

再審査報告書

平成 23 年 1 月 19 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ゾーミッグ錠 2.5 mg ② ゾーミッグ RM 錠 2.5 mg
有 効 成 分 名	ゾルミトリプタン
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	片頭痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはゾルミトリプタンとして 1 回 2.5 mg を片頭痛の頭痛発現時に経口投与する。 なお、効果が不十分な場合には、追加投与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、2.5 mg 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 5 mg を経口投与することができる。 ただし、1 日の総投与量を 10 mg 以内とすること。
承 認 年 月 日	① 平成 13 年 6 月 20 日 ② 平成 14 年 3 月 15 日
再 審 査 期 間	① 8 年* ② ①の残余期間（平成 14 年 3 月 15 日～平成 21 年 6 月 19 日）
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された（平成 19 年 4 月 1 日）。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、ゾーミッグ錠 2.5 mg 及び口腔内速溶錠であるゾーミッグ RM 錠 2.5 mg（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下での副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について問題点及び疑問点の把握を目的に、目標症例数を 1,500 例とし、平成 13 年 9 月から平成 16 年 8 月までの 3 年間に中央登録方式にて実施され、国内 634 施設から 4,252 例の症例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

(1) 初回服用時の安全性

収集された 4,252 例のうち、再来「無」の症例 1,132 例、登録後 4 ヶ月間に本剤の服用がなかった症例 384 例及び本剤服用未確認症例 3 例の計 1,519 例の未服用・不来院症例があり、服用確認症例は 2,733 例であった。服用確認症例 2,733 例から、契約違反症例 4 例、登録違反症例 12 例及び以前に本剤を服用したことがある症例 7 例の計 23 例が除外され、2,710 例が安全性評価対象症例とされた。なお、安全性評価対象症例における服用剤形の内訳は、ゾーミッグ錠 2.5 mg（以下、「普通錠」という。）832 例、同 RM 錠 2.5 mg（以下、「RM 錠」という。）1,878 例であった。

使用成績調査では、本剤初回服用後 2 日以内に副作用を発現した症例が副作用発現症例とされ、

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は、5.5%（149/2,710 例、199 件）であった。承認時までの臨床試験では、本剤服用後 24 時間までに副作用を発現した症例が副作用発現症例とされ、使用成績調査と異なっていたが、各臨床試験における副作用発現率は、普通錠では国内の第Ⅱ相用量反応試験 26.5%（45/170 例、70 件）、海外の第Ⅲ相用量検証試験 42.0%（84/200 例）、RM 錠では海外のプラセボ対照二重盲検比較試験 23.4%（54/231 例）であり、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験と比べて高くはなかった。本調査における主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、胃腸障害 1.8%（48/2,710 例、内訳：悪心 36 件、嘔吐 9 件等）、全身障害および投与局所様態 1.7%（45/2,710 例、内訳：倦怠感 16 件、胸部不快感 9 件、無力感 7 件、異常感 5 件等）、並びに神経系障害 1.6%（44/2,710 例、内訳：傾眠 13 件、浮動性めまい 10 件、錯感覚及び感覚鈍麻各 6 件、頭部不快感 5 件等）であった。本調査に認められた重篤な副作用は尿失禁 1 件であった（「3. 副作用及び感染症」の項参照）。なお、安全性評価除外症例 23 例において、3 例 4 件（胸部不快感、動悸、息詰まり感及び悪心各 1 件）の副作用が認められた。これらの事象はいずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として、性別、年齢、入院・外来、妊娠の有無、本剤の使用理由、罹病期間の有無、罹病期間、職業、本剤処方前状況〔アレルギー歴の有無、既往歴の有無、既往歴（不整脈）の有無、合併症の有無、合併症（不整脈、腎障害、肝障害）の有無、既治療薬（本剤処方前 3 ヶ月間に服用していた片頭痛の予防薬及び急性期治療薬（頓用））の有無、急性期治療薬の有無〕、本剤の服用状況〔本剤服用前 24 時間以内の薬剤服用の有無、本剤服用直前の片頭痛程度、初回服用時の本剤服用種類（普通錠又は RM 錠）、本剤総服用錠数、追加服用の有無（本剤又は他剤）〕が検討された。その結果、性別、年齢、罹病期間、既往歴の有無、既治療薬（片頭痛治療薬）の有無、急性期治療薬の有無、本剤服用前 24 時間以内の薬剤服用の有無、本剤服用直前の片頭痛程度により副作用発現率に有意差が認められた。申請者は、これら有無別の副作用発現率に有意差が認められた要因を有する患者の安全性に加え、海外の第Ⅱ相用量反応試験において、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群の既往歴のある患者で重篤な発作性頻脈の発現が 1 例に認められたこと、及び本剤承認時までの日本人の臨床データが少数であったことから、不整脈の既往歴及び合併症を有する患者の安全性についても検討し、以下のように説明した。

性別の副作用発現率は、女性 6.4%（133/2,076 例）、男性 2.5%（16/634 例）であった。女性で男性より発現率が 0.2%以上高かった副作用は、傾眠、頭部不快感、浮動性めまい、動悸、悪心、胸部不快感、倦怠感及び無力症であった。さらに、副作用発現率に男女差が認められた要因について、一般的に副作用発現率に影響を及ぼすと思われる要因（合併症、併用薬、年齢）及び本調査で副作用発現率に差が認められた要因（罹病期間、既往歴、既治療薬（片頭痛治療薬）、本剤服用直前の片頭痛程度）による影響を検討したところ、罹病期間において、女性では罹病期間が長くなるにつれて副作用発現率が高くなる傾向がみられたのに対し、男性ではそのような傾向はみられなかった。したがって、男女間での罹病期間に関する傾向の違いと罹病期間が 20 年以上の男性が女性に比べ少なかったことが、副作用発現率の性差に関与している可能性が考えられた。また、後述するように、性ホルモンが副作用発現率の性差に関与した可能性も否定できない。

罹病期間別の副作用発現率は、無の患者 0%（0/7 例）、1 年未満の患者 5.0%（15/301 例）、1 年以上 5 年未満の患者 4.2%（19/457 例）、5 年以上 10 年未満の患者 5.6%（16/285 例）、10 年以上 15

年未満の患者 7.6% (23/303 例)、15 年以上 20 年未満の患者 12.2% (15/123 例)、20 年以上の患者 10.1% (35/346 例) であり、罹病期間が長くなるにつれて副作用発現率が高くなる傾向が認められた。これは、上述したように、女性で罹病期間が長くなるほど副作用発現率が高くなる傾向がみられることが要因であると考えられる。女性で罹病期間が長い症例において副作用発現率が高くなる具体的な要因は見出すことはできなかったが、片頭痛の発症に女性ホルモンが関与している可能性があり、さらに、女性では頭痛発作が社会人となる 20 歳代前半、又は結婚や出産等を契機に悪化したり、頻度が増加したと訴えることが多いとの報告（五十嵐・薬局 58 (7) :2171-2174, 2007）から、関与の程度は不明であるが、罹病期間が長くなる程、女性ホルモンや生活の変化の影響を受ける機会が増えることが、副作用発現に何らかの影響を与えた可能性が考えられる。

年齢別の副作用発現率は、15 歳未満の患者 0% (0/37 例)、15 歳以上 65 歳未満の患者 5.9% (144/2,449 例)、65 歳以上の患者 2.2% (5/224 例) であり、15 歳未満の患者及び 65 歳以上の患者に比べ 15 歳以上 65 歳未満の患者で高かった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者 9.3% (39/420 例)、「無」の患者 4.8% (106/2,200 例) であり、「有」の患者で高かった。なお、主な既往歴は、高血圧及び高血圧症 46 例、子宮筋腫 24 例、喘息及び気管支喘息 19 例、胃潰瘍 18 例、高脂血症 14 例、虫垂炎 12 例、うつ病 11 例、不眠症 8 例であった。

既治療薬（片頭痛治療薬）の有無別の副作用発現率は、既治療薬「有」の患者 7.7% (91/1,184 例)、「無」の患者 3.5% (45/1,291 例) であり、「有」の患者で高かった。なお、主な片頭痛の既治療薬（医薬品名データファイルコード品名）は、解熱鎮痛消炎剤、アニリン系製剤、サリチル酸系製剤、フェニル酢酸系製剤及びその他の解熱鎮痛消炎剤の計 1,048 例（重複あり）、血管収縮剤 251 例、その他の循環器官用薬 150 例であった。

急性期治療薬の有無別の副作用発現率は、急性期治療薬「有」の患者 7.4% (81/1,101 例)、「無」の患者 4.2% (68/1,609 例) であり、「有」の患者で高かった。なお、主な急性期治療薬（医薬品名データファイルコード品名）は、その他の解熱鎮痛消炎剤 495 例、血管収縮剤 239 例、サリチル酸系製剤 230 例、解熱鎮痛消炎剤 159 例、フェニル酢酸系製剤 94 例、アニリン系製剤 51 例、その他の精神神経系製剤 13 例であった。

本剤服用前 24 時間以内の薬剤服用の有無別の副作用発現率は、薬剤服用「有」の患者 7.0% (53/755 例)、「無」の患者 4.9% (91/1,840 例) であり、「有」の患者で高かった。なお、本剤服用前 24 時間以内に服用された主な薬剤（医薬品名データファイルコード品名）は、その他の解熱鎮痛消炎剤 204 例、その他の循環器官用剤 177 例、血管収縮剤 132 例、サリチル酸系製剤 79 例、解熱鎮痛消炎剤 62 例、フェニル酢酸系製剤 42 例、アニリン系製剤 30 例、その他の精神神経系用剤 27 例、その他の抗てんかん剤 12 例、その他の鎮けい剤 11 例であった。

本剤服用直前の片頭痛程度別の副作用発現率は、「重度」の患者 7.7% (48/627 例)、「中等度」の患者 4.6% (80/1,722 例)、「軽度」の患者 5.7% (17/297 例) であり、「重度」の患者で高かった。

以上、有無別の副作用発現率に有意差が認められた要因については、各要因の有無別の副作用発現率に有意差が認められたものの、著しく副作用発現率の高い要因はなく、各要因を有する場合に特有な副作用の発現は認められなかった。報告された副作用の内容も勘案し、使用上の注意の改訂等の新たな対応の必要はないと考える。

不整脈の既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者 10.0% (3/30 例)、既往歴「無」

の患者 5.4% (142/2,612 例) であった。不整脈の既往歴「有」の患者で発現した副作用は、息詰まり感、悪心及び動悸各 1 件であり、いずれも軽微であった。また、不整脈の合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者 5.9% (1/17 例)、合併症「無」の患者 5.5% (145/2,653 例) であった。不整脈の合併症「有」の患者で発現した副作用は、動悸 1 件であった。不整脈の既往歴又は合併症を有する患者で発現した副作用の程度、件数等から新たな対応の必要はないと考える。

(2) 片頭痛薬追加服用時の安全性

効果不十分な場合及び 24 時間以内に再発した場合の片頭痛治療薬の追加服用について、本剤承認時までの日本人の臨床データが少数であったことから、使用成績調査の中から本剤又は他剤 (随伴症状に対する治療薬等も含め、本剤以外の片頭痛治療薬) の追加服用があった患者が抽出され、追加服用の有無の副作用発現率が検討された。

安全性評価対象症例 2,710 例のうち、本剤初回服用後に本剤又は他剤の追加服用があった患者は 384 例であった。追加服用の有無別の副作用発現率は、追加服用「有」の患者 7.0% (27/384 例)、追加服用「無」の患者 5.3% (122/2,318 例) であった。本剤初回服用後に追加服用があった 384 例のうち、本剤の追加は 358 例、他剤の追加は 26 例であり、それぞれの副作用発現率は、6.7% (24/358 例)、11.5% (3/26 例) であった。なお、本剤の追加服用「有」の患者 358 例のうち、初回服用から追加服用までの間隔が 2 時間未満の患者は 44 例であり、服用間隔 2 時間未満の患者での副作用発現率は 4.5% (2/44 例) であった。

本剤追加服用時の副作用発現率 (6.7%) と本剤初回服用時の副作用発現率 (5.5%) は同程度であり、本剤追加服用時に発現した個々の副作用については、本剤初回服用時に認められた副作用と著しく発現率が異なるものではなく、いずれも非重篤であった。

他剤追加服用時に発現した副作用は、傾眠、悪心及び重感各 1 件であり、うち 2 件 (傾眠及び悪心) は片頭痛の随伴症状と考えられる事象であった。発現した副作用はいずれも、2 時間以内に回復又は軽快し、非重篤であった。なお、追加服用された主な他剤 (医薬品データファイルコード品名) は、アニリン系製剤、サリチル酸系製剤、ピラゾロン系製剤、インドメタシン製剤、フェニル酢酸系製剤及びその他の解熱鎮痛消炎剤の計 24 例 (重複あり) であった。

以上より、本剤又は他剤を追加服用した時の安全性について新たな対応の必要はないと考える。と申請者は説明した。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

(1) 初回服用時の有効性

安全性評価対象症例 2,710 例のうち、適応外使用症例 8 例及び有効性未評価症例 1 例の計 9 例が除外され、2,701 例が有効性評価対象症例とされた。なお、適応外使用症例は、いずれも群発頭痛症例であった。

有効性は、承認時までの臨床試験 (普通錠の国内外の第Ⅱ及び第Ⅲ相試験並びに RM 錠のプラセボ対照二重盲検比較試験) と同様に、本剤服用前から服用 2 時間後の片頭痛改善 (片頭痛程度

が「重度」又は「中等度」から「軽度」又は「消失」に改善すること）が評価された。本剤服用前後の片頭痛程度が記載されている症例 2,570 例のうち、本剤服用前の片頭痛程度が「重度」又は「中等度」の症例 2,287 例において本剤服用 2 時間後に片頭痛が改善した症例の割合（以下、「頭痛改善率」という。）は 82.6%（1,888/2,287 例）であった。承認時までの試験における頭痛改善率は、普通錠では、国内の第Ⅱ相用量反応試験 55.6%（30/54 例）、海外の第Ⅱ相用量反応試験 65.0%（169/260 例）、海外の第Ⅲ相用量検証試験 61.8%（110/178 例）であり、RM 錠では、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験 62.7%（138/220 例）であった。したがって、本調査における頭痛改善率は承認時までの試験での頭痛改善率よりも低くはなかった。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因として、安全性と同様に検討された結果、本剤服用直前の片頭痛程度、年齢、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、既治療薬（片頭痛治療薬）の有無、急性期治療薬の有無、本剤服用前 24 時間以内の薬剤服用の有無により、頭痛改善率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

本剤服用直前の片頭痛程度別の頭痛改善率は、下表のとおりであり、「中等度」に比して「重度」の患者で低かった。

本剤服用直前の片頭痛程度別の本剤服用 2 時間後の片頭痛程度の推移（患者比%）

本剤服用直前の片頭痛程度	有効性評価対象症例数	本剤服用 2 時間後の片頭痛程度				頭痛改善率 (消失+軽度)
		消失	軽度	中等度	重度	
重度	615	182 (29.6)	256 (41.6)	108 (17.6)	69 (11.2)	438 (71.2)
中等度	1,672	812 (48.6)	638 (38.2)	215 (12.9)	7 (0.4)	1450 (86.7)
軽度	283	212 (74.9)	62 (21.9)	7 (2.5)	2 (0.7)	

「重度」の患者で頭痛改善率（消失+軽度）が低かった要因の 1 つとして、「中等度」の患者に比べ「消失」に至った患者の割合が低かったことが考えられる。本剤服用直前の片頭痛程度別の頭痛改善率に有意差が認められたものの、「重度」の患者での頭痛改善率は承認時までの国内外の試験成績と比較して低くないこと、「重度」の患者で「消失、軽度又は中等度」に至った患者の割合と「中等度」の患者で「消失又は軽度」に至った患者の割合が同様であることから、有効性について、特に問題はないと考える。

年齢別の頭痛改善率は、15 歳未満の患者 81.3%（26/32 例）、15 歳以上 65 歳未満の患者 81.7%（1,691/2,070 例）、65 歳以上の患者 92.4%（171/185 例）であり、年齢が上がるにつれて頭痛改善率が高くなる傾向がみられた（ χ^2 検定及び Cochran-Armitage 検定いずれも $p=0.001$ ）。年齢別の本剤服用直前の片頭痛程度「中等度」の患者の割合は、15 歳未満の患者 65.6%（21/32 例）、15 歳以上 65 歳未満の患者 72.8%（1,506/2,070 例）、65 歳以上の患者 78.4%（145/185 例）であり、年齢依存的に増加していることから、本剤服用直前の片頭痛程度が年齢による片頭痛改善率の差に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

その他の要因（アレルギー歴の有無、既往歴の有無、既治療薬（片頭痛治療薬）の有無、急性期治療薬の有無、本剤服用前 24 時間以内の薬剤服用の有無）については、いずれの要因においても、「有」の患者で頭痛改善率は、「無」の患者に比べて低かったが、承認時までの試験と比べて低くはなかった。これらの要因において、本剤服用直前の片頭痛程度が「中等度」の患者の割合

は、「有」の患者で 66.5%～69.9%、「無」の患者で 73.5%～76.1%と「有」の患者で低く、このことが要因「有」の患者で頭痛改善率が低くなった理由の 1 つとして考えられた。以上より、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、特に対応の必要な事項は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 本剤追加服用時の頭痛改善率

効果不十分又は再発のため本剤初回服用 24 時間以内に本剤を追加投与した患者における本剤最終追加服用 2 時間後の頭痛改善率は、67.2% (174/259 例) であった。承認時までの試験（海外第Ⅱ相用量反応試験）の本剤追加服用時の頭痛改善率は 49% (19/39 例) であることから、本調査における本剤追加服用時の頭痛改善率に問題はないと考えると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、使用成績調査として収集された症例より抽出され、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、第Ⅲ相臨床試験を含め海外で実施された普通錠の臨床試験において、長期間の片頭痛の複数回発作に対し、本剤を複数回服用したときの安全性及び有効性が検討されているため、長期投与に関する特別調査は実施されていない。

小児（15 歳未満）：

安全性評価対象症例として 37 例（処方時最低年齢 9 歳）が収集され、副作用発現症例はなかった。なお、本剤の 1 回あたりの用量はいずれの症例においても 2.5mg であった。有効性評価対象症例として 32 例が収集された。小児の頭痛改善率は 81.3% (26/32 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 81.7% (1,691/2,070 例) と同程度であった。

高齢者（65 歳以上）：

安全性評価対象症例として 224 例が収集された（処方時最高年齢 93 歳）。高齢者の副作用発現率は 2.2% (5/224 例) であり、非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の 5.9% (144/2,449 例) と比較して有意差は認められなかった。発現した副作用は、顔面腫脹、頭部不快感、倦怠感、悪心及び動悸各 1 件であり、いずれも軽微であった。有効性評価対象症例として、185 例が収集された。高齢者の頭痛改善率は 92.4% (171/185 例) であり、非高齢者の 81.7% (1,691/2,070 例) に比べて低くはなかった。

妊産婦：

妊産婦は 2 例収集された。うち 1 例は、副作用発現はなく、新生児に異常はなかった。他の 1 例も副作用は報告されていないが、患者不来院のため、分娩・新生児に関する情報は収集されなかった。なお、妊産婦へ投与された 2 例のうち、1 例に片頭痛の改善がみられた。

腎機能障害を有する患者：

安全性評価対象症例として 5 例が収集され、副作用発現症例はなかった。有効性評価対象症例として 4 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の頭痛改善率は 100% (4/4 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 82.5% (1,884/2,283 例) と比較し有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：

安全性評価対象症例として 17 例が収集され、副作用発現症例はなかった。有効性評価対象症例として 15 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の頭痛改善率は 86.7% (13/15 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 82.5% (1,875/2,272 例) と比較し有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）において、本剤の安全性及び有効性に関し新たな問題点はみられず、使用上の注意の改訂等の新たな対応は必要ないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、72 例 123 件（副作用・感染症自発報告 62 例 111 件、使用成績調査 10 例 12 件、いずれも海外症例を除く）であり、このうち、重篤な副作用は 37 例 72 件（副作用・感染症自発報告 36 例 71 件、使用成績調査 1 例 1 件）であった。

既知・重篤な副作用は 22 例 43 件であり、これらの転帰は、回復又は軽快 41 件及び不明 2 件であった。発現した既知・重篤な副作用の内訳は、頭痛 5 件、プリンツメタル狭心症、動悸、嘔吐各 3 件、アナフィラキシー反応、悪心、感覚鈍麻、筋肉痛、筋力低下、血圧上昇、無力症、薬物相互作用各 2 件、浮動性めまい、回転性めまい、アナフィラキシーショック、ショック、意識レベルの低下、異常感、急性心筋梗塞、倦怠感、口の感覚鈍麻、口内乾燥、心筋梗塞、頻脈及び蕁麻疹各 1 件であった。これら副作用のうち、「嘔吐」に関しては、国内での報告が集積されたため、平成 18 年 9 月に「その他の副作用」の項に「嘔吐」（頻度不明）を追記しており、それ以外の副作用については、いずれの事象も特に発現傾向の変化はみられておらず、現行の使用上の注意の記載範囲内であることから使用上の注意の改訂等の安全確保措置は必要ないと考えるが、今後とも情報収集に努めると申請者は説明した。

未知・重篤な副作用は 22 例 29 件であり、これらの副作用の転帰は、回復又は軽快 21 件、未回復 2 件、回復したが後遺症あり 2 件、不明 4 件であった。未知・重篤な副作用の内訳は、意識変容状態、振戦各 2 件、自殺企図、脳出血、痙攣、出血性脳梗塞、会話障害、多汗症、蒼白、意識消失、記憶障害、一過性脳虚血発作、脳底動脈閉塞、嚥下障害、悪寒、起立障害、低血圧、ショック、肺高血圧症、肺血栓症、肝炎、腎障害、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、尿失禁、生殖器出血、血圧低下及び全身性浮腫各 1 件であった。なお、ショックについては、報告医からはアナフィラキシーの可能性が指摘されているが、蕁麻疹等の典型的な症状はなく、アナフィラキシーショックとは異なる症状（低血圧、脱水）であったため、未知の副作用として報告された。未知・重篤な副作用を発現した症例はいずれも他の要因（原疾患、合併症、併用薬剤等の影響）が考えられる症例、既知の副作用に随伴する事象であった可能性が考えられる症例、詳細情報が不明で評価困難な症例であり、本剤との関連が強く疑われる症例の集積はないことから、現時点では使用上の注意の改訂を行う必要はないと考えるが、今後とも情報の収集に努めると申請者は説明した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 142 例 169 件（重篤 29 件、非重篤 140 件）であり、これらの転帰は、回復又は軽快 129 件、回復したが後遺症あり 2 件、未回復 5 件、不明 33 件であった。なお、収集された未知の副作用のうち厚生労働省又は機構に報告された副作用は 49 例 65

件であった。収集された未知の副作用 169 件のうち、重篤性にかかわらず 3 件以上収集されたものは、筋骨格硬直・関節硬直 21 件（重篤：0 件、非重篤：21 件、以下同順）、呼吸困難・息詰まり感・呼吸窮迫 13 件（0 件、13 件）、冷汗・多汗症 10 件（1 件、9 件）、意識消失・意識変容状態・意識レベルの低下・失神 9 件（3 件、6 件）、悪寒・冷感・末梢冷感 8 件（1 件、7 件）、浮腫・腫脹関連 7 件（1 件、6 件）、脳血管関連 5 件（4 件、1 件）、振戦 4 件（2 件、2 件）、過換気 4 件（0 件、4 件）、血圧低下・低血圧 3 件（2 件、1 件）、嗅覚錯誤（0 件、3 件）、記憶障害 3 件（1 件、2 件）であった。これらの副作用を発現した症例は、いずれも原疾患・合併症の影響が考えられる症例、患者側の要因（睡眠不足、飲酒等による体調不良）が考えられる症例、併用薬の影響が考えられる症例、情報不足で評価困難な症例等であり、使用上の注意を改訂するための根拠となるような症例ではないことから、現時点で使用上の注意の改訂を行う必要はないと考えるが、今後とも情報の収集に努めると申請者は説明した。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

相互作用について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査において本剤の薬物相互作用に係る情報は得られなかった。

使用成績調査から得られた症例について、本剤添付文書の使用上の注意に「併用禁忌」及び「併用注意」として記載されている薬剤との相互作用を検討した。安全性評価対象症例 2,710 例のうち当該薬剤の併用「有」の患者は 69 例であり、3 例 5 件に副作用が認められた。副作用を発現した 3 例の詳細は、エルゴタミン酒石酸塩及び無水カフェインとの併用時に咽頭刺激感が発現した 1 例、フルボキサミンマレイン酸塩との併用時に感覚鈍麻及び重感が発現した 1 例、パロキセチン塩酸塩水和物との併用時に倦怠感及び胸部不快感が発現した 1 例であった。報告された副作用は薬物相互作用として報告された事象ではなく、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。副作用の報告例数が著しく多い併用薬剤及び事象はないことから、使用上の注意の改訂等の対応は必要ないと考える。

また、再審査期間中の副作用・感染症自発報告において、薬物相互作用として 3 例が報告された。報告された 3 例の詳細は、イブプロフェン投与 30 分後に本剤が投与され、その 10 分後に、非重篤な嘔吐、嘔気、下痢、気分不快感が発現し約半日間症状が継続した症例 1 例、本剤とパロキセチン塩酸塩水和物を併用し、約 3 週間後に手指振戦を発現し、本剤及びパロキセチン塩酸塩水和物の中止により回復した症例 1 例、本剤とフルボキサミンマレイン酸塩を併用し、約 30～60 分後に意識を消失し緊急搬送されたが、搬送時には意識を回復していた症例 1 例であった。報告された事象は、報告数が少なく相互作用であるか評価困難なもの、或いは、既に使用上の注意に「併用注意」として記載し注意喚起しているものであるため、現時点で使用上の注意の改訂等の安全確保措置は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、相互作用に関する措置報告が機構に 1 報報告されている（「5. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

5. 重大な措置、海外からの情報

普通錠は、急性期の片頭痛治療薬として平成 9 年 3 月に英国で販売承認を受けて以降、平成 21 年 3 月 6 日までに欧州・北米の各国をはじめ世界 85 カ国・地域で承認（許可）されている。また、RM 錠は、平成 11 年 6 月にスウェーデンで販売承認を受けて以降、平成 21 年 3 月 6 日までに 38 カ国・地域で承認（許可）されている。本剤の再審査期間中に国内において緊急安全性情報の配布、警告、効能・効果の削除、回収、出荷停止等、安全性及び有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。

再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告は 1 報であった。これは、トリプタン製剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤もしくは選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤の併用が、生命を脅かすセロトニン症候群を引き起こす可能性があることについての報告であった。本報告を受け、本邦では平成 19 年 9 月に「相互作用」「併用注意」の「選択的セロトニン再取り込み阻害剤」の項にセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤及びセロトニン症候群についての記載が追記された。

6. 研究報告

本剤の再審査期間中に機構へ報告が行われた安全性に関する研究報告は 1 報であった。当該報告について、申請者は以下のように説明した。米国で実施された青年期（12～17 歳）におけるゾルミトリプタンの安全性及び有効性を検討した臨床試験（Trial311CUS/0005）で、有効性については、青年期の片頭痛の頭痛改善率に対しゾルミトリプタンとプラセボに有意差が認められなかった。安全性については、有害事象の種類及び発生頻度等が成人と同様であることが示された。

この試験の結果を受けて、米国の添付文書の使用上の注意の「小児等への投与」の項に当該試験成績が追記されるとともに、企業中核データシート（CCDS）の使用上の注意の「小児への投与」、「サブグループへの投与」の項の小児等への投与に関する記載が改訂されたが、本邦においては、小児の適応症はなく、既に添付文書の使用上の注意の「小児等への投与」の項で注意喚起は行っており、今回の米国における小児の臨床試験成績を国内添付文書に反映する重要性はないと判断し、本件に関する添付文書の改訂は行わないこととしたが、さらに情報の収集に努め、引き続き検討を行うと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上