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）

2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

2.6.1　緒言

2.6.1.1　名称及び化学構造式

トルバプタンの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名：　INN　tolvaptan

JAN　トルバプタン（日本名），Tolvaptan（英名）

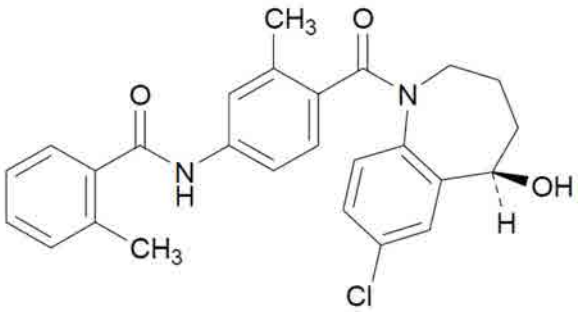
化学名：　*N*-{4-[(5RS)-7-クロロ-5-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-1-カルボニル]-3-メチルフェニル}-2-メチルベンズアミド（日本名）

N-{4-[(*5RS*)-7-Chloro-5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepine-1-carbonyl]-3-methylphenyl}-2-methylbenzamide（英名）

CAS 登録番号：150683-30-0

コード番号：OPC-41061，OPC-156

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：$C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

分子量：448.94

2.6.1.2　トルバプタンの薬理作用

トルバプタンは，経口投与で有効な非ペプチド性のバソプレシン V_2-受容体拮抗薬であり，腎集合管においてバソプレシンによる水再吸収を阻害し，電解質排泄の増加を伴わない水利尿作用を示す。トルバプタンはこの水利尿作用により，低ナトリウム血症を改善する効果が期待される。

2.6.1.3　トルバプタンの予定する効能又は効果，用法及び用量

トルバプタンの予定する効能又は効果，用法及び用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1　　トルバプタンの予定する効能又は効果，用法及び用量

効能又は効果	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
用法及び用量	通常，成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。必要に応じて，望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお，患者の状態により適宜増減するが，最高用量は 1 日 60 mg までとする。

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）

2.6.2 薬理試験の概要文

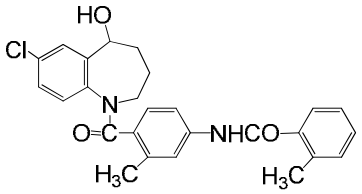
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.6.2 薬理試験の概要文 5
2.6.2.1 まとめ 5
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 低ナトリウム血症モデルラットにおける作用 5
2.6.2.3 副次的薬理試験 9
2.6.2.4 安全性薬理試験 9
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 9
2.6.2.6 考察及び結論 9
2.6.2.7 図表 9

略号一覧

略号	省略していない表現
DDAVP	[deamino-Cys^{1},D-Arg^{8}]-バソプレシン
SIADH	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 （syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone）

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

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

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。また，安全性薬理試験成績についても提出済みである。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 2.6.2 参照）。

急速に進行する低ナトリウム血症モデルと安定した低ナトリウム血症モデルを用いてトルバプタンの作用を評価した。トルバプタンはいずれのモデルにおいても血漿ナトリウム濃度を有意に改善し，安定した低ナトリウム血症モデルにおいては脳及び心臓の水分含量を低下（浮腫の改善）させ，急速に進行する低ナトリウム血症モデルでは低ナトリウム血症による死亡率を改善することが示された。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　低ナトリウム血症モデルラットにおける作用

トルバプタンは，水を選択的に排泄する水利尿薬であることから，体液正常型及び体液貯留型の低ナトリウム血症に対する有効性が期待される。

そこで，トルバプタンの低ナトリウム血症に対する作用を急速に進行する低ナトリウム血症と安定した低ナトリウム血症の 2 種類のモデルラットを用いて検討した（サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 4.2.1.1-19，4.2.1.1-20，4.2.1.1-21）。

(1)　急速に進行する低ナトリウム血症モデルにおける作用

方法：急速に進行する低ナトリウム血症モデルは，ペプチド性 V_2 アゴニストである[deamino-Cys^1,D-Arg^8]-バソプレシン（以下，DDAVP）を皮下持続投与し（10 ng/h），併せて水を強制経口負荷（50 mL/kg，1 日 2 回）することで作製した。DDAVP 投与開始 4 日後よりトルバプタン（1～10 mg/kg）を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し，血漿ナトリウム濃度及び死亡率に対する影響を評価した。

成績：DDAVP の皮下持続投与と水負荷により，血漿ナトリウム濃度は進行性に低下し，DDAVP 投与開始 3 日後には平均値で 110 mEq/L 以下まで低下した。DDAVP 投与 4 日後以降には低ナトリウム血症にともなって死亡例が発現し，試験終了時（6 日後）には対照群で 17 例中 8 例（47%）が死亡した。トルバプタンを反復経口投与した結果，用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下がみられ，低下した血漿ナトリウム濃度は，有意に改善した（図 2.6.2-1）。また，トルバプタン投与群（1，3 及び 10 mg/kg）の死亡率はそれぞれ，38%，0%及び 0%であり，3 及び 10 mg/kg では対照群（47%）に比較して有意に死亡率が抑制された（表 2.6.2-1）。

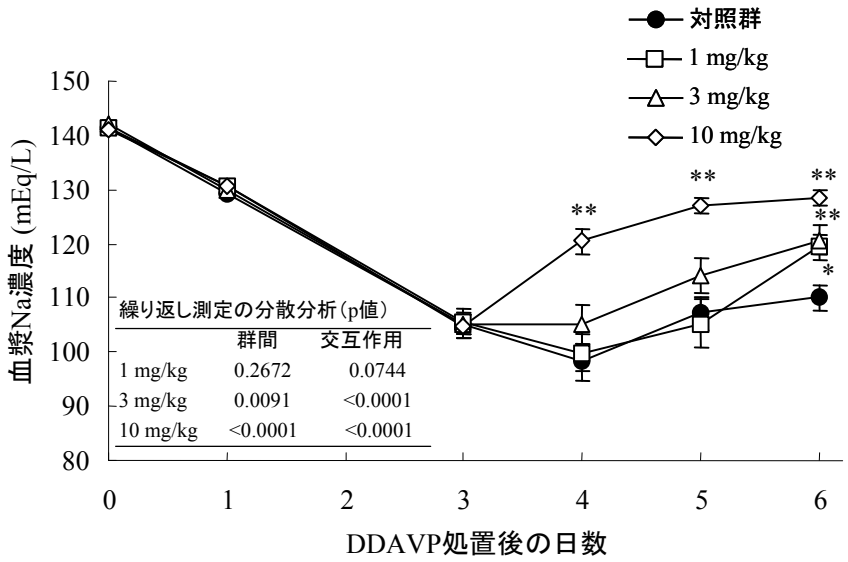


図 2.6.2-1　　急速に進行する低ナトリウム血症モデルラットにおける血漿ナトリウム濃度に対する作用

トルバプタンは DDAVP 処置 4 日目より 1 日 1 回反復経口投与した。
平均値 ± 標準誤差，*p < 0.05，**p < 0.01（対照群との比較）。
検定：繰り返し測定に基づく分散分析（全期間）及び Dunnett 検定（両側：測定日毎）

各群の例数

	DDAVP 投与後の日数					
	0	1	3	4	5	6
対照群	17	17	17	16	10	9
1 mg/kg	16	16	16	15	14	10
3 mg/kg	17	17	17	17	17	17
10 mg/kg	17	17	17	17	17	17

＜サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.6.2（図 2.6.2-23）＞

表 2.6.2-1　　急速に進行する低ナトリウム血症モデルラットにおけるトルバプタンの死亡率に対する作用

	例数	6 日後の生存数	死亡率（%）	p 値
対照群	17	9/17	47	−
トルバプタン 1 mg/kg	16	10/16	38	1
トルバプタン 3 mg/kg	17	17/17	0	0.0081
トルバプタン 10 mg/kg	17	17/17	0	0.0081

検定：Fisher の直接確率検定（両側）を行い，検定の多重性は Bonferroni 法で補正した（検定回数：3）。
＜サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.6.2（表 2.6.2-17）＞

(2)　安定した低ナトリウム血症モデルにおける作用

方法：安定した低ナトリウム血症モデルは，DDAVP を皮下持続投与し（1 ng/h），併せて液体食の給餌により水負荷をすることで作製した。このモデルでは，血漿ナトリウム濃度は DDAVP 投与開始 2 日後に約 110 mEq/L まで低下し，以後は安定した低ナトリウム血症が持続し，死亡例はみられない。トルバプタンは 1%ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁して，DDAVP 投与開始 4 から 9 日後までは漸増的（0.25，0.5，1，2，4 及び 8 mg/kg）に 1 日 1 回経

口投与し，以降は 8 mg/kg の固定用量で反復経口投与した。

成績：トルバプタンの漸増投与により，低下した血漿ナトリウム濃度は徐々に上昇し，8 mg/kg 投与時には正常値まで回復した（図 2.6.2-2）。低ナトリウム血症により，血漿浸透圧，血漿電解質濃度，血漿クレアチニン濃度及びヘマトクリットは偽手術群に比較して対照群で有意に低下していたが，トルバプタンはこれらの希釈性の変化を有意に改善した。また，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，トルバプタンの投与により改善した（表 2.6.2-2）。

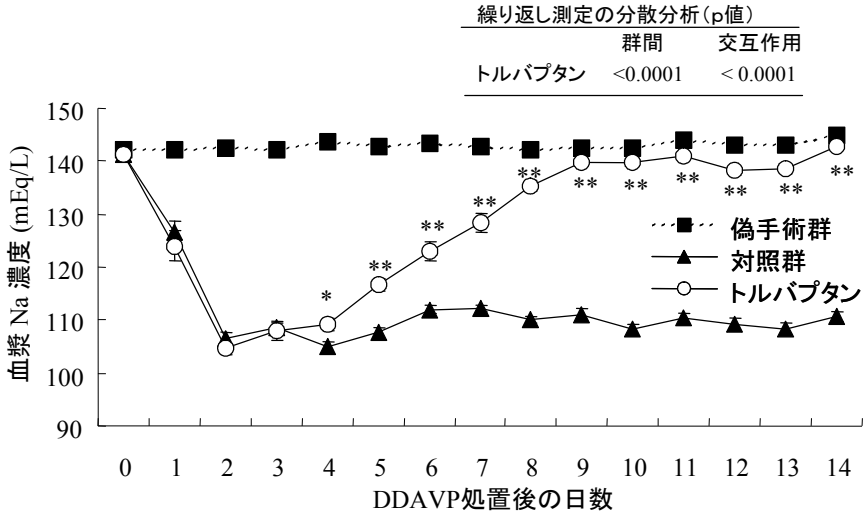


図 2.6.2-2　　安定した低ナトリウム血症モデルラットにおける血漿ナトリウム濃度の推移

トルバプタンは DDAVP 処置 4 日目より 9 日目まで 0.25，0.5，1，2，4 及び 8 mg/kg の用量を漸増的に経口投与，以降は 8 mg/kg の用量を経口投与した。
平均値 ± 標準誤差，n = 7，*p < 0.05，**p < 0.01（対照群との比較）
検定：繰り返し測定に基づく分散分析（全期間）及び t 検定（両側：測定日毎）
＜サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.6.2（図 2.6.2-24）＞

表 2.6.2-2　安定した低ナトリウム血症モデルラットにおけるトルバプタンの血漿パラメータ及び臓器水分含量に対する作用（最終投与翌日）

	正常	低ナトリウム血症	
	偽手術群	対照群	トルバプタン
血漿パラメータ			
浸透圧 (mOsm/kg)	307.1 ± 1.0	241.4 ± 1.7##	304.1 ± 1.3**
Na 濃度 (mEq/L)	144.8 ± 0.4	110.6 ± 0.9##	142.8 ± 0.4**
K 濃度 (mEq/L)	4.32 ± 0.09	3.80 ± 0.10##	4.13 ± 0.08*
Cl 濃度 (mEq/L)	109.4 ± 0.3	76.3 ± 0.9##	109.1 ± 0.6**
ｸﾚｱﾁﾆﾝ濃度 (mg/dL)	0.43 ± 0.02	0.30 ± 0.02##	0.43 ± 0.02**
臓器水分含量			
脳 (%)	78.3 ± 0.1	78.7 ± 0.1##	78.4 ± 0.0**
心臓 (%)	76.7 ± 0.1	77.4 ± 0.1##	76.7 ± 0.1**
腎臓 (%)	75.6 ± 0.2	76.3 ± 0.2#	76.0 ± 0.1

最終投与翌日に剖検を行い，血漿パラメータ及び臓器水分含量を評価した。
平均値 ± 標準誤差，n = 7，#p < 0.05，##p < 0.01（偽手術群との比較），**p < 0.01（対照群との比較）
検定：t 検定（両側）
＜サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.6.2（表 2.6.2-18）＞

(3) 結論

ラットを用いて 2 種類の低ナトリウム血症モデル（急速に進行する低ナトリウム血症モデル及び安定した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検討したところ，いずれのモデルにおいてもトルバプタンにより希釈尿の排泄が認められ，低下した血漿ナトリウム濃度は上昇した。血漿ナトリウム濃度の改善に伴い，急速に進行する低ナトリウム血症モデルでは死亡率が抑制され，安定した低ナトリウム血症モデルでは脳の水分含量の低下（脳浮腫の改善）がみられた。

以上より，トルバプタンは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。

2.6.2.3　副次的薬理試験

該当なし。

2.6.2.4　安全性薬理試験

該当なし。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

2.6.2.6　考察及び結論

本申請にあたり，新たな薬理作用の検討は実施せず，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。

ラットを用いて 2 種類の低ナトリウム血症モデル（急速に進行する低ナトリウム血症モデル及び安定した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検討したところ，トルバプタンはいずれのモデルにおいても血漿ナトリウム濃度を有意に改善し，安定した低ナトリウム血症モデルにおいては脳及び心臓の水分含量を低下（浮腫の改善）させ，急速に進行する低ナトリウム血症モデルでは低ナトリウム血症による死亡率を改善することが示された。

2.6.2.7　図表

本文中に記載した。

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）

2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

2.6.3　薬理試験概要表

本申請に際して新たに実施した試験はないため，該当する資料はない。