

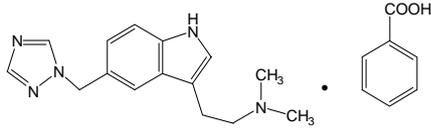
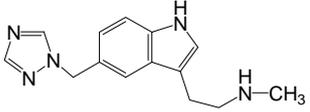
ト. 臨床試験

目 次

| | |
|--------------------------------|-----|
| 総括 | 393 |
| 1 . 本邦における臨床試験成績 | 401 |
| (1) 第 相試験 | 401 |
| (2) 前期第 相試験 | 406 |
| (3) 後期第 相試験 | 413 |
| (4) 第 相二重盲検比較試験 | 426 |
| (5) 第 相オープン試験 | 438 |
| (6) 長期投与試験 | 447 |
| 2 . 評価資料として使用する外国の臨床試験成績 | 461 |
| (1) 外国の第 相試験 | 461 |
| 1) 単回投与試験 | 461 |
| 2) 薬物動態試験 | 461 |
| 3) プロプラノロール併用試験 | 462 |
| 4) RPD 錠の薬物動態試験 | 463 |
| 5) 反復投与試験 | 463 |
| 6) モクロベミド併用試験 | 464 |
| 7) ナドロール及びメトプロロール併用試験 | 464 |
| 8) 3 製剤の薬物動態試験 | 465 |
| 9) パロキセチン併用試験 | 466 |
| (2) 外国の用量設定試験 | 467 |
| 1) 外国の用量設定試験-1 | 467 |
| 2) 外国の用量設定試験-2 | 479 |
| (3) 外国の第 相比較試験 | 493 |
| 1) 外国の再発発作試験 | 493 |
| 2) 外国の繰り返し発作試験 | 508 |
| 3) 外国の比較試験 | 526 |
| (4) 外国の長期投与試験 | 538 |
| 3 . 臨床試験成績のまとめ | 553 |
| (1) 有効性のまとめ | 553 |
| (2) 安全性のまとめ | 556 |
| (3) 再発に対する有効性及び安全性 | 566 |
| (4) 長期投与における有効性及び安全性 | 566 |

| | |
|---|-----|
| (5) 頭痛改善度の評価基準及び頭痛改善率の算出基準 | 566 |
| 4 . 外国臨床試験成績のまとめ | 570 |
| (1) 薬力学的作用に関する試験 | 570 |
| (2) 用量設定 | 574 |
| (3) 有効性 | 576 |
| (4) 安全性 | 589 |
| (5) 脳血管障害、心筋虚血等を起こす可能性 | 611 |
| (6) 妊婦への投与 | 616 |
| (7) 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬の耐性に関する情報 | 621 |
| (8) 5-HT _{1B/1D} 受容体作動薬の失神に関する情報 | 625 |
| 5 . 外国データの利用 | 629 |
| (1) 本邦及び外国データの比較 | 629 |
| (2) 外国データの利用 | 674 |

ト. 臨床試験の項の略号一覧表

| 略号 | 化学名、一般名又は略称 | 構造式 | 由来 |
|--|--|--|------------|
| リザトリプタン (MK-462) (MK-0462) (L-705, 126) | [英名] 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-5-(1 <i>H</i> -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 <i>H</i> -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 [JAN] 安息香酸リザトリプタン [r-INN] rizatriptan (遊離体) |  | 原薬 |
| L-706, 248 | 脱メチル体 [N-脱メチル体] [N-モノ脱メチル体] |  | 分解物 代謝物 |

ト. 臨床試験成績 …… 添付資料へー13、34、参35、38、参39、40、参41、参42、43～46、
参47、参48、トー1～14、参15～参21、22、参23、参24

総 括

表トー1 本邦における臨床試験一覧表

| 試験区分 | | 種類 | 対象 | 症例数* (例) | 用法・用量 (mg/回) | 投与 期間 | 代表施設名 及び施設数 | 治験期間 (平成) | 資料 番号 |
|--------------------|------------------------|-----------------------|------------------|--------------------|--|-----------------------|----------------|--------------|----------|
| 第 相 試 験 | 単回 投与 | 二 重 盲 検 | 健 常 成 人 | 男子 | 16 | 2.5、5、7.5、10、PBO | 単回 | | ト-1 |
| | 反復 投与 | | | RIZ: 6 PBO: 3 | 5、PBO 2時間間隔で1日3回 | 3日 | | ト-2 | |
| | 単回 及び 反復 投与 | | 男 女 | RIZ: 24 PBO: 12 | 10、PBO 1回及び2時間間隔で 1日3回 | 単回 及び 2日と 1回 | | ト-3 | |
| 前期第 相 試 験 | 非 盲 検 | 片 頭 痛 患 者 | | 20 | 5、10 | 単回 | 計8施設 | | ト-4 |
| 後期第 相 試 験 | 二 重 盲 検 | | | 115 | 2.5、5、10 | 単回 | 計34施設 | | ト-5 |
| 第 相 試 験 | 比較 試験 | | | RIZ: 69 PBO: 71 | 10、PBO | 単回 | 計31施設 | | ト-6 |
| | オー プ ン 試 験 | | 非 盲 検 | | 41 | RPD錠10 | 単回 | 計5施設 | |
| 長期投与試験 | 非 盲 検 | | | 42 | RPD錠10 頭痛が再発した場合は、24時間以内の2回 までの再発に対し服薬する | 最長 21週 | 計4施設 | | ト-8 |

PBO: プラセボ RIZ: リザトリプタン(被験薬) RPD錠: リザトリプタン口腔内崩壊錠(被験薬)

* : 服薬症例数

本邦における安息香酸リザトリプタン(以下、リザトリプタン)の臨床試験は、非臨床試験及び外国で実施された後期第 相臨床試験までの結果を参考に、平成 年 月より第 相試験が開始された。なお、平成 年 月以前に開始された試験は平成元年10月2日薬発第874号「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(旧GCP)に、それ以降に開始された試験は平成9年3月27日厚生省令第28号により定められた「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(新GCP)に準拠して実施された。

第 I 相試験^{ト-1~3}

外国での至適用量が 1 回 5 mg もしくは 10 mg と推定されていたことから、本邦での至適用量も 1 回 5 mg から 10 mg と推定し、健康成人男子を対象にカプセル剤を用いて、用量範囲 2.5~10 mg の単回投与試験及び 1 回 5 mg の 1 日 3 回（2 時間間隔）3 日間反復投与試験を実施して、リザトリプタンの安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。副作用として 5 mg 単回投与群の 6 例中 2 例及び 5 mg 食後投与群の 6 例中 1 例に軽度の眠気が、10 mg 単回投与群の 6 例中 1 例に ALT（GPT）増加が認められたが、いずれも無処置で回復し、その他に臨床上問題となる異常は認められなかった。また、反復投与において副作用等の臨床上問題となる異常は認められなかったことから、2.5~10 mg の用量範囲内で本剤の臨床適用が可能と判断された（薬物動態については本概要書 351、352、355、356 頁参照）。

その後外国における用法・用量が、「1 回 10 mg で 24 時間以内に繰り返し投与する場合は、2 時間以上の間隔をあげ、総量 30 mg を超えない範囲で投与すること」と設定されたことを受け、本邦においても健康成人男女を対象に錠剤を用いて、リザトリプタン 10 mg の単回及び 1 日 3 回（2 時間間隔）2 日間の反復投与試験を実施し、1 回 10 mg で 24 時間以内に繰り返し投与する場合の安全性、忍容性及び薬物動態について検討した。副作用として 10 mg 投与群の女性 12 例中 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、他の 1 例に顎下から上頸部外側の重い感じ、頭重感、頭のぼーっとする感じが認められたが、いずれも軽度で臨床上問題となるものではなかった。また、10 mg 投与群の男性 12 例において副作用の発現は認められず、1 回 10 mg の単回及び 1 日 3 回（2 時間間隔）2 日間の反復投与の安全性が示された（薬物動態については本概要書 357~359 頁参照）。

前期第 II 相試験^{ト-4}

本邦での第 I 相試験及び外国で実施された臨床試験成績を参考に、安全性において問題なく、有効であると考えられるリザトリプタン 5 mg と 10 mg による小規模なパイロット試験を中等度以上の痛みを有する成人片頭痛患者を対象に錠剤を用いて実施した。

服薬 2 時間後の頭痛の改善度が「中等度改善」以上の割合は 5 mg 群が 40.0%（2/5 例）、10 mg 群が 100.0%（8/8 例）であり、リザトリプタンの有効性が示され、その他の評価項目においてもリザトリプタンの有効性が示された。

副作用として 10 mg 群の 1 例に傾眠、口内乾燥及び鼻乾燥が認められたが、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く、概括安全度が「安全性に問題なし」の割合（安全率）は 5 mg 群が 100.0%（5/5 例）、10 mg 群が 87.5%（7/8 例）であった。

服薬 2 時間後の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が「有用」以上の割合は、5 mg 群が 40.0%（2/5 例）、10 mg 群が 75.0%（6/8 例）であった。

以上より、リザトリプタンの有効性、安全性及び有用性が認められ、後期第 II 相臨床試験に進む上で特に問題はないことが確認された。

後期第Ⅱ相試験^{ト-5}

本邦での前期第Ⅱ相試験及び外国で実施された臨床試験成績を参考に、中等度以上の痛みを有する成人片頭痛患者を対象に錠剤を用いて、リザトリプタン 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg による用量設定試験を実施した。

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は、2.5 mg 群が 69.2% (27/39 例)、5 mg 群が 69.4% (25/36 例)、10 mg 群が 75.8% (25/33 例) となり、用量依存性は認められなかった。しかし、副次評価項目及び追加評価項目 (頭痛消失時間、患者の印象、再発時の頭痛の程度、追加頓用薬服薬率、服薬 4 時間後の頭痛改善率、服薬 2 時間後及び 4 時間後の頭痛消失率) において、5 mg 及び 10 mg が 2.5 mg より優れていることが示され、更に、服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率において、10 mg が 5 mg より数値的に優っており、10 mg が 5 mg より有効性に優れていることが推定された。

安全性の主要評価項目である概括安全度における安全率は、2.5 mg 群が 79.5% (31/39 例)、5 mg 群が 75.7% (28/37 例)、10 mg 群が 75.8% (25/33 例) と、用量反応性は認められず、また、用量間の群間比較においても有意差は認められなかった。更に、理学的検査値、臨床検査値及び心電図において、投与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。副作用として、傾眠、脱力、口渇、悪心、AST (GOT) 及び ALT (GPT) 増加が用量とは無関係に少数例で発現したが、いずれも軽度もしくは中等度であり、重篤な副作用は認められなかった。

平成 10 年 8 月 11 日に医薬発第 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本治験をブリッジング試験と位置付け、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、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) を行った。その結果、本治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考えられるが、リザトリプタンの臨床推奨用量は 10 mg と考えられるという結論に達したことから、リザトリプタン 10 mg とプラセボの比較試験が実施された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験^{ト-6}

片頭痛に対する有用性を客観的に評価する目的で、リザトリプタン 10 mg 錠を用いた、プラセボ対照二重盲検群間比較による単回投与試験を実施した。本治験開始時、リザトリプタンと同じ作用機序を有する選択的 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬が本邦では承認されていなかったことから、比較対照薬は設定しなかった。リザトリプタンの用量は、後期第Ⅱ相試験及び外国臨床試験成績に基づき 10 mg とした。その結果、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はリザトリプタン 10 mg 群が 59.4% (41/69 例)、プラセボ群が 34.3% (24/70 例) となり、リザトリプタン 10 mg 群がプラセボ群より有意に優れていることが示された (片側 $p=0.0025$ 、Fisher の直接確率法)。

安全率はリザトリブタン 10 mg 群が 68.1% (47/69 例)、プラセボ群が 84.5% (60/71 例) で群間に有意差が認められた (両側 $p=0.0285$ 、Fisher の直接確率法)。リザトリブタン 10 mg 群の主な副作用は、傾眠 6 例、倦怠感 3 例及び ALT (GPT) 増加 2 例であり、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。

以上の成績より、リザトリブタン 10 mg は臨床的に有用であることが確認された。

第Ⅲ相オープン試験^{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。しかし、多くの患者は経口の抗片頭痛薬を好むと考えられるため、口腔内ですばやく崩壊し、水なしで服薬できる口腔内崩壊錠 (以下、RPD 錠) が開発された。リザトリブタン RPD 錠の臨床的意義を検討する目的で、10 mg RPD 錠服薬時の水の必要性を調査したところ、87.8% の患者 (36/41 例) は RPD 錠服薬時に水を必要とせず、RPD 錠服薬時に水が必要であった患者の割合は 12.2% (5/41 例) であった。

服薬 2 時間後の頭痛改善率は 80.0% (32/40 例)、安全率は 73.2% (30/41 例) であった。RPD 錠服薬により発現した主な副作用は傾眠の 7 例であり、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。

以上の成績より、RPD 錠は、多くの患者が服薬時に水を必要とせず、有効性及び安全性は錠剤とほぼ同様であり、臨床的に有用な剤型であることが示された。

長期投与試験^{ト-8}

片頭痛は間欠性発作を特徴とする慢性的障害と考えられ、リザトリブタンを間欠的に長期間服薬することが予想されることから、長期間服薬した時の有効性及び安全性を探索的に検討する目的で、長期投与試験が実施された。本治験では、最高 18 回の片頭痛発作においてリザトリブタン 10 mg RPD 錠が服薬された。1 回目の発作における服薬 2 時間後の頭痛改善率は 73.8% (31/42 例) であった。治療発作回数の増加に伴う効果の減弱は認められず、追加頓用薬服薬率及び片頭痛の再発率が高くなる傾向も認められなかった。片頭痛が再発し、リザトリブタンの 2 錠目を服薬した場合の、服薬 2 時間後の頭痛改善率は 63.6% (7/11 例) であり、片頭痛の再発に対しても、リザトリブタンが有効であることが示された。また、1 回目の発作で改善しなかった患者における 2 回目の発作での頭痛改善率は 77.8% (7/9 例) であり、1 回目の発作で改善しない場合でも、その後の発作に対してリザトリブタンが有効であることが示された。

1 回目の発作における安全率は 50.0% (21/42 例) であった。また、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。主な副作用として傾眠 4 例、浮動性めまい及び倦怠感各 3 例が報告されたが、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。

以上の成績より、リザトリブタン 10 mg の長期間服薬における有効性及び安全性に問題がないことが示された。

申請資料のまとめ方について、平成 年 月 日及び月 日に医薬品機構による治験相談（個別相談：受付番号 及び ）が実施された。その結果、本邦及び外国で実施された臨床試験成績の比較により本邦及び外国データとの類似性を示し、外国で実施された臨床試験成績を利用して、リザトリプタンの評価を行うこととした。なお、外国臨床試験は、いずれも臨床試験の実施に関する本邦の基準を満たしていると考えられ、症例報告書等の生データも米国メルク社において適切に保管されており、必要に応じて調査し得るものである。

本申請に際し、評価資料として利用した外国臨床試験を表ト-2 及び表ト-3 に示す。

表ト-2 評価資料として使用する外国の第 相試験一覧表

| 試験区分 | 種類 | 対象 | 症例数 (例) | 用量 | 実施国 | 治験期間 (平成) | 資料 番号 |
|--------|------|------|------------|----------------------------|--|--------------|----------|
| 第 相 | 単回投与 | 二重盲検 | 健常男子 | 17 | RIZ 0.5、1、2、5、10、20、40、60(80) mg、SUM 100 mg、PBO | 英国 | へ - 13 |
| | 単回投与 | 非盲検 | 健常男女 | 24 | RIZ 2.5、5、10、15 mg(経口)、RIZ 4 mg(静注) | ベルギー | へ - 34 |
| | 併用投与 | 二重盲検 | 健常男女 | 16 | RIZ 10 mg、PBO、プロプラノロール 120 mg(240 mg/日) | 英国 | へ - 43 |
| | 単回投与 | 非盲検 | 健常男子 | 12 | RIZ 10 mg | 英国 | へ - 40 |
| | 反復投与 | 二重盲検 | 健常男女 | 36 | RIZ 10 mg(30 mg/日)、PBO | 米国 | ト - 14 |
| | 併用投与 | 二重盲検 | 健常男女 | 12 | RIZ 10 mg、PBO、モクロベミド 150 mg(450 mg/日) | オランダ | へ - 45 |
| | 併用投与 | 二重盲検 | 健常男女 | 25 | RIZ 10 mg、PBO、ナドロール 80 mg(160 mg/日)、メトプロロール 100 mg(200 mg/日) | ベルギー | へ - 44 |
| | 単回投与 | 非盲検 | 健常男子 | 19 | RIZ 10 mg(経口)、RIZ 4 mg(静注) | 米国 | へ - 38 |
| 併用投与 | 二重盲検 | 健常男女 | 17 | RIZ 10 mg、PBO、パロキセチン 20 mg | 米国 | へ - 46 | |

RIZ：リザトリプタン（被験薬） SUM：スマトリプタン（対照薬） PBO：プラセボ

表ト-3 評価資料として使用する外国臨床試験一覧表

| 試験区分 | | 種類 | 対象 | 症例数* (例) | 用法・用量 (mg/回) | 投与 期間 | 代表施設名 及び施設数 | 治験期間 (平成) | 資料 番号 | |
|------------|--------------|----------|---------------|-------------------------------------|---|----------|----------------|--------------|----------|------|
| 後期第 相試験 | 用量設定 試験-1 | 二重 盲検 | 片 頭痛 患者 | RIZ : 292 SUM : 72 PBO : 85 | RIZ : 10、20、40 SUM : 100、PBO 2時間間隔で2回 | 1日 | 計14施設 | | ト-9 | |
| | 用量設定 試験-2 | | | RIZ : 351 PBO : 67 | 2.5、5、10、PBO 2時間間隔で2回 | 1日 | | | 計18施設 | ト-10 |
| 第 相試験 | 再発発作 試験 | 三重 盲検 | | RIZ : 914 PBO : 304 | 5、10、PBO 1日最大3回 | 1日 | 計46施設 | | ト-11 | |
| | 繰り返し 発作試験 | | | RIZ : 324 PBO : 83 | 10、PBO 1日最大3回 | 4発作 | | | 計23施設 | ト-12 |
| | 比較試験 | | | RIZ : 551 SUM : 388 PBO : 160 | RIZ : 5、10 SUM : 100 PBO | 単回 | | | 計47施設 | ト-13 |
| 長期投与試験 | | A | | RIZ : 1525 B : 329 | RIZ : 5、10 | 12ヵ月 | 計100施設 | | ト-22 | |

RIZ : リザトリプタン (被験薬) SUM : スマトリプタン (対照薬) PBO : プラセボ
A : 非盲検あるいは単盲検 B : 標準治療薬 * : 服薬症例数

外国の第 I 相試験^{ト-14、ヘ-13、34、38、40、43~46}

外国で実施された 9 試験の成績を利用して、リザトリプタンを投与したときの体内動態を日本人と比較した。リザトリプタン経口投与後の未変化体の血漿中動態の用量相関性は日本人と差異はなかった。また、外国人にリザトリプタン 10 mg 錠を経口投与したときの未変化体及び脱メチル体の血漿中動態及び尿中排泄は、日本人とほぼ一致した (本概要書 386 ~ 391 頁)。

安全性に関しては、0.5 ~ 80 mg の用量範囲における単回投与試験においてリザトリプタンの安全性及び忍容性が検討され、最大耐量は 60 mg と推定された。また、1 回 10 mg の 1 日 3 回 (2 時間間隔) 4 日間反復投与試験において、リザトリプタン 10 mg を 2 時間間隔で 1 日 3 回反復投与したときの安全性が確認された (本概要書 461 ~ 466 頁)。

外国の後期第 II 相試験^{ト-9、10}

中等度から重度の片頭痛患者を対象に、リザトリプタン 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg による大規模な 2 つの用量設定試験を実施し、以下の結論を得た。

1. リザトリプタンの用量反応曲線より無作用量は 2.5 mg と考えられる。また、最大投与量の 40 mg でも有効性がプラトーに達しておらず、更に高用量になれば有効性はより高くなる可能性がある。リザトリプタン 5 mg 以上ではプラセボより有効であった。
2. 2 つの用量設定試験における有害事象の発現率は用量相関的に上昇し、特に 20 mg 以上では重症度も増したが、5 mg 及び 10 mg の忍容性は良好であった。

これらのデータ、及び 24 時間に 2 時間以上の間隔を置いて最高 3 回までの投与を想定していたことから、5 mg 及び 10 mg が最も適切な用量と判断した。

外国の第Ⅲ相試験^{ト-11~13}

1. 再発発作試験^{ト-11}

臨床用量と想定されるリザトリプタン 10 mg 及び 5 mg の、片頭痛及び片頭痛再発の治療における有効性及び安全性を検討した。

服薬 2 時間後の頭痛改善率はリザトリプタン 5 mg 群が 62.4%、10 mg 群が 70.8%で、プラセボ群の 35.1%と比較し有意に高かった ($p < 0.05$ 、ロジスティック回帰モデル)。10 mg 群及び 5 mg 群の有効性の比較では、服薬 30 分後に認められた頭痛改善の開始や、その他の様々な評価項目（頭痛改善率、頭痛消失率、追加頓用薬の使用率、随伴症状の改善）において、10 mg 群が 5 mg 群より優れていた。再発における服薬 2 時間後の頭痛改善率は、リザトリプタン 10 mg 群がプラセボ群を上回っており、5 mg 群は数値的にはプラセボ群より高かった。これらのことから、10 mg 群の有効性が 5 mg 群を上回っていることが示された。

リザトリプタンの服薬後に発現した主な副作用は、浮動性めまい、傾眠、無力症及び嘔気であった。

24 時間以内にリザトリプタンを最高 3 回服薬した場合でも副作用発現率は上昇しなかった。以上の成績より、リザトリプタン 5 mg 及び 10 mg 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、10 mg は 5 mg に比べ作用の発現が早く、有効性が高いことが示された。

2. 繰り返し発作試験^{ト-12}

4 回の片頭痛発作及び再発治療におけるリザトリプタン 10 mg の有効性及び安全性を検討した。

第 1 発作におけるリザトリプタン 10 mg 群の服薬 2 時間後の頭痛改善率は 76.9%を示した。第 2 ~ 第 4 発作においても 75 ~ 80%の頭痛改善率を示し、一貫してプラセボ群より優れていた。全発作における平均頭痛改善率はリザトリプタン群が 77%に対しプラセボ群が 39%であり、リザトリプタン群がプラセボ群より高かった ($p < 0.05$ 、GEE モデル)。再発に対する有効性の比較では、第 1 発作及び第 4 発作での再発において、リザトリプタン 10 mg 群の服薬 2 時間後の頭痛改善率が数値的にプラセボ群より優れていた。リザトリプタン群とプラセボ群間の数値上の差は、プラセボ群の改善率が高かった第 2 発作及び第 3 発作では著明ではなかったが、プラセボ群の評価患者数が少なく、その影響があったためと考えられた。

リザトリプタンの忍容性は良好であった。片頭痛発作に対しリザトリプタン 10 mg を繰り返し服薬した時の安全性及び忍容性は、1 回の発作における服薬後と同様に良好であった。発作 1 回あたりの有害事象発現率は第 1 発作以降低下し、有害事象はリザトリプタンを繰り返し服薬後に発現するのではなく、服薬後早期の発作において発現する傾向があると考えられた。

以上の成績より、リザトリプタン 10 mg 群の有効性はプラセボ群を上回り、安全性においても臨床上問題のないことが示された。

3. 比較試験^{ト-13}

リザトリプタン 5 mg 及び 10 mg の有効性及び安全性をスマトリプタン 100 mg 及びプラセボと比較検討した。

リザトリプタン 10 mg 群の頭痛改善率は、2 時間後までの各時点で、一貫して数値的にスマトリプタン 100 mg 群を上回り、服薬 1 時間後には有意差が認められた（それぞれ 37% 及び 28%、 $p=0.010$ 、ロジスティック回帰モデル）。服薬後 2 時間以内の頭痛改善までの時間に関しては、年齢の不均衡を補正すると、10 mg 群の効果発現はスマトリプタン群より早かった（ $p=0.032$ 、区間打ち切りデータに対する 2 値回帰モデル；ハザード比 1.21）。

副作用発現率はスマトリプタン群の 41% と比較して、10 mg 群は 33% と有意に少なかった（ $p=0.014$ 、Fisher の直接確率法）。

以上の成績より、リザトリプタン 10 mg はスマトリプタン 100 mg より作用発現が早く、また、頭痛及び随伴症状改善における有効性及び安全性が高いことが示された。

外国の長期投与試験^{ト-22}

最高 12 ヶ月に及ぶリザトリプタン 5 mg 及び 10 mg の有効性及び安全性を検討した。

リザトリプタン 5 mg 及び 10 mg は安全かつ忍容性が良好であった。リザトリプタン 5 mg 及び 10 mg の主な有害事象は中枢神経系及び消化器系の症状であり、重篤な有害事象又は投与中止を必要とする有害事象の発現はまれであった。

リザトリプタン 5 mg 及び 10 mg の有効性は、12 ヶ月に及ぶ長期投与においても減弱することはなかった。

以上の成績より、リザトリプタンが片頭痛治療における重要な新薬となる可能性が示された。

1. 本邦における臨床試験成績……………添付資料ト-1~8

(1) 第 I 相試験……………添付資料ト-1~3

リザトリプタンの安全性、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、健常成人男子を対象にカプセル剤を用いて、用量範囲 2.5~10 mg の単回投与試験及び 1 回 5 mg の 1 日 3 回 (2 時間間隔) 3 日間反復投与試験を実施した。その後外国における用法・用量が、「1 回 10 mg、24 時間以内に繰り返し投与する場合は、2 時間以上の間隔をあげ、総量 30 mg を超えない範囲で投与する。」とされたことを受け、健常成人男女を対象に錠剤を用いて、リザトリプタン 10 mg 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を実施した。

1) 単回投与試験 (カプセル剤) ト-1

本邦に先行して実施された外国での臨床データより、至適用量が 1 回 5 mg もしくは 10 mg と推定されていたことから、本邦における至適用量を 1 回 5 mg から 10 mg と推定し、低用量の 2.5 mg から最高用量の 10 mg までの空腹時単回投与を行った。また、5 mg 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を行った。試験方法及び成績を表ト-4 に示す。

表ト-4 第 相単回投与試験 (カプセル剤) の方法及び成績 (1)

| 項目 | 内容 |
|---------|--|
| 試験の目的 | 健常成人男子におけるリザトリプタン単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態と食事の影響について検討する。 |
| 試験の種類 | 二重盲検比較試験 (ただし食事の影響についてはオープン試験) |
| 対象 | 健常成人男子 |
| 例数 | 1. 単回投与 : 2.5 mg ; 6 例、5 mg ; 6 例 [#] 、7.5 mg ; 6 例、10 mg ; 6 例、プラセボ ; 8 例 2. 食事の影響 : 5 mg ; 6 例 ([#] と同一被験者) |
| 使用薬剤 | リザトリプタン 2.5 mg、5 mg、10 mg 含有カプセル、プラセボカプセル |
| 用法・用量 | 1. 単回投与 : 被験者 16 例を 8 例ずつ 2 グループ (A 及び B) に分け、グループ A の 期には 2.5 mg 又はプラセボ、 期には 7.5 mg 又はプラセボ、 期には 10 mg 又はプラセボを、グループ B の 期には 5 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与した。投与は低用量から行い、各用量において安全性に問題がないことを確認した上で漸次増量した。各期の間隔は 2 週間とした。 2. 食事の影響 : グループ B の 期で実薬を投与した被験者 6 例を対象とし、2 週間の間隔を置き、朝食 45 分後に経口投与した。 |
| 検査・観察項目 | 自覚症状、他覚所見、体温、呼吸数、血圧、脈拍数、心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査)、血漿中並びに尿中のリザトリプタン及びその活性代謝産物 (脱メチル体) の濃度 |

表ト-4 第 相単回投与試験（カプセル剤）の方法及び成績（2）

| 項 目 | 内 容 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 検査・観察時期 | 試験日 | 1 日 目 | | | | | | | | | | | | | 2 日 目 | |
| | 測定時刻 | 8:00 | 8:15 | 9:00 | 9:30 | 10:00 | 10:30 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 15:00 | 17:00 | 19:00 | 21:00 | 9:00 | 9:30 |
| | 投与後時間(hr) | -1 | -0.75 | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 24 | 24.5 |
| | 投 与 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 食 事 | | * | | | | | | | | | | | | | |
| | 診 察** | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 体温・呼吸数 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 血圧・脈拍数 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 心電図(12誘導) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 血漿中薬物濃度 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 尿中薬物濃度 | ←12→ | | | | | | | | | | | | | ←12→ | |
| * : パネルBの 期のみ実施 ** : 何等かの症状が発現した場合は随時申告を受ける ←12→ : 12時間蓄尿 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験総括医師 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| コントローラー | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実施施設 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験期間 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験成績 | <p>安全性：副作用として、5 mg 単回投与の6例中2例及び5 mg 食後投与の6例中1例に軽度の眠気が、また10 mg 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。</p> <p>薬物動態：リザトリプタン単回投与時の血漿中未変化体及び脱メチル体の T_{max} は、ともに約1.5時間であり、$t_{1/2}$ はともに約2時間であった。C_{max} 及び AUC_{0-12} は、未変化体では2.5~7.5 mg、代謝物では2.5~10 mgの用量範囲で投与量に比例して増加した。単回投与時の未変化体及び脱メチル体の尿中排泄率は、それぞれ投与量の約7~14%及び約1~2%であった。食後投与での C_{max}、$t_{1/2}$ 並びに AUC_{0-12} は、未変化体及び脱メチル体ともに空腹時投与と比較して有意な差は認められなかった。しかし、T_{max} は未変化体及び脱メチル体ともに空腹時と比較し食後投与で高い平均値を示し、脱メチル体では有意差（$p < 0.05$、Paired t-検定）が認められた。また、24時間の尿中排泄率は未変化体及び脱メチル体ともに空腹時投与と比較し大きな変化はなかった（本概要書351、352、363頁）。</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

2) 反復投与試験（カプセル剤）^{ト-2}

リザトリプタン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、1回5 mgの1日3回（2時間間隔）3日間投与を行った。

先に実施した単回投与試験において、2.5 mg から 10 mg までの安全性が確認された。また、外国での至適用量が1回5 mgもしくは10 mgとされていることから、本邦における至適用量を1回5 mgから10 mgと推定し、本治験の投与量を1回5 mgとした。また、すぐに再発した症例での反復投与を想定し、単回投与試験のデータを用いたシミュレーションより、単回投与試験の最高用量である10 mgの最高血漿中濃度を超えないと推定される反復投与の用量・間隔として、1回5 mgの1日3回（2時間間隔）投与とした。更に、片頭痛の持続時間は国際頭痛学会による診断基準において4~72時間と規定されており、投与期間は3日間とした。また、朝食は食事摂取の影響を少なくするため和食の軽食とし、胃からの排出時間を考慮し朝食の2時間30分後より投与を開始した。試験方法及び成績を表ト-5及び表ト-6に示す。

表ト-5 第 相反復投与試験（カプセル剤）の方法及び成績

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験の目的 | 健常成人男子におけるリザトリブタン反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態について検討する。 |
| 試験の種類 | 二重盲検比較試験 |
| 対象 | 健常成人男子 |
| 例数 | 5 mg : 6 例、プラセボ : 3 例 |
| 使用薬剤 | リザトリブタン 5 mg 含有カプセル、プラセボカプセル |
| 用法・用量 | プラセボ又は1回量 5 mg を1日3回2時間間隔で3日間経口投与した。なお、各投与日とも朝食は1回目投与の2時間30分前、昼食は3回目投与の1時間40分後の摂取とした。 |
| 検査・観察項目 | 第 相単回投与試験と同じ（本概要書 401 頁）。 |
| 検査・観察時期 | 表ト-6 に示す。 |
| 治験総括医師 | |
| コントローラー | |
| 実施施設 | |
| 治験期間 | |
| 試験成績 | 安全性 ：本治験において副作用等の臨床上問題となる異常は認められなかった。 薬物動態 ：反復投与時の未変化体及び脱メチル体の C_{max} は、いずれも1日目よりも3日目で有意 ($p < 0.05$, Paired t-検定) に高かった。しかし、 AUC_0 、 T_{max} 及び $t_{1/2}$ は1日目と3日目で有意な変化は認められず、尿中排泄率についても、未変化体及び脱メチル体ともに、投与期間中、変化は認められなかった。これらの結果から、反復投与に伴う蓄積性及び血漿中動態の変動はわずかであると推定される（本概要書 355、356、364 頁）。 |

表ト-6 第 相反復投与試験（カプセル剤）の検査・観察時期

| 試験日 | 1 日 目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 測定時刻 | 6:30 | 7:00 | 9:00 | 9:30 | 10:30 | 10:50 | 11:10 | 11:30 | 11:50 | 12:10 | 12:30 | 12:50 | 13:10 | 13:30 | 13:50 | 14:10 | 14:30 | 14:50 | 15:10 | 15:30 |
| 投与後時間 (hr) | -3.0 | -2.5 | -0.5 | 0 | 1 | 1.33 | 1.66 | 2 | 2.33 | 2.66 | 3 | 3.33 | 3.66 | 4 | 4.33 | 4.66 | 5 | 5.33 | 5.66 | 6 |
| 投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体温・呼吸数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図(12誘導) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度 | | | | | | | | * | | | | | | * | | | | | | |
| 尿中薬物濃度 | ← 12 → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験日 | 1 日 目 | | | | | | 2 日 目 | | | | | | 3 日 目 | | | | | | | |
| 測定時刻 | 17:30 | 20:00 | 21:30 | 7:00 | 9:00 | 9:30 | 11:30 | 13:30 | 14:30 | 15:00 | 17:30 | 20:00 | 21:30 | 7:00 | 9:00 | 9:30 | 10:30 | 10:50 | 11:10 | 11:30 |
| 投与後時間 (hr) | 8 | 10.5 | 12 | -2.5 | -0.5 | 0 | 2 | 4 | 5 | 5.5 | 8 | 10.5 | 12 | -2.5 | -0.5 | 0 | 1 | 1.33 | 1.66 | 2 |
| 投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体温・呼吸数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図(12誘導) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度 | | | | | | * | | | | | | | | * | | | | | | * |
| 尿中薬物濃度 | ← 12 → | | | | | | ← 12 → | | | | | | ← 12 → | | | | | | | |
| 試験日 | 3 日 目 | | | | | | | | | | | | 4 日 目 | | | | | | | |
| 測定時刻 | 11:50 | 12:10 | 12:30 | 12:50 | 13:10 | 13:30 | 13:50 | 14:10 | 14:30 | 14:50 | 15:10 | 15:30 | 17:30 | 20:00 | 21:30 | 9:30 | 10:00 | | | |
| 投与後時間 (hr) | 2.33 | 2.66 | 3 | 3.33 | 3.66 | 4 | 4.33 | 4.66 | 5 | 5.33 | 5.66 | 6 | 8 | 10.5 | 12 | 24 | 24.5 | | | |
| 投与 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 自覚症状・他覚所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体温・呼吸数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血圧・脈拍数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心電図(12誘導) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度 | | | | | | * | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿中薬物濃度 | ← 12 → | | | | | | | | | | | | ← 12 → | | | | | | | |

* : 投与前に採血
← 12 → : 12 時間蓄尿

3) 単回及び反復投与試験（錠剤）^{ト-3}

本邦でカプセル剤を用いた2つの第 相試験を終了後、外国における用法・用量が、「1回 10 mg で24時間以内に繰り返し投与する場合は、2時間以上の間隔をあげ、総量 30 mg を超えない範囲で投与する」とされた。本邦での用法・用量も同様になることが予想されることより、10 mg 反復投与における安全性、忍容性及び薬物動態の検討が必要と判断し、錠剤を用いて、リザトリプタン 10 mg の単回及び1日3回（2時間間隔）2日間の反復投与を実施した。また、薬物動態における人種差についても考察した。試験方法及び成績の概略を表ト-7及び表ト-8に示す。

表ト-7 単回及び反復投与試験（錠剤）の方法及び成績

| 項目 | 内容 |
|---------|---|
| 試験の目的 | 健常成人男女における単回及び反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態について検討し、また人種要因について考察する。 |
| 試験の種類 | 二重盲検比較試験 |
| 対象 | 健常成人男女 |
| 例数 | 10 mg：男女各 12 例、プラセボ：男女各 6 例 |
| 使用薬剤 | リザトリプタン 10 mg 錠、プラセボ錠 |
| 用法・用量 | 1. 単回投与：1 日目に 1 回、10 mg 又はプラセボを空腹時に投与した。 2. 連続投与：3 日目及び 4 日目に 2 時間間隔で 1 日 3 回、更に、5 日目に 1 回、10 mg 又はプラセボを投与した。 |
| 検査・観察項目 | 第 相単回投与試験と同じ（本概要書 401 頁）。 |
| 検査・観察時期 | 表ト-8 に示す |
| 治験責任医師 | |
| 実施施設 | |
| 治験期間 | |
| 試験成績 | 安全性 ：副作用はリザトリプタン群の女性 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。リザトリプタン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。リザトリプタン 10 mg 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。理学的検査、心電図及び臨床検査において有害事象の発現は認められず、また、治験期間を通じて、理学的検査値及び臨床検査値において統計学的な有意差が認められた項目は散見されたが、臨床的に問題となる差は認められなかった。 薬物動態 ：反復投与前後の 1 日目及び 5 日目の末変化体 C_{max} において分散分析による有意差 ($p < 0.05$) が認められたが、 AUC_{0-24hr} に変化は認められなかった。女性の AUC_{0-24hr} は男性に比べ 1.2~1.4 倍高い傾向を示した（本概要書 357~359 頁）。 |

4) 結論

リザトリプタンカプセル剤 2.5~10 mg の単回投与及び 1 回 5 mg の 1 日 3 回（2 時間間隔）3 日間反復投与における、自覚症状及び他覚所見、心電図、理学的検査及び臨床検査成績に基づき、リザトリプタンの忍容性は良好で、安全性に問題がなく、前期第 相試験へ移行することは妥当であると判断した。

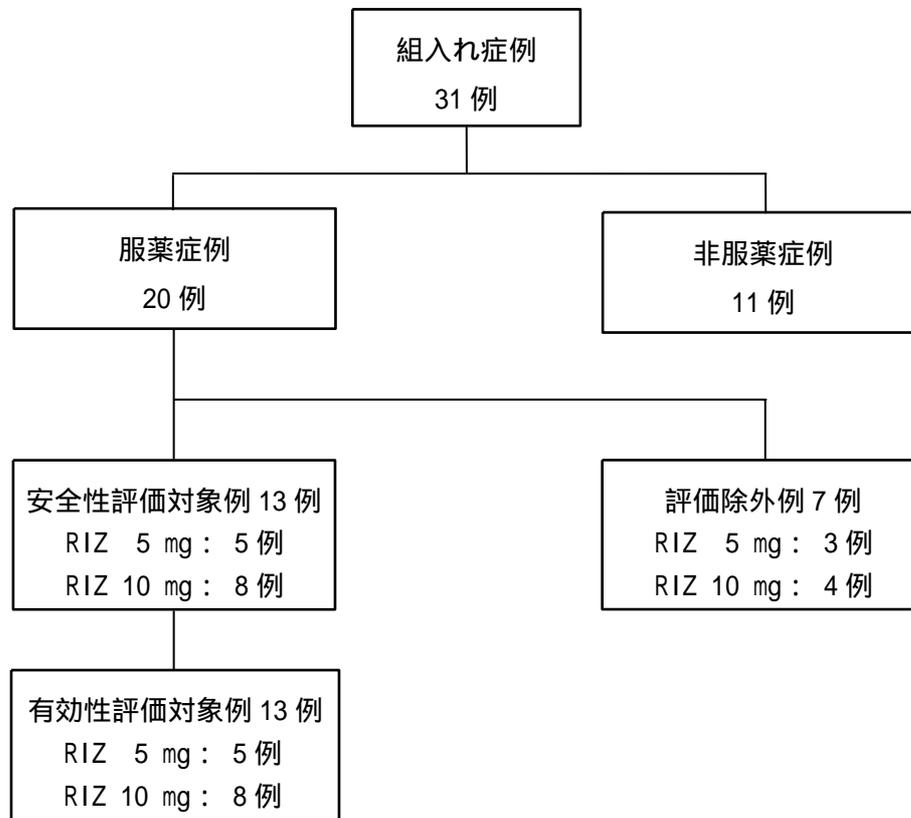
また、リザトリプタン 10 mg 錠の単回及び 1 日 3 回（2 時間間隔）2 日間の反復投与において、重篤な有害事象や臨床検査値の異常変動は認められず、外国における用法・用量（1 回 10 mg

- (2) 前期第Ⅱ相試験 …………… 添付資料ト-4
 中等度以上の痛みを有する成人片頭痛患者を対象に錠剤を用いて、リザトリプタンの有効性、安全性及び有用性を探索的に検討する目的で、前期第Ⅱ相試験を実施した。試験方法を表ト-9に示す。

表ト-9 前期第Ⅱ相試験の方法 (1)

| 項目 | 内容 |
|-----------|---|
| 試験の目的 | 中等度以上の痛みの成人片頭痛患者に対するリザトリプタンの有効性、安全性及び有用性を探索的に検討する。 |
| 試験の種類 | オープン試験 |
| 対象疾患 | 対象：片頭痛 選択基準 (1)診断：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 (2)病歴：1年以上の片頭痛歴 (3)頻度：月に2回以上の頭痛発作 (4)年齢：20歳以上60歳未満 (5)性別：不問 (6)入院・外来：不問 (7)頭痛の程度：中等度以上の痛み (8)発作全般重症度：日常生活が妨げられる程度の患者 除外基準 (1)肺・肝・腎・消化管・内分泌系・神経系（片頭痛を除く）疾患のある患者 (2)虚血性心疾患が疑われる患者又はコントロール不良の高血圧症患者 (3)アレルギー（薬物、食物）の既往のある患者 (4)失神又は不整脈の既往のある患者 (5)エルゴタミン製剤を常用し、その中止が困難な患者 (6)MAO阻害薬、リチウム薬、プロプラノロールを常用している患者 (7)妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 (8)その他、治験担当医師が被験者として本治験を実施するのに不適当と判断した患者 |
| 服薬症例数 | 5 mg：8例、10 mg：12例 |
| 使用薬剤 | リザトリプタン 5 mg 錠 |
| 用法・用量 | 中等度以上の痛みの片頭痛発作に対して5 mg又は10 mgを1回、経口投与する。治験薬は中等度以上の痛みに達した後、服薬させる。 |
| 投与期間 | 単回 |
| 併用薬及び併用療法 | 1. プロプラノロールを除く片頭痛予防薬は使用を認めた。 2. 治験薬投与8時間前から2時間後まで他のすべての頭痛治療薬あるいは他の治験薬は服薬禁止とした。 3. 治験薬投与2時間後までに頭痛が軽減しない場合は他の頭痛治療薬の使用を認めた。 4. 治験薬を投与する予定の、あるいは投与した片頭痛発作と同一の片頭痛発作に、エルゴタミン製剤は服薬しないこと。 |
| 検査・観察項目 | 臨床症状[前兆の有無及びその症状、発現日時、持続時間、頭痛発作発現日時、治験薬服薬日時、頭痛の程度、随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏、音過敏、その他）の有無、日常生活の支障度]、理学的検査[血圧、脈拍数、12誘導心電図（可能な限り）]、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、有害事象 |

mg 群 3 例、10 mg 群 4 例) を評価から除外し、13 例 (5 mg 群 5 例、10 mg 群 8 例) を対象に有効性及び安全性を評価した (図ト-1)。



図ト-1 前期第 相試験における症例の内訳
(RIZ: リザトリプタン)

3) 患者背景

前期第 相試験における評価対象 13 例の患者背景を表ト-10 に示す。

患者 13 例の年齢は 29~54 歳であり、女性が 10 例 (77%)、男性が 3 例 (23%) であった。診断名は前兆を伴わない片頭痛が 9 例 (69%)、前兆を伴う片頭痛が 4 例 (31%) であり、1 ヶ月当たりの頭痛発作の発現頻度は 4 回未満が 8 例 (62%)、4~5 回が 2 例 (15%)、6~7 回が 1 例 (8%)、8 回以上が 2 例 (15%) であった。頭痛の持続時間は 4 時間未満が 1 例 (8%)、4~6 時間未満の症例はなく、6~8 時間未満が 1 例 (8%)、8 時間以上が 11 例 (85%) であり、服薬時の頭痛の程度は中等度が 7 例 (54%)、重度が 6 例 (46%) であった。

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。

表トー10 前期第 相試験における評価対象患者背景

| 投与群 | | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | 合計 |
|--------------|-------------|----------|-----------|----|
| 評価症例数 | | 5 | 8 | 13 |
| 性別 | 男性 | 0 | 3 | 3 |
| | 女性 | 5 | 5 | 10 |
| 年齢 | 25 歳未満 | 0 | 0 | 0 |
| | 25～35 歳未満 | 1 | 0 | 1 |
| | 35～45 歳未満 | 3 | 6 | 9 |
| | 45 歳以上 | 1 | 2 | 3 |
| 体重 | 50 kg 未満 | 3 | 3 | 6 |
| | 50～60 kg 未満 | 2 | 2 | 4 |
| | 60～70 kg 未満 | 0 | 3 | 3 |
| | 70 kg 以上 | 0 | 0 | 0 |
| 診断名 | 前兆を伴わない片頭痛 | 4 | 5 | 9 |
| | 前兆を伴う片頭痛 | 1 | 3 | 4 |
| 罹病期間 | 10 年未満 | 1 | 1 | 2 |
| | 10～15 年未満 | 0 | 3 | 3 |
| | 15～20 年未満 | 1 | 0 | 1 |
| | 20 年以上 | 3 | 4 | 7 |
| 発作頻度 | 4 回 / 月未満 | 4 | 4 | 8 |
| | 4～5 回 / 月 | 0 | 2 | 2 |
| | 6～7 回 / 月 | 1 | 0 | 1 |
| | 8 回 / 月以上 | 0 | 2 | 2 |
| 発作持続時間 | 4 時間未満 | 0 | 1 | 1 |
| | 4～6 時間未満 | 0 | 0 | 0 |
| | 6～8 時間未満 | 1 | 0 | 1 |
| | 8 時間以上 | 4 | 7 | 11 |
| 頭痛発現部位 | 片側 | 4 | 5 | 9 |
| | 両側 | 1 | 3 | 4 |
| 合併症 | なし | 4 | 8 | 12 |
| | あり | 1 | 0 | 1 |
| 併用薬 | なし | 4 | 8 | 12 |
| | あり | 1 | 0 | 1 |
| 服薬時の前兆 | なし | 4 | 5 | 9 |
| | あり | 1 | 3 | 4 |
| 服薬時の頭痛の程度 | 中等度 | 3 | 4 | 7 |
| | 重度 | 2 | 4 | 6 |
| 服薬時の日常生活の支障度 | 軽度 | 1 | 1 | 2 |
| | 中等度 | 0 | 2 | 2 |
| | 重度 | 4 | 5 | 9 |

RIZ：リザトリプタン

4) 有効性

本治験では、治験薬服薬後 2 時間までの頭痛改善率の評価を行った。その他の評価項目として、副次的に服薬 2 時間後の随伴症状改善率、日常生活の支障度の改善率、治験薬服薬後の全体的な患者の好印象率について評価した。

服薬 2 時間後の頭痛改善率

本治験で用いた頭痛改善率の判定基準を表ト-11 に示す。

服薬 2 時間後に判定した頭痛の改善度を表ト-12 に示す。

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 5 mg 群が 40.0%（2/5 例）、10 mg 群が 100.0%（8/8 例）であった。

表ト-11 前期第 相試験における頭痛改善度の判定基準

| | | 服薬 2 時間後の頭痛の程度 | | | |
|--------------|-----|----------------|-------|------|----|
| | | 無 | 軽度 | 中等度 | 重度 |
| 治験薬服薬時の頭痛の程度 | 中等度 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 |
| | 重度 | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 |

表ト-12 前期第 相試験における服薬 2 時間後の頭痛改善度及び改善率

| 投与群 | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 合計 | 改善率 (%) |
|-----------|------|-------|------|----|----|----|---------|
| RIZ 5 mg | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 5 | 40.0 |
| RIZ 10 mg | 1 | 7 | 0 | 0 | 0 | 8 | 100.0 |

RIZ：リザトリプタン

その他の評価項目

日常生活の支障度の改善度の判定基準を表ト-13 に示す。また、その他の有効性の成績を表ト-14 に示す。

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、5 mg 群が 80.0%（4/5 例）、10 mg 群が 100.0%（7/7 例）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、5 mg 群が 60.0%（3/5 例）、10 mg 群が 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、5 mg 群が 60.0%（3/5 例）、10 mg 群が 100.0%（8/8 例）であった。

表ト-13 前期第 相試験における日常生活の支障度の改善度の判定基準

| | | 服薬 2 時間後の日常生活の支障度 | | | |
|-----------------|---------|-------------------|---------|-------|-----|
| | | 正常 | やや支障がある | 支障がある | 寝込む |
| 治験薬服薬時の日常生活の支障度 | やや支障がある | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 悪化 |
| | 支障がある | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 |
| | 寝込む | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 |

表ト-14 前期第 相試験におけるその他の有効性の成績

| 評価項目 | 投与群 | | | RIZ 10 mg | | |
|---------------------------|-----|---|------|-----------|---|-------|
| | N | n | % | N | n | % |
| 服薬 2 時間後の随伴症状改善率 (%) | 5 | 4 | 80.0 | 7* | 7 | 100.0 |
| 服薬 2 時間後の日常生活の支障度の改善率 (%) | 5 | 3 | 60.0 | 8 | 6 | 75.0 |
| 治験薬服薬後の全体的な患者の好印象率 (%) | 5 | 3 | 60.0 | 8 | 8 | 100.0 |

RIZ: リザトリプタン N: 評価症例数 n: 「改善」あるいは「よく効いた」及び「効いた」症例数

* : 治験薬服薬前から 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

5) 安全性

自覚症状及び他覚所見

自覚症状及び他覚所見のまとめを表ト-15 に示す。

本治験において発現した有害事象は、10 mg 群の 1 例 (12.5%) に認められた傾眠、口内乾燥及び鼻乾燥のみであり、すべての有害事象が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あり、無処置で回復した。

なお、評価除外例 7 例の内、5 mg 群の 1 例に嘔気、10 mg 群の 1 例に傾眠及び口渇が発現し、副作用と判定された。

表ト-15 前期第 相試験における自覚症状及び他覚所見のまとめ

| 投与群 | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg |
|-----------------|----------|-----------|
| 評価症例数 | 5 | 8 |
| 有害事象発現例数 (%) | 0 | 1(12.5) |
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 0 | 0 |
| 有害事象による中止例 (%) | 0 | 0 |
| 副作用発現例数 (%) | 0 | 1(12.5) |
| 副作用発現件数 | 0 | 3 |
| 胃腸障害 | 0 | 1(12.5) |
| 口内乾燥 | 0 | 1(12.5) |
| 神経系障害 | 0 | 1(12.5) |
| 傾眠 | 0 | 1(12.5) |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 0 | 1(12.5) |
| 鼻乾燥 | 0 | 1(12.5) |

RIZ: リザトリプタン、(): 発現率、%

注 1: 本試験では、随伴症状を有害事象として扱わなかった。後期第 相試験 (ト-5) 以降は、治験薬服薬前には認められず、治験薬服薬後に発現した随伴症状は、すべて有害事象とした。

注 2: 評価除外例 7 例において発現した副作用 (5 mg 群の悪心 1 例、10 mg 群の傾眠 / 口渇 1 例) は除いた。

臨床検査値異常変動

本治験において発現した臨床検査値異常変動は、10 mg 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。

概括安全度

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が、「安全性に問題なし」であった症例の割合(安全率)は、5 mg 群が 100.0% (5/5 例)、10 mg 群が 87.5% (7/8 例)であった(表ト-16)。

表ト-16 前期第 相試験における概括安全度及び安全率

| 投与群 | 安全性に問題なし | ほぼ安全 | 安全性に問題あり | 安全ではない | 判定不能 | 合計 | 安全率(%) |
|-----------|----------|------|----------|--------|------|----|--------|
| RIZ 5 mg | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 100.0 |
| RIZ 10 mg | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 | 87.5 |

RIZ: リザトリプタン

6) 有用度

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が、「極めて有用」及び「有用」の症例の割合(有用率)は、5 mg 群が 40.0% (2/5 例)、10 mg 群が 75.0% (6/8 例)であった(表ト-17)。

表ト-17 前期第 相試験における有用度

| 投与群 | 極めて有用 | 有用 | やや有用 | 有用と思われない | 好ましくない | 判定不能 | 合計 | 有用率(%) |
|-----------|-------|----|------|----------|--------|------|----|--------|
| RIZ 5 mg | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 5 | 40.0 |
| RIZ 10 mg | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 8 | 75.0 |

RIZ: リザトリプタン

7) 結論

リザトリプタン 5 mg 群の頭痛の改善率、随伴症状の改善率及び日常生活の支障度の改善率はそれぞれ 40.0% (2/5 例)、80.0% (4/5 例)、60.0% (3/5 例)、10 mg 群ではそれぞれ 100.0% (8/8 例)、100.0% (7/7 例)、75.0% (6/8 例)であり、リザトリプタンの有効性が認められた。

リザトリプタンの安全性は良好であり、概括安全度において、リザトリプタン 5 mg では 100.0% (5/5 例)、10 mg では 87.5% (7/8 例)が安全性に問題なしと判定された。また、臨床上重大な副作用の発現は認められなかった。

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において、リザトリプタン 5 mg では 40.0% (2/5 例)、10 mg では 75.0% (6/8 例)が「極めて有用」又は「有用」と判定された。

以上の結果より、中等度以上の痛みの成人片頭痛患者に対するリザトリプタンの有効性、安全性及び有用性が認められ、後期第 相臨床試験に進む上で特に問題はないことが確認された。

- (3) 後期第Ⅱ相試験 …………… 添付資料トー5
 本邦におけるリザトリプタンの至適用量を設定する目的で、中等度以上の痛みを有する成人片頭痛患者を対象に錠剤を用いて、用量設定試験を実施した。試験方法を表トー18に示す。

表トー18 後期第Ⅱ相試験の方法 (1)

| 項目 | 内容 |
|-----------|---|
| 試験の目的 | 片頭痛患者に対するリザトリプタンの有効性及び安全性を多施設共同二重盲検法にて検討することにより至適用量を決定する。 |
| 試験の種類 | 多施設共同、並行群間、二重盲検、比較試験 |
| 対象疾患 | <p>対象：片頭痛 選択基準 (1)診断：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 (2)病歴：1年以上の片頭痛歴 (3)頻度：平均して2カ月に1回以上の片頭痛 (4)年齢：18歳以上65歳未満 (5)性別：不問 (6)入院・外来：不問 (7)頭痛の程度：中等度以上の痛み (8)治験に参加する前に本人から文書による同意を得た患者 (ただし、未成年の場合は、代諾者からも同意を得るものとする。)</p> <p>除外基準 (1)重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患及びその他の合併症のある患者 (2)虚血性心疾患が疑われる患者又はコントロール不良の高血圧症患者 (3)アレルギー（薬物、食物）の既往のある患者 (4)失神又は不整脈の既往のある患者 (5)併用禁止薬（エルゴタミン製剤等）を常用し、その中止が困難な患者 (6)MAO阻害薬、リチウム薬、プロプラノロールを常用している患者 (7)既に本剤の治験に参加し、本治験薬を服薬した患者 (8)妊娠中及び妊娠が疑われる、又は治験期間中に妊娠する可能性がある患者、及び授乳中の患者 (9)本治験開始前1ヵ月以内に他の頭痛の軽減を目的とした片頭痛用治験薬の投与を受けた患者、又は6ヵ月以内にその他の治験薬の投与を受けた患者 (10)治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不相当であると判断した患者</p> |
| 服薬症例数 | 2.5 mg：40例、5 mg：39例、10 mg：36例 |
| 使用薬剤 | リザトリプタン2.5 mg錠、5 mg錠、10 mg錠、プラセボ錠 |
| 用法・用量 | 片頭痛による頭痛の程度が中等度（日常生活に支障がある）以上に達した直後、治験薬（リザトリプタンの2.5 mg錠、5 mg錠及び10 mg錠のいずれか1錠とプラセボ錠1錠）を1回、経口投与する。 |
| 投与期間 | 単回 |
| 併用薬及び併用療法 | <p>併用禁止薬：治験薬を投与するあるいは投与した片頭痛発作と同一の発作に使用できない薬剤；塩酸プロプラノロール、炭酸リチウム、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、他の治験薬</p> <p>併用可能薬及び併用療法 (1)急性期使用薬：治験薬服薬2時間後に頭痛が軽減しない場合のみ使用可能な薬剤 鎮痛消炎薬、コルチコステロイド、睡眠及び鎮静作用薬、制吐作用薬 (2)片頭痛予防薬：常時使用可能な薬剤 遮断薬（プロプラノロールを除く）、Ca拮抗薬、抗セロトニン薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、エストロゲン様作用薬</p> |
| 検査・観察項目 | 臨床症状[前兆の有無及びその症状、発現日時、持続時間、頭痛発作発現日時、治験薬服薬日時、頭痛の程度、随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏、音過敏、その他）の有無]、頭痛発作消失日時、治験薬服薬後24時間以内の頭痛発作再発の有無、再発日時及び頭痛の程度、治験薬服薬後に使用した抗片頭痛薬、患者の印象、理学的検査（血圧、脈拍数、12誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、有害事象 |

表ト-18 後期第 相試験の方法 (2)

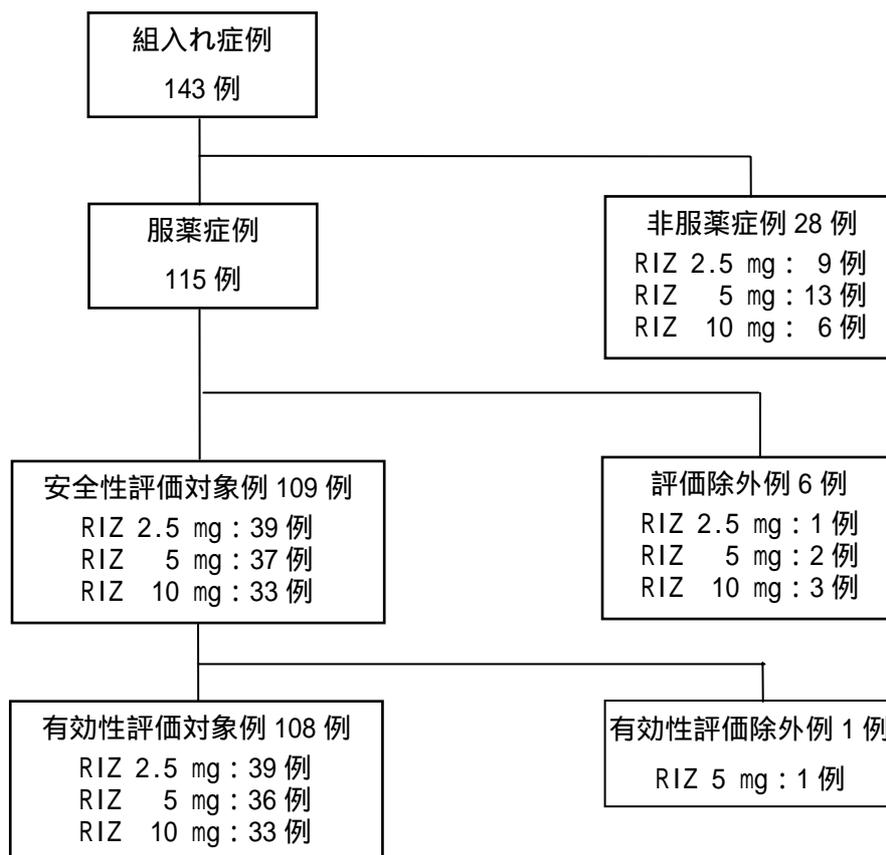
| 項 目 | 内 容 | | | | | | | | | |
|--|--|-------------|--------|------|--------|------|------|------|-------|-------------|
| 検査・観察時期 | 治験薬服薬前 (2ヵ月以内) | 治 験 薬 服 薬 日 | | | | | | | | 治験薬 服薬後* |
| | | 服薬直前 | 0.5時間後 | 1時間後 | 1.5時間後 | 2時間後 | 3時間後 | 4時間後 | 24時間後 | |
| | 患者の同意取得 | | | | | | | | | |
| | 患者の背景 | | | | | | | | | |
| | 適格性の確認 | | | | | | | | | |
| | 血圧・脈拍数・心電図 | | | | | | | | | |
| | 臨床検査 | | | | | | | | | |
| | 服 薬 | | | | | | | | | |
| | 頭痛の程度 | | | | | | | | | |
| | 随伴症状の有無 | | | | | | | | | |
| | 頭痛の消失 | | | | | | | | | |
| | 頭痛の再発 | | | | | | | | | |
| | 患者の印象 | | | | | | | | | |
| 有害事象** | | | | | | | | | | |
| <p>* 本治験薬服薬後、遅くとも7日以内に実施する。 ** 有害事象は、少なくとも治験薬服薬 14 日後までの所見は記入する。</p> | | | | | | | | | | |
| 評価方法(項目)及び評価基準 | <p>有効性</p> <p>(1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 服薬 2 時間後の頭痛改善度 (4 段階評価)。頭痛の程度が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「無」に改善したものを「改善」とし、頭痛改善度が「改善」の患者の割合を頭痛改善率とする。 <p>(2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 頭痛消失時間：治験薬服薬後、頭痛が消失するまでの時間。 服薬 2 時間後の随伴症状改善度 (5 段階評価)：服薬後、すべての随伴症状が「無」になった場合を「改善」とし、随伴症状改善度が「改善」の患者の割合を随伴症状改善率とする。 患者の好印象率：服薬後の患者の全体的な印象が、「よく効いた」及び「効いた」であった患者の割合を好印象率とする。 片頭痛の再発：治験薬服薬により頭痛が消失した症例で、治験薬服薬後 24 時間以内に再発した片頭痛の有無、再発のある場合はその程度。 <p>(3)開鍵後追加した評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者の印象 (4 段階評価)：服薬後の患者の全体的な印象。 追加頓用薬服薬率：服薬 2 時間後に頭痛が改善せず、鎮痛消炎薬、コルチコステロイド、睡眠及び鎮痛作用薬、制吐作用薬を服薬した患者の割合。 服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率。 <p>安全性</p> <p>(1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 概括安全度：治験終了時に、治験薬服薬後に発現した治験薬との因果関係が「たぶんなし」及び「なし」を除いた有害事象 (臨床検査異常を含む) の有無、程度を基に総合的に判断して 5 分類で判定する。概括安全度が「安全性に問題なし」であった患者の割合を安全率とする。 <p>(2)副次評価項目：有害事象発現率、副作用発現率</p> | | | | | | | | | |
| 検定方法 | <p>有効性：各用量群における頭痛改善率及びその 95% 信頼区間を推定し、用量直線性を Cochran-Armitage の傾向性検定を用いて検討する。また、全ての対比較を Steel-Dwass の検定により実施する。</p> <p>安全性：各用量群ごとに安全率を推定し、安全率と用量の直線性を Cochran-Armitage の傾向性検定を用いて検討する。また、全ての対比較を Fisher の直接確率法を用いて実施する。</p> | | | | | | | | | |
| 治験調整医師 | | | | | | | | | | |
| コントローラー | | | | | | | | | | |
| 代表施設名及び施設数 | 計 34 施設 | | | | | | | | | |
| 治験期間 | | | | | | | | | | |

1) 用量設定根拠

本治験に先だって行われた前期第 相臨床試験の頭痛改善率(頭痛の程度が「中等度」又は「重度」になってから投与し、2 時間後に「軽度」又は「無」に改善した割合)は、リザトリプタン 5 mg 群 (n=8) が 62.5%、10 mg 群 (n=12) が 83.3%であった。また、外国では 20 mg 以上の投与により重篤な副作用が発現しており、安全性を考慮するとリザトリプタンの 1 回の最大投与量は 10 mg 以下が妥当であると考えた。また、5 mg で 60%以上の改善率が予想され、5 mg より低用量も必要と考えた。したがって、本治験で用いる用量は 2.5 mg、5 mg 及び 10 mg とした。

2) 症例の内訳

組入れ症例 143 例の内、28 例が表ト-19 に示す理由により治験薬を服薬せず、服薬症例は 115 例であった。服薬症例 115 例の内、不適格例 5 例 (2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 2 例) 及び治験薬服薬後のデータがまったくない 1 例 (10 mg 群) を評価から除外し、また、発作持続時間が 2 時間未満の 1 例 (5 mg 群) を有効性の評価から除外した (図ト-2)。



図ト-2 後期第 相試験における症例の内訳
(RIZ : リザトリプタン)

非服薬症例及び評価除外例の内訳とその理由を表ト-19 に示す。

非服薬症例 28 例の内 9 例 (32%) は、中等度以上の発作がなかったために治験薬を服薬しなかった症例であった。

不適格症例 5 例の内訳は、選択基準 (18 歳以上 65 歳未満) 違反が 5 mg 群及び 10 mg 群各 1 例、対象外頭痛が 2.5 mg 群及び 10 mg 群各 1 例、診療録紛失が 5 mg 群 1 例であった。

治験薬服薬後のデータがまったくない症例は、処方後に来院せず、電話にて治験薬を服薬したこと、及び有害事象と思われる訴えがなかったことを確認した 10 mg 群の 1 例であった。

表ト-19 後期第 相試験における非服薬症例及び評価除外例の内訳

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | 合計 |
|-------------------------|------------|----------|-----------|----|
| 非服薬症例 | 9 | 13 | 6 | 28 |
| 中等度以上の発作なし | 2 | 6 | 1 | 9 |
| 来院せず | 1 | 4 | 3 | 8 |
| 患者の都合 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 服薬できなかった | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 試験期間終了 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 偶発的な事故 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 服薬意志なし | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 妊娠 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 主治医の判断 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 選択基準外 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 同意の撤回 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 評価除外例 | 1 | 2 | 3 | 6 |
| 不適格症例 | 1 | 2 | 2 | 5 |
| 選択基準 (18 歳以上 65 歳未満) 違反 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 対象外頭痛 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 診療録の紛失 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 治験薬服薬後のデータがまったくない症例 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 有効性評価除外例 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 発作持続時間が 2 時間未満 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 合計 | 10 | 16 | 9 | 35 |

RIZ: リザトリプタン

3) 患者背景

後期第 相試験における有効性評価対象 108 例の患者背景を表ト-20 に示す。

患者 108 例の年齢は 18~63 歳であり、女性が 81 例 (75%)、男性が 27 例 (25%) であった。診断名は前兆を伴わない片頭痛が 75 例 (69%)、前兆を伴う片頭痛が 33 例 (31%) であり、1 ヶ月当たりの頭痛発作の発現頻度は 2 回未満が 33 例 (31%)、2~3 回が 31 例 (29%)、4~5 回が 20 例 (18%)、6 回以上が 24 例 (22%) であった。頭痛の持続時間は 8 時間未満が 29 例 (27%)、8~15 時間が 34 例 (31%)、16~31 時間が 24 例 (22%)、32 時間以上が 21 例 (19%) であり、抗片頭痛薬の併用なしが 79 例 (73%)、ありが 29 例 (27%) であった。

抗片頭痛薬の併用に有意差が認められた ($p=0.0418$ 、Fisher の直接確率法) 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した。

表ト-20 後期第 相試験における有効性評価対象患者背景

| 投与群 | | RIZ 2.5 mg | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | 合計 |
|-----------|--------------|------------|----------|-----------|-----|
| 評価症例数 | | 39 | 36 | 33 | 108 |
| 性別 | 男性 | 9 | 9 | 9 | 27 |
| | 女性 | 30 | 27 | 24 | 81 |
| 年齢 | 30 歳未満 | 8 | 9 | 8 | 25 |
| | 30 ~ 39 歳 | 15 | 10 | 11 | 36 |
| | 40 ~ 49 歳 | 9 | 9 | 6 | 24 |
| | 50 ~ 59 歳 | 4 | 7 | 8 | 19 |
| | 60 歳以上 | 3 | 1 | 0 | 4 |
| 体重 | 45 kg 以下 | 9 | 4 | 5 | 18 |
| | 45 超 ~ 55 kg | 16 | 9 | 16 | 41 |
| | 55 超 ~ 65 kg | 8 | 16 | 8 | 32 |
| | 65 超 ~ 75 kg | 5 | 2 | 2 | 9 |
| | 75 kg 超 | 1 | 5 | 2 | 8 |
| 診断名 | 前兆を伴わない片頭痛 | 25 | 26 | 24 | 75 |
| | 前兆を伴う片頭痛 | 14 | 10 | 9 | 33 |
| 罹病期間 | 10 年未満 | 10 | 11 | 13 | 34 |
| | 10 ~ 19 年 | 10 | 12 | 10 | 32 |
| | 20 ~ 29 年 | 12 | 8 | 8 | 28 |
| | 30 年以上 | 7 | 5 | 2 | 14 |
| 発作頻度 | 2 回 / 月未満 | 15 | 9 | 9 | 33 |
| | 2 ~ 3 回 / 月 | 9 | 13 | 9 | 31 |
| | 4 ~ 5 回 / 月 | 4 | 6 | 10 | 20 |
| | 6 回 / 月以上 | 11 | 8 | 5 | 24 |
| 発作持続時間 | 8 時間未満 | 9 | 9 | 11 | 29 |
| | 8 ~ 15 時間 | 12 | 16 | 6 | 34 |
| | 16 ~ 31 時間 | 10 | 5 | 9 | 24 |
| | 32 時間以上 | 8 | 6 | 7 | 21 |
| 頭痛発現部位 | 片側 | 19 | 13 | 14 | 46 |
| | 両側 | 8 | 9 | 9 | 26 |
| | その他 | 12 | 14 | 10 | 36 |
| 合併症 | なし | 24 | 21 | 20 | 65 |
| | あり | 15 | 15 | 13 | 43 |
| 併用薬 | なし | 28 | 19 | 19 | 66 |
| | あり | 11 | 17 | 14 | 42 |
| 服薬時の前兆 | なし | 28 | 31 | 26 | 85 |
| | あり | 11 | 5 | 7 | 23 |
| 服薬時の頭痛の程度 | 中等度 | 35 | 29 | 24 | 88 |
| | 重度 | 4 | 7 | 9 | 20 |
| 抗片頭痛薬の併用 | なし | 23 | 28 | 28 | 79 |
| | あり | 16 | 8 | 5 | 29 |

RIZ : リザトリブタン

4) 有効性

本治験では、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、服薬 2 時間後の随伴症状改善率、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した。また、その他に服薬 2 時間後の頭痛消失率についても評価した。開鍵後、リザトリプタンの有効性を更に検討するため、追加頓用薬服薬率、服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率、患者の印象（4 段階評価）について追加解析を実施した。

主要評価項目（服薬 2 時間後の頭痛改善率）

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は、2.5 mg 群が 69.2% (27/39 例)、5 mg 群が 69.4% (25/36 例)、10 mg 群が 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（表ト-21）。

表ト-21 後期第 相試験における服薬 2 時間後の頭痛改善率

| 投与群 | 評価症例数 | 頭痛が改善した症例数 | 頭痛改善率 (%) |
|------------|-------|------------|-----------|
| RIZ 2.5 mg | 39 | 27 | 69.2 |
| RIZ 5 mg | 36 | 25 | 69.4 |
| RIZ 10 mg | 33 | 25 | 75.8 |

RIZ: リザトリプタン

服薬 2 時間後の頭痛改善率において用量反応性が示されなかった理由として、治験参加の同意を得る際、本治験がプラセボを含まず実薬のみで実施することが説明されたこと、更に、本治験が実施された時期に、外国で有効性が認められている薬剤としてスマトリプタンやリザトリプタンがマスメディアに取り上げられ、片頭痛治療におけるトリプタン系薬剤の有効性が広く知られ始めたことから、患者の薬剤に対する期待が大きくなったことが考えられる。したがって、プラセボと同等と想定した 2.5 mg の有効性が高くなり、主要評価項目である服薬 2 時間後の頭痛改善率で用量反応性を証明できなかったと考えている。

また、本剤投与時の頭痛の程度が中等度の患者における頭痛改善率は、重度の患者より高いことが示されおり（本概要書 633 頁、表ト-218）、本治験において、服薬時の頭痛の程度が中等度の患者が低用量群に多かったこと（表ト-20）も、用量反応性が示されなかった主要な原因と考えられる。

副次評価項目及びその他の評価項目

副次評価項目及びその他の評価項目における成績を表ト-22 に示す。

) リザトリプタンの服薬から頭痛消失までの時間の平均値（中央値）は、2.5 mg 群が 3100 分（910 分）、5 mg 群が 1598 分（171 分）、10 mg 群が 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（片側 $p = 0.0135$ 、Jonckheere 検定）。

）リザトリプタン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 2.5 mg 群が軽度 3 例、中等度 5 例、重度 16 例、5 mg 群が軽度 4 例、中等度 4 例、重度 9 例、10 mg 群が軽度 5 例、中等度 5 例、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（片側 $p = 0.0208$ 、Jonckheere 検定）。

）リザトリプタン服薬後、4 段階（よく効いた、効いた、効かなかった、悪くなった）で評価された患者の全体的な印象（患者の印象）の群間の一様性の検定で有意差が認められ（両側 $p = 0.0188$ 、Kruskal-Wallis 検定）、また、2.5 mg 群と 10 mg 群の対比較において有意差が認められた（両側 $p = 0.0332$ 、Steel-Dwass 検定）。

）患者の印象が「よく効いた」あるいは「効いた」であった割合（好印象率）、服薬 2 時間後の頭痛消失率には有意差が認められなかったが、5 mg 群及び 10 mg 群が 2.5 mg 群より数値的に優れていた。

患者の好印象率

治験薬服薬後の患者の全体的な印象を次の 4 段階で判定し、「よく効いた」及び「効いた」を「有効」とし、「有効」の症例の割合を患者の好印象率とした。

- 1：よく効いた。
- 2：効いた。
- 3：効かなかった。
- 4：悪くなった。

「患者の印象」は、患者が服薬後にもった治験薬に対する全体的な印象を評価する指標である。その評価時点は特に規定されていなかったが、遅くとも治験薬服薬後の来院（治験薬服薬後 7 日以内）までには、頭痛日記をすべて記入することにしたため、「患者の印象」についても、服薬後の来院時までには判定した。

「患者の印象」に影響を与える因子としては、「頭痛の程度」、「随伴症状の有無」、「日常生活の支障の度合」、「頭痛が消失するまでの時間」、「追加頓用薬服薬の必要性」、「頭痛の再発の有無」、「これまでに使用していた片頭痛薬の効果との比較」、「副作用の発現」などが考えられる。この様に「患者の印象」はあらゆる要素を総合して、患者自身が判断する評価である。

）本治験における頭痛再発率（リザトリプタンの服薬により頭痛が消失した症例で、服薬後 24 時間以内に片頭痛を再発した患者の割合）は 46.9～61.5%であった。

表ト-22 後期第 相試験における副次評価項目及びその他の有効性の成績

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | 片側 p 値 (傾向性検定) |
|---------------------|------------|----------|-----------|----------------------|
| 頭痛消失時間(平均値/中央値)(分) | 3100/910 | 1598/171 | 1302/180 | 0.0135 ¹⁾ |
| 服薬 2 時間後の随伴症状改善率(%) | 36.1 | 62.1 | 44.8 | 0.3586 ²⁾ |
| 患者の好印象率(%) | 46.2 | 69.4 | 66.7 | 0.0706 ²⁾ |
| 頭痛の再発率(%) | 61.5 | 48.6 | 46.9 | 0.1464 ²⁾ |
| 再発時の頭痛の程度 | | | | 0.0208 ¹⁾ |
| 軽度(例数) | 3 | 4 | 5 | |
| 中等度(例数) | 5 | 4 | 5 | |
| 重度(例数) | 16 | 9 | 5 | |
| 服薬 2 時間後の頭痛消失率(%) | 28.2 | 38.9 | 36.4 | 0.2967 ²⁾ |

RIZ: リザトリプタン 1) Jonckheere 検定 2) Cochran-Armitage 検定

追加評価項目

開鍵会後、患者の印象(4段階評価)、追加頓用薬服薬率、服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率に関する検討を追加した。追加評価項目における成績を表ト-23 に示す。

) 4 段階で判定された服薬後の患者の全体的な印象(患者の印象)と用量に相関関係が認められた(片側 $p=0.0044$ 、Jonckheere 検定)。

患者の印象(4段階評価)の統計解析は、開鍵前に固定された「患者の印象」について、「よく効いた」を1、「効いた」を2、「効かなかった」を3、「悪くなった」を4とスコア化して実施した。開鍵前に作成した統計解析計画書では、「患者の印象(4段階評価)」に関する用量反応性の検定は計画していなかった。しかし、開鍵後、患者の好印象率よりも患者の印象(4段階評価)の方が、結果的に感度が高いと判断し、追加の解析として、用量直線性を Jonckheer の傾向性検定を用いて検討した。「患者の好印象率」及び「患者の印象(4段階評価)」は、開鍵前に収集・固定された「患者の印象」のデータを、異なったカテゴリ分けで統計解析したものである。

) 服薬 2 時間後に頭痛が改善せず、鎮痛消炎薬、コルチコステロイド、睡眠及び鎮痛作用薬、制吐作用薬を服薬した患者の割合(追加頓用薬服薬率)は 2.5 mg 群が 41.0%、5 mg 群が 22.2%、10 mg 群が 15.2%であり、用量と追加頓用薬服薬率に相関関係が認められた(片側 $p=0.0112$ 、Cochran-Armitage 検定)。

) 服薬 4 時間後の頭痛改善率及び頭痛消失率と用量に、相関関係が認められた(それぞれ片側 $p=0.0488$ 、片側 $p=0.0397$ 、Cochran-Armitage 検定)。

表ト-23 後期第 相試験における追加評価項目の有効性の成績

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | 片側 p 値 (傾向性検定) |
|--------------------|------------|----------|-----------|----------------------|
| 患者の印象 (4 段階評価) | | | | 0.0044 ¹⁾ |
| よく効いた (例数) | 4 | 10 | 11 | |
| 効いた (例数) | 14 | 15 | 11 | |
| 効かなかった (例数) | 5 | 3 | 5 | |
| 悪くなった (例数) | 16 | 8 | 6 | |
| 追加頓用薬服薬率 (%) | 41.0 | 22.2 | 15.2 | 0.0112 ²⁾ |
| 服薬 4 時間後の頭痛改善率 (%) | 59.0 | 72.2 | 78.8 | 0.0488 ²⁾ |
| 服薬 4 時間後の頭痛消失率 (%) | 41.0 | 55.6 | 63.6 | 0.0397 ²⁾ |

RIZ: リザトリプタン 1) Jonckheere 検定 2) Cochran-Armitage 検定

5) 外国における用量反応性

外国においては中等度から重度の片頭痛患者を対象に、リザトリプタン 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg による大規模な 2 つの用量設定試験が実施され、以下の結論が得られた (本概要書 574~576 頁)。

リザトリプタンの用量反応曲線より無作用量は 2.5 mg と考えられる。また、最大投与量の 40 mg でも有効性がプラトーに達しておらず、更に高用量になれば有効性はより高くなる可能性がある。リザトリプタンの用量が 5 mg を超えると、プラセボより有効であった。

2 つの用量設定試験における有害事象の発現率は用量相関的に上昇し、特に 20 mg 以上では重症度も増したが、5 mg 及び 10 mg の忍容性は良好であった。

更に、外国における第 相試験において、10 mg は 5 mg に比べ作用の発現が早く、有効性も高いことが示された (本概要書 576~589 頁)。

6) 安全性

自覚症状及び他覚所見

自覚症状及び他覚所見のまとめを表ト-24 に示す。

有害事象の発現率は 2.5 mg 群が 41.0% (16/39 例)、5 mg 群が 43.2% (16/37 例)、10 mg 群が 24.2% (8/33 例) であった。また、副作用の発現率は 2.5 mg 群が 7.7% (3/39 例)、5 mg 群が 21.6% (8/37 例)、10 mg 群が 12.1% (4/33 例) であった。有害事象発現率及び副作用発現率と用量の相関関係は認められなかった。

本試験において 2 例以上に発現した副作用は、傾眠 3 例、脱力、口渇及び悪心各 2 例であった。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 例の内、10 mg 群の 1 例に悪心及び傾眠が発現し、副作用と判定された。

表トー24 後期第 相試験における自覚症状及び他覚所見のまとめ

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | | RIZ 5 mg | | RIZ 10 mg | |
|-----------------|------------|---------|----------|---------|-----------|---------|
| 評価症例数 | 39 | | 37 | | 33 | |
| 有害事象発現例数 (%) | 16(41.0) | | 16(43.2) | | 8(24.2) | |
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 有害事象による中止例 (%) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 副作用発現例数 (%) | 3(7.7) | | 8(21.6) | | 4(12.1) | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現件数 | 21 | 3 | 29 | 11 | 12 | 6 |
| 全身障害及び投与局所様態 | 0 | 0 | 3(8.1) | 3(8.1) | 5(15.2) | 4(12.1) |
| 脱力 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2(6.1) | 2(6.1) |
| 冷感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 胸痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 急性腹痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 口渇 | 0 | 0 | 2(5.4) | 2(5.4) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 11(28.2) | 1(2.6) | 8(21.6) | 1(2.7) | 5(15.2) | 1(3.0) |
| 悪心 | 6(15.4) | 1(2.6) | 5(13.5) | 1(2.7) | 2(6.1) | 0 |
| 嘔吐 | 5(12.8) | 0 | 3(8.1) | 0 | 2(6.1) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 神経系障害 | 3(7.7) | 0 | 4(10.8) | 3(8.1) | 0 | 0 |
| 感覚減退 | 1(2.6) | 0 | 1(2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 2(5.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 0 | 0 | 3(8.1) | 3(8.1) | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1(2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 精神症状 | 0 | 0 | 1(2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1(2.6) | 1(2.6) | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1(2.6) | 1(2.6) | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格、結合組織及び骨障害 | 0 | 0 | 2(5.4) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 頸部硬直 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1(2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 耳及び迷路障害 | 2(5.1) | 0 | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 2(5.1) | 0 | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | 0 | 0 | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 2(5.4) | 0 | 0 | 0 |
| 肝・胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 眼障害 | 3(7.7) | 0 | 3(8.1) | 1(2.7) | 1(3.0) | 0 |
| 羞明 | 3(7.7) | 0 | 2(5.4) | 0 | 1(3.0) | 0 |
| 光視症 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 腎及び尿路障害 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1(2.6) | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図異常T波 | 1(2.6) | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

RIZ: リザトリブタン () : 発現率、%

注1: 治験薬服薬前には認められず、治験薬服薬後に発現した随伴症状は、すべて有害事象とした。

注2: 評価除外例5例において発現した副作用(10 mg群の悪心/傾眠1例)は除いた。

本治験において、リザトリプタン 10 mg 群の副作用発現率（12.1%）に比べて 5 mg 群の方が高い値（21.6%）を示した。その理由として、本治験における安全性評価例数が 10 mg 群では 33 例（副作用発現例数 4 例、以下同様）、5 mg 群では 37 例（8 例）であり、安全性評価例数が十分多いとはいえないことにあると考えられる。

本邦において片頭痛患者を対象として実施した前期第 Ⅲ 相試験以降の 5 試験（添付資料ト - 4～8）における副作用発現率は、10 mg 群の症例数が 2.5 mg 群及び 5 mg 群より多かったが、5 mg 群及び 10 mg 群の副作用発現率は類似していた（表ト - 25）。また、これらの臨床試験において重篤な副作用の発現は認められず、臨床検査値の異常変動においても 5 mg 群及び 10 mg 群に大きな差は認められなかった。

表ト - 25 片頭痛患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現率

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | RIZ 5 mg | RIZ 10 mg | プラセボ |
|-----------|------------|----------|-----------|------|
| 評価症例数 | 39 | 42 | 193 | 71 |
| 副作用発現例数 | 3 | 8 | 40 | 5 |
| 副作用発現率(%) | 7.7 | 19.0 | 20.7 | 7.0 |

RIZ：リザトリプタン

出典：ト - 4～8

臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動のまとめを表ト - 26 に示す。

有害事象の発現率は 2.5 mg 群が 7.7%（3/39 例）、5 mg 群が 5.4%（2/37 例）、10 mg 群が 12.1%（4/33 例）であった。また、副作用の発現率は、2.5 mg 群が 2.6%（1/39 例）、5 mg 群が 2.7%（1/37 例）、10 mg 群が 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 例以上に発現した副作用は、ALT（GPT）増加 3 例及び AST（GOT）増加 2 例であった。なお、AI-P、ALT（GPT）及び AST（GOT）増加が発現した 10 mg 群の 1 例は、肝機能異常として自覚症状及び他覚所見における有害事象にも挙げられた。

表ト-26 後期第 相試験における臨床検査値異常変動のまとめ

| 投与群 | RIZ 2.5 mg | | RIZ 5 mg | | RIZ 10 mg | |
|----------------|------------|--------|----------|--------|-----------|---------|
| 評価症例数 | 39 | | 37 | | 33 | |
| 有害事象発現例数 (%) | 3(7.7) | | 2(5.4) | | 4(12.1) | |
| 重篤な有害事象発現例数(%) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 有害事象による中止例 (%) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 副作用発現例数 (%) | 1(2.6) | | 1(2.7) | | 4(12.1) | |
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現件数 | 7 | 1 | 3 | 2 | 9 | 9 |
| 血液一般検査 | 4(10.3) | 0 | 1(2.7) | 0 | 2(6.1) | 2(6.1) |
| ヘモグロビン減少 | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット減少 | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘマトクリット増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 赤血球数減少 | 1(2.6) | 0 | 1(2.7) | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 白血球減少 | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液生化学検査 | 1(2.6) | 1(2.6) | 2(5.4) | 2(5.4) | 6(18.2) | 6(18.2) |
| AI-P 増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| AST(GOT)増加 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 1(3.0) | 1(3.0) |
| ALT(GPT)増加 | 0 | 0 | 1(2.7) | 1(2.7) | 2(6.1) | 2(6.1) |
| 血中尿素減少 | 1(2.6) | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 血清総蛋白減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 尿検査 | 2(5.1) | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 尿糖陽性 | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 1(3.0) | 1(3.0) |
| 尿蛋白陰性 | 1(2.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

RIZ：リザトリプタン ()：発現率、%

概括安全度

治験終了時に、リザトリプタン服薬後に発現した副作用（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、2.5 mg 群が 79.5%（31/39 例）、5 mg 群が 75.7%（28/37 例）、10 mg 群が 75.8%（25/33 例）であり、用量と安全率の相関関係は認められなかった（表ト-27）。

表ト-27 後期第 相試験における概括安全度及び安全率

| 投与群 | 評価症例数 | 安全性に問題なし | ほぼ安全 | 安全性に問題あり | 安全ではない | 判定不能 | 安全率 (%) |
|------------|-------|----------|------|----------|--------|------|---------|
| RIZ 2.5 mg | 39 | 31 | 4 | 0 | 0 | 4 | 79.5 |
| RIZ 5 mg | 37 | 28 | 7 | 1 | 0 | 1 | 75.7 |
| RIZ 10 mg | 33 | 25 | 6 | 1 | 0 | 1 | 75.8 |

RIZ：リザトリプタン

7) 結論

有効性の主要評価項目とした服薬 2 時間後の頭痛改善率は、2.5 mg 群が 69.2% (27/39 例)、5 mg 群が 69.4% (25/36 例)、10 mg 群が 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。しかし、頭痛消失時間、再発時の頭痛の程度、患者の印象 (4 段階評価)、追加頓用薬服薬率、服薬 4 時間後の頭痛改善率及び 4 時間後の頭痛消失率において用量との相関関係が認められ、患者の印象 (4 段階評価) では 2.5 mg 群と 10mg 群との比較において、統計学的な有意差が認められた。また、患者の好印象率、服薬 2 時間後の頭痛消失率において、5 mg 群及び 10 mg 群が 2.5 mg 群より優れていた。

外国臨床試験において、リザトリプタン 2.5~40 mg の範囲で、有効性に用量反応性が認められており、本邦におけるリザトリプタンの用量反応性が外国における用量反応性と類似していることが示唆された。

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、2.5 mg 群が 79.5% (31/39 例)、5 mg 群が 75.7% (28/37 例)、10 mg 群が 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、自覚症状及び他覚所見での副作用発現率は、2.5 mg 群が 7.7% (3/39 例)、5 mg 群が 21.6% (8/37 例)、10 mg 群が 12.1% (4/33 例)、臨床検査値異常変動での副作用発現率は、2.5 mg 群が 2.6% (1/39 例)、5 mg 群が 2.7% (1/37 例)、10 mg 群が 12.1% (4/33 例) であり、いずれも用量との相関関係は認められなかった。更に、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。

平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 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本治験をブリッジング試験と位置付け、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、平成 年 月 日に医薬品機構による治験相談 (申請前相談: 受付番号) を行った。本相談結果を踏まえ、リザトリプタン 10 mg とプラセボの比較試験が実施された。