2.6.6 毒性試験の概要文

目次

1 まとめ....3

2 その他の毒性試験....4

2.1 デスモプレシン酢酸塩水和物錠およびデスモプレシン口腔内崩壊錠：イヌを用いた1ヶ月間ブリッジング毒性試験（GLP試験）［添付資料4.2.3.7-1］....4

3 考察及び結論....5

4 図表....6

5 参考文献....7

表の目次

表 2.6.6 - 1 イヌを用いた 1 ヶ月間ブリッジング毒性試験におけるトキシコキネティックパラメータ....6

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
OD	Orally disintegration	口腔内崩壊
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

1 まとめ

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デスモプレシン普通錠とデスモプレシン OD 錠のイヌを用いた 1 ヶ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。

2 その他の毒性試験

2.1 デスモプレシン酢酸塩水和物錠およびデスモプレシン口腔内崩壊錠：イヌを用いた 1 ヶ月間ブリッジング毒性試験（GLP 試験）［添付資料 4.2.3.7-1］

デスモプレシン錠とデスモプレシン口腔内崩壊（OD）錠の安全性の確認、及び両剤を比較することを目的に、イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（ブリッジング試験）を実施した。

1 群あたり雌雄各 4 例のビーグル犬 3 群に、プラセボ OD 錠（1 錠／匹／日）、デスモプレシン錠（2 × 200 µg／匹／日）、デスモプレシン OD 錠（1 × 240 µg／匹／日）のいずれかを 28 日間反復投与した。デスモプレシン錠とデスモプレシン OD 錠はバイオアベイラビリティが異なるため、同等の曝露を得るために異なる投与量を用いた。両剤の投与量は体重換算すると、それぞれ約 50、約 30 µg/kg／日である。

投与期間中、一般状態の観察、摂餌量及び体重の測定、血液生化学検査を行い、トキシコキネティクスの評価も実施した。また、投与期間終了後剖検し、臓器の肉眼的観察及び臓器重量を記録し、顕微鏡を用いた組織学的検査を実施した。

その結果、本試験においていずれの実薬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られなかった。また、いずれの実薬群でも尿量の減少傾向が認められたが、これはデスモプレシンの薬理作用に起因すると考えられた。トキシコキネティクスの評価では、デスモプレシン普通錠群とデスモプレシン OD 錠群について、投与 1 日目及び 28 日目いずれも、全身曝露に大きな差は認められなかった。また、性差も認められなかった。

3 考察及び結論

デスモプレシンは約 40 年に渡り臨床で安全に使用されてきた。また非臨床でも広範囲な試験が実施されている。本申請にあたり新たに実施した試験はないが、ミニリンメルト®OD 錠の本邦での承認以降にデスモプレシン普通錠とデスモプレシン OD 錠のイヌを用いたブリッジング試験が実施されていることから、その試験成績を記載した。

ブリッジング試験

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、米国で上市されているデスモプレシン錠（雌雄各 4 例、400 μg／匹／日）とデスモプレシン OD 錠（雌雄各 4 例、240 μg／匹／日）を比較した。全身曝露は 2 製剤間で差はなかった。いずれのデスモプレシン群においても尿量の減少傾向が認められたが、これはデスモプレシンの薬理作用に起因すると考えられた。試験を通じてデスモプレシン投与に起因する毒性所見は認められなかった。

結論

既存及び新たに実施されたブリッジング試験のデータから、広範囲に及ぶ非臨床での安全性が示されており、本剤は夜間多尿による夜間頻尿患者に対して申請する製剤及び用法用量で安全に使用できることが示された。

4 図表

表 2.6.6 - 1 イヌを用いた 1 ヶ月間ブリッジング毒性試験におけるトキシコキネティックパラメータ

Dose (µg/kg/day)	**Day**	**Statistic**	**C_{max}** (pg/mL)	**AUC_{inf}** (pg x hour/mL)	**t_{max}** (hours)	**$t_{½}$** (hours)
400	1	Mean	285	444	0.7	1.10
(Normal)		SD	223	328	0.3	0.19
		n	8	8	8	8
400	28	Mean	301	454	0.6	1.18
(Normal)		SD	163	230	0.2	0.21
		n	8	8	8	8
240	1	Mean	224	414	0.6	1.17
(OD)		SD	112	236	0.2	0.25
		n	8	8	8	8
240	28	Mean	285	500	0.8	1.19
(OD)		SD	166	220	0.5	0.09
		n	8	8	8	8

5 参考文献

該当資料なし。

2.6.7 毒性試験の概要表

目次

1 毒性試験：一覧表....3
2 トキシコキネティクス....4
3 単回投与毒性試験....5
4 反復投与毒性試験....6
5 遺伝毒性試験....7
6 がん原性試験....8
7 生殖発生毒性試験....9
8 新生児を用いた試験....10
9 局所刺激性試験....11
10 その他の毒性試験....12

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	
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

1 毒性試験：一覧表

Type of Study	Species and Strain [Sex]	Method of Administration	Duration of Dosing	Test article	Doses (µg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity	No single-dose toxicity studies have been performed								
Repeat-Dose Toxicity	No repeat-dose toxicity studies have been performed								
Genotoxicity	No genotoxicity studies have been performed								
Carcinogenicity	No carcinogenicity studies have been performed								
Reproductive and Developmental Toxicity	No reproductive and developmental toxicity studies have been performed								
Local Tolerance	No local tolerance studies have been performed								
Other Toxicity Studies									
1-month bridging study in dogs [CTD 4.2.3.7-1]	Dog, Beagle	po	Once a day for 28 days		0 (orally disintegrating placebo tablet), DDAVP tablet: 400/animal/day, orally disintegrating tablet: 240/animal/day	Yes	[redacted]	72837	4.2.3.7

2　トキシコキネティクス

イヌを用いた 1 ヶ月間ブリッジング毒性試験におけるトキシコキネティックパラメータ（GLP 試験）

Species	**Dog**			
Gender (M/F)/Number of animals	**M+F: 4+4**		**M+F: 4+4**	
Group	**2**		**3**	
Feeding condition	Non-fasted		Non-fasted	
Vehicle/Formulation	DDAVP Tablets		Orally Disintegrating Tablets	
Method of administration	po		po	
Dose (µg/animal/day)	400 (2 × 200 µg tablets)		240	
Sample	Plasma		plasma	
Analyte	Desmopressin		Desmopressin	
Assay	LC-MS/MS		LC-MS/MS	
	Parameters Day 1 (mean±SD)	**Parameters Day 28 (mean ± SD)**	**Parameters Day 1 (mean±SD)**	**Parameters Day 28 (mean ± SD)**
- R-square	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00	0.99 ± 0.01	1.00 ± 0.00
- C_{max} (pg/mL)	285 ± 223	301 ± 163	224 ± 112	285 ± 166
- t_{max} (hr)	0.7 ± 0.3q	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.5
- $t_{½}$ (hr)	1.10 ± 0.19	1.18 ± 0.21	1.17 ± 0.25	1.19 ± 0.09
- AUC_{inf} (hr*pg/mL)	444 ± 328	454 ± 230	414 ± 236	500 ± 220
- Dose correlated AUCINF (hr*pg/mL)	414 ± 315	465 ± 266	652 ± 339	820 ± 310
- $AUC_{\%Extrap}$ (%)	1.24 ± 0.89	1.04 ± 0.29	1.50 ± 0.92	0.99 ± 0.38
- Cl_F (mL/hr/kg)	191,309 ± 125,225	141,981 ± 76,696	105,570 ± 70,930	67,581 ± 20,798
- Vz_F (ml/kg)	307,461 ± 224,278	232,339 ± 106,890	167,796 ± 98,160	115,629 ± 34,561
- Lambda_z (1/hr)	0.65 ± 0.12	0.61 ± 0.11	0.61 ± 0.13	0.58 ± 0.04
- R_{acc}	-	1.00 ± 0.00	-	1.00 ± 0.00
- R_A	-	1.80 ± 1.80	-	1.58 ± 1.06

Additional information: There were no difference between male and female parameters and the sexes were consequently pooled.

3 単回投与毒性試験

該当試験なし。

4 反復投与毒性試験

該当試験なし。

5 遺伝毒性試験

該当試験なし。

6 がん原性試験

該当試験なし。

7　生殖発生毒性試験

該当試験なし。

8 新生児を用いた試験

該当試験なし。

9 局所刺激性試験

該当試験なし。

10 その他の毒性試験

デスモプレシン酢酸塩水和物錠およびデスモプレシン口腔内崩壊錠：イヌを用いた 1 ヶ月間ブリッジング毒性試験（GLP 試験）

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (µg/animal/day)	No. and Gender per Group	Noteworthy Findings	Study Number
Beagle dogs/HsdRcc: DOBE strain	Oral	28 days	0 (orally disintegrating placebo tablets), 400 (2 × 200 DDAVP tablets), 240 (orally disintegrating tablets	4 M + 4 F	In this bridging toxicity study, the toxicokinetic evaluation verified that the animals were all exposed to desmopressin, except controls. Exposure profiles were generally consistent with oral dosing. C_{max} and AUC were constant between Day 1 and Day 28. Exposure in terms of AUC was similar in Group 2 (2 × 200 µg DDAVP tablets) and Group 3 (1 × 240 µg desmopressin orally disintegrating tablets). No sex differences were observed with respect to toxicokinetics. No treatment related adverse signs of reaction to treatment were observed throughout the study. A tendency towards decreased urinary volume amongst desmopressin treated animals was present and was considered an expected pharmacological effect of the compound. It was concluded that no signs of systemic toxicity were observed following the oral administration to beagle dogs of desmopressin at 400 µg/kg/day (2 × 200 µg DDAVP tablets) or at 240 µg/kg/day (1 × 240 µg orally disintegrating tablets) for a period of 28 days.	[redacted] Study No. 72837 [CTD 4.2.3.7-1]