# サムスカ錠 7.5 mg
# サムスカ錠 15 mg
# サムスカ錠 30 mg
# サムスカ OD 錠 7.5 mg
# サムスカ OD 錠 15 mg
# サムスカ OD 錠 30 mg
# サムスカ顆粒 1%

## 第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

## 2.4 非臨床試験の概括評価

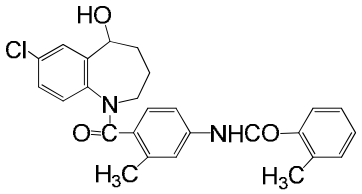
大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
2.4　非臨床試験の概括評価 ..... 5
2.4.1　非臨床試験計画概略 ..... 5
2.4.2　薬理試験 ..... 5
2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験 ..... 5
2.4.2.1.1　低ナトリウム血症モデルラットにおける作用 ..... 5
2.4.3　薬物動態試験 ..... 6
2.4.4　毒性試験 ..... 6
2.4.5　総括及び結論 ..... 6

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| ADPKD | 常染色体優性多発性のう胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease） |
| cAMP | サイクリック AMP（cyclic AMP） |
| SIADH | 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群<br>（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone） |

| 名称（由来） | 構造式 |
| --- | --- |
| トルバプタン（JAN）<br>OPC-41061<br>（OPC-156） |  |

## 2.4　非臨床試験の概括評価

### 2.4.1　非臨床試験計画概略

トルバプタンは，大塚製薬株式会社で合成された非ペプチド性 cAMP 依存性バソプレシン $V_2$ 受容体拮抗薬であり，腎集合管における水の再吸収を抑制することにより，電解質排泄を伴わない水排泄の増加作用（水利尿）を示す薬剤である。日本では，2010 年 10 月 27 日に「サムスカ錠 15 mg」の販売名で「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」を効能・効果として製造販売承認を取得した。その後，2013 年 9 月 13 日には「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」の効能・効果が追加承認となった。また，水利尿作用とは異なる腎のう胞細胞での cAMP 産生抑制に伴う腎容積増大抑制作用から，2014 年 3 月 24 日には「腎容積が既に増大しており，かつ，腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）の進行抑制」の効能・効果が追加承認となった。なお，2013 年 2 月 4 日にサムスカ錠 7.5 mg，2014 年 3 月 24 日にサムスカ錠 30 mg，2017 年 3 月 14 日にサムスカ顆粒 1%，2019 年 8 月 27 日にサムスカ OD 錠 7.5 mg，同 OD 錠 15 mg，同 OD 錠 30 mg が製造販売承認を取得している。

今般，日本で実施した抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症患者を対象とした臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから効能追加申請を行うものである。

今回申請の効能・効果に該当する低ナトリウム血症モデルラットを用いた薬効薬理試験成績は，初回申請時に提出済みのため，その成績を再掲した（サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.6.2 及び CTD 2.6.3 参照）。非臨床薬物動態試験及び毒性試験の成績は，サムスカ錠 15 mg の初回申請時に提出し，既に評価されている。本申請の用法・用量（最高用量は 1 日 60 mg）は既承認の効能・効果における用法・用量の範囲内［ADPKD 患者における最高用量は 1 日 120 mg（90 mg 及び 30 mg の 1 日 2 回投与）］であるため，これまでに実施された毒性試験結果から安全性は確保されていると判断した。なお，今回の効能追加申請にあたり，新たに実施した試験はない。

### 2.4.2　薬理試験

本申請は，「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善」の効能・効果の追加であり，本効能・効果に対する薬理作用に関する試験成績は，サムスカ錠 15 mg の初回申請時に評価資料として既に提出しており，新たに実施した試験はない。本申請にあたり，初回申請時に提出した低ナトリウム血症モデルラットにおける作用の成績を再掲した（サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.4 参照）。

#### 2.4.2.1　効力を裏付ける薬理試験

##### 2.4.2.1.1　低ナトリウム血症モデルラットにおける作用

2 種類の低ナトリウム血症モデルを作製し，トルバプタンの作用を評価した。急速に進行する低ナトリウム血症により，対照群では約半数が死亡する低ナトリウム血症モデルにおいては，ト

ルバプタンの反復経口投与（1～10 mg/kg）により，低ナトリウム血症の改善と死亡率の改善がみられた。また，安定した低ナトリウム血症が持続するモデルにおいて，トルバプタンを低用量より漸増的に反復経口投与（0.25～8 mg/kg）すると，血漿ナトリウム濃度は用量の増加に伴い上昇し，最終用量ではほぼ正常血漿ナトリウム濃度まで回復した。低ナトリウム血症により増加した脳及び心臓の水分含量は，トルバプタンにより抑制された。

### 2.4.3　薬物動態試験

トルバプタンの非臨床薬物動態試験成績は，サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時に既に評価されていることから，本申請に際して新たに実施した試験はない。

### 2.4.4　毒性試験

トルバプタンの毒性試験成績はサムスカ錠 15 mg の初回承認申請時に既に評価されている。その後，日本とは適応症が異なる米国及び欧州で計画された小児の臨床試験のために幼若動物を用いた毒性試験を実施したが（サムスカ錠 7.5 mg 肝硬変における体液貯留申請時に参考資料として提出），本申請に際して新たに実施した試験はない。

### 2.4.5　総括及び結論

トルバプタンは 2 種類の低ナトリウム血症モデルラットにおいて，低ナトリウム血症とそれに伴う諸症状を改善することが確認された。