

衛研発第 2211 号
平成 15 年 2 月 12 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]: イミグラン点鼻液 20

[一 般 名]: スマトリプタン

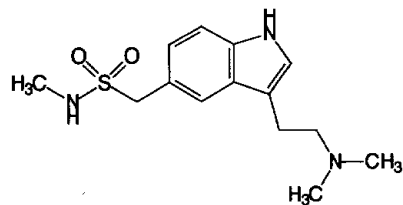
[有効成分名]: スマトリプタン

[申 請 者 名]: グラクソ・スミスクライン株式会社

[申請年月日]: 平成 13 年 5 月 30 日 (輸入承認申請)

[剤型・含量]: 液剤: 1 容器 (0.1mL) 中、スマトリプタンとして 20mg 含有

[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-メタンスルホン
アミド

(英 名) 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-methylin-dole-5-methanesulfonamide

[審査担当部]: 審査第二部

審査結果

平成 15 年 2 月 12 日

[販 売 名]: イミグラン点鼻液 20

[一 般 名]: スマトリプタン

[有効成分名]: 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

[申請年月日]: 平成 13 年 5 月 30 日 (輸入承認申請)

[剤型・含量]: 液剤: 1 容器 (0.1mL) 中、スマトリプタンとして 20mg 含有

[審 査 結 果]

本剤 1 回 20mg 投与の用量設定の妥当性については、国内用量設定試験 (資料ト-3、4) において 1 回投与量 1~20mg の範囲における用量反応性は示されていないものの

- ① 国内第Ⅲ相臨床試験 (資料ト-6) において、20mg 投与群の有効性がプラセボ群に対し有意に上回っていたこと
- ② 片頭痛患者における点鼻液 20mg 投与時の曝露は、有効性評価時点での曝露は既承認製剤 (注射液、錠剤) の承認用量における曝露と同程度であり、安全性の観点からは既承認製剤の承認用量における曝露を超えるものではないこと
- ③ 臨床試験成績から有害事象に用量反応性はなく、海外市販後調査において点鼻液特有の有害事象は認められないこと

から、1 回投与量 20mg についての有効性・安全性は、確認されているものと判断した。

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]: 通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 20mg を片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。

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。

ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。

審査報告 (1)

平成 14 年 11 月 6 日

1. 申請品目

- [販 売 名] イミグラン点鼻液 20
[一 般 名] スマトリプタン
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 5 月 30 日（輸入承認申請）
[剤型・含量] 液剤：1 容器（0.1mL）中、スマトリプタンとして 20mg 含有
[申請時効能・効果] 片頭痛
[申請時用法・用量] 通常、成人にはスマトリプタンとして 1 回 20mg を片頭痛の頭痛発現時に鼻腔内投与する。
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。
ただし、1 日の総投与量を 40mg 以内とする。

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

本薬スマトリプタンは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたセロトニン（5-HT）受容体サブタイプの 5-HT_{1B/1D} 受容体作動薬であり、本邦においては、コハク酸スマトリプタンの皮下注射液（イミグラン注 3）及び錠剤（イミグラン錠 50）が片頭痛及び群発頭痛（イミグラン注 3 のみ）を効能・効果として承認されている。

片頭痛発作には、しばしば悪心・嘔吐が伴い経口剤の服用ができない場合があり、点鼻液は悪心・嘔吐時においても使用可能な剤型として開発された。また、点鼻液開発においては、
を得るために遊離塩基型である本薬が有効成分として使用されている。

今回の申請は、国内第Ⅲ相試験（資料トー6）をブリッジング試験として実施し、海外第Ⅲ相試験（資料トー8、ブリッジング対象試験）の成績との比較から、海外第Ⅱ相試験（資料トー7、用量設定試験）成績等を外挿する臨床データパッケージでなされている（ブリッジングの妥当性についてはト項参照）。

本剤は 1996 年 5 月にオランダで承認されたのを始めとして、57 カ国で承認済である（2002 年 3 月現在）。

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

本薬は既承認のコハク酸スマトリプタンを塩基性化することにより製されたものである。その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル及び質量スペクトルにより確認された。物理的・化学的性質としては、性状、溶解性（各種溶媒に対する溶解度及び各種 pH 溶液に対する溶解性）、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数（pKa）、

分配係数、結晶多形（赤外吸収スペクトル、熱分析及び粉末 X 線回折）、類縁物質（合成由来の類縁物質及び分解物）並びに強制分解生成物（固体状態における分解並びに水溶液の酸・塩基分解及び光分解）が調べられている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質及び残留溶媒 及び 〕、水分及び定量法が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、噴霧状態及び内容物）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（類縁物質）、 の容量、微生物限度試験（生菌数及び特定微生物）及び定量法が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センター）は、室内再現精度の計算方法において、一元配置分散分析を行い、室内再現精度を求める式に従って正しく室内再現精度を計算するように求めた。申請者は液体クロマトグラフ法及びガスクロマトグラフ法を用いた各試験において、試験者、試験日、装置及びカラムを変動要因として割り付けた 6 試験を実施し、その結果、得られた室内再現標準偏差はいずれの試験方法においても十分に小さい値であったことから、室内再現精度は良好であると判断したと回答した。審査センターはこれらの結果を精査した結果、回答を妥当と判断し、了承した。

審査センターは、原薬の確認試験で用いられている赤外吸収スペクトルの参照スペクトルに対し、用いた本薬のロット番号、含量その他の試験結果について提出を求めた。申請者は、試料のロット番号、純度及び核磁気共鳴スペクトル等の資料を提出した。審査センターはこれらの資料が妥当であると判断し、回答を了承した。

審査センターは、このほかに、類縁物質（原薬及び製剤とも）、水分（原薬）及び の容量（製剤）の規格値について、実測値をもとに規格値を再設定するよう求めた。申請者は、実測値を踏まえた適切な規格値を提示した。審査センターはこれらの回答を了承した。

以上の結果より、審査センターは原薬及び製剤の規格及び試験方法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

原薬の安定性について、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、類縁物質、水分及び含量を測定項目として、苛酷試験〔温度；60℃、暗所、ポリエチレンボトル（開栓）、1 カ月：温度・湿度；40℃、75%RH、暗所、ポリエチレンボトル（開栓）、6 カ月：光；25℃、白色蛍光灯 ランプ lux + 近紫外蛍光灯 ランプ W/m²（積算照射量；120 万 lux・h + 200W・h/m²）、無色透明ガラス容器（曝光包装）又は無色透明ガラス容器＋アルミホイル遮光（遮光包装）〕、加速試験〔40℃、75%RH、暗所、ポリエチレンボトル（密栓）、6 カ月〕及び長期保存試験〔25℃、60%RH、暗所、ポリエチレンボトル（密栓）、36 カ月〕が実施されている。その結果、苛酷試験及び加速試験では外観が微黄白色から淡黄白色又は黄白色に変化した、その他の測定項目では経時的変化が認められなかった。長期保存試験ではいずれの測定項目においても経時的変化は認められなかった。

製剤の安定性について、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、類縁物質、

の容量及び含量を試験項目として苛酷試験〔温度；50℃、暗所、無色透明ガラスバイアル＋専用噴霧器（遮光包装）、3 カ月：光；25℃、白色蛍光ランプ lux ＋近紫外蛍光ランプ W/m²（積算照射量；120 万 lux・h＋200W・h/m²）、無色透明ガラス容器（曝光包装）又は無色透明ガラス容器＋専用噴霧器（遮光包装）〕、性状（外観）、pH、類縁物質、

の容量及び含量を試験項目として加速試験（40℃、25％RH、暗所、無色透明ガラス容器＋専用噴霧器、6 カ月）が、及び性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、類縁物質、

の容量、微生物限度試験（生菌数及び特定微生物）及び含量を試験項目として長期保存試験（25℃、60％RH、暗所、無色透明ガラス容器＋専用噴霧器、36 カ月）が提出された。その結果、本薬は加温（50℃）又は曝光により内容物の色が変化し、類縁物質が増加し、含量の低下がみられた。また、加速試験及び長期安定性試験において内容物の色が変化し、類縁物質の増加がみられた。その他の測定項目については経時的な変化は認められなかった。

以上の結果より、審査センターは、原薬の貯法は、「気密容器、遮光して保存」、製剤の貯法は「遮光保存」が妥当であると考える。

二. 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

添付資料は本薬の臨床投与経路を考慮した単回及び反復投与毒性、局所刺激性並びに不純物の安全性について提出されている。

単回投与毒性試験は皮下投与によりラットを用いて実施され、概略の致死量は雄で 2,000mg/kg、雌で 2,000mg/kg 超であると判断された。さらに、鼻腔内反復投与可能最大量設定試験がイヌを用いて実施され、概略の致死量は最大投与量の 320mg/dog×2（約 32mg/kg×2 に相当）超と判断された。

反復投与毒性試験はラットを用いた 1 カ月間吸入投与毒性試験と、イヌを用いた 1 カ月間鼻腔内投与毒性試験及び 13 週間鼻腔内投与耐薬性試験が実施され、無毒性量はそれぞれ最大投与量である 45.5mg/kg/日、240mg/dog×2/日（約 29mg/kg×2/日に相当）及び 240mg/dog×2/日（約 28mg/kg×2/日に相当）と判断された。

審査センターは、ラット 1 カ月間吸入投与毒性試験において病理組織学的検査の結果、喉頭側腹部上皮の扁平上皮化生・過形成・角化等が用量の増加に伴い多く発現しているため、無毒性量の再検討を申請者に指示した。申請者より、23.3mg/kg/日以上での投与群で刺激性変化の増加が見られるため、ラットの無毒性量を 11.5mg/kg/日に変更する旨の回答を得、了承した。また、審査センターは、イヌ 13 週間鼻腔内投与耐薬性試験の対照群における病理組織学的検査で、消化管の充血・出血、肺の炎症性変化、脾臓のうっ血が認められていたため、適切な動物、試験環境で試験を実施したのか申請者に説明を求めた。申請者より試験実施施設におけるイヌの背景データが示され、これらの病理組織的变化はいずれも通常の動物においても認められる自然発生的所見であり、試験の評価に影響を及ぼすものではない旨の回答を得、了承した。

局所刺激性試験は、ウサギを用いた急性眼粘膜刺激性試験及びイヌを用いた 27 週間投与鼻腔内刺激性試験が実施され、いずれも刺激性は認められなかった。

不純物の毒性は、一般毒性試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験における不純物量と規格値との比較並びに不純物を添加した本薬の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニー

ズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験の成績（結果はいずれも陰性）から、規格値内の不純物含量における安全性に問題はないものと判断された。

本薬及びコハク酸スマトリプタンのラット及びイヌを用いた単回又は1カ月間反復投与毒性試験を比較検討した結果、投与経路依存的な刺激性に基づく変化を除けば毒性の質に相違はなく、単位投与量当たりの血漿中濃度は鼻腔内投与よりも皮下投与で高い値を示したことから、長期反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性及びがん原性に関しては、既承認の「イミグラン注3」の承認申請資料で確認されていると判断された。

以上、審査センターは、本薬の毒性試験に関し申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬のコハク酸塩であるコハク酸スマトリプタンにおいては、その注射剤である「イミグラン注3」の承認申請時に①5-HT₁受容体（特に5-HT_{1B}及び_{1D}受容体）へ選択的親和性を示すこと、②ヒト及びイヌの摘出脳血管を用量依存的に収縮作用させること、③脳血管以外の血管への作用がほとんどないか僅かであること、④麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を用量依存的に上昇させること、⑤ラット三叉神経節の電気刺激による血漿蛋白の硬膜での血管外漏出及びcalcitonin gene-related peptide (CGRP)の硬膜血管中への放出を抑制すること等の成績が提出されている。ラット及びイヌにおいて本薬とコハク酸スマトリプタンの血漿中未変化体濃度推移に差が認められなかったことから（ヘ項参照）、コハク酸スマトリプタンの薬理試験の成績に基づく本薬の薬理作用評価が可能とされ、今回の点鼻液の申請は、本薬及び不純物の点鼻投与による麻酔イヌの頸動脈血管床に対する作用のみが提出された。

（1）効力を裏付ける試験

1) 麻酔イヌ頸動脈血管床に対する作用

麻酔イヌ（ビーグル犬）の鼻から本薬を累積的（0.03、0.1、0.3及び1mg/kg）に投与し、頸動脈血流量、血圧及び心拍数を測定し、頸動脈の血管抵抗の変化率から本薬の頸動脈血管床に対する作用が検討された。その結果、用量依存的な頸動脈血管抵抗の上昇が認められ、コントロール群と比較して、0.1mg/kg以上の用量で有意な上昇が認められたとされた。なお、本薬（0.03～1mg/kg）の投与により血圧及び心拍数に変化は認められなかったとされた。

以上の結果から、本薬は鼻腔内投与により麻酔イヌの頸動脈血管抵抗を上昇させたことから、鼻腔内投与により片頭痛改善作用を示すと考察された。

2) 不純物の5-HT₁受容体に対する作用

本薬の不純物（GR81349、GR92635及びGI135143）の5-HT₁受容体に対する作用については、イヌ摘出伏在静脈標本を用い、等尺性の張力変化測定によりアゴニスト及びアンタゴニスト作用の検討がなされた。なお、これらの検討はムスカリン受容体、5-HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体及びα受容体の拮抗薬存在下で実施された。その結果、本薬のアゴニスト作用のEC₅₀は825.3nMであったが、GR81349及びGI135143は10μMでもアゴニスト作用を示さず、GR92635は10μMで約18%の統計的に有意差のないアゴニスト作用を示した。また、いずれの不純物もアンタゴニスト作用を示さなかった。

以上から、本薬の不純物は 5-HT₁ 受容体に対してアゴニスト及びアンタゴニスト作用を示さないと考察された。

(2) 一般薬理試験

本薬の一般薬理作用は、以下の①及び②の理由からコハク酸スマトリプタンの主に皮下投与により実施された一般薬理試験の結果（「イミグラン注 3」承認時添付資料）により評価可能と判断され、実施されていない。①ラット皮下投与時の C_{max} が鼻腔内投与を大幅に上回る（5mg/kg 投与時の C_{max} は鼻腔内投与で 215ng/mL、皮下投与で 1095ng/mL）。②コハク酸スマトリプタンの一般薬理試験の最高用量は 10mg/kg（皮下投与）以上であり、点鼻液の臨床用量の 100 倍以上に相当すると考えられる [雄ラットに 9mg/kg を皮下投与した場合の C_{max} は 1600ng/mL、ヒトに 20mg を点鼻投与した場合の C_{max} は 12.2ng/mL（へ項参照）]。

審査センターは、申請者がコハク酸スマトリプタンの薬理試験の成績から本薬の薬理作用を評価可能と判断し、本薬及び不純物の点鼻投与による麻酔イヌの頸動脈血管床に対する作用に関する資料のみを提出したこと及び一般薬理試験について、コハク酸スマトリプタンの成績で評価しようとしたことは妥当と判断した。

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 ¹⁴C 標識体が用いられた。血中（血漿、血清）及び尿中未変化体並びに代謝物濃度の測定は、電気化学検出器、質量分析、UV 検出器及び放射能検出器を装着した高速液体クロマトグラフ法により行われた。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

吸収—ラットに ¹⁴C 標識体又は非標識体 5mg/kg を単回鼻腔内投与したとき、血漿中放射能及び未変化体の C_{max} は、それぞれ投与 0.75 時間以内及び 0.5 時間後であり、未変化体の消失半減期は約 4～6 時間であった。鼻腔内投与時の吸収率は 23～31%、絶対バイオアベイラビリティ（BA）は約 30%と算出された。イヌに ¹⁴C 標識体 1mg/kg を鼻腔内投与したとき、血漿中放射能及び未変化体は投与 1 時間後及び 0.67 時間後に C_{max} を示し、半減期約 4 時間及び 2.4 時間で消失した。鼻腔内投与時の吸収率は少なくとも約 81%、絶対 BA は約 50%と算出された。イヌにおける単回鼻腔内投与時の未変化体の薬物動態は、29mg/kg までの投与量範囲で線形性を示すと考えられた。本薬又はコハク酸スマトリプタンをラット及びイヌに皮下投与（ラット：5mg/kg 又は 100mg/kg、イヌ：0.1mg/kg 又は 15mg/kg）したとき、いずれの動物種においても両化合物投与後の血漿中未変化体濃度推移はほぼ一致し、塩の違いによる薬物動態への大きな影響はないと考えられた。イヌに本薬 4.4 及び 8.8mg/kg を 1 日 2 回 184 日間反復鼻腔内投与したとき、投与 1 日目及び 184 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₈ に大きな変化は認められなかった。

分布—体循環血中に到達後の本薬の動態は、皮下投与時の成績で評価可能であると判断され、鼻腔内投与時の組織分布の検討は実施されていない。既承認時に提出されたラット及びイヌへ

の皮下投与時の組織分布に関する試験成績が提出されている。

代謝—ラット及びイヌにおいて、本薬は鼻腔内投与後、インドール酢酸体及び N-脱メチル体に代謝され、主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は、ラットではインドール酢酸体及び N-脱メチル体であり、イヌでは大部分がインドール酢酸体であった。

排泄— ^{14}C 標識体溶液 5mg/kg をラット及び 1mg/kg をイヌに鼻腔内投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中回収率は、それぞれ投与量の約 82~86% 及び 18~23% (ラット)、約 65% 及び 13~16% (イヌ) であり、主たる排泄経路は尿であると考えられた。

(2) 臨床薬物動態試験成績

本薬の薬物動態は、国内外において、健康成人を対象とし、鼻腔内投与により検討された(添付資料へー6~9、参考資料へー3、4)。また、既承認申請時資料として提出された外国人健康成人及び肝障害患者を対象とした経口又は皮下投与による試験成績が参考資料として提出されている。

健康成人における検討—日本人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

点鼻液 10mg 及び 20mg (1 噴霧中 10mg 及び 20mg) を単回鼻腔内投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は被験者 6 名中 5 名で二峰性を示し、投与 10 分後及び 1.5 時間後にピークを認め、それぞれ鼻腔粘膜及び消化管からの吸収と考えられた。Tmax、Cmax、AUC 及び消失半減期は、それぞれ 1.1 時間、6.4ng/mL、23.9ng·h/mL 及び 1.54 時間 (10mg 投与)、1.3 時間、12.2ng/mL、54.2ng·h/mL 及び 1.87 時間 (20mg 投与) であった。投与 24 時間後までの未変化体及びインドール酢酸体の尿中排泄率は、いずれの投与量においても約 3% 及び約 45% であった(添付資料へー6)。

点鼻液 20mg (1 噴霧中 20mg) を 1 日 1 回 5 日間反復鼻腔内投与したとき、投与 5 日目の血漿中未変化体の Cmax 及び AUC は、初回投与時の約 1.3 倍であった。投与 5 日目の未変化体及びインドール酢酸体の尿中排泄率は投与量の約 5% 及び約 60% であり、初回投与時と比べて同様に増加したが、これは投与手技に慣れ、鼻腔内に確実に噴霧されたことにより吸収量が増加したものと考えられた。血漿中未変化体濃度推移は、被験者 6 名中 5 名 (1 日目) 及び 6 名中 3 名 (5 日目) で二峰性が認められた(添付資料へー9)。

外国人健康成人を対象に以下の検討が行われた。

健康成人男性に点鼻液 20mg (1 噴霧中 20mg) を単回鼻腔内投与したとき、血清中未変化体濃度推移は二峰性を示し、投与 15 分後及び 1.5 時間後に鼻腔粘膜及び消化管からの吸収と考えられるピークを認めた。Tmax、Cmax、AUC 及び消失半減期は、それぞれ 1.15 時間、14.3ng/mL、50.3ng·h/mL 及び 1.9 時間であった。投与 24 時間後までの未変化体及びインドール酢酸体の尿中排泄率は、投与量の約 2.5% 及び約 43% であった(添付資料へー7)。

健康成人女性に点鼻液 5mg、10mg 及び 20mg (1 噴霧中 5mg、10mg 及び 20mg) を単回鼻腔内投与したとき、Tmax 及び消失半減期は、1.17~1.45 時間及び 2.1 時間、Cmax 及び AUC は、5.0ng/mL 及び 19.0ng·h/mL (5mg 投与)、8.9ng/mL 及び 33.0ng·h/mL (10mg 投与)、16.1ng/mL 及び 60.2ng·h/mL (20mg 投与) であった。本試験では尿中排泄率については検討されていない(添付資料へー8)。

健康成人男女に点鼻液 20mg (1 噴霧中 20mg) を 1 日 3 回 4 日間反復鼻腔内投与したとき、初回投与において、インドール酢酸体の Cmax 及び AUC は未変化体の約 5 倍であった (参考資料へー3)。また、点鼻液の鼻腔内投与時には鼻腔粘膜からの吸収に加え、嚥下による消化管からの吸収が認められることから、参考として、錠剤を用いた経口投与時の薬物動態試験成績 (食事及び性別による影響の検討) が提出され、未変化体の Tmax のみに食事の影響 (空腹時投与と比較して食後で 30 分程度遅延) がみられ、錠剤 100mg の単回経口投与時の未変化体 AUC は、女性において男性よりも 21% 高い値であったことが示された (参考資料へー1、2)。

患者における検討—外国人肝機能障害患者男女及び健康成人男女に 50mg (錠剤) を単回経口投与したとき、肝機能障害患者の Cmax 及び AUC は健康成人の約 1.8 倍であり、Tmax 及び消失半減期は同様の値であったことが示された。また、注射液 6mg の皮下投与時には、肝障害患者と健康成人において薬物動態の類似性が示された (参考資料へー10)。

薬物相互作用の検討—外国人健康成人男女を対象に、キシロメタゾリン (粘膜充血除去薬) の単回鼻腔内投与後に点鼻液 20mg を単回鼻腔内投与したとき、未変化体の薬物動態に影響は認められなかった (参考資料へー4)。この他、健康成人を対象とした錠剤及び皮下注射液投与時の薬物相互作用試験成績が参考として提出されている (参考資料へー5～9)。

審査センターは主に以下の点について検討を行った。

1) 鼻腔内投与及び経口投与時の薬物動態の比較について (ト項参照)

鼻腔内に投与された薬物の吸収特性を示し、経口投与と比較した鼻腔内投与時の薬物動態上の利点及び点鼻液投与時の鼻腔及び消化管からの吸収の寄与について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

鼻腔内投与では、薬物は主に鼻粘膜の毛細血管を経て直接全身循環へ移行すること及び鼻粘膜における薬物代謝能は低いと考えられること (Acta Pharmacol Toxicol 51: 227-232, 1982, 続医薬品の開発 第 4 巻 広川書店: 421-429, 1994) 等から、経口投与と比較して、速やかな血中薬物濃度の上昇及び消化管や肝臓での初回通過効果の回避による BA の改善が期待される。健康成人への点鼻液 20mg 及び錠剤 25mg 単回投与において、経口投与に対する鼻腔内投与の相対的な BA は 111% であり、BA に大きな違いは認められなかった。しかし、経口投与時には、消化管からの吸収が投与 20 分後より認められたのに対して、鼻腔内投与時には、鼻粘膜からの吸収と考えられる速やかな吸収が投与 5 分後より認められた。また、投与 10 分後の平均血清中濃度を比較すると、鼻腔内投与 (20mg) では $7.45 \pm 4.95 \text{ ng/mL}$ であったのに対し、経口投与 (25mg) では $0.19 \pm 0.50 \text{ ng/mL}$ であった。Deconvolution 法により各測定時点の吸収速度を評価したところ、吸収速度の最大値は、鼻腔内投与時と経口投与時で同程度であったが、最大吸収速度は、経口投与時では投与 30 分後に認められたのに対して、鼻腔内投与時では 5 分後に認められた (Eur J Pharm Sci 6: 99-104, 1998)。以上より、点鼻液投与の利点は鼻粘膜からの吸収による速やかな血中濃度の上昇であり、速やかな効果発現を期待しうると考える。

また、点鼻液投与時の鼻腔及び嚥下された薬物の消化管からの吸収の寄与について、同一被験者に点鼻液 20mg、錠剤 25mg 及び皮下注射液 6mg を単回投与したときの尿中排泄成績 (添

付資料へー7)に基づき検討した。点鼻液投与時には、薬物の鼻腔からの吸収は投与量の約6%と考えられ、吸収された薬物は直接全身循環に移行することから、鼻腔内投与時のBAでの鼻腔内吸収薬物による寄与は約6%であると考えられる。一方、嚥下され消化管から吸収される薬物は投与量の40%以上と考えられ、また、錠剤投与時のBAを用いて算出した鼻腔内投与時のBAでの消化管吸収薬物による寄与は約10%であると考えられる。この場合、鼻腔内投与された薬物のBAは約16%と計算され、点鼻液投与時のBA(約15%)とほぼ一致する。

これに対して、さらに審査センターは、このような鼻腔内投与の吸収特性と推奨臨床用量の違い(錠剤50mg、点鼻液20mg)について説明を求めた。

申請者は、外国人片頭痛患者における試験成績(S2BT47の点鼻液20mg投与時の血清中濃度推移及び頭痛改善率、S2B206の錠剤50mg投与時の血清中濃度推移並びにS2CM09の錠剤50mg投与時の頭痛改善率)を示し、以下のように考察した。

片頭痛患者の頭痛発作時に点鼻液20mgあるいは錠剤50mgを投与したとき、投与30分後までは点鼻液20mg投与の方が高い血清中未変化体濃度を示し、その後2時間までは錠剤50mg投与の方が高い値であったが、両投与群間に投与量比ほどの差は認められなかった。片頭痛患者の頭痛発作時には、錠剤50mg投与2時間後までの平均血清中未変化体濃度は、発作間歇時と比べて低値を示す傾向が認められ、これは発作時の胃の停止あるいは胃内容排出の遅延によるものと考察されている[Cephalalgia 16:270-275,1996, Neurology 50(Suppl. 4):A377,1998, Clin Drug Invest 17(2):137-144,1999]。一方、点鼻液20mg投与時の投与2時間後までの血清中未変化体濃度推移は、健康成人における推移とほぼ同様であった。このため、頭痛発作時の点鼻液20mgと錠剤50mg投与において、血清中濃度推移に大きな差は認められなかったものと推察している。また、点鼻液20mg及び錠剤50mg投与時のプラセボに対する頭痛改善率は同様であり、さらに、点鼻液投与では投与15分後にプラセボに比し有意な効果を示した(錠剤では投与15分後の評価は行っていない)。以上より、頭痛発作時の点鼻液20mg投与では、鼻粘膜からの吸収に起因する速やかな血清中濃度上昇が得られ、その後2時間までの濃度推移には錠剤50mg投与時と大きな差を認めなかったことが、錠剤50mgと同様の臨床効果を認めた要因であると考えられる。

審査センターは、提出された成績は、点鼻液と錠剤投与時の臨床効果と未変化体濃度について直接比較したものではないが、点鼻液投与では、投与10分～2時間後までほぼ同程度の未変化体濃度(約10ng/mL)推移を示し、このとき投与15分後でプラセボに対して有意な頭痛改善率を認め、その後2時間で臨床効果がほぼプラトーに達し、2時間までは錠剤50mgと同様な臨床効果を認めたこと(錠剤では投与2時間以降も増大し、投与4時間で最大効果と推察されている)から、点鼻液と錠剤の推奨臨床用量の違いは鼻腔内投与の薬物動態特性の面からも一部説明可能であると考えられる。しかしながら、2時間以降の点鼻液20mgと錠剤50mgの有効性については、提出された試験成績からは判断できない(ト項参照)。

審査センターは、鼻腔内及び経口投与時の薬物動態の比較について情報提供を行うよう指摘し、申請者は、同一被験者を対象とした錠剤25mg及び点鼻液20mgの単回投与時の薬物動態試験成績を添付文書の薬物動態の項及び資料概要に追加記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。