# サムタス点滴静注用 8 mg
# サムタス点滴静注用 16 mg

## 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

# 目次

目次 ..... 2
2.6.1 緒言 ..... 3
2.6.1.1 名称及び化学構造式 ..... 3
2.6.1.2 OPC-61815 の薬理作用 ..... 3
2.6.1.3 OPC-61815 の予定する効能・効果及び用法・用量 ..... 3

## 2.6.1　緒言

### 2.6.1.1　名称及び化学構造式

トルバプタンリン酸エステルナトリウム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　（日本名）トルバプタンリン酸エステルナトリウム

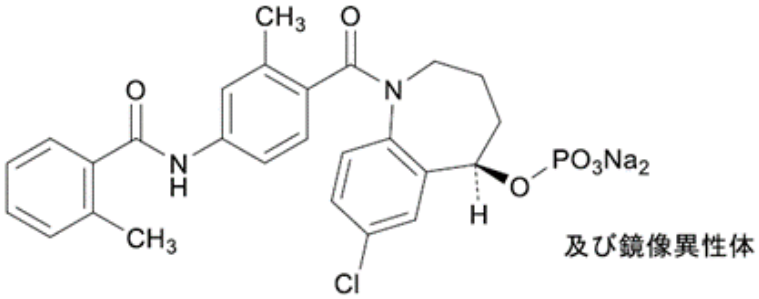
（英名）Tolvaptan Sodium Phosphate

化学名：　Disodium (5*RS*)-7-chloro-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin-5yl phosphate

CAS 登録番号：942619-79-6

コード番号：OPC-61815, OPC-263

構造式：




分子式：$C_{26}H_{24}ClN_2Na_2O_6P$

分子量：572.88

### 2.6.1.2　OPC-61815 の薬理作用

OPC-61815 はバソプレシン $V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンの水溶性を向上したプロドラッグであり，静脈内投与により生体内でトルバプタンを生成してバソプレシン $V_2$ 受容体拮抗作用を示す。OPC-61815 は，その水利尿作用により体内から過剰な水を排泄することで，うっ血性心不全における浮腫を改善する効果が期待される。

### 2.6.1.3　OPC-61815 の予定する効能・効果及び用法・用量

OPC-61815 の予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1　　OPC-61815 の予定する効能・効果及び用法・用量

| | |
|---|---|
| 効能・効果 | 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 |
| 用法・用量 | 通常，成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。 |

# サムタス点滴静注用 8 mg
# サムタス点滴静注用 16 mg

## 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 ..... 6

2.6.2.1 まとめ ..... 6

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験 ..... 6

2.6.2.1.2 副次的薬理試験 ..... 7

2.6.2.1.3 安全性薬理試験 ..... 7

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 8

2.6.2.2 効力を裏付ける試験 ..... 9

2.6.2.2.1 バソプレシン受容体拮抗作用 ..... 9

2.6.2.2.2 覚醒ラット及び覚醒イヌにおける水利尿作用 ..... 10

2.6.2.2.3 浮腫モデルにおける作用 ..... 15

2.6.2.2.4 その他の薬理作用 ..... 18

2.6.2.3 副次的薬理試験 ..... 23

2.6.2.4 安全性薬理試験 ..... 24

2.6.2.4.1 ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響 ..... 24

2.6.2.4.2 覚醒下イヌにおける呼吸及び心血管系に及ぼす影響 ..... 24

2.6.2.4.3 hERG チャネル電流に及ぼす影響 ..... 24

2.6.2.4.4 麻酔下イヌを用いた血圧下降機序検討 ..... 25

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 26

2.6.2.6 考察及び結論 ..... 27

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験の考察及び結論 ..... 27

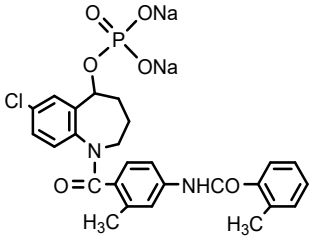
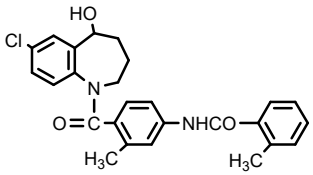
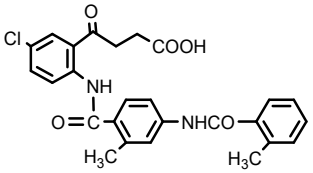
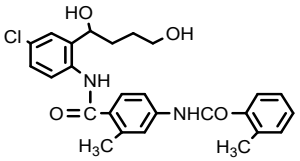
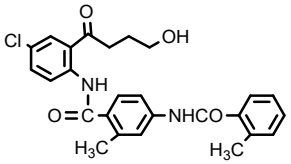
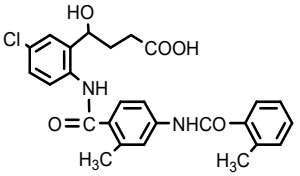
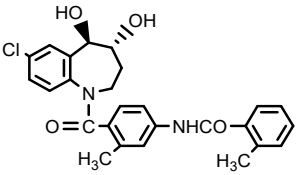
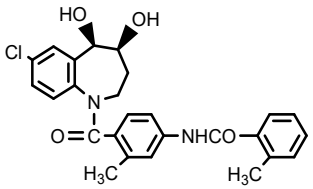
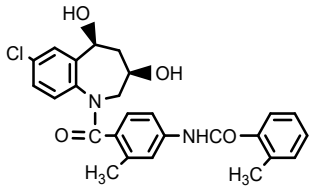
2.6.2.6.2 安全性薬理試験の考察及び結論 ..... 28

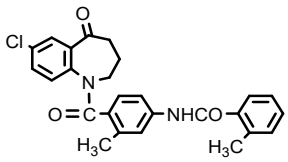
2.6.2.7 図表 ..... 28

2.6.2.8 参考文献 ..... 28

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| $AUC_{\infty}$ | 投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| cAMP | サイクリック AMP |
| CHO | Chinese Hamster Ovary |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| DDAVP | [deamino-$Cys^{1}$, D-$Arg^{8}$]-バソプレシン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| HeLa 細胞 | ヒト子宮頸癌由来の細胞株 |
| hERG | Human Ether-a-go-go Related Gene |
| $IC_{50}$ | 50%阻害濃度 |
| Kd | 解離定数 |
| Ki | 阻害定数 |
| L | リガンド濃度 |
| MRHD | 最大推奨臨床用量 |
| SD ラット | Sprague-Dawley 系ラット |
| TK | トキシコキネティクス |

| 名称（由来） | 構造式 |
|---|---|
| OPC-61815（OPC-263）<br>トルバプタンリン酸エステルナトリウム<br>（JAN）<br>トルバプタン（INN） |  |
| トルバプタン（JAN）<br>OPC-41061<br>活性本体 |  |
| DM-4103<br>開環ケトカルボン酸体<br>（主要代謝物） |  |
| DM-4104<br>開環ジオール体<br>（代謝物） |  |
| DM-4105<br>開環ヒドロキシケトン体<br>（代謝物） |  |
| DM-4107<br>開環ヒドロキシカルボン酸体<br>（主要代謝物） |  |
| DM-4110<br>4,5-トランスジオール体<br>（代謝物） | <br>及び鏡像異性体 |
| DM-4111<br>4,5-シスジオール体<br>（代謝物） | <br>及び鏡像異性体 |
| DM-4119<br>3,5-シスジオール体<br>（代謝物） | <br>及び鏡像異性体 |

| 名称（由来） | 構造式 |
| --- | --- |
| MOP-21826<br>5-ケトン体<br>（代謝物） |  |

## 2.6.2　薬理試験の概要文

### 2.6.2.1　まとめ

トルバプタンリン酸エステルナトリウム（以下，OPC-61815）は，バソプレシン $V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し，水溶性を向上することで静脈内投与可能となったトルバプタンのプロドラッグである。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され，活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。OPC-61815 の薬理作用を，一連の *in vitro* 及び *in vivo* の試験系を用いて検討した。試験系として，効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験を実施した。また，必要に応じてトルバプタンの試験成績も再掲した。

薬理試験における OPC-61815 の静脈内投与時の投与量は，0.1275～255 mg/kg の範囲の用量を用い，トルバプタンとしては 0.1～200 mg/kg の投与量に相当する。また，OPC-61815 は 2 ナトリウム塩であり，OPC-61815（フリー体）は，2 ナトリウムが外れたフリー体であることを示す。

#### 2.6.2.1.1　効力を裏付ける試験

OPC-61815 の効力を裏付ける試験として，バソプレシン受容体拮抗作用，覚醒ラット及び覚醒イヌにおける水利尿作用，浮腫モデルにおける作用及びその他の薬理作用を検討した。

##### 2.6.2.1.1.1　バソプレシン受容体拮抗作用

$^3$H-バソプレシンを標識リガンドとして用いた受容体結合試験を実施し，OPC-61815 と活性本体であるトルバプタンの作用を比較した。トルバプタンはヒト及びラットバソプレシン $V_2$ 受容体に対して親和性を示し，Ki 値はそれぞれ，0.43 ± 0.06 及び 1.33 ± 0.26 nmol/L（平均値 ± 標準誤差：以下同様）であり，種差はみられなかった。一方，OPC-61815 のヒト及びラットバソプレシン $V_2$ 受容体に対する親和性は，それぞれ，6.13 ± 1.34 及び 5.62 ± 1.75 nmol/L であり，トルバプタンの $V_2$ 受容体親和性に対して，約 1/14 及び 1/4 の活性しか示さなかった。

トルバプタンのバソプレシン $V_{1a}$ 受容体に対する親和性は $V_2$ 受容体に対する親和性に比較して低く，ヒトでは約 1/29，ラットでは約 1/259，の親和性であった。OPC-61815 のヒト及びラット $V_{1a}$ 受容体に対する親和性はトルバプタンの $V_2$ 受容体の親和性より低く，それぞれ，$V_2$ 受容体に対する親和性の約 1/126 及び 1/2708 の活性であった。

トルバプタンは，ヒトバソプレシン $V_{1b}$ 受容体に親和性を示さなかった。

OPC-61815 とトルバプタンは $^3$H-バソプレシンの結合を阻害するだけでなく，ヒト $V_2$ 受容体を安定して発現している HeLa 細胞においてバソプレシン（1 nmol/L）による cAMP の産生を阻害した。また，ヒト $V_2$ 受容体を発現させた HeLa 細胞において，OPC-61815 とトルバプタンはそれ自身では cAMP の産生を誘導せず内因性の $V_2$ 受容体アゴニスト作用を有さないことが示された。

##### 2.6.2.1.1.2　覚醒ラット及び覚醒イヌにおける水利尿作用

OPC-61815 の単回静脈内投与により，覚醒ラット及びイヌにおいて用量依存的に尿量を増加させ，尿浸透圧を低下させた。この時，尿中ナトリウム排泄に対する影響は小さく，自由水クリア

ランスが増加したことから，OPC-61815 の利尿作用は，選択的に自由水の排泄を増加させる，水利尿作用であると特徴づけられた。OPC-61815 の水利尿作用は，ラットにおける 7 日間の反復静脈内投与でも維持されており，効果の減弱は起こらないものと考えられた。血漿ホルモンに対しては，イヌにおいてフロセミドでは利尿作用に伴い，血漿レニン活性の上昇がみられた。一方，OPC-61815 では水利尿作用に伴い血中バソプレシン濃度は上昇したものの，レニン・アンギオテンシン系の活性化はみられなかった。

#### 2.6.2.1.1.3　浮腫モデルにおける作用

OPC-61815 の抗浮腫作用については，既存の利尿薬が有効性を示す 2 種類の浮腫モデルを作製して検討した。ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルでは OPC-61815 の単回静脈内投与により，用量依存的な利尿作用が認められ，ヒスタミンによる血管透過性の亢進が用量依存的に抑制された。カラゲニン誘発足浮腫モデルにおいては，OPC-61815 の単回静脈内投与によりカラゲニンによる足浮腫の増大が用量依存的に抑制された。OPC-61815 はこれらの浮腫モデルにおいて，フロセミドと同様に浮腫の改善作用を示した。以上より，OPC-61815 はその水利尿作用により体液過剰状態を是正し，心不全に伴う浮腫を改善するものと考えられた。

#### 2.6.2.1.1.4　その他の薬理作用

$V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンは低ナトリウム血症モデルに有効であることが知られている。そこで，低ナトリウム血症モデルを用いて OPC-61815 の作用を検討した。OPC-61815 の 5 日間漸増静脈内投与により，血漿ナトリウム濃度は有意に改善した。一方，フロセミドの 5 日間反復静脈内投与では，血漿ナトリウム濃度はむしろ低下した。

OPC-61815 とその活性本体であるトルバプタン，さらに主要代謝物（DM-4103 及び DM-4107）の各種受容体とイオンチャネルに対する作用を *in vitro* における受容体結合試験で検討した。その結果，OPC-61815，DM-4103 及び DM-4107 は，10 μmol/L の濃度でいずれの受容体とイオンチャネルに対しても特筆すべき結合親和性を示さなかった。一方，トルバプタンはオキシトシン受容体に親和性（Ki 値：431 ± 63 nmol/L）が認められたが，ヒト $V_2$ 受容体に対する親和性（Ki 値：0.43 ± 0.06 nmol/L）に比較してその作用は弱かった。

OPC-61815 にはトルバプタン以外にも，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において 8 種類の代謝物が確認されている。これら代謝物のヒトバソプレシン受容体に対する作用を検討した。ヒトバソプレシン受容体（$V_2$，$V_{1a}$ 及び $V_{1b}$）に対して，いずれの代謝物も活性本体であるトルバプタンのヒト $V_2$ 受容体親和性（Ki 値：0.43 ± 0.06 nmol/L）より高い受容体親和性は認められなかった。以上の結果から，OPC-61815 投与後の水利尿作用には，トルバプタンの $V_2$ 受容体拮抗作用が，主に寄与しているものと考えられた。

### 2.6.2.1.2　副次的薬理試験

OPC-61815 の副次的薬理試験は実施していない。

### 2.6.2.1.3　安全性薬理試験

OPC-61815 の中枢神経系に及ぼす影響について，ラットに単回静脈内投与して一般症状及び行

動に対する影響を検討した試験では，12.75 mg/kg 以上で尿量の増加が，さらに 255 mg/kg では自発運動，触反応及び身体緊張度の低下，呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められた。呼吸及び心血管系に対する影響について，覚醒下のイヌに単回静脈内投与して検討した試験では，12.75 mg/kg 以上で尿量の増加，血漿中ナトリウム及びクロールの上昇と，血漿中ナトリウム上昇が原因と考えられる T 波振幅の減少が認められた。38.25 mg/kg 以上で心拍数の増加が，127.5 mg/kg で呼吸数の増加，平均血圧の下降及び PR 時間の短縮が認められた。QT 延長リスクを評価した *in vitro* 試験では，hERG チャネル発現細胞において溶解性が確認された最高濃度である 100 μmol/L まで影響を及ぼさなかった。さらに血圧下降に対する機序検討として，関連性が考えられた血漿中ヒスタミンの影響を，麻酔下のイヌに単回静脈内投与して検討した結果，OPC-61815 投与による血圧下降は内因性ヒスタミンレベルの上昇と関連しないと考えられた。

#### 2.6.2.1.4　　薬力学的薬物相互作用試験

OPC-61815 の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 2.6.2.2　効力を裏付ける試験

#### 2.6.2.2.1　バソプレシン受容体拮抗作用

**目的**：OPC-61815 及び活性本体であるトルバプタンのバソプレシン受容体サブタイプに対する親和性を，ヒト及びラット由来の受容体を用いて比較した。また，$V_2$ 受容体の細胞内情報伝達物質である cAMP の産生量を指標に，OPC-61815 とトルバプタンのヒト $V_2$ 受容体拮抗作用についても検討した。

##### 2.6.2.2.1.1　バソプレシン受容体に対する結合親和性

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020855，020853，020854，023715，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-01，02，03，04）

**方法**：ヒト $V_2$，$V_{1a}$ 及び $V_{1b}$ 受容体を安定発現している HeLa 細胞を用いて，$^3$H-バソプレシンを標識リガンドとして受容体結合試験を行った。ラット $V_2$ 及び $V_{1a}$ 受容体については，腎臓及び肝臓からそれぞれ細胞膜標本を調製し同様に受容体結合試験を行った。各被験物質の阻害曲線から $IC_{50}$ 値を算出し，Ki 値は，$Ki = IC_{50} / (1 + L / Kd)$ より算出した。

**成績**：表 2.6.2-1 にヒト及びラットバソプレシン受容体に対する OPC-61815 とトルバプタンの結合親和性を示した。

OPC-61815 は $^3$H-バソプレシンのヒト $V_2$ 受容体への結合を阻害し，Ki 値は 6.13 ± 1.34 nmol/L であった。トルバプタンの Ki 値は 0.43 ± 0.06 nmol/L であり，OPC-61815 のヒト $V_2$ 受容体に対する親和性は，トルバプタンに比して低く約 1/14 であった。また，OPC-61815 は，$^3$H-バソプレシンのヒト $V_{1a}$ 受容体への結合を阻害し，Ki 値は 54.2 ± 16.8 nmol/L であった。トルバプタンの Ki 値は 12.3 ± 0.8 nmol/L であり，OPC-61815 のヒト $V_{1a}$ 受容体親和性は，トルバプタンのヒト $V_{1a}$ 受容体親和性の約 1/4，ヒト $V_2$ 受容体に対する親和性の約 1/126 であった。一方，ヒト $V_{1b}$ 受容体に対して，OPC-61815 とトルバプタンは親和性を示さなかった。

OPC-61815 は，$^3$H-バソプレシンのラット $V_2$ 受容体への結合を阻害し，Ki 値は 5.62 ± 1.75 nmol/L であった。トルバプタンの Ki 値は 1.33 ± 0.26 nmol/L であり，OPC-61815 のラット $V_2$ 受容体親和性はトルバプタンに比して低く，約 1/4 であった。一方，ラット $V_{1a}$ 受容体に対する親和性は $V_2$ 受容体に比較していずれも低く，OPC-61815 とトルバプタンの Ki 値はそれぞれ，3601 ± 385 nmol/L 及び 345 ± 54 nmol/L であった。

表 2.6.2-1　　ヒト及びラットバソプレシン受容体に対する OPC-61815 とトルバプタンの結合親和性

| | 阻害定数 (Ki： nmol/L) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ヒト受容体 | | | ラット受容体 | |
| | $V_2$ 受容体 | $V_{1a}$ 受容体 | $V_{1b}$ 受容体 | $V_2$ 受容体 | $V_{1a}$ 受容体 |
| OPC-61815 | 6.13 ± 1.34 (n = 4) | 54.2 ± 16.8 (n = 4) | ND (n = 3) | 5.62 ± 1.75 (n = 4) | 3601 ± 385 (n = 4) |
| トルバプタン | 0.43 ± 0.06 (n = 5) | 12.3 ± 0.8 (n = 6) | ND (n = 4) | 1.33 ± 0.26 (n = 4) | 345 ± 54 (n = 4) |
| バソプレシン | 2.42 ± 0.86 (n = 4) | 1.21 ± 0.39 (n = 4) | 0.73 ± 0.20 (n = 3) | 1.30 ± 0.35 (n = 4) | 1.78 ± 0.46 (n = 4) |

平均値 ± 標準誤差，括弧内に例数を示した。ND：試験最高濃度（10 又は 100 μmol/L）でも 50%以上の阻害が認められず $IC_{50}$ 値が求められなかったため，Ki は算出できなかった。

＜資料番号 4.2.1.1-01，02，03，04 及び既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-01，02，03，04 より作成＞

#### 2.6.2.2.1.2　cAMP 産生に対する作用

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 021882，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-02）

**方法**：ヒト $V_2$ 受容体を安定して発現している HeLa 細胞を用いて，バソプレシン（1 nmol/L）により産生される cAMP 量を指標に，OPC-61815 及びトルバプタンの $V_2$ 受容体拮抗作用を検討した。また，OPC-61815 とトルバプタンの内因性 $V_2$ 受容体アゴニスト作用の有無を評価するため，OPC-61815 及びトルバプタンによる cAMP 産生作用の有無を検討した。

**成績**：OPC-61815 は 1 μmol/L の濃度で，バソプレシン（1 nmol/L）による cAMP 産生をほぼ完全に抑制し，ヒト $V_2$ 受容体拮抗作用を示した。OPC-61815 に比べて約 14 倍高い $V_2$ 受容体親和性を示すトルバプタンは，濃度依存的にバソプレシンによる cAMP 産生を抑制し，$IC_{50}$ 値は 8.0 ± 2.7 nmol/L であった。一方，OPC-61815 とトルバプタンは，いずれもそれ自身では 1 μmol/L の濃度で cAMP 産生を増加させず，$V_2$ 受容体アゴニスト作用はみられなかった。

**結論**：$V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンのリン酸エステル体である OPC-61815 は，ヒト $V_2$ 受容体に対する拮抗作用を示したが，その作用はトルバプタンの約 1/14 の結合親和性であり，生体においてはトルバプタンが主に水利尿作用に寄与していると考えられた。

### 2.6.2.2.2　覚醒ラット及び覚醒イヌにおける水利尿作用

**目的**：$V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンのプロドラッグである OPC-61815 を静脈内投与した時の水利尿作用を覚醒ラット及び覚醒イヌを用いて検討した。

#### 2.6.2.2.2.1　覚醒ラットにおける単回静脈内投与

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020784）

**方法**：覚醒雄性 SD ラットに OPC-61815 を単回静脈内投与（0.1275～12.75 mg/kg）し，投与後

8 時間までの尿量，尿浸透圧及び尿中電解質排泄量を評価した。

**成績**：OPC-61815 の単回静脈内投与によって用量依存的に投与後 2 時間尿量は増加し，尿浸透圧は低下した（図 2.6.2-1）。最高用量群（12.75 mg/kg）における投与後 2 時間の尿量は 17.6 ± 1.0 mL（対照群尿量：1.4 ± 0.2 mL）まで増加し，尿浸透圧は 174.6 ± 9.4 mOsm/kg（対照群尿浸透圧：766.8 ± 93.7 mOsm/kg）まで低下した。3.825 mg/kg 以上の用量では尿浸透圧は血漿浸透圧（約 300 mOsm/kg）よりも低下しており，自由水クリアランスが正になっていることが示唆された。OPC-61815 の投与によって 0.3825～3.825 mg/kg の用量では投与後 2 時間まで，最高用量群（12.75 mg/kg）では投与後 4 時間まで尿量の増加がみられた（図 2.6.2-2）。また，尿中電解質排泄量は用量依存的に増加した。

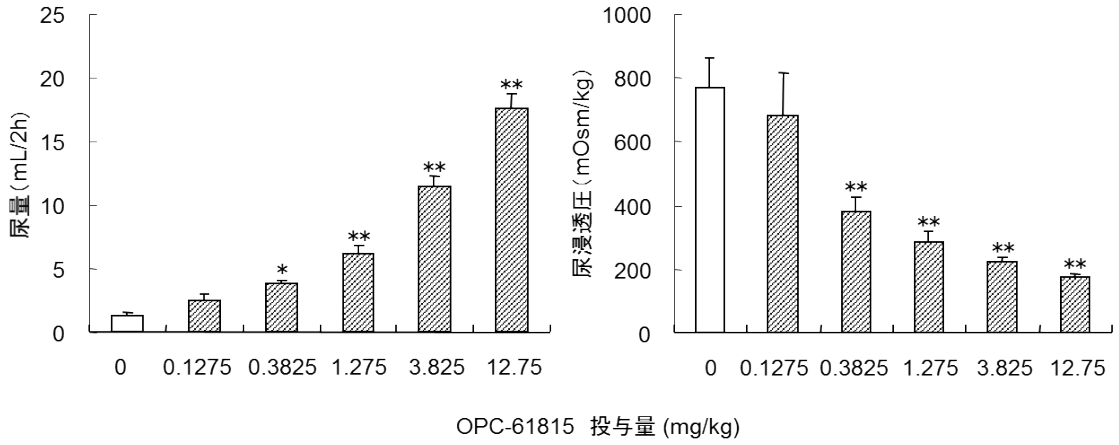



**図 2.6.2-1　　覚醒雄ラットにおける OPC-61815 単回静脈内投与 2 時間後の尿量及び尿浸透圧に対する作用による水利尿作用**

平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p < 0.01（対照群（0）との比較）
検定：Dunnett 検定（両側）
＜資料番号 4.2.1.1-06：図 4-1 より作成＞

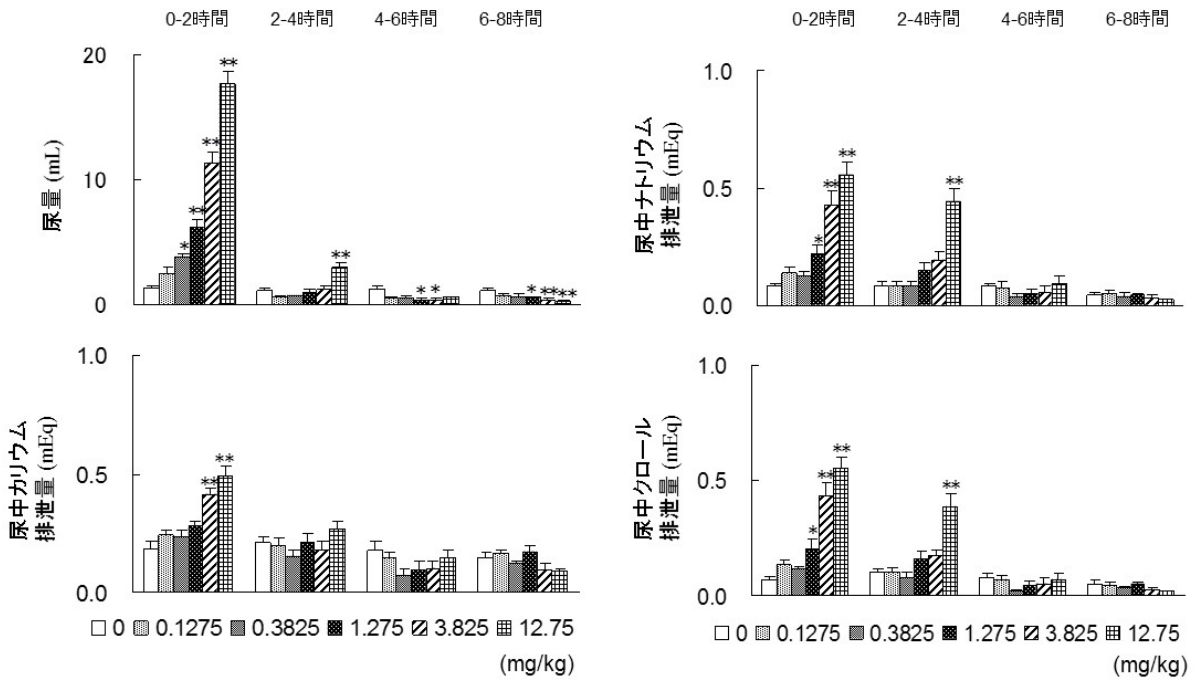



**図 2.6.2-2　　覚醒雄ラットにおける OPC-61815 単回静脈内投与後 2 時間毎の区間尿量及び尿中電解質排泄量**

平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p <0 .01（対照群（0）との比較）
検定：Dunnett 検定（両側）
＜資料番号 4.2.1.1-06：図 4-1 及び図 4-4 より作成＞

### 2.6.2.2.2.2　覚醒イヌにおける単回静脈内投与

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020801）

**方法**：覚醒雄性ビーグル犬に OPC-61815（0.1275～3.825 mg/kg）及びフロセミド（1 mg/kg）を単回静脈内投与し，投与後 3 時間の尿パラメータ（尿量，尿浸透圧，自由水クリアランス及び電解質排泄量），血漿パラメータ（電解質濃度及び浸透圧）及び血漿ホルモン濃度に対する作用を評価した。

**成績**：OPC-61815 の静脈内投与により用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下がみられ，自由水クリアランスも用量依存的に増加し正の値を示した。フロセミドの投与によっても尿量の増加と尿浸透圧の低下がみられたが，自由水クリアランスは負の値のまま変化しなかった。また OPC-61815 の投与により尿中電解質排泄量が増加したが用量依存性はなく，その程度はフロセミドによる増加より少なかった（図 2.6.2-3）。

血漿パラメータに対しては，OPC-61815 では血漿ナトリウム濃度が上昇し，血漿浸透圧は上昇したが，フロセミドでは血漿浸透圧に変化はなく，血漿カリウムはむしろ低下した。血漿ホルモンに対して，OPC-61815 では，血漿浸透圧の上昇を反映して血漿中のバソプレシン濃度の上昇がみられたが，血漿レニン活性の上昇はみられなかった。一方，フロセミドでは，投与後に血漿レニン活性の上昇がみられた（表 2.6.2-2）。

以上の結果から，OPC-61815 は自由水クリアランスの上昇をともなった用量依存的な水利尿作用を示し，フロセミド投与にみられるレニン・アンギオテンシン系の活性化は OPC-61815 では

みられなかった。

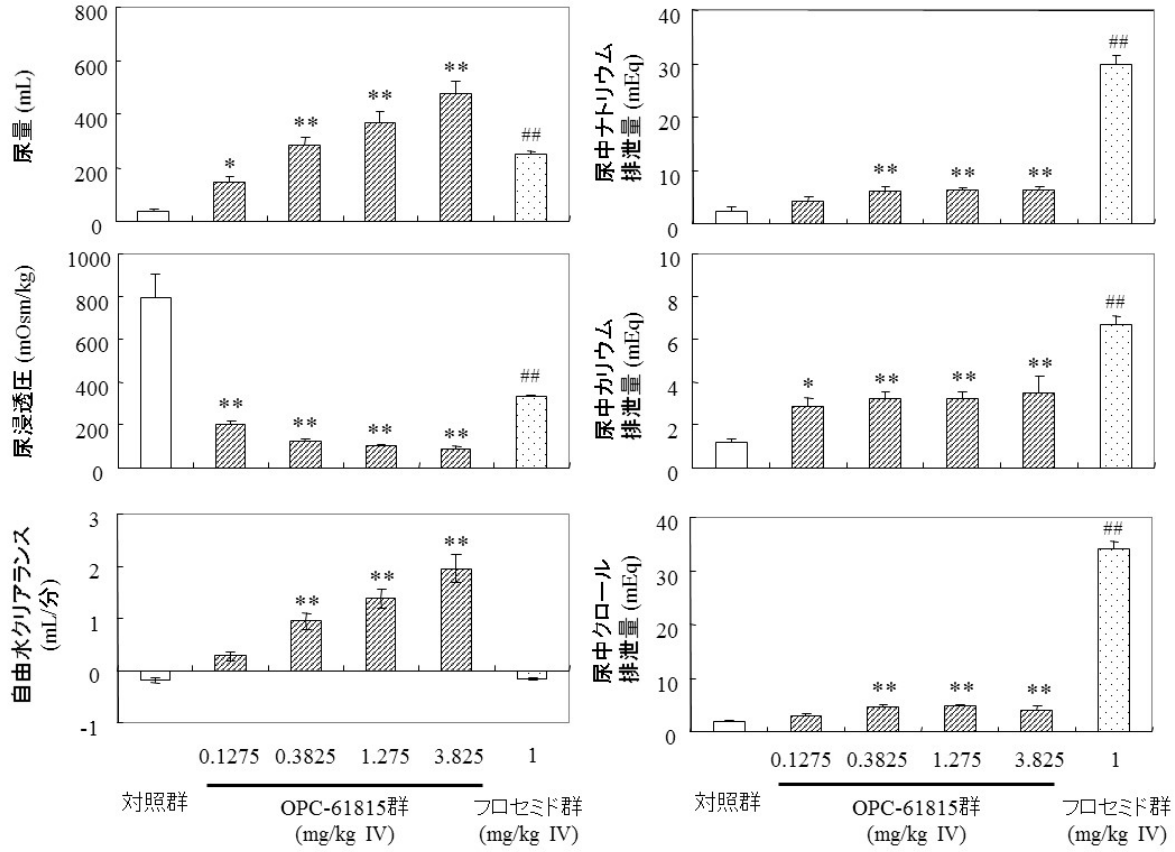



図 2.6.2-3　　覚醒雄犬における OPC-61815 又はフロセミド単回静脈内投与による利尿作用，自由水クリアランス及び尿中電解質排泄量に対する作用（投与後 3 時間での評価）

平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p < 0.01（対照群との比較），##：p < 0.01（対照群との比較）
検定：乱塊法モデルを用いた分散分析後，対照群に対して OPC-61815 は Dunnett 検定（両側）を，フロセミドは t-検定（両側）を行った。
＜資料番号 4.2.1.1-07：図 8-1，図 8-2 及び図 8-4 より作成＞

表 2.6.2-2　　覚醒雄犬における OPC-61815 又はフロセミド単回静脈内投与による血漿電解質，血漿バソプレシン濃度及び血漿レニン活性に対する作用（投与後 3 時間の投与前値から変化量）

| | 用量 (mg/kg) | 血漿 ナトリウム (ΔmEq/L) | 血漿 カリウム (ΔmEq/L) | 血漿浸透圧 (ΔmOsm/kg) | 血漿バソプレシン濃度 (Δpg/mL) | 血漿レニン活性 (Δng/mL/h) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対照群 | 0 | -0.2 ± 0.4 | 0.17 ± 0.04 | 2 ± 1 | 0.10 ± 0.11 | -0.84 ± 0.35 |
| OPC-61815 | 0.1275 | 1.8 ± 0.9 | 0.12 ± 0.07 | 4 ± 1 | 1.91 ± 0.36 | -0.84 ± 0.22 |
| | 0.3825 | 3.1 ± 0.5* | 0.12 ± 0.05 | 7 ± 1* | 3.58 ± 0.76 | -0.96 ± 0.56 |
| | 1.275 | 3.1 ± 0.8* | 0.17 ± 0.06 | 7 ± 1* | 5.04 ± 1.41* | -1.06 ± 0.59 |
| | 3.825 | 2.7 ± 1.0* | 0.18 ± 0.07 | 8 ± 2** | 7.31 ± 2.34** | -1.30 ± 0.42 |
| フロセミド | 1 | 0.3 ± 0.6 | -0.02 ± 0.03## | 1 ± 1 | 0.37 ± 0.18 | 1.11 ± 0.18## |

平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p < 0.01（対照群との比較），##：p < 0.01（対照群との比較）
検定：対照群に対して OPC-61815 群は Dunnett 検定（両側）を，フロセミド群は対応のない t-検定（両側）を行った。
＜資料番号 4.2.1.1-07：図 8-6 及び図 8-8 より作成＞

### 2.6.2.2.2.3　覚醒ラットにおける反復静脈内投与

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020785）

**方法**：覚醒雄性 SD ラットに OPC-61815（1.275 及び 12.75 mg/kg）を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し，投与後 2 時間及び 24 時間の尿量及び尿浸透圧に対する作用を評価した。

**成績**：OPC-61815 の反復静脈内投与により，投与後 2 時間及び 24 時間累積尿量は用量依存的に増加し，投与後 2 時間及び 24 時間の尿浸透圧は用量依存的に低下した。これらの作用は，いずれの用量でも投与期間（7 日間）を通して一定の作用で持続した（図 2.6.2-4）。また，尿中電解質排泄量（ナトリウム，カリウム及びクロール）に対しては，2 時間尿では増加したが，24 時間尿では尿中電解質時排泄の増加はみられなかった。

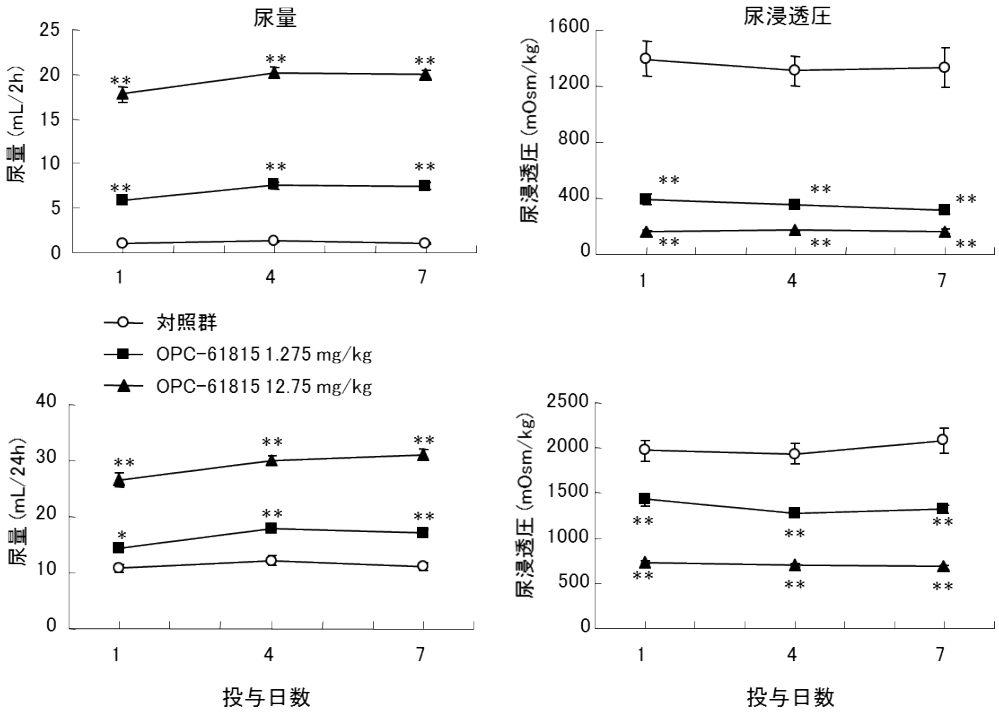



**図 2.6.2-4　　覚醒雄ラットにおける OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与による投与後 2 時間（上段）及び 24 時間（下段）の尿量及び尿浸透圧の推移**

平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p < 0.01（対照群との比較）
検定：繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析し，群間又は交互作用に差がみられたため，測定日毎に対照群に対して Dunnett 検定（両側）を行った。
＜資料番号 4.2.1.1-08：図 4-3 及び図 4-4 より作成＞

**結論**：OPC-61815 をラット及びイヌに単回静脈内投与すると用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下が認められた。この作用は，尿浸透圧の低下とともに自由水クリアランスの用量依存的な正の値への上昇を伴っていたことから，トルバプタンと同様の水利尿作用と特徴づけられた。OPC-61815 の水利尿作用は，7 日間の反復静脈内投与においても減弱せず維持された。

### 2.6.2.2.3　浮腫モデルにおける作用

**目的**：OPC-61815 の抗浮腫効果を 2 種の末梢浮腫モデル（ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル及びカラゲニン誘発足浮腫モデル）を用いて検討した。

#### 2.6.2.2.3.1　ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020737）

**方法**：ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルを用いて OPC-61815（0.3825，1.275 及び 3.825 mg/kg）及びフロセミド（3 mg/kg）を単回静脈内投与し，末梢における抗浮腫効果をヒスタミン投与部位への色素漏出面積を指標として検討した。OPC-61815 及びフロセミド投与 2 時間後に 1%エバンスブルー溶液 0.5 mL を静脈内投与し，直ちにヒスタミン（10 μg）を背部皮膚内投与した。ヒスタミン投与 1 時間後にヒスタミン投与部位における色素漏出面積を測定した。尿パラメ

ータ（尿量，尿浸透圧及び尿中ナトリウム排泄量）及び血清パラメータ（血清ナトリウム濃度及び血清浸透圧）は，被験物質投与 3 時間後に評価した。

**結果**：ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルラットに，ヒスタミン投与 2 時間前に OPC-61815 を単回静脈内前投与すると，用量依存的に尿量は増加し，尿浸透圧は低下した。OPC-61815 の投与により，ヒスタミン投与部位への色素の漏出は用量依存的に減少した。また，フロセミド 3 mg/kg の単回静脈内投与によっても，OPC-61815 の 1.275 mg/kg 投与と同程度の尿量の増加及び色素漏出面積の抑制がみられた。しかし，利尿様式の違いにより，フロセミドの単回静脈内投与による尿浸透圧は OPC-61815 ほど低下せず，尿中ナトリウム排泄量は OPC-61815 に比べて著しい増加を示した（図 2.6.2-5）。また，OPC-61815 では，その水利尿作用により血清浸透圧及び血清ナトリウム濃度の有意な上昇がみられたが，フロセミドでは有意な変化はみられなかった（表 2.6.2-3）。

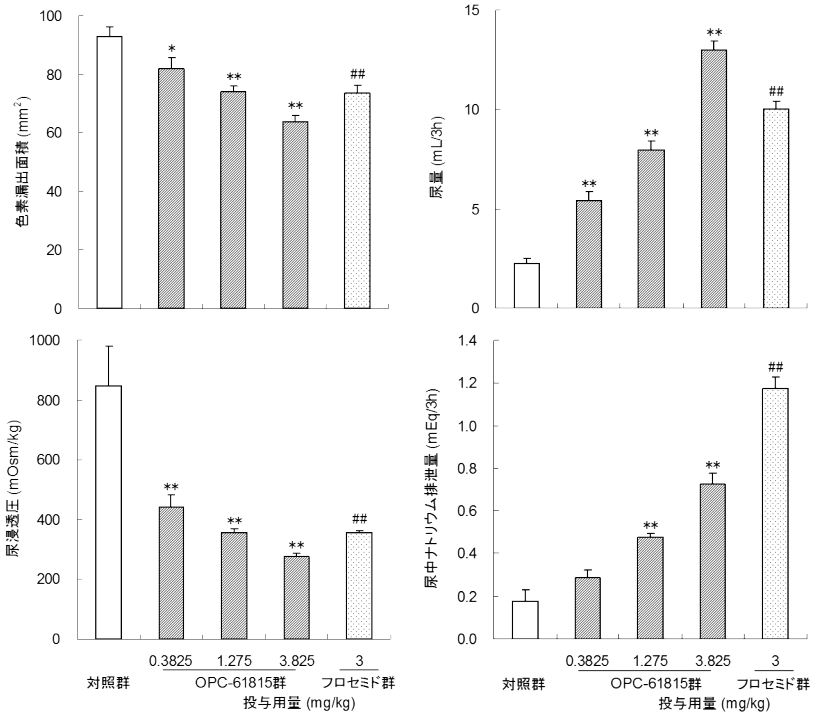



**図 2.6.2-5　ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおける OPC-61815 又はフロセミド単回静脈内投与後（3 時間）の色素漏出面積と尿パラメータに対する作用**

被験物質投与後は絶食・絶水下で試験を行った。
平均値 ± 標準誤差，n = 8，*：p < 0.05，**：p < 0.01（対照群との比較），##：p < 0.01（対照群との比較）
検定：対照群に対して OPC-61815 は Dunnett 検定（両側）を，フロセミドは対応のない t-検定（両側）行った。
＜資料番号 4.2.1.1-09：図 7-1 及び図 7-2 より作成＞

表 2.6.2-3　　ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおける OPC-61815 又はフロセミド単回静脈内投与後（3 時間）の血清パラメータに対する作用

| | 用量<br>（mg/kg） | 血清ナトリウム濃度<br>（mEq/L） | 血清浸透圧<br>（mOsm/kg） |
|---|---|---|---|
| 対照群 | — | 144.3 ± 0.4 | 309.9 ± 0.7 |
| OPC-61815 群 | 0.3825 | 146.6 ± 0.3 ** | 314.5 ± 1.1 * |
| | 1.275 | 147.6 ± 0.6 ** | 315.1 ± 1.3 ** |
| | 3.825 | 148.3 ± 0.5 ** | 316.1 ± 0.9 ** |
| フロセミド群 | 3 | 145.6 ± 0.4 | 311.5 ± 1.5 |

平均値 ± 標準誤差，n = 8，* : p < 0.05，** : p < 0.01（対照群との比較）

検定：対照群に対して OPC-61815 群は Dunnett 検定（両側）を，フロセミド群は対応のない t-検定（両側）を行った。

＜資料番号 4.2.1.1-09：表 7-1 より作成＞

### 2.6.2.2.3.2　カラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020729）

**方法**：カラゲニン誘発足浮腫モデルを用いて，OPC-61815（1.275，3.825 及び 12.75 mg/kg）及びフロセミド（10 mg/kg）の単回静脈内投与による足容積を指標にした末梢における抗浮腫効果を検討した。OPC-61815 又はフロセミドを雄性 SD ラットに単回静脈内投与し，投与 1 時間後に 1%カラゲニン（100 μL）をラット足蹠皮下に注入した。足容積の測定は，被験物質投与前（投与前値）とカラゲニン投与 5 時間後まで 1 時間毎に実施した。

**結果**：OPC-61815 の単回静脈内投与（カラゲニン投与 1 時間前）により，カラゲニン接種による足容積の増大は用量依存的に抑制された。フロセミドの単回静脈内投与によっても足容積の増大は有意に抑制され，フロセミド 10 mg/kg と OPC-61815 3.825 mg/kg は同程度の足浮腫抑制作用を示した（図 2.6.2-6）。また，OPC-61815 では用量依存的な血漿ナトリウム濃度の上昇がみられたが，フロセミドではみられなかった（表 2.6.2-4）。

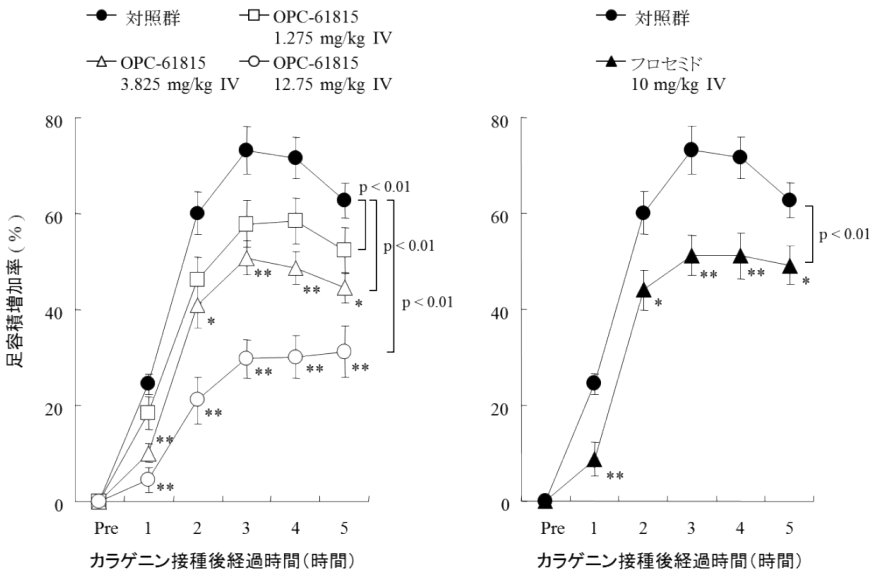



**図 2.6.2-6　　カラゲニン誘発足浮腫モデルにおける足容積の増加に対する OPC-61815 及びフロセミド単回静脈内投与の作用**

被験物質投与後は絶食・絶水下で試験を行った。
平均値± 標準誤差，n = 8，* : p < 0.05，** : p < 0.01（対照群との比較）
検定：OPC-61815 は対照群に対して二元配置分散分析後 Dunnett 検定（両側）を行い，時点ごとに Dunnett 検定（両側）を行った。フロセミドは対照群に対して二元配置分散分析を行い，時点ごとに対応のない t-検定（両側）を行った。
＜資料番号 4.2.1.1-10：図 4-1 より作成＞

**表 2.6.2-4　　カラゲニン誘発足浮腫モデルにおける OPC 61815 又はフロセミド単回静脈内投与後（6 時間）の血漿ナトリウム濃度に対する作用**

| | 用量（mg/kg） | 血漿ナトリウム濃度（mEq/L） |
|---|---|---|
| 対照群 | — | 139.0 ± 0.5 |
| OPC-61815 | 1.275 | 142.1 ± 0.2 ** |
| | 3.825 | 143.4 ± 0.6 ** |
| | 12.75 | 147.7 ± 0.4 ** |
| フロセミド | 10 | 139.6 ± 0.3 |

平均値± 標準誤差，n = 8，* : p < 0.05，** : p < 0.01（対照群との比較）
検定：対照群に対して OPC-61815 群は Dunnett 検定（両側）を，フロセミド群は対応のない t-検定（両側）を行った。
＜資料番号 4.2.1.1-10：図 4-2 より作成＞

**結論**：OPC-61815 の抗浮腫効果を 2 種の末消浮腫モデル（ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル及びカラゲニン誘発足浮腫モデル）を用いて評価した。OPC-61815 はいずれのモデルにおいてもフロセミドと同様に，利尿作用に伴った抗浮腫作用を示した。

### 2.6.2.2.4　　その他の薬理作用

**目的**：OPC-61815 の心性浮腫以外に関連する薬理作用として，低ナトリウム血症モデルに対す

る作用，各種受容体及びイオンチャネルに対する作用及びトルバプタンを除く代謝物のバソプレシン受容体に対する結合親和性を検討した。

### 2.6.2.2.4.1　低ナトリウム血症モデルに対する作用

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 020718）

**方法**：低ナトリウム血症モデルラットを用いて OPC-61815 を静脈内漸増投与して，低ナトリウム血症に対する作用を検討した。低ナトリウム血症モデルは，覚醒雄性 SD ラットに浸透圧ミニポンプを用いてペプチド性 $V_2$ アゴニストである DDAVP を皮下持続投与（1 ng/h）し，併せて液体飼料の給餌により水負荷することで作製した。OPC-61815 は DDAVP 投与開始 4 日後から 8 日後まで 0.255～5.1 mg/kg の用量を漸増的に 1 日 1 回静脈内投与し，フロセミドは 30 mg/kg を 1 日 1 回反復静脈内投与した。血漿ナトリウム濃度は被験物質投与前に測定し，尿量及び尿浸透圧は投与後 4 時間尿を用いて評価した。

**結果**：OPC-61815 の漸増投与により，投与後 4 時間尿量は増加し，尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下に低下した。低下した血漿ナトリウム濃度は OPC-61815 の投与量の増加とともに上昇し，最終投与翌日の血漿ナトリウム濃度は 132.8 ± 1.7 mEq/L まで回復した。一方，フロセミドの 5 日間反復静脈内投与では血漿ナトリウム濃度は回復せず，むしろ低下した（図 2.6.2-7）。

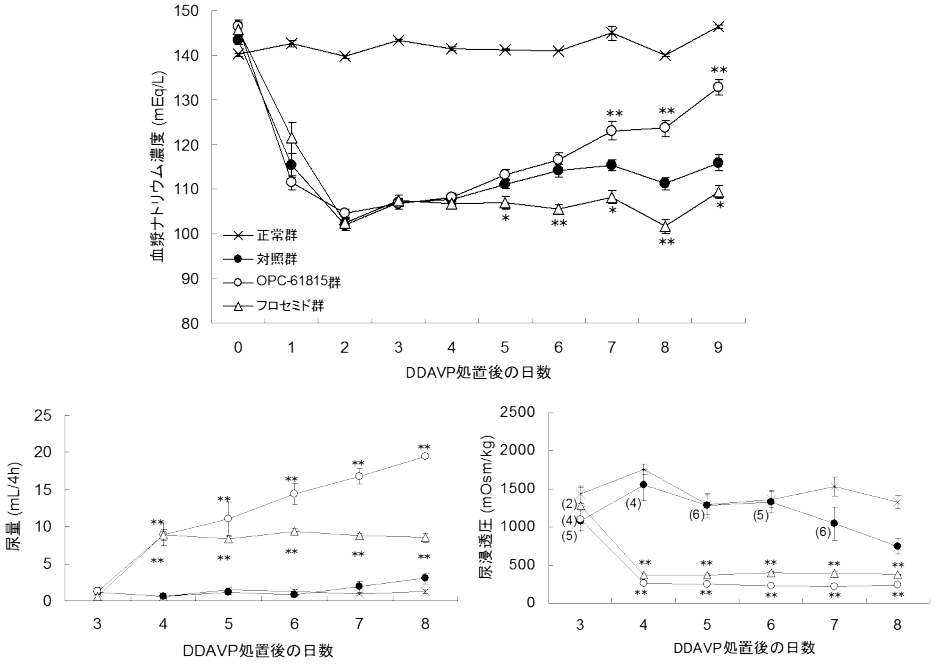



**図 2.6.2-7　低ナトリウム血症モデルラットにおける OPC-61815 の血漿ナトリウム濃度，尿量及び尿浸透圧に対する作用**

平均値 ± 標準誤差，n = 7，括弧内には欠損データのある群の例数を示した。*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$（対照群との比較）

検定：対照群，OPC-61815 及びフロセミドの間で繰り返し測定データに対する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析し，群間又は交互作用に差がみられたため，各時点において対照群に対して Dunnett 検定（両側）を行った。

＜資料番号 4.2.1.1-11：図 8-1 及び図 8-2 より作成＞

### 2.6.2.2.4.2　各種受容体及びイオンチャネルに対する作用

（概要表 2.6.3.2 報告書番号 035011，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-24，25，26）

**方法**：OPC-61815 とその活性本体であるトルバプタン，さらに主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の各種受容体とイオンチャネルに対する作用を *in vitro* における受容体結合試験で評価した。表 2.6.2-5 に示す各種受容体又はイオンチャネルとその特異的リガンドを用いて，被験物質と各種受容体及びチャネルの結合親和性を検討した。オキシトシン受容体については高濃度のトルバプタンで結合親和性がみられたため，阻害曲線から $IC_{50}$ 値及び Ki 値を算出した。その他の受容体については被験物質 10 μmol/L 存在下の受容体と特異的リガンドの結合阻害率を算出した。

**結果**：OPC-61815，DM-4103 及び DM-4107 は 10 μmol/L の濃度で，アデノシン，アドレナリン，アンジオテンシン II，ブラジキニン，カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP），ドパミン，上皮成長因子（EGF），エンドセリン，ヒスタミン，アセチルコリン，オピオイド，セロトニン，ソマトスタチン，血管作動性腸管ペプチド（VIP），オキシトシンの各受容体や，カルシウム，カリウム，ナトリウムチャネルなどのイオンチャネルに対して親和性を示さなかった。トルバプタンはオキシトシン受容体に対しては，親和性を示したが，Ki 値は 431 ± 63 nmol/L であり，$V_2$ 受容体に対する Ki 値 0.43 ± 0.06 nmol/L の約 1/1000 であり，その他の受容体やイオンチャネルに対しては，親和性を示さなかった。

以上の結果から，OPC-61815，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 はバソプレシン以外の受容体やイオンチャネルに対して，特筆すべき作用は認められなかった。

**表 2.6.2-5　　各種受容体及びイオンチャネルに対する OPC-61815，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の結合阻害活性**

| 対象 | 受容体サブタイプ | 細胞膜標本の起源 | OPC-61815 阻害率（%） | トルバプタン阻害率（%） | DM-4103 阻害率（%） | DM-4107 阻害率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| アデノシン | $A_1$ | ヒト組換え体 | 0.39 | 9.88 | 0.00 | 2.54 |
| | $A_{2a}$ | ヒト組換え体 | 0.38 | 9.30 | 0.00 | 3.66 |
| アドレナリン | $\alpha_1$ (Non-selective) | ラット脳 | 3.45 | 1.17 | 0.00 | 0.39 |
| | $\alpha 2_A$ | ヒト組換え体 | 0.00 | 14.26 | 0.00 | 0.00 |
| | $\beta_1$ | ヒト組換え体 | 0.93 | 1.85 | 2.74 | 0.00 |
| | $\beta_2$ | ヒト組換え体 | 0.32 | 0.61 | 0.39 | 0.53 |
| | $\beta_3$ | ヒト組み換え体又はヒト受容体 | 1.35 | 1.63 | 14.68 | 3.58 |
| アンジオテンシン II | $AT_1$ | ヒト組換え体 | 0.00 | 6.19 | 2.80 | 0.39 |
| | $AT_2$ | ヒト組換え体 | 49.42 | 0.00 | 18.71 | 0.00 |
| ブラジキニン | $B_1$ | ヒト組換え体 | 0.00 | 11.00 | 14.21 | 5.83 |
| | $B_2$ | ヒト組換え体 | 0.02 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| カルシウムチャネル | Type L (Dihydropyri | ラット脳 | 11.13 | 10.60 | 1.72 | 3.86 |

| 対象 | 受容体<br>サブタイプ | 細胞膜標本の起源 | OPC-61815 阻害率（%） | トルバプタン阻害率（%） | DM-4103 阻害率（%） | DM-4107 阻害率（%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | dine)<br>Type N | ラット脳 | 0.00 | 7.94 | 8.29 | 10.02 |
| カルシトニン遺伝子関連ペプチド | | ヒト組換え体又はヒト受容体 | 0.00 | 5.50 | 0.00 | 0.64 |
| ドパミン | $D_1$<br>$D_2$ short<br>$D_2$ long | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 0.00<br>0.00<br>0.86 | 22.43<br>3.63<br>6.24 | 34.71<br>1.58<br>5.33 | 23.33<br>5.58<br>4.05 |
| 上皮成長因子 | | ヒト受容体 | 3.02 | 16.17 | 11.64 | 7.97 |
| エンドセリン | $ET_A$<br>$ET_B$ | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 2.23<br>0.00 | 0.00<br>3.27 | 0.00<br>5.61 | 0.00<br>18.56 |
| ヒスタミン | $H_1$<br>$H_2$ | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 0.00<br>0.07 | 4.54<br>0.00 | 9.09<br>0.00 | 14.48<br>9.57 |
| カリウムチャネル | $K_{ATP}$ ATP Sensitive | ラット脳 | 3.97 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| アセチルコリン | ムスカリン $M_1$<br>ムスカリン $M_2$<br>ムスカリン $M_3$ | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 0.00<br>0.00<br>0.00 | 4.84<br>0.00<br>0.00 | 1.84<br>0.00<br>0.00 | 8.47<br>1.74<br>0.44 |
| ナトリウムチャネル | Site 2 | ラット脳 | 10.82 | 31.56 | 0.31 | 0.00 |
| オピオイド | Delta (δ)<br>Kappa (κ)<br>Mu (μ) | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 0.00<br>2.85<br>0.00 | 2.68<br>17.51<br>35.45 | 4.12<br>0.00<br>5.71 | 0.00<br>0.00<br>0.00 |
| セロトニン | $5HT_{1A}$<br>$5HT_{2A}$ | ヒト組換え体<br>ヒト組換え体 | 1.41<br>0.00 | 19.06<br>3.00 | 9.13<br>0.69 | 5.72<br>0.40 |
| ソマトスタチン | SST2 | ヒト組換え体 | 1.03 | 36.87 | 23.02 | 12.20 |
| 血管作用性小腸ペプチド | | ヒト受容体又はヒト組換え体 | 0.62 | 8.51 | 3.54 | 8.22 |
| オキシトシン | | ヒト組換え体 | 4.37 | （431 ± 63 nmol/L）[a] | 2.4 | -0.4 |

データは被験薬 10 μmol/L で行った 2 例の阻害率の平均値で示した（DM-4103 及び DM-4107 のオキシトシン受容体阻害率は 4 例の平均値）。

阻害率：各受容体と特異的リガンドの結合阻害率

a：トルバプタンのオキシトシン受容体に対する作用は Ki 値（4 例の平均値 ± 標準誤差）で示した。

＜資料番号 4.2.1.1-12 及び既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-24，25，26 より作成＞

### 2.6.2.2.4.3　代謝物のヒトバソプレシン受容体親和性

（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.1-02，29，30，31）

**方法**：OPC-61815 の代謝物として，活性本体であるトルバプタンの他に DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び MOP-21826 が存在する（図 2.7.2.2-1）。ヒト $V_2$，$V_{1a}$ 及び $V_{1b}$ 受容体を安定的に発現させた HeLa 細胞を用いて OPC-61815 のトルバプタンを除く代謝物のヒトバソプレシン受容体への結合親和性を検討した。

**結果**：ヒト $V_2$ 受容体に対して，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び MOP-21826 は，それぞれ Ki 平均値が 0.98，1.66，1.78 及び 1.46 nmol/L と OPC-61815 よりも高い親和性を示したが，活性本体であるトルバプタンよりも親和性は低かった。ヒト $V_{1a}$ 受容体に対して，DM-4110，DM-4111 及び MOP-21826 はそれぞれ Ki 平均値が 35.02，18.4 及び 37.4 nmol/L と OPC-61815 よりも高い親和性を示したが，トルバプタンよりも親和性は低かった。また，いずれの代謝物もヒト $V_{1b}$ 受容体に対しては親和性を示さなかった（表 2.6.2-6）。

**表 2.6.2-6　　代謝物のヒトバソプレシン受容体に対する結合親和性**

| 代謝物 | Ki 値（nmol/L） | | |
|---|---|---|---|
| | $V_2$ 受容体 | $V_{1a}$ 受容体 | $V_{1b}$ 受容体 |
| DM-4103 | ND | ND | ND |
| DM-4104 | ND | ND | ND |
| DM-4105 | ND | ND | ND |
| DM-4107 | 1933 ± 120 | ND | ND |
| DM-4110 | 0.98 ± 0.13 | 35.02 ± 6.97 | ND |
| DM-4111 | 1.66 ± 0.16 | 18.4 ± 2.1 | ND |
| DM-4119 | 1.78 ± 0.06 | 400 ± 31 | ND |
| MOP-21826 | 1.46 ± 0.17 | 37.4 ± 6.5 | ND |

平均値 ± 標準誤差で示した。

ND：試験最高濃度（10 又は 100 μmol/L）でも 50%以上の阻害が認められず $IC_{50}$ 値が求められなかったため，Ki は算出できなかった。

例数：4～5 例（$V_2$ 及び $V_{1a}$）及び 2 例（$V_{1b}$）

＜既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号資料番号 4.2.1.1-02，29～31 より作成＞

**結論**：DDAVP 投与と水負荷による低ナトリウム血症モデルにおいて，OPC-61815 は低下した血漿ナトリウム濃度を回復させ，低ナトリウム改善効果を示した。OPC-61815 とその活性本体であるトルバプタン，さらに主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 は，各種受容体やイオンチャンネルに対して特筆すべき作用を示さなかった。トルバプタンを除く OPC-61815 の代謝物の一部はヒト $V_2$ 及び $V_{1a}$ 受容体に対して，OPC-61815 よりも高い親和性を示したが，いずれの代謝物もトルバプタンよりも親和性は低かった。以上のことより，OPC-61815 投与後の水利尿作用には，トルバプタンの $V_2$ 受容体拮抗作用が，主に寄与しているものと考えられた。

#### 2.6.2.3　副次的薬理試験

OPC-61815 の副次的薬理試験は実施していない。

### 2.6.2.4　安全性薬理試験

OPC-61815 の安全性評価の一環として，OPC-61815 の安全性薬理試験を実施した。被験物質の溶解性検討を除く全ての試験を GLP 試験として実施した。試験項目として，ラットの中枢神経系，覚醒下イヌの呼吸及び心血管系，並びに hERG チャネル電流に及ぼす影響について検討した。また，覚醒下イヌで認められた血圧下降に対するフォローアップ試験として，麻酔下イヌの血圧下降機序について検討した。

#### 2.6.2.4.1　ラットにおける中枢神経系に及ぼす影響

（概要表 2.6.3.4，報告書番号 020194）

OPC-61815 を 0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg の用量で，雄 SD ラット各群 6 匹に単回静脈内投与（投与容量：10 mL/kg，投与速度：2 mL/分）し，投与前並びに，投与終了後 0.083（5 分），0.5，1，3，6 及び 24 時間の中枢神経系（一般症状及び行動）に対する影響を Irwin 変法にて検討した。12.75 mg/kg 以上で水利尿作用によると考えられる尿量の増加が全例に認められた。さらに 255 mg/kg では，自発運動，触反応及び身体緊張度の低下，呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められた。

#### 2.6.2.4.2　覚醒下イヌにおける呼吸及び心血管系に及ぼす影響

（概要表 2.6.3.4，報告書番号 020324）

OPC-61815 を 0（0% OPC-61815 製剤），12.75，38.25 及び 127.5 mg/kg の用量で，覚醒下の雄ビーグル犬 4 頭に単回静脈内投与（投与容量：5 mL/kg，投与速度：5 mL/分，1 週間間隔で低用量から順次投与）し，呼吸及び心血管系に対する影響を検討した。投与前並びに，投与終了後 0.083（5 分），0.25，0.5，1，2 及び 4 時間の呼吸数，血液ガス，血圧，心拍数及び各心電図パラメータについて評価した。また，一般状態，尿量及び血漿中電解質濃度についてもモニターした。

12.75 mg/kg 以上で水利尿作用によると考えられる尿量の増加，血漿中ナトリウム及びクロールの上昇と，血漿中ナトリウム上昇が原因と考えられる T 波振幅の減少が認められた。38.25 mg/kg 以上で心拍数の増加が，127.5 mg/kg で呼吸数の増加，平均血圧の下降及び PR 時間の短縮が認められた。なお，一般状態観察において，127.5 mg/kg では投与中に全例で，投与終了後 5 分以内に 1 例で，投与終了後 2～4.5 時間に 1 例で嘔吐が認められた。また，127.5 mg/kg の 1 例で投与中に排便が認められた。

#### 2.6.2.4.3　hERG チャネル電流に及ぼす影響

（概要表 2.6.3.4，報告書番号 020107）

生理溶液への溶解性検討試験（資料番号 4.2.1.3-05）の成績を参考に，OPC-61815 を 0（媒体対照：0.1% DMSO），1，10 及び 100 μmol/L の濃度で，hERG チャネルを安定発現する CHO-K1 細胞に適用し，hERG チャネル電流に及ぼす影響を検討した。

OPC-61815 は 100 μmol/L まで hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかった。

### 2.6.2.4.4　　麻酔下イヌを用いた血圧下降機序検討

（概要表 2.6.3.4，報告書番号 027095）

覚醒下イヌで認められた血圧下降に対する機序検討の一環として，OPC-61815 を 0（0% OPC-61815 製剤）及び 127.5 mg/kg の用量で，ペントバルビタール麻酔下の雄ビーグル犬 4 頭に単回静脈内投与（投与容量：5 mL/kg，投与速度：5 mL/分，1 週間間隔で順次投与）し，血圧，心拍数及び血漿中ヒスタミン濃度に対する影響を検討した。投与前，投与終了直後，投与終了後 5，10，15，20 及び 30 分の血圧及び心拍数について評価した。また，投与前，投与終了直後，投与終了後 5 及び 30 分に採血し，血漿中ヒスタミン濃度を測定した。127.5 mg/kg 投与の後に 1 週間休薬し，続いて OPC-61815 の 127.5 mg/kg 投与による血圧下降に対する抗ヒスタミン薬前処置の影響について検討した。抗ヒスタミン薬はジフェンヒドラミンの 3 mg/kg 及びシメチジンの 10 mg/kg を使用し，OPC-61815 投与開始 10 分前に急速静脈内投与した。投与前，投与終了直後，投与終了後 5，10，15，20 及び 30 分の血圧及び心拍数について評価した。

127.5 mg/kg で平均血圧の下降，心拍数の増加傾向及び軽微な血漿中ヒスタミン濃度の増加が認められた。しかしながら，抗ヒスタミン薬前処置により血圧下降が抑制されなかったことから，OPC-61815 投与による血圧下降は内因性ヒスタミンレベルの上昇と関連しないと考えられた。

### 2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

OPC-61815 の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 2.6.2.6　考察及び結論

#### 2.6.2.6.1　効力を裏付ける試験の考察及び結論

OPC-61815 は，バソプレシン $V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し，水溶性を向上することで静脈内投与可能となったトルバプタンのプロドラッグである。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され，活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮すると考えられる。

実際に受容体結合試験において OPC-61815 のヒトバソプレシン $V_2$ 受容体に対する親和性はトルバプタンの約 1/14 と弱いこと，さらにヒトにおいても OPC-61815 の静脈内投与後に速やかにトルバプタンが生成すること（図 2.7.2.2-2）から OPC-61815 静脈内投与後の活性本体はトルバプタンと考えられた。

トルバプタンは $V_2$ 受容体拮抗薬であり，ラット及びイヌに経口投与すると，尿量の増加，尿浸透圧の低下及び自由水クリアランスの増加を特徴とする水利尿作用を示すことが報告されている [1,2]。OPC-61815 をラット及びイヌに単回静脈内投与すると，トルバプタンの経口投与時と同様に，尿量の増加，尿浸透圧の低下及び自由水クリアランスの増加を特徴とする水利尿作用が認められた。また，自由水排泄の増加に伴い，トルバプタンの経口投与時と同様に，OPC-61815 の静脈内投与においても血漿のナトリウム濃度，浸透圧及びバソプレシン濃度の上昇が認められた。さらに，塩類排泄型利尿薬であるフロセミドでは利尿作用に伴ってレニン・アンギオテンシン系の活性化がみられたが，OPC-61815 ではトルバプタンと同様 [2] に水利尿作用の発現時にレニン・アンギオテンシン系に影響をしなかった。ラットにおける OPC-61815 を 3.825 mg/kg 投与後のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$は，それぞれ，283 ng/mL 及び 250.8 ng·h/mL であり（表 2.6.4-2），イヌにおける 1.275 mg/kg 投与後のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$は，それぞれ，214 ng/mL 及び 388.2 ng·h/mL であった（表 2.6.4-6）。ヒトにおける OPC-61815 静脈内投与時（MRHD：16 mg）のトルバプタンの $C_{max}$ は 282 ng/mL であり（表 2.7.2.2-38），ラット及びイヌにおける $C_{max}$ に近似していた。今回，覚醒ラット及び覚醒イヌで有意な水利尿作用を示した投与量は，それぞれ，0.3825～12.75 及び 0.1275～3.825 mg/kg であり，ヒトでの $C_{max}$ は，動物で水利尿作用の用量依存性を示す用量範囲内であった。一方，ヒトにおけるトルバプタンの $AUC_{\infty}$は 2830 ng·h/mL であり（表 2.7.2.2-38），ラット及びイヌにおける $AUC_{\infty}$と比較して高い値を示した。これは，ヒトはラット及びイヌに比較して消失半減期が長いために，$AUC_{\infty}$が高い値を示すと考えられた。以上の結果から，OPC-61815 は静脈内投与で有効なトルバプタンのプロドラッグであると考えられた。

OPC-61815 の抗浮腫作用をヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルとカラゲニン誘発足浮腫モデルを用いて検討した。この 2 種の浮腫モデルでは経口投与でトルバプタンとフロセミドがともに有効であることが報告されている [3]。OPC-61815 はいずれのモデルにおいても，塩類排泄型利尿薬であるフロセミドと同様に抗浮腫作用を示した。ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルでほぼ同等の抗浮腫作用がみられる OPC-61815（1.275 mg/kg）とフロセミド（3 mg/kg）の用量では，利尿作用もほぼ同程度に発現しており，両薬剤の抗浮腫作用には，利尿作用に伴う循環体液量の

減少が反映していると考えられた。

以上の結果より，OPC-61815 はバソプレシン $V_2$ 受容体拮抗薬であるトルバプタンのプロドラッグであり，静脈内投与後に速やかにトルバプタンを生成し強力な水利尿作用をもたらす。OPC-61815 は，その水利尿作用により体内から過剰な水分を排泄することで，心不全に伴う浮腫を是正するものと考えられた。

### 2.6.2.6.2　安全性薬理試験の考察及び結論

中枢神経系に及ぼす影響については，ラットに単回静脈内投与して一般症状及び行動を観察することで評価した。12.75 mg/kg 以上で尿量の増加が，さらに 255 mg/kg では自発運動，触反応及び身体緊張度の低下，呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められた。12.75 及び 255 mg/kg における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの $C_{max}$（12.75 mg/kg：12.31 及び 0.7924 µg/mL，255 mg/kg：709.1 及び 38.64 µg/mL）は，MRHD（16 mg）投与時のヒトにおける OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの $C_{max}$（1840 ng/mL 及び 282 ng/mL）と比較すると，それぞれ 7 及び 3 倍並びに 385 及び 137 倍であった（表 2.6.6.3.1-1，2.7.2.2-32 及び 2.7.2.2-34）。

呼吸及び心血管系に対する影響については，覚醒下のイヌに単回静脈内投与して検討した。12.75 mg/kg 以上で尿量の増加，血漿中ナトリウム及びクロールの上昇と，血漿中ナトリウム上昇が原因と考えられる T 波振幅の減少が認められた。38.25 mg/kg 以上で心拍数の増加が，127.5 mg/kg で呼吸数の増加，平均血圧の下降及び PR 時間の短縮が認められた。12.75，38.25 及び 127.5 mg/kg における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの $C_{max}$（12.75 mg/kg：39.95 及び 1.218 µg/mL，38.25 mg/kg：130.5 及び 4.263 µg/mL，127.5 mg/kg：481.3 及び 24.09 µg/mL）は，MRHD 投与時のヒトにおける OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの $C_{max}$ と比較すると，それぞれ 22 及び 4 倍，71 及び 15 倍並びに 262 及び 85 倍であった（表 2.6.6.3.3-1，2.7.2.2-32 及び 2.7.2.2-34）。QT 延長リスクを評価した *in vitro* 試験では，hERG チャネル発現細胞において溶解性が確認された最高濃度である 100 µmol/L まで影響を及ぼさなかった。なお，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の hERG チャネルに対する影響については既に評価されている（トルバプタン：最高濃度である 2 µmol/L まで影響なし，DM-4103：最高濃度である 100 µmol/L で 22.6%抑制，DM-4107：最高濃度である 100 µmol/L まで影響なし，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.1.3-14，23 及び 27）。さらに血圧下降に対する機序検討として，血漿中ヒスタミン濃度及び抗ヒスタミン薬前処置による影響を，麻酔下イヌに静脈内投与して検討した結果，OPC-61815 投与による血圧下降は内因性ヒスタミンレベルの上昇と関連しないと考えられた。

以上の安全性薬理試験成績から，OPC-61815 は通常の治療効果が期待される曝露量の範囲において，重大な安全性の問題は誘発しないものと推察された。

### 2.6.2.7　図表

本文中に記載した。

### 2.6.2.8　参考文献

[1] Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T and Yamashita T, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1998;287:860-7（参考文献番号 4.3-01）

[2] Miyazaki T, Fujiki H, Yamamura Y, Nakamura S and Mori T. Tolvaptan, an orally active vasopressin V2-receptor antagonist-Pharmacology and clinical trials. Cardiovasc Drug Rev. 2007;25:1-13（参考文献番号 4.3-02）

[3] Miyazaki T, Sakamoto Y, Yamashita T, Ohmoto K and Fujiki H. Anti-edematous effects of tolvaptan in experimental rodent models. Cardiovasc Drug Ther. 2011;25 (Suppl 1):S77-82（参考文献番号 4.3-03）

# サムタス点滴静注用 8 mg
# サムタス点滴静注用 16 mg

## 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

# 目次

目次 ..... 2

2.6.3.1 薬理試験：一覧表 ..... 3

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 ..... 5

2.6.3.3 副次的薬理試験 ..... 9

2.6.3.4 安全性薬理試験 ..... 10

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 ..... 12

## 2.6.3.1　薬理試験：一覧表

### 2.6.3.1　薬理試験　一覧表（1）

被験物質：OPC-61815

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | CTD の記載箇所（資料番号） |
|---|---|---|---|---|---|
| (1)OPC-61815 の効力を裏付ける試験 | | | | | |
| ①バソプレシン受容体拮抗作用 | | | | | |
| $^{3}$H-バソプレシン結合阻害 | ヒト $V_2$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 大塚製薬㈱ | 020855 | 4.2.1.1-01 |
| | ヒト $V_{1a}$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 大塚製薬㈱ | 020853 | 4.2.1.1-02 |
| | ヒト $V_{1b}$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 大塚製薬㈱ | 020854 | 4.2.1.1-03 |
| | ラット腎臓（$V_2$ 受容体）及び肝臓（$V_{1a}$ 受容体）細胞膜 | *in vitro* | 大塚製薬㈱ | 023715 | 4.2.1.1-04 |
| cAMP 産生に対する作用（アンタゴニスト作用とアゴニスト作用） | ヒト $V_2$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 大塚製薬㈱ | 021882 | 4.2.1.1-05 |
| ②覚醒ラット及び覚醒イヌにおける水利尿作用 | | | | | |
| 単回投与試験 | ラット | 静脈内 | 大塚製薬㈱ | 020784 | 4.2.1.1-06 |
| | イヌ | 静脈内 | 大塚製薬㈱ | 020801 | 4.2.1.1-07 |
| 反復投与試験 | ラット | 静脈内 | 大塚製薬㈱ | 020785 | 4.2.1.1-08 |
| ③浮腫モデルにおける作用 | | | | | |
| 浮腫モデルにおける作用 | ラット（ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル） | 静脈内 | 大塚製薬㈱ | 020737 | 4.2.1.1-09 |
| | ラット（カラゲニン誘発足浮腫モデル） | 静脈内 | 大塚製薬㈱ | 020729 | 4.2.1.1-10 |
| ④その他の薬理作用 | | | | | |
| 低ナトリウム血症モデルにおける作用 | ラット（低ナトリウム血症モデル） | 静脈内（漸増法） | 大塚製薬㈱ | 020718 | 4.2.1.1-11 |

（続く）

（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 実施施設 | 報告書番号 | CTD の記載箇所（資料番号） |
|---|---|---|---|---|---|
| 各種受容体及びイオンチャネルに対する作用 | 組み換え型ヒト受容体：<br>アデノシン（$A_1$，$A_{2a}$），アドレナリン（$\alpha_{2A}$，$\beta_1$，$\beta_2$，$\beta_3$），アンギオテンシン（$AT_1$，$AT_2$），ブラジキニン（$B_1$，$B_2$），CGRP，ドパミン（$D_1$，$D_2$ short，$D_2$ long），エンドセリン（$ET_A$，$ET_B$），ヒスタミン（$H_1$，$H_2$），アセチルコリン（$M_1$，$M_2$，$M_3$），オピオイド（δ，κ，μ），オキシトシン，セロトニン（$5HT_{1A}$，$5HT_{2A}$）ソマトスタチン（$SST_2$），VIP<br>ヒト受容体：<br>EGF<br>ラット脳：<br>アドレナリン（$\alpha_1$），Ca チャネル（L，N 型），K チャネル（$K_{ATP}$），Na チャネル（Site2） | *in vitro* | [redacted] | 035011 | 4.2.1.1-12 |
| （2）安全性薬理試験 | | | | | |
| 一般症状及び行動に及ぼす影響 | ラット | 静脈内投与 | 大塚製薬㈱ | 020194 | 4.2.1.3-01 |
| 呼吸及び心血管系に及ぼす影響 | イヌ（無麻酔） | 静脈内投与 | 大塚製薬㈱ | 020324 | 4.2.1.3-02 |
| hERG チャネル電流に及ぼす影響 | hERG チャネル安定発現 CHO-K1 細胞 | *In vitro* | 大塚製薬㈱ | 020107 | 4.2.1.3-03 |
| 血圧下降機序検討 | イヌ（ペントバルビタール麻酔） | 静脈内投与 | 大塚製薬㈱ | 027095 | 4.2.1.3-04 |
| hERG 試験のための生理溶液への溶解性検討 | 該当せず | 該当せず | 大塚製薬㈱ | 019919 | 4.2.1.3-05（参考資料） |

VIP：血管作用性小腸ペプチド，CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド，EGF：上皮成長因子

## 2.6.3.2　効力を裏付ける試験

### 2.6.3.2　効力を裏付ける試験（1）　被験物質：OPC-61815

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg) | 性別及び<br>動物数／群 | 特記すべき所見 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (1)OPC-61815 の効力を裏付ける試験 | | | | | | | |
| ①バソプレシン受容体拮抗作用 | | | | | | | |
| $^{3}$H-バソプレシン結合阻害 | ヒト $V_2$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 1 nmol/L～<br>100 nmol/L | 例数 = 4 | $^{3}$H-バソプレシンとヒト $V_2$ 受容体結合を濃度依存的に阻害した。<br>Ki 値（$V_2$ 受容体）：6.13 ± 1.34 nmol/L | 020855 | 4.2.1.1-01 |
| | ヒト $V_{1a}$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 100 nmol/L～<br>10 μmol/L | 例数 = 4 | $^{3}$H-バソプレシンとヒト $V_{1a}$ 受容体結合を濃度依存的に阻害した。<br>Ki 値（$V_{1a}$ 受容体）：54.2 ± 16.8 nmol/L | 020853 | 4.2.1.1-02 |
| | ヒト $V_{1b}$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 10 μmol/L | 例数 = 3 | $^{3}$H-バソプレシンとヒト $V_{1b}$ 受容体結合を抑制しなかった。 | 020854 | 4.2.1.1-03 |
| | ラット腎臓（$V_2$ 受容体）細胞膜 | *in vitro* | 1 nmol/L～<br>300 nmol/L | 例数 = 4 | $^{3}$H-バソプレシンとラット $V_2$ 受容体結合を濃度依存的に阻害した。<br>Ki 値（$V_2$ 受容体）：5.62 ± 1.75 nmol/L | 023715 | 4.2.1.1-04 |
| | ラット肝臓（$V_{1a}$ 受容体）細胞膜 | *in vitro* | 1 μmol/L～<br>10 μmol/L | 例数 = 4 | $^{3}$H-バソプレシンとラット $V_{1a}$ 受容体結合を濃度依存的に阻害した。<br>Ki 値（$V_{1a}$ 受容体）：3601 ± 385 nmol/L | 023715 | 4.2.1.1-04 |
| cAMP 産生に対する作用（アンタゴニスト作用とアゴニスト作用） | ヒト $V_2$ 受容体発現 HeLa 細胞 | *in vitro* | 1 μmol/L | 例数 = 4 | バソプレシン 1 nmol/L による cAMP の産生を抑制した。<br>また，バソプレシンと異なり 1 μmol/L の濃度で cAMP 量を増加させず，$V_2$ 受容体アゴニスト作用を示さなかった。 | 021882 | 4.2.1.1-05 |

Ki：阻害定数

（続く）

（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg) | 性別及び<br>動物数／群 | 特記すべき所見 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ②・覚醒ラットおよび覚醒イヌにおける水利尿作用 | | | | | | | |
| 単回投与試験 | ラット | 静脈内 | 0.1275, 0.3825, 1.275, 3.825, 12.75 | 雄性<br>1 群例数 = 8 | 用量依存的な尿量の増加，尿浸透圧の低下が認められた。 | 020784 | 4.2.1.1-06 |
| | イヌ | 静脈内 | OPC-61815：<br>0.1275, 0.3825, 1.275, 3.825<br>フロセミド：<br>1 | 雄性<br>1 群例数 = 8 | OPC-61815 の投与により，用量依存的な尿量の増加，尿浸透圧の低下が認められ，尿中ナトリウム排泄は増加せず，自由水クリアランスは 0.1275 mg/kg の用量より正の値を示した。この時，血漿中バソプレシン濃度は上昇したが，血漿レニン活性には影響しなかった。<br>一方，フロセミドでは尿量の増加に伴い尿中ナトリウム排泄は増加し，自由水クリアランスは負のままであった。また，血漿レニン活性は上昇した。 | 020801 | 4.2.1.1-07 |
| 反復投与試験 | ラット | 静脈内 | 1.275, 12.75<br>（7 日間反復） | 雄性<br>1 群例数 = 8 | OPC-61815 の投与により，尿量の増加と尿浸透圧の低下がみられ，いずれの用量でも 7 日間反復静脈内投与で水利尿作用は維持された。 | 020785 | 4.2.1.1-08 |

（続く）

（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg) | 性別及び<br>動物数／群 | 特記すべき所見 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ③浮腫モデルにおける作用 | | | | | | | |
| 浮腫モデルにおける作用 | ラット（ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデル） | 静脈内 | OPC-61815：<br>0.3825, 1.275, 3.825<br>フロセミド：<br>3 | 雄性<br>1 群例数 = 8 | OPC-61815 の投与により，用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下を示し，ヒスタミン投与部位へのエバンスブルーの漏出面積は用量依存的に抑制された。塩類排泄型利尿薬であるフロセミド投与によっても抑制された。 | 020737 | 4.2.1.1-09 |
| | ラット（カラゲニン誘発足浮腫モデル） | 静脈内 | OPC-61815：<br>1.275, 3.825, 12.75<br>フロセミド：<br>10 | 雄性<br>1 群例数 = 8 | カラゲニン接種による足浮腫の形成が OPC-61815 の投与により用量依存的に抑制された。塩類排泄型利尿薬であるフロセミド投与によっても足浮腫の形成が抑制された。 | 020729 | 4.2.1.1-10 |
| ④その他の薬理作用 | | | | | | | |
| 低ナトリウム血症モデルにおける作用 | ラット（低ナトリウム血症モデル） | 静脈内 | OPC-61815：<br>0.255, 0.6375, 1.275, 2.55, 5.1<br>（5 日間漸増投与）<br>フロセミド：<br>30<br>（5 日間投与） | 雄性<br>1 群例数 = 7 | OPC-61815 の漸増投与により血漿ナトリウム濃度が緩除に上昇し，水利尿作用が認められた。フロセミド投与では血漿ナトリウム濃度を改善しなかった。 | 020718 | 4.2.1.1-11 |

（続く）

（続き）

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量<br>(mg/kg) | 性別及び<br>動物数／群 | 特記すべき所見 | 報告書番号 | 資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 各種受容体及びイオンチャネルに対する作用 | 主にヒト受容体及びチャネル | *in vitro* | 10 μmol/L | 例数＝2 | OPC-61815 は，以下の受容体及びイオンチャネルに対して，10 μmol/ L の濃度で 50%以下の阻害であった。<br>組み換え型ヒト受容体：<br>アデノシン（$A_1$，$A_{2a}$），アドレナリン（$\alpha_{2A}$，$\beta_1$，$\beta_2$，$\beta_3$），アンギオテンシン（$AT_1$，$AT_2$），ブラジキニン（$B_1$，$B_2$），CGRP，ドパミン（$D_1$，$D_2$ short，$D_2$ long），エンドセリン（$ET_A$，$ET_B$），ヒスタミン（$H_1$，$H_2$），アセチルコリン（$M_1$，$M_2$，$M_3$），オピオイド（δ，κ，μ），オキシトシン，セロトニン（$5HT_{1A}$，$5HT_{2A}$）ソマトスタチン（$SST_2$），VIP<br>ヒト受容体：<br>EGF<br>ラット脳：<br>アドレナリン（$\alpha_1$），Ca チャネル（L，N 型），K チャネル（$K_{ATP}$），Na チャネル（Site2） | 035011 | 4.2.1.1-12 |

VIP：血管作用性小腸ペプチド，CGRP：カルシトニン遺伝子関連ペプチド，EGF：上皮成長因子

### 2.6.3.3　副次的薬理試験

OPC-61815 の副次的薬理試験は実施していない。

## 2.6.3.4　安全性薬理試験

### 2.6.3.4　安全性薬理試験（1）　被験物質：OPC-61815

| 評価対象となる組織（評価項目） | 動物種/系統 | 投与方法 | 投与量（mg/kg） | 性別及び動物数／群 | 特記すべき所見 | GLP適用 | 報告書番号<br>資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系（一般症状及び行動） | ラット/SD | 静脈内単回 | 0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75，255（トルバプタンとして 0，10，50，200） | 雄 6 | 12.75 mg/kg 以上でトルバプタンの水利尿作用によると考えられる尿量の増加が全例に認められた。さらに 255 mg/kg では，自発運動，触反応及び身体緊張度の低下，呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められた。 | 適 | 020194<br>4.2.1.3-01 |
| 呼吸及び心血管系 | イヌ/ビーグル（覚醒下） | 静脈内単回 | 0（0% OPC-61815 製剤），12.75，38.25，127.5（トルバプタンとして 0，10，30，100） | 雄 4 | 12.75 mg/kg 以上でトルバプタンの水利尿作用によると考えられる尿量の増加，血漿中ナトリウム及びクロールの上昇と，血漿中ナトリウム上昇が原因と考えられる T 波振幅の減少が認められた。38.25 mg/kg 以上で心拍数の増加が，127.5 mg/kg で呼吸数の増加，平均血圧の下降及び PR 時間の短縮が認められた。なお，一般状態観察において，127.5 mg/kg では投与中に全例で，投与終了後 5 分以内に 1 例で，投与終了後 2～4.5 時間に 1 例で嘔吐が認められた。また，127.5 mg/kg の 1 例で投与中に排便が認められた。 | 適 | 020324<br>4.2.1.3-02 |

（続く）

（続き）

| 評価対象となる組織（評価項目） | 動物種/系統 | 投与方法 | 投与量（mg/kg） | 性別及び動物数／群 | 特記すべき所見 | GLP適用 | 報告書番号<br>資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心血管系（hERG チャネル電流） | hERG チャネル安定発現 CHO-K1 細胞 | *in vitro* 灌流 | OPC-61815:<br>0[a]，1，10，100 μmol/L<br>E-4031[b]: 1 μmol/L | OPC-61815:<br>5 細胞/濃度<br>E-4031:<br>3 細胞/濃度 | 100 μmol/L まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。<br>陽性対照である E-4031 は 1 μmol/L で hERG 電流を有意に抑制した。 | 適 | 020107<br>4.2.1.3-03 |
| 心血管系（血圧下降機序） | イヌ/ビーグル（ペントバルビタール麻酔下） | 静脈内<br>単回 | OPC-61815:<br>0（0% OPC-61815 製剤），127.5<br>（トルバプタンとして 0, 100）<br><br>抗ヒスタミン薬[c]:<br>ジフェンヒドラミン 3<br>シメチジン 10 | 雄 4 | 127.5 mg/kg で平均血圧の下降，心拍数の増加傾向及び軽微な血漿中ヒスタミン濃度の増加が認められた。しかしながら，抗ヒスタミン薬前処置により血圧下降が抑制されなかったことから，OPC-61815 投与による血圧下降は内因性ヒスタミンレベルの上昇と関連しないと考えられた。 | 適 | 027095<br>4.2.1.3-04 |
| hERG 試験のための生理溶液への溶解性検討 | 該当せず | 該当せず | 該当せず | 該当せず | 0.1% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理溶液に 100 μmol/L まで溶解した。 | 不適 | 019919<br>4.2.1.3-05<br>（参考資料） |

a: 媒体対照として 0.1% DMSO

b: E-4031 は注射用水に溶解

c: 生理食塩液に溶解し，OPC-61815 投与開始 10 分前に静脈内投与

### 2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

OPC-61815 は薬力学的薬物相互作用試験を実施していない。