

(3) 用量反応試験（海外臨床試験、S2CM09 試験）

片頭痛に対する本剤 25mg、50mg、100mg 投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的に本試験は実施された。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性の一貫性を検討するために異なる 3 回の片頭痛発作に対して治験薬服薬を可能とした。有効性の主要評価項目は、1 回目の発作での服薬 4 時間後の頭痛改善度における有効率（重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）から軽度（グレード 1）もしくは頭痛なし（グレード 0）への改善）とした。また、治験薬服用後 4 時間～24 時間以内に再発した頭痛に対する有効性も評価された。国内で実施された用量反応試験（GW102-201 試験）との有効性の比較にあたっては、第 1 回目服薬時の有効性の成績を用いることとし、安全性の比較には、第 1 回目服薬時の有害事象について比較した。

選択基準は、1) 本試験エントリー以前、少なくとも 12 カ月にわたり、国際頭痛学会の片頭痛診断基準に基づく前兆を伴う又は伴わない片頭痛患者、2) 試験の開始以前、少なくとも 12 カ月間にわたり、重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）の片頭痛発作が毎月 1～6 回発現する患者等とされた。

患者計 1,057 例が本試験に組み入れられ、そのうち 1,003 例（プラセボ群 99 例、本剤 25mg 群 303 例、50mg 群 303 例、100mg 群 298 例）が少なくとも 1 回目の発作時に治験薬を服用し、これらの患者はすべて安全性解析対象例とされた。1 回目の発作での Intent-to-treat (ITT) 解析対象例は 1,001 例（プラセボ群 98 例、25mg 群 303 例、50mg 群 302 例、100mg 群 298 例）であり、Per-Protocol (PP) 解析対象例は 719 例（プラセボ群 64 例、25mg 群 201 例、50mg 群 225 例、100mg 群 229 例）で、ITT 解析対象例から 282 例が不採用例となっている。不採用の理由のうち最も多かったのは、「再発時に服薬すべき治験薬を追加頓用薬として服薬」であった。なお、あらかじめ主要な解析の対象は ITT 解析対象例と規定されている。

主要評価項目の第 1 回目の発作における服薬 4 時間後の頭痛改善度の有効率は、プラセボ群、25mg 群、50mg 群、100mg 群においてそれぞれ 39% (34/87)、65% (167/258)、77% (199/258)、77% (196/256) であり、25mg 群、50mg 群、100mg 群の有効率はプラセボ群に比し有意に高かった (Mantel-Haenszel χ^2 検定：各用量群とも $p < 0.001$)。また 50mg 群及び 100mg 群の有効率は 25mg 群と比較して有意に高かった (Mantel-Haenszel χ^2 検定：50mg 群： $p = 0.002$ 、100mg 群： $p = 0.003$)。

副次的評価項目の、2 回目、3 回目の発作における頭痛改善度は、1 回目の発作における結果と類似していた。治験薬服用 0.5、1、2、3 時間後の頭痛改善度における有効率の推移では、50mg 群及び 100mg 群では服用 0.5 時間以降、25mg 群では 1 時間以降で、有効率はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったとされた。治験薬服薬 2 時間後の頭痛消失率では、プラセボ群、25mg 群、50mg 群、ならびに 100mg 群においてそれぞれ 9% (8/89)、21% (55/265)、31% (84/274)、ならびに 35% (96/275) であり、いずれもプラセボ群に比し有意に高かった (Mantel-Haenszel χ^2 検定；25mg 群： $p = 0.012$ 、50mg 群： $p < 0.001$ 、100mg 群： $p < 0.001$)。服薬 4 時間後の頭痛消失率は、プラセボ群、25mg 群、50mg 群、ならびに 100mg 群においてそれぞれ 25% (22/87)、43% (110/258)、55% (142/258)、58% (148/256) であり、いずれもプラセボ群に比し有意に高かった (Mantel-Haenszel χ^2 検定；25mg 群： $p = 0.004$ 、50mg 群： $p < 0.001$ 、

100mg 群： $p < 0.001$)。服薬 4 時間後の臨床的支障度がグレード 0 (仕事が正常にできる) の割合は、プラセボ群、25mg 群、50mg 群、ならびに 100mg 群においてそれぞれ 29% (26/90)、49% (129/263)、57% (147/260)、62% (165/268) であった。悪心、光過敏/音過敏については服薬 4 時間後において、25mg 群、50mg 群、100mg 群いずれもプラセボ群に比し症状が認められなかった割合が高かったとされた。嘔吐については、全ての治験薬群において嘔吐のあった患者の割合は服薬時も含めて低かった。

1 回目の発作において服薬 4 時間後に有効であった患者のうち服薬後 4 時間～24 時間以内に再発した頭痛の割合は、プラセボ群 35% (12/34)、25mg 群 34% (57/167)、50mg 群 34% (67/198)、100mg 群 30% (59/196) であり、各投与群における再発した患者の割合は同じであった。再発治療薬としてプラセボあるいは本剤 25mg、50mg、100mg を服用したときの再発した頭痛に対する有効率は、本剤 25mg、50mg、100mg いずれもプラセボを服用した症例よりも高かった。

初回治療時の有害事象は、プラセボ群で 20.2% (20/99)、本剤 25mg 群で 24.4% (74/303)、50mg 群で 27.1% (82/303)、100mg 群で 37.2% (111/298) であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ群、25mg 群、50mg 群、100mg 群でそれぞれ 3.0% (3/99)、2.0% (6/303)、4.6% (14/303)、5.0% (15/303) であった。

また治験薬と関連した有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群で 11.1% (11/99)、本剤 25mg 群で 17.2% (52/303)、50mg 群で 20.8% (63/303)、100mg 群で 31.2% (93/298) であった。主な副作用 (2%以上) は、プラセボ群では「頭痛 NOS (Not otherwise specified、他に特定されない)」、「浮動性めまい (回転性眩暈を除く)」、「回転性眩暈 NEC (Not elsewhere classified、他に分類されない)」、「悪心・嘔吐 NOS」、「重感」、25mg 群では「重感」、「倦怠感・疲労」、「熱感」、50mg 群では「錯感覚 NEC」、「回転性眩暈 NEC」、「胸部圧迫感/胸痛 NEC」、「悪心・嘔吐 NOS」、「倦怠感・疲労」、100mg 群では「傾眠」、「浮動性めまい (回転性眩暈を除く)」、「回転性眩暈 NEC」、「悪心・嘔吐 NOS」、「胸部圧迫感/胸痛 NEC」、「口内乾燥」、「筋骨格痛」、「重感」、「圧迫感 NOS」、「倦怠感・疲労」、「熱感」であった。

再発治療時の有害事象についてみると、1 回目から 3 回目の片頭痛発作すべて、もしくはいずれかにおける再発治療時における治験薬服用後の有害事象発現率は、プラセボ+100mg 群 (初回治療時にはプラセボが服用され再発時には 100mg 錠が服用されているという意味、以下同じ) で 16.0% (8/49)、25mg+25mg 群で 17.1% (22/129)、50mg+50mg 群で 8.6% (10/116)、100mg+100mg 群で 19.8% (20/101)、25mg+プラセボ群で 11.9% (8/67)、50mg+プラセボ群で 9.5% (6/63)、100mg+プラセボ群で 13.5% (7/52) であった。重度の有害事象の発現率は、プラセボ+100mg 群で 4.1% (2/49)、25mg+25mg 群で 4.7% (6/129)、50mg+50mg 群で無く、100mg+100mg 群で 3.0% (3/101)、25mg+プラセボ群で 1.5% (1/67)、50mg+プラセボ群で無く、100mg+プラセボ群で 3.8% (2/52) であった。また治験薬と関連した有害事象 (副作用) で 2 件以上報告されたものは、プラセボ+100mg 群では「筋痛」、「倦怠感・疲労」、25mg+25mg 群では「悪心・嘔吐 NOS」、「高血圧 NOS」、50mg+50mg 群では「悪心・嘔吐 NOS」、「重感」、100mg+100mg 群では「胸部圧迫感/胸痛 NEC」であった。

重篤な有害事象は 5 例に認められ、尿路結石、頭痛 NOS、痙攣 NOS、胸痛 NEC、筋骨格痛が各 1 例であったが、いずれも治験薬との関連性は「関連なし」あるいは「関連ありそうもない」

と治験担当医師により判断された。

有害事象による試験の中止例は15例で、そのうち2例が重篤な有害事象（胸痛 NEC、筋骨格痛）としての規準に合致していたが、治験担当医師により1例は治験薬との関連性は「なし」、もう1例は「ありそうもない」と判断された。

（4）第Ⅲ相比較試験（海外臨床試験、S2CM07 試験）

片頭痛に対する本剤 50mg 投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較検証することを目的に本試験は実施された。本試験では繰り返し起こる片頭痛発作に対する有効性を一貫性をもって検討するために異なる3回の片頭痛発作に対し治験薬服用を可能とした。

選択基準はS2CM09 試験と同様であった。

患者計560例が組み入れられ、そのうち485例（プラセボ群154例、本剤群331例）が少なくとも1回の発作時に治験薬を服用し、これらの患者はすべて安全性解析対象例となっている。なお、あらかじめ主要な解析の対象はITT解析対象例と規定されている。ITT解析対象例は、1回目の発作においては485例、2回目の発作においては411例（プラセボ群131例、本剤群280例）が、3回目の発作においては362例（プラセボ群111例、本剤群251例）がITT解析対象例となった。また1回目の発作でのPP解析対象例は375例（プラセボ群116例、本剤群259例）で、ITT解析対象例から110例が不採用となった。不採用の理由のうち最も多かったのは「プロトコルの規定よりも早すぎる追加頓用薬の服用」であった。

主要評価項目の服薬4時間後の頭痛改善度における有効率は、1回目の発作においてプラセボ群で32%（44/137）、本剤群で62%（178/285）であり、本剤群の有効率はプラセボ群に比し有意に高かった（Mantel-Haenszel χ^2 検定： $p < 0.001$ ）。2回目の発作ではプラセボ群の有効率は38%（43/113）、本剤群の有効率は59%（148/251）であり、3回目の発作ではプラセボ群の有効率は42%（40/95）、本剤群の有効率は59%（128/216）であり、いずれも本剤群の有効率はプラセボ群に比し有意に高かった（Mantel-Haenszel χ^2 検定；2回目： $p < 0.001$ 、3回目： $p = 0.005$ ）。

副次的評価項目において、治験薬服用0.5、1、2、3時間後の頭痛改善度における有効率は服用1時間後を除いていずれの時点においてもプラセボ群と比較して本剤群の方が有意に高かったとされた（Mantel-Haenszel χ^2 検定；0.5時間後： $p < 0.05$ 、2、3、4時間後： $p < 0.001$ ）。治験薬服用後の頭痛消失率は、2時間後ではプラセボ群4%（6/140）、本剤群22%（65/293）、4時間後ではプラセボ群15%（20/137）、本剤群43%（122/285）であり、いずれも本剤群の消失率はプラセボ群に比し有意に高かったとされた（Mantel-Haenszel χ^2 検定：いずれも $p < 0.001$ ）。臨床的支障度のグレードが0（仕事が正常にできる）になった患者の割合は、服薬2時間後以降、本剤群はプラセボ群に比し高く、悪心、光過敏/音過敏についても、服薬2時間後以降において本剤群はプラセボ群に比し、症状が認められなかった患者の割合が高かったとされた。

再発した頭痛における服薬後の頭痛改善率については、1回目の発作において服薬4時間後に有効であった患者のうち服薬後4～24時間以内に頭痛が再発した割合は、プラセボ群41%（18/44例）及び本剤50mg群36%（64/178例）でほぼ同じであった。初回頭痛発作時にプラセボを服薬した症例のうち再発時にプラセボ（6例）又は本剤50mg（12例）を服薬した時の4

時間後の有効率は、それぞれ 60% (3/5 例) 及び 75% (9/12 例) であった。また、初回頭痛発作時に本剤 50mg を服薬した症例のうち再発時にプラセボ (57 例中 29 例) 又は本剤 50mg (57 例中 28 例) を服薬した時の 4 時間後の有効率は、それぞれ 43% (12/28 例) 及び 73% (19/26 例) であり、再発した頭痛に対する有効率は、再発時に本剤 50mg を服薬した症例の方がプラセボを服薬した症例よりも高かったとされた。

初回治療時の有害事象については、1 回目から 3 回目の片頭痛すべて、もしくはいずれかにおける治験薬服用後の有害事象は、プラセボ群で 20.5% (32/156)、本剤 50mg 群で 24.7% (82/332) であった。重度の有害事象の発現は、プラセボ群で 5.1% (8/156)、本剤群で 4.2% (14/332) であった。主な有害事象 (2%以上) は、プラセボ群では「悪心・嘔吐 NOS」、本剤群では「錯感覚 NEC」、「浮動性めまい (回転性眩暈を除く)」、「悪心・嘔吐 NOS」、「倦怠感・疲労」であった。また治験薬と関連した有害事象 (副作用) の発現率は、プラセボ群で 7.7% (12/156)、本剤群で 14.8% (49/332) であった。

再発治療時の有害事象の発現率は、プラセボ+プラセボ群で 10.5% (4/38)、プラセボ+本剤群で 16.7% (7/42)、本剤+プラセボ群で 8.0% (8/100)、本剤+本剤群で 15.7% (14/89) であった。治験薬と関連した有害事象 (副作用) で 2 件以上報告されたものは本剤+本剤群の「摂食障害 NEC」であった。重篤な有害事象は 3 例にみられ (S 字結腸腫瘍、妊娠 (流産)、乳癌、各 1 例) たが、治験担当医師によりいずれも治験薬との関連性は無いと判断された。有害事象による試験の中止は 12 例にみられ、本剤群で治験薬と関連した症例は、胸部絞扼感 (重度、明らかに関連有り) 1 例、悪心・嘔吐 NOS (重度、関連あるかもしれない) 1 例、倦怠感・疲労 (中等度、明らかに関連有り) 1 例、盲 NEC・視力低下・感覚減退・多汗 (重度、多分関連有り) 1 例、悪心・嘔吐 NOS (中等度、関連あるかもしれない)、浮動性めまい (回転性眩暈を除く)・倦怠感・疲労 (中等度、明らかに関連有り)、筋骨格痛・錯感覚 NEC・咽頭・扁桃部の徴候・症状 (重度、明らかに関連有り) 1 例であった。

ト-2. 審査センターにおける審査の概要

(1) 有効性

国内用量反応試験 (GW102-201 試験) が S2CM09 試験のブリッジング試験とされ、海外試験成績が外挿されていることについて、審査センターは、本邦でのプラセボ群の改善率が海外に比し 10%前後高かったことから、本剤が投与される可能性のある片頭痛患者集団について、日本と欧米で違いがないか、説明を求めた。申請者は、日本・欧米とも疫学的に、①片頭痛の罹患率はほぼ等しく、女性が男性より多く、その男女比が同様であること、②片頭痛のタイプで見ると、男性においては「前兆を伴わない頭痛」と「前兆を伴う頭痛」の罹患率がほぼ同様である一方、女性においては「前兆を伴わない頭痛」の罹患率の方が高い割合であること、③家族歴を有する片頭痛患者の割合がほぼ同様であること、④緊張型頭痛を合併する片頭痛患者の割合は、ほぼ同様と考えられることをあげた。また、申請者は本邦と欧米の試験の間でプラセボ投与群での 4 時間後の頭痛改善率に 10%の差 (日本>欧米) が生じた要因として最も可能性のあるものは、GW102-201 試験における緊張型頭痛を合併する症例の割合があげられる (緊張型頭痛合併症例の割合については下記参照) と推察した。審査センターは、本邦と欧米での診断、治療に

関する医療環境の違いについても説明を求めた。申請者は、本邦及び欧米とも頭痛の分類ならびに診断基準は、「国際頭痛学会による片頭痛診断基準」が用いられていること、トリプタン系薬剤を除き、片頭痛発作時の治療、予防治療はほぼ同様であること、一方治療の現状に関しては、本邦においては欧米に比して頭痛を専門で診察するいわゆる頭痛外来は少ないこと、患者の受診経験が少ないことがあげられ、頭痛の治療環境の整備については欧米のほうが進んでいると考えられると述べた。審査センターは上記回答を了解した。

審査センターは Complete Clinical Data Package (完全な臨床データパッケージ) に関し、今回の申請に採用しなかった資料について、その理由を明確にするよう求めた。申請者は、申請資料として用いなかった理由について、試験ごとに以下の理由によるものであることを述べた。

- a. 欧米において 50mg を推奨用量とする以前の初期用量設定試験であるため。
- b. 当時の承認用量であった 100mg 以上の用量を用いて有効性、安全性を検証する試験であったため。
- c. 主要評価項目となる有効性を判定する時間が、投与後 4 時間後以外であるため。
- d. 他剤（他投与経路を含む）との組み合わせによる治療を検討する試験であるため。
- e. 本邦で使用されない薬剤（剤型）との比較試験であるため。
- f. 主要評価項目が頭痛改善率（重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）から軽度（グレード 1）もしくは頭痛無し（グレード 0）への改善）以外の指標であったため。
- g. 海外のグラクソ・ウエルカム社が実施した試験ではなく詳細も不明であるため。
- h. 対象疾患又は症例の選択基準が異なるため。
- i. パイロット的な試験であるため。
- j. 使用薬剤の剤型が異なるため。

また、審査センターは、安全性データを十分に検討するという見地から、有効性の判定に不適切であるという理由で選択されなかった試験についても安全性データは可能な限り盛り込むよう求めた。申請者は、欧米で実施されたプラセボ対照試験 (S2B206, S2B216, S2CM07, S2CM09) などの患者（総数 7,948 名）における有害事象のまとめを示した。

審査センターは上記回答を了解した。

審査センターは、本剤の経口投与時における血漿中濃度推移が二峰性を示し、投与後 1.5 時間までに最初のピークを認め、海外の臨床試験では服用 2 時間後から 50mg 群、100mg 群ともプラセボ群に比し頭痛改善率は有意に上回っているが、本邦の試験では 2 時間後にプラセボ群に比し有意な効果が得られなかったことから、その理由について説明を求めた。これに対し、申請者は、頭痛の程度の経時的推移における 0 時間と 2 時間目に重度（グレード 3）の頭痛を呈する症例の割合が、プラセボ群 (47→23%) に比し、本剤群ではより多く減少していること (50mg 群：47→14%、100mg 群：43→12%)、同様に頭痛が消失した症例の割合もプラセボ群に比し増えていること (プラセボ群：17%、50mg 群：25%、100mg 群：21%)、本試験では「有効」の定義を重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）から軽度（グレード 1）もしくは頭痛無し（グレード 0）への改善と定義していたために頭痛改善率には反映されなかったが、服薬 2 時間後における頭痛の程度の分布をプラセボ群と比較すると本剤群がより高い改善を示していること

考えられることを回答し、審査センターはこれを了解した。

また、審査センターは、主要評価項目の評価時間である4時間後では、自然経過で頭痛が消失する症例も存在すると思われることから、4時間後の頭痛改善率を主要評価項目に選択したことで、本剤の有効性が十分示されたと考えられるか、説明を求めた。申請者は、年から年にかけて欧州で臨床試験（S2CM07試験、S2CM09試験）を実施するに際し、本剤の臨床効果を経時的にみるためには、服薬2時間より4時間後までの有効率をみる方がより適切であると判断したため、服薬4時間後の有効率を主要評価項目としたこと、本邦の臨床試験（GW102-201試験）は、海外の用量反応試験（S2CM09試験）との類似性を比較し、海外の第Ⅲ相試験（S2CM07試験）成績の本邦への外挿可能性を検討する試験と位置付けたため、評価方法をS2CM09試験と同一としたことを述べた。

審査センターは、本邦における試験成績でプラセボ群の有効率が高いことについて、本邦においては片頭痛と緊張型頭痛の混合型が多いと予想されることから、層別した結果を示すよう求めた。また、本邦と欧米における片頭痛が病態上変わらないと考えられるか、本剤の頭痛改善効果が欧米と同程度に期待できるか尋ねた。申請者は、本邦の用量反応試験に組み入れられた患者のうち緊張型頭痛を合併した患者は、プラセボ群：35%（27/78）、50mg群：34%（26/76）、100mg群：38%（28/74）であり、一方S2CM09試験のプラセボ群、50mg群、100mg群では653例中緊張型頭痛合併はわずかに3例であったこと、国内用量反応試験においてプラセボ群で緊張型頭痛を合併した患者群における有効率（FAS）は55.6%であり、緊張型頭痛を合併していない患者群における有効率43.1%と比較して高い有効率であり、本試験においてプラセボ群の有効率が高かった理由の一つとして、緊張型頭痛を合併する患者が全体の約1/3組み入れられたことがあげられると考察した。なお、疫学的に片頭痛患者に緊張型頭痛を合併している患者の割合については、カナダにおいて50%（Can J Neurol Sci 20：131-137, 1993）、デンマークの2つの調査で83%（Arch Neurol 49：914-918, 1992）、80%（Pain 67：501-506, 1996）であり、本邦では片頭痛患者の43.6%に緊張型頭痛など他の頭痛を合併していることが示されていることから、本邦と欧米における片頭痛は病態上変わりなく、本剤による片頭痛治療効果は欧米と変わらないものと考えたと考察した。審査センターは以上の回答を了解した。

（2）安全性

審査センターでは、本邦、欧米での臨床試験を通じて、本剤50mg、100mg服用群の3%前後に胸痛・胸部圧迫感が認められていること、また本邦においてはVasospastic angina（異形狭心症）が欧米に比して多いと考えられていることから（「虚血性心疾患 診療のてびき」：日本医師会雑誌（付録）109（12）：9, 1993、医学のあゆみ 192：60-63, 2000）、本邦で本剤を使用したときにスパズムによる虚血性冠動脈疾患を誘発する可能性がないか、検討を求めた。申請者は、本邦における疫学的比較調査はないものの、本邦では冠動脈の攣縮による異型狭心症が欧米に比し多いと考えられていること、また攣縮陰性の冠動脈においても攣縮誘発薬（エルゴノピイン又はアセチルコリン）により強く収縮することが示され、冠動脈緊張度が欧米人より高いことが報告（Cardiologist 4（7）：515-516, 1999）されていること、冠動脈攣縮の詳細な発症

機序は、日内変動、自律神経、血管内皮細胞、NO、酸化ストレス、マグネシウム、喫煙、eNOS 遺伝子変異群などの病因・病態の関与が考えられているものの、未だ不明な部分が多く、これらの因子が複雑に絡み合っていると考えられていることを述べた。また、Nilsson ら (Eur J Pharmacol 372 : 49-56, 1999) によりヒト摘出冠動脈の平滑筋の 5-HT_{1B} 受容体が発現していることが示されており、本剤を含む 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬はヒト摘出冠動脈に対して血管収縮作用を示すものの、その収縮反応は他のトリプタン同様、脳血管に対する収縮作用と比較してかなり弱いものであると回答した。さらに、日本人と欧米人において、異型狭心症の発生頻度について疫学調査の報告がないことから、その発生頻度から本剤の使用による異型狭心症の発現の差に関して推察することはできないが、本邦においては冠動脈の攣縮による異型狭心症が比較的多いと考えられていること、その病態及び血管反応性に人種差のあることが報告されていること、その一方詳細な発症機序については不明な点が多く、また本剤は他の 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬を含めて冠動脈攣縮を起こす可能性を有していることから、異型狭心症を含め虚血性心疾患を有する患者あるいは徴候のある患者に対しては本剤の使用を「禁忌」に、虚血性心疾患の可能性を有する患者には「慎重投与」とすることにより、異型狭心症を含む虚血性心疾患患者に対する安全性を確保することを回答した。

審査センターでは、本剤が文献で (Neurology 55 : 1524-1530, 2000) 他のトリプタン系薬剤に比し冠動脈の収縮作用があることが示唆されていることから、臨床試験で虚血性心疾患を生じた患者と本剤との関連性について分析し、胸痛を生じた患者についても冠動脈虚血による可能性がなかったか、検討を求めた。また、市販後報告で狭心症や心筋梗塞を生じた患者の発生頻度を他のトリプタン系薬剤と比較するよう求めた。申請者は、狭心症は、本邦 (GW102-201 試験) では認められなかったこと、海外では S2CM09 試験で 100mg+100mg 投与後 : 1 例、100mg + プラセボ投与後 : 1 例 (いずれも初回投与後 24 時間以降に発現) に認められ、いずれも中等度であり回復していること、1 例は高コレステロール血症を合併していること、担当医はいずれの症例についても薬剤との因果関係を否定していること、いずれも Vasospastic angina と特定されたものでないこと、S2CM07 試験において狭心症は認められなかったことを示した。胸部症状については、本邦の GW102-201 試験では「胸痛 NEC」が 50mg 群 : 1 例、100mg 群 : 3 例に認められたがいずれも軽度で一過性のものであったこと、100mg 群の 1 例 (4 日後に発現 : 関連なし) においては、高脂血症・糖尿病を合併していたこと、海外臨床試験では S2CM09 試験、S2CM07 試験とも胸部症状が認められた症例の発現頻度は共に約 3% 前後と同程度であり、多くは一過性のものであったことを示した。胸部症状の由来については、Houghton LA ら (Lancet 344 : 985-986, 1994)、Foster JM ら (Aliment Pharmacol Ther 13 : 927-936, 1999) が、スマトリプタン (注射剤) 投与後に心電図の変化は認められないが、食道収縮の収縮力と持続時間が有意に高くなり、その際胸痛を認めた症例があったことから、心臓由来と考えられる胸部症状は食道機能への影響の結果起こる可能性が考えられることを報告していること、さらにスマトリプタン (注射剤) 投与後、胸部症状の発現時に ECG の変化は認められないという報告があること、従って、本剤投与により胸部症状は認めているが、これらの胸部症状の全てが冠動脈疾患により生じているものでないと考えられることを回答した。市販後報告については、海外における最新の によれば (1999 年 10 月~2000 年 3 月)、当該の 6 カ月間に重篤

な既知の有害事象として心筋虚血に関する報告が 件（ 例）あり、その内訳は、心筋梗塞 件、心内膜下梗塞 件、心停止 件、冠動脈攣縮 件、及び狭心症 件で、これら 例中 例は心血管障害の危険因子を有していたこと、またこの期間のスマトリプタンの処方件数を勘案すると、本剤によって心筋虚血に関する副作用の発現する頻度は危険因子を有する患者を除けば低いものと考えられることを回答した。他のトリプタン系薬剤との虚血性心疾患の発生頻度の比較については、海外の添付文書からの比較では、いずれの薬剤においても狭心症で 0.1%未満、不整脈で 1%未満と低い値であり、胸部症状の有害事象の発現率においても 2~4%でありほぼ同じであること、これらから本剤並びに他のトリプタン系薬剤における虚血性心疾患の発生頻度はいずれも低く、またほぼ同程度であるものと考えられると回答した。

審査センターでは、本邦において承認されている注射剤使用に伴い虚血性心疾患が報告されていないか尋ねた。申請者は、実際の処方量は不明であるが、発売以来 が出荷されており、胸痛関連症状に関する副作用（胸部圧迫感、狭心症様症状、胸内苦悶感、等）は 例 件に認められ、そのうち 例 件が重篤、 例 件が中等度、その他は軽微な症例であったこと、 件のうち事象発現時に心電図等の検査を実施した症例は、重篤の 件を含めて 件であったが、いずれも心電図等では異常が認められず、スマトリプタン（注射剤）によって、狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患が生じたと確認された症例は認められていないことを回答した。さらに、平成 12 年 10 月に開催された 5th Congress of the European Federation of Neurological Societies（デンマーク）での Headache Research Seminar において、北里大学病院の神経内科のグループより発表された報告で、41 例に認められた 56 回の発作に対し、スマトリプタン 3mg の皮下注射を行い、投与前、投与後 5 分まで心電図検査を実施し、5 例（8 件）に胸部症状（胸部不快感、胸部圧迫感）が認められ、そのうち 3 例（5 件）につき注射後 5 分まで心電図検査を行ったが、冠動脈の虚血性変化は認められなかったことが示され、審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターは、スマトリプタン注射剤が既に上市されていることから、再発・無効などのために本剤内服直後に注射剤が投与されること、逆に注射剤投与直後に本剤が内服されることが予想されるため、添付文書（案）に注意を盛り込む必要は無いと尋ねた。申請者は、かかる事態は想定されるが、注射剤と錠剤の組み合わせにより追加投与を検討した臨床試験は実施されておらず、実際の裏付けデータにより投与間隔の時間を規定することは困難であり、また英国及び米国の添付文書にも注射剤と錠剤の投与間隔に関する規定はないと説明した。このため、用法・用量に関する使用上の注意（案）に、「コハク酸スマトリプタン注射液（イミグラン注 3）の初回投与後に発作が再発し本剤を追加投与する場合、もしくはその逆の場合には、使用経験が少ないので、十分注意して投与すること」と追記すると回答し、審査センターはこの回答を了承して差し支えないと考えるが、この点については専門協議での議論を参考にしたい。

(3) 用法・用量

用法・用量の設定根拠に関して、主要評価項目の「4 時間後における頭痛改善度」において、

本邦では50mg群の方が100mg群に比し改善率が高いこと、他の副次的評価項目においても50mg群の方に100mg群より良好な成績がみられる項目があることから、1回100mgまで増量できることとした根拠について説明を求めた。申請者は、1回100mgまで増量できる根拠として、1) 本邦における用量反応試験 (GW102-201 試験) で、①経時的推移において、服薬2時間後の有効率は、50mg群、100mg群でそれぞれ42.0%、54.4%であり、50mg群に比べ100mg群の有効率が高いこと、②服薬時の頭痛の程度が重度 (グレード3) であった患者における有効率の経時的推移において、服薬2時間後の有効率は、50mg群、100mg群でそれぞれ28.1%、55.2%であり、50mg群に比べ100mg群の有効率が高いこと、③頭痛消失率の経時的推移においても服薬3時間後の消失率は50mg群、100mg群でそれぞれ25.0%、40.0%であり、50mg群に比べ100mg群の頭痛消失率が高いこと、2) 海外における用量反応試験 (S2CM09 試験) で、①頭痛消失率の経時的推移において服薬3時間後の消失率は50mg群、100mg群でそれぞれ43%、52%であり、50mg群に比べ100mg群の頭痛消失率が高いこと、②服薬時の頭痛の程度が重度 (グレード3) であった患者における頭痛消失率の経時的推移においても、服薬3時間後の頭痛消失率は、50mg群、100mg群でそれぞれ33.3%、46.7%であり、50mg群に比べ100mg群の頭痛消失率が高いこと、を回答した。さらに、申請者は、海外で実施された100mg以下の用量の有効性を確認する4つの臨床試験 (S2CM09、S2CM07、S2CM10、S2CM11) から、S2CM11試験では、患者の印象に基づき用量を選択する際、25mgに比べ50mg及び100mgを選択した患者が多かったこと、S2CM11試験における副次的評価項目である頭痛消失率は、服薬3時間後及び4時間後に100mg群が50mg群より有意に高くなっていること、S2CM10試験においては50mgを投与された患者の中には十分な満足が得られず100mgを選択した患者がいたこと、を示した。以上のように、頭痛の程度が重度の患者等で早期の治療効果が望まれる場合は、より早く効果が発現する100mgの服薬が必要になること、頭痛の寛解に関しては患者毎にその満足度が異なるものと思われるが、患者の印象に基づく用量の選択において100mgの治療が適切であると判断する患者が現実存在すること、副作用の種類、重症度は、いずれの試験においても50mg群と100mgではほぼ同様であることを示し、以上より「1回100mgまで増量することができる」と設定したと回答した。審査センターは上記回答を了解した。

審査センターは、頭痛再発時に追加服用できることを含めると、最高服用量が1日200mgとなり、本邦において片頭痛患者を対象にした試験で、短時間のうちに100mgを2回服用した成績がないことから、安全性が確保できていると考えられるか、説明を求めた。申請者は、欧州で実施されたS2CS01試験では、片頭痛発作時に本剤100mgを投与し、さらに全例に2時間後に100mg又はプラセボを追加投与し、本剤の有効性と安全性について検討しており、合計1,246症例が少なくとも1回の片頭痛発作 (Attack 1) に対して、本剤100mg投与2時間後に本剤又はプラセボが追加投与され、その際有害事象の発現率は、100mg+100mg群が34% (148/432)、100mg+プラセボ群が33% (140/420) であり、重度の有害事象は100mg+100mg群で7% (31/432)、100mg+プラセボ群で9% (38/420) であり、本剤の追加投与により有害事象の発現率が高くなることも、有害事象の重症度が悪化することも認められず、副作用の発現率についても両群間で差は無かったと述べた。また、心臓・血管障害及び胸部症状の有害事象は、100mg+100mg群で4.2% (18/432)、100mg+プラセボ群で4.5% (19/420) と差は無かったが、重度の副作用

は、100mg+100mg 群で 6 例、100mg+プラセボ群で 3 例であり、その内訳は、100mg+100mg 群で頻脈 2 例、拍動感 1 例、胸部ひっ迫感 2 例、胸部圧迫感 1 例、100mg+プラセボ群で潮紅 1 例、低血圧 1 例、蒼白 1 例、胸痛 1 例であった。また、心筋梗塞が 1 例 100mg+100mg 群で認められており、治験薬との因果関係が「関係ありそうもない」と判定され、試験終了後に症状の軽減が認められていると回答した。これを受けて、審査センターは、重度の心血管系の副作用が 100mg+100mg 群でやや増加していること、心筋梗塞が 1 例認められたことから、心血管系の重篤な副作用は 100mg を短時間に 2 回服用した際に増加する可能性がないか、申請者に尋ねた。申請者は、S2CS01 試験でみられた重度の心血管系有害事象を一覧にして示し、ほとんどの例では初回投与時に症状は生じており、100mg の追加投与時に出現した本剤との因果関係のある例は 1 例のみであったことを説明した。また、心筋梗塞を呈した 1 例は、治験薬の服用 1 ヶ月半後に発現しており、治験薬との関連はありそうもないと判断されていると説明した。米国添付文書中の有害事象の基となったデータ（100mg 群:2,609 例、100mg+100mg 群:830 例）からは、心血管系の有害事象は 100mg 群で 2.06%、100mg+100mg 群で 1.68%であり、また胸部症状の有害事象は 100mg 群で 1.76%、100mg+100mg 群で 2.04%であったことを示した。以上のように 100mg+100mg 服用により明らかに心血管系有害事象が増加する傾向を認めないものの、この点について専門協議での議論を踏まえて、100mg の追加投与の妥当性について判断したい。

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 評価会議の結果「適合」とされ、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、以上のような審査を行った結果、本剤を承認して差し支えないものと考えられる。ただし、用法・用量の設定、特に 100mg の追加投与の妥当性等については専門協議で更に検討する必要があると考える。

審査報告 (2)

平成 13 年 4 月 27 日

[販 売 名]: イミグラン錠 50
[一 般 名]: コハク酸スマトリプタン
[申 請 者]: グラクソ・スミスクライン株式会社
(申請時: グラクソ・ウエルカム株式会社)
[申請年月日]: 平成 12 年 8 月 2 日 (製造承認申請)

1. 審査内容

審査センターは審査報告 (1) をもとに専門にかかわる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。

ホ. 薬理作用に関して

片頭痛の発症機作は明らかではないものの、用いた薬理試験系の妥当性について説明がなされるべきであるとの意見が専門委員より示された。これに対し申請者は、ヒト脳血管における 5-HT 受容体の分布、細胞内情報伝達機構及び血管収縮機構に関する最新情報をまとめ提出した。審査センターは現在の科学水準において妥当な回答であると判断した。また、本薬のエルゴタミンに対する優位性について提出された資料では明確ではないとの意見が専門委員より示された。これに対し、本薬とエルゴタミンでは各種受容体に対する選択性が異なること、冠動脈においてはエルゴタミンが本薬と比較し強い収縮活性を有することが示され、審査センターはこの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関して

経口投与時の BA が低い理由について、皮下投与時の絶対的 BA が高いことを根拠に、初回通過効果に起因するとしているが、審査センターは専門協議での議論を踏まえ、静脈内投与時の薬物動態パラメータや吸収率等を示した上で、再度その理由を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、皮下投与時の絶対的 BA は 96% であり、経口投与時の皮下投与時に対する相対的 BA が 14.3% であったことから、本剤の BA を約 14% としたと説明した。また、健康成人男性に放射標識体を経口投与した時、放射能の約 60% が尿中に、約 40% が糞中に回収されたことから、吸収率を約 60% としたと説明した。さらに、尿中に排泄された未変化体が投与量の約 3% であったことから、BA が低い理由として初回通過効果等による代謝の影響が大きいことが示唆されたと回答した。審査センターは、最大約 40% の薬剤が未吸収であること及び消化管吸収後の初回通過効果が、BA が低い理由であるとするこれらの回答を了承した。

審査センターは、本剤の用法・用量では、最短で 2 時間後に再発した場合、追加投与しても

よいことになっているが、平均血中濃度推移からは服用 2 時間後ではまだ血中濃度は高いと考えられることから、再発する理由について考察を求めた。これに対し、申請者は、詳細なメカニズムは明らかでないものの、患者の血中濃度推移には個体差が認められ、吸収が速い患者の場合、投与後の早い時点で C_{max} に到達し、その後血中濃度が低下するため、結果として短時間で頭痛発作がみられることも考えられると回答した。また、頭痛再発に対する本剤の有効性については、S2CM09 試験においてプラセボ投与群に比べ本剤群で有効率が高いことが確認されており、一方、本剤を 100mg 投与した後、最短で 2 時間後に 100mg を追加投与した場合でも安全性に特に問題はないものと考えられたため、投与間隔を海外と同様に 2 時間以上としたとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関して

1) 本剤の有効性について

本剤の有効性の評価については、専門協議における議論を踏まえ、妥当であると判断された。

本剤の用法・用量について、初回投与量が 50mg とされており、25mg については検討されていないが、25mg においても一定の効果がみられる可能性があるという意見が一部の専門委員から出された。これに対し申請者は以下のように述べた。海外における用量反応試験（S2CM09 試験、 ）において、「服薬 4 時間後の有効率」は、本剤 25mg 投与群、50mg 投与群及び 100mg 投与群でプラセボ群に対し有意に優れていたものの、50mg 群及び 100mg 群の有効率は、25mg 群より統計学的に有意に優れていた。一方、副作用の発現率には 25mg 群と 50mg 群で大きな差は認められなかった。このように、50mg の効果は 25mg より高く、副作用発現率には大きな差がないことから、本邦における 25mg の有効性を検討する必要はないものと考えたと回答した。審査センターは、以上の回答を了承した。

2) 本剤の安全性について

24 時間以内の最大投与量は 200mg とされているが、日本人患者における 200mg 投与を含む試験が実施されていないことから、日本人における安全性について専門委員から疑問が提出された。これに対し申請者は、①日本人と外国人における本剤の薬物動態に類似性が認められる、②外国人健康成人における薬物動態試験において、本剤 400mg までの単回経口投与試験が実施され、忍容性が良好であった、③日本人健康成人における 100mg 単回経口投与した時の血漿中濃度推移を用いたシミュレーションにより、100mg 単回投与 2 時間後に 100mg を追加投与した際の血漿中濃度は 200mg 単回投与時よりも低値を示すと予想された、④海外で実施された臨床試験において、本剤 100mg 投与 2 時間後に 100mg を追加投与した場合の有害事象/副作用の種類及び発現頻度、心血管系、胸部症状の副作用発現頻度及びその重症度が 100mg 投与時と大きく変わらない、さらに、⑤本邦及び海外で実施された臨床試験の安全性を比較した場合、発現した副作用の種類、頻度、重症度等に大きな差がないという点をあげた。これらのことから、申請者は、日本人片頭痛患者が 100mg を 2 時間以上の間隔をあけて 2 回服用した場合にも、欧米人と同様に新たな安全性における問題点はないと考えられると回答した。また、日本人患者が 24 時間以内に本剤 200mg を服用した場合の安全性については、市販後使用成績調査にて収

集し、何らかの問題点が見出された場合には、特別調査の実施の必要性を検討すると回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

片頭痛患者において、頭痛に耐えかねさらなる効果を期待して、過量服用する可能性はないかとの意見が専門委員より出された。これに対し、申請者は、急性毒性試験（ラット、イヌ）及び一般薬理試験において、本薬の依存性を示唆するデータは得られていないと回答した。また、本剤の適正使用の徹底をはかり過量投与を防ぐため、患者への適切な服薬指導を含めた積極的な情報提供を実施する予定である旨が回答された。以上の回答を、審査センターは了承した。

本薬が 5-HT 受容体作動薬であることから、セロトニン症候群を惹起する可能性がないかどうか尋ねた。申請者は、セロトニン症候群は 5-HT_{1A} 及び 5-HT₂ 受容体が関与しているといわれており、モノアミンオキシダーゼ阻害剤あるいは選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）の単独もしくは併用により発現することが知られているが、本薬は 5-HT_{1B/1D} 受容体に選択的に作動するため、本薬の単独使用によるセロトニン症候群の発現の可能性は低いものと考えたと回答した。また、スマトリプタン注射剤投与によるセロトニン症候群の発現例は現在までに 3 例報告があり、そのうち 2 例は SSRI が併用されており、残る 1 例は本薬投与後 24 時間を経過してからの発現であったことから、本薬との関連性は低いものと考えたと回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

また、本薬の適正かつ安全な使用を確保するため、添付文書の記載整備が以下のように行われた。①本薬は、予防的投与など、片頭痛発作時以外の投与に対する有効性は認められていないことから、その旨の注意記載が整備された。②漫然と投与されて片頭痛以外の疾患が見逃されることのないよう、本薬が無効である症例に対しては検査等を再度行う旨の注意記載が追加された。③スマトリプタン注射剤が市販されていることから、注射剤との併用あるいは追加投与に関する注意記載が追加された。④本薬の薬物動態に関しては、個人差が大きいことから、薬物動態の項にその旨の情報提供が追加された。

3) その他

本剤の市販後調査計画書の骨子が提示された。24 時間以内の追加服薬の有無とその際の有効性及び安全性、並びに 1 日最大投与量（200mg）の安全性に関する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、本剤を承認して差し支えないと判断した。

なお、本剤は新投与経路医薬品であるので、再審査期間は 6 年が適当であると思われる。また、製剤は劇薬に該当すると判断した。

平成 13 年 5 月 18 日

医薬局審査管理課

審査報告書 (2)

販売名 イミグラン錠 50

一般名 コハク酸スマトリプタン

申請者名 グラクソ・ウエルカム株式会社 (現、グラクソ・スミスクライン株式会社)

申請年月日 平成 12 年 8 月 2 日

[審査結果]

有効期間を「2年」に改めた上で承認して差し支えない。

(参考)

申請者より安定性に関する追加の試験成績が提出されたことから、医薬品医療機器審査センターにおいて審査を行った結果、本品目の有効期間を2年に延長することは妥当と判断されたものである。

平成 13 年 6 月 1 日

医薬局審査管理課

審査報告書(3)

販売名 イミグラン錠 50

一般名 コハク酸スマトリプタン

申請者名 グラクソ・ウエルカム株式会社（現、グラクソ・スミスクライン株式会社）

申請年月日 平成 12 年 8 月 2 日

[審査結果]

イミグラン錠 50 の用法・用量については、医薬品第一部会（平成 13 年 5 月 18 日開催）からの意見を踏まえ、以下のように変更することが適切と考える。

<変更前>

用法・用量 片頭痛の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 50mg を経口投与する。

 なお、症状によって、1 回 100mg まで増量することができる。また、本剤投与により頭痛が軽減したが、その後再発した場合もしくは効果不十分の場合には、追加投与することができる。ただし、追加投与は 2 時間以上の間隔をおくこととし、1 日総投与量は 200mg を超えないこと。

<変更後>

用法・用量 通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 50mg 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、50mg 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 100mg を経口投与することができる。

 ただし、1 日の総投与量を 200mg 以内とする。

なお、この修正による審査結果の変更はない。