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)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.2 分析法バリデーション 8
2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中及び尿中薬物濃度の測定法 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 11
2.7.1.5 参考文献 11

略号一覧

略号	省略していない表現
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid　エチレンジアミン四酢酸
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析計
LLOQ	Lower limit of quantification　定量下限
QT	QT interval　QT 間隔
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

非ペプチド性バソプレシン V_2-受容体拮抗薬であるトルバプタンは体内貯留状態を治療する経口水利尿薬として開発され，低ナトリウム血症の適応症で米国及び欧州で承認されている。トルバプタンは従来の利尿薬と共通の性質を多く持ちながら，心不全（非代償性）ならびに肝不全（非代償期）の体液過剰（心性浮腫状態あるいは肝性浮腫状態）を是正するため利用可能な既存の治療薬を補う薬剤として大きな利点がある。経口水利尿薬としてのバソプレシン V_2-受容体拮抗薬の有用性が期待されている一方で，医療現場において意識障害や嚥下障害のため経口剤の摂取が困難なケースや腸管浮腫などにより経口剤の吸収性に問題があるケースもあり，トルバプタンの注射剤の開発も期待されてきた。そこで，低ナトリウム血症や各種浮腫性疾患において経口からの投与が困難な患者や経口剤の吸収性に問題のある患者に対し，静脈内投与を可能とすることを目的として本剤を開発した。

トルバプタンは溶解性の面から注射剤としての開発が困難であったことから，トルバプタンのベンズアゼピン環の水酸基をリン酸エステル化して水溶性を向上させた OPC-61815 を本剤の有効成分とした。OPC-61815 は生体内においてリン酸エステル部位がアルカリ及び酸性ホスファターゼによって容易に加水分解され，活性本体であるトルバプタンが生成される。

単回投与試験（263-[redacted]-001），反復投与試験（263-[redacted]-001）及び投与速度検討試験（263-[redacted]-005）に使用した治験用製剤の製剤処方を表 2.7.1.1-1 に，第Ⅱ相試験（263-102-00001）及び QT/QTc 評価試験（263-102-00005）に使用した治験用製剤の製剤処方を表 2.7.1.1-2 に示す。第Ⅲ相非盲検試験（263-102-00004），第Ⅲ相非劣性検証試験（263-102-00003），薬物相互作用試験（263-102-00008）に使用した治験用製剤及び市販予定製剤の製剤処方を表 2.7.1.1-3 に示す。市販予定製剤と治験用製剤（第Ⅲ相試験及び薬物相互作用試験）はバイアル当たりの過量充填量が異なるが，投与量は同じである。

表 2.7.1.1-1　　治験用製剤（単回投与試験，反復投与試験及び投与速度検討試験）の製剤処方

成分名	規格	配合目的	配合量（mg／バイアル）[a]
			25 mg[b]
OPC-61815	別紙規格	有効成分	26.05
精製白糖	日局	等張化剤	[redacted]
リン酸水素ナトリウム水和物	日局	緩衝剤	[redacted]
リン酸二水素ナトリウム水和物	薬添規	緩衝剤	[redacted]
水酸化ナトリウム	日局	pH 調節剤	適量[c]
塩酸	日局	pH 調節剤	適量[c]
（注射用水）[d]	日局	（溶剤）[d]	（適量）[d]
合計			[redacted]
用途（試験番号）			263-[redacted]-001 263-[redacted]-001 263-[redacted]-005

[a] 投与時の損失を考慮して過量充填されている。

[b] 本品 1 バイアルに注射用水 5 mL を加えて溶解し，表示投与量となるように調製した薬液と生理食塩液を所定の比率に希釈して静脈内投与する。

[c] pH8.5 を目標に適量加える。

[d] 凍結乾燥によって取り除かれる。

表 2.7.1.1-2　　治験用製剤（第Ⅱ相試験及び QT/QT_c 評価試験）の製剤処方

成分名	規格	配合目的	配合量（mg／バイアル）[a]			
			2 mg[b]	4 mg[b]	8 mg[b]	16 mg[b]
OPC-61815	別紙規格	有効成分	2.64	5.28	10.56	21.04
精製白糖	日局	等張化剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
リン酸水素ナトリウム水和物	日局	緩衝剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
リン酸二水素ナトリウム水和物	薬添規	緩衝剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
水酸化ナトリウム	日局	pH 調節剤	適量[c]	適量[c]	適量[c]	適量[c]
（注射用水）[d]	日局	（溶剤）[d]	（適量）[d]	（適量）[d]	（適量）[d]	（適量）[d]
合計			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途（試験番号）			263-102-00001			263-102-00001 263-102-00005

[a] 投与時の損失を考慮して過量充填されている。

[b] 本品 1 バイアルに注射用水 2.5 mL を加えて溶解し，表示投与量となるように調製した薬液と生理食塩液を所定の比率に希釈して静脈内投与する。

[c] pH8.5 を目標に適量加える。

[d] 凍結乾燥によって取り除かれる。

表 2.7.1.1-3　　治験用製剤（第Ⅲ相非盲検試験，第Ⅲ相非劣性検証試験及び薬物相互作用試験）及び市販予定製剤の製剤処方

成分名	規格	配合目的	配合量（mg／バイアル）[a]			
			8 mg[b]	16 mg[b]	8 mg[c]	16 mg[c]
OPC-61815	別紙規格	有効成分	8.16	16.32	8.56	17.12
精製白糖	日局	安定化	[redacted]	[redacted]	42.80	42.80
リン酸水素ナトリウム水和物	日局	緩衝剤	[redacted]	[redacted]	19.26	19.26
リン酸二水素ナトリウム水和物	薬添規	緩衝剤	[redacted]	[redacted]	0.321	0.321
水酸化ナトリウム	日局	pH 調節剤	適量[d]	適量[d]	適量[d]	適量[d]
リン酸	薬添規	pH 調節剤	—	—	適量[d]	適量[d]
（注射用水）[e]	日局	（溶剤）[e]	（適量）[e]	（適量）[e]	（適量）[e]	（適量）[e]
合計			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
用途			263-102-00004	263-102-00003 263-102-00004 263-102-00008	市販予定製剤	

[a] 投与時の損失を考慮して過量充填されている。

[b] 本品 1 バイアルを生理食塩液 50 mL で溶解して静脈内投与する。

[c] 本品 1 バイアルを生理食塩液 50 mL もしくは 5 %ブドウ糖液 50 mL で溶解して静脈内投与する。

[d] pH8.5 を目標に適量加える。

[e] 凍結乾燥によって取り除かれる。

2.7.1.1.2　分析法バリデーション

2.7.1.1.2.1　ヒト血漿中及び尿中薬物濃度の測定法

ヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いた分析方法及び分析法バリデーション試験成績の一覧を表 2.7.1.1-4 に示した。開発初期においては，OPC-61815 の脱リン酸反応を防止する目的で薬物動態評価用血液検体にホスファターゼ阻害剤を添加する計画であったことから，最初の血漿中濃度測定法のバリデーション（[redacted] 及び [redacted]）では抗凝固剤としてヘパリンを使用したホスファターゼ阻害剤添加血漿をマトリクスに用いた。濃度は OPC-61815（二ナトリウム塩）として定量され, OPC-61815 フリー体と OPC-61815 の分子量比を掛けることにより OPC-61815 フリー体濃度を算出した。その後の治験では，ホスファターゼ阻害剤添加に代えて抗凝固剤として EDTA を用いる採血法を採用したため，血漿中濃度測定法のマトリクス変更及び 4 成分（OPC-61815 フリー体及び代謝物 3 種）一斉分析のためのバリデーション（[redacted]）を実施した。その後，測定施設変更のためのパーシャルバリデーション（[redacted]）を実施した。いずれの方法も内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，表中に示したすべてのバリデーション評価項目において良好な成績を示した。

健康成人男性を対象とした単回及び反復投与（263-[redacted]-001 及び 263-[redacted]-001）試験におけるヒト血漿中の OPC-41061 を除く代謝物並びにヒト尿中代謝物の濃度測定に用いた分析バリデーション（[redacted] 並びに [redacted] 及び [redacted]）は，既承認のサムスカ錠 15 mg の初回承認申請資料に添付した（既承認サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料 CTD2.7.1.1.2.3 参照）。

表 2.7.1.1-4　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧

試料（抗凝固剤）		ホスファターゼ阻害剤添加血漿（ヘパリン）	尿	ホスファターゼ阻害剤添加血漿（ヘパリン）
分析対象物質[a]		OPC-263[1)], OPC-41061[2)]	OPC-263	OPC-263[1)], OPC-41061[2)], DM-4103[3)], DM-4104[4)], DM-4105[5)], DM-4107[6)], DM-4110[7)], DM-4111[8)], DM-4119[9)], DM-4128[10)], DM-4129[11)], DM-4130[12)], DM-4131[13)], DM-4132[14)], DM-4133[15)], SFO-41028[16)]
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	検量線範囲	1): 50.0-1000 ng/mL 2): 2.00-1000 ng/mL	50.0-1000 ng/mL	1): 50.0-1000 ng/mL 2): 2.00-1000 ng/mL 3)-15): 2.00-500 ng/mL 16): 5.00-1000 ng/mL
	回帰モデル[b]	Linear 重み付け = $1/X^2$	Linear 重み付け = $1/X^2$	Linear 重み付け = $1/X^2$
	精度：（変動係数%）			
	日内	1) ≤ 6.1 2) ≤ 10.3	≤ 4.8	---
	日間	1) ≤ 7.6 2) ≤ 8.8	≤ 7.2	---
	真度：（%）			
	日内	1) 105.3-111.6 2) 99.4-103.5	100.6-10 9.0	---
	日間	1) 102.5-106.0 2) 99.3-104.0	100.6-113.0	---
安定性	室温	---	不安定	---
	冷蔵（1-10℃）	6 時間	36 時間	---
	凍結保存（−15℃ 以下）	30 日間	96 日間	1), 2): 733 日間 10)-16): 754 日間
	凍結保存（−65℃ 以下）	30 日間	96 日間	1), 2): 733 日間 3)-5), 9)-11), 14)-16): 754 日間 6), 8), 12), 13): 377 日間 7): 768 日間
	凍結融解	3 サイクル，−15℃ 以下	3 サイクル，−15℃ 以下	3)-16): 3 サイクル，−15℃ 以下
	注入試料	72 時間，4°C	72 時間，4°C	---
報告書番号		[redacted][c]	[redacted][d]	[redacted][e]
治験計画番号		263-[redacted]-001 263-[redacted]-001 263-[redacted]-005	263-[redacted]-001 263-[redacted]-001	263-[redacted]-001 263-[redacted]-001 263-[redacted]-005
試験報告書添付場所（添付資料番号）		5.3.1.4-01	5.3.1.4-02	5.3.1.4-03

表 2.7.1.1-4　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（続き）

試料（抗凝固剤）		ホスファターゼ阻害剤添加血漿（ヘパリン）	血漿（EDTA）	血漿（EDTA）
分析対象物質 [a]		(R)-OPC-263 フリー体 [1], (S)-OPC-263 フリー体 [2]	OPC-61815 フリー体 [1] OPC-41061 [2] DM-4103 [3] DM-4107 [4]	OPC-61815 フリー体 [1] OPC-41061 [2]
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	検量線範囲	1.0-250 ng/mL	2.00-1000 ng/mL	2.00-1000 ng/mL
	回帰モデル [b]	Linear 重み付け = $1/X^2$	Linear 重み付け = $1/X^2$	Linear 重み付け = $1/X^2$
	精度：（変動係数%）			
	日内	1) ≤ 5.5 2) ≤ 2.6	1) ≤ 12.9 (LLOQ: ≤ 15.3) 2) ≤ 4.6 3) ≤ 5.7 4) ≤ 5.7	1) ≤ 5.0 2) ≤ 2.4
	日間	1) ≤ 6.7 2) ≤ 7.4	1) ≤ 12.6 2) ≤ 5.3 3) ≤ 11.1 4) ≤ 5.8	1) ≤ 6.5 2) ≤ 2.4
	真度：（%）			
	日内	1) 96.0-105.0 2) 96.0-105.0	1) 91.9-114.4 (LLOQ: 106.0-120.0) 2) 94.0-104.0 3) 88.0-111.5 4) 95.0-104.5	1) 101.0-113.0 2) 99.5-103.5
	日間	1) 100.0-110.0 2) 100.0-110.0	1) 98.8-111.5 2) 97.0-102.6 3) 94.5-100.5 4) 97.3-101.6	1) 102.6-108.0 2) 98.5-103.5
安定性	室温	---	6 時間	---
	冷蔵（1-10°C）	6 時間	---	---
	凍結保存（−10°C）	---	48 時間	---
	凍結保存（−15°C 以下）	91 日間	1): 63 日間 2)-4): 734 日間	---
	凍結保存（−65°C 以下）	91 日間	1), 3): 734 日間 2), 4): 370 日間	---
	凍結融解	3 サイクル，−15°C 以下	3 サイクル，−15°C 以下及び−65°C 以下	---
	注入試料	84 時間，10°C	74 時間，10°C	73 時間，10°C
報告書番号		[redacted]	[redacted]f	[redacted]
治験計画番号		263-[redacted]-001	263-102-00001 263-102-00003 263-102-00005 263-102-00006 263-102-00008	263-102-00003 263-102-00006 263-102-00008
試験報告書添付場所（添付資料番号）		5.3.1.4-04	5.3.1.4-05	5.3.1.4-06

---：該当データなし

[a] OPC-263 = OPC-61815，OPC-41061 = トルバプタン

[b] Linear = 直線回帰，X = 理論濃度

[c] Revision-1 を含む

[d] Revision-1 及び 2 を含む
[e] 凍結保存安定性試験
[f] Addendum No. 1 及び No. 2 を含む。本申請に関連する method using column-2 の結果のみ記載した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

本剤は静脈内投与製剤であるため，*in vitro* 溶出性及び生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は静脈内投与製剤であるため，*in vitro* 溶出性及び生物薬剤学に関する試験は実施していない。

2.7.1.4　付録

該当なし

2.7.1.5　参考文献

該当なし

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)

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.2 臨床薬理試験 7

2.7.2.1 背景及び概観 7

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 7

2.7.2.1.2 臨床薬理試験 8

2.7.2.1.2.1 母集団薬物動態解析 9

2.7.2.1.2.2 生理学的薬物速度論解析 9

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10

2.7.2.2.1.1 蛋白結合［報告書番号 020665，033443，033655，009473（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.1-01），017335（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.1-02）］ 10

2.7.2.2.1.2 代謝［報告書番号 020688，022006，034015，010760（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-06），011240（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-01），016298（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-03）］ 10

2.7.2.2.1.3 CYP 阻害及び誘導［報告書番号 023353，017950（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-08），031530，028056，032472，033145，031597］ 11

2.7.2.2.1.4 トランスポーター基質性及び阻害［報告書番号 024314，033348，033365，033939，033255，033693，033156，016560（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-09），030998，030515，030703，030654，030785］ 13

2.7.2.2.2 臨床薬理試験 15

2.7.2.2.3 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用試験 15

2.7.2.2.3.1 単回投与時の薬物動態試験（日本：263-[redacted]-001）【評価資料】 15

2.7.2.2.3.2 7 日間反復投与時の薬物動態試験（日本：263-[redacted]-001）【評価資料】 29

2.7.2.2.3.3 単回投与時の投与速度検討試験（日本：263-[redacted]-005）【評価資料】 53

2.7.2.2.3.4 ^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（英国：263-102-00006）【評価資料】 72

2.7.2.2.3.5 QT/QTc 評価試験（日本：263-102-00005）【評価資料】 78

2.7.2.2.4 患者における薬物動態及び薬力学的作用試験 87

2.7.2.2.4.1 第Ⅱ相試験（日本：263-102-00001）【評価資料】 87

2.7.2.2.4.2 第Ⅲ相非劣性検証試験（日本：263-102-00003）【評価資料】 102
2.7.2.2.5 外因性要因の影響を検討した薬物動態試験 114
2.7.2.2.5.1 OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（日本：263-102-00008）【評価資料】 114
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 119
2.7.2.3.1 薬物動態 119
2.7.2.3.1.1 分布・代謝・排泄 119
2.7.2.3.1.2 用量比例性 120
2.7.2.3.1.3 健康成人と心性浮腫患者の薬物動態比較 120
2.7.2.3.1.4 OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態比較 122
2.7.2.3.1.5 内因性要因の影響 126
2.7.2.3.1.6 外因性要因の影響 129
2.7.2.3.1.7 母集団薬物動態解析 132
2.7.2.3.1.8 生理学的薬物速度論解析 141
2.7.2.3.2 薬力学的作用 148
2.7.2.3.2.1 健康成人及び心性浮腫患者の薬力学的作用 148
2.7.2.3.2.2 QTc 間隔に対する影響 160
2.7.2.4 特別な試験 160
2.7.2.5 付録 161
2.7.2.6 参考文献 163

略号一覧

略号	省略していない表現
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
AVP	Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン
BCRP	Breast cancer resistance protein　乳癌耐性蛋白質
BLOQ	Below the lower limit of quantification　定量下限未満
BNP	Brain natriuretic peptide　脳性ナトリウム利尿ペプチド
β-NADH	β-還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
β-NADPH	β-還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
BSEP	Bile salt export pump　胆汁酸排泄ポンプ
cDNA	Complementary deoxyribonucleic acid　相補デオキシリボ核酸
CI	Confidence interval　信頼区間
Cr	Creatinine　クレアチニン
CTD	Common technical document コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation　変動係数
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
IV	Intravenous　静脈内
K	Potassium　カリウム
LS mean	Least square mean　最小二乗平均
LOQ	Lower limit of quantification　定量下限
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MBI	Mechanism-based inactivation　不可逆阻害
MDR1	Multidrug resistance protein 1　多剤耐性蛋白質 1
mRNA	Messenger ribonucleic acid　メッセンジャーリボ核酸
MW	Molecular weight　分子量
Na	Sodium　ナトリウム
NA	Not appricable，該当なし
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group
NE	Not estimated，推定せず
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide　N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド

NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
OAT	Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide　有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
OPC-41061	トルバプタン
PAP	Prostatic acid phosphatase　前立腺酸性ホスファターゼ
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics　生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
QT	QT interval　QT 間隔
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
%RSE	Relative standard error expressed as a percent　相対標準誤差（%）
S9	9000 × g supernatant　9000 × g 上清画分
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
TRACP-5b	Tartrate resistant acid phosphatase 5b　酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
VPC	Visual Predictive Check

薬物動態及び薬力学パラメーター一覧

略号及び用語	単位	省略しない表現又は定義
Ae	μg equivalents	排泄量
ALAG4	h	トルバプタン経口投与時のトルバプタンのラグタイム
AUC	ng·h/mL	濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24h}	ng·h/mL	投与後 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{∞} AUC_{inf}	ng·h/mL	投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t	ng·h/mL	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積
CL	L/h	全身クリアランス
CL1	L/h	OPC-61815 フリー体の全身クリアランス
CL5	L/h	トルバプタンの全身クリアランス
CL/BW	[L/h]/kg	単位体重あたりの全身クリアランス
CL/F	L/h	血管外投与時の全身クリアランス
C_{max}	ng/mL	最高濃度
C_{trough}	ng/mL	次回投与直前の濃度
d		換算係数
EC_{50}	μmol/L	最大効果の 50%の効果が得られる濃度
E_{max}	fold	最大効果
F		OPC-61815 からトルバプタンへの変換率
F4		トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ
fe	%	投与量に対する排泄率
$f_{u,b}$		血中蛋白非結合形薬物分率
IC_{50}	μmol/L	薬物の生成が 50%阻害される濃度
$I_{inlet,max}$		肝臓入り口の血液中での推定最大阻害薬濃度
$[I]_{,u}$		遊離型の阻害剤濃度
KA	h^{-1}	トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数
K_i	μmol/L	阻害定数
Q3	L/h	トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス
$R_{ac}(C_{trough})$		反復投与時と初回投与時の C_{trough} の比
RT	min	保持時間
t_{last}	h	最終測定可能時間
$t_{1/2,z}$	h	最終相の消失半減期
t_{max}	h	最高濃度到達時間
V	L	分布容積
V1	L	OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントの分布容積
V2	L	OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 1 の分布容積
V3	L	OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 2 の分布容積
V5	L	トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積
V6	L	トルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積
$V_{d,z}$	L	消失相における分布容積
Vss	L	定常状態時の分布容積

※本項で使用された自由水クリアランスとは，溶質を含まない水の排泄速度であり，以下の式で算出される。

自由水クリアランス＝尿排泄速度×（血清浸透圧－尿浸透圧）÷血清浸透圧

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料試験として蛋白結合，代謝及び薬物相互作用を検討する *in vitro* 試験を実施した。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

分類	報告書番号	資料番号	主要目的
蛋白結合	020665	4.2.2.3-04	OPC-61815 の蛋白結合率の算出
	033443	5.3.2.1-01	OPC-61815 の結合蛋白の同定
	033655	5.3.2.1-02	OPC-61815 のアルブミン分子上の結合サイト
加水分解	020688	4.2.2.4-01	血清，S9，ホスファターゼによる OPC-61815 の加水分解
代謝プロファイル	022006	4.2.2.4-02	OPC-61815 の代謝プロファイル（肝臓 S9）
	034015	4.2.2.4-03	OPC-61815 の代謝プロファイル（肝細胞）
CYP 阻害作用	023353	5.3.2.2-01	OPC-61815 の CYP 阻害作用
	031530	5.3.2.2-02	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 の CYP2B6 阻害作用
CYP 誘導作用	028056	5.3.2.2-03	OPC-61815 の CYP 誘導作用
	032472	5.3.2.2-04	
	033145	5.3.2.2-05	OPC-61815 の CYP 誘導パラメータ算出
	031597	5.3.2.2-06	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 の CYP 誘導作用
トランスポーター基質特性	024314	5.3.2.2-07	OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）基質認識性
	033348	5.3.2.2-08	
	033365	5.3.2.2-09	OPC-61815 のトランスポーター（BCRP）基質認識性
	033939	5.3.2.2-10	OPC-61815 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）基質認識性
トランスポーター阻害作用	024314	5.3.2.2-07	OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）阻害作用
	033365	5.3.2.2-09	OPC-61815 のトランスポーター（BCRP）阻害作用
	033939	5.3.2.2-10	OPC-61815 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）阻害作用
	033255	5.3.2.2-11	OPC-61815 のトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）阻害作用
	033693	5.3.2.2-12	OPC-61815 のトランスポーター（MATE1，MATE2-K）阻害作用
	033156	5.3.2.2-13	OPC-61815 のトランスポーター（BSEP）阻害作用
	030998	5.3.2.2-14	DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（MDR1）阻害作用
	030515	5.3.2.2-15	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（BCRP）阻害作用
	030703	5.3.2.2-16	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）阻害作用
	030654	5.3.2.2-17	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（MATE1，MATE2-K）阻害作用
	030785	5.3.2.2-18	トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（BSEP）阻害作用

2.7.2.1.2　　臨床薬理試験

臨床試験データパッケージに含めた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2 に，薬物動態又は薬力学評価を行った第Ⅲ相試験一覧を表 2.7.2.1-3 に，母集団薬物動態解析等の一覧を表 2.7.2.1-4 に示した。健康成人における薬物動態試験として 4 試験，バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与していても体液貯留が認められる心不全患者（以下，心性浮腫患者とする）における薬物動態試験として 1 試験，外因性要因の影響を検討した薬物動態試験として 1 試験，薬力学試験として 1 試験の計 7 試験を実施した。また，有効性及び安全性試験として実施した第Ⅲ相非劣性検証試験（263-102-00003）でも，薬物動態（母集団薬物動態解析用のスパースサンプリング）及び薬力学的作用の検討を行った。さらに，心性浮腫患者を対象とした臨床試験で得られたデータを元にした母集団薬物動態解析，また，物理化学的データ，利用可能な非臨床及び臨床試験で得られたデータを元にした生理学的薬物速度論解析をそれぞれ実施した。

なお，第Ⅲ相非盲検試験（263-102-00004）でも薬力学的作用を検討したが，併用される他の利尿薬の用法用量は変更可能な条件下で行った。試験結果の詳細は 2.7.6.4.2 に記載した。

表 2.7.2.1-2　　臨床薬理試験の一覧

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
健康成人における薬物動態及び薬力学的作用試験	263-[redacted]-001	5.3.3.1-01	単回投与時の薬物動態試験	健康成人	日本
	263-[redacted]-001	5.3.3.1-02	7 日間反復投与時の薬物動態試験	健康成人	日本
	263-[redacted]-005	5.3.3.1-03	単回投与時の投与速度検討試験	健康成人	日本
	263-102-00006	5.3.3.1-04 5.3.3.1-05	^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験	健康成人	英国 [a]
	263-102-00005	5.3.4.1-01	QT/QTc 評価試験	健康成人	日本
患者における薬物動態及び薬力学的作用試験	263-102-00001	5.3.3.2-01	第Ⅱ相試験	心性浮腫患者	日本
外因性要因の影響を検討した薬物動態試験	263-102-00008	5.3.3.4-01	OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験	健康成人	日本

[a]　実施国は英国であったが，日本人を対象に実施。

表 2.7.2.1-3　　薬物動態又は薬力学評価を行った第Ⅲ相試験一覧

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
有効性及び安全性試験	263-102-00003	5.3.5.1-01	第Ⅲ相非劣性検証試験	心性浮腫患者	日本
	263-102-00004	5.3.5.2-01	第Ⅲ相非盲検試験	心性浮腫患者のうち，経口摂取が困難又は不可能な患者	日本

表 2.7.2.1-4　　母集団薬物動態解析等の一覧

分類	試験番号	資料番号	試験名略称	対象データ
母集団薬物動態解析等	263-102-0002J	5.3.3.5-01	母集団薬物動態解析	心性浮腫患者
	263-102-0001J	5.3.3.5-02	生理学的薬物速度論解析	物理化学的データ，非臨床及び臨床試験成績（健康成人）

2.7.2.1.2.1　母集団薬物動態解析

表 2.7.2.1-5 に示した 2 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析（263-102-0002J，資料番号 5.3.3.5-01）を実施した。

上記 2 試験の OPC-61815 投与群及びトルバプタン投与群について，投与に関する情報を持ち，投与後に 1 点以上の血漿中 OPC-61815 フリー体又はトルバプタン濃度データを持つ被験者を解析用データセットに含めた。PPK モデルは，OPC-61815 静脈内投与後に OPC-61815 フリー体からトルバプタンへ加水分解される過程とトルバプタン経口投与後の吸収過程を含む，OPC-61815 フリー体と代謝物についての結合モデルとして構築した。

表 2.7.2.1-5　　母集団薬物動態解析に含めた試験一覧

試験番号	資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
263-102-00001	5.3.3.2-01	第Ⅱ相試験	心性浮腫患者	日本
263-102-00003	5.3.5.1-01	第Ⅲ相非劣性検証試験	心性浮腫患者	日本

2.7.2.1.2.2　生理学的薬物速度論解析

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの物理化学的データ，利用可能な非臨床及び臨床試験結果に基づき，OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを構築し，OPC-61815 と他剤の薬物相互作用についてシミュレーションを実施した。相互作用薬の PBPK モデルについては，Simcyp（V19）に組み込まれているものを利用した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.7.2.2.1.1　蛋白結合［報告書番号 020665，033443，033655，009473（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.1-01），017335（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.1-02）］

ヒト血清における ^{14}C-OPC-61815（0.25～25 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 97.9%以上（97.9%～98.3%）で，主に血清アルブミンに結合した。また，ヒト血清アルブミンにおける OPC-61815 の蛋白結合サイトには，ワルファリン結合サイト（サイト I）が関与していると考えられた。

ヒト血漿における ^{14}C-トルバプタン（0.1～10 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 98.0%以上（98.0%～98.5%）であった。^{14}C-トルバプタンはヒト血漿中では主として血清アルブミンと α 1-酸性糖蛋白に結合した。主要代謝物 DM-4103（3 μg/mL）及び DM-4107（0.5 μg/mL）の *in vitro* におけるヒト血漿蛋白結合率は 98.5%以上であった。

2.7.2.2.1.2　代謝［報告書番号 020688，022006，034015，010760（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-06），011240（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-01），016298（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-03）］

^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L）をヒト血清，肝臓 9000 × g 上清画分（S9），腎臓 S9，肺 S9 及び小腸 S9 と反応させた結果，OPC-61815 の減少及びトルバプタンの生成は，血清中では観察されなかったが，肝臓，腎臓，肺及び小腸 S9 中で認められた。腎臓 S9 にホスファターゼ阻害剤カクテルを添加すると完全に加水分解が抑えられたことから，OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられた。また，ヒト由来ホスファターゼによる加水分解の程度を検討するため，^{14}C-OPC-61815（10 μmol/L）をヒト由来アルカリホスファターゼ及びヒト由来酸性ホスファターゼと反応させると，60 分間でそれぞれ 96.5%及び 45.5%の OPC-61815 がトルバプタンに加水分解された。

^{14}C-OPC-61815（50 μmol/L）をヒト肝臓 S9 及びヒト初代肝細胞と反応させた。ヒト肝臓 S9 では代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110 及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった。ヒト初代肝細胞では代謝物としてトルバプタンのみが検出され，それ以外は OPC-61815 であった。

活性本体であるトルバプタンの代謝に関与するチトクローム P450（CYP）酵素を検討するため，相補デオキシリボ核酸（cDNA）発現ヒト CYPs（ヒト CYP 発現系 AHH-1 TK+/− 細胞ミクロゾームを使用）及びヒト肝臓ミクロゾームを用いた試験を実施した。発現系を用いた試験結果より，トルバプタンは主に CYP3A4 により，DM-4104，DM-4105，DM-4110，DM-4111，DM-4119 及び MOP-21826 に代謝されることが示された。また，ヒト肝臓ミクロゾームを用いた試験結果より，トルバプタンは，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，MOP-21826 に代謝されることが示された。ヒト肝 S9 を用いて主要代謝物の生成経路を検討した結果，主要代

謝物 DM-4107 はトルバプタンから DM-4104 を経て生成することが認められた。主要代謝物 DM-4103 はトルバプタンから MOP-21826 及び DM-4105 を経て生成されることが明らかとなった。

ヒトにおける OPC-61815 の推定代謝経路及び代謝酵素を図 2.7.2.2-1 に示す。

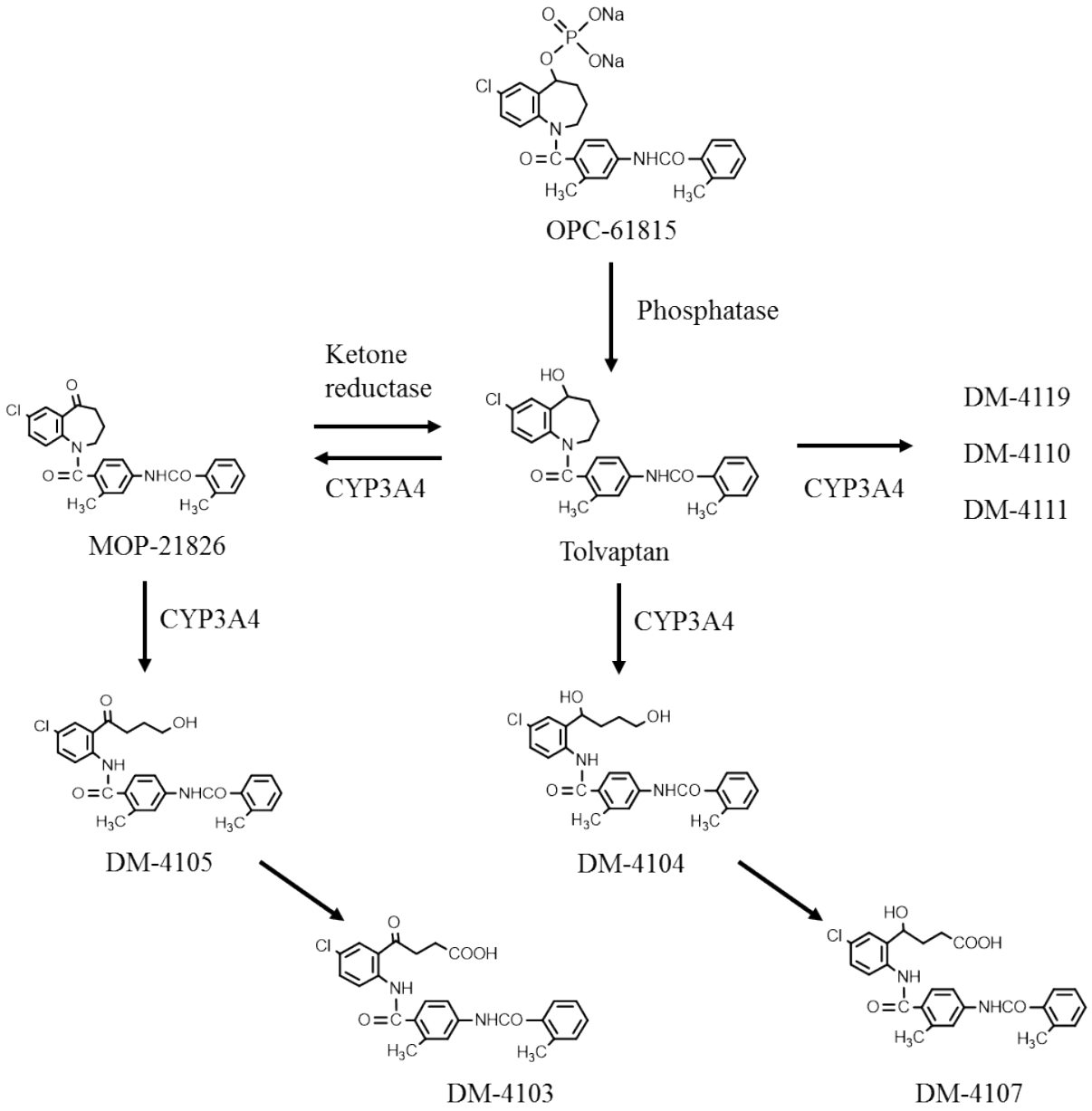


図 2.7.2.2-1　　ヒトにおける OPC-61815 の推定代謝経路及び代謝酵素

＜既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-01～06，資料番号 4.2.2.4-01 より作成＞

2.7.2.2.1.3　CYP 阻害及び誘導［報告書番号 023353，017950（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-08），031530，028056，032472，033145，031597］

ヒト肝臓ミクロゾームを用いて 9 種類の CYPs（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，

2E1 及び 3A4）の代謝活性に対する OPC-61815 の阻害作用を検討し，結果を表 2.7.2.2-1 に示した。CYP2C19 活性（S-mephenytoin 4'-hydroxylation）及び CYP2E1 活性（Chlorzoxazone 6-hydroxylation）に対する阻害定数（K_i）値は 217 及び 57.9 μmol/L であった。他の CYP に対して阻害作用は示さなかった［薬物の生成が 50%阻害される濃度（IC_{50}）値：＞100 μmol/L］。OPC-61815 を β-NADPH/β-NADH との共存下で前処理した後，ミクロゾームの代謝活性を測定することで，不可逆阻害（mechanism-based inactivation, MBI）の作用を検討したところ，9 種類の CYPs（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対して MBI の作用は認められなかった。

ヒト肝臓ミクロゾームを用いて CYPs（CYP1A1/2，2B6，2C8/9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）の代謝活性に対するトルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の阻害作用を検討した（表 2.7.2.2-1）。トルバプタンは CYP2B6 及び 2C8/9 活性に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値は 23.6 及び 38.9 μmol/L であった。DM-4103 及び DM-4107 は CYP2B6 及び CYP2C8/9 に対して阻害作用を示さず，更にトルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 はその他の分子種に対して阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値：＞50 μmol/L）。

表 2.7.2.2-1　　OPC-61815，トルバプタン，DM-4103，及び DM-4107 の各 CYP に対する阻害作用

CYP	基質	IC_{50}（μmol/L）				K_i（μmol/L）
		OPC-61815	トルバプタン	DM-4103	DM-4107	OPC-61815
CYP1A2	フェナセチン	＞100	-	-	-	-
	7-エトキシレゾルフィン	-	＞50	＞50	＞50	-
CYP2A6	クマリン	＞100	-	-	-	-
CYP2B6	ブプロピオン	＞100	23.6	＞50	＞50	-
CYP2C8	パクリタキセル	＞100	-	-	-	-
CYP2C9	ジクロフェナク	＞100	-	-	-	-
CYP2C8/2C9	トルブタミド	-	38.9	＞50	＞50	-
CYP2C19	S-メフェニトイン	96.1	＞50	＞50	＞50	217
CYP2D6	ブフラロール	＞100	＞50	＞50	＞50	-
CYP2E1	クロロゾキサゾン	47.0	＞50	＞50	＞50	57.9
CYP3A4	ミダゾラム	＞100	-	-	-	-
	テストステロン	＞100	＞50	＞50	＞50	-

＜資料番号 5.3.2.2-01：Table 2，資料番号 5.3.2.2-02：Table 1，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-08：Table 8 より作成＞

なお，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号）[1]（以下，薬物相互作用ガイドライン）に基づき，OPC-61815，主要代謝物であるトルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の各 CYP に対する阻害能を各阻害パラメータ及び臨床試験における血漿中濃度を元に推定した。推定した阻害能及び薬物相互作用ガイドラインが示すカットオフ基準を表 2.7.2.5-1 に示した。

3 例のドナーから採取された新鮮ヒト肝細胞又は凍結ヒト肝細胞に OPC-61815（1，10 及び

100 μmol/L）を 2 日間又は 3 日間曝露させ，OPC-61815 による CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用を検討した。CYP1A2 に対して誘導作用は認められなかった。一方，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対してはいずれも濃度依存的にメッセンジャーリボ核酸（mRNA）を増加させ，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 それぞれで 10，100 及び 1 μmol/L で mRNA の増加率が 100%を超えて誘導作用が認められた。

3 例のドナー由来の凍結ヒト肝細胞を用いて OPC-61815 の CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導パラメータ［最大誘導作用（E_{max}），50%効果濃度（EC_{50}）］を算出した結果を表 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-2　　OPC-61815 の CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導パラメータ

CYP	Hepatocyte Lot No.	EC_{50}（μmol/L）	E_{max}（fold[a]）
CYP2B6	[redacted]	5.12	2.01
	[redacted]	5.83	1.11
	[redacted]	3.54	2.24
CYP2C9	[redacted]	6.40	2.37
	[redacted]	8.47	2.56
	[redacted]	2.87	1.24
CYP3A4	[redacted]	4.65	22.26
	[redacted]	11.17	50.40
	[redacted]	2.37	24.28

[a] 溶媒対照群に対する誘導倍率

＜資料番号 5.3.2.2-05：Table 1，Table 2，Table 3 より作成＞

3 例のドナーから採取された凍結ヒト肝細胞にトルバプタン（0.5，5 及び 50 μmol/L），DM-4103，DM-4107（2，20 及び 200 μmol/L）を 48 時間曝露させ，CYP1A2 及び 2B6 の誘導作用を検討した。トルバプタン及び DM-4103 を添加した場合，CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 増加率が 100%を超え，誘導作用が認められたが，DM-4107 を添加した場合はいずれの分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

なお，薬物相互作用ガイドラインに基づき，OPC-61815 の各 CYP に対する誘導能を各誘導パラメータ及び臨床試験における血漿中濃度を元に推定した。推定した誘導能及び薬物相互作用ガイドラインが示すカットオフ基準を表 2.7.2.5-2 に示した。

2.7.2.2.1.4　トランスポーター基質性及び阻害［報告書番号 024314，033348，033365，033939，033255，033693，033156，016560（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-09），030998，030515，030703，030654，030785］

多剤耐性蛋白質 1（MDR1）及び乳癌耐性蛋白質（BCRP）発現細胞及び非発現細胞を用いた経細胞輸送による OPC-61815 の Net Flux ratio は 2 未満であり，OPC-61815 は MDR1 及び BCRP の基質ではないと考えられた。

有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 発現細胞における ^{14}C-OPC-61815 の取り込みを非発現細胞と比較した結果，非発現細胞に対する比はそれぞれ 1.7～4.3 及び 3.9～11.4 であった。また，OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞における ^{14}C-OPC-61815 の取り込みは OPC-61815 及びリファンピシン存在下で減少した。これらの結果から，OPC-61815 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。

MDR1 発現細胞及び非発現細胞を用いた経細胞輸送による検討の結果，トルバプタンは MDR1 の基質であると考えられた。

OPC-61815 の各種トランスポーター輸送活性に対する阻害作用を検討したところ，OATP1B1，OATP1B3 及び有機アニオントランスポーター（OAT）1 に対して阻害作用を示したが，MDR1，BCRP，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，Multidrug and toxin extrusion（MATE）1，MATE2-K 及び BSEP に対する阻害作用は認められなかった（表 2.7.2.2-3 参照）。

また，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の MDR1，BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，MATE1，MATE2-K 及び胆汁酸排泄ポンプ（BSEP）に対する阻害作用を検討したところ，トルバプタンは BCRP，OATP1B1，OATP1B3，OAT3，OCT1 及び MATE1 に対して IC_{50} 値＜10 μmol/L の阻害作用を示した。DM-4103 は OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 及び BSEP に対して，DM-4107 は OATP1B1 及び OAT3 に対して IC_{50} 値< 10 μmol/L の阻害作用を示した（表 2.7.2.2-4 参照）。

表 2.7.2.2-3　　OPC-61815 のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	基質（濃度，μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）
MDR1	ジゴキシン（1）	＞100
BCRP	プラゾシン（0.01）	＞100
OATP1B1	エストラジオール-17β-D-グルクロン酸（0.1）	9.36
OATP1B3	エストラジオール-17β-D-グルクロン酸（0.1）	10.7
OAT1	*p*-アミノ馬尿酸（1）	61.1
OAT3	エストロン 3-硫酸（0.1）	＞100
OCT1	メトホルミン（10）	＞100
OCT2	メトホルミン（10）	＞100
MATE1	メトホルミン（1）	＞100
MATE2-K	メトホルミン（1）	＞100
BSEP	タウロコール酸（2）	＞100

＜資料番号 5.3.2.2-07：Table 8，資料番号 5.3.2.2-09：Table 4，資料番号 5.3.2.2-10：Figure 2，資料番号 5.3.2.2-11：Table 2，Table 3，Figure 1，資料番号 5.3.2.2-12：Table 1，資料番号 5.3.2.2-13：Table 1 より作成＞

表 2.7.2.2-4　　トルバプタン，DM-4103，及び DM-4107 のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	基質（濃度，μmol/L）	IC_{50}（μmol/L）		
		トルバプタン	DM-4103	DM-4107
MDR1	ジゴキシン（1）	15.9	-	-
	キニジン（0.05）	-	＞200	＞200
BCRP	プラゾシン（0.01）	8.32	102	＞200
OATP1B1	エストラジオール-17β-D-グルクロン酸（0.1）	6.15	0.255	8.37
OATP1B3	エストラジオール-17β-D-グルクロン酸（0.1）	4.14	2.90	10.3
OAT1	*p*-アミノ馬尿酸（3）	＞30	13.0	92.8
OAT3	エストロン 3-硫酸（2）	5.47	0.425	0.475
OCT1	メトホルミン（20）	0.837	4.37	35.1
OCT2	メトホルミン（20）	27.2	29.8	＞200
MATE1	メトホルミン（1）	7.965	179.1	＞200
MATE2-K	メトホルミン（1）	＞10	＞200	121.1
BSEP	タウロコール酸（2）	31.6	4.15	119

＜既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-09：Figure 3，資料番号 5.3.2.2-14：Table 2，資料番号 5.3.2.2-15：Table 2-1，Table 2-2，Table 2-3，資料番号 5.3.2.2-16：Table 4，資料番号 5.3.2.2-17：Table 4，資料番号 5.3.2.2-18：Table 1 より作成＞

なお，薬物相互作用ガイドラインに基づき，OPC-61815，主要代謝物であるトルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の各トランスポーターに対する阻害能を各阻害パラメータ及び臨床試験における血漿中濃度を元に推定した。推定した阻害能及び薬物相互作用ガイドラインが示すカットオフ基準を表 2.7.2.5-3 に示した。ただし，OPC-61815 は静脈内投与であるため，MDR1 及び BCRP については阻害能の推定は行わなかった。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験

臨床薬理試験の要約を以下に示した。

血清又は血漿のサンプリングポイントは 263-[redacted]-001 試験では投与終了時（投与日の注入終了時点）を，それ以外では投与開始時（投与日の注入開始時点）を起点とした。蓄尿はいずれの試験でも投与開始時を起点とした。

2.7.2.2.3　健康成人における薬物動態及び薬力学的作用試験

2.7.2.2.3.1　単回投与時の薬物動態試験（日本：263-[redacted]-001）【評価資料】

(1)　試験デザイン

健康成人男性を対象とし，OPC-61815 を 0.3 mg，1 mg，3 mg，7.5 mg，15 mg，30 mg 単回静脈内投与（5 分間で投与）した時の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で，単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。各用量群（各ステップ）は OPC-61815 群 6 例とプラセボ群 3 例の 9 例から構成された。

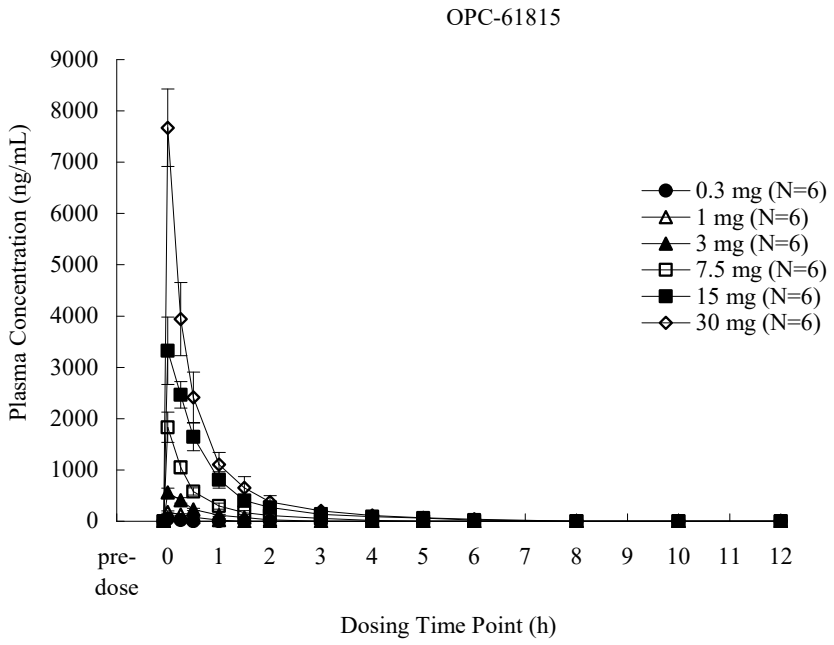
(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-2，OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示した。

OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t は用量依存的に増加し，平均値はそれぞれ 53.02～7670 ng/mL，175.0～4882 ng·h/mL 及び 7.803～4727 ng·h/mL であった。



Time profiles to 12 hours post-dose

図 2.7.2.2-2　　OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

Plasma concentrations below the lower limit of quantification (BLOQ) were calculated as 0 ng/mL.
平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-1 より作成＞

表 2.7.2.2-5　　OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6	5	0	0
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	53.02	-	7.803	0.020	-	-
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	29.28	-	8.170	0 - 0.25	-	-
1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	1	6	6	1	1
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	182.2	175.0	85.90	0.000	0.7170	5.280
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	21.72	-	21.91	0 - 0.25	-	-
3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	559.5	427.2	374.3	0.000	0.6335	6.610
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	85.52	61.14	52.91	0 - 0.02	0.1065	1.051
7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	1832	1242	1144	0	1.172	5.675
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	294.0	182.2	171.1	0 - 0	0.2819	0.8755
15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3348	3008	2868	0.000	1.730	4.648
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	637.7	416.6	362.3	0 - 0.25	0.3279	0.5539
30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	7670	4882	4727	0	1.683	5.820
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	755.3	817.9	838.9	0 - 0	0.4837	1.032

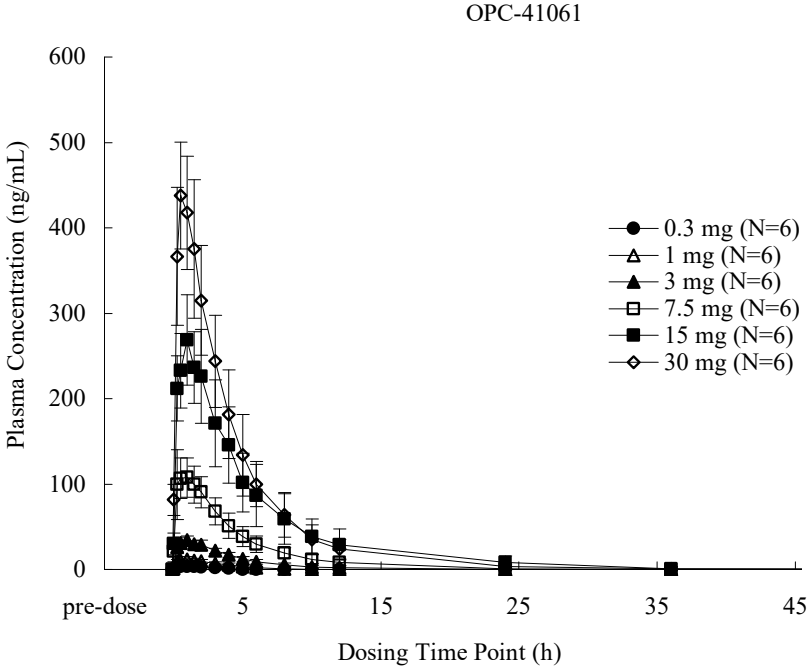
* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, $t_{1/2,z}$, and CL are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).

The time “0” indicates at the completion of the 5-minute infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-1＞

OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-3 に，トルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した。

OPC-61815 単回静脈内投与終了後，OPC-61815 は速やかに加水分解され，トルバプタンが 0.5 時間以内に検出された。トルバプタンの C_{max}，AUC_∞及び AUC_t は用量依存的に増加し，平均値はそれぞれ 3.843～442.5 ng/mL，24.80～2010 ng·h/mL 及び 9.920～1980 ng·h/mL であった。



Time profiles up to 36 hours post-dose

図 2.7.2.2-3　　トルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

OPC-41061 = トルバプタン

投与後時間の起点は投与終了時

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-2 より抜粋＞

表 2.7.2.2-6　　トルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	5	6	6		5
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3.843	24.80	9.920	0.750		4.158
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0.6681	8.680	3.508	0.50	1.50	2.127
1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6		6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	11.98	51.55	42.23	1.000		2.207
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	3.212	15.90	14.50	0.25	1.00	0.6038
3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6		6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	34.58	172.2	155.0	1.000		3.743
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	5.420	29.24	29.76	0.50	1.03	1.713
7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6		6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	116.7	557.3	527.5	0.500		3.320
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	30.23	139.4	134.2	0.25	1.50	0.6282
15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6		6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	268.8	1638	1598	1.000		5.685
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	52.66	592.2	586.6	1.00	1.00	0.9334
30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6		6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	442.5	2010	1980	0.500		3.960
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	64.87	523.4	535.8	0.50	1.00	1.273

* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, and $t_{1/2,z}$ are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-2＞

OPC-61815 単回静脈内投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-4, DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した。

DM-4103 の C_{max}，AUC_{∞} 及び AUC_t の平均値はそれぞれ 0～141.0 ng/mL，1262～27680 ng·h/mL（1～30 mg）及び 0～10660 ng·h/mL であり，血漿中代謝物の中で最も高い値を示した（資料番号 5.3.3.1-01，Table 11.4-3 参照）。DM-4107 の C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t の平均値はそれぞれ 0～74.58 ng/mL，85.87～1098 ng·h/mL（3～30 mg）及び 0～1030 ng·h/mL であった。

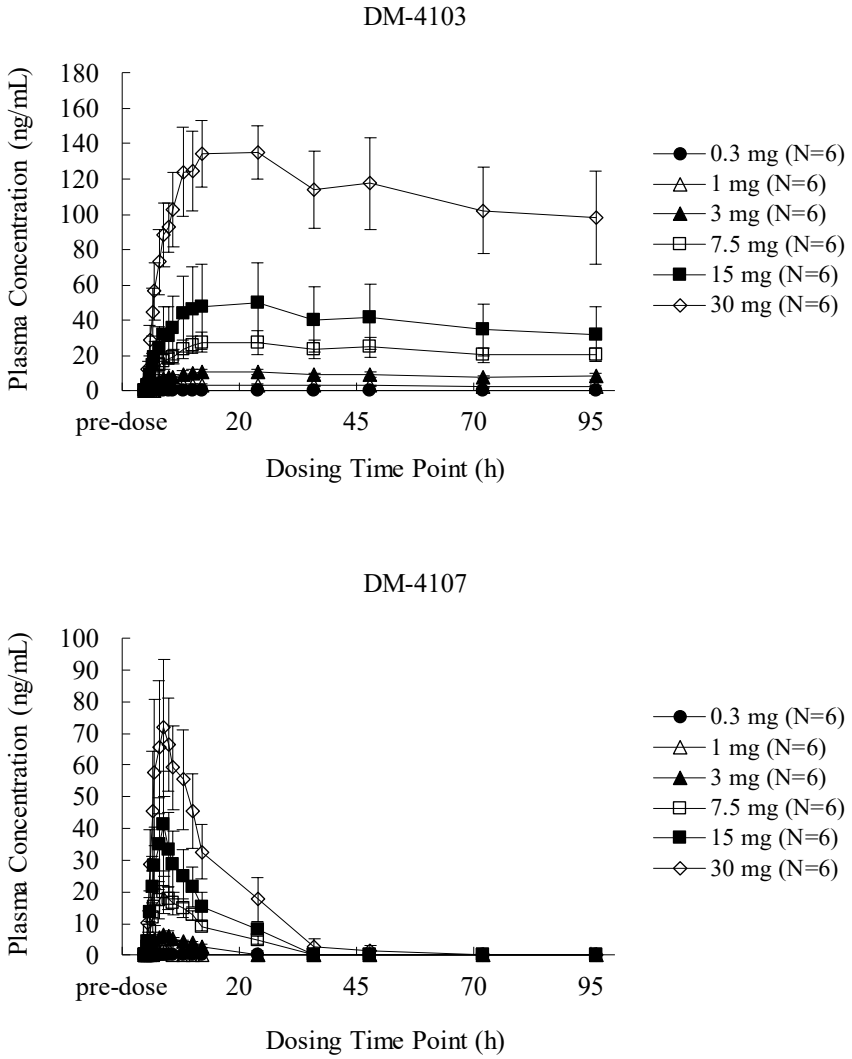


図 2.7.2.2-4　　DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移

Note: Plasma concentrations BLOQ were treated as 0 ng/mL on normal plots and null on semilogarithmic plots.
平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 14.2-1 より抜粋＞

表 2.7.2.2-7　　DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Analyte	Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4103	0 3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		0	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	0	-	0		-	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0	-	0	-	-	-
	1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3 537	1262	248 8		24 000	297 7
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0 3708	337 4	41 35	10 00	24 02	117 9
	3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	5	6		6	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	11 02	9802	830 2		12 000	748 9
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1 531	10210	122 0	10 00	24 00	793 7
	7 5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	28 32	8742	2170		12 000	226 0
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	6 289	2211	459 0	12 00	24 00	69 96
	15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	50 73	10970	3726		24 000	139 0
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	23 33	7018	1693	10 00	24 00	59 58
	30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	4	6		6	4
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	141 0	27680	10660		24 000	151 8
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	17 80	5432	2024	8 00	48 00	39 59

Analyte	Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4107	0 3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		0	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	0	-	0		-	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0	-	0	-	-	-
	1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		5	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	2 183	-	4 232		4 000	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1 086	-	3 524	4 00	4 00	-
	3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	6 695	85 87	56 82		4 000	7 565
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1 245	26 22	10 86	4 00	5 00	4 578
	7 5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	20 68	332 2	250 5		4 000	11 16
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	6 022	71 87	51 16	4 00	5 00	2 218
	15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	41 57	578 0	442 7		4 000	11 79
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	16 61	127 4	137 3	4 00	5 00	4 859
	30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	74 58	1098	1030		4 020	8 190
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	21 25	271 4	290 0	4 00	5 00	1 586

* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, and $t_{1/2,z}$ are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).

The time “0” indicates at the completion of the 5-minute infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-3 より作成＞

ii)　用量比例性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.2.2-8 に示した。

統計学的解析の結果から，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_∞の用量比例性が認められた。C_{max} 及び AUC_t については用量比例性が認められなかった。

表 2.7.2.2-8　　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性

	OPC-61815		
	Parameter		
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4.98	4.09	5.28
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1.06	1.40	1.06
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)			
(UPPER LIMT)	1.136	1.510	1.098
(LOWER LIMIT)	0.9787	1.284	1.018

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$
X Dose
Y Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max})

	OPC-41061		
	Parameter		
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4.16	3.72	2.52
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1.05	1.21	1.07
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)			
(UPPER LIMT)	1.131	1.291	1.118
(LOWER LIMIT)	0.9698	1.139	1.019

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$
X Dose
Y Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max})

OPC-41061 = トルバプタン
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-4＞

iii)　尿中排泄

OPC-61815 フリー体は尿中に排泄されず，トルバプタンの尿中排泄率は 1%未満であった（資料番号 5.3.3.1-01，Table 14.2-10 参照）。

(b)　薬力学的作用

i)　尿量，尿排泄速度（時間当たりの尿量），水分収支（飲水量－尿量）

OPC-61815 単回静脈内投与開始後の 24 時間累積尿量の推移を図 2.7.2.2-5，尿排泄速度（時間当たりの尿量）の推移を図 2.7.2.2-6 に，水分収支（飲水量− 尿量）の推移を図 2.7.2.2-7 に示した。

投与開始後 0～24 時間での累積尿量は 3 mg 群から顕著な増加が認められ（プラセボ群：2687.8 mL，3 mg 群：3752.3 mL），3～30 mg で用量依存的に増加した。最高用量の 30 mg 投与時の平均累積尿量は 7173.7 mL で，プラセボ群の 2.7 倍であった（資料番号 5.3.3.1-01，Table 14.2-15 参照）。

尿排泄速度は投与開始後 0～2 時間（30 mg 群では投与後 2～4 時間）で最大となった。尿排泄速度はその後経時的に減少し，最高用量の 30 mg 群でも投与開始後 24 時間までにプラセボ群のレベルにまで戻った。

水分収支は，3～30 mg 群では投与開始後 0～24 時間で用量依存的に負の値を示し，投与開

始後 24～48 時間で正の値となり，48 時間以降はプラセボ群と同程度であった。

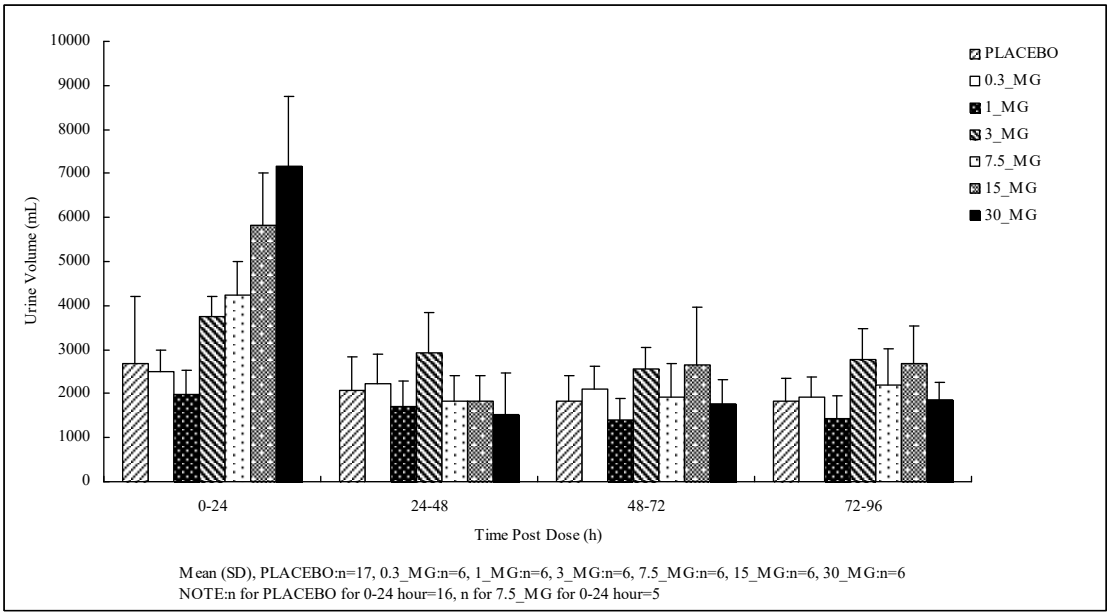


図 2.7.2.2-5　　24 時間累積尿量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-9＞

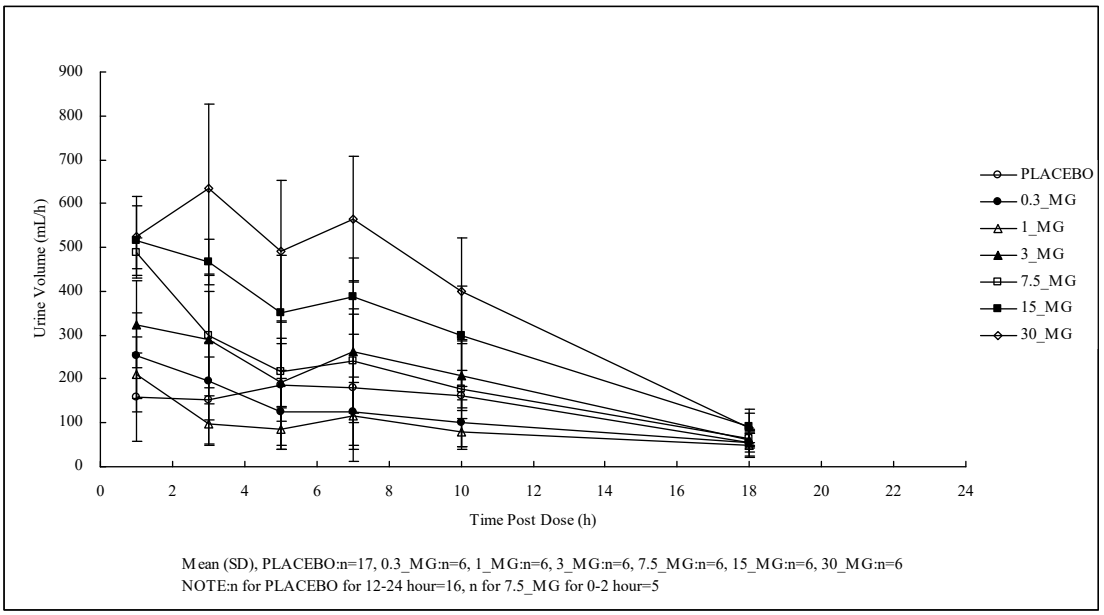


図 2.7.2.2-6　　尿排泄速度の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-10＞

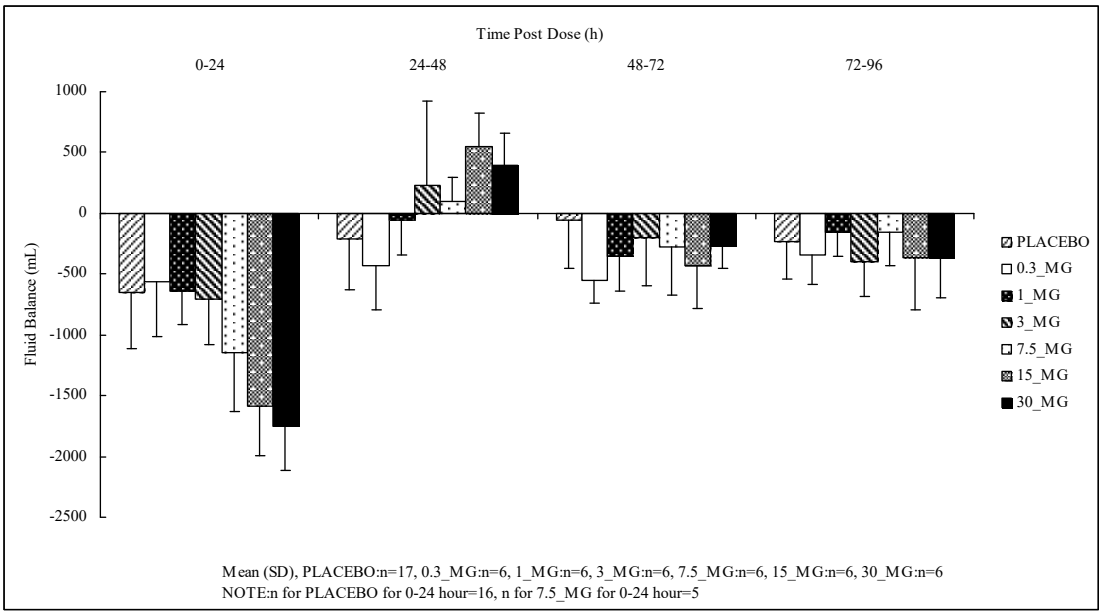


図 2.7.2.2-7　　水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-15＞

ii)　尿中電解質排泄量

OPC-61815 単回静脈内投与後の累積尿中 Na 排泄量の推移を図 2.7.2.2-8，累積尿中 K 排泄量の推移を図 2.7.2.2-9 に示した。尿中への Na，K の排泄量は，30 mg 群でプラセボ群よりわずかに増加したが，その他の OPC-61815 群はプラセボ群と大きく変わらなかった。

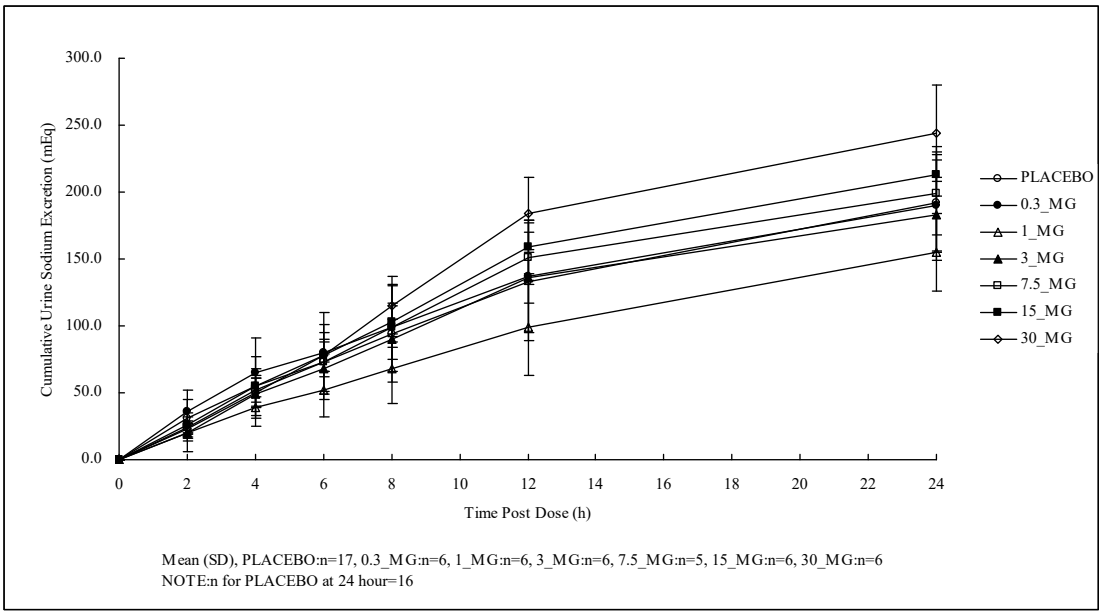


図 2.7.2.2-8　　累積尿中 Na 排泄量の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-12＞

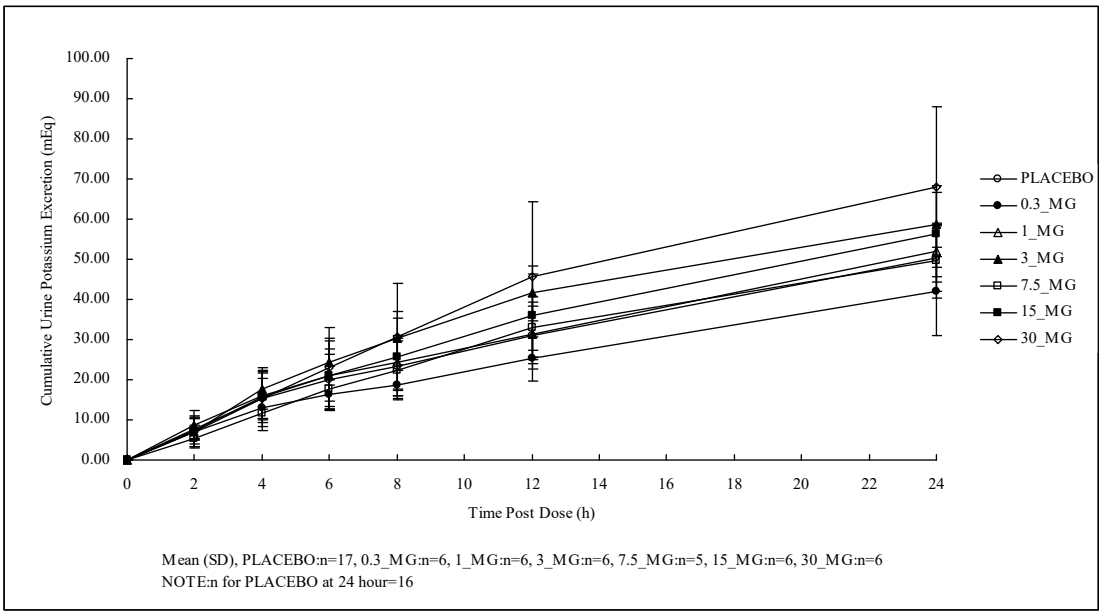


図 2.7.2.2-9　　累積尿中 K 排泄量の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-13＞

iii)　尿浸透圧，自由水クリアランス

OPC-61815 単回静脈内投与後の尿浸透圧の推移を図 2.7.2.2-10 に，自由水クリアランスの推

移を図 2.7.2.2-11 に示した。尿浸透圧は，投与開始後 0～2 時間から低下し，低張尿の排泄が認められた。高用量ほど低張尿の排泄が維持された。自由水クリアランスは，低張尿の排泄に伴い，投与後に正の値を示し，用量依存的に高値を示した。3～30 mg 群では，投与開始後 12 時間までは正の値が持続した。

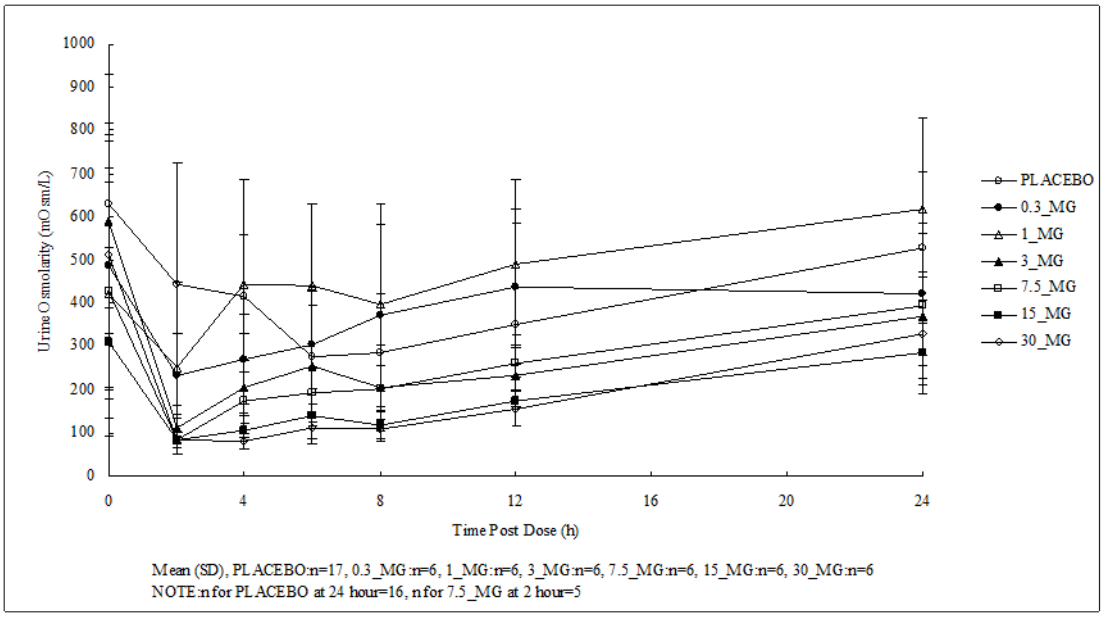


図 2.7.2.2-10　　尿浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-11＞

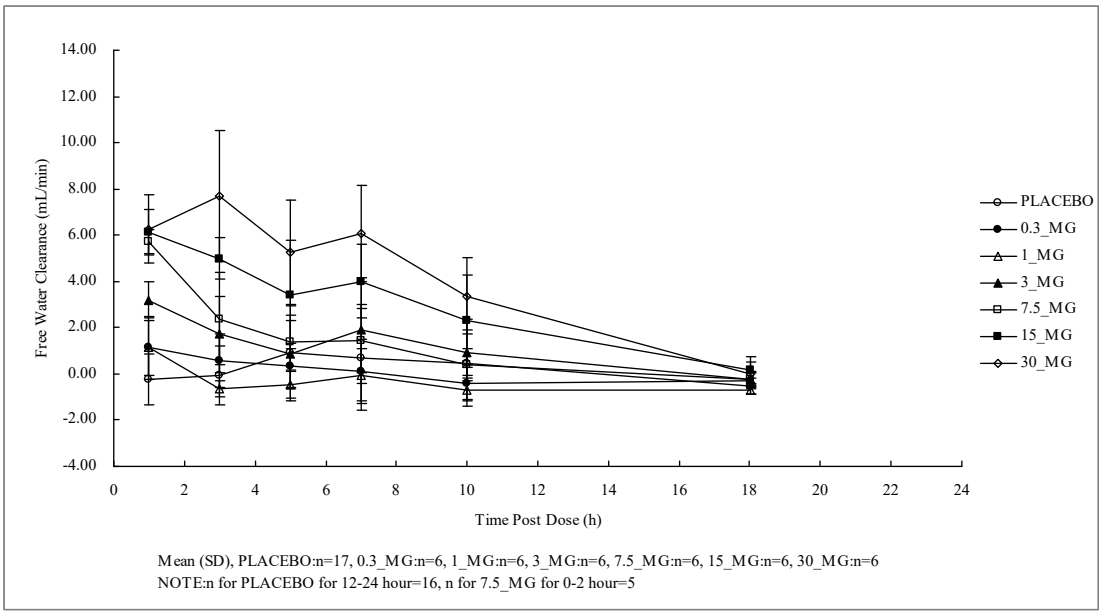


図 2.7.2.2-11　　自由水クリアランスの推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-14＞

iv)　血清電解質濃度，血清浸透圧

OPC-61815 単回静脈内投与後の血清 Na 濃度の推移を図 2.7.2.2-12，血清 K 濃度の推移を図 2.7.2.2-13 に，血清浸透圧の推移を図 2.7.2.2-14 に示した。

血清 Na 濃度は，3～30 mg 群で投与終了後から上昇し，投与終了後 2～8 時間で最大濃度に達し，投与終了後 24 時間にはほぼベースラインに戻った。血清 K 濃度に，明らかな変化は認められなかった。血清浸透圧は，3～30 mg 群で投与終了後から用量依存的な上昇が認められた。投与終了後 2～4 時間で最大に達し，用量依存的に上昇が持続した。

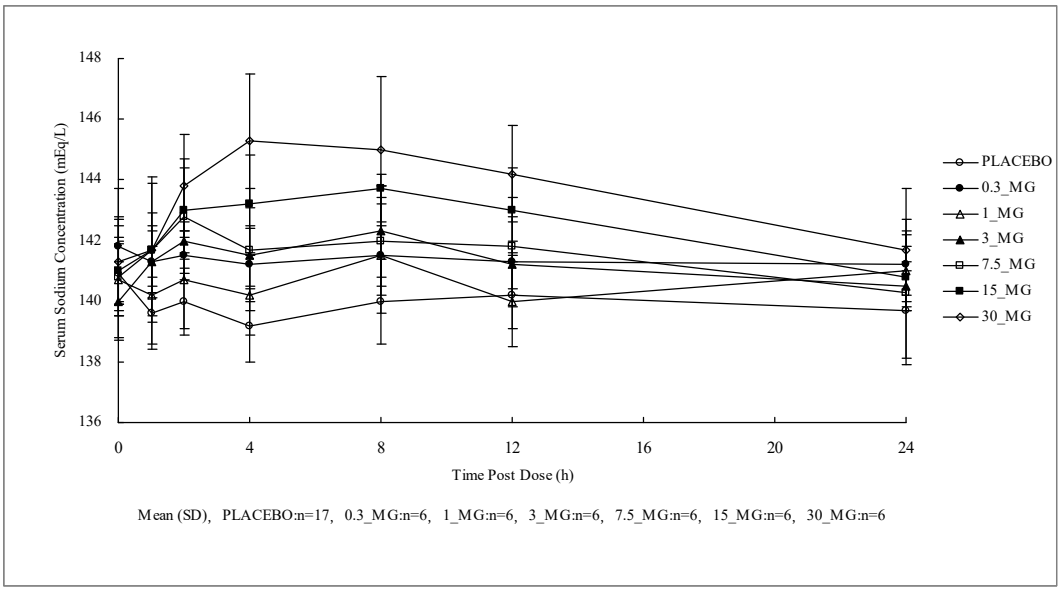


図 2.7.2.2-12　　血清 Na 濃度の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-6＞

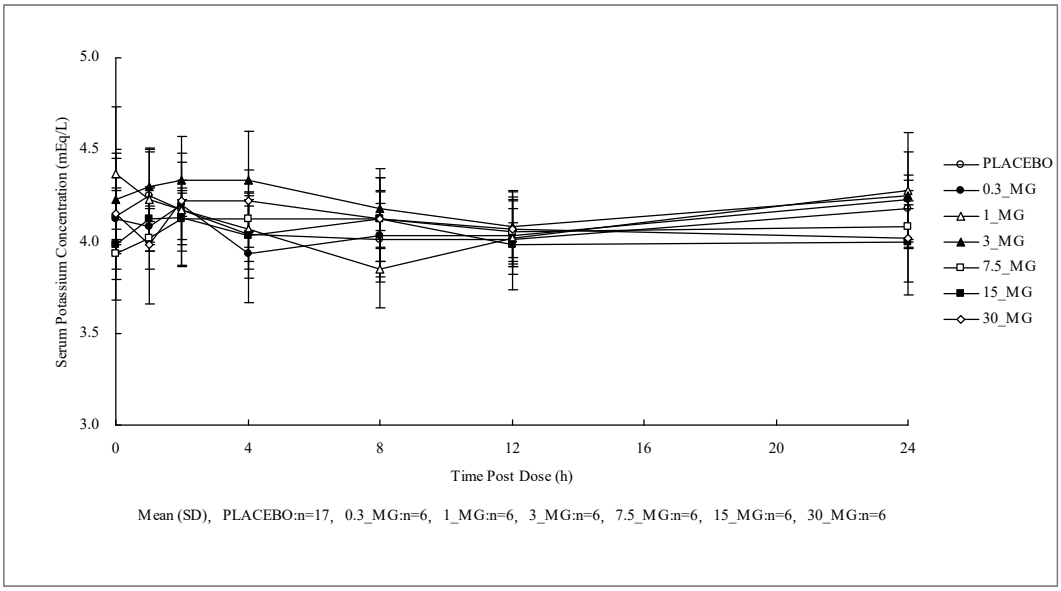


図 2.7.2.2-13　　血清 K 濃度の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-7＞

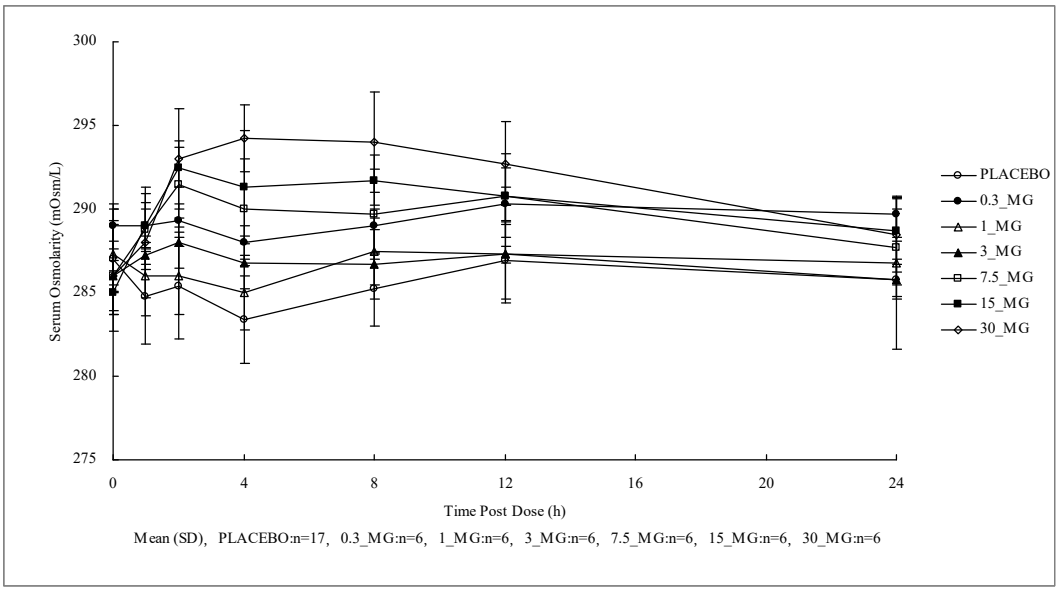


図 2.7.2.2-14　　血清浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-5＞

v)　バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度）

OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中 AVP 濃度の推移を図 2.7.2.2-15 に示した。

血漿中 AVP 濃度は，7.5～30 mg 群において投与終了後 4 時間で上昇し，投与終了後 96 時間にはほぼベースラインに戻った。

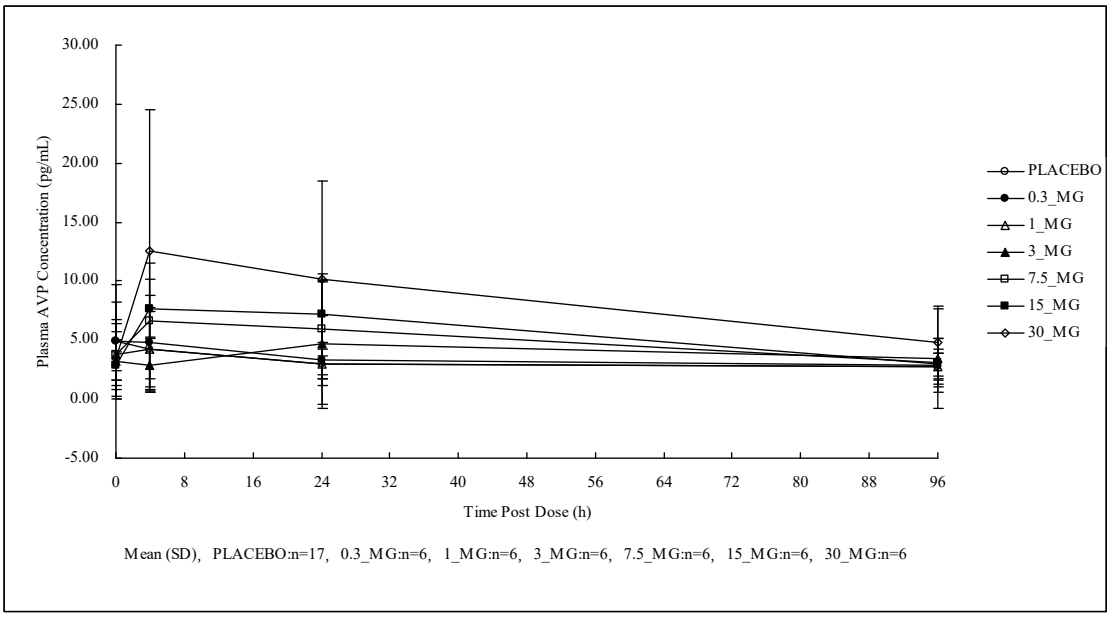


図 2.7.2.2-15　　血漿中 AVP 濃度の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与終了時
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-8＞

(3) 結論

- OPC-61815 は単回静脈内投与終了後，速やかに加水分解され，0.5 時間以内に血漿中にトルバプタンが検出された。
- OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t は用量依存的に増加した。統計解析結果を基に，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_{∞}の用量比例性が認められたが，AUC_t 及び C_{max} については用量比例性が認められなかった。
- OPC-61815 フリー体は尿から排泄されず，トルバプタンの尿中排泄率は 1%未満であった。
- OPC-61815 3～30 mg の単回静脈内投与開始後，持続的で用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められた。OPC-61815 は尿中電解質排泄にはほとんど影響を及ぼさなかった。
- これらの結果から OPC-61815 の水利尿作用が確認された。この水利尿作用は血清 Na 濃度及び血清浸透圧を増加させたが，血清 K 濃度に顕著な変化は認められなかった。

2.7.2.2.3.2　7 日間反復投与時の薬物動態試験（日本：263-[redacted]-001）【評価資料】

(1) 試験デザイン

健康成人男性を対象とし，OPC-61815 を 1.25 mg，5 mg，20 mg 反復静脈内投与（1 分間で投与）した時の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を検討することを目的とし，単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。各用量群（各ステップ）は，OPC-61815 群 9 例とプラセボ群 3 例の 12 例から構成された。

(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

単回投与後（1 日目）及び 7 日間反復投与後（9 日目）の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-16 及び図 2.7.2.2-17，OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 及び表 2.7.2.2-10 に示した。

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の血漿中濃度は投与開始後 3 分で最大に達し，その後速やかに低下して，投与開始後 10 時間までに定量下限未満となった。

OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

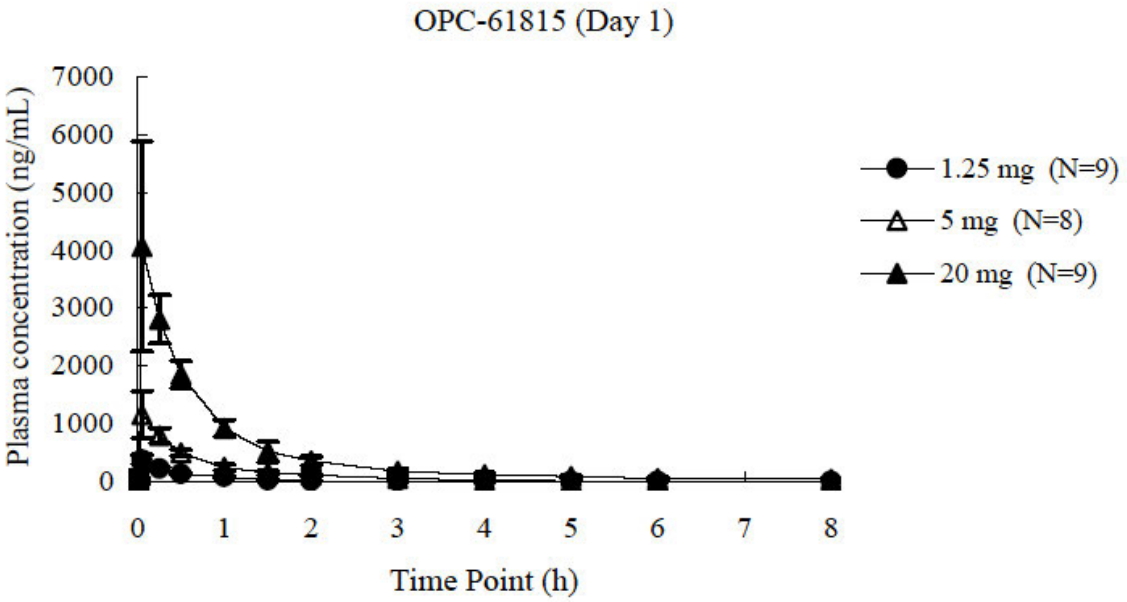


図 2.7.2.2-16　　単回投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-1＞

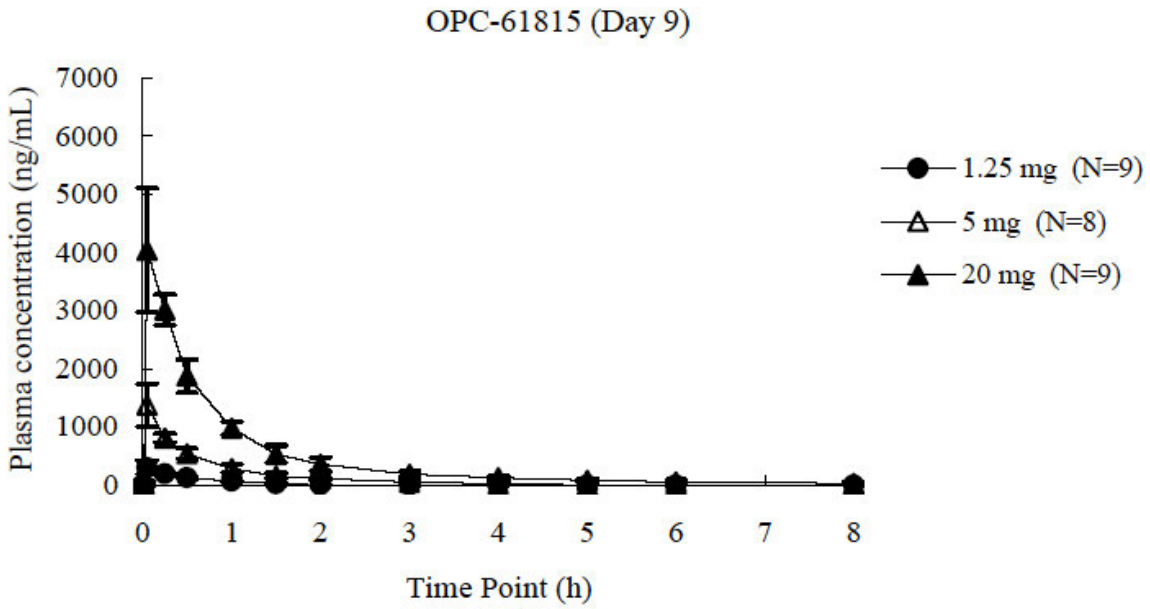


図 2.7.2.2-17　　7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-3＞

表 2.7.2.2-9　　単回投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1.25_MG	N[#]	8	8	8	8	9	8
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	371.8	211.8	167.3	3.0	0.5308	5.540
	SD[##]	78.15	32.11	32.55	0.0	0.1074	0.8344
	CV (%)[###]	21.0	15.2	19.5	0.0	20.2	15.1
	GEOMETRIC MEAN	364.5	209.6	164.5	3.0	0.5218	5.485
	MINIMUM	265	174	129	3	0.421	4.52
	MEDIAN	376.5	214.5	169.5	3.0	0.5010	5.360
	MAXIMUM	477	255	217	3	0.707	6.60
5_MG	N[#]	8	7	7	8	8	7
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	1165	886.7	784.0	4.5	1.193	5.321
	SD[##]	394.4	140.8	150.2	4.2	0.3741	0.8341
	CV (%)[###]	33.8	15.9	19.2	94.3	31.4	15.7
	GEOMETRIC MEAN	1105	877.3	772.3	3.7	1.134	5.266
	MINIMUM	668	681	597	3	0.564	4.09
	MEDIAN	1120	851.0	766.0	3.0	1.275	5.430
	MAXIMUM	1630	1130	1050	15	1.81	6.78
20_MG	N[#]	9	8	8	9	9	8
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	4351	3379	3178	7.1	2.510	5.574
	SD[##]	1496	492.8	400.1	5.9	1.927	0.7725
	CV (%)[###]	34.4	14.6	12.6	83.3	76.8	13.9
	GEOMETRIC MEAN	4140	3348	3156	5.3	2.113	5.525
	MINIMUM	2550	2790	2680	3	1.22	4.41
	MEDIAN	3710	3230	3100	3.0	1.950	5.735
	MAXIMUM	6920	4190	3960	15	7.38	6.63

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL.

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)

Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters caluculated as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-1＞

表 2.7.2.2-10　　7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1.25_MG	N[#]	9	9	9	8	9
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	320.0	169.0	5.7	0.5748	7.042
	SD[##]	89.42	33.05	5.3	0.1549	1.406
	CV (%)[###]	27.9	19.6	93.4	27.0	20.0
	GEOMETRIC MEAN	307.5	166.1	4.3	0.5577	6.921
	MINIMUM	172	118	3	0.412	5.30
	MEDIAN	321.0	164.0	3.0	0.5275	7.030
	MAXIMUM	441	217	15	0.835	9.71
5_MG	N[#]	8	8	8	8	8
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	1375	924.8	3.0	1.329	5.091
	SD[##]	368.4	136.9	0.0	0.4530	0.7657
	CV (%)[###]	26.8	14.8	0.0	34.1	15.0
	GEOMETRIC MEAN	1336	915.9	3.0	1.257	5.042
	MINIMUM	1050	721	3	0.679	3.97
	MEDIAN	1245	911.0	3.0	1.265	5.070
	MAXIMUM	2050	1160	3	2.03	6.41
20_MG	N[#]	9	9	9	9	9
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	4137	3416	5.7	2.419	5.467
	SD[##]	955.7	344.7	5.3	1.145	0.5627
	CV (%)[###]	23.1	10.1	93.4	47.3	10.3
	GEOMETRIC MEAN	4056	3400	4.3	2.208	5.441
	MINIMUM	3410	3020	3	1.24	4.85
	MEDIAN	3930	3610	3.0	1.890	5.120
	MAXIMUM	6460	3810	15	4.42	6.13

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL.
[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)
Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters caluculated as 0.
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-4＞

単回投与後及び 7 日間反復投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-18 及び図 2.7.2.2-19，トルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12 に示した。

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，トルバプタンは OPC-61815 投与開始後 3 分以内に血漿中に認められた。トルバプタンの血漿中濃度は投与開始後 1 時間で最大に達し，投与開始後 48 時間までに定量下限未満となった。

OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，トルバプタンの C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

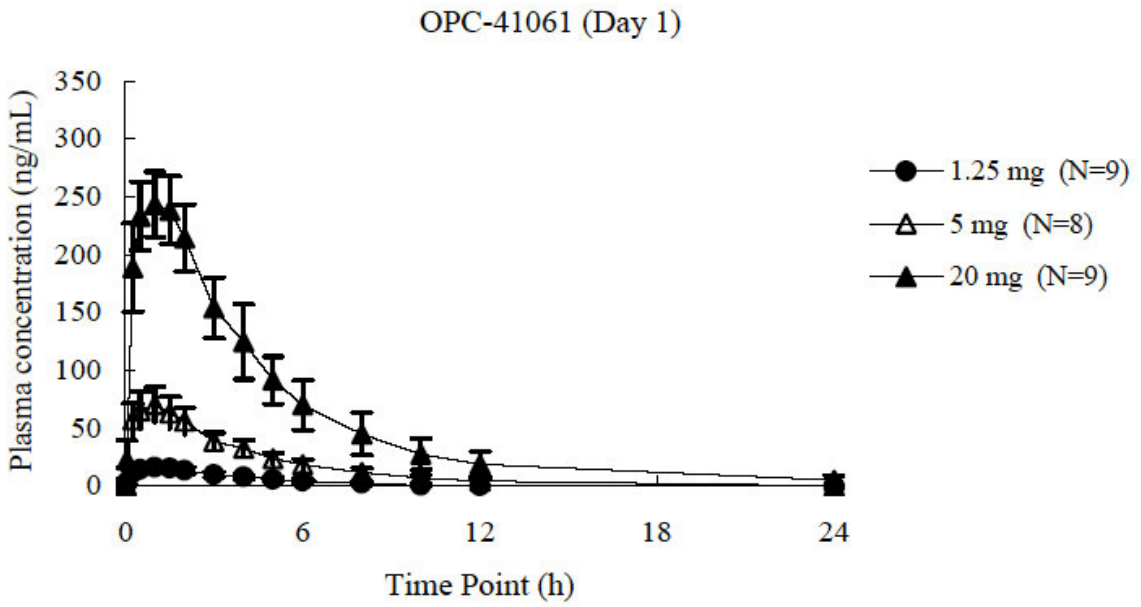


図 2.7.2.2-18　　単回投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値± 標準偏差
OPC-41061 = トルバプタン
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-2＞

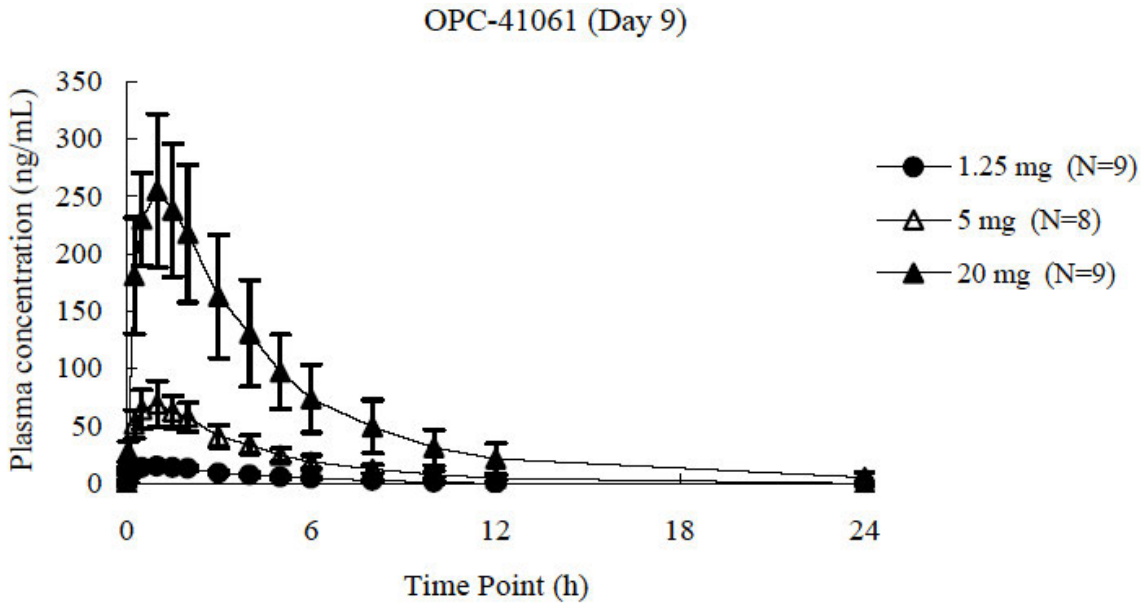


図 2.7.2.2-19　　7 日間反復投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値± 標準偏差
OPC-41061 = トルバプタン
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-4＞

表 2.7.2.2-11　　単回投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1.25_MG	N[#]	9	8	8	9	9
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	16.37	72.74	62.08	0.94	2.803
	SD[##]	3.463	17.24	14.64	0.30	0.8142
	CV (%)[###]	21.2	23.7	23.6	31.8	29.0
	GEOMETRIC MEAN	16.05	70.83	60.51	0.90	2.696
	MINIMUM	12.3	48.9	42.1	0.5	1.60
	MEDIAN	16.00	76.60	63.25	1.00	2.720
	MAXIMUM	22.4	94.2	83.5	1.5	4.24
5_MG	N[#]	8	7	7	8	8
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	70.25	330.6	312.1	0.94	2.811
	SD[##]	15.61	80.52	73.41	0.18	0.4467
	CV (%)[###]	22.2	24.4	23.5	18.9	15.9
	GEOMETRIC MEAN	68.59	320.5	303.2	0.92	2.780
	MINIMUM	45.4	181	173	0.5	2.27
	MEDIAN	74.15	333.0	314.0	1.00	2.850
	MAXIMUM	87.8	426	391	1.0	3.48
20_MG	N[#]	9	8	8	9	9
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	252.2	1385	1351	0.89	5.159
	SD[##]	23.15	341.3	330.3	0.33	1.344
	CV (%)[###]	9.2	24.6	24.4	37.5	26.1
	GEOMETRIC MEAN	251.3	1351	1319	0.83	4.934
	MINIMUM	227	1060	1030	0.5	2.04
	MEDIAN	243.0	1295	1265	1.00	5.350
	MAXIMUM	294	1920	1880	1.5	6.68

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL.

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)

Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters caluculated as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-2＞

表 2.7.2.2-12　　7 日間反復投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1.25_MG	N[#]	9	9	9	9
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	15.42	68.44	1.17	3.012
	SD[##]	1.910	13.74	0.43	0.4045
	CV (%)[###]	12.4	20.1	37.1	13.4
	GEOMETRIC MEAN	15.32	67.15	1.09	2.987
	MINIMUM	13.4	46.3	0.5	2.47
	MEDIAN	15.10	73.20	1.00	3.140
	MAXIMUM	19.3	86.7	2.0	3.48
5_MG	N[#]	8	8	8	8
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	69.78	346.0	0.88	2.894
	SD[##]	19.15	92.71	0.23	0.4030
	CV (%)[###]	27.5	26.8	26.5	13.9
	GEOMETRIC MEAN	67.31	332.7	0.84	2.870
	MINIMUM	41.4	169	0.5	2.33
	MEDIAN	73.25	359.5	1.00	2.825
	MAXIMUM	95.5	454	1.0	3.63
20_MG	N[#]	9	9	9	9
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	261.0	1384	0.89	5.228
	SD[##]	64.12	453.4	0.33	0.6134
	CV (%)[###]	24.6	32.7	37.5	11.7
	GEOMETRIC MEAN	254.7	1327	0.83	5.196
	MINIMUM	180	969	0.5	4.46
	MEDIAN	259.0	1250	1.00	5.140
	MAXIMUM	403	2240	1.5	6.25

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)

Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters caluculated as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-5＞

単回投与後及び 7 日間反復投与後のトルバプタンの主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-20，DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に示した。

OPC-61815 投与開始後，トルバプタンの他に血漿中に高濃度で定量された代謝物は，DM-4103 及び DM-4107 であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 11.4-3 及び Table 11.4-6 参照）。

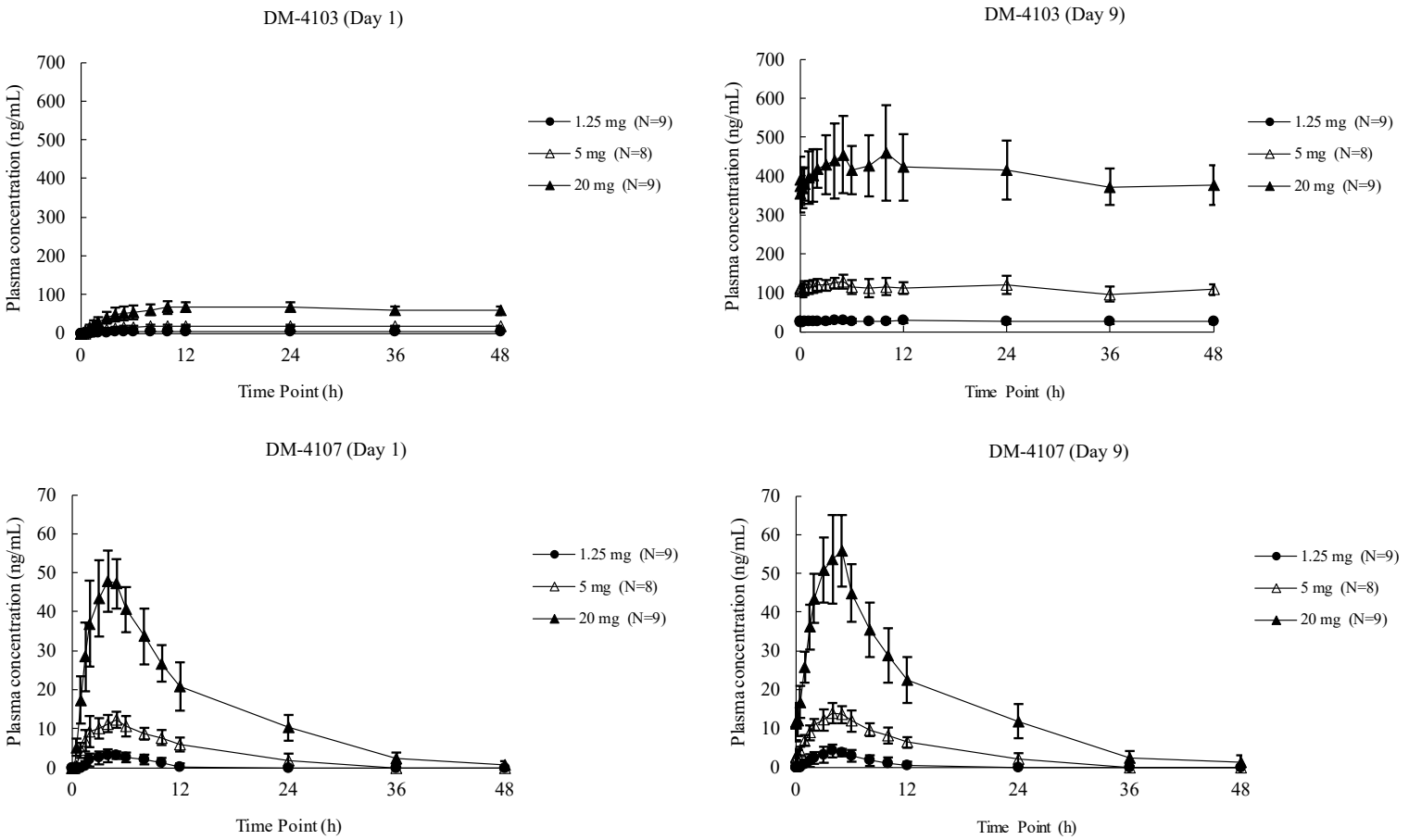


図 2.7.2.2-20　　単回投与後及び 7 日間反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

Note : Plasma concentrations BLOQ were treated as 0 ng/mL on normal plots and null on semilogarithmic plots.

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure14.2-1 より抜粋＞

表 2.7.2.2-13　　単回投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Metabolites	Dose of OPC-61815		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	$t_{max}^{###}$ (h)	$t_{1/2\ z}$ (h)
DM-4103	1.25_MG	N[#]	9	4	8	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	5.106	2678	200.4	12.00	333.4
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	0.8558	4244	16.79	10.0 - 47.8	552.5
	5_MG	N[#]	8	4	7	8	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	20.76	7215	806.3	11.00	185.9
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	2.567	6539	108.7	8 0 - 24.0	171.7
	20_MG	N[#]	9	3	8	9	4
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	71.23	25600	2770	24.00	195.5
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	13.04	19730	514.8	10.0 - 24.0	168.0
DM-4107	1.25_MG	N[#]	9	5	8	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	3.546	63.42	20.77	5.00	10.75
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	1.232	7.528	12.45	4.0 - 6.0	3.945
	5_MG	N[#]	8	7	7	8	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	12.89	176.4	135.3	5.00	8.434
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	2.632	61.80	47.58	2.0 - 6.0	3.623
	20_MG	N[#]	9	8	8	9	9
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	48.94	674.6	630.8	4.00	8.368
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	7.040	104.4	106.7	3.0 - 5.0	1.421

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL.

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS, [##]SD: STANDARD DEVIATION,

[###]: t_{max} values mean median and between minimum and maximum.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11 4 3 より抜粋＞

表 2.7.2.2-14　　7 日間反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Metabolites	Dose of OPC-61815		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	$t_{max}^{###}$ (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4103	1.25_MG	N[#]	9	9	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	30.87	651.9	4.00	237.0
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	6.066	122.7	0.5 - 12.0	86.84
	5_MG	N[#]	8	8	8	4
		ARITHMETIC MEAN MEDIAN	136.	2789	3 50	167.3
		SD　MINIMUM　MAXIMUM	15.47	376.5	2 0　5 0	79.95
	20 MG	N[#]	9	9	9	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	496.7	10150	5.00	581 4
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	113.1	1760	2.0 - 24.0	1047
DM-4107	1.25_MG	N[#]	9	9	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	4.396	26.57	5.00	9.282
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	1.634	16.97	4.0 - 5.0	3.271
	5_MG	N[#]	8	8	8	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	14.28	169.4	4.50	8.486
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	2.374	32.98	4.0 - 5.0	2.357
	20_MG	N[#]	9	9	9	9
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	58.48	658.4	5.00	9.466
		SD[##]/MINIMUM - MAXIMUM	10.93	121.1	3.0 - 5.0	1.853

Plasma concentrations BLOQ were calculated as 0 ng/mL

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION

[###]: t_{max} values mean median and between minimum and maximum.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11 4-6 より抜粋＞

ii)　用量比例性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.2.2-15 に示した。

単回投与後では OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_{∞}並びにトルバプタンの C_{max}，7 日間反復投与後では OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの C_{max} 並びにトルバプタンの AUC_{24h} に用量比例性が認められた。単回投与後の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_t 並びに OPC-61815 フリー体の C_{max}，7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体の AUC_{24h} に用量比例性が認められなかった。

表 2.7.2.2-15　　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性

	OPC-61815				
	DAY 1			DAY 9	
	Parameter			Parameter	
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}	AUC_{24h}	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	5 14	4 89	5 67	4 93	5 58
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	0 999	1 07	0 878	1 09	0 930
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)					
(UPPER LIMIT)	1 055	1 129	0 9881	1 152	1 024
(LOWER LIMIT)	0 9438	1 002	0 7677	1 026	0 8364

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$

X: Dose

Y: Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max}, and AUC_{24h})

	OPC-41061				
	DAY 1			DAY 9	
	Parameter			Parameter	
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}	AUC_{24h}	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4 03	3 88	2 58	4 00	2 53
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1 06	1 11	0 992	1 08	1 01
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)					
(UPPER LIMIT)	1 157	1 204	1 058	1 174	1 091
(LOWER LIMIT)	0 9697	1 019	0 9262	0 9786	0 9363

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$

X: Dose

Y: Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max}, and AUC_{24h})

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-7＞

iii)　累積性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの累積係数を表 2.7.2.2-16，DM-4103 及び DM-4107 の累積係数を表 2.7.2.2-17 に示した。

OPC-61815 1.25 mg から 20 mg での用量範囲での 7 日間反復投与後に OPC-61815 フリー体及びトルバプタンは累積しなかった。OPC-61815 の 7 日間反復投与後の DM-4103 の C_{max} 及び AUC_{24h} の累積係数は 6.068～7.514 であり，明確に累積することが示された。DM-4107 の C_{max}

及び AUC_{24h} の累積係数は 1.127～1.333 であり，わずかに累積することが示された。

表 2.7.2.2-16　　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの累積係数

Dose			Accumulation Parameters						
			Number of Subjects	Arithmetic Mean	Standard Deviation	Coefficient of Variation (%)	Geometric Mean	Minimum	Median	Maximum
1.25_MG	OPC-61815	R_{pred}	9	1.000	0	0.0	1.000	1.00	1.000	1.00
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	0.9333	0.1072	11.5	0.9278	0.765	0.9440	1.09
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	0.8656	0.2164	25.0	0.8388	0.545	0.9595	1.10
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	9	1.004	0.007265	0.7	1.004	1.00	1.000	1.02
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.059	0.2009	19.0	1.041	0.755	1.085	1.27
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	0.9681	0.1611	16.6	0.9555	0.688	0.9720	1.17
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
5_MG	OPC-61815	R_{pred}	8	1.000	0	0.0	1.000	1.00	1.000	1.00
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.140	0.04243	3.7	1.139	1.08	1 150	1.19
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	1.247	0.2901	23.3	1.210	0.652	1 270	1.59
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	8	1.003	0.004629	0.5	1.002	1.00	1.000	1.01
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.030	0.07154	6.9	1.028	0.918	1.030	1.12
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	0.9841	0.07819	7.9	0.9815	0.912	0.9490	1.09
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
20_MG	OPC-61815	R_{pred}	9	1.013	0.04000	3.9	1.013	1.00	1.000	1.12
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.078	0.09781	9.1	1.074	0.916	1.085	1.25
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.027	0.3159	30.8	0.9796	0.499	1.020	1.60
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	9	1.048	0.02682	2.6	1.047	1.00	1.050	1.09
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.026	0.1561	15.2	1.014	0.744	1.060	1.23
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.030	0.1909	18.5	1.014	0.792	1.050	1.37
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	8	1.003	0.2281	22.7	0.9784	0.610	1.020	1.36

- : Not calculated

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-8＞

表 2.7.2.2-17　　DM-4103 及び DM-4107 の累積係数

Dose			Accumulation Parameters							
			Number of Subjects	Arithmetic Mean	Standard Deviation	Coefficient of Variation (%)	Geometric Mean	Minimum	Median	Maximum
1.25_MG	DM-4103	R_{pred}	5	20.53	33.13	161.4	9.201	2.93	6.840	79.7
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	7.203	0.9417	13.1	7.149	5.71	7.235	8.92
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	6.068	0.8890	14.7	6.008	4.47	5.930	7.40
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	5.849	0.7666	13.1	5.805	4.67	5.770	7.42
	DM-4107	R_{pred}	5	1.286	0.1813	14.1	1.275	1.04	1.340	1.50
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.333	0.6085	45.7	1.228	0.769	1.080	2.38
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.238	0.1775	14.3	1.227	0.986	1.230	1.55
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
5_MG	DM-4103	R_{pred}	5	11.70	10.34	88.4	8.995	3.55	9.640	29.6
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	7.487	1.004	13.4	7.431	6.50	6.960	8.87
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	6.646	1.060	15.9	6.574	5.46	6.310	8.17
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	8	6.449	1.233	19.1	6.351	5.03	6.210	8.62
	DM-4107	R_{pred}	8	1.181	0.1551	13.1	1.173	1.03	1.160	1.43
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.145	0.1207	10.5	1.140	0.986	1.150	1.36
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	1.127	0.2105	18.7	1.110	0.890	1.140	1.47
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	5	0.8172	0.4729	57.9	1.014	0	1.030	1.16
20_MG	DM-4103	R_{pred}	4	12.26	10.09	82.3	9.546	4.53	9.055	26.4
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	7.514	1.249	16.6	7.419	5.61	7.515	9.05
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	7.007	1.085	15.5	6.930	5.31	7.130	8.76
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	6.127	0.9759	15.9	6.059	5.01	6.140	7.80
	DM-4107	R_{pred}	9	1.160	0.06083	5.2	1.159	1.07	1.170	1.23
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.140	0.09510	8.3	1.137	0.993	1.130	1.31
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.199	0.1796	15.0	1.187	0.967	1.200	1.51
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	1.149	0.1077	9.4	1.144	0.924	1.190	1.25

- : Not calculated
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-9 より抜粋＞

iv)　エナンチオマー比

20 mg 投与時の単回投与後及び 7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体のエナンチオマー比を表 2.7.2.2-18 に示した。

OPC-61815 の単回投与開始後 15 分から, (S)-体の比率が高くなり, 投与開始後 1 時間で 91.9%に達した。その後は投与開始後 6 時間まで約 95%で一定して推移した。また，7 日間反復投与後でも同様の推移が認められた。

表 2.7.2.2-18　　20 mg 投与時の単回投与後及び 7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体のエナンチオマー比

Dose	Time Point	(min[#]/h)	Number of Subjects	(R)-OPC-61815 (%) Geometric Mean	(S)-OPC-61815 (%) Geometric Mean
20_MG	DAY 1	1[#]	8	52.6	47.4
		3[#]	9	50.2	49.8
		15[#]	9	26.4	73.2
		0.5	9	13.7	85.8
		1	9	7.9	91.9
		2	9	5.8	94.0
		4	7	4.8	95.1
		6	7	4.5	95.5
	DAY 9	1[#]	9	49.1	50.8
		3[#]	9	50.8	49.2
		15[#]	9	27.0	72.7
		0.5	9	14.4	85.3
		1	9	7.6	92.3
		2	9	5.4	94.6
		4	6	4.7	95.2
		6	5	4.0	96.0

投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-10＞

v)　尿中排泄

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の尿中排泄は認められず，トルバプタンの尿中排泄率は 0.5%未満で極めて低かった（資料番号 5.3.3.1-02, Figure 14.2-7 及び Figure 14.2-8 参照）。

(b)　薬力学的作用

i)　尿量，尿排泄速度（時間当たりの尿量），水分収支（飲水量－尿量）

24 時間累積尿量の推移を図 2.7.2.2-21，単回投与後及び 7 日間反復投与（Day 3 から Day 9）後の尿排泄速度（時間当たりの尿量）の推移を図 2.7.2.2-22 及び図 2.7.2.2-23 に示した。

OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で単回投与後に尿量の増加が認められた。単回投与後の尿量の増加は 7 日間反復投与によって増強されることはなかった。OPC-61815 20 mg 群では，単回投与後から 7 日間反復投与後まで一貫して明確な利尿作用を示した。

単回投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群で尿排泄速度が投与開始後に増加し，投与開始後 0.5～1.0 時間の採尿区間で最高値を示し，それぞれ 536.0 ± 151.4 mL/h 及び 673.3 ± 118.1 mL/h であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table14.2-23 参照）。7 日間反復投与後の尿排泄速度も単回投与後と同様に 5 mg 群及び 20 mg 群でプラセボ群と比較して投与開始後速やかに増加し，投与開始後 0.5～1.0 時間の採尿区間で最高値を示し，それぞれ 387.0 ± 80.4 mL/h 及び 604.9 ± 131.2 mL/h であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table14.2-23 参照）。尿排泄速度は 5 mg 群及び 20 mg 群ともに単回

投与後より 7 日間反復投与後で低下した。

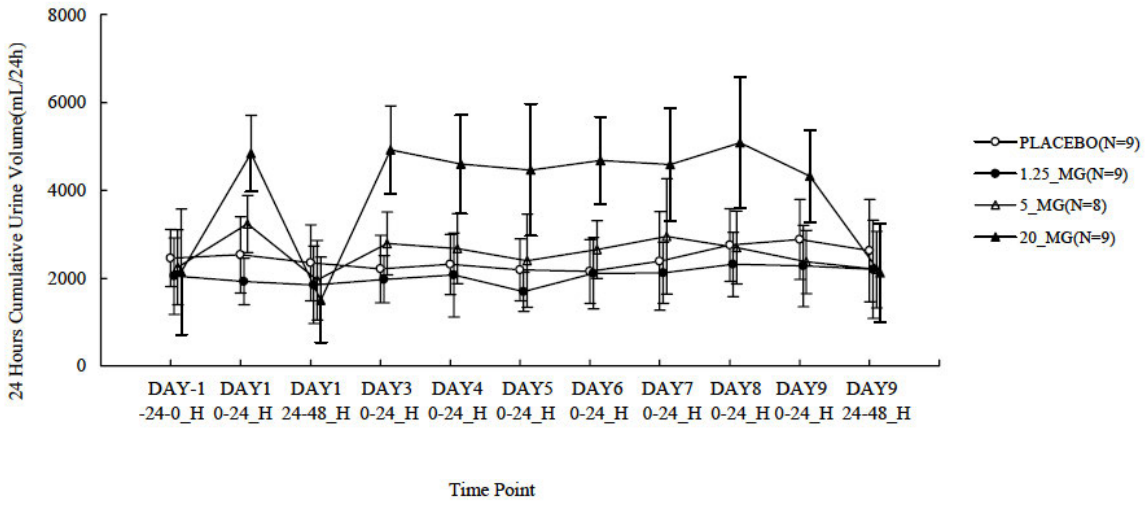


図 2.7.2.2-21　　24 時間累積尿量の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-15＞

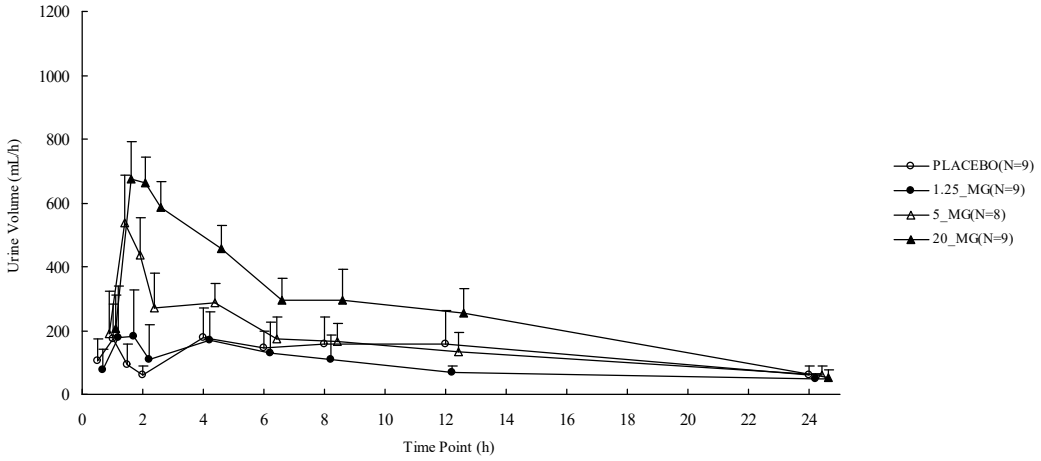


図 2.7.2.2-22　　単回投与後の尿排泄速度の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-16＞

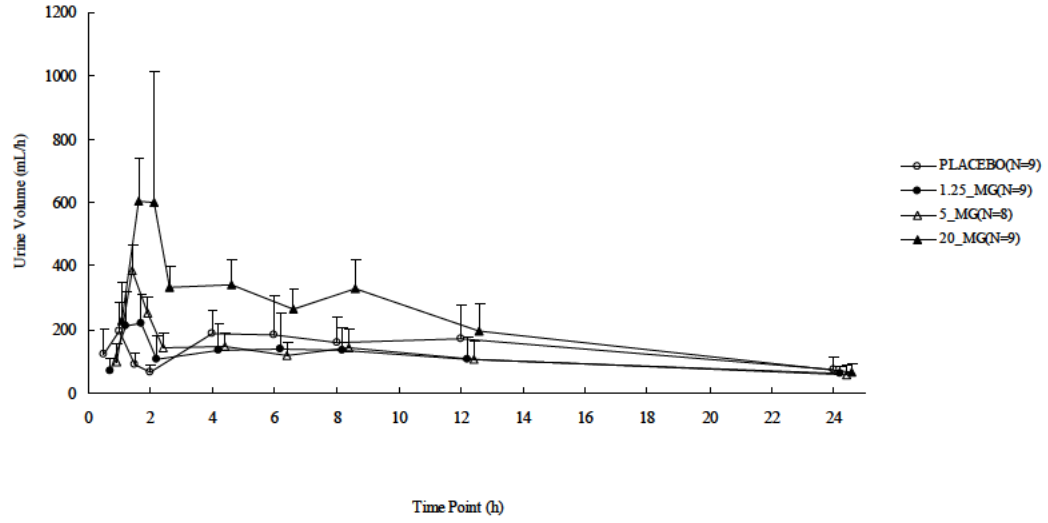


図 2.7.2.2-23　　7 日間反復投与後の尿排泄速度の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-17＞

24 時間累積水分収支（飲水量－尿量）の推移を図 2.7.2.2-24 に示した。

24 時間累積水分収支は，OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 群で単回投与後（Day 1 0-24 時間）に負の方向に変動したが，反復投与 2 日目（Day 4）以降はプラセボ群と同様の推移であった。

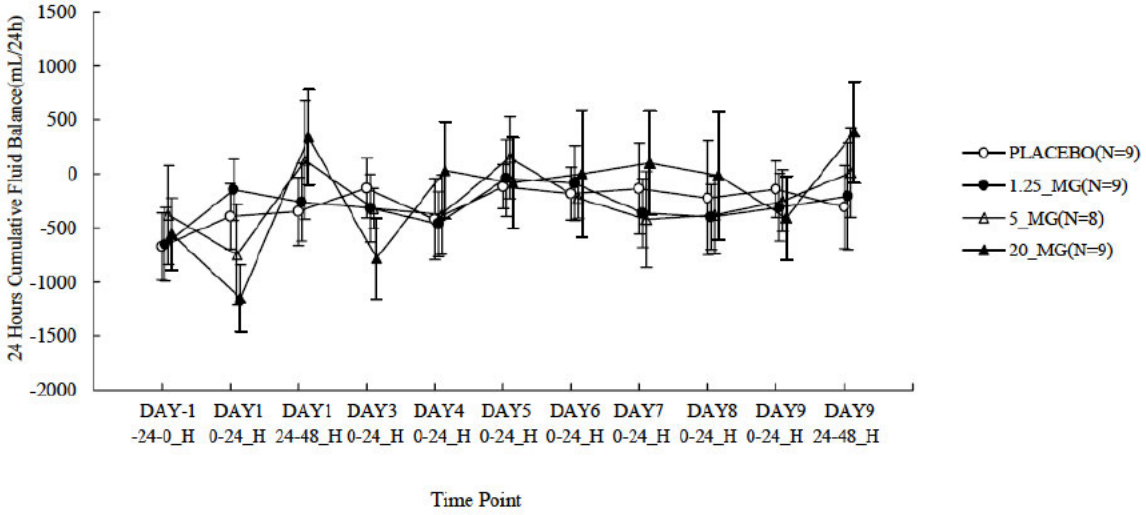


図 2.7.2.2-24　　24 時間累積水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-24＞

以上，健康成人男性で OPC-61815 の水利尿作用が 5 mg 及び 20 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与で

確認された。

ii)　尿中電解質排泄量

24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量の推移を図 2.7.2.2-25，累積尿中 K 排泄量の推移を図 2.7.2.2-26 に示した。

24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量は，OPC-61815 群及びプラセボ群で大きな変化は認められなかった。24 時間ごとの累積尿中 K 排泄量は，OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 群でプラセボ群より多かった。5 mg 群及び 20 mg 群でプラセボ群との差は，7 日間反復投与後に小さくなった。

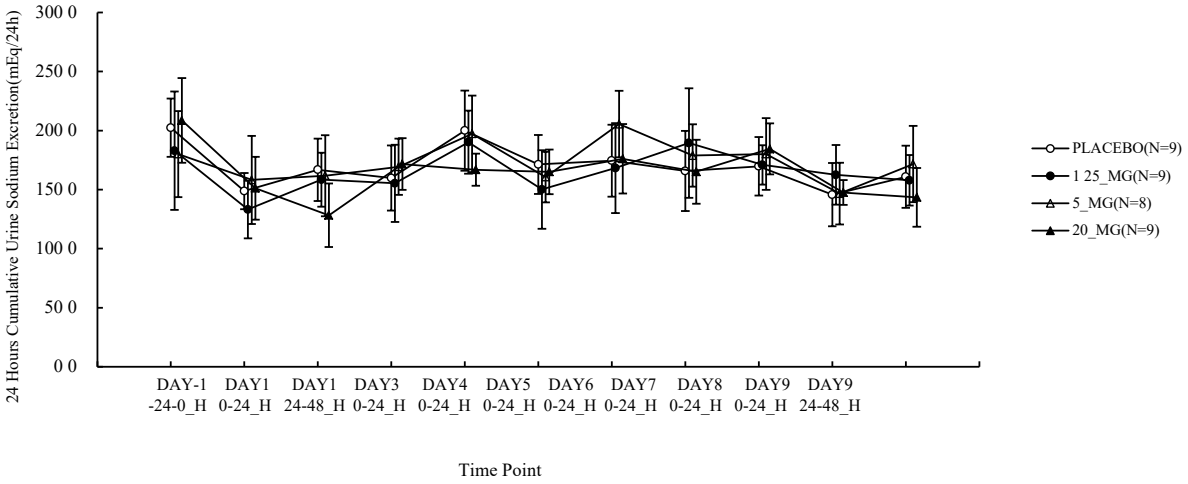


図 2.7.2.2-25　　24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-20＞

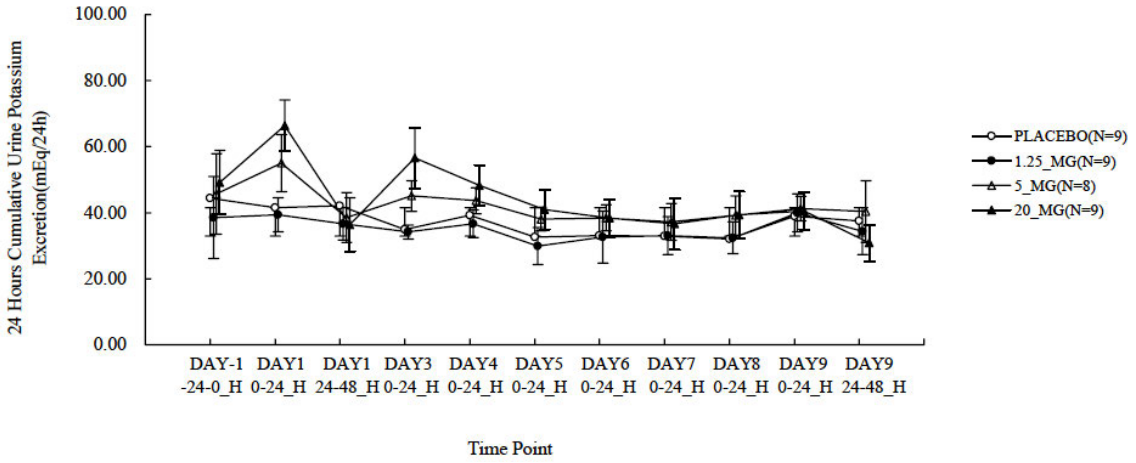


図 2.7.2.2-26　　24 時間ごとの累積尿中 K 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-21＞

iii)　尿浸透圧，自由水クリアランス

単回投与後及び 7 日間反復投与後の尿浸透圧の推移を図 2.7.2.2-27 及び図 2.7.2.2-28 に示した。

OPC-61815 群及びプラセボ群で治験薬投与開始後に尿浸透圧は低下したが，5 mg 群及び 20 mg 群ではプラセボ群に比較してより大きな低下が認められた。5 mg 群及び 20 mg 群では単回投与後と 7 日間反復投与後で尿浸透圧の低下の程度に差は認められなかったが，5 mg 群では単回投与後よりも 7 日間反復投与後で尿浸透圧がより速やかにベースラインに戻る傾向にあった。

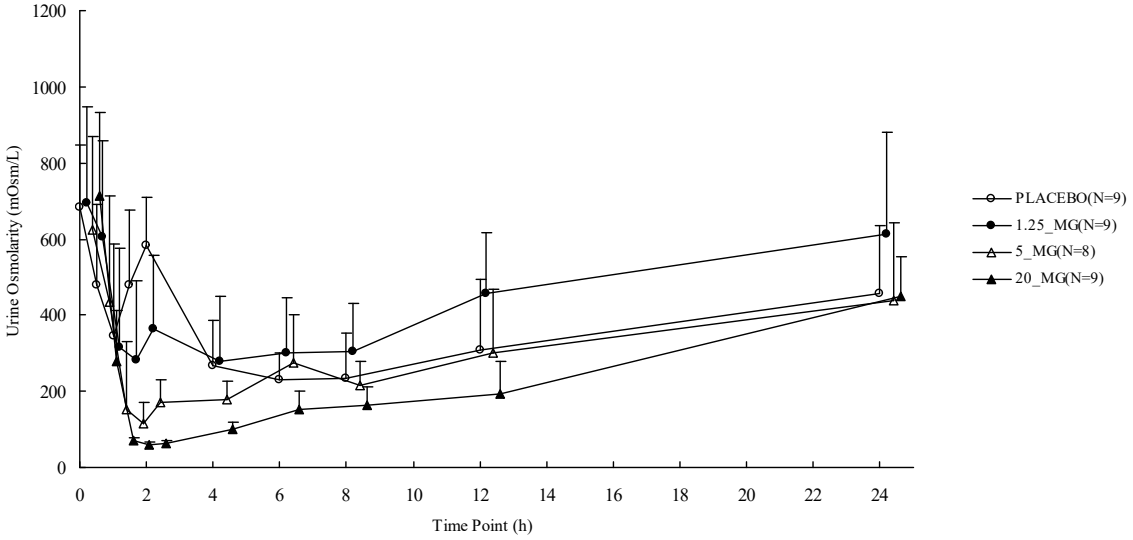


図 2.7.2.2-27　　単回投与後の尿浸透圧の推移

NOTE: n for 1.25_MG at 0.5-1 h=8, n for 1.25_MG at 1.5-2 h=8
平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-18＞

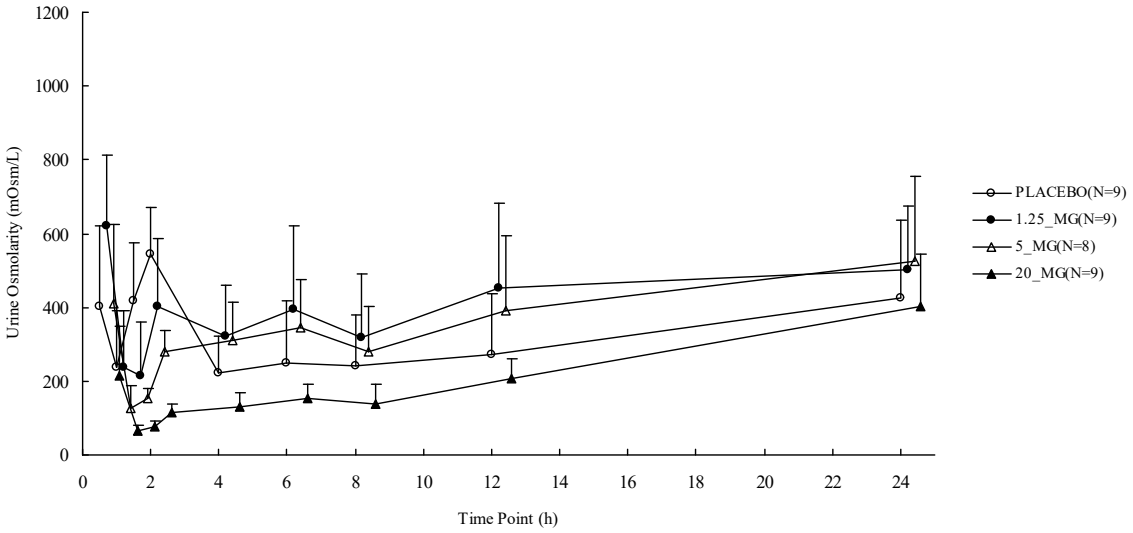


図 2.7.2.2-28　　7 日間反復投与後の尿浸透圧の推移

NOTE: n for 5_MG at 0-0.5 h=7
平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-19＞

単回投与後及び 7 日間反復投与後の自由水クリアランスの推移を図 2.7.2.2-29 及び図 2.7.2.2-30 に示した。

自由水クリアランスは, OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で治験薬投与開始後に正の値を示し,

投与開始後 1～1.5 時間の蓄尿区間で最大に達した。5 mg 群及び 20 mg 群での 7 日間反復投与後の自由水クリアランスの増加は単回投与後よりも小さかった。

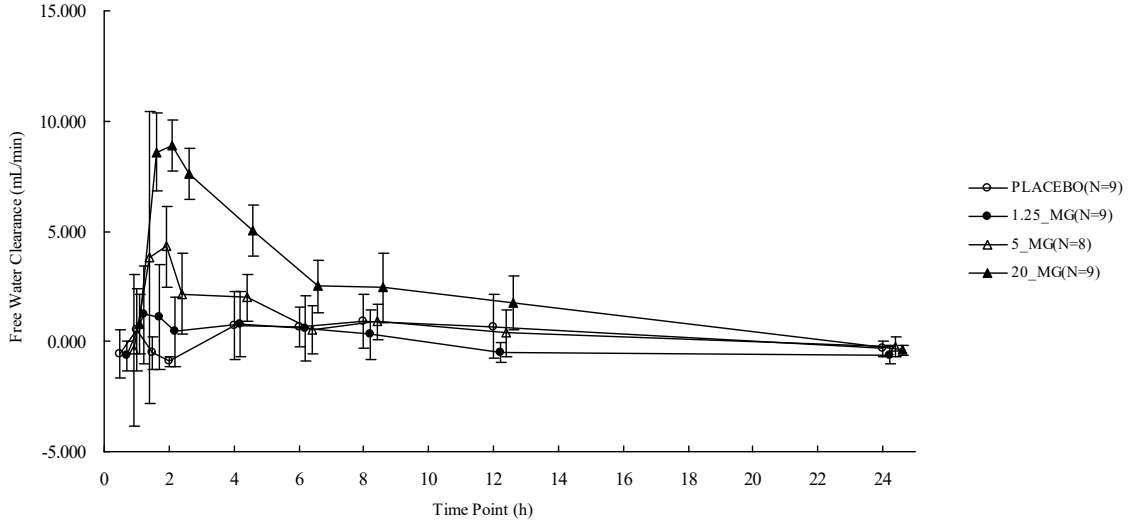


図 2.7.2.2-29　　単回投与後の自由水クリアランスの推移

NOTE: n for 1.25_MG at 0.5-1 h, 1.5-2 h=8
平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-22＞

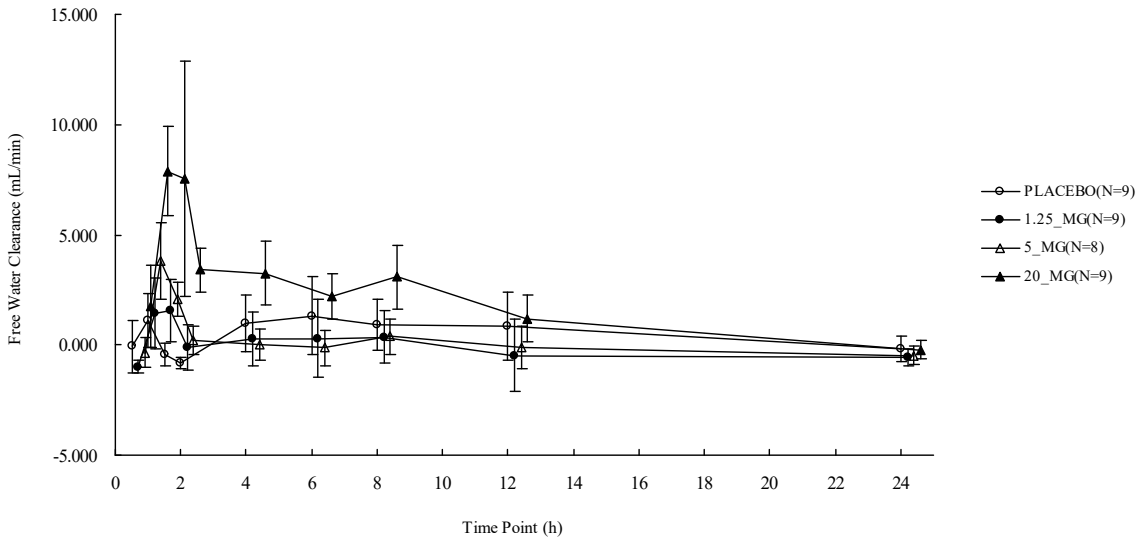


図 2.7.2.2-30　　7 日間反復投与後の自由水クリアランスの推移

NOTE: n for 5_MG at 0-0.5 h=7
平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-23＞

iv)　血清電解質濃度，血清浸透圧

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.2-31 及び図 2.7.2.2-32 に示した。

単回投与開始後の OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群での血清 Na 濃度の上昇は緩やかであり，投与開始後 8 時間の血清 Na 濃度の変化量はそれぞれ 2.9 mEq/L 及び 3.3 mEq/L であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table14.2-18 参照）。7 日間反復投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群での血清 Na 濃度の上昇は，単回投与後よりも小さかった。

血清 K 濃度の明らかな変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-02，Figure 11.4-11 及び Figure 11.4-12 参照）。

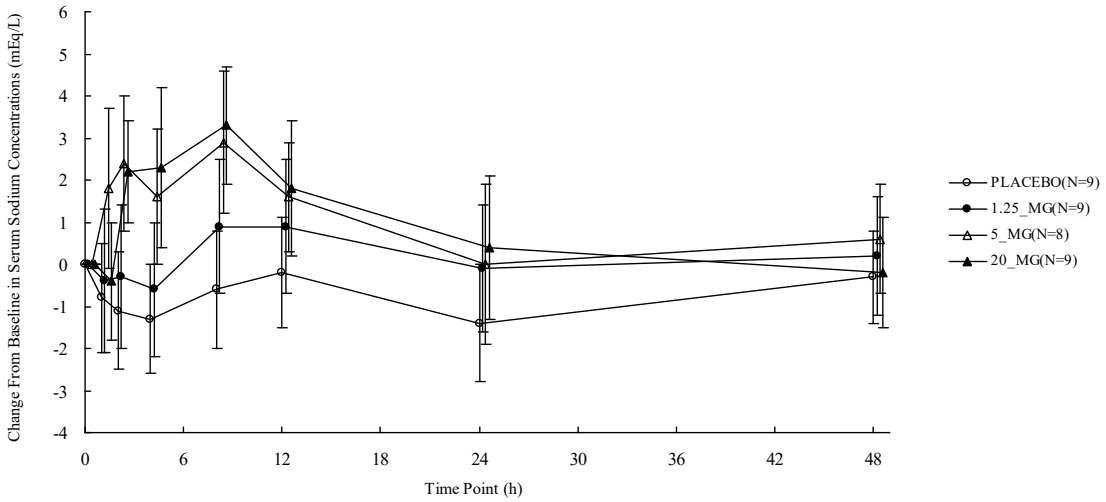


図 2.7.2.2-31　　単回投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-9＞

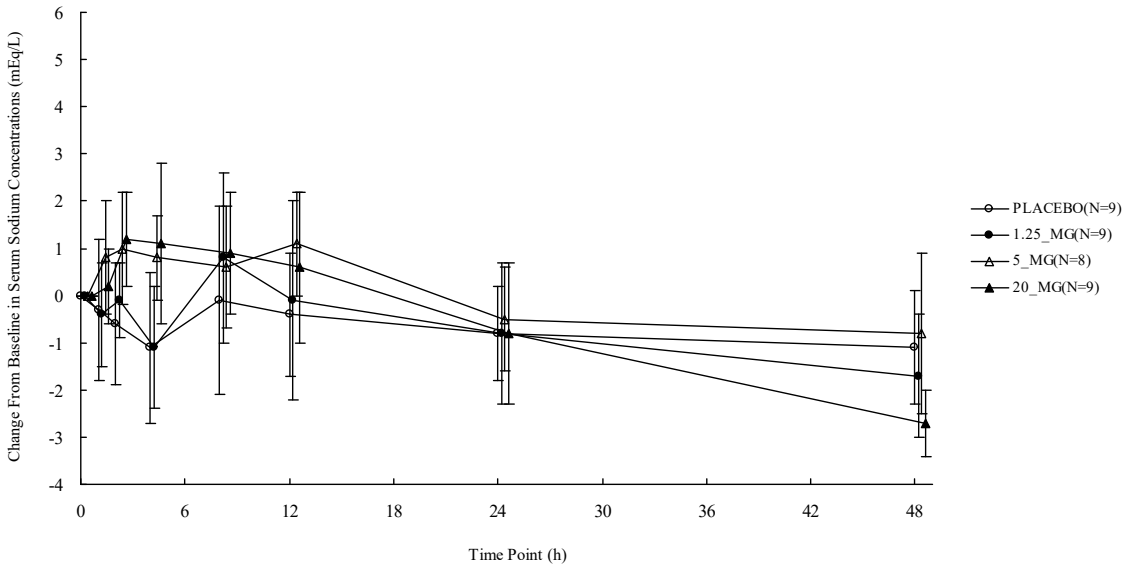


図 2.7.2.2-32　　7 日間反復投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-10＞

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.2-33 及び図 2.7.2.2-34 に示した。

OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で, 単回投与開始後 2 時間に血清浸透圧の上昇が認められた。5 mg 群及び 20 mg 群の血清浸透圧のベースラインからの変化量は投与開始後 8 時間で最大に達し，それぞれ 3.6 mOsm/L 及び 7.4 mOsm/L であった。また，投与開始後 24～48 時間までにベースラインに戻った。

7 日間反復投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群の血清浸透圧の上昇は単回投与後よりも小さかった。

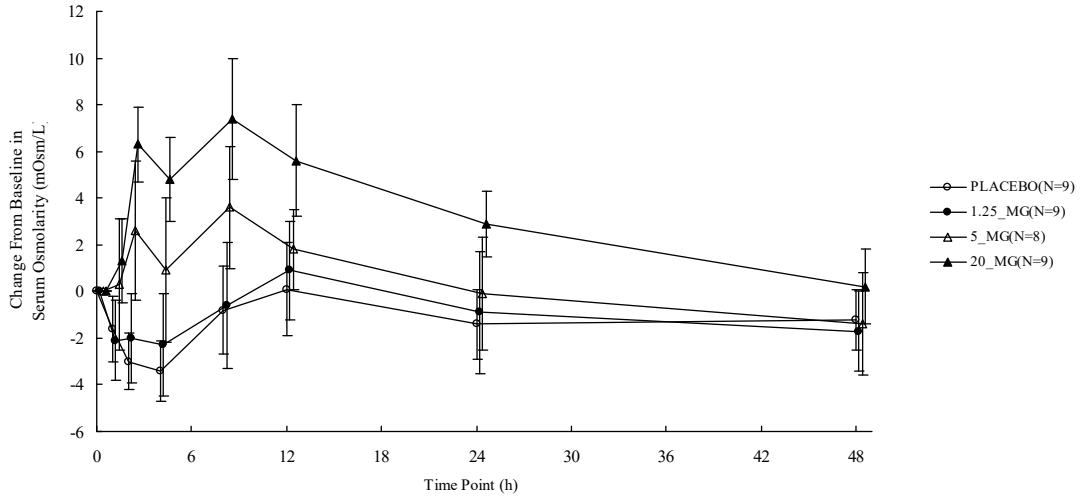


図 2.7.2.2-33　　単回投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-7＞

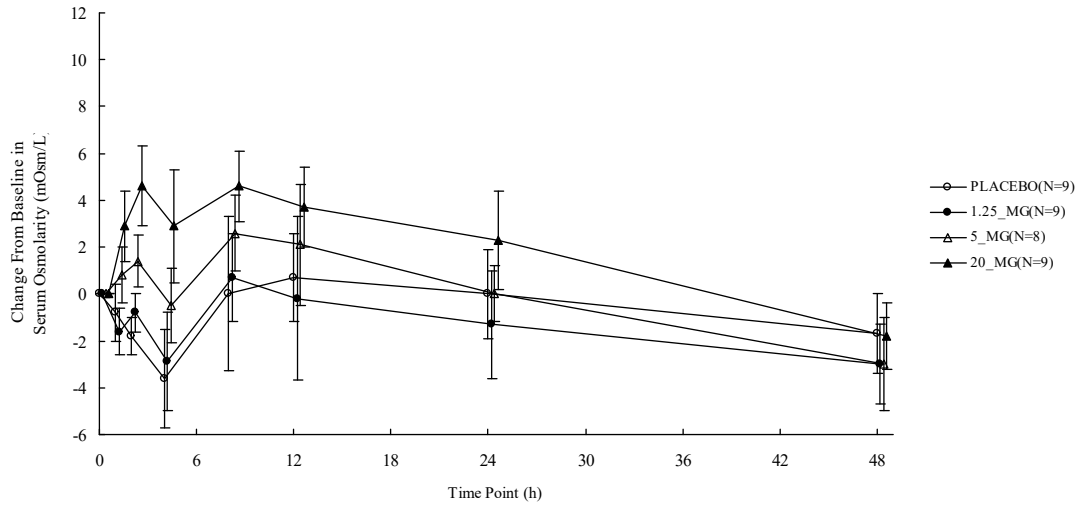


図 2.7.2.2-34　　7 日間反復投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-8＞

v)　バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度）

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.2-35 及び図 2.7.2.2-36 に示した。

7 日間反復投与後には，血漿中 AVP 濃度の明らかな変化は認められなかった。

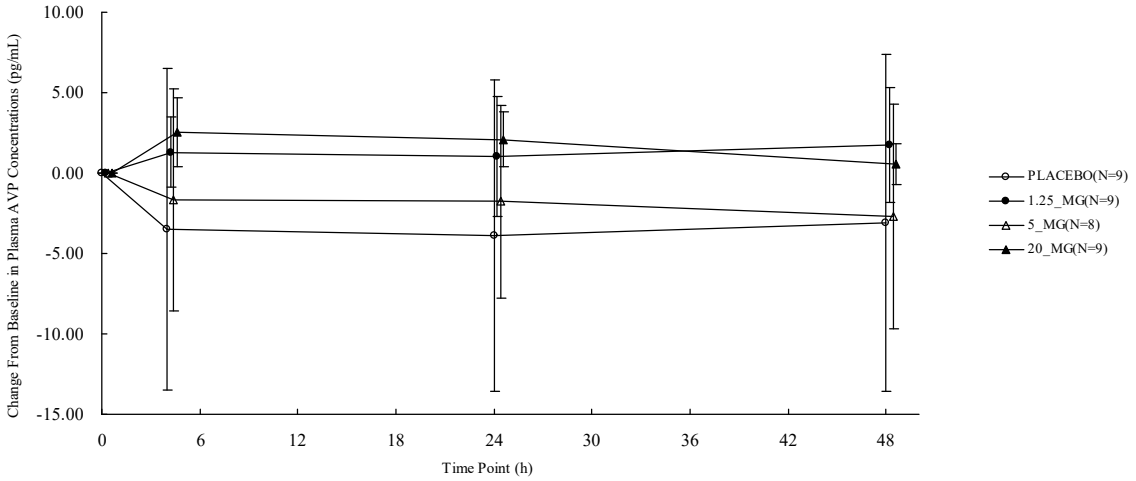


図 2.7.2.2-35　　単回投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-13＞

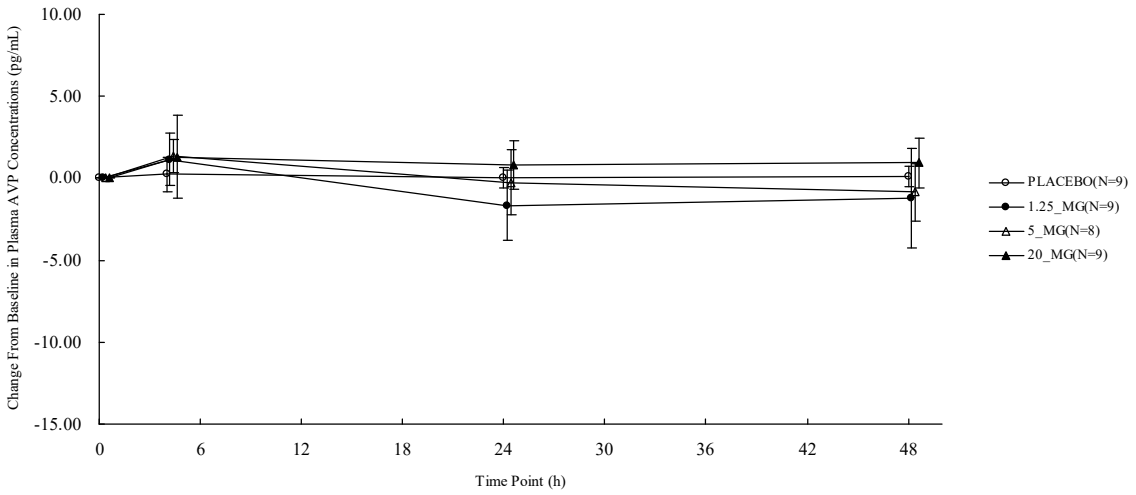


図 2.7.2.2-36　　7 日間反復投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-14＞

(3) 結論

- OPC-61815 1.25～20 mg の 7 日間反復静脈内投与後に OPC-61815 及びトルバプタンは累積しなかった。
- OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復静脈内投与後，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC 及び C_{max} は用量依存的に増加した。
- OPC-61815 フリー体の(S)-エナンチオマー比率は，OPC-61815 単回投与開始後 15 分から増加し，投与開始後 1 時間には 91.9%に達し，投与開始後 6 時間まで約 95%を維持した。7 日間反復静脈内投与後も同様の推移が認められた。
- OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 7 日間反復静脈内投与期間を通して，電解質排泄の増加を伴わない OPC-61815 の水利尿作用が認められた。

2.7.2.2.3.3 単回投与時の投与速度検討試験（日本：263-[redacted]-005）【評価資料】

健康成人男性を対象とした反復投与試験（263-[redacted]-001）の 5 及び 20 mg 投与例において，異常感，そう痒症，紅斑等の副作用が高頻度で発現した。これらの副作用は，いずれもトルバプタン経口投与時には認められておらず，OPC-61815 投与中又は投与終了直後に発現したことから，OPC-61815 自体が副作用発現に関与している可能性が考えられた。そこで，副作用の発現を抑える投与方法を検討すると共に，副作用の原因を探索することを目的に本試験を計画した。OPC-61815 を 1 分間かけ投与した反復投与試験（263-[redacted]-001）では，5 及び 20 mg 投与例において，上記の副作用が高頻度で発現したが，5 分間かけて投与した単回投与試験（263-[redacted]-001）では，これらの副作用は 30 mg 投与例の 1 例のみ（感覚鈍麻）で認められたことから，投与速度が副作用発現の要因である可能性が考えられた。

(1) 試験デザイン

健康成人男性を対象に，OPC-61815 7.5 mg，15 mg を投与時間ごと（1 期：2 時間投与，2 期：5 分投与，3 期：1 分投与）に静脈内投与した際の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を確認し，副作用の発現を抑える投与方法を検討し，さらに，副作用の原因について探索することを目的として，単施設，無作為化，二重盲検，2 用量 3 用法 3 期，プラセボ対照試験を実施した。

1 名の被験者に対して異なる用法で 3 回の投与を行った。このうち 2 回は OPC-61815，1 回はプラセボとなるように A 群から F 群を定めた（表 2.7.2.2-19）。1 期では 2 時間，2 期では 5 分間，3 期では 1 分間かけて静脈内投与した。

表 2.7.2.2-19　　263-[redacted]-005 試験の群構成

群（例数）/ 期（用法）	1 期 （2 時間投与）	2 期 （5 分間投与）	3 期 （1 分間投与）
A 群（3 例）	OPC-61815 7.5 mg	OPC-61815 7.5 mg	プラセボ
B 群（3 例）	OPC-61815 7.5 mg	プラセボ	OPC-61815 7.5 mg
C 群（3 例）	プラセボ	OPC-61815 7.5 mg	OPC-61815 7.5 mg
D 群（3 例）	OPC-61815 15 mg	OPC-61815 15 mg	プラセボ
E 群（3 例）	OPC-61815 15 mg	プラセボ	OPC-61815 15 mg
F 群（3 例）	プラセボ	OPC-61815 15 mg	OPC-61815 15 mg

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 9.1-1 より作成＞

(2)　結果

(a)　薬物動態

i)　血漿中薬物濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の投与期ごとの OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-37，1 期（2 時間投与）の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20，2 期（5 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.2.2-21，3 期（1 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.2.2-22 に示した。

1 期の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は，7.5 mg 群で 105.0 分，15 mg 群で 120.0 分であった。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.5 mg 群で 1.034 時間，15 mg 群で 1.306 時間であった。

OPC-61815 フリー体の C_{max} の平均値は 1 期で最も低く，2 期及び 3 期より約 70%低かった。2 期と 3 期の C_{max} の平均値は類似していた。

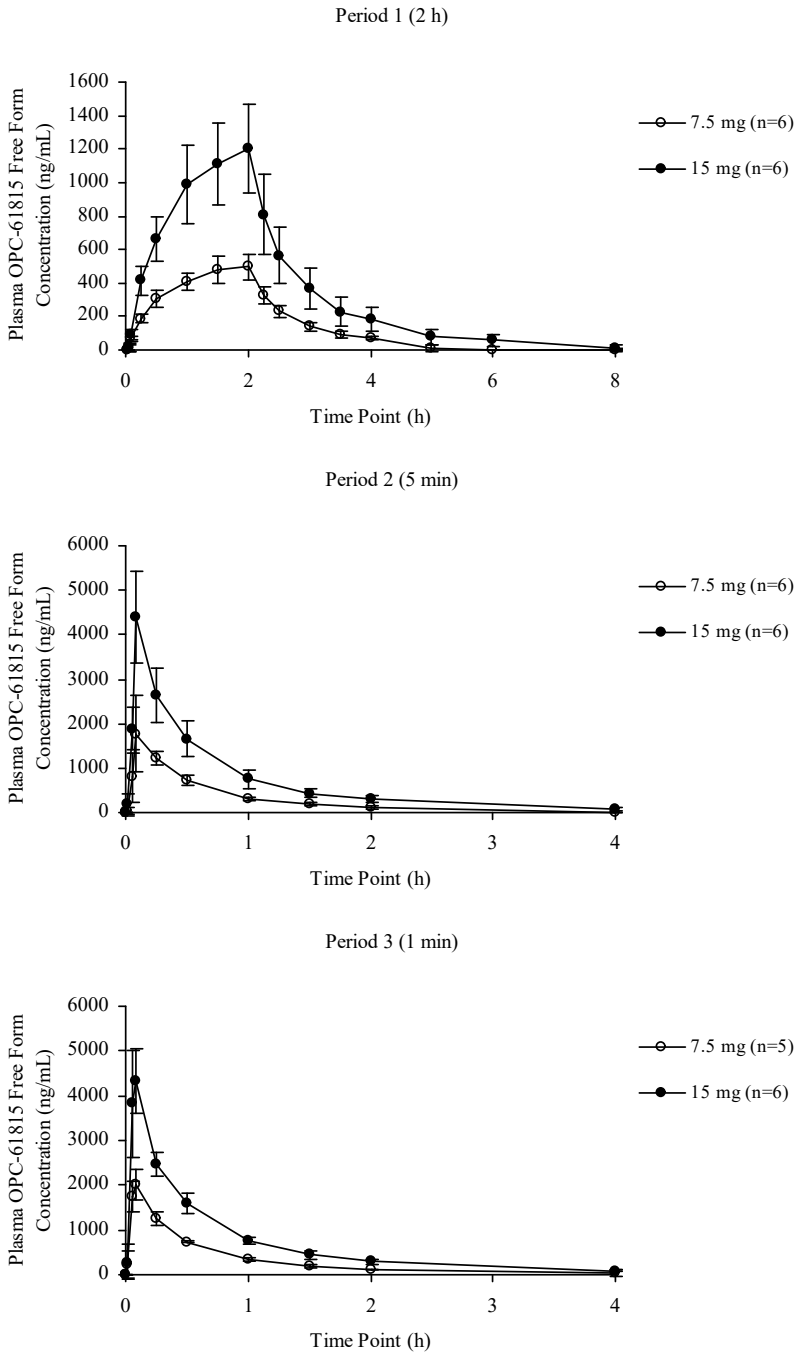


図 2.7.2.2-37　　投与期ごとの OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-1＞

表 2.7.2.2-20　　1 期（2 時間投与）の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_t (ng h/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1	N[a]	6	5	5	5	6	6	5
2 h		(0)		(0)	(0)			
7 5 mg	Arithmetic Mean	511 0	1232	1136	1166	105 0	1 034	5 718
0 0625 mg/min	SD	74 25	186 3	175 0	174 6	16 4	0 2184	0 7965
0 333 mL/min	CV (%)	14 5	15 1	15 4	15 0	15 6	21 1	13 9
	Geometric Mean	506 8	1221	1126	1156	103 9	1 015	5 671
	Minimum	443	1060	978	1010	90	0 786	4 51
	Median	486 5	1150	1060	1090	105 0	1 001	6 040
	Maximum	640	1530	1420	1450	120	1 39	6 55
1	N[a]	6	6	6	6	6	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)			
15 mg	Arithmetic Mean	1206	2932	2822	2877	120 0	1 306	5 017
0 125 mg/min	SD	265 3	780 5	760 0	765 7	0 0	0 6365	1 427
0 333 mL/min	CV (%)	22 0	26 6	26 9	26 6	0 0	48 7	28 4
	Geometric Mean	1181	2841	2732	2787	120 0	1 198	4 854
	Minimum	878	1930	1840	1890	120	0 694	3 73
	Median	1215	3015	2915	2970	120 0	1 070	4 695
	Maximum	1480	3700	3590	3660	120	2 46	7 14

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation, $AUC_{inf} = AUC_{\infty}$

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

A value of "0" was taken as the pre-dose value in Period 1.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-1＞

表 2.7.2.2-21　　2 期（5 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	1860	8.3
1.5 mg/min	SD	733.8	5.2
3 mL/min	CV (%)	39.5	62.0
	Geometric Mean	1731	7.2
	Minimum	997	5
	Median	1855	5.0
	Maximum	2770	15
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	4392	5.0
3 mg/min	SD	1028	0.0
3 mL/min	CV (%)	23.4	0.0
	Geometric Mean	4286	5.0
	Minimum	3080	5
	Median	4505	5.0
	Maximum	5520	5

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-2＞

表 2.7.2.2-22　　3 期（1 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)
3	N[a]	4	4
1 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	2130	4.5
7.5 mg/min	SD	335.8	1.0
3 mL/min	CV (%)	15.8	22.2
	Geometric Mean	2108	4.4
	Minimum	1640	3
	Median	2245	5.0
	Maximum	2390	5
3	N[a]	6	6
1 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	4405	4.3
15 mg/min	SD	804.0	1.0
3 mL/min	CV (%)	18.3	23.8
	Geometric Mean	4342	4.2
	Minimum	3340	3
	Median	4410	5.0
	Maximum	5320	5

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-3＞

OPC-61815 単回静脈内投与後の投与期ごとのトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-38，1 期（2 時間投与）のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23，2 期（5 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.2.2-24，3 期（1 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.2.2-25 に示した。

1 期のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値は用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は 7.5 mg 群及び 15 mg 群でいずれも 2.30 時間であった。トルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.5 mg 群で 4.585 時間，15 mg 群で 3.922 時間であった。

トルバプタンの C_{max} の平均値は 1，2 及び 3 期で類似していた。

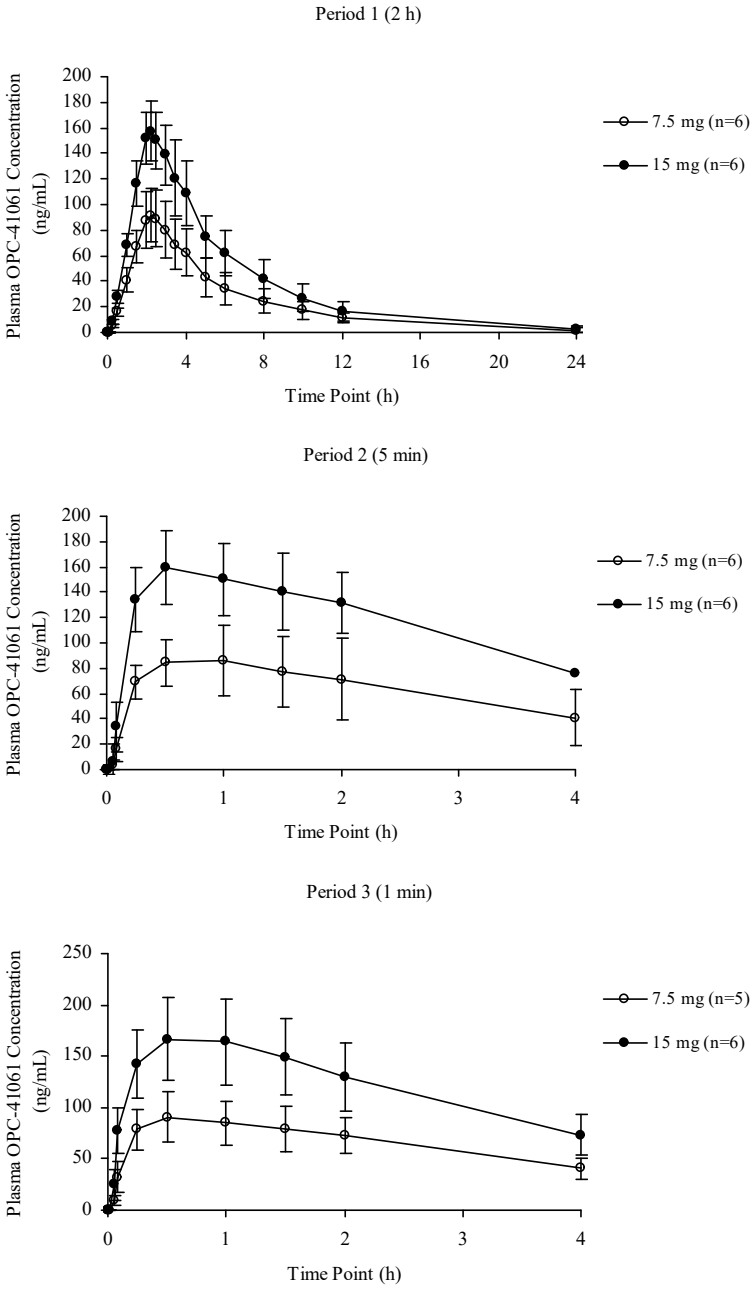


図 2.7.2.2-38　　投与期ごとのトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値± 標準偏差
OPC-41061 = トルバプタン
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-2＞

表 2.7.2.2-23　　1 期（2 時間投与）のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1	N[a]	6	5	5	5	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)		
7.5 mg	Arithmetic Mean	92.47	580.8	538.8	563.6	2.25	4.585
0.0625 mg/min	SD	20.81	184.3	194.3	174.9	0.12	0.8663
0.333 mL/min	CV (%)	22.5	31.7	36.1	31.0	5.4	18.9
	Geometric Mean	90.56	558.5	512.3	542.9	2.25	4.512
	Minimum	71.1	396	347	396	2.0	3.21
	Median	88.80	529.0	440.0	515.0	2.30	4.780
	Maximum	121	842	809	809	2.3	5.76
1	N[a]	6	6	6	6	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)		
15 mg	Arithmetic Mean	157.7	912.7	880.2	904.3	2.28	3.922
0.125 mg/min	SD	23.98	244.9	251.9	222.6	0.16	0.7246
0.333 mL/min	CV (%)	15.2	26.8	28.6	24.6	7.0	18.5
	Geometric Mean	156.0	886.2	850.3	882.5	2.28	3.862
	Minimum	127	623	583	642	2.0	2.85
	Median	169.5	921.0	908.5	908.5	2.30	4.065
	Maximum	178	1320	1280	1280	2.5	4.69

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation, $AUC_{inf} = AUC_\infty$

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

A value of "0" was taken as the pre-dose value in Period 1.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-4＞

表 2.7.2.2-24　　2 期（5 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	91.43	0.83
1.5 mg/min	SD	26.39	0.26
3 mL/min	CV (%)	28.9	31.0
	Geometric Mean	88.43	0.79
	Minimum	57.7	0.5
	Median	88.00	1.00
	Maximum	138	1.0
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	161.0	0.75
3 mg/min	SD	26.12	0.42
3 mL/min	CV (%)	16.2	55.8
	Geometric Mean	159.2	0.67
	Minimum	135	0.5
	Median	158.5	0.50
	Maximum	193	1.5

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-5＞

表 2.7.2.2-25　　3 期（1 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
3	N[a]	4	4
1 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	99.60	0.63
7.5 mg/min	SD	19.03	0.25
3 mL/min	CV (%)	19.1	40.0
	Geometric Mean	98.11	0.59
	Minimum	73.4	0.5
	Median	103.0	0.50
	Maximum	119	1.0
3	N[a]	6	6
1 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	168.8	0.75
15 mg/min	SD	41.25	0.27
3 mL/min	CV (%)	24.4	36.5
	Geometric Mean	164.7	0.71
	Minimum	132	0.5
	Median	159.0	0.75
	Maximum	224	1.0

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation

Plasma concentrations BLOQ were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-6＞

(b)　薬力学的作用

i)　尿量，尿排泄速度（時間当たりの尿量），水分収支（飲水量－尿量）

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与開始後 2 時間までの尿量の推移，投与開始後 24 時間までの尿排泄速度（時間当たりの尿量）の推移，投与開始後 24 時間までの累積水分収支（累積飲水量－累積尿量）の推移，投与開始後 24 時間累積尿量を図 2.7.2.2-39，図 2.7.2.2-40，図 2.7.2.2-41，図 2.7.2.2-42 に示した。

投与開始後 2 時間までの尿量の推移から，すべての投与期で平均尿量がプラセボ群と比べて OPC-61815 群で増加した。1 期の OPC-61815 投与開始後の尿排泄速度の上昇は，2 期及び 3 期より遅かった。OPC-61815 群の投与開始後平均 24 時間累積尿量はプラセボ群より多く，15 mg 群は 7.5 mg 群よりすべての投与期で多かった。

OPC-61815 投与開始後の水分収支はプラセボ投与開始後より低かった。OPC-61815 投与開始後 4 時間までの水分収支は，2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）よりも 1 期（2 時間投与）でより緩やかに低下した。

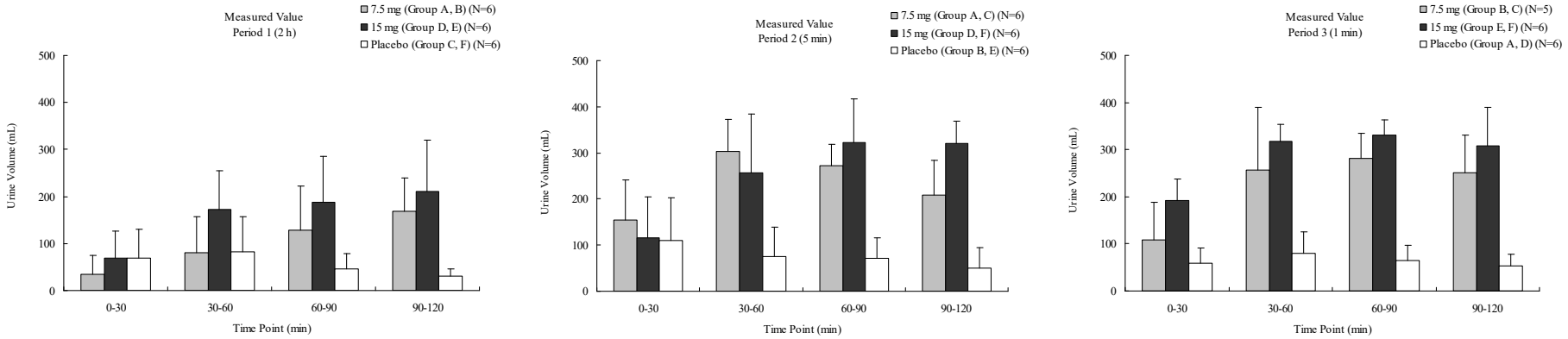


図 2.7.2.2-39　　投与開始後 2 時間までの尿量の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値 ± 標準偏差

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-3，Figure 11.4-4，Figure 11.4-5＞

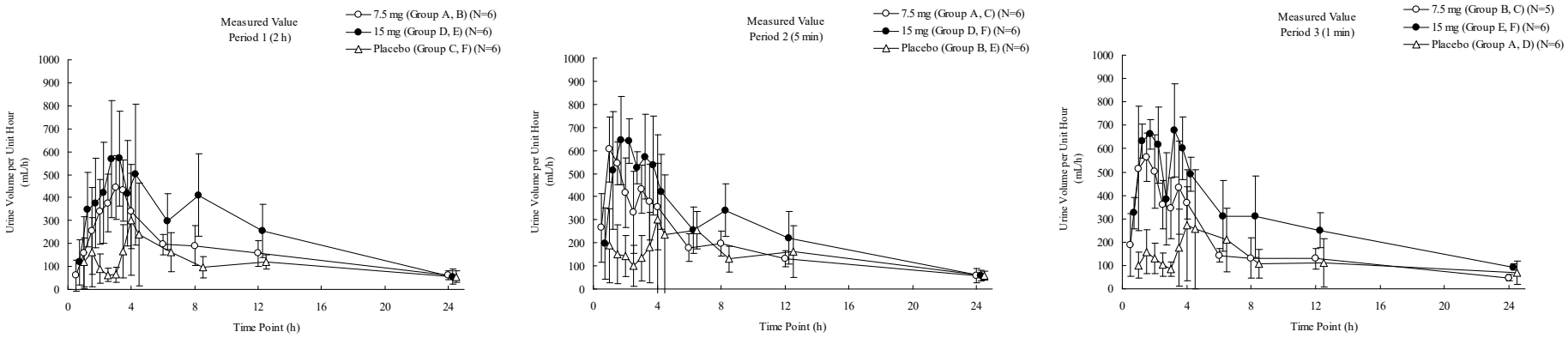


図 2.7.2.2-40　　投与開始後 24 時間までの尿排泄速度の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値± 標準偏差

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-6，Figure 11.4-7，Figure 11.4-8＞

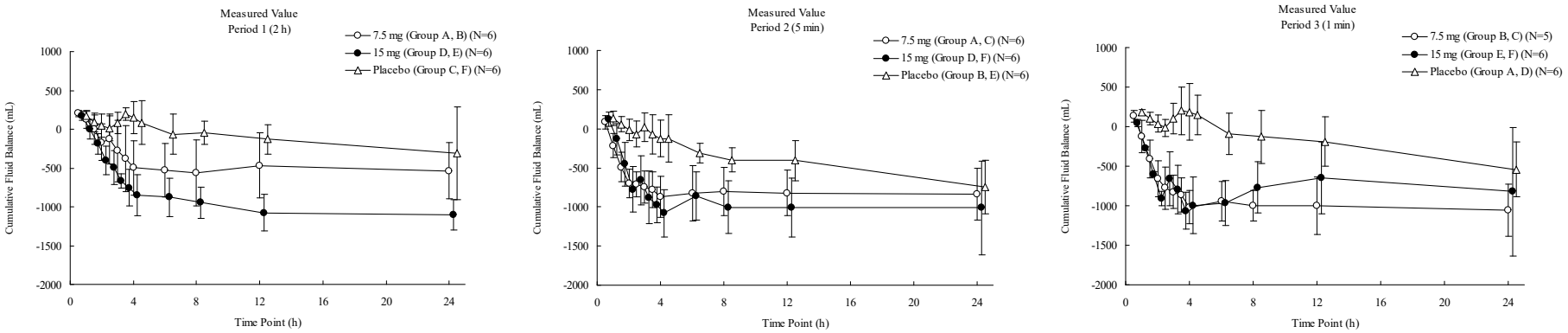


図 2.7.2.2-41　投与開始後 24 時間までの累積水分収支の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-13，Figure 11.4-14，Figure 11.4-15＞

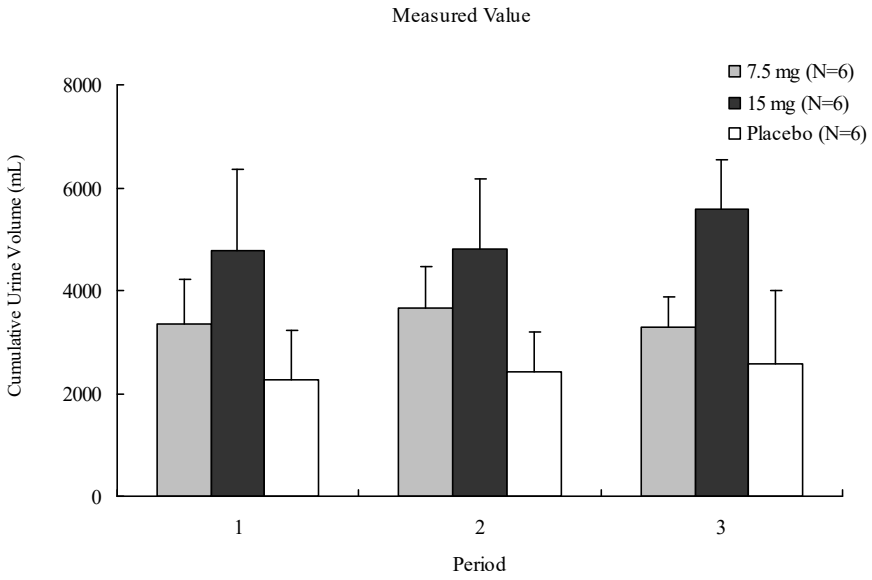


図 2.7.2.2-42　　投与開始後 24 時間累積尿量

平均値 ± 標準偏差
Period 1 = 2 時間投与，Period 2 = 5 分間投与，Period 3 = 1 分間投与
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-9＞

ii)　尿中電解質排泄量

尿中 Na 及び K 排泄量はすべての投与期で OPC-61815 投与後に変化しなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 11.4-19，Figure 14.2-19，Figure 11.4-21，Figure 11.4-22，Figure 11.4-23 及び Figure 11.4-24 参照）。

iii)　尿浸透圧，自由水クリアランス

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与開始後 24 時間までの尿浸透圧の推移，投与開始後 24 時間までの自由水クリアランスの推移を図 2.7.2.2-43，図 2.7.2.2-44 に示した。

尿浸透圧の低下を伴う低張尿がすべての投与期で OPC-61815 投与後に認められた。

すべての投与期で OPC-61815 投与開始後の自由水クリアランスが正の値を示した。15 mg 群の正の値は 7.5 mg 群より大きく，より長く続いた。

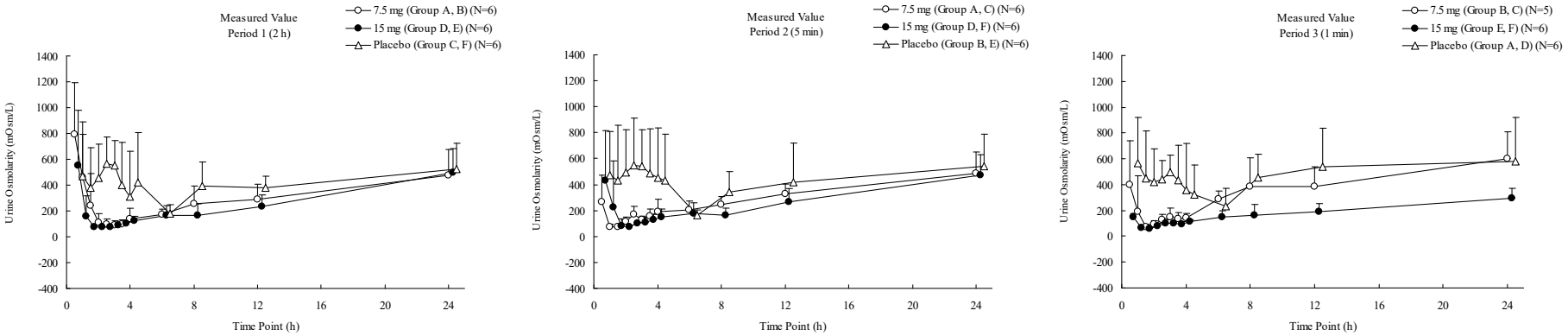


図 2.7.2.2-43　　投与開始後 24 時間までの尿浸透圧の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-16，Figure 11.4-17，Figure 11.4-18＞

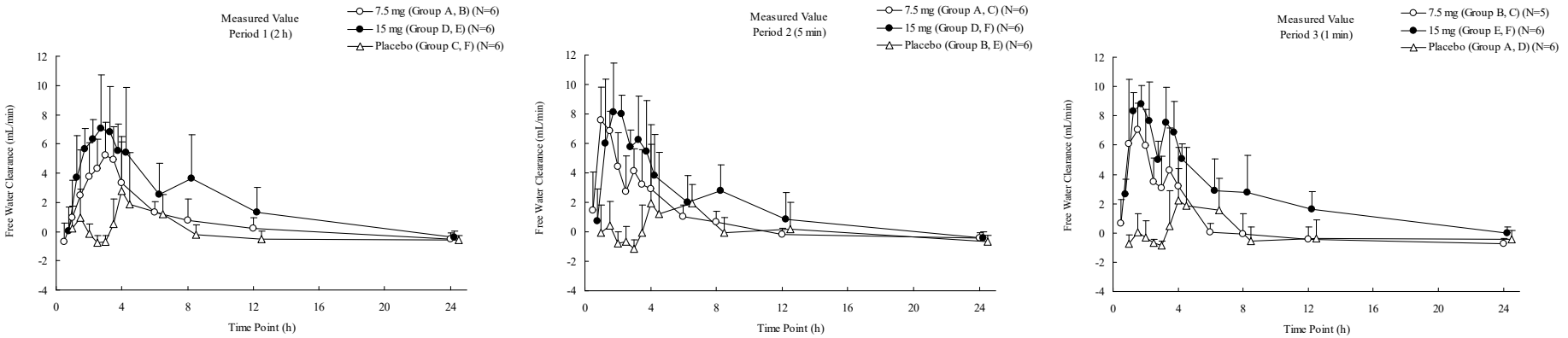


図 2.7.2.2-44　　投与開始後 24 時間までの自由水クリアランスの推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-25，Figure 11.4-26，Figure 11.4-27＞

iv)　血清電解質濃度，血清浸透圧

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）のベースラインから投与開始後 24 時間までの血清 Na 濃度の推移，ベースラインから投与開始後 24 時間までの血清 K 濃度の推移，ベースラインから投与開始後 24 時間までの血清浸透圧の推移を図 2.7.2.2-45，図 2.7.2.2-46，図 2.7.2.2-47 に示した。

血清 Na 濃度はすべての投与期で OPC-61815 投与開始後にわずかに増加した。血清 K 濃度の平均値は各投与期で注目すべき変化は認められず，投与群間でも大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 14.2-3 参照）。

血清浸透圧はすべての投与期で OPC-61815 投与開始後にわずかに増加し，投与開始後 24 時間までにベースラインに戻った（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 14.2-1 参照）。

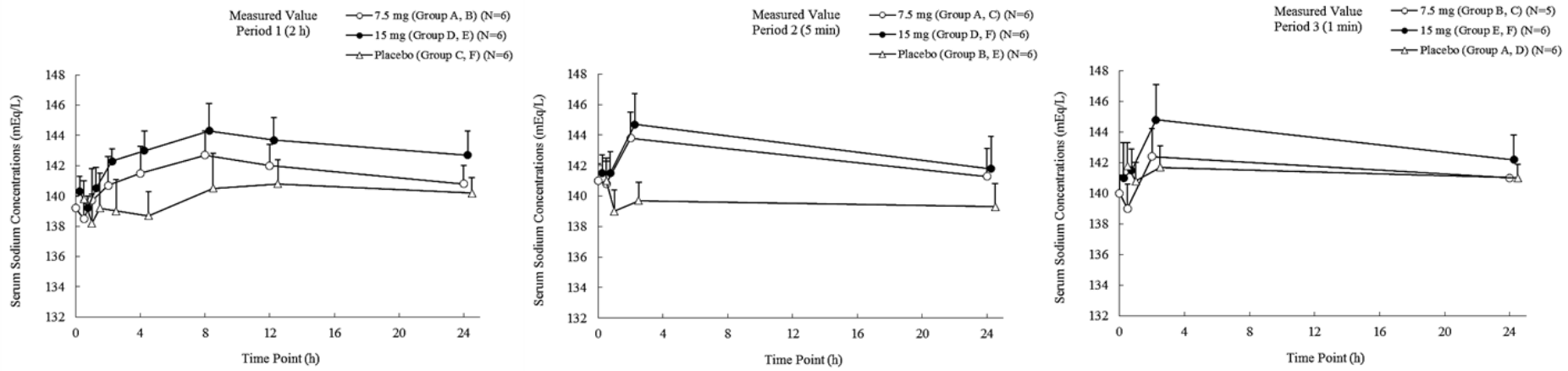


図 2.7.2.2-45　　ベースラインから投与開始後 24 時間までの血清 Na 濃度の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値 ± 標準偏差

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 14.2-3＞

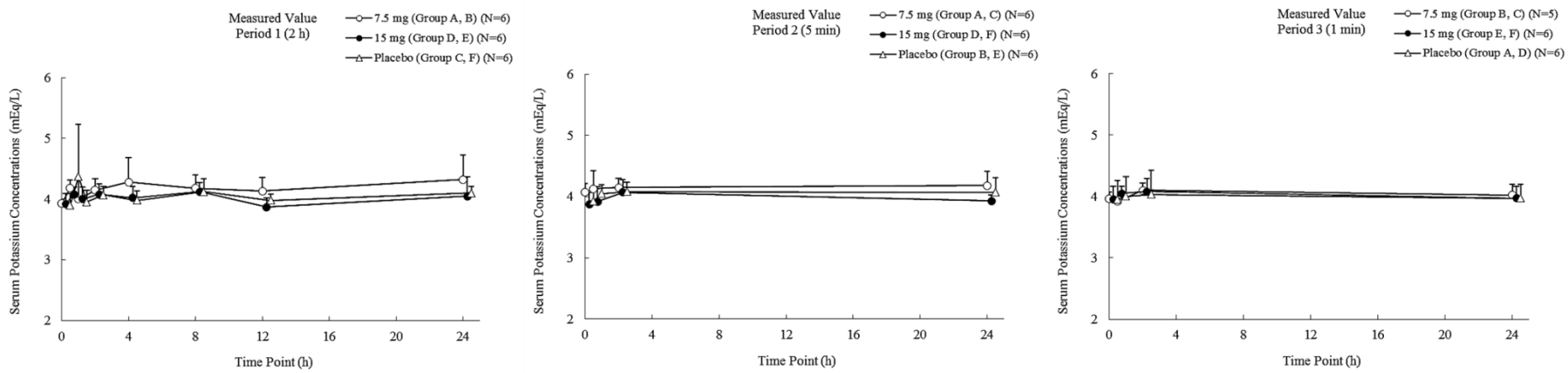


図 2.7.2.2-46　　ベースラインから投与開始後 24 時間までの血清 K 濃度の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値 ± 標準偏差

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 14.2-3＞

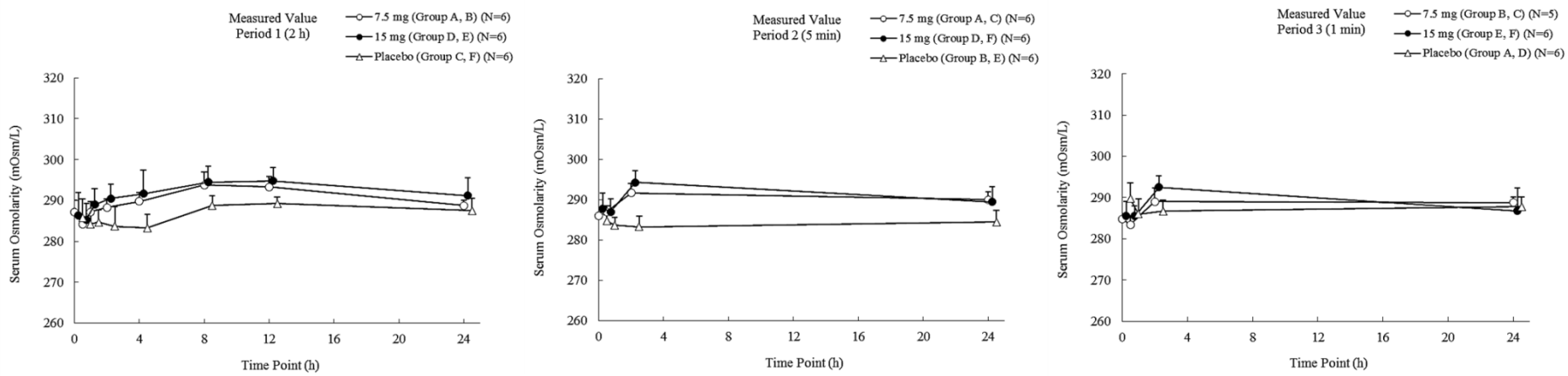


図 2.7.2.2-47　　ベースラインから投与開始後 24 時間までの血清浸透圧の推移［左：1 期（2 時間投与），中央：2 期（5 分間投与），右：3 期（1 分間投与）］

平均値± 標準偏差

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 14.2-1＞

v)　バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度）

1 期（2 時間投与）のベースラインから投与開始後 24 時間までの血漿中 AVP 濃度の推移を図 2.7.2.2-48 に示した。

血漿中 AVP 濃度は 1 期の OPC-61815 投与開始後に増加し，投与開始後 4 時間でピークに達した。

なお，2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）には血漿中 AVP 濃度の評価は行わなかった。

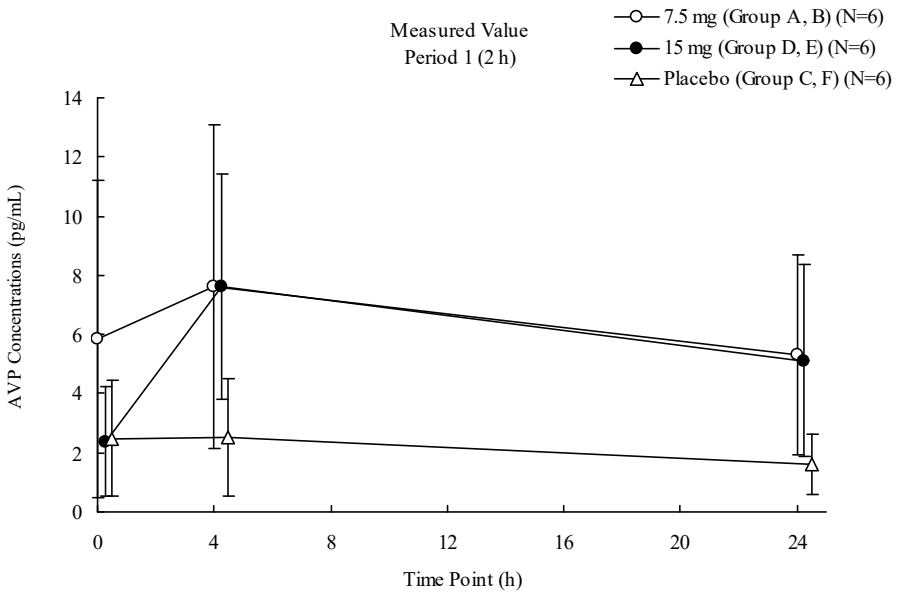


図 2.7.2.2-48　　1 期（2 時間投与）のベースラインから投与開始後 24 時間までの血漿中 AVP 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-31＞

(3)　結論

- 1 又は 5 分投与時と比べて，2 時間投与時の OPC-61815 フリー体の C_{max} は低下したが，トルバプタンの C_{max} は投与速度にほとんど影響されなかった。
- いずれの投与速度でも，OPC-61815 7.5 mg 及び 15 mg 投与により水利尿作用が認められた。
- OPC-61815 7.5 mg 及び 15 mg の 2 時間投与では，治験薬との関連性が否定できない注目すべき有害事象は認められなかった（2.7.6.2.3 参照）。

2.7.2.2.3.4　^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（英国：263-102-00006）【評価資料】

(1)　試験デザイン

^{14}C-OPC-61815（75.1 μCi，16 mg）単回静脈内投与後の総放射能のマスバランス等を明らかにすることを目的とし，健康成人男性を対象とした単施設，非盲検試験を実施した。なお，実際にはすべての被験者で ^{14}C-OPC-61815 が 15.2 mg 投与された。

(2)　結果

(a)　薬物動態

i)　血漿及び全血中総放射能並びに血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度の薬物動態

血漿及び全血中総放射能濃度並びに血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度の算術平均値の推移（線形目盛及び片対数目盛）を図 2.7.2.2-49（0～192 時間）及び図 2.7.2.2-50（0～48 時間）に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-26 に示した。

血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの $t_{1/2,z}$ はそれぞれ 3.61 及び 5.27 時間であり，血漿中及び全血中総放射能の $t_{1/2,z}$（それぞれ 128 及び 149 時間）と比較して短かった。血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中総放射能に対する AUC の比は低く，血漿中に長時間残存する他の代謝物の存在が示唆された。総放射能の AUC_{∞}の全血/血漿比の平均値が 0.526 であることから，放射能の赤血球への移行性が低いことが示唆された。

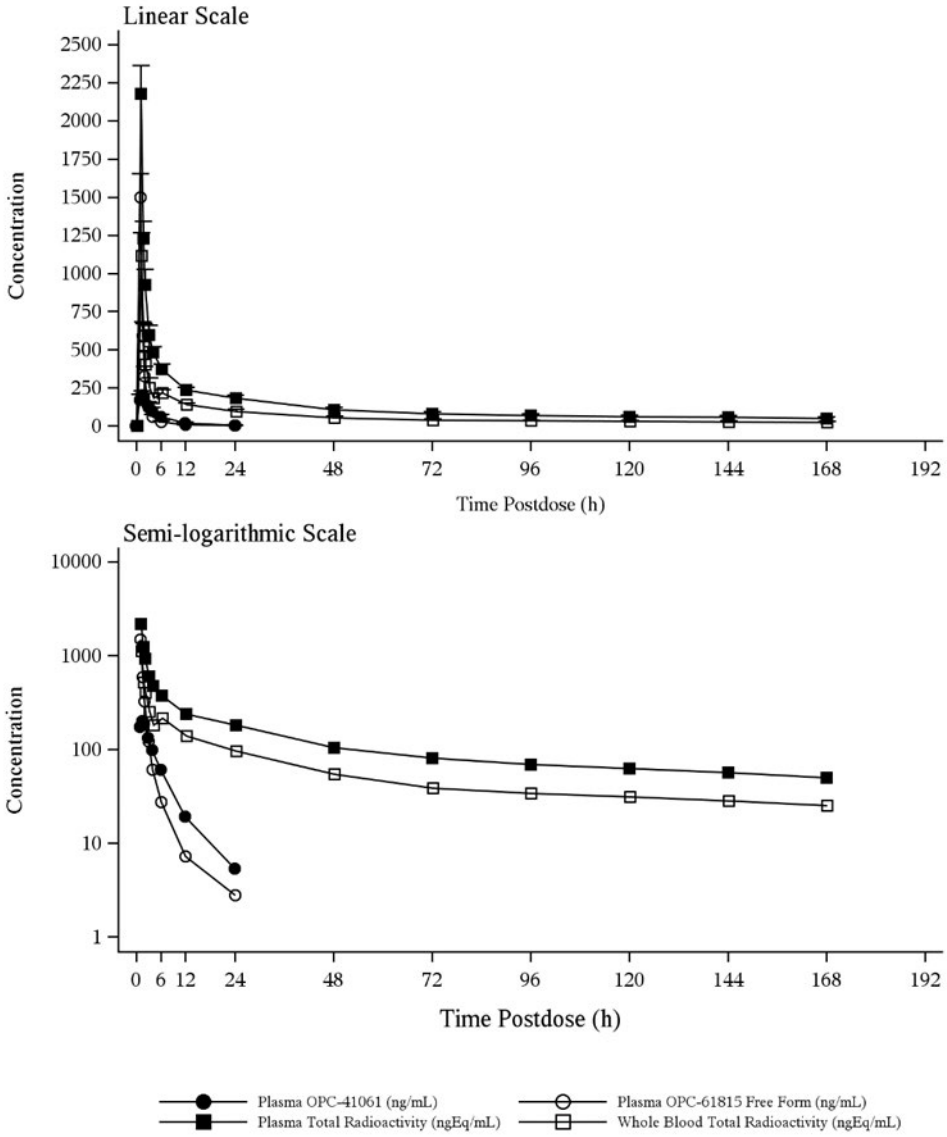


図 2.7.2.2-49　　血漿及び全血中総放射能濃度並びに血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度の算術平均値の推移（線形及び片対数目盛）- 0～192 時間

OPC-41061 = トルバプタン

Time postdose is defined as time after the start of the infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 2＞

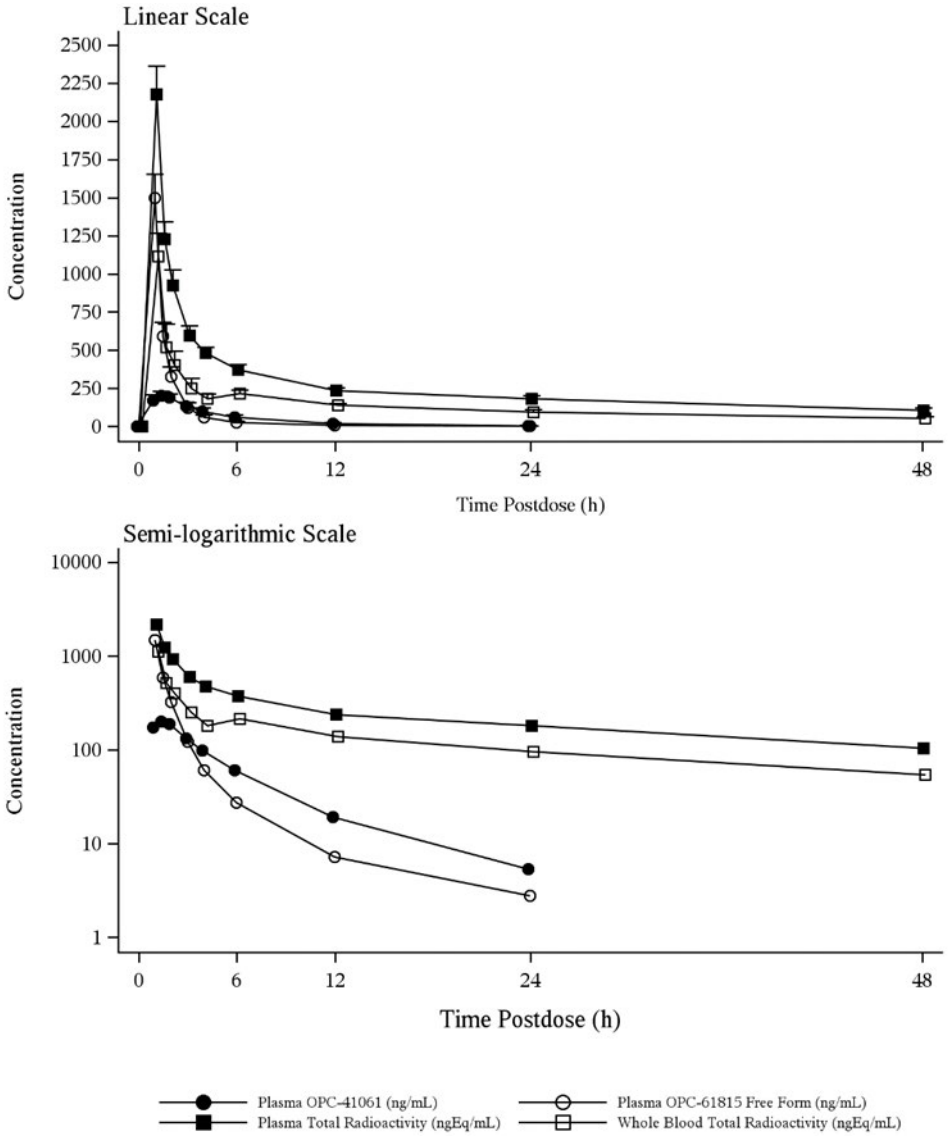


図 2.7.2.2-50　　血漿及び全血中総放射能濃度並びに血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度の算術平均値の推移（線形及び片対数目盛）- 0～48 時間

OPC-41061 = トルバプタン

Time postdose is defined as time after the start of the infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 3＞

表 2.7.2.2-26　　薬物動態パラメータの要約

	Plasma OPC-61815 Free Form (N = 8)	Plasma OPC-41061 (N = 8)	Plasma Total Radioactivity (N = 8)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 8)
AUC_t (h*ng/mL)[a]	2040 (304)[8]	1110 (219)[8]	20800 (2280)[8]	10500 (1520)[8]
AUC_∞ (h*ng/mL)[a]	2060 (305)[8]	1150 (230)[8]	30300 (4850)[8]	15700 (2730)[7]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.11 (0.298)[8]	3.65 (1.86)[8]	30.6 (8.42)[8]	32.8 (10.9)[7]
C_{max} (ng/mL)[a]	1500 (156)[8]	204 (27.9)[8]	2180 (188)[8]	1110 (153)[8]
t_{max} (h)	1.02 (1.00-1.02)[8]	1.50 (1.50-2.00)[8]	1.00 (1.00-1.02)[8]	1.00 (1.00-1.00)[8]
t_{last} (h)	12.02 (12.00-24.13)[8]	24.02 (24.02-24.13)[8]	168.00 (168.00-168.05)[8]	168.00 (168.00-168.03)[8]
$t_{1/2,z}$ (h)	3.61 (1.34)[8]	5.27 (0.826)[8]	128 (33.1)[8]	149 (55.5)[7]
CL (L/h)	6.90 (0.913)[8]	NC	NC	NC
AUC_t Blood/Plasma Ratio	NA	NA	NA	0.506 (0.0257)[8]
AUC_∞ Blood/Plasma Ratio	NA	NA	NA	0.526 (0.0317)[7]

AUC_∞ = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_∞ Blood/Plasma Ratio = AUC_∞ of total radioactivity in whole blood relative to AUC_∞ of total radioactivity in plasma; AUC_t = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t; AUC_t Blood/Plasma Ratio = AUC_t of total radioactivity in whole blood relative to AUC_t of total radioactivity in plasma; CL = total body clearance; C_{max} = maximum peak concentration; N = number of subjects; NA = not applicable; NC = not calculated; SD = standard deviation; $t_{1/2,z}$ = terminal-phase elimination half-life; t_{last} = time of last measurable (positive) concentration; t_{max} = time to maximum peak concentration; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of AUC that is due to extrapolation from the last measurable concentration to infinity.

Arithmetic mean (SD) [n] statics presented; for t_{max}, and t_{last} median (min-max) [n] statics presented.

OPC-41061 = トルバプタン

[a] For the total radioactivity AUCs and C_{max} the units are (h*ngEq/mL) and (ngEq/mL) respectively.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 9＞

ii)　総放射能の尿及び糞中排泄

^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中累積回収率の推移（算術平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.2.2-51 に，要約を表 2.7.2.2-27 に示した。

放射能の尿糞中平均回収率は，投与開始後 168 時間で 95.11%であり，尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 54.30%及び 40.80%であった。

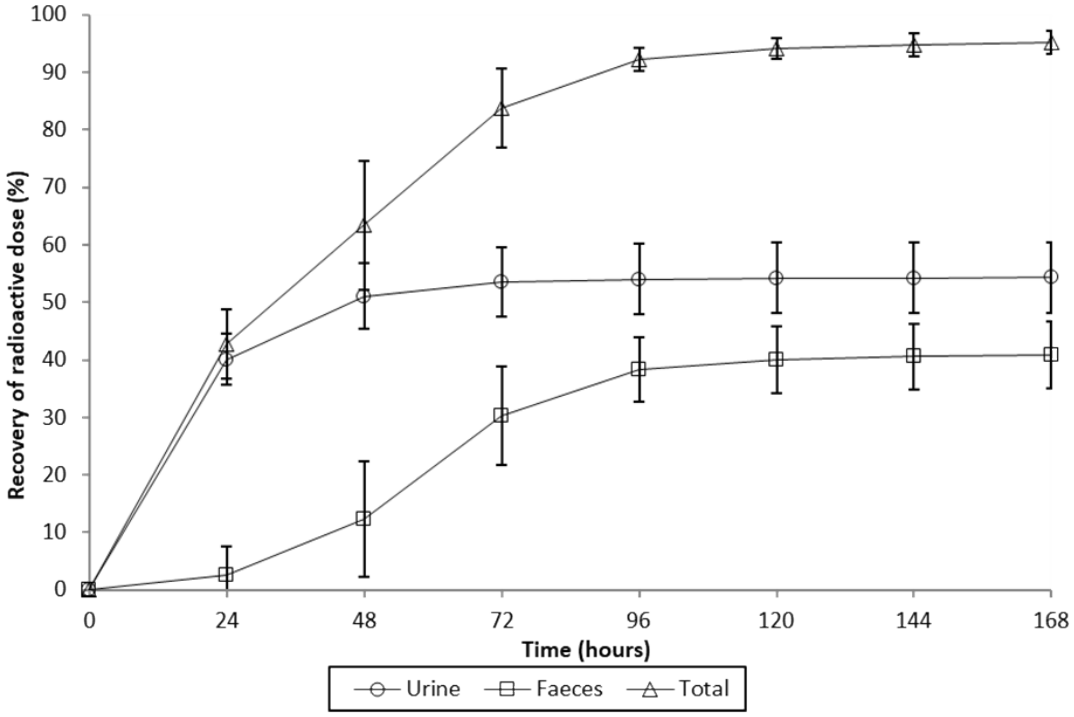


図 2.7.2.2-51　^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中累積回収率の推移（算術平均値 ± 標準偏差）

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 4＞

表 2.7.2.2-27　^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中回収率（投与開始後 168 時間以内）の要約

Analyte (Matrix)	Cumulative Ae (µg equivalents)	Cumulative fe (%)
Total Radioactivity (Urine)	8254.27 (929.03)	54.30 (6.11)
Total Radioactivity (Feces)	6201.79 (883.15)	40.80 (5.81)
Total Radioactivity (Total Excreta)	14456.05 (306.54)	95.11 (2.02)

Ae = amount excreted; fe = percent of drug dose excreted; SD = standard deviation.

Arithmetic mean (SD) data are presented.

All subjects received a single 15.2-mg dose of (^{14}C)-OPC-61815.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 10＞

iii)　血漿中，尿中及び糞中代謝物検索

OPC-61815 フリー体及び各代謝物の血漿中推定相対曝露量を表 2.7.2.2-28 に示した。

試料を分析し，^{14}C-OPC-61815 及びその放射性代謝物の特徴を明らかにした。OPC-61815 フリー体が血漿中の主な成分であり，薬物関連総曝露量の 12.3%を占めた。12 種の代謝物が血漿中で検出され，そのうちの 9 種は既知の代謝物であった。最も相対曝露量が大きい血漿中代謝物は DM-4103 であり，総曝露量の 31.8%を占めた。血漿中に検出された他の代謝物は，すべて薬物関連総曝露量の 10%未満であった。

OPC-61815 フリー体は尿又は糞には検出されなかった。計 25 種の代謝物が尿中に認められ，そのうちの 9 種は既知の代謝物であった。計 29 種の代謝物が糞中に認められ，そのうちの 11 種は既知の代謝物であった。尿及び糞中の両方に最も多く排泄された代謝物は DM-4107 であり，それぞれ投与量の 14.14%及び 7.82%（平均値）であった。他の代謝物の回収率はいずれも，尿中，糞中でそれぞれ投与量の 5%未満であった（尿及び糞中回収率の合計は 10%未満）（資料番号 5.3.3.1-04，16.2.5.4 Metabolite Profiling Report Table 6 及び Table 8 参照）。

表 2.7.2.2-28　　血漿中推定相対曝露量

Region	Identity	Approx RT (min)	Estimated Relative Exposure (%) AUC(0-t)
P1	-	13.30	0.614
P2	-	14.82	0.0506
P3	DM-4129	15.45	NC
P4	-	17.71	0.288
P5	**OPC-61815 (free form)**	**18.24**	**12.3**
P6	DM-4128	23.18	NC
P7	DM-4111	28.07	1.44
P8	DM-4107	28.60	2.99
P9	DM-4119	30.59	NC
P10	DM-4110	31.60	0.158
P11	DM-4104	35.18	0.846
P12	OPC-41061	41.71	5.11
P13	**DM-4103**	**41.94**	**31.8**

AUC_t = area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t; NC= not calculated due to in-sufficient data points; RT= retention time
OPC-41061 = トルバプタン
Peaks in bold account for > 10% of the total drug related exposure (based on mean values)
＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 11＞

血漿中の未同定代謝物（いずれも 1%未満）はいずれも OPC-61815 フリー体及び既知代謝物のグルクロン酸抱合体と推定された（資料番号 5.3.3.1-05）。

(3)　結論

- 15.2 mg の ^{14}C-OPC-61815 静脈内投与後の放射能の尿糞中の平均回収率は合計で約 95%であ

り，尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約 54%及び約 41%であった。

- 血漿中及び全血中総放射能の t_{max} の中央値はいずれも 1.00 時間（静脈内投与終了時）であった。
- 血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中総放射能に対する AUC の比は低かった。
- 総放射能の AUC_{∞}の全血/血漿比の平均値が 0.526 であり，放射能の赤血球への移行性が低いことが示唆された。
- ヒト血漿中放射能プロファイルで OPC-61815 フリー体が主な成分であり，薬物関連総曝露量の約 12%を占めた。最も相対曝露量が大きい血漿中代謝物は DM-4103 であり，総曝露量の約 32%を示した。血漿中に検出された他の代謝物はすべて薬物関連総曝露量の 10%未満であった。
- 尿中及び糞中の代謝物プロファイルは被験者間で類似していた。DM-4107 は尿糞中で最も多く排泄された代謝物であり，測定期間で投与量の約 22%（尿及び糞の合計）を占めた。他のすべての代謝物は，いずれも投与量の 10%未満（尿及び糞の合計）であった。

2.7.2.2.3.5　QT/QTc 評価試験（日本：263-102-00005）【評価資料】

(1)　試験デザイン

OPC-61815 16 mg 又は 32 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの各用量における QT/QTc 間隔への影響を評価することを目的とし，健康成人男性を対象とした単施設，無作為化，二重盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），プラセボ対照，クロスオーバー試験を実施した。OPC-61815 及びプラセボは二重盲検下で，モキシフロキサシンは非盲検下で投与を行った。4 処置（OPC-61815 16 mg，OPC-61815 32 mg，プラセボ，モキシフロキサシン）の投与順序（シークエンス）を複数設定し（表 2.7.2.2-29），無作為に割付けられたシークエンスに従って，各被験者に治験薬を絶食下で単回投与した。各シーケンスにはそれぞれ 6 例が割付けられた。

表 2.7.2.2-29　　治験薬投与のシークエンス

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	A	B	D	C
2	D	A	C	B
3	B	C	A	D
4	C	D	B	A
5	A	B	C	D
6	C	A	D	B
7	B	D	A	C
8	D	C	B	A

A = OPC-61815 16 mg，B = OPC-61815 32 mg，C = placebo，D = moxifloxacin (active-controlled)
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 9.1-1＞

(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中 OPC-61815 フリー体濃度推移を図 2.7.2.2-52 に，OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-30 に示した。

OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は，OPC-61815 16 及び 32 mg のいずれの用量でも 1.02 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 2.9 及び 4.2 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の CL の平均値は，それぞれ 6.04 及び 5.80 L/h であった。

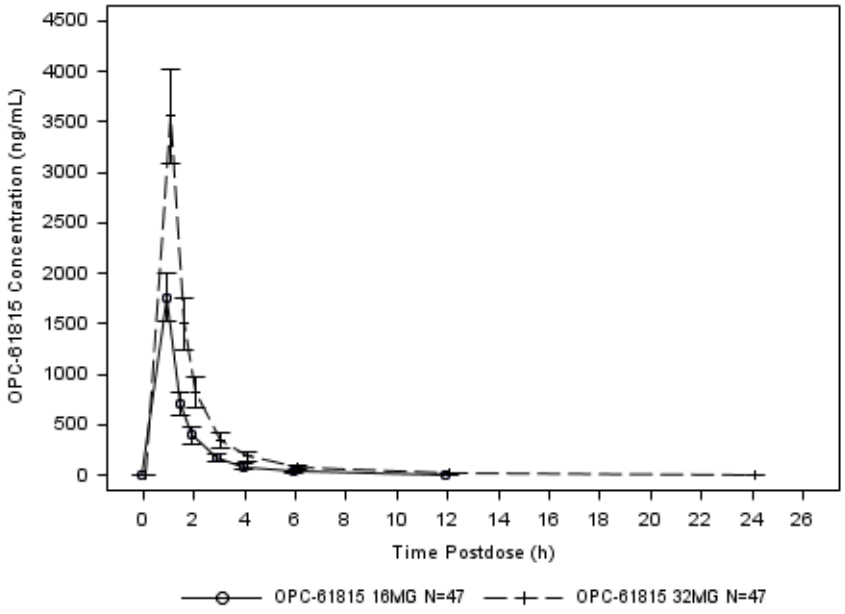


図 2.7.2.2-52　　OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中 OPC-61815 フリー体濃度推移（平均値±SD）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.
The lower limit of quantification (LOQ) for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.
Error bars indicate standard deviation (SD).
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

表 2.7.2.2-30　　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値±SD）

Route	Intravenous	
Dose	OPC-61815 16 mg	OPC-61815 32 mg
n	47	47
C_{max} (ng/mL)	1760 ± 240	3560 ± 460
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2500 ± 415	5180 ± 800
AUC_t (ng·h/mL)	2480 ± 421	5180 ± 801
AUC_∞ (ng·h/mL)	2510 ± 421	5200 ± 804
t_{max}[a] (h)	1.02 (1.02 - 1.02)	1.02 (1.02 - 1.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	2.9 ± 0.8	4.2 ± 0.4
CL (L/h)	6.04 ± 0.919	5.80 ± 0.846

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.2.3.2.1-1＞

OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移を図 2.7.2.2-53 に，OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-31 に示した。

OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のトルバプタンの C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は，OPC-61815 16 及び 32 mg のいずれの用量でも 1.52 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のトルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 4.1 及び 4.4 時間であった。

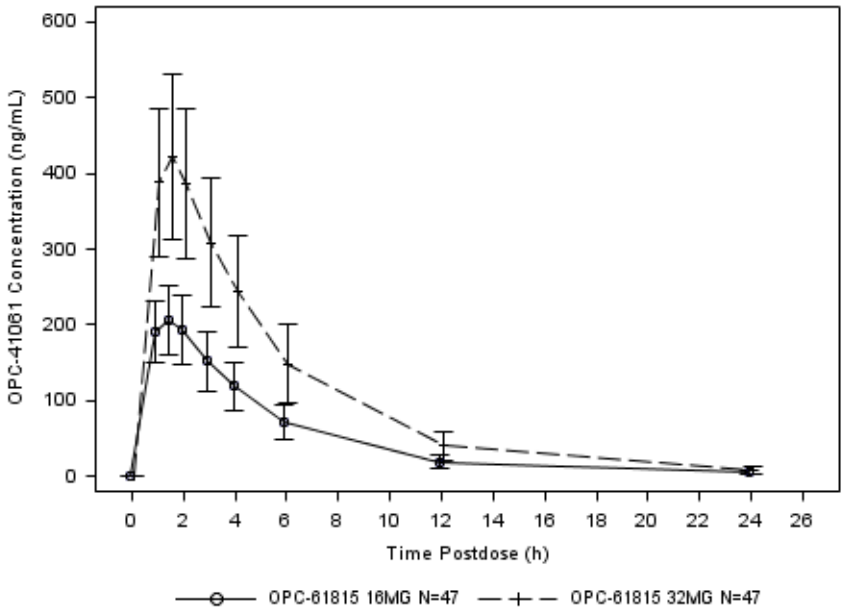


図 2.7.2.2-53　　OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中トルバプタン濃度推移（平均値±SD）

Note: The LOQ for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate SD.

OPC-41061 = トルバプタン

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

表 2.7.2.2-31　　OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値±SD）

Route	Intravenous	
Dose	OPC-61815 16 mg	OPC-61815 32 mg
n	47	47
C_{max} (ng/mL)	209 ± 45.5	424 ± 108
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1200 ± 362	2480 ± 758
AUC_t (ng·h/mL)	1200 ± 368	2480 ± 758
AUC_∞ (ng·h/mL)	1230 ± 384	2540 ± 790
t_{max}[a] (h)	1.52 (1.02 - 2.02)	1.52 (1.02 - 2.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	4.1 ± 1.0	4.4 ± 0.6

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.2.3.2.2-1＞

(b) 薬力学的作用

i) 主要評価項目

主要評価項目である OPC-61815 投与時の 12 誘導ホルター心電図 QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの差（中心傾向解析結果）を表 2.7.2.2-32 に示した。

OPC-61815 投与後の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボとの差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限は，16 及び 32 mg 投与後の 8 時点すべてで 10 ms を上回らなかった。QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の点推定値は-5.1～2.7 ms であった。

モキシフロキサシン投与後の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差の両側 98%信頼区間（片側 99%信頼区間）の下限は，0 ms を上回っており，本試験は十分な分析感度があることが示された。QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ群との差は 7.0～11.5 ms であった。

表 2.7.2.2-32　12 誘導ホルター心電図の QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させた OPC-61815 とプラセボとの差（ms，薬力学的作用解析対象集団）

Time Point	OPC-61815 16 mg		OPC-61815 32 mg		Moxifloxacin 400 mg	
	LS Mean (SE)	90% CI	LS Mean (SE)	90% CI	LS Mean (SE)	98% CI
1 h postdose	1.8 (1.4)	[-0.4, 4.1]	0.9 (1.4)	[-1.4, 3.1]	10.8 (1.4)	[7.6, 14.0]
1.5 h postdose	2.7 (1.4)	[0.4, 4.9]	2.0 (1.4)	[-0.2, 4.2]	10.2 (1.4)	[7.0, 13.4]
2 h postdose	2.1 (1.4)	[-0.1, 4.4]	0.9 (1.4)	[-1.4, 3.1]	11.2 (1.4)	[8.0, 14.4]
3 h postdose	-0.5 (1.4)	[-2.8, 1.7]	-1.6 (1.4)	[-3.8, 0.7]	11.5 (1.4)	[8.3, 14.7]
4 h postdose	-4.1 (1.4)	[-6.3, -1.8]	-3.7 (1.4)	[-5.9, -1.5]	9.7 (1.4)	[6.5, 12.8]
6 h postdose	-3.5 (1.4)	[-5.7, -1.2]	-2.3 (1.4)	[-4.6, -0.1]	10.4 (1.4)	[7.2, 13.5]
12 h postdose	-4.9 (1.4)	[-7.1, -2.6]	-5.1 (1.4)	[-7.3, -2.8]	7.3 (1.4)	[4.1, 10.4]
24 h postdose	-0.9 (1.4)	[-3.1, 1.4]	-0.2 (1.4)	[-2.4, 2.1]	7.0 (1.4)	[3.8, 10.2]

CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error

Central tendency analysis is performed for subjects in the PD analysis set who appropriately completed all IMP treatments and for whom predose and postdose QT data are available for all 4 treatment periods.

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

ii) QTcF のカテゴリー変化（副次的評価項目）

12 誘導ホルター心電図の QTcF のカテゴリー変化の発現割合（>450 ms）を表 2.7.2.2-33 に，12 誘導ホルター心電図の QTcF 変化量のカテゴリー変化の発現割合（>30 ms）を表 2.7.2.2-34 に示した。

絶対値で 450 ms を超える QTcF 間隔延長が投与後の 1 時点以上で認められた例数は，OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボ投与時にそれぞれ 1/47 例（2.1%），1/47 例（2.1%）及

び 1/47 例（2.1%）であった。モキシフロキサシン 400 mg 投与時では 450 ms を超える QTcF 間隔延長が投与後に 1 時点以上で認められた例数は 6/48 例（12.5%）であった。1 例がすべての治験薬（OPC-61815 16 mg，32 mg，プラセボ及びモキシフロキサシン）投与後に 450 ms を超える QTcF 間隔延長を示した。480 及び 500 ms を超える QTcF 間隔の延長を示した被験者は，いずれの治験薬投与後のいずれの時点でも認められなかった（資料番号 5.3.4.1-01，Table11.5.3.3.2.1-2 及び Table 11.5.3.3.2.1-3 参照）。

ベースラインからの変化量が 30 ms を超える QTcF 間隔を示した被験者は，OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボ投与時のいずれにおいても認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与時に 1 例がベースラインからの変化量が 30 ms を超える QTcF 間隔を示した。60 ms を超える QTcF 間隔を示した被験者は，いずれの治験薬投与後においても認められなかった（資料番号 5.3.4.1-01，Table 11.5.3.3.2.2-2 参照）。

表 2.7.2.2-33　　12 誘導ホルター心電図の QTcF のカテゴリー変化の発現割合（>450 ms）（薬力学的作用解析対象集団）

Measurement Value >450 ms		OPC-61815 16 mg			OPC-61815 32 mg			Placebo			Moxifloxacin 400 mg		
Time Point		Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)
Overall (Postdose)		47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	6	(12.5)
Day 1	1 h predose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	30 m predose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	3	(6.4)	48	1	(2.1)
	15 m predose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	1 h postdose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	3	(6.3)
	1.5 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	48	3	(6.3)
	2 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	1	(2.1)
	3 h postdose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	5	(10.4)
	4 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	2	(4.2)
	6 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	12 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
Day 2	24 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)

[a] Ne is number of subjects with numeric result for the given ECG parameter.

[b] n is the number of subjects with ECG of potential clinical relevance.

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.2.1-1＞

表 2.7.2.2-34　　12 誘導ホルター心電図の QTcF 変化量のカテゴリー変化の発現割合（>30 ms）（薬力学的作用解析対象集団）

Change From Baseline >30 ms		OPC-61815 16 mg			OPC-61815 32 mg			Placebo			Moxifloxacin 400 mg		
Time Point		Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)
Overall (Postdose)		47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
Day 1	1 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	1.5 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	2 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	3 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	4 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	6 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	12 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
Day 2	24 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)

[a] Ne is number of subjects with numeric result for the given ECG parameter.

[b] n is the number of subjects with ECG of potential clinical relevance.

投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.2.2-1＞

iii)　心電図の波形パターン（副次的評価項目）

OPC-61815 32 mg，プラセボ及びモキシフロキサシン投与後に数例で心電図パターンの変化（第一度ＡＶブロック：OPC-61815 32 mg 投与後に 1 例，プラセボ投与後に 2 例，非特異的心室内伝導遅延：OPC-61815 32 mg 投与後に 1 例，プラセボ投与後に 2 例，早期再分極：OPC-61815 32 mg 投与後に 1 例，U 波異常：OPC-61815 32 mg 投与後に 1 例，モキシフロキサシン投与後に 1 例）が認められたが，いずれも臨床的に重要な変化とは判断されず，いずれの心電図パターンの異常も有害事象として報告されなかった。

iv)　血漿中 OPC-61815 フリー体濃度と QTcF 変化量の関係（副次的評価項目）

線形混合効果モデルによる血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-35 に，血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量の散布図を図 2.7.2.2-54 に示した。

線形混合効果モデルでの血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する時間を一致させてプラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量の傾きは 0.00155（95%信頼区間：0.00088～0.00221）と正の値であったが，想定される臨床用量範囲では臨床的に重要な影響はないことが示唆された。

表 2.7.2.2-35　　線形混合効果モデルによる血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対するQTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量

Effect	Estimate (SE)	Degrees of Freedom	t-value	p-value	95% CI	
					Lower	Upper
Intercept	-1.81514 (1.11239)	46	-1.63	0.1096	-4.05426	0.42399
Concentration (ng/mL)	0.00155 (0.00033)	46	4.69	0.0000	0.00088	0.00221

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.4-1＞

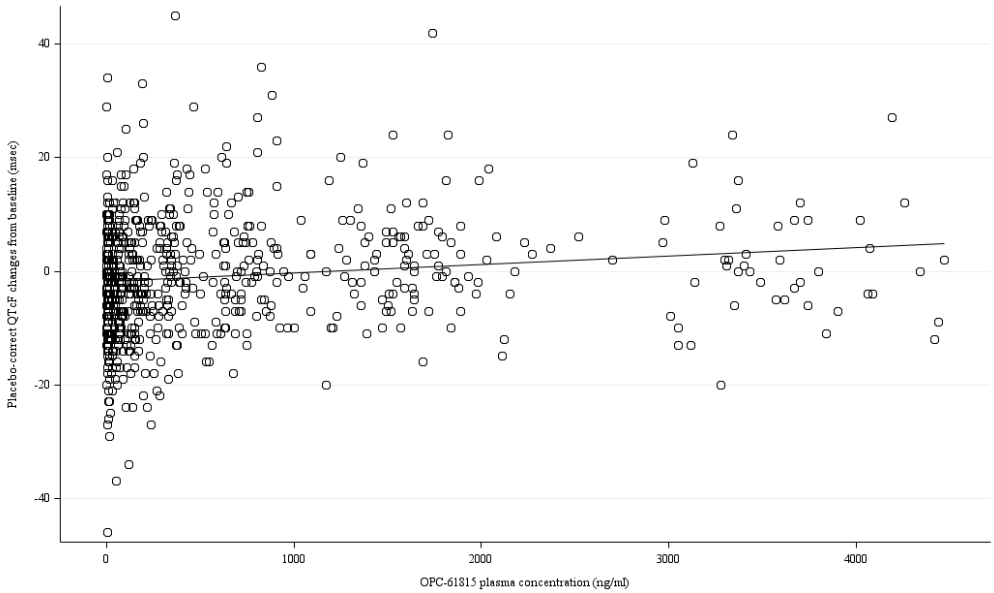


図 2.7.2.2-54　　血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量の散布図

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.3.4-1＞

(c)　結論

OPC-61815 について，時間を一致させ，プラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量を算出した。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のすべての時点で，QTcF のベースラインからの変化量の点推定値は 5 ms を上回ることなく，両側 90%の信頼区間の上限はベースラインから 10 ms を上回ることはなかった。これらの結果から，ICH Guideline E14 に準じ，OPC-61815 投与後に QTcF 延長が認められないことが示された。

2.7.2.2.4　　患者における薬物動態及び薬力学的作用試験

2.7.2.2.4.1　第Ⅱ相試験（日本：263-102-00001）【評価資料】

(1)　試験デザイン

心性浮腫患者を対象に，OPC-61815 2 mg，4 mg，8 mg，16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間静脈内投与又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索することを主目的とし，多施設共同，無作為化，二重盲検，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較試験を実施した。

(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-55，OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.2.2-56，OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-36，OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-37 に示した。

OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は 1.03～1.04 時間であった。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値は 1.8～3.8 時間であった。OPC-61815 フリー体の CL の平均値はそれぞれ 4.29～5.50 L/h であった。また，OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg の 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与により OPC-61815 フリー体は累積しなかった。

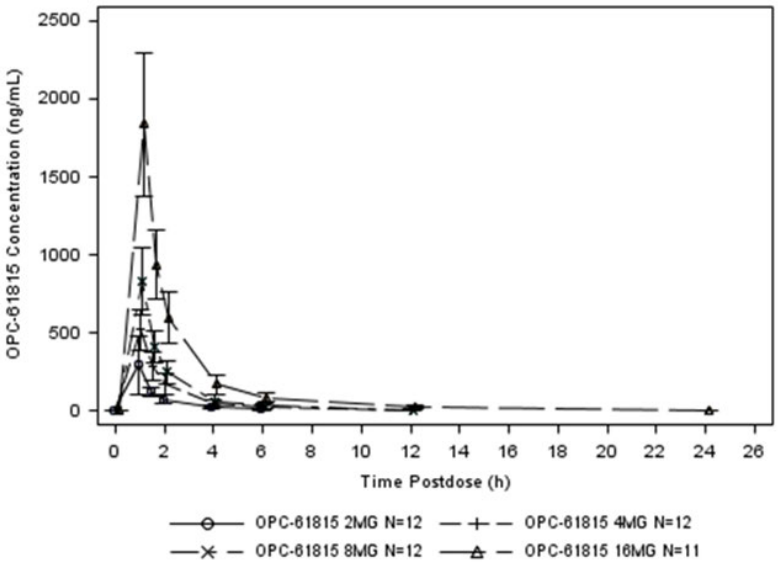


図 2.7.2.2-55　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.
The LOQ for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.
Error bars indicate standard deviation (SD).
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.1-1＞

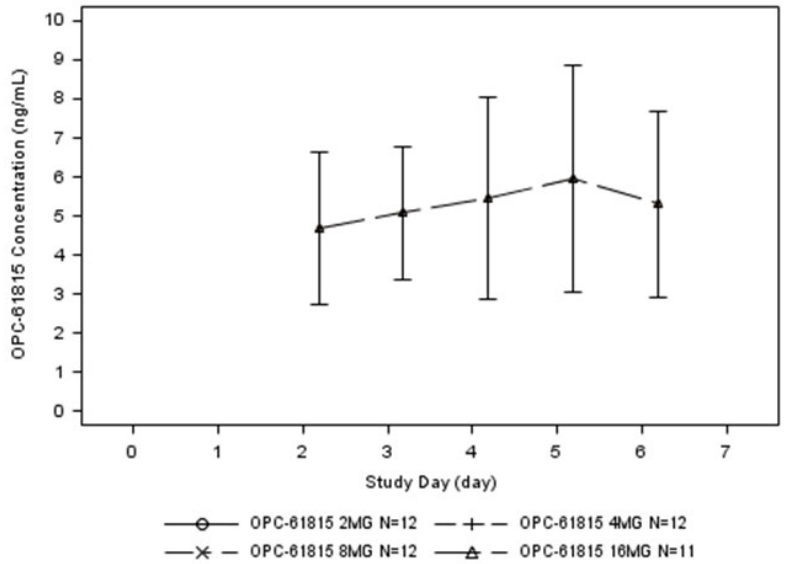


図 2.7.2.2-56　　OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中トラフ濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.

The LOQ for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.1-1＞

表 2.7.2.2-36　　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Intravenous			
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	11	12	12	11
C_{max} (ng/mL)	296 ± 186	524 ± 130	831 ± 215	1840 ± 457[b]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	454 ± 182	980 ± 384	1440 ± 429	3400 ± 735
AUC_t (ng·h/mL)	443 ± 180	964 ± 385	1420 ± 432	3400 ± 736
AUC_∞ (ng·h/mL)	455 ± 182	986 ± 393	1440 ± 437	3430 ± 742
t_{max}[a] (h)	1.03 (1.00 - 1.08)	1.04 (1.00 - 1.08)	1.03 (0.98 - 1.10)	1.03[b] (1.00 - 1.05)
$t_{1/2,z}$ (h)	1.8 ± 0.7	2.8 ± 1.1	2.5 ± 0.9	3.8 ± 0.6
CL (L/h)	4.59 ± 1.54	4.29 ± 1.64	5.50 ± 1.45	4.50 ± 0.953

[a] Median (minimum - maximum)

[b] n = 10

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.1-1＞

表 2.7.2.2-37　　OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Intravenous			
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	0	1	2	10
$R_{ac}(C_{trough})$	ND	ND	ND	1.14 ± 0.216

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.1-1＞

OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-57, OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後のトルバプタンの血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.2.2-58, OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-38, OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-39 に示した。また，トルバプタン 15 mg 経口投与に対する OPC-61815 静脈内投与における Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）の対数変換値の平均値の差及び差の 95%信頼区間を表 2.7.2.2-40 に示した。

OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後のトルバプタンの C_{max} 及び AUC の平均値は

用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は 1.48～1.76 時間であった。トルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.4～8.6 時間であった。OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体に対するトルバプタンの AUC_{24h} 比，AUC_t 比及び AUC_∞ 比はそれぞれ 0.846～1.42，0.847～1.45 及び 0.989～1.77 であり，用量の増加に伴い上昇又は低下する傾向は認められなかった。また，OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg の 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与によりトルバプタンは約 1.2～1.4 倍程度に累積した。トルバプタン 15 mg の 1 日 1 回 5 日間反復投与によりトルバプタンは約 1.3 倍累積し，OPC-61815 16 mg の 1 日 1 回 5 日間の反復静脈内投与時と類似していた。

主要評価項目であるトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は，OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン 15 mg 単回経口投与時のトルバプタン曝露量に最も近く，両者は同程度であった。

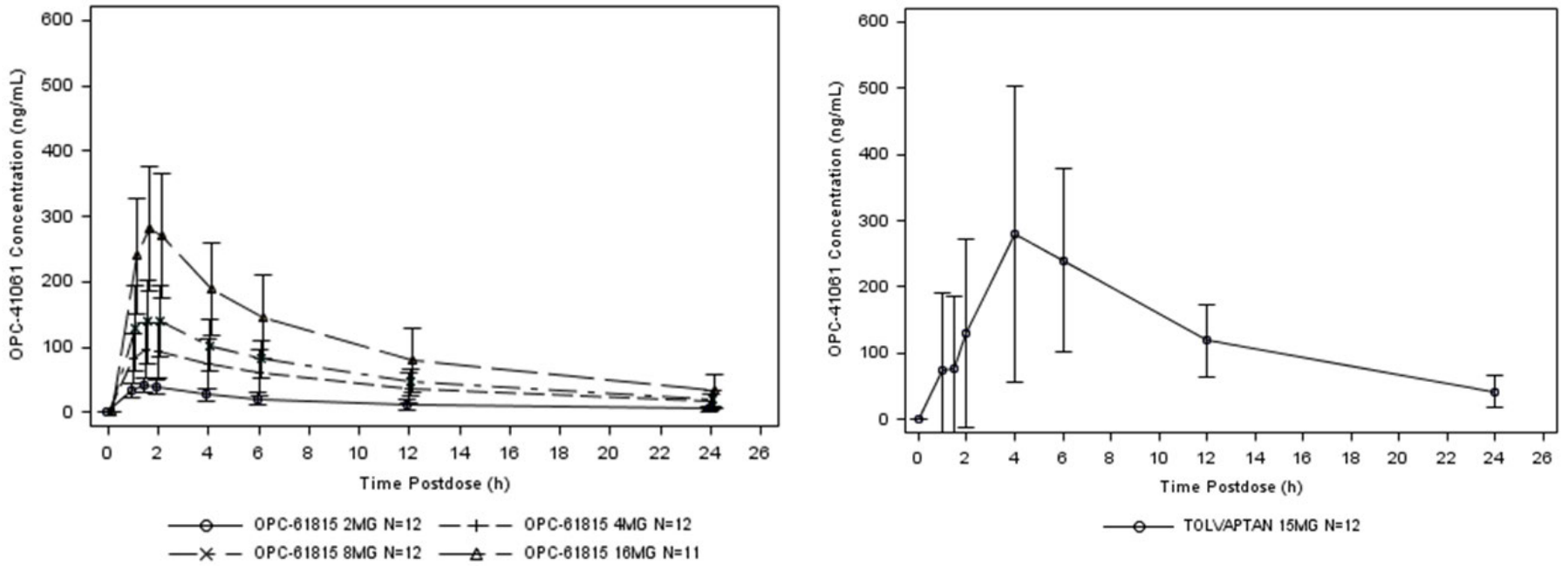


図 2.7.2.2-57　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与（右）後のトルバプタンの血漿中濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

OPC-41061 = トルバプタン

静脈内投与時の投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.2-1＞

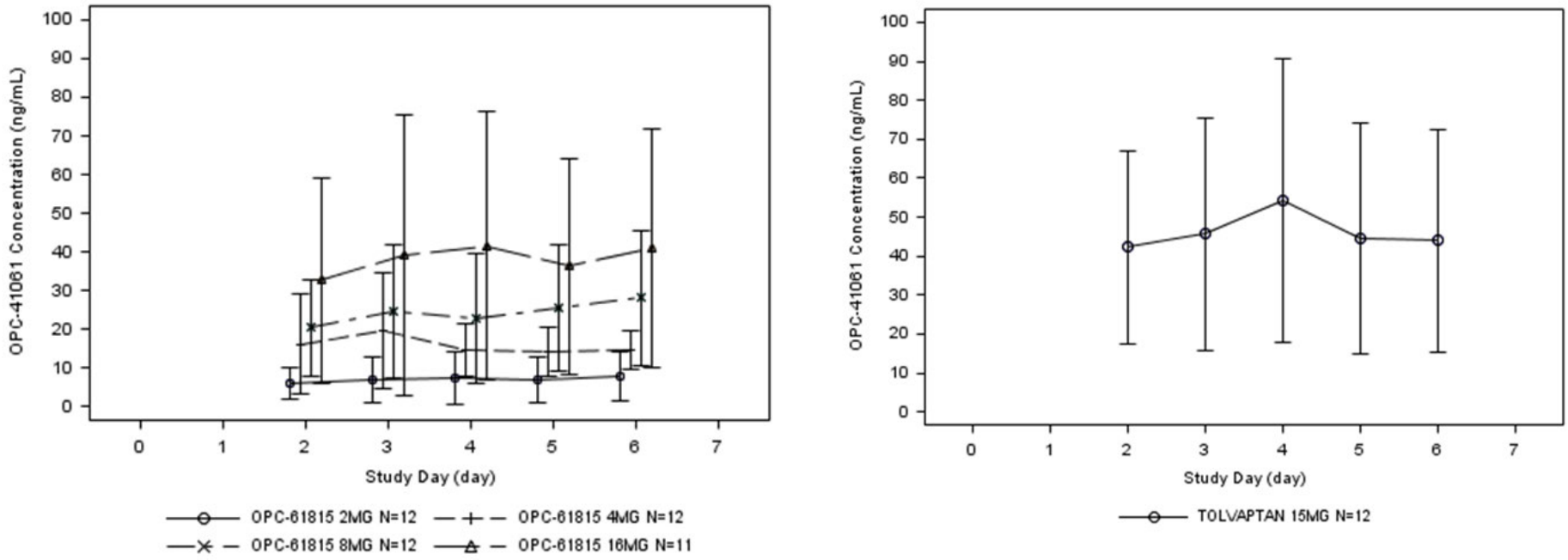


図 2.7.2.2-58　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与（右）後のトルバプタンの血漿中トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.2-1＞

表 2.7.2.2-38　　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	12	12	11	12
C_{max} (ng/mL)	41.4 ± 11.4	98.6 ± 43.7	149 ± 61.7	282 ± 96.0	325 ± 194
AUC_{24h} (ng·h/mL)	356 ± 157	983 ± 563	1340 ± 522	2400 ± 1030	2850 ± 1580
AUC_t (ng·h/mL)	353 ± 161	983 ± 563	1340 ± 522	2400 ± 1030	2850 ± 1580
AUC_∞ (ng·h/mL)	453 ± 250[b]	1210 ± 778	1630 ± 700	2830 ± 1400	4010 ± 1760[c]
t_{max}[a] (h)	1.48 (1.42 - 2.00)	1.73 (1.08 - 2.03)	1.76 (1.02 - 4.00)	1.52 (1.42 - 1.95)	4.07 (1.07 - 6.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	8.1 ± 2.7[b]	8.6 ± 2.2	8.5 ± 3.1	7.4 ± 2.5	7.4 ± 2.0[c]
CL/F (L/h)	NA	NA	NA	NA	5.01 ± 3.47[c]
AUC_{24h} Ratio	0.999 ± 0.514	1.42 ± 1.27	1.25 ± 0.815	0.846 ± 0.383	NA
AUC_t Ratio	1.02 ± 0.536	1.45 ± 1.29	1.26 ± 0.825	0.847 ± 0.384	NA
AUC_∞ Ratio	1.23 ± 0.696[b]	1.77 ± 1.77	1.52 ± 0.997	0.989 ± 0.515	NA

[a] Median (minimum - maximum)

[b] n = 10

[c] n = 8

NA = not applicable

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.2-1＞

表 2.7.2.2-39　　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	9	10	11	11	9
$R_{ac}(C_{trough})$	1.35 ± 0.558	1.24 ± 0.387	1.23 ± 0.238	1.41 ± 0.659	1.28 ± 0.612

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.2-1＞

表 2.7.2.2-40　　トルバプタン 15 mg 経口投与に対する OPC-61815 静脈内投与における Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）の対数変換値の平均値の差及び差の 95%信頼区間

Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	11	12	12	11
C_{max} (ng/mL)	- 1.940 (- 2.281, - 1.598)	- 1.114 (- 1.447, - 0.780)	- 0.691 (- 1.025, - 0.357)	- 0.050 (- 0.392, 0.291)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	- 2.003 (- 2.408, - 1.597)	- 1.035 (- 1.432, - 0.639)	- 0.664 (- 1.060, - 0.267)	- 0.125 (- 0.530, 0.281)

Difference from tolvaptan 15-mg tablet for OPC-61815 injection at each dose. Analysis of variance with dose group as a factor.

Calculation was conducted after the logarithmic transformation.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.4.1-1＞

OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-59 及び図 2.7.2.2-60, OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.2.2-61 及び図 2.7.2.2-62, OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-41 及び表 2.7.2.2-42, OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2.2-43 及び表 2.7.2.2-44 に示した。

OPC-61815 16 mg 単回及び反復静脈内投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータはトルバプタン 15 mg 単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータと類似していた。

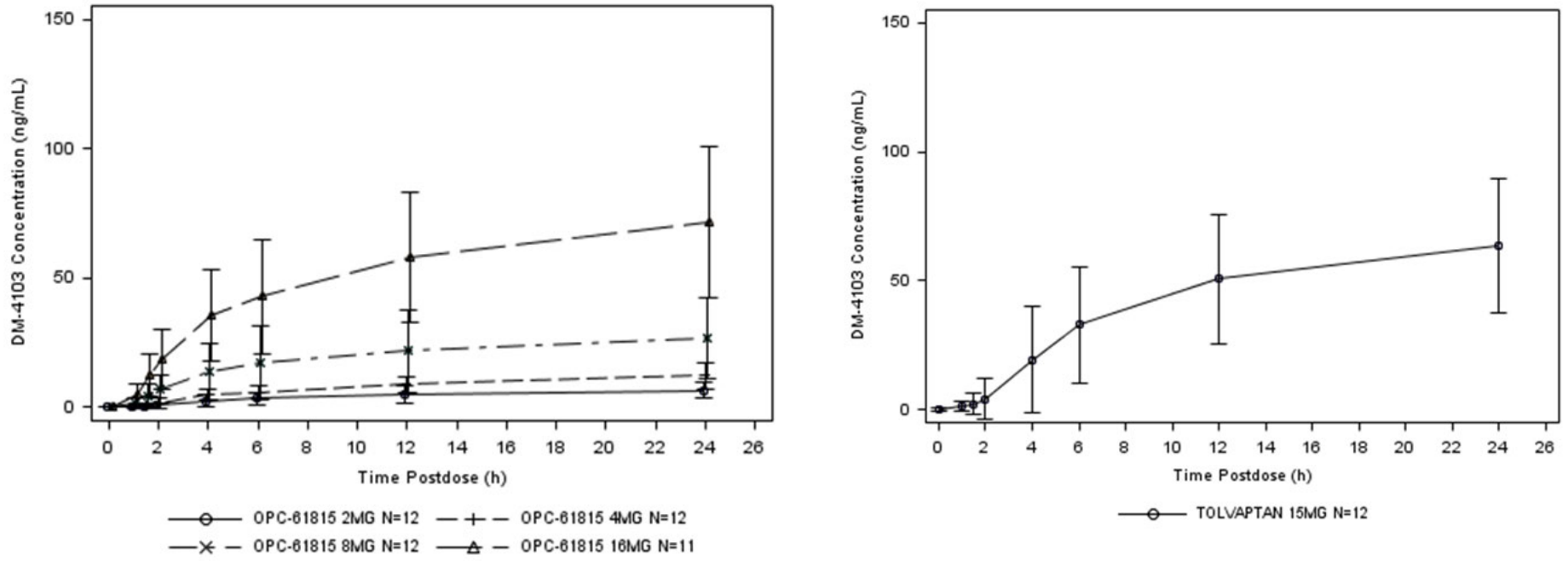


図 2.7.2.2-59　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与（右）後の DM-4103 の血漿中濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for DM-4103 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

静脈内投与時の投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.3-1＞

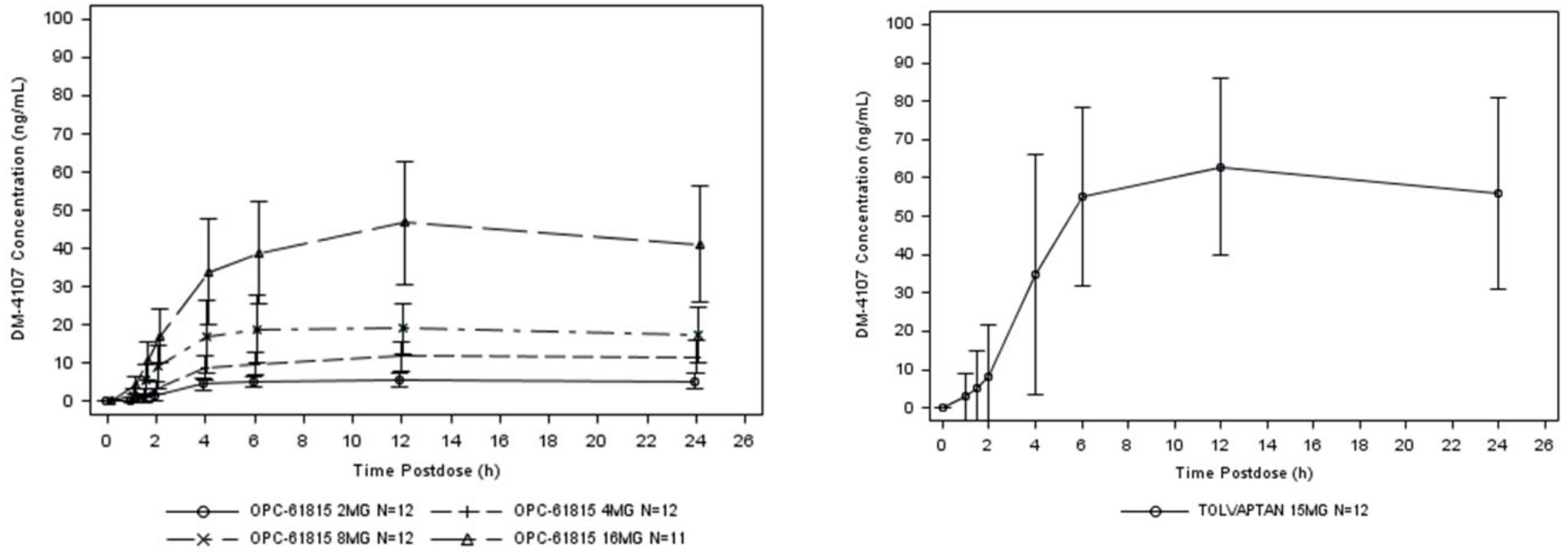


図 2.7.2.2-60　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与（右）後の血漿中 DM-4107 濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for DM-4107 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

静脈内投与時の投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.4-1＞

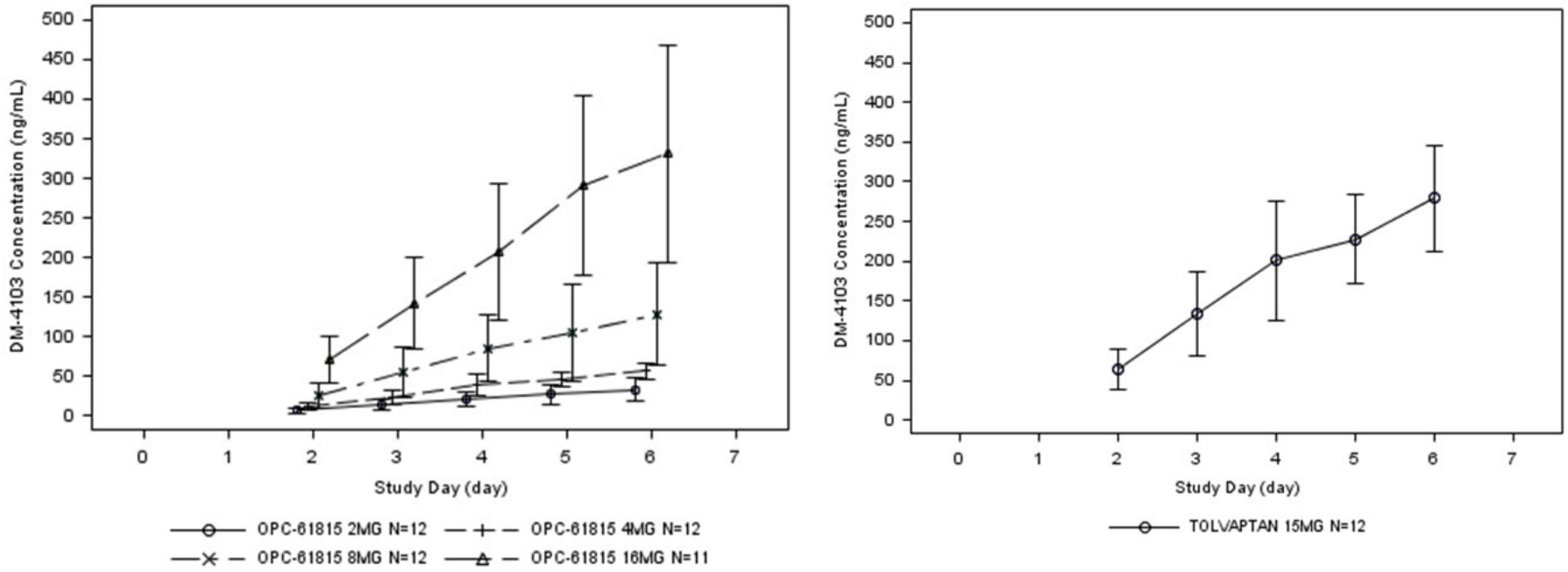


図 2.7.2.2-61　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与（右）後の DM-4103 トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for DM-4103 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.3-1＞

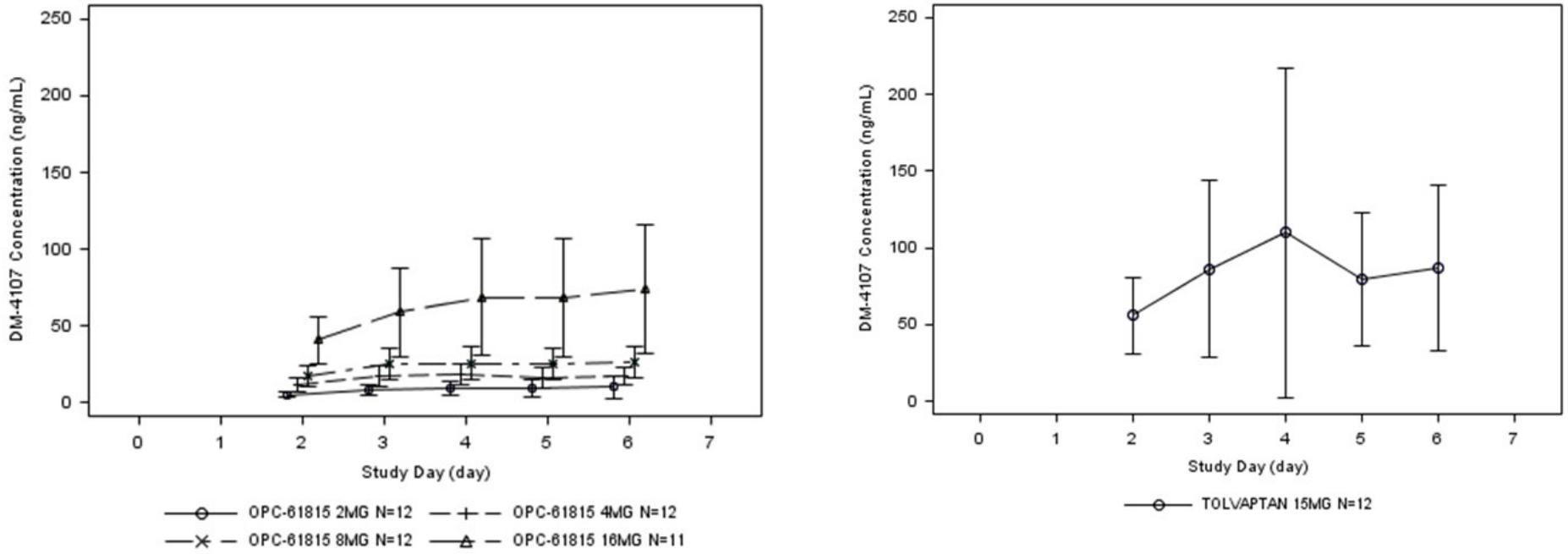


図 2.7.2.2-62　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与（右）後の DM-4107 トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for DM-4107 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.4-1＞

表 2.7.2.2-41　　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後の DM-4103 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	10	11	11	9	11
C_{max} (ng/mL)	6.42 ± 3.36	12.1 ± 5.37	26.6 ± 15.8	71.5 ± 29.3	64.1 ± 26.2
AUC_{24h} (ng·h/mL)	93.6 ± 61.8	174 ± 74.4	429 ± 307	1160 ± 506	942 ± 472
AUC_t (ng·h/mL)	93.6 ± 61.8	174 ± 74.4	429 ± 307	1160 ± 506	942 ± 472
AUC_∞ (ng·h/mL)	ND	ND	ND	ND	ND
t_{max}[a] (h)	22.45 (22.17 - 23.53)	22.40 (22.03 - 23.00)	22.33 (22.00 - 23.25)	22.82 (22.03 - 23.08)	22.22 (11.00 - 23.57)
$t_{1/2,z}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND
AUC_{24h} Ratio	0.242 ± 0.159	0.214 ± 0.0816	0.342 ± 0.215	0.372 ± 0.189	NA
AUC_t Ratio	0.249 ± 0.164	0.218 ± 0.0835	0.346 ± 0.217	0.372 ± 0.190	NA
AUC_∞ Ratio	ND	ND	ND	ND	NA

[a] Median (minimum - maximum)

NA = not applicable; ND = not determined.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.3-1＞

表 2.7.2.2-42　　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後の DM-4107 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	12	12	11	11
C_{max} (ng/mL)	6.14 ± 1.90	12.9 ± 3.84	21.4 ± 8.74	47.9 ± 16.3	66.2 ± 20.6
AUC_{24h} (ng·h/mL)	106 ± 33.3	220 ± 67.2	372 ± 138	860 ± 288	1120 ± 470
AUC_t (ng·h/mL)	106 ± 33.3	220 ± 67.2	372 ± 138	860 ± 288	1120 ± 470
AUC_∞ (ng·h/mL)	ND	ND	ND	ND	ND
t_{max}[a] (h)	11.18 (4.03 - 23.17)	22.03 (4.17 - 23.00)	11.82 (3.75 - 23.25)	11.35 (5.50 - 22.72)	11.30 (3.98 - 22.08)
$t_{1/2,z}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND
AUC_{24h} Ratio	0.286 ± 0.120	0.272 ± 0.113	0.296 ± 0.115	0.280 ± 0.0754	NA
AUC_t Ratio	0.294 ± 0.123	0.277 ± 0.116	0.299 ± 0.116	0.280 ± 0.0757	NA
AUC_∞ Ratio	ND	ND	ND	ND	NA

[a] Median (minimum - maximum)

NA = not applicable; ND = not determined.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.4-1＞

表 2.7.2.2-43　　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後の DM-4103 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	10	9	11	9	8
$R_{ac}(C_{trough})$	5.46 ± 1.12	5.20 ± 0.751	5.14 ± 1.12	4.82 ± 1.21	5.02 ± 0.966

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.3-1＞

表 2.7.2.2-44　　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 反復経口投与後の DM-4107 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	10	12	11	8
$R_{ac}(C_{trough})$	1.74 ± 0.618	1.62 ± 0.360	1.54 ± 0.371	1.72 ± 0.401	1.69 ± 0.632

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.4-1＞

(b)　薬力学的作用

本試験は薬物動態を評価するための例数で実施しており，薬力学的作用を評価する上で十分な例数ではなかった。試験結果は 2.7.6.2.5 に記載した。

(3)　結論

OPC-61815 単回静脈内投与後の Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は，16 mg の用量がトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタン曝露量に最も近かった。

2.7.2.2.4.2　第Ⅲ相非劣性検証試験（日本：263-102-00003）【評価資料】

(1)　試験デザイン

心性浮腫患者を対象に，OPC-61815 16 mg の 5 日間静脈内投与（1 日 1 回 1 時間かけて投与）又はトルバプタン 15 mg の 5 日間経口投与（1 日 1 回投与）後の体重変化量を主要評価項目として，OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証すること，また，OPC-61815 16 mg のその他の有効性，安全性，薬力学的作用，及び薬物動態をトルバプタン 15 mg と比較検討することを目的とし，多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間，非劣性検証試験を実施した。

(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-63 に示した。OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中 OPC-61815 フリー体濃度は，投与開始後 1 時間～1 時間 15 分で最も高い値を示し，その後低下した。

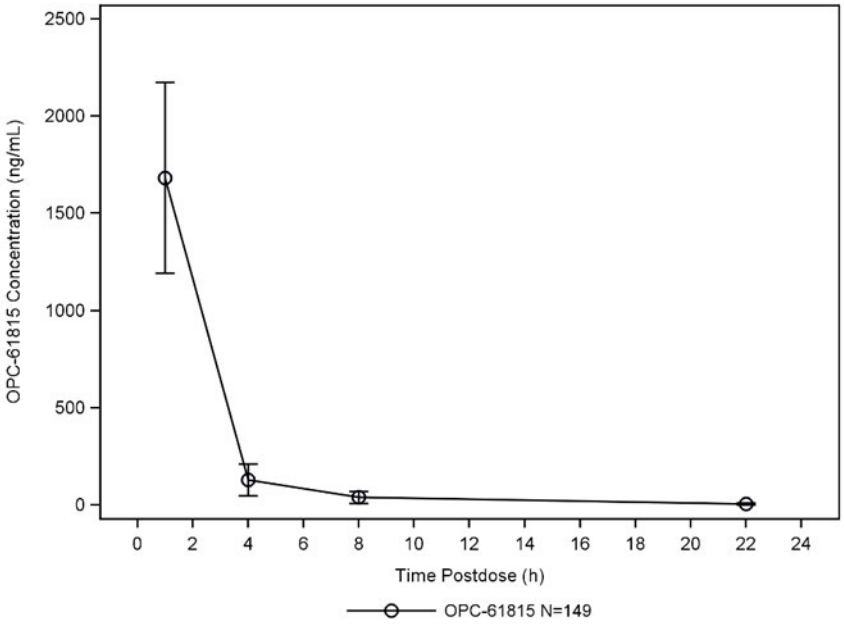


図 2.7.2.2-63　　OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.
The LOQ for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ that occured prior to and after the first measurable concentration were imputed to 0 (ng/mL) and missing.
Error bars indicate standard deviation (SD).
PK sampling points of 1 to 1.25 h, 4 to 6 h, 8 to 12 h, and 22 to 24 h specified in the protocol were plotted at 1 h, 4 h, 8 h, and 22 h, respectively, in the figure.
投与後時間の起点は投与開始時
＜資料番号 5.3.5.1-01：PKF-1.1.1.1＞

OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.2.2-64 に示した。OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は，投与開始後 1～1 時間 15 分で最も高い値を示し，その後低下した。トルバプタン 15 mg 単回経口投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は投与後 4～6 時間で最も高い値を示し，その後低下した。

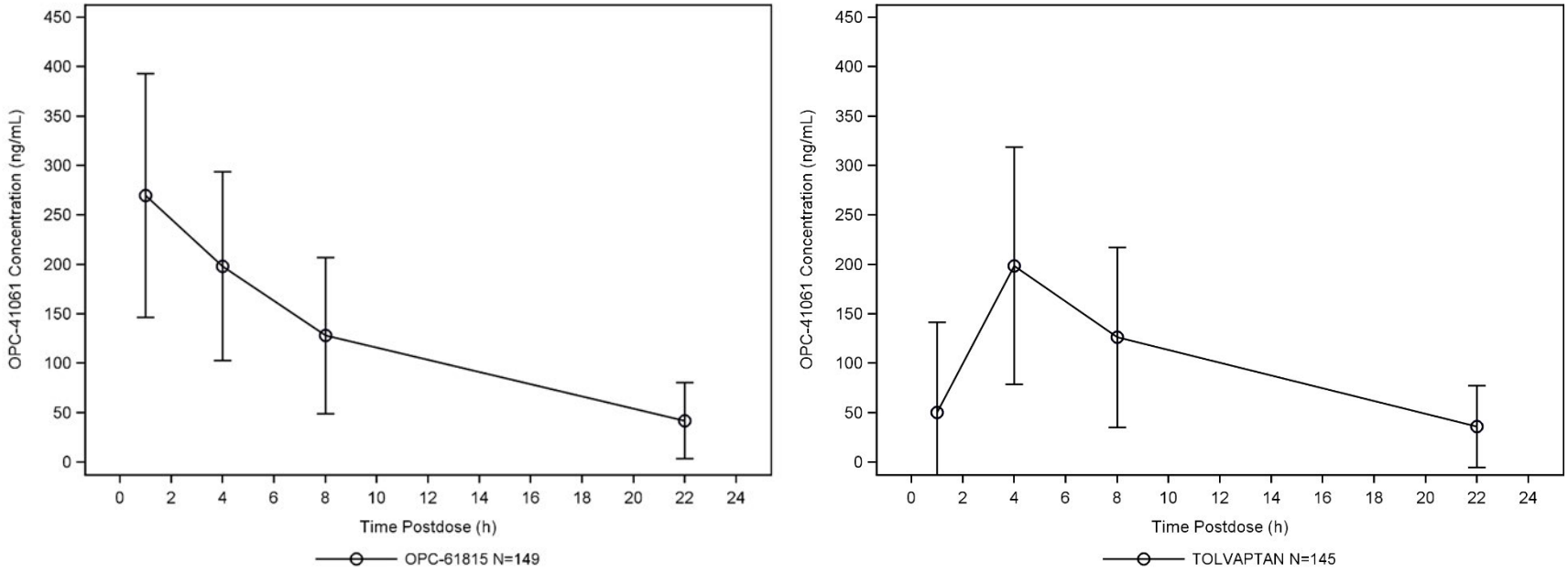


図 2.7.2.2-64　　OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与（右）後のトルバプタンの血漿中濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ that occured prior to and after the first measurable concentration were imputed to 0 (ng/mL) and missing.

Error bars indicate standard deviation (SD).

OPC-41061 = トルバプタン

PK sampling points of 1 to 1.25 h, 4 to 6 h, 8 to 12 h, and 22 to 24 h specified in the protocol were plotted at 1 h, 4 h, 8 h, and 22 h, respectively, in the figure.

静脈内投与時の投与後時間の起点は投与開始時

＜資料番号 5.3.5.1-01：PKF-1.1.1.2 及び PKF-1.2.1.2＞

(b) 薬力学的作用

本概要の本文では，本試験の 2.7.6 に記載した 1 日尿量，1 日水分収支，1 日尿中 Na 排泄量，1 日尿中 K 排泄量及び尿浸透圧に対する時期（区間）の表記を表 2.7.2.2-45 のように，血清電解質濃度，血清浸透圧及びバイオマーカーに対する時期（時点）の表記を表 2.7.2.2-46 のように読み替えて記載した。

表 2.7.2.2-45　1 日尿量，1 日水分収支，1 日尿中 Na 排泄量，1 日尿中 K 排泄量及び尿浸透圧に対する時期（区間）の表記

2.7.6	本概要
Day -2（投与 1 日目の投与開始前 72～48 時間）	投与 3 日前（Day -2）
Day -1（投与 1 日目の投与開始前 48～24 時間）	投与 2 日前（Day -1）
Baseline（投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間）	ベースライン（Baseline）
Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）	投与 1 日目（Day 2）
Day 3（投与 2 日目の投与開始後 0～24 時間）	投与 2 日目（Day 3）
Day 4（投与 3 日目の投与開始後 0～24 時間）	投与 3 日目（Day 4）
Day 5（投与 4 日目の投与開始後 0～24 時間）	投与 4 日目（Day 5）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）	投与 5 日目（Day 6）

表 2.7.2.2-46　血清電解質濃度，血清浸透圧及びバイオマーカーに対する時期（時点）の表記

2.7.6	本概要
Baseline（投与 1 日目の投与開始前）	ベースライン（Baseline）
Day 1, 4 - 6 h postdose（投与 1 日目の投与開始後 4～6 時間）	投与 1 日目の投与開始後 4～6 時間（Day 1, 4 - 6 h postdose）
Day 1, 8 - 12 h postdose（投与 1 日目の投与開始後 8～12 時間）	投与 1 日目の投与開始後 8～12 時間（Day 1, 8 - 12 h postdose）
Day 2（投与 2 日目の投与開始前）	投与 2 日目の投与開始前（Day 2）
Day 3（投与 3 日目の投与開始前）	投与 3 日目の投与開始前（Day 3）
Day 4（投与 4 日目の投与開始前）	投与 4 日目の投与開始前（Day 4）
Day 5（投与 5 日目の投与開始前）	投与 5 日目の投与開始前（Day 5）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）	投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）

i) 尿量，水分収支（飲水量－尿量）

投与 3 日前（Day -2）～投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量の推移を図 2.7.2.2-65，投与 1 日目（Day 2）及び投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量のベースライン（Baseline）からの変化量を図 2.7.2.2-66，各時期の 1 日尿量のベースライン（Baseline）からの変化量を表 2.7.2.2-47，各時期の 1 日水分収支（飲水量－尿量）のベースライン（Baseline）からの変化量を表 2.7.2.2-48 に示した。

1 日尿量は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通してベースライン（Baseline）から増加した。いずれの群でも 1 日尿量は投与 1 日目（Day 2）にベースライ

ン（Baseline）から最も増加した。各時期の 1 日尿量及び 1 日尿量のベースライン（Baseline）からの変化量は，両群で同程度であった。

1 日水分収支のベースライン（Baseline）からの変化量は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通して負の値を示した。いずれの投与群でも，1 日水分収支は投与 1 日目（Day 2）にベースライン（Baseline）から最も減少した。各時期の 1 日水分収支のベースライン（Baseline）からの変化量は，両群で同程度であった。

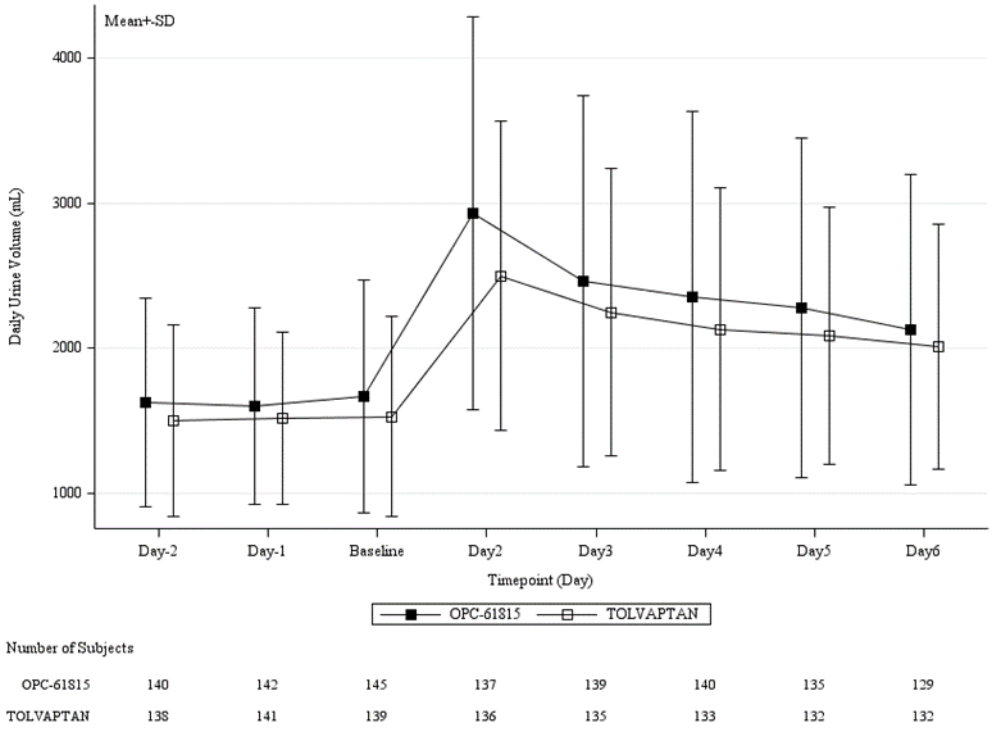


図 2.7.2.2-65　　投与 3 日前（Day -2）～投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量の推移（薬力学的作用解析対象集団，平均値 ± SD ）

Error bars indicate standard deviation (SD).
Day -2（投与 1 日目の投与開始前 72～48 時間）
Day -1（投与 1 日目の投与開始前 48～24 時間）
Baseline（投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間）
Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 3（投与 2 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 4（投与 3 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 5（投与 4 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）
＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-6＞

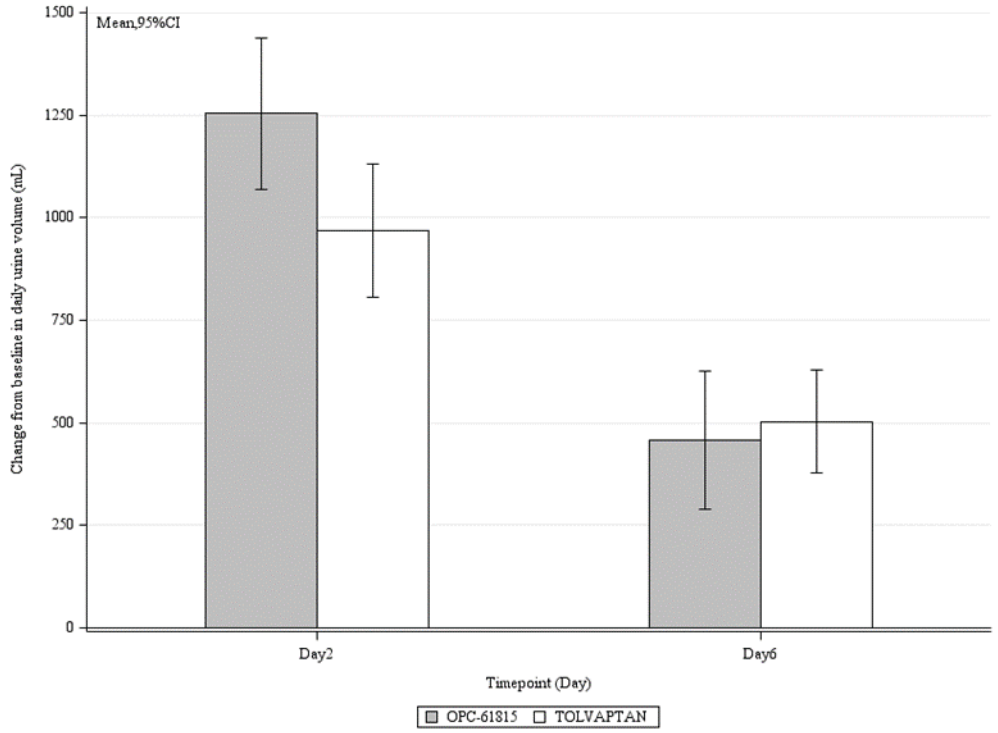


図 2.7.2.2-66　　投与 1 日目（Day 2）及び投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団, 平均値 ± 95%信頼区間）

Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）
＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-7＞

表 2.7.2.2-47　　各時期の 1 日尿量（mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day -2	140	1625.4	719.3	-	-	-
	Day -1	142	1603.3	676.1	-	-	-
	Baseline	145	1666.8	799.2	-	-	-
	Day 2	137	2927.7	1356.0	135	1253.7	1085.0
	Day 3	139	2462.6	1280.6	136	779.3	1076.5
	Day 4	140	2352.5	1276.2	136	673.7	1066.3
	Day 5	135	2277.5	1169.0	133	578.1	977.7
	Day 6	129	2123.6	1070.0	128	457.2	960.3
Tolvaptan 15 mg	Day -2	138	1499.4	660.8	-	-	-
	Day -1	141	1517.7	593.6	-	-	-
	Baseline	139	1528.3	687.5	-	-	-
	Day 2	136	2497.6	1065.5	133	968.6	950.9
	Day 3	135	2246.5	990.4	131	728.0	928.6
	Day 4	133	2128.5	972.8	128	617.6	882.4
	Day 5	132	2087.9	885.3	127	582.5	744.0
	Day 6	132	2009.0	841.2	127	503.0	710.5

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Day -2（投与 1 日目の投与開始前 72～48 時間）

Day -1（投与 1 日目の投与開始前 48～24 時間）

Baseline（投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間）

Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）

Day 3（投与 2 日目の投与開始後 0～24 時間）

Day 4（投与 3 日目の投与開始後 0～24 時間）

Day 5（投与 4 日目の投与開始後 0～24 時間）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-1.1 より作成＞

表 2.7.2.2-48　　各時期の 1 日水分収支（mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day -2	140	-239.3	665.6	-	-	-
	Day -1	142	-234.6	577.9	-	-	-
	Baseline	145	-263.5	586.6	-	-	-
	Day 2	137	-1043.4	974.6	135	-780.0	886.7
	Day 3	139	-473.6	850.8	136	-212.1	778.4
	Day 4	140	-385.9	749.7	136	-113.9	641.3
	Day 5	135	-323.2	735.1	133	-48.5	590.5
	Day 6	129	-251.3	716.9	128	-1.6	669.9
Tolvaptan 15 mg	Day -2	138	-237.9	623.7	-	-	-
	Day -1	141	-228.4	623.2	-	-	-
	Baseline	139	-205.2	659.2	-	-	-
	Day 2	136	-776.5	935.9	133	-578.6	822.8
	Day 3	135	-379.6	872.8	131	-196.4	768.6
	Day 4	133	-287.3	743.3	128	-116.5	609.6
	Day 5	132	-261.8	742.1	127	-113.0	583.6
	Day 6	132	-221.1	725.3	127	-64.9	591.7

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Day -2（投与 1 日目の投与開始前 72～48 時間）
Day -1（投与 1 日目の投与開始前 48～24 時間）
Baseline（投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間）
Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 3（投与 2 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 4（投与 3 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 5（投与 4 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）
＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-3 より作成＞

ii)　尿中電解質排泄量

1 日尿中 Na 排泄量及び 1 日尿中 K 排泄量は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，PDT-12 及び PDT-13 参照）。

iii)　尿浸透圧

各時期の尿浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-49 に示した。

尿浸透圧は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通してベースライン（Baseline）と比べて低下した。両群の変化の程度は同様であった。

表 2.7.2.2-49　　各時期の尿浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day -2	138	370.5	107.8	-	-	-
	Day -1	141	361.3	109.0	-	-	-
	Baseline	144	367.8	128.3	-	-	-
	Day 2	135	219.4	61.4	134	-148.4	102.0
	Day 3	138	249.5	69.0	135	-116.8	104.7
	Day 4	139	265.2	81.4	135	-101.1	101.7
	Day 5	135	273.6	90.6	133	-91.2	104.8
	Day 6	129	274.8	80.5	128	-90.4	113.0
Tolvaptan 15 mg	Day -2	135	378.3	104.6	-	-	-
	Day -1	138	363.6	109.0	-	-	-
	Baseline	138	367.3	118.1	-	-	-
	Day 2	136	227.0	69.5	133	-139.3	93.7
	Day 3	134	254.9	81.8	130	-110.3	94.1
	Day 4	133	264.7	80.1	128	-100.4	95.2
	Day 5	131	263.7	82.3	126	-102.3	95.3
	Day 6	131	267.1	82.1	126	-99.3	108.2

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Day -2（投与 1 日目の投与開始前 72～48 時間）
Day -1（投与 1 日目の投与開始前 48～24 時間）
Baseline（投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間）
Day 2（投与 1 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 3（投与 2 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 4（投与 3 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 5（投与 4 日目の投与開始後 0～24 時間）
Day 6（投与 5 日目の投与開始後 0～24 時間）
＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-14 より作成＞

iv)　血清電解質濃度，血清浸透圧

各時期の血清 Na 濃度及び血清浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-50 及び表 2.7.2.2-51 に示した。

血清 Na 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で投与 1 日目の投与開始後（Day 1）には明らかな変動は認められなかったが，投与 2 日目の投与開始前（Day 2）にはベースライン（Baseline）と比べて上昇し，治療期を通してその上昇した値を維持した。両群の変化の程度は同様であった。

血清 K 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，PDT-5 参照）。

投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血清浸透圧は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群でベースライン（Baseline）と比べて上昇した。両群の変化の程度は同様

であった。

表 2.7.2.2-50　　各時期の血清 Na 濃度（mEq/L）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point		n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
						n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	Predose	149	139.5	6.4	-	-	-
	Day 1	4 - 6 h postdose	149	139.4	3.8	149	0.0	5.9
		8 - 12 h postdose	149	139.6	3.9	149	0.1	6.0
	Day 2	-	146	141.0	3.6	146	1.4	5.8
	Day 3	-	141	141.4	3.7	141	1.9	6.0
	Day 4	-	141	141.2	3.5	141	1.7	6.1
	Day 5	-	140	140.6	3.5	140	1.1	6.4
	Day 6	-	135	140.4	3.3	135	0.9	6.4
	Follow-up	-	149	139.8	3.2	149	0.3	6.5
Tolvaptan 15 mg	Baseline	Predose	145	139.0	3.5	-	-	-
	Day 1	4 - 6 h postdose	144	139.0	3.7	144	0.0	1.9
		8 - 12 h postdose	144	139.7	3.9	144	0.8	2.4
	Day 2	-	143	141.3	3.7	143	2.3	2.1
	Day 3	-	140	141.5	3.6	140	2.6	2.1
	Day 4	-	137	141.1	3.7	137	2.2	2.2
	Day 5	-	135	140.7	3.4	135	1.8	2.3
	Day 6	-	135	140.8	3.4	135	1.9	2.5
	Follow-up	-	144	139.6	3.5	144	0.6	3.1

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline（投与 1 日目の投与開始前）

Day 1, 4 - 6 h postdose（投与 1 日目の投与開始後 4～6 時間）

Day 1, 8 - 12 h postdose（投与 1 日目の投与開始後 8～12 時間）

Day 2（投与 2 日目の投与開始前）

Day 3（投与 3 日目の投与開始前）

Day 4（投与 4 日目の投与開始前）

Day 5（投与 5 日目の投与開始前）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-4 より作成＞

表 2.7.2.2-51　　各時期の血清浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	149	286.6	8.0	-	-	-
	Day 6	135	291.9	7.6	135	5.2	4.7
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	287.1	8.2	-	-	-
	Day 6	135	292.3	7.6	135	5.4	4.7

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline（投与 1 日目の投与開始前）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-6 より作成＞

v)　バイオマーカー

血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-52，血漿中 BNP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-53，血清 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-54 に示した。

いずれのバイオマーカーも OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で変化の程度は同様であった。

投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 AVP 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群でベースライン（Baseline）と比べてわずかに上昇した。

投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 BNP 濃度及び血清 NT-proBNP 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群でベースライン（Baseline）と比べて低下した。

投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中レニン活性及び血清トロポニン濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群でベースライン（Baseline）と比較して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，PDT-9 及び PDT-11 参照）。

表 2.7.2.2-52　　血漿中 AVP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	149	2.03	2.12	-	-	-
	Day 6	135	5.80	4.48	135	3.85	3.45
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	2.47	3.08	-	-	-
	Day 6	135	5.69	4.55	135	3.22	3.68

Plasma AVP concentrations BLOQ (< 0.4 ng/L) were set to 0.0 ng/L for calculation.

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline（投与 1 日目の投与開始前）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-7＞

表 2.7.2.2-53　　血漿中 BNP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	148	290.42	412.70	-	-	-
	Day 6	135	219.38	261.21	134	-59.59	263.76
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	327.38	369.47	-	-	-
	Day 6	135	276.67	320.93	135	-50.80	131.24

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline（投与 1 日目の投与開始前）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-8＞

表 2.7.2.2-54　　血清 NT-proBNP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	148	2724.03	3201.37	-	-	-
	Day 6	135	2308.64	3152.45	134	-310.08	2104.58
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	2961.28	3727.70	-	-	-
	Day 6	135	2609.59	3446.85	135	-273.30	1593.14

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline（投与 1 日目の投与開始前）

Day 6（投与 5 日目の投与開始後 24 時間）

＜資料番号 5.3.5.1-01：PDT-10＞

(3) 結論

- OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は，投与開始後 1～1 時間 15 分で最も高い値を示し，その後低下した。トルバプタン 15 mg 単回経口投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は投与後 4～6 時間で最も高い値を示し，その後低下した。
- 1 日尿量は OPC-61815 16 mg 群で治療期を通してベースラインから増加し，1 日尿量及び 1 日尿量のベースラインからの変化量はトルバプタン 15 mg 群と同程度であった。

2.7.2.2.5 外因性要因の影響を検討した薬物動態試験

2.7.2.2.5.1 OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（日本：263-102-00008）【評価資料】

(1) 試験デザイン

OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬であるリファンピシンの単回経口投与が，OPC-61815 単回静脈内投与時の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響について検討することを目的とし，健康成人男性を対象とした単施設，非盲検，上乗せ試験を実施した。本治験は OPC-61815 を単独で投与する I 期とリファンピシンの単回経口投与直後に OPC-61815 を投与する II 期から構成された。I 期及び II 期の Day 1 に，OPC-61815 4 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。II 期の Day 1 に，リファンピシン 600 mg（150 mg × 4 カプセル）を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。

本治験では，OATP1B1 の輸送活性が遺伝的に低下していない被験者のみ組入れるため，スクリーニング時に OATP1B1 をコードする *SLCO1B1* 遺伝子の 521T > C の一塩基多型を検査した。遺伝子検査を受けた 44 例の遺伝子型の内訳は，T/T 型が 31 例，C/T 型が 13 例であり，C/C 型は認められなかった。投薬例 14 例はいずれも T/T 型であった。

(2) 結果

(a) 薬物動態

i) 血漿中薬物濃度

OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-67 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-55 に示した。OPC-61815 単独投与時とリファンピシン単回併用投与時の OPC-61815 フリー体の幾何平均値の比及び 90%信頼区間（併用投与時－ 単独投与時）（主要薬物動態評価項目）を表 2.7.2.2-56 に示した。

OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞} 及び AUC_t は，OPC-61815 単独投与後と比較して OPC-61815 とリファンピシンの併用投与後でそれぞれ約 1.3 倍，1.9 倍及び 1.9 倍に増加した。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ は，OPC-61815 単独投与後と比較して OPC-61815 とリファンピシンの併用投与後で約 1.4 倍に増加し，CL は約 0.5 倍に低下した。

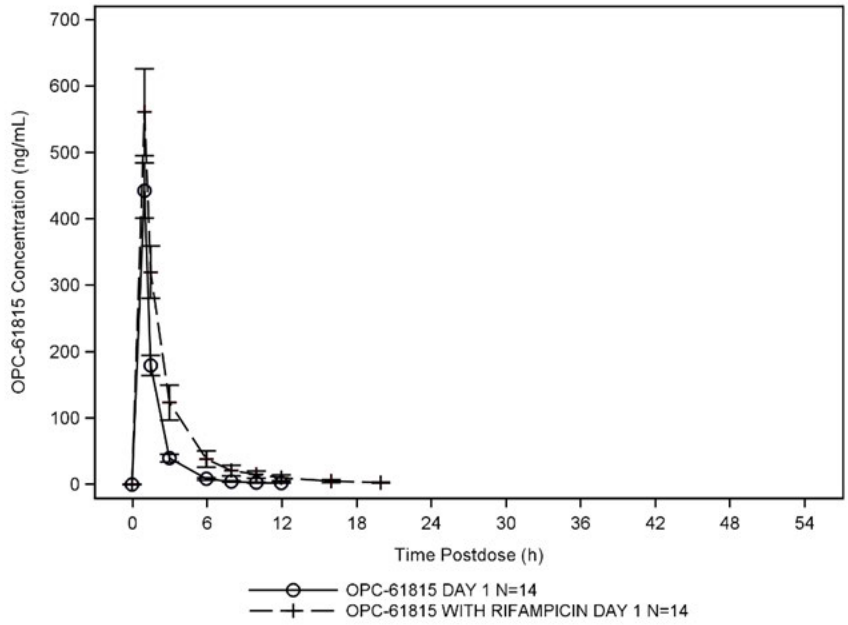


図 2.7.2.2-67　　OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.
The LOQ for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.
Error bars indicate the SD.
＜資料番号 5.3.3.4-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

表 2.7.2.2-55　　OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Treatment	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 4 mg With Rifampicin 600 mg
n	14	14
C_{max} (ng/mL)	443 ± 41.7	561 ± 65.4
AUC_{∞} (h·ng/mL)	650 ± 57.3	1260 ± 208
AUC_t (h·ng/mL)	638 ± 55.9	1240 ± 208
t_{max}[a] (h)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	3.1 ± 0.7	4.1 ± 0.2
CL (L/h)	5.73 ± 0.475	3.01 ± 0.453
CL/BW ([L/h]/kg)	0.0961 ± 0.0106	0.0504 ± 0.00919

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.2.1-1＞

表 2.7.2.2-56　　OPC-61815 単独投与時とリファンピシン単回併用投与時の OPC-61815 フリー体の主要薬物動態評価項目の幾何平均値の比及び 90%信頼区間（併用投与時 － 単独投与時）（主要薬物動態評価項目）

	Difference Between Mean Values	90% CI for Difference Between Mean Values
C_{max}	ln (1.2636)	ln (1.2254), ln (1.3029)
AUC_{∞}	ln (1.9226)	ln (1.8368), ln (2.0123)
AUC_t	ln (1.9322)	ln (1.8438), ln (2.0249)
$t_{1/2,z}$	ln (1.3727)	ln (1.2345), ln (1.5263)
CL	ln (0.5199)	ln (0.4969), ln (0.5440)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.3.1-1＞

OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-68 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-57 に示した。トルバプタンの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは OPC-61815 単独投与時とリファンピシン単回併用投与時で同様であった。

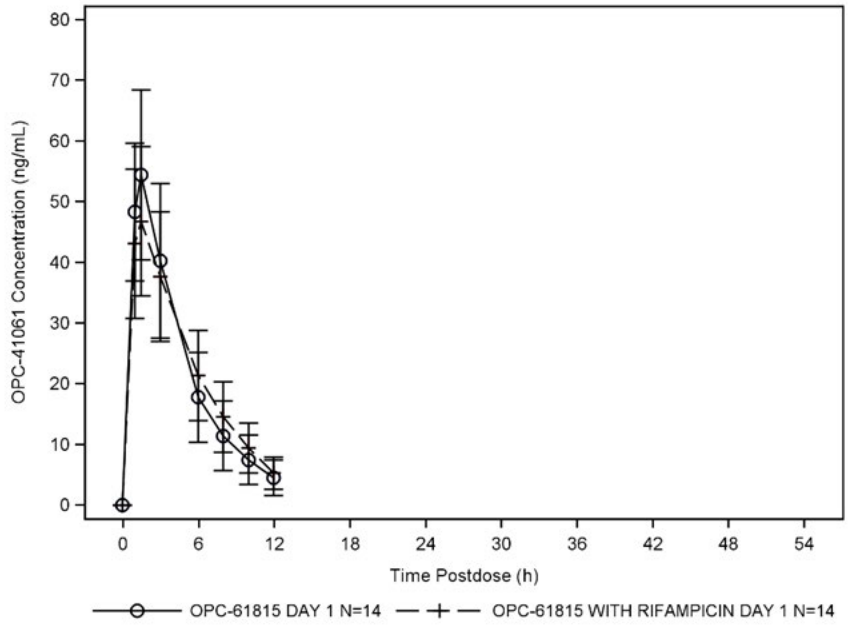


図 2.7.2.2-68　　OPC-61815単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: The LOQ for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations BLOQ were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate the SD.

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.4-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

表 2.7.2.2-57　　OPC-61815単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Treatment	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 4 mg With Rifampicin 600 mg
n	14	14
C_{max} (ng/mL)	54.6 ± 14.0	47.0 ± 12.3
AUC_{∞} (h·ng/mL)	294 ± 112	294 ± 92.9
AUC_t (h·ng/mL)	281 ± 108	281 ± 93.5
t_{max}[a] (h)	1.50 (1.00 - 1.50)	1.50 (1.00 - 1.50)
$t_{1/2,z}$ (h)	3.5 ± 1.6	2.8 ± 0.4

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.2.2-1＞

(3) 結論

リファンピシン 600 mg の単回併用投与は OPC-61815 フリー体の曝露量を増加させたことから，OPC-61815 フリー体は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　分布・代謝・排泄

(1)　分布

ヒト血清における ^{14}C-OPC-61815（0.25～25 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 97.9%以上（97.9%～98.3%）であり，ヒト血清蛋白に対する結合率は高かった。OPC-61815 はヒト血清中では主にアルブミンに結合した。また，ヒト血清アルブミンにおける OPC-61815 の蛋白結合サイトには，ワルファリン結合サイト（サイト I）が関与していると考えられた（2.7.2.2.1.1）。

ヒト血漿における ^{14}C-トルバプタン（0.1～10 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 98.0%以上（98.0%～98.5%）であった。^{14}C-トルバプタンはヒト血漿中では主として血清アルブミンとα1-酸性糖蛋白に結合した（2.7.2.2.1.1）。

(2)　代謝

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果，OPC-61815 は血清中では加水分解されなかったが，肝臓，腎臓，肺及び小腸 S9 中では加水分解された。また，腎臓 S9 にホスファターゼ阻害剤カクテルを添加すると完全に加水分解が抑えられたことから，OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられ，さらに，ヒト由来アルカリホスファターゼ及びヒト由来酸性ホスファターゼが関与することが示された。OPC-61815 をヒト肝臓 S9 と反応させた結果，代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110，及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった（2.7.2.2.1.2）。

ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト CYP を用いた *in vitro* 試験の結果から，トルバプタンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された（2.7.2.2.1.2）。

健康成人を対象とした ^{14}C-OPC-61815（16 mg）を用いたマスバランス試験（263-102-00006）の結果，血漿中の代謝物は DM-4103（総曝露量の 31.8%）が最も多く，次いで OPC-61815 フリー体（12.3%），トルバプタン（5.11%），DM-4107（2.99%）の順であった。その他，DM-4104，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4128，DM-4129 が同定された（表 2.7.2.2-28）。血漿中の未同定代謝物（いずれも 1%未満）はいずれも OPC-61815 フリー体及び既知代謝物のグルクロン酸抱合体と推定された（2.7.2.2.3.4(2)(a)iii)）。

(3)　排泄

健康成人を対象に ^{14}C-OPC-61815（16 mg）を用いたマスバランス試験（263-102-00006）の結果，投与開始後 168 時間までに，投与した放射能の 54.30%が尿中から，40.80%が糞中から回収された（2.7.2.2.3.4(2)(a)ii)）。尿中及び糞中からは OPC-61815 フリー体は検出されなかった。尿中及び糞中に最も多く排泄された代謝物は DM-4107 であり，投与した放射能の 14.14%及び 7.82%を占めた（2.7.2.2.3.4(2)(a)iii)）。尿中及び糞中ではそれ以外にトルバプタン，DM-4110，

DM-4111，DM-4119，DM-4128，DM-4129，DM-4131，DM-4132 が同定され，糞中ではさらに DM-4103，DM-4104 も同定された。未同定代謝物を含む DM-4107 以外の各代謝物の尿中，糞中排泄率は，それぞれ投与量の 5%未満であった（尿及び糞中排泄率の合計は 10%未満）（資料番号 5.3.3.1-04，16.2.5.4 Metabolite Profiling Report Table 6 及び Table 8 参照）。

2.7.2.3.1.2　用量比例性

健康成人に OPC-61815 単回及び反復投与後の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC 及び C_{max} について，パワーモデルにて用量比例性の検討を行った。

(1)　OPC-61815 フリー体

単回投与後の AUC_{∞}については，0.3～30 mg の用量範囲で用量比例性が認められた［β = 1.06 (0.9787～1.136)］。ただし，0.3 mg 群で AUC_{∞}が算出できた被験者がいなかったことから，実質的には AUC_{∞}の用量比例性は 1～30 mg の用量範囲で認められたものと考えられた。反復投与後の AUC_{24h}については, 1.25～20 mg 用量範囲で用量比例性が認められなかった［β = 1.09 (1.026～1.152)］。単回投与後の C_{max} については，0.3～30 mg の用量範囲で用量比例性が認められなかったが［β = 1.06 (1.018～1.098)］，反復投与後の C_{max} については，1.25～20 mg 用量範囲で用量比例性が認められた［β = 0.93 (0.8364～1.024)］。

(2)　トルバプタン

単回投与後の AUC_{∞}については, 0.3～30 mg の用量範囲での用量比例性が認められた［β = 1.05 (0.9698～1.131)］。反復投与後の AUC_{24h} については，1.25～20 mg 用量範囲での用量比例性が認められた［β = 1.08 (0.9786～1.174)］。単回投与後の C_{max} については，0.3～30 mg の用量範囲で用量比例性が認められなかったが［β = 1.07 (1.019～1.118)］，反復投与後の C_{max} については，1.25～20 mg 用量範囲で用量比例性が認められた［β = 1.01 (0.9363～1.091)］。

OPC-61815 フリー体，トルバプタンともに，用量比例性が認められなかったパラメータはあったものの，いずれも傾き（β）の値はおおよそ 1 であり，臨床上，大きな問題とはならないと考えられた。

2.7.2.3.1.3　健康成人と心性浮腫患者の薬物動態比較

OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータについて，健康成人と心性浮腫患者間の比較を行った。比較データとしては，健康成人及び心性浮腫患者ともに臨床での用法用量として想定している OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて投与し, かつ PK パラメータが算出された試験を選択することとし，健康成人のデータとしては QT/QTc 評価試験（263-102-00005）成績を，心性浮腫患者のデータとしては第Ⅱ相試験（263-102-00001）成績を用いた。OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの，健康成人と心性浮腫患者間の OPC-61815 フリー体の曝露量比較を表 2.7.2.3-1 に，トルバプタンの薬物動態パラメータ比較を表 2.7.2.3-2 に示した。

(1) OPC-61815 フリー体

OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC_{24h} は，健康成人に対して心性浮腫患者でそれぞれ 1.05 倍及び 1.36 倍であり大きな差はなかった。

表 2.7.2.3-1　　OPC-61815 単回静脈内投与時の健康成人と心性浮腫患者間の OPC-61815 フリー体の曝露量比較

投与経路	IV		
試験	263-102-00005	263-102-00001	-
対象	健康成人	心性浮腫患者	比 [a] （心性浮腫患者/健康成人）
用量	16 mg	16 mg	-
投与時間	1 時間	1 時間	-
例数	47	11	-
C_{max} (ng/mL)	1760 ± 240	1840 ± 457	1.05
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2500 ± 415	3400 ± 735	1.36

平均値 ± 標準偏差

[a] 心性浮腫患者の平均値/健康成人の平均値

＜資料番号 5.3.4.1-01：PKT-1.1.2.1，資料番号 5.3.3.2-01：PKT-1.1.2.1 より作成＞

(2) トルバプタン

OPC-61815 単回静脈内投与時のトルバプタンの C_{max}，AUC_{24h}，AUC_{∞}及び $t_{1/2,z}$ は，健康成人に対して心性浮腫患者でそれぞれ 1.35 倍，2.00 倍，2.30 倍及び 1.80 倍であり，C_{max} は健康成人と心性浮腫患者で大きく異ならなかったが，AUC_{24h}，AUC_{∞}及び $t_{1/2,z}$ は健康成人と比べて心性浮腫患者で高かった。

本薬静脈内投与時のトルバプタンの尿中排泄率は 0.1%である（263-102-00006 試験）ことから腎クリアランスの寄与は小さく，全身クリアランス（CL）は肝クリアランスとみなせる。本薬 16 mg を単回静脈内投与したとき，健康成人と比較して心性浮腫患者ではトルバプタンの AUC_{∞}が約 2.3 倍に増加した（健康成人のトルバプタンの AUC_{∞}平均値：1230 ng·h/mL，心性浮腫患者のトルバプタンの AUC_{∞}平均値 : 2830 ng·h/mL）。本薬 16 mg を単回静脈内投与後の OPC-61815 の薬物動態については健康成人と心性浮腫患者間で差は認められなかったことから，OPC-61815 からトルバプタンへの変換率（F）に差はないと考えられる。

$AUC_{\infty} = F*Dose/CL$ だが，F には差がないことから AUC_{∞}の増加は CL が低下したためと考えられ，CL の低下は肝クリアランスの低下によるものと考えられた。

また，本薬 16 mg を単回静脈内投与したとき，健康成人と比較して心性浮腫患者ではトルバプタンの $t_{1/2,z}$ が約 1.8 倍に延長した（健康成人のトルバプタンの $t_{1/2,z}$ 平均値：4.1 時間，心性浮腫患者のトルバプタンの $t_{1/2,z}$ 平均値 : 7.4 時間）。本薬 16 mg を単回静脈内投与後の OPC-61815 の薬物動態については健康成人と心性浮腫患者間で差は認められなかったことから，OPC-61815 からトルバプタンへの変換速度に差はないと考えられる。さらに，健康成人及び心性浮腫患者のいずれの場合もトルバプタンの半減期が OPC-61815 の半減期よりも長くなっていることから、ト

ルバプタンの消失は OPC-61815 からトルバプタンへの変換が律速ではなく，トルバプタンの代謝が律速であると考えられる。したがって，半減期が心性浮腫患者で健康成人と比べて延長したことについてもトルバプタンの CL が低下していることに起因すると考えられる。今回のトルバプタンの半減期の延長の程度（1.8 倍）は，CL の低下のみから $t_{1/2,z} = \ln(2)*V_{d,z}/CL$ で予測される半減期の延長の程度（2.3 倍）より低いことから，$V_{d,z}$ も若干低下したと考えられる。$V_{d,z}$ と CL の低下が同程度であれば半減期は変わらないことから，$t_{1/2,z}$ の延長は $V_{d,z}$ の低下に比べて，CL の低下が大きかったために生じたものと考えられた。

以上より，AUC の増加及び $t_{1/2,z}$ の延長の原因は主に CL の低下と考えられ，これは肝クリアランスの低下によるものと考察された。

心不全患者では肝血流速度の低下や肝代謝酵素の活性低下（固有クリアランスの低下）により，薬物の肝クリアランスの低下が起こると考えられる。また，各種臓器血流速度の減少及び有効循環血液量の減少に伴い，薬物の分布容積が低下すると考えられる[2]。これらは上記で健康被験者と心性浮腫患者でトルバプタンの薬物動態に差異が生じた原因の考察と一致するものであった。

表 2.7.2.3-2　　OPC-61815 単回静脈内投与時の健康成人と心性浮腫患者間のトルバプタンの薬物動態パラメータ比較

投与経路	IV		
試験	263-102-00005	263-102-00001	-
対象	健康成人	心性浮腫患者	比[a]（心性浮腫患者/健康成人）
用量	16 mg	16 mg	-
例数	47	11	-
C_{max} (ng/mL)	209 ± 45.5	282 ± 96.0	1.35
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1200 ± 362	2400 ± 1030	2.00
AUC_{∞} (ng·h/mL)	1230 ± 384	2830 ± 1400	2.30
$t_{1/2,z}$ (h)	4.1 ± 1.0	7.4 ± 2.5	1.80

平均値 ± 標準偏差

[a] 心性浮腫患者の平均値/健康成人の平均値

＜資料番号 5.3.4.1-01：PKT-1.1.2.2，資料番号 5.3.3.2-01：PKT-1.1.2.2 より作成＞

2.7.2.3.1.4　OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態比較

健康成人，心性浮腫患者それぞれで，OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態について，投与経路間比較を行った。

(1)　健康成人

OPC-61815 静脈内投与時のデータとしては単回投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）成績を，トルバプタン経口投与時のデータとしては単回投与時の薬物動態試験（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）成績を用いて行ったトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_t）の投与経路間比較を表 2.7.2.3-3 に示した。

また，OPC-61815 静脈内投与時のデータとして単回静脈内投与時の投与速度検討試験（263-[redacted]-005）成績及び QT/QTc 評価試験（263-102-00005）成績を用いて，異なる投与時間で OPC-61815 を静脈内投与したときのトルバプタンの t_{max} 及び C_{max} について比較を行うとともに，トルバプタン経口投与時のトルバプタンの t_{max} 及び C_{max} とも比較を行い，これを表 2.7.2.3-4 に示した。表 2.7.2.3-3 より，OPC-61815 の静脈内投与では，トルバプタン経口投与の約半量の用量で，ほぼ同程度のトルバプタン曝露量が得られることが示された。また，表 2.7.2.3-4 より，OPC-61815 の投与時間の延長に伴いトルバプタンの t_{max} は遅くなる傾向が認められたが，トルバプタンの C_{max} が大きく低下する傾向は認められなかった。OPC-61815（16 mg）を 1 時間かけて投与した場合のトルバプタンの t_{max} は約 1.5 時間であり，トルバプタン（30 mg）経口投与時の t_{max}（2.0 時間）と比べて約 30 分早かったが，トルバプタンの C_{max}（OPC-61815 静脈内投与時：209 ± 45.5 ng/mL，トルバプタン経口投与時：213.37 ± 75.75 ng/mL）は同程度であった。

表 2.7.2.3-3　　健康成人での OPC-61815 単回静脈内投与時とトルバプタン単回経口投与時のトルバプタン曝露量（平均値±標準偏差）

OPC-61815 静脈内投与				トルバプタン経口投与		
263-[redacted]-001 試験				156-[redacted]-001 試験		
投与量 (mg)	投与時間	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)
7.5	5 分	116.7 ± 30.23	527.5 ± 134.2	15	135.27 ± 52.58	645.4 ± 367.0
15		268.8 ± 52.66	1598 ± 586.6	30	213.37 ± 75.75	1301.5 ± 552.6
30		442.5 ± 64.87	1980 ± 535.8	60	315.22 ± 104.89	2321.4 ± 633.5

＜資料番号 5.3.3.1-01 :Table 14.2-6，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01 :表 11.2-9 より作成＞

表 2.7.2.3-4　　健康成人での OPC-61815 単回静脈内投与時とトルバプタン単回経口投与時のトルバプタン t_{max} 及び C_{max}

OPC-61815 静脈内投与				トルバプタン 経口投与		
投与量 (mg)	投与時間	t_{max}[d] (h)	C_{max}[e] (ng/mL)	投与量 (mg)	t_{max}[d] (h)	C_{max}[e] (ng/mL)
15[a]	1 分	0.75 (0.5 - 1.0)	168.8 ± 41.25	30[c]	2.00 (1.5 - 6.0)	213.37 ± 75.75
15[a]	5 分	0.5 (0.5 - 1.5)	161.0 ± 26.12			
16[b]	1 時間	1.52 (1.02 - 2.02)	209 ± 45.5			
15[a]	2 時間	2.30 (2.0 - 2.5)	157.7 ± 23.98			

[a] 263-[redacted]-005 試験
[b] 263-102-00005 試験
[c] 156-[redacted]-001 試験
[d] 中央値（最小値 - 最大値）
[e] 平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03 : Table 14.4-7，資料番号 5.3.4.1-01 : PKT-1.1.2.2，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01：表 11.2-9 より作成＞

(2)　心性浮腫患者

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）で構築した最終モデルを用いてシミュレーションを行い，OPC-61815 単回静脈内投与時（2，4，8，16 mg，1 時間投与）又はトルバプタン単回経口投与時（15 mg）のトルバプタン曝露量（C_{max}，AUC_{24h}）及び t_{max} を推定した。これらトルバプタンの薬物動態パラメータについて投与経路間比較図を図 2.7.2.3-1 に，投与経路別の記述統計量を表 2.7.2.3-5 に示した。

OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン 15 mg 経口投与時のトルバプタン曝露量と同程度であることが示された（トルバプタン 15 mg 経口投与時に対する OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値の比はいずれも 1.2）。また，OPC-61815（16 mg）を 1 時間かけて投与した場合のトルバプタンの t_{max} の中央値は 2 時間（投与開始後 2 時間）であり，トルバプタン（15 mg）経口投与時のトルバプタンの t_{max} の中央値（4.0 時間）と比べて 2 時間早かったが，トルバプタンの C_{max}（OPC-61815 静脈内投与時：312 ± 123 ng/mL，トルバプタン経口投与時：260 ± 161 ng/mL）は同程度であった。

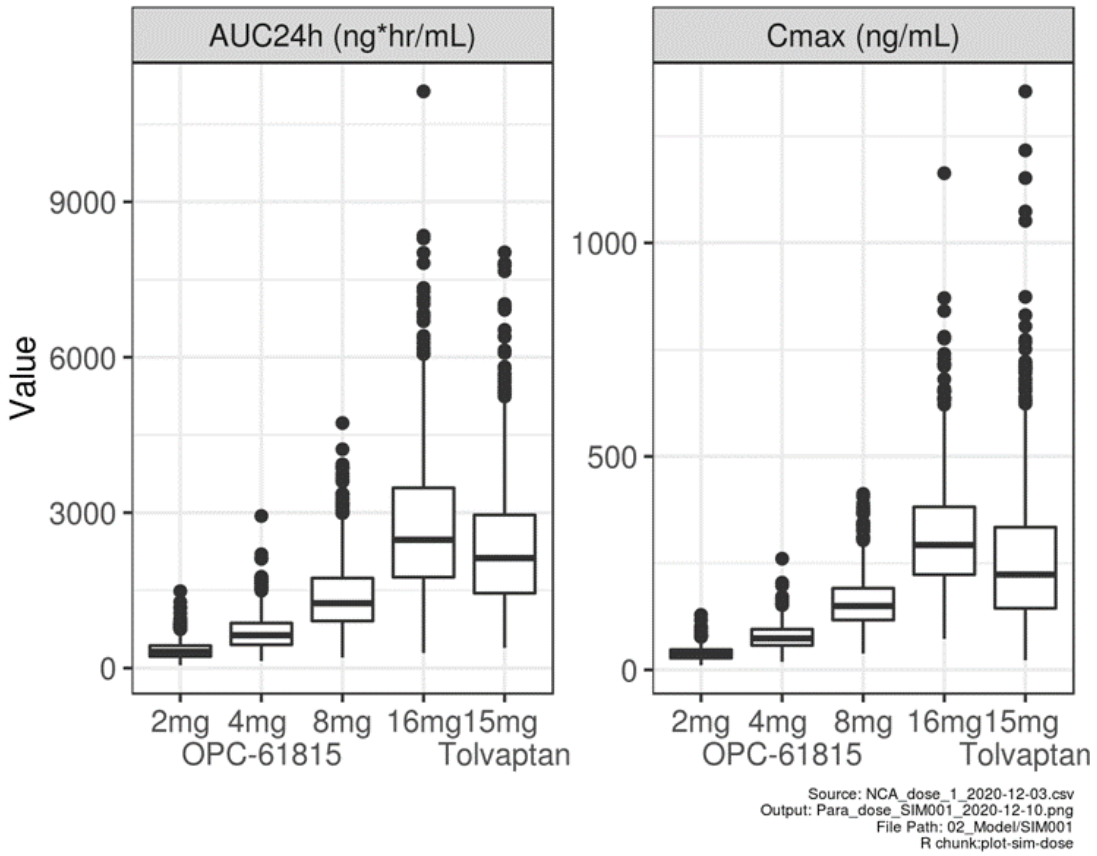


図 2.7.2.3-1　　心性浮腫患者での OPC-61815 単回静脈内投与時とトルバプタン経口単回投与時のトルバプタン曝露量の比較図

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-47＞

表 2.7.2.3-5　　心性浮腫患者での OPC-61815 単回静脈内投与時とトルバプタン経口単回投与時のトルバプタン曝露量（平均値±標準偏差）

OPC-61815 静脈内投与					トルバプタン 経口投与			
投与量 (mg)	投与時間	t_{max}[a, b] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与量 (mg)	t_{max}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
2	1 時間	2.00 (1.50-2.00)	38.8 ± 15.1	344 ± 170	15	4.00 (1.50-24.0)	260 ± 161	2340 ± 1230
4		2.00 (1.50-4.00)	78.0 ± 28.5	691 ± 330				
8		2.00 (1.50-4.00)	159 ± 59.8	1390 ± 657				
16		2.00 (1.50-2.00)	312 ± 123	2750 ± 1350				

[a] 中央値（最小値 - 最大値）

[b] 投与開始後時間

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-18 より作成＞

2.7.2.3.1.5　内因性要因の影響

(1)　体重による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて共変量探索を行ったところ，体重が OPC-61815 フリー体の全身クリアランス（CL1）に対して統計的に有意な影響を与えた。また，過去に実施した心性浮腫患者を対象としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析において，体重はトルバプタンのクリアランス及び分布容積に対して統計的に有意な影響を与える共変量として検出された（156-[redacted]-003，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.5-01）ことから，本解析でも，トルバプタンの全身クリアランス（CL5），トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス（Q3），トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積（V5）及びトルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積（V6）に対して体重を共変量として組込んだ。

最終モデルを用いて，OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時（1 時間）の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）をシミュレーションし，体重別に比較した図を図 2.7.2.3-2 に，体重別の記述統計量を表 2.7.2.3-6 に示した。

体重の増加に応じて OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの曝露量が低下することが示された。体重 60 kg の被験者と比較して体重 30 kg 及び 90 kg の被験者では OPC-61815 の C_{max} がそれぞれ 1.1 倍及び 0.95 倍，OPC-61815 の AUC_{24h} がそれぞれ 1.3 倍及び 0.88 倍になると推定された。体重 60 kg の被験者と比較して体重 30 kg 及び 90 kg の被験者ではトルバプタンの C_{max} がそれぞれ 1.6 倍及び 0.73 倍，トルバプタンの AUC_{24h} がそれぞれ 1.5 倍及び 0.76 倍になると推定された。

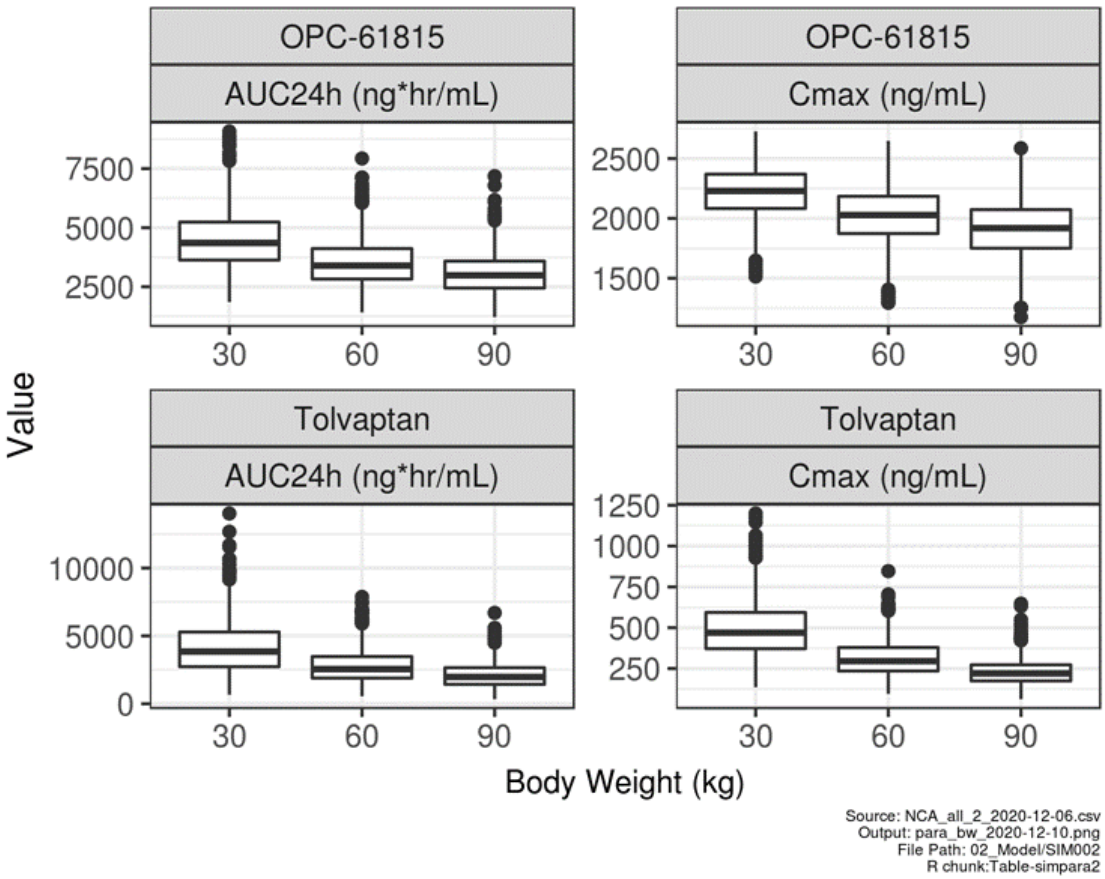


図 2.7.2.3-2　最終モデルから推定した OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時の OPC-61815 フリー体又はトルバプタン曝露量の体重別比較図（上段左：OPC-61815 フリー体の AUC_{24h}，上段右：OPC-61815 フリー体の C_{max}，下段左：トルバプタンの AUC_{24h}，下段右：トルバプタンの C_{max}

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-46＞

表 2.7.2.3-6　最終モデルから推定した OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時の体重別の OPC-61815 フリー体又はトルバプタン曝露量（平均値±標準偏差）

	OPC-61815 フリー体		トルバプタン	
体重 (kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)
30	2220 ± 207	4520 ± 1220	492 ± 173	4200 ± 2010
60	2020 ± 234	3520 ± 1010	313 ± 107	2790 ± 1240
90	1910 ± 233	3080 ± 869	229 ± 77.0	2120 ± 901

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-17 より作成＞

(2)　年齢・性別による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）での共変量探索の結果，年齢及び性別による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した健康成人（外国人）にトルバプタン 60 mg を単回又は反復経口投与した試験結果から，年齢及び性別によるトルバプタンの薬物動態への影響は認められていない（156-[redacted]-202，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.3-01）。過去に実施した心性浮腫患者を対象としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析においても年齢及び性別によるトルバプタンの薬物動態への影響は認められなかった（156-[redacted]-003，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.5-01）。

(3) 腎機能低下による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて腎機能分類（eGFR に基づく，詳細は表 2.7.2.3-8 参照）について共変量探索を行った結果，腎機能分類による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した程度の異なる腎機能障害を有する患者（CrCL < 30 mL/min，CrCL = 30～60 mL/min，CrCL > 60 mL/min）にトルバプタン 60 mg を単回経口投与した結果，トルバプタンの AUC_{∞}はそれぞれ 7360 ng·h/mL，6980 ng·h/mL 及び 3890 ng·h/mL であった［156-[redacted]-282（外国人），既承認サムスカ錠 7.5 mg の肝性浮腫への効能追加申請時資料番号 5.3.3.3-01］。健康成人トルバプタン 60 mg を単回経口投与したときのトルバプタンの AUC_{∞}（3414 ng·h/mL）［156-[redacted]-233（外国人），既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.1.2-01］と比べて，CrCL < 30 mL/min，CrCL = 30～60 mL/min 及び CrCL > 60 mL/min でそれぞれ 2.2 倍，2.0 倍及び 1.1 倍であった。

(4) 肝機能低下による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて肝機能分類（NCI-ODWG に基づく，詳細は表 2.7.2.3-8 参照）について共変量探索を行った結果，肝機能分類による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した肝性浮腫患者を対象としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析でトルバプタン 15 mg を経口投与したときのトルバプタンの AUC_{∞}は，中等度肝障害（Child-pugh 分類 A 又は B）の患者で 1618 ng·h/mL，重度肝障害（Child-pugh 分類 C）の患者で 2172 ng·h/mL であった（156-[redacted]-004，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.5-02）。健康成人にトルバプタン 15 mg を経口投与したときのトルバプタンの AUC_{∞}（698 ng·h/mL）（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）と比べて，中等度肝障害では 2.3 倍，重度肝障害では 3.1 倍であった。

2.7.2.3.1.6　外因性要因の影響

(1)　薬物相互作用

(a)　OPC-61815 が他剤に与える影響

i)　CYP 阻害

9 種類の CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対する阻害パラメータ及び心性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（263-102-00001）での OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815 フリー体濃度を元に，薬物相互作用ガイドラインに従って阻害能を評価した（表 2.7.2.5-1）。その結果，いずれの CYP 分子種に対しても阻害能はカットオフ基準未満（$1 + [I]_{,u} / K_i < 1.02$）となり，想定される臨床用量において OPC-61815 が各種 CYP 分子種に対して阻害作用を示す可能性は低く，いずれの CYP 分子種の基質とも相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

ii)　CYP 誘導

OPC-61815 による CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用を検討した結果，CYP1A2 に対する誘導作用は認められなかったが，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対してはいずれも濃度依存的に mRNA を増加させ，誘導作用が認められた。

CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導パラメータ及び心性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（263-102-00001）での OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815 フリー体濃度を元に，薬物相互作用ガイドラインに従って臨床での誘導能を評価した（表 2.7.2.5-2）。

CYP2B6 に対する誘導能は 3 ロット中 2 ロットでカットオフ基準以下［$1 / (1 + d \times E_{max} \times 10 \times [I]_{,u} / (EC_{50} + 10 \times [I]_{,u})) \leq 0.8$］となり，臨床での誘導作用による相互作用の可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の PBPK モデルを用いて，OPC-61815 の CYP2B6 の誘導作用の強度について検討した。現時点では CYP2B6 の特異的な基質はない（薬物相互作用ガイドラインの「表 1-4．P450 の in vivo 基質（指標薬）の代表例」参照）ため，指標薬には CYP2B6 の寄与率が約 20%であるブプロピオンを用いた。その結果，ブプロピオンの AUC 比（OPC-61815 併用時の AUC_{∞} / 非併用時の AUC_{∞}）は 1.00 であり，影響は認められなかった。また，誘導能を *in vitro* 誘導試験の 100 倍強い条件（E_{max} を 10 倍及び EC_{50} を 1/10）とした感度分析の結果でもブプロピオンの AUC 比は 0.94 であった。したがって，想定される臨床用量（16 mg）において，OPC-61815 は一部 CYP2B6 により代謝される薬剤と併用した場合でも，その薬物動態に与える影響は小さいと考えられた（2.7.2.3.1.8(3)(c)）。

CYP2C9 に対する誘導能は 3 ロット中 2 ロットでカットオフ基準以下［$1 / (1 + d \times E_{max} \times 10 \times [I]_{,u} / (EC_{50} + 10 \times [I]_{,u})) \leq 0.8$］となり，臨床での誘導作用による相互作用の可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の PBPK モデルを用いて，CYP2C9 の特異的基質である S-ワルファリンの薬物動態に及ぼす OPC-61815 の影響を検討した。その結果，S-ワルファリンの AUC 比（OPC-61815 併用時の AUC_{∞} / 非併用時の AUC_{∞}）は 1.00 であり，影響は認められなかった。また，誘導能を *in vitro* 誘導試験の 100 倍強い条件（E_{max} を 10 倍及び EC_{50} を 1/10）とした感

度分析の結果でも，S-ワルファリンの AUC 比は 0.91 であった。したがって，想定される臨床用量（16 mg）において，OPC-61815 は CYP2C9 の基質と併用した場合でも，その薬物動態に与える影響は小さいと考えられた（2.7.2.3.1.8(3)(d)）。

CYP3A4 に対する誘導能は 3 ロットすべてでカットオフ基準以下［$1 / (1 + d \times E_{max} \times 10 \times [I]_{,u} / (EC_{50} + 10 \times [I]_{,u})) \leq 0.8$］となり，臨床での誘導作用による相互作用の可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の臨床での CYP3A4 誘導の影響については，OPC-61815 の活性本体として生成するトルバプタンが CYP3A4 の特異的基質であることから，臨床試験において OPC-61815 を反復投与したときのトルバプタンの薬物動態の変動の有無に基づき，考察した。

7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）において，OPC-61815 を健康成人に 20 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したときに活性本体として生成するトルバプタンについて，単回投与時の曝露量（実測値），単回投与時のトルバプタンの予測累積係数（平均値：1.048）を単回投与時の曝露量（実測値）に乗じて求めた反復投与時の曝露量の予測値，反復投与時の曝露量（実測値）を表 2.7.2.3-7 に示した。263-[redacted]-001 試験で得られた OPC-61815 20 mg 反復投与時のトルバプタンの AUC_{24h} 及び C_{max} の実測値は，単回投与時の結果に基づく反復投与時の予測値と同程度であり，OPC-61815 反復投与による CYP3A4 誘導の影響は認められなかった。また，心性浮腫患者における OPC-61815 の曝露量は健康成人と大きく異ならなかった（2.7.2.3.1.3(1)）。

したがって，想定される臨床用量において OPC-61815 は CYP3A4 を誘導する可能性は低く，CYP3A4 基質との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-7　7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）における OPC-61815 20 mg 投与時のトルバプタン曝露量（平均値）

	単回投与時		反復投与時			
	n	実測値	n	予測値	n	実測値
AUC_{24h} (ng·h/mL)	8	1338	8	1402	9	1384
C_{max} (ng/mL)	9	252.2	9	264.3	9	261.0

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 14.2-6，Table 14.2-11，Table 14.2-13 より作成＞

なお，CYP3A4 誘導作用を評価する上で，ミダゾラム等ではなくトルバプタンを指標薬とすることの適切性については以下の通り考察した。

薬物相互作用ガイドラインの 7.8 では，「被験薬が薬物代謝酵素（又はトランスポーター）を阻害又は誘導するか否かを臨床薬物相互作用試験で調べるためには，消失全体に対する薬物代謝酵素（又はトランスポーター）の寄与が大きく（薬物動態学的相互作用を受けやすい基質），当該経路に選択性の優れていることが確立している指標薬又は典型基質（11.3 項の表 1-4 又は表 2-3）との臨床薬物相互作用試験を実施する。」と記載されている。また，相互作用を受けやすい基質については，“「強い阻害薬」の併用により AUC が 5 倍以上に上昇（CL/F が 1/5 以下に減少）する基質を「薬物動態学的相互作用を受けやすい基質」とみなす”と定義されている。

健康成人でのトルバプタンとケトコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害剤）との相互作用試験

（156-[redacted]-201，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.4-01）の結果，ケトコナゾール 200 mg とトルバプタン 30 mg の併用により，ケトコナゾール非併用時と比べてトルバプタンの AUC_{∞}は 5.4 倍になり，CL/F は 19%に低下した。^{14}C-トルバプタンを用いた薬物動態検討試験（156-[redacted]-202，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-06）では，トルバプタン（未変化体）の尿中排泄率は 1%未満であったことから，ケトコナゾール併用によりトルバプタンの CL/F が低下した割合（100% - 19% = 81%）がトルバプタンの消失に占める CYP3A4 の寄与率と考えられた。また，トルバプタンはケトコナゾール（CYP3A4 の強力な阻害剤）との併用により AUC が 5.4 倍上昇することから，相互作用を受けやすい基質とみなすことができると考えられる。

以上より，トルバプタンはその消失に対する CYP3A4 の寄与率が高く，相互作用を受けやすい基質であり，トルバプタンの薬物動態の変動の有無に基づき，CYP3A4 を介した誘導作用の有無を評価することは適切であると考えられた。

iii)　トランスポーター阻害

各種トランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT2，MATE1 及び MATE2-K）に対する阻害パラメータ及び心性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（263-102-00001）での OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの血漿中 OPC-61815 フリー体濃度を元に，薬物相互作用ガイドラインに従って阻害能を評価した（表 2.7.2.5-3）。その結果，いずれのトランスポーターに対しても阻害能はカットオフ基準未満（$1 + f_{u,b} \times I_{inlet,max} / K_i$ 又は $1 + f_{u,b} \times C_{max} / K_i < 1.1$ 又は 1.02）となり，想定される臨床用量において OPC-61815 が各種トランスポーターに対して阻害作用を示す可能性は低く，いずれのトランスポーター基質とも相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

iv)　蛋白結合置換

OPC-61815 はヒト血清中では主にアルブミンに結合していると考えられる（2.7.2.2.1.1）。心性浮腫患者における OPC-61815 16 mg 1 時間静脈内投与時の定常状態の C_{max} は約 4 μM（表 2.7.2.5-3）であり，血清中アルブミン濃度（400～600 μM）[3]と比べて 1/100 程度と非常に低く，OPC-61815 が血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

(b)　他剤が OPC-61815 に与える影響

i)　CYP 基質

OPC-61815 はホスファターゼによって加水分解されるため，CYP 分子種を阻害又は誘導するような他剤と併用しても，OPC-61815 の薬物動態は影響を受けないと考えられる。活性本体であるトルバプタンは主に CYP3A4 で代謝される（2.7.2.2.1.2）。ケトコナゾール 200 mg との併用によってトルバプタン 30 mg 経口投与時のトルバプタン C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になり，また，リファンピシン 600 mg との併用によってトルバプタン 240 mg 経口投与時のトルバプタン C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ 83%及び 87%低下することが示されて

いる（156-[redacted]-201，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.4-01 及び 156-[redacted]-239，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.4-03）。CYP3A4 は消化管及び肝臓に存在し，その初回通過効果に寄与していると考えられる。静脈内投与時には消化管及び肝臓での初回通過効果はないため，静脈内投与時の薬物動態への CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響は，経口投与時よりも小さいと考えられる。

Simcyp（V19）による OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いて，ケトコナゾール 200 mg 又はリファンピシン 600mg との併用による OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタン曝露量への影響の程度を推定し，トルバプタン経口投与時のトルバプタン曝露量への影響の程度と比較した。なお，比較対象のトルバプタン経口投与時の影響についても，トルバプタンの PBPK モデルを用いて求めた。ケトコナゾール 200 mg との併用により，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 1.6 倍及び 3.3 倍になると推定された。トルバプタン経口投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 2.5 倍及び 5.1 倍になると推定されたことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}に対するケトコナゾールの影響が小さくなることが示唆された（2.7.2.3.1.8(3)(a)）。リファンピシン 600 mg との併用により，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}はそれぞれ 41%低下及び 69%低下すると推定された。トルバプタン経口投与時のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}は 79%低下及び 88%低下であったことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}に対するリファンピシンの影響が小さくなることが示唆された（2.7.2.3.1.8(3)(b)）。

ii)　トランスポーター基質

In vitro 試験より，OPC-61815 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示されている（2.7.2.2.1.4）。OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であるリファンピシン 600 mg との併用によって，OPC-61815 4 mg 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC_{∞}は幾何平均の比でそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に上昇したが（263-102-00008，2.7.2.2.5.1(2)(a)i)），トルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}は幾何平均の比でそれぞれ 0.9 倍及び 1.0 倍と大きく変わらなかった（263-102-00008，添付資料 5.3.3.4-01：PKT-1.1.2.2 参照）。

iii)　蛋白結合置換

OPC-61815 の蛋白結合率は 97.9%～98.3%で 99%未満のため（2.7.2.2.1.1），薬物相互作用ガイドラインに基づくと，OPC-61815 が併用薬により影響を受ける可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.1.7　母集団薬物動態解析

(1)　目的

本解析の主目的は OPC-61815 単回及び反復静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態特性を記述し，これらの薬物動態パラメータの変動に及ぼす共変量の影響を評価することである。

(2)　使用したデータ

本解析は，心性浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相非劣性検証試験（263-102-00001及び263-102-00003）の2試験からOPC-61815静脈内投与時の血漿中OPC-61815フリー体及びトルバプタン濃度，トルバプタン経口投与時の血漿中トルバプタン濃度を用いて実施した。解析にはこれら2試験における被験者350例から得られた計2703ポイントの血漿中OPC-61815フリー体濃度データ及び血漿中トルバプタン濃度データを用いた［OPC-61815フリー体濃度：918ポイント（197例），トルバプタン濃度：1785ポイント（349例）］。定量下限未満の血漿中濃度は解析から除外した。

本解析で検討することとした共変量は表 2.7.2.3-8 に示すとおりである。なお，トルバプタンの薬物動態に対する共変量の影響は過去のトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析にて検討され，トルバプタンのクリアランス及び分布容積に対して体重が有意な影響を与える共変量として検出された（156-[redacted]-003，既承認サムスカ錠15 mgの初回承認申請時資料番号5.3.3.5-01）。このため，本解析ではトルバプタンのクリアランス及び分布容積に対する体重を共変量として組込みんだモデルとした。トルバプタンの薬物動態に対するその他の共変量は本解析では検討しなかった。

表 2.7.2.3-8　　母集団薬物動態解析で検討することとした共変量

分類	因子	経時的か否か	基準	検討したパラメータ
定量的変数	体重	No	Day 1 投与前の値を使用	OPC-61815：CL，V トルバプタン：CL，V
	年齢	No	スクリーニング時の値を使用	OPC-61815：CL
	ALP	No	Day 1 投与前の値を使用	OPC-61815：CL
	PAP	No	Day 1 投与前の値を使用	OPC-61815：CL
	TRACP-5b	No	Day 1 投与前の値を使用	OPC-61815：CL
定性的変数	性別	No	男性，女性	OPC-61815：CL，V
	年齢区分	No	65 歳未満，65 歳以上	OPC-61815：CL
	NYHA 心機能分類	No	クラスⅠ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ（導入期の値を使用）	OPC-61815：CL
	肝機能分類	No	NCI-ODWG に基づく 5 分類 1 = Normal Group A：総ビリルビン及び AST が正常値上限以下 2 = Mild Group B1：総ビリルビンが正常値上限以下かつ AST が正常値上限超 3 = Mild Group B2：総ビリルビンが正常値上限超～正常値上限の 1.5 倍以下（AST 値は問わない） 4 = Moderate Group C：総ビリルビンが正常値上限の 1.5 倍超～3.0 倍以下（AST 値は問わない） 5 = Sever Group：総ビリルビンが正常値上限の 3.0 倍超（AST 値は問わない）	OPC-61815：CL
	腎機能分類	No	eGFR を第 51 回日本腎臓学会学術総会で発表された以下の式[4]に従って計算する。 $eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times 年齢^{-0.287} \times 0.739$ (女性) Cr：血清クレアチニン値（Day 1 投与前） 上記 eGFR の値を四捨五入して整数にし，下記の 5 分類[5]にグループ化する。 1 = Normal Function [≥ 90 mL/min] 2 = Mild Impairment [60 mL/min to 89 mL/min] 3 = Moderate Impairment [30 mL/min to 59 mL/min] 4 = Severe Impairment [15 mL/min to 29 mL/min] 5 = End Stage Disease [< 15 mL/min or Dialysis]	OPC-61815：CL

なお，一部の分類については例数が少なかったため，解析時には次のようにまとめた。NYHA 心機能分類：I＋II，III＋IV，肝機能分類：1，2＋3＋4，腎機能分類：1＋2，3，4＋5

<資料番号 5.3.3.5-01：Table 3.2.3-1 及び 3.1.4 Covariates より作成>

(3) 結果

構築した最終モデルの模式図を図 2.7.2.3-3 に，最終モデル式を式 1 に，最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメータ推定値を表 2.7.2.3-9 に，最終モデルの診断プロットを図 2.7.2.3-4 及び図 2.7.2.3-5 に，Visual Predictive Check（VPC）を図 2.7.2.3-6 に示した。

OPC-61815 静脈内投与後の血漿中 OPC-61815 フリー体にについては，線形 3 コンパートメントモデルが最もよく特徴づけると考えられた。また，OPC-61815 静脈内投与後の血漿中トルバプタン濃度については，OPC-61815 フリー体からトルバプタンへの変換過程を含み，トルバプタン経口投与後には一次吸収過程を含む線形 2 コンパートメントモデルが最もよく特徴づけると考えられた。

OPC-61815 フリー体の薬物動態に与える影響としては，体重，年齢，ALP，PAP，TRACP-5b，性別，年齢区分，NYHA 心機能分類，肝機能分類及び腎機能分類について共変量探索を行い，評価した。共変量探索の結果，体重が OPC-61815 フリー体の全身クリアランス（CL1）に対して有意な影響を与えた。その他には有意な影響を与える共変量はなかった。

トルバプタンの薬物動態に与える影響としては，過去のトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析にてトルバプタンのクリアランス及び分布容積に対して体重が有意な影響を与える共変量として検出されたことから，本解析でもトルバプタンの全身クリアランス（CL5），トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス（Q3），トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積（V5）及びトルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積（V6）に対して体重を共変量として組み込んだ。

トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数（KA）の変量効果以外のすべてのパラメータの推定精度は良好であり，診断プロットの結果も良好であった。VPC の結果から，最終モデルは実測値の中心傾向及びばらつきを正しく記述していた。

OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントの分布容積（V1），OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 1 の分布容積（V2）及び OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 2 の分布容積（V3）の母集団平均値はそれぞれ 3.78 L，2.07 L 及び 3.27 L で，OPC-61815 フリー体の定常状態時の分布容積（Vss）は 9.12 L であった。このことから，OPC-61815 フリー体の Vss は血液量の約 2 倍であり，血管外組織へ分布する可能性が示唆された。CL1 は 4.53 L/h であった。最終モデルを用いて体重 60 kg の被験者に OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて投与したシミュレーションを行い，得られた血漿中 OPC-61815 フリー体濃度から求めた半減期は 4.15 時間であった。OPC-61815 の反復投与後，OPC-61815 フリー体に累積は認められなかった（累積係数 1.02）。また，OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体からトルバプタンへの変換率は 100%と仮定した。KA は 0.546 h^{-1}，トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ（F4）は 0.772[a]，トルバプタン経口投与時のトルバプタンのラグタイム（ALAG4）は 0.973 h であった。V5 及び V6 の母集団平均値はそれぞれ 20.3 L 及び 18.5 L で，トルバプタンの Vss は 38.8 L であった。CL5 は 4.81 L/h[a] であった。最終モデルを用いて体重 60 kg の被験者に OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて投与したシミュレーションを行い，得られた血漿中トルバプタン濃度から

[a] OPC-61815 が 100%加水分解すると仮定した時の値。トルバプタンの投与量は OPC-61815 の投与量から分子量を考慮してモル換算し，トルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ及び全身クリアランスを算出した。

求めた半減期は 7.81 時間であった。OPC-61815 の反復投与後，トルバプタンに累積は認められなかった（累積係数 1.14）。

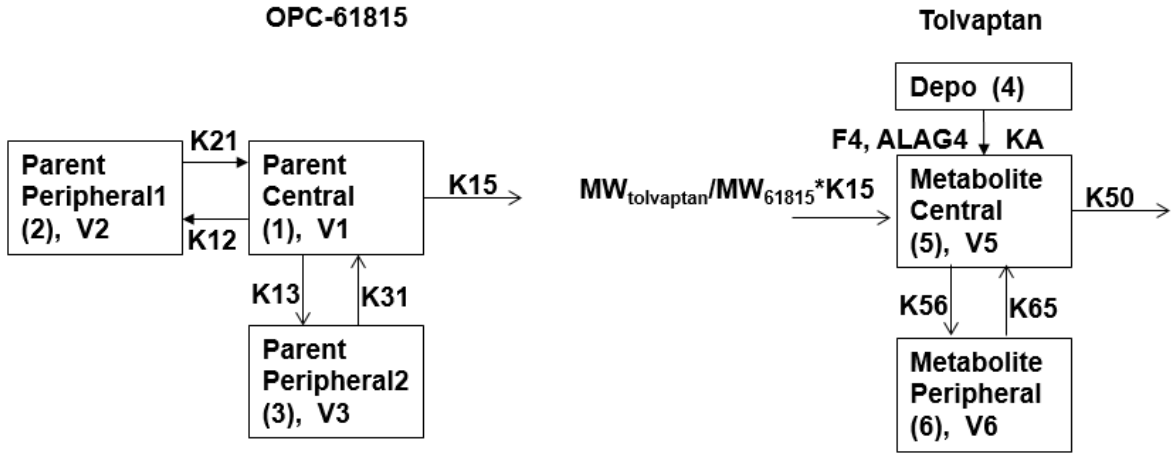


図 2.7.2.3-3　　最終モデルの模式図

K12, K21, K13, K31, K56, K65：コンパートメント間の速度定数
K15：OPC-61815 フリー体の消失速度定数
K50：トルバプタンの消失速度定数
KA：トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数
ALAG4：トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収ラグタイム
F4：トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ
V1, V2, V3, V4, V5, V6：各コンパートメントの分布容積
$MW_{tolvaptan}$：トルバプタンの分子量
MW_{61815}：OPC-61815 フリー体の分子量
＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 4.2.7-1＞

（式 1）

$CL1_{,i} = 4.53 \times (Weight/60)^{0.339} \times \exp(\eta_{CL1,i})$

$V1_{,i} = 3.78$

$Q1_{,i} = 1.41$

$V2_{,i} = 2.07$

$Q2_{,i} = 0.451$

$V3_{p,i} = 3.27$

$CL5_{,i} = 4.81 \times (Weight/60)^{0.486} \times \exp(\eta_{CL5,i})$

$V5_{,i} = 20.3 \times (Weight/60)^{1.01} \times \exp(\eta_{V5c,i})$

$Q3_{,i} = 4.06 \times (Weight/60)^{0.486}$

$V6_{,i} = 18.5 \times (Weight/60)^{1.01}$

$KA_{,i} = 0.546 \times \exp(\eta_{Ka,i})$

$ALAG4 = 0.973$

$F4_{,i} = 0.772$

$CL1_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の全身クリアランス,

$V1_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントの分布容積,

$Q1_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 間のクリアランス,

$V2_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 1 の分布容積,

$Q2_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 間のクリアランス,

$V3_{,i}$：被験者 i の OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 2 の分布容積,

$CL5_{,i}$：被験者 i のトルバプタンの全身クリアランス,

$V5_{,i}$：被験者 i のトルバプタンの中央コンパートメントの分布容積,

$Q3_{,i}$：被験者 i のトルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス,

$V6_{,i}$：被験者 i のトルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積,

$KA_{,i}$： 被験者 i のトルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数,

$ALAG4_{,i}$ ：被験者 i のトルバプタン経口投与時のトルバプタンのラグタイム,

$F4_{,i}$ ：被験者 i のトルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ,

$\eta_{CL1,i}$，$\eta_{CL5,i}$，$\eta_{V5,i}$，$\eta_{KA,i}$：被験者 i の各パラメータの個体ごとの変量効果

表 2.7.2.3-9　　最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	単位	最終パラメータ推定値		個体間変動（%CV）	
		母集団平均	%RSE	推定値	%RSE
CL1：OPC-61815 フリー体の全身クリアランス	(L/h)	4.53	Fixed	26.0%CV	NA
CL1：体重の CL1 に及ぼす影響（アロメトリック指数）		0.339	Fixed	NA	NA
V1：OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントの分布容積	(L)	3.78	Fixed	NE	NA
Q1 :OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントと末梢コンパートメント 1 間のクリアランス	(L/h)	1.41	Fixed	NE	NA
V2：OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 1 の分布容積	(L)	2.07	Fixed	NE	NA
Q2 :OPC-61815 フリー体の中央コンパートメントと末梢コンパートメント 2 間のクリアランス	(L/h)	0.451	Fixed	NE	NA
V3：OPC-61815 フリー体の末梢コンパートメント 2 の分布容積	(L)	3.27	Fixed	NE	NA
CL5：トルバプタンの全身クリアランス	(L/h)	4.81	6.57	61.3%CV	4.42
V5：トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積	(L)	20.3	1.92	35.2%CV	7.42
Q3：トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス	(L/h)	4.06	0.953	NE	NA
V6：トルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積	(L)	18.5	8.24	NE	NA
CL5，Q3：体重の CL5 及び Q3 に及ぼす影響（アロメトリック指数）		0.486	Fixed	NA	NA
V5，V6：体重の V5 及び V6 に及ぼす影響（アロメトリック指数）		1.01	Fixed	NA	NA
V5-CL5：V5 及び CL5 のパラメータ間の相関係数		0.887	2.10	NA	NA
KA：トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数	(h^{-1})	0.546	45.0	149%CV	12.6
ALAG4：トルバプタン経口投与時のトルバプタンのラグタイム	(h)	0.973	0.861	NA	NA
F4：トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ		0.772	4.46	NA	NA
OPC-61815 フリー体の RV（比例誤差）		0.166 [16.6%CV]	Fixed	NA	NA
トルバプタンの RV（比例誤差）		0.271 [27.1%CV]	2.41	NA	NA
Minimum value of the objective function = 19653.581					

NA: not applicable, NE: not estimated

＜資料番号 5.3.3.5-01：Table 8-13＞

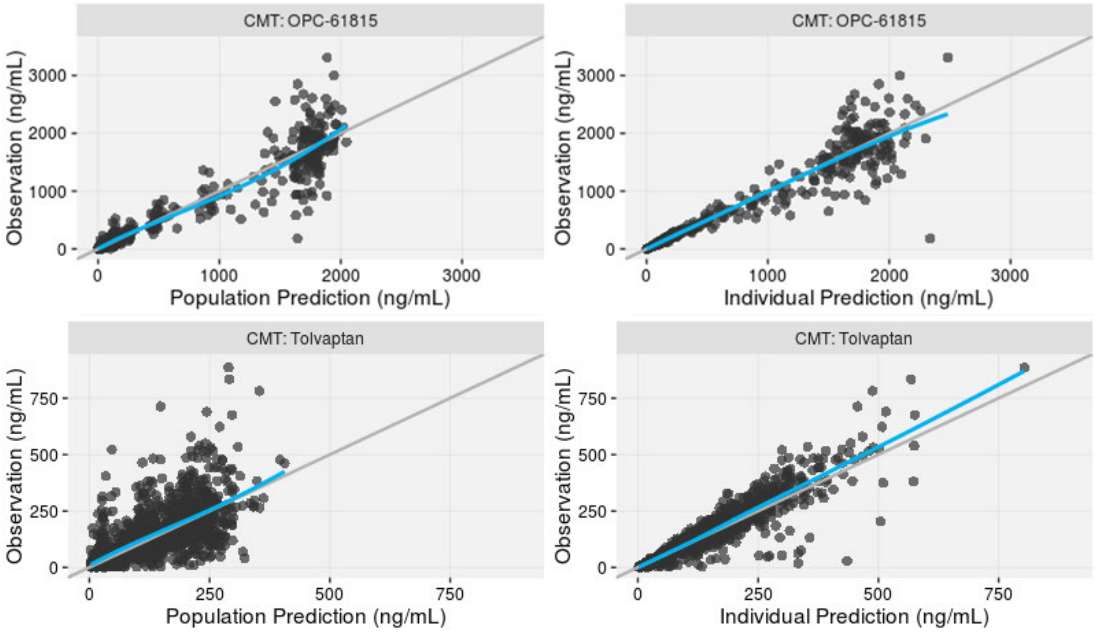


図 2.7.2.3-4　　最終モデルでの実測値と予測値（上段：OPC-61815 フリー体，下段：トルバプタン，左：母集団推定値，右：個別推定値）の相関プロット

灰色線は reference line，青線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-27 及び Figure 9-28 より作成＞

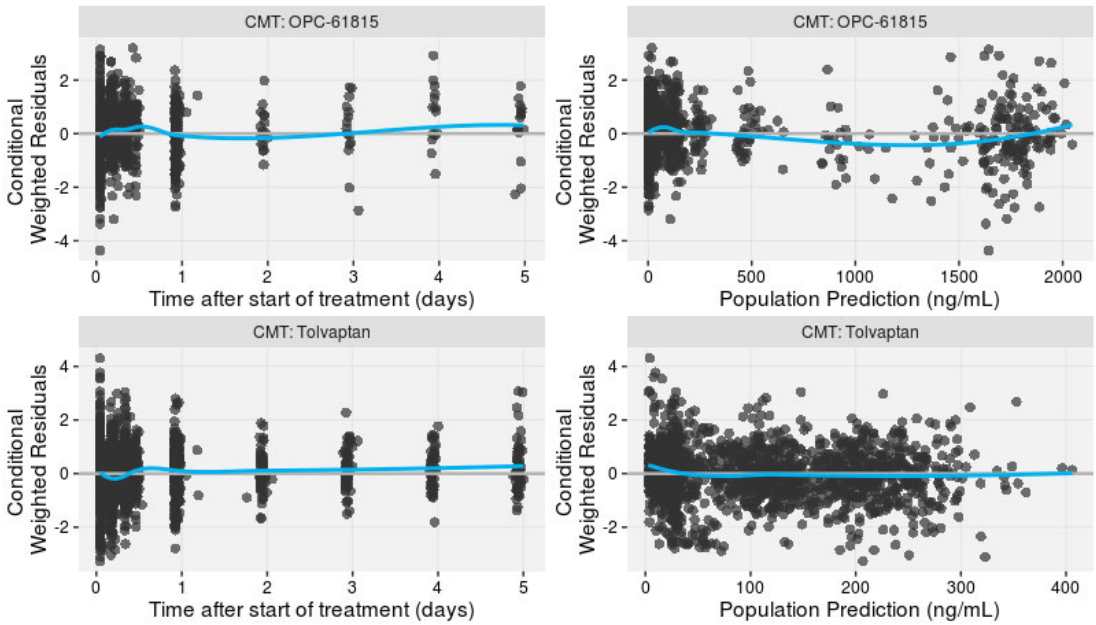


図 2.7.2.3-5　　最終モデルでの条件付き重み付残差プロット（上段：OPC-61815 フリー体，下段：トルバプタン，左：初回投与後経過時間，右：母集団推定値）

灰色線は reference line，青線は smoothing spline

＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-27 及び Figure 9-28 より作成＞

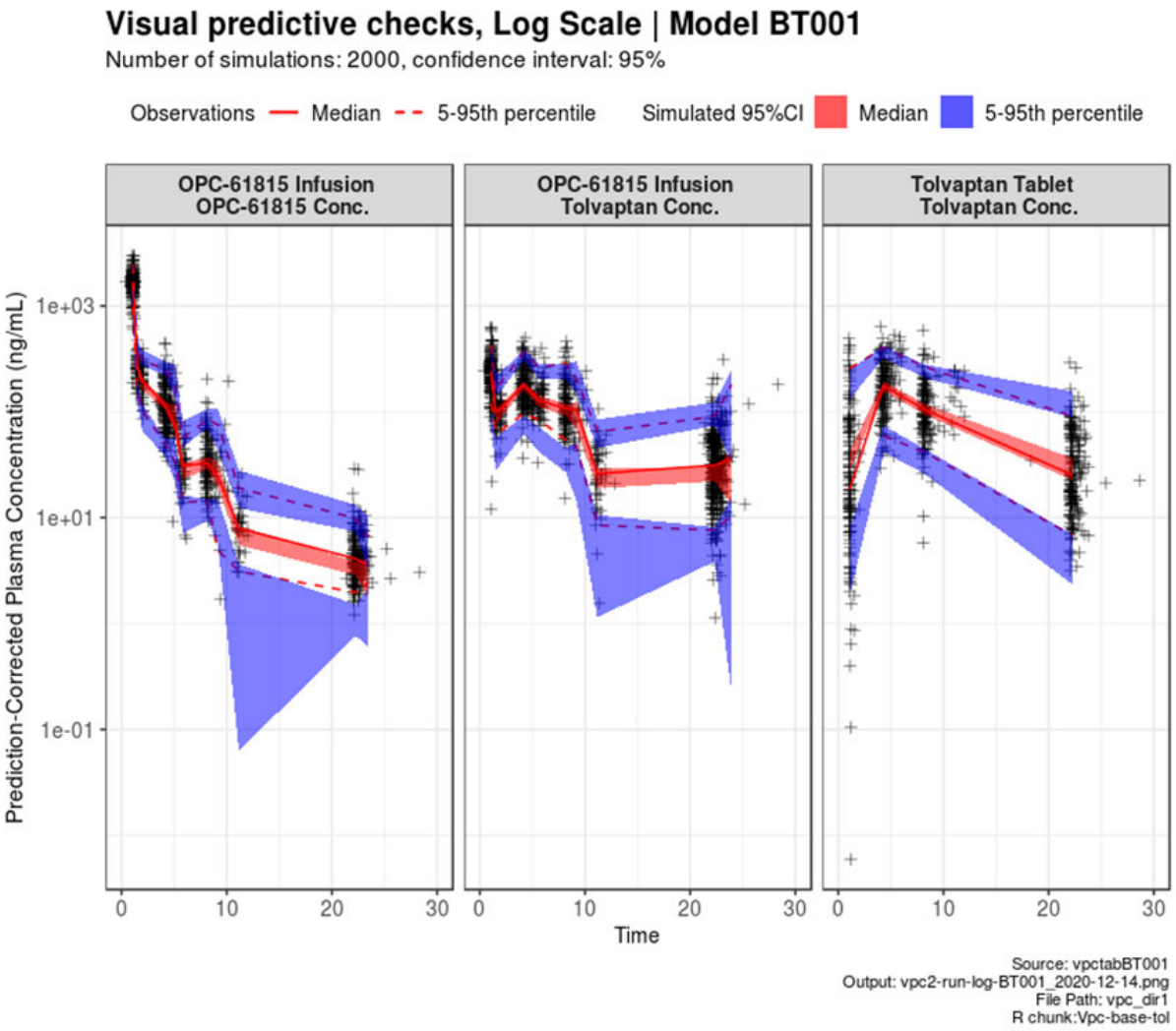


図 2.7.2.3-6　最終モデルでの VPC（左：OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体濃度，中：OPC-61815 静脈内投与時のトルバプタン濃度，右：トルバプタン経口投与時のトルバプタン濃度）

x 軸は最終投与後時間（hr）
＜資料番号 5.3.3.5-01：Figure 9-32＞

2.7.2.3.1.8　生理学的薬物速度論解析

(1)　目的

OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの PBPK モデルを構築し，OPC-61815 と他剤の薬物相互作用について推定することを目的とした。

(2)　モデル

Simcyp（V19）を使用し，OPC-61815 及びトルバプタンの物理化学的データ，利用可能な非臨床及び臨床試験結果に基づき，OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの PBPK モデルを構築した。モデル構造，使用した生理学的パラメータ，薬物に特有なパラメータの設定及びバリデーション結果の詳細は PBPK レポート（263-102-0001J，資料番号 5.3.3.5-02）

に記載した。構築した PBPK モデルの推定精度は概ね良好であると考えられた。

(3) シミュレーション

構築した PBPK モデルを用いて, OPC-61815 と他剤の薬物相互作用についてシミュレーションを実施した。相互作用薬の PBPK モデル［ケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤），リファンピシン（CYP3A4 誘導剤），S-ワルファリン（CYP2C9 基質），ブプロピオン（CYP2B6 基質）］については，Simcyp（V19）に組み込まれているものを変更せずに利用した。シミュレーションでは Simcyp（V19）に登録されている日本人集団（Sim-Japanese）のファイルを変更せずに利用した。

(a) 本剤とケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）を併用したときのトルバプタンの薬物動態への影響

OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いた本剤とケトコナゾール（反復投与）との薬物相互作用シミュレーションの条件を表 2.7.2.3-10 に示した。ケトコナゾール併用時及び非併用時の OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移を図 2.7.2.3-7 に示した。

OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いて本剤静脈内投与時のケトコナゾール併用の影響をシミュレーションすると，ケトコナゾール併用時と非併用時のトルバプタンの AUC 比（ケトコナゾール併用時の AUC_{∞} / 非併用時の AUC_{∞}の幾何平均比）は 3.3 倍，C_{max} 比（併用時の C_{max} / 非併用時の C_{max} の幾何平均比）は 1.6 倍であった。

一方，トルバプタンの PBPK モデルを用いてトルバプタン経口投与時のケトコナゾール併用の影響をシミュレーションすると，ケトコナゾール併用時と非併用時のトルバプタン経口投与後のトルバプタンの AUC 比は 5.1 倍，C_{max} 比は 2.5 倍であったことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}に対するケトコナゾールの影響が小さくなることが示唆された。

表 2.7.2.3-10　　PBPK モデルを用いたケトコナゾールとの薬物相互作用シミュレーションの投与条件

投与条件	基質	阻害薬
化合物	OPC-61815	ケトコナゾール
絶食/非絶食	絶食	
投与経路	静脈内インフュージョン	経口
投与時間	1 時間	n/a
投与量	16 mg （OPC-61815 フリー体として 14.77 mg）	200 mg
投与開始日/時刻	Day 2，09:00	Day 1，09:00
投与レジメン	単回	反復
投与間隔	n/a	24 時間
投与回数	n/a	3
対象集団	日本人 100 名，男女比 1:1，年齢 20 - 50 歳	

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 3.9-3 より作成＞

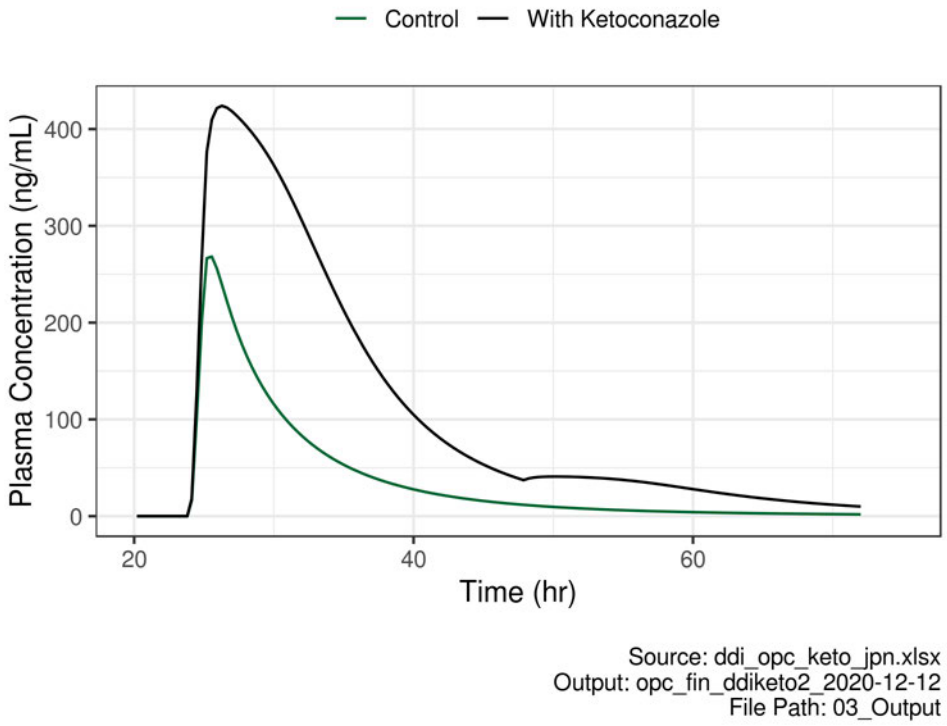


図 2.7.2.3-7　　ケトコナゾール併用時及び非併用時の OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 4.4.3-1＞

(b)　本剤とリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）を併用したときのトルバプタンの薬物動態への影響

OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いた本剤とリファンピシン（反復投与）と

の薬物相互作用シミュレーションの条件を表 2.7.2.3-11 に示した。リファンピシン併用時及び非併用時の OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移を図 2.7.2.3-8 に示した。

OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いて本剤静脈内投与時のリファンピシン併用の影響をシミュレーションすると，リファンピシン非併用時と比べて併用時でトルバプタンの AUC_{∞}（幾何平均値）は 69%減少，C_{max}（幾何平均値）は 41%減少であった。

一方，トルバプタンの PBPK モデルを用いてトルバプタン経口投与時のリファンピシン併用の影響をシミュレーションすると，リファンピシン非併用時と比べて併用時でトルバプタンの AUC_{∞}は 88%減少，C_{max} は 79%減少であったことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}に対するリファンピシンの影響が小さくなることが示唆された。

表 2.7.2.3-11　PBPK モデルを用いたリファンピシンとの薬物相互作用シミュレーションの投与条件

投与条件	基質	誘導薬
化合物	OPC-61815	リファンピシン
絶食/非絶食	絶食	
投与経路	静脈内インフュージョン	経口
投与時間	1 時間	n/a
投与量	16 mg （OPC-61815 フリー体として 14.77 mg）	600 mg
投与開始日/時刻	Day 7，09:00	Day 1，09:00
投与レジメン	単回	反復
投与間隔	n/a	24 時間
投与回数	n/a	8
対象集団	日本人 100 名，男女比 1:1，年齢 20 - 50 歳	

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 3.9-4 より作成＞

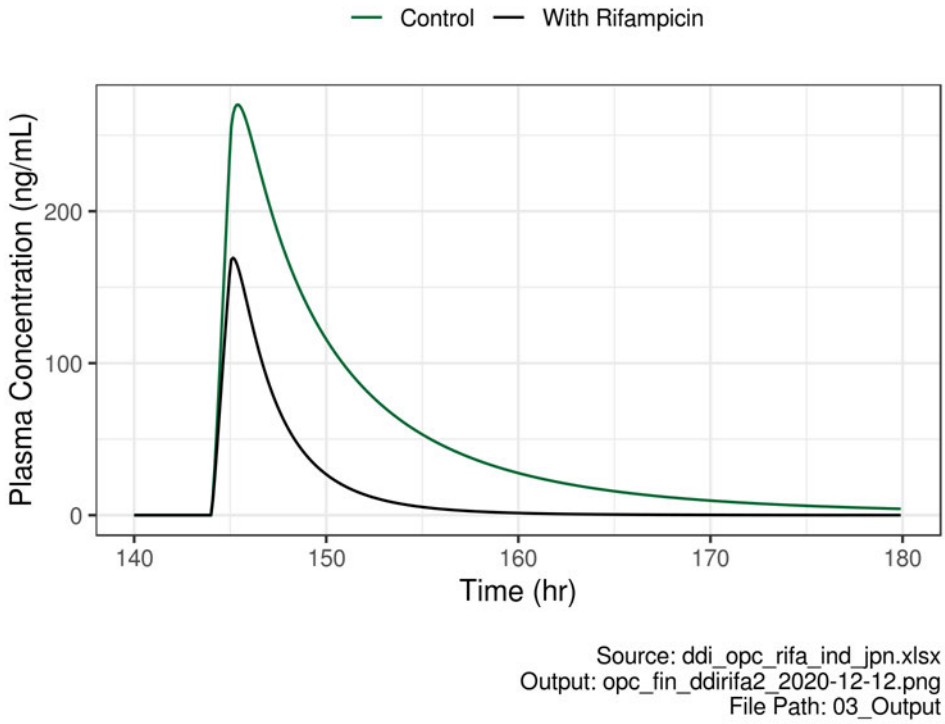


図 2.7.2.3-8　　リファンピシン併用時及び非併用時の OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 4.4.4-1＞

(c)　本剤が及ぼすブプロピオン（CYP2B6 基質）の薬物動態への影響

CYP2B6 の特異的な基質がないため，CYP2B6 寄与率が約 20%であるブプロピオンを指標として OPC-61815 の CYP2B6 誘導作用の強度について検討した。OPC-61815 の PBPK モデルを用いた本剤（反復投与）とブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用シミュレーションの条件を表 2.7.2.3-12 に示した。OPC-61815 併用時及び非併用時のブプロピオン塩酸塩 150 mg 経口投与後の平均血漿中ブプロピオン濃度推移を図 2.7.2.3-9 に示した。

シミュレーションの結果，ブプロピオンの血漿中濃度推移は OPC-61815 併用による影響を受けず，OPC-61815 併用時と非併用時のブプロピオンの AUC 比（併用時の AUC_{∞} / 非併用時の AUC_{∞}の幾何平均比）は 1.00，CYP2B6 の酵素活性も変化しなかったことから，ブプロピオンは OPC-61815 併用による影響を受けないと考えられた。

また，感度分析により，ブプロピオンの AUC 比に対する誘導パラメータの影響を検討した。誘導能を in vitro 誘導試験の 100 倍強い（E_{max} を 10 倍及び EC_{50} を 1/10）と仮定した場合でも，OPC-61815 併用時と非併用時のブプロピオンの AUC 比は 0.94 であった。

したがって，想定される臨床用量（16 mg）において OPC-61815 は CYP2B6 を誘導する可能性は低く，CYP2B6 の基質との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-12　　PBPK モデルを用いたブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用シミュレーションの投与条件

投与条件	基質	誘導の評価薬剤
化合物	ブプロピオン塩酸塩	OPC-61815
絶食/非絶食	絶食	
投与経路	経口	静脈内インフュージョン
投与時間	n/a	1 時間
投与量	150 mg （ブプロピオンとして 130.2 mg）	16 mg （OPC-61815 フリー体として 14.77 mg）
投与開始日/時刻	Day 7，09:00	Day 1，09:00
投与レジメン	単回	反復
投与間隔	n/a	24 時間
投与回数	n/a	14
対象集団	日本人 100 名，男女比 1:1，年齢 20 - 50 歳	

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 3.9-2 より作成＞

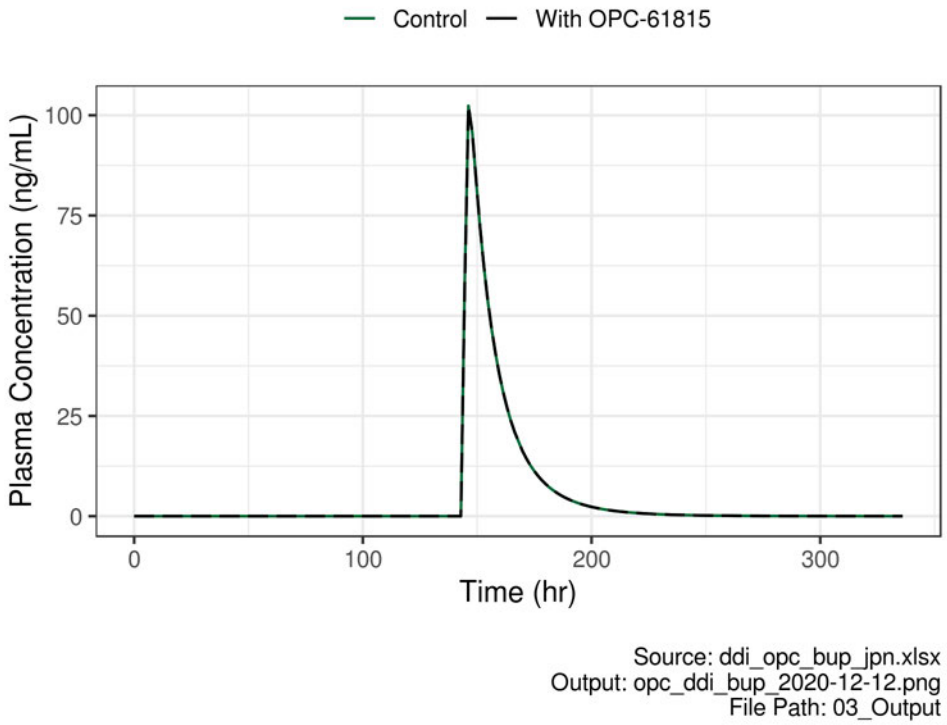


図 2.7.2.3-9　　OPC-61815 併用時及び非併用時のブプロピオン塩酸塩 150 mg 経口投与後の平均血漿中ブプロピオン濃度推移

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 4.4.2-1＞

(d)　本剤が及ぼす S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の薬物動態への影響

OPC-61815 の PBPK モデルを用いた本剤（反復投与）と S-ワルファリンとの薬物相互作用シミュレーションの条件を表 2.7.2.3-13 に示した。OPC-61815 併用時及び非併用時の S-ワルファ

リン 10 mg 経口投与後の平均血漿中 S-ワルファリン濃度推移を図 2.7.2.3-10 に示した。

シミュレーションの結果，S-ワルファリンの血漿中濃度推移は OPC-61815 併用による影響を受けず，OPC-61815 併用時と非併用時の S-ワルファリンの AUC 比（併用時の AUC_{∞} / 非併用時の AUC_{∞}の幾何平均比）は 1.00，CYP2C9 の酵素活性も変化しなかったことから，S-ワルファリンは OPC-61815 併用による影響を受けないと考えられた。

また, 感度分析により, S-ワルファリンの AUC 比に対する誘導パラメータの影響を検討した。誘導能を *in vitro* 誘導試験の 100 倍強い（E_{max} を 10 倍及び EC_{50} を 1/10）と仮定した場合でも，OPC-61815 併用時と非併用時の S-ワルファリンの AUC 比は 0.91 であった。

したがって，想定される臨床用量（16 mg）において OPC-61815 は CYP2C9 を誘導する可能性は低く，CYP2C9 の基質との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2.3-13　PBPK モデルを用いた S-ワルファリンとの薬物相互作用シミュレーションの投与条件

投与条件	基質	誘導の評価薬剤
化合物	S-ワルファリン	OPC-61815
絶食/非絶食	絶食	
投与経路	経口	静脈内インフュージョン
投与時間	n/a	1 時間
投与量	10 mg	16 mg （OPC-61815 フリー体として 14.77 mg）
投与開始日/時刻	Day 7，09:00	Day 1，09:00
投与レジメン	単回	反復
投与間隔	n/a	24 時間
投与回数	n/a	17
対象集団	日本人 100 名，男女比 1:1，年齢 20 - 50 歳	

＜資料番号 5.3.3.5-02：Table 3.9-1 より作成＞

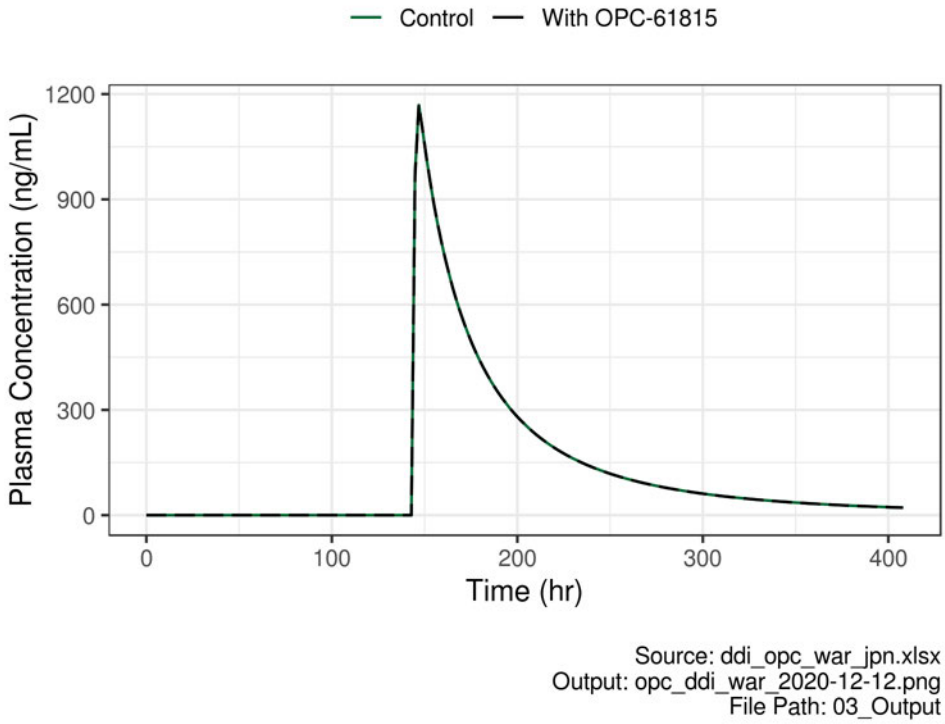


図 2.7.2.3-10　　OPC-61815 併用時及び非併用時の S-ワルファリン 10 mg 経口与後の平均血漿中 S-ワルファリン濃度推移

＜資料番号 5.3.3.5-02：Figure 4.4.1-1＞

2.7.2.3.2　　薬力学的作用

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ベンゾアゼピン環の水酸基をリン酸エステル化し，水溶性を高めた化合物であり，生体内ではこのリン酸エステル部位が加水分解され，トルバプタンが生成されて薬理作用を示すと考えられる。^{3}H-AVP を標識リガンドとして用いた受容体結合試験において，OPC-61815 はヒトバソプレシン V_2-受容体に親和性を示した（K_i 値：6.13 ± 1.34 nM）が，その親和性はトルバプタン（K_i 値：0.43 ± 0.06 nM）の約 1/14 であった（2.6.2.1.1.1 参照）。これを踏まえ，AUC（モル換算）に基づく総活性に占める OPC-61815 の活性寄与率（(OPC-61815 の AUC_t × 1/14) / [(OPC-61815 の AUC_t × 1/14) + (トルバプタンの AUC_t × 1)]）を算出すると 10%前後であったことから，OPC-61815 の静脈内投与で期待される有効性は，主にトルバプタンの水利尿作用に起因しており，本剤の活性本体はトルバプタンと考えられる（AUC_tは 263-[redacted]-001, 資料番号 5.3.3.1-01 :Table 11.4-1 及び Table 11.4-2 参照, 分子量は 263-[redacted]-001, 資料番号 5.3.3.1-01，16.1.7 Documentation of statistical methods for pharmacokinetics）。

2.7.2.3.2.1　　健康成人及び心性浮腫患者の薬力学的作用

健康成人対象の単回投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001），7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）及び単回投与時の投与速度検討試験（263-[redacted]-005）では，治験薬投与前後 2 時間は飲水制限を行った（ただし，治験薬投与直前に 240 mL の水を摂取させた）。健康成人対象の QT/QTc 試験（263-102-00005），患者対象の第Ⅱ相試験（263-102-00001）及び第Ⅲ相非劣性検証

試験（263-102-00003）では，自由飲水とした。

(1) 尿量，尿排泄速度・区間尿量，水分収支（飲水量－尿量）

(a) 1 日尿量（投与後 24 時間の累積尿量）

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を単回静脈内投与したとき，平均 1 日尿量は 3 mg 群以上で用量依存的に増加し，最高用量 30 mg 群ではプラセボ群の 2.7 倍であった（プラセボ群：2687.8 mL，30 mg 群：7173.7 mL）（263-[redacted]-001）。一方，健康成人にトルバプタン 15～60 mg を単回経口投与したとき，平均 1 日尿量は 15 mg 群以上で用量依存的に増加し，60 mg 群ではプラセボ群の 3.4 倍であった（プラセボ群：2584.5 mL，60 mg 群：8751.5 mL）（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。OPC-61815 の単回投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）及びトルバプタンの単回投与時の薬物動態試験（156-[redacted]-001）における 1 日尿量の比較を表 2.7.2.3-14 に示した。この比較から，健康成人では経口トルバプタンの約半量の OPC-61815 で同程度の 1 日尿量が得られると考えられた。

表 2.7.2.3-14　健康成人に OPC-61815 静脈内投与又はトルバプタン経口投与したときの 1 日尿量（平均値±標準偏差）

OPC-61815 静脈内投与		トルバプタン経口投与	
263-[redacted]-001 試験		156-[redacted]-001 試験	
投与量 (mg)	1 日尿量 (mL/24h)	投与量 (mg)	1 日尿量 (mL/24h)
Placebo	2687.8 ± 1519.7	Placebo	2584.5 ± 1298.4
7.5	4240.0 ± 756.2	15	3018.5 ± 729.9
15	5810.2 ± 1213.4	30	5722.9 ± 643.2
30	7173.7 ± 1582.4	60	8751.5 ± 1280.6

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.2-16，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時の資料番号 5.3.3.1-01：表 11.3-13＞

健康成人に OPC-61815（7.5 及び 15 mg）を異なる投与速度（1 分，5 分又は 2 時間）で単回静脈内投与したとき，平均 1 日尿量は投与速度によって大きく異ならなかった（263-[redacted]-005）。健康成人に OPC-61815 1.25～20 mg を 7 日間反復静脈内投与したとき，単回投与後の尿量の増加は 7 日間反復投与によって増強されることはなかった。OPC-61815 20 mg 群では，単回投与後から 7 日間反復投与後まで一貫して明確な利尿作用を示した（プラセボ群：2158.2～2880.7 mL，20 mg 群：4317.3～4923.6 mL）（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後，1 日尿量の平均値は治療期を通してベースラインから増加した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の 1 日尿量及び 1 日尿量のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった［ベースライン（Baseline）～投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量の平均値：OPC-61815 群 1666.8～2927.7mL，トルバプタン群 1528.3～2497.6mL，投与 1 日目（Day 2）～投与 5 日目（Day 6）の 1 日尿量のベースラインからの変化量の平均値：OPC-61815 群 457.2～1253.7 mL，トルバプタン群 503.0～968.6 mL］。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時及びトルバプタン 15 mg 経口投与時ともに，1 日尿量

のベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目（Day 2）に最大となり，約 1000～1300 mL であった（263-102-00003）。

(b) 尿排泄速度（時間当たりの尿量）・区間尿量

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を 5 分かけて単回静脈内投与したとき，平均尿排泄速度は投与開始後 0～2 時間（30 mg 群では投与開始後 2～4 時間）で最大となった。最高用量 30 mg 群での平均尿排泄速度の最大値は約 600 mL/h であった（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン 15～60 mg を単回経口投与したとき，平均尿排泄速度は投与後 0～2 時間でプラセボ群に比べ増加が認められ，投与後 2～4 時間で最大となった。60 mg 群での平均尿排泄速度の最大値は約 700 mL/h であった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。

健康成人に OPC-61815 1.25～20 mg を 7 日間反復静脈内投与したとき，7 日間反復静脈内投与後の平均尿排泄速度の最大値は 5 及び 20 mg 群ともに単回投与後より低値を示した（263-[redacted]-001）。

健康成人に OPC-61815（7.5 及び 15 mg）を異なる投与速度（1 分，5 分又は 2 時間）で単回静脈内投与したとき，トルバプタンの t_{max} の中央値は，ボーラス（1 分又は 5 分）投与時と比べて，2 時間投与時で 1.5～2 時間程度遅く（ボーラス投与：0.5 又は 0.75 時間，2 時間投与：2.3 時間），平均尿排泄速度の上昇もボーラス（1 分又は 5 分）投与時と比べて，2 時間投与時で 1.5～2 時間遅かった（ボーラス投与：0.5～1 又は 1～1.5 時間，2 時間投与：2.5～3 時間）。平均尿排泄速度の最大値は投与速度によって大きく異ならなかった（263-[redacted]-005）。

心性浮腫患者において OPC-61815 の 1 時間静脈内投与時には，トルバプタン経口投与時よりトルバプタンの t_{max} が 2.0 時間早いため［OPC-61815 静脈内投与：2.0 時間，トルバプタン経口投与：4.0 時間，（263-102-0002J）］，OPC-61815 の 1 時間投与時にはトルバプタン経口投与時と比較して早期の尿排泄速度の上昇が予想される。

心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者において，OPC-61815 8 mg を投与 1 日目に 1 時間かけて静脈内投与したときの投与開始後 24 時間までの区間尿量の要約（対象：全例）を表 2.7.2.3-15 に示した。また，OPC-61815 8 mg で投与開始し，投与 2 又は 3 日目（Day 2 又は Day3）に増量基準に準じて 16 mg に増量し 1 時間かけて静脈内投与したときの投与開始後 24 時間までの区間尿量の要約（対象：増量例）を表 2.7.2.3-16 に示した。ベースラインが全例で得られていないことやバソプレシン拮抗薬以外の利尿薬の投与タイミングが規定されていないことに留意する必要はあるものの，1 時間当たりの尿量（中央値）で見てみると，全例においてベースラインの 88.1 mL/h［= 2115.0 mL（24 時間尿量）/24 h（蓄尿時間）］と比べて，投与 1 日目（Day 1）の投与開始後 0～1 時間には 190.0 mL/h と上昇し始め，投与開始後 1～2 時間には 230.0 mL/h と最大となった（263-102-00004）。

表 2.7.2.3-15　心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者に OPC-61815 8 mg を投与 1 日目に 1 時間かけて静脈内投与したときの投与開始後 24 時間までの区間尿量（mL）の要約（対象：全例）

Visit	Time point	Dose	n[a]	Mean (SD)	Median (min - max)
Day -1	Baseline	-	21	2126.2 (819.2)	2115.0 (780 - 3522)
Day 1	0 - 1 h post-dose	8 mg	44	223.2 (183.0)	190.0 (0 - 800)
	1 - 2 h post-dose		44	292.1 (208.9)	230.0 (0 - 900)
	2 - 4 h post-dose		45	423.7 (351.5)	335.0 (50 - 1720)
	4 - 6 h post-dose		45	279.1 (299.2)	200.0 (0 - 1400)
	6 - 8 h post-dose		45	217.4 (134.6)	180.0 (40 -600)
	8 - 24 h post-dose		42	1434.3 (660.2)	1305.0 (530 - 3600)

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

Baseline：投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間

Day 1, 0-1h：投与 1 日目の投与開始後 0～1 時間

Day 1, 1-2h：投与 1 日目の投与開始後 1～2 時間

Day 1, 2-4h：投与 1 日目の投与開始後 2～4 時間

Day 1, 4-6h：投与 1 日目の投与開始後 4～6 時間

Day 1, 6-8h：投与 1 日目の投与開始後 6～8 時間

Day 1, 8-24h：投与 1 日目の投与開始後 8～24 時間

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDT-1.1 及び PDT-1.2.1 より作成＞

表 2.7.2.3-16　心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者に OPC-61815 8 mg で投与開始し，投与 2 又は 3 日目に増量基準に準じて 16 mg に増量し 1 時間かけて静脈内投与したときの投与開始後 24 時間まで区間尿量（mL）の要約（対象：増量例）

Visit	Time point	Dose	n[a]	Mean (SD)	Median (min - max)
Day -1	Baseline	-	6	2553.8 (456.9)	2487.5 (2115 - 3335)
Day 1	0 - 1 h post-dose	8 mg	7	130.0 (88.7)	140.0 (20 - 250)
	1 - 2 h post-dose		7	258.6 (122.4)	320.0 (60 - 380)
	2 - 4 h post-dose		7	341.4 (84.1)	350.0 (200 - 465)
	4 - 6 h post-dose		7	133.3 (93.9)	100.0 (48 - 320)
	6 - 8 h post-dose		7	162.0 (87.9)	154.0 (50 - 310)
	8 - 24 h post-dose		7	1444.9 (585.9)	1250.0 (750 - 2315)
Dose Escalation Day (Day 2 or Day 3)[b]	0 - 4 h post-dose	16 mg	6	712.3 (376.8)	609.5 (250 - 1225)
	4 - 8 h post-dose		7	353.4 (136.2)	400.0 (150 - 530)
	8 - 24 h post-dose		6	1568.0 (1065.3)	1275.0 (350 - 3490)

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] 増量例は全例 Day 2 で増量した

Baseline：投与 1 日目の投与開始前 24～0 時間

Day 1, 0-1h：投与 1 日目の投与開始後 0～1 時間

Day 1, 1-2h：投与 1 日目の投与開始後 1～2 時間

Day 1, 2-4h：投与 1 日目の投与開始後 2～4 時間

Day 1, 4-6h：投与 1 日目の投与開始後 4～6 時間

Day 1, 6-8h：投与 1 日目の投与開始後 6～8 時間

Day 1, 8-24h：投与 1 日目の投与開始後 8～24 時間

Dose Escalation Day (Day 2 or Day 3), 0-4h：増量日（投与 2 又は 3 日目）の投与開始後 0～4 時間

Dose Escalation Day (Day 2 or Day 3), 4-8h：増量日（投与 2 又は 3 日目）の投与開始後 4～8 時間

Dose Escalation Day (Day 2 or Day 3), 8-24h：増量日（投与 2 又は 3 日目）の投与開始後 8～24 時間

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDT-1.1，PDT-1.2.1，PDT-1.2.2 及び SMED-1 より作成＞

(c)　1 日水分収支（投与後 24 時間の累積水分収支，水分収支 = 飲水量－尿量）

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を 5 分かけて単回静脈内投与したとき，平均 1 日水分収支は 3 mg 群以上で用量依存的に負の値を示した（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン 15～60 mg を単回経口投与したとき，平均 1 日水分収支は 15 mg 群以上でほぼ用量依存的に負の値を示した（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。健康成人に OPC-61815 1.25～20 mg を 7 日間反復静脈内投与したとき，平均 1 日水分収支の推移は反復投与 2 日目以降，プラセボ群と同様であった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 静脈内投与により 1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は治療期を通して負の値を示した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の 1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（OPC-61815 群−780.0～−1.6 mL，トルバプタン群−578.6～−64.9 mL）。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時及びトルバプタン 15 mg 経口投与時ともに，1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目（Day 2）に最大となり，約−800～−600 mL であった（263-102-00003）。

(2) 血清電解質濃度，血清浸透圧

(a) 血清 Na 濃度

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を 5 分かけて単回静脈内投与したとき，平均血清 Na 濃度は 3 mg 群以上で投与終了後から上昇し，投与終了後 2～8 時間で最大濃度に達したが，投与終了後 24 時間にはほぼベースラインに戻った。投与終了後 24 時間以内の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値は 3 mg 群以上で概ね用量依存的に上昇しており，その最大値は 30 mg 群で 4.0 mEq/L であった（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン 15～60 mg を単回経口投与したとき，

- 平均血清 Na 濃度は 15 mg 群以上で投与後から上昇し，投与後 4～6 時間で最大濃度に達したが，投与後 48 時間にはほぼベースラインに戻った。投与終了後 24 時間以内の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値は 15 mg 群以上で概ね用量依存的に上昇しており，その最大値は 60 mg 群で 5.5 mEq/L であった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。

健康成人に OPC-61815（7.5 mg，15 又は 16 mg）を異なる投与速度[b]（5 分，1 時間又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの投与後 24 時間までの血清 Na 濃度の推移を図 2.7.2.3-11 に，投与後 24 時間までの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.3-12 に示した。平均血清 Na 濃度及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値ともに，最大値に達するまでの時間は 7.5 mg では 2 時間投与時より 5 分投与時の方が早かったが，15 mg では投与速度による注目すべき違いは認められず，いずれの用量でも最大値そのものには投与速度による注目すべき違いは認められなかった。

[b] 比較可能な用量かつ投与初期の血清Na濃度データを持つ投与速度のみで比較検討した。1分投与時には 7.5 mg，15 又は 16 mg かつ投与初期の血清 Na 濃度データがないため，1 分投与時については比較対象外とした。

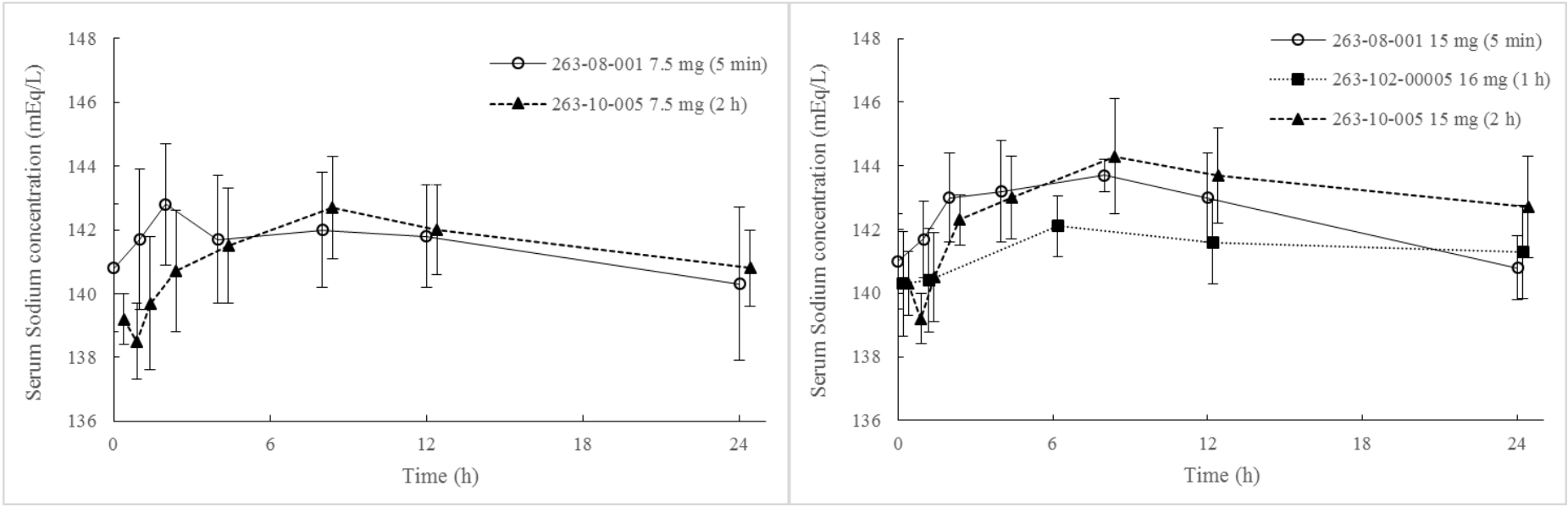


図 2.7.2.3-11　　健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度（5 分，1 時間又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの血清 Na 濃度の推移（左：7.5 mg，右：15 又は 16 mg）

平均値 ± 標準偏差

投与後時間の起点は，5 分投与時には投与終了時，1 又は 2 時間投与時には投与開始時。

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.2-12，資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.2-2，資料番号 5.3.4.1-01：CT-10.1.1 より作成＞

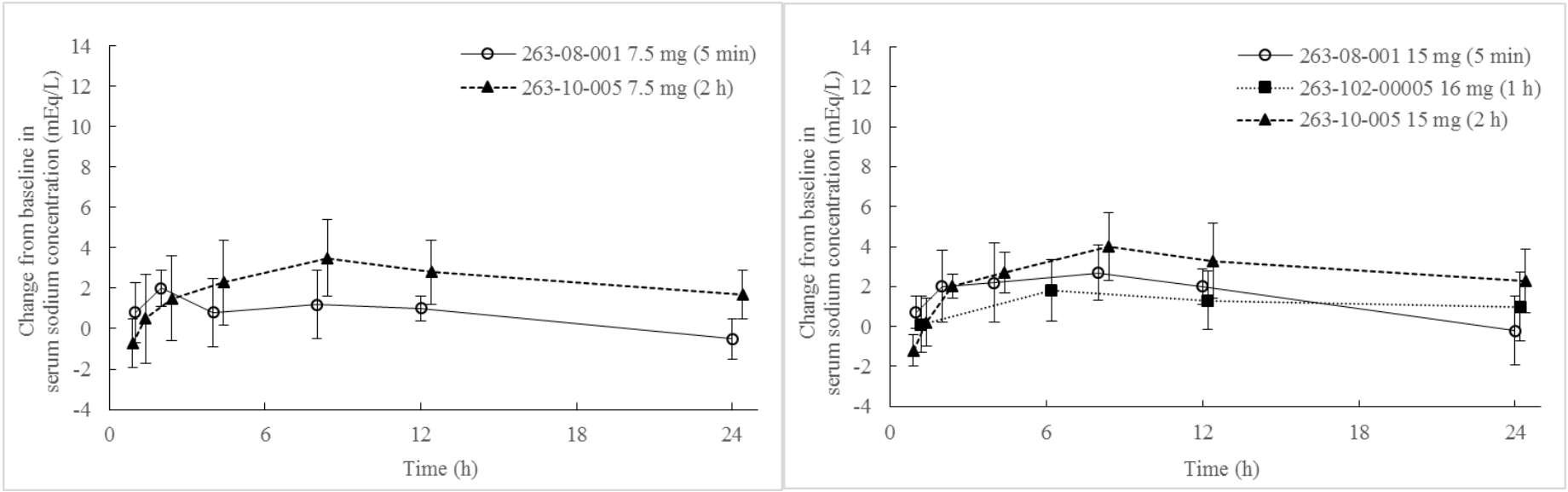


図 2.7.2.3-12　　健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度（5 分，1 時間又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量推移（左：7.5 mg，右：15 又は 16 mg）

平均値 ± 標準偏差

投与後時間の起点は，5 分投与時には投与終了時，1 又は 2 時間投与時には投与開始時。

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.2-12，資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.2-2，資料番号 5.3.4.1-01：CT-10.1.1 より作成＞

健康成人においてOPC-61815の7日間反復静脈内投与後に5 mg群以上で認められた血清Na濃度の上昇は，単回投与後よりも小さかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815静脈内投与時の血清Na濃度は，投与1日目の投与開始後（Day 1）には明らかな変動は認められなかったが，投与2日目の投与開始前（Day 2）にはベースラインと比べて上昇し，治療期を通してその上昇した値を維持した。OPC-61815 16 mg静脈内投与時の血清Na濃度の平均値はトルバプタン15 mg経口投与時と同様であった（OPC-61815群139.5～141.4 mEq/L，トルバプタン群139.0～141.5 mEq/L）。また，OPC-61815 16 mg静脈内投与時の血清Na濃度のベースラインから24時間以内の変化量の平均値はトルバプタン15 mg経口投与時と同程度であった（OPC-61815群0.0～1.9 mEq/L，トルバプタン群0.0～2.6 mEq/L）（263-102-00003）。

(b) 血清K濃度

健康成人にOPC-61815を単回投与（0.3～30 mg）又は7日間反復静脈内投与（1.25～20 mg）したとき，いずれの用量でも平均血清K濃度に明らかな変化は認められなかった（263-[redacted]-001，263-[redacted]-001）。これは健康成人にトルバプタンを単回経口投与（15～60 mg）したときと同様であった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠15 mgの初回承認申請時資料番号5.3.3.1-01）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg静脈内投与後の血清K濃度は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン15 mg経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

(c) 血清浸透圧

健康成人にOPC-61815 0.3～30 mgを5分かけて単回静脈内投与したとき，平均血清浸透圧は3 mg群以上で用量依存的な上昇が認められた。平均血清浸透圧は投与終了後2～4時間で最大に達し，高用量ほど上昇が持続した。血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値も3 mg群以上で用量依存的な上昇が認められた（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン15～60 mgを単回経口投与したとき，平均血清浸透圧は15 mg群以上で投与後から概ね用量依存的に上昇し，投与後6時間で最大に達した。血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値も15 mg群以上で用量依存的な上昇が認められた（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠15 mgの初回承認申請時資料番号5.3.3.1-01）。

健康成人にOPC-61815（7.5 mg及び15 mg）を異なる投与速度[c]（5分又は2時間）で単回静脈内投与したときの投与後24時間までの血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.2.3-13に示した。血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値が最大値に達するまでの時間は，いずれの用量でも2時間投与時と比較して5分投与時の方が早かったが，最大値そのものは投与速度によって大きく異ならなかった。

[c] 比較可能な用量かつ投与初期の血清浸透圧データを持つ投与速度のみで比較検討した。1分及び1時間投与時には7.5 mg，15又は16 mgかつ投与初期の血清浸透圧データがないため，1分及び1時間投与時については比較対象外とした。

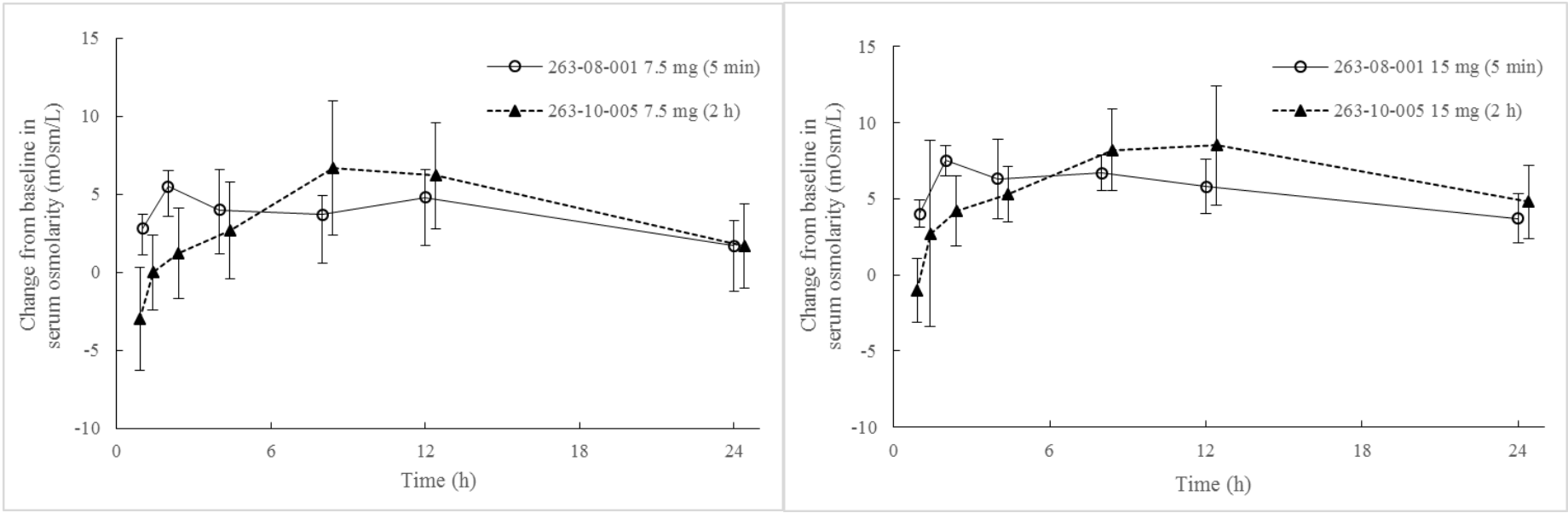


図 2.7.2.3-13　　健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度（5 分又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの血清浸透圧のベースラインからの変化量推移（左：7.5 mg，右：15 又は 16 mg）

平均値 ± 標準偏差
投与後時間の起点は，5 分投与時には投与終了時，1 又は 2 時間投与時には投与開始時。
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.2-11，資料番号 5.3.3.1-03：Table 14.2-1 より作成＞

健康成人においてOPC-61815の7日間反復静脈内投与後に5 mg群以上で認められた平均血清浸透圧の上昇は，単回投与後より小さかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815静脈内投与時の投与5日目の投与開始後24時間（Day 6）の血清浸透圧は，ベースラインと比べて上昇した。OPC-61815 16 mg静脈内投与時の投与5日目の投与開始後24時間（Day 6）の血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン15 mg経口投与時と同程度であった（OPC-61815群 5.2 mOsm/kg，トルバプタン群5.4 mOsm/kg）（263-102-00003）。

(3) 尿中電解質排泄量

(a) 1日尿中Na排泄量

健康成人にOPC-61815 0.3～30 mgを単回静脈内投与したとき，平均1日尿中Na排泄量はOPC-61815 30 mg群でプラセボ群よりわずかに増加したが，OPC-61815 15 mg群以下ではプラセボ群と大きく変わらなかった（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン15～60 mgを単回経口投与したとき，平均1日尿中Na排泄量は，トルバプタン45 mg群以上ではプラセボ群より増加したが，トルバプタン30 mg群以下ではプラセボ群と大きく変わらなかった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠15 mgの初回承認申請時資料番号5.3.3.1-01）。

健康成人にOPC-61815 1.25～20 mgを7日間反復静脈内投与したときの平均1日尿中Na排泄量は，いずれのOPC-61815群でもプラセボ群と同様で，変化は認められなかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg静脈内投与後の1日尿中Na排泄量は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン15 mg経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

(b) 1日尿中K排泄量

健康成人にOPC-61815 0.3～30 mgを単回静脈内投与したとき，平均1日尿中K排泄量はOPC-61815 30 mg群でプラセボ群よりわずかに増加したが，OPC-61815 15 mg群以下ではプラセボ群と大きく変わらなかった（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン15～60 mgを単回経口投与したとき，平均1日尿中K排泄量はいずれの用量群でもプラセボ群より多かった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠15 mgの初回承認申請時資料番号5.3.3.1-01）。

健康成人にOPC-61815 1.25～20 mgを7日間反復静脈内投与したとき，平均1日尿中K排泄量はOPC-61815 5 mg群以上でプラセボ群より多かったが，その差は7日間反復投与後に小さくなった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg静脈内投与後の1日尿中K排泄量は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン15 mg経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

(4) 尿浸透圧，自由水クリアランス

(a) 尿浸透圧

健康成人にOPC-61815 0.3～30 mgを5分かけて単回静脈内投与したとき，0.3 mg群以上で平均

尿浸透圧は投与開始後 0～2 時間から低下し，低張尿の排泄が認められた。高用量ほど低張尿の排泄が持続した（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン 15～60 mg を単回経口投与したとき，いずれの用量群でも平均尿浸透圧は投与後 0～2 時間で著しく低下し，低張尿の排泄が認められた（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。

健康成人に OPC-61815（7.5 及び 15 mg）を異なる投与速度（1 分，5 分又は 2 時間）で単回静脈内投与したとき，平均尿浸透圧の低下時期はボーラス（1 分又は 5 分）投与時と比べて，2 時間投与時で遅かったが［ボーラス投与：投与開始後 0～0.5 時間，2 時間投与：投与開始後 0.5～1.0 又は 1.0～1.5 時間］，2 時間投与時でも投与開始後 1～1.5 時間までには低下した（263-[redacted]-005）。

健康成人において OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた平均尿浸透圧の低下は，単回投与後と同程度であった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の尿浸透圧は治療期を通してベースラインと比べて低下した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の尿浸透圧のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（OPC-61815 群−148.4～−90.4mOsm/kg，トルバプタン群−139.3～−99.3 mOsm/kg）（263-102-00003）。

(b) 自由水クリアランス

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を 5 分かけて単回静脈内投与したとき，低張尿の排泄に伴い，平均自由水クリアランスはすべての用量群で投与後に正の値を示し，用量依存的に高値を示した（263-[redacted]-001）。この挙動は健康成人にトルバプタン（15～60 mg）を単回経口投与したときと同様であった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。

健康成人において OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた平均自由水クリアランスの増加は，単回投与後よりも小さかった（263-[redacted]-001）。

(5) バイオマーカー

(a) 血漿中 AVP 濃度

健康成人に OPC-61815 0.3～30 mg を 5 分かけて単回静脈内投与したとき，平均血漿中 AVP 濃度は 7.5 mg 群以上で投与終了後早期に上昇し，投与終了後 24 時間でもプラセボ群より高値を示したが，投与終了後 96 時間にはほぼベースラインに戻った（263-[redacted]-001）。健康成人にトルバプタン（15～60 mg）を単回経口投与したときの挙動も同様で，投与後より上昇し，投与後 24 時間でもプラセボ群より高値を示したのち，低下傾向を示した（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。

健康成人において OPC-61815 1.25～20 mg の 7 日間反復静脈内投与後の平均血漿中 AVP 濃度は，いずれの用量群でも明らかな変化は認められなかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 AVP 濃度はベースラインと比べてわずかに上昇した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（OPC-61815 群 3.85 pg/mL，トルバプタン群 3.22 pg/mL）（263-102-00003）。

(b)　血漿中 BNP 濃度，血清中 NT-proBNP 濃度

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 BNP 濃度及び血清中 NT-proBNP 濃度はベースラインと比べて低下した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中 BNP 濃度及び血清中 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（BNP：OPC-61815 群 -59.59 pg/mL，トルバプタン群 -50.80 pg/mL，NT-proBNP：OPC-61815 群-310.08 pg/mL，トルバプタン群-273.30 pg/mL）（263-102-00003）。

(c)　血清中トロポニン濃度

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中トロポニン濃度はベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

(d)　血漿中レニン活性

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間（Day 6）の血漿中レニン活性はベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

2.7.2.3.2.2　QTc 間隔に対する影響

ICH Guideline E14 に準じ，健康成人において OPC-61815 16 及び 32 mg 静脈内投与後に QTcF 延長が認められないことが示された（2.7.2.2.3.5(2)(c)）。

2.7.2.4　　特別な試験

該当なし。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　OPC-61815，トルバプタン，DM-4103，及び DM-4107 の各 CYP に対する阻害能及びカットオフ基準

CYP	基質	阻害能 [a]				カットオフ基準 [b]
		OPC-61815	トルバプタン	DM-4103	DM-4107	
CYP1A2	フェナセチン	1.002	−	−	−	≥1.02
	7-エトキシレゾルフィン	−	1.001	1.000	1.000	
CYP2A6	クマリン	1.002	−	−	−	
CYP2B6	ブプロピオン	1.002	1.002	1.000	1.000	
CYP2C8	パクリタキセル	1.002	-	-	-	
CYP2C9	ジクロフェナク	1.002	-	-	-	
CYP2C8/2C9	トルブタミド	-	1.001	1.000	1.000	
CYP2C19	S-メフェニトイン	1.000	1.001	1.000	1.000	
CYP2D6	ブフラロール	1.002	1.001	1.000	1.000	
CYP2E1	クロロゾキサゾン	1.001	1.001	1.000	1.000	
CYP3A4	ミダゾラム	1.002	−	−	−	
	テストステロン	1.002	1.001	1.000	1.000	

[a] 阻害能 $= 1 + [I]_{,u} / K_i$，$[I]_{,u}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の OPC-61815 free form の C_{max}) × 累積係数 × fu / MW = 1840 × 1.14 × 0.021 / 528.92 = 0.083 μmol/L。K_i 及び IC_{50} は表 2.7.2.2-1 参照。OPC-61815 において，CYP2C19 及び CYP2E1 では K_i を，それ以外の分子種では $K_i = IC_{50}/2$ として計算を行った。

[b] 薬物相互作用ガイドラインが示す，被験薬が阻害薬となる可能性を評価するための臨床薬物相互作用試験の実施が必要と判断される基準

表 2.7.2.5-2　OPC-61815 の CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 の各 CYP に対する誘導能及びカットオフ基準

Hepatocyte Lot No.	誘導能 [a]			カットオフ基準 [b]
	CYP2B6	CYP2C9	CYP3A4	
[redacted]	0.781	0.786	0.228	≤0.8
[redacted]	0.878	0.814	0.222	
[redacted]	0.701	0.782	0.137	

[a] 誘導能 $= 1 / (1 + d \times E_{max} \times 10 \times [I]_{,u} / (EC_{50} + 10 \times [I]_{,u}))$，d = 1，$[I]_{,u}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の OPC-61815 free form の C_{max}) × 累積係数 × fu / MW = 1840 × 1.14 × 0.021 / 528.92 = 0.083 μmol/L。E_{max} 及び EC_{50} は表 2.7.2.2-2 参照。

[b] 薬物相互作用ガイドラインが示す，被験薬が誘導薬となる可能性を評価するための臨床薬物相互作用試験の実施が必要と判断される基準

表 2.7.2.5-3　　OPC-61815，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の各トランスポーターに対する阻害能及びカットオフ基準

トランスポーター	阻害能				カットオフ基準[c]
	OPC-61815	トルバプタン	DM-4103	DM-4107	
OATP1B1[a]	1.01	1.00	1.03	1.00	≥1.1
OATP1B3[a]	1.01	1.00	1.00	1.00	≥1.1
OAT1[b]	1.00	1.00	1.00	1.00	≥1.1
OAT3[b]	1.00	1.00	1.02	1.01	≥1.1
OCT2[b]	1.00	1.00	1.00	1.00	≥1.1
MATE1[b]	1.001	1.002	1.000	1.000	≥1.02
MATE2-K[b]	1.000	1.000	1.000	1.000	≥1.02

$K_i = IC_{50}$ として計算に用いた。IC_{50} は表 2.7.2.2-3 及び表 2.7.2.2-4 参照。

[a] 阻害能 = $1 + f_{u,b} \times I_{inlet,max} / K_i$，$I_{inlet,max}$ = 静脈内投与のため C_{max} として計算した。

OPC-61815: $f_{u,b} = 0.021$，$I_{inlet,max}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max}) × 累積係数 / MW = 1840 × 1.14 / 528.92 = 3.97 μmol/L。

トルバプタン: $f_{u,b} = 0.020$，$I_{inlet,max}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後のトルバプタンの C_{max}) × 累積係数 / MW = 282 × 1.41 / 448.94 = 0.886 μmol/L。

DM-4103: $f_{u,b} = 0.01$，$I_{inlet,max}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の DM-4103 の C_{max}) × 累積係数 / MW = 71.5 × 4.82 / 478.92 = 0.720 μmol/L。

DM-4107: $f_{u,b} = 0.015$，$I_{inlet,max}$ = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の DM-4107 の C_{max}) × 累積係数 / MW = 47.9 × 1.72 / 480.94 = 0.171 μmol/L。

[b] 阻害能 = $1 + f_{u,b} \times C_{max} / K_i$,

OPC-61815: $f_{u,b} = 0.021$，C_{max} = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max}) × 累積係数 / MW = 1840 × 1.14 / 528.92 = 3.97 μmol/L。

トルバプタン: $f_{u,b} = 0.020$，C_{max} = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後のトルバプタンの C_{max}) × 累積係数 / MW = 282 × 1.41 / 448.94 = 0.886 μmol/L。

DM-4103: $f_{u,b} = 0.01$，C_{max} = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の DM-4103 の C_{max}) × 累積係数 / MW = 71.5 × 4.82 / 478.92 = 0.720 μmol/L。

DM-4107: $f_{u,b} = 0.015$，C_{max} = (263-102-00001 試験における心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 単回投与後の DM-4107 の C_{max}) × 累積係数 / MW = 47.9 × 1.72 / 480.94 = 0.171 μmol/L。

[c] 薬物相互作用ガイドラインが示す，被験薬が阻害薬となる可能性を評価するための臨床薬物相互作用試験の実施が必要と判断される基準

2.7.2.6　参考文献

[1] 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（薬生薬審発 0723 第 6 号 平成 30 年 7 月 23 日）

[2] 加藤 隆一. 臨床薬物動態学 臨床薬理学・薬物療法の基礎として. 改訂第 5 版. 東京：南江堂；2017. XIII章，病態下における薬物動態 B 循環器疾患時における薬物動態；p.309-13.

[3] 花野 学，梅村 甲子郎，伊賀 立二 編. 蛋白結合実験法. 医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法. 東京：ソフトサイエンス社；1985. p.337.

[4] 松尾 清一. CKD（慢性腎臓病）対策の新たな展開－第 53 回日本透析医学会特別講演より－. 透析会誌. 2009；42 (4)：317-323.

[5] Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Food and Drug Administration (FDA); 2010.