

1.6. 用量反応試験（海外臨床試験、S2CM10）

片頭痛患者を対象にスマトリプタン 25mg、50mg、100mg 錠の有効性、安全性について検討した。試験方法の概要を表ト-1-6-1 に示す。

表ト-1-6-1 S2CM10 試験の概要

項目	内容
治験の目的	主要目的：片頭痛発作に対するスマトリプタン錠 50mg 投与による被験者の満足度を評価することと、用量を 100mg に増量した理由、あるいは 25mg に減量した理由を検討すること
試験の種類	オープン
対象疾患	片頭痛（前兆を伴うあるいは伴わない片頭痛）
選択基準	1. 本試験エントリー以前の少なくとも 12 ヶ月間にわたり、国際頭痛学会の診断基準（IHS 基準）に基づく、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を罹患した患者 2. 最近 12 ヶ月間に中等度または重度の片頭痛が月 1～6 回の頻度で発症する患者 3. 片頭痛と他の種類の頭痛（緊張型頭痛等）とを識別することが可能な患者 4. 18 歳以上 65 歳以下
対象患者 除外基準	1. 虚血性心疾患（IHD）を示唆する既往歴、もしくは虚血性心疾患または IHD 関連症状を有する患者 2. 冠状動脈虚血リスク増大を来した冠状血管痙攣もしくはアテローム性動脈硬化疾患（CVD または PVD）に罹患している患者 3. 第 1 回目来院時において仰臥位拡張期血圧が 95 mmHg を超えるもしくは仰臥位収縮期血圧が 160 mmHg を超える患者（加療、未加療は問わない） 4. てんかんもしくは器質的脳病変の既往歴を有する患者 5. 最近 2 ヶ月間における緊張型頭痛の頻度が 15 日/月以上の患者 6. 妊娠の可能性を有する一方で適切な避妊措置を講じていない女性患者、妊婦または授乳婦 7. 本試験実施時においてアヘン系鎮痛剤もしくはその他向精神薬の乱用の認められる患者。本試験実施時もしくは本試験開始前 1 年間にエルゴタミン乱用（10 mg/週超）の認められる患者。 8. 本試験実施時にアルコールもしくは他の薬物を乱用している患者 9. 有効性データおよび安全性データ解釈に影響を及ぼし得る、あるいは臨床試験への参加に禁忌を示し得る重度の合併症を有する患者 10. エルゴタミン含有予防薬剤を服薬中の患者 11. 本試験実施時においてモノアミンオキシダーゼ阻害剤、5-HT 再取り込み阻害剤もしくはリチウム製剤を使用している患者 12. スマトリプタンに過敏症のある患者、不耐性の患者もしくは使用禁忌の患者
症例数	安全性解析対象例 407 例
使用薬剤	スマトリプタン錠（25mg、50mg、100mg）
用法・用量	1. 片頭痛が発現し頭痛の程度が中等度（グレード 2）以上になった場合、スマトリプタン錠（25mg、50mg、または 100mg）を単回経口投与する（試験方法概略参照）。 2. 治験薬服薬後 4～24 時間の間で頭痛が再発した場合は、次の発作用の治験薬を服薬する。
投与期間	6 ヶ月間の片頭痛発作時に服薬する。

表ト-1-6-1 S2CM10 試験の概要（つづき）

試験方法概略	<u>Attack 1～3</u> <u>Attack 4～6</u> <u>Attack 7 以降</u> (治験開始から最長 24 週間) <pre> graph LR A1[25mg] --> A2_1[25mg (+25mg) (+25mg)] A1 --> A2_2[50mg (+50mg) (+50mg)] A1 --> A2_3[100mg (+100mg) (+100mg)] A2_1 --> A3_1[25mg (+25mg) (+25mg)] A2_1 --> A3_2[50mg (+50mg) (+50mg)] A2_2 --> A3_3[25mg (+25mg) (+25mg)] A2_2 --> A3_4[50mg (+50mg) (+50mg)] A2_2 --> A3_5[100mg (+100mg) (+100mg)] A2_3 --> A3_6[50mg (+50mg) (+50mg)] A2_3 --> A3_7[100mg (+100mg) (+100mg)] </pre>
併用薬剤	1. 併用禁止薬 鎮痛剤および制吐剤: 使用後 6 時間以内は、治験薬を服薬してはいけない。 エルゴタミン含有薬剤: エルゴタミンもしくはエルゴタミン含有製剤服薬後 24 時間以内は、治験薬を服薬してはいけない。 MAO 阻害薬・5-HT 再取り込み阻害剤・リチウム製剤: 試験期間中は使用してはいけない。 2. 予防薬 通常使用している予防薬剤による治療を続行してもよい。可能である場合は本試験実施期間を通じて当該の予防薬剤による治療を継続させるものとする。 3. 追加頓用薬 治験薬による頭痛緩解が不十分であった場合については、治験薬を服薬後 4 時間以降に通常使用している片頭痛治療薬剤（エルゴタミンおよびスマトリプタンは除く）を使用してもよいものとする。
観察項目・ 検査項目	1. 患者印象: スマトリプタン錠 50mg から用量変更しなかった被験者の割合 2. 頭痛の程度: 服薬時、治験薬服薬 1、2 および 4 時間後の頭痛の程度を 4 グレード（グレード 0：頭痛なし、グレード 1：軽度、グレード 2：中等度、グレード 3：重度）で評価 3. 随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏/音過敏）の有無: 服薬時、治験薬服薬 1、2 および 4 時間後 4. 臨床的支障度: 服薬時、治験薬服薬 1、2 および 4 時間後の臨床的支障度を 4 グレード（グレード 0：仕事が正常にできる、グレード 1：仕事にある程度支障をきたす、グレード 2：仕事にひどく支障をきたす、グレード 3：寝込む必要がある）で評価 5. 有害事象（副作用） 6. 脈拍数、血圧: 服薬前（第 1 回来院時）および服薬後（最終来院時） 7. 12 誘導心電図検査（临床上必要とされる場合）
評価方法・評価 項目および評価 基準	1. 有効性 主要評価項目 スマトリプタン錠 50mg で治療の継続を希望した被験者の割合から、50mg の治療効果の満足度を評価する。 2. 安全性 有害事象
実施国	3 カ国（英国、ドイツ、ポーランド）
施設数	72 施設
治験期間	年 月～ 年 月

1.6.1. 症例の内訳

患者計 428 例が本試験に組入れられ、そのうち 407 例が少なくとも 1 回目の発作時に治験薬を服薬した。338 例の患者が 3 回までの発作治療を完了した。4～6 回までの発作治療を完了したのは 271 人であった。表ト-1-6-2 に患者延べ数ならびに治療した発作回数を示した。

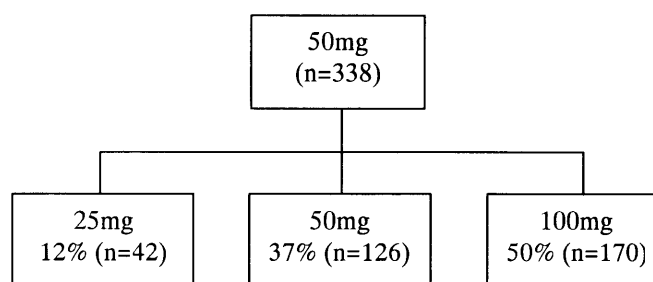
表ト-1-6-2 患者数ならびに治療した発作回数

治療	患者数	治療した片頭痛発作回数
25mg (+25mg) (+25mg)	50	285
50mg (+50mg) (+50mg)	405	2,053
100mg (+100mg) (+100mg)	214	1,522

1.6.2. 主要評価項目

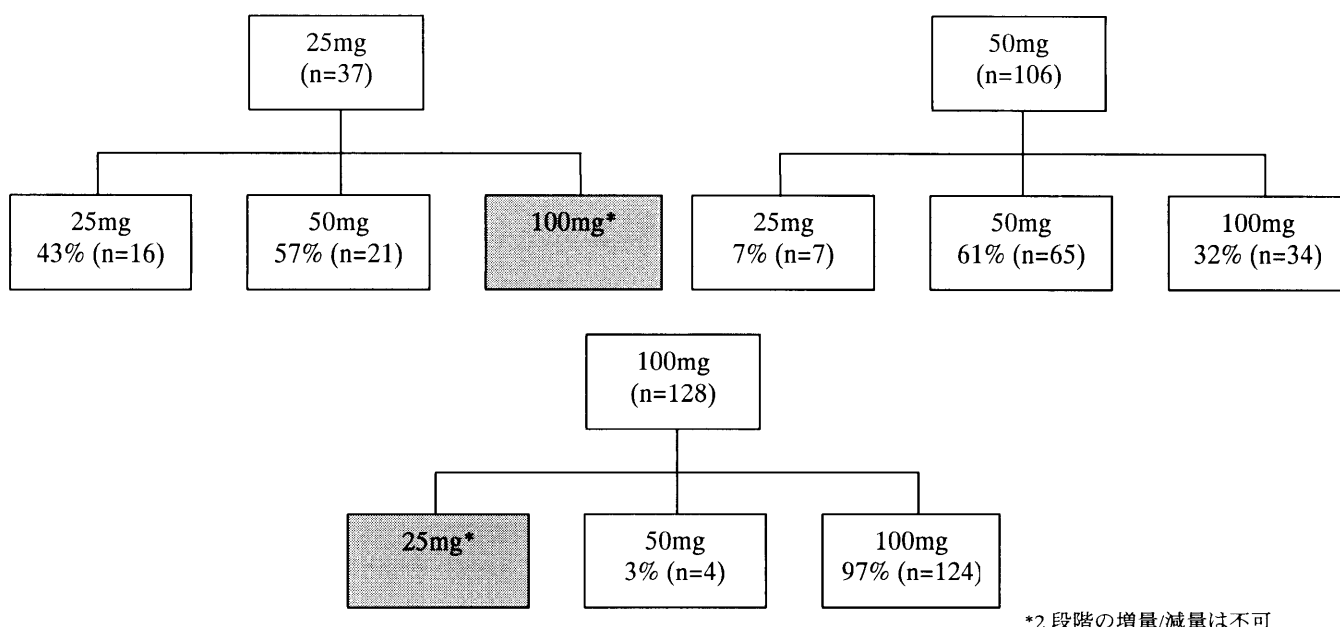
1.6.2.1. 被験者の満足度

1～3 回目の片頭痛発作時にスマトリプタン錠 50mg を服薬した後、患者自身に次の 4～6 回目の片頭痛発作に用いる本剤の用量を選択させた。338 例が 3 回の片頭痛発作に対して投与を完了し、うち 126 例（37%）が 50mg の用量維持を選択した。また、100mg に増量した被験者は 170 例（50%）、25mg に減量した被験者は 42 例（12%）であった（図ト-1-6-1）。100mg を選択した患者の選択理由は「十分な効果が得られなかったため」であった。



図ト-1-6-1 1～3 回の投与終了後における患者の用量選択

図ト-1-6-2 に 6 回までの片頭痛発作治療を完了した患者の用量選択を示した。25mg にて治療した 37 人のうち 21 人（57%）は 50mg を選択した。また、50mg から 25mg への減量を選択した患者は 7%、50mg から 100mg への増量を選択した患者は 32%、100mg から 50mg へ減量を選択した患者は 3%であった。



図トー１－６－２ ４～６回の投与終了後における患者の用量選択

1.6.3. 有害事象

主な有害事象（いずれかの用量において３％以上の発現率）を表トー１－６－３に示した。

スマトリプタン単回投与後における有害事象の発現率は、25mg で 32%（16/50 例）、50mg で 35%（141/405 例）、100mg で 33%（70/214 例）であった。主な有害事象（３％以上）は、「悪心・嘔吐 NOS」、「筋骨格痛」、「浮動性めまい（回転性眩暈を除く）」、「うずき（Tingling）」、「頭痛 NOS」、「圧迫感 NOS」、「胸部圧迫感/胸痛 NEC」、「感覚障害 NOS」であった。

また、スマトリプタン単回投与後における治験薬と関連した有害事象（副作用）の発現率は、25mg で 24%（12/50 例）、50mg で 23%（93/405 例）、100mg で 21%（44/214 例）であった。主な副作用（３％以上）は、「悪心・嘔吐 NOS」、「筋骨格痛」、「浮動性めまい（回転性眩暈を除く）」、「うずき（Tingling）」、「圧迫感 NOS」、「胸部圧迫感/胸痛 NEC」、「感覚障害 NOS」であった。

表トー１－６－３ 主な有害事象発現率（いずれかの用量で３％以上）

	25mg		50mg		100mg	
安全性解析対象例	50		405		214	
因果関係* (1～6: 全有害事象/ 3～6: 治験薬と関連した有害事象)	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6
発現症例数 (%)	16 (32)	12 (24)	141 (35)	93 (23)	70 (33)	44 (21)
悪心・嘔吐 NOS	1 (2)	1 (2)	20 (5)	18 (4)	12 (6)	11 (5)
筋骨格痛	0	0	24 (6)	14 (3)	7 (3)	3 (1)
浮動性めまい(回転性眩暈を除く)	3 (6)	3 (6)	11 (3)	9 (2)	7 (3)	6 (3)
うずき(Tingling)	3 (6)	3 (6)	10 (2)	9 (2)	3 (1)	3 (1)
頭痛 NOS	2 (4)	1 (2)	11 (3)	6 (1)	2 (<1)	2 (<1)
圧迫感 NOS	2 (4)	2 (4)	10 (2)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)
胸部圧迫感/胸痛 NEC	2 (4)	2 (4)	5 (1)	5 (1)	2 (<1)	2 (<1)
感覚障害 NOS	2 (4)	2 (4)	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0

() : %, NOS: Not otherwise specified (他に特定されない), NEC: Not elsewhere classified (他に分類されない)

*: 因果関係は以下の６段階で判定し、因果関係 3～6 の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

1.6.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象として定義した事象は以下のとおりである。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある事象
3. 機能障害もしくは障害につながるおそれのある事象
4. 入院加療もしくは入院加療延長が必要となる事象
5. 癌
6. 後世代における先天性の疾病
7. 過量服薬に起因する事象

本試験実施期間中において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した症例を表ト-1-6-4 に示した。治験薬を服薬後に重篤な有害事象が発現した症例は、6 例であった。これらのうち 1 例 の事象が治験薬との関連性ありと治験担当医師は判断した。その他の重篤な有害事象は、治験担当医師は治験薬との関連性はないと判断した。

表ト-1-6-4 重篤な有害事象を発現した症例 (1)

症例 番号	年齢 性別 人種	体重 (kg)	発作 回数	発現時 用量	有害事象名	重症度	関連性	発現 時期	転帰	試験の継続 または中止
	4□ 女性 白人	7□	4	100mg	腹膜癒着	重度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失 せず	継続
					卵巣嚢胞	重度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失	
	3□ 女性 白人	6□	1	50mg	骨折 NOS	重度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失	継続
	2□ 女性 白人	8□	3	50mg	腹痛 NOS	中等度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失	継続
	4□ 女性 白人	6□	4	50mg +50mg +50mg	皮膚感染増悪	重度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失	継続
	5□ 男性 白人	7□	4	50mg +50mg	骨折 NOS	重度	関連なし	服薬後 24 時間以降	消失 せず	中止
	4□ 女性 白人	7□	1	50mg	重感	重度	明らかに関連あり	30 分	消失	中止
					動悸	重度	多分関連あり	25 分		
					浮動性めまい (回転性眩暈を除く)	重度	関連あるかもしれ ない	15 分		
					熱感	重度	多分関連あり	20 分		
					感覚減退	重度	明らかに関連あり	40 分		
					悪心・嘔吐 NOS	重度	多分関連あり	30 分		

表ト-1-6-4 重篤な有害事象を発現した症例（2）

症例番号	発現時用量	報告内容
	100mg	4□歳の女性が初回治療としてスマトリプタン錠 50mg を服薬後、100mg を服薬した。この患者は、27 年前の虫垂切除による腹膜癒着ならびに過敏性腸症候群の既往歴を有していた。本治験参加の 6 ヶ月前に腹腔鏡下で胆嚢切除の際に右腸骨窩に癒着を認めた。試験開始約 11 週間後（100mg による初回治療から 8 日後）に重度の腹痛により入院した。15 日後開腹し、癒着ならびに卵巣嚢胞を摘出した。手術により腹痛が消失したため試験を継続した。 治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判断した。
	50mg	3□歳の女性がスマトリプタン錠 50mg を服薬 15 日後に階段で躓き、右膝蓋骨を骨折したが、試験は継続し、約 3 ヶ月後に骨折は回復した。 治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判断した。
	50mg	2□歳の女性が試験開始 18 日前から、右腸骨窩の痛みを訴えていた。スマトリプタン錠 50mg による 3 回目の片頭痛発作の治療 2 日後に、中等度の右腸骨窩の痛みにより入院した。腹痛は過敏性腸症候群によるものかもしれないが、虫垂炎もしくは骨盤炎の可能性もあると判断された。 治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判断した。
	50mg +50mg +50mg	3 回目の発作に対しスマトリプタン錠 50mg を 8 錠服薬した 4□歳の女性は、3 回目の発作治療から 11 日後に発熱と発疹を起こし、抗生剤の投与を受けたが回復しなかった。2 日後丹毒により入院し、エリスロマイシンならびにセフトキシムによる治療を受け、12 日後に回復した。 治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判断した。
	50mg+50mg	5□歳の男性が初回治療としてスマトリプタン錠 50mg を 3 回服薬した 3 日後にはしごから落下、頭蓋骨、骨盤、手関節を骨折し意識不明となり入院した。その後、徐々に意識を取り戻した。 治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性なしと判断した。
	50mg	重度の片頭痛が 4 年以上の既往歴を有する 4□歳の女性が、スマトリプタン錠 50mg を服薬 20 分後に進行性の、めまい、首の熱感、動悸、嘔吐、重感を発現した。その 20 分後に四肢に重篤な知覚麻痺が発現した。これらの事象は、服薬 4 時間後に回復した。治験は中止した。 治験担当医師は、これらの事象は、“ほぼ間違いなく治験薬と関連がある”と判断した。

1.6.5. 結論

本試験の成績から、スマトリプタン錠 25mg、50mg、100mg の経口投与は片頭痛発作治療に有効であり、また忍容性についても特に問題を認めなかった。また、治験の対象となった母集団に対して、スマトリプタン錠 50mg および 100mg が患者を満足させる用量であることが明らかとなった。

1.7. 用量反応試験（海外臨床試験、S2CM11）

片頭痛患者を対象にスマトリプタン 25mg、50mg、100mg 錠の有効性、安全性について二重盲検クロスオーバー法にて検討した。試験方法の概要を表ト-1-7-1 に示す。

表ト-1-7-1 S2CM11 試験の概要

項目	内容
治験の目的	1. スマトリプタン錠の 3 用量（25mg、50mg、100mg）から患者が好んで選択する用量を評価すること。 2. スマトリプタン錠（25mg、50mg および 100mg）の安全性と忍容性を評価すること 3. 片頭痛発作に対するスマトリプタン錠（25mg、50mg および 100mg）の有効性を評価すること
試験の種類	二重盲検・クロスオーバー
対象疾患	片頭痛（前兆を伴うあるいは伴わない片頭痛）
選択基準	1. 本試験エントリー以前の少なくとも 12 ヶ月間にわたり、国際頭痛学会の診断基準（IHS 基準）に基づく、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を罹患した患者 2. 最近 12 ヶ月間に中等度または重度の片頭痛が月 1～6 回の頻度で発症する患者 3. 片頭痛と他の種類の頭痛（緊張型頭痛等）とを識別することが可能な患者 4. 18 歳以上 65 歳以下
対象患者	除外基準 1. 虚血性心疾患（IHD）を示唆する既往歴、もしくは虚血性心疾患または IHD 関連症状を有する患者 2. 冠状動脈虚血リスク増大を来した冠状血管痙攣もしくはアテローム性動脈硬化疾患（CVD または PVD）に罹患している患者 3. 第 1 回目来院時において仰臥位拡張期血圧が 95 mmHg を超えるもしくは仰臥位収縮期血圧が 160 mmHg を超える患者（加療、未加療は問わない） 4. てんかん、もしくは器質的脳病変の既往歴を有する患者 5. 妊娠の可能性を有する一方で適切な避妊措置を講じていない女性患者、妊婦または授乳婦 6. 本試験実施時においてアヘン系鎮痛剤もしくはその他向精神薬の乱用の認められる患者、本試験実施時もしくは本試験開始前 1 年間にエルゴタミン乱用（10 mg/週超）の認められる患者 7. 本試験実施時にアルコールもしくは他の薬物を乱用している患者 8. 有効性データおよび安全性データ解釈に影響を及ぼし得る、あるいは臨床試験への参加に禁忌を示し得る重度の合併症を有する患者 9. エルゴタミン含有予防薬剤を服薬中の患者 10. 本試験実施時においてモノアミンオキシダーゼ阻害剤、5-HT 再取り込み阻害剤もしくはリチウム製剤を使用している患者 11. スマトリプタンに過敏症のある患者、不耐性の患者もしくは使用禁忌の患者
症例数	安全性解析対象例 299 例
使用薬剤	スマトリプタン錠（25mg、50mg、100mg）
用法・用量	片頭痛が発現し頭痛の程度が中等度（グレード 2）以上になった場合、スマトリプタン錠（25mg、50mg、または 100mg）のいずれか 1 用量を単回経口投与する。
投与期間	3 回の片頭痛発作に対して、25mg、50mg、100mg を各々単回投与
併用薬剤	1. 併用禁止薬 鎮痛剤および制吐剤：使用後 6 時間以内は、治験薬を服薬してはいけない。 エルゴタミン含有薬剤：エルゴタミンもしくはエルゴタミン含有製剤服薬後 24 時間以内は、治験薬を服薬してはいけない。 2. 予防薬 通常使用している予防薬剤による治療を続行してもよい。可能である場合は本試験実施期間を通じて当該の予防薬剤による治療を継続させるものとする。 3. 追加頓用薬 治験薬による頭痛緩解が不十分であった場合については、治験薬を服薬後 4 時間以降に通常使用している片頭痛治療薬剤（エルゴタミンおよびスマトリプタンは除く）を使用してもよいものとする。治験薬服薬後 24 時間はエルゴタミン含有製剤の服薬は禁止する。

表ト-1-7-1 S2CM11 試験の概要（つづき）

観察項目・ 検査項目	1. 頭痛の程度: 服薬時、治験薬服薬 0.5、1、2、3 および 4 時間後の頭痛の程度を 4 グレード（グレード 0：頭痛なし、グレード 1：軽度、グレード 2：中等度、グレード 3：重度）で判定 2. 前兆、随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏/音過敏）の有無: 服薬時、治験薬服薬 0.5、1、2、3 および 4 時間後 3. 臨床的支障度: 服薬時、治験薬服薬 0.5、1、2 および 4 時間後の臨床的支障度を 4 グレード（グレード 0：仕事に正常にできる、グレード 1：仕事にある程度支障をきたす、グレード 2：仕事にひどく支障をきたす、グレード 3：寝込む必要がある）で判定 4. 患者の印象: 5 段階で判定（ineffective, poor, reasonable, good, excellent） 5. 有害事象（副作用） 6. 脈拍数、血圧: 服薬前（第 1 回来院時）および服薬後（最終来院時） 7. 12 誘導心電図検査（臨床に必要とされる場合） 8. 患者の満足度に関する質問（質問表を用いた）
評価方法・評価 項目および評価 基準	1. 有効性 (1) 主要評価項目 患者の印象による 1 用量の選択とその選択理由 (2) 副次的評価項目 1) 治験薬服薬 0.5、1、2、3 時間後の頭痛改善度 2) 治験薬服薬 0.5、1、2、3 時間後の頭痛消失度 2. 安全性 有害事象
実施国	4 カ国（ベルギー、フィンランド、ドイツ、オランダ）
施設数	33 施設
治験期間	年 月～ 年 月

1.7.1. 症例の内訳

患者計 299 例が本試験に組み入れられ、そのうち 257 例が 3 回の発作治療を完了した。

1.7.2. 主要評価項目

1.7.2.1. 被験者の満足度に基づき、被験者が選択した用量およびその選択理由

3 回目の発作に対して投与が終了した被験者が選択した用量は、25mg が 53 例（21%）、50mg が 78 例（31%）、100mg が 89 例（35%）であった。その理由を表ト-1-7-2 に示した。

表ト-1-7-2 患者印象による用量選択とその選択理由 (n=257)

選択した用量 ^{*1}	25mg	50mg	100mg	いずれも 満足	いずれも 不満	記録なし
選択した理由 ^{*2}	53 (21%)	78 (31%)	89 (35%)	13 (5%)	15 (6%)	5
効果の速さ	17	22	24			
効果の強さ	16	43	40			
忍容性	4	5	4			
他	9	15	6			
記録無し	14	10	27			

*1：2 つ以上の用量を選択した患者 4 名は含まれない。

「いずれも満足」および「いずれも不満」を選択した症例：1 例

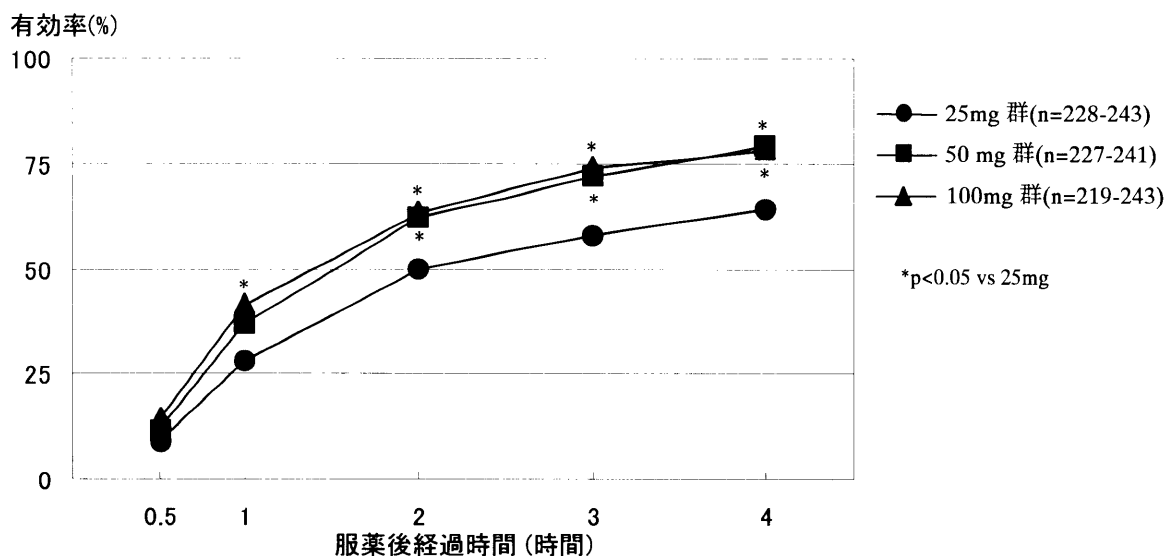
「25mg」および「50mg」を選択した症例：2 例、「25mg」および「100mg」を選択した症例：1 例

*2：重複あり

1.7.3. 副次的評価項目

1.7.3.1. 治験薬服薬 0.5、1、2、3、4 時間後の頭痛改善度

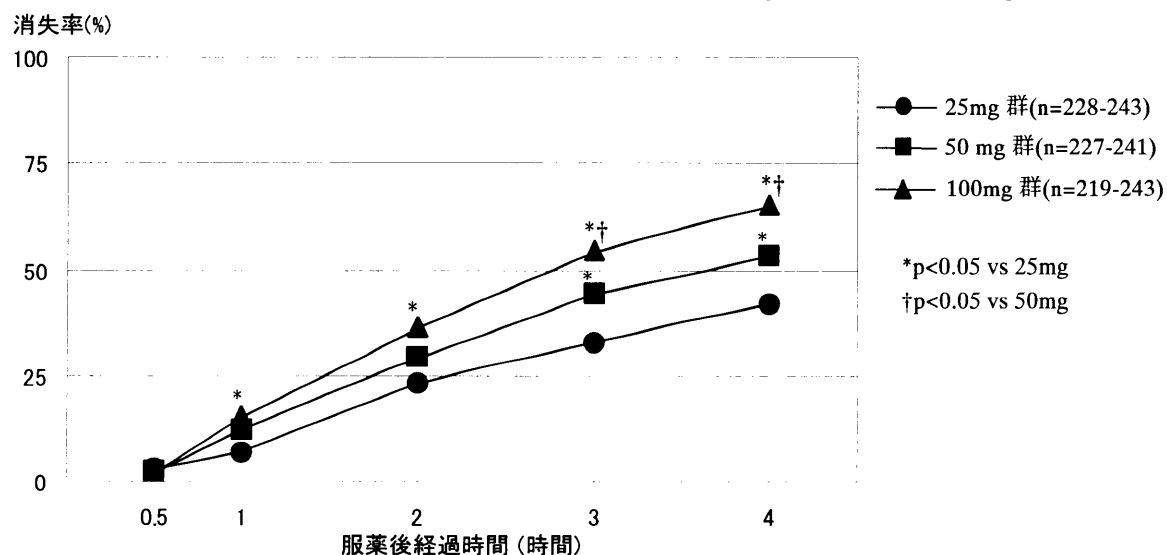
治験薬服薬 0.5～4 時間後の頭痛改善度（有効率）の推移を図ト-1-7-1 に示した。スマトリプタン錠 50mg では服薬 2 時間後以降、100mg では服薬 1 時間後以降、有効率は 25mg と比較して有意に高かった（Logistic 回帰分析、 $p<0.05$ ）。



図ト-1-7-1 治験薬服薬 0.5～4 時間後の有効率の推移

1.7.3.2. 治験薬服薬 0.5、1、2、3 時間後の頭痛消失率

治験薬服薬 0.5～4 時間後の頭痛が消失した症例の割合（消失率）の推移を図ト-1-7-2 に示した。スマトリプタン錠 50mg では服薬 3 時間後、100mg では服薬 1 時間後以降、有効率は 25mg と比較して有意に高かった（Logistic 回帰分析、 $p<0.05$ ）。また、服薬 3 時間後ならびに 4 時間後におけるスマトリプタン錠 100mg の有効率は 3 時間後：54%、4 時間後：65%であり、50mg（3 時間後：44%、4 時間後：53%）と比較して有意に高かった（Logistic 回帰分析、3 時間後： $p=0.033$ 、4 時間後： $p=0.023$ ）。



図ト-1-7-2 治験薬服薬 0.5～4 時間後の消失率の推移

1.7.4. 有害事象

主な有害事象（いずれかの用量において3%以上の発現率）を表ト-1-7-3に示した。

スマトリプタン単回投与後における有害事象の発現率は、25mgで19%（52/277例）、50mgで21%（57/278例）、100mgで30%（84/276例）であった。主な有害事象（3%以上）は、「悪心・嘔吐 NOS」、「錯感覚 NEC」、「筋骨格痛」、「圧迫感 NOS」、「倦怠感・疲労」であった。

また、スマトリプタン単回投与後における治験薬と関連した有害事象（副作用）の発現率は、25mgで13%（36/277例）、50mgで15%（43/278例）、100mgで27%（74/276例）であった。主な副作用（3%以上）は、「悪心・嘔吐 NOS」、「圧迫感 NOS」、「倦怠感・疲労」であった。

表ト-1-7-3 スマトリプタン単回投与後における主な有害事象発現率

	25mg		50mg		100mg	
安全性解析対象例	277		278		276	
因果関係* (1~6: 全有害事象/ 3~6: 治験薬と関連した有害事象)	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6
発現症例数 (%)	52 (19)	36 (13)	57 (21)	43 (15)	84 (30)	74 (27)
悪心・嘔吐 NOS	7 (3)	3 (1)	4 (1)	2 (<1)	14 (5)	13 (5)
錯感覚 NEC	7 (3)	6 (2)	4 (1)	4 (1)	10 (4)	8 (3)
筋骨格痛	6 (2)	5 (2)	7 (3)	5 (2)	9 (3)	8 (3)
圧迫感 NOS	4 (1)	3 (1)	5 (2)	3 (1)	12 (4)	11 (4)
倦怠感・疲労	3 (1)	3 (1)	12 (4)	12 (4)	9 (3)	7 (3)

() : %, NOS: Not otherwise specified（他に特定されない）、NEC: Not elsewhere classified（他に分類されない）

*: 因果関係は以下の6段階で判定し、因果関係3~6の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

1.7.5. 重篤な有害事象

重篤な有害事象として定義した事象は以下のとおりである。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある事象
3. 機能障害もしくは障害につながるおそれのある事象
4. 入院加療もしくは入院加療延長が必要となる事象
5. 癌
6. 後世代における先天性の疾病
7. 過量服薬に起因する事象

本試験実施期間中において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した症例を表ト-1-7-4に示した。治験薬を服薬した患者1例が重篤な有害事象を発現した。この事象は服薬31時間後に生じたものであり、治験担当医師により治験薬との関連性はありそうもないと判断された。

表ト-1-7-4 重篤な有害事象を発現した症例（1）

症例 番号	用量	発作回数	年齢 性別 人種	体重(kg) 身長(cm)	有害事象名	重症度	関連性	発現時期	転帰	試験の継続 または中止
	50mg	1 回目	3□ 女性 白人	不明	浮腫 NOS・ 腫脹 NOS	重度	関連ありそ うもない	服薬 31 時間後	消失	中止

表ト-1-7-4 重篤な有害事象を発現した症例（2）

症例 番号	用量	報告内容
	50mg	3□歳の女性が、スマトリプタン錠 50mg を服薬し、15 時間後に頭痛が悪化したためスマトリプタン注 6mg を投与した。その後パラセタモールを治療のため服薬した。スマトリプタン錠 50mg を服薬してから 31 時間後に、顔面浮腫となり入院した。抗ヒスタミン剤ならびにステロイド剤の治療により 3 日後に回復した。治験は中止した。 治験担当医師は本事象の原因を食事もしくはパラセタモールのアレルギー反応と考え、本事象と治験薬との関連性はあるそうもないと判断した。

1.7.6. 結論

片頭痛治療において、スマトリプタン錠 25mg に比して、50mg および 100mg がより有効であった。本治験において、スマトリプタン錠の各用量に対する満足度は被験者毎に異なるが、25mg と比して 50mg と 100mg を選択する被験者が多かった。25mg および 50mg に比して、100mg 服薬時において投与 3 時間目と 4 時間目で片頭痛が消失した症例が多かった。

25mg と 50mg での有害事象の発現率は同程度であったが、100mg での発現率は高かった。しかし、全ての検討用量において、本剤の忍容性に問題は認められなかった。

1.8. 追加投与試験（海外臨床試験、S2CS01）

片頭痛患者を対象にスマトリプタン錠 100mg を投与し、その 2 時間後に 100mg を追加投与したときの有効性、安全性について、プラセボを対照として比較検討した。試験方法の概要を表ト-1-8-1 に示す。

表ト-1-8-1 S2CS01 試験の概要

項目		内容
治験の目的		1. スマトリプタン錠 100mg 投与 2 時間後に本剤 100mg を追加投与した際の有効性についてプラセボを対照として比較検討する 2. 4～24 時間以内に再発した片頭痛発作に対し、スマトリプタン錠 100mg を追加投与した際の有効性をプラセボを対照として、比較検討する 3. スマトリプタン錠 100mg の初回投与で効果が得られなかった被験者を対象として、スマトリプタン錠 100 mg を追加投与した際の有効性につき、プラセボを対照として比較する 4. スマトリプタン錠の単回・反復経口投与における安全性と忍容性を比較する
試験の種類		二重盲検群間比較試験
対象患者	対象疾患	片頭痛（前兆を伴うあるいは伴わない片頭痛）
	選択基準	1. 本試験エントリー以前の少なくとも 6 ヶ月間にわたり、国際頭痛学会の診断基準（IHS 基準）に基づく、前兆を伴うまたは伴わない片頭痛を罹患した患者 2. 中等度または重度の片頭痛で、発作頻度が月 1～6 回の頻度で発症する患者 3. 片頭痛と他の種類の頭痛（緊張型頭痛等）とを識別することが可能な患者 4. 18 歳以上 65 歳以下
	除外基準	1. 虚血性心疾患（IHD）を示唆する既往歴、もしくは虚血性心疾患または IHD 関連症状を有する患者 2. 第 1 回入院時において仰臥位拡張期血圧が 95 mmHg を超える患者（加療、未加療は問わない）、または重度の高血圧患者（眼底所見がステージ 3 もしくは 4） 3. 妊娠の可能性を有するが適切な避妊措置を講じていない女性患者、妊婦または授乳婦 4. 本試験実施時においてアヘン系鎮痛剤もしくはその他向精神薬の乱用の認められる患者。本試験実施時もしくは本試験開始前 1 年間にエルゴタミン乱用の認められる患者 5. 本試験実施時にアルコールもしくは他の薬物を乱用している患者 6. 有効性データおよび安全性データ解釈に影響を及ぼし得る、あるいは臨床試験への参加に禁忌を示し得る重度の合併症を有する患者 7. スマトリプタンに過敏症のある患者、不耐性の患者もしくは使用禁忌の患者
症例数		安全性解析対象例 1246 例
使用薬剤		スマトリプタン錠（100mg）、プラセボ錠
用法・用量		1. 片頭痛が発現し頭痛の程度が中等度（グレード 2）以上になった時、スマトリプタン錠 100mg を単回経口投与する。 2. 2 時間後さらにスマトリプタン錠 100mg またはプラセボ錠を服薬する。 3. 治験薬服薬後 4～24 時間の間で頭痛が再発した場合は、スマトリプタン錠 100mg またはプラセボ錠を服薬する。
投与期間		3 回の片頭痛発作（ならびに再発時）に対し服薬する。

表ト-1-8-1 S2CS01 試験の概要 (つづき)

試験方法概略	Attack 1 初回治療 2時間後 再発治療（任意） （4～24時間後） → Attack 2、Attack 3へ Attack 1 と同様 片頭痛発作時に本剤 100mg を投与する（初回投与）。2 時間後本剤（100mg）もしくはプラセボを投与し、初回投与 4 時間目に頭痛の改善を評価する。4 時間目に軽減がみられた症例で、初回投与後 24 時間以内に頭痛が悪化（再発）した症例には被験者の任意で本剤もしくはプラセボを投与し、2 時間目の頭痛の軽減を評価する。1 被験者に対して最大 3 回の異なる片頭痛発作を対象に、同様の投与を実施する。
併用薬剤	1. 併用禁止薬 エルゴタミン含有薬剤：エルゴタミンもしくはエルゴタミン含有製剤服薬後 24 時間以内は、治験薬を服薬してはいけない。 2. 予防薬 通常使用している予防薬剤による治療を継続してもよい。
観察項目・検査項目	1. 頭痛の程度： 服薬時、治験薬服薬 2 および 4 時間後の頭痛の程度を 4 グレード（グレード 0：頭痛なし、グレード 1：軽度、グレード 2：中等度、グレード 3：重度）で判定 2. 随伴症状（悪心、嘔吐、光過敏/音過敏）の有無： 服薬時、治験薬服薬 2 および 4 時間後 3. 追加頓用薬使用の有無 4. 頭痛の再発 5. 有害事象（副作用） 6. 臨床検査： 服薬前（第 1 回来院時）および服薬後（临床上必要とされる場合） 7. 心拍数、血圧、12 誘導心電図検査： 服薬前（第 1 回来院時）および服薬後
評価方法・評価項目および評価基準	1. 有効性 (1) 主要評価項目 治験薬初回服薬 4 時間後の頭痛改善度： 頭痛改善度における有効例（グレード 3 もしくはグレード 2 からグレード 1 もしくはグレード 0 への改善）。 2. 安全性 有害事象
実施国	16 カ国（オーストリア、ベルギー、カナダ、フランス、ギリシャ、オランダ、アイルランド、イスラエル、イタリア、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、英国、ドイツ）
施設数	101 施設
治験期間	年 月～ 年 月

1.8.1. 症例の内訳

患者計 1449 例が本試験に組入れられ、そのうち 1248 例が少なくとも 1 回目の発作時に治験薬を服薬した。これらの患者から 2 例（重複エントリー症例：2 回目の成績が不採用、2 症例分の治験薬を処方されどちらの治験薬を使ったのか記録がなかった症例の各 1 例）が除外され、安全性解析対象例は 1246 例であった。

81 例が 1 回、88 例が 2 回の発作、1077 例が 3 回の片頭痛発作に対して治験薬を服薬した。本治験において、のべ 3488 回の発作に対して治験薬が服薬された。

投与後の日誌が回収できなかった 3 例を除き、1 回目の発作における ITT 解析対象例数は、1243 例であった。これらの患者のうち 2 時間後にスマトリプタン錠 100mg を服薬した患者は 624 例、プラセボを服薬した患者は 619 例であった。

1.8.2. 主要評価項目

1.8.2.1. 服薬 4 時間後の頭痛改善度

1 回目の発作において、治験薬服薬 4 時間後の 100mg+100mg 群、ならびに 100mg+プラセボ群の有効率はそれぞれ 80% (412/514 例)、77% (381/497 例) であり、両群間の有効率に有意な差は認められなかった (Mantel-Haenszel test: $p=0.175$)。

1.8.3. 有害事象

有害事象を和訳する際には、総括報告書に記載された有害事象名を MedDRA (ver3.0) を用い、PT (Preferred Term) に読み替えた。また MedDRA に合致しないものは適切と思われる訳語に和訳した。

1.8.3.1. 1 回目の発作治療時の有害事象

1 回目の発作に対するスマトリプタン投与後に認められた有害事象および副作用の発現率を表ト-1-8-2 に示した。

本剤 100mg を投与し、2 時間後に本剤 (100mg+100mg 群) もしくはプラセボ (100mg+プラセボ群) を追加投与した際の有害事象発現率は、100mg+100mg 群が 34% (148/432 例)、100mg+プラセボ群が 33% (140/420 例) であった。これらのうち重度の有害事象は、100mg+100mg 群が 7% (31/432 例)、100mg+プラセボ群が 9% (38/420 例) 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、その重症度が悪化することも認められなかった。また、治験薬と関連した有害事象 (副作用) の発現率は、100mg+100mg 群が 32% (137/432 例)、100mg+プラセボ群が 30% (127/420 例) であった。

表ト-1-8-2 1 回目の発作治療時の有害事象／副作用発現率

	100mg +100mg	100mg + プラセボ	100mg +100mg +100mg*	100mg +100mg + プラセボ *	100mg + プラセボ +100mg*	100mg + プラセボ + プラセボ *
安全性解析対象例数	432	420	96	99	94	105
有害事象発現例数(%)	148 (34%)	140 (33%)	34 (35%)	32 (32%)	25 (27%)	28 (27%)
中等度/重度(%)	93 (22%)	82 (20%)	18 (19%)	9 (9%)	16 (17%)	13 (12%)
重度(%)	31 (7%)	38 (9%)	4 (4%)	2 (2%)	5 (5%)	5 (5%)
副作用発現例数(%)	137 (32%)	127 (30%)	31 (32%)	29 (29%)	23 (24%)	25 (24%)

*: 再発時にスマトリプタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

スマトリプタン投与後に認められた主な有害事象 (いずれかの群で 2%以上) を表ト-1-8-3 に示した。主な有害事象は、「感覚減退」、「傾眠/鎮静」、「錯感覚 NEC」、「振戦 NEC」、「頭痛 NOS」、

「浮動性めまい（回転性眩暈を除く）/回転性眩暈 NEC」、「集中力低下」、「鼻腔および副鼻腔の障害」、「悪心・嘔吐 NOS」、「口腔障害/舌障害 NOS」、「腹痛 NOS」、「うずき(tingling)」、「頸部痛/頸部硬直」、「重感」、「圧迫感 NOS」、「異常感」、「胸部症状」、「倦怠感・疲労」、「脱力」、「熱感」であった。

また、主な副作用（いずれかの群で2%以上）は、「感覚減退」、「傾眠/鎮静」、「錯感覚 NEC」、「振戦 NEC」、「浮動性めまい（回転性眩暈を除く）/回転性眩暈 NEC」、「集中力低下」、「悪心・嘔吐 NOS」、「口腔障害/舌障害 NOS」、「うずき(tingling)」、「頸部痛/頸部硬直」、「重感」、「圧迫感 NOS」、「異常感」、「胸部症状」、「倦怠感・疲労」、「脱力」、「熱感」であった。

表ト-1-8-3 主な（発現頻度2%以上）有害事象およびその発現件数（1回目の発作）

	100mg+100mg		100mg+7°ラセボ*		100mg+100mg +100mg**		100mg+100mg +7°ラセボ**		100mg+7°ラセボ* +100mg**		100mg+7°ラセボ* +7°ラセボ**	
安全性解析対象例	432		420		96		99		94		105	
因果関係* (1~6: 全有害事象/ 3~6: 治験薬と 関連した有害事象)	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6
発現例数(%)	148(34)	137(32)	140(33)	127(30)	34(35)	31(32)	32(32)	29(29)	25(27)	23(24)	28(27)	25(24)
感覚減退	2(0.5)	2(0.5)	7(1.7)	7(1.7)	2(2.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)		
傾眠/鎮静	7(1.6)	7(1.6)	8(1.9)	7(1.7)	4(4.2)	3(3.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)
錯感覚NEC	5(1.2)	4(0.9)	6(1.4)	6(1.4)	2(2.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)			1(1.0)	1(1.0)
振戦NEC	3(0.7)	3(0.7)	1(0.2)	1(0.2)	2(2.1)	2(2.1)			1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)
頭痛NOS	3(0.7)	3(0.7)	9(2.1)	8(1.9)					1(1.1)	1(1.1)	2(1.9)	2(1.9)
浮動性めまい（回 転性眩暈を除く）/ 回転性眩暈NEC	29(6.7)	28(6.5)	32(7.6)	31(7.4)	2(2.1)	2(2.1)	6(6.1)	5(5.1)	2(2.1)	2(2.1)	6(5.7)	6(5.7)
集中力低下	1(0.2)	1(0.2)					2(2.0)	2(2.0)				
鼻腔および副鼻腔 の障害	3(0.7)	2(0.5)	2(0.5)	1(0.2)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)			1(1.0)	
悪心・嘔吐NOS	34(7.9)	33(7.6)	27(6.4)	23(5.5)	4(4.2)	3(3.1)	5(5.1)	5(5.1)	6(6.4)	5(5.3)	4(3.8)	4(3.8)
口腔障害/舌障害 NOS	4(0.9)	4(0.9)	7(1.7)	7(1.7)	3(3.1)	3(3.1)	1(1.0)	1(1.0)	2(2.1)	2(2.1)	5(4.8)	4(3.8)
腹痛NOS	5(1.2)	4(0.9)	8(1.9)	6(1.4)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)		1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)
うずき(tingling)	8(1.9)	8(1.9)	3(0.7)	3(0.7)	1(1.0)	1(1.0)			2(2.1)	2(2.1)	3(2.9)	3(2.9)
頸部痛/頸部硬直	4(0.9)	3(0.7)	6(1.4)	3(0.7)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	2(2.1)	2(2.1)		
重感	10(2.3)	10(2.3)	10(2.4)	10(2.4)	4(4.2)	4(4.2)	2(2.0)	2(2.0)	5(5.3)	5(5.3)	1(1.0)	1(1.0)
圧迫感NOS	10(2.3)	10(2.3)	6(1.4)	5(1.2)	2(2.1)	2(2.1)	3(3.0)	3(3.0)			1(1.0)	1(1.0)
異常感	4(0.9)	4(0.9)	1(0.2)	1(0.2)	2(2.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)				
胸部症状	11(2.5)	11(2.5)	11(2.6)	11(2.6)	2(2.1)	2(2.1)	2(2.0)	2(2.0)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)
倦怠感・疲労	15(3.5)	14(3.2)	18(4.3)	17(4.0)	4(4.2)	4(4.2)	7(7.1)	6(6.1)	2(2.1)	2(2.1)	2(1.9)	1(1.0)
脱力	10(2.3)	10(2.3)	6(1.4)	6(1.4)	1(1.0)	1(1.0)						
熱感	10(2.3)	10(2.3)	6(1.4)	6(1.4)	2(2.1)	2(2.1)	1(1.0)	1(1.0)	1(1.1)	1(1.1)	3(2.9)	3(2.9)

() : %, NOS: Not otherwise specified（他に特定されない）、NEC: Not elsewhere classified（他に分類されない）

*: 因果関係は以下の6段階で判定し、因果関係3~6の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

** : 再発時にスマトリブタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

1回目の片頭痛発作における治験薬服薬後に報告された有害事象および副作用のうち、「心臓・血管障害および胸部症状」を発現頻度には拘わらず表ト-1-8-4に示した。

心臓・血管障害の有害事象は、100mg+100mg 群：「頻脈 NOS」0.7%（3/432 例）、「潮紅」、「動悸」各 0.5%（2/432 例）、「不整脈 NOS」、「末梢性チアノーゼ」、「拍動感」各 0.2%（1/432 例）、100mg+プラセボ群：「動悸」1.2%（5/420 例）、「潮紅」0.5%（2/420 例）、「高血圧 NOS」、「低血圧 NOS」、「蒼白」、「拍動感」および「頻脈 NOS」各 0.2%（1/420 例）であった。

心臓・血管障害の副作用は、100mg+100mg 群：「頻脈 NOS」0.7%（3/432 例）、「潮紅」0.5%（2/432 例）、「不整脈 NOS」、「動悸」、「末梢性チアノーゼ」、「拍動感」各 0.2%（1/432 例）、100mg+プラセボ群：「動悸」1.2%（5/420 例）、「潮紅」0.5%（2/420 例）、「高血圧 NOS」、「低血圧 NOS」、「蒼白」、「拍動感」および「頻脈 NOS」各 0.2%（1/420 例）であった。

有害事象として報告された「胸部症状」は、100mg+100mg 群：2.5%（11/432 例）、100mg+プラセボ群：2.6%（11/420 例）であり、これらの有害事象と薬剤との因果関係はすべて否定されなかった。

表ト-1-8-4 心・血管障害および胸部症状の有害事象およびその発現件数（1 回目の発作）

	100mg+100mg		100mg+プラセボ		100mg+100mg +100mg**		100mg+100mg +プラセボ**		100mg+プラセボ +100mg**		100mg+プラセボ +プラセボ**	
安全性解析対象例	432		420		96		99		94		105	
因果関係* (1~6: 全有害事象/ 3~6: 治験薬と 関連した有害事象)	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6	1~6	3~6
心臓・ 血管 障害	不整脈NOS	1(0.2)	1(0.2)				1(1.0)					
	潮紅	2(0.5)	2(0.5)	2(0.5)	2(0.5)	1(1.0)	1(1.0)		1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)
	高血圧NOS			1(0.2)	1(0.2)							
	低血圧NOS			1(0.2)	1(0.2)							
	蒼白			1(0.2)	1(0.2)							
	動悸	2(0.5)	1(0.2)	5(1.2)	5(1.2)				1(1.1)	1(1.1)		
	末梢性チアノーゼ	1(0.2)	1(0.2)									
	拍動感	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)							
	頻脈NOS	3(0.7)	3(0.7)	1(0.2)	1(0.2)				1(1.1)	1(1.1)		
胸部症状	11(2.5)	11(2.5)	11(2.6)	11(2.6)	2(2.1)	2(2.1)	2(2.0)	2(2.0)	1(1.1)	1(1.1)	1(1.0)	1(1.0)

() : %

*: 因果関係は以下の 6 段階で判定し、因果関係 3~6 の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

** : 再発時にスマトリブタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

1.8.3.2. 1~3 回の発作治療時の有害事象

安全性解析対象例は 1246 例であったが、本治験では再発治療は任意であり 1 回の片頭痛発作に対する服薬錠数が発作毎に異なることもあったため、各治療群の延べ数（1799 例）を本解析対象例数とした。

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治験薬服薬後の有害事象および副作用の発現率を表ト-1-8-5 に示した。

スマトリプタン錠 100mg を投与 2 時間後に本剤（100mg+100mg 群）もしくはプラセボ（100mg+プラセボ群）を追加投与した際の有害事象発現率は、100mg+100mg 群が 38%（215/565 例）、100mg+プラセボ群が 36%（201/555 例）であった。これらのうち重度の有害事象は、100mg+100mg 群が 8%（47/565 例）、100mg+プラセボ群が 9%（52/555 例）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、その重症度が悪化することも認められなかった。また、治験薬と関連した有害事象（副作用）の発現率は、100mg+100mg 群が 34%（192/565 例）、100mg+プラセボ群が 32%（175/555 例）であった。

表ト-1-8-5 1～3 回目の発作治療時の有害事象／副作用発現率

	100mg +100mg	100mg + プラセボ	100mg +100mg +100mg*	100mg +100mg + プラセボ *	100mg + プラセボ +100mg*	100mg + プラセボ + プラセボ *
安全性解析対象例数	565	555	165	173	164	177
有害事象発現例数(%)	215 (38%)	201 (36%)	60 (36%)	62 (36%)	46 (28%)	49 (28%)
中等度/重度(%)	141 (25%)	126 (23%)	26 (16%)	31 (18%)	27 (16%)	22 (12%)
重度(%)	47 (8%)	52 (9%)	7 (4%)	7 (4%)	9 (5%)	8 (5%)
副作用発現例数(%)	192 (34%)	175 (32%)	52 (32%)	56 (32%)	40 (24%)	43 (24%)

*: 再発時にスマトリプタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

スマトリプタン投与後に認められた主な有害事象（いずれかの群で 2%以上）を表ト-1-8-6 に示した。主な有害事象（いずれかの群で 2%以上）は、「傾眠/鎮静」、「頭痛 NOS」、「浮動性めまい（回転性眩暈を除く）/回転性眩暈 NEC」、「鼻腔および副鼻腔の障害」、「悪心・嘔吐 NOS」、「口腔障害/舌障害 NOS」、「腹痛 NOS」、「うずき(tingling)」、「重感」、「圧迫感 NOS」、「胸部症状」、「倦怠感・疲労」、「脱力」、「熱感」であった。

また、主な副作用（いずれかの群で 2%以上）は、「傾眠/鎮静」、「頭痛 NOS」、「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」、「口腔障害/舌障害 NOS」、「うずき(tingling)」、「重感」、「圧迫感 NOS」、「胸部症状」、「倦怠感・疲労」、「脱力」、「熱感」であった。

表ト-1-8-6 主な（発現頻度 2%以上）有害事象およびその発現件数（1～3 回の発作）

	100mg+100mg		100mg+7°ラセボ*		100mg+100mg +100mg**		100mg+100mg +7°ラセボ**		100mg+7°ラセボ* +100mg**		100mg+7°ラセボ* +7°ラセボ**	
安全性解析対象例	565		555		165		173		164		177	
因果関係* (1～6: 全有害事象/ 3～6: 治験薬と 関連した有害事象)	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6
発現例数(%)	215(38)	192(34)	201(36)	175(32)	60(36)	52(32)	62(36)	56(32)	46(28)	40(24)	49(28)	43(24)
傾眠/鎮静	9(1.6)	8(1.4)	12(2.2)	11(2.0)	8(4.8)	7(4.2)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)	2(1.2)	2(1.1)	2(1.1)
頭痛NOS	6(1.1)	6(1.1)	12(2.2)	11(2.0)	1(0.6)	1(0.6)	2(1.2)	1(0.6)	2(1.2)	2(1.2)	5(2.8)	3(1.7)
浮動性めまい（回 転性眩暈を除く）/ 回転性眩暈NEC	41(7.3)	40(7.1)	44(7.9)	41(7.4)	4(2.4)	4(2.4)	11(6.4)	10(5.8)	4(2.4)	4(2.4)	6(3.4)	6(3.4)
鼻腔および副鼻腔 の障害	4(0.7)	3(0.5)	2(0.4)	1(0.2)	4(2.4)	1(0.6)	3(1.7)	3(1.7)	1(0.6)		1(0.6)	
悪心・嘔吐NOS	50(8.8)	45(8.0)	41(7.4)	35(6.3)	6(3.6)	5(3.0)	13(7.5)	12(6.9)	11(6.7)	10(6.1)	6(3.4)	6(3.4)
口腔障害/舌障害 NOS	5(0.9)	5(0.9)	10(1.8)	10(1.8)	6(3.6)	5(3.0)	4(2.3)	4(2.3)	2(1.2)	2(1.2)	5(2.8)	4(2.3)
腹痛NOS	8(1.4)	5(0.9)	12(2.2)	9(1.6)	2(1.2)	1(0.6)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
うずき(tingling)	13(2.3)	13(2.3)	8(1.4)	7(1.3)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	3(1.8)	3(1.8)	3(1.7)	3(1.7)
重感	20(3.5)	20(3.5)	15(2.7)	15(2.7)	6(3.6)	6(3.6)	7(4.0)	7(4.0)	7(4.3)	7(4.3)	3(1.7)	3(1.7)
圧迫感NOS	13(2.3)	12(2.1)	10(1.8)	9(1.6)	2(1.2)	2(1.2)	3(1.7)	3(1.7)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
胸部症状	19(3.4)	17(3.0)	17(3.1)	16(2.9)	6(3.6)	6(3.6)	3(1.7)	3(1.7)	2(1.2)	2(1.2)	4(2.3)	4(2.3)
倦怠感・疲労	26(4.6)	23(4.1)	25(4.5)	24(4.3)	5(3.0)	5(3.0)	11(6.4)	10(5.8)	5(3.0)	5(3.0)	4(2.3)	2(1.1)
脱力	15(2.7)	14(2.5)	12(2.2)	11(2.0)	2(1.2)	2(1.2)	1(0.6)	1(0.6)			1(0.6)	1(0.6)
熱感	15(2.7)	15(2.7)	9(1.6)	9(1.6)	5(3.0)	5(3.0)	2(1.2)	2(1.2)	4(2.4)	4(2.4)	3(1.7)	3(1.7)

(): %, NOS: Not otherwise specified（他に特定されない）、NEC: Not elsewhere classified（他に分類されない）

*: 因果関係は以下の 6 段階で判定し、因果関係 3～6 の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

** : 再発時にスマトリブタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

1～3 回目の片頭痛発作における治験薬服薬後に報告された有害事象および副作用のうち、「心臓・血管障害および胸部症状」を表ト-1-8-7 に示した。

心臓・血管障害の有害事象は、100mg+100mg 群：「潮紅」、「動悸」各 0.9%（5/565 例）、「頻脈 NOS」0.5%（3/565 例）、「末梢性チアノーゼ」0.4%（2/565 例）、「不整脈 NOS」、「心筋梗塞」、「高血圧 NOS」、「拍動感」、「静脈瘤（varices）」各 0.2%（1/565 例）、100mg+プラセボ群：「動悸」0.9%（5/555 例）、「高血圧 NOS」0.5%（3/555 例）、「潮紅」0.4%（2/555 例）、「循環系の障害」、「低血圧 NOS」、「蒼白」、「拍動感」および「頻脈 NOS」各 0.2%（1/555 例）であった。

心臓・血管障害の副作用は、100mg +100mg 群：「潮紅」0.9%（5/565 例）、「動悸」、「頻脈 NOS」各 0.5%（3/565 例）、「末梢性チアノーゼ」0.4%（2/565 例）、「不整脈 NOS」、「高血圧 NOS」、「拍動感」、および「静脈瘤（varices）」各 0.2%（1/565 例）、100mg+プラセボ群：「動悸」0.9%（5/555 例）、「潮紅」、「高血圧 NOS」各 0.4%（2/555 例）、「循環系の障害」、「低血圧 NOS」、「蒼白」、「拍動感」および「頻脈 NOS」各 0.2%（1/555 例）であった。

有害事象として報告された「胸部症状」は、100mg +100mg 群：3.4%（19/565 例）、100mg+プラセボ群：3.1%（17/555 例）であった。これらのうち薬剤との因果関係は否定されなかった有害事象（副作用）は、100mg +100mg 群：3.0%（17/565 例）、100mg+プラセボ群：2.9%（16/555 例）であった。

表トー1-8-7 心・血管障害および胸部症状の有害事象およびその発現件数（1～3回の発作）

	100mg+100mg		100mg+プラセボ		100mg+100mg +100mg**		100mg+100mg +プラセボ**		100mg+プラセボ +100mg**		100mg+プラセボ +プラセボ**	
安全性解析対象例	565		555		165		173		164		177	
因果関係* (1～6: 全有害事象/ 3～6: 治験薬と 関連した有害事象)	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6	1～6	3～6
心臓・ 血管障害	不整脈NOS	1(0.2)	1(0.2)				1(0.6)					
	心筋梗塞	1(0.2)										
	循環系の障害			1(0.2)	1(0.2)							
	潮紅	5(0.9)	5(0.9)	2(0.4)	2(0.4)	3(1.8)	3(1.8)		1(0.6)	1(0.6)	2(1.1)	2(1.1)
	高血圧NOS	1(0.2)	1(0.2)	3(0.5)	2(0.4)							
	低血圧NOS			1(0.2)	1(0.2)							
	蒼白			1(0.2)	1(0.2)				1(0.6)	1(0.6)		
	動悸	5(0.9)	3(0.5)	5(0.9)	5(0.9)	1(0.6)	1(0.6)		1(0.6)	1(0.6)		
	末梢性浮腫	2(0.4)	2(0.4)									
	拍動感	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)							
	頻脈NOS	3(0.5)	3(0.5)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.6)	1(0.6)		1(0.6)	1(0.6)		
	静脈瘤(varices)	1(0.2)	1(0.2)									
胸部症状	19(3.4)	17(3.0)	17(3.1)	16(2.9)	6(3.6)	6(3.6)	3(1.7)	3(1.7)	2(1.2)	2(1.2)	4(2.3)	4(2.3)

() : %

*: 因果関係は以下の6段階で判定し、因果関係3～6の有害事象を治験薬と関連した有害事象とした。

1. 関連なし、2. 関連ありそうもない、3. 関連あるかもしれない、4. 多分関連有り、5. 明らかに関連有り、6. 因果関係不明

** : 再発時にスマトリブタン錠 100mg またはプラセボ錠を服用した群

1.8.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象として定義した事象は以下のとおりである。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある事象
3. 機能障害もしくは障害につながるおそれのある事象
4. 入院加療もしくは入院加療延長が必要となる事象
5. 癌
6. 後世代における先天性の疾病
7. 過量服薬に起因する事象

本試験実施期間中において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した症例を表トー1-8-8に示した。治験薬を服薬後に重篤な有害事象が発現した症例は、10例であった。これらのうち治験薬との関連が否定できなかった事象は、4例

であった。その他の重篤な有害事象は、治験担当医師は治験薬との関連性はないと判断した。

表ト-1-8-8 重篤な有害事象を発現した症例 (1)

症例 番号	治療群	年齢 性別 人種	体重 (kg)	発作 回数	服薬 回数	有害事象名	重症度	関連性	転帰	試験の継続 または中止
	100mg +100mg	2□ 女性 白人	7□	2	3	妊娠NOS 流産NOS	重度 重度	関連なし 関連なし	消失 消失	継続
	100mg +100mg	4□ 女性 白人	5□	1 2	2 2	腔出血(月経を除く) 腔障害NOS 腔出血(月経を除く) 腔障害NOS	軽度 軽度 軽度 軽度	不明 不明 不明 不明	消失 消失 消失 消失	不明
	100mg +100mg	3□ 女性 白人	9□	1	1	胸部症状 末梢性チアノーゼ	重度 中等度	明らかに関連あり 明らかに関連あり	消失 消失	中止
	100mg +100mg	6□ 女性 白人	5□	2	2	心筋梗塞	重度	関連ありそうもない	消失 せず	中止
	100mg +7°ラセボ	4□ 女性 白人	7□	1	1	過敏症NOS 低血圧NOS 蒼白 錯乱 多汗	重度 重度 重度 重度 重度	明らかに関連あり 明らかに関連あり 明らかに関連あり 明らかに関連あり 明らかに関連あり	消失 消失 消失 消失 消失	中止
	100mg +7°ラセボ	4□ 女性 白人	8□	2	2	浮動性めまい(回転性眩暈 を除く)/回転性眩暈NEC	中等度	関連あるかも しれない	消失	継続
	100mg +7°ラセボ	4□ 女性 白人	5□	1	2	うつ病NEC	重度	関連ありそうもない	消失	継続
	100mg +7°ラセボ	3□ 女性 白人	5□	1	2	腹痛NOS	重度	関連なし	消失	中止
	100mg+ 100mg+ 100mg	4□ 女性 白人	6□	1	3	手術NOS	中等度	関連なし	消失	継続
	100mg+ 100mg+ 7°ラセボ	3□ 女性 白人	6□	3	0	痙攣NOS	中等度	関連ありそうもない	消失	継続

表ト-1-8-8 重篤な有害事象を発現した症例（2）

症例番号	用量	報告内容
	100mg+100mg	本試験期間中に 20歳の女性が治験薬を 2 回の発作の治療後に妊娠していたことが判明し、予期しなかった妊娠であったため中絶した。
	100mg+100mg	40歳の女性が、1 回目の発作において治験薬を 2 回服薬し、2 日後に陰出血がおきた。2 回目の発作において治験薬を 2 回服薬した 2 日後にも出血を認めた。治験担当医師は、出血は子宮内膜炎によるものと考え、本患者は手術のため入院した。治験担当医師が本事象と治験薬の関連をどのように判断したかは不明であった。手術後、本患者は 3 回目の発作に対し 2 回の服薬を行ったが、出血は認められなかった。
	100mg+100mg	30歳の女性が 1 回目の発作における初回の服薬 15 分後に、「帯紐で締め付けられ深呼吸ができない」と感じる胸部圧迫感が起きた。本事象は 45 分から 1 時間くらい持続した。唇は紫に変色し、顔面蒼白、瞳孔は散大していた。本患者の片頭痛発作は本事象発現時には消失していた。1 日後に ECG 検査が行われたが、投与開始前と比較して変化は認められなかった。治験担当医師は、本事象は障害につながるおそれがあり、また、本事象は明らかに治験薬との関連があると判断し、治験を中止した。
	100mg+100mg	60歳の女性患者は、2 回の片頭痛発作に対し各 2 回治験薬の服薬を行った。本患者は虚血性心疾患の既往歴はなかったが、頸椎ならびに腰椎の変形関節炎を合併し、イブプロフェンとパラセタモールによる治療を行っていた。治験薬を服薬してから 1 ヶ月半後に、本患者は重度の心筋梗塞を発症したため入院し、ストレプトキナーゼならびにアスピリンによる治療を受けた。治験は中止された。その後、本患者は軽快している。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連性はあるかもしれないと判断した。
	100mg+7°ラホ	逆流性食道炎以外に特に既往歴を認めなかった 40歳の女性が、1 回目の治験薬服薬 45 分後に血圧が 95/60mmHg まで低下し、2 時間後に回復した。本患者の顔面蒼白は 1 時間、錯乱は 30 分間継続した。治験は中止された。治験担当医師は、本事象は明らかに治験薬との関連があると判断した。
	100mg+7°ラホ	1979 年から糖尿病を合併しており、またてんかんによると考えられる意識喪失の既往歴を有していた 40歳の女性は、2 回目の片頭痛発作に対して 2 回目の治験薬を服薬してから数時間後に重篤な回転性眩暈が発現し、2 時間後に消失した。7 日後、本患者は 3 回目の片頭痛発作に対して治験薬を 2 回服薬後に軽度の回転性眩暈を発現した。治験担当医師は、これらの事象は治験薬との関連があるかもしれないと判断した。
	100mg+7°ラホ	40歳の女性が 2 回の片頭痛発作を治療した。本患者は 1989 年から鬱病を合併しており prothiaden を服薬していた。本患者は治験開始時の検査において不安症と診断されていたが、病態は安定していた。本患者が 1 回目の発作に対して 1 回目に本剤を服薬後に軽度のめまいを発現したが 1 時間後に消失し、2 時間後に 2 回目の服薬を行った。2 週間後、本患者は 2 回目の発作に対して本剤を服薬し、鬱を発症した。6 日後、本患者は治験を中止し、入院した。鬱は 1 ヶ月後に回復した。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連はないらしいと判断した。
	100mg+7°ラホ	2 年間にわたり胆石の既往を有する 30歳の女性が 1 回目の発作治療のために本剤を 2 回服薬し、それぞれの服薬直後に嘔吐した。15 日後、胆石により入院し、手術 5 日後に回復した。治験は中止された。治験担当医師は、本事象と治験薬との関連はないと判断した。
	100mg+100mg +100mg	40歳の女性が 3 回の片頭痛発作を治療した。本患者は、治験開始前より甲状腺結節による嚥下障害を有していた。1 回目の発作に対して治験薬を 3 回服用後、甲状腺結節切除のため入院した。治験は継続し、その後、本患者は合計 3 回の発作に対し本剤を服用した。治験担当医師は、本事象と治験薬の関連はないと判断した。
	100mg+100mg +7°ラホ	ニッケルに対するアレルギーの既往を有する 30歳の女性患者が 3 回の発作治療を行った 3 週間後に、本患者は副鼻腔炎を発症した。1 週間後、本患者は痙攣発作を起こした。数分後に症状は回復したが、入院し、経過観察を行った。CT ならびに腰椎穿刺の検査結果は正常だった。治験担当医師は、本事象は副鼻腔炎によるものであり、治験薬の関連はないらしいと判断した。

1.8.5. 結論

片頭痛発作の治療においてスマトリプタン錠 100mg の単回投与後にプラセボを追加投与した際の有効性は、スマトリプタン錠 100mg を 2 時間間隔で 2 回投与した際に認められる有効性と同程度であった。

スマトリプタンの忍容性は良好であった。本治験中に報告された有害事象のほとんどは軽度かつ一過性であった。本治験において、心臓血管系ならびに胸部症状の有害事象は認められたものの、治験薬投与後に実施されていた ECG 検査では異常は認められず、本剤と関連性がある心筋虚血は認められなかった。初回 100mg 投与後に 100mg を追加投与しても、プラセボを追加投与した時に比して、有害事象の種類、発現頻度、ならびにその重症度に差は認められなかった。