いずれも 50% 以上の刺激作用や抑制作用は認められなかったことから、化合物 が薬理作用を示す可能性は低いと考察されている。

(7)類薬との比較

(1)、(2)及び(3)に記載されている成績及び文献報告等をもとに、非臨床試験における本

薬とスマトリプタン及びノ又はゾルミトリプタンの作用が比較されている。これらから類推される本薬の特徴等については、臨床試験成績で示される必要があると審査センターは考える。

(8) 一般薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系、呼吸器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系及び腎機能に対する作用が検討された。

効力を裏付ける薬理試験成績から、本薬は 5-HT_{1A} を介すると考えられる弱い中樞神経作用（体温低下等）を有するとされた。また、雄マウスのヘキサバルビタール誘発による睡眠時間は、本薬 100mg/kg の経口投与により約 2 倍の延長がみられた。また、イヌの行動・自律神経系に対しては、本薬 0.5mg/kg（経口投与）より首振り行動、顔洗行動、泣鳴、尾の緊張、散瞳及び鼻乾燥がみられ、首振り行動と散瞳の所見を併せた本薬の ED₅₀ は 0.79mg/kg であり、スマトリプタンでも同様の症状が認められその ED₅₀ は 0.96mg/kg であったとしている。

心血管系に対する作用については、本薬 0.3mg/kg 静脈内投与により麻酔イヌ（雌雄）で持続的な血圧上昇とわずかな徐脈が認められ、同時に PR 間隔の軽度な延長がみられたが QT 間隔には変化がみられなかったとされている。ムスカリン性の神経節刺激薬による昇圧反応を本薬は軽度減弱したが、その他の自律神経の刺激による反応には影響しなかった。また、覚醒下の動物に本薬を高用量投与（イヌ：5mg/kg 単回経口投与及び 2mg/kg 反復経口投与、サル：1mg/kg 静脈内投与）した際に、血圧上昇と興奮様症状を示すことが認められた。

モルモット摘出回腸を用いた平滑筋及び自律神経系への影響の検討において、本薬は 10⁻⁶mol/L から平滑筋を収縮させる傾向がみられた。また、10⁻⁵ 及び 10⁻⁴mol/L でヒスタミンによる収縮をそれぞれ約 40% 及び 70% 抑制したが、その他のアゴニスト刺激等による収縮に対しては影響を及ぼさなかった。

本薬の腎機能に及ぼす影響については、イヌ（1mg/kg、経口投与）を用いて検討され、糸球体ろ過率及び腎血漿流量の軽度の減少、尿量、ナトリウム及びカリウム排泄の軽度の増加傾向が認められた。

その他、特記すべき事項はない。

2) 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、示された *in vivo* の薬効・薬理試験が静脈内投与で実施されている試験が多いことから、これらの試験より得られた成績が経口投与される本剤の薬効・薬理試験成績として十分であるか申請者に説明を求めた。申請者は、本薬の薬理作用は血漿中濃度に依存しており、薬理学的プロファイルは投与経路により影響を受けないこと、また、非臨床試験において作用がみられた血漿中濃度は、ヒト及び動物の 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体の感受性を考慮すると臨床試験において効果が認められる濃度に近似していたことから、これらの薬理試験の成績はヒトに経口投与したときに発現する薬理作用を推測し得るものと説明した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

審査センターは、本薬が交感神経抑制作用を有し、本薬の副作用である失神を起こした

可能性があると考察されていること及び類薬では本薬のような失神がみられていないことを踏まえて、失神の発現機序について詳細な説明を求めた。申請者は以下のように説明した。臨床試験においてみられた血管迷走神経性失神の機序を調べることを目的として、非臨床 2 試験及び臨床試験 1 試験が行われた。承認申請資料に示したようにラット輸精管を用いた *in vitro* 試験及び脊髄を破壊したラット及びモルモットを用いた *in vivo* 試験において、本薬が交感神経抑制作用を持つ可能性が示唆されている。これらの非臨床における検討結果から、本薬の投与による失神は、交感神経終末からのノルエピネフリン放出が抑制され、立位における正常な血管収縮反応が影響を受けたことによると考えられた。ただし、*in vivo* 試験では同時にスマトリプタン、ゾルミトリプタン及び CP-122,286 (5-HT_{1D} 作動薬) についても同様の検討が行われ、本薬と同じ用量で同様の抑制が認められている。一方、本薬の臨床用量 (5 ~ 10mg) では失神は認められていなかったため、交感神経反射に対する本薬 (10mg、15mg) の影響を健康成人を対象にクロニジン (α₂ 受容体作動薬、0.2mg) 又はスマトリプタン (100mg) を対照薬として検討し、立位、寒冷昇圧試験を実施したところ、クロニジンでは交感神経性反射の抑制が認められたが、本薬及びスマトリプタンでは認められなかった (資料ト - 参 19) ことから、非臨床試験で認められた本薬や類薬の交感神経抑制作用は、臨床推奨用量では起こり難いと考えられた。

審査センターは、海外の第 Ⅲ 相試験においてみられた失神については、高用量投与時に発現したものが多く、必ずしも高用量投与時に限定されておらず、また、本薬の臨床用量は追加投与分も含めると最大 30mg であり、当該臨床試験で検討された用量 (10mg、15mg) を超えることから、提示された資料のみからでは臨床推奨用量において失神が発現する可能性は否定できないと考える。したがって、少なくとも本薬により失神を発現する可能性に関して使用上の注意に記載するなどの安全対策を講じる必要があると考えるが、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

審査センターは、以下の点について申請者に説明を求め照会中である。

- ・本薬の大腿動脈収縮作用に起因すると考えられる事象の考察とその事象が臨床用量で観察される可能性について。
- ・一般薬理試験において、イヌでは 0.5mg/kg (経口投与) より首振り行動、尾の緊張等の 5-HT 様症状や顔洗行動、泣鳴、散瞳及び鼻乾燥が観察されていることから、臨床用量 10mg ~ 30mg (体重 60kg の場合は 0.17 ~ 0.51mg/kg) において、何らかの理由により血中濃度が上昇した場合も含めた場合も含め、これらの症状がヒトで発現する可能性について。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体及び標識体 (¹⁴C、¹³C₂¹⁵N₃) が用いられた。動物及びヒト試料中未変化体は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 又は液体クロマトグラフィータンデムマスペクトロメトリー (LC-MS/MS) 法により測定された。

1) 提出された資料の概要

(1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収

単回投与時の薬物動態は、ラットへの本薬 3 又は 10mg/kg の経口投与、3mg/kg の静脈内投与、イヌへの本薬 1、2 又は 5mg/kg の経口投与、1mg/kg の静脈内投与により検討された。静脈内投与時のクリアランス (mL/min/kg)、定常状態分布容積 (L/kg) 及び消失半減期 (min) は、ラットで 70.5、4.3、65、イヌで 45.9、3.2、72 であった。経口投与時の Cmax 及び AUC は、ラット及びイヌ共に検討用量範囲で投与量に比例する増加を上回った。経口投与時の絶対バイオアベイラビリティ (BA) 及び吸収率は、ラットでは 64 及び 78% (3mg/kg 投与時)、イヌでは 47 及び 100% (1mg/kg 投与時) と算出された。反復投与の影響は、TK 試験として評価され、雌雄ラットへの本薬 10~250mg/kg/日の 21 週目及び 500~2000mg/kg/日の 4 週目の血漿中未変化体濃度の平均 Cmax は、1.5~24.2µg/mL 及び 21.9~51.3µg/mL (2000mg/kg/日群では投与 2 週目) であり、雌雄差は認められなかった。雌雄イヌへの 0.2~5mg/kg の 13 週間投与後の薬物動態は単回投与時の値と類似し、また、雌雄差は認められないと考えられた。

分布

ラットに ¹⁴C 標識体 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 5 分後に大部分の組織の放射能は最高値を示し、腎及び肝臓で高かった。その後組織中濃度は 24 時間まで経時的に減少した。¹⁴C 標識体 3mg/kg を単回経口投与したとき、放射能は、投与後 1 時間後では、胃、副腎、小腸、肝及び腎臓で高く、24 時間後には消化管内容物及び排泄物中の放射能回収率は投与量の約 96% であった。ラットに本薬 2 又は 100mg/kg/日を妊娠 6~20 日まで反復経口投与後 0.5 及び 2 時間の胎仔/母体血漿中濃度比は 0.4 以下であった。

本薬の血漿蛋白結合率 (50~5000ng/mL、*in vitro*) は、動物において添加濃度には依存せず平均 12~27% であり、ヒトでは約 14% であった。血液中/血漿中濃度比 (ヒト 50ng/mL、ラット及びイヌ 1µg/mL、*in vitro*) は、それぞれ 1.21、1.35 及び 1.19 であった。

代謝

ヒト及びマウスにおける経口投与時の主代謝物はインドール酢酸体であり、ラットでは *N*-酸化体及びインドール酢酸体、イヌでは 6 位水酸化体及び *N*-酸化体が主に認められ、活性代謝物 (*N*-脱メチル体) はいずれの種においても微量であった。本薬はラット及びイヌ肝ミクロソームにより代謝され、*N*-酸化体及びインドール酢酸体を生成した。ヒト肝スライス、ミクロソーム及び S9 画分による *in vitro* 代謝では酸化的脱アミノ反応を経たインドール酢酸体及び微量のインドールエチルアルコール体が生成した。ヒト肝における本薬の酸化的脱アミノ反応には主に A 型モノアミン酸化酵素 (MAO-A) が関与すること、肝ミクロソームにおいて、本薬の代謝は MAO-A の選択的阻害薬により阻害されること、欧米人及び日本人肝ミクロソームにおける本酵素への親和性に有意な差は認められなかったことが示された。肝 S9 画分を用いた *in vitro* 代謝阻害試験において、本薬の酸化的脱アミノ反応は MAO 阻害薬及び 遮断薬により阻害された。本薬は臨床用量での血中濃度 (75nM 以下) では主な CYP 分子種を阻害しないと考えられた。ラットに本薬 100mg/kg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したとき、エトキシトリフルオロメチルクマリン 0-脱エチル化活性は、陰性対照群と比較して有意に増加したが、陽性対照群 (フェノバルビタール投与) 程の変化はみられなかった。

排泄

ラット及びイヌに ^{14}C 標識体 3mg/kg 及び 1mg/kg を単回投与時の尿中及び糞中への放射能の回収は、ラットでは 144 時間までで投与量の 58% 及び 23% (静脈内投与)、45% 及び 42% (経口投与)、イヌでは 96 時間までで投与量の 75% 及び 12% (静脈内投与)、75% 及び 13% (経口投与) であった。イヌでは主に腎排泄、ラットでは腎及び胆汁中への排泄も寄与すると考えられた。ラットに本薬 2 又は 100mg/kg/日を妊娠 6 日目～分娩後 14 日目まで反復経口投与後 2 時間の乳汁中未変化体濃度は血漿中濃度の約 6 倍であった。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人男女を対象に (添付資料へ - 29 ~ 33、ト - 1 ~ 3)、外国において、健康成人男女、高齢者、片頭痛患者、肝又は腎機能障害患者を対象に (添付資料へ - 19、20、13、34、38、40、43 ~ 46、へ - 参 35 ~ 37、参 39、参 41、参 42、参 47、参 48、ト - 14、ト - 参 15 ~ 17) 検討された。

健康成人における検討

日本人を対象に以下の検討が行われた。

2.5 ~ 10mg (カプセル剤) を健康成人男性に空腹時単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は 1.3 ~ 1.5 時間、消失半減期は 1.86 ~ 2.57 時間、 C_{max} 及び AUC は 10mg 投与では投与量に比例する以上に増大した。*N*-脱メチル体の AUC は未変化体の AUC の 13.5 ~ 25.8% に相当し、未変化体及び *N*-脱メチル体の 24 時間までの尿中排泄率は投与量の 7.0 ~ 13.8% 及び 1.2 ~ 1.9% であった。5mg (カプセル剤) を健康成人男性に食後単回経口投与したとき、空腹時と比較して未変化体の C_{max} 及び AUC は 1.15 及び 1.18 倍となった (以上、添付資料ト - 1)。5mg (カプセル剤) を健康成人男性に 1 日 3 回 3 日間反復経口投与したとき、1 及び 3 日目の日内 3 回投与後の未変化体 C_{max} は 23.8 及び 32.4ng/mL であった (添付資料ト - 2)。10mg (錠剤) を健康成人男女に 1 日目に 1 回、3 及び 4 日目に 2 時間間隔で 1 日 3 回、5 日目に 1 回空腹時投与したとき、未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、1 日目で $33.0 \pm 13.5\text{ng/mL}$ 及び $81.6 \pm 25.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 、5 日目で $28.0 \pm 12.5\text{ng/mL}$ 及び $79.5 \pm 20.1\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、 AUC_{0-24} の性別比の平均 (女性/男性) は 1 日目で 1.36、5 日目で 1.24 であった。*N*-脱メチル体の C_{max} 及び AUC は未変化体の約 1/10 であり、5 日目の 1 日目に対する比はそれぞれ 1.04 及び 1.11 であった (添付資料ト - 3)。健康成人男性において、口腔内速崩製剤 10mg の単回経口投与に対する口腔内投与時の AUC_{0-24} は 1.91% であり、口腔内速崩製剤の BA に対する口腔粘膜からの吸収の影響は殆どないと考えられた。また、投与後 24 時間までの未変化体及び *N*-脱メチル体の尿中排泄率は 14.0% 及び 1.26% (錠剤)、11.5% 及び 1.07% (口腔内速崩製剤) であった (添付資料へ - 30、32)。

外国人を対象に以下の検討が行われた。健康成人への単回静脈内投与時 (男性 : 10 ~ 90 $\mu\text{g/kg}$ 及び女性 : 0.5 ~ 5mg) の血漿クリアランス及び分布容積は、10 $\mu\text{g/kg}$ 投与時で 1296mL/min 及び 154L、0.5mg 投与時で 940.7mL/min 及び 90.7L であり、男性では 60 $\mu\text{g/kg}$ 、女性では 1mg までは血漿中濃度に比例して増加すると考えられた (添付資料へ - 参 35、参 36)。健康成人におけるカプセル及び錠剤 10mg 投与時並びに溶液 (2.5 ~ 10mg) 投与時の BA は、それぞれ 39% 及び 42% 並びに 35 ~ 42% と算出された (添付資料へ - 38、へ - 参 34、参 39)。 ^{14}C 標識体 10mg を単回経口又は 3mg を単回静脈内投与後 5 日目まで、

尿及び糞中に回収された放射能は、経口投与で 82.4%及び 11.5%、静脈内投与で 89.5%及び 4.4%であり、経口投与時の本薬の吸収率は約 90%と算出された(添付資料へ - 参 39)。健康成人男性に 40mg (錠剤) を食後単回経口投与時の C_{max} 及び AUC は空腹時投与の 0.98 倍及び 1.19 倍であり、T_{max} は空腹時投与の 1.60 時間から 2.88 時間へ有意に遅延した(添付資料へ - 参 - 35)。高齢者(65~77 歳)に 10mg (錠剤) を単回経口投与したとき、高齢者における未変化体の腎クリアランスは若年成人と比較して低値であったが、C_{max} 及び AUC は若年成人と比較して 0.89 及び 0.96 倍であり、血漿中動態に加齢の影響は認められないとされた(添付資料ト - 参 15)。

片頭痛患者における検討

5mg (錠剤) を外国人片頭痛患者の片頭痛発作中及び非発作時に単回経口投与したとき、発作中の C_{max} 及び AUC は非発作時の 1.17 及び 1.05 倍、T_{max} は発作の有無にかかわらず約 1 時間であった(添付資料へ - 参 37)。

特別な集団における検討

肝機能障害者(軽度及び中等度 Child-Pugh スコア 5~7、外国人)に 5mg 錠を単回経口及び ¹³C₂¹⁵N₃ 標識体 1mg を静脈内投与したとき、血漿クリアランス(1261.8mL/min) は健康成人の 1.19 倍であり、経口投与時の未変化体の C_{max} 及び AUC には健康成人と差はみられないが、BA は 50%と算出され、健康成人の値(41%)と比較して有意に高かった(添付資料ト - 参 17)。腎機能障害者(クレアチニンクリアランス mL/min/1.73m²: 群 30~60、群 10~29、群 10 未満、外国人)に液剤 5mg を単回経口及び 2mg を単回静脈内投与したとき、腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの低下に伴い低下したが、経口投与時の C_{max} 及び患者(及び 群)の AUC には健康成人と差は認められなかった。透析患者(群)の AUC は健康成人の 1.44 倍と有意に上昇し、患者の BA は 53~56%と算出され、健康成人の値より高かった(添付資料ト - 参 16)。

薬物相互作用の検討

外国人を対象に、本薬 10mg 単回経口投与と 遮断薬(プロプラノロール 120mg、ナドロール 80mg 及びメトプロロール 100mg)、MAO-A 阻害薬(モクロベミド 150mg)並びにセロトニン再取込み阻害薬(パロキセチン 20mg)の反復経口投与、本薬 10mg 反復経口投与と経口避妊薬の反復経口投与、本薬 10mg 単回経口投与とエルゴタミン 0.25mg 単回静脈内投与における薬物相互作用の検討が行われた。

ナドロール、メトプロロール及びパロキセチン併用時の本薬の血漿中濃度、本薬併用時の経口避妊薬成分(エチニルエストラジオール及びノルエチンドロン)の血漿中濃度は、非併用時に比べ有意に変化しなかった。本薬の AUC 及び C_{max} は、プロプラノロール併用時には非併用時の 1.67 倍及び 1.75 倍、モクロベミド併用時には 2.19 倍及び 1.41 倍となった。エルゴタミン併用時の血管攣縮作用はエルゴタミン単独投与時と同程度であった(添付資料へ - 43~46, へ - 参 47、48)。

日本人と外国人における薬物動態の比較

健康成人を対象として、本邦で実施された 5 試験及び外国で実施された 9 試験(添付資料へ - 13、29~31、34、38、40、43~46、ト - 1、3、14)について検討し、経口投与時の未変化体の血漿中動態の用量相関性及び 10mg 経口投与時の未変化体及び N-脱メチル体の尿中排泄は、日本人と外国人で差異は認められないとされた。

生物学的同等性

日本人健康成人を対象に錠剤とカプセル剤（5mg）、口腔内速崩製剤と錠剤（10mg）及び錠剤の含量違い（5mg、10mg）について、外国人健康成人を対象に錠剤と口腔内速崩製剤（10mg）、外国臨床試験で用いた異なる錠剤間（10mg）及び口腔内速崩製剤と錠剤（5mg、10mg）について、生物学的同等性試験を実施し、カプセル剤と錠剤を5mgあるいは10mg投与した検討以外は同等性の基準を満たした。口腔内速崩製剤の含量違い（5mg、10mg）の生物学的同等性は溶出試験により確認した。（添付資料へ - 29～31、33、38、40、参 41）

2) 審査センターにおける審査の概要

審査センターは主に以下の点について検討した。

薬物動態の民族間比較について

審査センターは、提出された薬物動態の民族間比較において、各種製剤を用いて実施された薬物動態試験成績を併合した考察が行われているが、これら試験に用いた一部の製剤では生物学的同等性が検証されていないと考え、製剤の生物学的同等性試験成績も踏まえ、薬物動態の民族間比較について説明するよう指摘した。

申請者は以下のように説明した。薬物動態の民族間比較は、最大臨床用量 10mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び用量相関性の比較で得られた成績をもとに行った。10mg 投与時の薬物動態パラメータの比較では錠剤のみの成績を用い、比較に用いた3種の錠剤の溶出率及び外国で実施された生物学的同等性試験成績より、これらデータを統合して薬物動態の民族間比較を行うことは可能と考えた。用量相関性の民族間比較にはカプセル剤、錠剤又は液剤の3製剤を単回経口投与したときの薬物動態試験成績を統合して行ったが、各剤型毎に得られたデータに基づいて比較すると、日本人にカプセル剤 2.5mg～10mg 投与時と外国人に液剤（2.5mg～15mg）投与時の C_{max} 及び AUC を同一用量で比較すると、外国人での C_{max} が日本人での値より高かったが、いずれも 10mg では投与量に比例する以上の増加を示し、AUC では日本人と外国人で用量相関性に大きな差異を認めなかった。カプセル剤では液剤と比較して本薬の吸収が遅延するため、C_{max} でみられた民族間の差は概ね製剤の違いに起因するものと考えられる。また、国内第 Ⅰ相及び第 Ⅱ相試験では申請錠剤を用いていること、外国では後期第 Ⅰ相試験ではカプセル剤、第 Ⅱ相試験では錠剤が使用されたが、投与 2 時間後の頭痛改善における本剤とプラセボとの有効性の差、有害事象及び副作用発現率を踏まえると有効性及び安全性の観点からは問題としないと考える。

審査センターは、本薬について、C_{max} でみられた民族間の差は製剤の違いに起因するとの考察及び生物学的同等性試験でみられた薬物動態の差は臨床上問題とはならないとの説明については了承するが、薬物動態の民族間の比較においても、試験計画及び結果評価時に比較可能性について十分考慮すべきであると考えられる。

プロプラノロールとの併用について

審査センターは、プロプラノロール併用時の用量及び頭痛再発時の用法について、薬物動態の観点から説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の酸化的脱アミノ反応に対する 遮断薬の影響に

ついてヒト肝由来試料を用いて検討した結果、本薬の代謝は、プロプラノロールの *N*-デスイソプロピル代謝物、プロプラノロール及びメトプロロールにより拮抗阻害を受け、見かけの K_i 値は、それぞれ 9、68 及び 372 μ M であり、同様にスマトリプタンを基質とした場合のプロプラノロール及びメトプロロールによる値はそれぞれ約 50 及び 400 μ M であった（評価資料へ - 17）。相互作用試験では、スマトリプタン及びゾルミトリプタンともに本薬同様に単回投与時の薬物動態に及ぼすプロプラノロール反復投与の影響について検討され、スマトリプタンの薬物動態パラメータへの影響はみられず、ゾルミトリプタンでは投与量を特に調節する必要はないこと及び臨床上留意すべき相互作用は示唆されていないとの記載がなされている（イミグラン錠 50 の新薬承認情報集、ゾーミッグ錠 25mg の新薬承認情報集及び添付文書）。*in vitro*での阻害実験におけるプロプラノロールによる阻害の程度は本薬とスマトリプタンで同程度であったが、相互作用試験の結果に相違がみられたのは、本薬及びスマトリプタンの *in vivo*での濃度の違い及び併用されたプロプラノロールの用量の違い（スマトリプタン併用試験では本薬併用試験での 2/3）が主に影響したと推察している。

審査センターは、薬物動態における相互作用の機序についての申請者の説明は了承するが、プロプラノロールの臨床適用を踏まえ、プロプラノロールを服用している患者への本薬の投与の妥当性については専門協議での議論を踏まえ判断したいと考える（ト項参照）。薬物動態の非線形及び性別の影響について

審査センターは、臨床用量で認められる未変化体薬物動態の非線形性の機序について、また、外国試験では AUC の用量比例性からの逸脱の程度は女性のほうが大きいとされている点も踏まえ、性別の影響について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬は投与経路に関わらず投与量の 8~9 割が尿中に排泄され、その 7~8 割が代謝物であり、未変化体の排泄は尿中のみで投与量の 2 割前後であったことから、本薬は主に代謝によって消失すると考えられる。全身クリアランスに占める代謝クリアランスの割合を算出し、肝血流速度と比較すると、代謝クリアランスはヒト肝血流速度の約 5 割に相当し、投与量の増加によって認められた非線形性は主に代謝過程の飽和によるものと考えている。また、液剤の経口投与（2.5mg~15mg）において、女性被験者では、男性被験者より非線形性の程度はやや強く、静脈内投与時の血漿クリアランス及び分布容積は、女性で 13.4mL/min/kg 及び 1.40L/kg、男性で 18.1mL/min/kg 及び 1.82L/kg であり、いずれも女性のほうが低い値であった。推奨臨床用量である 10mg では、女性の AUC が男性より 3 割程度高いが、片頭痛患者を対象とした臨床試験の被験者は大部分が女性であり、女性での安全性は確認されていると考える。

審査センターは、回答について了承した。

片頭痛発作時の薬物動態について

審査センターは、片頭痛発作時の薬物動態について、類薬と比較して説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬 5mg を外国人片頭痛患者に発作時単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC は、非発作時の 1.17 倍及び 1.05 倍であり、 T_{max} も発作の有無に関わらず約 1 時間であった。スマトリプタン及びゾルミトリプタンでは、発作時に血漿中濃度の低下や吸収の遅延が認められており、これら類薬における片頭痛発作時の薬物

動態が非発作時と異なる理由として発作時の胃の停止あるいは胃内容物排出の遅延等が報告されている(Cephalalgia 16:270-275, 1996、Neurology 50:A377,1988)。片頭痛患者(非発作時)への経口投与時の Tmax は、スマトリプタン(25 ~ 100mg)で 1.79 ~ 2.29 時間、ゾルミトリプタン(10mg)で約 3 時間である。また、BA はそれぞれ約 14% 及び 39% である。いずれも本薬と比較して、吸収が遅くかつ BA も低いことから、発作時の胃の状態変化を受けやすいものと考えられる。本薬は 5mg 経口投与時の Tmax は約 1 時間、10mg 経口投与時の吸収率は約 90% と良好であり、発作時の胃の状態の変化を受けにくく、薬物動態は非発作時と比較して変化が認められなかったと推測される。

審査センターは以上の回答を了承した。

中枢への移行について

審査センターは、本薬の投与により傾眠等の副作用が出現していることから、他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬のデータとも比較の上、本薬の中枢移行について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬及び類薬の中枢移行についてはラット(ゾルミトリプタンでは有色ラット)を用いて経口投与により検討され、脳/血漿濃度比は、それぞれ本薬標識体 3mg/kg 投与後 1 及び 4 時間で 0.32 及び 0.11、スマトリプタン標識体 2mg/kg 投与後 2 時間で 0.04、ゾルミトリプタン標識体 10mg/kg 投与後 4 時間で 0.08 であり、いずれも脳内への移行が認められたが、濃度比からみて中枢への移行は低いものと思われる。臨床での中枢関連の副作用(傾眠、無力症、めまい)の発現率も同程度であった。

審査センターは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、本邦及び外国で実施された食事の影響試験における食事内容と薬物動態パラメータについて、乳汁中濃度が血漿中の約 6 倍となる機序について、血漿中濃度が著しく高値を示した被験者の背景情報及び安全性データについて、類薬と比較した本薬の中枢移行と副作用の関係の考察等を照会し、提出された回答については了承できるものと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

1) 提出された資料の概略

提出された資料の概略を以下に示す。

後期第 Ⅲ 相試験(評価資料ト - 5)開始後、医薬発第 739 号「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」及び医薬審 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」が通知されたことから、これらの通知に基づいて、片頭痛の外因性民族的要因の分析、日本人及び外国人における薬物動態の比較及び本治験成績と外国臨床試験データの比較をまとめ、本薬 10mg とプラセボの比較試験(評価資料ト - 6)が実施された。なお、次頁の表は審査センターが考える Complete Clinical Data Package である。

(1) 国内第 Ⅲ 相臨床試験(添付資料ト - 1 ~ 3)

単回投与試験(カプセル剤、添付資料ト - 1)

本薬の安全性、忍容性、薬物動態及び薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、

審査センターが考える Complete Clinical Data Package

国内		Bridging と データの外挿	海外
RPD	錠剤		錠剤
	第 相試験 ・単回投与 2.5 ~ 10mg (ト - 1) ・反復投与 5mg (ト - 2) ・反復投与 10mg (ト - 3)	bridging	第 相試験 ・単回投与 0.5 ~ 80mg (ヘ - 13) ・反復投与 10mg (ト - 14) 等
	前期第 相試験 ・5mg、10mg、単回投与、非盲検 (ト - 4)		
	後期第 相試験 ・2.5mg、5mg、10mg、単回投与、二重盲検 (ト - 5)		後期第 相試験 ・用量設定試験 - 1 : 10mg、20mg、40mg、単回投与、プラセボ対照、二重盲検 (ト - 9) ・用量設定試験 - 2 : 2.5mg、5mg、10mg、単回投与、プラセボ対照、二重盲検 (ト - 10)
第 相試験 ・10mg、単回投与、非盲検 (ト - 7)	第 相試験 ・10mg、単回投与、プラセボ対照、二重盲検 (ト - 6)	bridging (10mg について)	第 相試験 ・比較試験 : 5mg、10mg、単回投与、スマトリプタン 100mg 及びプラセボ対照、三重盲検 (ト - 13)
		外挿	第 相試験 ・再発発作試験 ^注 : 5mg、10mg、24 時間以内の 2 回までの再発に投与、プラセボ対照、三重盲検 (ト - 11) ・繰り返し発作試験 : 10mg、24 時間以内の 2 回までの再発に投与、プラセボ対照、三重盲検 (ト - 12)
長期投与試験 ・10mg、24 時間以内の 2 回までの再発に投与、非盲検 (ト - 8)		外挿	長期投与試験 ・5、10mg、6 ~ 12 カ月間 (ト - 22)

注 : 1 回の発作期間は初回服薬から 24 時間以内とし、初回服薬から 24 時間を経過した後
に発現した発作は異なる発作として扱われている。

健康成人男性 16 例を対象にカプセル剤 2.5mg (2.5mg カプセル) (6 例)、5mg (5mg カプセル) (6 例)、7.5mg (2.5mg カプセル、5mg カプセル) (6 例) 及び 10mg (10mg カプセル) (6 例) 並びにプラセボ (8 例) の空腹時単回投与が実施された (二重盲検比較試験)。また、5mg カプセル群については食事の影響を検討するために空腹時と食後に投与が行われた (非盲検試験)。安全性に関しては、副作用として、5mg カプセル単回投与の 6 例中 2 例及び 5mg カプセル食後投与の 6 例中 1 例に軽度の眠気が、また 10mg カプセル単回投与の 6 例中 1 例に軽度の ALT (GPT) 増加が認められたが、いずれも無処置で回復した。その他に臨床上問題となる異常は認められなかった。薬物動態に関しては、へ項参照のこと。

反復投与試験 (カプセル剤、添付資料ト - 2)

本薬の反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、健康成人男性 9 例を対象に 5mg カプセル (6 例) 及びプラセボ (3 例) を用いて、1 日 3 回 (2 時間間隔) 3 日間反復投与試験が実施された (二重盲検比較試験)。安全性に関しては、臨床上問題となる異常は認められなかった。薬物動態に関しては、へ項参照のこと。

単回及び反復投与試験 (錠剤、添付資料ト - 3)

本薬の単回及び反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、健康成人男女 36 例 (男 18 例、女 18 例) を対象に錠剤 10mg (10mg 錠) (24 例、男 12 例、女 12 例) 及びプラセボ (12 例、男 6 例、女 6 例) を用いて、1 日 1 回の単回投与及び 1 日 3 回 (2 時間間隔) 2 日間の反復投与試験が実施された (二重盲検比較試験)。安全性に関しては、副作用は本薬群の女性 2 例に発現した 13 件であり、その内訳は 1 例に頭のぼんやり感、全身脱力感、意識明瞭性の減退、後頭部のジーンとした感じ、手のしびれ、頭重感、顔色不良の 7 件及び他の 1 例に顎下から上頸部外側の重い感じ (3 件)、頭重感 (2 件)、頭のぼーっとする感じの 6 件であった。本薬群及びプラセボ群の有害事象及び副作用発現率に有意差は認められなかった。本薬の単回投与と 1 日 3 回 2 日間反復投与における有害事象の発現頻度に差異は認められなかった。治験期間を通じて、検査等において臨床的に問題となる差は認められなかった。薬物動態に関しては、へ項参照のこと。

(2) 前期第 相試験 (添付資料ト - 4)

国際頭痛学会による頭痛の診断基準 (以下、IHS 基準) に基づき、前兆を伴わない片頭痛又は前兆を伴う片頭痛と診断された患者のうち、中等度以上の痛みを有する片頭痛患者 31 例を対象に、錠剤 5mg (以下 5mg 錠) 及び 10mg 錠単回投与時の有効性、安全性及び有用性について非盲検試験により検討された。20 例に治験薬が使用され、このうち他の片頭痛治療薬を同時処方された 7 例を除外した 13 例 (5mg 錠群 5 例、10mg 錠群 8 例) を対象に、有効性及び安全性が評価された。患者背景に投与群間で統計学的に有意差が認められた項目はなかった。

有効性は、頭痛改善度が、投与 2 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) で評価された。服薬 2 時間後の頭痛改善度のうち、「著明改善」及び「中等度改善」を合わせた症例の割合 (改善率) は 5mg 錠群 40.0% (2/5 例)、10mg 錠群 100.0% (8/8 例) であった。その他の評価項目では服薬 2 時間後に判定した随伴症状改善度が「改善」の症例の割合 (改善率) は、5mg 錠群 80.0% (4/5

例)及び10mg錠群100.0%(7/7例)(治験薬服用前から2時間後までの間に随伴症状を認めなかった1例を評価症例数から除いた)であった。服薬2時間後に判定した日常生活の支障度の改善度が「著明改善」及び「中等度改善」の症例の割合(改善率)は、5mg錠群60.0%(3/5例)及び10mg錠群75.0%(6/8例)であった。治験薬服薬後の片頭痛の全体的な症状の改善等についての患者の印象が「よく効いた」及び「効いた」の症例の割合(好印象率)は、5mg錠群60.0%(3/5例)及び10mg錠群100.0%(8/8例)であった。

安全性については、有害事象が10mg錠群の12.5%(1/8例)に認められた。その内訳は、傾眠、口内乾燥及び鼻乾燥各1件で、すべて副作用と判定された。症状の程度はいずれも軽度もしくは中等度で、無処置で回復した。なお、評価除外例7例のうち、5mg錠群の1例に嘔気、10mg錠群の1例に傾眠及び口渇が発現し、副作用と判定された。本治験において発現した臨床検査値異常変動は、10mg錠群の1例に認められた白血球数減少のみであり、薬剤との因果関係は否定された。薬剤との因果関係を否定できない有害事象(副作用)を考慮して判定された概括安全度において、「安全性に問題なし」であった症例の割合(安全率)は、5mg錠群100.0%(5/5例)及び10mg錠群87.5%(7/8例)であった。

頭痛の改善度と概括安全度を総合して判定された有用度は6段階(1.極めて有用、2.有用、3.やや有用、4.有用と思わない、5.好ましくない、6.判定不能)で評価され、「極めて有用」及び「有用」の症例の割合(有用率)は、5mg錠群40.0%(2/5例)及び10mg錠群75.0%(6/8例)であった。

(3) 後期第 相試験 (添付資料ト - 5)

本薬の至適用量を設定する目的で、IHS基準に基づき、前兆を伴わない片頭痛又は前兆を伴う片頭痛と診断された患者のうち、中等度以上の痛みを有する片頭痛患者143例を対象に、2.5mg、5mg及び10mg単回投与時の有効性及び安全性を比較する多施設共同二重盲検並行群間比較試験が行なわれた。115例に治験薬が投与され、年齢違反、対象外頭痛の4例(2.5mg錠群1例、5mg錠群1例、10mg錠群2例)、治験薬服薬後のデータがまったくない1例(10mg錠群)及び診療録紛失の1例(5mg錠群)を評価から除外した109例(2.5mg錠群39例、5mg錠群37例、10mg錠群33例)が、安全性評価対象例、さらに発作持続時間2時間未満の1例(5mg錠群)を除く108例が有効性評価対象例とされた。抗片頭痛薬の併用の有無に群間で有意な偏りが認められたが、いずれも服薬後2時間以上経過してからの併用であり、服薬2時間後の有効性の評価には影響を与えないと判断された。

有効性は、服薬2時間後の頭痛改善率を主要評価項目とし、副次的に頭痛消失時間、治験薬服薬後の全体的な患者の好印象率、頭痛再発率及び再発時の頭痛の程度について評価された。主要評価項目である服薬2時間後の頭痛改善率は、2.5mg錠群69.2%(27/39例)、5mg錠群69.4%(25/36例)及び10mg錠群75.8%(25/33例)であり、用量との相関関係は認められなかった。また、本薬の服薬から頭痛消失までの時間の平均値(中央値)は、2.5mg錠群3100分(910分)、5mg錠群1598分(171分)、10mg錠群1302分(180分)であり、用量と頭痛消失時間に相関関係が認められた(Jonckheere検定、片側 $p = 0.0135$)。本薬の服薬により頭痛が消失し、服薬後24時間以内に片頭痛を再発した症例における再発時の頭痛の程度は2.5mg錠群が軽度3例、中等度5例及び重度16例、5mg錠群が軽度

4例、中等度4例及び重度9例並びに10mg錠群が軽度5例、中等度5例及び重度5例であり、用量と再発時の頭痛の程度に相関関係が認められた（Jonckheere検定、片側 $p = 0.0208$ ）。患者の印象が「よく効いた」又は「効いた」であった割合（好印象率）には有意差が認められなかった。

安全性の主要評価項目とした概括安全度が「安全性に問題なし」と判定された症例の割合（安全率）は、2.5mg錠群79.5%（31/39例）、5mg錠群75.7%（28/37例）及び10mg錠群75.8%（25/33例）であった。有害事象の発現率は2.5mg錠群41.0%（16/39例）、5mg錠群43.2%（16/37例）及び10mg錠群24.2%（8/33例）で、用量との相関関係は認められなかった。有害事象で最も多かったのは悪心・嘔吐で、2.5mg錠群では11件（28.2%）、5mg錠群8件（21.6%）及び10mg錠群4件（12.1%）と用量に依存して減少しており、原疾患に伴う症状と考えられた。その他の有害事象発現としては、羞明6件、聴覚過敏4件、傾眠3件、動悸3件、脱力、口渇、感覚減退、浮動性めまい及び呼吸困難各2件並びに冷感、胸痛、急性腹症、倦怠感、下痢、精神症状、頸部硬直、背部痛、肝機能異常、光視症、眼瞼浮腫、頻尿及び心電図異常T波各1件であり、これらの有害事象発現率と用量の相関関係は認められなかった。

副作用の発現率は2.5mg錠群7.7%（3/39例）、5mg錠群21.6%（8/37例）及び10mg錠群12.1%（4/33例）で、用量との相関関係は認められなかった。有害事象のうち副作用と判定されたものは、傾眠3件、脱力、口渇及び悪心各2件並びに冷感、胸痛、倦怠感、下痢、動悸、頸部硬直、肝機能異常、光視症、眼瞼浮腫及び頻尿各1件であった。症状の程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、処置することなく回復した。なお、評価除外例5例のうち、10mg錠群の1例に悪心及び傾眠が発現し、副作用と判定された。

臨床検査値異常変動の発現率は2.5mg錠群7.7%（3/39例）、5mg錠群5.4%（2/37例）及び10mg錠群が12.1%（4/33例）であった。因果関係を否定されなかったものの発現率は、2.5mg錠群2.6%（1/39例）、5mg錠群2.7%（1/37例）及び10mg錠群12.1%（4/33例）であった。いずれも、用量と相関関係は認められなかった。2例以上に発現した因果関係の否定されない臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇3例及びAST（GOT）上昇2例であった。なお、Al-P、ALT（GPT）及びAST（GOT）上昇が発現した10mg錠群の1例は、肝機能異常として有害事象にも挙げられた。その他の理学的検査値及び臨床検査値において、服薬前後で臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

（4）第 相二重盲検比較試験（添付資料ト - 6）

IHS基準に基づき、前兆を伴わない片頭痛あるいは前兆を伴う片頭痛と診断された中等度以上の痛みの成人片頭痛患者174例を対象に、10mg錠とプラセボの単回投与時の有効性及び安全性を比較する二重盲検比較試験が実施された。治験期間内に片頭痛発作なし等の理由で治験薬を服薬しなかった34例を評価から除外し、服薬症例140例（本薬群69例、プラセボ群71例）を対象に安全性が評価され、発作持続時間が2時間未満であったプラセボ群の1例を除く139例（本薬群69例、プラセボ群70例）を対象に有効性が評価された。

有効性の主要評価項目は治験薬服薬2時間後の頭痛改善率とされ、副次評価項目として治験薬服薬0.5、1、1.5、3及び4時間後の頭痛改善率、治験薬服薬0.5、1、1.5、2、3及

び4時間後の頭痛消失率、日常生活の支障度の改善率、随伴症状改善率、治験薬服薬2時間後の患者の印象、追加頓用薬服薬率並びに片頭痛の再発率が評価された。服薬2時間後の頭痛改善率は、10mg錠群59.4%(41/69例)及びプラセボ群34.3%(24/70例)であり、10mg錠群の頭痛改善率はプラセボ群より有意に高かった(Fisherの直接確率法、片側 $p=0.0025$)。10mg錠群の頭痛改善率は服薬1.5時間後から、頭痛消失率及び日常生活の支障度の改善率は服薬2時間後から、プラセボ群より有意に高く(Fisherの直接確率法、片側 $p<0.025$)、その差は4時間後まで持続した。服薬2時間後における治験薬の効果に対する患者の印象において、「よく効いた」又は「効いた」と回答した患者の割合(患者の好印象率)は、10mg錠群56.5%(39/69例)、プラセボ群34.3%(24/70例)であり、10mg錠群の好印象率はプラセボ群より有意に高かった(Fisherの直接確率法、片側 $p=0.0068$)。服薬2時間後以降に、当該頭痛に対して他の抗片頭痛薬を使用した患者の割合(追加頓用薬服薬率)は、10mg錠群32.4%(22/68例)、プラセボ群58.6%(41/70例)であり、10mg錠群の追加頓用薬服薬率はプラセボ群より有意に低かった(Fisherの直接確率法、片側 $p=0.0017$)。片頭痛の再発率には群間に有意差が認められなかった。随伴症状なしの患者の割合にも群間に有意差が認められなかった。

治験終了時の有害事象の発現率は、プラセボ群47.9%(34/71例)、10mg錠群47.8%(33/69例)で、差を認めなかった。有害事象の内訳は、悪心28件(10mg錠群9件及びプラセボ群19件)、嘔吐25件(10mg錠群14件及びプラセボ群11件)、傾眠11件(10mg錠群6件及びプラセボ群5件)、聴覚過敏10件(10mg錠群4件及びプラセボ群6件)、羞明8件(10mg錠群及びプラセボ群各4件)、脱力5件(10mg錠群3件及びプラセボ群2件)、倦怠感4件(10mg錠群3件及びプラセボ群1件)、浮動性めまい4件(10mg錠群3件及びプラセボ群1件)、上部腹痛2件(10mg錠群及びプラセボ群各1件)、発熱2件(10mg錠群2件)、感覚減退2件(10mg錠群2件)、そう痒感2件(10mg錠群及びプラセボ群各1件)、熱感1件(10mg錠群1件)、口渇1件(10mg錠群1件)、下痢1件(10mg錠群1件)、舌の錯感覚1件(10mg錠群1件)、錯感覚1件(10mg錠群1件)、神経痛1件(10mg錠群1件)、頭痛1件(10mg錠群1件)、片頭痛増悪1件(プラセボ群1件)、洞性頻脈1件(10mg錠群1件)、鼻咽頭炎1件(プラセボ群1件)、皮膚炎1件(10mg錠群1件)及び眼痛1件(10mg錠群1件)であった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の有無、程度を基に総合的に判断して判定された概括安全度が「安全性に問題なし」であった症例の割合(安全率)は、プラセボ群84.5%(60/71例)、本薬群68.1%(47/69例)であり、群間に有意差が認められた(Fisherの直接確率法、両側 $p=0.0285$)。また、副作用の発現率はプラセボ群7.0%(5/71例)、10mg錠群23.2%(16/69例)であり、10mg錠群に有意に多かった(Fisherの直接確率法、両側 $p=0.0090$)。発現した副作用は、傾眠8件(うち10mg錠群6件)、倦怠感3件(10mg錠群3件)、脱力3件(うち10mg錠群2件)、浮動性めまい3件(うち10mg錠群2件)、上部腹痛2件(うち10mg錠群1件)、嘔吐2件(10mg錠群2件)、悪心2件(うち10mg錠群1件)、感覚減退2件(10mg錠群2件)並びに熱感、口渇、舌の錯感覚、錯感覚、皮膚炎及びそう痒感各1件(いずれも10mg錠群1件)であった。副作用の程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用の発現はなかった。

臨床検査値異常変動の発現率はプラセボ群9.9%(7/71例)及び10mg錠群4.3%(3/69

例)であった。因果関係を否定できないものの、発現率はプラセボ群 7.0% (5/71 例) 及び 10mg 錠群 2.9% (2/69 例) であった。いずれの評価項目においても、群間に有意差は認められなかった。10mg 錠群に発現した因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、ALT (GPT) 上昇の 1 例、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、CK 上昇、LDH 上昇及びアルドラーゼ上昇の 1 例であった。後者の症例は、臨床検査の前日に運動をしており、CK 等筋逸脱酵素上昇の原因は不明で、薬剤との因果関係も否定できないと判定された。

(5) 第 相オープン試験 (添付資料ト - 7)

片頭痛発作時に悪心や嘔吐を伴う患者では、水と共に薬剤を服薬することが困難な場合があるため、水なしで服薬できる口腔内速崩製剤 (以下 RPD) が開発された。RPD の臨床的意義を検討するため、IHS 基準による前兆を伴わない片頭痛あるいは前兆を伴う片頭痛患者 52 例を対象として、RPD 単回服薬時の水の必要性を調査する非盲検試験が実施された。服薬しなかった 11 例を評価から除外し、41 例が評価対象、さらに発作持続時間が 2 時間未満であった 1 例を除く 40 例が有効性評価対象とされた。なお、本邦で実施した生物学的同等性試験で 10mg 錠剤と 10mgRPD が同等であることが確認されたため本試験で用いる用量は 10mg とされた。

有効性の主要評価項目は服薬時の水の必要性(水なしで服薬できた / 水が必要であった)とされ、副次評価項目は上記第 相二重盲検比較試験の主要評価項目及び副次評価項目とほぼ同様の項目 (治験薬服薬 0.5、1、1.5、2、3 及び 4 時間後の頭痛の改善率、同時間の頭痛消失率、同時間の日常生活への支障度の改善率、同時間の随伴症状の有無、治験薬服薬後 2 時間以降に当該頭痛に対して追加した頓用薬服薬率、治験薬服薬 2 時間後に頭痛の程度が「軽度」以下に改善した後、治験薬服薬後 24 時間以内に中等度以上の片頭痛による頭痛発作が再び発現した再発率)とされた。主要評価項目について、患者の 87.8% (36/41 例) は水なしで RPD を服薬できたと回答し、12.2% (5/41 例) の患者は RPD 服薬時、水が必要であったと回答した。水を必要とした理由は「喉に引っかかったため水を飲んだ」が 1 例及び「苦味、嫌な後味等のため水を飲んだ」が 4 例であった。また、服薬 2 時間後の頭痛改善率、頭痛消失率及び日常生活への支障度の改善率はそれぞれ 80.0% (32/40 例)、35.0% (14/40 例) 及び 42.5% (17/40 例) であった。服薬 2 時間後以降に他の抗片頭痛薬を服薬した患者の割合 (追加頓用薬服薬率) は 25.0% (10/40 例) 及び服薬 2 時間後に頭痛の程度が「軽度」以下に改善した後、服薬 24 時間以内に中等度以上の片頭痛が再発した患者の割合 (片頭痛の再発率) は 46.9% (15/32 例) であった。服薬 2 時間後に随伴症状 (悪心、嘔吐、光過敏、音過敏及び他の症状) なしの患者の割合はそれぞれ 72.5% (29/40 例)、100.0% (40/40 例)、87.5% (35/40 例)、85.0% (34/40 例) 及び 92.5% (37/40 例) であった。

治験薬服薬後、治験終了時まで発現した有害事象の発現率は 43.9% (18/41 例) であった。有害事象の内訳は、悪心 8 件、傾眠 7 件、嘔吐 4 件、聴覚過敏 3 件、倦怠感及び羞明各 2 件並びに浮動性めまい、聴覚障害、蕁麻疹及び心電図異常各 1 件であった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の有無、程度を基に総合的に判断して判定された概括安全度が「安全性に問題なし」の症例の割合 (安全率) は、73.2% (30/41 例) であった。副作用の発現率は 22.0% (9/41 例) であった。副作用の内訳は、傾眠 7 件、倦怠感 1

件、浮動性めまい 1 件、聴覚障害 1 件及び蕁麻疹 1 件であり、胸痛の発現は認められなかった。副作用の程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用の発現はなかった。臨床検査値異常変動の発現率は 4.9% (2/41 例) であり、治験薬との因果関係を否定できないと判定された。内訳は、白血球数上昇、AST (GOT) 上昇、CK 上昇、LDH 上昇及びアルドラーゼ上昇各 1 件であった。

(6) 長期投与試験 (添付資料ト - 8)

IHS 基準による前兆を伴わない片頭痛あるいは前兆を伴う片頭痛患者 44 例を対象として、10mgRPD を用いた非盲検長期投与試験が実施された。3 カ月間発作がなかった 1 例及び発作の発現前に治験期間が終了した 1 例の計 2 例が服薬せず、服薬した 42 例を対象に有効性及び安全性を評価した。中止例は 7 例で、患者の都合等による服薬の中止が 4 例、頭痛発作なし等により服薬せずが 2 例及び有害事象の発現が 1 例であった。

有効性の主要評価項目は各片頭痛発作の 1 錠目服薬 2 時間後の頭痛改善率とされ、副次評価項目として各片頭痛発作の 1 錠目服薬 2 時間後の頭痛消失率・日常生活への支障度の改善率・随伴症状の有無、片頭痛の再発率とされた。1 回目の発作における頭痛改善率は 73.8% (31/42 例) であった。本試験では、最高 18 回の片頭痛発作において本薬が投与され、9 回目までの発作における頭痛改善率は 69%以上を示し、RPD が治療発作回数に関係なく有効であるとされた。11 回目以降の頭痛改善率は 60%以下と、若干低い頭痛改善率を示した。これは、試験期間終了のため 10 回以上服薬した症例数が少なかったことが原因と考えられた。1 回目の発作における頭痛消失率、日常生活への支障度の改善率及び再発率はそれぞれ 34.1%、34.1%及び 43.8%であった。治療発作回数の上昇に伴って消失率又は改善率が低くなる傾向は認められず、また再発率が高くなる傾向は認められなかった。1 錠目服薬 2 時間後の随伴症状なしの患者の割合は、治療発作回数に関係なくほぼ同様な値を示した。1 回目の発作における追加頓用薬 (5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬及びエルゴタミン製剤を除く他の片頭痛薬) 服薬率は 31.0% (13/42 例) であり、治療発作回数の増加に伴って服薬率が高くなる傾向は認められなかった。1 回目の発作において片頭痛が再発し、本薬 2 錠目を服薬した症例は 11 例であり、服薬 2 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率は、それぞれ 63.6% (7/11 例) 27.3% (3/11 例) であった。また、1 回目の発作において改善しなかった患者が、2 回目の発作で服薬した場合、服薬 2 時間後の頭痛改善率は 77.8% (7/9 例) であった。

治験終了時に、治験薬服薬後に発現した有害事象の発現率は 66.7% (28/42 件) であった。有害事象の内訳は、傾眠 5 件、倦怠感、悪心及び浮動性めまい各 4 件、羞明 3 件、口渇、嘔吐、聴覚過敏、鼻咽頭炎及び食欲減退各 2 件並びに胸部圧迫感、脱力、上部腹痛、悪寒、腹痛、便秘、軟便、感覚減退、知覚過敏、会話障害、頭痛、緊張性頭痛、頸椎症性神経炎、嗅覚錯誤、頸部痛、急性気管支炎、蕁麻疹、眼痛、疲れ目、乏尿、腎盂腎炎、感染性下痢及び末梢冷感各 1 件であった。

副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の有無及び程度を基に総合的に判断して判定された概括安全度が「安全性に問題なし」であった症例の割合 (安全率) は、1 回目の発作では 50.0% (21/42 例) であり、第 1 相比較試験の本薬群の安全率 68.1%より低いが 2 回目以降は 65%以上とほぼ同等であった。副作用の発現率は 23.8% (10/42 例) であった。既に

各評価項目において述べたように、治験期間終了のため 10 回以上服薬した症例数が少なく、10 回目以降の成績の信頼性が乏しいことは否定できないが、治療発作回数の増加に伴う安全率の低下は認められなかった。副作用として傾眠 4 件、浮動性めまい及び倦怠感各 3 件、口渇 2 件並びに胸部圧迫、感覚減退、知覚過敏、会話障害及び食欲減退各 1 件が認められ、胸痛の発現は認められなかった。副作用の程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用の発現はなかった。臨床検査値異常変動の発現率は 9.5% (4/42 例) で、因果関係が否定されないものの発現率は 4.8% (2/42 例) であり、内訳は、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、CK 上昇及び血中ビリルビン上昇各 1 件であった。臨床検査値異常変動の発現は、3 回目、12 回目及び 18 回目の発作において認められたのみであり、服用回数との明らかな関連は認められなかった。

(7) 海外における臨床試験 (添付資料ト - 9 ~ 13、22)

用量設定試験

本薬の至適用量を設定する目的で 10mg、20mg 及び 40mg を用いた用量設定試験 - 1 が実施されたが、最小有効量及び無作用量を明確にすることができなかつたため、低用量の 2.5mg、5mg 及び 10mg 用いた用量設定試験 - 2 が実施された。両試験とも、カプセル剤が用いられた。なお、審査センターは、両試験とも評価資料として判断していない。

用量設定試験 - 1 (添付資料ト - 9)

大部分の発作が重度に達する 6 カ月以上の片頭痛歴を持つ患者 581 例を対象に片頭痛治療における 10mg カプセル、20mg カプセル及び 40mg カプセルの有効性及び忍容性をスマトリプタン 100mg 及びプラセボと比較検討するため多施設共同二重盲検並行群間比較試験が実施された。中等度又は重度の片頭痛発作に対し 10mg カプセル、20mg カプセル、40mg カプセル、スマトリプタン 100mg もしくはプラセボを服薬させ、服薬 2 時間後においても中等度又は重度の頭痛を有する場合、20mg カプセル、30mg カプセル及び 40mg カプセルもしくはプラセボを服薬させた。服薬しなかった 132 例 [うち 117 例 (89%) の理由は、片頭痛の発作が起きる前に治験が終了したため] を評価から除外し、449 例を対象に安全性が評価された。さらに、服薬後の有効性データがない 1 例を除いた 448 例を対象に有効性が評価された。

有効性は服薬 2 時間後の頭痛改善率を主要評価項目として検討された。服薬 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群 17.6% (15/85 例)、10mg カプセル群 51.7% (46/89 例)、20mg カプセル群 56.1% (46/82 例)、40mg カプセル群 66.7% (80/120 例) 及びスマトリプタン群 45.8% (33/72 例) であった。本薬群及びスマトリプタン群の頭痛改善率はいずれもプラセボより高く (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.01$)、本薬の各用量とプラセボの有効性に有意な用量反応関係が認められた (用量を連続量としたロジスティック回帰モデル、 $p < 0.01$)。服薬 2 時間後の頭痛の程度が中等度もしくは重度のため 2 回目を服薬した患者の割合は、プラセボ群 83.5%、10mg カプセル群 46.1%、20mg カプセル群 43.9%、40mg カプセル群 33.3%、スマトリプタン群 54.2% であった。2 時間後に 2 回目の服薬を必要とした患者の割合は、本薬群及びスマトリプタン群と比較しプラセボ群の方が有意に高かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.001$)。服薬 2 時間後に頭痛改善を示し、2 回目を服

薬しなかった患者のうち、服薬 24 時間以内に中等度又は重度の頭痛の発現を訴えた患者の割合（頭痛再発率）は、プラセボ群 35.7%、10mg カプセル群 41.3%、20mg カプセル群 53.3%、40mg カプセル群 42.3%、スマトリプタン群 40.6%であった。頭痛再発率において、プラセボ群と本薬群及びスマトリプタン群で有意差は認められなかった。

1 回のみ服薬の患者 221 例における有害事象発現率はプラセボ群 42.9% (6/14 例)、10mg カプセル群 47.9% (23/48 例)、20mg カプセル群 67.4% (31/46 例)、40mg カプセル群 82.5% (66/80 例)、スマトリプタン群 45.5% (15/33 例)と 40mg カプセル群が最も高く、本薬服薬後の有害事象発現率は用量相関的であった。なお、有害事象のために治験を中止した症例はなく、重篤な有害事象の発現も認められなかった。

1 回のみ服薬の患者において最も発現頻度が高い副作用は、20mg カプセル群 (26.1%、12/46 例) 及び 40mg カプセル群 (31.3%、25/80 例) では浮動性めまい、10mg カプセル群 (10.4%、5/48 例) 及びプラセボ群 (21.4%、3/14 例) では傾眠、スマトリプタン群では局所重感 (12.1%、4/33 例) であった。また、片頭痛発作に対して最初 20mg カプセルを服薬し、ついで、2 時間後に 2 回目の 20mg カプセルを服薬した患者 1 例に失神が発現した。本症例では 2 回目の服薬 2 時間後に浮動性めまいを感じ、約 12 時間持続した。失神は、1 回目の服薬から 8.5 時間後の夜間排尿時に発現した。その後患者は回復し、後遺症もなかった。本患者は 20 年前に、静脈穿刺に起因する失神の既往があった。薬剤との因果関係は「否定できない」と判定された。

スマトリプタン群の 4 例 (5.6%) に 8 件の臨床検査値異常変動 [好中球数、単球数、血中ビリルビン増加が各 1 件、AST (GOT) 増加 3 件、ALT (GPT) 増加 2 件] が発現し、好中球数増加を除く 3 例 (4.2%) 7 件が副作用と判定された。その他の群には、臨床検査値異常変動の発現は認められなかった。

用量設定試験 - 2 (添付資料ト - 10)

6 カ月以上の IHS 基準に基づく片頭痛歴を有する患者 514 例を対象として、2.5mg カプセル、5mg カプセル、10mg カプセル及びプラセボによる多施設共同二重盲並行群間検比較試験が実施された。中等度又は重度の片頭痛発作に対し、2.5mg カプセル、5mg カプセル、10mg カプセル及びプラセボを服用させた。服用 2 時間後においても中等度又は重度の頭痛を有する場合は、10mg カプセル又はプラセボを服用させた。服薬しなかった 96 例 [うち 66 例 (69%) の理由は、片頭痛の発作が起きる前に治験が終了したため] を評価から除外し 418 例を対象に安全性が評価された。服薬後の有効性データがない 1 例を有効性の評価から除外した 417 例を対象に有効性が評価された。

有効性は服薬 2 時間後の頭痛改善率を主要評価項目として検討された。服薬 2 時間後の頭痛改善率はプラセボ群 17.9% (12/67 例)、2.5mg カプセル群 21.3% (16/75 例)、5mg カプセル群 45.4% (59/130 例) 及び 10mg カプセル群 47.6% (69/145 例) であった。5mg カプセル群及び 10mg カプセル群の頭痛改善率はプラセボ群より有意に高かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.001$) が、2.5mg カプセル群とプラセボ群では統計学的な有意差は認められず、2.5mg が本薬の無作用量と判断された。服薬 2 時間後の頭痛消失率に用量反応性が認められた (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.001$)、5mg カプセル群及び 10mg カプセル群の服薬 2 時間後における頭痛消失率はプラセボ群に比較して有意に高く (ロジ

スティック回帰モデル、それぞれ $p = 0.003$ 、 $p < 0.001$)、2.5mg カプセル群とプラセボ群間に有意差は認められなかった。服薬 2 時間後の頭痛の程度が中等度もしくは重度のため 2 回目を服薬した患者の割合と頭痛改善率との間に、負の相関が認められた (McNemar 検定、 $p < 0.001$)。2 回目を服薬した患者の割合はプラセボ群 82.1%、2.5mg カプセル群 72.0%、5mg カプセル群 54.6%、10mg カプセル群 51.7%であり、5mg カプセル群及び 10mg カプセル群と比較しプラセボ群の方が有意に多かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.001$)。

1 回のみ服薬の患者 163 例における有害事象発現率は、2.5mg カプセル群 31.8% (7/22 例)、5mg カプセル群 40.7% (24/59 例)、10mg カプセル群 45.7% (32/70 例)であった。プラセボ群では有害事象の発現を認めず、有害事象発現率は本薬の用量の増加とともに上昇した。有害事象のために治験を中止した症例はなく、重篤な有害事象も認められなかった。

副作用発現率は、2.5mg カプセル群 27.3% (6/22 例)、5mg カプセル群 33.9% (20/59 例)、10mg カプセル群 32.9% (23/70 例)であり、5mg カプセル群及び 10mg カプセル群の副作用発現率はほぼ同じであった。1 回のみ服薬の患者において 5%以上の頻度で発現した副作用は、浮動性めまい、傾眠、無力症、口内乾燥及び意識レベルの低下であった。最も発現頻度の高い有害事象は浮動性めまいで、5mg カプセル群では 10.2% (6/59 例)、10mg カプセル群では 7.1% (5/70 例)であった。プラセボ 1 回のみ服薬の 12 例には、有害事象の発現はなかった。

服用との因果関係のある臨床検査値異常は認められなかった。

比較試験 (添付資料ト - 13)

6 カ月以上の IHS 基準に基づく片頭痛歴のある患者 1268 例を対象として 5mg 錠及び 10mg 錠の有効性及び安全性がスマトリプタン 100mg 及びプラセボとの多施設共同並行群間三重盲検比較試験として実施された。投薬は、中等度又は重度の片頭痛発作に対し、5mg 錠 (180 例)、10mg 錠 (455 例)、スマトリプタン 100mg (455 例)(以上治験薬 1 錠とプラセボ 2 錠)又はプラセボ (178 例)(プラセボ 3 錠)を 1 回服薬とされた。片頭痛の発作が起きる前に治験が終了した症例 103 例、同意を撤回した症例 32 例、服薬後に来院しなかった症例 12 例などの計 169 例を評価から除外し、1099 例を対象に安全性が評価された。さらに、有効性データがない 3 例を除いた 1096 例を対象に有効性が評価された。患者背景では、年齢において 10mg 錠群とスマトリプタン群間に、有意差が認められた (Fisher の直接確率法、 $p = 0.003$)。

有効性は、服薬 2 時間後の頭痛改善率及び服薬 2 時間以内の頭痛改善発現までの時間を主要評価項目として検討された。服薬 2 時間後の頭痛改善率はプラセボ群 40.3% (64/159 例)、5mg 錠群 60.4% (99/164 例)、10mg 錠群 67.0% (258/385 例)及びスマトリプタン 100mg 錠群 61.8% (239/387 例)であった。実薬群の頭痛改善率はいずれも、プラセボ群より有意に高かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)。服薬後 2 時間以内の頭痛改善発現までの時間の比較において、10mg 錠群の方がスマトリプタン 100mg 錠群より頭痛改善を認める患者が多かった (ハザード比 = 1.17、95%信頼区間 0.98 ~ 1.39) が、有意差は認められなかった (区間打ち切りデータに対する 2 値回帰モデル、 $p = 0.075$)。頭

痛改善までの時間に関しては、per-protocol 解析において、10mg 錠群がスマトリプタン 100mg 錠群より有意に優れていた（区間打ち切りデータに対する 2 値回帰モデル、 $p = 0.040$ ）。

有害事象発現率は、5mg 錠群 39.0%（64/164 例）、10mg 錠群 46.5%（180/387 例）、スマトリプタン群 52.1%（202/388 例）、プラセボ群 31.9%（51/160 例）であった。重篤な有害事象は、5mg 錠群に認められた子宮内膜症の悪化による入院の 1 例のみで、本薬との因果関係は否定された。有害事象のうちプラセボ群に比して実薬群で頻度が高いものは、傾眠 82 件（5mg 錠群 12 件、10mg 錠群 33 件、スマトリプタン群 28 件及びプラセボ群 9 件）、浮動性めまい 80 件（5mg 錠群 9 件、10mg 錠群 30 件、スマトリプタン群 35 件及びプラセボ群 6 件）、無力症 72 件（5mg 錠群 4 件、10mg 錠群 30 件、スマトリプタン群 32 件及びプラセボ群 6 件）、嘔気 69 件（5mg 錠群 8 件、10mg 錠群 22 件、スマトリプタン群 35 件及びプラセボ群 4 件）、腹痛 41 件（5mg 錠群 7 件、10mg 錠群 12 件、スマトリプタン群 20 件及びプラセボ群 2 件）、胸痛 41 件（5mg 錠群 2 件、10mg 錠群 13 件、スマトリプタン群 22 件及びプラセボ群 4 件）、頭痛 28 件（5mg 錠群 3 件、10mg 錠群 12 件、スマトリプタン群 11 件及びプラセボ群 2 件）、口内乾燥 22 件（5mg 錠群 4 件、10mg 錠群 9 件、スマトリプタン群 7 件及びプラセボ群 2 件）、局所重感 20 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 10 件及びスマトリプタン群 9 件）、発汗 17 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 5 件、スマトリプタン群 10 件及びプラセボ群 1 件）、咽頭不快感 16 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 4 件及びスマトリプタン群 11 件）、動悸 15 件（5mg 錠群 7 件、10mg 錠群 6 件、及びスマトリプタン群 2 件）、ほてり 15 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 4 件、スマトリプタン群 8 件及びプラセボ群 2 件）、感覚鈍麻 12 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 2 件及びスマトリプタン群 9 件）、下痢 10 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 5 件、スマトリプタン群 3 件及びプラセボ群 1 件）、呼吸困難 10 件（5mg 錠群 2 件、10mg 錠群 4 件及びスマトリプタン群 4 件）、咽頭炎 10 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 4 件、スマトリプタン群 4 件及びプラセボ群 1 件）、霧視 8 件（10mg 錠群 3 件及びスマトリプタン群 5 件）、筋痛 6 件（10mg 錠群 1 件及びスマトリプタン群 5 件）、うつ病 6 件（5mg 錠群 3 件及びスマトリプタン群 3 件）、神経過敏 6 件（5mg 錠群 1 件、10mg 錠群 1 件及びスマトリプタン群 4 件）、温感 5 件（5mg 錠群 2 件、10mg 錠群 2 件及びプラセボ群 1 件）及び肩部痛 4 件（10mg 錠群 4 件）であった。

副作用発現率は、5mg 錠群 27.4%（45/164 例）、10mg 錠群 32.6%（126/387 例）、スマトリプタン群 41.2%（160/388 例）、プラセボ群 20.0%（32/160 例）であった。副作用と判定されたものは、傾眠 63 件、浮動性めまい 59 件、無力症 53 件、嘔気 43 件、胸痛 35 件、錯感覚 29 件、腹痛 21 件、口内乾燥 19 件、頭痛 19 件、嘔吐 18 件、局所重感 16 件、動悸 12 件、ほてり 12 件、発汗 11 件、感覚鈍麻 10 件等であったが、類薬のスマトリプタンと比較して頻度の高かったものは、動悸 12 件（5mg 錠群 6 件、10mg 錠群 4 件及びスマトリプタン群 2 件）、温感 5 件（5mg 錠群 2 件、10mg 錠群 2 件及びプラセボ群 1 件）及び肩部痛 2 件（10mg 錠群 2 件）であった。

臨床検査値異常変動で因果関係が否定されなかったものの発現率は、プラセボ群 1.3%（2/160 例）、5mg 錠群 0.6%（1/164 例）、10mg 錠群 0.8%（3/387 例）、スマトリプタン群 1.3%（5/388 例）であった。測定項目別では 5mg 錠群においては、AST（GOT）上昇

及びカリウム減少が各 1 例 (0.6%)、10mg 錠群では好酸球増加が 2 例 (0.5%)、ALT (GPT) 上昇及び AST (GOT) 上昇が各 1 例 (0.3%)、スマトリプタン群では ALT (GPT) 上昇が 3 例 (0.8%)、AST (GOT) 上昇が 4 例 (1.1%)、尿蛋白増加が 1 例 (0.3%)、プラセボ群では ALT (GPT) 上昇及び AST (GOT) 上昇が各 1 例 (0.6%)、Al-P 上昇が 2 例 (1.3%) であった。心電図異常として、10mg 錠群において上室性期外収縮及び洞性頻脈が各 1 例、スマトリプタン群において洞性頻脈及び非特異的 ST 変化が各 1 例認められた。このうち、副作用と判定された症例は、スマトリプタン群における非特異的 ST 変化の 1 例のみであった。

再発発作試験 (添付資料ト - 11)

6 カ月以上の IHS 基準に基づく片頭痛歴のある患者 1473 例を対象として 5mg 錠及び 10mg 錠の有効性及び安全性がプラセボとの多施設共同並行群間三重盲検比較試験として実施された。中等度又は重度の片頭痛発作に対し 5mg 錠、10mg 錠又はプラセボを 1 回服薬され、頭痛改善後に再発した場合は、24 時間以内の 2 回までの再発に対し服薬可能 (24 時間以内で最大 3 回服薬) とされた。1 回の発作期間は初回服薬から 24 時間以内とし、初回服薬から 24 時間を経過した後に発現した発作は異なる発作として扱われた。また、初回服薬 2 時間後に頭痛の程度が、「なし」又は「軽度」に改善した患者において、初回服薬後 24 時間以内に発現した中等度以上の片頭痛発作を第 1 再発、第 1 再発に対する治験薬服薬 2 時間後に頭痛の程度が、「なし」又は「軽度」に改善した患者において、初回服薬後 24 時間以内に発現した中程度以上の片頭痛発作を第 2 発作と定義している。片頭痛の発作が起きる前に治験が終了した症例 78 例、同意を撤回した症例 72 例、服薬後に来院しなかった症例 70 例などの計 255 例の非服用例を評価から除外した 1218 例を対象に安全性及び有効性が評価された。2 時間以内の有効性評価対象例数は 1214 例、患者の満足度及び QOL の評価対象例数は 1216 例、追加頓用薬の服薬の評価対象例数は 1218 例であった。

有効性は服薬 2 時間後の頭痛改善率を主要評価項目として検討された。服薬 2 時間後の頭痛改善率はプラセボ群 35.1% (106/302 例)、5mg 錠群 62.4% (285/457 例) 及び 10mg 錠群 70.8% (322/455 例) であった。本薬群の頭痛改善率はいずれもプラセボ群より高く (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)、10mg 錠群は 5mg 錠群より高かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)。また、服薬 2 時間後の頭痛消失率は 5mg 錠群 32.8%、10mg 錠群 42.4% で、プラセボ群の 9.9% と比較し有意に高かった (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)。頭痛改善後に頭痛の再発を経験した患者の割合は 39.6 ~ 46.9% で、全投与群を通じてほぼ同じであった。頭痛再発時における服薬 2 時間後の頭痛改善率は、10mg 錠群 81.5% とプラセボ群の 44.0% に比較し有意に高く (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)、5mg 錠群も 70.9% とプラセボ群の 54.2% より高かったが、有意差は認められなかった。この点から、10mg 錠群の有効性は 5mg 錠群より高いとされた。

2 回目の服薬前までの有害事象発現率は、5mg 錠群 30.3% (139/458 例)、10mg 錠群 37.3% (170/456 例)、プラセボ群 23.4% (71/304 例) であった。重篤な有害事象の発現は 5mg 錠群の 4 例に 5 件 (肺癌、失神/脱水、難治性片頭痛及び片頭痛増悪) 認められたが、いずれも薬剤との因果関係は否定された。また、5mg 錠群及び 10mg 錠群の各 1 例が

有害事象により治験が中止された。有害事象のうちプラセボ群に比して実薬群で頻度が高いものは浮動性めまい 78 件（5mg 錠群 19 件、10mg 錠群 45 件及びプラセボ群 14 件）、傾眠 62 件（5mg 錠群 16 件、10mg 錠群 37 件及びプラセボ群 9 件）、無力症 51 件（5mg 錠群 12 件、10mg 錠群 33 件及びプラセボ群 6 件）、特殊感覚系 38 件（5mg 錠群 15 件、10mg 錠群 16 件及びプラセボ群 7 件）、錯感覚 33 件（5mg 錠群 11 件、10mg 錠群 17 件及びプラセボ群 5 件）、口内乾燥 31 件（5mg 錠群 11 件、10mg 錠群 15 件及びプラセボ群 5 件）、嘔吐 23 件（5mg 錠群 9 件、10mg 錠群 10 件及びプラセボ群 4 件）、胸痛 21 件（5mg 錠群 7 件、10mg 錠群 12 件及びプラセボ群 2 件）、腹痛 19 件（5mg 錠群 6 件、10mg 錠群 9 件及びプラセボ群 4 件）、頭痛 17 件（5mg 錠群 7 件、10mg 錠群 8 件及びプラセボ群 2 件）、咽頭不快感 16 件（5mg 錠群 6 件及び 10mg 錠群 10 件）、心・血管系 13 件（10mg 錠群 10 件及びプラセボ群 3 件）、ほてり 8 件（5mg 錠群 2 件、10mg 錠群 5 件及びプラセボ群 1 件）、局所絞扼感 7 件（5mg 錠群 2 件及び 10mg 錠群 5 件）、不眠症 7 件（5mg 錠群 5 件及び 10mg 錠群 2 件）、失見当識 5 件（10mg 錠群 5 件）、血液・リンパ系 1 件（10mg 錠群 1 件）及び代謝/栄/免疫系 1 件（5mg 錠群 1 件）であった。

副作用発現率は、5mg 錠群 22.1%（101/458 例）、10mg 錠群 30.7%（140/456 例）、プラセボ群 15.8%（48/304 例）であった。本治験においては、24 時間以内に本薬を 3 回まで服薬することが認められたが、本薬を 2 回あるいは 3 回服薬した場合でも、副作用発現率の上昇は認められなかった。有害事象のうち副作用と判定され、プラセボ群より頻度の高いものは、浮動性めまい 55 件（5mg 錠群 18 件及び 10mg 錠群 37 件）、傾眠 47 件（5mg 錠群 14 件及び 10mg 錠群 33 件）、無力症 30 件（5mg 錠群 6 件及び 10mg 錠群 24 件）、錯感覚 24 件（5mg 錠群 10 件及び 10mg 錠群 14 件）、口内乾燥 21 件（5mg 錠群 10 件及び 10mg 錠群 11 件）、胸痛 19 件（5mg 錠群 7 件及び 10mg 錠群 12 件）、咽頭不快感 16 件（5mg 錠群 6 件及び 10mg 錠群 10 件）、嘔吐 11 件（5mg 錠群 5 件及び 10mg 錠群 6 件）、心・血管系 10 件（10mg 錠群 10 件）、頭痛 9 件（5mg 錠群 4 件及び 10mg 錠群 5 件）、ほてり 6 件（5mg 錠群 2 件及び 10mg 錠群 4 件）、局所絞扼感 6 件（5mg 錠群 2 件及び 10mg 錠群 4 件）、不眠症 5 件（5mg 錠群 4 件及び 10mg 錠群 1 件）、失見当識 4 件（10mg 錠群 4 件）及び代謝/栄/免疫系 1 件（5mg 錠群 1 件）であった。

臨床検査値異常変動の発現は 20 例に認められ、5mg 錠群 8 例（1.7%）、10mg 錠群 8 例（1.8%）、プラセボ群 4 例（1.3%）であった。プラセボ群の 4 例のうち、1 例はプラセボ服薬後 10mg 錠を 2 回服薬したが、他の 3 例はプラセボのみの服薬であった。副作用の発現は 7 例に認められ、5mg 錠群 2 例（0.4%）、10mg 錠群 2 例（0.4%）、プラセボ群 3 例（1.0%）であった。プラセボ群の 3 例のうち、1 例はプラセボ服薬後 10mg 錠を 2 回服薬されたが、他の 2 例はプラセボのみの服薬であった。5mg 錠群及び 10mg 錠群における因果関係の否定されない臨床検査値異常変動率は、いずれも 0.4%であった。5mg 錠群における因果関係の否定されない臨床検査値異常変動は、ALT（GPT）上昇 0.4%（2/446 例）、AST（GOT）上昇 0.2%（1/447 例）、Al-P 上昇 0.2%（1/446 例）、10mg 錠群ではリンパ球減少 0.2%（1/434 例）、分葉核好中球上昇 0.2%（1/434 例）、ALT 上昇（GPT）0.2%（1/435 例）、AST（GOT）上昇 0.2%（1/436 例）、プラセボのみの群では好中球減少 0.5%（1/218 例）、ALT（GPT）上昇 0.5%（1/218 例）、AST（GOT）上昇 0.5%（1/218 例）、総コレステロール上昇 1.8%（1/55 例）、プラセボ服薬後 5mg 錠又は 10mg 錠を服薬

した群では血小板数増加 1.2% (1/81 例) であった。10mg 錠群において、心室性期外収縮及び非特異的 ST-T 変化が各 1 例に発現したが、薬剤との因果関係はいずれも否定された。

以上の結果より、5mg 錠及び 10mg 錠は片頭痛及び片頭痛の再発治療において有効かつ忍容性が良好であり、10mg 錠は 5mg 錠に比べ、有効性も高いとされた。

繰り返し発作試験 (添付資料ト - 12)

6 カ月以上の IHS 基準に基づく片頭痛歴のある患者 473 例を対象として 10mg の有効性及び安全性がプラセボとの多施設共同並行群間三重盲検比較試験として実施された。投与は中等度又は重度の片頭痛発作に対し治験薬 10mg 錠を服薬、頭痛改善後に再発した場合は 24 時間以内の 2 回までの再発に対し服薬し (1 回の発作に対し、24 時間以内で最大 3 回、同じ用量を服薬する) 4 回の発作に対して服薬するとされた。被験者は 4 回の発作のうちいずれかの 1 回に対してプラセボを服用する 4 群とすべての発作に 10mg 錠を服薬する 1 群の合わせて 5 群に割り付けられた。同意を撤回した症例 24 例、片頭痛の発作が起きる前に治験が終了した症例 23 例及び服薬後に来院しなかった症例 11 例など計 66 例を評価から除外し、1 回以上服薬した 407 例を安全性の評価対象とした。なお、第 1 発作まで服薬した患者は 407 例、第 2 発作まで服薬した患者は 367 例、第 3 発作まで服薬した患者は 339 例、第 4 回発作で服薬した患者は 316 名であった。2 時間後の頭痛改善率における有効性評価対象例数は、第 1 発作が 402 例、第 2 発作が 364 例、第 3 発作が 334 例、第 4 発作が 312 例であった。患者背景として、第 1 発作における服薬時の頭痛の程度において、第 4 群(10/10/10/プラセボ)では重度の患者が他の群より多い傾向があったが、10mg とプラセボの間には偏りは認められなかった。第 2 発作、第 3 発作、及び第 4 発作における服薬時の頭痛の程度には各投与群の間に偏りは認められなかった。

有効性は第 1 発作における服薬 2 時間後の頭痛改善率を主要評価項目とし、全 4 回の発作における服薬 2 時間後の頭痛改善率等を副次評価項目として検討された。第 1 発作における服薬 2 時間後の頭痛改善率は、プラセボ群 36.6% (30/82 例) 及び 10mg 錠群 76.9% (246/320 例) であり、10mg 錠群はプラセボ群より有意に高い値を示した (ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$)。

10mg 錠群の頭痛改善率は、全発作を通じ一貫してプラセボ群より高かった。プラセボ群の改善率は 10mg 錠群に比較して、発作間でのばらつきが大きかった。これはプラセボを服薬した患者が少数であった (特に第 4 発作で少なかった) ことが原因と考えられる。全 4 回の発作における平均頭痛改善率は、10mg 錠群の 77% に対しプラセボ群は 39% であった。個々の患者における 10mg 錠の繰り返し服薬時の有効性を検討するため、服薬した発作回数別に服薬 2 時間後に改善した発作数を算出した。10mg 錠は、繰り返し服薬時においても有効性を示した。3 回の発作で 10mg 錠を服薬した 252 例のうち、150 例 (59.5%) は 3 回とも改善した。更に、この 252 例中 216 例は、少なくとも 2 回改善した (150 例は 3 回とも改善、66 例は 2 回改善; 85.7%)。第 1 発作及び第 2 発作において本薬を服薬した 220 例中、170 例 (77.3%) は第 1 発作で改善したが、50 例 (22.7%) は改善しなかった。第 1 発作で改善しなかった 50 例中 35 例 (70.0%) は第 2 発作で改善した。この結果から、第 1 発作で改善しなかった患者の多くが、それ以降の発作で改善すると考

えられた。2回の発作で本薬を服薬した220例中、205例(93.2%)が少なくとも1回において改善を示した(170例は第1発作で、35例は第2発作のみで改善した。3回以上の発作に投与した315例中、1度も改善しなかった患者は12例(3.8%)であった。

第1発作における有害事象発現率は10mg錠群50.0%(162/324例)及びプラセボ群27.7%(23/83例)であった。第1発作において重篤な有害事象の発現は認められなかった。また、第1発作における有害事象による中止例はプラセボ群83例中2例(2.4%)、10mg錠群324例中4例(1.2%)であり、ほぼ同様であった。有害事象の発現頻度は神経・精神系が最も高く、10mg錠群25.3%及びプラセボ群13.3%で、統計学的な有意差が認められた(Fisherの直接確率法、 $p=0.019$)。消化管系有害事象の発現頻度は、10mg錠群14.2%及びプラセボ群6.0%であった。全身系有害事象の発現頻度は10mg錠群12.3%及びプラセボ群4.8%であった。全発作における有害事象発現率は本薬の服薬回数が増加するに伴い、わずかに増加した。有害事象発現率は10mg錠群61.0%、プラセボ群25.3%であった。重篤な有害事象の発現はプラセボ及び本薬において各1例認められたが、いずれも薬剤との因果関係は否定された。有害事象による中止例はプラセボ群289例中3例(1.0%)、10mg錠群395例中5例(1.3%)であり、ほぼ同じ発現率であった。繰り返し発作試験での第1発作における1回目服薬後から2回目服用前に発現した有害事象のうちプラセボ群に比して実薬群で頻度の高いものは浮動性めまい33件(10mg錠群29件及びプラセボ群4件)、傾眠32件(10mg錠群28件及びプラセボ群4件)、嘔気25件(10mg錠群23件及びプラセボ群2件)、無力症17件(10mg錠群17件)、錯感覚13件(10mg錠群13件)、胸痛12件(10mg錠群11件及びプラセボ群1件)、口内乾燥12件(10mg錠群11件及びプラセボ群1件)、意識レベルの低下8件(10mg錠群6件及びプラセボ群2件)、潮紅8件(10mg錠群7件及びプラセボ群1件)、嘔吐6件(10mg錠群5件及びプラセボ群1件)、頭痛6件(10mg錠群5件及びプラセボ群1件)、腹痛5件(10mg錠群5件)、多幸症5件(10mg錠群5件)、動悸4件(10mg錠群4件)、頻脈4件(10mg錠群4件)、下痢4件(10mg錠群3件及びプラセボ群1件)、呼吸困難4件(10mg錠群4件)及び代謝系1件(10mg錠群1件)であった。また、繰り返し発作試験での全発作における1回目服薬から2回目服薬前に発現した有害事象のうちプラセボ群に比して実薬群で頻度の高いものは浮動性めまい62件(10mg錠群53件及びプラセボ群9件)、傾眠61件(10mg錠群50件及びプラセボ群11件)、嘔気43件(10mg錠群35件及びプラセボ群8件)、無力症30件(10mg錠群29件及びプラセボ群1件)、錯感覚28件(10mg錠群26件及びプラセボ群2件)、頭痛23件(10mg錠群20件及びプラセボ群3件)、口内乾燥21件(10mg錠群18件及びプラセボ群3件)、胸痛17件(10mg錠群15件及びプラセボ群2件)、意識レベルの低下13件(10mg錠群11件及びプラセボ群2件)、腹痛11件(10mg錠群9件及びプラセボ群2件)、頻脈9件(10mg錠群8件及びプラセボ群1件)、潮紅9件(10mg錠群8件及びプラセボ群1件)、局所重感8件(10mg錠群7件及びプラセボ群1件)、消化不良7件(10mg錠群6件及びプラセボ群1件)、多幸症7件(10mg錠群7件)、動悸6件(10mg錠群6件)、筋力低下6件(10mg錠群6件)、局所絞扼感5件(10mg錠群5件)、咽頭不快感5件(10mg錠群5件)、呼吸困難5件(10mg錠群5件)、嚥下障害4件(10mg錠群4件)、痙攣4件(10mg錠群4件)、発汗4件(10mg錠群4件)及び代謝系3件(10mg錠群3件)であった。

第 1 発作における副作用発現率は本薬が 38.9%(126/324 例) プラセボが 15.7%(13/83 例) であった。10mg 錠群の副作用発現率も、神経・精神系が最も高く (23.1%)、次いで消化管系 (10.5%)、全身系 (9.6%) の順であった。繰り返し発作試験での第 1 発作における 1 回目服薬後から 2 回目服用前に発現した有害事象のうち副作用と判定され、かつプラセボ群に比して実薬群で頻度の高いものは、浮動性めまい 31 件 (10mg 錠群 28 件及びプラセボ群 3 件)、傾眠 31 件 (10mg 錠群 28 件及びプラセボ群 3 件)、嘔気 18 件 (10mg 錠群 17 件及びプラセボ群 1 件)、無力症 13 件 (10mg 錠群 13 件)、錯感覚 13 件 (10mg 錠群 13 件)、胸痛 12 件 (10mg 錠群 11 件及びプラセボ群 1 件)、潮紅 8 件 (10mg 錠群 7 件及びプラセボ群 1 件)、意識レベルの低下 6 件 (10mg 錠群 5 件及びプラセボ群 1 件)、多幸症 5 件 (10mg 錠群 5 件)、動悸 4 件 (10mg 錠群 4 件)、頻脈 4 件 (10mg 錠群 4 件)、呼吸困難 4 件 (10mg 錠群 4 件)、腹痛 2 件 (10mg 錠群 2 件)、こわばり感 2 件 (10mg 錠群 2 件)、頭痛 2 件 (10mg 錠群 2 件)、下痢 1 件 (10mg 錠群 1 件) 及び代謝系 1 件 (10mg 錠群 1 件) であった。全発作における副作用発現率も服薬回数が増加するに伴い、わずかな増加が認められた。副作用発現率は本薬が 46.1%、プラセボが 13.8% であった。繰り返し発作試験での全発作における 1 回目服薬後から 2 回目服用前に発現した有害事象のうち副作用と判定され、かつプラセボ群に比して実薬群で頻度の高いものは、傾眠 57 件 (10mg 錠群 47 件及びプラセボ群 10 件)、浮動性めまい 56 件 (10mg 錠群 50 件及びプラセボ群 6 件)、嘔気 32 件 (10mg 錠群 26 件及びプラセボ群 6 件)、無力症 24 件 (10mg 錠群 23 件及びプラセボ群 1 件)、錯感覚 24 件 (10mg 錠群 22 件及びプラセボ群 2 件)、胸痛 17 件 (10mg 錠群 15 件及びプラセボ群 2 件)、口内乾燥 17 件 (10mg 錠群 14 件及びプラセボ群 3 件)、頭痛 13 件 (10mg 錠群 11 件及びプラセボ群 2 件)、意識レベルの低下 11 件 (10mg 錠群 10 件及びプラセボ群 1 件)、潮紅 9 件 (10mg 錠群 8 件及びプラセボ群 1 件)、頻脈 8 件 (10mg 錠群 7 件及びプラセボ群 1 件)、局所重感 7 件 (10mg 錠群 6 件及びプラセボ群 1 件)、多幸感 7 件 (10mg 錠群 7 件)、動悸 6 件 (10mg 錠群 6 件)、局所絞扼感 5 件 (10mg 錠群 5 件)、筋力低下 5 件 (10mg 錠群 5 件)、感覚鈍麻 5 件 (10mg 錠群 4 件及びプラセボ群 1 件)、咽頭不快感 5 件 (10mg 錠群 5 件)、呼吸困難 5 件 (10mg 錠群 5 件)、腹痛 4 件 (10mg 錠群 3 件及びプラセボ群 1 件)、身体異常感 4 件 (10mg 錠群 3 件及びプラセボ群 1 件)、嚥下障害 3 件 (10mg 錠群 3 件)、筋痛 2 件 (10mg 錠群 2 件)、発汗 3 件 (10mg 錠群 3 件)、代謝系 2 件 (10mg 錠群 2 件)、下痢 1 件 (10mg 錠群 1 件) 及び痙攣 1 件 (10mg 錠群 1 件) であった。

臨床検査の実施は各発作の前後ではなく、治験開始前、治験期間中は毎月 1 回及び最終来院時であった。したがって、臨床検査値異常変動の原因となった用量は、異常変動が発現した時期より前で、かつ、発現時期に最も近い服薬時の用量とされた。因果関係の否定されない臨床検査値異常変動発現率はプラセボ群 1.4%(4/289 例)、10mg 錠群 1.8%(7/395 例) であり、ほぼ同じであった。10mg 錠群における因果関係の否定されない臨床検査値異常変動発現率は、白血球数減少が 1.1%(4/357 例)、ALT (GPT) 上昇が 0.8%(3/357 例)、AST (GOT) 上昇が 0.3%(1/357 例)、プラセボ群における因果関係の否定されない臨床検査値異常変動率は、白血球数減少が 1.3%(2/150 例)、血小板数減少、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇及び AI-P 上昇が各 0.7%(1/150 例) であった。

心電図異常は、プラセボ群で洞性不整脈が 1 例、10mg 錠群で心室性期外収縮、異常 T

波、非特異的 QRS 波変化、心房障害及び房室伝導障害、心電図軸障害が各 1 例認められた。このうちプラセボ群の洞性不整脈及び 10mg 錠群の非特異的 QRS 変化の各 1 例は、薬剤との因果関係が否定されず、副作用と判定された。

長期投与試験（評価資料ト - 22）

再発発作試験、繰り返し発作試験及び比較試験（低用量）に延長期間を設けて、最高 12 カ月に及ぶ本薬の有効性及び安全性が検討された。本試験では、標準治療薬が比較対照として用いられた。標準治療薬は主としてスマトリブタン（患者の 76% が使用；約 2/3 が経口錠、1/3 皮下注射）又は非ステロイド性鎮痛消炎剤（患者の 50% が使用）が用いられた。5mg 錠群 606 例、10mg 錠群 815 例及び標準治療薬群が 325 例であった。

本試験において治療された発作数の中央値は 17 回であった。10mg 錠を服薬した患者が 2 時間後に頭痛改善を認めた発作の割合（中央値）は 90%、頭痛消失を認めた発作の割合（中央値）は 50% であり、標準治療薬ではそれぞれ 70% 及び 29% であった。5mg 錠により、頭痛が改善あるいは消失した発作の割合はそれぞれ 80% 及び 35% で、標準治療薬とほぼ同様であった。以上より、10mg 錠の長期投与での有効性が認められ、長期投与による効果減弱は認められなかった。5mg 錠及び 10mg 錠の比較では、10mg 錠の方が有効であるという結果が得られた。

長期投与試験における副作用発現率は 5mg 錠群 39%、10mg 錠群 53% 及び標準治療薬群 41% であり、5mg 錠及び 10mg 錠の良好な忍容性が確認された。

長期投与試験の成績より、5mg 錠及び 10mg 錠を長期間服薬しても、副作用の種類や発現率の上昇は認められず、発作回数や服薬量の増加あるいは服薬間隔の延長も認められなかった。5mg 錠群及び 10mg 錠群ともに、副作用のため服薬を中止した患者の割合は 3% 以下と低かった。

2) 審査センターにおける審査の概要

(1) 有効性について

データパッケージについて

審査センターは、申請者の主張する臨床データパッケージを構成するとされた外国における臨床試験成績のうち、第 1 相試験及び臨床薬理試験成績並びに長期投与試験成績を評価資料としなかった理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。日本人及び外国人における薬物動態の比較に使用している試験成績については、評価資料に変更する必要があると判断し、これら試験成績を評価資料に変更することとした。また外国試験に比べ少数例を対象とした国内の長期投与試験成績のみで本薬の長期投与における安全性を十分には担保し得ないと判断し、外国における「長期投与試験」成績を評価資料に変更することとした。

審査センターは、この回答を了承した。

民族間差について

今回の申請は、海外で行われた臨床試験が外挿されていることから、片頭痛に関して海外と国内で大きな差がないかどうか問題となる。これに関し、既に類薬の片頭痛に対す

る複数の申請において、欧米と本邦で民族差に伴う外的要因がほぼ類似しているというコンセンサスが得られていると審査センターは判断した。この点について専門委員の意見を伺いたい。

ブリッジングと用量設定について

審査センターは、本申請における海外データの利用に関し、国内第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 6）では、プラセボに対する本薬 10mg 用量の有効性及び安全性しか検討されていないにもかかわらず、外国での第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 13）との間で用量反応性を検討する妥当性について説明を求めた。

申請者は、下記の回答を提出した。国内の後期第 Ⅰ相試験（評価資料ト - 5）においては有効性の主要評価項目である服薬 2 時間後の頭痛改善率において用量反応性は示されなかったが、副次評価項目であった頭痛消失時間及び再発時の頭痛の程度には用量反応性があり、患者の好印象率では、5mg 錠及び 10mg 錠が 2.5mg 錠より優れていた。安全性に関しては、2.5mg 錠から 10mg 錠までの忍容性は良好であった。このように示唆された 2.5mg 錠、5mg 錠及び 10mg 錠の有効性における用量反応性が、外国の第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 13）において示されたプラセボ、5mg 錠及び 10mg 錠の用量反応性と類似していることを含め、国内第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 6）及び外国第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 13）における 10mg 錠の臨床反応性が類似していることからブリッジングが成立したと判断した。

審査センターは、申請者が国内第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 6）を海外での臨床試験を意識して実施しながら、用量反応性に関しては計画時に海外データとの比較を意識されていなかった国内後期第 Ⅰ相試験（評価資料ト - 5）との類似性を主張していることについて、後者の試験はプラセボ群が設定されておらず、プラセボ群又はスマトリプタン群との比較を主眼としている外国第 Ⅰ相比較試験とはデザインが異なる試験であることから、外国臨床試験と用量反応性を比較し類似性を主張することは困難と考えた。そこで、国内臨床試験成績のみから本薬の用量設定の妥当性を説明できる範囲を明確にするよう申請者に再度求めるとともに、本申請における外国臨床試験成績の必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述したように、国内後期第 Ⅰ相試験成績（評価資料ト - 5）において、有効性に関しては、用量反応性の示される項目も存在したこと、及び安全性に関しては、2.5mg 錠から 10mg 錠までの忍容性は良好であったことから、2.5～10mg の範囲において最も有効で安全性にも問題のない 10mg 錠を用いて第 Ⅰ相比較試験（評価資料ト - 6）が実施され、10mg 錠のプラセボに対する有効性における優越性及び安全性に問題ないことが認められた。以上に示した国内の試験成績から、10mg 錠を通常用量として選択することは妥当と判断される。しかし、国内臨床試験において本薬 20mg 以上の用量の検討がなされておらず、また、5mg 錠の有効性及び安全性の検討が不十分であることから、本薬の日本における申請用量に関して、国内臨床試験成績のみからその妥当性を説明できるとは考えていない。また、第 Ⅰ相試験における反復投与試験（評価資料ト - 3）において、10mg を 2 時間間隔で 1 日最高 30mg を投与した時の安全性が確認されているものの第 Ⅰ相試験及び第 Ⅱ相試験において、1 日に 30mg を投与した時の安全性の検討が不十分であることから、国内臨床試験成績のみで 1 日最高用量を 30mg と設定した妥

当性を説明できるとは考えていない。以上より、「本薬 1 回 20mg 以上の用量の使用経験、1 日 3 回投与時の有効性・安全性に関する評価（1 日最高用量を 30mg とした妥当性を含む）、5mg の有効性・安全性に関する評価、長期投与時の有効性・安全性に関する評価」の 4 点については外国臨床試験成績が必要である。

審査センターは、国内後期第 相試験の主要評価項目では用量反応性が認められなかったものの副次評価項目を含め最も有効性が高く安全性にも問題がないとされた 10mg 錠を用いて第 相比較試験（評価資料ト - 6）が実施されたことについては理解する。また、第 相比較試験において 10mg 錠のプラセボに対する有効性が示されたこと及びその成績が外国第 相比較試験（評価資料ト - 13）における 10mg 錠の有効性及び安全性の成績と類似していることから、日本人における 10mg 錠の有効性及び安全性については担保されていると考えている。しかし、国内外での試験デザインが異なり、得られた結果の用量反応性も異なることから、国内後期第 相試験（評価資料ト - 5）と外国第 相比較試験（評価資料ト - 13）の類似性の主張及び外国における用量設定試験成績（評価資料ト - 9、10）の外挿は困難であると考えており、日本人における 10mg 以外の用量に関しては十分な情報が得られていないと考える。なお、申請者は、平成 年 月 日に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）による治験相談（申請前相談：受付番号 ）により国内後期第 相試験をブリッジング試験として位置付けることは困難であると助言されている。以上より、申請者の主張する 4 項目の外挿のうち「本薬 1 回 20mg 以上の用量の使用経験」及び「5mg の有効性・安全性に関する評価」の 2 点については審査センターは認められないと判断しているが、専門委員の意見を参考にしたい。

5mg 製剤の位置付けと推奨用量について

申請時に本薬の推奨用量は 10mg とされており、国内第 相臨床試験では、いずれの試験においても 5mg について検討されていない。しかし、米国等海外において 5mg も推奨用量に含まれていることから、5mg 錠及び 5mgRPD の臨床的位置付けについて申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内の後期第 相試験（評価資料ト - 5）は 2.5mg 錠と臨床用量と考えられる 5mg 錠及び 10mg 錠を用いて実施し、有効性の主要評価項目である服薬 2 時間後の頭痛改善率において用量反応性は示されなかったものの、副次評価項目において用量反応性が示され、患者の好印象率では、5mg 錠及び 10mg 錠が 2.5mg 錠より優れており、2.5mg ~ 10mg においては 10mg が最も有効であることが示された。安全性に関しては、本薬 2.5mg から 10mg までの忍容性は良好であった。よって、国内第 相試験（評価資料ト - 6）において検討する用量として、最も有効で安全性にも問題のない 10mg 錠を選択した。本試験の結果より、10mg の有効性が外国臨床試験とともに類似していることから、日本における申請用量として外国と同じ 10mg を選択し、10mg より有効性の低い 5mg は申請用量から除外していた。しかし、5mg も臨床的には十分な効果を示し、安全性が高いと判断されたことから、5mg を臨床推奨用量に含めることとした。また、5mg 錠の有効性及び安全性の検討は国内第 相試験では行われていないが、後期第 相試験の結果において用量反応性と 5mg の有効性は示されていると考えること及び日本人への外挿が可能と考えた外国臨床試験において 5mg はプラセボより有意に優れている

ことから、国内の5mgの有効性は担保できると考える。

審査センターは、10mg用量におけるブリッジングは成立しており、10mgの日本人での有効性は担保されたと考えている。しかし、前項でも述べたとおり、5mgの有効性及び安全性に関する評価を海外試験結果から外挿することは困難であると考え、専門協議において専門委員の意見を伺った上で判断したい。

口腔内速崩製剤（RPD）について

審査センターは、国内第 相オープン試験（評価資料ト - 7）の結果で、41例中5例（12%）で味に対する不快感からRPDを水なしで服用することができなかったことに対し、添加剤等の工夫によりRPDの味をさらに改善することが可能かどうか説明を求めた。

申請者は以下の回答をした。当該試験成績を別の角度から評価すれば、88%の患者が水を必要としないで服用できるということであり、RPDの特徴が受け入れられ、大半の患者の利便性につながると考えられる。したがって、現時点では、RPDの味を変更することを計画していない。

審査センターはこの回答を了承した。

追加頓用薬の影響

審査センターは、国内後期第 相試験成績（評価資料ト - 5）又は国内第 相比較試験成績（評価資料ト - 6）と外国で実施された比較試験成績（評価資料ト - 13）との頭痛改善率推移の比較に関して、追加頓用薬が3～4時間後の評価に影響を与えている可能性はないか説明を求めた。

申請者は以下の回答を行った。国内後期第 相試験、国内第 相比較試験及び海外臨床試験とも、服薬3、4時間後の頭痛改善率は追加頓用薬を服薬した患者を除外した場合の方が高くなり、その変化には試験間で大きな違いが認められなかった。したがって、追加頓用薬が3～4時間後の結果の比較に影響を与えている可能性はないと考えている。

審査センターは、試験によって追加頓用薬の服薬率が異なるという点はあるものの、プラセボ群と比較して本薬群で服用率が低いという関係は同様であることを踏まえ、申請者の回答を了承した。

(2) 安全性に関して

心血管系の副作用

審査センターは、外国で実施された再発発作試験（評価資料ト - 11）に関して、10mg錠群で心血管系の副作用が10件発現していることから、個々の症例について詳細な説明を求めた。

申請者は、心血管系の副作用10件の内訳が、動悸及び頻脈が各4件並びに不整脈が2件であったと回答した。

審査センターは全例が軽度～中等度で回復しており特に問題とならないと判断したが、5-HT受容体作動薬では、一般に、脳血管障害、心筋虚血等が重大な副作用として知られているので、外国での市販後の副作用報告や文献情報も含めて、本薬で脳血管障害、心筋虚血等を起こす可能性について、類薬とも比較しながら説明するよう求めた。

申請者は、下記の回答を提出した。心筋虚血や脳血管障害に関する有害事象の調査は、AERS database（米国FDAによって維持されているAdverse Event Reporting Systemのデータベースの情報）をもとに行った。このデータベースから、スマトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン又は本薬及び脳血管障害や心筋虚血を示している可能性のある特別な有害事象又は用語に関連するものを抽出した。具体的には「心筋梗塞」、「心筋虚血」、「狭心症」、「狭心症の増悪」、「不安定狭心症」、「冠動脈攣縮」、「脳血管発作」、「虚血性脳血管障害」及び「脳血栓」の9つのMedDRA用語であった。

その結果、審査センターは本薬の脳血管障害、心筋虚血等の重大な副作用の分布が他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬と大きく異なることはないという主張を了承した。

中枢神経系の副作用

審査センターは、副作用として傾眠、無力症及びめまいが多くみられるが、それらの発現機序を考察することを求めた。

申請者は、本薬の副作用として傾眠、無力症及びめまいが多くみられるが、現在のところ、それらの発現機序に関して明確な説明はされていない。しかし、それらの発現機序は非特異的なものであろうと考えている。また、これらの副作用が、片頭痛発作の症状の一部で、患者が副作用と報告した可能性も完全には否定できない。

審査センターは、添付文書で既に注意喚起がなされており、この回答を了承した。有害事象の用量依存性については次項参照のこと。

有害事象全体の用量依存性について

審査センターは、国内の片頭痛患者を対象とした試験（評価資料ト - 4～8）全体において安全性に関する用量依存性を有害事象ベースで全試験にわたって考察することを求めた。

申請者は、以下のような回答をした。有害事象発現率はプラセボ群が最も高く（47.9%）、次いで10mg錠群（45.6%）、2.5mg錠群（41.0%）、5mg錠群（38.1%）の順であり、有害事象発現率に用量依存性は認められなかった。本薬のいずれかの用量における発現率がプラセボ群より高い有害事象は、傾眠、羞明、倦怠感、浮動性めまい、脱力、口渇、感覚減退及び動悸であった。このうち、発現率が用量とともに増加した有害事象は、傾眠、倦怠感及び脱力であり、羞明、浮動性めまい、口渇、感覚減退及び動悸の発現率に用量依存性は認められなかった。

国内臨床試験における主な有害事象の用量別発現率

	プラセボ	本薬 2.5mg	本薬 5mg	本薬 10mg
評価症例数	71	39	42*	193
有害事象発現例数	34 (47.9)	16 (41.0)	16 (38.1)	88 (45.6)
悪心	19 (26.8)	6 (15.4)	5 (11.9)	23 (11.9)
傾眠	5 (7.0)	0	3 (7.1)	19 (9.8)
倦怠感	1 (1.4)	0	1 (2.4)	9 (4.7)
脱力	2 (2.8)	0	0	6 (3.1)

傾眠、倦怠感及び脱力の有害事象発現率は表のように用量とともに増加したが、重篤な有害事象の発現はなく、また、国内臨床試験における有害事象全体の発現率が本薬投与群とプラセボ群とで類似していることから、有害事象の検討においても、国内における本薬単回投与の安全性は、提出した国内試験で担保できると考えている。なお、最も発現頻度の高い悪心は片頭痛発作に随伴して多くみられる症状であるが、プラセボ群における発現率が本薬投与群より高く、負の用量依存性が示唆され、本薬が悪心の抑制に有効であることが推察された。

審査センターは、評価症例数がプラセボ71例、本薬2.5mg錠群 39例、5mg錠群42例、10mg錠及び10mgRPD群193例と異なるため一概に比較することは難しいが、用量反応性が認められると判断された傾眠、倦怠感及び脱力についても重篤なものではないという申請者の主張を了承した。

臨床検査値異常

審査センターは、国内臨床試験において10mg錠群と5mg錠群にわけて臨床検査値異常（因果関係なしも含めて）をグレード分類し、グレード3以上の症例については詳細をまとめることを求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床検査値異常変動グレード分類に関しては、平成4年6月29日付薬安第80号「医薬品等の副作用の重篤度基準について」に基づき実施したが、分類基準に当てはまらない臨床検査項目や、グレード分類が設定されていない臨床検査項目については、治験依頼者側の医学専門家の判断により分類を実施した。その結果、グレード3以上の症例は認められなかった。

この回答を審査センターは了承した。

最大投与量について

審査センターは、10mgから開始しても効果がない場合には、10mg投与をさらに2回繰り返すことが可能な設定となっているが（1日最大投与量30mg）、1回目の追加投与で効果がみられない場合には、片頭痛であるかどうかを確かめることが必要と考えられるため、頭痛の原因を確かめずに行う2回目の追加投与の妥当性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の追加投与は、本薬により頭痛が改善した場合の再発に対してのみ可能であり、使用上の注意においても「初回投与で改善しない場合は、その発作に対して追加投与しないこと。このような場合は、再検査の上、頭痛の原因を確認すること。」と記載しており、注意を喚起している。外国の再発発作試験（評価資料ト-11）及び繰り返し発作試験（評価資料ト-12）において、2時間以上の間隔を置き1日最高30mgを投与した時の有効性及び安全性が示されており、また、10mg錠群の552例中73例（13.2%）の患者が1日30mgを服用したことから、これらの患者の治療のために、10mgを2回追加することの必要性及び妥当性はあると考える。患者に対し正確な服薬指導を行うよう、医療従事者に周知徹底する。

審査センターは、初回投与で改善しない場合、追加投与しない旨の徹底を図るという提案を了承した。また申請者は1日最高用量については海外の試験で十分な症例数で安全と評価でき、その結果がブリッジングによって外挿できると説明しているが、本薬のブリッ

ジングは 10mg での有効性を基にした限定的なものであり、また、既承認の類薬で 24 時間以内の 2 回追加投与を認めたものがないため、審査センターは追加投与回数・最高用量については専門委員の意見を参考にしたい。

薬物相互作用

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意として、プロプラノロールとの相互作用により、Cmax及びAUCがそれぞれ1.75倍及び1.67倍になることから、プロプラノロールを予防的に投与している患者については5mgから投与を開始することと記載していたが、日本においてプロプラノロールは、片頭痛への予防投与を効能・効果として認められていない。審査センターはプロプラノロールの効能・効果が狭心症等であり、本薬の禁忌及び重大な基本的注意事項に該当する可能性があり、本薬を併用投与することは避けるべきと考える。併用時には本薬はCmax及びAUCが増加し、 $t_{1/2}$ が非併用時の2.1時間から2.8時間に延長していることから、本薬の投与量を5mgとしても2時間の投与間隔としてよいかどうか疑問がある。以上を勘案して、日本においてプロプラノロールを服用している患者への本薬の投与が妥当か否か見解を求めた。

申請者は以下の回答を提出した。医師が本薬の禁忌である心筋虚血以外の病態が原因であると診断した場合、プロプラノロールを服用している患者に対し、本薬の投与をあえて避ける必要はない。また、本薬5mgを2時間間隔で3回反復投与時にプロプラノロールを併用したときの本薬の血漿中濃度推移をシミュレーションした結果、本薬10mg錠を単独で反復投与したときの血漿中濃度を上回らないことが予測された。また、予測にはプロプラノロール120mgを1日2回の用法・用量で併用したときの血漿中濃度を用いており本邦で処方可能な1日最大120mgよりも高用量であった。したがって、本邦の臨床現場においてプロプラノロール併用下で仮に本薬5mgが2時間間隔で3回反復投与されても、本薬10mgを単独で2時間間隔で3回反復投与された際の曝露量を越える可能性は少ないと推測される。審査センターは、申請者の反復併用投与時の検討がシミュレーションのみであり、また、スマトリプタン、ゾルミトリプタン等の類薬ではプロプラノロールとの相互作用が認められていないことから、敢えてそのような患者で用量を減らしてまで本薬を選ぶ理由に乏しいと考える。相互作用について使用上の注意で注意喚起することは了承できるが、申請者の提案している以下の表現の妥当性については専門委員の意見を伺いたい。

「用法・用量に関連する使用上の注意

プロプラノロール投与中の患者には本薬として 5mg を頭痛発作時に、1 回経口投与する。頭痛の再発時には、2 時間以上の間隔をあげ経口投与する。ただし、24 時間以内に 15mg を上限とする。」

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（医薬品機構）により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料

に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査を実施した結果、一部に不適合（一部症例での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、それぞれの該当症例について適切な取扱い（有効性及び安全性の解析対象例から削除）がなされていたことから、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

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

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

審査報告(2)

平成 15 年 4 月 25 日

[販売名]: マクサルト錠 10mg、マクサルト RPD 錠 10mg
[一般名]: 安息香酸リザトリプタン
[申請者]: 杏林製薬株式会社
[申請年月日]: 平成 13 年 11 月 30 日(輸入承認申請)

1. 審査内容

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

二. 毒性

本薬は生殖発生毒性試験において催奇形性は認められていないものの、ラットにおいて胎盤移行性を有し、血漿中濃度より乳汁中濃度が高いこと(添付資料へ-7)から、妊婦、授乳婦に対する投与に関する注意喚起の内容を検討した[審査報告(1)参照]。本薬の胎盤移行及び乳汁移行の程度は類薬とほぼ同程度であることから、審査センターは、添付文書(案)において、既承認類薬と同様に、本薬の投与が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限定されていること、授乳婦に関しては本薬投与中の授乳を避けることが記載されていることで、現時点での必要な注意喚起は講じられていると判断した。

ホ. 薬理

審査センターは、本薬の大腿動脈収縮作用に起因すると考えられる事象の考察とその事象が臨床用量で観察される可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の様に説明した。麻酔下のイヌを用いた試験において本薬が大腿動脈の血流量を減少させることが示されているが、片頭痛患者を対象とした薬力学的試験(Clin Pharmacol Ther 68: 418-426,2000)の結果からヒトの大腿動脈の血流量に及ぼす影響は、支配領域の乏血及びそれに起因する症状を発現させるほど大きいものではないと考えられた。臨床試験において、乏血に関連し得る有害事象(冷感、四肢冷感、筋痙攣、足首の痛み、足部痛、膝痛、下肢痛、知覚過敏、感覚鈍麻及び錯感覚)の発現は認められているが、発現率はスマトリプタン及びプラセボと同程度であり、また、これらの事象が全て大腿動脈の収縮に起因したとは考え難い。以上より、本薬が大腿動脈収縮作用を有することにより、上記有害事象を惹起する可能性は否定できないものの、その発現頻度は低く安全性上大きな問題とはならないと考えられた。

審査センターは、上記有害事象の発現率はプラセボ群に比べて本薬群で僅かに高い傾向がみられるものの、いずれも一過性で臨床的に重篤なものはみられなかったことから、現時点で特段の対策を講じる必要性は低いものと判断した。

また、審査センターは、一般薬理試験において、イヌでは 0.5mg/kg (経口投与) より首振り行動、尾の緊張等の 5-HT 様症状や顔洗行動、泣鳴、散瞳及び鼻乾燥が観察されていることから、臨床用量 10mg ~ 30mg (体重 60kg の場合は 0.17 ~ 0.51mg/kg) において、何らかの理由により血中濃度が上昇した場合も含め、これらの症状がヒトで発現する可能性について考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。イヌに 0.5mg/kg 投与時の Cmax を 1mg/kg 経口投与した時の値から 76ng/mL と推定し、ヒトに 10mg (カプセル) 又は 30mg (10mg 錠を 2 時間間隔で 3 回) 投与時の Cmax、それぞれ 18ng/mL、49ng/mL と比較して高濃度であること、海外第 相試験において 60mg (錠剤) を投与した場合、Cmax は約 90ng/mL であったが、5-HT 症候群や鼻乾燥はみられなかったことから、何らかの理由により血中濃度が上昇した場合においてもイヌでみられた上記症状がヒトで発現する可能性は低いと考えられると説明した。さらに、申請用量を用いて実施した国内及び海外臨床試験並びに海外における市販後の調査において 5-HT 症候群はみられておらず、鼻乾燥、そう痒症及び眼のそう痒感の発現頻度も低く重篤な事象は認められていないと説明した。

審査センターは、申請者が説明に用いた Cmax は平均値であり、本薬の PK が個体間で大きくばらつくことを踏まえると、ヒトでもイヌで症状のみられた Cmax を超える場合も少なくないと考えが、これまでの臨床試験成績及び海外の市販後における安全性情報にはセロトニン症候群等の有害事象はみられていないことから現時点において特段の安全対策を講じる必要性は少ないと判断し、申請者の回答を了承した。

ト．臨床

民族間差について

審査センターは、これまでの片頭痛に対する複数の既承認薬(5-HT_{1B/1D}受容体作動薬) の承認審査に関する資料等から、現時点で欧米人と日本人の民族間差における外因性民族的要因 (診断及び発現率等) が本薬の有効性・安全性に及ぼす影響は小さいと判断した。これについては専門委員の同意が得られた。

臨床データパッケージについて

審査センターは、臨床データパッケージについて、至適用量を検討するために行われた国内後期第 相試験 (添付資料ト - 5) では、プラセボ対照群が設定されていないなど海外の試験とは試験デザインが異なり、かつ有効性において 2.5mg、5mg、10mg の用量群間比較により用量反応関係が認められなかったことから、海外第 相比較試験 (プラセボ、本薬 5mg、10mg 及びスマトリプタン 100mg) (添付資料ト - 13) とのブリッジングは適切でなく、むしろ、国内第 相比較試験 (添付資料ト - 6) と海外第 相比較試験 (添付資料ト - 13) とを比較対象とし、それぞれの試験におけるプラセボ群と 10mg 用量群の成績を相互に比較することにより、海外の再発発作試験、繰り返し発作試験及び長期投与試験等の成績を外挿してデータパッケージを構築することが適当であると判断した。これについて申請者に見解を求めたところ、以下のような回答を得た。

国内第 相比較試験と海外第 相比較試験との間でそれぞれのプラセボ群と 10mg 用量群の比較を中心にデータパッケージを構築し、10mg の 1 日 2 回投与における有効性及び

安全性並びに長期投与時における有効性及び安全性に関する外国での試験成績（再発発作試験ト-11の再発時の成績、繰り返し発作試験ト-12の再発時の成績、長期投与試験ト-22）を利用することとした。

審査センターは、この回答を了承した。

用法・用量設定に関して

審査センターは、1回の用量を10mgに設定することについて、国内の用量設定試験で2.5mg、5mg、10mgの有効性に用量反応性が認められなかったものの、頭痛改善率は最も高く副次評価項目（頭痛消失時間、再発時の頭痛の程度）では2.5mg、5mgに比べて有意に優り、また、国内第 相試験では有効性でプラセボ群より有意に優っており、安全性にも問題がない用量であること、さらに1回20mg以上の使用経験が国内ではないことから妥当と判断した。また、1日の総投与量を30mgとすることについては、国内の臨床試験では1日総投与量20mg以上の検討は少数例でしか行われておらず、海外においても1日総投与量30mgまで検討された症例数は少ないことから、本薬の1日総投与量の上限を20mgとして、用法・用量を後述の変更案のように変更することが妥当であると判断した。この用法・用量設定の妥当性については専門委員により支持された。

また、この変更案の用法では、類薬と異なり、初回10mg投与で効果が不十分であった場合でも次回投与から増量できない点について医師及び患者に対して注意喚起が必要であることから、その方法について具体的方法も合わせて提示するように申請者に求めた。

【変更案】

「通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発作時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。」

申請者は以下のように回答した。本邦臨床試験の結果及び欧州の承認状況を考慮して1日の総投与量を20mgとすることが妥当と判断し、用法・用量を変更案のように変更する。増量できない点については患者用の説明文書等に増量できないことを明記し医師及び患者に情報提供する。

審査センターは、この回答を了承した。

5mg 製剤に関して

5mg 製剤に関して審査センターは、国内臨床試験の結果から、1回5mg投与における有効性が検証されていないこと、本薬を通常用量から減量してまで、プロプラノロール投与中の患者に併用する必然性に乏しいことから、5mg 製剤の必要性が高いとは考えられないことに関して申請者の見解を求めたところ以下の回答を得た。

外国の比較試験において5mg 製剤は臨床的に十分な効果を有していること、プロプラノロール使用中の患者に対しては安全性を考慮し用量を5mgと設定したことから5mg 製剤が必要と考え承認申請を行った。しかし、10mg 製剤を服用することで効果が期待できることから5mg 製剤の必要性が高いとは考えられない。また、後述のようにプロプラノロールを併用禁忌とすることもあり、5mg 製剤の申請を取り下げる。

審査センターは、この回答を了承した。

プロプラノロールとの併用に関して

審査センターは、プロプラノロールとの併用により本薬の血中濃度が上昇し、有害事象の発現する可能性が高くなること、また、既に数種の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬が市販されている現状で、プロプラノロール服用患者にあえて本薬を使用する必要性はないと考えられることから、プロプラノロールとの併用については禁忌とする必要がないか申請者の検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬とプロプラノロール併用時及び非併用時の有害事象発現率は、外国の第 相及び第 相試験において本薬 5mg にプロプラノロール併用有り、無しでそれぞれ 34 例中 29.4%、943 例中 34.7%、本薬 10mg ではそれぞれ 18 例中 55.6%、1149 例中 49.9%であった。外国の長期投与試験では本薬 5mg に併用有り、無しそれぞれ 96 例中 65.6%、604 例中 67.7%、本薬 10mg ではそれぞれ 19 例中 78.9%、806 例中 79.9%であった。副作用発現率では、外国の第 相及び第 相試験において本薬 5mg で併用有り、無しでそれぞれ 34 例中 26.5%、943 例中 24.3%、本薬 10mg でそれぞれ 18 例中 50.0%、1149 例中 37.6%であった。外国の長期投与試験では本薬 5mg に併用有り、無しそれぞれ 96 例中 43.8%、604 例中 38.6%、本薬 10mg ではそれぞれ 19 例中 57.9%、806 例中 52.9%であった。本薬 5mg ではプロプラノロール併用の有無で大きな違いはなかったが、本薬 10mg の場合、本薬の血中濃度が高くなり副作用発現率が高くなる可能性があるためプロプラノロールとの併用は禁忌とする。

審査センターは、併用の有無での副作用発現率及びそもそも併用例については検討された例数が少ないという点から、両用量とも副作用発現率が高くなる可能性が否定できないと考えるが、最終的に申請者によりプロプラノロールとの併用を禁忌とするとされており、この点については了承した。

三環系抗うつ薬との併用について

審査センターは、三環系抗うつ薬であるアミトリプチンとの併用によって大腿動脈血流量低下が抑制されたことから、本薬とアミトリプチン併用時の硬膜動脈血流の非臨床データあるいは本薬の片頭痛発作に対する作用に与える影響について検討した非臨床試験成績及び影響を示唆する臨床成績があれば提示するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬とアミトリプチンの併用時の硬膜動脈血流は検討されていないが、間接的に反映する頸動脈血流は麻酔イヌにおいて測定されている。その結果、アミトリプチンは頸動脈血流量に対する本薬の作用に影響を及ぼしていなかった。本試験でのアミトリプチンの血中濃度（105～154ng/mL）はヒトの臨床血中濃度（36～79ng/mL：トリプタノール錠 10、25mg 添付文書）を超えており、このことからアミトリプチンが本薬の抗片頭痛効果に影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。外国の再発発作試験、比較試験、繰り返し発作試験で本薬 10mg を服用した 1160 例中アミトリプチンを併用していたのは 23 例、他の三環系抗うつ薬を併用していたのは 35 例と少数であるが 2 時間後の頭痛改善率に明らかな三環系抗うつ薬併用の影響は認められなかった。以上から現時点での三環系抗うつ薬との併用に関して注意喚起の必要性はないと考えるが、市

販後に三環系抗うつ薬等の併用時における有効性・安全性について使用成績調査において情報収集し、注意喚起の必要性を検討したい。

審査センターは、以上の回答を了承した。

失神に関して

審査センターは、治験中に認められた本薬投与との因果関係が否定できない有害事象のうち、「失神」に関して、注意喚起をする必要がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

海外において本薬の市販後にメルク社が収集した自発報告では、MedDRA で失神が用いられた報告は 14 件あった。このうち 2 件が機序不明であり、過剰投与（80mg）による失神（1 件）、残りは血管迷走神経性失神（6 件）、失神が確認できないもの（5 件）などであった。以上の様に、市販後にも失神の報告例があることから、重大な副作用の項に失神を記載し注意を喚起する。また、本薬市販後の WAES（Worldwide Adverse Experience System、米国メルク社管理の有害事象データベース）にて検討したところ、てんかん患者あるいは痙攣発作やてんかん様発作を生じやすい器質性脳病変を持つ患者においては、本薬がてんかん発作やてんかん様発作を生じやすくする可能性があることから、使用上の注意の項で注意を喚起することとした。

審査センターは、以上の回答を了承した。

販売名等について

審査センターは、本薬の口腔内速崩製剤について、「RPD」との文言のみでは形態（剤型）が不明瞭であること、口腔内速崩製剤という剤型の呼称が既存の類似した崩壊溶出形態を有する製剤において用いられていないことから、これらについて申請者に再考を求めた。

申請者は、当該製剤の販売名については現在の名称に「錠」を付して「マクサルト RPD 錠 10mg」に、剤型の呼称については「口腔内崩壊錠」にそれぞれ改めると回答した。

審査センターは、この回答を了承した。

市販後調査について

審査センターは、本薬の再発時の追加投与及び長期投与等における有効性や安全性は国内において検証されていないため、日本人における情報や、審査段階において問題となった心血管系副作用の発現、腎障害や肝障害を有する患者の安全性、器質的脳血管障害を有する患者の安全性、三環系抗うつ薬等併用時の有効性について調査できるような市販後調査を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、プロスペクティブな連続調査方式により 3 年間で 3,000 例を対象に、安全性（有害事象）と有効性〔全般改善率（頭痛改善率）〕の情報を収集し、指摘のあった事項に関する情報を入手するため、心血管系、腎、肝、脳の合併症の有無と具体的な疾患名、三環系抗うつ薬併用の有無と具体的な薬剤名、当該症例の有効性・安全性について調査すると回答した。

審査センターは、この回答を了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、用法・用量を以下のように改めた上で本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年が適当であると考えられる。また、原薬及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断した。

(変更後の用法・用量)

通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mgを片頭痛の頭痛発作時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から2時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を20mg以内とする。