

## 再審査報告書

平成 25 年 1 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① マクサルト錠 10mg ② マクサルト RPD 錠 10mg
有 効 成 分 名	安息香酸リザトリプタン
申 請 者 名	杏林製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	片頭痛
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはリザトリプタンとして1回10mg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20mg以内とする。
承 認 年 月 日	平成15年7月17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、マクサルト錠 10mg 及びマクサルト RPD 錠 10mg（以下、「本剤」という。）の使用実態下での副作用の発生状況、未知の副作用、安全性又は有効性に影響を与えられとされる要因を把握することを目的に、予定症例数を 1,500 例とし、平成 15 年 12 月から平成 18 年 11 月まで連続調査方式にて実施され、国内 306 施設から 1,761 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

## 2-1-1 副作用の発現状況

収集された 1,761 例から、80 例（内訳：本剤服薬なし 22 例、本剤服薬状況不明 19 例、登録違反 16 例、契約締結前仮登録 8 例、仮登録期間外登録 7 例、最終服薬日が契約期間外 3 例、施設毎の契約例数超過 3 例、過去に本剤服薬歴あり 1 例、未登録症例 1 例）を除外した 1,681 例が安全性解析対象とされた。本調査における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 4.2%（71/1,681 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 18.6%（51/274 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 2.0%（33/1,681 例、内訳：傾眠 16 件、浮動性めまい 9 件、頭痛、感覚鈍麻、精神的機能障害各 2 件等）、胃腸障害 1.1%（19/1,681 例、内訳：悪心 11 件、嘔吐 5 件、上腹部痛 3 件、下痢 2 件等）、一般・全身障害および投与部位の状態 1.0%（16/1,681 例、内訳：倦怠感 5 件、胸部不快感 4 件、異常感、口渴各 2 件等）、筋骨格系および結合組織障害 0.3%（5/1,681 例、内訳：筋骨格硬直 2 件等）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.2%（4/1,681 例、内訳：呼吸困難 2 件等）であった。安全性解析除外例において傾眠 1 件の副作用が認められたが、既知・非重篤の副作用で、転帰は回復

であった。

また、承認審査時に、製造販売後調査において情報収集することとされていた心血管系副作用について、申請者は以下のように説明した。安全性解析対象症例 1,681 例において収集された心血管系の副作用は動悸 2 例 2 件であったが、いずれも非重篤で、本剤投与の当日に発現し処置なくその日のうちに回復した。動悸は既に添付文書に記載し、注意喚起を行っていることから、新たな対応の必要はないと考える。

### 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（前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、適応外疾患）、罹病期間、投与前重症度、頭痛発現部位、使用剤形、最終投与時の発作回数<sup>\*</sup>、総投与量、平均 1 日投与量、併用薬剤の有無、三環系抗うつ薬併用の有無、合併症の有無及び種類（肝疾患、腎疾患、心血管系疾患、器質的脳血管障害）、既往歴の有無、並びにアレルギー素因の有無について検討された。その結果、投与前重症度及びアレルギー素因の有無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及び新たな対応の必要性について、申請者は以下のように説明した。

頭痛の投与前重症度別の副作用発現率は、軽症 1.8%（5/273 例）、中等症 4.3%（49/1,137 例）、重症 6.4%（17/266 例）であった。中等症で 2 件の重篤な副作用（片頭痛、呼吸困難各 1 件）が認められたが、いずれも本剤服用中止後、処置無しでその日の内に自然回復した。片頭痛の予兆や随伴症状として知られている悪心、嘔吐、倦怠感、傾眠、浮動性めまいの投与前重症度別の発現状況は、軽症 1.1%（3/273 例）、中等症 2.6%（29/1,137 例）、重症 3.4%（9/266 例）であり、投与前重症度が高くなるにつれてこれらの副作用の発現率が高くなっていることが投与前重症度別の副作用発現率に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

アレルギー素因の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 3.8%（56/1,471 例）に比べて「有」の患者 8.5%（15/177 例）で高かった。副作用が認められた 15 例のアレルギー素因は、季節性アレルギー 5 例、アレルギー性鼻炎 4 例、喘息 3 例、薬物過敏症 2 例、薬疹、アトピー性皮膚炎、鎮痛剤喘息症候群各 1 例（重複あり）であった。一方、「有」の患者で認められた 18 件の副作用は、倦怠感 4 件、傾眠、浮動性めまい各 3 件、悪心、下痢、異常感、感覚鈍麻、口腔咽頭痛、動悸、口渇、咽喉絞扼感各 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。「有」の患者のみで発現した副作用は 2 件（咽喉絞扼感、口腔咽頭痛各 1 件）であり、これら副作用の発現傾向が「有」の患者で特異的とは考えられなかった。また、「無」の患者に比べ「有」の患者で多く発現した副作用は倦怠感（「無」0.1%（1/1,471 例）、「有」2.3%（4/177 例））であり、アレルギー素因に起因すると考えられる特異的な副作用ではなかった。

副作用発現率に有意差が認められた要因を有する患者に認められた副作用はいずれも非重篤、あるいは転帰が回復もしくは軽快であったことから、注意喚起等の新たな対応は不要と考える。

### 2-1-3 頭痛発作再発時の追加投与及び長期投与における安全性

頭痛発作再発時の追加投与の安全性を、1 日最大投与回数別、1 日投与回数別の副作用発現率が

<sup>\*</sup>副作用が発現した症例については、最初の副作用発現日までの発作回数

ら検討した結果、1日最大投与回数別及び1日投与回数別ともに副作用発現率に有意差は認められなかった。また、同日の複数回投与において発現した副作用は7例8件（悪心、傾眠各2件、嘔吐、下痢、精神的機能障害、浮動性めまい各1件）で、いずれも非重篤で転帰は回復であった。

長期投与時の安全性について、本剤を12週間以上かつ10回以上服薬した症例（187例）から検討した結果、副作用が発現した症例は胸部不快感1例で、非重篤であり、転帰は回復であった。

以上より、申請者は安全性について現時点で新たな対応が必要な問題はないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、これを了承した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 有効率

安全性解析対象症例 1,681 例のうち 54 例（内訳：有効性判定不能症例 50 例、適応外使用症例 4 例）を除いた 1,627 例が有効性解析対象症例とされた。なお、適応外使用症例は、前兆を伴わない片頭痛及び薬物乱用頭痛、副鼻腔炎、慢性硬膜下血腫、睡眠時無呼吸症候群に伴う頭痛各 1 例であった。有効性は、患者が記入した日誌等に基づき、本剤投与開始から最終評価時（原則として投与開始後 3 ヶ月以上）までの状況が服薬日ごとの服薬 2 時間後の患者の印象、頭痛消失までの時間等から担当医により総合的に判断され、「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で判定された。その結果、有効性解析対象症例において「改善」と判断された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 91.6%（1,490/1,627 例）であった。承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験では、頭痛の程度が中等度以上の症例のみを対象とした等、本調査との相違点があり、直接の比較は困難であるが、承認時までの試験における服薬 2 時間後の有効率は、国内第Ⅲ相比較試験 59.4%（41/69 例）、国内第Ⅲ相オープン試験 80.0%（32/40 例）であり、本調査の有効率が承認時までの試験における有効率に比べて低い傾向は認められなかった。

また、本剤の初回投与において、「1 回目服薬から頭痛消失までの時間」が記載されている 1,242 例の頭痛消失までの時間は、1 回目服薬から 30 分未満 14.2%（176/1,242 例）、30 分以上 60 分未満 37.9%（471/1,242 例）、60 分以上 120 分未満 35.4%（440/1,242 例）であり、87.5%の患者で服薬から 120 分未満に頭痛が消失していた。

### 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、使用理由（前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛）、罹病期間、投与前重症度、頭痛発現部位、使用剤形、最終投与時の発作回数、総投与量、平均 1 日投与量、併用薬剤の有無、三環系抗うつ薬併用の有無、合併症の有無及び種類（肝疾患、腎疾患、心血管系疾患、器質的脳血管障害）、既往歴の有無について検討された。その結果、使用理由、投与前重症度、最終投与時の発作回数、総投与量、平均 1 日投与量、合併症の有無において有効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。

使用理由別の有効率は、前兆を伴わない片頭痛 90.3%（1,052/1,165 例）、前兆を伴う片頭痛 94.8%（437/461 例）で、前兆を伴う片頭痛の有効率が高かった。

最終投与時の発作回数別の有効率は、1 回 83.2%（317/381 例）、2 回 87.8%（281/320 例）、3

～5回 93.4% (397/425 例)、6～10回 98.0% (296/302 例)、11回以上 100.0% (199/199 例) で、発作回数が多いほど、有効率が高かった。

総投与量別の有効率は、10mg 未満 100.0% (1/1 例)、10mg 以上 20mg 未満 85.5% (301/352 例)、20mg 以上 50mg 未満 89.1% (558/626 例)、50mg 以上 100mg 未満 95.9% (373/389 例)、100mg 以上 99.2% (255/257 例) で、総投与量が多い症例の有効率が高かった。

頭痛の投与前重症度別の有効率は、軽症 90.2% (239/265 例)、中等症 93.0% (1,022/1,099 例)、重症 87.2% (225/258 例) で、中等症の有効率が高かった。

合併症有無別の有効率は、合併症なしが 90.2% (974/1,080 例)、合併症ありが 93.9% (449/478 例) と、合併症ありの症例で有効率が高かった。

以上の要因については、有効率に有意差が認められたが、いずれの層の有効率も、国内第Ⅲ相オープン試験における服薬 2 時間後の有効率 (80.0%、32/40 例) を上回っていたため、特に問題はないと考えられた。

平均 1 日投与量別の有効率は、10mg 未満 100.0% (1/1 例)、10mg 92.6% (1,210/1,307 例)、10mg 超 20mg 未満 92.0% (241/262 例)、20mg 66.7% (36/54 例)、20mg 超 0.0% (0/1 例) と、平均 1 日投与量 20mg 以上の症例で有効率が低いことが、有意差が認められた原因と考えられた。平均 1 日投与量 20mg 以上の症例で有効率が低かった原因として、平均 1 日投与量が 20mg 以上の 55 症例のうち 49 例が効果不十分のため追加投与されていたことが影響した可能性が考えられた。

### 2-2-3 頭痛発作再発時の追加投与の有効性

各頭痛発作に対して本剤を 1 錠服薬した症例のうち、「服薬 2 時間後の患者の印象」が記載されている症例を母数として、「服薬 2 時間後の患者の印象」が「改善」である症例の割合が改善率とされ、頭痛発作の回数別に改善率が算出された。初回の頭痛発作の改善率は 84.8% であり、14 回目までの頭痛に対する改善率は、いずれも初回の頭痛発作の改善率を上回り、本剤が頭痛発作回数に関係なく有効であることが考えられた。

以上 2-2-1～2-2-3 より、本剤の有効性について特に問題となる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。

## 2-3 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、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) の安全性及び有効性が使用成績調査において収集された症例より抽出され検討された。また、承認審査時に、製造販売後調査で検討することとされた、器質的脳血管障害を有する患者の安全性及び三環系抗うつ薬を服用している患者の有効性が、使用成績調査において収集された症例より抽出され検討された。なお、本調査において妊産婦の症例は収集されなかった。

**小児 (15 歳未満)** : 安全性解析対象として 29 例が収集された。年齢は 6～14 歳、平均 1 日投与量は 5～20mg であった。これらの患者で副作用は認められなかった。また、有効性解析対象として 28 例が収集され、有効率は 89.3% (25/28 例) であり、15 歳以上の患者の有効率 91.6% (1,465/1,599 例) と比較して低かったが有意差は認められなかった。

**高齢者 (65 歳以上)** : 安全性解析対象として 144 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 0.7%

(1/144 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の副作用発現率 4.6% (70/1,537 例) と比較して高くなかった。高齢者において認められた副作用は悪心 (非重篤) であり、転帰は回復であった。また、有効性解析対象として 139 例が収集された。高齢者の有効率は 95.0% (132/139 例) であり、非高齢者 91.3% (1,358/1,488 例) と比較して低くなかった。

**腎機能障害を有する患者:** 腎機能障害を有する患者として、腎疾患「有」の患者が抽出された。安全性解析対象として 4 例が収集され、疾患名は尿蛋白、尿中血陽性 (尿蛋白と同一症例)、慢性糸球体腎炎、慢性腎不全、腎結石症であった。これらの患者で副作用は認められなかった。また、有効性解析対象として 4 例が収集された。腎疾患「有」の患者の有効率は 75.0% (3/4 例) であり、腎疾患「無」の患者の 91.4% (1,407/1,539 例) と比較して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として、肝疾患「有」の患者が抽出された。安全性解析対象として 23 例が収集され、疾患名は脂肪肝、C 型肝炎、肝機能異常、肝機能検査異常、肝障害、慢性肝炎、肝炎ウイルスキャリアー、原発性胆汁性肝硬変、肝の悪性新生物、B 型肝炎であった。これらの患者で副作用は認められなかった。また、有効性解析対象として 22 例が収集された。肝疾患「有」の患者での有効率は 86.4% (19/22 例) であり、肝疾患「無」の患者の 91.4% (1,393/1,524 例) と比較して低かったが有意差は認められなかった。

**器質的脳血管障害を有する患者:** 安全性解析対象として 33 例が収集され、疾患名はアルツハイマー型認知症、くも膜嚢胞、てんかん、パーキンソン病、一過性脳虚血発作、下垂体嚢胞、外傷後てんかん、血栓性脳卒中、身体疾患による精神障害、大脳萎縮、大脳動脈狭窄、頭蓋内動脈瘤、脳血管障害、脳梗塞、脳循環不全、脳新生物、脳動脈硬化症であった。これらの患者のうち、脳梗塞、下垂体嚢胞、パーキンソン病、脳新生物を有する 4 例に 5 件の副作用 (傾眠、悪心各 2 件、頻尿 1 件) が認められた。副作用発現率は 12.1% (4/33 例) であり、器質的脳血管障害「無」の患者の 4.0% (65/1,614 例) と比較して有意差は認められなかったものの、器質的脳血管障害「無」の患者より高かった。申請者は、器質的脳血管障害「有」の患者で認められた副作用について、いずれも既知・非重篤で転帰は回復又は軽快で、片頭痛の随伴症状としても知られている副作用であり、器質的脳血管障害に関連すると思われる副作用ではなかったこと、及び既に添付文書に記載され注意喚起されていることから、新たな対応の必要はないと説明した。

なお、本剤は脳血管障害や一過性脳虚血発作の既往のある患者が禁忌となっており、一部禁忌と考えられる患者に本剤が使用されていたが、当該患者に発現した副作用は脳梗塞を有する患者に発現した傾眠 1 例 1 件であり、既知・非重篤の副作用であった。申請者は、これらの禁忌については使用成績調査実施要綱、製品情報概要、本剤発売元のホームページや医師向けのパンフレット等を用いて注意喚起を行ってきており、引き続き本剤の適正使用に努めると説明した。

**三環系抗うつ薬を服用している患者:** 安全性解析対象として 8 例が収集され、服用された三環系抗うつ薬は<sup>1)</sup>イミプラミン塩酸塩及び<sup>2)</sup>ノリプラミン塩酸塩であった。これらの患者で副作用は認められなかった。また、有効性解析対象として 7 例が収集された。三環系抗うつ薬の併用「有」の患者の有効率は 100.0% (7/7 例) であり、三環系抗うつ薬の併用「無」の患者の 91.5% (1,471/1,607 例) と比較して低くなかった。

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、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16例27件(使用成績調査2例3件、自発報告14例24件)であり、そのうち重篤な副作用は11例19件であった。

重篤な副作用のうち、使用上の注意に記載のある(既知)副作用は8例12件であり、その内訳は、呼吸困難2件、アナフィラキシーショック、浮動性めまい、頭痛、狭心症、心筋梗塞、高血圧、喉頭浮腫、嘔吐、筋緊張及び筋骨格硬直1件であった。また、転帰はいずれも回復又は軽快であった。

重篤な副作用のうち、使用上の注意から予測できない(未知)副作用は6例7件(くも膜下出血・脳血管収縮、上室性頻脈、意識変容状態、片頭痛、痙攣、動脈瘤)が収集されたが、転帰はいずれも回復又は軽快であった。申請者は、いずれの副作用も累積件数は1件であり、本剤との関連が明確な症例が集積されていないことから、現時点では「使用上の注意」に追記の必要はないと考えるが、今後とも類似情報の収集、評価に努めると説明した。

再審査期間中に収集した未知の副作用は54例67件であり、このうち、重篤な副作用は7件、非重篤な副作用は60件であった。5件以上収集された副作用は、異常感6件であり、この6件はいずれも非重篤で、転帰は不明1件を除き、全て回復であった。これらの中には、併用薬剤や片頭痛の随伴症状の可能性が考えられるもの、因果関係を評価するために必要な情報が不足しているもの等があり、本剤との関連が明確な症例が集積されていないため、現時点では「使用上の注意」に追記の必要はないと判断し、今後も引き続き情報収集及び検討を継続すると説明した。

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

再審査期間中に本剤との相互作用に係る国内の報告はなかった。

### 5. 重大な措置、海外からの情報

平成23年1月現在、リザトリプタン安息香酸塩錠(MAXALT)及びリザトリプタン安息香酸塩凍結乾燥ウエハース錠(MAXALT RPD)が、片頭痛治療薬として57ヵ国で承認、販売されている。

再審査期間中に国内では、緊急安全性情報の配布等の安全性に関する重大な措置はとられなかった。

再審査期間中に報告された外国における措置報告は1報あった。これは、販売の中止、回収、廃棄等の措置ではなく、適正使用等に係る情報提供であった。

2006年7月に米国食品医薬品局(FDA)により、片頭痛治療薬の5-HT<sub>1B/1D</sub>受容体作動薬(トリプタン製剤)と選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)もしくはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)との併用によりセロトニン症候群が引き起こされる可能性があるとの安全性情報が公表され、2006年8月に措置報告が行われた。国内における本剤の添付文書においても、2007年9月の添付文書の自主改訂において、相互作用の併用注意に「セロトニン・ノ

ルアドレナリン再取り込み阻害剤」が追加記載された。

## 6. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された本剤の安全性及び有効性に影響を与える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