

衛研発第 2168 号
平成 14 年 2 月 7 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販売名]: レルパックス錠 20mg、臭化水素酸エレトリプタンファイザー

[一般名]: 臭化水素酸エレトリプタン

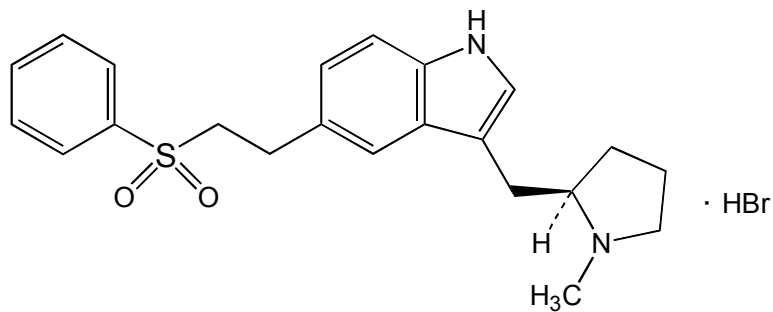
[有効成分名]: 臭化水素酸エレトリプタン

[申請者名]: ファイザー製薬株式会社

[申請年月日]: 平成 12 年 6 月 30 日 (原薬: 輸入承認申請、製剤: 製造承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中に臭化水素酸エレトリプタン 24.2mg (エレトリプタンとして 20mg) を含有するフィルムコート錠

[化学構造]:



[化学名]:

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

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

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 14 年 2 月 7 日

- [販 売 名]: レルパックス錠 20mg、臭化水素酸エトトリプタンファイザー
[一 般 名]: 臭化水素酸エトトリプタン
[有効成分名]: 臭化水素酸エトトリプタン
[申 請 者 名]: ファイザー製薬株式会社
[申請年月日]: 平成 12 年 6 月 30 日 (原薬: 輸入承認申請、製剤: 製造承認申請)
[剤型・含量]: 1 錠中に臭化水素酸エトトリプタン 24.2mg(エトトリプタンとして 20mg)
を含有するフィルムコート錠

[審 査 結 果]:

国内第 相試験における主要評価項目 (服用 2 時間後の頭痛改善率) に関して、用量反応性が示されており、また、本薬の全用量群でプラセボ群より統計学的に有意に高い改善率を示し、さらに、これらが外国臨床試験の本薬 20mg 以上投与群における有効性及び用量反応性と類似していることから、本薬の有効性及び外国臨床試験結果の外挿性が示されていると判断した。

国内第 相試験における本薬との因果関係が否定されない有害事象発現率が、用量と共に増加し、特に 80mg 投与群では高率で発生していたことから、1 日の総投与量を 40mg 以内とすることで安全性の確保は可能と判断した。

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

[効能・効果]: 片頭痛

[用法・用量]: 通常、成人にはエトトリプタンとして 1 回 20mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

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

また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg を経口投与することができる。

ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。

審査報告(1)

平成 13 年 10 月 29 日作成

1. 品目の概要

[販 売 名]: レルパックス錠 20mg、レルパックス錠 40mg、レルパックス錠 80 mg、
臭化水素酸エトトリプタンファイザー

[一 般 名]: 臭化水素酸エトトリプタン

[申 請 年 月 日]: 平成 12 年 6 月 30 日

[申 請 者]: ファイザー製薬株式会社

[剤 型 ・ 含 量]: 1 錠中、臭化水素酸エトトリプタン 24.2mg (エトトリプタンとして 20mg)、臭化水素酸エトトリプタン 48.5mg (エトトリプタンとして 40mg)、臭化水素酸エトトリプタン 96.9mg (エトトリプタンとして 80mg) を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、成人には片頭痛の発作時に、エトトリプタンとして初回 40mg を 1 回経口投与する。

初回投与によって改善が認められたが、投与後 24 時間以内に片頭痛が再発した場合、初回投与と同用量のエトトリプタンを追加投与することが出来る。このとき、初回投与後 2 時間以内に追加投与はしないこと。

40mg 投与で満足な効果が得られなかった場合には、次の片頭痛発作時に 80mg を投与することによって効果が期待される。

最大 1 日用量は 160mg を超えないこと。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

片頭痛における頭痛の痛みは通常片側性で、拍動を伴い、また、激しい痛みのみならず、嘔気、嘔吐、光過敏及び音過敏をも伴うことが多い。その持続時間は成人では 4～72 時間、15 歳未満では 2～48 時間と報告されている [Headache 37(Suppl 1): S1-S14, 1997]。発作は突発的で発作を繰り返す反復性の疾患であり、通常月に 1～2 回の頻度で発作が起き、片頭痛における頭痛の発作時には日常生活に支障が生じることが多い。国内における片頭痛の有病率は人口の 8.4%(男性の 3.6%、女性の 13%)と報告されている(Cephalalgia 17: 15-22, 1997)。

片頭痛の発現機序及び病態生理は十分には解明されていないが、現在広く受け入れられている三叉神経血管説によれば、実体不明の何らかの刺激により三叉神経が活性化され、刺激興奮が逆行性に伝導し、頭蓋血管周囲に存在する三叉神経からニューロペプチドが遊離される。遊離したニューロペプチドは頭蓋血管を拡張させ、血管周囲に炎症を惹起する。次にこれらの反応が刺激となり三叉神経を興奮させ、それが順行性に中枢に伝導され、片頭痛の痛み、嘔気、嘔吐が発現するとされている。片頭痛発作時に血漿中のセロトニン (5-Hydroxytryptamine、以下 5-HT) 量の減少や尿中の 5-HT 代謝物の増加が報告され、ま

た、5-HT の非特異的作動薬であるエルゴタミンが片頭痛に有効であることが認められたことなどから、5-HT の関与が重要視されていた。さらに、最近の知見から、5-HT 受容体のうち、5-HT₁ 受容体のサブタイプである 5-HT_{1B} (頭蓋血管内に存在) 5-HT_{1D} 及び 5-HT_{1F} 受容体 (頭蓋血管周囲の三叉神経に存在) の活性化が片頭痛発作の治療に寄与していることが示唆されている (Lancet 351: 1043-1051, 1998)。

日本における片頭痛発作の急性期治療として経口剤では、非ステロイド系抗炎症薬 (イブプロフェン等) 及び麦角誘導体 (エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン等) が使用されている。非ステロイド系抗炎症薬は、鎮痛作用は期待できるがその効果は弱く、消化器症状、喘息発作の誘発、血小板機能障害及び腎障害等の副作用の発現が問題となっている。血管収縮作用を有する麦角誘導体は、5-HT 受容体以外のアドレナリン α 、ドパミン、ムスカリン受容体にも作用するため、嘔気や嘔吐、四肢のしびれ及び痙攣、血圧上昇、心拍数減少などの副作用の発現があり、バイオアベイラビリティが低いこと、また、過量投与による片頭痛の誘発などの問題がある。なお、本薬申請時には承認されていなかったが、5-HT_{1B/1D} 受容体選択的作動薬であるコハク酸スマトリプタン及びゾルミトリプタンの経口剤が日本において承認、市販されている。

臭化水素酸エレクトリプタンは、ファイザー社中央研究所 (英国) で新規に合成されたインドール誘導体であり、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-HT_{1F} 受容体選択的作動薬である。本薬は、頭蓋血管及びその周囲の三叉神経に存在するこれらの受容体の活性化を介して、片頭痛発作時に発現しているとされる頭蓋血管の拡張及び血管周囲の炎症を抑制することにより、片頭痛発作が軽減・消失すると考えられる。

本薬の開発は、前兆を伴う又は伴わない片頭痛 [国際頭痛学会のガイドライン (Cephalalgia 8 (Suppl 7): 19-28, 75-78, 1988) により7種類 (前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、網膜片頭痛、小児周期性症候群、片頭痛の合併症 (片頭痛発作重積、片頭痛による脳梗塞)、上記分類に属さない片頭痛) に分類されるがそのうちの最も多くみられる2種類] を対象として、海外で先行して臨床試験が行われた。外国においては、英国、その他の欧州連合諸国、オーストラリア等31カ国において承認されている (2001年8月現在)。また、米国、カナダについては、それぞれ1998年10月、同年11月に承認申請を行い、現在承認審査中である。日本の開発にあたっては、海外成績の外挿を考え第 相試験実施後、海外の第 相用量反応試験をブリッジング対象試験として、国内で第 相用量反応試験をブリッジング試験として実施した。その結果、海外の臨床試験成績を日本人に外挿することが可能と考え、国内及び海外臨床試験成績をもって国内承認申請に必要とされる臨床データパッケージとして、今回の承認申請に至った (ブリッジングの妥当性については、へ項及びト項参照)。

ロ. 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

臭化水素酸エレクトリプタンは

を出発物質として、多段階反応により合成される。本薬の化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴 (¹H-NMR 及び ¹³C-NMR)、質量スペクトル、単結晶 X 線解析及び電位差滴定により確認された。本薬の物理的・化学的性質として、性状 (外観及び結晶性)、溶解性、吸湿性、溶液の pH、融点及び熱分析、解離定

数 (pK_a)、分配係数、結晶多形及び溶媒和物、旋光度、異性体 (光学異性体)、粉末 X 線回析スペクトル、類縁物質、定量法 (液体クロマトグラフ法) 並びに強制分解生成物が調べられている。

原薬の規格及び試験方法としては、含量、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル、旋光度、臭化物及び熱分析)、純度試験 (重金属、類縁物質、残留溶媒及び)、水分、強熱残分、粒度、結晶多形及び定量法が設定されている。

製剤であるレルパックス錠 20mg (以下、20mg 錠)、同 40mg (以下、40mg 錠) 及び同 80mg (以下、80mg 錠) の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (赤外吸収スペクトル及び臭化物)、水分、溶出試験、重量偏差試験、定量法及び分解生成物が設定されていた。

20mg 錠、40mg 錠及び 80mg 錠の生物学的同等性試験に関してはへ項参照のこと。

医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は原薬合成法に関して

により何が となったのか説明を求めた。申請者は以下の回答を提出した。

臭化水素酸エレトリプタン は が認められて、その は が確認され、また、 ではない。このような特性を制御するため、申請合成法では最終生成物 を 得るための を した。 で合成された臭化水素酸エレトリプタンが としても、 により、最終的に規格に適合する臭化水素酸エレトリプタンを得ることができる。さらに、 となったものも、 と、 ことを確認している。審査センターはこの回答を妥当と考え、これを了承した。

審査センターは製剤の溶出試験において、国内臨床試験第 相及び海外第 相試験に用いたロットの溶出試験結果と実生産ロットの溶出挙動を比較すること、溶出試験液等の選定理由について詳述すること、本法 (回転バスケット法、100rpm) は、処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインで示されたパドル法、50rpm に比べて、製剤間の溶出の差を識別しにくい方法と思われるにもかかわらず、回転バスケット法、100rpm を用いて処方・製法の頑健性を検討し、また、溶出挙動の類似性の根拠として、形状・含量が異なる製剤の生物学的同等性を主張する妥当性について詳しく説明することを求めた。申請者は以下のように回答した。

20mg 錠、40mg 錠及び 80mg 錠それぞれについて、国内第 相試験と海外第 相試験に用いたロットの溶出挙動と実生産工程を反映して製造したロットの溶出挙動の比較より、両者に明らかな違いがないことがわかった。臭化水素酸エレトリプタン錠は、溶出液の pH に依存することなく 分で %以上が溶出する速放錠である。また、臭化水素酸エレトリプタンの 1 回最高投与量は生理的な pH 範囲において 250mL 未満の液量で溶解する。製剤の開発段階でバイオアベイラビリティ (以下、BA) について問題のある製剤ロットは認められなかった。また、処方や製法の変化が溶出性に影響するか検討したところ、極端な例 (崩壊剤が配合されていないような例) で溶出性に対する影響が認められたが、このような極端な例は通常の製造管理下では起こり得ないと考えられる。以上のことから、当該溶出試験の規格及び試験方法には、ICH ガイドライン (Q6A) に準じ、識別性を考慮することなく、臨

床上問題のないロットが適合するような試験条件と判定基準を採用することとした。 処方変更の生物学的同等性ガイドラインにはパドル法、50rpm の溶出試験方法が示されているが、パドル法では頑健性に問題が認められたため、回転数や溶出試験液について種々の調査を行い、回転バスケット法を用いる溶出試験方法を設定した。パドル法を採用しなかった理由として、崩壊した錠剤がベッセルの底に円錐状に堆積する現象が認められることや試験液中で濃度勾配が生じることが挙げられる。回転バスケット法を採用することにより、パドル法において認められた頑健性に関する問題は解消された。ICH ガイドライン (Q6A) に従い、回転バスケット法による不良品の識別性を評価した。その結果、申請錠剤と処方及び製法が極端に異なる錠剤 (崩壊剤を除き、極端な硬度をもたせた錠剤) を当該試験方法によって識別できることが示された。形状又は含量に違いがあっても申請処方及び製法で錠剤を製造すればその崩壊性及び溶出性は pH1.2 ~ 6.8 の試験条件において速やかであることから、錠剤の形状を変更しても生物学的同等性に影響を与えることはないと考えている。審査センターはこれらの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターは各試験における室内再現精度の検討における試験での試験者 - 試験日 - 測定装置の組み合わせ方について説明を求めた。申請者は、3人の試験者 (1~3)、3台の装置 (A~C)、3日の試験日 (X~Z) を変動要因とし、その組み合わせとして、1-A-X、2-B-Y 及び 3-C-Z の3通りの組み合わせで評価したと回答した。審査センターはこの評価では試験者 - 装置が単一の組み合わせでしか評価されていなかったため、適切な組み合わせを考え、再評価し直すように求めた。申請者は試験者 (2名)、装置 (2台) 及びカラム (2本) を選び、試験日として 6日 で評価を行った試験結果を提出した。審査センターはこれらのデータを検討したところ、妥当であるという判断に達し、回答を了承した。

このほか、審査センターは多数の照会事項を申請者に照会し、資料整備を含めて適切に指導を行った。これらに関しては申請者より適切な回答及び説明がなされたため、審査センターはこれらの回答を了承した。

八. 安定性に関する資料

原薬の安定性に関しては、性状 (外観)、水分、含量、結晶多形、類縁物質を試験項目として苛酷試験 [加温 (50℃、20%RH、アルミ袋又はガラスシャーレ、3カ月)、加湿 (25℃、85%RH、アルミ袋又はガラスシャーレ、3カ月) 及び曝光 [白色蛍光灯下 (総照度 120 万 lux·h) + 近紫外蛍光ランプ下 (総近紫外放射エネルギー 200W·h/m²)、石英ガラスシャーレ、7日]] 加速試験 [40℃、75%RH、ポリエチレン袋 (二重、ポリエチレン袋の間にシリカゲル乾燥剤を封入)、アルミ袋入り、ファイバードラム入り、6カ月] 及び長期保存試験 [25℃、60%RH、ポリエチレン袋 (二重、ポリエチレン袋の間にシリカゲル乾燥剤を封入)、アルミ袋入り、ファイバードラム入り、24カ月 (継続中)] が実施されている。

製剤の安定性に関しては、性状 (外観)、溶出率、水分、含量、分解生成物を試験項目として、苛酷試験 [加温 (50℃、20%RH、PTP 包装又はガラスシャーレ、3カ月)、加湿 (25℃、85%RH、PTP 包装又はガラスシャーレ、3カ月)、曝光 [白色蛍光灯下 (総照度 120 万 lux·h) + 近紫外蛍光ランプ下 (総近紫外放射エネルギー 200W·h/m²)、石英ガラスシャーレ、7日]] 加速試験 (40℃、75%RH、PTP 包装、6カ月) 及び長期保存試験 [25℃、60%RH、PTP 包装、36カ月 (六角形) 又は 24カ月 (円形、継続中)] が実施されている。

審査センターは提出された結果より、原体の有効期間は、長期保存試験が継続中であることから、24 カ月とすることが妥当であると判断している。また、製剤の有効期間は、長期保存試験が継続中であること及び申請剤型である円形錠と非申請剤型である六角形錠では原薬が異なっていることから、24 カ月とすることが妥当であると判断している。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス及びラットを用いて実施された。経口投与による概略の致死量はマウス、ラットとも雌雄 1,000mg/kg であった。静脈内投与による概略の致死量はマウスでは雄 20mg/kg、雌 30mg/kg、ラットでは雄 20mg/kg、雌 12.5mg/kg 超であった。また、イヌ経口投与における概略の致死量は 14 日間反復投与毒性試験の結果から 7.5mg/kg 超と推察された。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な所見として、ラットでは ALT (GPT) の上昇、肝臓重量の増加及び甲状腺濾胞肥大が、イヌでは他のトリプタン系薬剤と同様に一般状態の変化(吠え声の増加や不穏状態等)が認められた。また、ラットでは紅涙及び流涎が、イヌでは散瞳、心拍数の増加及び収縮期血圧の上昇がみられた。無毒性量はラットでは雌雄ともに 100mg/kg/日 (1 カ月間)、50mg/kg/日 (6 カ月間) であり、イヌでは雌雄ともに 2.5mg/kg/日 (1 カ月間)、5mg/kg/日 (6 カ月間)、4mg/kg/日 (12 カ月間) であった。反復経口投与時の血漿中薬物濃度は、ラット 6 カ月間試験の 50mg/kg/日で雄 0.44 ~ 1.03µg/mL、雌 0.84 ~ 1.60µg/mL、イヌ 12 カ月間試験の 4mg/kg/日で 0.13 ~ 0.48µg/mL であった。なお、単回投与毒性試験及び一部の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験について、申請品 (臭化水素酸塩) と異なる塩 (1/2 硫酸塩) を用いて試験が実施されているが、臭化水素酸塩と 1/2 硫酸塩を用いたラット 1 カ月間経口投与毒性試験を比較した結果、毒性学的に本質的な差のないことが推察されたとしている。

審査センターは、肝臓及び甲状腺で認められた変化の発現機序及び回復性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、追加試験を実施した結果、肝ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UDPGT) の増加及び血漿中甲状腺ホルモン (T_3 、 T_4) の減少がみられたことより、これらの変化はラットで顕著に認められる肝酵素誘導に伴うものと考えられ、休薬により回復性が認められたとの回答がなされた。審査センターはこれを了承した。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量群 (50mg/kg/日) においても親動物及び次世代に対して影響が認められなかったことから、より高い用量での試験が実施された。その結果、親動物において 200mg/kg/日で体重増加抑制 (雌雄)、性周期の異常及び着床数の減少が、雌に 100mg/kg/日の投与で体重増加抑制が認められた。また、次世代に対する影響として 200mg/kg/日で生存胎児数の減少がみられた。無毒性量は雄親動物の一般毒性に対して 100mg/kg/日、雌親動物の一般毒性及び生殖能に対して 50mg/kg/日、次世代に対して 100mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、母動物において 50mg/kg/日で体重増加抑制がみられ、次世代に対する影響としては 50mg/kg/日の出生児 F_1 において体重の低値が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児 F_1 に対して 15mg/kg/日、出生児 F_2 に対して 50mg/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生への影響に関する試験では、母動物において 30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、次世代に対する影響としては 100mg/kg/日で体重の低下、脊椎骨格変異の増加及び骨化進行度の遅延傾向が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 100mg/kg/日、次世代に対して 30mg/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験では、母動物において 50mg/kg/日で体重増加抑制が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 50mg/kg/日と推定された。

がん原性試験はラット及びマウスを用いて、混餌投与で実施された。その結果、発生した腫瘍はいずれも自然発生性のものとみなされ、催腫瘍性はないと推察された。

審査センターはラットで認められた精巣間細胞腺腫の増加及びマウスで認められたハーダー腺腺腫及び肝細胞腺腫の増加と本薬投与との関連性について説明を求めた。これに対し、申請者は、ラットにおける精巣間細胞腺腫の増加については、当該用量群における生存率の高さが一因と考えられ、また、試験実施施設の背景データの範囲内であること、

マウスにおけるハーダー腺腺腫については、ハーダー腺がげっ歯類特異的な器官であること、マウスにおける肝細胞腺腫については、肝酵素誘導に伴う変化でありマウスではよく認められる変化であることから、いずれもヒトへの影響はないものと考えられると回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られた。

審査センターは、遺伝毒性試験で用いた被験物質（1/2 硫酸塩）は申請品（臭化水素酸塩）と塩が異なっているが、1/2 硫酸塩の成績で本薬の遺伝毒性の評価を行う妥当性について説明を求めた。これに対し申請者は、臭化水素酸塩と 1/2 硫酸塩の比較のために臭化水素酸塩の細菌を用いた復帰突然変異試験を追加実施した結果、両者の間に差は認められなかったと回答した。審査センターはこれを了承した。

抗原性試験の結果は陰性であった。

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

類縁物質の毒性に関しては、原薬の一般毒性試験において含まれていた類縁物質の量と規格値から予想される臨床最大曝露量を比較した結果、問題ないと考えられた。

審査センターは、類縁物質の遺伝毒性について説明を求めた。これに対し申請者は、規格値が 0.1%を越える 5 種類の類縁物質のうち 2 種類に関しては、原薬の遺伝毒性試験の成績及び類縁物質含有量から規格値内における安全性は問題ないものと考えられると説明した。また、その他の類縁物質に関しては規格値を 0.1%以下に変更すると回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

ホ. 薬理に関する資料

本薬及びスマトリプタンの 5-HT 受容体に対する結合親和性は、ヒト型組換え 5-HT_{1B} 又

は 5-HT_{1D} 受容体（以下、記載がない場合はヒト型組換え）を発現させた HeLa 細胞ホモジネート及びヒト 5-ht_{1F} 受容体を発現させた HEK293 細胞ホモジネートを用い、³H]-5HT との結合試験により測定された。本薬の 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-ht_{1F} 受容体結合親和性（pK_i）はそれぞれ 8.00、8.94 及び 7.99（平均値）、また、スマトリプタンの場合はそれぞれ 7.37、8.04、7.88（平均値）であり、本薬の 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対する親和性は、スマトリプタンのそれぞれ 4 及び 8 倍（pK_i 値を実数に変換し比較）であったが、5-ht_{1F} 受容体については両薬剤とも同程度の親和性を示した。本薬及びスマトリプタンの 5-HT_{1D} 受容体への結合速度は、5-HT_{1D} 受容体を発現させた HeLa 細胞膜ホモジネートに³H]-本薬又は³H]-スマトリプタンを添加して経時的に測定した結合量から求め、解離速度はあらかじめ³H]-ラベル体を膜受容体に結合させた後 5-HT を添加し、経時的に測定した結合量から求められた。その結果、本薬及びスマトリプタンのヒト 5-HT_{1D} 受容体に対する結合定数（K_{on}）は、それぞれ 0.254 及び 0.026min⁻¹・(nmol/L)⁻¹ であり、同受容体からの解離定数（K_{off}）は、それぞれ 0.027 及び 0.037min⁻¹ であったことから、本薬の 5-HT_{1D} 受容体の結合速度はスマトリプタンより速く解離は遅かったとしている。ヒト 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-ht_{1F} 受容体に対する機能活性について、5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} を発現させた CHO-K1 細胞及び 5-ht_{1F} 受容体を発現させた LM(tk-)細胞を用い、受容体の活性化により細胞周囲が酸性化する速度を指標として測定し評価した。その結果、本薬は、これら 3 種類の受容体が発現している培養細胞周囲の酸性化を促進し、その pEC₅₀ は 5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体では 7.71 及び 9.17（平均値）であった。スマトリプタンの場合のそれぞれ 5 及び 3.5 倍（pEC₅₀ 値を実数に変換して比較）であり、5-ht_{1F} 受容体では両薬剤とも pEC₅₀ 値は算出できなかったが、刺激作用は 1nmol/L でも観察された。以上のことから、本薬及びスマトリプタンはこれらの受容体作動薬であることが明らかになったとしている。ヒト 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-ht_{1F} 受容体以外の 5-HT 受容体に対する結合親和性を各種 5-HT 受容体を発現させた細胞の細胞膜ホモジネートを用い、それぞれの受容体に特異的なリガンドとの競合試験により検討した結果、本薬では、5-HT_{1A}、5-ht_{1E}、5-HT_{2B} 及び 5-HT₇ 受容体には中程度の親和性（pK_i 平均値：6.7～7.35）を示し、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT₃（マウス神経芽細胞腫細胞由来）、5-HT₄（モルモット線条体由来）、5-ht_{5A} 及び 5-ht₆ 受容体には低い親和性（pK_i 平均値：5.5 以上）を示したことから、本薬は 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-ht_{1F} 受容体に選択性が高いとしている。スマトリプタンも同様の傾向であった。なお、以上の検討は本薬と塩違いの 1/2 コハク酸塩又は 1/2 硫酸塩が用いられた。

本薬 40mg をヒトに投与した場合の血漿中の C_{max} は 69.7ng/mL であり、蛋白結合率（87.1%）を考慮すると本薬の遊離形の濃度は 9.0ng/mL であることから、本薬のヒト 5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-ht_{1F} 受容体への結合が認められる濃度（それぞれ、3.8、0.4 及び 3.9ng/mL）、5-HT_{1B} 及び 5-HT_{1D} 受容体に対する刺激作用が 50%認められる濃度（それぞれ、7.5 及び 0.3ng/mL）及び 5-ht_{1F} の刺激作用が認められる濃度（0.4ng/mL）はヒトに 40mg を投与した場合の本薬の血中濃度範囲にあるとしている。

片頭痛発作時に頭蓋血管が拡張しており、その血管を収縮させることが片頭痛の発作の治療に有用と考えられることから、イヌ脳底動脈及びヒト中硬膜動脈に対する本薬及びスマトリプタンの収縮作用が検討された。5-HT 受容体に対する作用を観察するため 5-HT 受容体以外の受容体をアトロピン、メピラミン、メスラジン、プラゾシン、イミプラミン（以

上、それぞれ $1\mu\text{mol/L}$) 及びコルチコステロン ($10\mu\text{mol/L}$) を添加してブロックした条件下で、イヌ脳底動脈標本に両薬剤を累積的に適用して張力変化を等尺的に測定した結果、両薬剤とも標本を濃度依存的に収縮させ、 pEC_{50} 値はそれぞれ 7.16 及び 6.82 であった。本薬による最大収縮反応 E_{max} は 5-HT の E_{max} の約 80% であった。また、5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} 受容体の拮抗薬である GR125,743 ($1\sim 30\text{nmol/L}$) は、最大反応を変化させることなく本薬の用量反応曲線を濃度依存的に右方に平行移動させたことから、本薬のイヌ脳底動脈の収縮作用は 5-HT_{1B} 又は 5-HT_{1D} 受容体の活性化を介していることが確認されたとしている。摘出ヒト中硬膜動脈に本薬、スマトリプタン及び 5-HT を累積的に適用して、標本の張力の変化を等尺的に測定した結果、いずれも濃度依存的に標本を収縮させ、 pEC_{50} 値はそれぞれ 7.6、7.4 及び 7.9 (平均値)、 E_{max} は 5-HT の E_{max} に対して、それぞれ 80 及び 84% (平均値) であることから、両薬剤の pEC_{50} 及び E_{max} は同程度としている。

本薬及びスマトリプタンを摘出イヌ冠動脈 (左回旋枝) に累積的に適用し、イヌ脳底動脈と同様の実験系で検討した結果、両薬剤とも濃度依存的に標本を収縮させ、 pEC_{50} はそれぞれ 6.69 及び 6.67 (平均値) と同程度であり、それぞれの E_{max} と 5-HT の E_{max} に差は認められなかった。

摘出ヒト冠動脈に対する作用について検討したところ、 pEC_{50} 値は本薬及びスマトリプタンはそれぞれ 5.69 及び 6.05、 E_{max} は 5-HT の E_{max} に対してそれぞれ 33 及び 42% (平均値) であった。ヒト中硬膜動脈収縮作用はヒト冠動脈収縮作用に比べ本薬は 81 倍、スマトリプタンでは 22 倍 (pEC_{50} 値を実数に変換して比較) 選択的であったとしている。

本薬の摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用の pEC_{50} 値は 9.6ng/mL 濃度に相当し、摘出ヒト冠動脈収縮作用では 781ng/mL 濃度に相当する。本薬 80mg をヒトに単回経口投与した場合の最高血漿中濃度は 134ng/mL であり、蛋白結合率 (84.1%) を考慮すると血中の遊離形の濃度は、 21.3ng/mL であることから、本薬の臨床用量で中硬膜動脈を収縮させることが可能であるが、冠動脈を収縮させる可能性は低いと考えられるとしている。

本薬及びスマトリプタンの脳動脈収縮作用について、麻酔イヌの頸動脈血流量を指標に検討した結果、静脈内投与では両薬剤とも頸動脈血流量を $1\sim 50\mu\text{g/kg}$ 程度まで用量依存的に抑制し、 $100\mu\text{g/kg}$ 以上でプラトーとなり、 ED_{50} 値はそれぞれ 12 及び $9\mu\text{g/kg}$ であった。本薬の用量反応曲線は、5-HT_{1B} 受容体拮抗薬であるメチオセピン (1mg/kg) の静脈内投与により右方に移動したことから、本薬の頸動脈血流量減少作用は 5-HT_{1B} 受容体の活性化を介する反応であることが確認されたとしている。十二指腸内投与 ($0.5\sim 2\text{mg/kg}$) では、頸動脈血流量を本薬及びスマトリプタンは減少させ、それぞれの最大減少率は 71.8 及び 52% (平均値) であった。次に麻酔イヌの冠動脈血流量に対する本薬及びスマトリプタンの作用を検討した結果、両薬剤とも $1\sim 1,000\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与では影響を及ぼさなかったことから、両薬剤とも頸動脈選択性が高いとしている。また、麻酔イヌの冠動脈径に及ぼす作用を検討した結果、 $1\sim 1,000\mu\text{g/kg}$ の静脈内投与で用量依存的に冠動脈径を減少させたが、動脈径の変化はそれぞれ最大 96 ± 13 及び $84\pm 25\mu\text{m}$ (5 例の平均値及び標準誤差) であり、投与前の血管径の平均が 3.663 及び $3.355\mu\text{m}$ であったことから冠動脈血流量に影響を及ぼさない程度であったとしている。

本薬及びスマトリプタンを静脈内投与し麻酔イヌの大腿動脈血流量に対する効果を検討した結果、本薬では $1\sim 1,000\mu\text{g/kg}$ で有意な変化はみられず、スマトリプタンでは用量依

存的に大腿動脈血流量を減少させ ED_{50} 値は $35\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

末梢血管床に対する作用を麻酔イヌの全身血圧を指標に検討した結果、本薬及びスマトリプタンは $1\sim 300\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与では平均血圧に影響を及ぼさず、 $1,000\mu\text{g}/\text{kg}$ ではそれぞれ 13.3 及び 7.3mmHg 上昇させた。また、心拍数は両薬とも $1,000\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈内投与でも変化しなかった。

以上のように、本薬はイヌ頸動脈血流量を減少させる用量である $1\sim 100\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脈内投与) で麻酔イヌの冠動脈血流量及び全身血圧に有意な影響を及ぼさなかったことから、*in vivo* において冠動脈や他の末梢血管床にほとんど影響を及ぼすことなく、片頭痛発作時に起きていると考えられる頭蓋血管の拡張を抑制する可能性が示唆されたとしている。

三叉神経由来のニューロペプチドにより惹起される硬膜での血管浸透性の亢進及び引き続き発現する炎症も片頭痛発作の要因の 1 つと考えられている。このため、本薬の硬膜での血管透過性の抑制作用について、麻酔ラットに [^{125}I]-ヒトアルブミンを静脈内投与 15 分後に三叉神経節を 3 分間 (5Hz、2msec、2.2mA) 刺激し、その後に組織を摘出し放射活性を測定して検討した。その結果、本薬の前投与 (100 及び $300\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与) で硬膜での血漿蛋白の漏出を抑制したが、三叉神経が投射されない顔面組織の結膜及び下唇では漏出抑制効果はみられず、眼瞼 ($100\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与) では血漿蛋白質の漏出を抑制したが用量依存性はみられなかった。また、スマトリプタンも硬膜での血漿蛋白質の漏出を $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の静脈内投与で抑制した。さらに、本薬は三叉神経刺激により既に惹起された硬膜の血漿蛋白の漏出についても抑制した。以上の結果から、本薬は片頭痛発作時に発現していると考えられる頭蓋血管周囲の炎症を抑制する可能性が示唆されたとしている。

本薬のヒトにおける主要代謝物であるピロリジン環の N-酸化体 (UK-234,435) 及び N-脱メチル体 (活性代謝物 UK-135,800) の薬理活性について、 $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ 受容体が発現しているイヌ伏在静脈の摘出標本を用い検討した結果、UK-234,435 ($1\sim 10\text{nmol}/\text{L}$) は標本を収縮させなかったが、活性代謝物 UK-135,800 ($1\sim 10\text{nmol}/\text{L}$) は濃度依存的に標本を収縮させ、その強さは本薬と同等 (pEC_{50} 値はそれぞれ 6.4 及び 6.3) であったことから、活性代謝物 UK-135,800 は $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ 受容体作動作用を有するとしている。さらに、活性代謝物 UK-135,800 についてヒト 5-HT 受容体に対する結合親和性を本薬の場合と同様の系で検討した結果、 $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ 、 $5\text{-HT}_{1\text{D}}$ 及び $5\text{-ht}_{1\text{F}}$ 受容体に対して本薬と同程度の高い親和性を示し (それぞれの pK_i 値は、 7.99 、 8.19 及び 7.35)、本薬が中程度の親和性を示した $5\text{-HT}_{1\text{A}}$ 及び 5-HT_7 受容体についても本薬と同程度の親和性 (pK_i 値はそれぞれ 7.29 及び 6.39) を示した。本薬 120mg をヒトに経口投与した場合の活性代謝物 UK-135,800 の血漿中 C_{max} 及び AUC は、それぞれ本薬の 14 及び 16% であり、蛋白結合率は本薬と同程度であることから、活性代謝物 UK-135,800 の $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ 、 $5\text{-HT}_{1\text{D}}$ 及び $5\text{-ht}_{1\text{F}}$ 受容体作動作用への寄与は少ないと考察している。

本薬の一般薬理試験は、中枢神経系に対する作用、呼吸及び循環系に対する作用、体性神経系に対する作用、自律神経系に対する作用、消化器系に対する作用、泌尿器系及び生殖器系に対する作用、各種受容体及び酵素に対する作用について行われた。静脈内投与の場合は麻酔イヌの頸動脈血流量を減少させる ED_{50} 値 ($12\mu\text{g}/\text{kg}$) の約 80 倍量に相当する $1\text{mg}/\text{kg}$ を最高用量とし、経口投与の場合は、 $300\text{mg}/\text{kg}$ (海外で実施した場合は一部を除き $10\text{mg}/\text{kg}$) を最高用量とし、*in vitro* 試験の場合は摘出大動脈に対する作用を検討した試験以外は $10\mu\text{mol}/\text{L}$ ($3.8\mu\text{g}/\text{mL}$) を最高濃度とした。その結果、中枢神経系に関しては、ラッ

トに本薬を経口投与した場合に 30mg/kg で軽度の血管拡張（紅潮）、100mg/kg 以上で体温低下及び体重減少、300mg/kg で自発運動及び筋力の低下が観察されている。また、マウスに本薬を経口投与した場合に、100mg/kg 以上で自発運動の減少及び鎮痛作用、300mg/kg でヘキソバルビタール睡眠の延長が観察されている。循環系に関しては、覚醒イヌに本薬を静脈内投与した場合は 0.75mg/kg、経口投与では 1.5mg/kg で、収縮期及び拡張期血圧の上昇、心拍数及び心拍出量の増加並びに PR 間隔の短縮を認めたが、血管抵抗はほとんど変化しなかったとしている。一方、麻酔イヌに本薬 1mg/kg を静脈内投与した場合には、平均血圧が軽度（13.3mmHg）に上昇したのみで心拍数は変化しなかったこと、覚醒イヌに本薬（5mg/kg）を経口投与した場合には、吠え声の増加や不穏状態が観察されたことから（二項 1 カ月毒性試験参照）覚醒イヌで観察された血行動態の変化は、本薬の心血管系に対する直接的な作用によるものではなく、行動の変化に起因する二次的なものであると考察している。自律神経系に関しては、交感神経の電気刺激による麻酔ネコの瞬膜収縮は本薬の 0.1 及び 1mg/kg の静脈内投与で増強されたが、5-HT は交感神経刺激作用を有することが明らかにされていることから、観察された瞬膜収縮増強作用は比較的高用量における非選択的な 5-HT 受容体刺激作用に起因する可能性があると考えられている。消化器系については、摘出ウサギ回腸の自動運動において、10 μ mol/L（最高濃度）で弱い可逆的な収縮抑制作用を認めている。泌尿器及び生殖器系に関しては、ラットにおいて本薬 100mg/kg のみ Na⁺排泄の減少が観察され 300mg/kg では観察されなかったとしている。

各種受容体に対する作用について、脳、心臓、肺組織（ラット、モルモット、ブタ）の各受容体へのリガンドとの競合結合により検討した結果、本薬は β_1 及び β_2 アドレナリン受容体、ドパミン（D₁、D₂）受容体、アデノシン（A₁）受容体、オピオイド受容体並びにジヒドロピリジン Ca²⁺チャネルにほとんど親和性を示さなかったが（以上は 10 μ mol/L で阻害率が 50%以下） α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、ムスカリン受容体並びにヒスタミン（H₁）受容体に対しては、高濃度で親和性を示したとしている（IC₅₀ 値は、それぞれの受容体について 6.1、6.1 及び 7.8 μ mol/L、H₁ 受容体は 10 μ mol/L で 91%阻害）。しかし、本薬 80mg をヒトに経口投与した場合に血中の遊離形の濃度は 21.3ng/mL（5.6nmol/L）程度であることから、 α_1 及び α_2 アドレナリン受容体、ムスカリン受容体並びにヒスタミン（H₁）受容体へ臨床用量で作用する可能性は低いと考えられるため、それらの受容体が関与する有害事象の発現の可能性は低いと考察している。また、電気ウナギ由来のアセチルコリンエステラーゼ及びイヌ腎臓由来の Na⁺/K⁺ATPase 活性への影響は本薬 10 μ mol/L では認められなかったとしている。

なお、活性代謝物 UK-135,800 の一般薬理試験は実施されていない。

審査センターは、片頭痛発作にかかわる 5-HT_{1B} 受容体サブタイプの分布と機能について説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

5-HT_{1B} 受容体はヒトの硬膜動脈に存在し（Mol Pharmacol 44: 242-246, 1993、Cephalalgia 17: 833-842, 1997）、頭蓋血管収縮に関与しているため、同受容体を活性化することにより、頭痛が改善すると考えられている（Br J Clin Pharmacol 47: 75-82, 1999、Br J Pharmacol 128: 1133-1140, 1999）。さらに、ヒト三叉神経節にも存在し（Mol Pharmacol 50: 219-223, 1996）、ラットではその活性化により三叉神経の興奮を抑制する可能性が示唆されている

(Eur J Pharmacol 369: 271-277, 1999)。同受容体はヒト冠動脈にも存在するが、冠動脈において 5-HT で惹起される冠動脈収縮反応は、ヒトにおいては 5-HT_{2A} 受容体を介することが報告されている (Eur J Pharmacol 372: 49-56, 1999、ibid 161: 91-94, 1989)。また、5-HT_{1B} 受容体はヒトにおいて頭蓋動脈や冠動脈等の血管平滑筋の他に内皮細胞にも存在しており、活性化により NO の産生及び遊離を促進させる (J Cardiovasc Pharmacol 22: 44-51, 1993)。

5-HT_{1D} 受容体は、ヒト硬膜の頭蓋血管周囲の三叉神経及び脳幹の三叉神経核 (Cephalalgia 17: 833-842, 1997)及び三叉神経節にも存在する(Proc Natl Acad Sci USA 91: 3666-3669, 1994)。モルモットを用いた検討により硬膜の三叉神経の同受容体が活性化されると、三叉神経からのニューロペプチドの遊離が抑制され、頭蓋血管の血管透過性が抑制されると考えられている (Neuropharmacol 36: 83-91, 1997)。さらに、ラットを用いた検討により脳幹の三叉神経核の同受容体が活性化されると三叉神経から伝達された痛みの信号が高次の感覚神経に伝達される過程が抑制されると考えられていることから (Eur J Pharmacol 362: 43-46, 1998)。末梢及び中枢において三叉神経の興奮を抑制することにより、片頭痛の改善に寄与していると考えられている [Can J Neurol Sci 26(Suppl 3): S12-19, 1999]。同受容体は延髄の孤束核にも存在しているが(Neuropharmacol 36: 535-542, 1997)。機能は不明である。また、同受容体は、ヒト脳血管には存在しない(Mol Pharmacol 50: 219-223, 1996、Br J Pharmacol 129: 501-508, 2000)。

5-HT_{1F} 受容体の生理機能については十分に解明されてないが、ヒトでは大脳皮質を含む広範囲の脳に存在しており (Cephalalgia 17: 341, 1997)。片頭痛時の痛みの伝導に関与すると考えられる三叉神経核に存在すること、スマトリブタンが 5-HT_{1F} 受容体に高い親和性を示すことから、同受容体と片頭痛の関連が示唆されている(Cephalalgia 17: 341, 1997、Neuropharmacol 36: 535-542, 1997、Proc Natl Acad Sci USA 90: 408-412, 1993)。また、同受容体の選択的作動薬である LY334370 が片頭痛に対して有効性を示すこと (Cephalalgia 19: 318, 1999)。また、三叉神経刺激時のラット硬膜に惹起される血管透過性の亢進を抑制すること (Life Sci 61: 2117-2126, 1997) 等が報告されている。同受容体の mRNA はヒト血管にも存在することが示されているが、同受容体作動薬が作用を示さないことから血管には機能的な受容体として発現していないと考えられる (Br J Pharmacol 129: 501-508, 2000)。

審査センターは、オーファン受容体である 5-HT_{1F} 受容体の生理機能については十分に解明されてないことから、本薬を 5-HT_{1B/1D} 受容体及び 5-HT_{1F} 受容体作用型片頭痛剤として添付文書に記載することの妥当性について説明を求めた。申請者は、前述のように同受容体と片頭痛の関連を示す研究成果が蓄積されつつあること、また、本薬は 5-HT_{1F} 受容体にも高い結合親和性を示すことから、妥当と考えたと述べた。審査センターは、5-HT_{1F} 受容体の三叉神経への分布は 5-HT_{1D} 受容体と類似しており、*in vivo* 薬理試験において観察された事象が 5-HT_{1F} 受容体によると結論することは難しいと考える。このため、5-HT_{1F} 受容体作動薬について添付文書に記載することは、不適切と判断する。

審査センターは、本薬の作用の持続性について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。摘出イヌ脳底動脈標本を本薬、スマトリブタン、5-HT により収縮させた後に、標本を洗浄し、標本の張力がそれぞれの収縮前の値に戻るまでの時間を指標として持続性

を検討した結果、5-HT による最大収縮反応の 40%の収縮を惹起する濃度の薬剤を使用した場合には、本薬の持続時間は約 500 秒であり 5-HT 及びスマトリプタンの場合の約 4 倍であり、50%の収縮を惹起する濃度では持続時間は約 3 倍（本薬約 300 秒、スマトリプタン約 100 秒）であった。以上の結果から、本薬はスマトリプタンと比較して脳血管の収縮作用に持続性があると考えられる。

審査センターは、提示された成績からは本薬が持続作用を有する可能性はあると考えられるが、持続性があると結論するためには臨床における評価が必要であると考えられる。

審査センターは、薬効を裏付ける試験において示された本薬の脳血管収縮作用及び三叉神経への作用が臨床用量で発現しているかどうか説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。本薬 20、40 及び 80mg をヒトに経口投与した場合の C_{max} は、それぞれ 38.9、69.7 及び 134ng/mL であり、血漿中の遊離形本薬の濃度は、それぞれ 5.0、9.0 及び 21.3ng/mL と推察される。本薬の摘出ヒト中硬膜動脈収縮作用の pEC_{50} 値 7.6 を実数に換算すると 9.6ng/mL に相当することから、臨床用量を投与した場合に頭蓋血管の収縮が惹起されると考える。また、受容体の刺激作用における本薬の 5-HT_{1D} 受容体についての pEC_{50} 値 9.17 は 0.3ng/mL 濃度に相当し、5-HT_{1F} 受容体刺激作用が認められた 1nmol/L は 0.4ng/mL に相当し、両濃度とも本薬の遊離形の血漿中濃度より低く、本薬の動物種による組織移行性が明らかでないため、臨床用量で三叉神経への作用が発現すると判断することはできない。しかし、ラットの三叉神経を刺激した場合に硬膜に惹起される血管透過性の亢進抑制作用は 100µg/kg 静脈内投与で観察され、麻酔イヌの頸動脈血流量の減少作用における ED_{50} 値は 12µg/kg（静脈内投与）であり、それぞれの AUC は 15.2 及び 6.9ng・h/mL と算出されることから、標的組織への移行性は不明であるが、本薬は頭蓋動脈収縮作用を示す濃度で三叉神経にも作用している可能性があると考えられる。以上のことから、臨床用量において頭蓋血管及び三叉神経に作用すると考える。審査センターは、回答を了承した。

審査センターは、一般薬理試験の結果から、本薬は血行動態に対して明らかな作用を示さないとしているが、覚醒イヌにおいては本薬投与により収縮期及び拡張期血圧の上昇、心拍数及び心拍出量の増加とPR間隔の短縮が観察されたこと、麻酔イヌにおいても平均血圧が13.3mmHg上昇したこと、臨床試験において血圧上昇が観察されること（ト項参照）から、本薬の循環器系に対する作用について再度考察を求め照会中である。さらに、本薬投与によるイヌの行動変化についてどのような薬理作用に基づくかの考察、また、活性代謝物UK-135,800の脳血管に対する作用について説明を求め照会中である。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には非標識体（遊離塩基、1/2 硫酸塩、1/2 コハク酸塩、臭化水素酸塩）及び ¹⁴C 標識体（1/2 硫酸塩）が用いられ、投与量及び試料中濃度は遊離塩基として示した。マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト試料中未変化体及び活性代謝物 UK-135,800 濃度の測定は HPLC 法により行った。

(1) 動物における成績

吸収 - 単回投与時の薬物動態は、マウスに本薬（1/2 硫酸塩）300mg/kg の経口又は 10mg/kg の静脈内投与、ラットに本薬（1/2 コハク酸塩）10mg/kg の経口又は 3mg/kg の静脈内投与、

ウサギに本薬（1/2 硫酸塩）10mg/kg の経口投与及びイヌに本薬（1/2 コハク酸塩）1mg/kg の経口投与又は定速注入により検討された。静脈内投与時の全身クリアランス（CL）、分布容積（ V_d ）及び消失半減期は、マウスで 88 mL/min/kg、10.3L/kg 及び 3 時間、ラットで 110 mL/min/kg、10.9L/kg 及び 1.4 時間、イヌで 29 mL/min/kg、7.9L/kg 及び 3.9 時間であり、本薬の消失は速やかで分布容積は大きいと考えられた。経口投与時には 0.25～1 時間で C_{max} に達し、絶対 BA はマウス、ラット及びイヌにおいて 60、13 及び 51% と種差が認められ、初回通過代謝の種差に起因すると考察された。マウスに 3 カ月間混餌投与（1/2 硫酸塩、50～400mg/kg）あるいはラット及びイヌに 6 及び 12 カ月間反復経口投与（臭化水素酸塩、5～50mg/kg 及び 0.6～4mg/kg）したとき、血漿中濃度は投与量の増加に応じて上昇し、イヌでは雌雄差及び反復投与による C_{max} 及び AUC の変化は認められなかった。

分布 - 有色ラットに ^{14}C 標識体（1/2 硫酸塩）3mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.1 時間後には、大部分の組織中放射能濃度は血液中より高く、腎、小腸及び胆汁に高度の放射能が認められた。投与 0.1 時間後の脳中放射能濃度は血液中濃度の約 25% であった。投与 96 時間後では、肝及び網膜を除く大部分の組織中放射能濃度は定量限界付近であった。網膜及び有色組織における高い放射能はメラニンへの結合が原因と考えられた。妊娠ウサギに本薬（1/2 硫酸塩、10～100mg/kg）を 15 日間反復経口投与したとき、胎児ホモジネート中及び羊水中に本薬が検出された。本薬の血漿蛋白結合率（0.01～1 μ g/mL、*in vitro*）は、動物において添加濃度には依存せず 80% 以下であり、ヒトでは、本薬及び活性代謝物 UK-135,800 と同約 80% であった。血液中 / 血漿中濃度比（10 及び 100ng/mL、*in vitro*）は、イヌで 1.4～1.8、ヒトで 0.8～1.0 であった。

代謝 - 本薬は、動物において、主にチトクロム P450 により代謝され、主要代謝経路はピロリジン環の N-脱メチル化及び N-オキシド化、フェニルスルホン基の β 位水酸化、テトラサイクリック 4 級アンモニウム形成及びカルボニル化の 5 つが考えられた。マウス、ラット及びイヌにおいて、未変化体は血漿中放射能の主要画分として同定され、尿及び糞中には投与量の 10～26% 検出された。

排泄 - マウス、ラット、ウサギ及びイヌに ^{14}C 標識体（1/2 硫酸塩）を単回経口又は単回静脈内投与したときの尿中及び糞中への放射能の回収より、イヌ及びラットでは、経口投与時の吸収はほぼ完全であり、いずれの動物種においても投与放射能の主な排泄経路は糞中であると考えられた。

(2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、国内において、健康成人男性、片頭痛患者を対象に、外国において、健康成人男女、高齢男女、片頭痛患者、肝又は腎機能障害患者を対象に検討された。

健康成人における検討 - 日本人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

20、40、80、120 及び 160mg（20 及び 40mg 錠）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は 1.0～3.1 時間、消失半減期は 3.2～5.5 時間、 C_{max} は 38.9、69.7、134、174 及び 298ng/mL、AUC は 146、416、916、1398 及び 2,165ng \cdot h/mL であった。腎クリアランスは 64.3～99.8mL/min であり、投与量間で差はみられないとされた。活性代謝物 UK-135,800 は 8.2 時間の半減期で消失した。日本の標準的朝食摂取後に 80mg（40mg

錠 2 錠投与) を経口投与したとき、空腹時と比較して C_{max} 及び AUC は 27 及び 30% 増加し、 T_{max} は空腹時投与の 1.6 時間から 2.6 時間に延長した。反復投与の検討は、40mg の 1 日 3 回 (1 回目投与 2 時間後に 2 回目を投与し、1 回目の投与 12 時間後に 3 回目を投与) 又は 80mg の 1 日 2 回 (1 回目の投与 2 時間後に 2 回目を投与) 7 日間経口投与により行われ、7 日目には投与 1 日目に比べて、1 日 3 回投与群では各回投与後の C_{max} はそれぞれ 85、21 及び 29% 増加し、 AUC_{0-24} は 38% 増加し、1 日 2 回投与群では各回投与後の C_{max} はそれぞれ 48 及び 52% 増加し、 AUC_{0-24} は 37% 増加した。また、1 及び 7 日の 2 回目投与 1 時間後の血漿蛋白結合率は 83.3 ~ 87.1% であった。6mg を 15 分間で単回静脈内投与したとき、CL 及び V_{ss} は 33.4L/h 及び 119L であり、80mg (40mg 錠 2 錠投与時) の単回経口投与時の絶対 BA は 36.4% と算出された。経口又は静脈内投与時の唾液中濃度は、血漿中濃度よりも低値であったが、血漿中濃度とほぼ同様に推移した。

外国人健康成人男女を対象に以下の検討が行われた。

6mg を 15 分間で単回静脈内投与したとき、CL 及び V_{ss} は 30.6L/h 及び 134L であり、80mg 錠の単回経口投与時の絶対 BA は 46.9% と算出された。 ^{14}C 標識体 30mg を単回経口又は 6mg を 15 分間で静脈内投与したとき、経口投与後 1 時間では、未変化体が血漿中放射能の 30% を占め、UK-234,435 が 23%、活性代謝物 UK-135,800 が 7%、未同定代謝物の混合物が 35% であった。216 時間までの尿及び糞中に回収された放射能は、経口投与時で 44.5 及び 45.0%、静脈内投与時で 55.1 及び 30.1% であり、経口投与時の本薬の吸収率は 81% と算出された。尿中には、未変化体が投与量の 6% (経口) 及び 18% (静脈内)、活性代謝物 UK-135,800 が 2%、未同定の代謝物 10 種類以上がそれぞれ 5% 以下、経口投与時の糞中には、未変化体が 2%、UK-373,236 及び UK-373,237 が 13%、UK-135,800 が 4% 検出された。以上より、ヒトにおける代謝経路は動物と同様であると考えられた。海外の標準的朝食摂取後、80mg を経口投与したとき、食事による薬物動態パラメータの変化は日本人と同様であるとされた。高齢男女 (65 ~ 93 歳) 及び若年男女 (18 ~ 36 歳) に 80mg 錠を単回経口投与したとき、薬物動態に性差は認められなかったが、高齢者における消失半減期 (5.72 時間) は若年者の値 (4.35 時間) より長かった。授乳中の女性に 80mg 錠を単回経口投与したとき、24 時間までに投与量の 0.02% が母乳中に移行した。成人女性に 80mg 錠を単回経口投与したとき、血漿中濃度は 4 期間の月経周期を通じて同様であった。成人男性に 30 ~ 80mg (10mg 錠 3 ~ 8 錠) を単回経口投与したとき、投与 2 時間以降の唾液中/血漿中濃度比はほぼ一定 (0.3) であった。成人男性に 80mg 経口投与 1 時間後の血漿蛋白結合率は 86 ~ 88% であり、日本人との間で差がないと考えられた。

片頭痛患者における検討 - 片頭痛患者男女 (日本人) が片頭痛発作時に本薬 20、40 又は 80mg を服用後 2 時間の唾液中濃度は、それぞれ平均 5.62、11.99、28.60ng/mL であった。日本人患者における唾液中濃度は外国人と比較して 13% 低値を示した。

片頭痛患者男女 (外国人) に 30mg (10mg 錠 3 錠) を片頭痛発作中及び発作間歇時に単回経口投与したとき、発作中の C_{max} 及び AUC_{0-8} は間歇時と比較して約 30% 低下したが、それは発作時の生理的变化 (幽門括約筋収縮による胃排出の遅延) による吸収の低下に起因すると推察された。

特別な集団における検討 - 肝機能障害者 (軽度及び中等度、外国人) に 80mg 錠を単回経口投与したとき、経口クリアランス (CL/F) は 35.8L/h、消失半減期は 7.4 時間であり、

肝機能正常者の値（48.2L/h、6.3 時間）と比較して、CL/F は低下し消失半減期は約 1.2 倍延長した。蛋白非結合率には肝機能障害の影響はみられなかった。腎機能障害者（軽度、中等度及び重度、外国人）に 80mg 錠を単回経口投与したとき、重度の腎機能障害者（CL_{cr} 30mL/min）における T_{max}（5.6 時間）のみが腎機能正常者（2.58 時間）に比較して延長した。

薬物相互作用の検討 - 本薬の代謝に關する酵素について、ヒト肝ミクロソーム及び P450 発現系を用いて検討した結果、本薬はモノアミンオキシダーゼの基質とはならず、P450 により代謝され、活性代謝物 UK-135,800 への代謝には主に CYP3A4 が關与すると考えられた。ヒト培養肝細胞を用いた検討より、本薬による酵素誘導を生じる最低濃度（5 μ mol/L）は、80mg 投与時の C_{max} の 10 倍高い濃度であった。健康成人男性（日本人）への 1 日量 160mg、7 日間反復投与により、投与前と 7 日目の尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比には変化は認められず、この用法・用量で CYP3A4 代謝には影響を及ぼさないと考えられた。

健康成人（外国人）を対象に CYP3A4 阻害薬（エリスロマイシン、ケトコナゾール）、 β 遮断薬（プロプラノロール）及び片頭痛治療薬（カフェルゴット）との相互作用試験が、併用薬の反復投与（CYP3A4 阻害薬、 β 遮断薬）及び単回投与（片頭痛治療薬）と本剤 80mg 単回投与により行われた。エリスロマイシンあるいはケトコナゾールの併用により、未変化体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2~3 倍及び 4~6 倍増加した（p<0.0001）。プロプラノロール併用時には、未変化体の AUC は 33% 増加したが（p<0.0055）、C_{max} 及び T_{max} には差は認められなかった。カフェルゴットについては薬力学的相互作用のみ評価された（ト項参照）。

日本人と外国人における薬物動態の比較 - 薬物動態パラメータの記述統計及び多試験の結果を併合した解析より、静脈内投与時には日本人と外国人の薬物動態は類似していたが、経口投与時には、本薬の C_{max} 及び AUC は日本人において約 35% 低く、これは絶対 BA の差（日本人 36.4%、外国人 46.9%）に起因しているものと推察された。

生物学的同等性 - 申請製剤の各含量間（20mg、40mg、80mg）の同等性は、溶出試験、及び申請製剤と同一成分・同一処方形状のみが異なる研究用錠剤 A の各含量を健康成人男女（外国人）に単回経口投与したときの血漿中濃度の線形性の検討より評価され、申請製剤の各含量間の生物学的同等性が示唆された。

審査センターは、ブリッジング試験による外国臨床試験成績の外挿可能性の評価にあたって、日本人と外国人の薬物動態を比較し、経口投与時の C_{max} 及び AUC は日本人が約 30~40% 低く民族間に差が認められているが、国内第 1 相用量反応試験（ブリッジング試験）では外国と同一用量を用いて実施した点について説明するとともに、ブリッジングにより設定した用法・用量の妥当性について、薬物動態の観点からも説明を追加するよう求めた。

申請者は、ブリッジング試験の実施にあたり、C_{max} 及び AUC の分布は日本人と外国人で重なっており個体間のばらつきが民族間のバラツキより大きいと考えられたこと、外国臨床試験において、用量を 2 倍にしたときの頭痛の改善率は 1.2 倍程度の変化であったこと、臨床用量投与時の血漿中遊離形濃度の範囲内で濃度を 10 倍変化させたとき、抽出

ヒト中硬膜動脈収縮率は、35%から73%への約2倍の増大であったこと等より、日本人と外国人における約30~40%の曝露量の差が頭痛の改善率の有意な差とはならないと仮定したと述べた。また、「初回服用2時間後の頭痛の改善率」を主要評価項目としたブリッジング試験について、外国と同用量を用いて実施した成績及びこれまで得られた成績を用いて血漿中濃度と有効性について検討した結果、片頭痛患者における服用2時間後の唾液中濃度の平均値は日本人が約13%低く、唾液中濃度はほぼ用量に比例したことが示されたこと、プロプラノロールとの相互作用試験では、併用によりAUCの約33%上昇が示されたが、臨床試験ではプロプラノロール併用患者の頭痛改善率は非併用患者と大きな差は認められていないこと、外国臨床試験成績に基づいて構築した薬物動態/薬力学モデルを用い、血漿中薬物濃度の30%の差が頭痛の改善率に及ぼす影響についてシミュレーションにより検討したところ、40mg服用2時間後の頭痛の改善率は60%、曝露量が30%低下した患者では57%と計算され、曝露量の低下に比べ頭痛の改善率の低下は小さいことが示された旨を説明した。以上より、本薬については、曝露量の民族間差が頭痛の改善率の有意な差とはならないことが確認されたものと考え、同一用量を用いた海外臨床試験成績の外挿は可能であると判断すると回答した。

次に、審査センターは、経口投与時の曝露量の差の理由として、絶対BAの民族間差を示唆しているが、絶対BAの差の原因について考察を求めた。

申請者は、消化管吸収の程度の差及び初回通過代謝の差が考えられると述べた。消化管吸収について、外国人での検討より、本薬の吸収率は高く(81%)速放錠と徐放錠投与後の血漿中濃度の比較から小腸全体で良好に吸収されるものと推察しているが、何らかの環境的要因により日本人において吸収能が低下している可能性も考えられること、初回通過代謝について、静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較より肝臓での代謝には大きな民族間差はないと推察していること、小腸上皮のCYP3A4による代謝やP-糖蛋白質の関与については検討を行っていないが、今後も調査を続けていく旨の回答が提出された。

審査センターは、経口投与時の曝露量の民族間差は本薬の有効性には影響せず用法・用量の設定において薬物動態の差を考慮する必要はないとの申請者の説明について、臨床試験では、複数の有害事象において用量に依存した発現率の増加が認められていること、ブリッジング試験において、日本人では曝露量が少ないと考えられるにもかかわらず有害事象の頻度が海外臨床試験と比較して高いことを踏まえると、安全性の観点からはより低用量が望ましいと考える(ト項参照)。

審査センターは、FDAからの指摘を受けて追加実施したCYP3A4阻害薬との相互作用試験について、経緯及び試験成績の説明を求めた。

申請者は、エリスロマイシンとの相互作用試験に加え、FDAの指摘により、より強力にCYP3A4を阻害するケトコナゾールとの相互作用試験を実施した結果、AUCは約5.9倍、 C_{max} は約2.7倍増加し、軽度の血圧上昇が認められたこと、これら強力なCYP3A4阻害薬の投与を受けている患者は、用法・用量に関連する使用上の注意において、初回投与量20mg、最大1日量40mgと制限することとした旨を述べた。さらに、FDAの指摘により、CYP3A4の阻害が上記2剤より弱いベラパミルとの相互作用試験(治験実施計画書番号:A1601058)を実施し、また、ベラパミルは代謝酵素以外にも肝血流量等への影響を有すると考えられ

たことから、CYP3A4 の阻害がベラパミルと同程度であり代謝酵素阻害以外の影響を有さないフルコナゾールとの併用試験（治験実施計画書番号：A1601059）も実施したと申請者は説明した。その結果、ベラパミルあるいはフルコナゾールとの併用により、本薬の AUC はそれぞれ約 2.7 倍及び約 2 倍、 C_{max} はそれぞれ約 2.2 倍及び約 1.36 倍に上昇したが、臨床的に問題となる血圧への影響は認められなかったことから、用法・用量の制限は必要ないと判断したと申請者は回答した。

さらに、審査センターは、選択的セロトニン再取り込み阻害作用及び CYP3A4 の誘導作用を示すセント・ジョーンズ・ワート含有製品について、本薬との相互作用の可能性について説明を求めた。

申請者は、セント・ジョーンズ・ワート含有製品と本薬との薬物動態及び薬力学的相互作用の検討は行っていないが、薬理作用が類似の選択的セロトニン再取り込み阻害薬併用例（外国臨床試験計 9 試験）での因果関係が否定されない有害事象総数の発現率は非併用例と同程度であり、個別の症状でみても、その発現率も非併用例と比べて大きく変化するものではなく、セロトニン症候群は認められなかったことを述べた。CYP3A4 の誘導により本薬の血漿中濃度が減少し満足した効果が得られない場合が考えられるが、用法・用量に従って追加投与あるいは増量することにより効果が期待できること、安全性の観点からは併用による問題は生じないと考えると説明した。

審査センターは、併用試験に基づく CYP3A4 阻害薬との併用及びセント・ジョーンズ・ワート含有製品との相互作用に関する添付文書上の記載については専門委員の意見を踏まえて検討する必要があると考える。

審査センターは、本薬の投与により脳幹障害の可能性も否定できない有害事象が出現していることから、他のトリプタン系薬物のデータとも比較の上、本薬の中枢への移行性について説明を求めた。

申請者は、ラットに標識体を単回静脈内投与したとき、脳内放射能濃度の血液中濃度に対する割合は 25～37%であり、本薬は中枢に移行すると推定していると述べた。他のトリプタン系薬物のラットを用いた分布試験における脳/血液（又は血漿）濃度比は、スマトリプタンで 2.1～5.6%（イミグラン注 3 新薬承認情報集）、リザトリプタンで 7～14%（J Med Chem 38: 1799-1810, 1995）であったこと、スマトリプタンではラットにおける放射能の脳移行は投与放射能の 0.05%（Eur Neurol 31: 282-290, 1991）、ラットへのゾルミトリプタン静脈内投与後の脳移行は投与量の 0.05%であったこと[Cephalalgia (Suppl 18): 4-14, 1997]より、本薬の中枢移行性はトリプタン系薬物の中では相対的に高いと考えられると説明した。しかし、中枢神経系に対する一般薬理試験成績も踏まえると薬効を示す用量で脳幹の機能を障害するような中枢神経系への直接作用を示す可能性は低いと考えると回答した（ホ項参照）。

審査センターは、非臨床試験のデータに基づくがトリプタン系薬物の中では相対的に脳移行性が高いと考えられることも踏まえて、臨床試験でみられた有害事象については慎重に検討すべきと考える（ト項参照）。

上記の照会に加え、審査センターは主に以下のような点について申請者の説明を求め、

提出された回答については了承できるものと判断した。

ラットを用いた分布試験において、網膜に高い放射能が認められるが、類薬及びメラニン親和性を示す化合物と比較して、本薬の眼に対する安全性について考察を求めた。

申請者は、有色ラットの網膜への放射能の残留は、未変化体又はその代謝物とメラニンとの結合に起因すると考える旨を述べた。しかし、網膜内放射能は経時的に低下することからメラニンとの結合は可逆的であり、眼内放射能の消失半減期(2.1日)は他のトリプタン系薬物と比較して短いこと、非臨床毒性試験成績からも毒性学的な関連性を有しないと考えること、国内用量反応試験では眼科系有害事象は認められなかったと説明した。なお、国内で実施した臨床試験では、食事による影響を検討した試験において、眼痛1例のみ認められている。

審査センターは、非臨床薬物動態試験において用いた塩の違いと薬物動態パラメータとの関係について説明を求め、申請者は、臭化水素酸塩は懸濁あるいはカプセルに充填して投与され、1/2 硫酸塩は溶液で投与され、消化管での溶解に要する時間が C_{max} のわずかな差となった可能性があること、しかし AUC には同様な傾向は認められなかったことも踏まえると、塩の違いは本薬の薬物動態に大きな影響を与えることはないと考えたと説明した。

ト. 臨床試験に関する資料

ト - 1. 提出された臨床試験結果の概略

評価資料・参考資料

申請時に提出された臨床試験は、有効性・安全性を評価する資料として国内第 相試験 5 試験、国内第 相試験 1 試験、外国第 相試験 1 試験、外国第 相試験 6 試験、外国長期投与試験 2 試験、外国臨床薬理試験 11 試験の計 26 試験、本剤を服用した症例数は国内症例延べ 359 例、外国症例延べ 5,413 例(外国臨床薬理試験を除く)であった。

安全性の成績のみを評価対象とした試験として外国第 相試験 4 試験、外国第 相試験 2 試験、外国長期投与試験 1 試験の計 7 試験が提出され、症例数は外国症例のみ延べ 983 例であった。

(1) 第 相試験

単回投与試験

健康成人男子 32 例(実薬 24 例、プラセボ 8 例)を対象として本剤 20、40、80 及び 120mg の用量による単回経口投与試験 が実施され、安全性及び薬物動態が検討された(薬物動態についてはへ項参照)。安全性に関しては、重篤な有害事象を認めず、治験薬との因果関係が否定されない有害事象として、頭痛(80mg : 1 件)、ビリルビン血症(40mg : 1 件、80mg : 1 件)及び傾眠(120mg : 1 件)であったが、特に問題ないものとされた。また、80 及び 120mg 投与により、プラセボに比べて拡張期血圧に統計的に有意な上昇がみられたが、投与 1~3 時間後に生じた一過性のものとされた。さらに、反復投与における血漿中濃度の上昇を考慮して、健康成人男子 12 例(実薬 6 例、プラセボ 6 例)を対象として本剤 160mg による単回経口投与試験 が実施された。薬物動態についてはへ項参照のこと。安全性については、治験薬との因果関係が否定されない有害事象として、傾眠、

頭痛、倦怠感、無力症、背(部)痛、腹痛、消化不良、嘔気、口渇、筋無力症、感覚鈍麻、咽頭炎及び結膜炎がみられたが、特に問題ないものとされた。また、本剤投与によりプラセボ投与に比べて収縮期及び拡張期血圧に統計的に有意な変化がみられたが、投与 1~8 時間後に生じた一過性の上昇によるものとされた。

健康成人男子 16 例を対象に、本薬の血漿中濃度に及ぼす食事の影響を検討する試験が、空腹時・食後 2×2 クロスオーバー試験 として本剤 80mg の用量で実施された。薬物動態についてはへ項参照のこと。安全性については、重篤な有害事象はみられず、治験薬との因果関係が否定されない有害事象として、空腹時投与で頭痛、低血圧、嘔気、ビリルビン血症及び咽頭炎、食後投与で頭痛、傾眠、低血圧、白血球増多(症)、白血球減少(症)及び咽頭炎であったが、特に問題ないものとされた。

反復投与試験

健康成人男子 16 例(実薬 12 例、プラセボ 4 例)を対象として、本薬 40mg を 1 日 3 回及び 80mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与する試験が実施された。薬物動態についてはへ項参照のこと。安全性については、重篤な有害事象はみられず、治験薬との因果関係が否定されない有害事象として、傾眠 2 件、頭痛、ビリルビン血症、ALT (GPT) 上昇、異常感覚、昏迷及び発疹各 1 件が 120mg/日のみにもみられた。発疹のみられた症例では、本薬投与開始 4 日目にみられたが、投与中止 2 日後に発疹は消失した。

絶対バイオアベイラビリティ及び血漿中濃度と唾液中濃度の関係

日本人における絶対バイオアベイラビリティ及び血漿中薬物濃度と唾液中薬物濃度の関係を検討するため、健康成人男子 24 例を対象とした 80mg 経口投与、6mg 静脈内投与のクロスオーバー非盲検試験が実施された。薬物動態についてはへ項参照のこと。安全性については、重篤な有害事象はみられず、治験薬との因果関係が否定されない有害事象として、経口投与時の異常感覚 1 件のみであった。

(2) 第 相試験

国内第 相用量反応試験

片頭痛患者の 1 回の発作に対し、本薬 20、40、80mg 及びプラセボの無作為割付二重盲検比較試験が実施された。同時に片頭痛患者における薬物動態の検討も実施された(へ項参照)。402 例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服薬例は全体で 321 例(20mg : 80 例、40mg : 80 例、80mg : 77 例、プラセボ : 84 例)でこれら全症例が有効性評価例(ITT 集団)とされた。

有効性の主要評価項目である治験薬服用 2 時間後の頭痛の改善率は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 64%(51/80 例)、67%(51/76 例)及び 76%(56/74 例)、プラセボで 51%(40/79 例)で、統計的に有意な用量反応性がみられた($p=0.0011$ 、ロジスティック回帰(服用前の頭痛の程度を考慮、以下同様))。また、各実薬群とプラセボ群との比較では、全ての用量でプラセボと比較して統計的に有意な差がみられた(全ての用量について $p < 0.05$ 、ANCOVA(服用前の頭痛の程度を考慮、以下同様))。治験実施計画書から逸脱した症例を除く評価可能集団 307 例(20mg : 76 例、40mg : 75 例、80mg : 74 例、プラセボ : 82 例)

における解析結果は ITT 集団における結果と同様であった。治験薬服用 2 時間後の頭痛の消失率の検討では、20、40 及び 80mg でそれぞれ 24% (19/80 例)、22% (17/76 例) 及び 28% (21/74 例)、プラセボで 13% (10/79 例) であり、統計的に有意な用量反応性がみられたとしている ($p=0.0291$ 、ロジスティック回帰)。各実薬群とプラセボ群との比較では、80mg において統計的に有意な差がみられた ($p=0.0129$ 、ANCOVA)。一方、治験薬服用後 24 時間以内の頭痛再発率は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 10% (5/51 例)、17% (9/52 例) 及び 14% (8/59 例)、プラセボの 24% (11/46 例) と統計学的有意差はみられなかった。症状の改善が認められないため治験薬服用後 2 時間以降に他の治療薬を使用した患者の割合は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 21% (17/80 例)、23% (18/80 例) 及び 23% (18/77 例)、プラセボで 43% (36/84 例) で、本薬のいずれの用量でもプラセボに比して有意に低かった (全ての用量について $p<0.01$ 、ANCOVA)。治験薬服用 24 時間後において服用前に比べて「良くなった」と報告した患者の割合 (患者の印象) は 20、40 及び 80mg でそれぞれ 50% (40/80 例)、56% (44/79 例) 及び 51% (39/77 例)、プラセボで 37% (31/84 例) であった。治験薬服用 24 時間後の時点で「今回飲んだ治験薬と他の頭痛治療薬と比べて、治験薬を選択しますか」との問いに対し「はい」と回答した患者の割合 (満足度) は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 53% (42/79 例)、47% (37/79 例) 及び 41% (31/75 例)、プラセボで 43% (35/81 例) であった。

安全性の検討では、治験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は 80mg 服用後に 2 例にみられた。1 例は再発した血管性頭痛が増悪し、本人の希望により入院し、因果関係は否定されなかった。他の 1 例は治験薬を服用し片頭痛発作は改善したが、服用 14 日目に片頭痛発作が再度発現し、本人希望により入院したが、治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定されない重度の有害事象 (通常の日常活動又は臨床状態に重大な影響を与える) と医師が判断した有害事象) としては、無力症、倦怠 (感)、嘔気、嘔吐及び傾眠が主なものであり、各投与量群で同様の頻度でみられた。なお、40mg に胸部圧迫感、80mg に胸痛がそれぞれ 1 例みられたが、いずれも心筋虚血によるものではないと判断された。また、有害事象による投与中止例はみられなかった。臨床検査値異常の発現率はプラセボと本薬でほぼ同様とされた。血圧及び脈拍数については、スクリーニング時と最終検査時に臨床的に問題となる変化は認められなかった。心電図については、20mg で T 波逆転が 1 例にみられたが、臨床的意義はないと判断された。

以上より、本薬 20、40 及び 80mg は臨床的に有効であり、かついずれの用量も安全性において問題はないと判断された。

欧州第 相用量反応試験 (: 公表論文は Neurology 54: 156-163, 2000)

片頭痛患者の 1 回の発作に対し、本薬 3 用量 (20、40 及び 80mg) の有効性と安全性をスマトリプタン 100mg 及びプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。849 例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は全体で 692 例 (20mg : 144 例、40mg : 136 例、80mg : 141 例、スマトリプタン 100mg : 129 例、プラセボ : 142 例) でこのうち服用前値が欠測であった 40mg の 1 例を除き有効性評価例 (ITT 集団) とされた。

有効性の解析は主として ITT 集団に対し行われた。主要評価項目である初回服用 2 時間

後の頭痛の改善率は、本薬 20、40 及び 80mg でそれぞれ 54% (70/129 例)、65% (76/117 例)、77% (91/118 例)、プラセボで 24% (30/126 例)、スマトリプタンで 55% (63/115 例) であり、本薬群とプラセボ群に関しては統計的に有意な用量反応性が認められ ($p=0.0001$ 、ロジスティック回帰)、本薬のいずれの用量でもプラセボに比して有意に高かった (全ての用量について $p<0.0001$ 、ANCOVA)。治験薬服用 2 時間後の頭痛の消失率の検討では、20、40 及び 80mg でそれぞれ 19% (25/129 例)、29% (34/117 例) 及び 37% (44/118 例)、プラセボ 6% (7/126 例)、スマトリプタンで 23% (27/115 例) であり、本薬群とプラセボ群に関しては統計的に有意な用量反応性がみられた ($p=0.0001$ 、ロジスティック回帰)。一方、治験薬服用後 24 時間以内の頭痛再発率は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 28% (21/74 例)、34% (28/83 例) 及び 32% (32/101 例)、プラセボで 23% (8/35 例)、スマトリプタンで 33% (23/70 例) と統計学的有意差はみられなかった。症状の改善が認められないため治験薬服用後 2 時間以降に他の治療薬を使用した患者の割合は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 30% (43/144 例)、29% (39/136 例) 及び 26% (36/141 例)、プラセボで 53% (75/142 例)、スマトリプタンで 29% (37/129 例) で、本薬のいずれの用量でもプラセボに比して有意に低かった。治験薬服用 2 時間後において服用前に比べて「非常に改善した」と報告した患者の割合 (服用 2 時間後の印象) は 20、40 及び 80mg でそれぞれ 42% (54/129 例)、53% (64/121 例) 及び 60% (70/117 例)、プラセボで 16% (21/128 例)、スマトリプタンで 41% (47/115 例) で、本薬のいずれの用量もプラセボ及びスマトリプタンに比して大きかった。治験薬服用 24 時間後の時点で「もう一度同じ薬剤を希望する」と回答した患者の割合 (満足度) は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 64% (92/143 例)、74% (98/133 例) 及び 84% (113/135 例)、プラセボで 32% (43/135 例)、スマトリプタンで 64% (82/128 例) であった。

安全性の検討では、治験中の死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、20mg で 26.4% (38/144 例)、40mg で 24.3% (33/136 例)、80mg で 37.6% (53/141 例)、スマトリプタンで 28.7% (37/129 例)、プラセボで 7.7% (11/142 例) であった。主な有害事象は、本薬及びスマトリプタンともに無力症、嘔気、めまい、異常感覚及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で一過性であり、臨床的に問題となるものはなかったとされた。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常は 13 例にみられたが、いずれも臨床的に問題となるものではないとされた。

以上より、本薬 3 用量とも急性期の片頭痛患者に有効であり、安全性についても問題ないものとされた。

(3) 第 相試験 (外国)

北米プラセボ対照二重盲検試験

片頭痛患者の 3 回の発作に対し、本薬 3 用量 (20、40 及び 80mg) の有効性と安全性をプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。1,334 例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は 1,190 例でこれら全症例が有効性評価例 (ITT 集団) とされ、治験完了例は 918 例であった。患者は、初回服用と追加服用 (初回服用後 4 時間以内に頭痛の改善がみられない場合は初回服用 4 時間後に、改善がみられたが、初回服用後 24 時間以内に頭痛が再発した場合は再発時に服用) の治験薬の組み合わせ

で 8 通りの投与群 (20mg / 20mg、20mg / プラセボ、40mg / 40mg、40mg / プラセボ、80mg / 80mg、80mg / プラセボ、プラセボ / 80mg、プラセボ / プラセボ) のいずれかに割付けられ、1~3 回目のいずれの発作についても同じ服用方法が適用された。

有効性の解析は主として ITT 集団に対して行われた。主要評価項目である初回服用 2 時間後の頭痛の改善率は、本薬 20、40 及び 80mg でそれぞれ 47% (129/273 例)、62% (174/281 例) 及び 59% (170/290 例)、プラセボで 22% (60/276 例) であり、統計的に有意な用量反応性が認められ ($p=0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の傾向性検定)、本薬のいずれの用量でもプラセボに比して有意に高かった (全ての用量で $p<0.0001$ 、ANCOVA)。また、2 回目又は 3 回目発作における初回服用 2 時間後の頭痛改善率はほぼ 1 回目と同程度であった。また、3 回の発作に対して 2 回以上で改善がみられた症例はプラセボで 16%、本薬群では 68% 以上と、複数の片頭痛発作に対する本薬の改善効果は一貫しているとされた。1 回目発作における治験薬服用 2 時間後の頭痛の消失率の検討では、20、40 及び 80mg でそれぞれ 14% (39/273 例)、27% (76/281 例) 及び 27% (79/290 例)、プラセボ 4% (11/276 例) で、統計的に有意な用量反応性がみられた ($p=0.0001$ 、Cochran-Mantel-Haenszel の傾向性検定)。一方、1 回目発作における治験薬服用後 24 時間以内の頭痛再発率は、20、40 及び 80mg でそれぞれ 28% (51/181 例)、32% (68/215 例) 及び 23% (53/229 例)、プラセボで 44% (36/82 例) で、本薬のいずれの用量でもプラセボに比較して統計的に有意に低かった (20mg : $p=0.0127$ 、40mg : $p=0.0485$ 、80mg : $p=0.0004$ 、ANCOVA)。症状の改善が認められないため追加服用後 2 時間以降に他の治療薬を使用した患者の割合は、20mg / 20mg、40mg / 40mg 及び 80mg / 80mg でそれぞれ 21% (29/140 例)、22% (33/147 例) 及び 16% (26/161 例)、プラセボで 57% (86/150 例) で、本薬のいずれの用量でもプラセボに比して有意に低かった (20mg / 20mg : $p<0.0001$ 、40mg / 40mg : $p<0.0005$ 、80mg / 80mg : $p<0.0002$ 、ANCOVA)。初回服用 24 時間後において「もう一度同じ薬剤を希望する」と報告した患者の割合 (患者の満足度) は 20mg / 20mg、40mg / 40mg 及び 80mg / 80mg でそれぞれ 72% (76/105 例)、74% (78/105 例) 及び 66% (85/128 例)、プラセボで 33% (40/121 例) で、本薬のいずれの用量もプラセボに比して統計的に有意に高かった (全ての群間比較について $p<0.0001$ 、ANCOVA)。

安全性の検討では、治験中の死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10 例に発現したが、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。その内訳は、肺炎 2 例、左尿管切断、急性気管支炎、胸痛、乳癌、基底細胞癌、骨盤腫瘍、胆嚢炎及び事故による踝骨折が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象は、初回服用のみ及び初回服用と追加服用のどちらも服用した患者で、20mg 服用時 (20mg / プラセボ、20mg / 20mg) でそれぞれ 20.4%、20.5% 及び 24.6%、40mg 服用時 (40mg / プラセボ、40mg / 40mg) でそれぞれ 37.1%、28.8% 及び 24.3%、80mg 服用時 (80mg / プラセボ、80mg / 80mg) でそれぞれ 45.7%、27.8% 及び 36.0% であり、用量に依存して増加したが、いずれの用量においても、追加服用を行った患者では初回服用のみの患者と比べて有害事象の発現率は高くなかった。いずれの投与群にも共通して認められた主な有害事象は、無力症、頭痛、嘔気、めまい及び傾眠であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で一過性であり、臨床的に問題となるものはなかったとされた。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常は 51 例にみられた。臨床検査値の異常により 4 例が投与を中止され、うち 2 例は治

験薬との因果関係が否定されないと判断された。1例は1回目発作に対する本薬80mgの2回服用後13日目にAST(GOT)及びALT(GPT)の上昇(それぞれ108IU/L、262IU/L)がみられたが、投与中止16日後に基準値範囲内に回復した。他の1例は1回目発作に対しプラセボ2回服用後AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P及びコレステロール値の異常がみられた。血圧及び脈拍数については、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、臨床的に問題となる程度の心電図異常はなかった。

以上より、本薬の3用量全てにおいて片頭痛発作に対する有効性及び安全性が確認されたとしている。

欧州プラセボ対照二重盲検試験

片頭痛患者の3回の発作に対し、本薬2用量(40mg及び80mg)の有効性と安全性をプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。1,354例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は1,153例、治験完了例は924例であった。患者は、1回目発作に対しては初回服用と追加服用の治験薬の組み合わせで5通り(40mg/40mg、40mg/プラセボ、80mg/80mg、80mg/プラセボ、プラセボ/プラセボ)、2回目及び3回目の発作に対しては、実薬服用群は1回目発作と同じ服薬方法に、1回目発作においてプラセボ/プラセボ服用群は他の4種類の服薬方法のいずれかに割付けられた。

ITT集団(治験薬投与直前値(服用前値)があり、かつ、治験薬服用後に少なくとも1回の評価がある全ての患者)における初回服用2時間後の頭痛改善率は、本薬40、80mg及びプラセボでそれぞれ62%(265/430例)、65%(288/446例)及び19%(44/232例)で、本薬各用量ともプラセボに比べ有意に高かった(各用量について $p < 0.0001$ 、ANCOVA)。また、1~3回目発作を通して、本薬各用量の頭痛改善率はほぼ同程度とされた。また、3回の発作に対して2回以上で発作の改善がみられた症例は本剤の各用量とも65%以上であり、本薬の有効性に一貫性がみられたとされた。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛消失率は、40、80mg及びプラセボでそれぞれ32%(136/430例)、34%(153/446例)及び3%(6/232例)で、本薬各用量群ともプラセボに比較して有意に高かった(各用量について $p < 0.0001$ 、ANCOVA)。

安全性の検討では、治験中の死亡例はみられず、重篤な有害事象は17例にみられた。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは1例のみで、胆石症の既往のある50歳女性が3回目発作時に本薬80mg服用4時間後から発現した重度の咽喉絞扼感により救急外来を受診し、その際肝機能検査値の上昇(AST(GOT)63IU/L、ALT(GPT)177IU/L)により入院した。咽喉絞扼感は1時間で消失、肝機能検査値は約1.5カ月後に基準値範囲内に回復した。治験薬と因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は1回目発作後15例、2回目発作後10例、3回目発作後2例であった。いずれの有害事象も投与中止後速やかに消失した。因果関係が否定されない有害事象発現率は、初回服用のみ及び初回服用と追加服用のどちらも服用した患者で、40mg群(40mg/プラセボ、40mg/40mg)でそれぞれ33.8%、25.6%及び39.8%、80mg群(80mg/プラセボ、80mg/80mg)でそれぞれ52.9%、30.8%及び41.4%であり、用量に依存して増加したが、いずれの用量においても、追加服用を行った患者では初回服用のみの患者と比べて有害事象の発現率はほぼ同程度とされた。いずれの投与群にも共通して認められた主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい

及び傾眠等であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で一過性であり、臨床的に問題となるものはなかったとされた。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常は30例にみられた。臨床検査値の異常により3例が投与を中止され、うちプラセボを服用した1例で治験薬との因果関係が否定されないと判断された。血圧及び脈拍数については、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、治験薬との関連性を疑われた心電図異常はなかった。

以上より、本薬の40及び80mgにおける有効性及び安全性が示されたとしている。

欧州スマトリプタン対照二重盲検試験

片頭痛患者の3回の発作に対し、本薬2用量(40及び80mg)の有効性と安全性をスマトリプタン2用量(50及び100mg)及びプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。1,008例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は774例、治験完了例は388例であった。患者は、初回服用と追加服用の治験薬の組み合わせで7通り(40mg/40mg、40mg/プラセボ、80mg/80mg、80mg/プラセボ、スマトリプタン50mg/50mg、スマトリプタン100mg/100mg、プラセボ/プラセボ)2回目及び3回目の発作に対しては、1回目発作と同じ服薬方法が適用された。

ITT集団における初回服用2時間後の頭痛改善率は、本薬40、80mg、スマトリプタン50、100mg及びプラセボでそれぞれ64%(108/169例)、67%(107/160例)、50%(88/176例)、53%(85/160例)及び31%(25/80例)で、本薬各用量ともスマトリプタン2用量及びプラセボに比ベ有意に高かった。また、1~3回目発作を通して、本薬各用量の頭痛改善率はほぼ同程度とされた。また、3回の発作に対して2回以上で発作の改善がみられた症例は本剤の各用量とも63%以上であり、本薬の有効性に一貫性がみられたとされた。1回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛消失率は、本薬40、80mg、スマトリプタン50、100mg及びプラセボでそれぞれ31%(52/169例)、37%(59/160例)、19%(33/176例)、18%(29/160例)及び4%(3/80例)で、本薬各用量群ともスマトリプタン2用量及びプラセボに比較して有意に高かった。

安全性の検討では、治験期間中の死亡例はなく、重篤な有害事象は5例に発現したがいずれも治験薬との因果関係は否定された。5例の内訳は、結核性胸膜炎、卵巣のう胞破裂、動脈瘤の疑い、不安・嘔気・うつ再燃及び後十字靭帯断裂が各1例であった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は1回目発作後7例、2回目発作後1例であった。1例を除きいずれの有害事象も投与中止後速やかに消失した。因果関係が否定されない有害事象発現率は、初回服用のみ及び初回服用と追加服用のどちらも服用した患者で、40mg群(40mg/プラセボ、40mg/40mg)でそれぞれ37.7、27.3及び22.2%、80mg群(80mg/プラセボ、80mg/80mg)でそれぞれ43.8、24.1及び40.0%であり、用量に依存して増加したが、いずれの用量においても、追加服用を行った患者では初回服用のみの患者と比べて有害事象の発現率はほぼ同程度とされた。いずれの投与群にも共通して認められた主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠等であった。臨床検査値の異常による投与中止例はなかった。血圧及び脈拍数については、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、治験薬との関連性を疑われた心電図異常はなかった。

以上より、本薬の 40 及び 80mg は、スマトリプタン 50、100mg 及びプラセボに比較してより有効な薬剤であり、また、本薬 2 用量における安全性が確認されたとしている。

北米スマトリプタン対照二重盲検試験

片頭痛患者の 3 回の発作に対し、本薬 2 用量 (40 及び 80mg) の有効性と安全性をスマトリプタン 2 用量 (25 及び 50mg) 及びプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。1,141 例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は 818 例、治験完了例は 465 例であった。患者は、初回服用と追加服用の治験薬の組み合わせで 7 通り (40mg / 40mg、40mg / プラセボ、80mg / 80mg、80mg / プラセボ、スマトリプタン 25mg / 25mg、スマトリプタン 50mg / 50mg、プラセボ / プラセボ) 2 回目及び 3 回目の発作に対しては、1 回目発作と同じ服薬方法が適用された。

ITT 集団における初回服用 2 時間後の頭痛改善率は、本薬 40、80mg、スマトリプタン 25、50mg 及びプラセボでそれぞれ 62% (109/175 例)、70% (119/170 例)、53% (90/171 例)、56% (98/175 例) 及び 40% (34/86 例) で、本薬各用量ともプラセボに比べ有意に高かった。また、本薬 80mg ではスマトリプタン 2 用量に比較して有意に高かった。3 回の発作に対して 2 回以上で発作の改善がみられた症例は本薬 40mg で 54%、80mg で 64%であった。1 回目発作に対する初回服用 2 時間後の頭痛消失率は、本薬 40、80mg、スマトリプタン 25、50mg 及びプラセボでそれぞれ 19% (34/175 例)、26% (45/170 例)、17% (29/171 例)、18% (31/175 例) 及び 9% (8/86 例) で、本薬各用量ともプラセボに比べ有意に高かった。また、本薬 80mg ではスマトリプタン 2 用量に比較して有意に高かった。

安全性の検討では、1 例の死亡例を含む 5 例の重篤な有害事象が発現したがいずれも治験薬との因果関係は否定された。5 例の内訳は、急性脳梗塞 (死亡)、子宮出血、卵巣のう胞、尿路感染及び子宮外妊娠が各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は 1 回目発作後 13 例、2 回目発作後 5 例であった。いずれの有害事象も投与中止後速やかに消失した。因果関係が否定されない有害事象発現率は、初回服用のみ及び初回服用と追加服用のどちらも服用した患者で、40mg 群 (40mg / プラセボ、40mg / 40mg) でそれぞれ 26.6、24.2 及び 22.2%、80mg 群 (80mg / プラセボ、80mg / 80mg) でそれぞれ 42.0、27.8 及び 25.0% であり、用量に依存して増加したが、いずれの用量においても、追加服用を行った患者では初回服用のみの患者と比べて有害事象の発現率はほぼ同程度とされた。いずれの投与群にも共通して認められた主な有害事象は、嘔気、めまい及び傾眠等であった。臨床検査値の異常による投与中止例は 6 例みられ、うち 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。20 歳女性で 1 回目発作に対し本薬 40mg 初回服用 9 日目に ALT (GPT) の軽度上昇 (50IU/L) が認められ、投与中止 14 日後に基準値範囲内に回復した。血圧及び脈拍数については、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、治験薬との関連性を疑われた心電図異常はなかった。

以上より、本薬の 40 及び 80mg は、有効性においてプラセボに比較してより優れた薬剤であり、また、本薬 2 用量における安全性が確認されたとしている。

カフェルゴット対照二重盲検試験

片頭痛患者の 1 回の発作に対し、本薬 2 用量 (40 及び 80mg) の有効性と安全性をカフ

エルゴット（2錠）及びプラセボを対照として検討するため、無作為割付二重盲検比較試験が実施された。937例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は733例、治験完了例は723例であった。患者は、初回服用と追加服用の治験薬の組み合わせで7通り（40mg / 40mg、40mg / プラセボ、80mg / 80mg、80mg / プラセボ、カフェルゴット / カフェルゴット、プラセボ / 40mg、プラセボ / 80mg）の投与群に割付けられた。

ITT集団における初回服用2時間後の頭痛改善率は、本薬40、80mg、カフェルゴット及びプラセボでそれぞれ54%（111/206例）、68%（142/209例）、33%（65/197例）及び21%（21/102例）で、本薬各用量ともカフェルゴット及びプラセボに比べ有意に高かった（全ての群間比較について $p < 0.0001$ 、ANCOVA）。初回服用2時間後の頭痛消失率は、本薬40、80mg、カフェルゴット及びプラセボでそれぞれ28%（58/206例）、38%（79/209例）、10%（20/197例）及び5%（5/102例）で、本薬各用量ともカフェルゴット及びプラセボに比べ有意に高かった（全ての群間比較について $p < 0.0001$ 、ANCOVA）。

安全性の検討では、治験期間中の死亡例はなく、重篤な有害事象は1例（鎮痛剤依存症による入院）に発現したがいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は7例であったが、いずれの有害事象も投与中止後速やかに消失した。因果関係が否定されない有害事象発現率は、40mg群（40mg / プラセボ、40mg / 40mg）でそれぞれ35.4、28.6及び29.1%、80mg群（80mg / プラセボ、80mg / 80mg）でそれぞれ51.2、35.0及び28.9%であり、本薬80mgでやや高かったが、いずれの用量においても、追加服用を行った患者では初回服用のみの患者と比べて有害事象の発現率はほぼ同程度とされた。いずれの投与群にも共通して認められた主な有害事象は、無力症、嘔気、めまい及び傾眠等であった。臨床検査値の異常による投与中止例はなかった。血圧及び脈拍数については、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。また、治験薬との関連性を疑われた心電図異常はなかった。

以上より、本薬の40及び80mgは、カフェルゴット（2錠）及びプラセボに比較してより有効な薬剤であり、また、本薬2用量における安全性が確認されたとしている。

漸増投与二重盲検試験

2回の片頭痛発作に対する本薬40mgから80mgへの漸増投与による有効性及び安全性が、プラセボを対照とする二重盲検比較試験により検討された。737例の片頭痛患者が無作為割付されたが、服用例は632例、治験完了例は511例であった。患者は、2回目発作までに対する初回服用と追加服用の治験薬の組み合わせで4通り（40mg / 40mg、40mg / 80mg、40mg / 40mg、80mg / 80mg、プラセボ / 40mg、プラセボ / 40mg、プラセボ / 40mg、プラセボ / 80mg）の投与群に割付けられた。

1回目発作において本薬40mg服用後、頭痛の消失が得られなかった症例のうち2回目発作に対して治験薬を服用した304例をITT集団とした。この集団における2回目発作に対する初回服用2時間後の頭痛消失率は、40及び80mgでそれぞれ20%（28/138例）及び26%（41/156例）で、統計的有意差はみられなかった。また、2回目発作において中等度又は重度の痛みが初回服用2時間後になし又は軽度にならなくなった患者の割合は、40及び80mgでそれぞれ53%（73/138例）及び63%（99/157例）であった。2回目発作に対する初回服用後24時間以内の頭痛再発率は、40及び80mgでそれぞれ23%（16/71例）及び15%

(14/96例)であった。

安全性の検討では、治験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は1例(うつ病再発による入院)でみられたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は7例にみられたが、1例を除き投与中止後速やかに消失した。因果関係が否定されない有害事象の発現率は、1回目発作において本薬40mgの初回服用のみの患者で35.3%、初回と追加のいずれも服用した患者で23.5%、2回目発作において本薬40又は80mgを初回服用のみの患者でそれぞれ30.8及び31.7%、初回と追加のいずれも服用した患者でそれぞれ19.4及び14.4%であった。臨床検査値異常による投与中止例はなかった。血圧、脈拍及び心電図では臨床的に問題となる変化はないとされた。

以上より、本薬40mgで効果不十分であった患者に対して本薬80mgの増量投与は有効かつ安全であるとしている。

欧州長期投与試験

本薬40及び80mgの長期投与における安全性及び有効性を検討するため、「医師による一般的な治療(POT)」を対照とした非盲検無作為化試験が実施された。全ての患者は1回目受診時に本薬40mg又はPOTのいずれかに割付けられた。1~3回目発作時及び4~6回目発作時は用量設定期間とされ、この期間中に有効性が不十分と判定された場合は80mgに増量可能とされた。その後12カ月間は用量固定期間とされ、治験終了まで同一用量とされた。827例が無作為割付され、そのうち792例が本薬又はPOTの治験薬を服用し、623例が治験を完了した。ITT集団792例の内訳は、本薬40mg群が353例、80mg群が285例、POT群が154例であった。初回服用2時間後における頭痛改善率は、1~3回目発作時が本薬40mg群で60~64%、POT群で65%、4~6回目発作時が本薬40mg群で69~73%、80mg群で66~68%、POT群で64~66%であった。用量固定期間における最初の3回発作に対する頭痛改善率は、本薬40mg群で71~72%、80mg群で64~68%、POT群で64~66%であった。また、長期投与においても一貫した効果が認められるとされた。

安全性の検討では、治験期間中の死亡例はなく、重篤な有害事象は43例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は23例にみられたが、いずれも投与中止後速やかに消失した。治験薬との因果関係が否定されない臨床検査値異常は、用量設定期間に13例、用量固定期間に24例にみられた。臨床検査値異常により投与を中止した例は6例で、そのうち3例で因果関係が否定されなかった。1例は白血球減少(2,260/ μ L)もう1例はクレアチニン(185 μ mol/L)及びBUN(10.3mmol/L)上昇、残る1例はAST(GOT)、ALT(GPT)及びCPK上昇(それぞれ254、120及び>4,000IU/L)であった。いずれの症例も追跡調査により基準値範囲内に回復した。血圧、脈拍数及び心電図変化はいずれも臨床的に問題ないと判断された。

以上より、長期投与においても本薬40及び80mgは有効かつ安全であるとしている。

北米長期投与試験

本薬40及び80mgの長期投与における安全性及び有効性を検討するため、「医師による一般的な治療(POT)」を対照とした非盲検無作為化試験が実施された。全ての患者は1回目受診時に本薬40mg又はPOTのいずれかに割付けられた。1~3回目発作時及び4~6

回目発作時は用量設定期間とされ、このの期間中に有効性が不十分と判定された場合は80mgに増量可能とされた。その後12カ月間は用量固定期間とされ、治験終了まで同一用量とされた。1244例が無作為割付され、そのうち1,123例が本薬又はPOTの治験薬を服用し、553例が治験を完了した。ITT集団1,123例の内訳は、本薬40mg群が395例、80mg群が511例、POT群が217例であった。初回服用2時間後における頭痛改善率は、1～3回目発作時が本薬40mg群で49～60%、POT群で53～58%、4～6回目発作時が本薬40mg群で69～70%、80mg群で66～67%、POT群で57～61%であった。用量固定期間における最初の3回発作に対する頭痛改善率は、本薬40mg群で69～75%、80mg群で62～67%、POT群で59～66%であった。また、長期投与においても一貫した効果が認められるとされた。

安全性の検討では、治験期間中にPOT群の1例が死亡し、合併症(臍腫瘍)による死亡と判断された。その他の重篤な有害事象は41例に発現し、1例を除き治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定されなかった1例は本薬80mgで発現した一過性脳虚血発作であった。投与中止後測定された頸動脈超音波及びMRI検査はいずれも正常であった。治験薬との因果関係が否定されない有害事象による投与中止例は59例にみられたが、無力症及び発疹を発現した2例を除き、いずれも投与中止後速やかに消失した。臨床検査値異常により14例が投与中止され、そのうち6例は治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれの症例もAST(GOT)、ALT(GPT)及び/あるいはAl-Pの上昇(最高値それぞれ218、256及び204IU/L)であった。いずれの症例も追跡調査により臨床的に問題ない程度まで回復した。血圧、脈拍数及び心電図変化はいずれも臨床的に問題ないと判断された。

以上より、長期投与においても本薬40及び80mgは有効かつ安全であるとされた。

臨床薬理試験

特別な集団として、健康高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、健康成人女子(月経周期への影響及び母乳中排泄の検討)に本薬40又は80mgの単回投与試験が実施された。薬物動態に関してはへ項参照のこと。また、薬物相互作用として、エリスロマイシン、ケトコナゾール、プロプラノロール、カフェルゴット、ベラパミル及びフルコナゾールとの相互作用が検討された。カフェルゴットを併用した場合については、血圧の相加的上昇が認められたが、有害事象、臨床検査値の変化及び心電図所見について臨床的に問題は認められなかったとされた(エリスロマイシン、ケトコナゾール及びプロプラノロールとの薬物動態学的相互作用の詳細に関してはへ項参照)。

安全性成績のみ評価対象とした試験

海外で実施された7試験は、本薬の用量が申請用量と異なること等を理由に、安全性の成績のみ評価対象として提出された。

外挿可能性の根拠

以上のような臨床試験の結果から、外国臨床試験成績の日本人への外挿可能性が考察された。まず、患者背景の検討では、国内第 相試験では海外の2試験に比較して男性患者の比率がやや高く、患者年齢が平均にして5～6歳低く、体重は平均で11～15kg低かった。

前兆を伴わない片頭痛と診断された患者の割合は、国内で 42～54%、欧州で 65～70%、米国で 59～70%であり、海外 2 試験に比べて低かった。服用前の頭痛の程度は 3 試験で類似しているとされた。国内第 相試験と欧州第 相試験及び米国第 相試験における主要評価項目である服用 2 時間後の頭痛改善率の比較において、追加解析として Abbott の修正 (Journal of Economic Entomology 18: 256-267, 1925) を行ってプラセボの反応率を考慮した場合、国内試験と海外 2 試験との間でそれぞれ用量反応曲線がほぼ並行となることから、有効性における用量反応関係は国内と海外で類似しているとされた。一方、安全性については国内と海外で有害事象の発現頻度が類似しており、いずれの臨床試験においても発現した有害事象のほとんどは軽度又は中等度であったとされた。このことから、外国臨床試験成績の日本人への外挿が可能であるとした。

ト - 2. 審査センターでの審査の概要

審査センターは、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1) 片頭痛をめぐる民族差に伴う外的及び内的要因の差について

今回の申請はブリッジングによるものであることから、審査センターは対象疾患である片頭痛に関して、欧米と本邦で民族差に伴う外的要因及び内的要因がほぼ類似しているとする根拠について、説明を求めた。申請者は、国内外とも有病率が 10%前後であり、女性の有病率が男性より高く、男性では 20～30 歳代、女性では 30～40 歳代において有病率が高く、臨床症状、発作の誘因（絶食、経口避妊薬、ホルモン補充療法、ストレス、不眠、過眠、アルコールやチョコレートの摂取等）等もほぼ類似していること、国際的に国際頭痛学会の片頭痛診断基準が使用されていること、国内に経口 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬がない（本薬申請当時）ことを除けば治療方法もほぼ同様であること等から、本薬が片頭痛に使用される場合、国内外で類似した有効性及び安全性が見込めるものと回答した。審査センターはこの回答を了承した。

(2) 本薬の有効性について

申請用法・用量について

第 相用量反応試験における主要評価項目である「服用 2 時間後の頭痛改善率」をプラセボに対する差でみると、欧州第 相試験 20、40 及び 80mg ではそれぞれ 30、41 及び 53%、米国第 相試験 25、40 及び 37%であるのに対し、国内第 相試験では 13、16 及び 25%にすぎず、また、副次的評価項目である「日常生活への影響の改善」及び「患者の印象」における本薬服用群のプラセボに対する差が、本邦では海外の約半分程度であった。さらに、「患者の満足度」において、患者の満足した割合をプラセボに対する差でみると、欧州第 相試験 20、40、80mg で 32、42、52%、米国第 相試験 26、31、25%であるのに対し、国内第 相試験ではそれぞれ 10、4、0%と、本薬による効果が全く見受けられなかった。このように本邦での成績が海外と著しく異なった原因について審査センターは申請者に尋ねた。

これに対し申請者は、「服用 2 時間後の頭痛改善率」におけるプラセボと本薬各用量との差が本邦において海外と比較して小さかった理由は、国内第 相試験におけるプラセボによる頭痛改善率が 51%と海外に比べ（欧州第 相：24%、米国第 相：22%）高かったた

めとした。しかし、国内第 相試験及び有効性の評価対象としたプラセボ対照外国第 / 相試験 7 試験 におけるプラセボによる頭痛改善率は 19~51%と試験間で変動がみられたが、これは国際頭痛学会の片頭痛の治験におけるガイドラインでの報告の範囲内(15~70%)であること [Cephalalgia 8(Suppl 7), 19-28: 75-78, 1988]、5-HT_{1B/1D} 作動薬における片頭痛患者を対象とした臨床試験におけるプラセボによる改善率は 15~45%と報告されていることから、国内第 相試験でみられた 51%という改善率が今までの報告と大きく異なるものではないと回答した。また、国内第 相試験では、主要評価項目において統計的に有意な用量反応性が認められており、また、本薬各用量とプラセボとの間で統計的有意差が認められていること、国内外における第 / 相試験 7 試験

における本薬各用量における頭痛改善率には大きな差がなかった(20mg: 47~64%、40mg: 54~67%、80mg: 59~77%)とし、プラセボとの差の直接比較により有効性を比較することは必ずしも適切ではないと回答した。また、副次的評価項目である「日常生活への影響の改善」及び「患者の印象」についても、国内用量反応試験では用量反応が認められ、各用量における成績はプラセボと比較して優れていたと回答した。一方、「患者の満足度」については海外試験における “given the choice between this and any other medication to treat a migraine attack, would you take this again?” との質問に比べ、国内臨床試験における「次回片頭痛治療薬を受けるとき、あなたは今回服用したこの薬(治験薬)と他の頭痛治療薬を比べると、この薬(治験薬)を選択しますか?」という設問では、患者が同様の治験に再度参加する意思があるかないかを問われた印象をもった可能性があるとして回答した。この傍証として、服用 2 時間後で頭痛の改善が認められたにも関わらず、「患者の満足度」に「いいえ」と答えた患者の割合が、国内用量反応試験で本薬 20、40、80mg 及びプラセボでそれぞれ 36、54、58 及び 36%であったが、欧州第 相試験ではそれぞれ 19、9、8 及び 33%、米国第 相試験ではそれぞれ 7、11、21 及び 21%であり、国内の症例と海外の症例における「患者の満足度」の判定に質的な差がある可能性があるとして回答した。

しかし、頭痛の改善が認められた患者における、因果関係を問わない有害事象の発現率は、国内臨床試験において、本薬 20、40、80mg 及びプラセボで、「患者の満足度」に「はい」と答えた患者では 28、48、35 及び 24%、「いいえ」と答えた患者では 22、52、75 及び 14%で、「いいえ」と答えた患者では用量に依存して有害事象発現率が増加していた。すなわち、用量が上がるにつれ、有害事象の有無が「患者の満足度」の判断に大きく影響していたのではないかと審査センターは考える。

審査センターは、主要評価項目である「服用 2 時間後の頭痛改善率」において、本薬 20mg においても 40mg とほぼ同様の改善率が得られ、両用量間に明確な差がみられなかったこと、副次的評価項目である「頭痛の消失率(2 時間後)」、「頭痛再発率」、「日常生活への影響改善率(2 時間後)」及び「他の治療薬使用率」においても 20mg と 40mg との間に大きな差がみられなかったこと、「患者の印象」は 20mg では 73%、40mg では 82%と 40mg でやや増加したが、「患者の満足度」は 40mg 及び 80mg でプラセボとの差がほぼ 0%であったこと、後述する如く安全性の検討において、5HT_{1B/1D} 受容体作動薬に特有の有害事象の発現頻度が用量の増加に伴って増加しており、特に国内第 相試験において頻

度が高かったこと（特に 80mg 群において）の 4 点を重視し、申請者に用量設定の再考を求めた。その結果、申請者からは初回用量を 20mg とし、効果不十分な場合は 40mg への増量を許し、最大 1 日用量を 80mg とする新たな用法・用量が提出された。

変更後の用法・用量について

上記のように、申請者から新たな用法・用量案が提出されたことに伴い、改訂資料概要が提出された。改訂資料概要に含まれた添付資料及び参考資料は申請時資料概要と同一であった。初回用量を 20mg とした設定根拠は国内、海外のいずれの臨床試験においても本薬 20mg を含む全用量においてプラセボとの有意差がみられたことから、有意差を認めた最低用量の 20mg を初回用量としたとし、また、国内外のいずれの臨床試験においても本薬の用量反応性が認められたことに加え、初回用量で満足な効果が得られなかった場合には次回発作時より 40mg へ増量することで効果が得られることが期待されることから、40mg への増量を可能とした。また、初回投与後 24 時間以内に頭痛が再発した場合、初回と同量を追加服用することにより頭痛の改善が得られることから、追加投与を可能であるとした。さらに、追加投与時の安全性については、海外及び国内における健康成人の薬物動態の成績より、40mg を 2 時間の間隔において 2 回投与した際の C_{max} は 80mg を 1 回投与した際の C_{max} よりも低いことが確認されていることから、安全性に特に問題が生じることはないとした。

審査センターは申請者の主張を了承するが、最大 1 日用量となる 80mg における安全性については後述するように国内外で差がみられており、国内における安全性は担保されているとは判断していない。この点について専門協議での十分な議論が必要であると考える。

海外臨床データの外挿性及び国内臨床試験の質について

国内第 Ⅲ 相試験において、治験薬服用後の頭痛改善率は 30 分後には本薬服用群のいずれの投与量においてもプラセボ（15%）を下回っており（20mg：13%、40mg：12%、80mg：7%）、1 時間後においてもほとんどプラセボ群（38%）と差がなかった（20mg：37%、40mg：33%、80mg：41%）ことについて、審査センターは説明を求めた。申請者は、プラセボ効果が服用後のより早期に認められることは一般的に知られており、国内第 Ⅲ 相試験ではプラセボの頭痛改善率が欧州第 Ⅲ 相試験及び米国第 Ⅲ 相試験に比較して高かったこともこの結果に影響しているとした。一方、欧州及び米国の各臨床試験では、本薬の頭痛改善率は服用後の全ての時点においてプラセボに比較して高く、また、国内第 Ⅲ 相試験の本薬の頭痛改善率ともほぼ同程度であったこと、国内第 Ⅲ 相試験においても服用 2 時間後の頭痛改善率は本薬の全ての用量でプラセボに比べて統計的に有意に高かったことから、本薬は片頭痛治療薬として有効であると回答した。審査センターは、国内第 Ⅲ 相試験におけるプラセボの頭痛改善率が欧州第 Ⅲ 相試験及び米国第 Ⅲ 相試験のプラセボに比較して、全ての時点で 2 倍以上高かったことについて、片頭痛患者以外の頭痛（例えば緊張型頭痛）を有する患者が組入れられる等、臨床試験の質に問題があった可能性は否定できないと考える。しかし、主要評価項目において本薬の全用量群でプラセボに比較して有意に高く、かつ用量反応性が示され、海外臨床試験において示された本薬の 20mg 以上の用量における有効性及び用量反応性と類似していることから、本試験より本薬の有効性及び海外試験の外挿

性を判断することは可能であると考え、専門協議における議論を参考としたい。

本薬の片頭痛改善効果の安定性について

本薬の効果が患者毎にある程度一定しているか、あるいは発作毎に効果に変化がみられたかどうか、説明を求めた。申請者は、外国第 相試験 4 試験 における検討で、初回服用 2 時間後の頭痛の改善が 3 回の発作のうち 2 回以上でみられた症例の割合は本薬 20mg で 68%、40mg で 54~77%、80mg で 64~82%、プラセボで 16~35%と、本薬各用量でプラセボに対して高く、かつ用量とともに増加したと回答した。さらに、外国長期投与試験 2 試験 において、用量固定期間（12 カ月間）に発現した発作に対して、治験薬を服用した発作回数のうち頭痛の改善が認められた発作回数の割合を患者毎に算出したところ、本薬 40mg ではそれぞれ 77.3 及び 80.0%、80mg では 68.6 及び 72.9%と、いずれの用量でも頭痛の改善が認められた発作回数の割合が高かった。これらことから、本薬では患者毎にほぼ一定した効果が期待され、発作毎に効果が大きく変化することはないと思われると回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

本薬の再発に対する抑制効果について

欧州第 相試験 において、頭痛の再発率は本薬群とプラセボ群で有意差がなく（20mg：28%、40mg：34%、80mg：32%、プラセボ：23%）再発抑制効果はないと思われることについて、審査センターは説明を求めた。申請者は、同試験において再発例における頭痛再発までの時間の中央値は 20、40、80mg 及びプラセボでそれぞれ 12.5、13.5、19 及び 5.1 時間と、本薬群ではプラセボに対して長かった。また、国内第 相試験では頭痛再発率は 20、40、80mg 及びプラセボで 10、17、14 及び 24%と、本薬群ではプラセボに比較して低かった。また、欧州第 相試験を除く海外 6 試験においては本薬の頭痛再発率はプラセボに比較して低く、そのうち 4 試験 において本薬の再発率はプラセボに比較して統計的に有意に優れていたこと等から、本薬投与により頭痛が改善した患者ではプラセボに比較して再発率が低いと考えられ、本薬は再発抑制効果を有するものとする、と回答した。審査センターは、頭痛再発率における本薬群とプラセボとの比較では、欧州第 相試験を除く海外 6 試験のうち、本薬 20mg でプラセボと有意差がみられたのは 20mg 投与が実施された米国の 1 試験 、40mg では 3 試験

のみと試験によって一定しないことから、本薬が頭痛再発までの時間を延長する可能性はあるが、再発を抑制する効果については疑問があるとする。

本薬の長期投与時における効果について

外国長期投与試験 において、初回服用 2 時間後の頭痛改善率は、特に 4 回目発作以降においては本薬群と POT を行った群とで差が小さかったことから、このことについて説明を求めた。申請者は、POT として選択された薬剤のほとんどがスマトリプタンであり、特に用量設定期間における 6 回の発作及び用量固定期間における最初の 3 回の発作に対する初回服用 2 時間後頭痛改善率は、本薬と POT でほぼ同程度であったが、頭痛改善率の数値が他の臨床試験と比べて低いものではないため、POT において患者毎に最適な治療が選択されたための結果と考えたと回答した。審査センターはこの回答を了承した。

(3) 安全性について

死亡及び重篤な有害事象

国内臨床試験においては治験期間中及び追跡期間中の死亡例はなかった。外国臨床試験において、本薬を服用した 7,471 例中 4 例、スマトリプタンを服用した 1,031 例中 1 例（合併症である腓腫瘍による死亡）に死亡が認められた。本薬服用後の死亡例の内訳はうつ病による自殺 2 例（いずれもうつ病の既往あり）、自動車事故による 1 例、急性脳梗塞による 1 例で、全ての症例において治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判断した。急性脳梗塞で死亡した 1 例は 40 歳女性で、治験薬（初回服用：本薬 40mg、追加服用：プラセボ）処方 2 週間後に死亡しているところを発見された。死因は急性出血性脳梗塞で、本例では初回治験薬の服薬が確認されず、肝、腎、胃内容物及び血液標本からは本薬は検出されなかった。これらのことより治験担当医師は治験薬との因果関係を否定した。

死亡以外の重篤な有害事象は、国内第 Ⅲ 相試験において本薬 80mg 服用例に 2 例みられた。1 例は血管性頭痛が増悪し本人の希望により入院した例で、因果関係は否定されなかった。他の 1 例は治験薬服用 14 日後に片頭痛発作が再度発現し、本人希望により入院した例で、因果関係は否定された。海外臨床試験においては本薬を服用した 7,471 例中 134 例に重篤な有害事象が報告され、そのうち 5 例で治験薬との因果関係が否定されなかった。その内訳は、肝機能検査値（AST (GOT) 及び ALT (GPT)）上昇による入院 1 例、一過性脳虚血発作 2 例、気管支喘息 1 例、胸痛（血管痙攣）1 例であった。気管支喘息は本薬と併用投与されたプロプラノロールとの関連が疑われた。胸痛の 1 例は本薬静脈内投与後の冠動脈造影中に発現した。一過性脳虚血性発作を発現した 2 例のうち 1 例は 30 歳女性で、2 回の発作に対して本薬 40mg を服用し、3 回目の発作に対し本薬 80mg 服用 1.5 時間後にめまい、疲労、筋脱力、頭のふらつき、失語症の可能性及びよろめき歩行が出現し約 7 時間続いた。8 日後の来院時には特記すべき異常は認められなかった。残る 1 例は 40 歳女性で、本薬 80mg を 26 回の発作に対し 33 回服用していたが、発作時 80mg 服用 2 時間後、2 時間以上にわたり 1 回につき 2、3 秒続く左手の運動機能喪失を 5、6 回経験した。

審査センターは、5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬服用後に脳卒中を発現した報告等が散見されることから、本薬と脳血管障害との関連性について説明を求めた。申請者は、本薬の外国臨床試験において急性の脳血管疾患の既往例を有する 1 例、一過性脳虚血発作の既往歴がある 1 例及び脳卒中予防としてアセチルサリチル酸投与中の患者 1 例が組入れられていたが、これらの症例では脳血管に関する有害事象は認められなかったと回答した。しかし、上記のように臨床試験中 2 例に因果関係の否定されない脳血管障害の有害事象が発現したこと、また、片頭痛自体が脳卒中発作の危険因子の 1 つとされていることから、脳血管の収縮により脳梗塞を起こす危険性が高い患者を禁忌としていると回答した。以上の回答を審査センターは了承した。

薬剤関連有害事象について

国内第 Ⅲ 相試験において、因果関係の否定されない有害事象として、20、40、80mg 及びプラセボにおいて、無力症がそれぞれ 1.3、2.5、11.7 及び 1.2%、嘔気がそれぞれ 3.8、7.5、10.4 及び 2.4%、傾眠がそれぞれ 6.3、10.0、16.9 及び 3.6%と、用量とともに頻度が増

加していた。外国第 Ⅰ相臨床試験 9 試験 では、本薬 20、40、80mg 及びプラセボにおいて、嚥下障害の発現率がそれぞれ 0.6、1.8、3.0 及び 0.2%、嘔気がそれぞれ 2.8、3.6、5.7 及び 2.9%、めまいがそれぞれ 2.3、5.1、6.6 及び 2.3%、異常感覚がそれぞれ 2.8、2.7、4.1 及び 1.2%、傾眠がそれぞれ 2.8、4.9、6.6 及び 2.9%、無力症が 2.8、4.0、9.0 及び 1.5%、筋緊張亢進がそれぞれ 0.6、1.1、2.7 及び 0.2%と、いずれも用量とともに頻度が増加していた。これら神経系の関連が考えられる有害事象について、本薬との関連性及び安全性確保について説明を求めた。

申請者は、これらの有害事象は本薬を含む 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬に同様にみられるものであり、また、プラセボ群においても認められることから、片頭痛の随伴症状である可能性もあり、特に倦怠感、無気力、傾眠等については、頭痛消失期及び病後症状期における症状であるか、有害事象であるかの区別は困難であるとした。一方、類薬であるスマトリプタン投与時に PET を用いて局所脳血流を測定した報告では、スマトリプタンを投与して痛みが消失した時点においては発作間歇期と比較して局所脳血流の低下はみられなかった (Headache 37: 622-625, 1997、Nat Med 1: 658-660, 1995) ことから、本薬においても脳血流の減少によりこれらの有害事象が出現する可能性は低いと推察した。また、国内第 Ⅰ相試験及び外国臨床試験における検討では、頭痛改善がみられた症例の方が改善がみられなかった症例に比較して無力症及び傾眠の発現率は高かったことから、この 2 つの有害事象については片頭痛の経過として発現している場合が多いと考えられると回答した。

さらに、審査センターは、嘔気、嘔吐、めまい、嚥下障害等は脳幹障害の可能性も否定できないことから、本薬が椎骨脳底動脈系の血流低下を引き起こす可能性、あるいは中枢神経系に直接作用する可能性について、説明を求めた。申請者は、本薬が摘出イヌ脳底動脈を収縮させ、また、麻酔イヌの頸動脈血流量を減少させたが、頸動脈血流量を最大に減少させる 1,000µg/kg を静脈内投与しても椎骨動脈血流量には影響がみられなかったとした。また、ラットでは 5-HT 投与により脳底動脈径の減少は脳幹への血流量低下を伴わなかったという報告 (Stroke 22: 763-767, 1991) もあること、前述のスマトリプタン投与時の PET による脳血流測定の報告等からも、本薬が椎骨脳底動脈系血流量に影響を及ぼす可能性は低いと回答した。また、一般薬理試験の結果から推察して、本薬が薬効を示す用量で脳幹の機能を障害するような中枢神経系に対する直接作用を示す可能性も低いと回答した。

審査センターは、本薬が椎骨脳底動脈系の血流量を減少させる、あるいは中枢神経系に直接作用して脳幹の機能障害を発現する可能性が低いという回答内容については了承するものの、複数の有害事象において発現率が用量とともに増加することについては全て説明がなされたとはいえず、安全性確保の観点からはより低用量が望ましいと考える。特に国内第 Ⅰ相試験において本薬 80mg ではいずれの有害事象も高率に発現しており、嘔気及び傾眠については、海外臨床試験における 80mg 群でみられた発現頻度のそれぞれ 1.8 倍及び 2.6 倍であることから、本薬 80mg の国内における安全性には疑問があると考えられる。申請者により、用法・用量がより低用量に変更されたが、最大 1 日用量とされている 80mg の安全性については、専門協議において十分に議論する必要がある。

国内第 Ⅰ相臨床試験の 160mg 単回投与例 2 例において腹痛がみられ、また、国内第 Ⅰ相試験、欧州第 Ⅰ相試験及び米国第 Ⅰ相試験においても腹痛の発現率がプラセボに比べ本薬

服用群で高い傾向がみられることから、審査センターは、これらの症例の中で虚血性腸炎が疑われる症例がなかったどうか尋ねた。申請者は、これらの症例はいずれも軽度から中等度でほとんどの症例で処置を要することなく、1、2日で消失したことから、虚血性腸炎等の重篤な有害事象を起こした症例はなかったと回答した。この回答を審査センターは了承した。

臨床検査値異常

国内第 相試験において、関連を否定できない有害事象として総ビリルビン上昇を呈した例が本薬群に4例みられ、また、国内第 相試験において総ビリルビン上昇例は本薬服用群にのみみられたことから、本薬とビリルビン上昇との関連について尋ねた。申請者は、国内第 相試験 5 試験 において本薬を服用した 82 例中 5 例、プラセボを服用した 18 例中 1 例に高ビリルビン血症がみられたが、いずれの例も総ビリルビンの上昇は軽度（最大 2.1mg/dL）で AST（GOT）、ALT（GPT）又は AL-P の上昇を伴わなかったことから、生理的変動であり肝機能に対する影響はなかったと考えた。国内第 相試験では 318 例中 4 例（いずれも本薬服用群）に総ビリルビンの上昇がみられたが、やはり基準値上限をわずかに超えたのみ（最大 2.2mg/dL）であり、うち 2 例については AST（GOT）又は ALT（GPT）の上昇を伴ったがいずれも基準値上限をわずかに超えたのみ（いずれも 50IU/L 以下）であり飲酒の影響や以前からの異常であったと考えたと回答した。なお、臨床薬理試験において軽度及び中等度肝機能障害者に対する検討は行ったが、重度の肝機能障害者（Child Pugh 分類 C）に対する検討が行われていないため、重度の肝機能障害者に対する投与は禁忌とすると回答した。これらの回答を審査センターは了承した。

血圧への影響

日本における第 相単回投与試験において、本薬群でプラセボ群と比較して血圧上昇を認めたことから、本薬の血圧への影響について尋ねた。申請者は以下のように述べた。健康人への投与においては、本薬 120 及び 160mg 投与後に収縮期血圧のプラセボ群と比較して有意な上昇が、本薬 60mg 以上投与後に拡張期血圧の有意な上昇がそれぞれ観察されたが、いずれもプラセボ群と比較して最大 10mmHg 程度の上昇であった。片頭痛患者への投与においては、外来患者では来院時に臨床的に問題となる血圧変化を認めた例はなかった。入院患者を対象とした臨床試験において、治験薬服用直前から服用 4 時間後までの血圧データの検討では、本薬群とプラセボ群との間に差は認められなかった。申請者はこれらの結果より、本薬による血圧又は脈拍数への影響が臨床的に問題となる有害事象につながる可能性は低いと回答した。しかしながら、国内外の臨床試験において、虚血性心疾患を有する患者及びコントロールされていない高血圧患者は除外されていたため、これらの患者に対する安全性は確立されておらず、虚血性心疾患を有する患者、コントロールされていない高血圧患者及び末梢血管疾患のある患者は投与禁忌とする旨が回答された。審査センターは以上の回答を了承した。

冠動脈への影響

国内第 相試験において、本薬 40、80mg 群の各 1 例にそれぞれ胸部圧迫感、胸痛がみ

られており、また、海外の臨床試験においても胸痛の有害事象が報告されていることから、審査センターはこれらの例における心電図所見、また、本薬の冠動脈に対する影響について尋ねた。申請者は、国内臨床試験で報告された2例については、胸部症状発現時の心電図はないが、服用後来院時（症状消失後）の心電図は正常であったと説明した。また、冠動脈狭窄50%未満の被験者10名に対し、本薬50 μ g/kgを15分間投与（ C_{max} は本薬40mg単回経口投与後の C_{max} と同等）した際の冠動脈に対する影響を検討した試験において、エレクトリプタン投与後、平均冠動脈径として3%の減少が認められたことから、本薬の冠動脈に対する影響は小さいと考えられたと回答した。また、海外の臨床試験14試験において胸痛を発現した患者（n=617）での胸痛持続時間は、中央値で20mg（n=17）で90分、40mg（n=242）で62.5分、80mg（n=358）で95分であり、典型的狭心症性胸痛と比べて持続時間が長かった。また、胸痛発現日に心電図測定された5例において心筋虚血は否定された。さらに、類薬に関する報告では、スマトリプタン服用中の入院患者におけるホルター心電図の検討では、胸痛発現時に心筋虚血は認められなかったこと等から、トリプタン系薬剤服用中の胸痛は心筋虚血に由来しない可能性があるとされている（Cephalalgia 18: 539-545, 1998、Cephalalgia 18: 546-551, 1998、Wien Klin Wochenschr 110: 331-337, 1998）と回答した。審査センターはこれらの回答を了解するが、国内外の臨床試験において、虚血性心疾患を有する患者及びコントロールされていない高血圧患者は除外されていたため、これらの患者に対する安全性は確立されていないと考える。少数ではあるがトリプタン系薬剤服用後に心筋虚血あるいは脳虚血を発現した症例の報告もあり、薬理学的作用から考えても可能性が完全には否定できないこと、頻度は低くても万が一発現した場合には生命を脅かす有害事象となり得ることから、添付文書にて十分な注意喚起を行う必要があると考える。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、国内第 相試験の質に問題は残るものの、海外臨床試験結果の外挿は成立しており、国内外の臨床試験成績より、本薬の有効性は示されたものとする。また、申請用法・用量の変更により安全性の担保が可能であると考え、専門協議において特段の意見がなければ、本薬を承認可能と判断する。しかし、最大1日用量の安全性については専門協議における議論を参考とする必要があると考える。

審査報告(2)

平成 14 年 2 月 7 日

[販 売 名]: レルパックス錠 20mg、臭化水素酸エレクトリプタンファイザー
[一 般 名]: 臭化水素酸エレクトリプタン
[申 請 年 月 日]: 平成 12 年 6 月 30 日
[申 請 者]: ファイザー製薬株式会社

1. 審査内容

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

安定性試験について

申請者は原薬及び円形錠(申請剤型)の36カ月までの長期保存試験成績を追加提出し、原薬に対して36カ月のリテスト期間及び製剤に対して36カ月の有効期間を設定するとした。審査センターは、追加提出された資料を確認の上、これを了承した。

薬理について

審査報告(1)で照会中であった事項について、申請者は以下のように回答した。

一般薬理試験において、覚醒イヌで本薬投与により収縮期及び拡張期血圧の上昇、心拍数及び心拍出量の増加及びPR間隔の短縮、また、麻酔イヌでの平均血圧の上昇、並びに臨床試験で血圧上昇が観察されることから、本薬の循環器系に対する作用について再度考察することを求めたところ、申請者は以下のように回答した。覚醒イヌにおいて血行動態の変化が認められた場合でも、血管抵抗にほとんど変化が認められなかったため、この変化は末梢血管収縮によるものではないと考える。麻酔イヌで平均血圧の上昇は1mg/kg投与群で認められたが、心拍数の変化は認められなかった。1mg/kgはイヌで頸動脈血流量減少作用を示すED₅₀値(12μg/kg)の83倍の高用量に相当するものである。国内及び外国における第 相単回投与試験 では、本薬60mg以上の投与でプラセボより統計学的に有意な血圧の上昇が認められたが、軽度で一過性のものであり、これらに関連した心電図異常及び有害事象の発現は認められず、このような血圧の変化は他のトリプタン系薬剤でも報告されている[Cephalalgia 17(Suppl 18): 41-52, 1997、Br J Clin Pharmacol 43: 49-54, 1997、Neurol Clin 15: 61-83, 1997]。審査センターはこの回答を了承した(ヒトにおける血圧への影響に関しては、審査報告(1)も参照のこと)。

本薬投与によるイヌの行動変化について審査センターが薬理的な説明を求めたところ、申請者は以下のように考察した。本薬によるイヌの行動変化に対する薬理的機序の詳細は不明であるが、類薬スマトリプタン投与により、他の動物種と比べてイヌにおいて行動変化が起こりやすいとの報告があり(Eur J Neurol 31: 282-290, 1991)また、スマトリプタンの各種セロトニン受容体サブタイプに対する親和性は本薬と同様であるとの報告もある(Eur J Pharmacol 368: 259-268, 1999)ので、イヌの行動変化は類薬と同様の作用によるも

のと考えている。審査センターはこの回答を了承した。

活性代謝物 UK-135,800 の脳血管に対する作用について、申請者は以下のように説明した。当該代謝物の脳血管に対する薬理試験は実施していないが、5-HT_{1B} 受容体に対する pK_i 値は 7.99 (本薬 8.00)、pEC₅₀ 値は 6.4 (本薬 6.3) であり、本薬と同程度の脳血管収縮作用を有すると推察される。一方、本薬 120mg 健康成人投与時の当該代謝物の C_{max} は 24.1ng/mL (未変化体 174ng/mL)、AUC は 224ng・h/mL (未変化体 1,398ng・h/mL) であり、未変化体に比べて当該代謝物の曝露量は低いいため、臨床使用において本薬の脳血管収縮作用に寄与する程度は低いと考える。審査センターはこの回答を了承した。

用法・用量について

申請者が専門協議前に提案した初回用量を 20mg とし、効果不十分な場合は 40mg への増量を許し、最大 1 日用量を 80mg とする用法・用量に対して、審査センターの提起した最大 1 日用量に対する安全性上の懸念は、専門協議においても支持された。審査センターは専門協議での論議を参考にして、国内で使用される際の安全性確保のためには最大 1 日用量を 40mg とすることが適当であるとする旨を申請者に示した。これに対し、申請者は最大 1 日用量を 40mg とし、これに伴い、40mg 錠及び 80mg 錠の申請を取り下げの旨を回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

外国臨床試験の外挿可能性について

専門協議において、外国臨床試験結果の外挿が成立しているとする審査センターの判断は支持されたが、日本と外国の臨床試験成績の比較に関する考察が不足しているとの指摘があった。専門協議での議論を受け、審査センターは、国内第 Ⅲ 相試験 と欧州第 Ⅲ 相試験 及び米国第 Ⅲ 相試験 の比較において、投与前の頭痛の程度でサブグループ化した場合の用量反応性の類似性について、国内第 Ⅲ 相試験において、外国の当該第 Ⅲ 相試験に比して初回服用時の頭痛の程度が「中程度」の症例が多いことが有効性評価に与える影響について、頭痛の改善率の推移が国内外で異なるように見受けられることについて、曝露量の民族差の評価に与える体重の影響及び民族間の曝露量の差が臨床使用に及ぼす影響について、申請者に考察を求めた。申請者は、以下のように回答した。

投与前の頭痛の程度 (中等度及び重度) でサブグループ化し、それぞれの頭痛改善率 (ITT、1 回目発作) を求めたところ、本薬 20、40、80mg 及びプラセボにおける服用 2 時間後の頭痛改善率は、国内第 Ⅲ 相試験では服用前「中等度」のサブグループでそれぞれ 72% (42/58 例)、73% (44/60 例)、77% (43/56 例) 及び 57% (37/65 例)、服用前「重度」のサブグループでそれぞれ 36% (8/22 例)、44% (7/16 例)、72% (13/18 例) 及び 21% (3/14 例)、欧州第 Ⅲ 相試験では服用前「中等度」のサブグループでそれぞれ 66% (48/73 例)、76% (47/62 例)、83% (57/69 例) 及び 24% (16/68 例)、服用前「重度」のサブグループでそれぞれ 39% (22/56 例)、53% (29/55 例)、69% (34/49 例) 及び 24% (14/58 例)、米国第 Ⅲ 相試験では服用前「中等度」のサブグループでそれぞれ 42% (110/260 例)、67% (142/212 例)、63% (131/209 例) 及び 25% (51/203 例)、服用前「重度」のサブグループでそれぞれ 28% (19/67 例)、46% (32/69 例)、48% (39/81 例) 及

び12% (9/73例)であった。以上から、国内外いずれの治験においても、サブグループ化した際にも用量とともに頭痛の改善率が高くなるという関係がみられ、「中等度」の患者における頭痛の改善率は「重度」の患者に比べて高く、本薬の各用量における頭痛の改善率は3試験間で同程度であったと考える。以上のことから国内外の第 / 相試験における用量反応性は投与前の頭痛の程度でサブグループ化した場合にも類似していたと考える。

投与前の頭痛の程度が「中等度」であった患者が占める割合は、国内第 相試験で77% (243/315例)、欧州第 相試験で54% (305/562例)、米国第 相試験で74% (873/1182例)、また、外国第 / 相試験7試験 において投与前の頭痛の程度が「中等度」であった患者の占める割合は53~74%であったが、頭痛の改善率に関する成績は7試験でほぼ同程度であり、「中等度」であった患者の割合が多少異なっても、試験間の有効性の成績を比較する上で大きな影響は与えないと考える。

頭痛の改善率の時間的推移については、国内第 相試験において、いずれの用量でも時間経過とともに改善率は上昇しており、これは欧州、米国の各試験と同程度の結果であると考え。一方、プラセボにおける頭痛の改善率の時間的推移が国内試験では外国における試験と比べ高く推移したため、国内試験においては服用後30分及び1時間で頭痛の改善率が本薬とプラセボで同程度であったと考える。国内試験では外国の試験に比べ低体重者が多く組入れられたことが国内での有効性・安全性評価へ影響した可能性について検討したところ、国内及び欧州第 相試験並びに米国第 相臨床試験3試験での組入れ症例の平均体重は、国内では男性67kg、女性52kg、欧州では男性79kg、女性63kg、米国では男性87kg、女性69kgと、国内は欧米に比べ男性で12~20kg、女性で11~17kg低体重であったが、それぞれ体重を40kg未満、40kg以上50kg未満、50kg以上60kg未満、60kg以上70kg未満、70kg以上の群に分けて、服用2時間後の頭痛の改善率を検討した結果、用量反応性及び改善率の程度は各体重群で大きく変わることはなかった。また、体重別の有害事象発現率の検討においても、体重により有害事象の発現率が変化する傾向はみられなかった。

曝露量の民族差の評価に与える体重の影響については、体重あたりの投与量で補正(投与量20mg、体重60kgに換算)した C_{max} 及びAUCを求めたところ、日本人と外国人の差は投与量のみで補正(投与量20mgに換算)した場合と比べて大きな値となったが、各個人の投与量で補正した C_{max} 及びAUCと体重との関係を求めると、個人間のばらつきが大きく体重の影響は認められなかった。さらに薬物の感受性における民族差に関して、文献調査を行ったが、5-HT_{1B/1D}受容体に関する民族差の検討の報告はなく、本薬の血漿蛋白非結合率でみた場合には日本人と外国人で本薬の感受性に差が生じることはないと考え。臨床試験では同一の有効性及び安全性の判定基準を用い、組入れられた患者の病態も類似していた。また、前述のように国内試験における組入れ症例の平均体重は欧米と比べ低かったが、体重群別の改善率、用量反応性とも大きく変わらなかった。以上のような考察も新たに追加した結果、日本人と外国人における曝露量の差は臨床的に大きな影響を及ぼさないと考える(曝露量の民族差に関しては、審査報告(1)も参照)。これらの考察を審査センターは了承した。

薬物相互作用について

専門協議での議論を受け、審査センターは、CYP3A4 の阻害及び誘導による薬物相互作用の添付文書への記載について、相互作用試験成績や類薬での情報も含めた種々の検討を踏まえ、薬物動態及び薬力学への影響に関する具体的な情報も含めた記載を検討するよう指摘した。申請者は、以下のように回答した。

本薬の主要な代謝酵素である CYP3A4 の阻害剤(マクロライド系抗生物質、抗真菌剤)については、使用上の注意、相互作用欄の「併用注意」の記載内容を整備する。特に、HIV プロテアーゼ阻害剤については、本薬との相互作用に関する基礎的検討及び相互作用試験を現時点では実施していないこと、並びに本薬は医療機関外で服用される場合が高いと考えられることなどの臨床使用状況を踏まえると、より安全性を考慮して、少なくとも現時点では「併用禁忌」とすることが適切と考える。

片頭痛治療薬として併用される可能性のある薬剤について、薬物相互作用に関する教科書や総説等を用いて調査し、CYP3A4 の阻害又は誘導作用を有するか否かについて検討を加えた。プロプラノロール及びジルチアゼムについては添付文書への記載の必要はないが、ペラパミルは、相互作用試験成績において本薬の曝露量が増大したことから、より安全性を考慮して「併用注意」に記載し、また、デキサメタゾン、カルバマゼピン及びセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有製品は CYP3A4 の誘導作用を有することから、その旨を「併用注意」に記載し、さらに、選択的セロトニン取り込み阻害薬は、本薬との併用によるセロトニン作用増強の可能性を考え、「併用注意」に記載する。

本薬との間で検討した相互作用試験成績のうち、併用禁忌となっているエルゴタミン製剤以外の試験成績を整理し、「薬物動態の項」に記載する。

以上の回答を審査センターは了承した。

その他

本薬の市販後調査基本計画書の骨子が提示された。使用成績調査の他、6 カ月を超えて本薬が複数回投与された症例を対象として長期使用に関する安全性及び有効性に関する特別調査を含んだものであることを、審査センターは確認した。

2. 総合評価

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

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

(変更後の用法・用量)

通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 回 20mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。

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

また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次回片頭痛発現時から 40mg

を経口投与することができる。

ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。