

承認内容の要旨

一般名： コハク酸スマトリプタン
販売名： コハク酸スマトリプタン
イミグラン注3

承認取得者名： グラクソ・ウエルカム株式会社

承認日： 平成12年1月18日

効能・効果：

片頭痛、群発頭痛

調査報告書

平成 11 年 9 月 20 日

新医薬品第二調査会

調 査 品 目	一般名	コハク酸スマトリプタン
	販売名	イミグラン注 3
輸入・製造承認を申請した会社名	日本グラクソ株式会社 (現社名：グラクソ・ウエルカム株式会社)	
<p>調査の概要</p> <p>本薬は、英国グラクソ社（現英国グラクソ・ウエルカム社）において開発された 5-HT_{1B/1D} 受容体に選択的な作動作用を有する片頭痛・群発頭痛治療薬である。海外における本薬の開発は、皮下注射液と錠剤について開始され、1999 年 7 月現在、それぞれ英国、米国等 93 ヶ国、106 ヶ国で承認されているほか、点鼻液、坐剤も承認されている。</p> <p>我が国では 19 年 月より非臨床試験、19 年 月より臨床試験が開始され、19 年 月に注射液 の製造・輸入承認が申請された。</p> <p>申請製剤は、1 アンプル中にスマトリプタンとして 3mg 含む皮下注射液であり、「片頭痛、群発頭痛」を効能・効果として申請が行われた。</p> <p>規格及び試験方法に関しては、規格値の設定根拠、類縁物質の規格値の妥当性等について説明を求めたところ妥当な回答があり、その他の部分も含め、規格及び試験方法は適切に設定されたものと判断した。</p> <p>安定性については、原薬は試験項目に変化はみられず、製剤では規格内であり、原薬、製剤共、申請包装形態及び貯蔵条件で3年間の品質保証が可能と判断された。</p> <p>急性毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。本薬によると思われる症状として紅潮、散瞳、振戦、咆哮等が認められた。LD₅₀値はラットにおいて皮下投与で雄1200mg/kg、雌1400mg/kg、静脈内投与で雄30.8mg/kg、雌35.4mg/kg、経口投与で雌雄とも2100mg/kg超であった。イヌにおいては雌雄とも皮下投与で100mg/kg超であり、経口投与で500mg/kg超であった。</p> <p>亜急性及び慢性毒性試験はラットとイヌを用いて実施された。ラットでは6週間及び28週間皮下投与試験において、肝臓、脾臓の絶対あるいは相対重量の増加、ASTの上昇等の他、四肢の紅潮、啼鳴等本薬による薬理作用に起因する変化、検体の皮下投与に基づく変化等が認められた。無毒性量は雌雄とも6週間試験で9.0mg/kg、28週間試験で8.0mg/kgであった。イヌでは1カ月間及び6カ月間皮下投与試験において、散瞳、咆哮等本薬の薬理学的作用に起因する変化の他、体重あるいは摂餌量の減少がみられた。無毒性量は雌雄とも1カ月試験3.6mg/kg、6カ月試験1.0mg/kgであった。</p> <p>依存性試験は実施されていない。</p> <p>抗原性試験はモルモット及びウサギを用いて実施され、いずれも抗原性はないと判断された。</p> <p>変異原性に関しては、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験が実施され、結果は陰性であった。</p>		

がん原性試験はマウスとラットを用いて実施された。マウスでは腫瘍の発生率に本薬投与による影響はなく発がん性は認められなかった。ラットでは精巣の間細胞腫及び副腎髄質のクロム親和性細胞腫の有意な増加がみられた。調査会ではこれらの腫瘍の発生増加について説明を求め、これらの発生はバックグランドデータの範囲内であること、さらに副腎腫瘍に関しては用量相関性がないこと等の回答を了承し、本薬によるラットに対する発がん性はないと結論した。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて皮下投与により実施された。

ラット受胎能及び一般生殖能試験(1、9、60mg/kg/日)では、親動物において主に60mg/kg/日で投与中のもがき、啼鳴及び投与部位における痲疲形成がみられた。次世代及び次々世代には投与による影響は観察されなかった。無毒性量は親動物に対して9mg/kg/日、次世代及び次々世代に対して60mg/kg/日と推定された。

ラット胎児の器官形成期投与試験(10、20、40、80mg/kg/日)では、母動物において主に80mg/kg/日で投与中のもがき、啼鳴及び投与部位における脱毛、痲疲形成がみられた。催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物に対して40mg/kg/日、次世代に対して80mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児の器官形成期投与試験(0.5、2、8mg/kg/日)では、母動物において8mg/kg/日で糞量減少及び軟便の増加、2mg/kg/日以上で体重増加抑制がみられた。催奇形性は認められなかった。無毒性量は母動物に対して0.5mg/kg/日、次世代に対して8mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験(1、9、81mg/kg/日)では母動物において主に81mg/kg/日で投与中のもがき、啼鳴及び投与部位における痲疲形成がみられた。次世代には投与による影響は観察されなかった。無毒性量は母動物に対して9mg/kg/日、次世代に対して81mg/kg/日と推定された。

効力を裏付ける試験としては、5-HT₁受容体に対する選択性、摘出血管に対する作用及び麻酔動物における各種血管床に対する作用が検討された。

本薬は、5-HT_{1D}及び5-HT_{1B}に対して5-HTと同程度の高い親和性を示し、5-HT_{1A}受容体に対しても5-HT_{1D}受容体の約1/5の親和性を示したが、他の受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、イヌ摘出伏在静脈標本(5-HT₁受容体)を用量依存的に収縮させ、電気刺激による収縮を用量依存的に抑制し、これらの作用は非特異的5-HT₁受容体拮抗薬メチオテピンにより競合的に抑制されることが示されたが、ウサギ摘出大動脈標本(5-HT₂受容体)及びモルモット摘出回腸縦走筋標本(5-HT₃受容体)に対してほとんど作用を示さなかった。本薬は5-HT_{1A}受容体にも親和性を示したが、5-HT_{1A}を介すると考えられる薬理作用はほとんど認められなかった。

本薬は、ヒト及びイヌの摘出脳底動脈標本、イヌ摘出中大脳動脈標本、ヒトの摘出中硬膜動脈、側頭動脈、大脳動脈標本、摘出硬膜中の動脈に対して用量依存的な収縮作用を示したが、イヌの摘出冠動脈やイヌ摘出大腿動脈標本に対してほとんど作用を示さず、ヒト摘出冠動脈においてはTXA₂作用薬であるU-46619で得られる収縮の約10%の収縮作用が認められた。さらに、麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させたが、他の末梢血管抵抗にはほとんど作用を示さないか、示してもわずかなものであった。イヌ摘出脳底動脈の収縮は、5-HT_{1B/1D}拮抗薬GR55562により抑制され、他の脳血管標本の収縮作用及び頸動脈血管抵抗上昇作用はメチオテピンで抑制されたことから、本薬は、5-HT_{1B}と5-HT_{1D}受容体を介して脳動脈を収縮させると考えられた。本薬に鎮痛作用が認められなかったことを考え合わせると、片頭痛時に拡張した脳血管を収縮させることにより、頭痛発作を緩解する作用機序が考えられた。また、ラットの三叉神経電気刺激によるCGRP放出及びヒト片頭痛発作時のCGRP上昇を抑制したことから、三叉神経からのCGRP放出を抑制して血管炎症を抑制し、片頭痛を緩解する可能性も考えられた。

以上のことから、本薬は5-HT_{1B/1D}受容体作働薬であり、脳血管に対する選択性を有し、エルゴタミンが示すような全身循環器系に対する副作用の少ない片頭痛治療薬であると考え

られた。

調査会では、CGRPによる血管拡張反応に及ぼす作用及び電気刺激による収縮を抑制したメカニズムについて説明を求め、回答を了承した。

本薬の吸収、分布、代謝、排泄はラット、イヌ及びヒトにおいて検討された。

ラットに本薬0.5~4.5mg/kgを皮下投与後、血漿中未変化体濃度は0.08時間で最高値に達した後、半減期0.5~0.84時間で消失し、線形性を示した。イヌに本薬0.1mg/kgを皮下投与すると血漿中未変化体濃度は0.33時間で117ng/mLの最高値に達した後、半減期約1.54時間で消失した。コハク酸^[14C]スマトリプタンを皮下投与し、放射能の尿及び糞中排泄率から求めた皮下投与後の吸収率はラットで91%以上、イヌで89%以上であった。

コハク酸^[14C]スマトリプタンをラットに皮下投与すると、各組織中放射能濃度は5分もしくは1時間で最高値を示した後速やかに消失し、特定の臓器への残留性は認められなかった。ラットに反復投与した際、単回投与に比べて体内動態に顕著な変動は認められなかったが、甲状腺に放射能の残留傾向が認められた。コハク酸^[14C]スマトリプタンを妊娠ラットに投与したとき、放射能の胎児への移行が認められたが、その消失は速やかであった。ラット、イヌ及びヒトにおけるコハク酸スマトリプタンの血漿蛋白結合率はin vitroで24~34%であった。

本薬は酸化的脱アミノ化、N-脱メチル化を受け、インドール酢酸体及びN-脱メチル体が生成され、主に尿中に排泄された。尿中における主要代謝物は、ラットではインドール酢酸体及びN-脱メチル体、イヌではインドール酢酸体のみで、N-脱メチル体はほとんど認められなかった。これにより、イヌでは酸化的脱アミノ化が主要な代謝経路と考えられた。なお、代謝プロファイルには投与経路ならびに雌雄による顕著な差は認められなかった。

ラット及びイヌにコハク酸^[14C]スマトリプタンを皮下投与後、放射能の大部分は投与後24時間までに排泄され、両種における主排泄経路は尿であった。コハク酸^[14C]スマトリプタンを哺育中ラットに皮下投与すると、投与後6時間まで血漿中放射能の3~21倍の放射能濃度が乳汁中に認められたが、放射能の残留傾向は認められなかった。

健康成人男性に本薬3、6、9mgを空腹時に単回皮下投与すると、血漿中未変化体濃度は投与後約0.2時間で最高値44、96、123ng/mLに達し、半減期(β相)1.5~2.0時間で消失し、線形性を示した。健康成人男性に、本薬6mgを1日1回3日間反復皮下投与した結果、反復投与による血漿中スマトリプタンの蓄積性はなく、薬物動態は反復投与によって変化しないと考えられた。代謝物の血中濃度や尿中排泄率から、本薬のヒトにおける主要代謝経路は、酸化的脱アミノ化によるインドール酢酸体の生成とそれに続くグルクロン酸抱合化であることが示唆され、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討から、モノアミノオキシダーゼAが本薬の代謝に大きく関わっていることが示された。本薬3~9mgを単回皮下投与後24時間までに、投与量の約30%が未変化体として、約45%がインドール酢酸体としてそれぞれ尿中に排泄され、排泄率は投与量や反復投与の影響を受けず一定値を示した。

健康成人を対象としてモクロベミド(MAO-A阻害薬)及びセレギリン(MAO-B阻害薬)反復経口投与後に本薬6mgを皮下投与した時の薬物動態について検討した海外の成績では、モクロベミド投与後の本薬の薬物動態に変化(AUC_{0-∞}は1.79倍上昇、t_{1/2}は1.39倍延長、CL_{tot}/Fは44%減少)を認めたが、セレギリン投与後の本薬の薬物動態パラメータには有意な変化は認めなかった。

調査会では、日本人と米国人における皮下投与時の薬物動態パラメータが同程度であるにもかかわらず、我が国における3mg群の有効率が米国における用量漸増試験での3mg群の成績を上回った理由につき説明を求め、プラセボ群との有効率のOdds比で評価すると両試験で差はないとの回答を了承した。

第I相試験は健康成人男性を対象として、単回投与6例(プラセボ、3mg、6mg、9mgの単回皮下投与)及び反復投与8例(プラセボ、6mgの1日1回3日間皮下投与)に実施され、安全性が検討された。その結果、頭部圧迫感、投与部位の痛みなどの自覚症状が高頻度に発生したが、ほとんどが軽度から中等度で1時間以内に消失しており安全性に問題はないもの

と考えられた。

第Ⅱ相試験は片頭痛患者 18 例、群発頭痛患者 10 例を対象に 3mg と 6mg の単盲検クロスオーバー法で実施され、頭痛発現後の皮下投与による有効性、安全性及び至適用量について検討された。片頭痛対象試験において頭痛発現中に投与ができ 2 用量の試験を完了した例は、発作頻度や間隔の違いのため 7 例であった。1 用量投与を含めた頭痛改善度は 3mg と 6mg との間に差はなく、「中等度改善以上」の改善率は 3mg が 81.8% (9/11)、6mg が 78.6% (11/14) であった。「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、それぞれ 90.9% (10/11)、86.7% (13/15) であった。群発頭痛対象試験において 2 用量の投与ができた例は 5 例で、1 用量を投与した例も含めた改善率は 3mg で 71.4% (5/7)、6mg で 62.5% (5/8) であった。「安全性に問題なし」と判定された症例の割合は、それぞれ 100% (7/7)、75.0% (6/8) であった。片頭痛、群発頭痛に対して、どちらも 60 分以内に本薬による治療効果が発現した。以上の結果より、有効性及び安全性において 3mg と 6mg の用量間に明かな差が認められなかったため、3mg が至適用量と判断された。

第Ⅲ相二重盲検比較試験は、当初実施困難であるとの考えから以上の結果での申請がなされたが、調査会においては比較試験の実施は不可欠であるとの判断によりその実施を指示した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験が実施され、その成績が提出された。第Ⅲ相試験は、片頭痛及び群発性頭痛患者を対象に本薬 3mg の有効性と安全性についてプラセボを対照として 2 つの二重盲検試験により比較検討された。片頭痛を対象とした比較試験における有効率（頭痛改善度における「有効」と判定された症例の割合）は本薬群 76.2% (16/21)、プラセボ群 36.8% (7/19) で有意差 ($p=0.024$) が認められた。安全率（概括安全度における「安全性に問題なし」と判定された症例の割合）は本薬群 85.0% (17/20)、プラセボ群 88.9% (16/18) で両群に差はなかった。有害事象は本薬群にのみ 3 例に 4 件認められたがいずれも症状は軽度であった。群発頭痛を対象とした比較試験における有効率は、本薬群 75.0% (12/16)、プラセボ群 29.4% (5/17) で有意差 ($p=0.015$) が認められた。安全率は、本薬群 100% (15/15)、プラセボ群 80.0% (12/15) で両群に差はなかった。有害事象はプラセボ群にのみ 3 例に 4 件認められたがいずれも症状は軽度であった。本試験においては、同一群発頭痛発作期間中の本薬反復投与時の有効性、安全性についても検討されており、反復投与によっても有効率の低下はみられず、また、臨床上問題となるような副作用もみられなかった。

以上の成績から、本薬は片頭痛及び群発頭痛発作の発現時の治療薬として有用であると考えられた。

以上のような審議の結果、本薬を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

原体及び製剤は劇薬に該当する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
コハク酸スマトリプタン イミグラン注3	グラクソ・ウエルカ ム(株)	<p>3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルインドール-5-メタンスルホンアミド-コハク酸塩</p> <p>3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate</p> <p>(一般的名称：コハク酸スマトリプタン sumatriptan succinate)</p> <p>17mg/mL中、コハク酸スマトリプタンを4.2mg(スマトリプタン)として3mg)含有する注射剤</p> <p>効能・効果は「片頭痛、群発頭痛」</p> <p>(血管収縮剤：216)</p>	<p>6年</p> <p>規制区分</p> <p>劇薬 指定医薬品 要指示医薬品</p>	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。