

本剤が苦みを有することから、国内用量設定試験（AMI04）においては苦みのないプラセボを対象として盲検性を確保することが困難であると判断し実薬（1mg）を使用した。国内第Ⅲ相臨床試験においてはプラセボを対照としている。審査センターは盲検性の確保に疑問があり、プラセボを対照薬とした経緯及び妥当性について尋ねた。

申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験はブリッジング試験として実施したことから、海外臨床試験と同様の試験計画で実施するために、海外臨床試験で使用されたプラセボ点鼻液を使用したと説明した。また、1回のみで使用であれば苦みの有無は特に問題とならないと考え、海外で実施された臨床試験では「点鼻液及びスマトリプタン発泡錠の使用経験のある被験者」を対象から除外し、国内第Ⅲ相臨床試験でも「これまでに点鼻液を投与したことがある被験者」を除外基準として規定し、点鼻液の使用経験のない症例を組み入れたと説明した。被験者には本剤の味（苦み）に関する情報を与えていないため本剤の味に対する認識はなく、被験者が治験薬投与後の症状を頭痛記録カードに記録することにおいて実薬とプラセボの味の違いは影響しないと考えると回答した。

審査センターは、治験薬の味により実際に有効性及び安全性の評価にバイアスが入った可能性はないか尋ねた。

申請者は、有効性については頭痛の程度等を被験者自身が評価して頭痛記録カードに記録し、症例報告書の作成においては被験者が記録した頭痛記録カードの内容を転記するため、バイアスが入った可能性はないと考えると回答した。また、安全性については、治験薬を投与した213例症例のうち9症例において味に関する有害事象が報告され、その他5症例においても頭痛記録カード中に薬剤の味に関する記載があった。有害事象については頭痛記録カードの記載をもとに問診を行い、症例報告書が作成されるが、これら薬剤の苦みが報告された14症例は、苦み以外の事象については被験者が記載した頭痛記録カードの内容がすべて症例報告書に記載されていると回答した。

審査センターは、14症例の有害事象について担当医による因果関係の有無の判断が適切であるか各症例について確認し、この回答を了承した。

#### 投与基準である「中等度の頭痛」について

審査センターは、治験薬投与基準である「中等度以上の片頭痛」について、患者自身の判断であるため、症例間で大きく異なるか尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

海外第Ⅱ相臨床試験では頭痛の評価に加え臨床的支障度も患者が評価した。そこで投与時の頭痛が「中等度」であった症例のうち、臨床的支障度の「寝て休む必要がある」、「ひどく仕事が損なわれる」、「ある程度仕事が損なわれる」及び「ふつうに仕事ができる」と評価した症例を調べたところ、それぞれ21.3%（63/296例）、62.8%（186/296例）、15.5%（46/296例）及び0.3%（1/296例）であった。半数以上の患者は「ひどく仕事が損なわれる」と評価しており、支障度の評価にばらつきはあるが概ね相当の支障をきたす程度と判断されている。また、国内第Ⅲ相臨床試験では、臨床的支障度等は評価していないため頭痛の程度をはかる方法がないが、組み入れた症例は1年以上の片頭痛歴を有する症例で過去に数多くの片頭痛発作を経験

していることから自分の頭痛の程度を自身の基準で適切に評価され、その評価が軽度以下と判断されるまで改善したことは臨床的に意義があると考え。

審査センターは、国内第Ⅲ相臨床試験では9割以上の症例が罹病期間5年以上であることを確認し、適切な判断が行われたのではないかと考え、この回答を了承した。

#### プラセボによる頭痛改善率について

国内の点鼻液の第Ⅲ相臨床試験で投与2時間後の頭痛改善率はプラセボ群36.3%、点鼻液20mg群63.0%で、国内の錠剤の臨床試験では投与4時間後の頭痛改善率はプラセボ：47.4%、錠剤50mg：68.5%であった。審査センターは、点鼻液と錠剤でプラセボの頭痛改善率に差がある理由について尋ねた。

申請者は、まず、背景因子を比較し両試験間に差がないことを説明した。そして、海外の点鼻液の臨床試験におけるプラセボの頭痛改善率は24.6%～35.0%であり、錠剤では32%～42%であるため、国内の点鼻液の試験におけるプラセボの改善率の結果はばらつきの範囲内であると説明した。また、国内の錠剤の試験におけるプラセボの改善率は海外の成績に比し若干高いが、錠剤の試験ではプラセボ群における「緊張型頭痛を合併した症例」の頭痛改善率は55.6%であり、「緊張型頭痛を合併していない症例」の頭痛改善率43.1%と比較して高い改善率を示したことから、一つの可能性として錠剤の試験では緊張型頭痛を合併する症例が多く組み入れられ、プラセボ群で「緊張型頭痛」が多く改善した可能性があることを説明した。一方、点鼻液の試験では頭痛カード及び投与方法のビデオを用いて片頭痛及び緊張型頭痛の特徴を被験者に説明し、片頭痛発作時のみに治験薬を使用することが徹底されたため、緊張型頭痛の合併による影響が少なかったと説明した。よって、錠剤と点鼻液の臨床試験においてプラセボの有効性が異なった理由は明確でないが、1) 試験間のばらつき、2) 両試験での緊張型頭痛の対処の違い及び3) 点鼻液の試験における片頭痛発作時の投与の徹底が要因としてあげられると回答した。

審査センターは、錠剤の国内臨床試験と点鼻液の国内第Ⅲ相臨床試験での緊張型頭痛に対する実施方法における改善点を確認し、申請者の回答を了承した。

#### 錠剤50mgと点鼻液20mgの比較

推奨用量である点鼻液20mg単回投与の日本人健康成人における薬物動態は $C_{max}$ ：12.2±2.9ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ ：54.2±13.3ng·h/mLであり、錠剤50mg単回投与の薬物動態は $C_{max}$ ：32.6±8.4ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ ：117.8±23.7ng·h/mLと2倍高値であるにもかかわらず、点鼻液20mgと錠剤50mgで同様の臨床効果が認められるとしている理由について説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人男性（同一被験者）に点鼻液20mg及び錠剤25mgを単回投与した時の投与2時間後の血清中濃度成績では、鼻腔内投与の特徴として錠剤と比較して速やかな薬物の吸収が認められたことを示した。また、同一患者を対象とした直接比較ではないが、海外において、片頭痛患者に点鼻液20mg及び錠剤50mgを投与した時の投与2時間後までの血清中濃度に関しては、投与30分後までは点鼻液の方が錠剤よりも高い血清中濃度を示し、その後の推移は錠剤の方が高い傾向を示し、全体として投与量ほどの大きな差は認められなかつ

たことを説明した。また、海外試験で点鼻液と錠剤の臨床効果（頭痛改善率）をプラセボとの差で比較した結果、点鼻液 20mg における投与 15 分の臨床効果（12 ポイント）は、錠剤 50mg における投与 30 分の臨床効果（9 ポイント）とほぼ同程度であり、30 分後においては点鼻液（19 ポイント）の方が錠剤より臨床効果が高いため、点鼻液は錠剤に比し効果発現が早いことが推察されると回答した。

審査センターでは、点鼻液 20mg と錠剤 50mg の臨床効果、特に投与 2 時間以降の臨床効果が同程度であるか検討するよう求めた。

申請者は、投与 4 時間後までの臨床効果の比較では、点鼻液の試験では 120 分以降に効果不十分な場合には追加頓用薬の使用が認められているため、それぞれのプラセボとの差を比較した。その結果、投与 4 時間後の頭痛改善率の差は、点鼻液 20mg と錠剤 50mg でそれぞれ 35 ポイントと 38 ポイントであり、ほぼ同程度であることから投与 4 時間後における有効性は同程度であると回答した。再発率の比較では、点鼻液 20mg の 2 試験では 41% 及び 30% で錠剤 50mg の 2 試験では 34% 及び 36% であり、同等であると判断した。以上より、錠剤と点鼻液では臨床効果の現れ方が異なり、点鼻液では鼻腔からの速やかな吸収と消化管からの吸収により、速やかに効果が発現し、投与 2 時間後に臨床効果がプラトーに達するのに対し、錠剤では血中濃度の経時的な上昇に伴い臨床効果が増大し、投与 4 時間後に最大の臨床効果が現れると推察すると回答した。

審査センターは、推奨用量は点鼻液で 20mg と錠剤の 50mg より少ないことについて、点鼻液投与で速やかな薬物の吸収が認められ、早い時点から臨床効果がみられるため、投与 120 分の頭痛改善率は錠剤と大きく変わらないと判断し、投与 120 分までの有効性についてはこの回答を了承した。なお、投与 120 分以降の有効性については、追加頓用薬の使用の違いがあり比較できないため判断できない。

#### 国内第Ⅱ相用量設定試験（添付資料ト-4）の用量反応について

国内第Ⅱ相用量設定試験 AMI04（添付資料ト-4）において本剤 1mg、10mg 及び 20mg 群の頭痛改善率は、56.3%、55.6% 及び 55.4% であり、有効性に差が見られない。審査センターは、1mg における頭痛改善率が高い理由について申請者の考えを尋ねた。

申請者は、背景因子、試験成績や試験方法では原因を探索できなかったと回答した。しかし、評価方法について、本試験は頭痛の程度に日常生活の支障度を組み合わせて表現した指標を用い、頭痛の程度のみを指標とした他の国内外の試験と異なっていたため、痛みに対する本剤の効果が十分に評価されていなかったと考えたと回答した。また、治験薬投与 2 時間後に「有効」と評価された症例のうち追加頓用薬を使用された症例は 1mg 群、10mg 群、20mg 群でそれぞれ 22.2%（6/27 例）、13.3%（4/30 例）及び 9.7%（3/31 例）と、評価上本剤が「有効」と判定されたにもかかわらず、1mg 群で多くの追加頓用薬が使用されていた。よって、本試験の評価方法では、患者の満足度が評価に十分反映されていなかった可能性があるかと回答した。以上より、海外の試験と比較しても、本試験で 3 群間に差が見られなかった主要な原因は、評価方法にあると推察されると回答した。

審査センターは以上の回答を了承するが、本試験においては海外臨床試験で用いられていた

評価方法を取り入れるとしながらも、頭痛の程度評価の段階数や各段階の内容が変更されていたことから、試験計画時に評価方法のより詳細を検討し適切に評価項目を設定するべきであったと考える。

## 2-4 安全性について

### 心血管系の副作用について

国内第 I 相試験では、投与 30 分～1 時間後において一過性の血圧上昇と脈拍減少が認められている。また、一般的にスマトリプタン製剤投与により心血管系の障害が懸念されている。今回提出された主要な試験は病院外での自己投与試験であり、心血管系障害に関する情報が十分ではないため、心血管系副作用の最新の知見について尋ねた。

申請者は、投与短時間における心電図検査の結果について、5<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies や第 19 回日本神経治療学会総会で発表された国内のコハク酸スマトリプタン注射剤投与時の報告を提出した。その報告では 52 例に認められた 83 回の発作に対し 12% の症例に胸部症状がみられたが、心電図に変化はなかった。また、胸部症状を伴わない心室性期外収縮の単発が認められた。海外の臨床試験では、過去のプラセボ対照試験で、投与時もしくは投与後来院時に心電図を測定している症例の集計では、8000 例以上の症例のうち 11 例（注射剤 6 例、錠剤 1 例、点鼻液 4 例）に虚血性の心電図変化が認められたと説明した。

審査センターは、点鼻薬では速やかな血中濃度の上昇が認められるため、心血管系の有害事象が増加しないか考察するよう求めた。

申請者は、海外臨床試験では、推奨用量である点鼻液 20mg と錠剤 50mg を比較すると、潮紅、高血圧、心電図変化及び不整脈が、国内の臨床試験では、潮紅、頻脈及び胸部圧迫感が点鼻液のみに認められているが、点鼻液における心血管系及び胸部症状の有害事象が錠剤に比し高い頻度で発現する傾向はないと判断すると回答した。また、海外での市販後の有害事象で、投与 24 時間以内に発現した剤型別の重篤な心血管系の有害事象は、単純な比較はできないが、点鼻液での報告頻度は錠剤と比較して低い傾向が見られたと回答した。また、心電図検査を投与直後から投与 2～3 時間後まで実施した 3 試験では、851 例中 5 例（0.6%）の症例に虚血性心電図変化が認められ、1 例が心内膜下梗塞と診断された。以上より、点鼻液投与により虚血性心電図変化が生じる可能性は高くないと考えるが、投与前に虚血性心電図変化が認められた症例については十分注意して投与する必要があるとあり、また、投与前に異常がなくても虚血性心電図変化が認められることがあることや無症候性の事象もあることから、本剤の投与には十分注意を払う必要があると考え、添付文書にて注意を喚起するよう規定し本剤の安全性に十分配慮すると回答した。

審査センターは、点鼻液が他の剤型より心血管系の有害事象が多いか臨床試験からは判断できないが、心血管系の有害事象に関しては注意喚起を行い安全性に配慮するという申請者の回答を了承した。

### セロトニン症候群について

審査センターは、本剤が5-HT受容体作動薬であり、セロトニン症候群を惹起する可能性があることから、考察するよう求めた。

申請者は、海外ではセロトニン症候群の報告が市販後に17例集積され、17例を検討したが選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)との併用であったこと(15/17例)以外発現因子の要因となるものはなかったと回答した。一般にセロトニン症候群は脳内の5-HT<sub>1A</sub>及び5-HT<sub>2</sub>レセプターが関与し、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)及びSSRIの単独もしくは併用により発現するといわれるが、本薬は5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体に選択的に作動し、5-HT<sub>1A</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体を介する薬理作用をほとんど認めないため、本剤単独で発現する可能性はきわめて低く、添付文書上、副作用として「セロトニン症候群」を記載する必要はないと考えるが、本剤との併用でセロトニン症候群が発現したとの報告があるため、併用注意として「選択的セロトニン再取り込み阻害剤はセロトニン取り込みを阻害し、セロトニン濃度を上昇させる。よって本剤との併用により、セロトニン作用が増強する可能性が考えられる。」と注意喚起を行っている」と回答した。

審査センターは、セロトニン症候群は重篤な疾患であり、「併用注意」における注意喚起については妥当と考える。また、現時点で、点鼻液単剤の副作用として「セロトニン症候群」と記載する必要はないと考えるが、今後も錠剤及び注射剤を含めた安全性情を検討し、適切な対応をしていく必要があると考える。

#### 鼻腔内投与による影響について

本剤は鼻腔内噴射の際に軽く息を吸いながら噴射するように指導されているが、審査センターは本剤が気管に吸入される可能性、また吸入された場合の安全性について尋ねた。

申請者は、毒性試験について気管及び気管支粘膜に対して毒性学的に意義のある刺激性や影響は認められていないと述べ、一般薬理試験についてもモルモット摘出気管標本に対する作用を検討した際に、100 $\mu$ Mの濃度では摘出気管のヒスタミンによる収縮に影響をあたえたが、ヒトで想定した場合臨床影響を与える可能性はないと考えると回答した。臨床試験では、本剤に起因すると思われる気管・気管支の有害事象は、発現頻度が2%以下と低かった。また、ほとんどが投与直後の発現でないこと、海外の錠剤における臨床試験でも1%以下の頻度で呼吸器に関する有害事象が認められていることから、これらの全てが気管内に吸入された物理的刺激によるものではないと考えていると説明した。さらに、気道過敏性疾患を合併する症例の有害事象を確認し、本剤投与の影響は低いと考えられると回答した。

審査センターは、本剤の有害事象として味覚障害や鼻腔障害が多いため考察を求め、鼻腔に疾患のある患者に投与した場合本剤の吸収、有効性及び鼻腔疾患に影響はないか検討するよう求めた。

申請者は、臨床試験の結果から味覚障害と鼻腔・副鼻腔疾患は、多くの症例では1時間以内に消失し6時間以上持続した症例についても確認できた症例では不可逆性はなく消失し、長期使用により味覚障害や鼻腔・副鼻腔疾患が悪化した症例はなかったと回答した。また、鼻腔疾患を合併している症例でも頭痛の軽減が認められ、特に有効性が低くなる傾向はないこと、鼻腔疾患を合併し鼻腔・副鼻腔の有害事象が認められた症例7例でも重篤な有害事象が認められ

ないことや、鼻腔疾患の合併している症例の 89.4% (59/66) は鼻腔・副鼻腔に関する有害事象を認めていないことから、安全性に問題はなく、添付文書への記載の必要性はないと回答した。

審査センターは、鼻炎等を有する場合、液だれを生じる可能性があり、鼻腔粘膜からの本剤の吸収は一定でないため、有効性に影響する可能性は否定できないと考える。なお、申請者は、鼻粘膜からの吸収に影響を及ぼす状態の場合には鼻をかむよう記載した「使用説明書」を製品とともに配布することとした（へ項参照）。また、審査センターは、臨床試験で鼻腔・副鼻腔疾患を伴っていた症例は少ないため、このような場合の有効性及び安全性については判断できないと考える。

### 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

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（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 実地調査を実施した結果、一部に不適合（一部症例での治験実施計画書からの逸脱等）があったが、それぞれの該当症例について適切な取扱い〔有効性解析対象集団（Per Protocol Set）からの除外等〕がなされていたことから、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. 総合評価

以上の審査を踏まえて、審査センターは点鼻液の用量設定に関して検討が不十分な部分はあるもの、承認に最低限必要な有効性及び安全性は、申請用量 1 回 20mg において示されていると判断した。よって専門協議で特段の問題がなければ、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 15 年 2 月 12 日

[販 売 名]: イミグラン点鼻液 20  
[一 般 名]: 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  
[申請年月日]: 平成 13 年 5 月 30 日 (輸入承認申請)

### 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。

#### 臨床データパッケージについて

海外臨床データの利用に関して、本剤の至適用量の判断根拠として海外の用量設定試験である海外第Ⅱ相試験(添付資料ト-7)を外挿することは不適切であり、有効性に関しては、海外臨床試験成績の中で頭痛再発時の本剤 20mg 追加投与の有効性に関する成績のみが外挿可能とした審査センターの判断は、専門委員により支持された。さらに、専門委員より国内第Ⅲ相試験(添付資料ト-6)では盲検性保持のためにはプラセボに苦みがあった方が望ましかった等の意見があった。

#### 用量設定について

専門委員から、国内用量設定試験 [添付資料ト-3 (AMI03 試験) 及びト-4 (AMI04 試験)] の結果は 1~20mg の範囲で用量反応性が示されておらず、20mg の用量の妥当性及び 20mg より低い投与量の必要性については、既承認剤型での情報及び海外での承認状況も踏まえて判断すべきであるとの意見があった。

審査センターは、スマトリプタン製剤の承認用法・用量 (点鼻液は申請用法・用量) における血中濃度推移及び薬物動態パラメータを示し、これら薬物動態と用法・用量との関連性について考察するよう求めた。

申請者は、国内外の健康成人並びに外国人片頭痛患者に点鼻液 20mg、錠剤 50mg あるいは注射液 3mg を単回投与したときの血中濃度推移、薬物動態パラメータ、各製剤による臨床試験での有効性評価時点 (点鼻液: 2 時間、錠剤: 4 時間、注射液: 1 時間) までの Cmax 及び AUC を提示して以下のように説明した。

片頭痛患者において、投与後 2 時間までの血中濃度推移及び AUC には点鼻液と錠剤投与時で大きな差は認められないが、これは胃内容うっ滞 (gastric stasis) あるいは胃内容排出の遅延により経口投与での吸収が影響を受けたものと推察される。錠剤投与においては、上記理由により血中濃度は緩やかに上昇し投与後 4 時間の有効性評価時点で最大の臨床効果 (GW102-201 試験における頭痛改善率 68.5%) が得られたものとする。また、点鼻液及び注射液投与

後のそれぞれの有効性評価時点（点鼻：AMI03試験の再解析における2時間の頭痛改善率70.9%、注射：AM20試験における1時間の頭痛改善率76.2%）までのAUCに大きな差は認められなかった（注射液については健康成人での値であるが、投与後30分までの血中濃度推移には健康成人と患者で差はみられていない）。注射液投与では、高いCmax及び速やかなTmaxが示され、他製剤と比較して短い効果判定時点で同程度の有効性が示されていると考える。

審査センターは、スマトリプタン各製剤の臨床用量における薬物動態と有効性の評価を踏まえ、点鼻液20mg投与における有効性評価時点の曝露は、既承認製剤の承認用量における曝露と同程度であるとの申請者の説明については了承した。さらに、本剤の用量は英国において1回10~20mg、米国において1回5~20mgと設定され、20mg以下の用量も承認されていることから、国内において20mgより少ない含量の製剤の必要性についても検討し、用法・用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、米国及び英国において、臨床試験の結果から本剤20mgがプラセボ、5mg及び10mgに比し有意に高い改善率を示し、効果発現が早いこと、さらに安全性に関しては「悪い／異常な味覚」の有害事象が20mgで他用量より多いことを除き、安全性プロフィールは5mg、10mg及び20mgと同様であることが確認されたことから、20mgが推奨用量と設定され、また、米国の5mg、10mg、英国の10mgの用量もプラセボより有意に高い改善率を示したため、用法・用量として設定されたと説明した。販売実績では、スマトリプタン点鼻液の中で20mgが全世界：91%、米国：89%、英国：100%であり、20mgより低い用量から投与されることは多くないと回答した。米国における5mg製剤の売り上げは点鼻液販売実績の11%を占めるが、小児（19才未満、適応外使用）やスマトリプタン製剤で副作用を経験した患者、副作用が懸念される患者、感受性が高い患者に投与されていると回答した。国内臨床試験からも国内用量設定試験（AMI03再解析：添付資料ト-5）の20mg群が低用量群（5mg、10mg）より効果が高く、安全性では各用量群はほぼ同様であるため、用量を20mgと設定することは妥当と考えると同答した。ただし、点鼻液20mgについて、市販後に安全性・有効性に影響を与えられる要因について定期的に検討し、特に虚血心疾患様症状については、リスクファクターの有無で比較検討するなど重点的に調査すると回答した。

審査センターでは、国内用量設定試験（AMI03再解析：添付資料ト-5）の有効性・安全性より設定用量を20mgと予測し、国内第Ⅲ相試験（添付資料ト-6）においてプラセボ群に対して有意に優れていることから、注射液及び錠剤が既承認であることも踏まえ、最低限の有効性は示されたと判断した。また、安全性では、心血管系の障害及び胸部症状の有害事象（発現頻度及び種類）には用量に依存した変化がみられないことや、片頭痛患者における薬物動態からは、点鼻液20mg投与時の曝露は、既承認製剤（注射液、錠剤）の承認用量における曝露を超えるものではなく、また、有効性評価時点での曝露は同程度であると考えられることや、点鼻液（海外のみ）、錠剤（国内承認用量1回50~100mg）及び注射剤（国内承認用量1回3mg）の市販後調査で特に問題となる有害事象はないことから、最低限の安全性は示されたと判断する。また、専門委員から、悪心・嘔吐を来し易い片頭痛患者も多く、点鼻液は臨床上的必要性が高いとの意見が出されたことや申請者が市販後に点鼻液20mgの副作用について重点的に調査を



おこなうとしていることから本剤 20mg を承認することは可能と判断した。

#### 追加投与について

本剤 20mg で効果がない場合や効果が不十分な場合、本剤の追加投与及び他のスマトリプタン製剤への切り換え投与時の投与間隔、投与量、一日総投与量については、国内臨床試験においては検討されていない。審査センター及び専門委員は、効果不十分な場合に想定される追加投与の組合せの血漿中濃度推移を予測し、組合せ投与により生じる血漿中濃度上昇が臨床上問題とならないか検討するよう求めた。申請者は、追加投与時に想定される剤型の組合せで推定される血中濃度推移を示した。いずれの組合せ投与においても、予想される Cmax は注射液 3mg 単回投与時の Cmax (46.0ng/mL) あるいは錠剤 100mg 単回投与時の Cmax の範囲 (58.2 ± 17.2ng/mL) を超えることはないと考えられ、現時点までに得られている薬物動態試験成績及び安全性情報を踏まえると、臨床上問題となる新たな副作用の発現や発現頻度の増加が引き起こされることはないと推測されると回答した。また、国内市販後調査で錠剤投与後 24 時間以内に注射液を投与した 4 症例はいずれも副作用は認められなかったと説明した。

また、審査センター及び専門委員は、スマトリプタン製剤の過量投与による冠動脈収縮の危険性を回避するためにも、異なる剤型の製剤を組合せた使用について規定する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、点鼻液、錠剤及び注射剤それぞれの用法・用量及び血中濃度が異なるため、厳密な比較は行えず、全製剤を含めた総投与量を規定することは困難であると考えたと回答した。なお、異なる剤型の製剤のうち臨床現場で組合せて使われる可能性が高いのは、点鼻液と錠剤であるため患者用使用説明書にその 2 剤を使用する際には 2 時間以上の間隔をあける旨を記載すると回答した。また、市販後調査において異なる製剤の追加投与について情報が収集できるように、点鼻液の使用状況に加えて、その前後に使用されたスマトリプタン製剤(注射液、錠剤含む)の投与日時、投与量、有効性及び安全性についての情報を収集できる調査票を作成し、何らかの問題点が見出された場合はさらに特別調査の実施を検討すると回答した。

審査センターでは、異なる剤型の製剤を含めて 1 日最大投与量を定めることは現時点では不可能であると判断する。また、患者用使用説明書には医療機関で使用される注射剤を除き点鼻液と錠剤の投与間隔を記載することにより過量投与を防止し、市販後に各剤型間の追加投与について調査をするという申請者の回答を了承した。なお、添付文書には、注射液、点鼻液、錠剤の追加投与時の投与間隔について記載されている。

#### 安全性について

専門委員より、鼻腔内の疾患を合併した際の本剤の使用に関し注意喚起の必要性について意見があった。

申請者は、臨床試験において鼻汁のみられる場合には鼻をかむよう指導が行われていたことから、添付文書に本剤の使用前に鼻をかむことを記載し注意喚起を行うと回答した。また、国内臨床試験において鼻腔・副鼻腔疾患の有害事象が 27 例報告されており、このうち 5 例の患者で鼻腔内疾患を合併していたと説明した。鼻腔内疾患を合併した患者に対する使用経験は少

なく、またこれらの患者における本剤投与の影響に関しても検討されていないため、安全性が確立していない旨を添付文書に記載すると回答した。

審査センターでは、この回答を了承した。

平成14年12月26日付で提出されたイミグラン注3、イミグラン錠50及びコハク酸スマトリプタンに関する安全性定期報告において、英国グラクソ・スミスクライン社がスマトリプタン製剤の副作用「てんかん様発作」の危険因子に関する検討を行い、従来、本事象の危険因子と考えられていた「てんかんの既往歴あるいは痙攣発作発現の閾値を下げる器質的脳疾患」以外の危険因子を有する患者でも本事象の発現を認めたことから、同社ではCCSI（company core safety information）の変更を行う予定であるとの報告があった。これを受けて審査センターは、検討内容の説明と検討結果を踏まえた添付文書の記載の見直しを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。「てんかん様発作」については本剤の国内臨床試験では認められていないが、2002年1月31日までに全世界で182件（錠剤47件、注射剤112件、点鼻液6件、剤型不明17件）の報告がある。これらの症例の背景を調査したところ、スマトリプタン製剤投与前にてんかん発作あるいはてんかん様発作の既往歴が認められた症例以外に、脳炎等の脳疾患を有する患者、痙攣等が発現することが知られている抗うつ薬、向精神薬を使用している患者等の様々な危険因子のある症例においててんかん様発作の報告が認められた。以上より、本剤の添付文書、慎重投与欄の記載については、てんかんの既往歴あるいは器質的脳疾患以外にてんかん様発作発現の危険因子を有する患者も含めた記載に変更する。

審査センターでは、この回答を了承した。

## 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、本剤は新有効成分含有医薬品（コハク酸スマトリプタンは既承認）であるので、再審査期間は6年が適当であると考えます。また、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断した。

平成 15 年 3 月 7 日  
医薬局審査管理課

審査報告書（2）

[販売名]： イミグラン点鼻液 20  
[一般名]： スマトリプタン  
[申請者名]： グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]： 平成 13 年 5 月 30 日（輸入承認申請）

[審査結果]

平成 15 年 2 月 12 日衛研発第 2211 号にて審査結果を報告した医薬品イミグラン点鼻液 20 について審査報告書を以下のように訂正する。

記

7 ページ、ホ. 薬理作用に関する資料、上から 9 行目：

「今回の点鼻液の申請は、本薬及び不純物の点鼻投与による麻酔イヌの頸動脈血管床に対する作用のみが提出された。」を「今回の点鼻液の申請は、本薬の点鼻投与による麻酔イヌの頸動脈血管床に対する作用及び不純物の 5-HT<sub>1</sub> 受容体に対する作用のみが提出された。」に訂正する。

8 ページ、ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料、(1) 非臨床薬物動態試験成績、上から 6 行目：

「鼻腔内投与時の吸収率は少なくとも約 81%」を「鼻腔内投与時の吸収率は少なくとも約 89%」に訂正する。

19 ページ、設定用量について、上から 2 行目：

「海外の用量設定試験の S2BT35（参考資料ト-2）及び S2BT37（参考資料ト-3）」を「海外の用量設定試験の S2BT35（参考資料ト-2）及び S2BT39（参考資料ト-3）」に訂正する。