

衛研発 第3839号

平成14年11月27日

厚生労働省医薬局長 殿

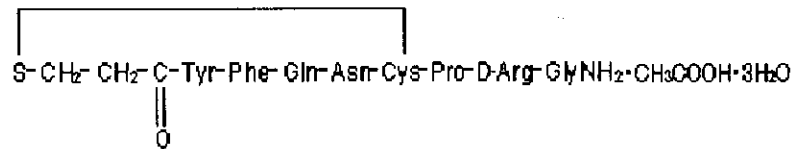
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品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
下記の通り報告する。

記

[販売名] デスモプレシン・スプレー10協和
 [一般名] 酢酸デスモプレシン
 [申請者] 協和醸酵工業株式会社
 [申請年月日] 平成7年11月27日（輸入承認申請）
 [申請区分] 1-(4)(6)(7) 新効能医薬品 新用量医薬品 剤型追加に係る医薬品
 [剤型・含量] 1瓶5mL中に酢酸デスモプレシン500 μ gを含有する。
 [化学構造式]



分子式：C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂・C₂H₄O₂・3H₂O

分子量：1183.31

[化学名] 英名：1-deamino-8-D-arginine-vasopressin acetate trihydrate
 日本名：1-デアミノ-8-D-アルギニン-バソプレシン 酢酸 三水和物
 [審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成14年11月27日

[販売名] デスモプレシン・スプレー10協和
[一般名] 酢酸デスモプレシン
[申請者] 協和醗酵工業株式会社
[申請年月日] 平成7年11月27日（輸入承認申請）

[審査結果]

提出された資料より、尿浸透圧あるいは尿比重の低下を伴う夜尿症に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性に関して、本剤の薬効を検証する目的で実施された追加臨床試験において、本剤群はプラセボ群に比して有意に夜尿日数を減少することが示された。

安全性に関して、提出された資料においては特に問題となる副作用は認められなかったが、水中毒については十分な注意が必要であり、添付文書等で適切に情報提供を行い、水中毒の発現防止に努める必要があると考える。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の効能・効果、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] 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患
 夜尿症

[用法・用量] 通常、1日1回就寝前に酢酸デスモプレシンとして10 μ g（1噴霧）から鼻腔内に投与を開始し、効果不十分な場合は、1日1回就寝前に酢酸デスモプレシンとして20 μ g（2噴霧）に増量する。なお、1日最高用量は酢酸デスモプレシンとして20 μ g（2噴霧）とする。

審査報告（１）

平成14年10月18日

1. 品目の概要

〔販売名〕	デスモプレシン・スプレー10協和
〔一般名〕	酢酸デスモプレシン
〔申請者名〕	協和発酵工業株式会社
〔申請年月日〕	平成7年11月27日（輸入承認申請）
〔剤型・含量〕	<u>1瓶5mL中に酢酸デスモプレシン500μgを含有する。</u>
〔申請時効能・効果〕	<u>夜尿症</u>
〔申請時用法・用量〕	<u>通常、1日1回就寝前、各鼻腔に1噴霧（酢酸デスモプレシンとして10μg）ずつ投与する。なお、症状により適宜増減する。</u>
〔備考〕	従前の効能・効果：デスモプレシン点鼻液協和及びデスモプレシン・スプレー2.5協和として中枢性尿崩症 従前の用法・用量：デスモプレシン点鼻液協和及びデスモプレシン・スプレー2.5協和として、小児：通常酢酸デスモプレシンとして1回2.5 μ g～5 μ gを1日1～2回鼻腔内に投与する。成人：通常酢酸デスモプレシンとして1回5 μ g～10 μ gを1日1～2回鼻腔内に投与する。投与量は患者の飲水量、尿量、尿比重、尿浸透圧により適宜増減する。 下線部今回追加

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器審査センターにおける審査等の概要

本品目については、平成9年3月24日に新医薬品第一調査会及び平成10年6月9日に新医薬品第五調査会（以下、調査会）で審議が行われ、その後、医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）において審査がなされている。なお、平成9年10月より、泌尿・生殖器官用薬の審議は、新医薬品第一調査会から新医薬品第五調査会に移管された。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本薬は、アルギニン・バソプレシン（AVP）の1位のアミノ酸を脱アミノ化し、さらに8位のL-アルギニンをD-アルギニンに置換した合成ペプチドであり、スウェーデンのフェリングAB社で開発された。化学修飾によるAVPの昇圧作用の減弱、抗利尿作用と昇圧作用の比（antidiuretic/pressor ratio）の上昇及び作用時間の延長等の特性が着目され、本薬の中樞性尿崩症治療薬としての開発が行われた。本邦においては、昭和53年（1978年）に点鼻

製剤「デスモプレシン点鼻液協和」、平成11年（1999年）にスプレー製剤「デスモプレシン・スプレー2.5協和」が中枢性尿崩症の効能・効果で承認されている。

さらに、夜尿症に対する点鼻液剤の開発が欧州を中心に行われ、平成14年5月現在、米国、イギリス、スウェーデンを含め49カ国でスプレー剤についても承認されている。本邦においても、欧米同様、より簡便に使用できるスプレー剤の開発が進められ、平成7年11月27日に承認申請がなされた。調査会における審議の結果、再度厳密な計画による第Ⅲ相比較試験を適切な被験者を対象として実施することとの調査会見解が出され、申請者は、「夜間尿浸透圧低下型」夜尿症に対する臨床試験を実施し、試験成績を追加提出した。

なお、別途、止血管理の治療剤としての開発も行われ、本邦においては昭和63年（1988年）に注射用製剤「デスモプレシン注4協和」が軽症・中等症血友病A（第Ⅷ因子凝固活性が2%以上の患者）やType I・Type II Aのvon Willebrand病の自然発生性出血及び外傷性出血並びに抜歯時及び手術時出血の止血管理の治療剤として承認されている。

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

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質）、生物活性試験、噴射量及び定量法が設定された。

審査センターは液体クロマトグラフ法を用いた試験について、分析法バリデーションデータの提出を求めた。

申請者は、本薬の規格及び試験方法では、純度試験（類縁物質）及び定量法において液体クロマトグラフ法を採用しており、これらについて「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（薬審第755号、平成7年7月20日）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（医薬審第338号、平成9年10月28日）に準拠した分析法バリデーションを実施し、その結果を提出した。

審査センターは提出されたデータを検討し、これらが妥当であると判断し、回答を了承した。

このほか、審査センターは、実測値を踏まえ、含量、pH、類縁物質及び噴射量について規格値の見直しを求めた。申請者は実測値を元にした規格値の改訂を実施した。審査センターは提出された規格値を妥当と判断し、了承した。

以上の結果より、審査センターは、製剤の規格は適切に設定されていると判断している。

ハ、安定性に関する資料

製剤の安定性試験として、性状（外観）、pH、含量、類縁物質及び含量
量を試験項目として、苛酷〔加温条件；40℃、正立、30日；加湿条件；10℃、90%RH、正立、3カ月；曝光条件；10℃、1000lx、横置き、3カ月；凍結融解条件；-20℃⇔25℃、正

立、7日間間隔で4サイクル（褐色ガラスバイアル瓶が使用され、正立及び横置きでの試験を実施）]、加速試験（25℃、75%RH、正立及び倒立、6カ月）及び長期保存試験（10℃、正立及び倒立、42カ月）が実施された。その結果、加温条件下では、pHの低下、含量の低下、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。加湿条件下、曝光条件下及び凍結融解条件下では、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。加速試験ではpHの低下、含量の低下、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目には変化は認められず、また、正立状態及び倒立状態で差が認められなかったことから、製剤と容器との接触による安定性への影響がないことが確認された。長期保存試験では含量の低下、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。

以上の結果より、製剤は10℃において3年以上安定であると考えられる。

審査センターは、本剤の有効期間は適切に設定されていると判断している。

二．毒性に関する資料

今回の承認申請は、効能追加に係るものであり、毒性に関する資料として、生殖発生毒性試験のうちラットを用いたSeg. II試験、モルモットを用いた抗原性試験及び遺伝毒性試験のうち復帰突然変異試験の資料については前回承認時の資料が提出された。

本剤は鼻腔内に投与されるが、動物を用いた試験では鼻腔内に被験物質を一定量投与することが困難であるために、代替経路としてほとんどの試験は皮下投与により行われている。申請者は、ラットにおいて、皮下投与時のバイオアベイラビリティ（BA）は鼻腔内投与時の約60倍であることを確認したとしているが、審査センターは、ラットとヒトでは鼻腔の構造も長さも異なることから、特に鼻腔局所の毒性については必ずしもヒトでの有害事象を予測しうるものではなく、全身曝露についても現時点では不明な点も多いと考えている。

単回投与毒性試験においては、ラット、イヌともに概略の致死量は2000µg/kgよりも高いと考えられている。

反復投与毒性試験は、幼若ラット、ラット及びイヌを用いた4試験が実施され、無毒性量は1～2µg/kgであった。主たる標的臓器は腎臓であった。なお、調査会及び審査を引き継いだ審査センターはガイドライン（医薬審第655号、平成11年4月5日）に従い、非げっ歯類を用いた9カ月の反復投与毒性試験を実施すべきであると指摘したが、申請者はイヌを用いた4週及び6カ月の反復投与毒性試験を実施したのみで、この結果からあと3カ月試験を継続しても毒性が増強する可能性は低いとして実施していない。審査センターは、この回答を了承し難いと考えたが、申請者は、臨床適用期間が1～3カ月であることを考慮すれば、イヌ

及びラットを用いた6カ月の反復投与毒性試験である程度評価できるものと考えていると主張した。審査センターは、臨床使用期間が長期に及ぶ場合には、非げっ歯類での9カ月の反復投与毒性試験を実施すべきであったと考えるが、ガイドライン以前の開発・申請であること等も踏まえ、申請者の説明については了解した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いた4試験が実施されており、Seg.Ⅲ試験でラットの母動物及び次世代の発生に関する無毒性量が20μg/kgであったほかは、無毒性量は200μg/kgを上回る量であり、特段の問題はないものと判断した。

抗原性試験、遺伝毒性試験の結果は、いずれも陰性であった。

依存性試験、がん原性試験は実施されていない。

鼻腔内刺激性試験は、ラットを用いて2試験が実施され、病理組織学的検査の結果から刺激性は認められなかったとされている。審査センターは、動物の行動の観察等による評価も考えられることから、病理組織学的検査の結果のみで刺激性は認められなかったと断定する申請者の判断に対しては疑問をもっている。本剤に限らず、鼻腔内刺激試験の試験方法は十分に確立されているとは言い難く、今後、鼻腔内刺激試験も含め鼻腔内投与の毒性試験方法については十分に検討されるべきであると考えている。

類縁物質の毒性試験も実施されたが、特段の問題点は見出せなかったとされている。

以上、審査センターは、反復投与毒性試験における腎臓に対する影響については、臨床適用においても十分に注意を払う必要があると考えているが、その他には毒性試験において大きな問題点はないと判断している。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける試験

今回の承認申請は、効能追加に係るものであり、本薬及び本薬の類縁物質（分解物及び前駆体）が尿量に及ぼす影響、本薬の各種受容体に対する結合親和性、水及び尿素透過性亢進作用並びに長期投与後の休薬時における血漿中AVP濃度に及ぼす影響について検討した成績が提出された。

1) 尿排泄量に対する作用

正常ラット（投与前18時間以上絶食、自由飲水）に蒸留水25mL/kgを経口投与後、本薬（0.1、1及び10ng/kg）を皮下投与したとき、投与後5時間までの尿量は、対照群（生理食塩水1.0mL/kg）と比較して、用量の増加に伴い有意に減少した。一方、類縁物質（前駆体及び主要分解物であるD4、D6及びD15、それぞれ100ng/kg）投与時には、対照群と比較して尿量の減少は認められなかったとされている。

2) 作用機序

本薬の各種受容体 [バソプレシン受容体 (V_1 及び V_2)、アドレナリン受容体 (α_1 、 α_2 、

β_1 及び β_2)、セロトニン受容体(5-HT₁、同_{1A}、同_{1C}、5-HT₂及び5-HT₃)、ムスカリン受容体(M₁、M₂及びM₃)、ドパミン受容体(D₁及びD₂)、GABA(γ -aminobutyric acid、GABA_A及びGABA_B)受容体、ニコチン受容体及びNMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体等計28種]に対する結合親和性が検討され、バソプレシンV₁(Ki値:1748nmol/L)及びV₂(同1.04nmol/L)以外の各種受容体には本薬は殆ど結合親和性を示さなかった。また、結合親和性から本薬はV₂受容体に対して極めて選択的な親和性を示すと申請者は考察している。

雄性ゴールデンハムスターの腎臓終末部の髓質内層部集合管を用いた単離尿管灌流法[Brugらの方法(Am J Physiol 210:1293-1298,1966)を一部改変)を実施し、水及び尿素の再吸収の指標として水透過性係数及び尿素透過性係数を算出した結果、本薬は0.01nmol/Lから水透過性を亢進し、0.1nmol/Lから尿素透過性を亢進させたとしている。

3) 下垂体AVP分泌への影響

イヌに本薬(2及び20 μ g/kg)を28日間皮下投与し、投与期間中の投与2及び15日目に本薬を休業し5%食塩液を投与した。また、投与前及び投与終了1日目(投与後29日目)にも同様に5%食塩液を投与した。5%食塩液投与後の尿量、尿浸透圧、血漿浸透圧、血漿中オキシトシン及び血漿中AVP濃度が検討され、投与2、15及び29日目において本薬20 μ g/kg投与では尿量減少及び尿浸透圧の上昇が認められ、血漿浸透圧は投与量及び投与期間にかかわらず、5%食塩液投与後に上昇した。投与29日目において血漿浸透圧上昇に伴う血漿中AVP濃度は、本薬2 μ g/kg投与では変動は認められなかったが、20 μ g/kg投与では低下が認められた。一方、血漿中オキシトシン濃度への影響は、いずれの場合においても認められなかった。以上より、本薬はAVP産生・分泌に影響を及ぼす可能性はあるが、イヌに本薬(1 μ g/kg)を皮下投与した場合の血漿中濃度は鼻腔内投与時の約20~30倍高いことから(へ項参照)、さらに高用量である本薬20 μ g/kg皮下投与群に観察された5%食塩液投与後の血漿中のAVP濃度の上昇の抑制は、本薬の臨床適用時には観察される可能性は低いと申請者は考察している。

(2) 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて一般症状、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、消化器系、呼吸・循環器系、水及び電解質代謝に対する影響等が新たに検討された。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす本薬の影響については、摘出気管標本のヒスタミン収縮において10⁻⁷g/mL以上で軽度の弛緩作用、摘出子宮標本において10⁻⁷g/mL以上で収縮頻度の増加、収縮期あるいは休止期張力の軽度の上昇が認められたが、その他の摘出平滑筋の各種アゴニストによる収縮反応には作用は認められなかった。呼吸・循環器系に及ぼす影響については、麻酔イヌへの静脈内投与において10⁻⁶g/kgでは投与直後に一過性の血圧低下、

3×10⁻⁶g/kgでは大腿動脈血流量及び呼吸数の増加、3×10⁻⁵g/kgでは投与直後の心拍数の増加と投与5～10分後の大腿動脈血流量、心収縮力及び心拍数の減少並びにPR間隔の延長が認められた。無麻酔ラットへの鼻腔内投与（10⁻⁶g/kg）では血圧及び心拍数に影響は認められなかった。モルモットの摘出右心房標本に対して本薬（10⁻⁵g/mL）は拍動数に影響せず、収縮力を軽度増加させた。水及び電解質に及ぼす影響については、麻酔イヌでは静脈内投与において3×10⁻⁷g/kgでは尿量の減少、3×10⁻⁵g/kgでは尿量の増加が認められた。無麻酔ラットへの鼻腔内投与（10⁻⁶g/kg）では、尿量の減少が認められたが、尿中電解質及び尿酸排泄には影響は認められなかった。ADP誘発血小板凝集（ウサギ）に対して、本薬（10⁻⁶g/mL）はADP凝集の軽度の増加作用を示した。また、麻酔イヌにおいて、本薬（3×10⁻⁶g/kg、静脈内投与）は糸球体ろ過値（GFR）及び腎血漿流量（RPF）に影響を及ぼさなかったことから、本薬は抗利尿作用以外の腎機能に対する作用は弱いと申請者は考察している。その他、特記すべき事項はない。

調査会は、ラットにおいて示唆されている母動物の泌乳低下の機序の考察、また、本薬の各種受容体への結合親和性の検討において乳汁分泌に関与すると考えられる受容体への結合親和性の検討を行っていない理由についての説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬はオキシトシンと類似の構造を有することから、オキシトシン受容体に対する結合親和性試験をオキシトシン受容体（中枢と子宮で受容体のサブタイプが異なるとの報告はないためラット子宮由来のオキシトシン受容体を使用）を用いて実施したところ、本薬のKi値（平均値）は481nmol/L、一方、オキシトシンのKi値（平均値）は6.63nmol/Lであった。また、子宮自動運動に対して100ng/mL（約100nmol/L）から収縮頻度及び収縮期張力を増加させたことから、本薬はオキシトシン受容体のアゴニストとして作用する可能性が示唆された。ただし、本薬のオキシトシン受容体に対する結合親和性は、バソプレシンV₂受容体に対する結合親和性（Ki値は約1nmol/L）と比べると約1/500であった。泌乳低下の機序として、本薬がオキシトシン受容体にアゴニストとして作用し交感神経系を活性化した可能性（Am J Physiol 227:1249-1254,1974）、あるいは乳腺腺房平滑筋のオキシトシン受容体のダウンレギュレーションを誘発した可能性（Regulatory Peptides 20:65-72,1988）が考えられる。ただし、本薬がラットの皮下投与で抗利尿作用を示す用量（0.01μg/kg）は泌乳低下作用発現用量（200μg/kg）とは20000倍の差があることから、臨床用量において本薬がオキシトシン受容体に作用して泌乳低下を引き起こす可能性は極めて低いと考える。

なお、オキシトシン受容体に対する結合親和性の試験成績は追加資料（追加資料ホ-7）として提出され、承認申請資料概要中への追加記載がなされた。

審査を引き継いだ審査センターは、調査会からの質問に対する以上の回答については了承できるものと判断している。

へ、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体及び ^{125}I -標識体を使用し、ヒト、ラット及びイヌ血漿中濃度の測定は、放射活性及びRIA法により行った。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収—ラットに ^{125}I -標識体を投与したとき、血漿中放射能濃度は、静脈内投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には二相性に消失し、鼻腔内投与時 ($0.2\mu\text{g/head}$) には二峰性のピーク (投与後2及び6～8時間) が認められ、皮下投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には投与30分で C_{max} に達した後に消失した。非標識体投与時のRIA法による評価では、血漿中濃度は、静脈内投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には二相性に消失し、皮下投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には0.5時間後に C_{max} を示した後、一相性に消失した。鼻腔内投与時には、2及び20 $\mu\text{g/head}$ の投与量において、投与後2及び4時間までに血漿中に本薬が検出されたが、それ以下の投与量ではほとんどの時点で定量限界 (10 pg/mL) 未満であった。BAは皮下投与時で66.0%、鼻腔内投与時で1.07%と算出された。

イヌに ^{125}I -標識体 ($1\mu\text{g/kg}$) を投与したとき、血漿中放射能濃度は、静脈内投与では二相性に消失、鼻腔内投与では2時間後に C_{max} を示した後、緩徐に消失した。RIA法による評価では、血漿中濃度は、静脈内投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には二相性に消失し、皮下投与時 ($1\mu\text{g/kg}$) には0.7時間に C_{max} を示した後、一相性に消失した。本薬 (1、10及び100 $\mu\text{g/kg}$) を鼻腔内投与したとき、血漿中濃度は、約0.2～0.4時間に C_{max} を示した後、一相性に消失した。BAは皮下投与時で98%、鼻腔内投与時で3～17%と算出された。血漿中放射能濃度推移との比較より、鼻腔内投与時には、本薬は体循環到達前に一部代謝されることが示唆された。

ラットに ^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g/head}$) を1日1回14日間反復鼻腔内投与したとき、投与後24時間の血漿中放射能濃度は、8回以降ほぼ一定の濃度で推移し定常状態に達したと考えられた。分布—ラットに ^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g/head}$) を鼻腔内投与したとき、投与後30分では鼻腔及び消化管内容物に投与放射能の約80%が分布した。甲状腺では投与後48時間においても高い放射能分布が認められたが、標識体が体内で分解されて生じた遊離 ^{125}I が取り込まれたことによると考えられた。投与後24時間の血液、肝及び腎臓等の放射能濃度は、投与後2時間の値の1/5以下であった。鼻腔内投与時の分布は、投与経路の違いによる消化管への分布の差を除けば静脈内投与時の分布とほぼ類似しているとされた。

^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g/head}$) を1日1回14日間反復鼻腔内投与時の組織/血液の放射能濃度比は、甲状腺及び体毛で単回投与時と比較して大きな差が認められたが、甲状腺では遊離した ^{125}I が取り込まれ、体毛では代謝された放射性成分の外分泌腺系への排泄によるものと

考えられた。

妊娠ラットへの ^{125}I -標識体 ($0.3\mu\text{g}/\text{head}$) の鼻腔内投与時には放射能は胎盤を通過し、また、授乳ラットへの ^{125}I -標識体 ($0.3\mu\text{g}/\text{head}$) の鼻腔内投与時には乳汁中放射能濃度は投与6時間に最高値に達し、この時の乳汁中放射能濃度は血漿中の約36倍、さらに24時間では約86倍となったが、これらは、 ^{125}I -標識体から遊離した ^{125}I の移行によると考えられた。血清蛋白結合率は、ラット (*in vitro*, $10\sim 1000\text{pg}/\text{mL}$) で約60%、イヌ (同、 $10\sim 1000\text{pg}/\text{mL}$) 及びヒト (同、 $2\sim 100\text{pg}/\text{mL}$) で約75%であった。

代謝ラットに ^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g}/\text{head}$) を鼻腔内投与したとき、血漿及び尿中放射性代謝物の殆どが ^{125}I であり、胆汁では ^{125}I 及び ^{125}I -Tyrに加えてペプチド性代謝物が検出された。イヌに ^{125}I -標識体 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内投与したとき、経時的に ^{125}I -標識体は減少し、遊離した ^{125}I が増加した。鼻腔内投与時 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$) には、静脈内投与と比較して、早期から血漿中の遊離 ^{125}I が高かった。鼻腔内投与時の代謝経路として、ウサギ鼻粘膜ホモジネートを用いた検討の結果、prolyl endopeptidaseによりC末端側から2個のアミノ酸が加水分解されると報告されている (Acta Endocr 127:27-32,1992)。

排泄ラットに ^{125}I -標識体を投与後168時間までの尿中及び糞中への放射能の回収は、それぞれ92%及び5% (静脈内投与、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$)、88%及び7% (皮下投与、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$)、81%及び11% (鼻腔内投与、 $0.2\mu\text{g}/\text{head}$) であり、イヌに ^{125}I -標識体を投与後168時間までの放射能の尿中排泄は93% (静脈内投与、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$) 及び82% (鼻腔内投与、 $1\mu\text{g}/\text{kg}$) であった。ラットに ^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g}/\text{head}$) を鼻腔内投与後48時間までに投与量の16~19%が胆汁中に回収された。ラットに ^{125}I -標識体 ($0.2\mu\text{g}/\text{head}$) を1日1回14日間反復鼻腔内投与したとき、放射能は投与8~9回目以降一定の割合で回収され、最終投与後168時間までの尿及び糞中への回収は81%及び14%、体内残存率は4%であるとされた。

(2) 臨床薬物動態試験成績

健康成人における検討—日本人健康成人男性を対象に、クロスオーバー法により、スプレー剤10、20及び40 μg を単回鼻腔内投与したとき、血漿中未変化体濃度は0.25~2時間にCmaxを示した後、半減期2.56~3.09時間でほぼ一相性に消失した。Cmax及びAUCは用量の増加に対応し、見かけの全身クリアランス (CL/F) は10、20及び40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時でそれぞれ 336 ± 217 、 204 ± 105 及び $249\pm 126\text{L}/\text{h}$ であり、個体差は大きいもののほぼ線形の薬物動態を示すと考えられた。

鼻腔内投与時の血漿中濃度の種差に関して、0.645 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与として換算した血漿中濃度を比較すると、イヌ及びラットのAUCは、ヒトと比較してそれぞれ約1/3及び1/22であった。

調査会における審議において、以下の点について申請者に回答を求めた。

鼻腔内投与後の血漿中薬物濃度の個体差は、鼻腔内での代謝を含めた吸収過程に起因すると推察しているが、鼻腔内での代謝等の要因及び臨床効果に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の鼻腔内での代謝については、aminopeptidaseの関与（Pharm Res 8:1175-79,1991）及びウサギ鼻粘膜中での代謝実験（Acta Endocr 127:27-32,1992）より、prolyl endopeptidaseによる酵素分解も考えられる。また、代謝の他、鼻腔粘膜上皮の膜透過が血漿中濃度の個体差を生じる原因であると考えるが、両障壁の寄与の分離評価は困難であり、寄与率に関しての詳細な検討は行っていない。本剤を10、20及び40 μ g鼻腔内投与時の血漿中濃度の個人差は大きかったが、各個人毎の全身曝露は投与量とほぼ比例すると判断されること、20 μ g投与に反応した症例で効果不十分な場合には、増量により改善がみられる症例が確認されている（第Ⅱ相試験：最高用量決定の為の用量追加試験）ことから、10～40 μ gの範囲で増減し、各個人に適した投与量を設定することが可能と考える。

また、調査会は、被験物質（ 125 I-標識体）の安定性及び薬物動態試験における酢酸デスマプレシンの評価の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

今回用いた 125 I-標識体は-20 $^{\circ}$ C保存下で21日後においても放射化学的純度は97%以上であった。また、 125 I-標識体を用いた評価では、遊離の 125 Iの動態を反映している可能性があるが、放射能濃度とRIA法で測定した濃度との比較より、初期の時点での放射能濃度推移は未変化体の動態をある程度反映しているものと考えられること、投与部位である鼻粘膜には標識位置の残存した代謝物が報告されていること（Acta Endocr 127: 27-32,1992）、今回実施した標識体による試験では代謝物を含めた動態を検討することを目的としていること等から、今回の 125 I-標識体を用いた薬物動態試験は妥当なものとする。

これら回答に対し、さらに、調査会は、本薬の未変化体濃度に関して、①鼻腔内投与では皮下あるいは静脈内投与よりもCmaxやAUCが極端に低い原因について、②各種組織における本薬を基質としたペプチダーゼ活性について、③鼻腔内投与時の血漿中濃度の種差について、④鼻腔内投与後の未変化体濃度推移と投与量及び薬理効果の持続性との関連について、それぞれ説明を求めた。

申請者は、ウサギ及びラットを用いて実施した追加試験の結果も含めて、以下のように回答した。なお、追加試験成績は、追加資料へー12～14及び追加参考資料へー1として提出された。

- ① ウサギ鼻粘膜を用いた膜透過係数の検討より、本薬及び標識デキストランの膜透過係数は、プロプラノロール（鼻腔内投与で吸収率が約100%とされている）に比して有意に小さく、また、本剤の膜透過係数は膜間での変動が大きく、鼻腔内投与後の血漿中濃度

推移の大きな個体差の一因になると推察される。ラット及びヒトにおける標識体を用いた鼻腔内投与時の検討より、鼻腔粘膜で吸収されずに消化管への流下も一部認められる（概要表へーⅡ－5及びJ Pharm Sci 75:1085-1088,1986）が、経口投与時のBAは鼻腔内投与時より低いことから、鼻腔内投与時の消化管からの吸収の寄与は小さいと考える。

- ② ラット鼻粘膜、腎臓及び肝臓ホモジネートを用いた検討から、いずれのホモジネートにおいても代謝物としてM1（脱アルギニルグリシンアミド体）及びM2（本薬の二量体）が生成する。全身循環へ移行後の代謝には、鼻粘膜や腎臓の寄与は小さく、肝臓でのM1への代謝が主に関与するが、鼻腔内投与時には、鼻粘膜における代謝により約30%が消失すると推察される。
- ③ 鼻腔内投与時の血漿中濃度の種差には全身クリアランス及びBAにおける種差が考えられたが、全身クリアランスの寄与が大きいと推定している。
- ④ 鼻腔内投与後の未変化体濃度推移は、ヒトへの10、20及び40 μ g単回投与では非常に個体差が大きい、各個体内では、CmaxやAUCは概ね投与量に比例していることから、個体毎に適宜投与量を調節することにより、最適な治療効果は期待できると考える。ラットにおける血漿中非結合形濃度と尿量との関係を基に、ヒトにおける非結合形濃度を用いた考察を行ったところ、ヒトへの本剤20 μ g鼻腔内投与により、投与6時間までは充分な尿排泄抑制効果が期待され、個体差はあるもののほぼ半数はその効果が12時間まで持続すると考えられ、これは海外で実施した抗利尿作用の持続時間を検討した臨床薬理試験成績とも矛盾しないと考える。

以上の検討内容については、追加試験成績も含め資料概要に反映する。

審査を引き継いだ審査センターは、調査会からの質問に対する以上の回答については了承できるものと判断している。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

調査会において、第Ⅱ相試験での夜尿症患者に対する本剤の用量反応性の検討が不十分であったこと、第Ⅲ相比較試験での本剤の塩酸イミプラミンに対する同等性（非劣性）が検証されなかったこと、更に、プラセボを対照とした比較臨床試験が実施されておらず、本剤のプラセボに比較した有効性が証明されていないこと及び第Ⅲ相比較試験成績の層別解析（部分集団解析）で性別等の偏りを修正した結果、有効性を示すことができたとの申請者の説明は、両群間の男女比に大きな差があることを考慮すると検証的な結果とはみなせないことにより、本剤の臨床的有用性を確認することは困難であると考えられるとの見解が示された。

これに対し、申請者は、一次性的な夜間尿浸透圧低下型夜尿症を対象に、夜尿日数減少を