

## 2.4 非臨床に関する概括評価

### 目次

|          |                    |           |
|----------|--------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>非臨床試験計画概略</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2</b> | <b>薬理試験</b>        | <b>10</b> |
| 2.1      | 効力を裏付ける試験          | 10        |
| 2.1.1    | デスマプレシンの抗利尿作用機序    | 10        |
| 2.1.2    | デスマプレシンの抗利尿作用      | 12        |
| 2.2      | 副次的薬理試験            | 14        |
| 2.3      | 安全性薬理試験（一般薬理試験）    | 14        |
| 2.4      | 薬力学的薬物相互作用         | 17        |
| 2.5      | 結論                 | 17        |
| <b>3</b> | <b>薬物動態試験</b>      | <b>18</b> |
| 3.1      | 分析法                | 18        |
| 3.2      | 吸収                 | 18        |
| 3.2.1    | 経口投与               | 18        |
| 3.2.2    | 静脈内投与              | 19        |
| 3.2.3    | 皮下投与               | 20        |
| 3.2.4    | 鼻腔内投与              | 20        |
| 3.3      | 分布                 | 20        |
| 3.3.1    | 組織内濃度測定            | 20        |
| 3.3.2    | 血球への移行性            | 21        |
| 3.3.3    | たん白結合              | 21        |
| 3.3.4    | 妊娠ラットにおける胎盤移行性     | 21        |
| 3.3.5    | 授乳ラットにおける乳汁移行性     | 21        |
| 3.4      | 代謝                 | 22        |
| 3.4.1    | <i>In vitro</i> 試験 | 22        |
| 3.5      | 排泄                 | 23        |
| 3.5.1    | 尿・糞への排泄            | 23        |
| 3.5.2    | 胆汁排泄               | 23        |
| 3.6      | 薬物動態学的薬物相互作用       | 24        |
| 3.6.1    | 薬物代謝酵素に対する阻害作用     | 24        |
| 3.7      | 結論                 | 24        |
| <b>4</b> | <b>毒性試験</b>        | <b>24</b> |
| 4.1      | 単回投与毒性             | 27        |
| 4.2      | 反復投与毒性             | 27        |
| 4.2.1    | 経口投与毒性試験           | 27        |
| 4.2.2    | 非経口投与毒性試験          | 28        |
| 4.3      | 遺伝毒性               | 30        |
| 4.4      | がん原性               | 30        |

|       |                       |    |
|-------|-----------------------|----|
| 4.5   | 生殖発生毒性                | 30 |
| 4.5.1 | ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験     | 31 |
| 4.5.2 | ラットの胎児器官形成期投与試験       | 31 |
| 4.5.3 | ウサギの胎児器官形成期投与試験       | 31 |
| 4.5.4 | ラットの周産期及び授乳期投与試験      | 31 |
| 4.5.5 | ラットの周産期及び授乳期投与試験の追加試験 | 32 |
| 4.6   | 局所刺激試験                | 32 |
| 4.6.1 | シリアンハムスター局所刺激性試験      | 32 |
| 4.7   | その他の毒性試験              | 33 |
| 4.7.1 | 抗原性試験                 | 33 |
| 4.7.2 | 不純物の毒性                | 33 |
| 4.7.3 | 類縁物質の単回投与毒性試験         | 34 |
| 4.8   | 考察及び結論                | 34 |
| 5     | 総括及び結論                | 35 |
| 6     | 参考文献一覧                | 36 |

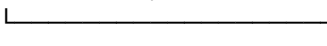
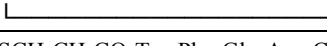
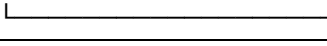
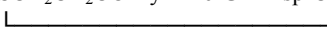
## 表の目次

|         |                                  |    |
|---------|----------------------------------|----|
| 表 2.4-1 | 本邦で承認されているデスマプレシン製剤一覧表           | 5  |
| 表 2.4-2 | Ferring 社で実施した非臨床試験一覧            | 6  |
| 表 2.4-3 | 協和発酵工業株式会社で実施された試験一覧 (既承認資料)     | 7  |
| 表 2.4-4 | 試験成績を引用した公表論文一覧                  | 8  |
| 表 2.4-5 | 一般薬理試験成績概要                       | 15 |
| 表 2.4-6 | デスマプレシン酢酸塩水和物を経口投与した時の薬物動態パラメーター | 19 |
| 表 2.4-7 | デスマプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与した時の薬物動態パラメータ | 19 |
| 表 2.4-8 | 実施した毒性試験プログラム                    | 25 |
| 表 2.4-9 | 毒性試験成績概要一覧                       | 25 |

## 図の目次

|         |                 |    |
|---------|-----------------|----|
| 図 2.4-1 | デスマプレシンの抗利尿作用機序 | 12 |
|---------|-----------------|----|

## 被験物質の一覧

| コード番号・一般名       | 化学名                            | 構造式  | 由来  |
|-----------------|--------------------------------|--|-----|
| デスマプレシン酢酸塩水和物   | 1-デアミノ-8-D-アルギニン-バソプレシン酢酸塩三水和物 | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH <sub>2</sub> ・<br> H <sub>3</sub> C-CO <sub>2</sub> H・3H <sub>2</sub> O | 原薬  |
| Glu4-デスマプレシン    |                                | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-Tyr-Phe-Glu-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH <sub>2</sub><br>  | 分解物 |
| Gly9-OH-デスマプレシン |                                | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-OH<br>   | 分解物 |
| β Asp5-デスマプレシン  |                                | SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH <sub>2</sub><br>  | 分解物 |

## 略号・用語の定義一覧

| 略号・用語            | 省略していない表現または定義   |
|------------------|--|
| ACTH             | Adrenocorticotrophic hormone (副腎皮質刺激ホルモン)                        |
| ADME             | Absorption, distribution, metabolism and excretion (吸収・分布・代謝・排泄) |
| AQP2             | Aquaporin 2 (アクアポリン 2)   |
| AQP3             | Aquaporin 3 (アクアポリン 3)   |
| AQP4             | Aquaporin 4 (アクアポリン 4)   |
| ARG              | Autoradiography (オートラジオグラフィ)                                     |
| ASA              | Active systemic anaphylaxis (能動的全身性アナフィラキシー)                     |
| AUC              | Area under the curve (濃度-時間曲線下面積)                                |
| AVP              | Arginine vasopressin (アルギニン・バソプレシン)                              |
| BUN              | Blood urea nitrogen (血液尿素窒素)                                     |
| CHL              | Chinese hamster lung (チャイニーズハムスター肺)                              |
| C <sub>max</sub> | Maximum plasma concentration (最高血漿中濃度)                           |
| CYP              | Cytochrome P450 (チトクローム P450)                                    |
| FVIII            | Factor VIII (血液凝固第Ⅷ因子)   |
| GFR              | Glomerular filtration rate (糸球体ろ過量)                              |
| F                | Bioavailability (生物学的利用率)  |
| GLP              | Good Laboratory Practice (医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準)                |
| HPLC             | High performance liquid chromatography (高速液体クロマトグラフィ)            |
| LVP              | Lysine vasopressin (リジン・バソプレシン)                                  |
| MLD              | Minimum lethal dose (最小致死量)                                      |
| MNLD             | Maximum nonlethal dose (最大非致死量)                                  |
| Mpa              | Mercaptopropionic acid (メルカプトプロピオン酸)                             |
| NAG              | N-acetyl-β-D-glucosaminase (N-アセチル-β-D-グルコサミン分解酵素)               |
| PCA              | Passive cutaneous anaphylaxis (受身皮膚アナフィラキシー)                     |
| PHA              | Passive hemagglutination (受身血球凝集)                                |
| Pdw              | Permiability coefficient of distilled water (水の透過係数)             |

| 略号・用語                           | 省略していない表現または定義  |
|---------------------------------|---|
| P <sub>urea</sub>               | Permiability coefficient of urea (尿素の透過係数)  |
| RIA                             | Radioimmunoassay (ラジオイムノアッセイ)   |
| SD                              | Sprague-Dawley  |
| TK                              | Toxicokinetics (トキシコキネティクス)   |
| T <sub>max</sub>                | Maximum drug concentration time (最高血漿中濃度到達時間)   |
| t-PA                            | Tissue plasminogen activator (組織プラスミノゲン活性化酵素)   |
| t <sub>1/2</sub>                | Elimination half-life (消失半減期)   |
| V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> | Vasopressin V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> (バソプレシン V <sub>1</sub> 、バソプレシン V <sub>2</sub> ) |

## 1 非臨床試験計画概略

デスモプレシン酢酸塩水和物（1-デアミノ-8-D-アルギニン-バソプレシン酢酸塩三水和物）は、Ferring社で開発された抗利尿ホルモン（アルギニン・バソプレシン、AVP）の誘導体で、アミノ酸9個からなる合成ペプチドである。AVPとは異なり、1位のアミノ酸が脱アミノ化され、8位のL-アルギニンがD-アルギニンに置換されている。その結果、デスモプレシン酢酸塩水和物は、AVPに比べて持続時間が長く、より強い抗利尿作用を有しているが、昇圧作用は減弱されている。

デスモプレシンは、海外ではその経鼻製剤が1972年12月にデンマークで初めて承認されて以来、経鼻製剤及び経口製剤が中枢性尿崩症、夜尿症及び夜間頻尿等の治療薬として広く臨床使用されてきた。デスモプレシン経口製剤としては、1987年よりデスモプレシン錠が海外90カ国以上で、デスモプレシン口腔内崩壊錠が2005年より海外60カ国以上で承認されている。

本邦においては、協和発酵工業株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）がFerring社とのライセンス契約に基づき経鼻製剤を開発し、デスモプレシン点鼻液0.01%協和は1978年8月に、デスモプレシン・スプレー2.5協和は1999年3月に中枢性尿崩症治療薬として承認を取得した。その後、デスモプレシン・スプレー10協和は、尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症に対する治療薬として2003年1月に承認され、製造販売されている。更に、デスモプレシンは血液凝固第VIII因子及びvon Willebrand因子をいずれも有意に上昇させることから、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 IIAのvon Willebrand病の自然発生性出血及び外傷性出血、抜歯時及び手術時出血の止血管理の治療薬として1988年9月に注射剤デスモプレシン注4協和が承認されている。

以上のように、デスモプレシンは国内外において約40年にわたり臨床使用されており、承認された効能・効果、用法・用量における有効性及び安全性は確立されている。本邦において承認されているデスモプレシン製剤の一覧を表2.4-1に示す。

表 2.4-1 本邦で承認されているデスモプレシン製剤一覧表

| 販売名               | 効能効果  | 承認年月    |
|-------------------|---|---------|
| デスモプレシン点鼻液0.01%協和 | 中枢性尿崩症  | 1978年8月 |
| デスモプレシン注4協和       | 下記疾患の自然発生性出血、外傷性出血および抜歯時、手術時出血の止血管理<br>軽症・中等症血友病A（第VIII因子凝固活性が2%以上の患者）<br>Type I・Type IIAのvon Willebrand病 | 1988年9月 |
| デスモプレシン・スプレー2.5協和 | 中枢性尿崩症  | 1999年3月 |
| デスモプレシン・スプレー10協和  | 尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う下記疾患<br>夜尿症  | 2003年1月 |

これらの効能・効果での承認の取得に際し、協和発酵工業株式会社において一連の非臨床試験が実施され、承認申請資料として既に提出され評価されている。それらの協和発酵工業株式会社で実施された非臨床試験成績については、Ferring 社及び協和発酵工業株式会社間で取り交わしているライセンス契約に基づき、Ferring 社の本承認申請資料として使用することが許諾されていることから、本申請においては、Ferring 社で実施した非臨床試験成績及び既に協和発酵工業株式会社が、デスモプレシン・スプレー10 協和承認時申請資料として提出した非臨床試験成績に基づいて効果及び安全性を評価した。協和発酵工業株式会社で実施された非臨床試験は、本薬の効果及び安全性の評価をする上で必要と判断し、本申請資料に添付した。更に、デスモプレシンの非臨床試験に関する公表科学論文より、薬理作用及び薬物動態試験成績について引用した。

以下に、本申請資料に添付したFerring 社で実施した試験 [表 2.4- 2]、協和発酵工業株式会社で実施され承認申請資料として提出された試験（既承認資料） [表 2.4- 3] 及び引用した公表論文 [表 2.4- 4] をそれぞれの表に示した。既承認資料は第 2 部の 2.4 非臨床試験の概括評価の項並びに 2.6 非臨床試験の概要文の項に申請資料概要及び試験報告書に基づきその概略を示した。既承認資料のそれぞれの試験成績については、新たにそれぞれの概要表には記載しなかった。デスモプレシン・スプレー10 協和承認申請概要（部会用概要）を第 1 部の 1.13 既承認医薬品に係る資料に、個々の試験報告書は第 4 部に添付した。

**表 2.4- 2 Ferring 社で実施した非臨床試験一覧**

| 試験の種類                    | 動物・試験系 | 投与方法            | 試験番号                          | 記載箇所          |
|--------------------------|--------|-----------------|-------------------------------|---------------|
| 薬理試験                     |        |                 |                               |               |
| V <sub>2</sub> 受容体に対する作用 | ヒト、ラット | <i>In vitro</i> | FE992026 DS PHA 0001          | [4.2.1.1-1]   |
| 薬物動態試験                   |        |                 |                               |               |
| 吸収                       | ラット、ブタ | 単回、経口           | FE992026 DS PHA 0302 and 0303 | [4.2.2.2-1]   |
| 吸収                       | イヌ     | 単回、経口           | FE 992026 DS PHA 050          | [4.2.2.2-3]   |
| 吸収                       | ブタ     | 単回、経口           | FE992026 DS PHA 030           | [4.2.2.2-2]   |
| 代謝(肝ミクロソームにおける代謝)        | ラット、ヒト | <i>In vitro</i> | FE992026 DS PHA 0101          | [4.2.2.4-1]   |
| 代謝(ヒトチトクローム P450)        | ヒト     | <i>In vitro</i> | FE992026 DS PHA 0102          | [4.2.2.6-1]   |
| 毒性試験                     |        |                 |                               |               |
| 4 週間反復経口投与               | ラット    | 反復、経口           | 88279                         | [4.2.3.2-1]   |
| 26 週間反復経口投与              | ラット    | 反復、経口           | FRG 2/851061                  | [4.2.3.2-3]   |
| 4 週間反復経口投与               | イヌ     | 反復、経口           | 88280                         | [4.2.3.2-6]   |
| 26 週間反復経口投与              | イヌ     | 反復、経口           | FRG 1/85764                   | [4.2.3.2-7]   |
| 局所刺激性試験                  | ハムスター  | 反復、<br>口腔内（頬袋）  | FE992026 DSTOX0301            | [4.2.3.6-1]   |
| 13 週間反復皮下投与              | ラット    | 反復、皮下           | FE992026 DSTOX0201            | [4.2.3.7.6-1] |

| 試験の種類       | 動物・試験系   | 投与方法            | 試験番号                | 記載箇所          |
|-------------|--|-----------------|---------------------|---------------|
| 13 週間反復皮下投与 | ラット  | 反復、皮下           | FE992026 DSTOX0501  | [4.2.3.7.6-2] |
| 復帰突然変異      | サルモネラ菌   | <i>In vitro</i> | FE992026 DS MUT0201 | [4.2.3.7.6-4] |
| 復帰突然変異      | サルモネラ菌<br>大腸菌                                      | <i>In vitro</i> | FE992026 DS MUT0501 | [4.2.3.7.6-5] |
| マウスリンフォーマ試験 | Mouse lymphoma<br>cell line L5178Y<br>clone 3.7.2C | <i>In vitro</i> | FE992026 DS MUT0502 | [4.2.3.7.6-6] |

表 2.4-3 協和発酵工業株式会社で実施された試験一覧 (既承認資料)

| 試験の種類              | 動物・試験系                              | 投与方法                               | 試験番号            | 記載箇所                       |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------|----------------------------|
| 薬効薬理試験             |                                     |                                    |                 |                            |
| 受容体結合親和性           | 各種受容体                               | <i>In vitro</i>                    | 社内資料            | [4.2.1.1-2]                |
| 抗利尿作用              | ラット                                 | 皮下、<br>鼻腔内                         | 社内資料            | [4.2.1.1-3]<br>[4.2.1.3-1] |
| 抗利尿作用              | 遺伝性視床下部性尿崩症ラット<br>(Brattleboro ラット) | 皮下                                 | 社内資料            | [4.2.1.1-4]                |
| 水・尿素透過性亢進作用        | ハムスター<br>(腎髄質内層部集合管標本)              | <i>In vitro</i>                    | 社内資料            | [4.2.1.1-5]                |
| 生体内 AVP への影響       | ラット                                 | 皮下                                 | ■■■■9462        | [4.2.1.1-6]                |
| Oxytocin 受容体に対する作用 | Oxytocin 受容体                        | <i>In vitro</i>                    | ■■1429          | [4.2.1.1-7]                |
| 安全性薬理試験(一般薬理試験)    |                                     |                                    |                 |                            |
| 一般薬理試験             | マウス、ラット、ウサギ、イヌ<br>及びモルモット摘出平滑筋標本    | 静脈内、皮下、鼻<br>腔内、<br><i>In vitro</i> | ■■9314          | [4.2.1.3-1]                |
| 一般薬理試験<br>(追加試験)   | マウス、ラット、ウサギ、イヌ                      | 静脈内、皮下、<br><i>In vitro</i>         | ■■9502          | [4.2.1.3-2]                |
| 薬物動態試験             |                                     |                                    |                 |                            |
| 血漿中濃度測定法の確立        | RIA                                 |                                    | 社内資料            | [4.2.2.1-1]                |
| 吸収、分布、代謝、排泄        | ラット                                 | 静脈内、鼻腔内、<br>皮下                     | 社内資料            | [4.2.2.2-4]                |
|                    | イヌ                                  | 静脈内、鼻腔内、<br>皮下                     | 社内資料            | [4.2.2.2-5]                |
|                    | ラット                                 | 鼻腔内                                | 社内資料            | [4.2.2.2-6]                |
|                    | イヌ                                  | 鼻腔内                                | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.2.2-7]                |
| 分布                 |                                     |                                    |                 |                            |
| たん白結合              | ラット                                 | <i>In vitro</i>                    | 社内資料            | [4.2.2.3-1]                |
| 胎児・乳汁移行性           | ラット                                 | 鼻腔内                                | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.2.3-2]                |
| 代謝                 |                                     |                                    |                 |                            |
| 代謝活性               | ラット                                 | <i>In vitro</i>                    | 社内資料            | [4.2.2.4-2]                |

| 試験の種類                   | 動物・試験系        | 投与方法            | 試験番号            | 記載箇所          |
|-------------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|
| 代謝物の構造                  | ラット           | <i>In vitro</i> | 社内資料            | [4.2.2.4-3]   |
| 排泄                      |               |                 |                 |               |
| 吸収及び排泄                  | ラット           | 皮下              | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.2.5-1]   |
| 毒性試験                    |               |                 |                 |               |
| 単回投与                    | ラット           | 静脈内、皮下          | 社内資料            | [4.2.3.1-1]   |
| 単回投与                    | イヌ            | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.1-2]   |
| 4週間反復投与                 | ラット           | 皮下              | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.3.2-2]   |
| 6カ月間反復投与                | ラット           | 静脈内、            | 社内資料            | [4.2.3.2-4]   |
| 6カ月間反復投与                | ラット           | 皮下              | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.3.2-5]   |
| 4週間反復投与                 | イヌ            | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.2-8]   |
| 6カ月間反復投与                | イヌ            | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.2-9]   |
| 遺伝毒性試験                  |               |                 |                 |               |
| 復帰突然変異                  | サルモネラ菌<br>大腸菌 | —               | 基礎と臨床<br>(1986) | [4.2.3.5.2-1] |
| 染色体異常                   | CHL細胞         | —               | 社内資料            | [4.2.3.3.1-1] |
| 骨髄小核                    | マウス           | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.3.2-1] |
| 生殖・発生試験                 |               |                 |                 |               |
| 受胎能及び着床までの<br>初期胚発生     | ラット           | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.5.1-1] |
| 胚・胎児発生                  | ラット           | 静脈内             | 基礎と臨床<br>(1986) | [4.2.3.5.2-1] |
| 胚・胎児発生                  | ウサギ           | 皮下              | 基礎と臨床<br>(1995) | [4.2.3.5.2-2] |
| 出生前及び出生後の発<br>生並びに母体の機能 | ラット           | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.5.3-1] |
| 出生前及び出生後の発<br>生並びに母体の機能 | ラット           | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.5.3-2] |
| その他の毒性試験                |               |                 |                 |               |
| 抗原性試験                   | マウス、ラット       | 腹腔内             | 社内資料            | [4.2.3.7.1-1] |
| 抗原性試験                   | モルモット         | 皮下              | 社内資料            | [4.2.3.7.1-2] |
| 類縁物質と分解物                | マウス           | 静脈内             | 社内資料            | [4.2.3.7.6-3] |

表 2.4-4 試験成績を引用した公表論文一覧

| 試験の種類 | 動物・試験系                              | 投与方法 | 著者名 (年)                       | 記載箇所     |
|-------|-------------------------------------|------|-------------------------------|----------|
| 薬理試験  |                                     |      |                               |          |
| 抗利尿作用 | 遺伝性視床下部性尿崩症ラット<br>(Brattleboro ラット) | 静脈内  | Sawyer et al. (1974)          | [4.3-14] |
| 抗利尿作用 | 遺伝性視床下部性尿崩症ラット<br>(Brattleboro ラット) | 経口   | Kinter and<br>Beeuweks (1982) | [4.3-8]  |
| 抗利尿作用 | 遺伝性視床下部性尿崩症ラット<br>(Brattleboro ラット) | 腹腔内  | Beck et al. (1982)            | [4.3-3]  |
| 抗利尿作用 | 遺伝性視床下部性尿崩症ラット                      | 経口   | Lundin <i>et al</i> (1985)    | [4.3-10] |

| 試験の種類  | 動物・試験系                | 投与方法            | 著者名 (年)                                 | 記載箇所     |
|--------|-----------------------|-----------------|---|----------|
|        | ト (Brattleboro ラット)   |                 |   |          |
| 抗利尿作用  | ラット                   | 経口              | Vavra et al. (1986a)                    | [4.3-19] |
| 抗利尿作用  | ラット                   | 経口              | Vavra et al. (1986b)                    | [4.3-20] |
| 薬物動態試験 |                       |                 |   |          |
| 組織内分布  | ラット                   | 静脈内             | László et al. (1981)                    | [4.3-9]  |
|        | ラット                   | 静脈内             | Janáky et al. (1982)                    | [4.3-6]  |
| 代謝     | ヒト腎臓及び<br>肝臓ミクロソーム    | <i>In vitro</i> | Fjellestad-Paulsen<br>and Lundin (1995) | [4.3-5]  |
|        | ラット腎臓及び肝臓の<br>粗ホモジネート | <i>In vitro</i> | Shimizu et al.<br>(1980)                | [4.3-16] |
|        | ウサギ腸管粘膜<br>ホモジネート     | <i>In vitro</i> | Lundin et al. (1989)                    | [4.3-11] |
| 排泄     | ヒト                    | 静脈内             | Agersø et al. (2004)                    | [4.3-1]  |

#### 薬理試験

デスモプレシン酢酸塩水和物の抗利尿作用に関する新たな *in vivo* 薬理試験は実施しなかった。追加試験として *in vitro* におけるヒト及びラットの V<sub>2</sub> 受容体に対する選択性について調べた。デスモプレシン酢酸塩水和物の抗利尿作用については、デスモプレシン・スプレー10 協和申請資料概要に基づいて試験成績の概略を記載した。安全性薬理試験については、一般薬理試験として「新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて」（以下、一般薬理試験ガイドライン）（薬審第4号、1991年1月29日）に従った2試験が協和発酵工業株式会社で実施されている。その結果、一般薬理試験により観察された影響については、薬剤の薬理作用によるもの、あるいは比較的高投与量の投与で観察されていることから、臨床使用においても特段問題となる作用はないと判断し、新たに安全性薬理試験ガイドラインについて（医薬審発第902号、2001年6月21日）に従った GLP 試験は実施しなかった。

#### 薬物動態試験

臨床適用経路である経口投与による薬物動態試験として、ラット、イヌ及びブタにデスモプレシン酢酸塩水和物、デスモプレシン錠あるいはデスモプレシン口腔内崩壊錠を経口投与し薬物動態及びバイオアベイラビリティを評価した。また、反復経口投与毒性試験の一部として実施したラット及びイヌにおけるトキシコキネティクス評価の結果を記載した。代謝試験として、ヒト及びラット肝ミクロソームによるデスモプレシンの代謝の検討及びヒトチトクローム P450 に対する阻害作用について2試験を実施し、その成績を記載した。なお、分布及び排泄に関する試験成績については、既提出の承認資料からラット及びイヌにおける <sup>125</sup>I-デスモプレシンの静脈内投与及び皮下投与での吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) の試験成績をデスモプレシン・スプレー10 協和承認申請概要に基づいて概略を記載した。

## 毒性試験

デスマプレシン酢酸塩水和物の毒性試験は静脈内、皮下及び鼻腔内投与等の非経口投与経路で実施されており、すでに夜尿症適応での承認申請資料として提出されている。今回、新たな毒性試験として、ラット及びイヌを用いた経口投与による4週間及び6ヵ月間反復投与毒性試験成績について評価した。また、ハムスターを用いた4週間反復口腔内投与による局所刺激性試験を実施した。不純物の毒性については13週間反復皮下投与毒性試験を2試験並びに遺伝毒性試験を3試験実施した。これらの試験はすべてGLPに準拠して実施された。既承認申請資料である協和発酵工業株式会社で実施された毒性試験は「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」（以下、毒性試験法ガイドライン）（薬審1第24号、1989年9月11日）に適合した毒性試験が実施されている。

## 2 薬理試験

### 2.1 効力を裏付ける試験

#### 2.1.1 デスマプレシンの抗利尿作用機序

本項では、デスマプレシンの作用機序に関する薬理試験成績及びデスマプレシンの作用機序について記述した。

##### 2.1.1.1 バソプレシン V<sub>2</sub>受容体に対する作用

[添付資料 4.2.1.1-1]

デスマプレシンは抗利尿ホルモンである AVP の誘導体である。ヒト及びラットの V<sub>2</sub>受容体に対するデスマプレシンの作用活性について *in vitro* 試験で検討した。その結果、デスマプレシンは V<sub>2</sub>受容体に対して AVP と同程度の最大効果を示した。その V<sub>2</sub>受容体に対するアゴニスト活性はヒト V<sub>2</sub>受容体比べてラット V<sub>2</sub>受容体に対し 17.6 倍高い選択性を示した。

##### 2.1.1.2 各種受容体に対する結合親和性

[添付資料 4.2.1.1-2]

V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub>受容体を含む 28 種の各種受容体に対するデスマプレシンの結合親和性を *in vitro* 試験で検討した。デスマプレシンは V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub>受容体並びにオキシトシン受容体以外にはほとんど結合親和性を示さなかった。デスマプレシンの V<sub>2</sub>受容体に対する親和性は V<sub>1</sub>受容体の 1000 倍以上、オキシトシン受容体の約 500 倍であった。

### 2.1.1.3 ハムスターの腎髄質内層集合管に対する作用

[添付資料 4.2.1.1-5]

ハムスターの腎髄質内層集合管に対するデスマプレシン酢酸塩水和物の作用が検討された。雄性ゴールデンハムスターの腎臓から終末部の腎髄質内層集合管を単離し、単離尿細管灌流法により管腔膜側と基底膜側を Bicarbonate-Ringer 液で灌流した。2時間の平衡化の後に、水及び尿素の透過係数（それぞれ、Pdw 及び Pura）を算出するために、 $^3\text{H}_2\text{O}$  (40 µCi/mL) と  $^{14}\text{C}$ -urea (5 µCi/mL) を含む灌流液を管腔膜側より灌流した。灌流液及び採取液中の  $^3\text{H}_2\text{O}$  と  $^{14}\text{C}$ -urea を求め、水及び尿素の再吸収の指標として Pdw 及び Pura を算出した。その結果、デスマプレシン酢酸塩水和物の投与量に応じて Pdw 及び Pura は増加し、Pdw に対してはデスマプレシン酢酸塩水和物 0.01 nmol/L から、Pura に対しては 0.1 nmol/L で有意な増加を示した。

### 2.1.1.4 デスマプレシンによる抗利尿作用の作用機序

デスマプレシンによる抗利尿作用の作用機序は、AVPの作用機序と同様と考えられている。AVPは、視床下部室傍核及び視索上核で合成されるペプチドホルモンであり、下垂体後葉に到達して貯蔵された後、血漿浸透圧のわずかな上昇又は血圧の低下等の刺激により血流中に分泌される [7] [17]。血漿浸透圧の上昇が、末梢及び中枢に存在する浸透圧受容器を刺激すると、圧受容器が血流量減少及び血圧低下を感知し [4] [15]、AVPが血流中に分泌される。AVPの最も重要な作用は、腎集合管での水の吸収を促進して水分の常性を維持することである。血漿浸透圧の上昇により分泌されたAVPは、腎集合管及び内皮細胞に分布する $V_2$ 受容体を活性化する。AVPが $V_2$ 受容体と結合すると、アデニル酸シクラーゼを活性化して環状アデノシンリン酸 (cAMP) の産生を促進し、種々の制御性たん白質をリン酸化するプロテインキナーゼAを活性化させる [18]。これらの制御性たん白質には、膜たん白質の一種であるアクアポリン2 (AQP2) が含まれている [2]。アクアポリンは四量体を形成し、各単量体は水が通過できる程度の狭い間隙を有している。AQP2は集合管の主細胞管腔側膜に局在し、AQP3及びAQP4は集合管主細胞の基底膜に分布している。

これら3種のアクアポリンは、AVP及びデスマプレシンによる水の吸収にとって重要である [13]。AVP又はデスマプレシンが $V_2$ 受容体と結合する前には、AQP2の大部分は細胞内の小胞体中に分布している。AVP又はデスマプレシンが受容体と結合すると、AQP2のリン酸化が開始され、AQP2分子を含む小胞はエキソサイトーシスが誘起される管腔側膜へ移動する。水はAQP2分子の間隙を通過して集合管から細胞内に再吸収された後、AQP3及びAQP4を通過して細胞内から血管側に移動する。AVP又はデスマプレシンが $V_2$ 受容体から解離すると、AQP2及び小胞が細胞内に取り込まれて浸透圧性の水透過が抑制される [12]。

デスマプレシンは、AVPと同様に腎集合管細胞に分布する $V_2$ 受容体を活性化して水の再吸収を促進することを主たる薬理学的作用（抗利尿作用）とする選択的な $V_2$ 受容体アゴニストである。下記にデスマプレシン及びAVPの作用機序について図示した [図 2.4-1]。

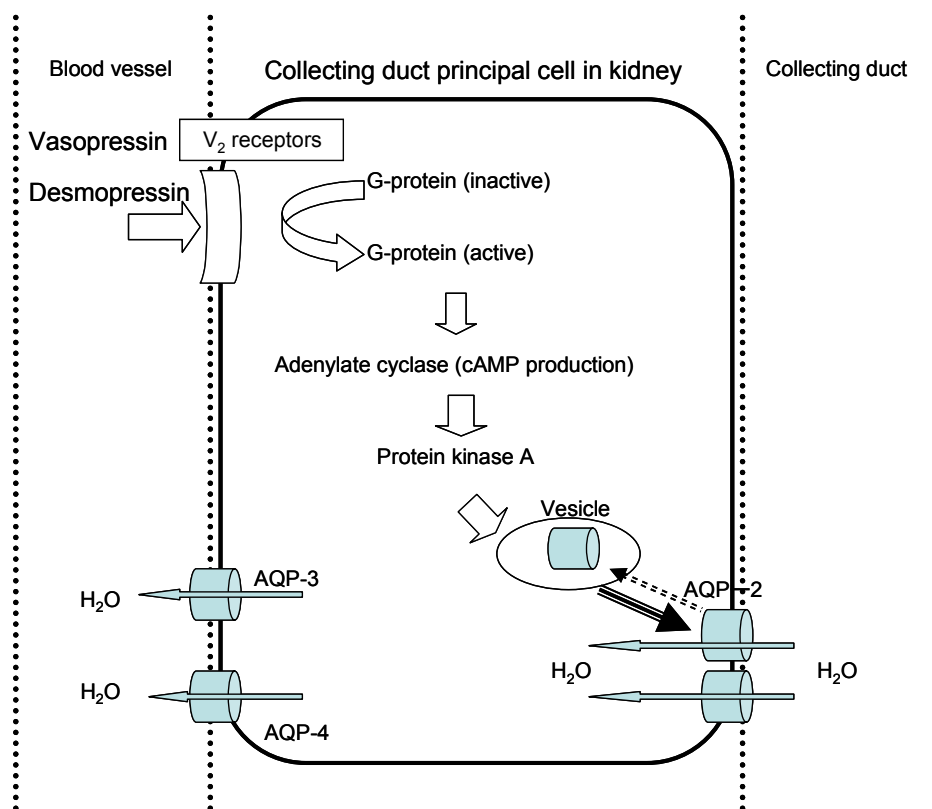


図 2.4- 1 デスマプレシンの抗利尿作用機序

## 2.1.2 デスマプレシンの抗利尿作用

### 2.1.2.1 ラットにおける抗利尿作用

- 1) 無麻酔雄性 SD ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物を皮下投与し抗利尿作用を検討した。ラットに蒸留水 25 mL/kg を経口投与して水負荷した後、デスマプレシン酢酸塩水和物 0.1、1.0 及び 10 ng/kg を皮下投与した。また、対照群には生理食塩液 1.0 mL/kg を同様に皮下投与した。なお、薬物投与後 5 時間まで蓄尿し、尿量を測定した。尿量はデスマプレシン酢酸塩水和物 0.1 ng/kg 以上の皮下投与により、対照群（生理食塩液投与群）と比較して投与量の増加に伴い有意に減少した。投与後 5 時間までの尿量は対照群と比較して有意に減少した [添付資料 4.2.1.1-3]。
- 2) 無麻酔雄性 SD ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物を鼻腔内投与し抗利尿作用を検討した。水負荷していないラットに、デスマプレシン酢酸塩水和物 0.1 及び 1 µg/kg を鼻腔内投与により、投与量 0.1 µg/kg では投与後 90 分まで尿量の減少傾向がみられた。投与量 1 µg/kg では投与後 1 時間まで尿量が著明に減少したが、尿中電解質（ナトリウム、カリウム、塩素）及び尿中尿酸濃度には明らかな影響は認められなかった [添付資料 4.2.1.3-1]。

- 3) 遺伝性視床下部性尿崩症ラット (Brattleboro ラット) にデスマプレシンを皮下投与し抗利尿作用を検討した。雄性 Brattleboro ラットに、自由飲水下で投与前 2 時間の採尿を行った後、デスマプレシン酢酸塩水和物 10、50 及び 200 ng/kg を皮下投与した。投与後、2 時間ごとに 12 時間まで尿を蓄尿採取し、尿量を測定した。対照群には生理食塩液を投与した。いずれの投与量においても、デスマプレシン酢酸塩水和物投与により、対照群に比較して有意な尿量の減少が認められた。また、投与量の増加に伴い抗利尿作用の持続時間は延長した [添付資料 4.2.1.1-4]。
- 4) デスマプレシンの抗利尿作用に関する公表論文
- (1) Brattleboroラットにデスマプレシン酢酸塩水和物を含むアルギニン・バソプレシン (AVP) 誘導体を静脈内投与した試験成績から、8 位にアルギニンを有する AVP 誘導体の脱アミノ化が抗利尿作用の持続時間を延長させること、アルギニンを D-アルギニンに置換することで抗利尿作用を保持しつつ AVP の昇圧作用を最小化できることが報告されている [14]。
- (2) Brattleboroラットにデスマプレシン酢酸塩水和物を飲水に溶解 (5~2000 µg/L) して経口投与した。投与量依存的 (2.3~274 µg/kg/日に相当) に尿量が減少し、尿浸透圧は上昇した。また、浸透圧ミニポンプを用いて静脈内持続投与し、静脈内投与で見られた利尿作用と同程度の効果が得られる経口投与量について検討した。その結果、経口投与では、静脈内持続投与 (平均値として算出: 69 ng/kg/日) で得られる尿量減少及び尿浸透圧増加を同じ程度に維持するためのデスマプレシンの経口投与量 (80 µg/kg/日) は静脈内投与に対して 1100 倍の量であった [8]。
- (3) Brattleboroラットに浸透圧ミニポンプを装着しデスマプレシン酢酸塩水和物を腹腔内に 5 日間持続投与した。投与前の尿量は平均 132 ± 1.4 mL/日であったのに対し、デスマプレシンを 1.5 ng/日で腹腔内持続投与すると、投与直後から尿浸透圧の上昇を伴う排尿量減少がみられ、5 日目までには平均尿量が 17 ± 0.4 mL/日にまで減少した [3]。
- (4) Brattleboroラットにデスマプレシン酢酸塩水和物約 5 µg/kg を胃内投与したところ、抗利尿作用が少なくとも 6.5 時間継続することが認められた [10]。
- (5) 水負荷した Wistarラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 0.1 又は 0.4 µg/body を経口投与した。負荷した水分の 40% が排泄される時間 (t40%) は、それぞれ対照群に比べ 267% 及び 430% 延長した。対照薬としてリジン・バソプレシン (LVP) 30 µg/body を投与した場合には 165% 延長した。また、デスマプレシン 5 又は 25 ng/kg を皮下投与した場合には、t40% はそれぞれ 528% 及び 760% 延長した。対照薬 LVP を 0.5 及び 2.5 µg/kg で皮下投与したところ、t40% はそれぞれ 438% 及び 532% に延長した [19]。
- (6) ビーグルイヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 0.5 及び 1 ng/kg を静脈内投与した試験では、尿流量の最大値 (mL/min) は約 50% 以上減少し、対照群と比較して最大値に達するまでの時間が延長した。対照薬 LVP を 10 ng/kg で静脈内投与した場合には作用がみられなかった [19][20]。

## 5) 腎機能に対する作用

### (1) 麻酔イヌに対する作用 [添付資料 4.2.1.3-2]

麻酔イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 (0.03~30 µg/kg) を静脈内投与し、糸球体ろ過量 (GFR) に及ぼす影響について検討した。デスマプレシン酢酸塩水和物 0.3 µg/kg の静脈内投与により抗利尿作用は認められたものの、30 µg/kg の投与量においても GFR への影響は認められなかった。

### (2) 無麻酔ラットに対する作用 [添付資料 4.2.1.3-1]

無麻酔ラットで尿中電解質に及ぼすデスマプレシン酢酸塩水和物の影響について検討した。デスマプレシン酢酸塩水和物 0.1 及び 1 µg/kg を鼻腔内に投与すると、0.1 µg/kg から尿量の減少が認められたが、投与後 3 時間までの尿中電解質 (ナトリウム、カリウム及び塩素) の排泄並びに尿酸排泄には影響は認められなかった。

### (3) 公表科学文献による報告

水負荷した及び水負荷をしていないイヌにデスマプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与して尿中電解質に対する影響が検討されている。デスマプレシン酢酸塩水和物 0.5 ng/kg から 5 ng/kg を静脈内投与したところ、デスマプレシン酢酸塩水和物による尿中ナトリウム及びカリウムへの影響はなかった[19]。

以上より、デスマプレシン酢酸塩水和物の主要な薬理学的作用は、V<sub>2</sub>受容体を介した集合管での水の再吸収による抗利尿作用であり、各種モデル動物においてその抗利尿作用が示された。デスマプレシン酢酸塩水和物は、経口投与でも夜尿症に対してもその抗利尿作用を発揮すると考えられる。

## 2.2 副次的薬理試験

試験は実施しなかった。

## 2.3 安全性薬理試験 (一般薬理試験)

一般薬理試験ガイドライン (薬審薬第 4 号) に従い、マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いてデスマプレシン酢酸塩水和物 (試験報告書中では KW-8008) の一般症状、行動、中枢神経系、自律神経系、平滑筋、消化器系、呼吸・循環器系、水及び電解質代謝等に対する作用について試験が実施されている [添付資料 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2]。一般薬理試験成績からは臨床使用上重大な副作用を生じると予想される事象は認められなかった。本概括評価では、一般薬理試験成績のうち安全性薬理試験コアバッテリーに相当する中枢神経系、心血管系及び呼吸器系試験成績についてその概略を記載し成績概要を表に示した [表 2.4- 5]。

表 2.4-5 一般薬理試験成績概要

| 試験項目     |                 | 試験方法   | 動物           | 投与経路 | n/群        | 投与量 (µg/kg)       | 試験結果   |
|----------|-----------------|--|--------------|------|------------|-------------------|--|
| 一般症状及び行動 |                 | Irwin の方法                                    | マウス雄 (ICR)   | 皮下   | 6          | 1、10、100          | 作用なし   |
|          |                 |  | ラット雄 (SD)    |      | 6          | 1、10、100          | 作用なし   |
| 中枢神経系    | 自発運動に及ぼす影響      | Animex                                       | マウス雄 (ICR)   | 皮下   | 15         | 0.01、0.1、1、10、100 | 作用なし   |
|          | 麻酔作用            | ヘキソバルビタール                                    |              |      | 10         | 0.01、0.1、1        | 作用なし   |
|          | 抗痙攣作用           | ペンテトラゾール                                     |              |      | 10         | 0.01、0.1、1        | 作用なし   |
|          |                 | 電撃痙攣   |              |      | 10         | 作用なし              |  |
|          | 鎮痛作用            | 酢酸 writhing                                  |              |      | 10         | 0.01、0.1、1、10、100 | 作用なし   |
|          |                 | 熱板法  |              |      | 10         | 作用なし              |  |
| 体温       | 直腸温             | ウサギ雄 (日本白色種)                                 | 皮下           | 4    | 0.01、0.1、1 | 作用なし              |  |
| 呼吸・循環器系  | 呼吸・血圧・心電図に対する作用 | 麻酔下<br>1) 呼吸数<br>2) 平均血圧<br>3) 心拍数<br>4) 心電図 | イヌ雄 (Beagle) | 静脈内  | 3          | 0.3、1、3、10、30     | 1) 3 µg/kg で投与直後に軽度増加(15%)<br>2) 1 µg/kg 以上で投与直後に低下<br>3) 30 µg/kg で投与直後に増加(6%)、投与5、10分後に減少(9, 12%)<br>4) 1 µg/kg で投与直後に PR 間隔の軽度減少(8%)、30 µg/kg で投与5,10分後に PR 間隔のごく軽度の延長(4, 9%) |
|          |                 | 無麻酔<br>1) 血圧<br>2) 心拍数                       | ラット雄 (SD)    | 鼻腔内  | 5          | 0.1、1.0           | 1) 作用なし<br>2) 作用なし   |
|          | 血流量に及ぼす影響       | 麻酔下<br>1) 大腿動脈血流量<br>2) 腎動脈血流量               | イヌ雄 (Beagle) | 静脈内  | 3          | 0.3、1、3、10、30     | 1) 3 µg/kg で投与30秒後に増加(47%)、30 µg/kg で投与3~10分後に減少(21~37%)<br>2) 作用なし  |

| 試験項目       | 試験方法  | 動物               | 投与経路     | n/群 | 投与量 (µg/kg)           | 試験結果   |
|------------|---|------------------|----------|-----|-----------------------|--|
| 心収縮力に及ぼす影響 | 麻酔下<br>1) 左心室ピーク収縮期内圧<br>2) LV dp/dTmax                               | イヌ雄 (Beagle)     | 静脈内      | 3   | 0.3、1、3、10、30         | 1) 作用なし<br>2) 1 µg/kg、3 µg/kg でそれぞれ投与1~10分後、30秒~5分後に増加、30 µg/kg で投与5、10分後に減少 |
|            | 摘出心房標本に対する作用  | モルモット雄 (Hartley) | in vitro | 5   | 0.01、0.1、1、10 (µg/mL) | 10 µg/mL で収縮力軽度増加(15%) 拍動数は変化せず  |
| 水及び電解質     | 麻酔下<br>尿量   | イヌ雄 (Beagle)     | 静脈内      | 3   | 0.03、0.3、3、30         | 0.3 µg/kg で投与10分後に減少(31%)、30 µg/kg で投与10、20分後に増加(38, 60%)                    |
|            | 無麻酔<br>1) 尿量<br>2) 尿中 Na 排泄<br>3) 尿中 K 排泄<br>4) 尿中 Cl 排泄<br>5) 尿中尿素排泄 | ラット雄 (SD)        | 鼻腔内      | 5   | 0.1、1                 | 1) 1 µg/kg で減少<br>2) 作用なし<br>3) 作用なし<br>4) 作用なし<br>5) 作用なし                   |

(デスモプレシン・スプレー10 協和承認申請資料、部会用概要、117 頁「表ホ-II-1 一般薬理試験」より抜粋し一部変更した。投与用量の単位については g から µg に記載変更した。)

### 中枢神経系に対する影響

雄性マウス及び雄性ラットにデスモプレシン酢酸塩水和物を 1、10、100 µg/kg の投与量で皮下投与して Irwin 法に準じて一般症状及び行動を観察したが、いずれの投与群でも特記すべき影響は認められなかった [添付資料 4.2.1.3-2]。

デスモプレシン酢酸塩水和物は 100 µg/kg の投与量までマウスの自発運動に影響を及ぼさなかった。1.0 µg/kg の投与量で、マウスにおけるヘキソバルビタール誘発麻酔、マウスにおけるペンテトラゾール痙攣及び電撃誘発痙攣に対する拮抗作用は示さなかった。また、1.0 µg/kg の投与量でウサギの体温に対する影響は認められなかった [添付資料 4.2.1.3-1、4.2.1.3-2]。100 µg/kg の投与量までマウスの酢酸 writhing 法及びホットプレート法による鎮痛効果を調べたが、いずれの方法でも鎮痛作用はみられなかった [添付資料 4.2.1.3-2]。従って、デスモプレシン酢酸塩水和物の中枢神経系に対する作用は極めて弱いものと考えられる。

### 心血管系に対する影響

麻酔イヌを用いてデスモプレシン酢酸塩水和物を 0.3、1 及び 3 µg/kg で単回静脈内投与した。その結果、0.3 µg/kg では投与後心収縮力、左室圧、腎及び大腿動脈血流、心電図、血圧及び心拍数には影響

がみられなかったが、投与量 1 µg/kg では、心収縮力の増加、心電図 PR 間隔の軽度短縮と平均血圧の軽度低下がみられた。3 µg/kg の投与量では呼吸数の軽度増加、心収縮力の増加と軽度の平均血圧低下、大腿動脈血流の一過性の増加がみられた。デスマプレシン酢酸塩水和物を投与量 0.1 及び 1 µg/kg で無麻酔雄性ラットに鼻腔内投与し、心拍数、血圧について検討した結果、投与後 3 時間の観察期間内では影響は認められなかった [添付資料 4.2.1.3-1]。

また、デスマプレシン酢酸塩水和物は 1 µg/mL の濃度では摘出モルモット心房の収縮力あるいは心拍数には影響を与えなかった。投与量 10 µg/mL では、軽度の心房収縮力の増強が見られた [添付資料 4.2.1.3-1]。

追加試験として麻酔イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 10 及び 30 µg/kg を静脈内投与し、呼吸数、心収縮力、左心室内圧、動脈血流量、心電図、血圧及び心拍数を測定した。その結果、いずれの投与量においても投与後 10 分まで、呼吸数、左心室内圧、腎動脈血流量及び心電図 (QRT 及び QT 間隔) に対して影響は認められなかった。デスマプレシン酢酸塩水和物 30 µg/kg の静脈内投与では、有意な血圧低下、心拍数の軽度の増加とその後の減少、大腿動脈血流量の有意な減少、心収縮力の有意な減少及び心電図 PR 間隔の軽度ではあるが有意な延長がみられた [添付資料 4.2.1.3-2]。

#### 呼吸器系に対する影響

麻酔イヌを用いてデスマプレシン酢酸塩水和物の呼吸機能に対する影響について検討した結果、静脈内投与では 10 及び 30 µg/kg では呼吸数に影響はみられなかった [添付資料 4.2.1.3-2]。

以上、デスマプレシン酢酸塩水和物は麻酔動物で、1 µg/kg 以上の投与量を静脈内投与した場合に循環器系のパラメーターに影響が認められたものの、中枢神経系及び呼吸数にはほとんど影響を及ぼさず、臨床上問題となるような特異的な作用は認められなかった。

## 2.4 薬力学的薬物相互作用

試験は実施しなかった。

## 2.5 結論

デスマプレシン酢酸塩水和物の主要な薬理効果は V<sub>2</sub> 受容体を刺激し、アクアポリン (AQP) 2 の発現を増加させることにより腎集合管から血管内への水を移動させることである。動物モデルにおいて、抗利尿作用は静脈内投与、皮下投与、鼻腔内投与及び経口投与により確認されている。一般薬理試験では静脈内投与により、高用量 (1 µg/kg 以上) で循環器系への影響が認められている。抗利尿作用は 0.1~10 ng/kg の用量で認められており、抗利尿作用を示す用量では、中枢神経系、循環器系あるいは呼吸系には特段の影響は無いと考えられる。

### 3 薬物動態試験

デスマプレシン口腔内崩壊錠を開発するために経口投与によるデスマプレシン酢酸塩水和物（ラット及びブタ）、デスマプレシン錠（イヌ）及びデスマプレシン口腔内崩壊錠（ブタ）の非臨床薬物動態試験を実施しその成績を評価した。また、反復経口投与毒性試験（ラット及びイヌ）に付随して実施したトキシコキネティクス（TK）評価を実施した。代謝試験として *in vitro* でヒト及びラットの肝ミクロソームにおけるデスマプレシンの代謝及びヒトチトクローム P450（CYP）に対するデスマプレシンの作用の検討を行った。経口投与では、いずれの動物種においてもデスマプレシン酢酸塩水和物の経口吸収性は低く、バイオアベイラビリティは、ラットで 0.2%以下、イヌで 0.83%、ブタで 0.37～0.63%であった。最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）は 0.25～1.93 時間の範囲であった。ラット及びイヌの 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中濃度は、投与量の増加とともに高値を示した。暴露量に性差はみられず、蓄積も認められなかった。デスマプレシン酢酸塩水和物は、ヒト及びラットの肝ミクロソームにより酸化的代謝を受けなかった。さらに、デスマプレシン酢酸塩水和物はヒトチトクローム P450（CYP）酵素活性を阻害しなかったことから、代謝酵素に関連した薬物相互作用を起す可能性は低いと考えられた。

#### 3.1 分析法

デスマプレシン酢酸塩水和物の薬物動態及びトキシコキネティクス（TK）における血漿中濃度は、ラジオイムノアッセイ（RIA）法で測定した。組織内濃度測定及び全身オートラジオグラフィー（ARG）は  $^{125}\text{I}$  で標識したデスマプレシンで実施した。*In vitro* 代謝試験でのデスマプレシンの分解については高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で検討した。

#### 3.2 吸収

##### 3.2.1 経口投与

ラット、イヌ、ブタにそれぞれデスマプレシン 20～100 µg/kg、2.5～400 µg/kg、200～500 µg/kgの単回経口投与を行い、薬物動態パラメーターについて検討した [表 2.4- 6]。経口投与後のデスマプレシン酢酸塩水和物のバイオアベイラビリティは、ラットで約 0.2 %以下と最も低く、イヌ及びブタではラットより高かったが、いずれの動物種においても 1 %以下であった。最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）は、ラットでは 0.25～1.0 時間、イヌでは 0.44～1.19 時間、ブタでは 0.75～1.93 時間であった。各動物とも投与量の増加に伴い最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び濃度－時間曲線下面積（AUC）が増加する傾向が認められた。反復経口投与による薬物動態は、ラット 4 週間反復投与毒性試験、イヌ 4 週間反復投与毒性試験及びイヌ 6 ヶ月間反復投与毒性試験において評価された。デスマプレシン酢酸塩水和物反復経口投与時の薬物動態に雌雄差はみられず、蓄積もみられなかった。

本剤は口腔内崩壊錠であることから、ブタを用いて、デスマプレシンの口腔粘膜からの吸収性を評価した。麻酔下で食道を閉塞したブタ、又は無麻酔下で食道を閉塞していないブタに、デスマプレシン口腔内崩壊錠を経口投与した。その結果、麻酔下で食道を閉塞したブタにおいてもデスマプレシンが血漿中で検出されたことから、口腔内粘膜からも吸収される可能性が示唆された [添付資料 4.2.2.2-3]。

表 2.4-6 デスマプレシン酢酸塩水和物を経口投与した時の薬物動態パラメーター

| 動物               | 性別  | 投与量<br>(µg/kg)    | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(pg/mL) | AUC<br>(pg·hr/mL) | F<br>(%) | 投与剤形               | 記載箇所             |
|------------------|-----|-------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|----------|--------------------|------------------|
| ラット              | 雄   | 20 <sup>a)</sup>  | 1                       | 52.9                        | 57.8              | 0.19     | デスマプレシン<br>酢酸塩水和物  | [添付資料 4.2.2.2-1] |
|                  |     | 50 <sup>a)</sup>  | 0.25                    | 95.1                        | 85.2              | 0.12     |                    |                  |
|                  |     | 100 <sup>a)</sup> | 0.25                    | 246.8                       | 236.2             | 0.16     |                    |                  |
| イヌ               | 雄   | 400/body          | 0.44                    | 300                         | 509               | 0.83     | デスマプレシン<br>錠       | [添付資料 4.2.2.2-2] |
|                  | 雄+雌 | 25                | 1.06                    | 188                         | NA                | NA       | デスマプレシン<br>錠       | [添付資料 4.2.3.2-7] |
|                  |     | 75                | 1.03                    | 405                         | NA                | NA       |                    |                  |
|                  |     | 200               | 1.19                    | 1090                        | NA                | NA       |                    |                  |
|                  | 雄+雌 | 2.5 <sup>b)</sup> | 0.85                    | 21.4                        | 24.9              | NA       | デスマプレシン<br>酢酸塩水和物  | [添付資料 4.2.3.2-6] |
|                  |     | 10 <sup>b)</sup>  | 0.84                    | 237.6                       | 431.3             | NA       |                    |                  |
| 40 <sup>b)</sup> |     | 1.18              | 1732.7                  | 3205.6                      | NA                |          |                    |                  |
| ブタ               | 雌   | 200               | 1.13                    | 28.2                        | 95.4              | 0.37     | デスマプレシン<br>錠       | [添付資料 4.2.2.2-1] |
|                  |     | 500               | 0.75                    | 124                         | 368               | 0.63     |                    |                  |
|                  | 雌   | 240 <sup>c)</sup> | 1.93                    | 73.7                        | 342               | NA       | デスマプレシン<br>ン口腔内崩壊錠 | [添付資料 4.2.2.2-3] |
|                  |     | 240 <sup>d)</sup> | 0.82                    | 37.4                        | 162               | NA       |                    |                  |

- a) デスマプレシンとしての用量  
 b) 投与 1 日目、2 日目、14 日目及び 28 日目の血漿中濃度測定データをプールして集計。  
 c) 麻酔下で舌下投与、投与後 2 時間の食道閉塞下のデータ  
 d) 無麻酔下舌下投与、非食道閉塞下でのデータ  
 NA: データは算出しなかった。

### 3.2.2 静脈内投与

ラット、イヌ及びブタにデスマプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与したときの薬物動態プロファイルを [表 2.4-7] に示す。静脈内投与後のデスマプレシンの血漿クリアランス値はラット>イヌ>ブタの順で高かった。消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) はブタ>イヌ>ラットの順で長かった。分布容積 (V<sub>ss</sub>) はこれらの動物種でほぼ同程度であった。

表 2.4-7 デスマプレシン酢酸塩水和物を静脈内投与した時の薬物動態パラメーター

| 動物  | 投与量<br>(µg/kg) | クリアランス<br>(mL/min/kg) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | V <sub>ss</sub><br>(mL/kg) | 記載箇所                       |
|-----|----------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ラット | 0.45、1         | 10.8、12.5             | 0.42、0.59               | 427、428                    | [添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-4] |
| イヌ  | 0.3、1          | 5.5、7.4               | 1.02、1.17               | 397、499                    | [添付資料 4.2.2.2-2、4.2.2.2-5] |
| ブタ  | 0.1            | 2.8                   | 1.9                     | 417                        | [添付資料 4.2.2.2-1]           |

(ラット及びイヌのデータはそれぞれの試験成績の値を併記した。添付資料 4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-5 はデスマプレシン・スプレー10 協和承認申請時の既提出資料)

### 3.2.3 皮下投与

[添付資料 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5] (既承認資料)

デスマプレシン酢酸塩水和物を皮下投与した時のバイオアベイラビリティは、ラット (1 µg/kg) 及びイヌ (1 µg/kg) で、それぞれ 66%及び 98%であった。

### 3.2.4 鼻腔内投与

[添付資料 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5] (既承認資料)

デスマプレシン酢酸塩水和物の鼻腔内投与におけるバイオアベイラビリティは、ラット (20 µg/body) 及びイヌ (1~100 µg/kg) で、それぞれ 1.07%及び 3.07~17.2%であった。以上の結果から、ラット及びイヌにデスマプレシンを経口投与した場合のバイオアベイラビリティは、皮下及び鼻腔内投与に比べ極めて低いことが示された。

## 3.3 分布

[添付資料 4.2.2.2-6] (既承認資料)

分布に関する新たな試験は実施しなかった。デスマプレシン酢酸塩水和物の吸収、分布、代謝及び排泄については <sup>125</sup>I で標識されたデスマプレシンの静脈内投与及び鼻腔内投与での薬物動態試験が実施されている。

### 3.3.1 組織内濃度測定

#### 3.3.1.1 ラットにおける組織内濃度

[添付資料 4.2.2.2-6] (既承認資料)

ラットに <sup>125</sup>I-デスマプレシン 1 µg/kg を単回静脈内投与し、投与後 0 分、2 時間、6 時間、24 時間、48 時間の各組織放射能濃度を測定した。また、全身 ARG による組織分布についても検討した。その結果、膀胱及び甲状腺に高濃度の分布がみられたが、肝臓、脾臓、膵臓など多くの組織は血漿中放射能濃度の約 1/3 以下であった。全身 ARG の結果から、投与 30 分後の各組織における放射能分布は組織内放射能濃度測定により得られた成績とよく一致し、腎臓及び膀胱に高濃度の放射能が認められた。<sup>125</sup>I-デスマプレシン 1 µg/kg を鼻腔内投与後の放射能分布は、静脈内投与の場合と比較して投与部位である鼻腔内及び消化管内容物への分布 (約 80%) の差を除けばほぼ類似していた。

### 3.3.1.2 公表科学論文の引用

<sup>3</sup>H標識したデスマプレシンをラットに静脈内投与し組織内分布について検討した試験では、放射活性は主に腎臓、肝臓及び小腸で検出され、下垂体後葉においても放射活性がみられたと報告されている [6][9]。

### 3.3.2 血球への移行性

[添付資料 4.2.2.2-6] (既承認資料)

雄性ラットにおける <sup>125</sup>I-デスマプレシン 1 µg/kg を静脈内に、0.2 µg/body を鼻腔内に投与した時の血液と血漿の放射能濃度比は、いずれも 0.9 以下であった。ヘマトクリット値を 0.45 と仮定して血球移行率を計算すると、40%以下となり、放射能の血球への移行は少ないものと考えられた。

### 3.3.3 たん白結合

[添付資料 4.2.2.3-1] (既承認資料)

<sup>125</sup>I-デスマプレシンの血清たん白結合をラット、イヌ及びヒトを用いて限外濾過法により *in vitro* で検討した。いずれの動物種でもたん白結合率は濃度にかかわらず一定の値を示したが、ラットの結合率 (57.7~60.8%) はイヌ及びヒトよりも低い値を示した。また、<sup>125</sup>I-デスマプレシン 50 pg/mL で他のたん白溶液に比べて、ヒト血清アルブミン溶液のたん白結合率が最も高かったことから、ヒト血清の主結合たん白質はアルブミンと考えられた。

### 3.3.4 妊娠ラットにおける胎盤移行性

[添付資料 4.2.2.3-2] (既承認資料)

妊娠 19 日のラットに <sup>125</sup>I-デスマプレシン 0.3 µg/body を鼻腔内投与後の組織内放射能濃度測定及び ARG により胎盤移行性について検討した。その結果、母体における放射能濃度は投与後 2 時間で最高値を示したのに対し、胎児の放射能濃度は母体よりも遅れ、投与後 2 時間に比べ 6 時間で若干高い値を示した。また、投与後 24 時間では母体血液及び血漿に比べ、胎児血液及び血漿がやや高い値を示し、これらのことから本標識体由来の放射性成分については胎盤通過性があると推測された。また、ARG より、胎児においても甲状腺及び胃に高濃度な放射能分布が観察されたことから <sup>125</sup>I-デスマプレシン より脱離した放射成分が胎児に移行していることが示された。

### 3.3.5 授乳ラットにおける乳汁移行性

[添付資料 4.2.2.3-2] (既承認資料)

授乳ラットに <sup>125</sup>I-デスマプレシン 0.3 µg/body を鼻腔内投与し、採取した乳汁中の放射能を測定した。その結果、投与後 6 時間で乳汁中の放射能濃度は最高値に達し、血漿中濃度の約 36 倍を示し、投与後

24 時間では乳汁／血漿放射濃度比は約 86 倍となった。本標識体由来の放射性成分は外分泌腺の一組織である乳腺を経て体外へ排泄されることが示された。

### 3.4 代謝

#### 3.4.1 *In vitro* 試験

##### 3.4.1.1 ヒト及びラット肝ミクロソームにおける代謝試験

[添付資料 4.2.2.4-1]

ヒト及びラット肝ミクロソームを用いてデスマプレシンの代謝を評価した結果、ヒト肝ミクロソーム存在下で 60 分間インキュベーションした時の残存率は  $87 \pm 3\%$  (平均値±標準偏差) であり、検出可能なデスマプレシンの代謝物は認められなかった。

##### 3.4.1.2 組織ホモジネートにおける代謝物の構造

[添付資料 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3] (既承認資料)

雄性ラットの鼻粘膜、腎臓及び肝臓組織ホモジネートを用いてデスマプレシン酢酸塩水和物の代謝活性及び代謝物を検討した試験では、各組織ホモジネートとのインキュベーションにより代謝物 M1 (脱アルギニルグリシンアミド体、デスマプレシンの D-Arg<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> が離脱した代謝物) 及び M2 (デスマプレシンの二量体) の生成が認められた。肝臓における M1 への代謝クリアランスは腎臓の代謝クリアランスと比較して 10 倍以上大きく、ラットでのデスマプレシン酢酸塩水和物の主代謝経路は肝臓での M1 への代謝であることが示唆された。また、M2 への代謝は M1 への代謝に比してその割合が小さいことが推定された。

##### 3.4.1.3 公表科学論文の引用による考察

デスマプレシンの代謝に関しては公表科学論文でいくつか報告されている。ヒト腎臓及び肝臓ミクロソームを用いてデスマプレシンの代謝を検討した試験では、デスマプレシンの代謝は認められなかった [5]。一方、腎臓及び肝臓の粗ホモジネートを用いて検討した試験では、ラット肝臓の粗ホモジネートでインキュベートした場合に、デスマプレシンの分解がみられたが、腎臓の粗ホモジネート中での分解は少なかった [16]。これらの結果は、デスマプレシンのエンドペプチダーゼによる代謝はミクロソームではなく、肝細胞内で生じていることを示している。デスマプレシン酢酸塩水和物をウサギ腸管粘膜ホモジネートとインキュベーションした場合には腸管粘膜ホモジネート中で代謝される。HPLCで測定した結果、代謝物として [Mpa1、des-D-Arg<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub>] -バソプレシンが次第に生成され、それ以外の分解物は検出されなかった [11]。デスマプレシンはおそらくプロリルエンドペプチダーゼによりそのC-末端で代謝を受けて、加水分解されると推測される。

## 3.5 排泄

### 3.5.1 尿・糞への排泄

#### 3.5.1.1 ラットにおける排泄

[添付資料 4.2.2.2-6、4.2.2.5-1] (既承認資料)

雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -デスマプレシン 1 µg/kg を静脈内投与、1 µg/kg を皮下投与及び 0.2 µg/body を鼻腔内投与した時の放射能の主排泄経路は、いずれの投与経路でも尿中であった。静脈内投与に比べて、皮下投与及び鼻腔内投与では尿中排泄の遅れが認められた。これは皮下投与の場合、 $^{125}\text{I}$ -デスマプレシンの吸収に時間を要したことによるものと推定された。投与後 168 時間までの累積尿中排泄率は静脈内投与、皮下投与及び鼻腔内投与それぞれ 92%、88%及び 81%であり、糞中排泄率は、それぞれ 5%、7%、11%と投与経路による差は小さかった。

#### 3.5.1.2 イヌにおける排泄

[添付資料 4.2.2.2-7] (既承認資料)

雄性イヌに  $^{125}\text{I}$ -デスマプレシンを静脈内投与 (1 µg/kg) 及び鼻腔内投与 (1 µg/kg) した後の尿・糞中排泄を検討した。投与後 168 時間までに尿中排泄率はそれぞれ 93%及び 82%であり、主排泄経路は尿中排泄であった。

#### 3.5.1.3 ヒトにおける試験

健康成人及び腎機能障害患者にデスマプレシン酢酸塩水和物 2 µg を静脈内投与して尿中排泄を調べた試験では、健康成人では投与量の 47%が未変化体として尿中に排泄されることが報告されている [1]

### 3.5.2 胆汁排泄

#### 3.5.2.1 ラットにおける胆汁排泄

[添付資料 4.2.2.2-6] (既承認資料)

雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -デスマプレシン 0.2 µg/body を鼻腔内投与すると、投与後 12 時間までに 7.6 %、48 時間までに 16 %が胆汁中に排泄された。雌性ラットに  $^{125}\text{I}$ -デスマプレシン 0.2 µg/body を鼻腔内投与したところ、投与後 48 時間までの胆汁中への放射能排泄率は投与量の約 19%であった。

## 3.6 薬物動態学的薬物相互作用

### 3.6.1 薬物代謝酵素に対する阻害作用

[添付資料 4.2.2.6-1]

チトクローム P450 (CYP) に対するデスマプレシンの阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。その結果、デスマプレシンは 10 µM の濃度で、試験に用いた CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対し阻害作用を示さなかった。

## 3.7 結論

ラット、イヌ及びブタにデスマプレシン (デスマプレシン酢酸塩水和物、デスマプレシン口腔内崩壊錠あるいはデスマプレシン錠) を経口投与した時、デスマプレシンは投与後速やかに吸収され、 $T_{max}$  はおよそ 1 時間あるいはそれ以下であった。経口投与によるバイオアベイラビリティは皮下投与及び鼻腔内投与の場合に比べて低く、0.12~0.83% の範囲であった。ラット及びイヌにおける反復経口投与では、デスマプレシンの血漿中濃度は用量に比例した増加がみられた。雌雄動物では性差及び蓄積はみられなかった。デスマプレシンは、ヒト及びラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、肝ミクロソームでは代謝は受けないことが示された。また、肝薬物代謝酵素 CYP に対する阻害作用はないことから、併用薬剤の代謝阻害による薬物間相互作用は生じにくいと考えられた。*In vitro* 試験結果から、デスマプレシンは鼻粘膜、腎臓及び肝臓粗ホモジネートではプロリルエンドペプチダーゼによる、代謝を受けると推測された。経口投与後に体内循環に取り込まれたデスマプレシンは主に未変化体あるいは代謝を受けたペプチド断片として尿中に排泄されると考えられ、一部は胆汁を介して糞中に排泄されると考えらる。

## 4 毒性試験

本邦では、夜尿症及び中枢性尿崩症の治療薬として経鼻製剤 (点鼻液及びスプレー剤) が市販されており、非経口投与経路における一連の毒性試験が実施されている。口腔内崩壊錠の開発に当たり、臨床適用経路である経口投与におけるラット及びイヌの反復投与毒性試験 (4 週間及び 6 ヶ月間) 並びにハムスターの 4 週間反復投与局所刺激性試験を実施した。更に、不純物の毒性についてはデスマプレシンに特定 3 種の不純物を約 1.6% 添加又は無添加で 13 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。いずれの試験も「日米 EU 医薬品規制調和国際会議」(ICH) 並びに経済協力開発機構 (OECD) のガイドライン (局所刺激性試験は OECD ガイドラインのみ) に従い GLP を遵守して実施した。これらの試験の概略を表に示した [表 2.4- 8]。

また、新たに実施した試験成績並びにデスマプレシン・スプレー 10 協和の製造 (輸入) 承認申請資料に添付された非経口投与経路による毒性試験成績の概略を表に示した [表 2.4- 9]。

表 2.4-8 実施した毒性試験プログラム

| 試験の種類            | 動物種/系統                       | 投与方法            | 投与期間 | デスモプレシン酢酸塩水和物<br>投与量 (µg/kg)   |
|------------------|------------------------------|-----------------|------|--------------------------------|
| 反復投与毒性           | ラット                          | 経口              | 4週間  | 50、80、130                      |
|                  |                              |                 | 6ヵ月間 | 25、75、200                      |
|                  | イヌ                           | 経口              | 4週間  | 2.5、10、40                      |
|                  |                              |                 | 6ヵ月間 | 25、75、200                      |
| 局所刺激性            | ハムスター                        | 口腔内局所<br>(頬袋)   | 4週間  | 360 µg/body                    |
| 不純物の毒性<br>反復投与毒性 | ラット                          | 皮下              | 13週間 | 0.1、1、10 (不純物<br>無添加)          |
|                  |                              |                 | 13週間 | 0.1、1、10 (不純物<br>添加)           |
| 不純物の毒性<br>遺伝毒性   | サルモネラ菌                       | <i>In vitro</i> | —    | 50 ~ 5000 µg/plate<br>(不純物無添加) |
|                  | サルモネラ菌<br>大腸菌                |                 | —    | 17 ~ 5000 µg/plate<br>(不純物添加)  |
|                  | マウスリンフォーマ<br>L5178Y-3.7.2c 株 |                 | —    | 125~5000 µg/mL (不<br>純物添加)     |

表 2.4-9 毒性試験成績概要一覧

| 試験項目   | 動物種又は<br>試験条件 | 投与 (処理)<br>経路及び投与<br>期間 | 投与量<br>(µg/kg/日)<br>又は処理濃度 | 成績<br>(µg/kg/日)    |       | 実施者           |
|--------|---------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|-------|---------------|
|        |               |                         |                            | 概略<br>の<br>致死<br>量 |       |               |
| 単回投与毒性 | ラット<br>(雌雄)   | 静脈内、皮下                  | 2000                       | 概略<br>の<br>致死<br>量 | >2000 | 協和発酵<br>工業(株) |
|        | イヌ (雄)        | 皮下                      | 2000                       |                    | >2000 |               |
| 反復投与毒性 | ラット<br>(雌雄)   | 経口、4週間                  | 50、80、130                  | 無<br>毒<br>性<br>量   | 130   | Ferring 社     |
|        |               | 経口、6ヵ月間                 | 25、75、200                  |                    | 200   |               |
|        | イヌ<br>(雌雄)    | 経口、4週間                  | 2.5、10、40                  |                    | 40    |               |
|        |               | 経口、6ヵ月間                 | 25、75、200                  | 200                |       |               |
|        | 幼若ラット<br>(雌雄) | 皮下、4週間                  | 2、20、200                   | 無<br>毒<br>性        | 2     | 協和発酵<br>工業(株) |
|        | ラット           | 皮下、6ヵ月間                 | 0.1、1、10、100               |                    | 1     |               |

| 試験項目                   |                      | 動物種又は試験条件                         | 投与（処理）経路及び投与期間         | 投与量（µg/kg/日）又は処理濃度               | 成績（µg/kg/日）                |  | 実施者           |
|------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------|--|---------------|
|                        |                      | (雄雌)<br>ラット<br>(雄雌) <sup>1)</sup> | 静脈、6ヵ月間<br>(3回投与・週)    | 9.47、47.4、238                    | 量                          | 9.47   |               |
|                        |                      | イヌ<br>(雌雄)                        | 皮下、4週間<br>皮下、6ヵ月間      | 2、20、200<br>1、10、100             | 無<br>毒<br>性<br>量           | 2<br>1   |               |
| 生殖<br>発<br>生<br>毒<br>性 | Segment-I            | ラット                               | 皮下                     | 2、20、200                         | 無<br>毒<br>性<br>量           | 親動物 <sup>a)</sup> : >200<br>生殖 <sup>b)</sup> : >200<br>次世代 <sup>c)</sup> : >200    | 協和発酵<br>工業(株) |
|                        | Segment-II           | ラット <sup>1)</sup>                 | 静脈内                    | 9.68、48.4、241                    |                            | ラット親動物 <sup>a)</sup> : >241<br>生殖 <sup>b)</sup> : >241<br>次世代 <sup>c)</sup> : >241 | 協和発酵<br>工業(株) |
|                        |                      | ウサギ                               | 皮下                     | 2、20、200                         |                            | ウサギ親動物 <sup>a)</sup> : >200<br>生殖 <sup>b)</sup> : >200<br>次世代 <sup>c)</sup> : >200 |               |
|                        | Segment-III          | ラット                               | 皮下                     | 2、20、200                         |                            | 親動物 <sup>a)</sup> : >20<br>生殖 <sup>b)</sup> : >20<br>次世代 <sup>c)</sup> : >20       | (株) █████     |
|                        | Segment-III,<br>追加試験 | ラット                               | 皮下                     | 200                              | 出生児の発育抑制は乳汁摂取量の低下によると考えられた |  |               |
| 抗原性                    |                      | モルモット <sup>2)</sup>               | 皮下、2回/週<br>×3          | 3、30、300                         | ASA、PCA、PHA 反応陰性           |  | 協和発酵<br>工業(株) |
|                        |                      | マウス                               | 腹腔内1回/週<br>×3          | 0.2、2 µg/body                    | PCA 反応陰性                   |  |               |
| 遺<br>伝<br>毒<br>性       | 復帰突然変異 <sup>1)</sup> | サルモネラ菌<br>大腸菌                     | 直接法<br>代謝活性化法          | 1.05 - 262 µg/<br>プレート           | 陰性<br>陰性                   |  | 協和発酵<br>工業(株) |
|                        | 染色体異常                | CHL 細胞                            | 直接法<br>代謝活性化法          | 0.5、1、2 µg/mL<br>0.5、1、2 µg/mL   | 陰性<br>陰性                   |  | 協和発酵<br>工業(株) |
|                        | 小核試験                 | マウス                               | 皮下、1回                  | 0.5、1、2 mg/kg                    | 陰性                         |  | 協和発酵<br>工業(株) |
| 局所刺激性 <sup>1)</sup>    |                      | ハムスター<br>(雌雄)                     | 口腔内局所<br>(頬袋)、<br>28日間 | 360 µg                           | 陰性                         |  | Ferring 社     |
| 不純物の毒性<br>(反復投与試験)     |                      | ラット                               | 皮下・13週間<br>反復投与        | 0.1、1、10<br>(不純物無添<br>加)         | 無<br>毒<br>性<br>量           | 10   | Ferring 社     |
|                        |                      | ラット                               | 皮下・13週間                | 0.1、1、10<br>(不純物添加)              |                            | 10   | Ferring 社     |
| 復帰突然変異                 |                      | サルモネラ菌                            | S9 mix 存在下<br>及び非存在下   | 50~5000<br>µg/plate (不純物<br>無添加) | 陰性                         |  | Ferring 社     |
| 復帰突然変異                 |                      | サルモネラ菌                            | S9 mix 存在下             | 17~5000                          | 陰性                         |  | Ferring 社     |

| 試験項目      | 動物種又は試験条件      | 投与（処理）経路及び投与期間       | 投与量（µg/kg/日）又は処理濃度    | 成績（µg/kg/日） |     | 実施者       |
|-----------|----------------|----------------------|-----------------------|-------------|-----|-----------|
|           | 大腸菌            | 及び非存在下               | µg/plate（不純物添加）       |             |     |           |
| マウスリンフォーマ | L5178Y-3.7.2c株 | S9 mix 存在下<br>及び非存在下 | 125～5000 µg/mL（不純物添加） | 陰性          |     | Ferring社  |
| 類縁物質の毒性   | マウス（雄）         | 静脈内、1回               | 40                    | 無毒性量        | >40 | 協和発酵工業(株) |

（デスマプレシン・スプレー10 協和承認資料、部会用概要、77 項の「表ニー 1」に、今回実施した毒性試験成績をあわせて記載）

- 1) 昭和 61 年 3 月申請、昭和 63 年 9 月承認〔血友病用剤〕資料
- 2) 昭和 52 年 8 月申請、昭和 53 年 8 月承認〔中枢性尿崩症剤〕資料
- a) 親動物に対する無毒性量
- b) 親動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量
- c) 次世代の発生に関する無毒性量

#### 4.1 単回投与毒性

[添付資料 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2]（既承認資料）

新たな単回経口投与毒性試験は実施しなかった。デスマプレシン・スプレー10 協和承認申請資料では、デスマプレシン酢酸塩水和物をラットに 2000 µg/kg 皮下投与、あるいは静脈内投与した結果、いずれも死亡例は認められず、また行動異常や症状の発現はみられなかった。イヌには 2000 µg/kg を雄 2 例に皮下投与したが、死亡例はなく、症状変化もみられなかった。概略の致死量はラット、イヌともに 2000 µg/kg を超えると判断した。

#### 4.2 反復投与毒性

##### 4.2.1 経口投与毒性試験

##### 4.2.1.1 ラット 4 週間投与試験

[添付資料 4.2.3.2-1]

ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 50、80 及び 130 µg/kg/日を 4 週間経口投与した。130 µg/kg/日投与群で一般状態では、流涎が認められた。その他のラット及びイヌの 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験で 130 µg/kg/日以上投与量に投与しているにもかかわらず、流涎は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。腎臓及び心臓の絶対重量の増加並びに心臓の相対重量の増加が 130 µg/kg/日群の雄で認められた。本薬に起因した剖検、病理組織学的所見は認められなかった。

#### 4.2.1.2 ラット 6 ヶ月間投与試験

[添付資料 4.2.3.2-3]

ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 25、75 及び 200µg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した。総白血球数の減少が 25 µg/kg/日以上 of 群の雌で認められ、75 µg/kg/日以上 of 群の雌では、好中球数及びリンパ球数の減少も伴っていた。これらの変化は同群雄では認められず、その他の試験でも観察されなかったことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、血液学的検査では、ラット 6 ヶ月間投与試験で第Ⅷ因子の低下がみられたが血液凝固への影響はなかった。また、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査成績に意義のある変化は認められなかった。

#### 4.2.1.3 イヌ 4 週間投与試験

[添付資料 4.2.3.2-6]

イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 2.5、10 及び 40 µg/kg/日を 4 週間経口投与した。40 µg/kg/日投与においても変化は認められなかった。

#### 4.2.1.4 イヌ 6 ヶ月間投与試験

[添付資料 4.2.3.2-7]

イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 25、75 及び 200µg/kg/日を 6 ヶ月間経口投与した。スマプレシン酢酸塩水和物の薬理作用による尿量の減少並びに第Ⅷ因子の増加が主な所見であった。

以上より、ラット及びイヌの 4 週間並びに 6 ヶ月間反復投与毒性試験では、薬理作用に起因した変化は認められるものの最高投与量においても病理組織学的な変化は認められなかった。従って、それぞれの無毒性量は、ラット 4 週間投与試験では 130 µg/kg/日、6 ヶ月間投与試験では 200 µg/kg/日、イヌ 4 週間投与試験では 40 µg/kg/日、6 ヶ月間投与試験では 200 µg/kg/日と判断された。

### 4.2.2 非経口投与毒性試験

#### 4.2.2.1 ラット 6 ヶ月間静脈内投与試験

[添付資料 4.2.3.2-4] (既承認資料)

ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 9.47、47.4、238 µg/kg/日を週 3 回投与で、6 ヶ月間静脈内投与した。試験期間中、死亡例はなく、本薬に起因すると思われる一般症状あるいは及び血液学的検査結果には何ら影響は認められなかった。本薬投与により、低用量から BUN の増加並びに尿比重の増加及び尿量の減少が見られた。投与量 9.47 µg/kg/日以上 of 雌で副腎及び心臓重量が増加し、投与量 47.4

µg/kg/日以上雌雄で腎重量が増加したが、剖検所見に異常はみられなかった。高投与量群で軽度の体重増加抑制が観察された。病理組織学的検査では腎臓で 47.4 µg/kg/日の投与量からたん白円柱の増加及び高投与量での硝子滴変性がみられた。休薬後には腎臓における変化には回復がみられた。以上より、無影響量は 9.47 µg/kg/日と判断した。

#### 4.2.2.2 ラット 4 週間反復皮下投与試験

[添付資料 4.2.3.2-2] (既承認資料)

幼若ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 2、20、200 µg/kg/日を 4 週間皮下投与試験した。本薬投与に起因した死亡や一般症状は認められず、体重、摂餌量、眼科学的検査及び血液学的検査では毒性学的に意義ある変化はみられなかった。腎臓の病理組織学的検査では、20 µg/kg/日以上の投与量で腎臓に遠位尿細管、乳頭管、集合管の上皮の腫大及び腎臓重量の増加などの変化が認められた。本試験の無毒性量は 2 µg/kg/日と判断した。

#### 4.2.2.3 ラット 6 ヶ月間皮下投与試験

[添付資料 4.2.3.2-5] (既承認資料)

ラットにデスマプレシン酢酸塩水和物 0.1、1、10、100 µg/kg/日を 6 ヶ月間皮下投与試験した。いずれの投与量でも死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査及び血液学的検査では特に変化はみられなかった。1 µg/kg/日以上の投与量で尿中ナトリウムの増加、腎臓重量の増加がみられ、10 µg/kg/日以上では血清たん白、アルブミン、ナトリウム、塩素の減少、尿素窒素 (BUN) の増加、尿たん白、ブドウ糖、ビリルビン、比重、カリウム、ケトン体の増加、クレアチニン、尿量の減少、pH の低下、腎臓の病理組織学的変化 (集合管上皮の腫大、集合管拡張、尿細管腔拡張、乳頭部壊死など) がみられた。腎臓の病理組織学的検査において投与量 1 µg/kg/日では変化はみられていないことから無毒性量は 1 µg/kg/日と判断した。

#### 4.2.2.4 イヌ 4 週間皮下投与試験

[添付資料 4.2.3.2-8] (既承認資料)

イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 2、20、200 µg/kg/日を 4 週間皮下投与した。いずれの投与量においても死亡認められず、一般症状、心電図検査、眼科学的検査、体重、摂餌量及び血液学的検査では本薬投与に起因する変化は認められなかった。20 µg/kg/日以上で BUN の上昇がみられ、腎臓の乳頭管と集合管上皮及び乳頭部の被覆上皮の腫大が認められたが、休薬により回復した。また、20 µg/kg/日以上で腎臓皮質部で上皮の変性、間質への細胞浸潤と線維化が認められた。2 µg/kg/日では毒性学的に意義ある変化は認められなかったことから、本試験の無毒性量は 2 µg/kg/日と判断した。

#### 4.2.2.5 イヌの6ヵ月間皮下投与試験

[添付資料 4.2.3.2-9] (既承認資料)

イヌにデスマプレシン酢酸塩水和物 1、10、100 µg/kg/日を6ヵ月間皮下投与した。いずれの投与量においても死亡は認められず、一般症状、心電図検査、眼科学的検査、体重、摂餌量、血液学的検査及び尿検査では本薬投与に起因する変化はみられなかった。10 µg/kg/日以上 of 投与量で血清コレステロール、リン脂質の上昇、腎臓重量の増加、腎臓の病理組織学的変化（糸球体のボーマン嚢壁の肥厚、乳頭部の被覆上皮の腫大など）がみられた。1 µg/kg/日ではこれら血液生化学的変動及び病理組織学的所見が認められなかったことから、本試験の無毒性量は1 µg/kg/日と判断した。

#### 4.3 遺伝毒性

[添付資料 4.2.3.5.2-1、4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.2-1] (既承認資料)

既承認資料では、デスマプレシン酢酸塩水和物の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞（CHL細胞）を用いる染色体異常試験、マウス小核試験を実施してデスマプレシン酢酸塩水和物による遺伝毒性誘発性は認められないと報告されている。今回、特定の不純物3種を添加又は無添加のデスマプレシン酢酸塩水和物について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験（不純物添加のみ）を行った結果、いずれも陰性であった。この詳細は、2.4.4.7 不純物の毒性の項に記載した。

#### 4.4 がん原性

デスマプレシンは天然に近いペプチドホルモンであり、V<sub>2</sub>受容体を介した作用を発現すること、一連の遺伝毒性試験で遺伝毒性が認められなかったこと、経口及び非経口投与経路における反復投与毒性試験において発がん性を疑う所見はみられていないこと、デスマプレシン製剤は国内外で約40年間臨床使用されて、発がん性に関連した報告はみられないことから、がん原性試験は実施していない。

#### 4.5 生殖発生毒性

新投与経路での新たなデスマプレシン酢酸塩水和物の生殖発生毒性試験は実施しなかったが、静脈内投与あるいは皮下投与により、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット・ウサギ胎児の器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験が実施されている。

#### 4.5.1 ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験

[添付資料 4.2.3.5.1-1] (既承認資料)

デスマプレシン酢酸塩水和物を投与量 2、20、200 µg/kg/日で雄動物には交配前 9 週間、交配期間中及び雌の交配が確認されるまで、雌動物には交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 7 日まで皮下投与した。

いずれの投与量においても被験物質投与による影響はなく親動物の一般毒性学的影響、生殖に及ぼす影響、次世代の発生に関する影響に悪影響はみられなかった。以上の結果より、本試験における親動物に対する一般毒性学的無毒性量、生殖に対する無毒性量及び次世代の発生に対する無毒性量はいずれも 200 µg/kg/日を超えると推定された。

#### 4.5.2 ラットの胎児器官形成期投与試験

[添付資料 4.2.3.5.2-1] (既承認資料)

デスマプレシン酢酸塩水和物を投与量 9.68、48.4、241 µg/kg/日で妊娠 7 日から妊娠 17 日までラットに静脈内投与し生殖及び次世代の発生に及ぼす影響を検討した。

いずれの投与量においても母動物、胎児、出生児に影響はみられなかった。剖検においても、特記すべき所見はみられなかった。以上の結果より、本試験における母動物に対する一般毒性学的無毒性量、生殖に対する無毒性量及び次世代の発生に対する無毒性量はいずれも 241 µg/kg/日を超えると推定された。

#### 4.5.3 ウサギの胎児器官形成期投与試験

[添付資料 4.2.3.5.2-2]

デスマプレシン酢酸塩水和物を投与量 2、20、200 µg/kg/日で妊娠 6 日から妊娠 18 日まで皮下投与し、ウサギ胎児の器官形成期に及ぼす影響について検討した。いずれの投与量においても母動物、胎児に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。以上の結果より、本試験における母動物に対する一般毒性学的無毒性量、生殖に対する無毒性量及び次世代に対する無毒性量はいずれも 200 µg/kg/日を超えると推定された。

#### 4.5.4 ラットの周産期及び授乳期投与試験

[添付資料 4.2.3.5.3-1] (既承認資料)

デスマプレシン酢酸塩水和物を投与量 2、20、200 µg/kg/日で妊娠 17 日から分娩後 21 日までラットに皮下投与し、母動物及び出生児に及ぼす影響について検討した。

母動物の一般状態の観察ではいずれの投与量においても被験物質投与による影響はなく、妊娠期間中の体重、摂餌量も対照群と被験物質投与群の間に差はなかったが、投与量 200 µg/kg/日で哺育期間中に体重の増加と摂餌量の減少がみられた。哺育期間中の体重の増加と摂餌量の減少は、児の乳汁摂取量の減少に伴う変化である可能性の他、母動物の泌乳が低下し、乳汁が乳腺内に貯留した結果とも考えられた。妊娠期間、出産率、分娩、哺育状態、剖検所見、着床痕数にも被験物質投与による影響はみられなかった。出生児の観察では 200 µg/kg/日で体重増加抑制、低体重にともなった腔開口の遅れがみられた。しかし、出生率、生後 4 日生存率、離乳率、一般状態、反射及び運動機能、形態分化、奇形に関する検査、一般行動、学習、生殖能力に被験物質の影響はみられなかった。

以上の結果より、母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 20 µg/kg/day、生殖に対する無毒性量は 200 µg/kg/日以上と推定した。また、次世代の発生に対しては 200 µg/kg/日で体重増加の抑制が認められていることから 20 µg/kg/日とされた。

#### 4.5.5 ラットの周産期及び授乳期投与試験の追加試験

[添付資料 4.2.3.5.3-2] (既承認資料)

ラットの周産期及び授乳期投与試験において、投与量 200 µg/kg/日で出生児の体重増加抑制がみられたことから、この原因を調べるために追加試験を実施した。デスマプレシンを投与量 0 (対照群) 及び 200 µg/kg/日で周産期及び授乳期に皮下投与し、分娩後 6 日から 7 日に一部の動物を両群間で交叉哺育し、出生児の生後発育について調べた。また、約半数の母動物は分娩後 10 日に屠殺して乳腺重量を測定した。

哺育期間中に投与量 200 µg/kg/日投与群の母動物で体重増加と摂餌量の減少がみられた。出生児体重は交叉哺育しなかった場合には 200 µg/kg/日群で増加抑制がみられ、交叉哺育した場合には対照群から 200 µg/kg/日投与群の母動物に移した出生児では体重増加抑制がみられ、200 µg/kg/日投与群の母動物から対照群の母動物に移した出生児では体重抑制は明らかに回復した。また、分娩後 10 日の乳腺重量については 200 µg/kg/日投与群では対照群のほぼ 2 倍に近い値を示した。なお、出生児の剖検では 200 µg/kg/日投与群で内容物を含む胃の大きさが対照群よりも小さかった。

以上より、乳腺が発育するにもかかわらず、出生児による乳汁摂取の低下によって出生児の体重増加抑制が生じる一方で、母動物では哺育期間中に体重増加が生じたものと考えられた。

#### 4.6 局所刺激試験

##### 4.6.1 シリアンハムスター局所刺激性試験

[添付資料 4.2.3.6-1]

シリアンハムスターにデスマプレシン口腔内崩壊錠 360 µg/body を右側の頬袋に、プラセボ錠を左側の頬袋に連日 4 週間間挿入して刺激性を調べた。無処置対照群は雌雄各 3 例とした。更に、デスマプレシン口腔内崩壊錠 4 週間投与後、5 日間休薬してその回復について検討した。投与局所粘膜の刺激性

はオトスコープで毎日観察し、投与期間終了時に剖検した後、病理組織学的検査に供した。なお、360 µg/body は臨床適用と同等な添加物処方で予定臨床適投与量（120 及び 240 µg）と比べて、それぞれ 3 及び 1.5 倍量に相当する。その結果、死亡例はみられず、一般状態にも投与による変化は認められなかった。オトスコープによる刺激性検査並びに剖検では、投与による変化はみられなかった。また、病理組織学的検査では、投薬群、プラセボ群ともに組織学的変化は認められなかった。本試験の 4 週間反復投与条件下では、ハムスターの頬袋の粘膜に本薬の刺激性はないとみなされた。

## 4.7 その他の毒性試験

### 4.7.1 抗原性試験

[添付資料 4.2.3.7.1-1、4.2.3.7.1-2] (既承認資料)

デスモプレシン口腔内崩壊錠の経口投与による抗原性試験は新たに実施しなかった。なお、既承認資料では、マウス、モルモットを用いた抗原性試験を行い、デスモプレシンに対する抗体産生（PCA 反応、ASA 反応、PHA 反応）を検討したところ、抗原性誘発性は観察されなかったことから、デスモプレシンの抗原性はないと考えられている。

### 4.7.2 不純物の毒性

[添付資料 4.2.3.7.6-1、4.2.3.7.6-2、4.2.3.7.6-4、4.2.3.7.6-5、4.2.3.7.6-6]

デスモプレシン原薬及び製剤の合成及び分解に関連する不純物については第 2 部 2.3 品質に関する概括評価に記載されている。デスモプレシン酢酸塩水和物の毒性は種々の試験で評価されているが、不純物の安全性を確認するためにデスモプレシン酢酸塩水和物に特定の不純物 3 種（Glu<sup>4</sup>-デスモプレシン、Gly<sup>9</sup>-OH-デスモプレシン、βAsp<sup>5</sup>-デスモプレシン）を添加（ロット番号：CRS\_MIX\_Desmopressin\_2005:1）又は不純物含量が明らかになっている不純物無添加のデスモプレシン酢酸塩水和物ロット（ロット番号：9899-1-1）を用いて毒性試験を実施した。無添加のロットを用いて 13 週間皮下投与毒性試験 [添付資料 4.2.3.7.6-1] 及び復帰突然変異試験を実施した [添付資料 4.2.3.7.6-4]。また、特定の不純物 3 種をそれぞれ約 1.6% 添加したデスモプレシン酢酸塩水和物では、ラット 13 週間反復皮下投与試験 [添付資料 4.2.3.7.6-2] 及び 2 種の遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験 [添付資料 4.2.3.7.6-5] 及びマウスリンフォーマ試験 [添付資料 4.2.3.7.6-6]）を実施した。

その結果、デスモプレシン酢酸塩水和物の反復投与毒性プロファイル（0.1～10 mg/kg/日）には新たな毒性学的に意義ある変化はみられず、遺伝毒性 2 試験も試験した最高濃度で陰性であった。従って、特定 3 種の不純物を 1.6% の濃度まで添加して安全性を確認することができた。一方、不純物無添加で、ロット分析の結果不純物の濃度が判明しているロットのデスモプレシンを使用し、ラット 13 週間反復皮下投与試験及び細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。その結果、意義ある毒性学的変化はみられず、遺伝毒性試験の結果も陰性であった。従って、このロットに含まれる不純物の安全性の確認

ができた。以上より、ラットにデスモプレシンを 13 週間反復皮下投与した場合の無毒性量は 10 µg/kg/日と推定された。

#### 4.7.3 類縁物質の単回投与毒性試験

[添付資料.2.3.7.6-3] (既承認資料)

デスモプレシン・スプレー10 製剤中の前駆体 P1 (S-acetaminomethyl-デスモプレシン) 及び分解物 D4 (9-deamino-デスモプレシン)、D6 (Glu<sup>4</sup>-デスモプレシン)、D15 (9-deamino-Glu<sup>4</sup>, Asp<sup>5</sup>-デスモプレシン) の単回静脈内投与毒性試験が実施された。被験物質の投与量は試験計画時に推定されていた臨床用量の 1000 倍を目処に計算し (5.2~36.4 µg/kg)、それぞれの投与量として 40 µg/kg を設定した。14 日間の観察期間後、剖検及び病理学的検査を実施した。

その結果、デスモプレシン・スプレー製剤に含有されるいずれの類縁物質でも、死亡及び症状変化はみられず、被験物質に起因すると考えられる病理組織学的変化も認められなかった。

#### 4.8 考察及び結論

デスモプレシン製剤は抗利尿薬として、夜尿症、中枢性尿崩症並びに夜間頻尿 (海外のみ) の治療に約 40 年間用いられ、安全性に関しては広く把握されているが、デスモプレシン口腔内崩壊錠の投与用経路に併せて反復経口投与毒性試験、反復口腔内投与刺激性試験を実施した。不純物については本薬に特定の不純物 3 種を添加して反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験を実施し安全性を確認した。

単回投与毒性：単回経口投与毒性試験は実施しなかったが、既承認申請資料では、ラットに投与量 2000 µg/kg の単回皮下投与、又は静脈内投与、イヌに投与量 2000 µg/kg の単回皮下投与を実施した。その結果、死亡例はみられず、一般状態の変化もみられなかった。概略の致死量はラット、イヌともに 2000 µg/kg を超えると判断した。本薬のバイオアベイラビリティはラット、イヌともに 1%以下と低く、臨床使用での過量経口投与時のリスクは低いと考えられる。

反復投与毒性：デスモプレシン酢酸塩水和物をラット及びイヌに 4 週間又は 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験を実施した結果、主な変化は尿量の低下、腎臓及び心臓の重量増加であった。これらの所見は、いずれも薬理作用と考えられ、病理組織学的検査では組織に意義ある変化は認められなかったことから、それぞれの無毒性量はラット及びイヌとも 6 ヶ月間試験の最高投与量 200 µg/kg/日とみなされた。

遺伝毒性：特定の不純物 3 種を添加又は無添加のデスモプレシンについて、細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ試験 (不純物添加のみ) を行った結果、いずれも陰性であった。

がん原性：がん原性に関する試験は実施していないが、経鼻製剤は国内外で約 40 年間臨床使用されているが発がん性に関連した報告はみられていない。

生殖発生毒性：既承認資料では、デスモプレシン酢酸塩水和物のラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット・ウサギの胎児の器官形成期投与試験、ラットの周産期及び授乳期投与試験を実施した。

その結果、ラットの親動物に対する生殖能、初期胚発生、ラット及びウサギの器官形成期の胎児に及ぼす影響は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期投与試験では、出生児の軽度な体重増加抑制（雌雄）と膣開口の遅延が投与量 200 µg/kg/日投与群で認められ、無毒性量は 20 µg/kg/日とみなされている。軽度な体重増加抑制と膣開口の遅れの原因として乳汁分泌量の低下等の背景が考えられている。

局所刺激性：デスマプレシン口腔内崩壊錠の口腔内粘膜刺激性について、シリアンハムスターの雌雄の頬袋に1ヵ月間連日挿入して調べた結果、忍容性は良好で頬袋の投与局所に刺激性は認められなかった。

抗原性：マウス及びモルモットを用いた抗原性試験成績では、デスマプレシン酢酸塩水和物の ASA 反応、PCA 反応、PHA 反応は陰性で誘発性は観察されないことから、デスマプレシン酢酸塩水和物の抗原性はないと考えられた。

不純物の毒性：デスマプレシン酢酸塩水和物の毒性は種々の試験で評価されているが、不純物の安全性を確認するために特定の不純物を添加又は無添加のデスマプレシン酢酸塩水和物で13週間反復投皮下与毒性試験並びに遺伝毒性試験を実施して不純物の安全性について検討した。その結果、13週間反復皮下投与毒性試験では意義ある毒性学的変化はみられず、いずれの遺伝毒性試験成績も陰性であった。従って、これらの不純物がデスマプレシン酢酸塩水和物の毒性プロファイルに有害な影響を及ぼすことはないと考えられた。

## 5 総括及び結論

本申請では、デスマプレシン口腔内崩壊錠の投与経路に合わせて反復経口投与毒性試験、反復口腔内投与刺激性試験、及び経口投与による薬物代謝試験を実施した。また、デスマプレシンの *in vitro* 薬効薬理試験、*in vitro* 薬物代謝試験、不純物についての反復皮下投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。それらの資料に加えて、デスマプレシン・スプレー-10 協和が夜尿症適応で承認時に提出して評価されている非臨床試験成績及び公表科学論文の成績を引用して本資料として取りまとめた。

種々の薬理試験により、デスマプレシンの薬理作用（抗利尿作用）は V<sub>2</sub> 受容体を介した集合管細胞での水の再吸収を促進することにより発現すると推測される。デスマプレシン口腔内崩壊錠の国内臨床試験でもその有効性及び安全性が示されており、これらの非臨床試験成績は臨床における薬理作用を反映している。

デスマプレシンを動物に経口投与すると速やかに吸収されるが、バイオアベイラビリティは低く、ラット、イヌ、ブタの経口投与試験成績から、バイオアベイラビリティはラットで 0.2%以下、イヌで 0.83%、ブタで 0.37~0.63%と低かった。ラット及びイヌに経口投与した場合のバイオアベイラビリティは、皮下及び鼻腔内投与に比べて極めて低かった。ヒトでも、デスマプレシン口腔内崩壊錠のバイオアベイラビリティは 0.25%と報告されている。

デスマプレシン代謝に関しては、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験では、検出可能な代謝物は認められなかった。薬物相互作用の可能性については、ヒト肝ミクロソームを用い

て主要な CYP 分子種に対する阻害作用を検討した。各 CYP 分子種に対しての阻害作用は示さなかったことから、CYP が関与する薬物相互作用の可能性は極めて低いことが示唆された。

ラットの腎及び肝組織ホモジネートを用いたデスマプレシンの *in vitro* 代謝試験では、代謝物 M1 (脱アルギニルグリシンアミド体) 及び M2 (デスマプレシンの二量体) の生成が認められ、ラットでのデスマプレシンの主代謝経路は肝臓での M1 への代謝であることが示唆された。デスマプレシンは、おそらくプロリルエンドペプチダーゼによりその C-末端で代謝を受けて、加水分解されると推測される。ラットに <sup>125</sup>I-デスマプレシン (1 µg/kg) を静脈内及び皮下投与下試験から、静脈内及び皮下投与後の放射活性の尿中累積排泄率はそれぞれ 92%及び 88%であり、いずれの投与経路でも尿中排泄が主排泄経路であることが認められた。イヌにおける <sup>125</sup>I-デスマプレシン静脈内投与試験 (1 µg/kg) でも、投与後の主排泄経路は尿中排泄であった。

デスマプレシンの投与により、安全性薬理試験 (一般薬理試験) あるいは毒性試験でみられた影響は、デスマプレシンが抗利尿効果を示す用量に比べて比較的高い用量でみられている。また、デスマプレシンを患者に投与した場合の主な懸念事項は、水の再吸収により生じる低ナトリウム血漿である。種々の毒性試験で、循環血中のナトリウム及び塩素濃度の軽微な減少がみられているが、これは主に極めて高投与量で全身曝露した場合に発現した変化であった。

以上の非臨床試験成績、国内外でデスマプレシン製剤が抗利尿薬として広く使用されかつ国内臨床第Ⅲ相試験成績でもその安全性が示されたことを考慮すると、これまで得られているデスマプレシン口腔内崩壊錠の臨床使用経験から予測し難い有害事象が、ヒトで生じる可能性は低いと判断される。

## 6 参考文献一覧

- [1] Agersø H, Seiding LL, Riis A, Lovgren U, Karlsson MO, Senderovitz T. Pharmacokinetics and renal excretion of desmopressin after intravenous administration to healthy subjects and renally impaired patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 58(4):352-358.
- [2] Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem.* 1998; 273: 14659-14662.
- [3] Beck TR, Hassid A, Dunn MJ. Desamino-D-arginine vasopressin induces fatty acid cyclooxygenase activity in the renal medulla of diabetes insidus rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982; 221: 269-74.
- [4] Bourque CW, Oliet SH, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol.* 1994; 15: 231-274.
- [5] Fjellestad-Paulsen A, Lundin S. Metabolism of vasopressin, oxytocin, and their analogues [Mpa<sup>1</sup>, D-Arg<sup>8</sup>]-vasopressin (dDAVP) and [Mpa<sup>1</sup>, D-Tyr(Et)<sub>2</sub>, Thr<sup>4</sup>, Orn<sup>8</sup>]-oxytocin(antocin) in human kidney and liver homogenates. *Regulatory Peptides* 1996; 67:27-32.
- [6] Janáky T, Laczi F, László FA. Biological half-lives and organ distribution of tritiated 8-lysine-vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin in Brattleboro rats. *Ann N Y Acad Sci.* 1982; 394: 116-127.

- [7] Kam PC, Williams S, Yoong FF. Vasopressin and terlipressin: pharmacology and its clinical relevance. *Anesthesia*. 2004; 59: 993-1001.
- [8] Kinter LB, Beeuwkes R. Oral antidiuretic therapy: studies in the diabetes insipidus rat. *Am J Physiol*. 1982; 243: R491-R499.
- [9] László FA, Janáky T, Balaspiri L, Morgat JL. Biological half-life and organ distribution of [3H]-deamino-8-D-arginine-vasopressin in the rat. *J Endocrinol*. 1981; 88(2): 181-186.
- [10] Lundin S, Melin P, Vilhardt H. Plasma concentrations of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin after intragastric administration in the rat. *Acta endocrinol*. 1985; 108: 179-183.
- [11] Lundin S, Bengtsson HI, Folkesson HG, Westrom BR. Degradation of [mercaptpropionic acid1, D-arginine8]-vasopressin (dDAVP) in pancreatic juice and intestinal mucosa homogenate. *Pharmacol Toxicol*. 1989; 65(2):92-95
- [12] Marples D, Frokier J, Nielsen S. Long-term regulation of aquaporins in the kidney. *Am J Physiol*. 1999; 276: F331-F339.
- [13] Nielsen S, Frokier J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev*. 2002; 82: 205-244.
- [14] Sawyer WH, Acosta M, Manning M. structure changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. *Endocrinology*. 1974; 95: 140-149.
- [15] Scheier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol*. 1979; 236: F321-F332.
- [16] Shimizu K, Hoshino M, Kumagaya J, Oda T. Mechanisms of the prolonged antidiuretic action of DDAVP and its metabolic features. In: Yoshida S, Share L, Yagi K (eds.), *Antidiuretic hormone*. Baltimore, MD: University Park Press. 1980: 271-284
- [17] Singh Ranger G. The physiology and emerging roles of antidiuretic hormone. *Int J Clin Pract*. 2002; 56(1): 1239-1301.
- [18] Snyder HM, Noland TD, Breyer MD. cAMP-dependent protein kinase mediates hydrosmotic effect of vasopressin in collecting duct. *Am J Physiol*. 1992; 263: C147-C153.
- [19] Vavra I, Machova A, Cort JH. Official translation of the pharmacological and toxicological report on dDAVP for the Ministry of Health, Prague, Czechoslovakia, 1968a.
- [20] Vavra I, Machova A, Holecek V, Cort JH, Zaoral M, Sorm F. Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. *Luncet*. 1968b; i: 948-952.