

## 審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アマージ錠 2.5mg

[一 般 名] ナラトリプタン塩酸塩

[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

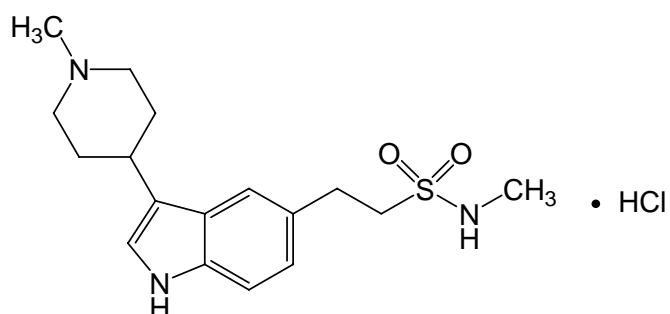
## 審査報告書

平成 19 年 10 月 12 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名]	アマージ錠 2.5mg
[一般名]	ナラトリプタン塩酸塩
[申請者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中、ナラトリプタンとして 2.5mg 含有するフィルムコート錠
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S·HCl

分子量：371.93

化学名：(日本名) *N*-メチル-2-[3-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1*H*-インドール-5-イル]  
エタンスルホンアミド 一塩酸塩

(英名) *N*-Methyl-2-[3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-indol-5-yl]  
ethanesulfonamide monohydrochloride

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

## 審査結果

平成 19 年 10 月 12 日

[販 売 名]           アマーヅ錠 2.5mg  
[一 般 名]           ナラトリプタン塩酸塩  
[申 請 者]           グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]       平成 18 年 4 月 28 日  
[特記事項]           なし

### [審査結果]

有効性については、日本人片頭痛患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目とした投与後 4 時間の片頭痛改善割合は、ナラトリプタン塩酸塩（以下、本薬）1mg 群及び 2.5mg 群でプラセボ群に対する優越性が認められた。

安全性については、1mg 群、2.5mg 群及びプラセボ群で有害事象発現率に大きな差はなく、臨床上特に問題となる副作用は認められなかった。

以上より、提出された資料から、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

また、海外臨床試験において、本薬 1mg 及び 2.5mg は、有効性についてはスマトリプタン 100mg（本邦の臨床用量である 50mg と同程度の有効性）よりも劣る傾向が認められ、特段、新規性は認められないが、安全性についてはスマトリプタンよりも有害事象発現率が低く、診療上新たな選択肢にはなり得るものと判断する。

なお、本薬 1mg 錠も申請されていたが、国内臨床試験では、1mg 群では頭痛の重症度にかかわらず、投与後 4 時間の頭痛改善の割合が 2.5mg に比して低い傾向にあること、片頭痛治療薬の標準的な評価指標である投与後 2 時間の片頭痛改善割合において、プラセボに対する優越性が認められないこと、安全性において 1mg と 2.5mg で差が認められなかったこと等から、本薬 1mg の必要性は認められず、平成 19 年 10 月 11 日に取下げ願が提出された。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本薬 2.5mg 錠について、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

**【効能・効果】**   片頭痛

**【用法・用量】**   通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。

## 審査報告（１）

平成 19 年 9 月 28 日

### I. 申請品目

- [販売名] アマージ錠 1mg、アマージ錠 2.5mg  
[一般名] ナラトリプタン塩酸塩  
[申請者名] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 平成 18 年 4 月 28 日  
[剤型・含量] 1 錠中、ナラトリプタンとして 1 又は 2.5mg 含有するフィルムコート錠  
[申請時効能・効果] 片頭痛  
[申請時用法・用量] 通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。患者の症状によっては、ナラトリプタンとして 1 回 1mg 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 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。  
[特記事項] なし

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

#### 1. 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

ナラトリプタン塩酸塩（以下、本薬）は、英国グラクソ・ウエルカム社（現、英国グラクソ・スミスクライン社）で開発されたセロトニン（以下、5-HT）<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作用し、血管を収縮するトリプタン系の経口片頭痛治療薬である。海外では、片頭痛を効能として 1997 年に英国で承認されたのを始め、2007 年 9 月現在、世界 70 カ国以上で承認されている。なお、本薬 1mg 錠については、米国とカナダでのみ承認されている。本邦では、19 年 に日本グラクソ株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）が国内臨床開発を開始し、20 年から住友製薬株式会社（現、大日本住友製薬株式会社）により引き続き本薬の臨床開発が行われたが、20 年にグラクソ・スミスクライン株式会社に引き継がれ、2006 年 4 月に承認申請された。

#### 2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本薬は、分子式  $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot HCl$ 、分子量 371.93 のインドール骨格を有する化合物である。分子内に不斉中心及びオレフィン二重結合を含まないことから、光学異性又は立体異性を示さない。

## (1) 原薬

原薬は下記の工程により製造された。第一工程（                    の合成）では、                    、                    及び                    を変性アルコールに溶解して      時間以上加熱還流し、得られた懸濁液を      °Cに冷却後、ろ過し、固形物を変性アルコール、続いて水で洗浄した後、減圧乾燥して                    を得た。第二工程（                    の合成）では、                    、                    、                    、                    、                    、                    及び                    を                    に                    に加えて攪拌し、      ～      °Cで      時間加熱した。得られた懸濁液を      °Cに冷却後、ろ過し、残留物を                    で洗浄し、水を加えた後、シクロヘキサンで洗浄した。                    、続いて水を加えた後、懸濁液を      °Cに冷却し、生成物をろ取し、                    混液、続いて水で洗浄した後、      °C以下で減圧乾燥して                    を得た。第三工程（                    の合成）では、                    を                    に溶解し、      mol/L 塩酸で pH を      以下に調整した後、                    触媒（      %                     混液を水に      %となるように加えたもの）存在下、      °Cで                    を行った。触媒をろ過によって取り除き、必要に応じてろ別した触媒を                    混液で洗浄し、洗浄液とろ液を合わせ、      °Cで活性炭処理を行った。混合物を      °Cに冷却し、活性炭をろ過によって取り除いた。必要に応じてろ別した活性炭を                    混液で洗浄し、洗浄液とろ液を合わせ、      mol/L 塩酸を加えた後、減圧濃縮した。これに酢酸エチルを加え、混合物を      °Cに冷却した。生成物をろ取し、酢酸エチル、続いて変性アルコールで洗浄し、粗製の本薬を得た。粗製の本薬は未乾燥のまま、又は      °C以下で減圧乾燥して次工程に使用した。第四工程（                    の精製）では、本薬の重量と変性アルコール/水混液の比率が      :       w/v となるように、粗製の本薬を変性アルコール/水混液に懸濁し、      °Cに加熱した。この液をろ過し、フィルターを加熱した変性アルコール/水混液で洗浄した洗浄液とろ液を合わせ、使用した粗製の本薬の重量と変性アルコールの比率が      :       w/v となるように、加熱した変性アルコールを追加し、      °Cに加熱した後、溶液を      °Cに冷却し、      時間以上放置した。析出した結晶をろ取し、変性アルコールで洗浄し、      °C以下で減圧乾燥して本薬の未粉碎結晶を得た。第五工程（粉碎工程）では、本薬の未粉碎品を粉碎し、第六工程（包装工程）では、粉碎した本薬をポリエチレン袋に入れた。

第二工程（                    の基本骨格を形成する                    への                    の                    反応）及び第三工程（                    の                    反応）が重要工程とされ、第二工程については中間体の管理値、第三工程については工程管理値が設定された。なお、重要中間体は設定されていない。

原薬の構造は、元素分析及び各種スペクトル分析（質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、IR）、<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル（以下、NMR）により確認された。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 及び定性反応）、純度試験（重金属、類縁物質及び残留溶媒）、水分、強熱残分及び含量が設定された。

安定性試験として、二重のポリエチレン袋+ポリプロピレン容器保存下での長期保

存試験 (30°C/60%RH (28 ヶ月より 65%RHに変更) /36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75%RH/6 ヶ月)、透明ガラスバイアル (密栓) 保存下での温度に対する苛酷試験 (60°C/1 ヶ月、2°C/3 ヶ月及び-20°C/1 ヶ月) 及び光に対する苛酷試験 (25°C/総照度: 約 840 万lx・hr、総近紫外放射エネルギー: 約 860W・hr/m<sup>2</sup>)、並びに透明ガラスバイアル (開栓) 保存下での湿度に対する苛酷試験 (40°C/75%RH/3 ヶ月) が実施された。測定項目として、すべての試験に性状、類縁物質、水分及び含量が設定され、長期保存試験及び加速試験については、粒子径も設定された。長期保存試験 (36 ヶ月時点)、加速試験、温度に対する苛酷試験及び湿度に対する苛酷試験においては、すべての測定項目において測定開始時と比べて経時変化は認められなかったが、光に対する苛酷試験では、性状の変化 (■色から■色への変色及び凝集物の生成) が認められた。以上の結果より、本薬を密閉容器中室温で遮光して保存した場合 ■年間は安定であると判断されることから、原薬のリテスト期間を ■年とした。

## (2) 標準物質

本薬標準品は下記のように合成、精製された。原薬製造工程の第二工程で得られた反応混合物に水を加え、固形物をろ取し、水で洗浄後減圧乾燥した。固形物を酢酸エチルに懸濁し、ろ取後減圧乾燥した。第三工程に準じた ■反応 (■後の活性炭処理は省略) を実施し本薬を得た後、十分に乾燥し、水で再結晶させた。再度 ■反応を行った後、単離した本薬を変性アルコール/水混液で ■回、更に水で ■回再結晶を行った。

規格及び試験方法として、性状 (肉眼観察)、確認試験 (IR及び<sup>1</sup>H-NMR)、純度試験 (類縁物質及び残留溶媒)、水分、強熱残分及び純度 (マスバランス法) が設定された。

## (3) 製剤

本薬の錠剤 (以下、本剤) は下記の工程により製造された。第一工程 (予備混合、粉砕) では、本薬及び結晶セルロースの一部を拡散式混合機で混合後、円錐型スクリーンミルに入れ粉砕した。第二工程 (混合、滑沢剤混合) では、粉砕品、残りの結晶セルロース、無水乳糖及び ■を拡散式混合機に入れ混合後、 ■を添加して混合し、第三工程 (打錠) では、第二工程で調製した滑沢剤混合品をロータリー打錠機で打錠した。第四工程 (フィルムコート) では、素錠をコーティング機に入れ、フィルムコーティング剤 (1mg 錠: ■、2.5mg 錠: ■) を精製水に分散させて調製した ■%コーティング液をスプレーした後、排気温度 ■°Cのエア中で乾燥した。第五工程 (中間製品保管) では中間製品の保管を行い、第六工程 (一次包装) では、press through pack (以下、PTP) 包装機を用い、アルミニウムシートに錠剤を充てんし、アルミニウム箔を加熱シールし、PTP シートを切断した。第七工程 (二次包装) で、PTP シートを紙箱に入れ、第八工程 (包装品の保管) で、包装品を保管した。なお、第三工程 (打錠) を重要工程と位置付け、得られる中間製品の管理値を設定し、品質を確認した。

規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、含量均一性試験〔液体クロマトグラフィー（以下、HPLC）〕、溶出試験（回転バスケット法）及び含量（含量均一性試験の結果を引用）が設定された。

安定性試験として、両面アルミニウムPTP包装保存下での長期保存試験（25℃/60%RH/24 ヶ月）及び加速試験（40℃/75%RH/6 ヶ月）、並びに褐色ガラス瓶（密栓）保存下での温度に対する苛酷試験（50℃/3 ヶ月）、褐色ガラス瓶（開栓）保存下での湿度に対する苛酷試験（40℃/75%RH/3 ヶ月）及びシャーレ（開放）保存下での光に対する苛酷試験（25℃/総照度：121.1 万lx・hr、総近紫外放射エネルギー：308.9W・hr/m<sup>2</sup>）が実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の全測定時点において、性状（肉眼観察）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、溶出試験（回転バスケット法）及び含量（HPLC）が設定された。長期保存試験（24 ヶ月時点）、加速試験、温度に対する苛酷試験では、すべての測定項目において測定開始時と比べて経時変化は認められなかったが、湿度に対する苛酷試験においては、類縁物質の成分数及び量の増加（類縁物質総量：1mg錠 ■■■%増加、2.5mg錠 ■■■%増加）、並びに含量の減少（1mg錠 ■■■%減少、2.5mg錠 ■■■%減少）が認められた。また、光に対する苛酷試験では、分解生成物の成分数及び量の増加（類縁物質総量：1mg錠 ■■■%増加）が認められた。以上の結果より、本剤は湿度及び光により品質に影響を受ける可能性が示唆されたが、両面アルミニウムPTP包装した本剤は長期保存条件（25℃/60%RH）及び加速条件（40℃/75%RH）でそれぞれ24 ヶ月間及び6 ヶ月間安定であった。これらの結果を踏まえ、本剤の両面アルミニウムPTP 包装品は36 ヶ月間安定であると推定できることから、有効期間は設定しなかった。なお、長期保存試験は、36 ヶ月まで実施する予定である。

#### <審査の概要>

機構は、原薬の製造工程で重要工程とされた第二及び第三工程について、これらの工程中の単離及び乾燥操作を重要操作としていない理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第二工程及び第三工程の単離及び乾燥工程で生じた類縁物質は、第四工程において除去されることから、最終的に原薬の品質に影響を及ぼすことはない判断し、これらの操作については重要操作に設定しなかった。

機構は、安定性試験における溶出試験で、測定時期によりばらつきがみられた理由及び2.5mg錠の長期保存試験における12 ヶ月時の溶出率の最小値が規格値（■■■分間の溶出率 ■■■%以上）を下回った理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。回転バスケット法による溶出試験終了後、バスケット内に不溶性添加物の残留が認められたことから、測定時期によりばらつきが認められた理由及び2.5mg錠の長期保存試験12 ヶ月時の最小値（■■■%）が規格値を下回った理由は、バスケット内に残留した結晶セルロース等の不溶性添加物が、内在する本薬の溶出を妨げたためと推定された。また、長期保存試験の溶出試験結果について、試験毎の相対標準偏差（%）を算出し、ばらつきの程度を検討したところ、製剤規格（1及び2.5mg）、ロット及び保存期間とばらつきの程度に相関性は認められず、不溶性添加物による本薬の溶出への影響は経時的に増大するものではないことが確認された。したがって、ばらつきの原因

と推定される不溶性添加物の残留は、保存による経時的な品質劣化により生じたものではないと判断した。また、2.5mg錠の長期保存試験 12 ヶ月時に規格値を下回る           %の溶出率が認められたが、合計 12 個の溶出試験結果は日局判定法 2 に適合することから、問題はないと判断した。

機構は、以上の回答を了承し、本薬の品質について特段の問題はないと判断した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### < 提出された資料の概要 >

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) 5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対する選択的親和性

##### ① 5-HT 受容体に対する親和性 (げっ歯類脳膜標品を用いた検討) (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

本薬及び類薬であるスマトリプタンの 5-HT<sub>1B/1D</sub>、5-HT<sub>1A</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性について、それぞれモルモット線条体膜 [BMY7378 (5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト) 及び mesulergine (5-HT<sub>2C</sub>受容体アンタゴニスト) 存在下、リガンド: <sup>3</sup>H-5-HT]、ラット海馬膜標品 [リガンド: <sup>3</sup>H-8-hydroxy-(2-N,N-dipropylamino)-tetralin (5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト)、以下、<sup>3</sup>H-8-OH-DPAT] 及びラット嗅内皮質膜標品 (リガンド: <sup>3</sup>H-GR65630) を用いた受容体結合阻害試験において検討した。本薬及びスマトリプタンの 5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に対する親和性 [pKi値: 阻害定数 (Ki) の負の常用対数] は 8.1 及び 7.4、5-HT<sub>1A</sub>に対する親和性 [pIC<sub>50</sub>値: 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) の負の常用対数] は 7.1 及び 5.9、5-HT<sub>3</sub>受容体に対する親和性 (pKi値) は 5.9 及び 5.0 未満であった。

##### ② ヒト型 5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.3)

ヒト型の 5-HT<sub>1B</sub>受容体又は 5-HT<sub>1D</sub>受容体を発現させた CHO 細胞の膜標品 (リガンド: <sup>3</sup>H-5-HT) を用いた結合阻害試験において、5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する本薬の親和性 (pKi値) は、それぞれ 8.65 及び 8.64 であった。また、ヒト型 5-HT<sub>1A</sub>又は 5-HT<sub>3</sub>受容体を発現させた HEK-293 細胞の膜標品 (リガンド: 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対し <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT、5-HT<sub>3</sub>受容体に対し <sup>3</sup>H-BRL43694) を用いた結合阻害試験において、5-HT<sub>1A</sub>及び 5-HT<sub>3</sub>受容体に対する本薬の親和性 (Ki値より算出した pKi値) は、それぞれ 7.64 及び 4.92 であった。

##### ③ 5-HT<sub>1A</sub>受容体機能に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

本薬は、30nMまでモルモット摘出回腸電気刺激収縮に影響を及ぼさなかったが、100nM~30µMでは濃度依存的な収縮抑制作用を示し、20%抑制を示す薬物濃度 (以下、ED<sub>20</sub>値) は 1.8µMであった。一方、8-OH-DPATのED<sub>20</sub>値は 20nMであり、その活性は本薬の約 90 倍であった。

##### ④ 各種受容体、取込み部位及びチャネルに対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.1/ref)

各組織標品を用いた放射性リガンド結合阻害試験 (本薬 0.1、10 及び 100µM添加) において、5-HT<sub>1</sub>以外の各種受容体、取込み部位及びチャネルに対する本薬の親和性は、pIC<sub>50</sub>値で最大 5.2 であり、5-HT<sub>1B</sub>及び 5-HT<sub>1D</sub>受容体に対する親和性と比較し



た場合、ほとんど無視できるものと考えられた。

## 2) 頭部血管に対する収縮作用

### ① イヌ摘出脳動脈に対する収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.4)

ビーグル犬より摘出した脳底動脈又は中大脳動脈から、内皮を除去したリング標本を作製し、ケタンセリン (5-HT<sub>2</sub>アンタゴニスト) 存在下で 5-HT の累積投与により誘発される収縮反応を等尺性に記録した。標本を洗浄後、本薬又はスマトリプタンを累積投与し、収縮率 (5-HT による最大収縮に対する割合) 及び最大反応の 50% を誘発する濃度 (EC<sub>50</sub> 値)、及び 5-HT に対する相対活性比 (5-HT の EC<sub>50</sub> 値 / 本薬又はスマトリプタンの EC<sub>50</sub> 値) を検討した。

イヌ摘出脳底動脈及び中大脳動脈に対して、本薬は 10<sup>-8</sup> M より濃度依存的な収縮作用を示し、その EC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 0.11 (95% 信頼区間 0.06~0.18、以下同様) μM 及び 0.07 (0.05~0.10) μM であった。脳底動脈及び中大脳動脈に対する本薬及びスマトリプタンの最大収縮反応はともに 5-HT と同程度であり、相対活性比は、脳底動脈ではそれぞれ 1/1.5 及び 1/4.9、中大脳動脈ではそれぞれ 1/1.7 及び 1/4.5 であった (n=3~4)。

以上より、本薬のこれらの動脈における収縮活性は 5-HT と同程度、スマトリプタンの約 3 倍であると考えられた。

### ② イヌの頸動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬 (累積静脈内投与: 1~300 μg/kg) は、3 μg/kg 以上で頸動脈血流量低下を伴った用量依存的な頸動脈血管抵抗増加作用を示し、最大増加の 50% を増加させる累積投与量 (CD<sub>50</sub> 値) は 19±3 μg/kg (平均値±標準誤差、以下同様) であった。スマトリプタンの CD<sub>50</sub> 値は 39±8 μg/kg であり、本薬の活性はスマトリプタンの約 2 倍であった。なお、本薬は、拡張期動脈血圧及び気道内圧に対して、ほとんど影響を及ぼさなかったが、心拍数は用量依存的に低下させた (n=4~6)。

### ③ イヌの頸動脈血管床における血管収縮作用の持続時間 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) に、本薬 180 μg/kg 又はスマトリプタン 290 μg/kg (いずれも CD<sub>50</sub> 値の 10 倍量) を静脈内投与後、頸動脈血管抵抗を 15 分毎に 4 時間後まで測定した。本薬投与後、頸動脈血管抵抗は速やかに増加し、投与 4 時間後において最大増加の 40% 以上の血管抵抗増加が認められたが、動脈血圧にはほとんど影響を及ぼさなかった。本薬及びスマトリプタンにより頸動脈血管抵抗の増加量が最大値の 50% にまで低下する時間 (RT<sub>50</sub> 値) (平均値±標準誤差) は、それぞれ 78±8 分間及び 55±14 分間であり、作用持続時間は同程度であった (n=3~4)。

### ④ 十二指腸内投与によるイヌ頸動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) に、本薬 180 μg/kg 又はスマトリプタン 290 μg/kg (いずれも CD<sub>50</sub> 値の 10 倍量) を十二指腸内投与後、頸動脈血管抵抗を 15 分毎に 3 時間後まで測定した。本薬投与後、頸動脈血管抵抗は増加し、投与 30 分以内に最大値の 50% に達したが、最大反応は静脈内投与時の約 60% であった。スマトリプタン投与後、頸動脈血管抵抗は 40 分以内に最大値の 50% に達したが、最大反応は静脈

内投与時の約 45%であった。以上のように、本薬は十二指腸内投与により頸動脈血管床において血管収縮作用を発現し、その作用発現時間はスマトリプタンと比較して早かった (n=3~7)。

### 3) 頭部以外の血管に対する収縮作用

#### ① ヒト摘出冠動脈収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.6)

心臓移植を受ける患者より摘出した心外膜冠動脈 (右冠動脈、左冠動脈前下行枝及び冠動脈回旋枝) から作製したリング標本において、5-HTの累積投与により誘発される収縮反応を等尺性に記録した。標本を洗浄後、本薬又はスマトリプタンの累積投与による収縮変化を測定した。本薬は 100nM以上で、当該リング標本に対して収縮作用を示し、EC<sub>50</sub>値 [170nM (n=4、7 標本中 3 標本の最大収縮反応は 5-HTの 6%以下でEC<sub>50</sub>値算出不能)]は、5-HTより低値であった。最大収縮反応は 5-HTの 33%、プロスタグランジンF<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) の 18%であった。一方、スマトリプタンによる収縮作用のEC<sub>50</sub>値は 730nMであり、最大収縮反応は 5-HTの 21%であった。また、本薬 (10~30μM) は 5-HT (10μM) による収縮反応に影響を及ぼさなかった (n=7)。

#### ② イヌの各種血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬又はスマトリプタンを 15 分毎に静脈内投与 (累積投与 : 1~1,000μg/kg) し、大腿動脈、冠動脈回旋枝及び椎骨動脈の血流量より血管抵抗を算出した。本薬は、大腿動脈及び椎骨動脈血管床における血管抵抗を用量依存的に増加させたが、それぞれの最大増加率は 63 及び 62%であり、頸動脈血管床における最大増加率と比較してそれぞれ 60.6 及び 34.4%と低かった。冠動脈血管床での最大増加率は 33% (頸動脈血管床における最大増加率の 17.9%) と更に低かった。また、スマトリプタンによっても同様の傾向が認められた (n=3~5)。

#### ③ 冠動脈内投与によるイヌ冠動脈血管床における血管収縮作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、本薬又はスマトリプタンを 15 分毎に冠動脈回旋枝内投与 (累積投与 : 0.1~1,000μg/kg) し、その末梢側の血流量より血管抵抗を算出した。本薬 100μg/kg 以下では、冠動脈血流量はほとんど変化しなかった。300μg/kg では、投与直後に冠動脈血流量が一過性に増加 (12.7±1.8→25.0±3.0mL/分 (平均値±標準誤差、以下同様)) し、冠動脈血管抵抗が 46.0±11.0%減少したが、投与 15 分後においては、心拍数の軽度減少及び冠動脈血管抵抗の軽度増加が認められ、静脈内投与時と同様の変化となった (n=3)。

#### ④ イヌ冠動脈血管床での血管抵抗増加作用における自律神経の関与 (添付資料 4.2.1.1.5)

麻酔下の雌雄ビーグル犬 (7~9kg) において、アトロピン 0.5mg/kg 及びプロプラノロール 1mg/kg を静脈内投与した後、本薬を 15 分毎に静脈内投与 (累積投与 : 0.1~1,000μg/kg) し、冠動脈回旋枝の血流量により血管抵抗を算出した。本薬は心拍数にほとんど影響を及ぼさず、冠動脈血管抵抗は軽度に減少したことから、本薬の冠動脈血管抵抗増加作用は冠動脈に対する直接作用ではなく、迷走神経系及び交感神経系を介した心拍数減少に起因する可能性が示唆された (n=3)。

⑤ ラットにおける三叉神経刺激誘発血漿蛋白漏出に対する抑制作用（添付資料 4.2.1.1.7）

麻酔下のAH/A雄ラット（190～220g）に、<sup>125</sup>Iで標識したアルブミンを大腿静脈内投与した5分後に右側の三叉神経節を5分間電気刺激した。硬膜を摘出し、非刺激側硬膜に対する刺激側硬膜の放射能の比を血漿蛋白漏出の指標とした。本薬 0.1～10μg/kg又はスマトリプタン 1～100μg/kgは電気刺激15分前に大腿静脈内投与し、溶媒対照群に対する血漿蛋白漏出の抑制率を算出した。本薬は 10μg/kgで三叉神経刺激による血漿蛋白漏出を抑制し、本薬及びスマトリプタンが血漿蛋白漏出を50%抑制するために必要な用量（ID<sub>50</sub>値）は4.1及び4.0μg/kgと同程度であった。なお、本薬は非刺激側硬膜及び頭蓋外組織における血漿蛋白漏出に影響を及ぼさなかった（n=4～15）。

⑥ ネコにおける上矢状静脈洞刺激時の三叉神経活動抑制作用（添付資料 4.2.1.1.8/ref）

脳定位固定した麻酔下のネコ（2.6±0.5kg：平均値±標準偏差、以下同様）に、本薬 30 及び 100μg/kgを大腿静脈内投与し、上矢状静脈洞刺激により第二頸髄に誘発される誘発電位及び発火確率を5分間隔で40分間測定した。本薬は誘発電位を用量依存的に抑制し、発火確率は、投薬前の0.7±0.1から、30及び100μg/kgでそれぞれ0.4±0.1及び0.3±0.1に低下させたが、発火潜時には影響を及ぼさなかった。また、本薬 100μg/kgによる発火確率低下作用は、GR127935（5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体拮抗薬）100μg/kgにより抑制された（n=4～5）。

⑦ 代謝物の薬理活性（添付資料 4.2.1.1.9/ref）

イヌ伏在静脈から作成したラセン標本において、アトロピン、ケタンセリン及びメピラミン存在下、5-HTにより誘発される収縮反応に対する本薬のヒト血漿中及び尿中における主代謝物である5N-酸化体の相対活性比（5-HTのEC<sub>50</sub>値／本薬の代謝物のEC<sub>50</sub>値）は1/173、最大収縮反応は5-HTの13%であったが、ピペリジノン体は非活性であった。また、その他の代謝物（水酸化ピペリジノン体、α-水酸化N-脱メチル体及びα-水酸化体）の相対活性比は最大1/23、最大収縮反応は5-HTの82%であった。なお、これらの代謝物は5-HT<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示さなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 侵害受容性疼痛に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.2.1/ref）

本薬 10 及び 30mg/kg の皮下投与（ラット及びモルモットでの paw pressure 法、マウスでの tail flick 法及び hot plate 法）並びに 10 及び 30μg/body のくも膜下投与（マウスでの tail flick 法及び hot plate 法）は、侵害受容性疼痛に影響を及ぼさなかった（各群 n=6～8）。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3.1, 4.2.1.3.2）

雄ラットに本薬 25、50 及び 100mg/kg を経口投与、又は 6、12 及び 24mg/kg を静脈内投与したとき、経口投与では 50mg/kg 以上で反応性低下、自発運動低下及び腹臥位

等の行動抑制、100mg/kg で眼瞼下垂及び常同行動も認められた。静脈内投与では、24mg/kg の静脈内投与で 50mg/kg 以上の経口投与と同様の行動抑制が認められた (n=3)。

雌雄イヌに本薬 0.3、1 及び 3mg/kg を経口投与、又は 0.3 及び 1mg/kg を静脈内投与したとき、経口投与では、0.3mg/kg 以上で散瞳、1mg/kg 以上で咆哮の増加、後肢の硬直及び後肢の脱力、3mg/kg で放屁、脱糞の増加、皮膚の紅潮、角膜斑点、易刺激性及び運動失調が認められた。静脈内投与では、0.3mg/kg 以上で散瞳、咆哮の増加及び後肢の硬直、1mg/kg で放屁、下痢、放尿数の増加、皮膚の紅潮及び後肢の強直・協調運動障害が認められた。なお、血液生化学的検査及び直腸温度については、両投与経路のいずれの用量においても影響は認められなかった (n=2、雌雄各 1 例)。

雌雄マーモセットに本薬 3、10 及び 30mg/kg を経口投与、又は 0.3、1 及び 3mg/kg を静脈内投与したとき、経口投与では、10mg/kg 以上で散瞳、後肢の運動失調及び自発運動低下、30mg/kg で鎮静が認められた。静脈内投与では、1mg/kg 以上で後肢の運動失調及び自発運動低下、3mg/kg で嘔吐及び散瞳が認められた (n=2)。

雄マウスのペントバルビタール誘発睡眠に対しては、本薬 10mg/kg までの経口投与による影響は認められなかった (n=10)。

## 2) 心血管系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.3, 4.2.1.3.4, 4.2.1.3.5)

雄イヌに本薬 0.1、0.3 及び 1mg/kg を経口投与したとき、0.1mg/kg 以上で動脈血圧及び脈圧の上昇が認められ、0.3mg/kg 以上で心拍数の増加が認められた。心電図に対しては 1mg/kg まで影響を及ぼさなかった (n=4)。

Human ether-a-go-go-related gene (hERG) 発現 T.HEK 細胞において、本薬 19.1、60.4、191 及び 604 $\mu$ M は用量依存的に hERG 電流を抑制し、その 25% 及び 50% 阻害濃度 (以下、IC<sub>25</sub> 及び IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 85.6 及び 320 $\mu$ M であった (n=4)。

イヌ摘出プルキンエ線維において、本薬 1、10 及び 100 $\mu$ M を適用したとき、10 $\mu$ M 以上で 60% 再分極時間の短縮が認められ、100 $\mu$ M で 90% 再分極時間の短縮並びに最大脱分極速度及び活動電位高の低下が認められた。静止膜電位に対しては 100 $\mu$ M まで影響を及ぼさなかった (n=4)。

## 3) 呼吸系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3.6)

雄ラットの呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対して、本薬 (経口投与) は、340mg/kg まで影響を及ぼさなかった (n=6)。

## (4) 薬力学的薬物相互作用試験

新たな資料は提出されていない。

### < 審査の概要 >

機構は、本薬の各種受容体、取り込み部位及びチャネルに対する親和性に関する *in vitro* での検討 (添付資料 4.2.1.1.1/ref) に関し、それらの発現組織における *in vivo* での本薬の濃度を踏まえ、本薬の 5-HT<sub>1</sub> 受容体以外を介する薬理学的作用の発現による副作用等の発現の可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のような回答した。予定 1 回最大臨床用量 2.5mg (2.5mg/50kg=0.05mg/kg)

の 200 倍量である 10mg/kg の本薬の  $^{14}\text{C}$  標識体をラットに経口投与した時、投与 1 時間後の組織濃度は、心臓 ( $1.01\mu\text{g eq/g}=3.0\mu\text{M}$ 、1g を約 1mL として モル濃度に換算、以下同様)、肺 ( $2.0\mu\text{M}$ )、肝臓 ( $10.3\mu\text{M}$ )、腎臓 ( $7.6\mu\text{M}$ )、副腎 ( $6.9\mu\text{M}$ )、脾臓 ( $9.4\mu\text{M}$ )、胃壁 ( $10.8\sim 11.0\mu\text{M}$ )、小腸壁 ( $6.1\mu\text{M}$ ) 等であった。投与量と組織内濃度の関係に直線性があると仮定すると、予定 1 回最大臨床用量  $2.5\text{mg}$  ( $2.5\text{mg}/50\text{kg}=0.05\text{mg}/\text{kg}$ ) をラットに経口投与した際のこれらの組織内濃度は、心臓で  $0.015\mu\text{M}$  ( $3.0\mu\text{M}\times 1/200$ 、以下同様)、肺で  $0.01\mu\text{M}$ 、肝臓で  $0.052\mu\text{M}$ 、腎臓で  $0.038\mu\text{M}$ 、副腎で  $0.035\mu\text{M}$ 、脾臓で  $0.047\mu\text{M}$ 、胃壁で  $0.054\sim 0.055\mu\text{M}$ 、小腸壁で  $0.031\mu\text{M}$  となる。本薬の  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルに対する  $\text{pIC}_{50}$  値は  $<4\sim 5.2$  ( $\text{IC}_{50}$  値として  $6.3\sim >100\mu\text{M}$ ) であり、最も高かった胃壁における組織濃度  $0.054\sim 0.055\mu\text{M}$  の 100 倍以上に相当する。また、日本人健康成人男性に本薬  $2.5\text{mg}$  を経口投与した際の  $\text{C}_{\text{max}}$  は  $7.87\text{ng}/\text{mL}$  であり、ヒト蛋白結合率が約 29% であることから、本薬の最高血漿中非結合型濃度は  $5.59\text{ng}/\text{mL}$  ( $17\text{nM}$ ) と考えられる。本薬の  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルに対する  $\text{IC}_{50}$  値 ( $6.3\sim >100\mu\text{M}$ ) はヒトにおける最高血漿中非結合型濃度 ( $17\text{nM}$ ) の 300 倍以上高い濃度に相当する。以上のことから、ヒトにおいて本薬は  $5\text{-HT}_1$  受容体以外の各種受容体、取り込み部位、チャネルを介した副作用を発現する可能性は極めて低いと考えられる。

機構は、申請者の考察は妥当なものとする。

機構は、本薬を反復投与した時の頭部動脈反応性の変化の有無を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を臨床で推奨される時間間隔で反復投与し、頭部動脈反応性の変化及び本薬を反復連日投与した場合の頭部動脈反応性の変化を検討する非臨床試験は実施していないが、類薬であるスマトリプタン  $100\mu\text{g}/\text{kg}$  をイヌに 6 日間静脈内投与した後、7 日目に麻酔下でスマトリプタン ( $1\sim 300\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を累積静脈内投与したときの頸動脈血管抵抗増加作用は、未処置動物に同用量を累積静脈内投与したときの増加作用と同程度であり、頭部動脈反応性は減弱しないことが示されている (イミグラン注 3 申請資料、添付資料ホ-16)。

機構は、以下のように考える。提出された薬理試験成績より本薬は片頭痛に対して、類薬のように選択的効果を示すことは予想できる。しかしながら、本薬の累積投与又は反復投与が本薬の血管反応性に及ぼす影響は直接検討されていないことから、それらの投与法の妥当性については、薬理的に考察できないため、臨床試験成績から判断する必要がある。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

#### (1) 吸収

##### 1) 単回経口投与

雌雄ラット ( $n=3$ ) に本薬  $10\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与したとき、本薬の血漿中濃度推移に雌雄差はみられず、雄ラットにおいて、投与 4 時間後に最高血漿中濃度 (以下、 $\text{C}_{\text{max}}$  :  $202\text{ng}/\text{mL}$ ) に達し、3.4 時間の消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$ ) で減少、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ) は  $1,670\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  であった。バイオアベイラビリティ (以下、BA) は雄で 38.7%、雌で 38.2% であった。雌雄イヌ ( $n=4$ ) に本薬  $1\text{mg}/\text{kg}$  を単回経口投与したとき、本薬の血漿中濃度推移に雌雄

差はみられず、雄イヌにおいて、投与 0.25～0.5 時間後に $C_{max}$  (316ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  3.5 時間で減少、 $AUC_{0-\infty}$ は 1,271ng·hr/mLであった。BAは雄で 74.8%、雌で 61.9%であった。雌雄イヌ (n=4) に $^{14}C$ で標識した本薬 0.75mg/kgを単回経口投与したとき、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は放射能の $AUC_{0-\infty}$ の約 40%であった。

## 2) 単回静脈内投与

雌雄ラット (n=3) に本薬 10mg/kgを単回静脈内投与したとき、雄性ラットにおける $t_{1/2}$ は 1.6 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 4,320ng·hr/mL、全身クリアランス(以下、CL)は 38.6mL/min/kgであった。雌雄イヌ (n=4) に本薬 1mg/kgを単回静脈内投与したとき、雄イヌにおける $t_{1/2}$ は 3.4 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 1,705ng·hr/mL、CLは 9.9mL/min/kgであった。なお、両動物とも雌雄差はみられず、ラット及びイヌにおける本薬の分布容積 (Vd) は、それぞれ約 6 及び 3L/kgであり、いずれも総体液量(それぞれ 0.67 及び 0.60L/kg) (Pharm. Res. 10: 1093-1095, 1993) よりも大きかった。雄ラット (n=3～4) に $^{14}C$ で標識した本薬 1mg/kgを単回静脈内投与したとき、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は放射能の $AUC_{0-\infty}$ の約 67%であり、血漿中には主に未変化体が存在すると考えられた。

## 3) 反復経口投与

雌雄ラット (n=1～2) に 10～340mg/kg/日を 24 日間、雌雄イヌ (n=2) に 1～5mg/kg/日を 43 日間経口投与したときの曝露量 ( $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ ) は、いずれも投与量の増加に伴って増加した。ラットでの投与 24 日後の曝露量は投与初日の 2 倍以下、イヌでの投与 43 日の曝露量は投与初日と同程度であったことから、ラット及びイヌで反復経口投与による蓄積性はないと考えられた。また、両動物とも雌雄の曝露量は同程度であった。

## (2) 分布

### 1) 組織内放射能

雄白色ラット (n=3) に $^{14}C$ で標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したときの放射能は、大部分の組織で投与 15 分～1 時間後に最大となった。投与 15 分後の放射能は、胃及び腸管内容物 (>70 $\mu$ g eq./g) で最も高く、次いで膀胱内容物 (16.15 $\mu$ g eq./g)、肝臓 (6.38 $\mu$ g eq./g) 及び腎臓 (3.11 $\mu$ g eq./g) の順であり、血液中放射能 (0.17～0.41 $\mu$ g eq./g) よりも高かった。精巣における放射能は投与 24 時間後に最大 (1.29  $\mu$ g eq./g) となったが、脳内放射能はいずれの時点でも定量下限 (0.11 $\mu$ g eq./g) 未満であった。放射能は経時的に低下し、投与 168 時間後にはすべての組織で定量下限 (0.11 $\mu$ g eq./g) 未満であったことから、放射能の残留性はないと考えられた。

雄有色ラット (n=3) に $^{14}C$ で標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 1 時間後の組織内放射能分布は、眼球内放射能 (2.01 $\mu$ g eq./g) を除き、白色ラットとほぼ同じであった。眼球内放射能はブドウ膜に分布し、投与 24 時間後に最大 (2.56 $\mu$ g eq./g) となり、 $t_{1/2}$ は約 90 日と算出され、放射能はメラニン含有組織に残留することが示された。雄有色ラット (n=1) に $^{14}C$ で標識した本薬 2 mg/kgを単回静脈内投与したときの放射能は、経口投与と同様に大部分の組織に広範に分布し、投与 168 時間後までに大部分の組織から消失した。また、眼球では経口投与と同様に放射能 (投与 168 時間後で 0.75 $\mu$ g eq./g) が確認された。

## 2) 血漿蛋白結合

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に<sup>14</sup>Cで標識した本薬（50～1,000ng/mL）を添加したときの*in vitro*血漿蛋白結合率は、20.7～36.7%であり、本薬は主に非結合型で存在することが示された（n=2）。

## 3) 血球移行

ラット及びイヌの血液に<sup>14</sup>Cで標識した本薬（50～1,000ng/mL）を添加したときの血球移行率は、48～57%であった。また、放射能の血球結合は可逆的であった。（n=1）

## 4) 胎児移行

妊娠 12 及び 19 日のラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 1mg/kgを単回経口投与したときの放射能は胎盤を通過し、胎児へ移行することが示された（n=3）。

# (3) 代謝

## 1) 血漿及び尿中代謝物

マウス及びラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを、ウサギ及びイヌに 1mg/kgを単回経口投与したときの血漿及び尿中代謝物を検討した（n=1～2）。その結果、投与 1 時間後の血漿中に、マウス及びラットでは未変化体のみが、イヌでは未変化体及びN-酸化体が検出された。一方、ウサギでは 1 例は未変化体のみが、もう 1 例は $\alpha$ -水酸化体のみが検出された。マウス、ラット及びイヌでは、投与 24 時間後までの尿中の主な成分は未変化体であり、その他に $\alpha$ -水酸化体、N-酸化体、N-脱メチル体、ペペリジノン体等が検出された。ウサギにおける尿中の主な成分は $\alpha$ -水酸化体であり、次いで $\alpha$ -水酸化 N-脱メチル体及び未変化体が多かった。

## 2) 糞及び胆汁中代謝物

雌雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの糞中の主な成分は未変化体であり、その他に 4 種類の代謝物（1 種類は投与量の約 6%、残りの 3 種類は 2%未満）が確認された。

<sup>14</sup>Cで標識した本薬 0.75mg/kgを経口投与した雌雄イヌでは、投与 24 時間後までの糞中放射能は雄で約 9%、雌で約 6%と低く、代謝物は同定できなかったが、単回静脈内投与では、未変化体とN-酸化体が検出された。

胆管カニューレーション処置したラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 1mg/kgを単回皮下投与したとき、胆汁中放射能の約 1/3～1/2 が未変化体であった。イヌの胆汁中には 6 種類以上の代謝物が確認され、このうちの 1 種類はN-酸化体であり、その他に未同定の代謝物も確認された。

## 3) 酵素誘導

雌雄ラットに本薬 170～300mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与したとき、CYP1A1 の蛋白量は本薬群の方が溶媒対照群よりも概して高かった。また、CYP3A の蛋白量は溶媒対照群よりも低下したが、他の分子種に酵素誘導を示す変化は認められなかった（n=2）。

## 4) N-ニトロソ誘導体への変換

アミン系化合物は酸性下で亜硝酸と反応し、N-ニトロソ化合物を生成することから、*in vivo*でのN-ニトロソ誘導体への変換を検討した。その結果、0.1%の亜硝酸ナトリウ

ム添加飼料を 8 日間給餌したラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 5~90mg/kgを単回経口投与したとき、投与直後~15 分後の胃内にN-ニトロソ誘導体が確認されたが、ラット 6 ヶ月経口投与毒性試験及びラットがん原性試験において、胃腸管及び肝臓で発がん性を示す所見は認められなかった (n=1) ((iii)<提出された資料の概略> (4) 参照)。

#### (4) 排泄

##### 1) 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 24~31%及び約 44~52%、投与 96 時間後ではそれぞれ約 27~33%及び約 61~63%であり、また、放射能の排泄に雌雄差は認められなかった。雄有色ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 2mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 70 及び 23%であった。以上より、ラットの体内に吸収された放射能の主排泄経路は尿であると考えられた。

雌雄イヌに<sup>14</sup>C標識した本薬 0.75mg/kgを単回経口及び静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与量の約 50~58%及び約 6~16%、投与 96 時間後では、それぞれ約 64~69%及び約 20~25%であり、放射能の排泄に経口及び静脈内投与の相違及び雌雄差は認められなかった。また、イヌでの放射能の主排泄経路はラットと同様に尿であることが示された。

##### 2) 胆汁排泄

胆管カニュレーション処置 (以下、BDC) 雄ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 1mg/kgを、BDC雄イヌに 0.75mg/kgを単回皮下投与したときの放射能は、投与 24 時間後までの胆汁中に投与量の約 9%、糞中には約 10~17%排泄された。以上より、BDCラット及びイヌの糞中に排泄された放射能の大部分は消化管分泌によるものと考えられた。

##### 3) 乳汁移行

分娩 10 日の授乳ラットに<sup>14</sup>C標識した本薬 10mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 2 時間後に最高値 (1.946µg eq./mL) を示し、血漿中放射能 (0.535µg eq./mL) よりも高く、投与 24 時間後には 0.081µg eq./mLとなった。

#### <審査の概要>

ラットでは静脈内投与と経口投与とで本薬の尿糞中への排泄率が異なるのに対して、イヌでは静脈内投与と経口投与で尿糞中への排泄率が同程度であったことから、機構は、本薬の主な排泄経路について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 10mg/kgを経口投与したときの投与 24 時間後までの放射能は糞中に雄で約 52%、雌で約 44%排泄されたことから、ラットでの放射能の主排泄経路は糞であると考えられた。しかしながら、雄ラットに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 2mg/kgを静脈内投与、1mg/kgを皮下投与したときの投与 24 時間後までの放射能の尿中排泄率はそれぞれ約 70 及び 63%であったことから、ラットの体内に吸収された放射能は主に尿中を介して排泄されると考えられた。一方、イヌに<sup>14</sup>Cで標識した本薬 0.75mg/kgを経口、静脈内及び皮下投与したときの投与 24 時間後までの



放射能は尿中に約 50～58%、糞中には約 6～16%排泄された。経口投与時のラットにおけるBAは雄で 38.7%、雌で 38.2%、イヌでは雄で 74.8%、雌で 61.9%であったことから、ラットに静脈内投与又は経口投与したときの主排泄経路の違いはイヌと比べてラットでBAが低いことによると考えられ、ラット、イヌのいずれでも本薬の主排泄経路は尿であると考えられた。

機構は、以上の回答を了承した。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1、～2/ref）

##### 1) ラット単回経口投与試験

雄ラット(n=5)に本薬 90、170 及び 340mg/kg を、雌雄ラット(n=5)に溶媒(0.5%HPMC懸濁液)、750 及び 1,000mg/kg を単回経口投与した。溶媒対照群については試験 3 日目、750 及び 1,000mg/kg 群については試験 3 及び 15 日目、その他の投与群(90、170、340mg/kg)については試験 2 日目に剖検した。死亡例は、1,000mg/kg 群の 5 例(雄 2 雌 3)で、3 例(雄 1 雌 2)は投与 10.5 時間後までに切迫屠殺され、2 例(雄 1 雌 1)は投与翌日に死亡したが死因は不明であった。概略の致死量は 1,000mg/kg と判断された。

一般状態としては、750mg/kg 群以上において鎮静、啼鳴及び緊張、1,000mg/kg 群において、低位姿勢、協調運動性の欠如、攻撃性等が認められた。340mg/kg 群以上において、精巣及び精巣上体重量の高値が認められ、病理組織学的に精巣精細管拡張、精巣上体での管腔の拡張及び精子減少等が観察された。

##### 2) イヌ漸増経口投与試験

雌雄イヌ(n=1)に、本薬 1.5mg/kg/日(2日間)、3mg/kg/日(2日間)、6mg/kg/日(2日間)を経口投与したところ、6mg/kg/日投与後に一般状態の悪化がみられたため、投与 7 日より 4mg/kg/日に減量して投与した(用量増減群)。更に、耐量を確認するため、雌雄イヌ(n=1)に本薬 1mg/kg/日(3日間)、3mg/kg/日(4日間)及び 5mg/kg/日(7日間)の順(用量漸増群)で経口投与した。

いずれの投与量においても、本薬の薬理作用に起因すると考えられる散瞳、咆哮、興奮、不安行動や四肢硬直等が認められ、これらの発現頻度及び程度は用量依存的に増加した。用量増減群においては、4mg/kg/日に減量した後も、雄 1 例で 3mg/kg/日投与時より発現した四肢硬直による歩行障害を含め、つま先歩行、低位姿勢等がみられたことから、投与 11 日(4mg/kg/日投与期間)に切迫屠殺した。この死亡例は 6mg/kg/日の投与によると考えられることから、概略の致死量は 6mg/kg/日と判断された。

体重はいずれの漸増投与群も最初の 1 週間で軽度な減少がみられた。また、脈拍数の増加が、用量増減群及び用量漸増群ともに少なくとも投与後 5 時間まで認められた。血液学的検査では、赤血球系パラメータの減少や白血球数増加が、4 又は 5mg/kg/日で認められた。

#### (2) 反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.2～5）

## 1) ラット1ヵ月間経口投与毒性試験

雌雄ラットに、本薬 10、40 (n=12)、170 及び 340mg/kg/日 (n=22) を 42~44 日間経口投与し、対照群、170 及び 340 mg/kg/日群には投与後 27~28 日間の休薬期間を設け、回復性を検討した (n=8~10)。

一般状態として、流涎が 170mg/kg/日以上群でみられ、攻撃性が対照群(雄1例)、40 及び 340 mg/kg/日群(雄各4例)で散発的に認められた。これらの変化は、本薬の薬理作用に基づくと考えられ、一過性あるいは散発的であったことから毒性と判断しなかった。血液及び血液生化学的検査では、170mg/kg/日群以上で赤血球数の低値及び網状赤血球数の高値が認められた。また、総蛋白、アルブミン(雌)及び総コレステロールの低値並びにフィブリノゲン及びグルコースの高値を伴うアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、AST)(雄)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、ALT)(雌)及びアルカリホスファターゼ(以下、ALP)(雌)の軽度な高値等、肝機能への影響を示唆する所見が認められた。雌の 340mg/kg/日群で肝臓重量の高値が認められたが、いずれの投与群においても組織学的変化は認められなかった。更に、340mg/kg/日群で摂水量及び尿量の高値、血清中電解質の変動、腎臓重量の高値(雌)等が認められ、腎機能に対する軽度な影響も示唆されたが、組織学的変化を伴うものではなかった。上記の臨床検査値変動は、いずれも休薬により消失又は軽減した。340mg/kg/日群では、精巣及び精巣上に萎縮性的変化が認められたが、休薬により回復性が認められた。

以上の結果より、無毒性量は雌雄ともに 40 mg/kg/日と推定された。

## 2) ラット6ヵ月間経口投与毒性試験

雌雄ラット(n=20)に、本薬 10、60 及び 340mg/kg/日を 27~29 週間経口投与した。また、復帰突然変異試験で実施されたニトロソ化試験において、遺伝毒性を有するニトロソ誘導体の生成が示唆されたため、対照群及び 340mg/kg/日群の飼料中に 0.1%亜硝酸ナトリウムを添加した群(n=20)を追加し、更に、亜硝酸ナトリウム添加群及び非添加群は、5 週間の休薬期間を設け、回復性を検討した(n=12)。

死亡及び切迫屠殺例は対照群を含む全群でみられ、投与 70~110 日に多くの死亡が認められたが、60mg/kg/日以下の群での死因のほとんどは誤投与及び腫瘍(対照群)によるものであった。340mg/kg/日群では亜硝酸ナトリウム添加、非添加にかかわらず高い死亡率を示した。一般状態として、60mg/kg/日以上群で、本薬の薬理作用に基づくと考えられる流涎が雌雄に観察され、主に雄で攻撃性、動物取扱い時の啼鳴、緊張及びもがきなどの攻撃的行動の発現頻度増加が認められた。また、体重の低値(雄)、摂餌量及び摂水量(雌)の高値が 340mg/kg/日群で認められた。

血液学的検査では、340mg/kg/日群でヘモグロビン量及びヘマトクリットの高値が認められたが、亜硝酸ナトリウム添加群ではその曝露の影響と考えられる網状赤血球数及びメトヘモグロビンの高値に加え、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリットの低値が認められた。血液生化学的検査では、血中総コレステロール及びグルコースの低値、ナトリウム及びカリウムの高値が 60mg/kg/日以上群で、また、トリグリセリド及びカルシウムの低値が 340mg/kg/日群で認められ、亜硝酸ナトリウム添加群では、これら変化に加えてアルブミン及び総蛋白の低値並びに血中尿素窒素(BUN)の

高値が認められた。更に、雌の 60mg/kg/日以上群では ALP の高値が観察され、尿検査では、340mg/kg/日群で尿量、ナトリウム及びカリウムの高値が認められ、肝臓及び腎臓の機能に対する影響が示唆されたが、重量や組織学的に変化は認められなかった。これらの臨床検査値の変動はいずれも軽度で休薬により回復又は軽減している。

病理組織学的検査では、340mg/kg/日群で精巣（精細管萎縮・拡張）、精巣上体（萎縮）、卵巣（萎縮、嚢胞性卵胞／黄体増加）、膣（発情休止期像増加）及び顎下腺（導管萎縮）に変化がみられた。卵巣及び顎下腺導管の萎縮については休薬により回復したが、その他の変化については、明らかな回復性はみられなかった。

以上の結果より、無毒性量は雌雄ともに 10mg/kg/日と判断された。

### 3) イヌ 1 ヶ月間経口投与毒性試験

雌雄イヌ (n=3) に、本薬 1、2.25 及び 5mg/kg/日を 44～46 日間経口投与した。なお、2.25mg/kg/日群の投与 1～3 日は 1 mg/kg/日を投与し、5mg/kg/日群では投与 1～3 日は 1mg/kg/日、投与 4～7 日は 2.25mg/kg/日を投与した。更に、対照群と 5mg/kg/日群には雌雄各 2 例を追加し、投与後 14 日間の休薬期間を設け、回復性を検討した。

本薬群では本薬の薬理作用に基づく変化と考えられる散瞳、咆哮、不安定歩行（後肢硬直）、角膜斑点、興奮、攻撃行動、鎮静等が認められた。また、眼科学的検査では、すべての投薬群で対光反射の軽度な反応性低下が投与後 6 時間のみにみられ、組織学的変化として、2.25 mg/kg/日群の雄 1 例で片側性の角膜炎が認められた。しかし、これらの変化は、一過性あるいは投与期間中に軽減又は消失しており、毒性学的意義はないと判断されている。血液生化学的検査では総蛋白、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、総コレステロールの変化が主に 5mg/kg/日群にみられたが、いずれも軽度で病理組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的には意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査で、精巣に精子うっ滞が 1 及び 5mg/kg/日群（それぞれ 1 及び 2 例）に認められたが、軽微で 1 本の精細管のみにみられた変化であり、ビーグル犬では時折観察される変化であることから、本薬に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに 5mg/kg/日と判断された。

### 4) イヌ 12 ヶ月間経口投与毒性試験

雌雄イヌ (n=4) に本薬 1、2.25 及び 5 mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与し、2.25 及び 5mg/kg/日群は、上記 3) と同様に漸増投与とした。更に、対照群及び 5mg/kg/日群には雌雄各 2 例を追加し、投与後 44 日間の休薬期間を設け、回復性を検討した。

本薬群ではいずれも本薬の薬理作用と考えられる散瞳、耳介・歯肉紅潮、角膜斑点、咆哮及び後肢硬直等が観察された。一過性の角膜斑点は、眼科学的検査異常及び角膜の組織学的変化を伴わなかった。ほとんどの一般状態が、投与期間中に軽減あるいは消失したことから、毒性とは判断されなかった。5mg/kg/日群の雄 2 例は、繰り返し発現する痙攣及び痙攣に伴う全身状態の悪化のため、投与 270 日及び 290 日にそれぞれ切迫屠殺された。

以上の結果から、無毒性量は雄で 2.25mg/kg/日、雌で 5mg/kg/日と判断された。

## (3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1.1～3、4.2.3.3.2.1～2）

*In vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いる小核試験が実施されているが、いずれの試験でも本薬自体の遺伝毒性は認められなかった。しかし、ナラトリプタン塩酸塩がニトロソ化により遺伝毒性を有する化合物を生成するか否かを検討するためニトロソ化試験を行った結果、1mM 以上の亜硝酸塩が存在する酸性条件下で遺伝毒性を有する N-ニトロソ誘導体を生成することが示唆された。

#### (4) がん原性試験

マウス及びラット用いた 104 週間経口投与がん原性試験が実施された。また、ラットに 0.1%亜硝酸ナトリウム含有飼料を与えるとともに本薬を 104 週間経口投与して、N-ニトロソ化に関連する影響が検討された。

##### 1) マウス 104 週間強制経口投与試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄マウス(各本薬群:雌雄 60 例、対照群:雌雄 120 例)に本薬 20、65 及び 200mg/kg/日を 104 週間経口投与した。

一般状態として、雌の 65mg/kg/日以上以上の群で、前肢及び鼻口部の脱毛例の増加が試験後期に認められた。また、雄の 200mg/kg/日群(投与 0~32 週、対照群の 81%)及び雌の 65mg/kg/日群以上(投与 0~104 週、それぞれ対照群の 84 及び 68%)で体重増加抑制が認められたが、摂餌量は雄の 200mg/kg/日群と雌の全投与群で増加していた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変としては雌の 65mg/kg/日以上以上の群で前胃上皮の過形成及び角化亢進と、これらの変化に関連した前胃粘膜下の炎症が認められ、軽度の刺激性が推察された。また、皮膚真皮浅層に炎症性細胞浸潤が認められ、一般状態でみられた脱毛との関連性が示唆された。更に、副腎の皮髄境界部においてセロイド沈着細胞の増加が雌の 200mg/kg/日群で認められた。腫瘍性病変として、下垂体腺腫は、雌の対照群が 3.3%であったのに対し、65 mg/kg/日群では 20%と増加したが、200mg/kg/日群では 1.7%と用量相関性は認められなかった。また、ハーダー腺腺腫は対照群(雄 5.0%、雌 3.3%)と比較して雄の 65 mg/kg/日以上以上の群(それぞれ 13.3%及び 10.0%)、雌の 200 mg/kg/日群(8.3%)で増加が認められたものの、背景値の発現率(最高 12.2%)に比べて雄の 65 mg/kg/日群のみがわずかに上回ったにすぎず、用量相関性も認められなかった。

##### 2) ラット 104 週間強制経口投与試験 (添付資料 4.2.3.4.1.5)

雌雄ラット(各本薬群:雌雄 55 例、対照群:雌雄 110 例)に本薬 5、20 及び 90mg/kg/日を 104 週間経口投与した。なお、投与 52 及び 104 週時に、<sup>14</sup>Cで標識した本薬 5、20 又は 90mg/kg/日(n=4)を経口投与し、投与 0、5、15 及び 30 分後に雌雄各 1 例ずつ屠殺して、胃内容物の N-ニトロソ誘導体を測定した。

一般状態では、20mg/kg/日以上以上の群で流涎が、90mg/kg/日群では脱毛が認められた。病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として雌雄の 90mg/kg/日群に甲状腺の濾胞細胞色素沈着及び嚢胞状濾胞過形成の増加が認められ、雄で慢性濾胞肥大・過形成の増加が認められた。腫瘍性病変としては、90mg/kg/日群の雄で濾胞腺腫(対照群 10.9%、90mg/kg/日群 27.2%、以下同様)及び C 細胞腺腫(7.3%、18.2%)の発現頻度が、90mg/kg/日群の雌で C 細胞腺腫(8.2%、20.0%)の発現頻度が増加した。しかしながら、C 細

胞腺腫の発現率は、同系統ラットにおける C 細胞腺腫の自然発生背景値 (0~27%) の範囲内であり、雌では用量相関的でなかったこと、C 細胞過形成の発現頻度は対照群と同程度か低かったことから、C 細胞の増殖性変化は、本薬に関連した所見ではないと考えられた。なお、いずれの投薬群からも胃内に N-ニトロソ誘導体は検出されなかった。

### 3) ラット亜硝酸塩添加がん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.6)

雌雄ラット (各本薬群: 雌雄 55 例、対照群: 雌雄 110 例) に 0.1%亜硝酸ナトリウムを混餌投与するとともに、本薬 5、20 及び 90mg/kg/日を 104 週間経口投与し、胃内容物の N-ニトロソ誘導体を測定した。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として雌雄の 90mg/kg/日群で甲状腺のび慢性濾胞肥大・過形成及び濾胞細胞色素沈着、雌で嚢胞状濾胞過形成の増加が認められ、腫瘍性病変として雄の 90mg/kg/日群で濾胞腺腫の増加が認められた。雌の 90mg/kg/日群では、胸腺の良性リンパ球性胸腺腫の増加がみられたが、雌のみであり、更に前がん病変と考えられるリンパ球過形成の増殖性変化も認めず、同時期に実施したラットがん原性試験 (上記 2) 参照) においては胸腺の腫瘍性病変の増加が認められなかったことから、本薬投与に関連した可能性は低いと考えられた。また、卵巣管状間質腺腫の増加が有意であったが、90mg/kg/日群の発現例数は 3 例と少数であり、他の動物で前癌病変などは認められなかった。

約 1/3 のラットの胃内容物より N-ニトロソ誘導体が検出されたが、本薬投与量の 1% 未満と微量であった。5、20 及び 90mg/kg/日群の胃内 N-ニトロソ誘導体濃度はそれぞれ約 2、5 及び 15µg/mL であり、胃壁がニトロソ誘導体により曝露されたことが証明された。これらの試験条件下で N-ニトロソ誘導体に直接曝露される胃腸管に加え、肝臓における発がん性を示す所見も認められなかった。また、甲状腺の濾胞腺腫等の発現頻度も亜硝酸塩添加群と非添加群で差異は認められず、N-ニトロソ誘導体生成に関連した腫瘍の増加発現はないと考えられた。

## (5) 生殖発生毒性試験

### 1) 受胎能、胚・胎児発生、出生後の発生及び母体の機能に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1.1)

ラット反復経口投与用量設定試験 (CTD2.6.7.6.1 参照) において、340mg/kg/日群以上では精巣に影響がみられ、より高用量では体重減少及び死亡が認められたことから、本薬 10、60、170 及び 340mg/kg/日を雌雄ラットの交配前 (雄: 交配開始 72 日前、雌: 交配開始 23 日前) から交配期間を経て、剖検前まで経口投与した。雌については、交尾成立した雌の各群半数例について、妊娠 20 日 (妊娠 1 日 = 交尾成立日) まで投与を継続し、妊娠 21 日に帝王切開した。残りの各群半数例の交尾成立雌については自然分娩させ、分娩 22 日 (分娩 1 日 = 出産日) まで投与を継続した。なお、帝王切開群において着床前死亡率が高値であったことから、帝王切開群と交配させた雄を投与 114 日より無処置雌と追加交配させ、妊娠雌を妊娠 13 日に帝王切開した。

雄親動物では 60mg/kg/日群以上で死亡がみられたが、そのほとんどは誤投与によるものであり、本薬に関連すると考えられる死亡は認められなかった。170mg/kg/日以上

の群で四肢紅潮及び部分閉眼が認められた。340mg/kg/日群では体重増加抑制がみられ、精巣上体重量の低値、精巣及び精巣上体の小型化及び軟化、精巣及び精巣上体の萎縮性変化（萎縮、精子減少又は肉芽腫形成）、並びに前立腺重量の低値が認められた。精巣及び精巣上体の同様の所見が60mg/kg/日群の1例にも観察されたが、1例のみであり、170mg/kg/日群には観察されなかったことから、本薬に関連したものではないと考えられた。

雌親動物では60mg/kg/日以上群で体重増加抑制及び摂餌量の低値がみられ、170mg/kg/日群以上で正常性周期動物数の減少がみられたが、交尾率、交尾所要日数及び受胎率に影響が認められなかったことから、性周期の異常は雌の交尾及び受胎能に影響を及ぼさないと判断された。

帝王切開群では、60mg/kg/日以上群で着床前死亡率の高値がみられ、340mg/kg/日群では着床後死亡率の高値並びに着床数及び生存胎児数の低値が認められた。60mg/kg/日群においても着床後死亡率が高値であったが、170mg/kg/日群に同様の変化が認められなかったことから、本薬投与に関連した変化ではないと考えられた。本薬が投与された雄と無処置群の雌との追加交配でも、340mg/kg/日群で着床前死亡率が高値傾向を示したが、妊娠雌8例中2例が高値（それぞれ86.7及び93.3%）を示したためであり、同群の他の動物の着床前死亡率は0～18.8%と対照群の値（0～42.1%）の範囲内であった。また、高い着床前死亡率を示した雌と交尾した雄の精巣及び精巣上体に組織学的異常は観察されず、投与雌と交配させた際にも着床前死亡率はそれぞれ95.8及び93.8%と高値であったことから、この雄の遺伝的素因が関連している可能性が示唆されたものの、高用量の本薬は精巣及び精巣上体に影響を及ぼすことから、本薬との関連性を否定できないと考えられた。胎児では、60mg/kg/日群以上で体重の低値傾向及び骨化遅延を示す所見（頭骨、鼻骨、胸骨分節等の未骨化、不完全骨化又は不均一骨化）が認められた。また、340mg/kg/日群で体重の低い胎児に軽度の脳室拡張がみられた。以上の所見は、いずれも母体毒性に起因する胎児の発育遅延に関連したものと考えられた。

自然分娩群では、340mg/kg/日群で出産率が低値であった。離乳前の出生児では、170mg/kg/日群以上で出生率が低値で、340mg/kg/日群で出生児の生存性及び雌出生児の生後8日までの体重が低値であった。離乳以降の出生児の発育、行動機能、記憶・学習能、生殖能及びF<sub>2</sub>出生児に対する影響は170mg/kg/日まで認められなかった。

以上の結果から、雌雄親動物の一般毒性学的無毒性量は、雄では170mg/kg/日、雌では10mg/kg/日と判断された。雌雄親動物の生殖能及び次世代の発生に関する無毒性量はいずれも10mg/kg/日と判断された。

## 2) 雌受胎能及び胚発生に関する試験（添付資料4.2.3.5.1.2）

上記1)において、雌雄及び雄のみへの投与により340mg/kg/日群の着床前死亡率が高値であったことから、雌のみへの投与による着床前死亡率への影響を検討した。

交配開始22日以上前から妊娠12日まで雌ラット（n=12）に本薬10、30、60、170及び340mg/kg/日を経口投与し、妊娠13日に帝王切開を行った。340mg/kg/日まで受胎率に影響はみられず、着床前及び着床後死亡率の高値も認められなかった。したがって、雌への投与が着床前死亡率の高値の原因ではないと考えられた。

### 3) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

妊娠ラット（n=23～24）の妊娠 7～16 日に本薬 10、60 及び 340mg/kg/日を経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。

母動物では、340mg/kg/日群で体重増加量の低値が、60mg/kg/日以上で摂餌量の低値が認められ、胎児では、340mg/kg/日群で着床後死亡率の高値が認められた。340 mg/kg/日群で、母体毒性に関連すると考えられる骨化遅延を示す所見（頭骨、鼻骨、舌骨、胸骨分節などの未骨化、不完全骨化又は不均一骨化）がみられた。催奇形作用は認められなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 10mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 340mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 60mg/kg/日と判断された。

### 4) ウサギの胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.3）

妊娠ウサギ（n=15～18）の妊娠 8～20 日に本薬 1、5 及び 30mg/kg/日を経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。

母動物では、30mg/kg/日群で排便回数の減少と投与初期の体重減少が、5 mg/kg/日以上で摂餌量の低値が認められた。胎児では、本薬群の雄で体重低値が、雌で低値傾向がみられたが、本薬群の同腹児数は対照群に比し用量に関係なく高値となっており、胎児体重は同腹児数の影響を受けることを踏まえると、同腹児数の高値が体重低値の原因と考えられた。5mg/kg/日群以上で明確な用量相関性のない骨化遅延を示す所見（胸骨分節、指・趾骨の未骨化又は不完全骨化）が認められたが、母体毒性に関連した二次的な影響と考えられた。

以上の結果から、親動物の一般毒性学的無毒性量は 1mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 30mg/kg/日と推定され、次世代の発生に関する無毒性量は 1mg/kg/日と推定された。

### 5) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

妊娠ラット（n=15）の妊娠 17 日～分娩 22 日に本薬 10、60 及び 340 mg/kg/日を経口投与した。

母動物では、340mg/kg/日群で一般状態として立毛、流涎、投与期間中（妊娠及び授乳期）の体重増加量及び摂餌量の低値がみられた。出生児では、離乳前に 60mg/kg/日群で振戦及び切歯萌出の遅延がみられ、340mg/kg/日群では更に削瘦、体重の低値、眼瞼開裂の遅延、4 日生存率及び離乳率の低値も認められた。出生児に対する影響は離乳後に認められなかったことから、これらの変化は本薬の乳汁移行によるものと考えられた。

以上の結果から、親動物の一般毒性学的無毒性量は 60mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 340mg/kg/日、次世代の発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

## (6) 局所刺激性試験

本薬は経口剤であり、局所刺激性試験の成績は不要と判断し、実施されなかった。

## (7) 抗原性試験（添付資料 4.2.3.7.1.2）

本薬の抗原性について、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（以下、ASA）反応試験及び受動的皮膚アナフィラキシー（以下、PCA）反応試験により検討された結果、ASA 反応試験、PCA 反応試験ともに陰性であり、抗原性は認められなかった。

#### (8) 不純物の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.6.1～2）

安全性の確認が必要となる閾値を超えて設定されている原薬の類縁物質 (>0.15%) は、GR216693 (≤0.3%)、GR187174 (≤0.2%)、GR74289 (≤0.2%)、GR221844 (≤0.2%)、GR212665 (≤0.2%) 及び GR196557 (≤0.2%) の 6 種類である。ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験における無毒性量 (10mg/kg/日) 投与時の各類縁物質投与量は、推定最大曝露量 (MHE 値) と比較して 25 倍以上であり、イヌ 12 ヶ月間経口投与毒性試験 (2.25 mg/kg/日) では 5 倍以上であった。遺伝毒性については、GR187174 以外の類縁物質を含有するバッチで実施したマウス小核試験の陰性用量 (1,000mg/kg) における各類縁物質量は MHE 量の 5,000 倍以上であった。また、規格値を超える GR74289 及び GR212665 を含むバッチ (本薬) で実施した細菌を用いる復帰突然変異試験では、最高処理濃度の 5,000 µg/plate まで陰性であり、GR216693 及び GR187174 を添加したバッチで実施した細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験においても陰性であった。

以上のように、いずれの類縁物質 (不純物) の安全性も問題ないと判断された。

#### <審査の概要>

機構は、循環器系に及ぼす影響に関し、類薬との比較やヒトで発現する可能性及び毒性的意義について、申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。イヌ (経口投与) における頻脈 (心拍数増加) は、コハク酸スマトリプタン (以下、スマトリプタン) の 10mg/kg/日以上 (グラクソ・スミスクライン株式会社、スマトリプタン申請資料概要 93-123、平成 13 年 6 月承認)、臭化水素酸エレクトリプタン (以下、エレクトリプタン) の 1.25 mg/kg/日以上 (ファイザー製薬株式会社、エレクトリプタン申請資料概要 165-236、平成 14 年 4 月承認) 及び安息香酸リザトリプタン (以下、リザトリプタン) の 5 mg/kg/日 (杏林製薬株式会社、リザトリプタン申請資料概要 173-246、平成 15 年 7 月承認) で報告されている。エレクトリプタン (T 波の極性逆転) を除き、心電図波形に異常はなく、いずれのトリプタン系薬剤においても心臓の器質的変化は認められていない。エレクトリプタンでみられた T 波の極性逆転については過量投与による一時的な薬理作用の顕性化によるもので、ヒトへの影響はないと結論付けられており、本薬における評価と同様に、いずれの類薬も頻脈 (心拍数増加) を毒性所見と判断していない。

本薬の臨床試験では、片頭痛患者を対象としたブリッジング試験 (D3801008) において有害事象として軽度な動悸が 1mg で 2 件、2.5mg で 1 件報告されているが、脈拍数に投与前後で大きな変化はなく、心電図にも異常は認められていない ((ii) <提出された資料の概略> (1) 6 参照))。また、海外試験 7 試験 (長期投与試験除く) の集計による有害事象 (3%以上) に、動悸 (心臓障害) が含まれているが、10mg 群においても 2%の発現率であり、長期投与試験の有害事象 (3%以上) では心臓障害に属する有害事象の発現は認めら



れていない。

以上より、イヌにみられた頻脈は、毒性学的に意義のある所見と判断されておらず、国内外の臨床試験成績より、頻脈がヒトに発現する可能性は低いと考える。

機構は、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で、胎児への影響を、母体毒性に起因する二次的な影響とする理由を申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。今回の対照群の骨化遅延（17.7%）の出現頻度は背景データ（31.9%）と比べ低値であったため、背景データと同程度であった本薬群の出現頻度（29.7～36.6%）に差が見られたと考えられる、薬物投与群での出現頻度に用量依存性は認められず、また、交配前から妊娠末期まで投与した試験では同様の変化は認められていない。Seg III試験においても出生児、成長後の頭部に異常は見られた動物がなかったことから頭部の骨化遅延は偶発的な変化である可能性が高い。

機構は、他のトリプタン系薬剤と同様に本薬でも催奇形性は認められていないこと、ヒトにおいても胎児の骨化に関連する異常が報告されていないこと等から、回答を了承し、概要にその旨記載することを指示した。

以上のように、中枢神経系、循環器系、角膜及び生殖器に対する影響が認められたが、毒性試験でみられた本薬の主たる作用は、本薬の薬理作用に起因するものと考えられた。より長期の反復投与毒性試験における無毒性量は、ラットで 10mg/kg/日、イヌでは雄 2.25mg/kg/日、雌 5mg/kg/日とされ、イヌにおける無毒性量での $C_{max}$ は、ヒトに予定 1 日最大臨床用量 5mg を単回投与したときの $C_{max}$ の約 53～130 倍、AUCでは約 19～41 倍の安全域が確保されている。

本薬は遺伝毒性を有していないことから、ラットがん原性試験でみられた甲状腺濾胞の増殖性変化は、甲状腺に対する直接的あるいは甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン・甲状腺刺激ホルモンを介した作用（甲状腺ホルモン産生の促進あるいは抑制）、肝臓に対する作用（血中甲状腺ホルモンの代謝及び排泄の促進）等により発現した可能性が考えられる。ラット反復投与毒性試験に関連する変化は認められていないことから、甲状腺濾胞の増殖性変化は高用量を長期投与した条件で認められたが、ヒトで発現する可能性は低いと考えられる。しかしながら、本薬は次世代に対する影響がみられたこと、胎児及び乳汁移行性が認められることから、機構は、妊婦への投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すべきで、原則授乳婦への投与は避けるべきと考える。

機構は、ラット 6 ヶ月経口投与毒性試験及びラットがん原性試験において、胃腸管及び肝臓で発がん性を示す所見は認められていないものの、亜硝酸ナトリウム添加飼料を与えたラットに本薬を投与した時、胃内で N-ニトロソ誘導体が確認されていることから、国内外の臨床試験及び海外の市販後成績等を踏まえ、本薬によるヒトでの発がんの可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）の有害事象は、国内臨床試験では認められず、海外臨床試験では、用量依存的に増加することはなく、また、その発現割合も 1%未満であり、本薬との因果関係が否定されていることから、ヒトでの発がんの可能性は低いものと考えられる。また、1997 年 3 月

10日～2007年2月28日までに全世界から収集した、医学的判断がなされていない消費者からの報告を含む自発報告及び市販後臨床試験から収集された有害事象のうち、良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）に該当する事象は1例（脳新生物）のみの報告であり、本薬と発がんの関連性を明確にすることは困難であった。したがって、最新の企業中核安全性情報において、発がん及びその可能性に関する記載はない。

機構は、以上の回答を了承した。亜硝酸ナトリウムとの併用長期投与でN-ニトロソ誘導体が生成されたが、それに起因したと思われる腫瘍の発生や増加は確認できなかったが、生成するニトロソ誘導体の量（2～15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は高用量（5、20及び90 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ ）であり常用量でヒトが発がんする可能性は低いと考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

###### <提出された資料の概略>

##### (1) 製剤間での生物学的同等性

国内臨床試験として、日本人健康成人を対象とした第I相試験（548-01及び548-02試験）が実施され、白色円形の1、2.5、5、7.5及び10 $\text{mg}$ 錠が使用された。その後国内で実施された臨床薬理試験及びブリッジング試験では、緑色D形の1 $\text{mg}$ 錠及び市販予定製剤である緑色D形2.5 $\text{mg}$ 錠が使用された。なお、1 $\text{mg}$ 錠は白色D形錠を市販予定しており、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成12年2月14日医薬審発第64号、平成13年5月31日医薬審発786号により一部改正）」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて（平成9年12月22日医薬審発487号、平成13年5月31日医薬審発786号より一部改正）」を参考に、白色D形1 $\text{mg}$ 錠及び緑色D形2.5 $\text{mg}$ 錠のヒトにおける生物学的同等性試験（D3801011試験）が実施された。

##### 1) 白色D形1 $\text{mg}$ 錠と緑色D形2.5 $\text{mg}$ 錠の生物学的同等性(5.3.1.2.1: 試験番号D3801011 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

日本人健康成人男性24例を対象に、非盲検、2期クロスオーバー法で緑色D形2.5 $\text{mg}$ 錠（以下、2.5 $\text{mg}$ 錠）2錠と白色D形1 $\text{mg}$ 錠（以下、1 $\text{mg}$ 錠）5錠を単回経口投与した時の生物学的同等性が検討された。

2.5 $\text{mg}$ 錠及び1 $\text{mg}$ 錠における本薬の $C_{\text{max}}$ はそれぞれ $13.09 \pm 3.51$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び $12.52 \pm 3.94 \text{ng}/\text{mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ はそれぞれ $122.23 \pm 30.28$ 及び $121.75 \pm 31.74 \text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、 $C_{\text{max}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ の平均値の比の90%信頼区間は、それぞれ[0.871, 1.029]及び[0.940, 1.047]であり、生物学的に同等と判定された。なお、1 $\text{mg}$ 錠の $t_{\text{max}}$ （3.96時間）は、2.5 $\text{mg}$ 錠（3.35時間）に比べてやや遅延した。

##### (2) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

###### 1) 血漿蛋白結合

ヒトの血漿に $^{14}\text{C}$ で標識した本薬（50～1,000 $\text{ng}/\text{mL}$ ）を添加したときの*in vitro*血漿蛋白結合率は、29.0%と低く、本薬は主に非結合型で存在することが示された。

## 2) 血球移行

ヒトの血液に<sup>14</sup>Cで標識した本薬(50~1,000ng/mL)を添加したときの血球移行率は、52%であった。また、放射能の血球結合は可逆的であった。

## 3) 代謝に関与する CYP 分子種

ヒト肝S9画分により<sup>14</sup>Cで標識した本薬(最終濃度 2.5μM)はほとんど代謝されず、わずかにピペリジノン体(約 0.8%)に代謝された。ピペリジノン体への代謝は、CYP1A2、2C9、2D6、2E1 及び 3A4/5 の阻害剤により 17~51%阻害された。また、ヒト肝ミクロソームでのピペリジノン体への生成量とCYP分子種(CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5)との間には相関がみられなかった。

以上より、本薬はヒト肝臓でわずかしこ代謝されないが、代謝には多くの種類のCYP分子種が関与することが示された。

## 4) CYP 分子種に対する影響

本薬は、男性の肝ミクロソームにおけるCYP2D6活性を 250μMの濃度で 35%、女性の肝ミクロソームにおけるCYP2D6活性を 0.25~250μMで 8~36%阻害し、男女ミクロソームにおけるCYP3A4/5活性を 2,500μMで 59~70%阻害した。一方、CYP2C19活性は 2.5μMまで、CYP1A1、1A2、2A6、2C9 及び 2E1 活性は 250μMまで阻害しなかった。なお、本薬 2.5 及び 250μMは、日本人健康成人男性に 5 mgを単回経口投与したときの本薬のC<sub>max</sub>のそれぞれ約 52 及び 5,200 倍であることから、本薬が臨床で主なヒトCYP分子種の代謝を阻害する可能性は低いと考えられた。

## 5) モノアミンオキシダーゼ (MAO) に対する影響

本薬は、ヒト肝ミクロソームでの MAO-A 及び MAO-B の代謝活性に 250μM まで影響せず、MAO で代謝される薬剤と併用投与した際に薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

## 6) *In vitro* N-ニトロソ化の検討

NAP test 条件 (10mM 本薬、40mM 亜硝酸ナトリウム、pH2.8) 下及びヒト胃液を想定した条件 (0.5mM 本薬、0.3mM 亜硝酸ナトリウム、pH2.8) 下での本薬の N-ニトロソ化を検討した。N-ニトロソ誘導体への変換率は、NAP test 条件下で最大 62.1%、ヒト胃液を想定した生理条件下で最大 12.9%であった。

## (3) 健康成人における薬物動態

### 1) 単回投与試験

#### ① 日本人健康成人男性単回投与試験(5.3.3.1.1:試験番号 548-01<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 16 例 (A群及びB群:各群実薬 6 例、プラセボ 2 例) を対象に、A群にはプラセボ又は本薬 1 及び 5mg (白色円形錠) を、B群にはプラセボ又は本薬 2.5、7.5 及び 10mg (白色円形錠) を低用量から順に単回経口投与するプラセボ対照単盲検試験が実施された。本薬 1、2.5、5、7.5 及び 10mgのC<sub>max</sub>は、それぞれ 3.32±0.48 (平均値±標準偏差、以下同様)、7.87±1.45、16.17±4.50、21.57±3.19 及び 31.85±10.53ng/mL、AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ 30.5±14.2、71.4±14.6、147.9±26.4、202.9±30.0 及び 290.9±51.6ng・hr/mLであり、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は用量に比例して増

加した。また、最高血漿中濃度到達時間（以下、 $t_{max}$ ）の平均値は 1.6～3.2 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は 5.0～8.0 時間、経口投与時のCL（以下、CL/F）の平均値は 34.6～37.9L/hr であり、いずれも用量間で有意差は認められなかった。

（注：本試験は空腹時投与で実施されたが、5mgについては食後投与も行ったが空腹時投与に比べて $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の低下が認められたが、その他に大きな差がみとめられなかったため、空腹時投与のデータのみで整理した。）

② 日本人健康成人女性単回投与試験（5.3.3.1.3：試験番号 D3801006<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人女性 22 例を対象に、プラセボ（4 例）及び本薬（緑色D形錠）1、2.5 及び 5mg（各 6 例）を絶食下で単回経口投与するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。本薬の $C_{max}$ はそれぞれ  $2.09 \pm 0.48$ （平均値±標準偏差、以下同様）、 $7.79 \pm 2.23$  及び  $14.64 \pm 4.42$ ng/mL、 $AUC_{0-t}$ はそれぞれ  $19.66 \pm 2.78$ 、 $64.47 \pm 10.52$  及び  $135.55 \pm 38.62$ ng·hr/mLであり、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ は、いずれも用量に比例して増加した。また、 $t_{max}$ の平均値は 2.25～2.84 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は 4.43～5.33 時間、CL/Fの平均値は 37.34～51.82L/hrであった。

③ 外国人健康成人女性単回投与試験（5.3.3.1.4：試験番号 GCP/■■/070<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人健康成人女性 23 例を対象に、本薬 2.5、5、7.5 及び 10mg（白色円形錠）を空腹時に単回経口投与する非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。本薬の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び投与後 24 時間までの尿中排泄量（以下、 $Ae_{24}$ ）は用量に比例して変化した。また、 $t_{max}$ の平均値は 2.26～2.69 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は 5.11～5.55 時間、腎クリアランス（以下、 $CL_r$ ）は 182.6～194.6mL/minであった。

④  $^{14}C$ 標識体投与時の体内動態試験（5.3.3.1.6：試験番号GCP/■■/007<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人健康成人男性 2 例を対象に、 $^{14}C$ 標識した本薬 10mgを単回経口投与した時、血漿中総放射能の $AUC_{0-24}$ は 461 及び 657ng eq·hr/mLで、本薬の $AUC_{0-24}$ は 212 及び 451ng·hr/mLであり、投与後 0～96 時間に総放射能の 95.8 及び 98.6%（尿中に 77.9 及び 76.1%、糞中に 17.9 及び 22.5%）が回収され、本薬の吸収率は約 80%と考えられた。総放射能は最初の投与後 24 時間までには 68.4%が尿中に、5.0%が糞中に排泄された。尿中放射能の 63.5%は本薬であった。主要代謝物としてN-酸化体が 13.2 及び 14.4%、他にピペリジノン体が 9.1 及び 9.4%認められた。

⑤ 絶対的 BA（5.3.1.1.1：試験番号 GCP/■■/034<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人の健康成人男性 12 例及び女性 12 例に、緑色 D 形 5mg 錠を単回経口投与、並びに本薬 0.1mg/mL を 1mL/min の速度で 15 分かけて静脈内投与した時、静脈内投与に対する経口投与の絶対的 BA（F）は女性が 75.6%、男性が 64.0%であった。

静脈内投与した場合の $AUC_{0-\infty}$ は、女性に比べて男性で 22%低かったが、 $C_{max}$ に差は認められなかった。経口投与した場合の $AUC_{0-\infty}$ は、女性に比べて男性が 34%低く、 $C_{max}$ は 35%低かった。

2) 反復投与試験

① 日本人健康成人男性反復投与試験（5.3.3.1.2：試験番号 548-02<19■■年■■月～

19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 8 例を対象に、プラセボ及び本薬 5mg (白色円形錠) を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目の  $C_{max}$  は  $13.2 \pm 3.0$  (平均値±標準偏差、以下同様) ng/mL、 $t_{max}$  は  $1.8 \pm 0.3$  時間、 $t_{1/2}$  は  $5.9 \pm 0.7$  時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $114.2 \pm 25.4$  ng·hr/mL であった。また、投与 5 日目では  $C_{max}$  は  $13.4 \pm 4.0$  ng/mL、 $t_{max}$  は  $2.0 \pm 0.6$  時間、 $t_{1/2}$  は  $6.4 \pm 1.5$  時間、 $AUC_{0-24}$  は  $126.7 \pm 25.6$  ng·hr/mL であり、投与 1 日目とほぼ同様の値を示した。

② 外国人健康成人女性反復投与試験 (5.3.3.1.5 : 試験番号 GCP/■■/037<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人女性 12 例を対象に、3 期クロスオーバー法にて、プラセボ及び本薬 5 及び 10 mg (緑色 D 形錠) を 1 日 1 回 5 日間 (投与 1 及び 5 日目は空腹時に) 反復経口投与した時、投与 1 日目の本薬 5 及び 10 mg の  $C_{max}$  はそれぞれ  $16.41 \pm 4.51$  及び  $32.05 \pm 6.42$  ng/mL、 $t_{max}$  は  $3.00 \pm 1.54$  及び  $3.73 \pm 1.27$  時間、 $t_{1/2}$  は  $5.79 \pm 1.44$  及び  $5.62 \pm 0.99$  時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $161.50 \pm 29.42$  及び  $334.93 \pm 59.83$  ng·hr/mL であった。また、投与 5 日目では  $C_{max}$  はそれぞれ  $15.29 \pm 3.76$  及び  $34.78 \pm 4.65$  ng/mL、 $t_{max}$  は  $2.00 \pm 1.04$  及び  $1.83 \pm 1.17$  時間、 $t_{1/2}$  は  $7.46 \pm 1.39$  及び  $6.78 \pm 0.63$  時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $158.19 \pm 29.37$  及び  $340.05 \pm 36.35$  ng·hr/mL であった。投与 1 日目と 5 日目の薬物動態パラメータに有意差は認められなかった。

③ 1 日 2 回投与 (4 時間間隔) 試験 (5.3.3.1.7 : 試験番号 GCP/■■/060<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 8 例を対象に、4 期クロスオーバー法にて、プラセボ及び本薬 1 回 5、7.5 及び 10mg (白色円形錠) をそれぞれ 4 時間間隔で 2 回経口投与した時、本薬の 2 回目投与時には 1 回目の吸収が完了しておらず、すべての被験者で  $C_{max}$  は 1 回目投与後 (1 回目 :  $12.0 \pm 1.6$  (平均値±標準偏差、以下同様)、 $17.2 \pm 3.1$  及び  $18.7 \pm 5.7$  ng/mL) よりも 2 回目投与後 (2 回目 :  $18.9 \pm 3.7$ 、 $29.8 \pm 7.2$  及び  $33.6 \pm 5.4$  ng/mL) の方が、それぞれ 57.5、73.3 及び 79.7% 増加した。なお、1 回目の  $t_{max}$  は 1 回目投与の 2~4 時間後 (平均 3 時間後)、2 回目の  $t_{max}$  は 1 回目投与の 5~8 時間後 (平均 7 時間後) であった。 $AUC_{0-\infty}$  は  $227 \pm 40$ 、 $321 \pm 51$  及び  $404 \pm 71$  ng·hr/mL、各用量の  $t_{1/2}$  の平均値は 6.4~6.9 時間と同様であり、投与後 24 時間までに総投与量の約 30% が未変化体として尿中に排泄された。

④ 1 日 2 回投与 (2 時間間隔) 試験 (5.3.3.1.8 : 試験番号 RM19■■/00056/00<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性 12 例を対象に、4 期クロスオーバー法にて、プラセボ及び本薬 1 回 1、2.5 及び 5mg (白色円形錠) をそれぞれ 2 時間間隔で 2 回経口投与した時、本薬の  $C_{max}$  は  $4.2 \pm 1.0$ 、 $10.2 \pm 2.2$  及び  $21.1 \pm 4.9$  ng/mL、 $t_{max}$  の平均値は 3.67~4.21 時間、 $AUC_{0-\infty}$  は  $42.5 \pm 8.7$ 、 $108.6 \pm 19.4$  及び  $227.3 \pm 43.5$  ng·hr/mL であり、用量に比例して上昇した。 $t_{1/2}$  の平均値は 7.4~7.8 時間で変化しなかった。

3) 人種差比較試験 (5.3.3.3.2 : 試験番号 D3801007<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 21 例及び在日白人健康成人男性 21 例を対象に、3 期クロスオーバー法にて、プラセボ及び本薬 1、2.5 及び 5mg (緑色 D 形錠) を単回経口投与した

時、 $C_{max}$ は、日本人で  $2.12 \pm 0.58$ 、 $5.62 \pm 1.31$  及び  $12.74 \pm 4.15$  ng/mL、白人で  $2.65 \pm 0.77$ 、 $6.19 \pm 2.17$  及び  $11.96 \pm 2.45$  ng/mL、 $AUC_{0-t}$ は、日本人で  $16.50 \pm 5.46$ 、 $48.59 \pm 14.43$  及び  $111.91 \pm 25.90$  ng·hr/mL、白人で  $20.84 \pm 4.64$ 、 $54.64 \pm 12.57$  及び  $116.45 \pm 23.04$  ng·hr/mL であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$ は、日本人と白人で同様であった。また、 $t_{max}$ の平均値も日本人で 2.17～2.68 時間、白人で 1.78～2.35 時間であり、ほぼ同様であった。一方、白人の  $t_{1/2}$ の平均値 (6.91～7.50 時間) 及び平均滞留時間 (以下、MRT) の平均値 (7.28～9.96 時間) は、それぞれ日本人の約 1.3～1.7 倍 ( $t_{1/2}$ : 4.47～5.36 時間) 及び約 1.2 倍 (MRT: 6.00～8.45 時間) であり、白人の CL/F (40.7～50.1L/hr) は日本人の約 0.74～0.89 倍 (45.5～67.6L/hr) であり、日本人と白人で差がみられた。

#### 4) 食事の影響

##### ① 日本人健康成人男性における食事の影響 (5.3.1.1.2 : 試験番号 D3801012 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 16 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、緑色 D 形 2.5mg 錠を単回経口投与した時、空腹時投与に比較して食後投与では、本薬の  $t_{max}$  (平均値) の短縮 (3.31→2.34 時間) 及び  $C_{max}$  の増加 ( $5.46 \pm 1.36$ → $6.50 \pm 1.93$  ng/mL) が認められたが、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び MRT に食事による差は認められず、食事により大きな影響はなかったものと考えられた。

##### ② 外国人健康成人女性における食事の影響 (5.3.1.1.3 : 試験番号 RM19 /00112/00 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

外国人健康成人女性 20 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、緑色 D 形 2.5mg 錠を単回経口投与した時、空腹時投与に比較して食後投与では、 $AUC_{0-\infty}$  ( $94.53 \pm 19.65$ → $87.99 \pm 19.23$  ng·hr/mL) 及び  $C_{max}$  ( $9.46 \pm 2.27$ → $8.77 \pm 2.15$  ng/mL) が低下した。

#### (4) 患者における薬物動態/薬力学

##### 1) 片頭痛患者での薬物動態/薬力学 (5.3.3.2.1 : 試験番号 RM19 /00021/00 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

第 1 部として、外国人女性片頭痛患者 15 例を対象に、クロスオーバー法にて、片頭痛発作発現時及び非発作時に本薬 2.5mg (緑色 D 形錠) が単回経口投与された。片頭痛発作により  $t_{max}$  が 2→3.5 時間に延長し、 $C_{max}$  は  $9.50 \pm 3.63$ → $7.66 \pm 3.07$  ng/mL とわずかに低下した。他のパラメータには明らかな影響は認められなかった。

第 2 部として、外国人男女片頭痛患者 127 例を対象に、プラセボ及び本薬 0.25、1 及び 2.5mg (緑色 D 形錠) を片頭痛発作発現時に単回経口投与した場合の血清中本薬濃度を、上述した女性片頭痛患者の片頭痛発作時の血清中本薬濃度とともに 1-コンパートメントモデルに当てはめ、NONMEM を用いて母集団薬物動態解析が実施された。男性及び女性対象患者の年齢は、 $39.3 \pm 8.8$  及び  $41.5 \pm 9.1$  歳、体重は  $86.8 \pm 20.1$  及び  $68.9 \pm 15.2$  kg、身長は、 $176.3 \pm 9.2$  及び  $164.9 \pm 6.9$  cm であった。基本モデルにおいて、CL/F 及び Vd/F に加え、吸収速度定数 ( $ka$ ) に対しても個体内変動がモデル化され、 $ka$  は発作発現時及び非発現時の個体内変動を予測する二つの異なるパラメータとされた。その結果、片頭痛発作発現時に吸収速度が低下することが示された。共変量と

して年齢、体重、身長、喫煙（有：19例、無：102例、人種（黒人：7例、ヒスパニック：3例、白人：111例）、及び併用薬が検討された結果、加齢、ホルモン性避妊薬の使用によりクリアランスが減少し、喫煙によりクリアランスが増加し、黒人の被験者のクリアランスが白人よりも高いことが示された。分布容積は、体重が重いほど増加し、ホルモン性避妊薬の使用で減少し、黒人で高値を示した。

投与後の一定の時点で頭痛改善度を5段階スコアで評価し、各時点における頭痛改善効果に対する「プラセボ効果」「時間」及び「血清中本薬濃度」の影響が評価された。その結果、本剤1mg及び2.5mgではプラセボ及び0.25mgより頭痛改善効果が高いことが示唆され、投与後2時間における頭痛改善度スコアはプラセボが1.4に対して2.5mg投与では1.7であった。作用発現時間は1.5時間、最大効果は投与後4時間で認められると推定された。

また、投与後4時間までの血清中濃度と血圧の増加との関係に一定の傾向はみられなかった。

## 2) 用量設定試験 (5.3.5.1.3：試験番号 GCV/015<19年 月～19年 月>)

外国人片頭痛患者を対象に、片頭痛の急性期治療における有効性を検討するため、並行群間比較法にて、プラセボ、スマトリプタン及び本薬1、2.5、5、7.5及び10mg（白色円形錠）が単回経口投与された。本試験には1,286例が組み入れられたが、本薬血漿中濃度データが得られた255例（男性36例、女性219例）の724検体について評価された。血漿サンプルは投与4時間後までに採取された。本試験では検体採取時間が限られており、片頭痛発作発現中の薬物動態パラメータを推定できなかったため、健康被験者（GCP/070試験）から得られた薬物動態パラメータを代入して、片頭痛が $k_a$ 及び吸収ラグタイム ( $t_{lag}$ ) に及ぼす影響が検討された。その結果、 $k_a$ は健康成人に比べ78%減少したが、 $t_{lag}$ には影響を及ぼさず遅延時間に差はなかった。片頭痛患者における平均吸収速度定数は0.22/hrであった。また、血漿中濃度が高いほど頭痛のスコアが改善した。

## (5) 特別な集団における薬物動態

### 1) 高齢者での1日2回投与（4時間間隔）試験 (5.3.3.3.1：試験番号 GCP/008<19年 月～19年 月>)

外国人健康高齢者（65～77歳）及び若年者（24～44歳）の男女各6例の計24例を対象に、プラセボ又は本薬1回1及び2.5mg（緑色D形錠）を4時間間隔で2回経口投与した時、高齢者の本薬の $AUC_{0-\infty}$ は、若年者に比べて、1mg投与で38% [高齢者：63.3±18.6（平均値±標準偏差、以下同様）ng·hr/mL、若年者：44.9±10.7ng·hr/mL、以下同順]、2.5mg投与で33.9% [157.6±40.7及び117.7±29.3ng·hr/mL]、 $C_{max}$ は1mg投与で32.0% [5.41±2.16及び4.10±1.07ng/mL]、2.5mg投与で16.3% [12.25±2.89及び10.53±2.14ng/mL]増加した。一方、高齢者の $CL/F$ は、若年者に比べて、1mg投与で26.1% [577±195及び781±188mL/min]、2.5mg投与で23.1% [568±171及び739±142mL/min]、腎クリアランス（以下、 $CL_r$ ）は1mg投与で33.6% [144±31及び217±36mL/min]、2.5mg投与で31.8% [152±29及び223±88mL/min]減少した。また、高齢者において、1及び2.5mg投与時の $t_{1/2}$ （平均値）がそれぞれ18.5及び14.1%延長したが、 $t_{max}$ （平均値）は6.2～7.4時間と変化しなかった。なお、1mg投与時の高齢者男女の $AUC_{0-\infty}$ は、

それぞれ 50.27 及び 76.3ng・hr/mL、若年者男女ではそれぞれ 41.47 及び 48.37ng・hr/mL、2.5mg 投与では、高齢者男女でそれぞれ 129.2 及び 185.9ng・hr/mL、若年者男女ではそれぞれ 110.1 及び 125.2ng・hr/mL であり、高齢者、若年者とも、男性より女性で曝露量が高かった。

2) 腎機能障害患者での薬物動態試験 (5.3.3.3.3 : 試験番号 GCP/053<19年 月 ~19年 月>)

外国人軽度腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス (以下、 $CL_{cr}$ ) : 40~75mL/min) 8 例 (男性 5 例、女性 3 例、以下同様)、中等度腎機能障害患者 ( $CL_{cr}$  : 15~39mL/min) 7 例 (4 例、3 例)、及び健康成人 ( $CL_{cr}$  : >75mL/min) 8 例 (6 例、2 例) の計 23 例を対象に、非盲検法により本薬 5mg (白色円形錠) が単回経口投与された。中等度腎機能低下患者に対しては、軽度腎機能低下患者における薬物動態成績を考慮し、用量を 2.5mg (緑色 D 形錠) に下げて投与された。

健康成人、軽度及び中等度腎機能障害患者における本薬の CL/F は、それぞれ 510.7±213.1 (平均値±標準偏差、以下同様)、275.3±129.2 及び 238.8±99.7mL/min、 $CL_r$  が 173.7±78.4、85.3±46.5 及び 47.7±15.0 mL/min と腎機能障害患者で低下し、 $AUC_{0-\infty}$  (投与量 2.5mg に補正) は、92.5±31.3、185.2±85.8 及び 208.8±110.3 と腎機能障害患者で増大した。 $t_{1/2}$  は健康成人の 6.3±1.7 時間から軽度腎機能障害患者では 12.1±4.2 時間、中等度腎機能患者で 11.3±3.7 時間に延長した。腎機能障害患者の  $C_{max}$  (投与量 2.5mg に補正、軽度 : 14.9±10.1ng/mL、中等度 : 14.3±4.3ng/mL) は、健康成人 (9.8±3.3ng/mL) と比較して 43% 上昇したが、有意差は認められなかった。

3) 肝機能障害患者での薬物動態試験 (5.3.3.3.4 : 試験番号 GCP/018<19年 月 ~19年 月>)

外国人中等度肝機能障害患者 [Child-Pugh スコア A (6 例) 及び B (2 例)] 並びに健康成人男女各 4 例の計 16 例を対象に、非盲検法により本薬 2.5mg (緑色 D 形錠) が単回経口投与された。肝機能障害患者では、健康成人に比べて  $C_{max}$  及び腎外 CL は、肝機能障害患者と健康成人で同程度であった。また、肝機能障害患者では、 $CL_r$  が 59%、CL/F が 33% 低下し、本薬の  $AUC_{0-\infty}$  が 48% 増加し、 $t_{1/2}$  が 42% 延長した。 $t_{max}$  の中央値は健康成人 (5 時間) に比べて肝機能障害患者 (2.5 時間) で短かった。

(6) 薬物相互作用

1) スマトリプタンとの相互作用試験 (5.3.3.4.1 : 試験番号 GCP/012<19年 月 ~19年 月>)

外国人健康成人女性 12 例を対象に、4 期クロスオーバー法にて、本薬 2.5mg (緑色 D 形錠、単回経口投与)、スマトリプタン 6mg (単回皮下投与)、及び両薬剤のプラセボが併用投与された。スマトリプタンとの併用投与により、血清中本薬濃度の  $t_{lag}$  が 0.5 時間 (中央値、範囲 0~1 時間) と認められた。 $t_{max}$  の中央値は、本薬単独投与後は 3.0 時間、スマトリプタンとの併用投与では 5.0 時間であった。本薬の曝露量は、本薬単独投与とスマトリプタンとの併用投与で有意差は認められなかった。 $C_{max}/AUC_{0-\infty}$  から見積もった本薬の吸収量は、本薬単独投与とスマトリプタンとの併用投与で差がなかった。また、スマトリプタン単独投与と本薬との併用投与で、スマトリプタンの  $C_{max}$



及びAUC<sub>0-∞</sub>に差はみられず、t<sub>1/2</sub>で本薬との併用投与により 22%の増加が認められた。

2) ジヒドロエルゴタミンとの相互作用試験 (5.3.3.4.2 : 試験番号 UCP/ /001<19 年 月~19 年 月>)

外国人健康成人女性 16 例を対象に、4 期クロスオーバー法にて、本薬 2.5mg (緑色 D形錠、単回経口投与)、ジヒドロエルゴタミン (以下、DHE) 1mg (単回筋肉内投与) 及び両薬剤のプラセボが併用投与された。4 期すべての投与を終了した 12 例について、薬物動態及び薬力学の解析が行われた結果、DHEと同時投与した時の本薬のAUC<sub>0-∞</sub>及びC<sub>max</sub>は、単独投与時に比べてそれぞれ 15 及び 20%低かった。

3) エルゴタミンとの相互作用試験 (5.3.3.4.3 : 試験番号 NN19 /00001/00<19 年 月~19 年 月>)

外国人健康成人女性 12 例を対象に、4 期クロスオーバー法にて、本薬 2.5mg (緑色 D形錠、単回経口投与)、Ercaf<sup>®</sup> (エルゴタミン 2mgとカフェイン 200mg、単回経口投与)、及び両薬剤のプラセボが併用投与された。本薬のAUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>及びt<sub>max</sub>には、エルゴタミンの併用時と非併用時で有意差は認められなかった。t<sub>1/2</sub>に有意な延長が認められた。

4) アルコールとの相互作用試験 (5.3.3.4.4 : 試験番号 GCP/ /010<19 年 月~19 年 月>)

外国人健康成人女性 16 例を対象に、2 期クロスオーバー法にて、エタノール (0.6g/kg) 又はプラセボ (ミネラル水) 投与 30 分後に本薬 5mg (白色円形錠) が単回経口投与された。エタノール投与後ではミネラル水投与後に比べて、C<sub>max</sub>が 14%低下し、C<sub>max</sub>/AUC<sub>0-∞</sub>が 16%低下したが、臨床上意義のある低下ではないと考えられた。その他の薬物動態パラメータに有意差はなかった。

(7) その他の臨床薬理学的検討

1) 高血圧症患者での血圧への影響試験 (5.3.4.2.1 : 試験番号 GCP/ /009<19 年 月~19 年 月>)

高血圧治療薬により血圧がコントロールされている外国人高血圧症患者及び健康成人各 12 例 (いずれも男性 4 例、女性 8 例) を対象に、用量漸増、並行群間比較法にて、1 回にプラセボ又は本薬 1、2.5 及び 5mg (白色円形錠) が 2 時間間隔で 2 回経口投与された。健康成人及び高血圧症患者での投与後 0~12 時間の収縮期血圧及び拡張期血圧の加重平均値は、健康成人では 5mg 投与 (それぞれ 8 及び 6mmHg)、高血圧症患者では 2.5mg 投与した場合 (2.5mg : 6 及び 4mmHg、5mg : 9 及び 7mmHg) から有意に上昇した。

<審査の概要>

(1) 製剤の生物学的同等性について

機構は、国内又は海外の臨床試験で使用した各製剤間の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 I 相及び第 II 相臨床試験に使用した製剤については、必ずしも生物学的同等性試験ガイドラインの適用は必要ないと判断している。国内外

の臨床試験で用いられたすべての製剤について開発当時の試験法（USP 第1法（回転バスケット法）、100回転/分、試験液 0.1mol/L）で得られた溶出試験結果の比較から各製剤の溶出挙動は同様であることを確認している。検証的な臨床試験以後の製剤の変更は、海外第Ⅲ相臨床試験及び国内ブリッジング試験に使用した製剤（緑色D形1及び2.5mg錠）のうち、緑色D形1mg錠から白色D形1mg錠（市販予定製剤）への処方変更であり、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドラインに基づく変更水準はC水準であり、溶出試験による同等性の判定が適用されるが、白色D形1mg錠と緑色D形2.5mg錠は、本邦においてヒトで生物学的同等性が確認されていること（D3801011試験）、緑色D形1mg錠と緑色D形2.5mg錠は、日本人及び外国人ともに含量間のBAがほぼ線形性であることが確認されていること（D3801007試験）から、フィルムコートの違い（白色及び緑色）がBAに影響を及ぼすものでないことが示唆され、白色D形1mg錠から緑色D形1mg錠への処方変更はフィルムコートのみ（白色から緑色）であることから、両製剤は生物学的に同等であると判断した。更に、白色D形1mg及び緑色D形1mg錠の溶出挙動の高い類似性からも、両製剤の同等性が裏付けられている。

機構は、白色D形1mg錠と緑色D形2.5mg錠は、本邦においてヒトで生物学的同等性が確認されているが、その他の製剤の生物学的同等性については、必要な検討を実施し、確認するよう、申請者に求めた。

申請者は、緑色D形2.5mg錠と緑色D形1mg錠の溶出試験を実施し、製剤間の生物学的同等性について回答した。

機構は、了承した。

## (2) 日本人と外国人の薬物動態の比較

外国人片頭痛患者における発作時の $t_{max}$ 及び $C_{max}$ は、非発作時と異なっていた（RM19●/00021/00試験）。一方、日本人片頭痛患者の発作時の血漿中濃度推移を測定したデータはない。このため、機構は、本薬の血中濃度と有効性が現れるまでの時間の国内外の類似性についてどのように考えているのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。片頭痛発作時の $t_{max}$ の遅延及び $C_{max}$ の低下は、片頭痛発作時における胃内容物排出速度の遅れのためと考えられる（Br. J. clin. Pharmacol. 30: 405-409, 1990）。また、日本人片頭痛患者における本薬の薬物動態は検討していないが、外国人健康成人女性及び日本人健康成人女性に本薬2.5mgを単回経口投与した時の薬物動態を比較した時、外国人健康成人女性（ $C_{max}$ : 8.6~13.2ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ : 94.53~10.8ng·hr/mL）と日本人健康成人女性（ $C_{max}$ : 7.79ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ : 66.57ng·hr/mL）の曝露量は日本人でやや低いもののほぼ類似した血中濃度推移を示した。また、外国人女性患者及び外国人健康成人女性の血中濃度推移及び薬物動態パラメータはほぼ類似しており、日本人女性片頭痛患者においても日本人健康成人女性とほぼ同様の血中濃度推移を示すと推察された。男性でも日本人健康成人と外国人健康成人の薬物動態に差は認められていない。したがって、日本人片頭痛患者における発作時の薬物動態は、外国人片頭痛患者の成績を外挿できると考える。有効性については、国内ブリッジング試験（D3801008）及び海外臨床試験において、いずれも本薬の片頭痛発作時の $t_{max}$ 以降で高い頭痛改善効果が認められると考えられ、海外のRM19●/00021/00試験のPK/PD解析では、投与後4時間に最大の頭痛改善効果が得

られると考察される。安全性については、国内ブリッジ試験における有害事象発現割合は、プラセボ群で45%、1mg群で28%、2.5mg群で26%と、1及び2.5mg群でプラセボ群より低い発現割合であった。海外臨床試験（7試験）の有害事象発現割合は、2.5mg以下でプラセボと同程度であったが、5mg以上では高い傾向が認められ、安全性と曝露量との相関が示唆された。しかし、①国内及び海外臨床試験において1及び2.5mg投与時の有害事象の種類及び発現割合が類似しておりプラセボと同程度又は低いこと、②海外ではすでに市販されており1日最大投与量5mgの用量で安全性に問題を認めていないこと、③国内臨床薬理試験において10mgまでの投与で安全性及び忍容性に問題がないことから、国内でも海外と同程度の安全性が確保できると考えられる。以上のことから、薬物動態は日本人及び外国人患者において類似していると考えられる。

機構は、人種差比較試験（D3801007）において、血漿中本薬濃度の推移は日本人男性と白人男性で大きな差は認められず、薬物動態の類似性は示されていると考えるが、片頭痛患者は女性が多いことから、国内外の女性の薬物動態パラメータの異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人女性と日本人健康成人女性の薬物動態は、日本人でやや低いものの視覚的にほぼ類似した血中濃度推移を示し、また、外国人女性片頭痛患者及び外国人健康成人女性の血中濃度推移及び薬物動態パラメータはほぼ類似していることから、日本人女性片頭痛患者においてもほぼ同様の血中濃度推移を示すと考えると回答した。

機構は、日本人と外国人の薬物動態比較及び日本人片頭痛患者における薬物動態について、以下のように考える。外国人健康女性と日本人健康女性の血中濃度推移を比較した場合、個人差はあるものの、外国人健康女性の平均 $C_{max}$ より高い $C_{max}$ であった日本人健康女性は6例中1例であり、概して日本人健康女性の血中濃度が低く推移しており、申請者の視覚的にほぼ類似した血中濃度推移を示した旨の説明を受け入れるのは困難である。また、外国人女性患者の発作時の血中濃度は外国人女性患者の非発作時及び外国人健康女性と比較し低く推移しており、日本人患者の発作時においても、日本人健康女性の血中濃度より低く推移する可能性も考えられる。国内臨床試験における本薬の有効性及び安全性は海外と同程度の成績が得られており、これら薬物動態の差は海外臨床試験成績の外挿を否定するものではないと考えるが、外国人患者を対象としたPK/PD解析の結果から、血中濃度に依存した頭痛改善効果も示唆され、片頭痛患者は女性に多いことも踏まえると、低用量投与時の有効性については、より慎重に判断すべきと考える（用法・用量の項参照のこと）。

### (3) 食事の影響について

機構は、食事の影響試験（D3801012）において、16例中6例で食後投与時の $C_{max}$ 及び $t_{max}$ が空腹時と比較してそれぞれ顕著に増加及び短縮していることから、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響に関する情報提供の必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販予定製剤を用いた日本人での食事の影響試験（D3801012）において、各被験者の空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータを比較した結果、食後投与時の $C_{max}$ は空腹時投与と比較して0.68～2.14倍とばらついたが、 $AUC_{0-t}$ は0.71～1.27倍と吸収量に大きなばらつきは認められなかった。そのため、本薬の溶出・吸収過程に食事が影響した可能性が考えられた。高脂肪食での検討のため、一部の被験者

における $C_{max}$ の顕著な増加は、脂溶性の高い本薬が食物中の脂質や分泌された胆汁酸に溶解され、吸収が増加した可能性も考えられた。なお、日本人では本薬 10 mg投与までの安全性が確認されており、2.5 mg投与時の食事の有無による有害事象の発現割合は、薬物動態のばらつきにもかかわらず、空腹時の 16 例中 3 例 (18.8%) に対し、食後では 16 例中 2 例 (12.5%) と差は認められなかった。また $C_{max}$ の増加と有害事象の発現に関連性は認められなかった。また、食後投与時に $C_{max}$ が 30%以上低下した被験者が 16 例中 2 例に認められたが、空腹時投与でも低値を示す被験者が認められており、これらの低下は個々の被験者におけるばらつきの範囲と考えられ、本剤の有効性を確保する上で食事の条件を規定する必要はないと考える。以上のことから、本薬は①特に高脂肪食で食事の影響が認められるものの一定の傾向は認められなかったこと、②曝露量の増加による安全性への影響は認められないこと、③片頭痛発作発現時に服用する頓服での用法であることから、食事の条件を添付文書に明記する必要はないと考える。

機構は、血中濃度の差が頭痛改善効果に影響を及ぼす可能性はあるものの、申請者の説明は妥当であると考え、回答を了承した。

#### (4) 本薬の消失半減期及び BA について

申請者は、本薬の特徴として、国内で承認されている他のトリプタン系薬剤に比べて高い BA (本薬: 62.5~73.9%、他のトリプタン系薬剤 14~50%) 及び長い消失半減期 (本薬: 約 5 時間、他のトリプタン系薬剤: 2~4 時間) を挙げ、血中薬物濃度の持続による効果の持続、及び低い再発割合が期待されると説明した。

機構は、以下のように考える。薬物動態の特徴だけを捉えれば、本薬のベネフィットとなる可能性もあるが、通常、薬剤の用量設定は、BAも勘案した上で行われること、本薬は消失半減期が長い一方で、 $t_{max}$ が大きく、効果発現までの時間が長いこと、通常薬剤の用量設定は、BAも勘案した上で行われること、本薬は消失半減期が長い一方で、 $t_{max}$ が大きく、効果発現までの時間が長いことが懸念されること、効果の持続は、投与初期に確実に効果が得られた場合に意味があること等を考慮すると、他のトリプタン系薬剤より BA が高く、半減期が長いことが、他のトリプタン系薬剤に比したベネフィットにつながると一義的に判断できないものとする。(ii) <審査の概要> (5)を参照)。

#### (ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 日本人を対象にした試験

##### 1) 第 I 相試験: 男性での食事の影響検討試験 (5.3.1.1.2: 試験番号 D3801012 <20 年 月~20 年 月>)

本薬単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、日本人健康成人男性 16 例を対象に、空腹時 (10 時間以上の絶食下、以下同様) 投与及び食後投与の無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施され、本薬 2.5mg が投与された。なお、休薬期間は 72 時間とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、空腹時投与群 3/16 例、食後投与群 2/16 例に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、

空腹時投与で軟便、尿潜血陽性、及び咽喉絞扼感・頭痛・胸部不快感（各 1 例）、食後投与では頭痛及び咽喉絞扼感・胸部不快感（各 1 例）であった。

2) 第 I 相試験：生物学的同等試験（5.3.1.2.1: 試験番号 D3801011<20■■年■■月～20■■年■■月>）

本薬白色 D 形 1mg 錠と緑色 D 形 2.5mg 錠の単回経口投与における生物学的同等性を検証するため、日本人健康成人男性 24 例を対象に、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施され、白色 D 形 1mg 錠 5 錠又は緑色 D 形 2.5mg 錠 2 錠が各期に 1 回、空腹時に経口投与された。なお、休薬期間は 72 時間とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の内訳は、下表のとおりであり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：有害事象

	本薬 1mg	本薬 2.5mg
安全性評価対象	n=24	n=24
発現症例数	5 (21%)	8 (33%)
頭痛	1	3
尿中蛋白陽性	0	3
血中 CK 増加	0	2
血中トリグリセリド増加	2	1
軟便	1	1
腹痛	1	1
血中ブドウ糖増加	0	1
水様便	1	0
鼻漏	1	0
異常感	1	0

例数 (%)

3) 第 I 相試験：反復投与試験（5.3.3.1.2: 試験番号 548-02<19■■年■■月～19■■年■■月>）

本薬の反復投与時の薬物動態及び安全性を検討するため、国内の健康成人男性 8 例（本薬 5mg 群 6 例、プラセボ群 2 例）を対象に、プラセボ対照単盲検並行群間比較試験が実施され、本薬 5mg 又はプラセボが 1 日 1 回 5 日間経口投与（第 1 日及び第 5 日のみ空腹時投与）されたが、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は認められなかった。

4) 第 I 相試験：女性単回投与試験（5.3.3.1.3: 試験番号 D3801006<20■■年■■月～20■■年■■月>）

本薬の単回経口投与における薬物動態及び安全性を検討するため、日本人健康成人女性 22 例（本薬各群 6 例、プラセボ群 4 例）を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施され、本薬 1、2.5、5mg 又はプラセボが空腹時に経口投与された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の内訳は、下表のとおりであり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：有害事象

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg
安全性評価対象	n=4	n=6	n=6	n=6
発現症例数	0 (0%)	2 (33%)	2 (33%)	1 (17%)
尿中白血球陽性	0	1	1	1
AST 増加	0	0	0	1
ALT 増加	0	0	0	1
血中 LDH 増加	0	0	0	1
引っかけ傷	0	0	1	0
白血球数増加	0	0	1	0
頭痛	0	1	0	0
尿中細菌検出	0	1	0	0

例数 (%)

#### 5) 第 I 相試験：人種差比較試験 (5.3.3.3.2: 試験番号 D3801007<20 年 月~20 年 月>)

人種別による本薬の単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討するために、日本人及び在日白人健康成人男性を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。日本人及び在日白人健康成人男性各 21 例（本薬群 18 例、プラセボ群 3 例）に、本薬 1、2.5 及び 5mg が絶食下で経口投与され、プラセボ群は、全期でプラセボが投与された。各期の休薬期間は 3 日間以上とされた。なお、在日白人健康成人男性 3 例（2 例が有害事象発現、1 例が被験者の都合）で投与が中止されたため、白人の被験薬投与例数は、本薬 1、2.5 及び 5mg 群で、15、17 及び 17 例であった。

いずれかの投与群で 10%以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、以下のとおりであった。なお、白人において、本薬 5mg 投与時に鼻咽頭炎（1 例）、浮動性めまい・意識消失・振戦・関節痛・四肢痛・健忘（1 例）が発現し、重要な有害事象と判断され、投与が中止された。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）

	日本人				白人			
	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg
安全性評価対象	n=9	n=18	n=18	n=18	n=9	n=15	n=17	n=17
発現症例数	1 (11%)	2 (11%)	2 (11%)	2 (11%)	1 (11%)	4 (27%)	4 (24%)	7 (41%)
血中 LDH 増加	0	0	0	0	0	2	1	1
頭痛	0	0	1	2	0	1	1	1
血中 CK 増加	0	1	0	0	0	2	1	0
耳痛	0	0	0	0	1	0	0	0
鼻閉	1	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

#### 6) 第 II 相試験：用量反応性試験（ブリッジング試験）(5.3.5.1.1: 試験番号 D3801008

<20■■年■■月～20■■年■■月>

日本人片頭痛患者（目標症例数 360 例：各群 120 例）を対象に、有効性と安全性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施され、本薬 1 及び 2.5mg 又はプラセボが、治験開始時の検査日から 8 週間後までの間で、中等度（グレード 2）又は重度（グレード 3）の片頭痛発現時に 1 回投与された。有効性評価項目については、以下のように定義された。

- 「頭痛改善」：頭痛の程度が「中等度」（グレード 2）または「重度」（グレード 3）から「なし」（グレード 0）または「軽度」（グレード 1）に減少すること。
- 「頭痛消失」：頭痛の程度が「中等度」（グレード 2）または「重度」（グレード 3）から「なし」（グレード 0）に減少すること。
- 「頭痛再発」：治験薬初回投与後 4 時間に頭痛改善が得られ、投与後 4 時間～24 時間の間に、頭痛の程度が「中等度」（グレード 2）または「重度」（グレード 3）になること。
- 「効果持続」：治験薬初回投与後 4 時間に頭痛改善が得られ、投与後 4 時間～24 時間まで頭痛が著しく悪化せず、救済薬も 2 回目の治験薬も投与しないこと。

（\*米国で実施された試験では、「効果持続」を「頭痛改善の持続」、欧州で実施された試験では、同じ定義で「24 時間総合有効性」として評価が実施されており（2.7.3.1.4 項参照）、本項においては、これら 2 つの評価項目を「24 時間までの効果持続」として取扱い、集計解析を実施した。）

総投与症例数 323 例（1mg 群 104 例、2.5mg 群 109 例、プラセボ群 110 例）全例が安全性解析対象とされ、プラセボ群 1 例を除いた 322 例（1mg 群 104 例、2.5mg 群 109 例、プラセボ群 109 例）を Full Analysis Set（以下、FAS）とし、有効性解析対象とされた。

主要評価項目である FAS での投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、プラセボ群 42.2%（46/109 例）、1mg 群 71.2%（74/104 例）、2.5mg 群 77.1%（84/109 例）であり、有意な用量反応性が認められた（ $p < 0.001$ : Cochran-Armitage 検定）。また、1mg 群、2.5mg 群共に、プラセボ群に対して有意な差が認められた（いずれも  $p < 0.001$ :  $\chi^2$  検定）。副次評価項目である FAS での投与後 2 時間の頭痛改善の割合は、プラセボ群 32.1%（35/109 例）、1mg 群 41.3%（43/104 例）、2.5mg 群 50.5%（55/109 例）であった。投与後 4 時間から 24 時間まで頭痛改善が持続した被験者の割合は、プラセボ群 30.3%（33/109 例）、1mg 群 44.2%（46/104 例）、2.5mg 群 63.3%（69/109 例）であった。投与後 24 時間までに頭痛再発のあった被験者の割合は、プラセボ群 23.9%（11/46 例）、1mg 群 24.3%（18/74 例）、2.5mg 群 11.9%（10/84 例）であった。

いずれかの投与群で 2% 以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 2% 以上）

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg
安全性評価対象	n=110	n=104	n=109
発現症例数	49 (45%)	29 (28%)	28 (26%)
悪心	13 (12%)	8 (8%)	8 (7%)
嘔吐	15 (14%)	7 (7%)	5 (5%)
羞明	2 (2%)	0 (0%)	3 (3%)
聴覚過敏	9 (8%)	5 (5%)	1 (<1%)
動悸	0 (0%)	2 (2%)	1 (<1%)
白血球数増加	0 (0%)	2 (2%)	1 (<1%)
白血球数減少	4 (4%)	1 (<1%)	1 (<1%)
上気道の炎症	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
傾眠	2 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎	2 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
ALT 増加	2 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)
浮動性めまい	1 (<1%)	2 (2%)	0 (0%)
倦怠感	0 (0%)	2 (2%)	0 (0%)
好塩基球百分率増加	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
血中 CK 増加	4 (4%)	0 (0%)	0 (0%)

例数 (%)

## (2) 外国人を対象とした臨床試験

### 1) 第 I 相試験：女性での食事の影響試験 (5.3.1.1.3: 試験番号 RM19/00112/00<19年 月~19年 月>)

本薬単回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、外国人健康成人女性（目標症例数 20 例：各群 10 例）を対象に、空腹時（投与薬 8 時間前から絶食）投与及び食後投与の無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施され、本薬 2.5mg が経口投与された。なお、休薬期間は 72 時間とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、空腹時投与群 10%（2/20 例）、食後投与群 0%（0/20 例）に認められた。空腹時投与群でみられた有害事象は、悪寒・霧視及び喘鳴音各 1 例であった。

### 2) 第 I 相試験：1 日 2 回投与（4 時間間隔）試験 (5.3.3.1.7: 試験番号 GCP/060<19年 月~19年 月>)

本薬を 4 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した場合の、安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を検討するため、外国人健康成人男性（目標症例数 8 例）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施され、本薬 5mg 錠（10mg/日）、7.5mg 錠（15mg/日）、10mg 錠（20mg/日）又はプラセボ錠が 1 日 2 回（1 錠目投与後 4 時間に 2 錠目を投与）経口投与された。なお、休薬期間は 48 時間とされた。被験者 8 例のうち、1 例が被験者の不安感のために血圧測定値が安定せず、治験継続は困難と判断され 5mg 投与後に治験から脱落したため、新たに 1 例が治験に組み入れられた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の内訳は、下表のとおりであり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：有害事象



	プラセボ	本薬 5mg	本薬 7.5mg	本薬 10mg
安全性評価対象	n=8	n=9	n=8	n=8
発現症例数	4 (50%)	3 (33%)	2 (25%)	1 (13%)
頭痛	3	2	2	1
咳嗽	0	0	0	1
鼻部不快感	0	1	1	0
傾眠	1	1	0	0
悪心	1	0	0	0
筋骨格硬直	1	0	0	0
動悸	1	0	0	0
頭部不快感	1	0	0	0
倦怠感	1	0	0	0
熱感	1	0	0	0
多汗症	1	0	0	0

例数 (%)

### 3) 第 I 相試験：1 日 2 回投与（2 時間間隔）試験（5.3.3.1.8: 試験番号 RM19■■/00056/00 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

本薬を 2 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した場合の、安全性及び薬物動態を検討するため、外国人健康成人男性 12 例を対象に、無作為化プラセボ対照二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施され、本薬 1mg 錠（2mg/日）、2.5mg 錠（5mg/日）、5mg 錠（10mg/日）又はプラセボ錠が 1 日 2 回（1 錠目投与後 2 時間に 2 錠目を投与）経口投与された。なお、休薬期間は 72 時間とされた。

いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg
安全性評価対象	n=12	n=12	n=12	n=12
発現症例数	3 (25%)	3 (25%)	5 (42%)	5 (42%)
鼻漏	1	0	0	2
疲労	1	0	2	1

例数 (%)

### 4) 第 I 相試験：薬物動態試験（5.3.3.2.1: 試験番号 RM19■■/00021/00 <19■■年■■月～19■■年■■月>）

片頭痛発作発現時に本薬を単回経口投与した時の薬物動態、有効性及び安全性を検討するため、外国人片頭痛患者（第 1 部 15 例、第 2 部 127 例）を対象に、第 1 部として非盲検 2 期クロスオーバー試験が、第 2 部としてプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がそれぞれ実施された。第 1 部（女性の片頭痛患者）では、中等度（グレード 2）又は重度（グレード 3）の片頭痛発作発現後 8 時間以内に本薬 2.5mg が経

口投与され、投与 3～7 日後の発作のない時に、再度本薬 2.5mg が投与された。第 2 部（男女の片頭痛患者）では、中等度又は重度の片頭痛発作発現後 8 時間以内に本薬 0.25、1 及び 2.5mg 又はプラセボを単回経口投与することとされた。

いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）

	第 1 部	第 2 部			
	本薬 2.5mg	プラセボ	本薬 0.25mg	本薬 1mg	本薬 2.5mg
安全性評価対象	n=15	n=19	n=34	n=39	n=35
発現症例数	5 (33%)	1 (5%)	9 (26%)	7 (18%)	6 (17%)
嘔吐	1	0	2	1	0
悪心	3	0	1	1	1

例数 (%)

5) 第 I 相試験：高齢者での薬物動態試験（5.3.3.3.1: 試験番号 GCP/008<19年 月～19年 月>

本薬経口投与による高齢者での安全性、忍容性、薬力学的作用及び薬物動態を若年者と比較検討するため、外国人若年及び高齢健康成人男女（目標症例数 24 人：高齢男性及び女性各群 6 例、若年男性及び女性各群 6 例）を対象に、無作為化二重盲検プラセボ対照 3 期クロスオーバー試験が実施された。24 例の被験者に本薬 1mg 錠（2mg/日）、2.5mg 錠（5mg/日）又はプラセボ錠が 1 日 2 回（1 錠目投与 4 時間後に 2 錠目を投与）経口投与されたが、若年男性 1 例が第 1 期の治験薬投与後に有害事象により脱落したため、新たに 1 例が追加された。なお、休薬期間は 96 時間とされた。治験薬の投与を受けた全ての被験者 25 例が安全性解析対象とされた。

いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。重篤な有害事象は 1 例（本薬 2mg/日群の若年男性において虹彩炎、羞明）に認められたが、因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）

	高齢者			若年者		
	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg
安全性評価対象	n=12	n=12	n=12	n=12	n=13	n=12
発現症例数	1 (8%)	1 (8%)	2 (17%)	3 (25%)	8 (62%)	7 (58%)
疲労	0	0	0	2	3	2
口内乾燥	0	0	1	0	2	2
頭痛	0	0	0	0	2	1

例数 (%)

6) 第 I 相試験：腎機能障害患者での薬物動態試験（5.3.3.3.3: 試験番号 GCP/053<

19■■年■■月～19■■年■■月＞)

腎機能障害患者に本薬を経口投与した場合の薬物動態及び安全性を検討するため、外国人軽度腎機能障害患者 (CL<sub>cr</sub>: 40～75mL/min) 8例 (男性5例/女性3例、以下同様)、中等度腎機能障害患者 (CL<sub>cr</sub>: 15～39mL/min) 7例 (4例/3例)、及び健康成人 (CL<sub>cr</sub>: >75mL/min) 8例 (6例/2例) の計23例を対象に、非盲検並行群間比較試験が実施され、健康成人及び軽度腎機能障害患者には本薬5mgが、中等度腎機能障害患者には本薬2.5mgが、絶食下で経口投与された。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、軽度腎障害患者群 4/8例、中等度腎機能障害患者 0/7例、健康成人 0/8例に認められた。軽度腎障害患者で認められた有害事象は、口内乾燥2例、悪心、下痢、嘔吐各1例であった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

7) 第I相試験：肝機能障害患者での薬物動態試験 (5.3.3.3.4: 試験番号 GCP/■■/018< 19■■年■■月～19■■年■■月＞)

肝機能障害患者に本薬を経口投与した場合の薬物動態及び安全性を検討するため、外国人中等度肝機能障害患者 (Child-Pughスコア A: 6例、Child-Pughスコア B: 2例) 及び健康成人男女各4例の計16例を対象に、非盲検並行群間比較試験が実施され、本薬2.5mgが単回経口投与された。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、肝機能障害患者群 3/8例及び健康成人 1/8例に認められ、その内訳は、肝機能障害患者で頭痛、痛風及び白血球増加症・低カリウム血症各1例、健康成人で心室性期外収縮1例であった。因果関係が否定できなかった有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、頭痛、心室性期外収縮各1例であった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

8) 第I相試験：依存性評価試験 (5.3.4.1.3: 試験番号 NN19■■/00004/00< 19■■年■■月～19■■年■■月＞)

本薬及びコデインの経口投与時の薬理効果を比較し、精神活性物質使用経験のある被験者における安全性及び忍容性を検討するため、精神活性物質使用経験のある外国人健康成人男女12例 (男性10例/女性2例) を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験が実施された。本薬1、2.5及び5mg (3日間)、コデイン30、60及び90mg (3日間)、並びにプラセボ (1日) が、7日間、1日1種類ずつ無作為な薬剤順番で経口投与され、本薬及びコデインは、最初2回に低・中2用量を無作為に割り付けた順に投与し、忍容性が確認できた場合は3回目に高用量を投与した。中用量で辛うじて忍容性があつた場合は、高用量は投与せず、次の期に移行した。低・中2用量の一方でも忍容性がなかつた被験者は投与を中止した。各処方平均2～3回/週の頻度で実施したが、休薬期間は最低1日、最高21日とされた。

いずれかの投与群で2例以上認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群2例以上)

	プラセボ	コデイン 30mg	コデイン 60mg	コデイン 90mg	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg
安全性評価対象	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12	n=12
発現症例数	2 (17%)	3 (25%)	3 (25%)	6 (50%)	4 (33%)	5 (42%)	6 (50%)
傾眠	0	2	2	3	0	2	3
悪心	1	0	1	1	2	0	0
そう痒症	0	0	0	2	0	0	0

例数 (%)

**9) 第 I 相試験：ジヒドロエルゴタミン（以下、DHE）との相互作用試験（5.3.3.4.2: 試験番号 UCP/001<19年 月～19年 月>）**

本薬 2.5mg 錠の経口投与と DHE1mg 注の筋肉内投与における相互作用を検討するため、外国人健康成人女性を対象に、無作為化二重盲検 4 用法 4 期クロスオーバー試験が実施された。登録された健康成人女性 16 例に、本薬 2.5mg 又はプラセボを経口投与し（A～C 群：プラセボ、D 群：本薬）、24 時間後に本薬 2.5mg 又はプラセボを経口投与直後に、DHE1mg 注又はプラセボ注射液を筋肉内投与した（A 群：本薬+プラセボ、B 群：プラセボ+DHE、C 群：本薬+DHE、D 群：プラセボ+DHE）。なお、休薬期間は 7 日間とされた。治験薬が投与された 16 例のうち、4 例（個人的な理由 2 例、血液採取の際に身体の不快感 1 例、有害事象 1 例）が脱落し、12 例が治験を完了した。これらの中止例 4 例は 4 つの用法のうち 2 つの用法で投与されていた（各群の安全性解析対象例は、A 群 14 例、B 群 15 例、C 群 14 例、D 群 13 例）。

いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）

	DHE 単独	本薬単独	本薬+DHE(同時)	本薬+DHE(24hr 後)
安全性評価対象	n=15	n=14	n=14	n=13
発現症例数	10 (67%)	9 (64%)	11 (79%)	11 (85%)
頭痛	7	7	7	4
悪心	5	2	4	3
傾眠	1	2	3	1
上腹部痛	1	1	2	2
浮動性めまい	2	1	0	3
疲労	4	1	1	0
四肢痛	3	0	0	2
無力症	0	0	2	0
接触性皮膚炎	0	0	0	2

例数 (%)

**10) 第 I 相試験：エルゴタミンとの相互作用試験（5.3.3.4.3: 試験番号 NN19/00001/00**

<19■■年■■月～19■■年■■月>

本薬 2.5mg 錠とエルゴタミン 1mg 錠の経口投与における相互作用を検討するため、外国人健康成人女性を対象に、無作為化二重盲検 4 用法 4 期クロスオーバー試験が実施された。健康成人女性 12 例に、本薬 2.5mg 又はプラセボを経口投与し（A～C 群：プラセボ、D 群：本薬）、24 時間後に本薬 2.5mg 又はプラセボとエルゴタミン 2mg 又はエルゴタミンプラセボを同時に経口投与した（A 群：本薬+プラセボ、B 群：プラセボ+エルゴタミン、C 群：本薬+エルゴタミン、D 群：プラセボ+エルゴタミン）。なお、休薬期間は 7 日間とされた。治験薬が投与された 12 例のうち、2 例（尻上部の緊張 1 例、有害事象 1 例）が脱落し、10 例が治験を完了した。

いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）

	エルゴタミン 単独	本薬単独	本薬+エルゴタミン (同時)	本薬+エルゴタミン (24hr 後)
安全性評価対象	n=12	n=11	n=10	n=11
発現症例数	7 (58%)	2 (18%)	1 (10%)	5 (45%)
悪心	2	1	1	2
浮動性めまい	0	1	0	2
頭痛	2	1	0	1
熱感	0	0	0	2

例数 (%)

11) 第 I 相試験：高血圧患者での血圧への影響試験（5.3.4.2.1: 試験番号 GCP/■■/009  
<19■■年■■月～19■■年■■月>）

高血圧に対する薬物治療を受けている高血圧症患者における本薬の影響を健康成人と比較検討するため、外国人健康成人（安静時血圧：140/90mmHg 未満）及び高血圧症患者（安静時血圧：>140/>95mmHg）（目標症例数 24 例：各群 12 例）を対象に、4 期クロスオーバー試験が実施された。高血圧症患者 13 例及び健康成人 14 例に、本薬 1mg 錠（2mg/日）、2.5mg 錠（5mg/日）、5mg 錠（10mg/日）又はプラセボ錠が絶食下で 1 日 2 回（1 錠目投与 2 時間後に 2 錠目を投与）投与された。休薬期間は少なくとも 72 時間とされた。治験薬が投与された 27 例のうち、3 例（高血圧症患者 1 例：個人的な理由、健康成人 2 例：個人的な理由、有害事象）が脱落し、24 例が治験を完了した。治験薬の投与を受けた全ての被験者 27 例が安全性解析対象とされた。

いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）

	健康成人			高血圧症患者				
	プラ セボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg	プラ セボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg

安全性評価対象	n=13	n=14	n=12	n=12	n=12	n=13	n=12	n=12
発現症例数	8 (62%)	7 (50%)	2 (17%)	5 (42%)	6 (50%)	7 (54%)	6 (50%)	7 (58%)
傾眠	2	1	1	3	0	0	2	4
頭痛	5	5	1	1	5	4	1	1
悪心	0	2	0	0	1	3	0	1
浮動性めまい	1	0	0	1	1	2	0	0

例数 (%)

12) 第Ⅱ相試験：探索的試験 (5.3.5.1.2: 試験番号 GCV/ /017<19 年 月~19 年 月>)

有効性と安全性及び本薬投与後 0~4 時間、0~8 時間、0~24 時間の血圧変化をプラセボと比較検討するため、外国人片頭痛患者 (目標症例数 80 例: 本薬 5mg 群 32 例、10mg 群 32 例、プラセボ群 16 例) を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、本薬 5、10mg 錠又はプラセボ錠が、中等度以上の片頭痛発作時に単回投与された。

総投与症例数は 80 例 (本薬 5mg 群 29 例、10mg 群 33 例及びプラセボ群 18 例) であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (ITT: Intention To Treat) とされた。

有効性について、投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、本薬 5mg 群 89% (25/29 例)、10mg 群 72% (23/32 例)、プラセボ群 33% (6/18 例) であった。

いずれかの投与群で 2 例以上認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、下表のとおりであった。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群で 2 例以上)

	プラセボ群	本薬 5mg 群	本薬 10mg 群
安全性評価対象	18 例	29 例	33 例
発現症例数	6 (33%)	12 (41%)	19 (58%)
無力症	1	1	2
浮動性めまい	0	1	2
頭痛	2	0	2
錯覚感	1	0	2
胸痛	0	0	2
動悸	0	0	2
感覚減退	0	0	2
傾眠	0	0	2
味覚異常	0	0	2
口内乾燥	0	2	1

例数 (%)

ITT 集団での投与後 0~4 時間、0~8 時間、0~24 時間の収縮期血圧の加重平均値については、投与後 0~24 時間において、調整平均値は本薬 10mg 群 (117.4mmHg)、プラセボ群 (114.2mmHg) であり、投与群間に有意差が認められた (p=0.016:治療群を

固定効果、片頭痛非発現時の0～24時間の平均血圧値及び治験薬投与日の投与前値を共変量とした共分散分析、以下同様)。投与後0～4時間、0～8時間、0～24時間の拡張期血圧の加重平均値については、投与後0～24時間において、調整平均値は本薬5mg群(73.3mmHg)、本薬10mg群(74.2mmHg)、プラセボ群(70.9mmHg)であり、本薬5mg群とプラセボ群、本薬10mg群とプラセボ群(それぞれ p=0.041、p=0.004)について、投与群間に有意差が認められた。

表：投与後0～24時間の収縮期血圧及び拡張期血圧の加重平均値の統計解析結果

	時間 (hr)	プラセボ	本薬 5mg	本薬 10mg
ABPMによるSBPの調整平均値 (mmHg)	0-4	122.4	123.5	123.6
	0-8	120.5	121.7	122.9
	0-24	114.2	115.8	117.4
プラセボとの調整平均値の差	0-4	-	1.1	1.2
	0-8	-	1.2	2.5
	0-24	-	1.6	3.2
p値*	0-4	-	0.536	0.476
	0-8	-	0.459	0.124
	0-24	-	0.230	0.016
	時間 (hr)	プラセボ	本薬 5 mg	本薬 10 mg
ABPMによるDBPの調整平均値 (mmHg)	0-4	77.7	77.5	77.8
	0-8	75.7	77.4	78.0
	0-24	70.9	73.3	74.2
プラセボとの調整平均値の差	0-4	-	-0.1	0.1
	0-8	-	1.7	2.3
	0-24	-	2.4	3.4
p値*	0-4	-	0.929	0.943
	0-8	-	0.219	0.097
	0-24	-	0.041	0.004

※治療群を固定効果、片頭痛非発現時の各時間の平均血圧値および治験薬投与日の投与前値を共変量とした共分散分析(各投与群とプラセボ群の比較)

ABPM: 携帯型24時間血圧計、SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧

13) 第Ⅱ相試験：用量設定試験(5.3.5.1.3: 試験番号 GCV/ /015<19 年 月～19 年 月) >)

片頭痛の急性期治療における本薬の有効性及び安全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、外国人片頭痛患者(目標症例数 600例:各群 86例)を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施され、本薬 1、2.5、5、7.5 及び 10mg 錠、スマトリプタン 100mg 錠並びにプラセボ錠のいずれか 1錠が、1回の中等度以上の片頭痛発作時に単回経口投与された。また、投与後 4 時間を経過しても十分

な頭痛改善（グレード 0 又は 1）が得られない場合の救済薬の使用が認められた。

総投与症例数は 643 例（本薬 1mg 群 85 例、2.5mg 群 87 例、5mg 群 93 例、7.5mg 群 93 例、10mg 群 96 例、スマトリプタン 100mg 群 98 例、プラセボ群 91 例）であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象（ITT）とされた。

有効性について、ITT 集団での投与後 1 時間、2 時間、4 時間の頭痛改善の割合の結果を下表に示す。

表：投与後 1～4 時間の頭痛改善の割合

	プラセボ (91 例)	本薬 1mg (85 例)	本薬 2.5mg (87 例)	本薬 5mg (93 例)	本薬 7.5mg (93 例)	本薬 10mg (96 例)	スマトリプタン 100mg (98 例)
1 時間後	18 (20%)	21 (25%)	26 (30%)	32 (34%)	40 (43%)	38 (40%)	34 (35%)
2 時間後	28 (31%)	48 (58%)	45 (52%)	50 (54%)	63 (68%)	66 (69%)	58 (60%)
4 時間後	35 (39%)	53 (64%)	54 (63%)	60 (65%)	74 (80%)	76 (80%)	78 (80%)

例数 (%)

いずれかの投与群で 3% 以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が、本薬 7.5mg 群 1 例（心電図異常）、10mg 群 2 例（限局性感染、胸部不快感の各 1 例）に認められ、心電図異常、胸部不快感の各 1 例については因果関係が否定されなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 3% 以上）

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	本薬 5mg	本薬 7.5mg	本薬 10mg	スマトリプタ 100mg
安全性評価対象	91 例	85 例	87 例	93 例	93 例	96 例	98 例
発現症例数	21 (23%)	17 (20%)	18 (21%)	30 (32%)	34 (37%)	34 (35%)	25 (26%)
疲労	3 (3%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	7 (8%)	10 (10%)	3 (3%)
悪心	1 (1%)	0 (0%)	3 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	4 (4%)	1 (1%)
浮動性めまい	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)	4 (4%)	0 (0%)
胸部不快感	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2%)	3 (3%)	3 (3%)
回転性眩暈	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (2%)	1 (1%)	3 (3%)	0 (0%)
錯感覚	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (2%)	4 (4%)	2 (2%)	2 (2%)
無力症	3 (3%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	3 (3%)	2 (2%)	0 (0%)
嘔吐	2 (2%)	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)	1 (1%)	2 (2%)	0 (0%)
熱感	3 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (2%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)
頭痛	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)	5 (5%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)

例数 (%)

14) 第Ⅲ相試験：プラセボ対照試験（5.3.5.1.4: 試験番号 RM19-0020/00<19年 月～19年 月>）ブリッジング対象試験

本薬投与後 4 時間の頭痛改善効果をプラセボと比較し、有効性と安全性を検討するため、外国人片頭痛患者（目標症例数 700 例）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 54 施設で実施された。本薬 0.1、0.25、1、2.5mg 錠又は



プラセボ錠が、中等度以上の片頭痛発作に対して単回投与された。ただし、投与後 4 時間以降に頭痛が再発した場合には、初めの 1 錠と同一用量の 2 錠目が投与された、また、初回投与後 4 時間後に十分な改善が得られない場合は、救済薬の投与は認められるが、2 錠目の治験薬を投与することは禁止された。

総投与症例数は 613 例 (本薬 0.1mg 群 128 例、0.25mg 群 119 例、1mg 群 117 例、2.5mg 群 127 例、プラセボ群 122 例) であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象 (ITT) とされた。

有効性について、主要評価項目である、ITT 集団での投与 4 時間後の頭痛改善の割合は、プラセボ群 34% (42/122 例)、本薬 0.1mg 群 32% (41/128 例)、0.25mg 群 35% (42/119 例)、1mg 群 50% (59/117 例) 及び 2.5mg 群 60% (76/127 例) であり、本薬 1 及び 2.5mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた (それぞれ  $p=0.022$ 、 $p<0.001$ : 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定、以下同様)。また、投与後 4 時間の頭痛改善の割合について、ロジスティック回帰モデルにより有意な用量反応性が認められた ( $p<0.001$ :Wald 検定)。副次評価項目である、投与後 2 時間後の頭痛改善の割合は、本薬 0.1mg 群 25% (32/128 例)、0.25mg 群 20% (24/119 例)、1mg 群 42% (49/117 例)、2.5mg 群 40% (51/127 例)、プラセボ群 30% (37/122 例) であった。追加投与後の投与後 4 時間後の頭痛改善の割合は、本薬 0.1mg 群 64% (9/16 例)、0.25mg 群 44% (7/16 例)、1mg 群 76% (16/23 例)、2.5mg 群 81% (17/21 例)、プラセボ群 67% (10/16 例) であった。

いずれかの投与群で 4%以上認められた有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、下表のとおりであった。

表：主な有害事象 (いずれかの投与群で 4%以上)

	プラセボ		本薬							
	0mg	0mg +0mg	0.1mg	0.1mg +0.1mg	0.25mg	0.25mg +0.25mg	1mg	1mg +1mg	2.5mg	2.5mg +2.5mg
安全性評価対象	93 例	29 例	92 例	36 例	89 例	30 例	78 例	39 例	97 例	30 例
発現症例数	32 (34%)	4 (14%)	34 (37%)	11 (31%)	27 (30%)	7 (23%)	21 (27%)	7 (18%)	33 (34%)	7 (23%)
悪心	8 (9%)	0 (0%)	9 (10%)	3 (8%)	9 (10%)	1 (3%)	5 (6%)	1 (3%)	9 (9%)	2 (7%)
嘔吐	18 (19%)	0 (0%)	13 (14%)	4 (11%)	8 (9%)	1 (3%)	8 (10%)	3 (8%)	7 (7%)	2 (7%)
聴覚過敏	0 (0%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	1 (3%)
筋緊張	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	2 (7%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数 (%)

15) 第Ⅲ相試験：スマトリプタン対照試験 (5.3.5.1.5: 試験番号 GCV/006<19年 月~19年 月>)

本薬の有効性及び安全性を検討するため、外国人片頭痛患者 (目標症例数 1100 例：プラセボ群 100 例、スマトリプタン 100mg 群・本薬各群 200 例) を対象に、無作為化

二重盲検並行群間比較試験が、欧州、カナダ及び南アフリカの計 113 施設で実施された。本薬 0.1、0.25、1、2.5mg 錠、スマトリプタン 100mg 錠又はプラセボ錠が、頭痛の程度がグレード 3（重度）又は 2（中等度）の発作時に経口投与された。投与後 4 時間以降の再発に対してのみ最初の 1 錠と同一の 2 錠目の投与が認められた。なお、初めにプラセボを投与した被験者の再発に対してはスマトリプタン 100mg を投与した。ただし、2 錠目の治験薬は再発に対してのみ投与し、不十分な改善に対して投与することは禁止された。投与後 4 時間の頭痛改善が不十分な場合は、救済薬の使用が認められた。

総投与症例数 1,222 例（本薬 0.1mg 群 221 例、0.25mg 群 224 例、1mg 群 219 例、2.5mg 群 209 例、スマトリプタン 100mg 群 241 例、プラセボ群 108 例）全例が安全性解析対象とされ、評価データ未測定 2 例を除いた 1,220 例が全体での ITT 集団とされた。そのうち、最初の頭痛の程度がグレード 3（重度）又は 2（中等度）で第 1 発作に対する初回投与後 4 時間の頭痛に対する効果のデータが得られた被験者 1161 例（本薬 0.1mg 群 207 例、0.25mg 群 214 例、1mg 群 208 例、2.5mg 群 199 例、スマトリプタン 100mg 群 229 例、プラセボ群 104 例）が第 1 発作時の有効性解析対象（ITT）とされた。同様に、997 例（本薬 0.1mg 群 167 例、0.25mg 群 178 例、1mg 群 186 例、2.5mg 群 177 例、スマトリプタン 100mg 群 198 例、プラセボ群 91 例）が第 2 発作時の有効性解析対象（ITT）とされ、883 例（本薬 0.1mg 群 154 例、0.25mg 群 159 例、1mg 群 156 例、2.5mg 群 159 例、スマトリプタン 100mg 群 182 例、プラセボ群 73 例）が第 3 発作時の有効性解析対象（ITT）とされた。

主要評価項目である ITT 集団での第 1 発作時における投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、プラセボ群 27% (28/104 例)、本薬 0.1mg 群 36% (75/207 例)、0.25mg 群 36% (78/214 例)、1mg 群 52% (109/208 例)、2.5mg 群 66% (132/199 例)、スマトリプタン 100mg 群 76% (173/229 例) であり、本薬 1mg 群とプラセボ群 ( $p < 0.001$ : 国で調整した Mantel-Haenszel  $\chi^2$  検定、以下同様)、本薬 2.5mg 群とプラセボ群 ( $p < 0.001$ )、スマトリプタン 100mg 群と本薬 0.1mg 群 ( $p < 0.001$ )、0.25mg 群 ( $p < 0.001$ )、1mg 群 ( $p < 0.001$ )、2.5mg 群 ( $p = 0.036$ ) の各用量、本薬 2.5mg 群と本薬 0.25mg 群 ( $p < 0.001$ )、1mg ( $p = 0.005$ ) 群の各用量に有意差が認められた。副次評価項目である、第 2 発作に対する投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、本薬 0.1mg 群 35% (59/167)、0.25mg 群 43% (76/178 例)、1mg 群 51% (94/186 例)、2.5mg 群 68% (120/177 例)、スマトリプタン 100mg 群 77% (152/198 例)、プラセボ群 22% (20/91 例)、第 3 発作に対する投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、本薬 0.1mg 群 36% (55/154)、0.25mg 群 40% (64/159 例)、1mg 群 54% (84/156 例)、2.5mg 群 66% (105/159 例)、スマトリプタン 100mg 群 75% (136/182 例)、プラセボ群 33% (24/73 例) であった。

いずれかの投与群で 5% 以上認められた有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 0.1mg 群 1 例（副甲状腺腫瘍）、1mg 群 1 例（卵巣手術）、0.25mg + 0.25mg 群 1 例（発熱・頸部痛・嘔吐）、1mg + 1mg 群 1 例（腸閉塞・胃潰瘍・胃流出路閉塞）、スマトリプタン 100mg 群 3 例（四肢痛・胸痛・咽喉絞扼感、乳房新生物、卵巣嚢胞破裂各 1 例）、プラセボ群 2 例（頭痛、水腎症各 1 例）に認められ、スマトリプタン 100mg 群でみら

れた胸痛 1 例については、因果関係が否定されなかった。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 5%以上）

	プラセボ	本薬								スマトリプタン		
	0mg	0.1mg	0.1mg +0.1mg	0.25mg	0.25mg +0.25mg	1mg	1mg +1mg	2.5mg	2.5mg +2.5mg	100mg	100mg +100mg	100mg +0mg
症例数	104 例	209 例	82 例	210 例	92 例	199 例	106 例	199 例	78 例	220 例	117 例	28 例
発現症例数	30 (29%)	61 (29%)	20 (24%)	55 (26%)	24 (26%)	58 (29%)	37 (35%)	63 (32%)	19 (24%)	106 (48%)	48 (41%)	9 (32%)
悪心	3 (3%)	14 (7%)	1 (1%)	3 (1%)	5 (5%)	9 (5%)	4 (4%)	11 (6%)	1 (1%)	19 (9%)	7 (6%)	1 (4%)
口内乾燥	0 (0%)	3 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	0 (0%)	1 (<1%)	3 (3%)	1 (4%)
嘔吐	7 (7%)	7 (3%)	2 (2%)	5 (2%)	1 (1%)	1 (<1%)	2 (2%)	2 (1%)	4 (5%)	7 (3%)	2 (2%)	0 (0%)
重感	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (1%)	8 (4%)	4 (3%)	0 (0%)
咽喉頭疼痛	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)	2 (2%)	2 (7%)
咽頭不快感	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	4 (2%)	0 (0%)	1 (4%)
呼吸困難	0 (0%)	2 (<1%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<1%)	2 (2%)	1 (4%)
回転性眩暈	1 (<1%)	3 (1%)	1 (1%)	2 (<1%)	0 (0%)	2 (1%)	2 (2%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (7%)
動悸	3 (3%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)	1 (1%)	2 (1%)	2 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)	6 (3%)	0 (0%)	1 (4%)
蟻走感	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
頸髄神経根痛	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
浮動性めまい	6 (6%)	5 (2%)	2 (2%)	3 (1%)	3 (3%)	6 (3%)	0 (0%)	4 (2%)	2 (3%)	10 (5%)	1 (<1%)	1 (4%)
胸痛	1 (<1%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)	1 (1%)	4 (2%)	2 (2%)	2 (7%)
多汗症	0 (0%)	1 (<1%)	0 (0%)	4 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)	3 (2%)	1 (1%)	4 (2%)	1 (<1%)	2 (7%)

例数(%)

#### 16) 長期投与試験 (5.3.5.2.1: 試験番号 GM19/00079/00 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

外国人頭痛患者（目標症例数 412 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬 2.5mg（2.5mg 錠）を中等度以上の片頭痛発作に対して 1 錠を経口投与としたが、忍容出来ない副作用が発現し、同用量では治験中止となる場合は本薬 1mg への用量変更を認めた。再発が見られた場合のみ、投与後 4 時間から 24 時間までに同剤 2 錠目の投与を認め、この間は救済薬を投与しないこととした。1 錠目の投与から 4 時間以内に十分な改善が得られなかった場合は、救済薬の投与を認めた。投与期間は 12 ヶ月と設定された。

総投与症例数は 417 例であり、全例が安全性解析対象及び有効性解析対象（ITT 集団）とされたが、1mg に減量された症例は 10 例のみであった。

有効性について、ITT 集団での 12 ヶ月間における被験者ごとの本剤 2.5mg（+2.5mg）及び 1mg（+1mg）初回投与後 4 時間の頭痛改善の割合（中央値）は、本剤 2.5mg（+2.5mg）群 70%、1mg（+1mg）群 68% であり、12 ヶ月間における発作回数 15,035 回（97 例の 266 回の発作は 12 ヶ月以降のデータであるが ITT 集団に含む）に対する本剤初回投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、本剤 2.5mg（+2.5mg）群 70%（9016/12930 回）、1mg（+1mg）群 74%（60/82 回）であった。

いずれかの投与群で 10% 以上認められた有害事象（臨床検査値以上含む）は、下表のとおりであった。なお、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 2.5mg 群〔腹膜炎、臍ヘルニア、腹式子宮摘除、四肢痛、重感、趾変形、橈骨骨折、傾眠、手根管症候群、片頭痛、乳房腫瘍、大うつ病、胸痛、局所の炎症、結腸癌、

乳癌、各 1 例]、2.5mg+2.5mg 群 [口唇のひび割れ、口内乾燥、食道痛、嘔吐、エイズ関連症候群、蜂巣炎、肩甲骨骨折、足関節部骨折、傾眠、浮動性めまい、片頭痛、片頭痛発作重積、うつ病、異常な夢、不安、インフルエンザ様疾患、胸痛、各 1 例] に認められた。

表：主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上）

	本薬 1mg	本薬 1mg+1mg	本薬 2.5mg	本薬 2.5mg+2.5mg
安全性評価対象	10 例	6 例	409 例	360 例
発現症例数	8 (80%)	3 (50%)	225 (55%)	161 (45%)
悪心	4 (40%)	0 (0%)	46 (11%)	34 (9%)
傾眠	1 (10%)	1 (17%)	35 (9%)	16 (4%)
疲労	1 (10%)	0 (0%)	19 (5%)	15 (4%)
口内乾燥	1 (10%)	1 (17%)	14 (3%)	11 (3%)
浮動性めまい	1 (10%)	0 (0%)	14 (3%)	9 (3%)
下痢	0 (0%)	1 (17%)	6 (1%)	5 (1%)
鼻咽頭炎	1 (10%)	0 (0%)	12 (3%)	4 (1%)
背部痛	1 (10%)	0 (0%)	6 (1%)	2 (<1%)
緊張性頭痛	1 (10%)	0 (0%)	3 (<1%)	2 (<1%)
易興奮性	1 (10%)	1 (17%)	1 (<1%)	2 (<1%)
筋痙攣	1 (10%)	1 (17%)	3 (<1%)	1 (<1%)
口の錯感覚	1 (10%)	1 (17%)	2 (<1%)	1 (<1%)
鼻炎	1 (10%)	1 (17%)	4 (<1%)	0 (0%)
不正子宮出血	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

例数 (%)

## < 審査の概要 >

### (1) 主要評価項目の妥当性

機構は、これまでの国内における片頭痛急性期治療薬剤の開発において、有効性の主要評価項目は「投与後 2 時間後の頭痛改善割合」とされてきたこと、また、臨床試験ガイドライン (Cephalgia. 20: 765-786, 2000) においても、投与 2 時間後の頭痛消失割合等が推奨されていることを踏まえて、本薬開発における有効性の主要評価項目を「投与後 4 時間後の頭痛改善割合」とした経緯について説明するように、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。19■■■年より申請者が実施したスマトリプタン錠の臨床試験では、投与後 2 時間及び 4 時間における頭痛改善割合の比較が行われ、スマトリプタン錠投与後 4 時間の頭痛改善割合は 2 時間後よりも高く、本薬の最大効果を検討するためには投与後 2 時間よりは 4 時間後の頭痛改善割合を主要評価項目とした方が適していると判断し、19■■■～19■■■年に欧州で実施した推奨用量変更時の臨床試験においては、投与後 4 時間の有効率を主要評価項目としていた。したがって、19■■■～19■■■年に実施された本薬の海外臨床試験では、本薬の薬物動態特性である半減期が長いことによる効果持続及び再発抑制に優れる可能性も考慮し、主要評価項目は「投与後 4 時間の頭痛改善割合」とした。本薬以外のトリプタン系薬剤の主要評価項目は、投与後 2 時間での頭痛改善割合となっており、国際頭痛学会の臨床試験ガイドライン (2000 年) では

「Percentage of patients pain-free at 2h」等、投与後早期での有効性評価が推奨されているものの、本薬の海外の臨床試験は、他剤の臨床試験実施や国際頭痛学会の臨床試験ガイドラインが発行されるより前に、主要評価項目を「投与後 4 時間の頭痛改善割合」として実施された。本邦で実施した臨床試験は、海外臨床試験成績を外挿するためのブリッジング試験として実施していることから、海外の臨床試験と同様に、主要評価項目を「投与後 4 時間の頭痛改善割合」、副次評価項目を「投与後 2 時間の頭痛改善割合」とした。

機構は、以下のように考える。投与後早期に症状が改善することは、ガイドラインでも推奨されているように、片頭痛治療薬に求められる重要な要件の一つであり、現時点では他のトリプタン系薬剤で主要評価項目とされている投与 2 時間後の評価は不可欠であると考えられる。本薬の開発経緯、時代背景、本邦における開発戦略等から、主要評価項目を「投与後 4 時間の頭痛改善割合」として実施したことについて否定するものではないが、片頭痛治療薬としての有効性の評価については、投与 4 時間後の頭痛改善割合だけでなく、投与 2 時間後の頭痛改善割合も十分考慮されるべきだと考える。なお、ブリッジング対象となった海外第Ⅲ相試験及びブリッジング試験である国内第Ⅱ相試験のいずれにおいても副次評価項目として「投与後 2 時間の頭痛改善割合」等が検討されていることから、これらの結果を踏まえて本薬の有効性を評価することは可能であると考えられる。

## (2) 海外臨床成績の外挿可能性

本申請は、ブリッジング戦略に基づく申請であり、申請者は、本薬の内因性及び外因性民族的要因による影響について以下のように説明している。本薬の吸収及び生物学的利用率、蛋白結合率、代謝、薬物-疾病間相互作用、薬物間相互作用、薬物-食事相互作用等の薬物特性より、本薬は内因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。(i) <提出された資料の概略>(2)~(6)参照)。また、外因性民族的要因について、有病率、男女比、年齢別有病率及び前兆の有無は、国内外でほぼ同様とされていること (Cephalalgia.17: 15-22, 1997)、国内外とも国際頭痛学会による診断基準が受け入れられており、急性期治療薬として鎮痛薬や血管収縮薬（主としてトリプタン系薬剤）が使用され、発作回数が多い症例に対しては予防薬が用いられること等、国内外でほぼ同様の治療が行われている。したがって、外国臨床試験成績を外挿する上で、外因性民族的要因の影響を受けにくいと考えられた。

機構は、以下のように考える。日本人と外国人の健康成人女性の薬物動態が類似しているとはいえず、その原因も不明であり、国内外の片頭痛患者の薬物動態の類似性が示されたとはいえないが、本薬の有効性及び安全性は国内外の片頭痛患者で大きな違いは認められないことから、ブリッジング試験である国内第Ⅱ相用量反応性試験 (D3801008) とブリッジング対象試験である海外プラセボ対照試験 (RM19-0020/00) について評価することは可能であると判断した。機構は、ブリッジング対象試験として、海外プラセボ対照試験 (RM19-0020/00) を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外承認用量である 2.5 mg を含み、かつプラセボを対照とした臨床試験である GCV-015、RM19-00020/00、GCV-006 及び RM19-00008/00 の 4 試験のうち、GCV-015 試験は発作時に入院しての投与であり、

選択するのは適切ではないと判断した。残りの試験においては、有効性において 1 及び 2.5 mg で用量反応性がみられ、有害事象の発現割合においても、試験間でほぼ同様の値を示していたが、1 回の片頭痛発作を対象とした RM19[REDACTED]/00020/00 をブリッジング対象の試験として選択した。

機構は、以上の説明を了承した。

申請者は、ブリッジングの成立基準として、以下の基準を事前に設定していた。

- 1) 国内ブリッジング試験 (D3801008) の主要評価項目 (投与後 4 時間の頭痛改善の割合) の結果 : a) 対比-1、0、1 を用いた Cochran-Armitage 検定により用量反応性が認められる。b) プラセボ投与群と 2.5 mg 投与群で統計学的に有意な差がある。c) 2.5 mg 投与群が 1 mg 投与群を下回らない。
- 2) 国内ブリッジング試験 (D3801008) と海外ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00) の主要評価項目 (投与後 4 時間の頭痛改善の割合) について、視覚的な比較の結果 : ブリッジング対象試験の用量反応直線と傾きが大きく異ならない。

申請者は、主要評価項目に関して以下の結果が得られ、予め設定したブリッジング成立要件が満たされた上、安全性に関しても国内外で類似していると考察して、ブリッジングは成立したと説明し、外国データを外挿することは可能であると説明した。

治療薬投与後 4 時間の頭痛改善の割合 (FAS/ITT)

薬剤	用量	本薬		
		プラセボ	1.0mg	2.5mg
ブリッジング試験 (D3801008)		42% (46/109)	71% (74/104)	77% (84/109)
ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00)		34% (42/122)	50% (59/117)	60% (76/127)

機構は、国内ブリッジング試験 (D3801008) のプラセボにおける頭痛改善の割合が海外ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00) と比較して高いこともあり、患者背景を比較検討し、有効性に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内ブリッジング試験 (D3801008) 及び海外ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00) における、国内外において被験者背景の分布に若干の差異が認められた項目は、体重、片頭痛診断、トリプタン前治療歴及び治療薬投与時の頭痛の程度であった。体重は、頭痛改善の割合に影響する背景因子として明確な傾向を示さなかった。片頭痛診断は、国内ブリッジング試験 (D3801008) では「前兆を伴わない片頭痛 (MWOA) + 前兆を伴う片頭痛 (MWA)」、海外ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00) では「MWA」の層の被験者数が少なかったため明確な比較は困難であるが、国内ブリッジング試験 (D3801008) では各投与群において「MWA」の層は、「MWOA」の層に比して高い頭痛改善の割合を示したのに対し、海外ブリッジング対象試験 (RM19[REDACTED]/0020/00) では明確な傾向は認められなかった。前治療トリプタン系使用の有無は、国内では「無」の層が少ないため明確な比較が困難であるが、国内外ともプラセボ群において、「無」の層は「有」の層に比して頭痛改善の割合が高かった。治療薬投与時の頭痛の程度は、国内の 2.5 mg 群以外においては「中等度」の層は「重度」の層に

比して頭痛改善の割合が高かった。

表：患者背景別投与後 4 時間の頭痛改善の割合

試験番号		ブリッジング試験 (D3801008)			ブリッジング対象試験 (RM19/0020/00)		
		プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg
症例数		109 例	104 例	109 例	122 例	117 例	127 例
体重 (kg)	45kg 未満	45%(5/11)	81%(13/16)	43%(3/7)	0%(0/0)	0%(0/0)	40%(2/5)
	45kg 以上 60kg 未満	38%(28/74)	71%(46/65)	85%(61/72)	38%(16/42)	49%(22/45)	41%(13/32)
	60kg 以上 75kg 未満	50%(10/20)	63%(12/19)	72%(18/25)	37%(14/38)	54%(19/35)	66%(31/47)
	75kg 以上	75%(3/4)	75%(3/4)	40%(2/5)	12/41(29%)	49%(18/37)	69%(29/42)
	データ無	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/1)	0%(0/0)	100%(1/1)
片頭痛診断	MWA	56%(9/16)	76%(16/21)	85%(17/20)	44%(4/9)	50%(4/8)	50%(3/6)
	MWOA	40%(36/91)	69%(56/81)	75%(66/88)	29%(24/84)	51%(43/84)	60%(59/98)
	MWOA+MWA	50%(1/2)	50%(2/2)	100%(1/1)	48%(14/29)	48%(12/25)	61%(14/23)
	データ無	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)
前治療薬トリ プタン系使用 の有無	無	60%(9/15)	67%(10/15)	76%(16/21)	37%(32/87)	52%(48/93)	63%(61/97)
	有	39%(37/94)	72%(64/89)	77%(68/88)	29%(10/35)	46%(11/24)	50%(15/30)
	データ無	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)	0%(0/0)
投与前の頭 痛の程度	中等度	44%(38/86)	75%(56/75)	77%(62/81)	48%(24/50)	55%(32/58)	65%(51/79)
	重度	35%(8/23)	62%(18/29)	79%(22/28)	25%(18/72)	46%(27/59)	52%(25/48)

MWA：前兆を伴う片頭痛、MWOA：前兆を伴わない片頭痛 例数 (%)

機構は、以下のように考える。少なくとも国内ブリッジング試験 (D3801008) と海外ブリッジング対象試験 (RM19/0020/00) の主要評価項目において、全体の成績では本薬の有効性は一貫しており、患者背景において国内外臨床試験で若干の差異が認められてはいるものの、各背景因子と有効性の関係も国内外で大きく異なることはなく、ほとんどの層で有効性がプラセボに対して用量依存的に増加する傾向が認められていることから、ブリッジング成立の可否にかかわる重大な問題はないものと考えられる。しかしながら、国内における本薬の用法・用量の設定に関してはより詳細な検討が必要と考えられる。(「(3)用法・用量 (特に 1mg の有効性及びその臨床意義) について」の項参照)

### (3) 用法・用量 (特に 1mg の有効性及びその臨床的意義)

機構は、申請者が 1 及び 2.5mg の 2 用量を想定していることについて、有効性及び安全性の観点から、両者を比較した上で、その使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内ブリッジング試験 (D3801008) では主要評価項目「投与後 4 時間の頭痛改善の割合」に関して、本薬 1 及び 2.5mg はプラセボに比し、有意な頭痛の改善が認められ、両用量群の改善の割合はほぼ同様である (投与後 4 時間の頭痛改善の割合、プラセボ：42%、本薬 1mg：71%、2.5mg：77%)。また、副次的評価項目 (投与後 4 時間までの頭痛改善の割合、投与後 4 時間までの頭痛消失の割合、24 時間の効果持続、救済薬使用の割合、再発の割合) においては、本薬 1mg に比し、本薬 2.5mg の方が高い有効性が得られ、用量相関性が認められ、プラセボとの比較を行った投与後 4 時間のすべての副次評価項目において、本薬 1 及び 2.5mg はプラセボに対して有

意に高く、海外のプラセボ対照 5 試験（GCV/017、GCV/015、RM19/0020/00、GCV/006、RM19/00008/00）の集計結果においても国内ブリッジング試験（D3801008）の傾向と類似している。また、投与後 4 時間の頭痛改善の割合は、発作時の頭痛の程度が「重度」の症例では、2.5 mg 群で 79%（22/28 例）と高いが、「中等度」の症例では 1mg 群で 75%（56/75 例）、2.5 mg 群で 77%（62/81 例）と同程度である。国内ブリッジング試験（D3801008）の有害事象の発現割合は、プラセボが一番高く（45%）、本薬 1mg（28%）及び 2.5mg（26%）はほぼ同様であり、また、海外 7 試験（長期投与試験を除く海外 7 試験：GCV/017、GCV/015、RM19/0020/00、GCV/006、RM19/00008/00、GCV/009、RM19/00021/00 第 1 部及び第 2 部の集計）では、プラセボと 2.5mg がほぼ同様で、1mg が少し低かった。以上から、推奨用量は 2.5mg であり、片頭痛の再発が多い患者では、頭痛改善の持続時間及び頭痛再発の効果に優れる 2.5mg を用い、発作時の頭痛の程度が通常「中等度」の患者では、1mg で十分な治療効果を示すことが確認されており、このような患者の中で片頭痛の再発を起こす可能性の少ない患者においては 1 回投与量として 1mg を用いてもよいと考える。

機構は、本薬の開発段階において主要評価項目としては設定されていないものの、提出された臨床試験成績における投与後 2 時間の頭痛改善の割合を比較した上で、投与後 2 時間の有効性について、申請者の見解を求めた。

表；各試験における投与後 2 時間の頭痛改善の割合（ITT/FAS）

	プラセボ (P)	本薬		スマトリプタン
		1mg	2.5mg	100mg
用量設定試験 (GCV/015)	31% (28/91)	58% (48/83)	52% (45/86)	60% (58/97)
	Logistic Regression <sup>1</sup> によるオッズ比で 1mg vs P が 3.2 (95%CI : 1.7-6.1)、2.5mg vs P が 2.5 (95%CI : 1.3-4.6)			
ブリッジング対象試験 (RM19/0020/00)	30% (37/122)	42% (49/117)	40% (51/127)	—
	Cochran-Mantel-Haenszel <sup>2</sup> で P vs 1mg が p=0.106、P vs 2.5mg が p=0.112			
スマトリプタン対照試験 (GCV/006)	22% (23/104)	38% (79/208)	50% (100/199)	59% (135/229)
	Logistic Regression <sup>3</sup> で 1mg vs P が p=0.006、2.5mg vs P が p<0.001			
プラセボ対照クロスオーバー試験 (RM19/00008/00) *	27% (160/602)	43% (253/595)	49% (289/586)	—
	Logistic Regression で P vs 1mg が p<0.001、P vs 2.5mg が p<0.001			
国内ブリッジング試験 (D3801008)	32% (35/109)	41% (43/104)	50% (55/109)	—
	$\chi^2$ 検定で P vs 1mg が p=0.162、P vs 2.5mg が p=0.006			

1:国を考慮した Logistic Regression

2:施設を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel

3:片頭痛診断、片頭痛が発現してから投与するまでの時間、国を考慮した Logistic Regression

\*当該試験の詳細は本審査報告書未掲載

申請者は、上記の表を示した上で以下のように回答した。投与後 2 時間の頭痛改善の割合は、プラセボに比して、本薬 1mg では 5 試験中 3 試験において、本薬 2.5mg では 5 試験中 4 試験において有意に高かった。したがって、本薬 1 及び 2.5mg は、「投与後 2 時間の頭痛改善の割合」のいずれの評価においても有効性が確認できたと考える。



機構は、以下のように考える。まず、国内ブリッジング試験（D3801008）では、主要評価項目である「投与後 4 時間の頭痛改善の割合」に関しては、1 及び 2.5mg のいずれについても、海外と同様にプラセボに対する有効性が示されているものの、治験薬投与時の頭痛の程度の重症度にかかわらず、2.5mg は 1mg より有効性が高い傾向にある。また、慢性頭痛ガイドライン（<http://www.jhsnet.org/GUIDELINE/2/2-2-2.htm>）にも記載されているように、急性期の片頭痛治療薬に求められる「片頭痛発作を確実に速やかに消失させ、患者の機能を回復させること」に関しては、類薬で検討されている投与後 2 時間の頭痛改善の割合においても、国内ブリッジング試験（D3801008）において、2.5mg では高い有効性が示されているのに対し、1mg は投与後 2 時間の頭痛改善の割合で、プラセボとの有意差は認められない。投与後 2 時間の頭痛改善の割合は、主要評価項目として設定されていないが、この成績を踏まえると有効性においては 1mg が 2.5mg よりも優れているとは考えられない。一方、安全性において、海外長期投与試験（GM19-00079/00）では、12 カ月の試験期間における片頭痛発作に対する初回投与量を 2.5mg とし、有害事象により 1mg への減量を認める規定で実施されたが、全 417 例（発作回数 15,035 回）のうち、1mg に減量された症例は 10 例（発作回数 66 回）であり、1mg の使用割合は 2.3%（発作回数における 1mg 使用割合 0.44%）と少ないことから、高用量である 2.5mg の良好な忍容性が示されているものと考えられる。また、他の国内外の臨床試験においても、1mg と 2.5mg の安全性は同程度であることが示されており、2.5mg で特段問題となる有害事象は認められていないことから、1mg を投与すべきと考えられる患者群も同定し難い。

したがって、リスク・ベネフィットの観点から、本薬 1mg と比較して、有効性が高く、安全性で劣らない 2.5mg を臨床用量として設定することが妥当であると考えられる。

なお、1mg 錠が承認されている米国及びカナダにおける処方状況は、2.5mg 錠が処方箋ベースで約 97%以上を占め、1mg 錠は主に月経時片頭痛の予防的投与に使用されていると申請者が回答していることも考慮すると、片頭痛急性発作時の治療薬としては 2.5mg が国際的にも標準的な用量であると考えられ、申請者が主張している 1mg を設定する意義は少ないと考えるが、用法・用量に関しては、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

#### (4) 追加投与の結果を外挿することの妥当性

国内においては、本薬の追加投与に関する有効性及び安全性の検討は行われていないものの、海外で実施された追加投与の臨床試験成績を外挿可能であると説明していることについて、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の日本人片頭痛患者発作時の $t_{max}$ は 3.5 時間付近と考えられること（(i)＜提出された資料の概略＞(4) 1 参照）、及び投与後 2 時間ではなく投与後 4 時間で最大の頭痛改善効果が認められたこと（(ii)＜提出された資料の概略＞(1) 6 参照）から、初回投与後 4 時間までに頭痛改善効果が認められない場合に、追加投与を行うよう設定した。日本人患者における本薬の薬物動態は検討していないが、外国人女性片頭痛患者、外国人健康成人女性及び日本人健康成人女性に本薬 2.5 mg を単回経口投与した時の薬物動態を比較したところ、日本人患者においても日本人健康成人とほぼ同様の血中濃度推移を示すと推察された。そのため、日本人健康成人男女に 2.5mg 単回経

口投与した時の血中濃度推移から、投与後 4 時間に 2.5mg を追加投与した時の血中濃度推移をシミュレーションしたところ、投与後 4 時間に 2.5mg を追加投与した時の  $C_{max}$  は、5mg を単回投与した時よりもやや低くなると予測された。また、日本人では健康成人を対象に 10 mg までの単回投与、並びに 5 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したときの安全性が確認されていることから、日本人患者に 2.5 mg を 4 時間間隔で追加投与する場合についても安全であると推察される。以上のことから、日本人及び外国人の有効性及び安全性プロファイルに大きな差異を認めていないこと、また、薬物動態が類似していることから、追加投与が設定された海外の臨床試験成績を外挿し、海外と同様に日本人片頭痛患者の追加投与までの間隔を 4 時間以上とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。日本人と外国人の健康成人女性や片頭痛患者の薬物動態の類似性が示されたとはいえないが、本薬の有効性及び安全性は国内外の片頭痛患者で大きな違いは認められていないことから、海外で実施された追加投与の臨床試験成績及び日本人健康成人の血中濃度推移に基づいた追加投与のシミュレーションの結果を参考とすることで、海外で実施された追加投与の臨床試験成績を外挿することは可能と考える。日本人患者での追加投与データについては、製造販売後調査を実施し、追加投与における有効性及び安全性について引き続き十分調査することが必要であると考え。

#### (5) 再発率の減少、効果持続時間

機構は、本薬の消失半減期の長さなどから 24 時間までの効果持続や再発率の低さが期待されるとの主張の妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外臨床試験のプラセボ対照試験（D3801008、GCV/015、RM19/0020/00、GCV/006、RM19/00008/00、GCV/017 試験）の成績を検討した結果、投与後 24 時間までの効果持続（治験薬初回投与後に頭痛改善が得られ、投与後 4～24 時間まで頭痛が著しく悪化せず、救済薬も 2 回目の治験薬も投与しないこと）は、本薬 2.5mg とスマトリプタン 100mg ではほぼ同等であり、本薬 1mg では低かった。GCV/015 試験においても、本薬 2.5mg ではスマトリプタン 100mg より高く、本薬 1mg では低かった。再発の割合は、国内外臨床試験 5 試験では本薬 2.5mg はスマトリプタン 100mg より低く、本薬 1mg とスマトリプタン 100mg はほぼ同等であり、GCV/015 試験では、本薬 1 及び 2.5mg はスマトリプタン 100mg より低かった。

表：投与後 24 時間までの効果持続＜国内及び海外臨床試験：FAS＞

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	スマトリプタン 100mg
D3801008 試験	30% (33/109)	44% (46/104)	63% (69/109)	
GCV/015 試験	22% (20/91)	39% (33/85)	48% (42/87)	44% (43/98)
RM19/0020/00 試験	22% (27/122)	29% (34/117)	43% (54/127)	
GCV/006 試験	21% (22/104)	33% (69/208)	51% (104/199)	52% (118/229)
RM19/00008/00 試験	19% (115/602)	36% (216/595)	48% (281/586)	

表：再発＜国内及び海外臨床試験：FAS＞

	プラセボ	本薬 1mg	本薬 2.5mg	スマトリプタン 100mg
D3801008 試験	24% (11/46)	24% (18/74)	12% (10/84)	

GCV/0015 試験	29% (10/35)	26% (14/53)	15% (8/54)	40% (31/78)
RM19/0020/00 試験	38% (16/42)	39% (23/59)	28% (21/76)	
GCV/0006 試験	7% (2/28)	36% (39/109)	17% (22/132)	31% (53/173)
RM19/00008/00 試験	41% (22/54)	31% (28/90)	26% (28/109)	

以上、主要評価項目であった「投与後 4 時間の頭痛改善の割合」に関しては本薬 1 及び 2.5mg ではスマトリプタン 100mg の効果より若干低いものの、「投与後 24 時間までの効果持続」及び「再発した被験者の割合」に関しては、本薬 2.5mg ではスマトリプタン 100mg より高い効果を示し、本薬 1mg ではほぼ同様の効果が見られる結果であり、また、総説の多くが、本薬は他のトリプタン系薬剤よりも再発率が低いとの報告があり (Eur Neurol 42: 173-179, 1999、Clinical Therapeutics 22: 981-989, 2000、Headache 40: 103-110, 2000、43: 376-388, 2003、44: 661-668, 2004)、消失半減期の長さが効果持続や再発率の低下の要因の一つになると考える。

機構は、以下のように考える。24 時間の持続効果は、本薬 2.5mg がスマトリプタン 100mg と同等もしくはやや高い傾向にあり、再発率が本薬 2.5mg で低いことから、本薬の特徴として持続性があげられるという申請者の主張はある程度評価できる。しかしながら、再発率については、投与後 4 時間後に効果のあった症例が対象となっており、投与 4 時間後に効果が見られなかった症例は除外されていることに注意する必要がある。

また、本薬 2.5mg は片頭痛急性期の頭痛を速やかに消失、改善させるという点では投与 2 及び 4 時間後ともにスマトリプタンより劣る傾向にあり、最大効果が投与後 2 時間ではなく、4 時間後に認められるという特性から、本薬の効果を確認するためにも、追加投与まで最低限 4 時間待たなければならない点も、臨床使用上のデメリットになりかねない点も留意したい。

以上のことから、片頭痛の急性期治療における効果の持続性及び再発率に関する他のトリプタン系薬剤との比較においては、本薬の効果持続及び再発率の低さという特性だけが強調されることないように、総合的に判断されるべきであると考えている。

## (6) 安全性

### 1) 全般的な安全性

機構は、本薬は半減期が他のトリプタン製剤よりも長いことから、有効性におけるプロファイルの違いのみでなく、安全性についてリスクが増大する可能性がないか検討したが、少なくとも提出された国内ブリッジング試験 (D3801008) において、有害事象発現割合に関しては、1mg 及び 2.5mg とともにプラセボと比較して低い傾向にあり、また、死亡例や重篤な有害事象の発現が認められないことを確認した。そのうえで、トリプタン系薬剤の中で、本薬 1mg 及び 2.5mg における治験薬との関連性が否定できない有害事象の発現割合がプラセボと比較して低値を示した原因を、試験における有害事象の収集方法等の試験実施状況の違い、薬剤のプロファイルとしての違い等について、申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。各トリプタン系薬剤の臨床試験における有害事象の収集方法等の詳細については不明であるが、頭痛発作発現後に薬剤を服薬し、そ

の後、来院時に有害事象（副作用）の有無を調査する形になっており、本薬の臨床試験の有害事象の収集方法と同一であると考え。薬剤のプロファイルの違いにおける副作用の発現割合の差を検討するため、トリプタン系薬剤に特有な副作用の器官分類である「神経系障害」、「心臓障害」、「全身障害及び投与局所様態」及び各薬剤での発現例数の多い「胃腸障害」の副作用の発現割合について、各トリプタン系薬剤と比較したが、他のトリプタン系薬剤ではプラセボに比し、実薬では多く発現しているのに対し、本薬ではプラセボと本薬 1 及び 2.5mg の発現割合の差はほとんど認められなかった。また、本薬に特異的または多く認められた副作用はなかった。

表：トリプタン系薬剤の副作用発現割合

薬剤	用量	器官分類			
		神経系障害	心臓障害	全身障害及び投与局所様態	胃腸障害
ナラトリプタン	プラセボ	3(3/110)	0(0/110)	0(0/110)	11(12/110)
	1mg	3(3/104)	2(2/104)	2(2/104)	6(6/104)
	2.5mg	3(3/109)	1(1/109)	0(0/109)	9(10/109)
スマトリプタン <sup>1)</sup>	プラセボ	8(6/78)	1(1/78)	4(3/78)	5(4/78)
	50mg	12(9/77)	8(6/77)	12(9/77)	12(9/77)
ゾルミトリプタン <sup>2)</sup>	プラセボ	2(1/59)	0(0/59)	5(3/59)	3(2/59)
	2.5mg	7(4/61)	0(0/61)	7(4/61)	10(6/61)
エレトリプタン <sup>3)</sup>	プラセボ	0(0/84)	1(1/84)	2(2/84)	6(5/84)
	20mg	5(4/80)	0(0/80)	5(4/80)	10(8/80)
リザトリプタン <sup>4)</sup>	プラセボ	4(3/71)	0(0/71)	3(2/71)	1(1/71)
	10mg	17(12/69)	0(0/69)	12(8/69)	4(3/69)

%（例数）：申請者が公表資料を基に作成

- 1) イミグラン錠 50 に関する資料（申請資料概要）、2) ゴーミッグ錠に関する資料（申請資料概要）  
3) レルパックスインタビューフォーム、4) マクサルト錠に関する資料（申請資料概要）

機構は、国内ブリッジング試験（D3801008）においては、プロトコール上も有害事象の収集方法に問題があるとは考えにくく、また、死亡例及び重篤な有害事象発現例（国内臨床試験では認められず）、重症度も検討した上で、現時点では本薬 2.5mg までの安全性については他のトリプタン系薬剤と比較して問題になるものではないと考える。また、トリプタン系薬剤のメタアナリシス（Cephalalgia 22: 633-58, 2002）においても、有害事象の発現割合が低い傾向にあることが示されている。なお、海外臨床試験においては、本薬における有害事象発現割合が必ずしもプラセボと比較して低い傾向にはない試験もあることから、製造販売後調査の中でも、有害事象の発現状況については引き続き調査を実施すべきであると考え。

## 2) 神経系障害、錯感覚等の感覚の異常

機構は、トリプタン系薬剤において報告されている神経系障害、錯感覚等の感覚の異常については、海外で検討されているように 5mg 以上になると用量依存的に増加する傾向があるが、臨床用量と考えられている 1 及び 2.5mg については、国内臨床試験及び海外臨床試験の結果から、発現は認められるものの、類薬と比較して臨床上問題

になるものではないと考える。

### 3) 循環器系に与える影響

本薬が 5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬であることから、血管収縮作用により心筋梗塞等の重篤な有害事象をきたすことが想定される。国内臨床試験の結果から心血管系有害事象の発現割合は、動悸がプラセボ群 0%、1mg群 1.9% (2/104 例)、2.5mg群 0.9% (1/109 例) のみで、全て軽度であった。しかしながら、海外においては、7.5mg投与群ではあるものの、重篤な有害事象として心電図異常 (GCV/015 試験：T波逆転、一過性の心筋虚血の可能性ありと判断されている) がみられていること、また、投与時に入院して行った海外臨床試験での心電図検査においても、異常がみられた症例もいることも踏まえ、機構は、本薬が循環器系に与える影響について、類薬である他のトリプタン系薬剤と比較してよりリスクが高まるとは考えていないが、虚血性心疾患の既往歴のある患者や投与後に胸痛等の虚血性心疾患を疑わせる症状を呈した患者に対しての適切な注意喚起は必要であると考え。これについて、申請者により、添付文書において類薬である他のトリプタン系薬剤と同様の対応がなされており、現時点で特に問題はないと考える。

また、本薬の高血圧患者における安全性に関しては、コントロールされていない高血圧患者において、類薬同様に禁忌とされていることで特に問題ないと思われる。

なお、高血圧治療薬により血圧がコントロールされている高血圧患者における本薬投与の影響については、海外臨床薬理試験において、少数例ではあるが検討がなされており、高血圧患者で特に血圧上昇が問題となることはなく、また、有害事象についても健康成人と比較して大きく異なることはないことが確認されている。一方、類薬のスマトリプタンにおいては、海外の臨床薬理試験において、一過性の血圧上昇及び末梢血管抵抗の上昇がおこることが示され「コントロールされている高血圧患者」を「慎重投与」に設定している。

以上のことから、本薬について「コントロールされている高血圧患者」を「慎重投与」に設定しなければならない積極的なデータは認められないものの、本薬の作用機序に鑑み、潜在的に類薬と同様のリスクがあることが想定されることから、本薬においても同様の注意喚起を行うことが妥当と考える。

なお、この点については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

### 4) 性差の違いによる安全性

機構は、本薬の安全性に関する性差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内ブリッジング試験 (D3801008) 及び海外ブリッジング対象試験 (RM19/0020/00) の男女別の有害事象の発現割合 (男性、女性それぞれの症例数を分母として算出) を検討したところ、男女で有害事象の発現割合に偏りが見られるものの、国内及び海外臨床試験において本薬の同一用量で性差 (有害事象の発現割合の差 3%以上) が認められた有害事象は、1mg 投与例の聴覚過敏 (ブリッジング試験の男女：0%/5%、ブリッジング対象試験の男女：0%/3%、以下同順)、2.5mg 投与例の悪心 (0%/9%、0%/10%) の 2 事象のみであり、多くの有害事象は国内及び海外において性別による偏りに一定の傾向はみられなかった。また、2 事象は女性のみ認められたが、すべての投与群において組み入れられた片頭痛患者は男性より

も女性が多く、その症例数が有害事象の発現割合の差に影響を与えているとも考えられるが、詳細は不明である。以上のことから、国内ブリッジング試験（D3801008）及び海外ブリッジング対象試験（RM19/0020/00）の有害事象の発現には性別の影響はなく、国内外で同様な傾向を示すと考える。

機構は、女性において、やや発現が多く認められる事象もあるものの、性差が臨床問題となる可能性は少ないと考えるが、製造販売後調査の中で引き続き調査を実施すべきであると考えている。

#### 5) セロトニン症候群

片頭痛患者には、抗うつ薬を内服している症例も含まれると考えられることから、機構は、本薬投与によるセロトニン症候群発現のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外で行われた臨床試験においては、selective serotonin reuptake inhibitor（以下、SSRI）及びserotonin noradrenaline reuptake inhibitor（以下、SNRI）併用によるセロトニン症候群またはセロトニン症候群に関する有害事象（発熱、血圧上昇、筋固縮、運動障害、精神運動亢進、振戦、反射亢進、痙攣、多汗症、高血圧）は認められていない。また、2006年4月30日までに全世界から集積された副作用症例報告で、セロトニン症候群またはセロトニン症候群に関連する事象が報告された症例のうち、セロトニン症候群の診断基準に一致しなかった症例を除く4例が検討対象とされ、このうち2例がSSRIまたはSNRIの併用例〔SSRI（パロキセチン）、SNRI（venlafaxine）各1例〕であり、2例とも因果関係は否定されていない。本薬の発売以降約1億3800万回の頭痛発作に使用された（2006年2月現在）ことを考慮すると、本薬投与によるセロトニン症候群の報告は極めて稀である。

なお、米国食品医薬品局（FDA）が2006年7月付のPublic Health Advisoryにおいて、トリプタン系薬剤、SSRI及びSNRIの併用について添付文書にClass Labellingの注意を記載する必要があると指摘し、各薬剤の製造会社に添付文書改訂の指示を行なったことから、本薬の企業中核データシートに追記され、本薬の添付文書も改訂された。

機構は、以下のように考える。SSRI及びSNRIとの併用においてはセロトニン症候群の発現の可能性は否定できないことから、注意喚起が必要であると考えている。これについて、申請者は類薬の添付文書と同様に注意喚起を行うと回答していることから、製造販売後調査の中でも発現状況について調査することで特に問題はないと考える。

#### (7) 製造販売後調査

国内における追加投与及び長期投与の実績がないことから、追加投与及び長期投与における日本人の有効性及び安全性については確認することが適当であると考えている。また、本薬を含めトリプタン系薬剤で問題となる心血管系有害事象や脳血管障害の発現、抗うつ薬併用時の安全性やセロトニン症候群の発現、肝機能及び腎機能障害患者の安全性、また有効性及び安全性に対する性差の影響については調査することが適当であると考えている。

なお、詳細な調査項目等については専門協議の結果を踏まえて最終的に結論したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された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機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.1.2、5.3.1.2.1、5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、5.3.3.1.3、5.3.3.3.2、5.3.5.1.1)に対してGCP実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者から通知された重篤で予測されない副作用等の報告が迅速審査により審議されており、手順書に則った治験審査委員会の運営がなされていなかったこと(以上、治験実施医療機関)、当該事項についてモニター及び監査担当者は確認していたにもかかわらず了承していたこと(以上、治験依頼者)が認められたが、大きな問題はなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

有効性については、国内ブリッジング試験(D3801008)において、1及び2.5mg投与群が主要評価項目であるFAS集団での投与後4時間の頭痛改善割合において、プラセボ投与群に対する優越性を示し、海外ブリッジング対象試験(RM19-0020/00)においても、国内臨床試験と同様な成績を示したことから、本薬の有効性は認められたと考える。

安全性については、国内外の臨床試験においてプラセボ群と同等程度の有害事象発現率であり、特段問題となる有害事象は認められなかったことから、現段階において承認に支障はないと考えるが、製造販売後調査の実施を通じて、日本人における安全性を更に調査することが必要と考える。

なお、1mg錠の取り扱いについては、専門協議の結果も踏まえて最終的に結論したい。

## 審査報告 (2)

平成 19 年 10 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アマージ錠 1mg、アマージ錠 2.5mg
[一 般 名]	ナラトリプタン塩酸塩
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 4 月 28 日
[特記事項]	なし

### II. 審査内容

機構は、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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### 1. 主要評価項目について

本薬の開発経緯、時代背景、本邦における開発戦略等から、国内ブリッジング試験 (D3801008) は主要評価項目を「投与後 4 時間の頭痛改善割合」として実施されている。国内外のガイドラインで示されているとおり、投与後早期の症状改善は片頭痛治療薬に求められる重要な要件であり、他のトリプタン系薬剤の臨床試験で主要評価項目とされた「投与後 2 時間の頭痛改善割合」による評価は、承認審査における有効性評価の標準的な指標として確立されている。以上のことから、本薬の有効性は、投与後 4 時間の頭痛改善のみならず、投与後 2 時間の頭痛改善の結果も踏まえて評価すべきであるとする機構の判断は専門委員より支持された。

#### 2. 有効性について

##### (1) プラセボとの関係

本薬 1mg 及び 2.5mg は、国内ブリッジング試験 (D3801008) 及び海外ブリッジング対象試験 (RM19●●/0020/00) において、主要評価項目である「投与後 4 時間の頭痛改善割合」で、プラセボに比べて有意に優れていたことから、いずれも片頭痛の改善に有効である。しかし、現時点において片頭痛治療薬の標準的な評価指標とされている「投与後 2 時間の頭痛改善割合」に関しては、当該試験は投与後 2 時間の頭痛改善割合により有効性を明らかにするために計画されてはいないものの、国内ブリッジング試験 (D3801008) で 2.5mg はプラセボより有意に優れていたのに対し、本薬 1mg はプラセボとの間で有意な差が認められていない。この点に関し、専門委員から、当該試験は投与後 2 時間の有効性を明らかにするための症例数は設定されておらず、1mg で統計的に有意な有効性が見られないことが必ずしも無効であることを意味するとは言えないが、効果が用量依存的事実が示されたという意見、海外ブリッジング対象試験 (RM19●●/0020/00) では 1mg



でプラセボとの間に有意差が見られていた点については、用量が低くなると本薬は効果発現まで時間を要するため、投与後 2 時間の有効性にばらつきが見られ、結果として国内外の臨床試験結果に差が生じたと考えたとの意見等が出された。本薬の有効性は示されているものの、効果が発現するまでに時間を要する薬剤であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

## (2) 類薬との関係

国内において本薬と類薬を直接比較した成績はないが、スマトリプタン 100mg と直接比較した海外臨床試験 3 試験において、投与後 4 時間の頭痛改善割合は、本薬 1 及び 2.5mg でスマトリプタンに比して低い成績が得られており、トリプタン系薬剤に関する Ferrariらの総説 (Lancet,358:1668-1675,2001) 等を踏まえると、本薬は他のトリプタン系薬剤と比較して、頭痛改善効果が弱く、効果発現も遅い薬剤と位置付けられるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、専門委員より、本邦ではトリプタン系薬剤として既に 4 成分が承認されており、類薬に比して効果の発現が遅く、頭痛改善効果が劣る本薬を承認する意義に疑問があるとの意見、本薬の代謝特性から薬物相互作用の可能性が低く、薬物相互作用の懸念からトリプタン系薬剤が投与できなかった症例に投与でき、循環器系の有害事象を含めて有害事象の発現率が低いことから、安全性のメリットも想定されるとの意見等が出された。協議の結果、本薬の承認により利益を享受する症例の存在が推察されることから、本薬を片頭痛治療の新たな選択肢として承認して差し支えないとの機構の判断は、専門委員より支持された。(「3. (1) 1mg 錠の必要性」の項参照)

## 3. 用法・用量について

### (1) 1mg 錠の必要性

臨床試験成績からは、2.5mg よりも有効性が劣り、安全性は同程度である 1mg を推奨すべき患者群を同定することは困難であること、海外 (1mg 錠が承認されている米国及びカナダ) においては、2.5mg 錠の処方箋による使用割合は 97% 以上であり 1mg 錠は主に月経時片頭痛の予防的投与に適応外使用されていること、海外長期投与試験 (GM19/00079/00) では、有害事象により初回投与量を 2.5mg から 1mg へ減量された症例は 2.3% (発作回数割合 0.44%) と極めて少ないことを考慮すると、本邦において 1mg を承認するための臨床的意義を見出すことは困難である。さらに、国内において追加投与の臨床実績が無く、2.5mg の追加投与の有効性及び安全性については海外長期投与試験 (GM19/00079/00) の成績を基に外挿して評価しているが、1mg を追加投与したときの有効性及び安全性については十分な情報は得られていない。

以上の機構の判断について、専門委員より、臨床試験成績から本薬の臨床的位置付けを考えた場合、標準用量の 2.5mg でさえ他のトリプタン系薬剤に比べて効果が劣ることから、2.5mg よりも更に有効性が劣る 1mg の存在意義はなく、有効性からはむしろ 2.5mg より高用量が検討されるべきではないのかとの意見、他のトリプタン系薬剤が 1 規格で承認されている中で、本薬のみ 2 規格を承認することにより医療ミスが懸念されるとの意見、低用量の承認は予防的投与や乱用等の適応外使用を助長する恐れがあるとの意見等が出

され、協議の結果、本薬 1mg を承認する必要はないとの見解で全員一致した。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量から 1mg の記載を除いた記載に修正するよう申請者に求め、申請者は、本薬 1mg 錠の申請を取下げ、用法・用量の記載を以下のように修正すると回答した。

#### <用法・用量（改訂前）>

「通常、成人にはナラトリプタンとして1回 2.5mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。患者の症状によっては、ナラトリプタンとして 1 回 1mg 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 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。」

#### <用法・用量（改訂後）>

「通常、成人にはナラトリプタンとして 1 回 2.5mg 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 4 時間以上あけること。ただし、1 日の総投与量を 5mg 以内とする。」

機構は、以上の回答を了承した。

### (2) 追加投与（前回の投与から 4 時間以上あけること）の妥当性

国内において追加投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験は実施されていないものの、本薬の有効性及び安全性は国内外の片頭痛患者で大きな違いは認められないことから、海外で実施された追加投与の臨床試験成績及び日本人健康成人の血中濃度推移に基づいた追加投与のシミュレーションの結果を踏まえ、投与までの間隔を海外と同様に 4 時間以上あけることで追加投与を承認して差し支えないとの機構の判断は専門委員より支持された。また、追加投与の有効性及び安全性については、製造販売後調査にて引き続き調査を実施することが必要との機構の判断は専門委員より支持された。

## 4. 安全性について

### (1) 安全性

他のトリプタン系薬剤と比較して、本薬 1 及び 2.5mg とともに有害事象の発現率が低く、トリプタン系薬剤特有の中枢神経系及び胸部症状の発現率も低いことから、安全性については類薬と比較して特に問題となることはないとの機構の判断は専門委員より支持された。

### (2) 使用上の注意について

#### 1) 高血圧患者

類薬において血圧上昇が報告されていること、本薬は類薬と同様に血管収縮作用を有し、本薬の臨床試験においてもわずかながら血圧の上昇が認められていることから、類薬と同様に潜在的に血圧上昇のリスクが想定され、本薬についても類薬と同様に「コントロールされている高血圧患者」を「慎重投与」に設定し注意喚起を行うこと

が必要であるとの機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、添付文書に「コントロールされている高血圧患者」に対し慎重投与とする旨の注意喚起を記載するよう申請者に求めたところ、申請者は記載する旨回答したことから、機構は回答を了承した。

## 2) てんかんの既往を有する患者

類薬において、てんかん様発作の有害事象が報告されており、「てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者」に対しては慎重投与とされていることから、国内外の臨床試験及び海外の市販後の成績において、本薬によるてんかん及び痙攣の発現状況を確認した上で記載整備を行うことが妥当であるという機構の判断は、専門協議で支持された。

機構は、本薬によるてんかん及び痙攣の発現状況を確認するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。本薬の臨床試験におけるてんかん及び痙攣の報告は、長期投与試験 1 例、市販後調査 6 例であった。そのうち、てんかん等の既往を有する患者での報告は 1 例のみであり、本薬の推定使用回数を考慮すると、報告頻度はまれであり、てんかん又は痙攣を起こしやすい器質的脳疾患のある患者において、これらの事象の発現リスクが高くなる根拠はないものの、類薬（スマトリプタン）でてんかん様発作が発現している旨の注意喚起を記載する。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 5. 製造販売後調査について

製造販売後調査においては、国内における追加投与及び長期投与の実績がないことから、追加投与及び長期投与による日本人における有効性及び安全性については確認する必要があり、本薬を含めトリプタン系薬剤で問題となる心血管系有害事象や脳血管障害の発現、抗うつ薬併用時の安全性やセロトニン症候群の発現、肝機能及び腎機能障害患者の安全性並びに有効性及び安全性に対する性差の影響についても調査することが適当であるとの機構の判断は専門委員より支持された。

## 6. 審査報告(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

6 頁 27 行目 乾燥工程 → 乾燥操作

6 頁 34、36、39 行目、7 頁 1 行目 不溶性添加物 → 不溶性添加剤

24 頁 7 行目 今回の対照群の骨化遅延（17.7%）の出現頻度は → ラットでは、今回の対照群の骨化遅延を示す後頭骨不均一骨化（17.7%）の出現頻度は

24 頁 12 行目 可能性が高い。 → 可能性が高い。また、ウサギでは本薬群の同腹児数が偶発的に高値であったために胎児体重が低値となり、骨化遅延が認められた。

33 頁 3 行目 試験液 0.1mol/L → 試験液 0.1mol/L 塩酸試液

33 頁 32 行目  $AUC_{0-\infty}$  : 94.53~10.8ng·hr/mL →  $AUC_{0-\infty}$  : 94.53~101.8ng·hr/mL

54 頁 表 片頭痛診断のMWOA+MWA、本薬 1mgの項: 50%(2/2) → 100%(2/2)

57 頁 表 GCV/006 の本薬 2.5mgの項: 51%(104/199) → 52%(104/199)

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、本薬を承認して差し支えないと判断する。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8年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

#### 【効能・効果】

片頭痛

#### 【用法・用量】

通常、成人にはナラトリプタンとして1回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、追加投与することができるが、前回の投与から4時間以上あけること。ただし、1日の総投与量を5mg以内とする。