再審査報告書

平成 23 年 8 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	レルパックス錠 20mg
有効成分名	臭化水素酸エレクトリプタン
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	片頭痛
承認の 用法・用量	通常、成人にはエレクトリプタンとして 1 日 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。
承認年月日	平成 14 年 4 月 11 日
再審査期間*	8 年
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。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、レルパックス錠 20mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下での副作用の発生状況及び有効性の把握、並びに安全性に影響を与えられとされる要因等の把握を目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 15 年 8 月 1 日から平成 17 年 3 月 31 日まで、中央登録方式にて実施され、国内 64 施設から 1,536 例の症例が収集された。

また、本剤は長期間にわたる用時投与が想定されることから、特定使用成績調査が、本剤を長期間使用した場合の、使用実態下での副作用の発生状況及び有効性の把握、並びに安全性に影響を与えられとされる要因等の把握を目的に、24 週にわたり本剤を複数回投与された症例を対象に、目標症例数を 100 例とし、平成 15 年 9 月 1 日から平成 17 年 9 月 30 日まで、中央登録方式にて実施され、国内 12 施設から 235 例の症例が収集された。

なお、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

本調査では、初回処方日から 12 週未満の最初の情報入手日までが観察期間とされ、観察期間が 12 週を超えた症例も安全性の解析対象として評価された。また、後述する特定使用成績調査において初回処方日から最初の情報入手日までに収集された情報も本調査の情報に使用された。収集された 1,536 例のうち、初回処方日以降来院がなかった症例 369 例、服用がなかった症例 50 例、安全性評価判定条件を満たさなかった（初回処方日と次の患者情報入手日の間隔が 6 ヶ月以上）症例 37 例及び対象条件外（登録以前に再来有り）の症例 8 例の計 464 例が除外され、1,072 例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 7.1%（76/1,072 例、99 件）であり、承認時までのプラセボを対照とした国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験における本剤 20mg 及び 40mg 投与例の副作用発現率 28.4%（672/2,365 例）を上回るものではなかった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、神経系障害 3.5%（38/1,072 例、内訳：傾眠 23 件、浮動性めまい 8 件、感覚鈍磨 3 件等）、全身障害及び投与局所様態 2.1%（22/1,072 例、内訳：倦怠感 11 件、異常感 3 件、胸部不快感及び不快感各 2 件等）、胃腸障害 1.6%（17/1,072 例、内訳：悪心 11 件、嘔吐 2 件等）であり、承認時までの国内及び外国第Ⅱ/Ⅲ相試験において多く認められた器官別大分類別の副作用と比較して大きな違いはなかった。なお、安全性解析除外症例 464 例のうち、副作用情報が入手できない初回処方日以降来院がなかった症例 369 例及び本剤の服用がなかった症例 50 例を除く 45 例のうち、3 例に 3 件の副作用が認められた。これらの副作用の内訳は、浮動性めまい、悪心、冷感の各 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、年齢、性別、片頭痛の罹病期間、過去 3 ヶ月の片頭痛発作回数、前兆の有無、頭痛の程度、投与前治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤、Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs（以下、「NSAIDs」という。）、ロメリジン製剤、その他）の有無、合併症の有無、緊張性頭痛合併の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、非薬物療法の有無、初回服用量が検討された。その結果、性別、過去 3 ヶ月の片頭痛発作回数、投与前治療薬（トリプタン系薬剤）の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。

また、安全性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を特定するために、多変量ロジスティック回帰モデルに基づく検討が行われた。検討対象は、患者背景因子の有無別で副作用発現率に有意差が認められた因子が基本とされた。さらに、合併症（MedDRA/J による分類）或いは併用薬剤（医薬品名データファイルコードによる分類）が安全性に及ぼす影響についてスクリーニングした結果、併用薬剤のうち、解熱鎮痛消炎剤、その他の消化器官用剤、血管収縮剤が副作用発現に有意な影響を及ぼす因子として検出されたため、これらも検討対象に追加された。検討対象として選択された患者背景因子を考慮したロジスティック回帰分析の結果、副作用発現率に対する有意な影響が認められた因子はその他の消化器官用剤併用の有無のみであった（その他の消化器官用剤併用「無」の患者に対する「有」の患者のオッズ比 3.323（95%信頼区間：1.256～6.725））。

申請者は副作用発現率に有意な影響が認められた上記の患者背景因子（性別、過去 3 ヶ月の片頭痛発作回数）、投与前治療薬（トリプタン系薬剤）の有無、併用薬剤（その他の消化器官用剤）の有無について、以下のように説明した。

併用薬剤有無別の副作用発現率に有意差は認められなかったが、併用薬剤の種類別に検討した結果、その他の消化器官用剤併用「有」の症例における副作用発現率は 18.6%（11/59 例）であり、併用「無」の症例の 6.4%（65/1,013 例）と比較して有意に高かった。なお、併用「有」の症例に認められた主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、全身障害及び投与局所様態 6.8%（4/59 例）、神経系障害 5.1%（3/59 例）、心臓障害 5.1%（3/59 例）であった。併用「有」の症例における副作用発現率は高かったが、認められた副作用 15 件はいずれも非重篤であり、転帰は回復であったこと、15 件中 12 件の副作用は併用薬剤の副作用として知られているもの、或いは合併症の随伴症状と考えられるものであることから、その他の消化器官用剤を使用している患者に本剤を併用することに関して、安全性上特記すべき事項はないと考えられた。

性別の副作用発現率は、女性では8.0% (68/845例)であり、男性の3.5% (8/227例)と比較して有意に高い結果であった。女性に認められた副作用90件のうち主なものは、傾眠22件、悪心及び倦怠感各10件であったが、これらの副作用は男性においても認められていた。女性では片頭痛発作が月経に伴って起こることが多く (MacGregor, A. *Funct Neurol* 15(Suppl.3): 143, 2000、五十嵐久佳: 診療と治療 53(6): 877, 2002)、また、月経前後には女性ホルモンの変動に伴って、眠気、倦怠感、嘔気、めまい等の様々な症状が認められることが知られていることから、これら女性特有の症状が男女別の副作用発現率に影響を及ぼした可能性が高いと考えられたが、月経前後に認められる症状と本剤による副作用との判別は困難であり、要因を特定するには至らなかった。しかしながら、認められた副作用のうち重篤な副作用は男女ともに認められず、転帰はいずれも回復であること、副作用の種類に男女別の差は認められないことから、女性患者に本剤を使用することに関して、安全性上特記すべき事項はないと考えられた。

過去3ヵ月の片頭痛発作回数別の副作用発現率は、0回で0% (0/11例)、1~2回で3.8% (9/236例)、3~7回で6.3% (25/400例)、8~13回で9.5% (18/190例)、14回以上で9.8% (18/184例)と、14回以上の症例で最も高く、片頭痛発作回数が多いほど副作用発現率が高い傾向が認められた。片頭痛発作回数が14回以上の症例に多く認められた器官別大分類別の副作用とその発現率は、全身障害及び投与局所様態3.8% (7/184例、内訳: 倦怠感3件等)、神経系障害2.7% (5/184例、内訳: 浮動性めまい2件等)、8~13回の症例では神経系障害5.3% (10/190例、内訳: 傾眠7件、浮動性めまい2件等)、全身障害及び投与局所様態2.1% (4/190例、内訳: 胸部不快感2件等)、3~7回の症例では神経系障害3.3% (13/400例、内訳: 傾眠8件、浮動性めまい4件等)、胃腸障害1.8% (7/400例、内訳: 悪心6件等)、1~2回の症例では神経系障害2.1% (5/236例、傾眠3件等)、全身障害及び投与局所様態1.7% (4/236例、内訳: 倦怠感3件等)であった。片頭痛患者の50~80%において、片頭痛の病態が進行する過程で神経細胞の興奮性が増幅されることによりアロディニア (異痛症) と呼ばれる痛覚過敏状態となる。その発現頻度は片頭痛の発作回数と相関しており、またアロディニア発現例ではトリプタン系薬剤による頭痛の改善率が低いことが報告されている (Burstein, R. et al. *Ann Neurol* 55: 19, 2004)。このため、アロディニアに伴うと考えられる眼の異常感、筋骨格不快感、異常感、熱感等の症状が認められた可能性或いは本剤により改善が認められなかった片頭痛 (アロディニア発現例) に伴うと考えられる浮動性めまい、悪心、嘔吐等の症状が残存していた可能性が考えられた。本調査においても、過去3ヵ月の片頭痛発作回数が多い症例ではアロディニアを発現する症例の割合が高い可能性が想定されたが、合併症としてアロディニアと明記された症例は少なく、また本剤による副作用とこれらの随伴症状との判別は困難であった。以上、過去3ヵ月の片頭痛発作回数別の副作用発現率に有意差が認められた原因は特定できなかったが、重篤な副作用は認められていないこと、転帰はいずれも回復であることから、過去3ヵ月の頭痛発作回数の多い患者に本剤を使用することに関して、安全性上特記すべき事項はないと考えられた。

投与前治療薬 (トリプタン系薬剤) の有無別の副作用発現率は、本剤初回処方日の3ヵ月前から初回処方日までの前治療薬 (トリプタン系薬剤) 「有」の症例では12.9% (22/170例)であり、前治療薬 (トリプタン系薬剤) 「無」の症例の6.1% (50/824例)と比較して有意に高い結果であった。前治療薬 (トリプタン系薬剤) 「有」の症例に認められた副作用27件のうち主なものは、傾眠及び浮動性めまい各5件であったが、これらの副作用は前治療薬 (トリプタン系薬剤) 「無」

の症例においても認められていた。前治療薬（トリプタン系薬剤）「有」の症例における副作用発現率は高かったが、トリプタン系薬剤は血中薬物濃度半減期が1.46～3.2時間と非常に短いことから、本剤投与後に発現した副作用と前治療薬との関連性は低いと考えられた。以上のことから、前治療薬にトリプタン系薬剤を使用した患者に本剤を使用することに関して、安全性上新たに特記すべき事項はないと考えられた。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、本調査では本剤投与前治療薬又は併用薬剤として、トリプタン系薬剤又はエルゴタミン製剤を投与されている症例が認められているものの、すでに使用上の注意にて併用禁忌とされ、切り替えの際には24時間以上投与間隔をあける旨、注意喚起されており、また、安全性上特記すべき事項は認められておらず、現時点で新たな対応の必要性はないと判断し、申請者の説明を了承した。

2-1-1. 重点調査項目

(1) 心血管系副作用発現の有無

本剤については、国内第Ⅱ相試験において、本剤40mg及び80mg群の各1例に胸部圧迫感、胸痛が認められており、外国臨床試験においても狭心症が2例報告されているため、心血管系副作用の発現の有無が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例1,072例のうち、心血管系副作用として、動悸6件、胸部不快感2件、胸痛、熱感及び末梢性浮腫各1件が認められた。いずれも非重篤で、転帰は回復であった。

申請者は、本剤の投与による心血管系副作用の発現状況について安全性上特記すべき事項はないと考えられたと説明した。

(2) てんかん様発作の副作用発現の有無

類薬（スマトリプタンコハク酸塩）で、「てんかんあるいは痙攣を起こしやすい器質的脳疾患を有する患者以外にも、てんかん様発作の既往歴のある患者、痙攣の閾値を低下させる薬剤を使用した患者などにおいて、てんかん様発作が発現した」と報告されているため、てんかん様発作の副作用発現の有無が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例1,072例において、てんかん様発作の副作用は認められなかった。

機構は、本調査の結果からは特段の問題は認められていないと考えるが、本剤投与後の心血管系副作用及びてんかん様発作の発現については、「4. 副作用及び感染症」の項にて検討する。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例1,072例のうち、有効性評価判定不能症例41例、用法・用量外使用症例6例（服用量不明5例、10mg/日1例）及び適応外使用症例（群発頭痛）1例の計48例が除外され、1,024例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤服用直前と服用後の頭痛の程度を比較した頭痛の改善度が、担当医師により「頭痛消失（服用直前の頭痛の程度が軽度、中等度、重度であったものが、服用後に頭痛なしとなった場合）、改善した（服用直前の頭痛の程度が中等度、重度であったものが、服用後に軽度にな

った場合)、改善せず、判定不能」の3段階4区分で判定された。なお、服用直前の頭痛の程度が不明の場合は、担当医師により頭痛の改善度が総合的に判定された。

有効率は「頭痛消失」及び「改善した」と評価された症例数を「判定不能」例を除いた症例数で除して算出された。

2-2-1. 初回服用時の有効率

有効性評価対象症例における初回服用時の有効率は87.6% (897/1,024例)であった。承認時までの国内臨床試験では、頭痛の程度が軽度の症例は対象患者に含まれておらず、服用時期に関して、頭痛の程度が中等度以上の症例で頭痛発作後6時間以内に服用する旨の規定がある等本調査との相違点があり、直接の比較は困難であるが、本調査における有効率は、承認時までの国内臨床試験の20mg群における有効率63.8% (51/80例)及び40mg群における有効率67.1% (51/76例)を下回るものではなかった。なお、本調査で投与開始時点における頭痛の程度が「軽度」及び「不明」とされた症例を除いて有効率を検討した結果、88.2% (766/868例)であった。

申請者は、時間の経過に伴い頭痛の程度が悪化する症例においては、頭痛の初期にトリプタン系薬剤を服用することが良好な頭痛消失につながる事が知られており (Dawn, A. et al. *Arch Neurol* 58: 1056, 2001、Cady, R.K. et al. *Clinical Therapeutics* 22(9): 1035, 2000、Brandes, J.L. et al. *Cephalalgia* 25(9): 735, 2005)、本調査では使用実態下において頭痛の程度に関わらず本剤の早期服用が可能であったことにより、良好な治療効果が得られたと考えると説明した。

2-2-2. 初回服用時の頭痛消失率

有効性評価対象症例における「頭痛消失」と評価された症例の割合を頭痛消失率としたとき、初回服用時の頭痛消失率は42.4% (434/1,024例)であった。国内臨床試験における治験薬服用2時間後における頭痛消失率は、20mg群で23.8% (19/80例)、40mg群で22.4% (17/76例)であり、時間を限定せずに判定された本調査の結果との直接的な比較は難しいものの、国内臨床試験の結果を下回るものではなかった。また、国内臨床試験の結果との比較についてさらに検討するため、効果発現時間が確認でき、服用直前の頭痛の程度が「重度」及び「中等度」と医師に評価された症例756例を対象として頭痛消失率を集計した。その結果、本剤服用1時間以内の頭痛消失率は28.3% (214/756例)であり、また2時間以内では44.6% (337/756例)であった。国内臨床試験における本剤服用1時間後の頭痛消失率は20mg群で3.8% (3/79例)、40mg群で5.5% (4/73例)であり、前述の2時間後の頭痛消失率と同様に、本調査の結果は国内臨床試験の結果を下回るものではなかった。

申請者は、時間の経過に伴い頭痛の程度が悪化する症例においては、頭痛の初期にトリプタン系薬剤を服用することが良好な頭痛消失につながる事が知られており、有効率同様に本剤を早期服用した症例が含まれていたことにより、良好な治療効果が得られたと考えると説明した。

2-2-3. 2回目40mg服用症例

本剤は、通常1回20mgを片頭痛発現時に経口投与するが、20mgの投与で効果が不十分な場合には、初回投与2時間後以降に20mgを追加投与することができ、また次回の片頭痛発現時からは1回40mgの経口投与が可能である。このような症例は本剤の効果が現れにくい症例であるこ

とから、初回の片頭痛発現時に服用した本剤の用量を問わず、2回目の片頭痛発作時に40mgを服用した症例を集計し検討が行われた。有効性解析対象症例のうち、2回目に40mgを服用した症例は22例であった。これらの症例における2回目に40mgを服用したときの有効率は81.8%（18/22例）であり、有効性解析対象症例全体の初回服用時の有効率87.6%（897/1,024例）と大きく異ならなかった。

検討した症例数が22例と少ないこと及び頭痛の程度が発作の度に変わることから、2回目に40mgを服用した症例の有効性について詳細に検討することは困難であるが、2回目40mg服用時に81.8%の有効率を示したこと及び1回目服用時に無効であった症例7例（20mg：4例、20mg服用後20mg追加：3例）のうち、2回目40mg服用により有効と評価された症例が3例であったことから、現時点で2回目40mg服用症例の有効性に特段の問題はないと考えたと申請者は説明した。

2-2-4. 有効性に及ぼす要因

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、年齢、性別、片頭痛の罹病期間、過去3ヵ月の片頭痛発作回数、前兆の有無、頭痛の程度、投与前治療薬（トリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤、NSAIDs、ロメリジン製剤、その他）の有無、合併症の有無、緊張性頭痛合併の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、非薬物療法の有無、初回服用量が検討された。その結果、緊張型頭痛の合併の有無、頭痛の程度、投与前治療薬（エルゴタミン製剤）の有無、初回服用量により、有効率に有意差が認められた。

また、有効性に対し相対的に大きな影響を与えると考えられる因子を特定するために、安全性の検討と同様に、ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した解析が行われた。検討対象は、患者背景因子別有効率で有意差が認められた因子が基本とされたが、初回服用量については頭痛の程度に応じて選択されていると考えられること、また効果が不十分な場合に追加投与を行う等効果に応じて本剤の用量が調節されていることから、検討する因子には含めなかった。交絡因子を調整した結果、有効率に有意差が認められた患者背景因子は緊張型頭痛合併の有無、頭痛の程度、血管収縮剤の併用の有無であった。

申請者は有効率に有意差が認められた上記の患者背景因子（緊張型頭痛合併の有無、頭痛の程度、投与前治療薬（エルゴタミン製剤）の有無、血管収縮剤の併用の有無、初回服用量）について、以下のように説明した。

緊張型頭痛合併の有無別の有効率は、合併「有」の症例では85.0%（322/379例）であり、合併「無」の症例の89.3%（542/607例）と比較して有意に低かった。日常診療では片頭痛と緊張型頭痛の合併例は多く（国際頭痛学会・頭痛分類委員会 国際頭痛分類第2版（ICHD-II）、日本頭痛学会誌31: 1, 2004）、また慢性化した症例も多い。これらの頭痛の識別は困難であることから、治療法が片頭痛と異なる緊張型頭痛の発現時に本剤を服用した症例が含まれていたことが有効率に影響を与えた可能性が考えられた。有効性判定の集団や服用に関する規定に違いがあるため比較は困難であるものの、緊張型頭痛合併「有」の症例における有効率は、承認時までの国内臨床試験における有効率（20mg群：63.8%、40mg群：67.1%）を下回るものでなかったことから、緊張型頭痛を合併している症例における本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

頭痛の程度別の有効率は、軽度85.4%（117/137例）、中等度90.3%（660/731例）、重度77.4%

(106/137 例) で、有効率に有意差が認められ、重度の症例における有効率が最も低かった。有効性判定の集団や服用に関する規定に違いがあるため比較は困難であるものの、いずれの頭痛の程度における有効率も承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものでなかったことから、頭痛の程度別の本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

投与前治療薬 (エルゴタミン製剤) の有無別の有効率は、前治療薬 (エルゴタミン製剤) 「有」の症例では 79.7% (47/59 例) であり、前治療薬 (エルゴタミン製剤) 「無」の症例の 88.3% (786/890 例) と比較して有意に低い結果であった。本剤投与前に片頭痛の治療のためエルゴタミン製剤を使用していた症例においては、エルゴタミン製剤の服用では効果不十分であったため本剤への切り替えが行われたと考えられ、これらの症例においては治療抵抗性の患者が含まれている可能性が考えられた。有効性判定の集団や服用に関する規定に違いがあるため比較は困難であるものの、投与前治療薬 (エルゴタミン製剤) 有りの症例における有効率は、承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものでなかったことから、本剤投与前にエルゴタミン製剤を使用していた症例における本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

血管収縮剤併用の有無別の有効率は、併用「有」の症例では 71.9% (23/32 例) であり、併用「無」の症例の 88.1% (874/992 例) と比較して有意に低かった。本調査において、血管収縮剤の併用症例には、全例に他のトリプタン系薬剤が使用されていたことから、初回投与で効果不十分であった症例が他のトリプタン系薬剤に切り替えられた可能性があると考えられた。これらの症例では、本剤による片頭痛改善効果が効果不十分なために、同時に併用するのではなく追加投与や 2 回目以降の発作時に他トリプタン系薬剤を使用している可能性がある。無効例は、各種トリプタン系薬剤を使用しても効果がなかった患者である可能性があり、その結果として血管収縮剤の併用例における有効率が低くなったものと考えられた。しかしながら、有効性判定の集団や服用に関する規定に違いがあるため比較は困難であるものの、血管収縮剤併用「有」の症例における有効率は、承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものでなかったことから、血管収縮剤を併用している症例における本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

初回服用量別の有効率は、20mg (1 錠) 88.7% (797/899 例)、20mg (1 錠) + 20mg (1 錠) (初回の片頭痛発作時に 20mg 1 錠を服用し、2 時間後に 20mg 1 錠を追加) 80.7% (92/114 例)、40mg (20mg × 2 錠 : 初回に 20mg 2 錠を服用) 72.7% (8/11 例) で、有効率に有意差が認められ、40mg (20mg × 2 錠) の症例における有効率が最も低い結果であった。本剤の用法・用量は、通常、本剤を 1 回 20mg、片頭痛の発現時に服用することとしているが、効果が不十分な場合には、前回の投与から 2 時間以上あけた上で追加投与をすることができるとしており、また、20mg の経口投与で効果が不十分であった場合には、次の片頭痛発現時から 40mg を経口投与できると定めている。したがって、初回用量が多い症例では、片頭痛の程度が高く本剤の 20mg 投与では十分な効果が得られない症例或いは頭痛が悪化した時点で服用したために十分な効果が得られなかった可能性が考えられた。本剤の効果に応じて本剤の用量調整がされること、及び有効性判定の集団や服用に関する規定に違いがあることから比較は困難であるが、いずれの初回服用量においても、初回服用量別の有効率は承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 :

67.1%)を下回るものでなかったことから、初回服用量別の本剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

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。

小児（15歳未満）：安全性評価対象症例として14例が収集され、そのうち1例に非重篤な筋骨格硬直が認められた。転帰は回復であった。有効性評価対象症例として13例が収集された。小児の有効率は76.9%（10/13例）であり、15歳以上の有効率87.7%（887/1,011例）に比べ有意に低いものではなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性評価対象症例として38例が収集されたが、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として、37例が収集された。高齢者の有効率は83.8%（31/37例）であり、65歳未満の87.7%（866/987例）に比べて有意に低いものではなく、承認時までの国内臨床試験における有効率（20mg群：63.8%、40mg群：67.1%）を下回るものではなかった。

妊産婦：妊産婦への投与例は1例であった。初回及び2回目服用時点での妊娠週は0週であり、初回服用日に非重篤な嘔気が認められ、当日中に回復した。その後、妊娠0週から8週頃までの間に更に本剤を1錠服用していた。分娩前後の母子の健康状態については、母体に前期破水、切迫早産、新生児に白血球増加、C-反応性蛋白増加が認められたが、いずれも因果関係は否定された。また、医師による有効性評価において、改善と判定された。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者への投与例は1例であり、副作用発現症例はなかった。また、医師による有効性評価において、改善と判定された。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者への投与例は2例であり、副作用発現症例はなかった。また、医師による有効性評価において、2例とも改善と判定された。

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）への投与例は少数であり、本剤の安全性、有効性を明確にするには至らなかったが、現時点で特記すべき事項はないと考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

3. 特定使用成績調査の概要（長期使用に関する調査）

3-1. 安全性

本剤は用時投与されることを考慮し、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」（新薬臨床評価ガイドライン2001、日本公定書協会編）を参考として、調査対象は、本剤が24週にわたり本剤を複数回投与された症例とされた。収集された235例のうち、初回処方日以降来院がなかった症例35例、服用がなかった症例14例の計49例が除外され、186例が安全性解析対象症例とされた。

副作用発現率は10.8% (20/186例、25件)であり、承認時までの副作用発現率28.4% (672/2,365例)を上回る結果ではなかった。主な副作用は、傾眠6件、倦怠感4件、浮動性めまい2件であり、いずれも非重篤であった。25件の副作用のうち、使用成績調査期間(投与開始から24週間まで)以降に認められた副作用は、感覚鈍麻1件であったが、当該事象は同一症例において使用成績調査期間中にも認められており、本剤を長期間使用することによって新たに認められた副作用はなかった。未知の副作用は6例6件認められ、その内訳は落ち着きのなさ、眼の異常感、筋骨格硬直、頸部痛、異常感、不快感各1件であった。いずれも非重篤で、転帰は回復であった。安全性解析対象から除外された49例は、本剤処方後の来院がないか又は本剤の服用がない症例であり、いずれも副作用発現状況については評価不能であった。

安全性に影響を及ぼす患者背景因子として、年齢、性別、片頭痛の罹病期間、過去3ヵ月の片頭痛発作回数、前兆の有無、頭痛の程度、投与前治療薬(トリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤、NSAIDs、ロメリジン製剤、その他)の有無、合併症の有無、緊張性頭痛合併の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、非薬物療法の有無が検討された結果、併用薬剤の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、併用薬剤「有」の症例の6.7% (8/120例)に比べ、「無」の症例では18.2% (12/66例)と有意に高かった。申請者は、併用薬の有無別で有意差が認められた要因は不明であるが、使用成績調査においては有意差が認められなかった点、使用成績調査においては有意差が認められなかった点、長期使用において新たに認められた副作用が感覚鈍麻1件のみであった点等から併用薬剤の有無にかかわらず、長期使用において安全性上特記すべき事項はないと考えると説明した。

本調査においても、使用成績調査と同様に心血管系副作用発現の有無及びてんかん様発作の副作用発現の有無が重点調査項目として設定された。

安全性解析対象症例186例中、心血管系副作用として、動悸1件(投与1日後)及び胸部不快感1件(投与1日後)が認められた。しかしながら、いずれも使用成績調査期間中に認められた副作用であり、長期使用によって新たに認められた副作用はなかった。一方、てんかん様発作の副作用は、使用成績調査期間を含め認められなかった。

以上の検討の結果、本剤の長期使用に関して安全性上特記すべき事項はない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。

3-2. 有効性

安全性解析対象症例186例のうち、用法・用量外使用(服用量不明)症例26例及び有効性評価判定不能症例26例の計52例が除外され、134例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価項目として、本調査の観察期間終了時点の医師判定による概括頭痛改善が用いられた。効果判定は「すべての服用を振り返ってこの薬を飲むことにより頭痛は改善しましたか」の設問に対する「はい」(すべての服用に対して頭痛が改善した割合が2/3以上の場合)、「いいえ」(すべての服用に対して頭痛が改善した割合が2/3未満の場合)の2段階評価とされ、「はい」と判定された症例が有効と評価された。

有効性解析対象症例 134 例における有効率は 80.6% (108/134 例) であった。使用成績調査の有効率 87.6% (897/1,024 例) と比較して低かったが、使用成績調査では初回服用時における有効性を評価した一方、本調査ではすべての服用を対象に概括の頭痛改善度を判定することから、有効性の評価方法の違いが有効率に差を認めた原因と考えられた。また有効性判定の定義及び観察期間に相違があるため比較は困難であるが、長期使用した場合の有効率は承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものではなかった。また、本調査において観察期間が 24 週以上であった症例 86 例における有効率は 89.5% (77/86 例) であり、24 週未満の有効率 64.6% (34/48 例) を下回るものではなかった。以上のことから、本剤を長期間使用した場合の有効性について、特記すべき事項はないと考えられた。

有効性に影響を及ぼす患者背景因子として、年齢、性別、片頭痛の罹病期間、過去 3 ヶ月の片頭痛発作回数、前兆の有無、頭痛の程度、投与前治療薬 (トリプタン系薬剤、エルゴタミン製剤、NSAIDs、ロメリジン製剤、その他) の有無、合併症の有無、緊張性頭痛合併の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、非薬物療法の有無、総投与量が検討された結果、緊張型頭痛の合併の有無、合併症の有無、総投与量により、有効率に有意差が認められた。

申請者は有効率に有意差が認められた上記の患者背景因子 (緊張型頭痛合併の有無、合併症の有無、総投与量) について、以下のように説明した。

緊張型頭痛合併の有無別の有効率は、合併「有」の症例では 65.8% (25/38 例) であり、合併「無」の症例の 87.5% (77/88 例) と比較して有意に低かった。有効率に影響を及ぼした要因として、緊張型頭痛の発現時に本剤を服用したことが考えられた。直接の比較は困難であるが、緊張型頭痛合併「有」の症例における有効率は承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) と大きく異なるものではなかったことから、緊張型頭痛を合併している症例に本剤を長期投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

合併症の有無別の有効率は、合併症「有」の症例では 70.9% (39/55 例) であり、合併症「無」の症例の 88.2% (60/68 例) と比較して有意に低かった。合併症「有」の症例 55 例のうち 38 例 (69.1%) は緊張型頭痛の合併例であり、この 38 例を除いた症例の有効率は 82.4% (14/17 例) となることから、緊張型頭痛合併例の有効率が、合併症を有する症例全体の有効率に影響を及ぼしたものと考えられた。直接の比較は困難であるが、合併症「有」の症例における有効率は承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものではなかったことから、合併症を有する症例に本剤を長期投与した場合の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

総投与量別の有効率は、80mg 以下の症例では 67.3% (33/49 例)、80mg 超 160mg 以下では 77.8% (21/27 例)、160mg 超 240mg 以下では 89.5% (17/19 例)、240mg 超 320mg 以下では 88.9% (8/9 例)、320mg 超 400mg 以下の症例では 75.0% (3/4 例)、400mg 超では 100.0% (26/26 例) であった。総投与量が多いほど有効率が高くなる傾向が認められたが、その結果は本剤の有効性に影響を与える要因ではなく、治療経過等の投与中止により影響を受けた結果であるとも考えられた。また、最も有効率が低かった総投与量が 80mg 以下の層においても有効率は 67.3% であり、承認時までの国内臨床試験における有効率 (20mg 群 : 63.8%、40mg 群 : 67.1%) を下回るものではなかったことから、総投与量別の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期投与において、有効性に特段の対応の必要性はないと判断した。

3-3. 特別な背景を有する患者

安全性解析対象症例 186 例において、特別な背景を有する患者（高齢者）について、本剤の安全性及び有効性が検討された。なお、本調査において、小児、妊産婦、腎機能障害或いは肝機能障害を有する症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性評価対象症例として 7 例が収集されたが、これらの症例において副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として 3 例が収集され、有効率は 66.7%（2/3 例）であった。

機構は、高齢者を除く特別な背景を有する患者において有効性及び安全性の検討はできなかったものの、高齢者における有効性及び安全性については、現時点において対応が必要な問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、560 例 787 件であり、重篤な副作用は 24 例 29 件（未知の副作用 20 件、既知の副作用 9 件）であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

既知の重篤な副作用は、狭心症 2 件、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、間代性痙攣、強直性痙攣、複雑部分発作、上室性頻脈、洞性不整脈の各 1 件であり、転帰は狭心症が軽快、複雑部分発作が未回復の他はいずれも回復であった。これらの副作用については、既に「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っているため、特別な対応は必要ないと考える。

未知の重篤な副作用は、肺炎、蜂巣炎、自己免疫性甲状腺炎、くも膜下出血、意識レベルの低下、意識変容状態、頭痛、脳梗塞、浮動性めまい、耳鳴、心停止、咽喉絞扼感、呼吸困難、呼吸停止、喘息、口腔内不快感、腸閉塞、肝炎、中毒性皮疹、転倒の各 1 件であった。これらのうち、頭痛、浮動性めまい、咽喉絞扼感、中毒性皮疹については、それらの重篤度により「使用上の注意」から予測できないため、未知の副作用と評価したが、これらの転帰はいずれも回復であった。その他の副作用の転帰については、自己免疫性甲状腺炎及び腸閉塞が不明、脳梗塞が回復したが後遺症あり、耳鳴が未回復、喘息及び転倒が未回復の他は、いずれも回復であった。肺炎及び蜂巣炎は同一症例に発現しており、患者素因、併用薬の影響等が考えられ、本剤との関連性が特定できなかった。自己免疫性甲状腺炎の症例については、家族歴に自己免疫疾患があることから、本剤との関連性は特定できなかった。意識レベルの低下の症例は、統合失調症やてんかんが潜在的に存在していた可能性が疑われたことから、本剤との関連性を特定できなかった。意識変容状態の症例は、運転時のみに一過性に発現し、本剤服用後に眠気を催していた可能性が考えられた。くも膜下出血の症例は、一般的な経過を考慮すると、本症例については本剤との関連性が低いと考えられた。耳鳴の症例は、本剤中止後に回復しなかったこと、高齢であることから心因性の症状であった可能性が高く、本剤との関連性は低いと考えられた。脳梗塞、咽喉絞扼感、呼吸困難、

喘息の各症例は、時間的経過から本剤との関連性が疑われた。口腔内不快感の症例は、本剤中止後に症状が消失していることから本剤との関連が疑われた。腸閉塞の症例は、発現経過の詳細が不明であり、本剤との関連は特定できなかつた。肝炎の症例は、併用薬の関与も疑われることから、本剤との関連性は特定できなかつた。心停止、呼吸停止及び転倒は同一症例に発現しており、脳血管奇形が認められたこと、併用薬の関与も疑われることから本剤との関連性は特定できなかつた。以上の未知・重篤な副作用はいずれも本剤との因果関係を特定し得る十分な症例集積がないため、特別な対応は行わないが、今後も副作用の集積状況に十分に留意した上で、必要に応じて対応を検討する。

未知の副作用は 175 例 213 件であり、その内訳は、重篤 20 件、非重篤 193 件であった。重篤 20 件の詳細については前述のとおりである。非重篤 193 件の転帰は、回復 127 件、軽快 17 件、未回復 2 件、不明 47 件であった。

関連事象も含め発現件数が 10 件以上の未知の副作用は、筋骨格硬直 19 件、下痢 11 件であった。

筋骨格硬直の 19 件はすべて非重篤であり、転帰は回復 17 件、不明 2 件であった。下層語の内訳は、肩こり 12 件、頸部硬直 3 件、こわばり感、肩のこわばり各 1 件については、いずれも首筋、首のつけ根から肩甲部における症状であった。これらの症状は片頭痛の前駆症状又は誘発因子とも考えられており、片頭痛発現時には既に存在している可能性が推測されることから、本剤との関連性は特定できなかつた。筋硬直の 1 件は 40 歳男性で、片頭痛に対して本剤を服用し、「筋硬直でしばらく歩けない状態」となり、発現部位や発現経過等の詳細が不明であり、本剤との関連性は特定できなかつた。手足のこわばりの 1 件は 39 歳女性で、本剤服用のたびに両下肢、上腕に筋肉様のこわばりが発現しており、本剤との関連性は否定できなかつたが、現時点で本剤との関連性を特定し得る十分な症例集積がないため、現時点では新たな対応は行わず、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

下痢の 11 件はすべて非重篤であり、転帰は回復 8 件、不明 3 件であった。下痢 11 件のうち 1 例は片頭痛に対して本剤服用後に繰り返して発現していることや、本剤服用開始以前の片頭痛発現時には下痢の症状が認められなかつたことから、本剤との関連性が疑われた。その他 10 件はいずれも片頭痛の前駆症状又は随伴症状である可能性が推測されることから本剤との因果関係は特定できなかつた。現時点で本剤との関連性を特定し得る十分な症例集積がないため、安全性上特記すべき事項はないと考えられたが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

その他の未知の副作用についても現時点で本剤との因果関係を特定し得る十分な症例集積がないため特別な対応は行わないが、今後も副作用の集積状況に十分に留意した上、必要に応じて対応を検討する。

また、本剤の使用成績調査及び特定使用成績調査で設定されている重点調査項目（てんかん様発作、心血管系副作用の発現の有無）について検討を行った。てんかん様発作の重篤症例は 3 例 3 件が集積された。これらの転帰は複雑部分発作 1 件が未回復、間代性痙攣及び強直性痙攣の各 1 件が回復であり、再審査期間中に「重大な副作用」及び「慎重投与」の項を改訂し注意喚起を行った（平成 18 年 3 月）。重篤な心血管系副作用は 4 例 5 件が集積され、これらの転帰は狭心症の 1 件が軽快の他は、すべて回復であった。心血管系副作用については発売時より既に「重大な副作用」の項に記載済みである。てんかん様発作及び心血管副作用ともに、死亡例の報告もなく、

発生傾向に注意すべき変化が認められなかったことから、現時点で特別な対応は不要と考えられた。

また、その他の既知の副作用についても、いずれも発生傾向に注意すべき変化が認められなかったことから新たな対応は行わないが、今後も副作用の発生傾向に十分留意していく。

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、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中、他の薬剤との相互作用が疑われた報告は1例1件であり、エチゾラム服用の3時間後に本剤を服用したところ、90分ほど経過してから記憶が断片的になくなり、翌日には回復した症例であった。本症例は人間ドックで脳動脈瘤を指摘されていたこと、血中濃度等の客観的なデータも得られていないことから相互作用によるものであると特定できず、現時点で十分な症例集積がないため、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する。

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4報報告されている（「7. 重大な措置、海外からの情報」の項参照）。

6. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された安全性及び有効性に関連する研究報告はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

臭化水素酸エレクトリプタンは、片頭痛治療薬として平成12年1月にベネズエラで承認を受けて以来、平成22年6月までに欧州・北米の各国をはじめ、20mg錠は約70カ国、40mg錠は約80カ国、80mg錠は約50カ国で承認されている。また、平成23年1月時点における外国での販売状況は、20mg錠、40mg錠、80mg錠でそれぞれ25カ国、68カ国、12カ国であるが、有効性・安全性が問題となり未販売或いは販売中止になった国はない。なお、本邦では20mg錠のみの承認である。

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4報であった。これらの報告について申請者は、以下のように説明した。

1件は、エレクトリプタンとスマトリプタンを併用した患者が急性心筋梗塞にて死亡したとの報告を受け、FDAの指示により平成14年9月米国ファイザー社が治験参加医師にIND Safety reportを配布したとの報告であった。本邦では「使用上の注意」にて他の5-HT_{1B/1D}受容体作動薬との併用を禁忌とし、虚血性心疾患の発現についても注意喚起済みであったが、市販直後調査中の新医薬品であることを考慮し、市販直後調査実施医療機関に対して情報提供資材を配布し、「禁忌」

の項を含めた本剤の「使用上の注意」全般の周知・徹底を再度喚起した。

他の3件は、トリプタン製剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤（以下、「SSRI」という。）もしくは選択的セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（以下、「SNRI」という。）併用時のセロトニン症候群の発現に関する報告であった。このうち1件は、平成18年7月、FDAがPublic Health Advisoryを発行し、トリプタン製剤とSSRI又はSNRI併用時のセロトニン症候群の発現の可能性について、医療関係者や患者に注意喚起を行い、トリプタン製剤、SSRI、SNRIの製造業者に米国添付文書を改訂するよう指示したとの報告であった。他の1件は米国添付文書（USPI）の改訂、他の1件は企業中核データシート（CCDS）の改訂であり、いずれもトリプタン製剤とSSRI又はSNRI併用時のセロトニン症候群を追記したとの報告であった。以上の報告を受け、本邦では「使用上の注意」の「併用注意」の項に、本剤とSSRI併用時におけるセロトニン作用の増強については記載済みであったが、平成19年9月に「併用注意」にSNRIを追記し、これまで臨床症状として記載していた「脱力感、反射亢進、協調運動障害」を「セロトニン症候群（不安、焦燥、興奮、頻脈、発熱、反射亢進、協調運動障害、下痢等）」に記載を改めた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

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