2.4 非臨床試験の概括評価

目次

1 非臨床試験計画概略.....3
1.1 薬理試験.....3
1.2 薬物動態試験.....5
1.3 毒性試験.....6
2 毒性試験.....7
2.1 その他の毒性試験.....7
3 総括及び結論.....8
4 参考文献.....9

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	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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

1 非臨床試験計画概略

バソプレシンと同様に抗利尿作用を有するデスモプレシンは、腎集合管に存在するバソプレシン V_2 受容体に作用し、水の再吸収を促進し、抗利尿ホルモン（バソプレシン）の分泌不足による尿濃縮能の低下を回復させる。また、第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子を介した血液凝固活性作用も知られている。デスモプレシンの薬理作用は、バソプレシン V_1 及び V_2 受容体を介して発現するが、デスモプレシンはバソプレシン V_2 受容体への親和性が高く、V_1 受容体への親和性の 1000 倍以上であることが *in vitro* での非臨床試験で確認されている。

デスモプレシンの薬理学上の特徴として、化学修飾による V_2 受容体への親和性向上によりバソプレシンよりも昇圧作用を大幅に減弱させながらも、抗利尿作用がより長い時間持続するプロファイルを有する(1) (2)。この特徴に着目して、フェリング社はデスモプレシン酢酸塩水和物を夜尿症、中枢性尿崩症及び夜間頻尿等の治療薬として国内外で開発し、製造販売してきた。

国内では協和発酵キリン株式会社によりデスモプレシン経鼻製剤が開発され、1978 年 8 月に「デスモプレシン点鼻液 0.01%協和」、1999 年 3 月に「デスモプレシン・スプレー2.5 協和」が中枢性尿崩症治療薬として承認され、次いで尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症（以下、夜尿症）に対する治療薬として 2003 年 1 月に「デスモプレシン・スプレー10 協和」が承認された。また、フェリング社は、デスモプレシン口腔内崩壊錠を夜尿症治療薬として開発し、2012 年 3 月に「ミニリンメルト OD 錠 120 μg」、「ミニリンメルト OD 錠 240 μg」の承認を取得した。さらに 2012 年 12 月には、中枢性尿崩症の効能追加及び「ミニリンメルト OD 錠 60 μg」の剤形追加の承認を取得した。

以下に示す通り、本剤の薬理、薬物動態及び毒性はミニリンメルト®OD 錠の申請概要（申請日：平成 23 年 4 月 26 日、eCTD 受付番号：230411001、［1.13.1 既承認医薬品に係る資料］参照）で示されており、本剤の投与量はミニリンメルト®OD 錠の投与量よりも低いことから、本申請にあたり新たに実施した試験はない。ただし、ミニリンメルト®OD 錠の本邦での承認以降に米国で上市されているデスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠のイヌを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験（以下、ブリッジング試験）が実施されていることから、その試験成績を本 CTD に記載する。

1.1 薬理試験

本剤の効力を裏付ける試験の成績は、「尿浸透圧あるいは尿比重の低下に伴う夜尿症」に係るミニリンメルト®OD 錠 120 μg、同 240 μg 申請概要の CTD 2.4.2.1 及び 2.6.2.2 に、一般薬理試験の成績は、ミニリンメルト®OD 錠 120 μg、同 240 μg 申請概要の CTD 2.4.2.3 及び 2.6.2.4 に記載されている。

本申請にあたり新たに実施した非臨床薬理試験はない。

なお、本申請の対象疾患は「男性における夜間多尿による夜間頻尿」であるが、以下に記述したとおり、夜間頻尿及び夜尿症の病態及び本剤の作用機序は共通していると考えられる。

夜間頻尿の病態は種々の成因があり、膀胱蓄尿障害、多尿、夜間多尿、睡眠障害、あるいはこれらの組み合わせが挙げられる。特に夜間頻尿の大きな原因である夜間多尿は、原因として水利尿と、水利尿・浸透圧利尿とに大別され（表 2.4 1-1）(3)、高齢者に多く認められる夜間多尿は、抗利尿ホルモン（AVP）分泌の低下（図 2.4 1-1）、又はその効果の日内変動消失によるものと考えられている(4)。

表 2.4 1-1　夜間多尿の様々な要因

Water diuresis *Abnormality in nocturnal secretion (or action) of AVP (nocturnal polyuria syndrome)* *Primary – Idiopathic* *Secondary – Behavioral factors (e.g., excessive fluid intake shortly before retiring, late-evening diuretic intake)* *Solute/water diuresis* *Edema-forming states (e.g., CHF, CKD, nephrotic syndrome, hypoalbuminemia, hepatic failure, chronic liver disease, venous insufficiency)* *Comorbidities (e.g., autonomic nervous system dysfunction, Alzheimer's disease, multisystem atrophy, stroke, Parkinsonism)* *Sleep disordered breathing and sleep apnea syndrome* *Renal failure* *Estrogen deficiency*

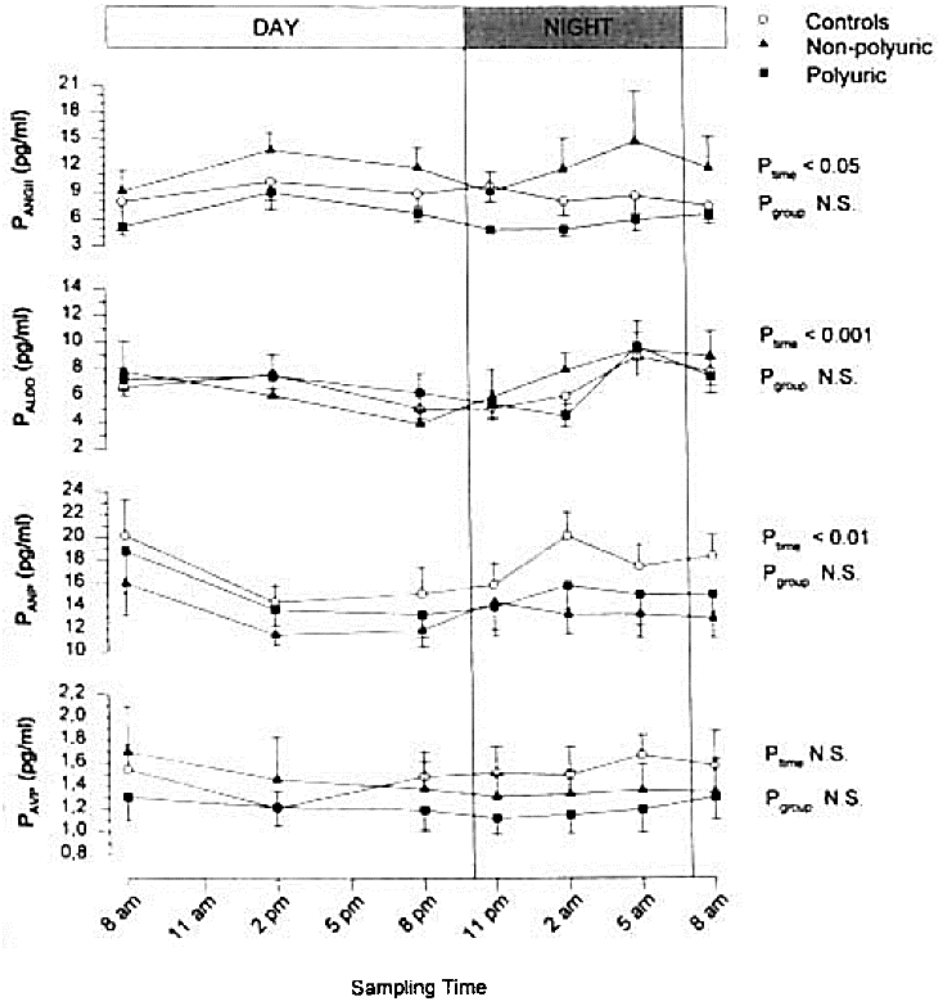


図 2.4 1-1　夜間多尿型夜間頻尿患者（■）、非夜間多尿型夜間頻尿患者（▲）と健常者（○）の抗利尿ホルモン量の一日の推移（図の最下段が血漿 AVP の濃度を示す）

一方、夜尿症の成因は、夜間多尿、排尿筋過活動、覚醒閾値の上昇が三大要因として知られており、特に夜間多尿は夜尿症の重要な病因とされ、夜間の尿中へのカルシウムの排泄の増加、糸球体濾過量の変動異常、過剰な飲水や塩分の摂取なども夜間多尿の発症に関与しているとの報告もあるが、主な理由は、就眠中の AVP（抗利尿ホルモン）の分泌の低下による （図 2.4 1-2）(5)。

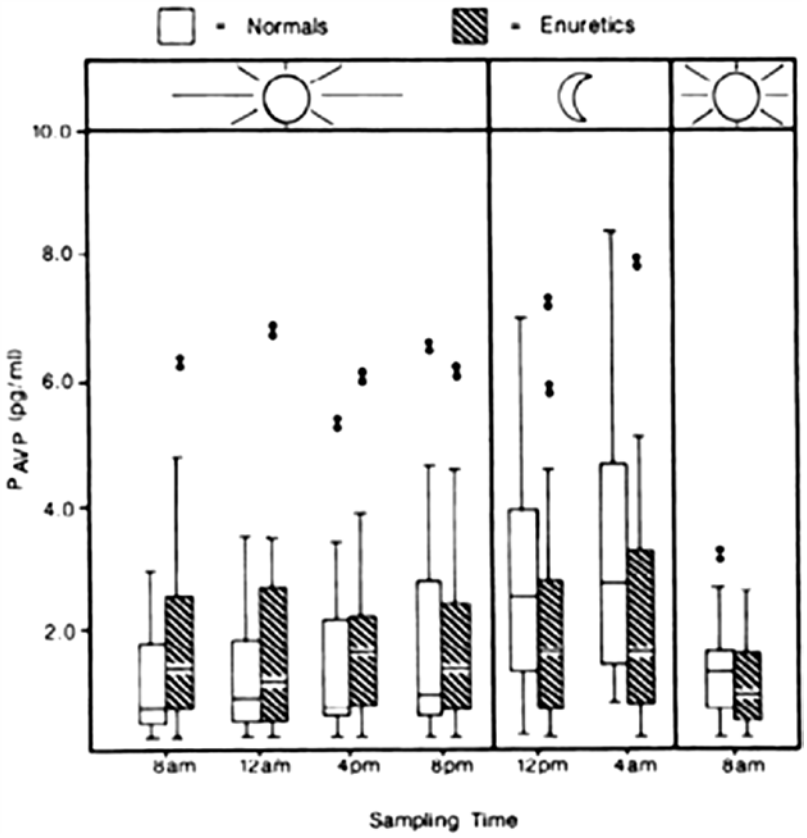


図 2.4 1-2　　夜尿症患児と健常児の抗利尿ホルモンの推移（白：健常児、斜線：夜尿症患児）

このように、夜間頻尿や夜尿症の病態はそれぞれの疾患に特有の要因があるが、抗利尿ホルモン分泌の低下、又は日内変動の消失による夜間多尿がこれらの疾患の共通かつ主な原因である(6)。本薬であるデスモプレシンは抗利尿ホルモンであるアルギニン・バソプレシン（AVP）の誘導体であり、V2 受容体に高い結合親和性を示し、腎集合管での水及び尿素の透過性を亢進させ抗利尿効果を示すが、この薬理作用は夜間頻尿や夜尿症共通の尿量減少の作用機序となる。

1.2　　薬物動態試験

本剤の薬物動態試験の成績は、ミニリンメルト®OD 錠 120 µg、同 240 µg 申請概要の CTD 2.4.3、2.6.4 及び 2.6.5 に記載した。

本申請にあたり新たに実施した非臨床薬物動態試験はない。

1.3 毒性試験

デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠のイヌを用いたブリッジング試験以外の本剤の毒性試験の成績は、ミニリンメルト®OD 錠 120 µg、同 240 µg 申請概要の CTD 2.4.4、2.6.6 及び 2.6.7 に記載した。

2 毒性試験

2.1 その他の毒性試験

イヌを用いた 28 日間反復経口投与によるブリッジング試験では、デスモプレシン錠（雌雄各 4 例、400 μg／匹／日）とデスモプレシン口腔内崩壊錠（雌雄各 4 例、240 μg／匹／日）を投与し、用量が異なる 2 製剤の薬物動態と毒性について比較検討した。

その結果、全身曝露量において大きな差がなかった。そのことより、デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊錠のバイオアベイラビリティが異なることが示唆された。また、いずれの投与群でも薬剤投与に起因すると考えられる毒性所見は認めず、デスモプレシンの薬理作用に起因すると考えられた尿量の減少傾向が確認された。

3 総括及び結論

イヌを用いた 1 ヵ月反復投与毒性試験以外に、本剤の薬理、薬物動態及び毒性は既承認のミニリンメルト®OD 錠の申請概要に示した通りである。本剤の夜間排尿に対する作用機序は夜尿症のそれと同じであること、また本剤の投与量はミニリンメルト®OD 錠の投与量より低いことから、申請する用法・用量において、本剤は夜間多尿による夜間頻尿患者に対して有効かつ安全であると考えた。

4 参考文献

(1) Sawyer WH, Acosta M, Balaspiri L, Judd J, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that enhance antidiuretic activity and specificity. Endocrinology. 1974; 94(4):1106-1115.

(2) Sawyer WH, Acosta M, Manning M. Structural changes in the arginine vasopressin molecule that prolong its antidiuretic action. Endocrinology. 1974; 95(1):140-149.

(3) Aydur E, Dmochowski RR: Medical conditions associated with nocturia, In: Nocturia: Causes, Consequences and Clinical Approaches, Weiss JP, Blaivas JG, Van Kerrebroeck, PE, Wein AJ (eds), Springer, New York, 2012;p11-36.

(4) Matthiesen TB, Rittig S. Nocturnal polyuria and natriuresis in male patients with nocturia and lower urinary tract symptoms. J Urol. 1996 Oct;156(4):1292-9.

(5) Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. Am J Physiol 1989; 256: F664-71.

(6) Robertson, Nocturnal polyuria, BJU International. 1999;84 Suppl 1; 17-19.