

再審査報告書

平成 24 年 11 月 2 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	イミグラン点鼻液 20
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	片頭痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはスマトリプタンとして1回20mgを片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。 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。 ただし、1日の総投与量を40mg以内とする。
承 認 年 月 日	平成15年4月16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 日付薬食第 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、イミグラン点鼻液 20（以下、「本剤」という。）の使用実態下での副作用の発生状況、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因について検討することを目的に、目標症例数を 3,000 例とし、平成 15 年 6 月から平成 18 年 5 月まで連続中央登録方式にて実施され、国内 515 施設から 2,698 例の症例が収集された。

なお、特別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

2-1-1 副作用の発現状況

収集された 2,698 例から、計 458 例（内訳：再来院なし 258 例、本剤未使用 192 例、再調査不能 5 例、契約期間外登録 2 例、登録違反 1 例）を除外した 2,240 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 5.5%（123/2,240 例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現率 21.5%（105/489 例）と比較して高くなかった。発現し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 2.2%（49/2,240 例、内訳：味覚異常 19 件、傾眠 18 件、浮動性めまい 8 件、頭痛 4 件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 1.3%（30/2,240 例、内訳：鼻漏 11 件、鼻痛 6 件、鼻閉 4 件、口腔咽頭不快感 4 件、くしゃみ 3 件等）、一般・全身障害および投与部位の状態 1.1%（25/2,240 例、内訳：胸部不快感 6 件、倦怠感 5 件、無力症 5 件、冷感 3 件等）、胃腸障害 1.0%（22/2,240 例、内訳：悪心 17 件、嘔吐 4 件等）、心臓障害 0.3%（7/2,240 例、内訳：動悸 6 件等）であり、承認時までの国内臨床試験で認められた副作用と比較して発現頻度や重篤性に臨床上問題となる新たな所見は認められなかった。

なお、安全性解析除外症例のうち再来院なし、再調査不能及び本剤未使用を除く 3 例に、副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、使用理由（片頭痛、その他）、服用前の頭痛の程度、合併症の有無、既往歴の有無、特記すべき体質・過敏性素因等の有無、併用薬剤の有無、平均 1 回投与量、総投与回数及び総投与量が検討された。なお、平均 1 回投与量、総投与回数及び総投与量は、初回使用より 24 時間以内の場合と 24 時間以降の場合で層別して検討された。その結果、合併症の有無、既往歴の有無、特記すべき体質・過敏性素因等の有無、併用薬剤の有無及び総投与量（初回使用より 24 時間以内）により副作用発現率に有意差が認められた。

合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 4.7%（83/1,779 例）に比べて「有」の患者 8.7%（40/461 例）で高かった。重篤な副作用は「無」の患者で 1 例 2 件（頭痛及び熱感 転帰回復）、「有」の患者で 1 例 2 件（背部痛及び四肢痛 いずれも転帰不明）に発現したがその他は非重篤であり転帰は未回復の 1 件（悪心）及び不明の 3 件を除きいずれも回復又は軽快であった。合併頻度の高かった疾患別の副作用発現率は、高血圧症の患者で 8%（11/138 例）、高脂血症の患者で 4.0%（2/50 例）、うつ病の患者で 8.0%（2/25 例）、糖尿病の患者で 4.6%（1/22 例）、慢性胃炎の患者で 11.1%（2/18 例）であった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 4.9%（96/1,971 例）に比べて「有」の患者で 10.7%（26/242 例）と高かった。既往歴を有する患者の既往疾患別の副作用発現率は、脳血管障害の患者で 10.5%（2/19 例）、気管支喘息の患者で 5.6%（1/18 例）、胃潰瘍の患者で 21.4%（3/14 例）、子宮筋腫の患者で 9.1%（1/11 例）であった。また、本剤禁忌に該当する脳血管障害や虚血性疾患又はその症状・兆候のある患者での使用が 23 例収集されたが、副作用発現率は 13.0%（3/23 例）であり、発現した副作用は動悸 2 件、鼻漏、くしゃみ及びほてり各 1 件でありいずれも非重篤で、転帰は不明の 2 件（鼻漏及びくしゃみ）を除きいずれも回復であった。

特記すべき体質・過敏性素因等の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 5.0%（95/1,908 例）に比べて「有」の患者で 8.4%（28/332 例）と高かった。特記すべき体質・過敏性素因を有する患者の割合が高かった要因別の副作用発現率は、アレルギー体質の患者で 10.9%（13/119 例）、肥満の患者で 10.0%（6/60 例）、喫煙習慣の患者で 6.8%（10/148 例）であった。

併用薬剤の有無別の副作用発現率は、「無」の患者の 3.8%（44/1,155 例）に比べて「有」の患者で 7.2%（78/1,081 例）と高かった。併用頻度の高かった薬剤別の副作用発現率は、ジクロフェナクナトリウム併用の患者で 13.8%（8/58 例）、アスピリン・ダイアルミネート併用の患者で 9.8%（6/61 例）、エチゾラム併用の患者で 8.8%（7/80 例）、塩酸ロメリジン併用の患者で 6.8%（11/163 例）、ロキソプロフェンナトリウム水和物併用の患者で 6.7%（9/134 例）、であった。

総投与量（初回服薬より 24 時間以内）別の副作用発現率は、総投与量「20mg」の患者で 5.2%（106/2,022 例）、「40mg」の患者で 7.5%（14/187 例）、「60mg」の患者で 33.3%（1/3 例）であり、総投与量「60mg」の患者で高かったが症例数が少なく要因を明確にすることは困難であった。

副作用発現率に有意差が認められた要因ごとに、要因の有無別の副作用の種類、重篤性及び転帰について検討したところ、いずれの要因の有無にかかわらず、発現した副作用は、味覚異常、悪心、傾眠、鼻漏、胸部不快感、倦怠感等であり、転帰は、特記すべき体質・過敏性素因等「無」

の患者、併用薬「有」の患者及び総投与量 40mg の患者に各 1 件発現した悪心が未回復であったが、その他の副作用は、転帰不明の症例（鼻漏、鼻閉、倦怠感、四肢痛、背部痛、無力症、くしゃみ）を除き回復又は軽快であった。

申請者は、いずれの患者背景別の検討においても副作用発現状況に特定の傾向は認められず有意差が認められた要因を明確にすることはできなかったが、発現した副作用は既に使用上の注意に記載し注意喚起を行っている副作用であり、現時点で新たな対応が必要となる問題はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、使用成績調査において安全性上特記すべき事項は認められていないと考える。

2-1-3 重点調査項目

海外において本剤使用時に心血管系の副作用の発現が認められていることから、重点調査項目として「本剤投与後の不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状発現の有無」が設定された。安全性解析対象症例 2,240 例のうち、調査担当医師又は申請者が「不整脈、狭心症、心筋梗塞を含む虚血性心疾患様症状」の発現を「有」と判断した症例の割合は 0.7%（15/2,240 例）であった。これら 15 例のうち 3 例は合併症（肝機能障害、うつ状態及び鉄欠乏性貧血）を有する症例であったが、投与前に虚血性心疾患様症状を呈した症例は含まれていなかった。15 例に発現した虚血性心疾患様症状の内訳は、非重篤な動悸 6 件、胸部不快感 6 件、胸痛 2 件、悪心、重感、低血圧、熱感及び頻脈各 1 件であり、心筋梗塞、狭心症の報告例はなく重篤な副作用の発現はなかった。また、転帰は悪心 1 件が未回復であった以外は回復又は軽快であった。

申請者は、本剤投与後の虚血性心疾患様症状の発現について、以下のように説明した。公表文献では、虚血性心疾患の発現率は、狭心症 0.2%（本剤の錠剤 50mg 服用後）、心筋虚血 0.3%（本剤の注射液 6mg 投与後）との報告があり、さらに、虚血の関与が疑われる胸痛、圧迫感、締め付け感（圧迫感、締め付け感はいずれも胸部以外の発現を含む）の発現率をみたところ、本剤の錠剤（50mg または 100mg）服用後のこれらの事象の発現率は 2.9～12.1%、注射液（6mg）投与後は 2.9～7.0%であった（*Headache* 2002; 42(suppl 2): S93-S99、*Cephalalgia* 1999; 19: 223-231、*Arch Neurol* 1996; 53: 1132-1137、*Headache* 1998; 38: 184-190、*Neurology* 1995; 45 (suppl 7) : S10-S14、*Cephalalgia* 2000; 20: 687-685）。また、福岡県糟屋群久山町の 40 歳以上の住民を対象として実施された疫学調査（久山町研究）において、1988 年から 2000 年の虚血性心疾患（急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞、突然死（1 時間以内））の発症率（対 1,000 人/年）は男性 3.5%、女性 1.8%であったと報告されている（*医学のあゆみ* 2009; 228, No.4）。

本調査と海外における虚血性心疾患様症状の発現率とは、評価方法が異なることから直接的な比較は困難であるが、本調査におけるその他の虚血性心疾患様症状の発現率 0.7%は、文献などで公表されている発現率、あるいは虚血性心疾患の国内における自然発症率と比較しても高いとはいえず、また本調査では心筋梗塞、狭心症の発現はなく、本剤が虚血性心疾患の発現率を増加させることはないと考ええる。

以上より、本調査結果より使用上の注意改訂など新たな適正使用確保措置などを講ずる必要はないと考えるが、今後とも引き続き虚血性心疾患様症状の発現の推移に注視し、適正使用の推進

に努めていくと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-1-4 初回使用より 24 時間以内に本剤を追加で使用した症例

本剤の承認審査において、国内において初回使用より 24 時間以内に本剤の 1 日最大投与量 40mg を使用した臨床試験が実施されていなかったことから、使用成績調査において、日本人に初回使用より 24 時間以内に本剤 40mg を使用した場合の安全性及び他の剤形を含めたスマトリプタンの追加使用症例を確認することが必要とされた。

安全性解析対象症例 2,240 例のうち、初回使用より 24 時間以内に本剤を追加で服用した症例は、184 例であり、副作用発現率は 8.2% (15/184 例) であった (内訳：総投与量 40mg、使用回数 2 回の患者 7.7% (14/181 例)、総投与量 60mg 使用回数 2 回の患者 33.3% (1/3 例))。発現した副作用は、鼻痛及び鼻漏各 3 件、くしゃみ、胸部不快感、傾眠、動悸及び味覚異常各 2 件等で、いずれも非重篤であり、転帰は悪心 1 件が未回復であったが、その他は不明の 2 件 (くしゃみ及び鼻漏) を除きいずれも回復であり、新たな問題点は認められなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-1-5 本剤と他の本薬製剤との組合せ投与例における安全性

剤形の異なる本薬との組合せ投与例が 138 例収集された。内訳は「本剤＋錠剤」103 例、「本剤＋注射剤」30 例及び「本剤＋注射剤＋点鼻液」5 例であり、副作用発現率は各々 6.8% (7/103 例)、20.0% (6/30 例) 及び 0.0% (0/5 例)、組合せ投与例全体で 9.4% (13/138 例) であり、本剤の使用成績調査における副作用発現率 5.5% との間有意差は認められなかった。組合せ投与例で発現した主な副作用は、「本剤＋錠剤」の組合せで重篤な頭痛及び熱感が発現した 1 例 2 件を除き、いずれも非重篤な傾眠、鼻漏、浮動性めまいなど既に使用上の注意において注意喚起を行っている事象であり、転帰は悪心 1 件が未回復であったが、その他は不明の 4 件 (倦怠感、無力症、くしゃみ及び鼻漏) を除き回復又は軽快であった。組合せ投与時の各本薬製剤の投与量及び投与間隔により副作用の発現傾向に特異的な傾向は認められず、本剤と他製剤を組合せ投与した場合の安全性に問題はないものと考えられた。また、用法及び用量に関する使用上の注意において既に組合せ投与時の注意喚起を行っていることから、使用上の注意の改訂など新たな措置を講ずる必要はないと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

安全性解析対象症例 2,240 例のうち 67 例 (内訳：適応外使用症例 47 例、効果判定不能症例 13 例、再調査の結果有効性不明の症例 7 例) を除いた 2,173 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例の内訳は、群発頭痛 44 例、緊張性頭痛、髄膜炎及び慢性頭痛各 1 例であった。有効性は、患者が記録した頭痛記録用紙をもとに担当医により本剤投与後の最終的な改善度が総合的に評価され、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価された。その結果、「有効」と判断された症例の割合 (以下「有効率」という。) は 88.0% (1,912/2,173 例)、無効とされた症例の割合は 12.0% (261/2,173 例) であり、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験における有効率 (投与後 120

分後の頭痛改善率。重度もしくは中等度から軽度もしくは頭痛無しへの改善) 63.0% (68/108 例) に比べて有効率が低い傾向は認められなかった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼすと考えられる背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、服用前の頭痛の程度、合併症の有無、既往歴の有無、特記すべき体質・過敏性素因等の有無、併用薬剤の有無、平均 1 回投与量、総投与回数及び総投与量について検討された。なお、平均 1 回投与量、総投与回数及び総投与量は、初回使用より 24 時間以内の場合が検討された。その結果、合併症の有無、併用薬剤の有無、平均 1 回投与量、総投与回数及び総投与量により有効率に有意差が認められた。

合併症の有無別の有効率は、「有」の患者 84.2% (384/456 例) であり、「無」の患者 89.0% (1,528/1,717 例) に比較して低かったことから、腎機能障害及び肝機能障害の有無別の有効性を検討したところ腎機能障害「有」の患者の有効率は 100.0% (6/6 例)、「無」の患者の 88.0% (1,906/2,167 例) に比べ低くなかった。また肝機能障害「有」の患者の有効率は 82.4% (14/17 例) であり、「無」の患者の 88.0% (1,898/2,156 例) と比べて低かった(「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述)。合併頻度の高かった疾患別の有効率は、高血圧症の患者で 89.7% (122/136 例)、高脂血症の患者で 89.8% (44/49 例)、うつ病の患者で 75.0% (18/24 例)、糖尿病の患者で 100.0% (21/21 例)、慢性胃炎の患者で 89.0% (16/18 例) であった。

併用薬剤の有無別の有効率は、「有」の患者で 85.3% (890/1,043 例) であり、「無」の患者の 90.5% (1,020/1,127 例) に比べ低かった。併用頻度の高かった薬剤別の有効率は、ロメリジン塩酸塩併用の患者で 84.7% (133/157 例)、ロキソプロフェンナトリウム水和物併用の患者で 84.2% (112/133 例)、エチゾラム併用の患者で 83.8% (67/80 例)、アスピリン・ダイアルミネート併用の患者で 80.3% (49/61 例)、ジクロフェナクナトリウム併用の患者で 80.7% (46/57 例) であった。

平均 1 回投与量(初回服薬より 24 時間以内)別の有効率は、「20mg」の患者で 88.1% (1,888/2,143 例)、「30mg」の患者で 33.3% (1/3 例)、「40mg」の患者で 100.0% (6/6 例) であったが、「30mg」及び「40mg」の患者では症例数が少なく、要因を明確にすることは困難であった。

総投与回数(初回服薬より 24 時間以内)別の有効率は、「1 回」の患者の 88.6% (1,754/1,980 例) に比べ、「2 回」の患者で 81.7% (143/175 例) と低かった。総投与量別の有効率は、「20mg」の患者で 88.6% (1,746/1,971 例)、「40mg」の患者で 83.2% (148/178 例)、「60mg」の患者で 33.3% (1/3 例) であった。本剤の 1 回目の使用で頭痛消失せず、複数回投与されたため、複数回投与した患者ほど有効率が低くなったと考えられたと申請者は説明した。

以上より、申請者は、有効率に有意差が認められた要因があったものの、承認時まで国内で実施された臨床試験における有効率に比べ低くなく、現時点で特別な措置が必要となる問題点はないと説明し、機構はこれを了承した。

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、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)が、使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。

小児（15歳未満）：安全性解析対象として7歳から14歳までの46例が収集され、副作用発現率は4.4%（2/46例）であり、成人（15歳以上65歳未満）における副作用発現率の5.6%（114/2,050例）や高齢者（65歳以上）の4.9%（7/144例）と比べて高くなかった。1回投与量は全例が20mgであり、初回使用より24時間以内に本剤を追加使用した患者は1例で追加投与量は20mgであった。小児に発現した副作用は非重篤な悪心、頭痛及び味覚異常であり、転帰はいずれも回復であった。有効性解析対象症例における有効率は82.2%（37/45例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の88.0%（1,748/1,986例）や高齢者（65歳以上）の89.4%（127/142例）より低かったが有意差はなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象として144例が収集され、副作用発現率は4.9%（7/144例）であり、成人（15歳以上65歳未満）における副作用発現率の5.6%（114/2,050例）と比べて高くなかった。高齢者に発現した副作用は、重篤な四肢痛及び背部痛各1件、非重篤な味覚異常2件、くしゃみ、そう痒症、ほてり、悪心、関節痛、胸部不快感、熱感、鼻漏及び浮動性めまい各1件であり、転帰は悪心1件が未回復、4件が不明であった以外は回復又は軽快であった。有効性解析対象症例における有効率は89.4%（127/142例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の88.0%（1,748/1,986例）に比べて低くなかった。

妊婦：妊婦への使用例は2例収集され、副作用は認められなかった。1例は転院先不明で追跡調査不可能であったが、残り1例は妊娠経過中を含め、母子ともに異常はみられなかった。有効性解析対象症例2例における有効性はいずれも有効であった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害「有」の患者における使用例が6例収集され副作用は認められなかった。有効性解析対象症例における腎機能障害「有」の患者の有効率は100.0%（6/6例）であり、腎機能障害「無」の患者の88.0%（1,906/2,167例）より低くなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害「有」の患者における使用例が17例収集され副作用発現率は5.9%（1/17例）であり、肝機能障害「無」の患者の5.5%（122/2,223例）と比べて有意差はなかった。肝機能障害「有」の患者に発現した副作用は、非重篤な動悸1件であり、転帰は回復であった。有効性解析対象症例における肝機能障害「有」の患者の有効率は82.4%（14/17例）であり、肝機能障害「無」の患者の88.0%（1,898/2,156例）より低かったが有意差は認められなかった。

以上より、申請者は特別な背景を有する患者において、新たに問題となるような事項は認められなかったと説明した。なお、添付文書の小児への投与の項については、本調査結果を踏まえ「小児等に対する安全性は確率していない（使用経験がない）。」の記載を「小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。」に改訂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。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省及び機構に報告された副作用は10例19件であり、そのうち、重篤な副作用は9例15件（使用成績調査2例4件、自発報告及び文献調査等7例11件）であった。重篤な副作用報告例の器官別大分類別副作用の種類とその内訳は、神経系障害5例（頭痛3件、浮動性めまい、脳梗塞、感覚鈍麻各1件）、胃腸障害2例（嘔吐2件）、一般・全身障害および投与

部位の状態 1 例（熱感 1 件）、筋骨格系および結合組織障害 1 例（背部痛及び四肢痛各 1 件）、血液及びリンパ系障害 1 例（貧血 1 件）、心臓障害 1 例（徐脈 1 件）、免疫系障害 1 例（アナフィラキシーショック 1 件）、臨床検査 1 例（血圧上昇 1 件）であり、転帰は回復又は軽快 12 件、未回復 1 件、不明 2 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 7 例 13 件であり、副作用は、頭痛 3 件、嘔吐 2 件、徐脈、熱感、アナフィラキシーショック、血圧上昇、背部痛、四肢痛、浮動性めまい及び感覚鈍麻各 1 件であった。感覚鈍麻については、再審査期間中の平成 19 年 9 月に、注射剤及び錠剤も含めて検討したところ国内外において錯感覚、知覚過敏、異常感覚、感覚鈍麻といった感覚障害の症例が集積されたため、使用上の注意その他に記載していたしびれを含めて表現の改訂を行った。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 2 例 2 件であり、発現した副作用は、貧血及び脳梗塞各 1 件であった。貧血の 1 例は、患者の訴えのみで臨床検査値がなく、治療無く翌日に回復していることから、症状としては脳貧血及び立ちくらみと同様と考えられたが低血圧を合併していることから本剤との関連性を明確にすることは困難であった。脳梗塞の 1 例は本剤使用後胸部痛、冷感等があり、使用 5 日後集中力低下、倦怠感、嘔気、四肢冷感、こわばり、頭痛があり、使用 8 日後椎骨脳底動脈不全症による一過性脳虚血発作と診断され、使用後約 5 週後にも脳波所見軽度異常の記録を認めた症例であった。報告医は脳梗塞を疑っているが他院での脳 CT、MRI、MRA 検査結果より脳梗塞は否定されている。使用上の注意から予測できない副作用については、本剤との関連性が明確である症例は集積されておらず、現時点では使用上の注意の改訂等は必要ないと考えるが、今後も同様の症例の発現状況をみて対処す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、19 例 21 件であった。発現した主な副作用は、異常感 4 件、貧血、眼そう痒感、口唇乾燥、顔面浮腫、口渇、食欲減退、脳梗塞（前述）、運動障害、嗅覚錯誤、多尿、腎腫大、不正子宮出血、咳嗽、咽頭浮腫、冷汗及び蒼白各 1 件（前述）であった。これらについて検討を行った結果、異常感については、原疾患の片頭痛の関与も考えられる症例等であり本剤との関連性が明確な症例は十分に集積されておらず、その他の副作用についても症例は十分集積されておらず、現時点では使用上の注意の改訂等は必要ないと考えるが、今後も同様の症例の発現状況をみて対処す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

再審査期間中に薬物相互作用に関する措置報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

平成 24 年 2 月現在、本剤は 64 カ国で承認され、47 カ国で販売されている。国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収・出荷停止等の重大な措置はとられていないが、国外においては 2 件の措置がとられている。

1 件は、米国においてトリプタン系薬剤と選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下「SSRI」という。）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下「SNRI」という。）を併用

した患者においてセロトニン症候群が発現したとの報告に基づき、米国食品医薬品局がこれら薬剤の併用によりセロトニン症候群が発現すると判断し、トリプタン系薬剤、SSRI 及び SNRI の全製造会社に添付文書への反映を指示した措置である。本邦においてはイミグラン及びパキシルの使用上の注意で既にトリプタン系薬剤と SSRI の相互作用によりセロトニン作用が増強される旨記載し注意喚起を行っていたが、本措置内容を受け企業中核安全性情報（CCSI）が改訂されたため、平成 19 年 9 月に使用上の注意の「相互作用」の併用注意の記載を改訂し本剤と SSRI 又は SNRI を併用した場合の臨床症状に関する表現を改めた。

他の 1 件は、米国において思春期患者（12～17 歳）に本剤の有効性が証明できなかったため、米国食品医薬品局が、承認しないことを勧告した措置である。本邦において、本剤は成人適応のみを有するため、特別な措置を講じる必要はないものと考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告が行われた研究報告はなかった。

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－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