

衛研発第 2492 号

平成 13 年 4 月 27 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: イミグラン錠 50

[一般名]: コハク酸スマトリプタン

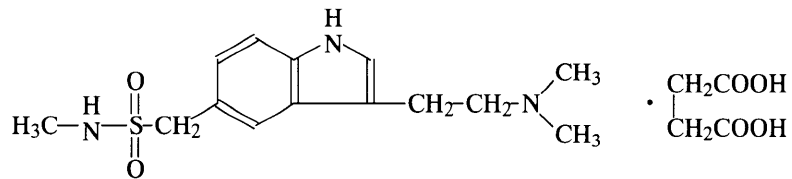
[有効成分名]: コハク酸スマトリプタン

[申請者名]: グラクソ・スミスクライン株式会社 (申請時: グラクソ・ウエルカム株式会社)

[申請年月日]: 平成 12 年 8 月 2 日 (製造承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中、コハク酸スマトリプタン 70mg (スマトリプタンとして 50mg) を含有するフィルムコート錠

[化学構造]:



化学名:

(日本名) 3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルインドール-5-メタンサルホンアミド 一コハク酸塩

(英語名) 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-methylindole-5-methanesulfonamide monosuccinate

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 13 年 4 月 27 日

[販 売 名]: イミグラン錠 50

[一 般 名]: コハク酸スマトリプタン

[有効成分名]: コハク酸スマトリプタン

[申 請 者 名]: グラクソ・スミスクライン株式会社 (申請時: グラクソ・ウエルカム株式会社)

[申請年月日]: 平成 12 年 8 月 2 日 (製造承認申請)

[剤型・含量]: 1 錠中、コハク酸スマトリプタン 70mg (スマトリプタンとして 50mg) を含有するフィルムコート錠

[審 査 結 果]

片頭痛の外因性民族的要因に日本と欧米で大きな差異はなく、本薬の薬物動態も日本人と欧米人で類似していたため、海外で実施されていた用量反応試験(プラセボ、25mg、50mg、100mg)をブリッジング対象試験として、日本において用量反応試験(プラセボ、50mg、100mg)がブリッジング試験として実施された。その結果、両試験において、主要評価項目である服用 4 時間後の頭痛改善率はプラセボ群に比較して 50mg 群及び 100mg 群で有意に高く、その用量反応性は類似していた。さらに、安全性についても大きな問題はなく、有害事象の種類や発現率も類似していたため、ブリッジングが成立したと判断された。また、臨床推奨用量は、有効性と安全性から 50mg と考えられた。外挿した海外の第Ⅲ相試験では、複数回の発作に本薬 50mg を投与した場合の有効性と安全性をプラセボを対照として検討され、服用 4 時間後の頭痛改善度は、プラセボに比較して有意に高く、安全性にも問題はなかった。また、治療後 4~24 時間以内に再発した頭痛における服用 4 時間後の有効率もプラセボに比べて高く、安全性にも問題はなかった。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]: 片頭痛

[用法・用量]: 片頭痛の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 50mg を経口投与する。

なお、症状によって、1 回 100mg まで増量することができる。また、本剤投与により頭痛が軽減したが、その後再発した場合もしくは効果不十分の場合には、追加投与することができる。ただし、追加投与は 2 時間以上の間隔をおくこととし、1 日総投与量は 200mg を超えないこと。

審査報告(1)

平成 13 年 3 月 15 日

1. 品目の概要

[販売名]: イミグラン錠 50

[一般名]: コハク酸スマトリプタン

[申請年月日]: 平成 12 年 8 月 2 日 (製造承認申請)

[申請者]: グラクソ・スミスクライン株式会社

(申請時: グラクソ・ウエルカム株式会社)

[剤型・含量]: 1 錠中、コハク酸スマトリプタン 70mg (スマトリプタンとして 50mg) を含有するフィルムコート錠

[申請時効能・効果]:

片頭痛

[申請時用法・用量]:

片頭痛の頭痛発現時に、通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 50mg を経口投与する。

なお、症状によっては、1 回 100mg まで増量することができる。

また、初回投与で頭痛が軽減したが、24 時間以内に発作が再発した場合には、さらに追加投与することができる。ただし、次の投与は 2 時間以上の間隔をおくこととし、1 日総投与量は 200mg を超えないこと。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

片頭痛は血管性頭痛の一種で、通常月に 1~2 回の頻度で発作が起き、1 回の発作で生じた激しい拍動性の痛みが数時間から数日に及び、悪心・嘔吐、音過敏・光過敏などの随伴症状を伴うことが多いという特徴を有する。発作の 1~2 日前にあくびやイライラ感、空腹感といった予兆が現れたり、発作直前には閃輝暗点といった視覚障害や感覚障害等の前兆を伴う場合もある。なお、坂井らの全国調査によると (Cephalalgia 17:15-22, 1997)、片頭痛の有病率は人口の 8.4% であると報告されている。

片頭痛の病態生理には不明な点が多いが、セロトニン (5-Hydroxytryptamine ; 以下 5-HT) が直接的あるいは間接的に脳血管の収縮・拡張に関わっていること、片頭痛発作時には脳血流量の変化及び血小板中 5-HT 濃度の減少が認められることから、5-HT の関与が重要視されている。片頭痛の発作急性期の治療薬としては、従来より血管収縮作用を持つ酒石酸エルゴタミン等が使用されているが、エルゴタミンは最初の症候があらわれたとき、直ちに投与した場合には効果的であるものの、頭痛発現後の投与では十分な効果が期待できず、また 5-HT 受容体以外のアドレナリン α 、ドパミン、ムスカリンなどの受容体にも作用し、脳血管以外の末梢血管系を収縮させるため、血圧上昇、心拍数減少等の循環器系に対して影響を与えることが知られている。

これに対し、英国グラクソ・ウエルカム社で、5-HT 受容体のサブタイプである 5-HT_{1B/1D} 受容体に対して選択的に作動作用を有する片頭痛治療薬として開発されたものが、コハク酸スマトリプタン（以下 スマトリプタン）である。本邦では、既にスマトリプタンの皮下注射剤（販売名：イミグラン注 3）が片頭痛・群発頭痛を適応症として 2000 年 1 月 18 日に承認されているが、注射剤は予兆・前兆もしくは発作時に医療機関に来院する必要がある。一方、錠剤は注射剤に比べ速効性には劣り、発作時に悪心・嘔吐を伴う患者には服薬が制限される可能性はあるものの、診断を受けてあらかじめ処方されていれば発作時に医療機関に来院せずに服薬できる等の利点がある。本邦においても注射剤と並行して錠剤の開発が進められ、 年 月に当時の日本グラクソ株式会社が注射剤とともに製造・輸入承認申請を行った。しかし、当時の新医薬品第二調査会において、錠剤については、「後期第Ⅱ相用量反応試験結果における用量反応性は明確でなく、用量設定の根拠として不適切であり、明確な判定基準を設定して再試験を実施するように」との指示を受け、その実施には長期間を要することが予想されたこと、また海外で錠剤の推奨用量が変更される動きがあったことから、錠剤に関しては 年 月に一旦申請が取り下げられた。その後、当時検討が進んでいた ICH E5 ガイドラインを適用し、本邦における用量反応試験（再試験）を、海外で実施された用量反応試験（S2CM09 試験）のブリッジング試験として位置づけ、外挿可能性を確認した上で、海外で実施した第Ⅲ相試験を本邦へ外挿し、Complete Clinical Data Package（完全な臨床データパッケージ）を構成した上で、今回申請がなされたものである。

片頭痛の診断基準及び分類は、1988 年の国際頭痛学会によって（Cephalalgia 8 (Suppl 7) : 9, 12-17, 19-73, 75-92, 1988）、①前兆を伴わない片頭痛、②前兆を伴う片頭痛、③眼筋麻痺性片頭痛、④網膜片頭痛、⑤小児周期性症候群、⑥片頭痛の合併症（片頭痛発作重積、片頭痛による脳梗塞）、⑦上記分類に属さない片頭痛の 7 種に分類され、国内外で広く使用されている。今回の申請に用いられた臨床試験は、上記のうち①前兆を伴わない片頭痛と②前兆を伴う片頭痛を対象とされている。

スマトリプタン錠剤については、2001 年 1 月現在ニュージーランドをはじめとする 113 ヶ国で承認されている。また、点鼻液については 48 ヶ国で承認されているが、本邦では 年より開発がなされ ている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

イミグラン錠 50 は、原薬コハク酸スマトリプタン（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）を 1 錠中に 70mg（スマトリプタンとして 50mg）含む製剤である。本薬については、皮下注射剤が平成 12 年 1 月 18 日に既に承認されているが、今回、錠剤の申請が新たになされたものである。また、今回申請された錠剤では、患者の服用しやすさを考慮して錠剤の大きさを小さくすることとしたため、それに伴って、海外で既に上市されている 50mg 錠から処方に変更されている。

製剤の規格試験項目として、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験及び含量（液体クロマトグラフ法）が設定されている。また、コハク酸スマトリプタン標準品の規格及び試験方

法の整備が併せて行われた。

審査センターは、申請者に対して、開発段階での 50mg 錠（2 種類）、海外で上市されている 50mg 錠及び今回申請された 50mg 錠の間で、それぞれ処方の変更された理由を説明するよう求めた。それに対して、申請者から、開発段階においては製剤の外観及び製造工程の改善のためにフィルムコーティング層の組成を変更し、海外上市の際には医薬品の識別性の向上を目的としてフィルムコーティング層に着色剤を添加、さらに今回の申請においては患者の服用性を考慮して内核及びフィルムコーティング層の組成を変更して錠剤の小型化を図ったとの回答が得られたことから、審査センターはこれを了承した。なお、これら製剤間での溶出挙動の同等性は溶出試験から、及び海外上市製剤と申請製剤との生物学的同等性は海外における生物学的同等性試験成績から、それぞれ確認されている（へ項参照）。

また、審査センターは、溶出試験に関して、実測値に基づいて規格値を見直すよう申請者に求めたところ、規格値が適切に改められたことから、これを了承した。さらに、定量法等の室内再現精度に関する評価の詳細を示すよう申請者に求めたところ、試験成績が提出されたことから、内容を確認の上、これを了承した。

以上の審査の結果、審査センターは、製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

申請製剤に関して、最終包装形態（PTP 包装）で 25℃、60%RH、暗所における長期保存試験が実施されている（現在継続中）。12 カ月保存の結果、いずれの測定項目においても経時変化は認められず、安定であった。長期保存試験 12 カ月までの試験成績に基づいて、貯法は気密容器とされ、また、有効期間は暫定的に 1 年と設定された。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。経口投与による概略の致死量はラットでは雌雄ともに 2,100mg/kg 超、イヌでは雄で 500mg/kg 超であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な毒性所見として、ラットでは運動不活発、啼鳴及び筋の緊張が、イヌでは歩行異常及び体重増加抑制がみられたが、いずれも回復性が認められた。無毒性量はラットでは雌雄ともに 50mg/kg/日（5 及び 28 週間試験）、5mg/kg/日（78 週間試験）であり、イヌでは雌雄ともに 10mg/kg/日（5、26 及び 60 週間試験）であった。反復経口投与時の薬物動態パラメータは、ラット 78 週間試験の 5mg/kg/日で 120～300ng/mL（投与 1 時間後の血清中濃度）、イヌ 60 週間試験の 10mg/kg/日で 1,100～1,700ng/mL（投与 2 時間後の血漿中濃度）であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、経口投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、親動物において薬理作用に起因すると考えられる眼瞼下垂及び摂餌量の増加が認められたが、生殖能・初期胚発生に対する影

響はないと推察された。無毒性量は親動物の一般毒性、生殖能及び次世代に対して 1,000mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において薬理作用に起因すると考えられる耳介・四肢の紅潮が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び次世代に対して 1,000mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物において体重増加量及び摂餌量の増減が認められた。また胎児 F₁ において頸胸部血管走行変異及び骨格変異の発現頻度の増加がみられた。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 15mg/kg/日、生殖能に対して 50mg/kg/日、次世代に対して 15mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では母動物において体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。また出生児 F₁ に対する影響として体重減少がみられた。1,000mg/kg/日で認められた出生率、4日生存率及び離乳率の低下に関しては、毒性学的な意義は乏しいものと考えられるとの説明がなされ、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、生殖能に対して 1,000mg/kg/日、出生児 F₁ の一般毒性に対して 10mg/kg/日、生殖能に対して 1,000mg/kg/日、胎児 F₂ に対して 1,000mg/kg/日と推定された。

審査センターは、ラット周産期及び授乳期投与試験でみられた出生率、4日生存率及び離乳率の低下と本薬投与との関連性について考察を求めた。これに対し、申請者からは、母動物の生殖能に対する無毒性量を 1,000mg/kg/日から 100mg/kg/日に変更するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターでは、不純物の安全性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、本薬の一般毒性及び遺伝毒性の試験成績と不純物量から評価を行った結果、規格値内における安全性は問題ないものと判断されるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本申請は新投与経路の追加申請であるため、添付資料として新たに実施し追加した試験成績はなかったが、類薬との比較に関する 11 報の公表論文が参考資料として提出された。

経口投与に関連する既承認資料によると、本薬 100~10,000 µg/kg の十二指腸内累積投与は麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を用量依存性に増加させており、皮下投与及び静脈内投与の場合と同様な薬理作用が確認されている。

今回提出された参考資料によると、本薬の 5-HT₁ 受容体に対する結合親和性はエレクトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタン及びリザトリプタンと同様に、ヒト 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{1B} 受容体に比較し、5-HT_{1B}、5-HT_{1D} 及び 5-HT_{1F} 受容体に選択的であった。また、いずれの薬物もヒト、サル、イヌ又はウサギの摘出脳動脈を濃度依存性に収縮させることが示されている。一方、摘出ヒト冠動脈に対しても、本薬を含むこれらの薬物は収縮作用を示しているが、最大反応は 5-HT による最大収縮の約 20%であることが報告されている。

審査センターは、麻酔イヌでの有効血漿中濃度について、十二指腸内投与と皮下投与での比較も含め考察を求めた。これに対し、本薬の頸動脈血管抵抗増加作用は十二指腸内投与で 100

$\mu\text{g}/\text{kg}$ から、皮下投与で $30\ \mu\text{g}/\text{kg}$ から認められ、その血漿中濃度をイヌ単回（経口及び皮下）投与試験（薬物動態試験）における最高血漿中濃度（ C_{max} ）値から推定すると、十二指腸内投与（ $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ）で約 $33\text{ng}/\text{mL}$ 、皮下投与（ $30\ \mu\text{g}/\text{kg}$ ）で約 $36\text{ng}/\text{mL}$ となり、ほぼ同程度の血漿中濃度であることが、申請者から説明された。また、これらの値は健康成人の臨床用量（経口投与： 50mg 、皮下投与： 3mg ）での C_{max} 値（経口投与： $32.6\text{ng}/\text{mL}$ 、皮下投与： $44.0\text{ng}/\text{mL}$ ）とも近いことが示された。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

動物における成績

コハク酸 [^{14}C]スマトリプタン又はその非標識体を、ラット及びイヌに経口投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄についての検討がなされた。なお、コハク酸スマトリプタンはラット及びイヌにスマトリプタンとして $2\text{mg}/\text{kg}$ が投与された。

吸収—ラットにコハク酸 [^{14}C]スマトリプタン又はその非標識体を経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体はいずれも投与後 2 時間で C_{max} を示し、半減期（ $t_{1/2}$ ）1~3 時間で消失した。投与初期から未変化体濃度が放射能濃度に比べ低いことから、初回通過効果を受けるとされた。また、 $8\text{mg}/\text{kg}$ までの用量範囲では投与量と血漿中放射能濃度の C_{max} 及び血漿中濃度—時間曲線下面積（AUC）との間にほぼ線形性が認められた。一方、イヌに経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体は投与後 1 時間以内に C_{max} を示した後、 $t_{1/2}$ 約 2 時間で消失し、またラット同様初回通過効果を受けることが示唆された。なお、ラット及びイヌにおいて雌雄の血漿中放射能推移に差は認められなかった。

ラットに 1 日 1 回 21 日間反復投与したとき、投与後の $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ は投与回数に伴い上昇し、21 回投与後の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 1 回投与後の約 3 倍を示した。 $t_{1/2}$ は 7 回投与以降同様であり、また血漿中放射能濃度は投与回数に伴い上昇したが、3 回投与以降はば一定の濃度範囲で推移した。

コハク酸 [^{14}C]スマトリプタンを経口投与した時の放射能の吸収率は、ラットで約 76%、イヌで約 69%であった。ラットに絶食下又は非絶食下で経口投与した場合、絶食群の C_{max} は非絶食群の 1.6 倍、 $t_{1/2}$ は 0.40 倍、AUC はほぼ同じであった。吸収部位は小腸全域と考えられ、下部ほど吸収は良好であった。

分布—コハク酸 [^{14}C]スマトリプタンをラットに経口投与したとき、大部分の組織中放射能は投与後 2 時間に最高濃度を示した。投与 2 時間では回腸及び肝臓の放射能濃度が最も高かったが、投与後 168 時間にはほとんどの組織から放射能は消失しており、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、投与 24 時間後の臓器・組織濃度は投与日数に伴い上昇し、大部分の組織は 21 回投与までにはほぼ定常状態に達する傾向を示したが、単回投与に比べ組織内分布に顕著な差は認められなかった。

コハク酸 [^{14}C]スマトリプタンを妊娠 12 日目及び 18 日目のラットに投与したとき、胎盤・胎児への移行性が認められたが、残留傾向は少ないとされた。

ラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率は *in vitro* で 24~34%であり、特定のヒト血漿蛋白に強く結合する傾向は認められなかった。また、血球結合率は動物種及び投与後の時間

にかかわらず、60～71%であるとされた。

代謝—コハク酸スマトリプタンは経口投与後、主に酸化的脱アミノ化及びN-脱メチル化され、それぞれインドール酢酸体及びN-脱メチル体に代謝された。ラットではインドール酢酸体及びN-脱メチル体が、イヌではインドール酢酸体が主要代謝物であるとされた。また、ラット及びイヌにおいて、尿及び糞中の代謝物に性差は認められず、グルクロン酸もしくは硫酸抱合体は存在しないとされた。スマトリプタンの代謝には P450 はほとんど関与せず、主にモノアミンオキシダーゼ A (MAO-A) が関与しているものと考えられた。

排泄—コハク酸 [¹⁴C]スマトリプタンをラット及びイヌに経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中にはそれぞれ投与量の 45～58%及び 68～81%の放射能が、糞中には 29～41%及び 9～12%の放射能が排泄された。反復投与の際にも 1 回投与後と比較して、排泄率に変動は認められなかった。投与後 24 時間までの胆汁中排泄率はラットで投与量の約 8%、イヌで約 2%と低く、胆汁からの排泄は主要な経路ではなかった。また、コハク酸 [¹⁴C]スマトリプタンを哺育中ラットに経口投与したとき、乳汁中放射能は投与 4 時間後に最高濃度を示し、投与 8 時間までに血漿中放射能の 4～15 倍と、高い移行が認められたが、血漿中放射能と同様の $t_{1/2}$ で消失し、投与後 48 時間には検出限界以下となった。

ヒトにおける成績

血漿中濃度—健康成人男性 16 例に本剤 50mg 及び 100mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移は二峰性を示し、投与後 1.5 時間までに最初のピークを、投与後 2～3 時間の間に 2 番目のピークを認めた後、約 2 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加と共に上昇した。また、健康成人男性 6 例に対する本剤 25mg、50mg 及び 100mg の空腹時単回経口投与試験においても、 C_{max} 及び AUC_{0-12} は投与量の増加と共に上昇した。

健康成人男性 6 例に本剤 50mg 及び 100mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度は投与第 1 日目と第 5 日目で同様の推移を示し、いずれの薬物動態パラメータも大きな差は認められなかった。

健康成人男性 12 例に本剤 200mg を食後単回経口投与した時の t_{max} は 2.25hr (範囲：1.50～3.50hr) で、空腹時の 1.75hr (範囲：0.75～3.52hr) に比し遅延傾向を認めたが、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ には変化が認められなかった。

血漿中濃度推移の二峰性に関しては、薬剤の吸収過程及び腸肝循環の両面から考察がなされ、健康成人男性に、経口、空腸内及び盲腸内投与した時、経口投与時と空腸内投与時の吸収は類似しており、小腸から吸収される可能性が示唆されていること (Pharm Res 12(1) : 138-143, 1995)、またラットにおいてもスマトリプタンは小腸全域から吸収され、下部ほど良好である (動物における成績 吸収の項参照) ことが示された。腸肝循環に関しては、動物における胆汁中排泄は低いこと、ヒトでの主代謝物はグルクロン酸抱合体ではないこと、ヒトに皮下投与したとき血漿中濃度推移は二峰性を示さないことから、経口投与した時の二峰性は腸肝循環によるものではないとされた。以上より、ヒトに経口投与した場合、小腸全域からの吸収により投与 30 分から 3 時間に持続的な吸収が認められ、さらに投与後 3 時間前後に 2 番目のピークが認められることについては小腸下部からの吸収によるものとの推察がなされた。

代謝－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た。

排泄－健康成人男性 16 例に本剤 50mg 及び 100mg を空腹時単回経口投与した時の未変化体及びインドール酢酸体の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、いずれにおいても投与量の約 2% 及び 40% で投与量間に差を認めず、また反復投与（50mg 及び 100mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与、 $n=6$ ）による排泄の変化は認められなかった。

相互作用－健康成人男性を対象として、プロプラノロール（ β 遮断薬）、フルナリジン（Ca拮抗薬）あるいはアルコールを経口投与後に本剤を経口投与した時、本剤の薬物動態に変化は認められなかった。また、健康成人男女を対象として、モクロベミド（MAO-A 阻害薬）の経口投与後に本剤を経口投与した時、本剤の $AUC_{0-\infty}$ は 4.4 倍に、 C_{max} は 2.6 倍に増加し、 $t_{1/2}$ は 1.4 倍に延長したが、健康成人女性を対象として、セレギリン（MAO-B 阻害薬）を経口投与後にスマトリプタン注射液を皮下注射した時、スマトリプタンの薬物動態に影響は認められなかった。

肝機能障害患者における検討－中等度肝機能障害患者 8 例に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度は健康成人 8 例と比較して高値を示し、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康成人の約 1.8 倍であった。しかしながら、本試験においてこれら被験者に特有の有害事象や重篤な有害事象は認められず、また日本人及び外国人健康成人男性に本剤をそれぞれ 100mg 及び 400mg 経口投与した試験でも忍容性が認められた。このことから、肝機能障害を有する片頭痛患者に対して用量調節を行う必要はないと考えられるものの、血中濃度が上昇する可能性があるため慎重投与とされ、重篤な肝機能障害を有する患者に対しては禁忌とされた。

日本人と外国人の薬物動態の比較－日本人及び外国人健康成人男性に本剤 50mg を単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移は類似しており、薬物動態パラメータ及び尿中排泄率においても両人種間に大きな差は認められなかった。また、本剤 50mg 及び 100mg の単回経口投与において、日本人、外国人共に投与量に相関した増加が認められ、日本人と外国人の薬物動態に差はないものと考えられた。

生物学的同等性

国内の臨床試験では 50mg 錠（50mgA 錠、申請製剤）が使われたが、海外の臨床試験では 3 種類の 50mg 錠（50mgB 錠、50mgC 錠及び 50mgD 錠（海外上市製剤））の他に 25 錠及び 100mg 錠が使用され、溶出試験成績より、国内外の臨床試験で使用した製剤（25mg 錠、50mgA 錠、50mgB 錠、50mgC 錠、50mgD 錠及び 100mg 錠）は、組成は異なるが、いずれも溶出率は 15 分間でほぼ 100% であり、溶出挙動に差はないことが示された。また、海外における生物学的同等性試験成績より、国内の臨床試験で使用した製剤（50mgA 錠）と海外の臨床試験で使用した製剤（50mgD 錠）は生物学的に同等であることが示された。

審査センターは、種々の総説（Lancet 341：221-224，1993、Lancet 355：860-861，2000）に経口投与時の本剤のバイオアベイラビリティ（BA）は低く、他のトリプタン系薬剤に比し効果が弱い等の記載がなされていることから、ヒトにおける BA についての説明及び経口剤として開発したことに対する見解を求めた。これに対し、申請者からは、健康成人男性における生物

学的利用率は約 14%であり、他のトリプタン系薬剤（約 40～70%）と比較して低値であることが示され、その理由として、皮下投与時には高い絶対的生物学的利用率を示していることから、初回通過効果に起因するとの考えが示された。また、 t_{max} 、蛋白結合率、分布容積及びクリアランスについては他のトリプタン系薬剤との間に大きな差は認められなかったが、脂溶性は他のトリプタン系薬剤に比べ低いとの説明がなされた。Lancet 中の、本剤が他のトリプタン系薬剤に比し効果が弱い等の記載については、これらの比較試験での primary endpoint である「服薬 2 時間後の有効率」では、スマトリプタンは他剤と同様にプラセボに比し有意に高く、エレトリプタン 80mg との比較成績を除き、他剤ともほぼ同程度の有効率を示しているとの説明がなされた。また、リザトリプタン又はエレトリプタンとの比較試験 (Arch Neurology 53 : 1132-1137, 1996、Neurology 54 : 156-163, 2000) においては、スマトリプタン錠は錠剤をカプセルに含めた形で投与され、カプセル化によって薬剤の吸収が遅延することが示唆されていることから、これらの比較試験における服薬 2 時間後の判定成績は、本剤の真の有効率を示していないと考えるとの回答がなされた。さらに、ゾルミトリプタンについてはスマトリプタンと有効性に差がないとの論文 (Drugs 58(2) : 347-374, 1999) もあり、JAMA (JAMA 280(23) : 1975-1976, 1998) 中にも、「吸収、 $t_{1/2}$ 、血漿中濃度などの薬物動態特性にわずかな違いがあるものの、トリプタン系薬剤間の有効性、安全性は 5～10%の違い」との報告がなされているとの説明がなされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

審査センターは、患者における発作間歇時及び発作時の薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を示し、血中濃度と有効性が現れるまでの時間の関係について考察するよう求めた。これに対し、申請者からは、片頭痛患者の発作時及び発作間歇時に本剤 25mg、50mg 及び 100mg を単回経口投与した試験 (S2B206 試験) の血清中濃度推移が示され、発作時及び発作間歇時のいずれにおいても投与量の増加に伴った C_{max} 及び AUC_{4h} の上昇が認められたが、50mg 及び 100mg 投与では発作時の平均血清中濃度推移では投与後 2 時間まで低値を示す傾向が認められ、25mg 投与では発作時と発作間歇時の AUC_{4h} 及び T_{max} に統計学的に有意な差が認められたとの説明がなされた。しかしながら、上記の S2B206 試験で服用 2 時間後及び服用 4 時間後のいずれにおいても本剤群がプラセボ群に比し統計学的に有意に頭痛を改善したとの説明がなされた。また、他のトリプタン系薬剤においても、発作時の投与において血中濃度の低下が認められており、胃の静止 (gastric stasis) あるいは胃内容排出の遅延によるものと考えられているとの説明がなされた (Cephalalgia 16 : 270-275, 1996、Neurology 50(Suppl. 4) : A377, 1998)。審査センターはこれらの回答を了承して差し支えないと考えるが、この点については専門協議での議論を参考にしたい。

審査センターは、100mg を短時間のうちに 2 回服用する可能性があるが、本邦における片頭痛患者を対象にした試験で、短時間のうちに 100mg を 2 回服用した成績がないこと、また日本人患者の C_{max} 、 AUC が欧米人より高いことから、ヒトに 100mg 以上投与した時の薬物動態データがあれば示し、線形性についても説明するよう求めた。これに対し、申請者からは、外国人健康成人男性に本剤 100mg、200mg、300mg 及び 400mg (それぞれ $n=15$ 、 15 、 14 及び 14) を単回経口投与した時の血清中濃度の推移及び薬物動態パラメータが示され、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加し、100～400mg の範囲において線形性が認められ、またいずれの投与量

においても良好な忍容性が認められるとの説明がなされた。また、日本人の薬物動態パラメータに外国人と本質的差異がないと考えられるとの説明がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、イヌに経口投与した際、投与1時間後までの血漿中濃度推移が雄雌で異なっていることから、ヒトの血漿中濃度推移に男女差が生じる可能性について説明を求めた。これに対し、申請者からは、イヌでの投与後1時間までの各時点における血漿中放射能濃度及び薬物動態パラメータについて、Student t 検定を用いて雌雄で比較したところ、有意な差は認められず ($p < 0.05$)、ヒトにおいても、女性 ($n=18$) の $AUC_{0-\infty}$ は男性 ($n=18$) と比較して高値 (21%) を示したものの、その他のパラメータに男女差は認められず、臨床上問題になる男女差はないとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

ト-1. 提出された資料の概略

本剤の臨床的検討は 年 から 年 にかけて日本グラクソ株式会社により第 I 相試験から第 III 相試験が実施され、 年 月 日に製造・輸入承認申請がなされたが、 年 月 日、 日及び 年 月 日に開催された新医薬品第二調査会において、用量反応性が明確でないことから、用量設定の根拠足りうる試験結果を提出するよう指示を受けた。申請者は、日本において再実施する用量反応試験を海外で実施された用量反応試験 (S2CM09 試験) のブリッジング試験と位置付けて、試験方法及び判定基準を S2CM09 試験と同一として実施した。その結果、推奨用量が海外と同じ 50mg と設定され、さらに効果及び安全性において S2CM09 試験と類似性が認められたため、海外で実施された第 III 相臨床試験であるスマトリプタン錠 50mg とプラセボとの対照比較試験 (S2CM07 試験) を日本における第 III 相臨床試験として外挿し、評価資料として提出した。

従って、本申請において提出された評価資料は以下のとおりである。

第 I 相試験

- ・ 単回及び反復経口投与試験 (AM-1 試験及び AM-2 試験) : 健康成人男性における血中薬物動態及び安全性の検討
- ・ 薬物動態試験 (SUM-PK001 試験及び SUM40036 試験) : 日本人及び外国人健康成人男性における薬物動態の検討

第 II 相用量反応試験

- ・ 用量反応試験 (GW102-201 試験) : 海外で実施された用量反応試験 (S2CM09 試験) とのブリッジング試験
- ・ 海外で実施された用量反応試験 (S2CM09 試験) : 海外で実施されたプラセボ対照二重盲検用量反応試験

第 III 相比較試験

- ・ 海外で実施されたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (S2CM07 試験)

一方、第Ⅰ相試験以外の 年の申請時に提出された臨床試験成績は、新たに実施された第Ⅱ相用量反応試験（GW102-201 試験）及び海外臨床試験（S2CM07 試験、S2CM09 試験）とは有効性（頭痛改善度）及び安全性の評価方法が異なることから参考資料とされた。これらの参考資料とした試験においては頭痛改善度の評価について統一した判定基準がなく、また安全性について有害事象としての評価は行われておらず、副作用としての評価のみが行われていた。

（1）第Ⅰ相臨床試験

1. 単回及び反復経口投与試験

単回経口投与試験における投与量は、英国で片頭痛患者を対象として実施された用量設定試験において至適用量が 100mg とされたことを踏まえ、単回経口投与試験では 100mg を最高用量とし、25、50、100mg の 3 用量が 6 例に漸増法で投与された。反復経口投与試験では、単回投与の成績から、50、100mg の 2 用量が設定され、8 名の被験者を無作為にプラセボ群 2 名、本剤群 6 名に分け、プラセボ錠あるいは 50mg 錠を 1 日 1 回 1 錠 5 日間空腹時反復経口投与し 2 週間の休薬期間後、再度無作為にプラセボ群 2 名、本剤群 6 名に分け、プラセボ錠あるいは 100mg 錠を 1 日 1 回 1 錠 5 日間空腹時反復経口投与した。

単回経口投与試験において、25mg、50mg 群ではいずれの検査・観察項目においても薬剤に起因すると考えられる異常所見及び副作用は認められなかった。100mg 投与時に頭部圧迫感、頭重感が各 1 例に認められたが、いずれも軽度一過性であった。反復経口投与試験においては、50mg 群ではいずれの検査・観察項目においても薬剤に起因すると考えられる異常所見及び副作用は認められなかったが、100mg 群では、平均値で 3~5mmHg の一過性の拡張期血圧の上昇及び正常域内の AST（GOT）上昇（投与開始前 $11.5 \pm 1.6U$ → 投与第 5 日目の 24 時間後 $17.0 \pm 3.0U$ ）が認められた。

2. 薬物動態試験

薬物動態の比較を目的として、日本人（16 名）及び外国人（19 名）健康成人男性を対象に実施した薬物動態試験は、クロスオーバー法により本剤 1 錠（50mg）、2 錠（100mg）及び海外市販錠 1 錠（50mg、外国人のみ）を空腹時単回経口投与することで実施された。日本人においてはいずれの検査・観察項目においても薬剤に起因すると考えられる異常所見及び副作用は認められなかった。外国人では 50mg 群で軽度の頭痛及び嗜眠状態が各 1 例、海外市販錠で軽度の嗜眠状態が 1 例、100mg 群では軽度の頭痛が 1 例認められたが、その他の検査・観察項目において薬剤に起因すると考えられる異常所見及び副作用は認められなかった。（薬物動態試験成績についてはへ項参照）

（2）第Ⅱ相用量反応試験（GW102-201 試験）

用法・用量の設定根拠として、欧州では当初 100mg が推奨用量とされ、米国では推奨用量 25mg、最大 1 回推奨用量 100mg とされたが、その後 年～ 年に欧州で実施された大規模な用量反応試験（S2CM09 試験）の結果より、欧米での推奨用量は 50mg に統一された。本邦において海外と同じ判定基準を用いた用量反応試験を再度実施するにあたり、25mg では十分な臨床効

果が期待できないとの判断がなされ、プラセボを対照に、50 及び 100mg の用量設定がなされた。用量反応試験は単回経口投与試験により二重盲検群間比較試験で実施された。

選択基準は、1) 本試験の開始以前、少なくとも 6 カ月にわたり、国際頭痛学会の片頭痛診断基準に基づく前兆を伴う又は伴わない片頭痛患者、2) 本試験の開始以前、少なくとも 3 カ月間にわたり、重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）の片頭痛発作が毎月 1~6 回発現する患者等とされた。

※なお、頭痛の程度としては、海外が採択している判断基準を用いて評価することとし、グレード 0（頭痛はない）、グレード 1（軽度（気になる程度）の頭痛）、グレード 2（中等度（何とか我慢できる）の頭痛）、グレード 3（重度（痛くて我慢できない）の頭痛）の 4 グレードに判定することとされている。

本試験に組み入れられた症例は 274 例であり、未服薬例 43 例、GCP 違反症例 1 例、服薬後の観察が全く無い症例 1 例、通常の頭痛の持続時間が 4 時間未満である症例 1 例を除外し、Full Analysis Set (FAS) は 228 例（プラセボ群 78 例、50mg 群 76 例、100mg 群 74 例）であった。また、除外基準違反に抵触した 7 例、治験薬服用後 4 時間以内に追加頓用薬として鎮痛剤を使用した併用薬違反の 7 例、治験薬服用 4 時間後の観察値の無い症例 3 例、器質的脳病変を合併する症例 2 例の計 19 例を FAS より除外した。Per Protocol Set (PPS) は、209 例（プラセボ群 70 例、50mg 群 70 例、100mg 群 69 例）であった。また、安全性解析対象集団は、服薬例 231 例から GCP 違反症例を除いた 230 例とされた。なお、あらかじめ主要な有効性の解析対象集団は PPS と規定されている。

患者背景では「片頭痛に伴う随伴症状の有無」、「既治療歴の有無」に偏り ($p < 0.15$) が認められ、服薬時の患者背景では「音過敏の有無」に偏り ($p < 0.15$) が認められたが、共変量として調整しても、結果に対して大きな影響は認められなかった。

主要評価項目である PPS での服薬 4 時間後の頭痛改善度における有効率（重度（グレード 3）もしくは中等度（グレード 2）から軽度（グレード 1）もしくは頭痛無し（グレード 0）への改善）は、プラセボ群において 48.6% (34/70)、50mg 群において 71.4% (50/70)、100mg 群において 66.7% (46/69) であった。有効率の用量反応性を検討するために、Cochran-Armitage 検定（対比-1、0、1 及び対比 0、1、1）を行った結果、各々の対比で有意性が認められ（各々 $p = 0.0138$ 、 $p = 0.0020$ ）、有効率の用量反応性は、「プラセボ群 < 50mg 群 = 100mg 群」であることが示されたとされた。また 50mg 群、100mg 群の有効率は、プラセボ群と比較して有意に高かった（ χ^2 検定：各々 $p = 0.0058$ 、 $p = 0.0309$ ）。FAS でも、有効率はプラセボ群において 47.4% (37/78)、50mg 群において 68.5% (50/73)、100mg 群において 67.6% (50/74) であり、有効率の用量反応性の検討では、Cochran-Armitage 検定（対比-1、0、1 及び対比 0、1、1）において各々の対比で有意性が認められ（各々 $p = 0.0052$ 、 $p = 0.0013$ ）、有効率の用量反応性は、「プラセボ群 < 50mg 群 = 100mg 群」であることが示されたとされた。また、50mg 群、100mg 群の有効率は、プラセボ群と比較して有意に高かった（ χ^2 検定：各々 $p = 0.0089$ 、 $p = 0.0122$ ）。

副次的評価項目の治験薬服用 0.5、1、2、3 時間後の頭痛改善度における有効率は、50mg 群、100mg 群ともプラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。治験薬服用 0.5、1、2、3 及び 4 時間後の頭痛消失率は、3 時間後までは群間による差は認められなかったが、

服薬 4 時間後における頭痛消失率は、プラセボ群の 24.3% (17/70) に対し、50mg 群では 45.7% (32/70)、100mg 群では 46.4% (32/69) であり、プラセボ群に比して 50mg 群及び 100mg 群の消失率は有意に高かった (χ^2 検定: 各々 $p=0.0079$, $p=0.0064$)。治験薬服用 0.5、1、2、3 及び 4 時間後の臨床的支障度の正常化率 (グレードが 0 (仕事が正常にできる) となった症例の割合) は服用 3 時間後まで各群とも経時的に上昇し、各観察時点での正常化率に投与群間による差は認められなかったが、4 時間後における正常化率は、プラセボ群が 35.7% (25/70) であったのに対し、50mg 群では 56.3% (36/64)、100mg 群では 56.5% (39/69) であり、50mg 群と 100mg 群の正常化率はプラセボ群に対して有意に高かった (χ^2 検定: 各々 $p=0.0171$, $p=0.0139$)。悪心はいずれの群も経時的に消失し、いずれの時間においても投与群間に消失率の有意な差は認められなかった。嘔吐は服薬時に認められた症例が少なかったため、投与群間の差は検討できなかった。光過敏については、50mg 群及び 100mg 群では服薬 4 時間後まで経時的に消失し、50mg 群における 2 時間後及び 4 時間後の消失率はそれぞれ 68.6% (24/35) 及び 91.4% (32/35) であり、プラセボ群の 2 時間後及び 4 時間後の消失率 39.4% (13/33)、66.7% (22/33) に比し有意に高かった (2 時間後 χ^2 検定: $p=0.0158$, 4 時間後 Fisher の直接確率計算法: $p=0.0162$)。音過敏については、50mg 群では 3 時間後まではプラセボ群と有意差はなかったが、4 時間後の消失率 86.8% (33/38) はプラセボ群の消失率 62.8% (27/43) より有意に高かった (χ^2 検定: $p=0.0137$)。一方、100mg 群では 2、3、4 時間後の消失率はそれぞれ 76.9% (20/26)、92.9% (26/28)、及び 89.3% (25/28) であり、プラセボ群のそれぞれの時間での消失率 48.8% (21/43)、65.1% (25/38)、62.8% (27/43) に比し有意に高かった (2 時間後 χ^2 検定: $p=0.0213$, 3 時間後 χ^2 検定: $p=0.0074$, 4 時間後 χ^2 検定: $p=0.0137$)。

有害事象発現率は、プラセボ群 48.7% (38/78)、50mg 群 61.0% (47/77)、100mg 群 60.0% (45/75) であった。有害事象の重症度別発現件数は、プラセボ群、50mg 群、100mg 群で、軽度がそれぞれ 50 件、75 件、67 件、中等度がそれぞれ 12 件、8 件、8 件、重度がそれぞれ 1 件、0 件、1 件であった。重度の有害事象はプラセボ群ならびに 100mg 群において片頭痛増悪が各々 1 例ずつ報告されたが、鎮痛剤服用などの処置により、それぞれ 3 時間後ならびに 4 時間後に消失していた。治験薬との関連性が否定できない有害事象 (副作用) 発現率は、プラセボ群 19.2% (15/78)、50mg 群 29.9% (23/77)、100mg 群 26.7% (20/75) であった。副作用のうち、プラセボ群より本剤群に多く認められ、臨床的に重要と考えられるものは、動悸 (プラセボ群 1 例、50mg 群 6 例、100mg 群 1 例)、胸痛 (プラセボ群無し、50mg 群 1 例、100mg 群 2 例)、倦怠感 (プラセボ群無し、50mg 群 4 例、100mg 群 3 例)、脱力 (プラセボ群無し、50mg 群 1 例、100mg 群 1 例) であった。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群で 8 例 (10 件)、50mg 群で 11 例 (16 件)、100mg 群で 6 例 (7 件) であった。これらのうち治験薬との関連性が否定できない異常変動は、プラセボ群で 4 例 (6 件)、50mg 群で 2 例 (3 件)、100mg 群で 4 例 (5 件) であり、いずれの異常変動も数値的に正常範囲を大きく逸脱するものでなく、それらの検査項目の中で、本剤群において特に臨床的に重要と考えられるものは認められなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数に関しては投与前後で有意な変動を認めた項目はなかった。