

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	イミグラン錠 50
有 効 成 分 名	スマトリプタンコハク酸塩
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50mg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、50mg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100mgを経口投与することができる。 ただし、1日の総投与量を200mg以内とする。
承 認 年 月 日	平成13年6月20日
再 審 査 期 間 *	10年
備 考	*「新医薬品の再審査期間の延長について」に係る通知（平成 19 年 6 月 12 日付薬食発第 0612001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 10 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、イミグラン錠 50（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 13 年 9 月から平成 17 年 2 月まで連続中央登録方式にて実施され、国内 521 施設から 3,505 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、片頭痛患者の健康関連QOL（Health-related QOL（以下「HRQOL」という。））改善を検討することを目的として、平成15年3月から平成16年8月まで実施され、国内42施設から252例が収集された。

なお、特定使用成績調査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 3,505 例から、計 627 例（内訳：再来院なし 357 例、本剤未服用 248 例、登録違反 13 例、再調査不能 4 例、契約期間外登録 3 例、同一症例 2 例）を除外した 2,878 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 12.6%（364/2,878 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 31.6%（48/152 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 5.1%（148/2,878 例、内訳：傾眠 76 件、浮動性めまい 39 件、感覚鈍麻 21 件、頭痛 17 件、知覚過敏 4 件等）、一般・全身障害および投与部位の状態 4.4%（127/2,878 例、内訳：倦怠感 56 件、胸部不快感 25 件、圧迫感 21 件、無力症 16 件、熱感 10 件、胸痛 9 件、口渇 5 件、冷感 3 件等）、胃腸障害 3.7%（107/2,878

例、内訳：悪心 92 件、嘔吐 15 件、上腹部痛 8 件、腹部不快感 4 件等）、筋骨格系および結合組織障害 1.6%（47/2,878 例、内訳：筋緊張 14 件、重感 11 件、関節痛 10 件、筋肉痛 8 件、頸部痛 6 件等）、心臓障害 1.4%（40/2,878 例、内訳：動悸 40 件等）、皮膚および皮下組織障害 0.5%（15/2,878 例、内訳：そう痒症 5 件、皮膚疼痛 4 件等）並びに呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.5 %（14/2,878 例、内訳：口腔咽頭痛 5 件、咽喉絞扼感 3 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 627 例から再来院なし、再調査不能及び本剤未服用を除く 18 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、初回服薬より 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、性別、年齢、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より副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

性別では、女性の副作用発現率は 13.6%（302/2,217 例）であり、男性の 9.4%（62/661 例）に比較して有意に高かった。

年齢別の副作用発現率は、11 歳以上 15 歳未満の患者（小児）2.7%（1/37 例）、15 歳以上 65 歳未満の患者（成人）13.4%（348/2,591 例）、65 歳以上の患者（高齢者）6.0%（15/250 例）であったが、小児及び高齢者における副作用発現例は少なく、年齢別の副作用発現率に有意差が認められた要因を明確にすることは困難であると考えられた。

合併症の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 11.6%（260/2,239 例）に比べて「有」の患者 16.2%（103/636 例）で高かった。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 10.0%（19/190 例）、高脂血症の患者で 18.8%（15/80 例）、慢性胃炎の患者で 16.1%（5/31 例）、不眠症の患者で 10.7%（3/28 例）、糖尿病の患者で 8.0%（2/25 例）であった。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 12.0%（302/2,516 例）に比べて「有」の患者 18.4%（58/315 例）で高かった。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 21.1%（8/38 例）、胃潰瘍の患者で 33.3%（4/12 例）、子宮筋腫の患者で 20.0%（2/10 例）、高脂血症の患者で 0.0%（0/10 例）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 12.2%（310/2,551 例）に比べて「有」の患者 16.5%（54/327 例）で高かった。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 22.0%（29/132 例）、喫煙習慣の患者で 12.5%（18/144 例）、肥満の患者で 11.1%（6/54 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 10.2%（145/1,428 例）に比べて「有」の患者 15.1%（219/1,450 例）で高かった。併用頻度の高かった薬剤別の副作用発現率は、エチゾラム併用の患者で 21.2%（25/118 例）、ロキソプロフェンナトリウム水和物併用の患者で 18.5%（30/162

例)、ロメリジン塩酸塩併用の患者で 15.7% (41/261 例)、ドンペリドン併用の患者で 12.5% (8/64 例)、チザニジン塩酸塩併用の患者で 10.3% (7/68 例) であった。

平均 1 回投与量(初回服薬より 24 時間以内)別の副作用発現率は、「50mg 未満」の患者で 100.0% (2/2 例)、「50mg」の患者で 12.5% (342/2,743 例)、「51mg 以上 100mg 未満」の患者で 33.3% (8/24 例)、「100mg」の患者で 18.2% (10/55 例) であった。「50mg」の患者に比べ他の用量の患者の症例数が少なく、症例数の違いが影響していることが考えられた。平均 1 回投与量(初回服薬より 24 時間以降)別の用量毎の患者の割合、用量毎の副作用発現率は 24 時間以内と同様の傾向であった。

総投与回数及び総投与量(初回服薬より 24 時間以内)別の副作用発現率は、総投与回数「1 回」の患者で 11.6% (280/2,408 例)、「2 回」の患者で 20.3% (69/340 例)、「3 回」の患者で 16.9% (11/65 例)、「4 回」の患者で 15.4% (2/13 例) であった。総投与量別の副作用発現率は、「50mg 以下」の患者で 11.4% (269/2,357 例)、「51mg 以上 100mg 以下」の患者 20.8% (77/370 例)、「101mg 以上 150mg 以下」の患者 14.9% (10/67 例)、「151mg 以上 200mg 以下」の患者 21.4% (6/28 例)、「201mg 以上」の患者 0.0% (0/2 例) であった。総投与量「1 回」及び総投与量「50mg 以下」の患者に比べ他の用量の患者では症例数が少なく、症例数の違いが影響していることが考えられた。総投与回数及び総投与量(初回服薬より 24 時間以降)別の用量毎の患者の割合、用量毎の副作用発現率も 24 時間以内と同様の傾向であった。

上記の要因を有する患者において発現した副作用は、合併症「有」の患者及び併用薬剤「有」の患者の重篤な胸部不快感 1 件を除き、非重篤な悪心、傾眠、倦怠感、動悸、浮動性めまい等であり、転帰は不明の 5 例 11 件(傾眠及び倦怠感各 2 件、悪心、下痢、感覚鈍麻、関節痛、頭痛、動悸及び脈拍異常各 1 件)を除き全て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判断し、申請者の説明を了承した。

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 2,878 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 2.3% (67/2,878 例、104 件) であった。発現した副作用は、動悸 40 件、胸部不快感 25 件、胸痛 9 件等であり、心筋梗塞及び狭心症の報告はなく、胸部不快感 1 件が重篤であると判断された以外は非重篤であった。転帰は不明の 1 例 3 件(動悸、脈拍異常及び感覚鈍麻)を除きいずれも回復又は軽快であった。

申請者は、本剤使用時の虚血性心疾患様症状の発現状況及び発現率について、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 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（50mg 又は 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 2.9～6.9%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 2.3%は、文献等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を考える。本調査において重篤な副作用として胸部不快感が 1 例発現しているが、胸痛、胸部圧迫感等については添付文書において注意喚起を行っている。

以上より、本調査結果より使用上の注意改訂等新たな適正使用確保措置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

本剤の承認時までの国内臨床試験において、初回使用より 24 時間以内に本剤の 1 日最大投与量 200mg を投与した経験がなかったことから、承認審査時に、使用成績調査において、日本人に初回服薬より 24 時間以内に本剤 200mg を服用した場合の安全性を確認することが必要とされた。

安全性解析対象症例 2,878 例のうち、初回の服用より 24 時間以内に本剤を追加で服用した症例は 418 例であり、副作用発現率は 19.6%（82/418 例、147 件）であった。発現した主な副作用は、悪心 23 件、傾眠 22 件、倦怠感 17 件、浮動性めまい 13 件、動悸 8 件、胸部不快感 6 件、熱感及び無力症各 5 件等でいずれも非重篤であり、転帰は不明の 1 例 1 件（関節痛）を除きいずれも回復又は軽快であった。また、24 時間以内に本剤の最大投与量 200mg を服用した症例は 28 例あり、副作用発現率は 21.4%（6/28 例、8 件）であった。発現した副作用は、悪心及び傾眠各 2 件、上腹部痛、冷感、知覚過敏及び胸部不快感各 1 件であり、いずれも非重篤で回復した。また、200mg を超えた症例が 2 例（250 及び 300mg）収集されたが副作用は報告されていない。以上、1 日最大 200mg を服用した症例の副作用の発現状況に特定の傾向は認められず、発現した副作用はいずれも非重篤であり、知覚過敏 1 件を除き既に使用上の注意に記載し注意喚起を行っている事象であった。知覚過敏については例数が少なく評価に必要な情報が不足していることから、現時点で使用上の注意の改訂等新たな措置を講ずる必要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。

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 152 例収集された。内訳は「本剤＋注射剤」44 例、「本剤＋点鼻液」103 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 9.1% (4/44 例)、6.8% (7/103 例) 及び 0.0% (0/5 例)、組合せ投与例全体で 7.2% (11/152 例) であり、本剤の使用成績調査における副作用発現率 12.6%と比較して高くなかった。発現した主な副作用は、いずれの組合せにおいても、非重篤な嘔吐、倦怠感、動悸、浮動性めまい等既に添付文書に記載し注意喚起を行っている事象であり、転帰は不明の 2 件（倦怠感及び無力症）を除きいずれも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等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 2,878 例のうち 71 例（内訳：適応外使用症例 37 例、効果判定不能症例 30 例、再調査不能の症例 3 例及び登録違反 1 例）を除いた 2,807 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 15 例、混合性頭痛 9 例、群発性頭痛 6 例、緊張性頭痛 3 例、血管性頭痛 2 例、ウイルス性髄膜炎、頭痛症（頸性）及び薬物性頭痛各 1 例（混合性頭痛と血管性頭痛の併発例 1 例を含む）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本剤投与後の最終的な改善度が担当医により総合的に評価され、「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 86.2% (2,419/2,807 例)、無効とされた症例の割合は 13.8% (388/2,807 例) であり、承認時の国内第Ⅱ相用量反応試験における有効率（服用 4 時間後の頭痛改善度。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）、50mg 投与で 71.4% (50/70 例)、100mg 投与で 66.7% (46/69 例) に比べて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。その結果、平均 1 回投与量（初回服薬より 24 時間以内）、総投与回数（初回服薬より 24 時間以内）及び総投与量（初回服薬より 24 時間以内）により有意差が認められた。これらの要因の影響について、申請者は以下のように説明した。

平均 1 回投与量（初回服薬より 24 時間以内）別の有効率は、「50mg 未満」の患者で 100.0% (2/2 例)、「50mg」の患者で 86.8% (2,322/2,676 例)、「51mg 以上 100mg 未満」の患者で 54.2% (13/24 例)、「100mg」の患者で 81.8% (45/55 例) であった。「50mg」の患者に比べ他の用量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」の患者で 88.9% (2,089/2,350

例)、「2 回」の患者で 73.8% (245/332 例)、「3 回」の患者で 62.9% (39/62 例)、「4 回」の患者で 69.2% (9/13 例) と、2 回以上の患者で低かった。総投与量別の有効率は、「50mg 以下」の患者で 89.0% (2,048/2,301 例)、「51mg 以上 100mg 以下」の患者 76.0% (275/362 例)、「101mg 以上 150mg 以下」の患者 62.5% (40/64 例)、「151mg 以上 200mg 以下」の患者 60.7% (17/28 例)、「201mg 以上」の患者 100.0% (2/2 例) であり、200mg 以上投与した 2 例を除き総投与量が 50mg を超える患者で有効率が低く、1 回目の服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。

申請者は、現時点で有効性について新たな対応が必要となる問題はないと説明し、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 11 歳から 14 歳までの 37 例が収集され、副作用発現率は 2.7% (1/37 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 13.4% (348/2,591 例) や高齢者（65 歳以上）の 6.0% (15/250 例) と比べて高くなかった。1 回投与量は 50mg、初回使用より 24 時間以内に本剤を追加投与した患者は 4 例であり、追加投与量はいずれも 50mg であった。小児に発現した副作用は嘔吐（非重篤）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有効率は 88.6% (31/35 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 85.9% (2,170/2,525 例) や高齢者（65 歳以上）の 88.3% (218/247 例) に比べて低くなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 250 例が収集され、副作用発現率は 6.0% (15/250 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）における副作用発現率 13.4% (348/2,591 例) と比べて高くなかった。高齢者に発現した副作用は傾眠 4 件、悪心 3 件、感覚鈍麻、筋肉痛及び倦怠感各 2 件等であり、いずれも非重篤で、転帰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 88.3% (218/247 例) であり、成人（15 歳以上 65 歳未満）の 85.9% (2,170/2,525 例) に比べて低くなかった。

妊婦：妊婦への使用例は 6 例収集され、副作用は認められなかった。1 例は妊娠中及び出産までの追跡調査不可能であったが、残り 5 例はいずれも妊娠経過中を含め、母子ともに異常はみられなかった。有効性解析対象症例における有効率は 50.0% (3/6 例) であった。症例数が少ないため評価は困難であるが、安全性及び有効性について現時点で対応が必要となる問題は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者における副作用発現率は 7.7% (1/13 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 12.6% (362/2,862 例) と比べて高くなかった。腎機能障害「有」の患者に発現した副作用は嘔吐（非重篤）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腎機能障害「有」の患者の有効率は 69.2% (9/13 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 86.2% (2,407/2,791 例) より低かったが有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者における副作用発現率は 10.5% (4/38 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 12.7% (359/2,837 例) と比べて高くなかった。肝機能障害「有」

の患者に発現した副作用は、悪心、顔面感覚鈍麻、傾眠、振戦及び蒼白各 1 件であり、いずれも非重篤で、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 81.6% (31/38 例) であり、肝機能障害「無」の患者の 86.2% (2,385/2,766 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、使用成績調査の情報の範囲内では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立^{*}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、小児等への投与の項の注意喚起の内容については、再審査期間中に実施された小児患者を対象とした臨床試験成績も踏まえて検討する必要があると考える（「8.再審査期間の延長について」の項に後述）。

3. 製造販売後臨床試験 片頭痛患者における本剤の健康関連 QOL 改善の検討

片頭痛治療において本剤が HRQOL や日常生活にどのようなインパクトを与えるかを検討することを目的に実施された。主要評価項目として、片頭痛患者の HRQOL を片頭痛用クオリティーオブライフ調査書（Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire : MSQ）で測定し、試験期間前後で検討を行った。また、副次的評価として、片頭痛患者の日常支障度（HIT-6）、社会生活ができなかった日数、患者満足度、安全性について検討された。主な選択基準は、国際頭痛学会の片頭痛診断基準により片頭痛と診断された患者（家族性片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛及び眼筋麻痺性片頭痛を除く）、半年以上の片頭痛歴を有する患者、過去 2 ヶ月間に片頭痛発作が月 1～6 回発現した患者、外来患者、18 歳以上 65 歳以下の患者等が規定された。

収集された 252 例のうち 15 例（内訳：本剤服用なし 14 例、同意説明不備 1 例）を除いた 237 例が安全性解析対象集団とされた。副作用発現率は 32.5% (77/237 例) であり、主な副作用は悪心 24 例、倦怠感 15 例、圧迫感 10 例、動悸 8 例等であり、承認時の副作用と同様のものであった。重篤な有害事象としてウイルス性髄膜炎が 1 例認められたが、本剤との関連性は否定された。

本試験の主要評価項目である MSQ の下位尺度（日常役割機能の制限（RR）、日常役割機能の妨害（RP）及び感情的機能（EF））の平均値は、0 週時にそれぞれ 63.9、76.9 及び 72.0 ポイントであったが 12 週間の試験終了後に 77.1、87.1 及び 82.1 ポイントとなり、いずれの評価項目も有意に改善した。副次的評価項目である HIT-6 スコアは、0 週時に比較して 12 週時に 5.4 減少しており、「日常生活に支障なし、ほとんどなし」及び「軽度の支障」の患者の割合は、0 週時にそれぞれ 1.3%及び 6.4%であったものが 12 週時には 13.6%及び 20.9%に増加しており、頭痛による日常生活への支障度に改善が認められた。

本剤の服用 2 時間及び 4 時間後における頭痛消失率を、個々の発作回数ごとに検討したところ、頭痛改善率は試験薬服用後 2 時間後では 75.8% (697/919 回)、4 時間後では 80.0% (736/920 回) であった。試験薬服用前に重症度が中等度又は重度であった頭痛が消失した割合は 2 時間後では 33.9% (312/919 回)、4 時間後では 57.7% (531/920 回) であった。重症度が軽度であった頭痛が消失した割合は 2 時間後では 62.7% (272/434 回)、4 時間後では 78.0% (341/437 回) であった。

^{*} 情報公表時に訂正（訂正前：確率）

4. 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 80 例 111 件であり、そのうち重篤な副作用は 65 例 90 件（使用成績調査 1 例 1 件、自発報告及び文献学会報告 64 例 89 件）であった。重篤な副作用報告例の主な器官別大分類別副作用の種類とその内訳は、神経系障害 17 例（脳梗塞 5 件、痙攣及び感覚鈍麻各 2 件等）、心臓障害 13 例（狭心症 7 件、心筋梗塞 2 件等）、免疫系障害 10 例（アナフィラキシー様反応 6 件、アナフィラキシーショック 4 件）、一般・全身障害および投与部位の状態 8 例（胸部不快感 4 件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 7 例（呼吸困難 5 件等）、筋骨格系および結合組織障害 4 例（頸部痛及び重感各 2 件等）、臨床検査 4 例（血圧上昇 2 件等）であり、転帰は回復又は軽快 57 例、未回復 3 例、後遺症 2 例、不明 4 例であった。使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 47 例 62 件であり、主な副作用は、狭心症 7 件、アナフィラキシー様反応 6 件、呼吸困難 5 件、感覚麻痺 2 件等であった。このうち呼吸困難及び感覚麻痺については、再審査期間中に国内外において症例が集積されたため、平成 19 年 9 月に、使用上の注意のその他の副作用の項への追記・記載改訂が行われた。使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 24 例 28 件であり、そのうち 2 件以上発現した、未知・重篤な副作用は、脳梗塞 4 例 4 件及び幻聴 2 例 2 件であった。脳梗塞のうち 2 例は基礎疾患に糖尿病があり脂質代謝異常も認められる症例及び喫煙により多血症傾向、血栓症の既往歴、脳梗塞の家族歴等のある症例で合併症や患者側の要因が考えられ、2 例は投与時期と副作用発現時期から本剤により事象が発現したとは特定できない症例であった。幻聴については、本剤投与前から事象が発現しており本剤以外の要因が考えられる症例及び併用薬の影響が考えられる症例であった。以上より、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十分に集積されておらず、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、196 例 245 件であった。発現した主な副作用は、異常感 21 件、筋骨格硬直 16 件、口渴及び頻尿各 12 件、下痢 11 件であった。転帰は回復又は軽快 138 例、未回復 6 例、後遺症 2 例、不明 52 例であった。これらについて検討を行った結果、原疾患の影響が考えられる症例、再投与にて再発が認められない症例等であり本剤との因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、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。

機構は以上の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用の症例として 3 例 3 件が報告された。1 例はテプレノン製剤と併用したところ非重篤な倦怠感及び冷感が発現した症例で転帰は回復であった。また 1 例はパロキセチン塩酸塩と併用したところ非重篤なチアノーゼが出現した症例で転帰は回復であった。1 例は釣藤散と併用したところ重篤な悪性症候群が発現した症例で転帰は軽快であった。

本剤との相互作用が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点では使用上の注意の改訂等は必要ないとするが、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、機構はこれを了承した。

自発報告及び研究報告からは、薬物相互作用による副作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

平成 24 年 2 月現在、本剤は 107 カ国で承認され、86 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。）を併用した患者でのセロトニン症候群の報告から、米国食品医薬品局がこれら薬剤の併用により本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。本邦においては本薬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：併用注意を改訂し本剤と 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）にスマトリプタン点鼻薬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た。小児への有効性については、小児の用量設定に関する製造販売後臨床試験の結果も踏まえて判断する必要があるため、「8.再審査期間の延長について」の項において、引き続き検討する。

7. 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、安全性に関する 1 報であった。当該報告は、妊娠第 2、3 三半期でのトリプタン使用によって弛緩子宮、出産時の出血（500mL 以上）のリスクが増加したとの報告であった。本情報のみではトリプタンとの関連性を判断することは困難であると考えられたため、今後とも同様の報告の収集状況をみて対処すると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

8. 再審査期間の延長について

新医薬品の再審査期間の延長通知書（平成 19 年 6 月 12 日付、厚生労働省薬食発第 0612001 号）に基づき、本剤の再審査期間は、小児集団における使用経験の情報を集積するため、小児の用量設定に関する製造販売後臨床試験等を実施する必要があるとの理由により、再審査期間が 10 年間に延長された。

再審査期間中に小児の用量設定に関する臨床試験（治験）が申請者により実施され、その試験成績について、申請者は以下のように説明した。

10 歳以上 17 歳以下の小児片頭痛患者を対象に、スマトリプタンコハク酸塩錠の有効性及び安全性を検証することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験を国内 17 施設で実施した。被験者は 6 週間 (±7 日間) の治療中に起こった 1 回の片頭痛発作に対し、本薬 25mg、本薬 50mg 又はプラセボを服用することとされた。無作為化された被験者のうち、治験を完了した被験者は、プラセボ群 70 例、スマトリプタン併合群 74 例 (25mg 群 33 例、50mg 群 41 例) であった。有効性の主要評価項目である治験薬投与後 120 分の頭痛改善 (頭痛の程度を、なし、軽度、中等度～軽度、重度～中等度、重度の 5 段階に分け 2 段階以上改善した場合) の割合は、スマトリプタン併合群 31.1%、プラセボ群 38.6%で群間差 (両側 95%信頼区間) は-7.49 (-23.02, 8.04) %であり、有意な差は認められなかった。

有害事象の発現率は、プラセボ群 14.3% (10/70 例)、スマトリプタン 25mg 群 15.2% (5/33 例)、スマトリプタン 50mg 群 17.1% (7/41 例) 及びスマトリプタン併合群 16.2% (12/74 例) であり、プラセボ群とスマトリプタン群で同程度であった。発現した主な有害事象は、プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例、スマトリプタン 25mg 群では傾眠 2 例、スマトリプタン 50mg 群では胸部不快感 3 例であった。重症度は、スマトリプタン 50mg 群の 1 例で中等度の事象 (頭痛、胸部不快感、筋骨格不快感及び悪心) が認められたが、その他はすべて軽度であった。

「治験薬と関連性あり」の有害事象の発現率は、プラセボ群 5.7% (4/70 例)、スマトリプタン 25mg 群 12.1% (4/33 例)、スマトリプタン 50mg 群 12.2% (5/41 例) 及びスマトリプタン併合群 12.2% (9/74 例) であった。小児片頭痛患者での「治験薬との関連性あり」の有害事象の発現率は、承認時の国内第Ⅱ相用量反応試験における成人片頭痛患者での副作用発現率 31.6% (48/152 例) より高くなく、いずれの事象もこれまでのスマトリプタンコハク酸塩の安全性プロファイルを変えるものではなかった。

本治験の結果より、小児において特に懸念される安全性の問題は見出されておらず、また、本邦において本剤は成人適応のみを有するため、添付文書の小児等への投与の項、その他の注意の項等に新たな注意喚起を行う等の特別な措置を講じる必要はないものと考ええる。

機構は、以下のように考える。新医薬品の再審査期間の延長通知書に基づき、小児用量検討のための治験を実施したことは妥当である。本治験において小児に対する有効性が検証できなかったことから、小児用量の申請には至らなかったが、本治験及び製造販売後調査等の小児における情報を踏まえ、小児等への投与の項を「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)。」に改訂するとの申請者の方針 (「2-3 特別な背景を有する患者」の項参照) は了承できる。一方、本剤の小児に対する有効性が検証できなかったことも重要な情報であり、適切に情報提供すべきと考え、申請者に添付文書への記載を求めた。

申請者は、本剤の添付文書において、小児への有効性は確認できなかった旨情報提供すると回答した。

機構は、今後記載内容の詳細を検討する必要があるものの申請者の方針は妥当と考え、回答を了承した。

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－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