

審議結果報告書

平成 22 年 8 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サムスカ錠 15mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 7 月 30 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

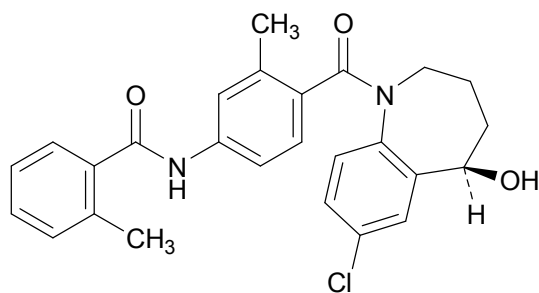
平成 22 年 7 月 14 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] サムスカ錠 15mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 7 月 6 日
[剤形・含量] 1 錠中にトルバプタン 15mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



及び鏡像異性体

分子式 : $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$

分子量 : 448.94

化学名 :

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

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 22 年 7 月 14 日

[販 売 名] サムスカ錠 15mg

[一 般 名] トルバプタン

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 7 月 6 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、サムスカ錠 15mg のループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、7.5mg に減量投与した際の安全性及び有効性、7 日間を超えて投与した際の安全性及び有効性、並びに本邦における心不全の標準的な治療環境下で本薬を投与した際の中長期的な予後への影響等については、製造販売後調査等において情報収集することが重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

[用法・用量] 通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。

審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] サムスカ錠 15mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 21 年 7 月 6 日
[剤 形 ・ 含 量] 1 錠中にトルバプタン 15mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果] 心性浮腫
[申請時用法・用量] 通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。
[特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トルバプタン（以下、「本薬」）は、大塚製薬株式会社が合成した非ペプチド性のバソプレシン V_2 -受容体（以下、「 V_2 -受容体」）拮抗薬であり、バソプレシンの V_2 -受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害する。

本薬は、電解質排泄の増加を伴わず体内の過剰な水分のみを排泄する水利尿薬であり、作用機序の異なる既存の利尿薬を投与しても体液貯留がある患者、電解質の低下やそれに伴う副作用により既存の利尿薬の増量ができない患者で、塩類排泄を増加させずに更なる利尿を得ることが期待される。例えば、心不全が原因で浮腫を来している患者では、体液貯留の管理が重要であり、国内の慢性心不全治療ガイドライン（2005 年改訂版、日本循環器学会）では、 V_2 -受容体拮抗薬は、心性浮腫に対する将来の薬物療法のひとつに挙げられている。

海外では、1994 年から大塚製薬株式会社により開発が進められ、米国では「心不全、肝硬変及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、「SIADH」）等の患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム（以下、「Na」）血症（血清 Na 濃度 125mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低 Na 血症の症状を有し、水分制限では補正できない）」の効能・効果で 2009 年 5 月に承認され、欧州では「成人における SIADH による低 Na 血症」の効能・効果で 2009 年 8 月に承認された。2010 年 5 月現在、効能・効果は一樣ではないが、本薬は 31 の国又は地域で承認されている。

本邦では、1994 年から大塚製薬株式会社が開発を開始し、今般、国内臨床試験成績等を基に、「心性浮腫」を効能・効果（案）として、本薬 15mg 錠（以下、「本剤」）の製造販売承認申請がなされた。

2.物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、1錠中に本薬（分子式 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3$ 、分子量 448.94）15mg を含有する素錠である。

(1) 原薬

1) 特性

①構造

原薬は、化学構造中に不斉炭素を1個有するラセミ体である。化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、水素核磁気共鳴スペクトル（以下、「 1H -NMR」）、炭素核磁気共鳴スペクトル、旋光度、液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）により確認されている。

②一般特性

一般特性として、外観、融点、旋光性、溶解度、分配係数、熱分析、吸湿性、粉末X線回析、結晶多形が検討されている。性状は、白色の結晶性粉末であり、融点は $227.5^{\circ}C$ である。旋光性はなく、溶解度は、メタノール又はエタノール (99.5) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。分配係数は 5,000 以上 (1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液又は水) であり、pH に関係なく、ほとんどが 1-オクタノール層に分配した。示差熱分析では $232^{\circ}C$ 付近に融点に相当する吸熱ピークが認められ、熱質量分析により分解を伴わないことが示された。 $25^{\circ}C/90\%RH$ の条件で3ヵ月間保存した結果、乾燥減量の変化は認められず、吸湿性は示さなかった。粉末X線回析で結晶性であることが示された。結晶多形は認められなかった。

2) 製造方法

原薬は、以下の4工程により製造された。

第一工程： [] 及び

[] を攪拌し反応させる。反応液を冷却した [] へ流入した後、[]
[] 及び [] を加え、有機層を分液する。有機層を [] で洗浄後、[] を減圧
留去する。再度 [] を加えた後、減圧留去し、[]
[] の [] ①を得る。

[]、[]、[]
[] 及び [] を攪拌し反応させ、[]
[] の [] ②を得る。

[] ①に [] ②及び [] を加え攪拌して得た反応液に []
を添加後、[] 及び [] を加え、有機層を分液する。[] 及び []
[] で順次洗浄する。有機層を減圧濃縮し、残留物に [] を加えて、加
熱溶解した後、冷却する。析出した結晶を分離し、[] 及び [] で洗浄し、[]
[] (以下、「[]」) を得る。

第二工程： ■■■■■、■■■■■ 及び ■■■■■ を攪拌して得た反応液に ■■■■ 及び ■■■■ を加え、加熱する。冷却後、析出した結晶を分離し、■■■■ で洗浄する。結晶を乾燥し、■■■■ トルバプタンを得る。

第三工程： ■■■■ トルバプタン、■■■■■ 及び ■■■■■ を加熱して還流した後、熱時ろ過する。ろ液に ■■■■ を加え、冷却後、析出した結晶を分離し、■■■■ で洗浄する。結晶を乾燥し、トルバプタン原薬を得る。

第四工程：ポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。ラベルを貼付し、保管する。

原薬のすべての重要品質特性が決定する工程として、第■■■工程が重要工程とされている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察、溶解性、旋光性）、確認試験〔紫外可視吸光度測定法（以下、「UV」）〕、赤外吸収スペクトル測定法（以下、「IR」）〕、融点、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）〕、乾燥減量、強熱残分、及び含量（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いた下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（30℃/65%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、48 ヶ月）
- ②加速試験（40℃/75%RH、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム、6 ヶ月）
- ③苛酷試験－温度に対する安定性（60℃、褐色ガラス瓶（気密）、3 ヶ月）
- ④苛酷試験－湿度に対する安定性（25℃/90%RH、ガラス容器（開放）、3 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（40℃/75%RH、ガラス容器（開放）、6 ヶ月）
- ⑥苛酷試験－光に対する安定性〔白色蛍光ランプ/近紫外蛍光ランプ、ガラスシャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムによる被覆）、総照度 186 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 385W・h/m²〕

①は開始時、3、6、9、12、18、24、36 及び 48 ヶ月保存時、②及び⑤は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、③及び④は開始時、1 及び 3 ヶ月保存時、⑥は開始時、200、400 及び 600 時間照射時に以下の測定が実施された。

性状（肉眼観察）、確認試験（IR）、類縁物質（HPLC）、乾燥減量及び含量（HPLC）が、各試験の全測定時点で、旋光度及び融点が、①の開始時、12、24、36 及び 48 ヶ月保存時、及び②～⑥の全測定時点で測定された。

いずれの試験においても、経時的な変化は認められなかったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、室温保存下でのリテスト期間は ■■■ 年間とされた。なお、長期保存試験①は ■■■ ヶ月まで継続される予定である。

(2) 標準品又は標準物質

原薬の標準物質の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、融点、旋光性、確認試験（UV、IR、¹H-NMR 及び質量分析）、類縁物質（HPLC）、乾燥減量、含量（室素定量法）及び純度が設定されている。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、原薬、XXXXXXXXXX（ヒドロキシプロピルセルロース）、賦形剤（乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）及び着色剤（青色 2 号アルミニウムレーキ）を含有する錠剤である。

2) 製剤設計

本剤の処方は、国内臨床試験及び第Ⅱ相以降の海外臨床試験で使用された治験用製剤 15mg 錠の処方に着色剤を加えたものであり、割線が加えられている。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号）（以下、「BE ガイドライン」）に基づく処方変更水準は A 水準であることから、治験用製剤と市販予定製剤の生物学的同等性（以下、「BE」）は、規格及び試験方法に設定されている溶出試験により確認された。

3) 製造方法

製剤は、以下の 7 工程により製造された。

第一工程（XXXXXXXXXX 工程）：XXXXXX及びXXXXXXXXXXをXXXXXX
XXXXXX及びXXXXXXXXXXにXXXXXXしたXXXXXXを、XXXXXXXXXXにてXXXXXXする。

第二工程（XXXXXX 工程）：XXXXXXXXXXをXXXXXXにてXXXXXXする。

第三工程（XXXXXX 工程）：XXXXXXしたXXXXXXXXXXをXXXXXXする。

第四工程（XXXXXXXXXX 工程）：XXXXXXしたXXXXXXXXXX、XXXXXX、XXXXXX
XXXXXX、XXXXXXをXXXXXXにてXXXXXXした後、XXXXXXXXXX
XXXXXXをXXXXXXしてXXXXXXし、XXXXXXする。

第五工程（XXXXXXXXXX 工程）： 第四工程で製造したXXXXXXXXXX
をXXXXXXとXXXXXXにてXXXXXXした後、XXXXXX、XXXXXXXXXX、及びXXXXXX
XXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXのXXXXXXをXXXXXXにてXXXXXX
XXXXXXした後、XXXXXXXXXXを加え、さらにXXXXXXする。

第六工程（打錠工程）： 第五工程で製造した顆粒を、ロータリー打錠機にて打錠する。

第七工程（包装工程）

- ① 瓶充てん品：ポリエチレン製瓶に錠剤を充てんした後、ポリプロピレン製キャップで閉栓し、ラベルを貼付し紙箱に入れる。
- ② Press Through Pack（以下、「PTP」）包装品：PTP 包装機により、ポリプロピレンフィルムに錠剤を充てんし、アルミニウム箔をセットして加熱シールする。シール品を裁断し、PTP シートとし、紙箱に入れる。

第■工程（■■■■■■■■■■）、第■工程（■■■■■■■■■■）、第■工程（■■■■■■■■■■）及び第■工程（■■■■■■■■■■）が重要工程とされ、第■工程、第■工程、第■工程及び第■工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（HPLC－UV）、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性〔溶出試験法（UV）〕、含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、パイロットスケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ①長期保存試験（25℃/60%RH、PTP、24 ヶ月）
- ②長期保存試験（25℃/60%RH、ポリエチレン瓶、24 ヶ月）
- ③加速試験（40℃/75%RH、PTP、6 ヶ月）
- ④加速試験（40℃/75%RH、ポリエチレン瓶、6 ヶ月）
- ⑤苛酷試験－温度に対する安定性（50℃、PTP、3 ヶ月）
- ⑥苛酷試験－温度に対する安定性（50℃、ポリエチレン瓶、3 ヶ月）
- ⑦苛酷試験－温度及び湿度に対する安定性（40℃/75%RH、無包装、3 ヶ月）
- ⑧苛酷試験－光に対する安定性（D₆₅ ランプ、無包装、総照度 182 万 lx・h、総近紫外放射エネルギー 381W・h/m²）
- ⑨使用時試験（25℃/85%RH、無包装、3 ヶ月）
- ⑩使用時試験（30℃/75%RH、無包装、3 ヶ月）

①及び②は開始時、3、6、9、12、18 及び 24 ヶ月保存時、③及び④は開始時、1、3 及び 6 ヶ月保存時、⑤、⑥、⑦は開始時、1、2 及び 3 ヶ月保存時、⑨及び⑩は開始時、1 及び 3 ヶ月保存時、⑧は開始時、60 万、120 万、及び 180 万 lx・h 照射時に、性状（肉眼観察）、確認試験（HPLC－UV）、水分、硬度、崩壊性、溶出性（UV）、摩損度、含量（HPLC）及び類縁物質（HPLC）が測定された。

長期保存試験①及び加速試験③において、水分の増加及び硬度の低下が認められた。一方、長期保存試験②及び加速試験④においては、すべての試験項目で変化は認められなかった。苛酷試験⑤及び⑥において、すべての試験項目で変化は認められなかった。苛酷試験⑦において、水分の増加、硬度の低下及び摩損度の増加が認められた。苛酷試験⑧において、類縁物質■■■■■■■■■■及び総類縁物質量の増加が認められた。使用時試験⑨及び⑩において、水分の増加、硬度の低下及び摩損度の増加が認められた。

以上の試験結果から、本剤の貯法を PTP 及びポリエチレン瓶での室温保存とし、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603004 号）に基づき、有効期間を暫定的に 36 ヶ月とする。なお、長期保存試験①及び②は■■ ヶ月まで継続される予定である。

＜審査の概要＞

機構は、提出された資料に基づき本剤の品質について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。

3.非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

(1) 効力を裏付ける試験

1) バソプレシン受容体拮抗作用

①バソプレシン受容体に対する結合親和性（添付資料 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02、4.2.1.1-03、4.2.1.1-04、4.2.1.1-05）

本薬の、ヒト V₂-受容体、バソプレシン V_{1a}-受容体（以下、「V_{1a}-受容体」）及びバソプレシン V_{1b}-受容体（以下、「V_{1b}-受容体」）、ラット V₂-受容体及び V_{1a}-受容体、並びにイヌ V₂-受容体及び V_{1a}-受容体への結合親和性を、ヒト V₂-、V_{1a}-及び V_{1b}-受容体を発現している HeLa 細胞、ラット腎臓細胞膜及び肝臓細胞膜、並びにイヌ腎臓細胞膜及び血小板細胞膜に対する ³H 標識したバソプレシンの結合阻害定数（以下、「K_i」）を指標に評価した。本薬のヒト V₂-及び V_{1a}-受容体に対する K_i 値は、0.43±0.06 及び 12.3±0.8nmol/L（平均値±標準誤差、以下同様）であり、³H 標識バソプレシンとヒト V_{1b}-受容体の結合は阻害しなかった。ラット及びイヌ V₂-受容体に対する K_i 値は、1.33±0.26 及び 0.66±0.09nmol/L であり、ラット及びイヌ V_{1a}-受容体に対する K_i 値は、345±54 及び 40.3±12.0 nmol/L あった。本薬のヒト、ラット及びイヌの V_{1a}-受容体に対する K_i 値は V₂-受容体の約 29、259 及び 61 倍であった。

②cAMP 産生に対する作用（添付資料 4.2.1.1-02、4.2.1.1-07）

ヒト V₂-受容体を発現している HeLa 細胞において、バソプレシンの 1nmol/L 存在下又は非存在下で、本薬 0.1、1、10、100 及び 1,000nmol/L 又は媒体により産生される cyclic AMP（以下、「cAMP」）量を評価した。バソプレシン存在下での cAMP 産生量に対する本薬の 50% 阻害濃度（以下、「IC₅₀」）は 8.0±2.7nmol/L であった。本薬はバソプレシン非存在下では cAMP を産生しなかった。

③In vivo における V₂-受容体拮抗作用（添付資料 4.2.1.1-06）

体重の 5%量の水を経口投与し、その 1 時間後さらに体重の 5%量の 13%エタノールを経口投与した雄 SD ラット（10～12 週齢、n=4）に、バソプレシン 10μU/kg/min を静脈内持続投与（試験中継続）し、尿排泄量の安定後、本薬 3、10 及び 30μg/kg を静脈内漸増投与した結果、本薬はバソプレシンによる尿排泄量低下及び尿浸透圧上昇を用量依存的に抑制した。

2) 各種動物における水利尿作用

①単回投与試験

i) マウスにおける単回経口投与試験（添付資料 4.2.1.1-08）

雄 B6C3F1 マウス（7 週齢、n=6）に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を経口投与

し、自由飲水下で、投与 4 時間後までの尿パラメータ及び投与 4 時間後の血清パラメータを評価した。本薬の用量依存的に、尿排泄量、尿中 Na 排泄量、尿中尿素窒素排泄量及び尿中クレアチニン排泄量は増加し、尿浸透圧は低下した。自由水クリアランスは、本薬 10mg/kg 群で正の値となった。一方、血清 Na 濃度、血清尿素窒素濃度及び血清クレアチニン濃度は、本薬群と媒体群で差はなかったが、本薬 10mg/kg 群の血清浸透圧は媒体群より有意に高かった。

ii) ラットにおける単回経口投与試験（添付資料 4.2.1.1-09、4.2.1.1-13）

雄 SD ラット（8 週齢、n=7）に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を経口投与し、自由飲水下で、投与 8 時間後までの各時点（8 時間まで 2 時間毎）の尿排泄量及び尿浸透圧を評価した。投与 2 時間後までの尿排泄量は本薬の用量依存的に増加し、尿浸透圧は低下した。

また、雄 SD ラット（13 週齢、n=6）に、本薬 1 及び 10 mg/kg、フロセミド 10 及び 100mg/kg、又は媒体を経口投与し、絶水下で、投与 4 時間後までの尿パラメータ及び投与 4 時間後の血清パラメータを評価した。本薬群、フロセミド群とも、用量依存的に尿排泄量が増加し、尿浸透圧は低下した。本薬 10mg/kg 群では、自由水クリアランスが正の値となり、尿中 Na 排泄量は媒体群に比し有意に多く、血清浸透圧、血清 Na 濃度及び血清バソプレシン濃度は媒体群に比し有意に高かった。一方、フロセミド 100mg/kg 群では、自由水クリアランスは負の値であり、尿中 Na 排泄量及び血清バソプレシン濃度は媒体群に比し有意に高く、血清 Na 濃度は低かった。なお、本薬 10mg/kg 群の尿中 Na 排泄量は、フロセミド 100mg/kg 群に比べ少なかった。血清レニン活性及び血清アルドステロン濃度はフロセミド群で媒体群に比し高かったが、本薬群では同程度であった。

iii) ウサギにおける単回経口投与試験（添付資料 4.2.1.1-10）

雄 NZW ウサギ（16～17 週齢、n=5～6）に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を経口投与し、自由飲水下で、投与 4 時間後までの尿パラメータ及び投与 4 時間後の血清パラメータを評価した。本薬の用量依存的に、尿排泄量は増加し、尿浸透圧は低下した。自由水クリアランスは、本薬 3 及び 10mg/kg 群で正の値となった。血清 Na 濃度、血清クロール（以下、「Cl」）濃度及び血清浸透圧の投与前値からの増加量は、本薬 10mg/kg 群で媒体群より有意に大きかった。

iv) イヌにおける単回経口投与試験（添付資料 4.2.1.1-11）

雄ビーグル犬（7.2～10.3kg、n=6）に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg、フロセミド 0.3、1 及び 3mg/kg、又は媒体を経口投与し、自由飲水下で、投与 6 時間後までの尿パラメータ並びに投与 6 時間後の血清パラメータ及び血漿ホルモンを評価した。本薬群、フロセミド群とも、用量依存的に尿排泄量が増加し、尿浸透圧は低下した。本薬 1mg/kg 以上の群では、自由水クリアランスは正の値となり、本薬群の血清浸透圧及び血清 Na 濃度の増加量は媒体群に比し大きかった。本薬群の尿中カリウム（以下、「K」）排泄量は媒体群に比し有意に多く、血清 Cl 濃度の増加量は媒体群に比し有意に高かったが、尿中 Na 及び Cl 排泄量、並びに血清 K 濃度に差は認められなかった。一方、フロセミド群では、自由水

クリアランスは負の値であり、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量は、用量依存的に媒体群に比し有意に増加し、血清 Na、K 及び Cl 濃度は低下した。また、フロセミド群では、血漿レニン活性及び血漿エピネフリン濃度の増加量が媒体群に比し有意に大きく、血漿アルドステロン濃度は上昇し、血漿心房性 Na 利尿ペプチド（以下、「ANP」）濃度は低下したのに対し、本薬群では、血漿バソプレシン濃度のみ増加した。

②反復投与試験

i) ラットにおける反復経口投与試験（添付資料 4.2.1.1-12）

雄SDラット（7週齢、n=6）に、本薬1及び10mg/kg又は媒体を1日1回4週間反復経口投与し、自由飲水下で、投与2日前、投与1、3、7、10、14、21及び28日目の投与4時間後までの尿パラメータを評価した。また、投与前日、投与7、14及び21日目の投与24時間後の血清パラメータ及び下垂体バソプレシン含量、並びに肝及び腎の細胞膜のバソプレシン受容体数（以下、「B_{max}」）及び解離定数（以下、「Kd」）を評価した。各測定時点において、本薬10mg/kg群の尿排泄量は媒体群に比し有意に多かった。本薬群の尿浸透圧は媒体群に比し有意に低く、各測定時点の値は投与1日後の値と同程度であった。投与4時間後までの尿中バソプレシン排泄量は、本薬10mg/kg群では、投与期間を通じて媒体群より有意に多かった。投与24時間後の血清レニン活性及び血清アルドステロン濃度は、それぞれ本薬10mg/kg群の4週目及び本薬群の3週目以降から、媒体群に比し有意に低かった。また、下垂体中のバソプレシン含量、腎臓のV₂-受容体のB_{max}及びバソプレシンとのKdに、本薬の反復投与により影響は認められなかった。

③フロセミドとの併用による利尿作用

i) ラットにおける本薬とフロセミドの併用効果（添付資料 4.2.1.1-13）

雄 SD ラット（13 週齢、n=6）に、フロセミド（10 及び 100mg/kg）、本薬とフロセミドの併用〔1+10mg/kg（本薬、フロセミドの順、以下同様）、1+100mg/kg、10+10mg/kg 及び 10+100mg/kg〕、又は媒体を単回経口投与し、絶水下で、投与 4 時間後までの尿パラメータ及び投与 4 時間後の血清パラメータを評価した。併用群では、尿排泄量、自由水クリアランス、血清浸透圧及び血清 Na 濃度が、本薬の用量依存的に、フロセミド単独群に比し、増加し、自由水クリアランスは正の値となった。また、併用群では、尿中 Na 排泄量がフロセミド単独群に比し多く、尿浸透圧は低かった。血清バソプレシン濃度は、本薬 10mg/kg の併用群でフロセミド単独群に比し有意に高かった。

ii) イヌにおける本薬とフロセミドの併用効果（添付資料 4.2.1.1-11）

雄ビーグル犬（7.2～10.3kg、n=6）に、本薬とフロセミド（0+1mg/kg、1+1mg/kg、3+1mg/kg）を単回経口投与し、自由飲水下で、投与 6 時間後までの尿パラメータ、並びに投与 6 時間後の血清パラメータ及び血漿ホルモンを評価した。併用群では、尿排泄量及び自由水クリアランスが、本薬の用量依存的に、フロセミド単独群に比し、増加し、尿浸透圧は低下した。自由水クリアランスは併用群で正の値となった。また、3+1mg/kg 併用群の尿中 Na

排泄量、尿中 Cl 排泄量はフロセミド単独群に比し有意に多く、血清浸透圧、血清 Na 濃度及び血清クレアチニン濃度の増加量は、フロセミド単独群に比し有意に大きかったが、血清 K 濃度、血清 Cl 濃度、血清尿素窒素濃度、血漿バソプレシン濃度、血漿レニン活性、血漿 ANP 濃度及び血漿カテコラミン濃度は同程度であった。

3) 心不全モデル及び浮腫モデルにおける作用

①心不全モデルにおける作用

雄ビーグル犬に、3～4 週間の高頻度心室ペーシング（260 回/分）により心不全状態を誘導した後、220～240 回/分の心室ペーシングで 5 週以降の数週間にわたり心不全状態を維持した心不全モデルイヌが、以下の試験において使用された。

i) 水利尿作用と血漿ホルモンに対する作用（添付資料 4.2.1.1-14）

雄心不全ビーグル犬（9.5～12.5kg、n=8）に、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、自由飲水下で、投与 6 時間後までの尿パラメータ、並びに投与 6 時間後の血清パラメータ及び血漿ホルモンを評価した。尿排泄量は、本薬の用量依存的に増加し、尿浸透圧は低下した。自由水クリアランスは、本薬 1mg/kg 以上の群で正の値となった。本薬群の尿中 K 排泄量及び尿中尿素窒素排泄量は媒体群に比し多かったが、用量依存的ではなく、尿中 Na 排泄量及び尿中クレアチニン排泄量は媒体群との間に差はみられなかった。また、本薬群の血清浸透圧、血清 Na 濃度及び血清 Cl 濃度の増加量は媒体群に比し大きく、本薬 3mg/kg 群の血清 Na 濃度の増加量は、媒体群に対し有意に大きかった。本薬群の血漿バソプレシン濃度及び血漿 ANP 濃度の増加量は大きかったが、血漿レニン活性及び血漿カテコラミン濃度の増加量は媒体群と同程度であった。

ii) フロセミドとの併用による利尿作用（添付資料 4.2.1.1-15）

雄心不全ビーグル犬（10～14.5kg、n=10）に、本薬（3 mg/kg）、フロセミド（1mg/kg）本薬とフロセミドの併用（3+1mg/kg）、又は媒体を単回経口投与し、自由飲水下で、投与 6 時間後までの尿パラメータ、並びに投与 6 時間後の血清パラメータ及び血漿ホルモンを評価した。併用群の尿排泄量はフロセミド群に比し有意に多く、尿浸透圧は有意に低かった。自由水クリアランスはフロセミド群で負の値であったが、併用群では正の値となった。本薬群の尿中 Na、K 及び Cl 排泄量は、媒体群に比し有意に多かったが、フロセミド群と比して有意に少なく、併用群では、フロセミド群より有意に多かった。本薬群で血清 Na 濃度の増加量は媒体群に比し有意に大きく、フロセミド群で血清 Cl 濃度の減少量は媒体群に比し有意に大きかったが、併用群では血清浸透圧及び血清 Cl 濃度の減少量がフロセミド群に比し有意に小さかった。フロセミド群では、血漿レニン活性及び血漿エピネフリン濃度の増加量が媒体群に比し大きかったが、本薬群では変化はみられず、併用群でも更に大きくなることはなかった。

iii) 心行動態及び腎機能に対する作用（添付資料 4.2.1.1-16）

ブプレノルフィン（0.3mg、筋肉内投与）で鎮静化させた心不全ビーグル犬（8.9～11.9kg、

n=7) に、本薬 10mg/kg、フロセミド 10mg/kg 又は媒体を単回経口投与し、絶水下で、投与 6 時間後までの尿排泄速度、自由水クリアランス、尿浸透圧及び尿中 Na 排泄量を測定した。また、心行動態に対する作用の指標として血圧、肺動脈楔入圧及び心拍出量、腎機能に対する作用の指標として腎血流量（パラアミノ馬尿酸クリアランス）及び糸球体濾過速度（イヌリンクリアランス）を評価した。本薬群及びフロセミド群の尿排泄速度の増加量は、媒体群に比し有意に大きく、投与後 120～180 分で最大であり、尿浸透圧の減少量は媒体群に比し大きかった。本薬群の自由水クリアランスは正の値となり、フロセミド群では負の値のままであった。フロセミド群では、尿中 Na 排泄量の増加量が媒体群に比し有意に大きかった。肺動脈楔入圧及び右房圧の減少量は、本薬群、フロセミド群ともに媒体群に比し有意に大きく、フロセミド群の方が本薬群よりも有意に大きかった。本薬投与により血圧は投与前値から軽度上昇したが、各測定時点で媒体群との間に有意差はなかった。本薬は心拍出量、総末梢血管抵抗、腎血流量及び糸球体濾過速度に影響を及ぼさなかった。

②浮腫モデルラットにおける作用

i) ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1-17）

雄 SD ラット（7～8 週齢、n=8）に、本薬 1、3 及び 10mg/kg、フロセミド 30mg/kg、又は媒体を単回経口投与し、絶水下で、投与 3 時間後に 1%エバンスブルー溶液 0.5mL を静脈内投与し、ヒスタミン（10 μ g/50 μ L）を皮内投与した。ヒスタミン投与 1 時間後（被験薬投与 4 時間後）の投与部位への色素漏出面積は、本薬の用量依存的に縮小し、いずれも媒体群に比し有意に小さかった。フロセミド群も本薬 10mg/kg 群と同程度ヒスタミンによる血管透過性の亢進を抑制した。

ii) カラゲニン誘発急性後肢足蹠浮腫モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1-18）

雄 SD ラット（4～5 週齢、n=8）に、本薬 1、3 及び 10mg/kg、フロセミド 30mg/kg、又は媒体を単回経口投与し、絶水下で、投与 1 時間後に 1%カラゲニン溶液 100 μ L を足蹠皮下投与した。カラゲニン投与 5 時間後（被験薬投与 6 時間後）までの後肢容積は、経時的に増加し、投与 3 時間後をピークに投与 5 時間後まで足浮腫の形成がみられた。本薬 10mg/kg 群は、カラゲニン誘発性の後肢容積の増加を媒体群に比し有意に抑制し、フロセミド群も同程度抑制した。

4) その他の薬理作用

①低 Na 血症モデルラットにおける作用

i) 急速に進行する低 Na 血症モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1-19）

[Deamino-Cys¹,D-Arg⁸] -バソプレシン（以下、「DDAVP」）10ng/h の皮下持続投与及び水の強制経口負荷 50mL/kg（1 日 2 回）により作製した雄低 Na 血症モデルラット（9 週齢、n=9～17）に、DDAVP 投与開始 4 日後から、本薬 1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、血漿 Na 濃度及び死亡率を評価した。DDAVP 投与開始 3 日後、血漿 Na 濃度の平均値は 110mEq/L 以下に低下し、4 日後以降に死亡例が認められ、

試験終了時（6日後）の媒体、本薬 1、3 及び 10mg/kg 群の死亡率は、47%（8/17 例）、38%（6/16 例）、0%（0/17 例）及び 0%（0/17 例）であった。試験終了時の本薬群の血漿 Na 濃度は、媒体群より有意に高かった。

ii) 安定した低 Na 血症モデルにおける作用（添付資料 4.2.1.1-20）

DDAVP（1ng/h）の皮下持続投与及び水負荷により作製した雄低 Na 血症モデルラット（8 週齢、n=7）に、DDAVP 投与開始 4 日から 9 日後までは本薬 0.25、0.5、1、2、4 及び 8mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回漸増経口投与し、10 日から 13 日後までは本薬 8mg/kg 又は媒体を 1 日 1 回反復経口投与し、14 日目までの血漿 Na 濃度並びに 14 日目の脳及び心臓の水分含量を評価した。なお、対照として生食を皮下持続投与した偽手術群（媒体のみ経口投与）を設けた。低 Na 血症ラットでは、DDAVP 投与開始 2 日後以降、血漿 Na 濃度は約 110mEq/L まで低下したまま推移したが、死亡例はみられなかった。また、偽手術群の血漿 Na 濃度は約 140mEq/L で試験終了時まで維持された。本薬群では、本薬投与 1 日目（DDAVP 投与開始から 4 日目）から血漿 Na 濃度は上昇し、本薬 8mg/kg 投与開始時（本薬投与開始から 6 日目）には DDAVP の投与前値まで回復した。本薬群の脳及び心臓の水分含量は媒体群に比し有意に小さかった。

②肝硬変腹水モデルラットにおける作用（添付資料 4.2.1.1-22）

雄 Wistar ラット（6～7 週齢）に、ジメチルニトロソアミン（以下、「DMNA」）10mg/kg を週 3 回 4 週間反復腹腔内投与後、さらに週 2 回腹水が貯留するまで反復投与して作製した雄肝硬変腹水モデルラット（12～16 週齢、n=5～8）に、本薬 1 及び 3mg/kg、フロセミド 30mg/kg、又は媒体を単回経口投与し、投与 24 時間後までの尿排泄量及び尿浸透圧、並びに腹水量の指標として投与 24 時間後の腹囲と体重を評価した。本薬の用量依存的に、尿排泄量は増加し、尿浸透圧は低下した。体重及び腹囲の投与前値からの変化量は媒体群に比し小さかった。本薬群の血漿 Na 濃度は、媒体群より有意に高かった。

③血小板における V_{1a} -受容体に対する作用（添付資料 4.2.1.1-23）

ヒト多血小板血漿において、本薬（0.1～10 μ mol/L）は、バソプレシン（80nmol/L）による血小板凝集を濃度依存的に抑制したが、本薬 1 及び 10 μ mol/L はアデノシン二リン酸（ADP）（4 μ mol/L）による血小板凝集は抑制せず、血小板凝集を惹起しなかった。

④その他の受容体及びイオンチャネルに対する作用（添付資料 4.2.1.1-24～26）

35 種類の受容体（バソプレシン受容体以外）及びイオンチャネルに対する、本薬（10 μ mol/L）並びに本薬の主要代謝物である DM-4103（10 μ mol/L）及び DM-4107（10 μ mol/L）の阻害活性を、各種受容体又はイオンチャネルに対する特異的標識体を用いて検討した。本薬はヒトオキシトシン受容体に対し結合親和性（ K_i 値：431 $\pm$ 63nmol/L、 V_2 -受容体に対する親和性（0.43 $\pm$ 0.06nmol/L）の約 1/1000）を示したが、DM-4103 及び DM-4107 は結合親和性を示さなかった。いずれの被験薬も、その他の各種受容体及びイオンチャネルに対して結合親和性を示さなかった。

5) 代謝物及び光学異性体の薬理作用

①代謝物の薬理作用（添付資料 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02、4.2.1.1-07、4.2.1.1-27～35）

現在同定されている 19 種類の本薬の代謝物のうち、主要な代謝物である DM-4103 と DM-4107 を含む 18 種類の代謝物の結合親和性を、上記「(1) 1) ①バソプレシン受容体に対する結合親和性」と同様に K_i 値を指標に評価した。また、一部の代謝物について、 V_2 -受容体拮抗活性及び V_2 -受容体刺激活性を、上記「(1) 1) ②cAMP 産生に対する作用」と同様に cAMP 量を指標に評価した。DM-4103 はヒト V_2 -受容体に対し結合親和性を示さず、DM-4107 は親和性を示したが、 K_i 値は $1,933 \pm 120 \text{ nmol/L}$ （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）（本薬の K_i 値 $0.43 \pm 0.06 \text{ nmol/L}$ の 4,000 倍以上）であった。また、DM-4103 及び DM-4107 は、ラット及びイヌ V_2 -受容体に対して結合親和性をほとんど示さず、ヒト V_{1a} -受容体及び V_{1b} -受容体に対しても親和性を示さなかった。その他の代謝物のうち、DM-4110 (K_i 値： $0.98 \pm 0.13 \text{ nmol/L}$)、DM-4111 (K_i 値： $1.66 \pm 0.16 \text{ nmol/L}$) 及び MOP-21826 (K_i 値： $1.46 \pm 0.17 \text{ nmol/L}$) は、ヒト V_2 -受容体に対して結合親和性を示したが、 V_2 -受容体刺激活性を示さず、 V_2 -受容体拮抗作用を示した。また、いずれの代謝物もヒト V_2 -受容体に比べヒト V_{1a} -受容体に対する親和性は低く、ヒト V_{1b} -受容体に対しては親和性を示さなかった。

②光学異性体の薬理作用（添付資料 4.2.1.1-01、4.2.1.1-02、4.2.1.1-07、4.2.1.1-29、4.2.1.1-30、4.2.1.1-35）

本薬の光学異性体 $R(+)$ -トルバプタン（以下、「 R -体」）及び $S(-)$ -トルバプタン（以下、「 S -体」）の結合親和性を、上記「(1) 1) ①バソプレシン受容体に対する結合親和性」と同様に K_i 値を指標に評価した。また、各光学異性体の V_2 -受容体拮抗作用及び V_2 -受容体刺激作用を、上記「(1) 1) ②cAMP 産生に対する作用」と同様に cAMP 量を指標に評価した。ヒト V_2 -受容体に対する K_i 値 (R -体： $0.47 \pm 0.10 \text{ nmol/L}$ 、 S -体： $0.47 \pm 0.07 \text{ nmol/L}$)、及びバソプレシンによる cAMP 産生に対する IC_{50} (R -体： $10.1 \pm 5.7 \text{ nmol/L}$ 、 S -体： $8.3 \pm 4.2 \text{ nmol/L}$) は、異性体間で差はみられなかった。また、両光学異性体は細胞内 cAMP 量を増加せず、 V_2 -受容体刺激活性を示さなかった。 R -体及び S -体のヒト V_{1a} -受容体に対する K_i 値は、 9.89 ± 1.36 及び $15.55 \pm 2.28 \text{ nmol/L}$ で、ヒト V_{1b} -受容体に対しては結合親和性を示さなかった。 R -体及び S -体のラット V_2 -受容体に対する結合親和性は、 1.55 ± 0.43 及び $0.77 \pm 0.12 \text{ nmol/L}$ であり、イヌ V_2 -受容体に対する結合親和性は、 0.94 ± 0.13 及び $0.86 \pm 0.10 \text{ nmol/L}$ であった。

(2) 副次的薬理試験

提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

提出された以下の試験のうち、中枢神経系に及ぼす影響、体性神経系に及ぼす影響、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、消化器系に及ぼす影響を検討した試験、並びに呼吸及び心血管系に及ぼす影響を検討した 1 試験は「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日、医薬審発第 902 号）の公布日以前に非 GLP 下で実施された。また、これらの試験では開発初期に使用

されていた経口吸収性の低い本薬の [REDACTED] が用いられた。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

①一般症状及び行動に対する作用（添付資料 4.2.1.3-01）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（9～10 週齢、n=8）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後の一般症状及び行動に、本薬は影響を及ぼさなかった。

②自発運動量に対する作用（添付資料 4.2.1.3-02）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（7～8 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与し、投与前、投与 0.5、1、2、4 及び 6 時間後の自発運動量を観察したとき、本薬の各用量群で投与 0.5～2 時間後に自発運動量の軽度亢進がみられたが、この時間帯を含めた観察時間中に媒体群と各用量群の間に差はみられなかった。

③麻酔に対する作用（添付資料 4.2.1.3-03）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（5 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は麻酔作用を示さず、ヘキソバルビタール麻酔にも影響を及ぼさなかった。

④体温に対する作用（添付資料 4.2.1.3-04）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（6～7 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は投与 6 時間後まで体温（直腸温）に影響を及ぼさなかった。

⑤協調運動に対する作用（添付資料 4.2.1.3-05）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（5～6 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は協調運動に影響を及ぼさなかった。

⑥痙攣誘発及び痙攣増強作用（添付資料 4.2.1.3-06）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（5～6 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は痙攣誘発作用を示さず、最小電撃、ペンテトラゾール及びストリキニーネによる痙攣を増強しなかった。

⑦鎮痛作用（添付資料 4.2.1.3-07、4.2.1.3-08）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（5～7 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は投与 6 時間後まで鎮痛作用を示さなかった。

2) 体性神経系に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-05）（一般薬理試験）

雄 ICR マウス（5～6 週齢、n=10）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を経口投与したとき、本薬は筋弛緩作用に影響を及ぼさなかった。

3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.3-09）（一般薬理試験）

雄ハートレーモルモット (9~11 週齢、n=5) の回腸標本及び縦走筋標本を用いて、本薬 1、3、10 及び 30 μ mol/L 又は媒体の作用を検討した。本薬は 10 μ mol/L 以上で、回腸標本の自動運動の亢進、静止張力を一過性に上昇させ、続いて低下させたが、縦走筋標本に対する直接作用は示さなかった。回腸標本におけるアセチルコリン 0.1 μ mol/L 又はヒスタミン 0.3 μ mol/L 誘発収縮は、本薬 10 μ mol/L 以上で抑制され、縦走筋標本における塩化バリウム 3mmol/L 誘発収縮は、本薬 30 μ mol/L で抑制された。

4) 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

①呼吸及び心血管系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-10) (一般薬理試験)

雌雄ビーグル犬 (10~16 カ月齢、n=5) に、ペントバルビタール麻酔下、本薬 0.3、1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を静脈内投与したとき、呼吸数は、10mg/kg 群で投与直後から投与前値に比し有意に増加し、その後漸減し 60 分後には投与前値とほぼ同程度となった。心拍数は、10mg/kg 群で投与 3 分後から増加し、投与 30 分後まで高値を維持した。血圧は、10mg/kg 群で投与 1 及び 3 分後に媒体群に比し有意に低かった。大腿動脈血流量は、10mg/kg 群で投与直後から減少し、数分後に投与前値まで回復した。心電図では、3mg/kg 以上の群で投与 30 秒及び 1 分後の T 波振幅に減少がみられた。

②呼吸及び心血管系に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-11)

無麻酔の雄ビーグル犬 (7~9 カ月齢、n=5) に、本薬 10、100 及び 1,000mg/kg 又は空カプセル (対照) を経口投与したところ、本薬は呼吸数、心拍数及び血圧に影響を及ぼさなかった。心電図では、100mg/kg 以上で PR 間隔を短縮させ、1,000mg/kg では T 波振幅を減少させた。

③摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす影響について (添付資料 4.2.1.3-12)

雄ハートレーモルモット (4~8 週齢、n=5) の右心室乳頭筋標本の活動電位に対して、本薬 1、10 及び 30 μ mol/L は影響を及ぼさず、後脱分極も認められなかった。

④ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子 (hERG) チャネル電流に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-14)

hERG (ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子) チャネルを発現させた CHO-K1 細胞において、本薬 1 及び 2 μ mol/L は hERG チャネル電流を抑制しなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響 (一般薬理試験)

①消化管輸送能 (添付資料 4.2.1.3-16)

雄 ICR マウス (5~6 週齢、n=10) に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg 又媒体を経口投与してから活性炭末を経口投与し、小腸全長に対する活性炭の移行率を測定して検討したとき、本薬は消化管輸送能に影響を及ぼさなかった。

②胃運動に対する作用 (添付資料 4.2.1.3-17) (一般薬理試験)

ウレタン麻酔した雄 Wistar ラット (7~9 週齢、n=7) に、本薬 1、3 及び 10mg/kg 又は媒体を静脈内投与し、胃運動に対する作用を胃幽門部の懸垂運動を指標に評価した。10mg/kg

群では、投与 5 分後に胃運動振幅が一過性に減少し、投与 1 及び 5 分後に一過性に緊張度が低下した。

③胃液分泌に対する作用（添付資料 4.2.1.3-18）（一般薬理試験）

幽門部を結紮した雄 SD ラット（8～10 週齢、n=6）に、本薬 30、100、300 及び 1,000mg/kg 又は媒体を十二指腸内投与し、投与 5 時間後までの胃液を採取したところ、300mg/kg 群では、胃液量、胃酸濃度及び胃酸分泌量の減少傾向が認められ、1,000mg/kg 群では胃液量、胃酸濃度及び胃酸分泌量の減少、並びに胃液 pH の上昇が認められた。

6) 主要代謝物の安全性薬理試験（添付資料 4.2.1.3-20、4.2.1.3-21、4.2.1.3-23、4.2.1.3-25、4.2.1.3-26、4.2.1.3-27）

雄 ICR マウス（6～7 週齢、n=8）に、DM-4103（1 及び 10mg/kg）、DM-4107（1 及び 10mg/kg）又は媒体を静脈内投与したところ、両代謝物は投与 6 時間後までの一般症状及び行動に影響を及ぼさなかった。

無麻酔の雄ビーグル犬（8～10 ヶ月齢、n=4）に、DM-4103（1 及び 10mg/kg）、DM-4107（1 及び 10mg/kg）又は媒体を静脈内投与し、投与 4 時間後までの呼吸数、心拍数、血圧及び心電図パラメータを観察したところ、DM-4107 の 1mg/kg 群では、投与 1 分後に、10mg/kg 群では投与 1 及び 15 分後に ST 分節上昇が認められた。DM-4103 は、呼吸数、心拍数、血圧及び心電図パラメータに影響を及ぼさなかった。

hERG チャネルを発現させた CHO-K1 細胞において、DM-4103 の 10 μ mol/L は hERG チャネル電流に影響を及ぼさなかったが、30 及び 100 μ mol/L 群では、媒体群に比し有意に抑制し、hERG チャネル電流の抑制率は、10.0 及び 22.6%であった。DM-4107 の 10 及び 100 μ mol/L は、hERG チャネル電流を抑制しなかった。

（4）薬力学的相互作用試験

提出されていない。

<審査の概要>

機構は、実施された薬効薬理試験から、本薬の臨床での使用法であるフロセミド等既存の利尿薬治療で効果が不十分な患者での併用での効力を裏付けることが可能なか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。効力を裏付ける試験では、本薬がフロセミドと作用機序が異なること、本薬が血清電解質濃度を低下させないこと、及び本薬がフロセミドとの併用で水利尿作用を示すことを検討した。本薬がフロセミドと作用機序が異なることについて、ラット（「3.（i）（1）2）①ii）ラットにおける単回経口投与試験」参照）及びビーグル犬（「3.（i）（1）2）①iv）イヌにおける単回経口投与試験」参照）の試験で、塩類排泄型利尿薬であるフロセミドは自由水クリアランスに影響せず尿中電解質排泄量を増加させるのに対し、本薬が尿中電解質排泄量にほとんど影響を与えず自由水クリアランスを上昇させることが示されたことから、フロセミド存在下でも本薬が利尿作用を示すことが期待できるものと考えた。また、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける単回経口投与試験（「3.（i）（1）2）①単回投与試験」参照）において、各種動物における血清 Na 濃度が本薬で一貫して上昇傾向を示したのに対し、フロセミドでは、

ラットでは血清 Na 及び Cl 濃度の有意な低下、及びイヌでは血清 K 及び Cl 濃度の有意な低下が確認されたことから、本薬はフロセミドのように血清電解質濃度を低下させないと考えた。また、ラット (「3. (i) (1) 2) ③ i) ラットにおける本薬とフロセミドの併用効果」参照) 及びビーグル犬 (3. (i) (1) 2) ③ ii) イヌにおける本薬とフロセミドの併用効果」参照) を用いた試験、並びに心不全モデルイヌを用いた試験 (「3. (i) (1) 3) ④ ii) フロセミドとの併用による利尿作用」参照) において、本薬とフロセミドの併用投与は、フロセミド単独投与に比し尿排泄量及び自由水クリアランスを有意に増加させたことから、本薬はフロセミド存在下でも水利尿作用を発現することが示されたと考えた。以上より、本薬の臨床での使用対象と考える、既存のループ利尿薬等を投与しても体液貯留が認められる心性浮腫患者、及び電解質の低下の懸念からループ利尿薬を増量できない心性浮腫患者において、本薬投与による利尿作用の上乗せ効果や、血清 Na 濃度の低下を懸念せず追加投与することが期待できるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験において、本薬の V_2 -受容体に対する選択性が示され、種々の動物で本薬が水利尿作用を有することが確認されていること、また、心不全モデルイヌ等において、本薬とフロセミドとの併用投与はフロセミド単独投与よりも利尿作用を増強していることから、本薬はフロセミドを既に投与されている心性浮腫患者において水利尿作用を示す可能性はあると考える。一方、本薬投与時は、水の喪失に伴う様々な生理現象が惹起されることが実施された非臨床薬理試験から示されていることから、心性浮腫を有する患者に投与した際のリスクとベネフィットのバランスや投与開始時のリスク低減方法については臨床試験から慎重に判断する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) 単回投与

①経口投与 (添付資料 4.2.2.2-01~03、4.2.2.2-11、4.2.2.2-13)

雌雄ラットに本薬 1、3、10 及び 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、最高血中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は雄で 0.25~0.5 時間、雌で 0.5~2.0 時間、血清中本薬濃度の最高濃度 (以下、「 C_{max} 」) は雄で 0.011、0.042、0.113 及び 0.358 $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 0.095、0.270、1.230 及び 3.384 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 0 時間後から最終測定可能時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_t 」) は雄で 0.009、0.093、0.332 及び 1.152 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で 0.228、0.780、4.304 及び 12.755 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は雄で 1.07~1.74 時間、雌で 1.34~1.74 時間であった ($n=4/\text{時点}$)。 C_{max} 及び AUC_t は、雄に比べて雌で高く、性差が認められた。本薬 30mg/kg を雄ラットに静脈内投与したときに対するバイオアベイラビリティ (以下、「BA」) は 16.0%と推定された。

雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、血清中放射能濃度の t_{max} は 4 及び 2 時間 (雄及び雌、以下同順)、 C_{max} は 7.739 及び 4.441 $\mu\text{g eq/mL}$ 、 AUC_t は 181.32 及び 49.49 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ であった ($n=3/\text{時点}$)。 $t_{1/2}$ は雄で 4.4 (算出に用いた時間範囲：投与後 6~12 時間、以下同様) 及び 32.4 時間 (投与後 12~168 時間)、雌で 6.4 (投与後 2~24 時間) 及び 32.8 時間 (投与後 24~72 時間) であった。血清中放射能濃度に占める血清中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_t の比率は、雄で 2.97 及び 0.65%、雌で 31.4 及び 13.3%であった。

雄イヌに本薬 0.67、2、6.7 及び 20mg/kg を絶食下経口投与したとき、 t_{max} は 1~1.4 時間であ

り、 $C_{\max}$ は 0.022、0.050、0.151 及び 0.326 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_t は 0.072、0.214、0.604 及び 1.517 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった ($n=4$)。本薬 3mg/kg を雄イヌに静脈内投与したときに対する本薬 2mg/kg を経口投与したときの BA は 14.6%と推定された。

雄イヌに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下单回経口投与したとき、血清中放射能濃度の $t_{\max}$ は 2 時間であり、 $C_{\max}$ は 6.193 $\mu\text{g eq/mL}$ 、 AUC_t は 95.06 $\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 4.8 ($t_{\max}$ ～投与 12 時間後)、18.7 (投与後 12～48 時間) 及び 91.1 (投与後 48～168 時間) 時間であった ($n=3$)。血清中放射能濃度に占める血清中本薬濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_t の比率は 13.4 及び 3.7%であった。

② 静脈内投与 (添付資料 4.2.2.2-09、4.2.2.2-16)

雄ラットに本薬 1、3、10 及び 30mg/kg を静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 0.50～0.81 時間、投与 0 時間後から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{∞} 」) は 0.214、0.615、1.570 及び 7.207 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、分布容積 (以下、「 V_d 」) は 3,400、3,807、5,002 及び 4,893mL/kg、全身クリアランス (以下、「 CL 」) は 4,683、4,880、6,369 及び 4,163mL/h/kg であった ($n=3$ /時点)。

雄イヌに本薬 3mg/kg を静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 1.84 時間、 AUC_{∞} は 2.290 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 V_d は 3,526mL/kg、 CL は 1,317mL/h/kg であった ($n=3$)。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-17、4.2.3.2-04、4.2.3.2-09、4.2.3.5.2-11)

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 2 時間後の血液中放射能濃度は、投与初日で 2.764 $\mu\text{g eq/mL}$ であり、投与 12 日目に定常状態に達し、投与 12 日目で 9.037 $\mu\text{g eq/mL}$ 、投与 13 日目で 9.087 $\mu\text{g eq/mL}$ 、投与 14 日目で 10.070 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。投与 14 日目の血液中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 107 (投与後 24～168 時間) 及び 226 時間 (投与後 168～504 時間) であった ($n=5$)。

雌雄ラット (各 $n=27$) に本薬 30、100 及び 1,000mg/kg を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、雄ラットの投与初日の血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 0.291、1.317 及び 7.262 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 4 週目では 0.519、1.132 及び 1.369 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 26 週目では 0.116、0.564 及び 1.408 $\mu\text{g/mL}$ 、雌ラットの投与初日の血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 3.097、11.451 及び 29.710 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 4 週目では 2.894、3.422 及び 2.915 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 26 週目では 1.845、6.262 及び 25.333 $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬の代謝物である DM-4103 及び DM4107 の血清中濃度は、概ね雌より雄で高く、1,000mg/kg の投与量において、投与初日に比べて投与 4 週目及び 26 週目では増加した。

妊娠ウサギ ($n=4$) に本薬 100、300 及び 1,000mg/kg を 1 日 1 回 13 日間反復投与したとき、投与初日の本薬血清中濃度の $C_{\max}$ は 3.112、7.339 及び 11.055 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 13 日目では 0.308、0.846 及び 1.167 $\mu\text{g/mL}$ であった。DM-4103 及び DM4107 の血清中濃度は、投与量の増加に伴って増加し、投与 13 日目では投与初日に比べ増加した。

雌雄イヌ (各 $n=4\sim6$) に本薬 30、100 及び 1,000mg/kg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したとき、雄イヌの血清中本薬濃度の $C_{\max}$ 投与初日では 1.34、3.72 及び 22.35 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 52 週目では 1.55、5.46 及び 22.66 $\mu\text{g/mL}$ 、雌イヌの投与初日の血清中本薬濃度の $C_{\max}$ は 0.96、1.53、及び 13.37 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 52 週目では 1.21、6.05、20.03 $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬と同様に、DM-4103 及び DM-4107 の血清中濃度の $C_{\max}$ は、投与量の増加に伴って増加し、投与初日と投与 52 週目で概ね同様であった。

(2) 分布

1) 単回投与 (添付資料 4.2.2.3-01、4.2.2.3-03～05)

雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与し、投与 168 時間後までの組織内放射能濃度（血清及び血液は容積 mL あたり、その他の組織は組織重量 g あたり）、を測定した（ $n=3$ /時点）。雄ラットの組織内放射能濃度は、大腸及び精巣以外の組織では投与 1～4 時間後に、大腸及び精巣では投与 8 時間後に $C_{\max}$ を示し、肝臓、小腸、胃、副腎、大腸、腎臓の順で高かった。投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、血液及び血清では $C_{\max}$ の約 1/5、他のほとんどの組織では 1/10 以下となった。雌ラットの組織内放射能濃度では、大腸以外の組織では投与 1～2 時間後に、大腸では投与 8 時間後に $C_{\max}$ を示し、肝臓、胃、小腸、副腎、大腸、ハーダー腺、膵臓、腎臓、脂肪、褐色脂肪、顎下腺、下垂体、心臓、肺の順で高かった。投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、血液及び血清中では $C_{\max}$ の 8.7 及び 7.0%、他のほとんどの組織では $C_{\max}$ の 1/20 以下となった。

雄白色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与し、投与 72 時間後までの放射能分布を全身オートラジオグラフィーにより検討した（ $n=4$ ）。投与 2 時間後の放射能は、消化管内容物、肝臓、胃、副腎、腎臓、膀胱の順で高かった。組織の放射能は次第に減少し、投与 72 時間後においては主に肝臓及び消化管内容物に放射能が認められた。

雄有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与し、投与 504 時間後までの組織内放射能濃度を測定した（ $n=3$ /時点）。眼球及び有色皮膚中の放射能濃度の血清中濃度に対する比率は投与 24 時間後までのすべての測定時点で 0.045～0.228 であった（投与 48 時間後以降では両組織の放射能濃度は検出限界以下）。有色皮膚における放射能濃度は白色皮膚と同程度であった。投与 2 時間後から最終測定可能時間までの眼球及び皮膚の放射能分布に、有色ラットと白色ラットで差異は認められなかった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.3-02)

雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、14 日目の投与 504 時間後までの組織内放射能濃度を測定した（ $n=3$ /時点）。投与 14 日目の投与 2 時間後における血清中放射能濃度は投与初日に比べ 1.4 倍上昇した。投与 14 日目の投与 2 時間後における組織内放射能濃度は、投与初日に比べてほとんどの組織で上昇し、その比率は最も高くなった甲状腺で 2.8 倍、その他の組織では 2 倍以下であった。投与 14 日目の組織内放射能濃度は、肝臓、小腸、胃、副腎、腎臓の順で高く、投与初回とほぼ同様の分布を示した。投与初日及び投与 14 日目の投与 24 時間後の組織内放射能濃度は、投与 2 時間後の濃度と比較して、血液及び血清ではそれぞれ約 1/6 以下及び約 1/2 以下、他のほとんどの組織ではそれぞれ 1/7 以下及び 1/4 以下であった。14 日目投与 504 時間後において、血液、褐色細胞、動脈、甲状腺及び脾臓の放射能濃度は血清中放射能濃度より高かった。

3) 腎臓への移行 (添付資料 4.4.4.3-06)

雌ラットに本薬 10 及び 100mg/kg を絶食下経口投与したとき、腎臓中本薬濃度の $t_{\max}$ は 0.50 及び 0.25 時間、 $C_{\max}$ は 0.341 及び 3.901 $\mu\text{g/g}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.55 及び 1.59 時間、 AUC_t は 0.843 及び 8.802 $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ であり、血清中濃度の $t_{\max}$ は 0.50 及び 0.25 時間、 $C_{\max}$ は 0.079 及び 0.907 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 2.30

及び 1.61 時間、AUC_tは 0.232 及び 2.354 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (n=4/時点)。

なお、本検討は、開発初期に使用されていた経口吸収性が低い本薬の [REDACTED] を用いて実施されている。

4) 血漿たん白結合及び血球への移行 (添付資料 4.2.2.2-01、4.2.2.2-02、4.2.2.2-11、4.2.2.3-07～09)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿に本薬の ^{14}C -標識体 0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加したとき、放射能の血漿たん白結合率はそれぞれ 97.9～98.6、97.3～98.6、97.2～98.0 及び 97.8～98.4%であった (n=3)。

雌雄ラット及び雄イヌに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を単回経口投与した後、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の血液を採取し、放射能の血漿たん白結合率 (限外ろ過法) 及び血球移行性を検討した (ラット：各 n=3/時点、イヌ：n=3)。雄ラット、雌ラット及び雄イヌにおける放射能の血漿たん白結合率は 97.8～98.7、95.5～96.8 及び 93.0～95.2%であり、血球移行率は 0.1～8.3、13.4～32.3 及び 15.2～32.0%であった。

5) 胎盤通過性 (添付資料 4.2.2.3-01、4.2.2.3-10)

妊娠 18 日の雌ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を経口投与し、投与 2、4、8、24 及び 48 時間後の組織内放射能濃度を測定した (n=3/時点)。母動物の羊水は投与 4 時間後に C_{max} を示し、各時点における羊水中の放射能濃度は血清中の 0.1～0.7 倍であった。胎児全身の放射能濃度は、投与 4 時間後に C_{max} を示し、母動物血清中濃度の 0.3 倍であった。胎児組織内濃度は投与 2～4 時間後に C_{max} を示し、胎児肝臓で最も高かった。各時点における胎児肝臓中の放射能濃度は母動物血清中濃度の 0.4～0.8 倍であった。

妊娠 18 日の雌ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を経口投与し、投与 2、8 及び 24 時間後の放射能分布を全身オートラジオグラフィーにより検討した (n=3)。ほとんどの組織で投与 8 時間後に最も高い放射能を示した。組織内放射能は、母動物の血液に比べ、母動物の卵黄嚢、乳腺、子宮、卵巣及び胎盤で高く、母動物の羊水及び胎児で低かった。投与 24 時間後には卵黄嚢及び乳腺に高い放射能が認められた。

(3) 代謝

1) 本薬の *in vitro* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-11)

ラット肝臓 9,000 $\times\text{g}$ 上清画分に本薬 100 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度) を添加し、37 $^{\circ}\text{C}$ で 90 分間インキュベートしたとき、本薬のベンゾアゼピン環の 1 水酸化体 (DM-4110、DM-4111 及び DM-4119)、5 位水酸基の酸化体 (MOP-21826)、ベンゾアゼピン環が開裂した代謝物 (DM-4103、DM-4104、DM-4105 及び DM-4107)、DM-4113 及び DM-4116 が検出された。

2) 血清中代謝物 [添付資料 4.2.2.4-02～07、4.2.2.4-10、4.2.2.4-01 (参考資料)]

雄ラット (30 及び 100mg/kg)、雄ウサギ (30mg/kg) 及び雄イヌ (20mg/kg) に本薬を絶食下経口投与したとき、投与 2 時間後に血清中に検出された代謝物は、ラットでは DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111、DM-4119、DM-4121、DM-4139 及び MOP-21826、ウサギでは、DM-4103、DM-4104、DM-4107、DM-4110、DM-4111、DM-4119 及

び DM-4139、イヌでは DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111 及び DM-4119 であった。雌雄ラットに本薬 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、雄ラットでは DM-4103 及び DM-4107 の AUC_t が本薬より大きかったが、雌ラットでは本薬の AUC_t はいずれの代謝物よりも大きく、性差が認められた。雄マウス、雄ラット、雄ウサギ及び雄イヌに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下経口投与し、投与 2 及び 6 時間後の本薬及び代謝物の血清中濃度を測定した（マウス：n=5/時点、ラット：n=3/時点、ウサギ：n=2、イヌ n=1）。投与 2 時間後の血清中濃度は、マウスでは DM-4110、DM-4111、DM-4103、DM-4139、DM-4121、DM-4119、本薬の順、ラットでは DM-4103、本薬、DM-4121、DM-4119、DM-4139 の順、ウサギでは DM-4103、DM-4107、DM-4119、DM-4139、本薬の順、イヌでは本薬、DM-4104、DM-4111、DM-4103、DM-4119 の順で高かった。

3) 胆汁中代謝物（添付資料 4.2.2.4-03）

雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下経口投与し、投与 6 時間後の胆汁中代謝物を分析した（n=3）。胆汁中総放射能に対する本薬及び既知代謝物に由来する放射能の割合は 39.1%であり、未知代謝物由来の放射能の割合はいずれも 10.1%以下であった。胆汁に β グルクロニダーゼ（*Helix pomatia* 又は bovine liver 由来）を添加し、37℃で 24 時間インキュベーションした結果、胆汁中の未知代謝物の多くはグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体であると推定された。

4) 薬物代謝酵素の誘導（添付資料 4.2.2.4-09）

雌ラットに本薬 30、100 及び 300mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本薬が肝薬物代謝酵素系（相対肝重量、たん白含量、チトクローム P450（以下、「CYP」）含量、チトクローム b5 含量、NADPH-チトクローム c 還元酵素活性、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性、アニリン *p*-水酸化酵素活性、7-エトキシレゾルフィン *O*-脱エチル化酵素活性）に及ぼす影響を検討した（n=5）。300mg/kg 投与群で、投与 7 日目のチトクローム b5 含量及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性が、溶媒群の 148.8 及び 196.4%と有意に増加したが、最終投与 7 日後に溶媒群の 114.6 及び 104.0%に回復した。30 及び 100mg/kg 投与群では、溶媒群との間に有意差は認められなかった。

(4) 排泄

1) 尿中及び糞中への排泄（添付資料 4.2.2.5-02～04）

雄ラット、雌ラット及び雄イヌに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中排泄率は 5.1、8.1 及び 3.9%であり、糞中排泄率は 93.7、91.7 及び 96.6%であった（ラット：各 n=4、イヌ：n=3）。雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 336 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は 6.5 及び 90.9%であった（n=5）。

2) 呼気中への排泄（添付資料 4.2.2.5-02）

雄ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の呼気中排泄率は 0.1%であった（n=4）。

3) 胆汁中への排泄及び腸肝循環 (添付資料 4.2.2.5-02)

雄ラット及び雌ラットに、本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は、58.1 及び 51.4%であった (n=4)。胆汁中及び尿中への放射能排泄率から、雌雄ラットの本薬の吸収率は 59%以上と推定された。

本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下経口投与した雄ラットから投与 0～8 時間後に採取された胆汁を他の雄ラットに十二指腸内投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の胆汁中排泄率は 39.5%であった (n=4)。

4) 乳汁中への移行 (添付資料 4.2.2.3-10)

分娩後 18 日の雌ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を経口投与し、投与 72 時間後までの乳汁中放射能濃度を測定した (n=3)。乳汁中の放射能濃度は、投与 8 時間後に $C_{\max}$ を示し、血液中濃度の 1.5～15.8 倍で推移した。

(5) その他の薬物動態試験

1) 本薬光学異性体の体内動態 (添付資料 4.2.2.5-01～03)

雌雄ラット (10 及び 1,000mg/kg)、雄ウサギ (30mg/kg) 及び雌雄イヌ (10 及び 1,000mg/kg) に本薬を絶食下経口投与したときの、本薬の光学異性体の血清中濃度を測定した (ラット：各 n=3/時点、ウサギ：n=3、イヌ：各 n=4)。投与 4～24 時間後までの血清中の本薬の R/S 比は、雄ラットでは 10 及び 1,000mg/kg 投与群で 1.55～2.09 及び 1.34～3.36、雌ラットで 2.39～3.77 及び 1.36～2.87、雄ウサギでは 4.1～4.9、雄イヌでは 10 及び 1,000mg/kg 投与群で 0.30～0.52 及び 0.33～0.76、雌イヌで 0.26～0.54 及び 0.27～0.75 であり、血清中光学異性体濃度は、雌雄ラット及び雄ウサギでは R-体が S-体より高く、雄イヌでは S-体が R-体より高かった。

2) 本薬光学異性体の生体内異性化 (添付資料 4.2.2.7-04、4.2.2.7-05)

雌雄ラット及び雄イヌに本薬の R-体又は S-体 30mg/kg を絶食下経口投与し、各光学異性体の血清中濃度を測定した (ラット：各 n=3/時点、イヌ：各 n=3)。雌雄ラットでは S-体から R-体への生体内変換が認められたが、R-体から S-体への変換は認められなかった。一方、雄イヌでは R-体から S-体への変換が認められたが、S-体から R-体への変換は認められなかった。

<審査の概要>

(1) 本薬反復投与時の血清中本薬濃度の低下について

機構は、雌雄ラット及び妊娠ウサギに本薬を反復投与したとき、ラットでは投与 4 週目及び 26 週目、ウサギでは投与 13 日目の血清中本薬濃度が投与初日に比べ低下した理由を尋ねた。

申請者は以下のように説明した。雌ラットに本薬 300mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、肝ミクロソーム中のチトクローム b5 含量及びアミノピリン N-脱メチル化酵素活性の増加が認められ (「3. (ii) (3) 4) 薬物代謝酵素の誘導」参照)、高投与量において肝薬物代謝酵素誘導の可能性が示唆されていることから、雌雄ラットにおいて本薬 1,000mg/kg 反復投与時に本薬の血清中濃度が低下した一因として、肝薬物代謝酵素の誘導により本薬の代謝の亢進が推察された。ウサギでは酵素誘導試験は検討していないが、妊娠ウサギにおける血清中濃度の低下は同様

の理由によるものとする。

機構は、以下のように考える。申請者も説明したように、ラットに本薬 1,000mg/kg を反復投与したときの血清中本薬濃度の低下は、肝薬物代謝酵素の誘導に起因する代謝亢進である可能性もあると考える。また、本薬反復投与時の血清中本薬濃度の低下及び代謝物（DM-4103 及び DM-4107）濃度の上昇は、妊娠ウサギに本薬 100 及び 300mg/kg を反復投与したときの 13 日目にも認められている（「3. (ii) (1) 2) 反復投与」参照）。以上を踏まえ、反復投与時の血清中本薬濃度の低下が臨床上問題となる可能性については、臨床の項において引き続き検討する。

(2) ラットにおける血清中本薬濃度の性差について

提出された非臨床薬物動態試験において、本薬の代謝に関わるラットの代謝酵素は確認されていないことから、機構は、雌雄ラットにおける本薬の血清中濃度の性差の原因が肝臓における CYP2C や CYP3A 等の分子種の発現量の差によるとの申請者の説明の根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。ラットにおける吸収率は雌雄ともに約 60%と推定されたこと、及び本薬の尿中排泄率は低く性差への腎クリアランスの寄与は少ないと考えられることから、血清中濃度の性差の要因は肝代謝能によるものと推察した。代謝能の性差については、ラットでは CYP2C や CYP3A 等の分子種の発現量には性差が存在することが報告されている (Kato R et al. *Toxicol Letts* 64/65: 661-667, 1992)。一方、本薬の代謝に関わるラットの代謝酵素は確認していないが、ヒトでの本薬の代謝に関わる CYP3A 分子種の関与が高いと考えている（「4. (ii) (1) 3) ヒト肝における *in vitro* 代謝」参照）。以上より、性差の原因は雌雄ラットの代謝能の差であり、CYP2C や CYP3A 等の分子種の発現量の差によると推察した。

機構は、以下のように考える。雌雄ラットにおける本薬の血清中濃度の性差が CYP 分子種の発現量の性差に起因すると申請者の推察は、データに基づいたものではないものの、本薬が CYP による代謝を受けることを考慮すると、ある程度理解でき、この回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、機序検討試験、光毒性試験、代謝物の毒性試験、光学異性体の毒性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-01、4.2.3.1-04、4.2.3.1-07）

SD ラット、ビーグル犬及び B6C3F1 マウスを用いた経口投与毒性試験が実施され、概略の致死量は、ラット及びビーグル犬において 2,000mg/kg 超、マウスにおいて 300～2,000mg/kg と判断された。なお、投与後の症状として、ビーグル犬で白色便、マウスで排糞量の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、マウスの死亡例において、一般状態に対する影響（自発運動の低下等）及び消化管に対する影響（胃及び腸に暗赤色物、結腸腸管壁の菲薄化等）が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-01、4.2.3.2-04）

雌雄 SD ラット（各 n=15）に、本薬 30、100 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を 26 週間経口投与した。投与初日に 1,000mg/kg/日群の雌 3 例で、脱水が原因と考えられる一般状態の著しい悪化が認められたことから、当該動物を試験から除外し、代わりの動物を補充した。また、対照群及び 1,000mg/kg/日群の雌各 1 例に原因の特定できない死亡が認められた。30mg/kg/日以上の群の雌雄で摂水量の増加、尿検査値の変動（尿量の増加、尿比重、尿浸透圧及び尿電解質濃度の低下）、100mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の増加、100mg/kg/日群の雄及び 1,000mg/kg/日群の雌雄で血液生化学的検査値の変動（総ビリルビン濃度の高値等）、1,000mg/kg/日群の雄で活性化トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長、雌で脱水に起因すると考えられる一般状態の著しい悪化、下垂体及び副腎重量の増加並びに胸腺重量の減少が認められた。投与期間中に認められた変化は、いずれも休薬によって回復した。なお、摂水量及び尿検査値の変動は本薬の薬理作用であり、血液学的及び血液生化学的検査値の変動は軽度であること、また、試験実施施設の正常範囲の変動と考えられることから毒性学的意義はほとんどないものと判断した。器官重量の変動については、いずれも病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。以上より、無毒性量は雄が 1,000mg/kg/日、雌が 100mg/kg/日と判断した。なお、本試験の無毒性量（雄：1,000mg/kg/日、雌：100mg/kg/日）における投与後 24 時間までの AUC（以下、「AUC_{24h}」）（雄：12.7µg·hr/mL、雌：20.7µg·hr/mL）は、ヒトに本薬の臨床推奨用量 15mg を投与した際の AUC_{24h}（2.17µg·hr/mL）の 6~10 倍であった。

2) イヌにおける 52 週間経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2-07）

雌雄ビーグル犬（各 n=4）に、本薬 30、100 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を 52 週間経口投与した。なお、30mg/kg/日群の雌 2 例が投与の誤操作で死亡したため、本試験群とは別に、対照群と 30mg/kg/日群に雌各 4 例を割りつけて 52 週間投与した。また、投与初期に 1,000mg/kg/日群の雌 1 例が一般状態の悪化のため切迫屠殺されたため、1 例が追加された。この 1 例の他にも、1,000mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例が一般状態の悪化のため屠殺されたが、いずれにおいても特定の器官を標的とした毒性所見は認められなかった。30mg/kg/日以上の群の雌雄で摂水量の増加、尿検査値の変動（尿量の増加、尿比重、尿浸透圧及び尿電解質濃度の低下）、30mg/kg/日群の雌及び 100mg/kg/日以上の群の雄で副腎重量の増加及び副腎皮質の肥厚、100mg/kg/日以上の雌雄で副腎皮質の空胞の減少、100mg/kg/日群の雌及び 1,000mg/kg/日群の雌雄で血液生化学的検査値の変動（アルカリホスファターゼ活性、総コレステロール、トリグリセリドの高値等）、1,000mg/kg/日群の雌雄で体重及び摂餌量の低下、心重量の減少、1,000mg/kg/日群の雌で肝重量の増加が認められた。いずれの変化も投与期間中あるいは休薬によって回復あるいは回復傾向を示した。なお、摂水量及び尿検査値の変動は薬理学的作用であり、血液生化学的検査値の変動は投与期間の延長による増悪や関連する組織学的変化が認められないこと、器官重量の変動は、いずれも病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断した。なお、本試験の無毒性量（100mg/kg/日）における AUC_{24h}（雄：31.45µg·hr/mL、雌：42.35µg·hr/mL）は、ヒトに本薬 15mg を投与した際の AUC_{24h} の 14~20 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.1-03、4.2.3.3.2-01）

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの結果も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断した。

(4) がん原性試験

1) マウスにおける 104 週間経口投与試験（添付資料 4.2.3.4.1-01）

雌雄 B6C3F1 マウス（各 n=55）に、本薬 10、30 及び 60mg/kg/日又は媒体（以上、雄）あるいは 10、30 及び 100mg/kg/日又は媒体（以上、雌）を 104 週間経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

2) ラットにおける 104 週間経口投与試験（添付資料 4.2.3.4.1-02）

雌雄 SD ラット（各 n=55）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日又は媒体（以上、雄）あるいは 30、100、300 及び 1,000mg/kg/日又は媒体（以上、雌）を 104 週間経口投与したとき、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。また、ウサギのトキシコキネティクス試験及び薬物動態試験において、本薬の胎児移行性及び乳汁移行性が認められた（「3. (ii) (2) 5) 胎盤通過性、(4) 4) 乳汁中への移行、3. (iii) (6) 3) 機序検討試験」参照）。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1-01）

雌雄 SD ラット（各 n=25）に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を、雄では交配前 63 日から剖検前日まで、雌では交配前 14 日から妊娠 7 日まで経口投与した。100mg/kg/日以上群の雌雄で摂餌量及び体重増加量の減少、100mg/kg/日群の雄及び 300mg/kg/日以上群の雌雄で流産、300mg/kg/日以上群の雌で発情周期の異常及び黄体数の低値、1,000mg/kg/日群で着床数の低値及び胎児性比の雌への偏りが認められた。なお、発情周期の異常は、受胎能には影響を及ぼさない一過性の軽度な変化であると考えられること、黄体数及び着床数の低値並びに胎児性比の偏りは、試験実施施設の背景値を超えるものではないことから、毒性上の意義は乏しいと考えている。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に関しては 100mg/kg/日未満、雌の生殖に関しては 100mg/kg/日、雄の生殖及び胚・胎児発生に関しては 1,000mg/kg/日と判断した。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-01）

妊娠 SD ラット（n=18～20）に本薬 10、100 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を妊娠 7 日～17 日に経口投与した。100mg/kg/日以上群で体重増加量及び摂餌量の減少、副腎の腫大、1,000mg/kg/日群で胎児体重の低値及び胎児骨化遅延が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関しては 10mg/kg/日、生殖に関しては 1,000mg/kg/日、胚・胎児発生に関し

ては 100mg/kg/日と判断した。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2-06、4.2.3.5.2-09）

妊娠 NZW ウサギ（n=17～20）に本薬 10、30 及び 100mg/kg/日又は媒体を妊娠 6 日～18 日に経口投与した。30mg/kg/日以上で体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胚・胎児発生については、催奇形性を含め、本薬による影響はみられなかった。

妊娠 NZW ウサギ（n=17～19）に本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を妊娠 6 日～18 日に経口投与した。100mg/kg/日以上で体重増加量及び摂餌量の減少、300mg/kg/日以上の群で流産、1,000mg/kg/日群で早期吸収胚数及び着床後死亡率の増加、生存児数の減少並びに小眼球出現率の増加が認められ、少数例で眼瞼開存、口蓋裂、前・後肢の短肢及び指節骨癒合が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 10mg/kg/日、生殖に関して 100mg/kg/日、胚・胎児発生に関して 300mg/kg/日と判断した。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-01）

妊娠 SD ラット（n=22～23）に本薬 10、100 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を妊娠 7 日～分娩後 21 日に経口投与した。1,000mg/kg/日群の 1 例が妊娠 10 日に死亡した。10mg/kg/日以上で摂餌量の減少、100mg/kg/日以上で体重減少、1,000mg/kg/日群で出生時生存率及び出生 4 日後生存率の低下並びに出生児の体重増加の抑制が認められた。以上より無毒性量は、母動物の一般毒性に関して 10mg/kg/日未満、生殖に関して 1,000mg/kg/日、次世代の発生に関して 100mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験（添付資料 4.2.3.7.1-01）

雄ハートレーモルモット（n=10 例）に、フロインド完全アジュバントで懸濁した本薬 1 及び 10mg/kg 又は媒体を 1 週間おきに 4 回皮下及び筋肉内投与して感作し、最終感作の 2 週間後に能動全身性アナフィラキシー及び受身皮膚アナフィラキシー反応を観察したがいずれも認められず、抗原性は示されなかった。

2) 免疫毒性試験（添付資料 4.2.3.7.2-01）

雌雄 SD ラット（各 n=10）に、本薬 30、100 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を 4 週間経口投与し、屠殺 4 日前にヒツジ赤血球（以下、「SRBC」）を静脈内投与した。屠殺後、本薬投与群の脾臓重量及び脾臓細胞浮遊液による溶血班形成細胞（PFC）反応に本薬投与による変化は認められず、本薬は SRBC 特異的な T 細胞依存性の液性免疫に影響を及ぼさないと判断した。

3) 機序検討試験（添付資料 4.2.3.7.3-01、4.2.3.7.3-02、4.2.3.7.3-03、4.2.3.7.3-04、4.2.3.7.3-05、4.2.3.7.3-09）

毒性試験において、APTT の延長（ラット）、副腎皮質の肥厚（ビーグル犬）、催奇形性（NZW ウサギ）が認められたことから、それぞれの機序が検討された。

ラットにおけるプロトロンビン時間（以下、「PT」）及び APTT に及ぼす影響については、

再現性が認められたが、食餌又はビタミン K 補充療法により抑制された。また、本薬はワルファリンの PT 及び APTT に対する作用に影響を及ぼさなかった。以上より、本薬投与による PT 及び APTT に及ぼす影響は、ビタミン K 依存性凝固因子の活性低下を介することが示唆された。

イヌにおけるバソプレシン及び副腎関連ホルモンに及ぼす影響を検討したところ、本薬投与に起因した血漿バソプレシン濃度の増加及び血漿コルチゾール濃度の増加傾向が示されたが、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) に影響は認められなかった。バソプレシンはイヌにおいて一過性にコルチコステロイドの血中濃度を増加させることから (Malayan SA et al. *Endocrinology* 107(6):1899-904, 1980、Schwartz J and Reid IA. *Neuroendocrinology* 42(2):93-6, 1986)、本薬はバソプレシン増加を介して副腎皮質の肥厚に関与したと考えられた。

ウサギで認められた催奇形性については、妊娠 6~11 日、特に 9~11 日までの期間に本薬 1,000mg/kg/日を投与することで奇形頻度が高値を示した。一方で、ウサギの妊娠 9~11 日に本薬 300mg/kg/日を投与した試験では奇形はみられなかった。また、母動物において本薬に起因した血漿中電解質濃度上昇が認められたが、血漿中電解質濃度の上昇と奇形の発生頻度との間に関連は認められなかった。以上より、本薬の催奇形性作用についての機序は明らかにならなかった。

4) 光毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.7-01、4.2.3.7.7-02、4.2.3.7.7-03)

BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験において、細胞生存率の IC₅₀ は非照射群で 310µg/mL、照射群で 140µg/mL となり、両者の比 (photo irritation factor : PIF) は 2 を超えたことから (PIF=2.2)、光毒性の可能性ありと評価された。

雌ハートレーモルモット (n=5) に、本薬 500 及び 2,000mg/kg/日又は媒体を 7 日間反復経口投与し、陽性対照 (8-メトキシソラレン) 15mg/kg/日を単回経口投与した試験において、本薬群で紫外線 A 波照射による影響は認められなかった。

雌 NZW ウサギ (n=5) に、本薬 100、300 及び 1,000mg/kg/日又は媒体を 3 日間反復経口投与し、陽性対照 (8-メトキシソラレン) 100mg/kg/日を単回経口投与した試験において、本薬群で UVA 照射による影響は認められなかった。

5) 代謝物の毒性試験 (添付資料 4.2.3.7.5-03、4.2.3.7.5-05、4.2.3.7.5-06、4.2.3.7.5-07、4.2.3.7.5-08、4.2.3.7.5-09、4.2.3.7.5-10、4.2.3.7.5-11)

本薬のヒトにおける主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 について、ラットを用いた単回投与毒性試験、遺伝毒性試験及び光毒性試験が実施された。なお、当該代謝物の安全性については、本薬の毒性試験においても臨床推奨用量投与時の曝露量と同程度以上の曝露量まで確認されている。

単回投与毒性試験では、ラットに DM-4103 又は DM-4107 を 500mg/kg まで皮下投与した。投与部位における痂皮あるいは脱毛が認められたが、死亡例及び全身性の影響は認められなかった。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験が実施されたが、DM-4103 及び DM-4107 とともにすべての試験の結果は陰性であった。

BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験では、DM-4103 の PIF は 162 であり光毒性が認められた

が、DM-4107 に光毒性は認められなかった。

6) 光学異性体の毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-04、4.2.3.7.7-05、4.2.3.7.7-06、4.2.3.7.7-07、4.2.3.7.7-09、4.2.3.7.7-10）

本薬の光学異性体 *R*-体及び *S*-体について、ラットを用いた単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。

単回投与毒性試験では、ラットに *R*-体又は *S*-体 500、1000 及び 2,000mg/kg あるいは媒体を経口投与した。*R*-体群では 500mg/kg 以上、*S*-体群では 1,000mg/kg 以上の群で死亡例が認められた。死亡例では一般状態に対する影響（自発運動の低下等）及び体重減少が認められ、脳の病理組織学的検査において、大脳皮質等に神経細胞の乏血性変化及び海綿状変性が認められた。一方、生存例では摂餌量の減少以外に所見は認められなかった。

遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験）では、*R*-体及び *S*-体ともにすべての試験の結果は陰性であった。

以上より、*R*-体、*S*-体、ラセミ体間で、毒性に関する明らかな相違は確認されなかった。

<審査の概要>

(1) 催奇形性について

機構は、ウサギで認められた催奇形性の所見を踏まえ、臨床での安全性と施すべき処置について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ウサギで催奇形性が認められた本薬の用量を臨床用量である 15mg と比較すると、安全域は体重換算で 1,200 倍、体表面換算で 387 倍、曝露量（AUC）換算で 4～8 倍である。ヒトにおけるリスクを回避するため、添付文書（案）では「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」を禁忌としている。さらに、使用上の注意の「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項に「妊娠する可能性のある婦人には、適切な避妊を行うよう指導すること」と記載することで、投薬中の妊娠を回避させる予定である。なお、「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項では動物実験（ウサギ）の成績を記述し、情報提供している。

(2) 神経系への影響について

機構は、光学異性体を用いた毒性試験及び本薬のマウスを用いたがん原性試験の予備試験（添付資料 4.2.3.4.3-01）において、神経細胞の乏血性変化、海綿状変性あるいは脱髄が認められたことを踏まえ、本薬のヒト神経細胞に対する安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。大脳・小脳皮質、尾状核、海馬及び視床が、特に虚血に対して障害を受けやすいことから（Sawamoto O et al. *Exp Toxicol Pathol* 56 : 45-52, 2004）、各光学異性体の単回投与毒性試験における死亡例にみられた神経細胞の乏血性変化及び海綿状変性は、過剰な薬理作用による急激な脱水に伴う循環障害により二次的に生じたものと推測した。また、マウスを用いたがん原性試験の予備試験の死亡例及び観察期間終了時屠殺例でみられた視床下部の脱髄についても、本薬の過剰な薬理作用の発現により急激な脱水が起こり、血中 Na 濃度が急激に上昇したために生じたもの（Kleinschmidt-Demasters BK and Norenberg MD. *Science* 211:1068-70, 1981, Illowsky BP and Lauren R. *Brain* 110 : 855-67, 1987, Lauren R. *Ann. Neurol.* 13:232-42, 1983）と考えた。なお、観察期間終了時屠殺例では脱髄に

伴い神経膠細胞浸潤もみられたが、これは障害部位の修復過程を示すものと考えた。以上、各毒性試験においてみられた脳の変化はいずれも、過剰な利尿作用による脱水に伴う二次的变化によって生じたものと考えられるため、適切な用量で処方され、また、適切な水分管理がなされるヒトにおいてはこれらの病変に関連する安全性の懸念はないと判断した。ただし、血清 Na 濃度 125mEq/L 未満の患者における急激な血清 Na 濃度の上昇に対する注意喚起は添付文書（案）に記載した。

(3) 光毒性について

機構は、本薬の *in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験、並びに国内外の臨床試験成績を踏まえ、臨床使用時の本薬投与に起因する光毒性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。*in vitro* 光毒性試験において、光照射により本薬及び代謝物 DM-4103 の細胞毒性が増強したが、モルモット及びウサギを用いた *in vivo* の光毒性試験の結果は、ともに陰性であった。この際の血清中未変化体濃度は、申請用量投与時のヒト ($C_{\max}=0.256\mu\text{g/mL}$) と比較してモルモット ($0.942\mu\text{g/mL}$) で 4 倍、ウサギ ($2.626\mu\text{g/mL}$) で 10 倍、DM-4103 の血清中濃度は、申請用量投与時のヒト ($C_{\max}=0.336\mu\text{g/mL}$) と比較してモルモット ($1.074\mu\text{g/mL}$) で 3 倍、ウサギ ($47.935\mu\text{g/mL}$) で 143 倍であった。また、試験で用いたモルモット及びウサギはアルビノ動物であるが、本薬及び主要な代謝物は殆どメラニンに結合しないと考えられることから、当該試験における光毒性の評価は妥当である。さらに、国内外臨床試験において、プラセボ投与群と比較して本薬投与群で皮膚及び皮下組織障害に関する特異な有害事象や発現率の高い有害事象は認められなかった。以上より、本薬の臨床使用において光毒性が発現する可能性は非常に低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。なお、本薬の催奇形性及び急激な血清 Na 濃度の上昇に起因する神経系への影響については臨床での懸念となるが、添付文書等において適切な注意喚起がなされることによって、そのリスクを減じることは可能と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

(1) 製剤間での生物学的同等性

本邦での臨床試験では、8mm 径の 7.5mg 錠、15mg 錠及び 30mg 錠が使用され、溶出試験により溶出性の類似性が確認されている。また、海外で実施された臨床試験では、主に 6mm 径の 15mg 錠並びに 8mm 径の 15mg 錠、30mg 錠及び 60mg 錠が使用された。海外の臨床試験で使用された 8mm 径の 15mg 錠及び 30mg 錠は、国内臨床試験で使用された製剤と同一である。また、8mm 径の 30mg 錠の処方 は 6mm 径の 15mg 錠と同一処方である。

1) 市販予定製剤と臨床試験で使用された製剤間の BE について

市販予定製剤である 15mg 錠 (8mm 径) は、治験用製剤の 15mg 錠 (8mm 径) に着色剤を ■ %配合したものであり、処方変更の程度は、BE ガイドラインにおける A 水準であり、治験用製剤と市販予定製剤の BE は、溶出試験により確認された。

2) 海外治験用製剤間の BE について (156-■■■-233 試験、添付資料 5.3.1.2-01、実施期間 20■■年■月～■月)

外国人健康成人 30 例 (男性 23 例、女性 7 例) を対象に、非盲検無作為化 6 群 3 期クロスオーバー法により実施された (休薬期間: 4 日間)。8mm 径の本薬 15mg 錠投与時に対する 30mg 2 錠及び 60mg 1 錠投与時、並びに 30mg 2 錠投与時に対する 60mg 1 錠投与時の $C_{\max}$ 及び AUC_t の幾何平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも BE の判断基準の範囲内であった。

(2) 絶対的バイオアベイラビリティに関する試験 (156-■■■-254 試験、添付資料 5.3.1.1-01、実施期間 20■■年■月～■月)

外国人健康成人 14 例 (男性 7 例、女性 7 例) に、本薬 1mg を単回静脈内投与し、7 日後に 30mg 錠を絶食下で単回経口投与したとき、1mg 及び 30mg 投与時の本薬の $C_{\max}$ は 32.7 ± 6.95 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $231 \pm 81.3 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は 96 ± 28 及び $1,611 \pm 693 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 3.5 ± 1.0 及び 6.7 ± 2.6 時間であった。静脈内投与時のクリアランスは $2.34 \pm 0.78 \text{ mL/min/kg}$ であり、30mg 錠の絶対的 BA は $56 \pm 10\%$ と算出された。

(3) 食事の影響に関する試験

1) 食事の影響 (156-■■■-002 試験及び 156-■■■-002 試験、添付資料 5.3.1.1-02 及び 5.3.1.1-03、実施期間 20■■年■月～■月及び 20■■年■月～■月)

日本人健康成人男性 20 例 (各群 10 例) を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期のクロスオーバー試験 (休薬期間: 2 日間) が実施された。本薬 15mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時及び食後投与時の本薬の $t_{\max}$ の中央値は 2.00 及び 3.00 時間、 $C_{\max}$ は 124.51 ± 43.54 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $154.33 \pm 42.46 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は 683.4 ± 324.7 及び $718.9 \pm 250.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比は、 $C_{\max}$ は 1.28、 AUC_t は 1.09 であった。

日本人健康成人男性 16 例 (各群 8 例) を対象に、非盲検無作為化 2 群 2 期のクロスオーバー試験 (休薬期間: 7 日間) が実施された。本薬 30mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比は、 $C_{\max}$ は 1.61、 AUC_t は 1.00 であった。

2) 日本人と外国人の食事の影響の比較 (156-■■■-242 試験、添付資料 5.3.1.1-04、実施期間 20■■年■月～■月)

日本人健康男性 24 例及び白人健康成人男性 24 例 (各群 8 例) を対象に、非盲検無作為化 6 群 3 期のクロスオーバー試験 (休薬期間: 3 日間) が実施された。本薬 30mg 錠を空腹時、高脂肪食摂取後及び日本標準食摂取後に単回経口投与したとき、本薬の $t_{\max}$ の中央値は日本人で 2、3 及び 3 時間であり、白人では 2、3 及び 3.55 時間であった。また、 $C_{\max}$ は日本人で 273 ± 80.7 、 320 ± 129 及び $335 \pm 157 \text{ ng/mL}$ 、白人で 247 ± 71 、 319 ± 175 及び $273 \pm 113 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{∞} は日本人で $1,729 \pm 761$ 、 $2,036 \pm 909$ 及び $2,018 \pm 1,023 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、白人で $1,443 \pm 455$ 、 $1,713 \pm 712$ 及び $1,576 \pm 722 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

日本人における空腹時に対する高脂肪食摂取後及び日本標準食摂取後の $C_{\max}$ の幾何平均値

の比は 1.12 及び 1.19、 AUC_{∞} は 1.18 及び 1.11 であった。また、空腹時、高脂肪食摂取後及び日本標準食摂取後における、白人に対する日本人の C_{max} の幾何平均値の比は 1.105、1.046 及び 1.196、 AUC_{∞} は 1.145、1.136 及び 1.287 であった。

<審査の概要>

申請者は、食事の影響を検討した上記 3 試験成績より、用法において食前、食後の制限を設ける必要はないと説明し、申請時用法・用量に食事の規定を設けていない。

機構は、以下の検討を行った。食事の影響を検討した試験において、本薬 30mg 投与時では C_{max} が約 61%増加したものの、臨床用量である 15mg 投与時では約 28%の増加であり、より C_{max} が高い食後投与の条件で実施された国内用量設定試験（156-■-001 試験）及び第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）において安全性は確認されていることから、安全性の観点から本薬の用法・用量に食事の規定を設ける必要はないと考える。また、臨床薬理試験（156-■-004 試験）において、1 回用量 15mg よりも低用量の有効性も検討されており、空腹時投与における血漿中濃度の減少が有効性の観点から臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

以上より、機構は、用法・用量において食事の規定を設ける必要はないとの申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿たん白結合（添付資料 5.3.2.1-01）

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン（以下、「HSA」）（40mg/mL）、ヒト α_1 -酸性糖たん白（以下、「 α_1 -AG」）（1mg/mL）及びヒト IgG（10mg/mL）に本薬 ^{14}C -標識体を 0.1~10 $\mu\text{g/mL}$ （最終濃度）添加し、限外ろ過法により検討したたん白結合率は、ヒト血漿で 98.0~98.5%、HSA で 97.0~97.7%、ヒト α_1 -AG で 92.2~95.2%、ヒト IgG で 58.3~67.8%であった。

2) たん白結合に関する薬物相互作用（添付資料 5.3.2.1-02、5.3.2.1-03）

本薬（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）あるいは本薬の主要な代謝物である DM-4103（3 $\mu\text{g/mL}$ ）又は DM-4107（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）をヒト血漿に添加したときのたん白結合率は、フロセミド（1 $\mu\text{g/mL}$ ）、スピロノラクトン（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）、プロプラノロール（0.05 $\mu\text{g/mL}$ ）、ジソピラミド（2 $\mu\text{g/mL}$ ）、リドカイン（5 $\mu\text{g/mL}$ ）及びワルファリン（10 $\mu\text{g/mL}$ ）が共存しても、ほとんど変化しなかった。また、プロプラノロールの ^3H -標識体（0.3 $\mu\text{g/mL}$ ）、リドカインの ^{14}C -標識体（5 $\mu\text{g/mL}$ ）及びスピロノラクトンの ^3H -標識体（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）をヒト血漿に添加したときのたん白結合率は、本薬（0.5 $\mu\text{g/mL}$ ）又は DM-4103（3 $\mu\text{g/mL}$ ）が共存しても、ほとんど変化しなかった。

3) ヒト肝における *in vitro* 代謝（添付資料 5.3.2.2-01、5.3.2.2-06）

①本薬の代謝

ヒト肝ミクロソームに本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃で 40 分間インキュベーションしたとき、DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111 及び MOP-21826、並び

に 3 種の未同定代謝物が生成した。また、CYP の分子種 CYP3A4/5 の阻害剤であるトロレ
アンドマイシン (100 μ M)、ケトコナゾール (1 及び 100 μ M) により、いずれの代謝物も生
成が阻害された。

ヒト CYP 発現系ミクロソーム (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1
及び 3A4) に本薬を添加し、37 $^{\circ}$ C で 2 時間インキュベーションしたとき、CYP3A4 発現ミク
ロソームへの添加で代謝物が多く生成し、DM-4104、DM-4105、DM-4110、DM-4111、DM-4119、
MOP-21826 及び 2 種の未同定代謝物の生成が確認された。

②薬物相互作用 (添付資料 5.3.2.2-08)

ヒト肝ミクロソームに各 CYP 分子種 (CYP1A1/2、2C8/9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) の
基質と本薬、DM-4103 又は DM-4107 を添加しインキュベーションしたとき、CYP2C8/9 を
介するトルブタミドの代謝に対する本薬の IC₅₀ は 38.9 μ mol/L であった。DM-4103 及び
DM-4107 の CYP2C8/9 に対する IC₅₀ 並びに本薬、DM-4103 及び DM-4107 のその他の CYP
分子種に対する IC₅₀ は、いずれも 50 μ mol/L 超であった。

4) トランスポーター (添付資料 5.3.2.2-09)

本薬の輸送に対する P-糖たん白質の関与及びジゴキシン輸送に及ぼす本薬の影響が、ブタ
腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞にヒト multidrug-resistance protein 1 (以下、「MDR1」) の cDNA
を含むベクターを導入した MDR1 発現細胞を用いて検討された。経細胞輸送量の比率 (基底
側から頂上側/頂上側から基底側) はコントロール細胞では 1.1~1.4 であったのに対し、MDR1
発現細胞では 7.0~7.9 であった。また、MDR1 が介するジゴキシン輸送に対する本薬の IC₅₀
は 15.9 μ mol/L であった。

(2) 健康成人における薬物動態

1) 日本人健康成人男性における単回経口投与 (156- -001 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期 間 20 年 月~20 年 月)

日本人健康成人男性 42 例 (各群 6 例、30mg 群のみ 12 例) に本薬 15、30、45、60、90 及び
120mg を空腹時単回経口投与したとき、各用量群の本薬の t_{max} の中央値は 2.00~3.00 時間であ
った。C_{max} はそれぞれ 135.27 $\pm$ 52.577 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、213.37 $\pm$ 75.753、
362.73 $\pm$ 317.82、315.22 $\pm$ 104.89、429.25 $\pm$ 146.03 及び 661.37 $\pm$ 275.82ng/mL、AUC_t はそれぞれ
645.42 $\pm$ 367.00、1,301.5 $\pm$ 552.56、2,097.6 $\pm$ 1,949.6、2,321.4 $\pm$ 633.5、3,599.9 $\pm$ 922.06 及び 5,907.6 $\pm$
2,091.2ng $\cdot$ h/mL であった。また、最終相の血漿中消失半減期 (以下、「t_{1/2,z}」) はそれぞれ 3.33 $\pm$ 1.22、
3.89 $\pm$ 1.65、2.92 $\pm$ 0.76、4.59 $\pm$ 0.80、5.79 $\pm$ 1.35 及び 9.33 $\pm$ 3.19 時間であり、用量の増加に伴い延長
する傾向が認められた。本薬の累積尿中排泄率は、投与 48 時間以内にほぼプラトーに達し、
投与 48 時間後までの本薬の累積尿中排泄率はすべての被験者において 1%未満であった。

本薬 60 及び 90mg 投与時の DM-4103 の t_{max} の中央値は 18.00 及び 12.00 時間、C_{max} は
417.55 $\pm$ 76.948 及び 578.42 $\pm$ 110.75ng/mL、AUC_t は 42,170 $\pm$ 9,780.9 及び 59,291 $\pm$ 11,216ng $\cdot$ h/mL で
あった。本薬 60 及び 90mg 投与時の DM-4107 の t_{max} の中央値は 3.50 及び 3.50 時間、C_{max} は
218.88 $\pm$ 39.402 及び 328.77 $\pm$ 90.156ng/mL、AUC_t は 3,130.6 $\pm$ 494.15 及び 4,324.5 $\pm$ 720.56ng $\cdot$ h/mL で
あった。

2) 日本人健康成人男性における 7 日間反復経口投与

①156-003 試験 (添付資料 5.3.3.1-02、実施期間 20 年 月 月)

日本人健康成人男性 12 例 (各群 6 例) に、本薬 30 及び 60mg を 1 日 1 回、第 1 日並びに第 3～9 日に空腹時経口投与したとき、30 及び 60mg 単回投与後の $C_{\max}$ は 198.45 ± 31.68 及び $401.30 \pm 79.01 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $1,192.68 \pm 412.92$ 及び $2,347.42 \pm 501.74 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、第 9 日目の $C_{\max}$ は 161.55 ± 56.78 及び $380.22 \pm 114.42 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は 931.22 ± 258.17 及び $2,367.00 \pm 907.08 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。累積係数 (反復投与後の AUC_{24h} /試験 1 日目の AUC_{24h}) は 30mg 群 0.82、60mg 群 0.98 であった。試験 1 日目の投与後 48 時間までの累積尿中排泄率と試験 9 日目の投与後 24 時間までの累積尿中排泄率はいずれの被験者でも 0.5% 未満であった。腎クリアランスは $0.51 \sim 1.36 \text{ L/min}$ であり、試験 1 日目及び 9 日目、並びに 30mg 群及び 60mg 群でほぼ同様であった。

②156-001 試験 (添付資料 5.3.3.1-03、実施期間 20 年 月 月～20 年 月 月)

日本人健康成人男性 12 例 (各群 6 例) に、本薬 90 及び 120mg を 1 日 1 回、第 1 日並びに第 3～9 日に空腹時経口投与したとき、90 及び 120mg 単回投与後の $C_{\max}$ は 593.30 ± 115.26 及び $513.43 \pm 110.99 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $4,634.5 \pm 1,269.2$ 及び $4,423.7 \pm 870.1 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2,z}$ は 5.87 ± 1.80 及び 11.43 ± 4.71 時間であり、第 9 日目の $C_{\max}$ は 572.60 ± 174.01 及び $553.40 \pm 196.45 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $3,950.3 \pm 1,119.8$ 及び $3,666.7 \pm 1,259.4 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2,z}$ は 5.47 ± 1.90 及び 7.68 ± 4.21 時間であった。本薬の AUC_{24h} の累積係数は 90mg 群で 0.852、120mg 群で 0.850 であった。一方、90 及び 120mg 単回投与後の DM-4103 の $C_{\max}$ は 418.27 ± 72.62 及び $696.52 \pm 82.52 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $7,796.8 \pm 1,747.5$ 及び $12,359.2 \pm 1,897.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、であり、第 9 日目の DM-4103 の $C_{\max}$ は $2,923.37 \pm 512.34$ 及び $5,144.28 \pm 726.45 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $65,592.7 \pm 12,515.3$ 及び $117,859.8 \pm 17,860.9 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2,z}$ は $811.07 \pm 1,005.15$ 及び 214.38 ± 115.45 時間であった。DM-4103 の AUC_{24h} の累積係数は 90mg 群で 8.5、120mg 群で 9.7 であった。90 及び 120mg 単回投与後の DM-4107 の $C_{\max}$ は 262.28 ± 47.07 及び $411.60 \pm 83.38 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $3,191.0 \pm 376.7$ 及び $5,073.3 \pm 1,134.0 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2,z}$ は 10.07 ± 2.44 及び 13.63 ± 1.94 時間であり、第 9 日目の DM-4107 の $C_{\max}$ は 450.77 ± 166.46 及び $651.03 \pm 174.04 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{24h} は $5,015 \pm 1,477.8$ 及び $7,119.7 \pm 1,601.6 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2,z}$ は 9.45 ± 1.20 及び 10.28 ± 2.28 時間であった。DM-4107 の AUC_{24h} の累積係数は 90mg 群で 1.5、120mg 群で 1.4 であった。

3) マスバランス試験 (156-202 試験、添付資料 5.3.3.1-06、実施期間 19 年 月 月～ 月 月)

外国人健康成人男性 12 例に、本薬の ^{14}C -標識体 60mg を空腹時単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに、投与された放射能の $40.16 \pm 8.64\%$ が尿中から、 $58.71 \pm 9.12\%$ が糞便中から回収された。投与 36 時間後までに尿中に排泄された放射能のうち、23.28% が DM-4107、14.09% が DM-4111 であり、未変化体は 1% 未満であった。未同定の代謝物の尿中放射能はそれぞれ 5% 以下であった。投与開始後 96 時間までに糞便中に排泄された放射能のうち、31.91% は未変化体、20.55% は DM-4107 であった。未同定の代謝物の糞便中放射能はそれぞれ 2% 以下であった。血漿中には未変化体及び 7 つの代謝物 (DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111 及び DM-4119) が検出された。このうち、DM-4103 は血漿中放射能の AUC_{inf}

に対し 52.47%、未変化体は 2.84%を占め、その他の代謝物は 5.11%を占めた。未同定の代謝物の血漿中放射能はいずれも 2%未満であった。

(3) 患者における薬物動態

1) 日本人うつ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験 (156-■■-004 試験、添付資料 5.3.5.1-03、実施期間 20■■年■■月～20■■年■■月)

既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留が認められる日本人うつ血性心不全患者 20 例 (各群 10 例) に、本薬 7.5 及び 15mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与したとき、投与 1 及び 7 日目の本薬の C_{max} は、7.5mg 群 92.47 ± 53.58 及び 126.04 ± 40.90 ng/mL、15mg 群 257.86 ± 95.46 及び 256.36 ± 102.22 ng/mL であり、 AUC_{24h} は、7.5mg 群 771.58 ± 631.76 及び 967.80 ± 464.91 ng·h/mL、15mg 群 $2,057.34 \pm 794.81$ 及び $2,173.10 \pm 1,187.92$ ng·h/mL であった。 $t_{1/2,z}$ は、7.5mg 群 6.67 ± 3.44 及び 6.58 ± 3.35 時間、15mg 群 6.55 ± 2.06 及び 6.76 ± 2.21 時間であった。

投与 1 及び 7 日目の DM-4103 の C_{max} は、7.5mg 群 30.73 ± 20.23 及び 186.97 ± 87.67 ng/mL、15mg 群 51.82 ± 22.53 及び 336.29 ± 145.26 ng/mL であり、 AUC_{24h} は 7.5mg 群 508.92 ± 355.37 及び $3,845.67 \pm 1,803.80$ ng·h/mL、15mg 群 797.90 ± 345.72 及び $7,001.68 \pm 3,087.26$ ng·h/mL であった。

投与 1 日目及び 7 日目の DM-4107 の C_{max} は、7.5mg 群 28.92 ± 14.23 及び 37.93 ± 11.53 ng/mL、15mg 群 55.14 ± 13.85 及び 89.87 ± 21.55 ng/mL であり、 AUC_{24h} は 7.5mg 群 379.86 ± 119.95 及び 568.10 ± 143.47 ng·h/mL、15mg 群 838.92 ± 138.24 及び $1,517.41 \pm 420.10$ ng·h/mL であった。

2) 外国人うつ血性心不全患者を対象とした投与回数確認試験 (156-■■-231 試験、添付資料 5.3.4.2-01、実施期間 20■■年■■月～■■月) (参考資料)

体液貯留が認められる外国人うつ血性心不全患者 40 例 (本薬 30mg 1 日 1 回群 21 例、本薬 15mg 1 日 2 回群 19 例) に、本薬 30mg 1 日 1 回、及び本薬 15mg 1 日 2 回を 7 日間経口投与したとき、30mg 1 回群及び 15mg 2 回群の試験 1 日目の本薬の C_{max} は、 306 ± 96 及び 194 ± 77 ng/mL、 AUC_{24h} は $2,614 \pm 1,289$ 及び $2,205 \pm 873$ ng·h/mL であり、試験 7 日目の C_{max} は 283 ± 138 及び 240 ± 85 ng/mL、 AUC_{τ} は $3,087 \pm 2,464$ 及び $3,001 \pm 1,375$ ng·h/mL であった。

3) 心性浮腫患者における母集団薬物動態解析 (156-■■-003 試験、添付資料 5.3.3.5-01)

国内で心性浮腫患者を対象に実施した 4 試験 (156-■■-001、156-■■-002、156-■■-004 及び 156-■■-006 試験) の計 211 例から得た 1,256 点の血漿中本薬濃度データを用いて母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析が実施された。4 試験の用法・用量及び投与例数は以下のとおりである。

156-■■-001 試験：本薬 15、30、45mg を 1 日 1 回 7 日間投与、92 例 (618 点)

156-■■-002 試験：本薬 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与、53 例 (246 点)

156-■■-004 試験：本薬 7.5、15mg を 1 日 1 回 7 日間投与、20 例 (272 点)

156-■■-006 試験：本薬 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与後、本薬 15 又は 30mg 1 日 1 回を 7 日間投与、52 例 (325 点)

解析対象患者の主な背景は、年齢 71.0 (31-85) 歳 [中央値 (最小値-最大値)、以下同様]、

体重 58.80 (34.6-107.0) kg、血清クレアチニン値 1.120 (0.40-3.08) mg/dL、糸球体濾過速度¹ (以下、「eGFR」) 48.60 (11.7-127.1) mL/min、血清総ビリルビン値 0.810 (0.29-4.30) mg/dL、血清アルブミン値 3.900 (1.70-5.10) g/dL であった。共変量として検討した因子は、年齢 (65 歳以上 : 146 例、65 歳未満 : 65 例)、性別 (男性 : 147 例、女性 : 64 例)、NYHA 心機能分類 (I : 12 例、II : 127 例、III : 66 例、IV : 6 例)、腎機能 (eGFR 30mL/min 以上 : 171 例、30mL/min 未満 : 40 例)、肝機能 [正常 : 199 例、低下 (血清アルブミン値が 2.8g/dL 未満、又は血清総ビリルビン値が 3mg/dL 以上) : 12 例]、血清アルブミン値 (2.8g/dL 以上 : 203 例、2.8g/dL 未満 : 8 例)、CYP3A4 阻害薬の併用 (無 : 200 例、有 : 11 例)、CYP3A4 誘導剤の併用 (無 : 205 例、有 : 6 例) 及び P-糖たん白質阻害剤の併用 (無 : 208 例、有 : 3 例) であった。

本薬の薬物動態の基本モデルは、ラグタイム付き 1 次吸収 1 コンパートメントモデルとされた。個体間変動は全身クリアランス (以下、「CL/F」)、血管外投与時の分布容積 (以下、「V/F」) 及び吸収速度定数 (以下、「Ka」) に考慮され、個体内変動は比例誤差モデルとされた。共変量の検討の前に体重の影響を検討し、CL/F 及び V/F に体重を考慮したモデルが基本モデルとされた。

共変量の検討の結果、CL/F に対して年齢が、V/F に対して性別が影響を及ぼす因子の候補となったが、最終的にこれらの因子は有意でないと判断された。

PPK 解析の結果得られた最終モデルは以下のとおりである。

$$\begin{aligned} Ka &= 1.80 \cdot \exp(\eta_1) \\ CL/F &= 8.34 \cdot (WT_i/60)^{0.486} \cdot \exp(\eta_2) \\ V/F &= 80.4 \cdot (WT_i/60)^{1.01} \cdot \exp(\eta_3) \\ Lagtime &= 1.47 \\ C_{ij} &= C_{ij}^* \cdot (1 + \varepsilon_{ij}) \end{aligned}$$

Ka : 吸収速度定数, CL/F : 全身クリアランス, V/F : 分布容積, Lagtime : ラグタイム

WT_i : 被験者 i の体重

C_{ij} : 被験者 i における j 番目の実測血漿中濃度, C_{ij}^{*} : 被験者 i における j 番目の予測血漿中濃度

η_i : 平均 0, 分散 σ² の正規分布に従う確率変数, ε_{ij} : 平均 0, 分散 σ² の正規分布に従う確率変数

Ka、CL/F 及び V/F の個体間変動の CV 値は 126、70.1 及び 44.2% であり、個体内変動の CV 値は 34.9% であった。

4) 肝性浮腫患者における PPK 解析 (156-004 試験、添付資料 5.3.3.5-02)

日本人肝性浮腫患者を対象として実施した国内試験 (156-005 試験) から得られた 74 例 300 点の血漿中本薬濃度データを用いて PPK 解析が実施された。用法・用量は本薬 7.5、15 及び 30mg を 1 日 1 回 7 日間投与であった。解析対象患者の主な背景は、年齢 65.0 (39-80) 歳 [中央値 (最小値-最大値)]、体重 58.80 (39.6-89.7) kg、血清クレアチニン値 0.83 (0.40-1.86mg/dL)、eGFR 67.55 (26.9-148.1) mL/min、血清アルブミン値 2.80 (1.80-4.20) g/dL であった。共変量として検討した因子は、年齢 (65 歳以上 : 40 例、65 歳未満 : 34 例)、性別 (男性 : 54 例、女性 : 20 例)、Child-pugh 分類 (A : 3 例、B : 41 例、C : 30 例)、腎機能 (eGFR 30mL/min 以上 : 72 例、30mL/min 未満 : 2 例)、血清アルブミン値 (2.8g/dL 以上 : 40 例、2.8g/dL 未満 : 34 例) であった。

¹ eGFR = 194 · Cr^{-1.094} · 年齢^{-0.287} · 0.739 (女性) Cr : 血清クレアチニン値

本薬の薬物動態の基本モデルは、ラグタイム付き 1 次吸収 1 コンパートメントモデルとされた。個体間変動は CL/F、V/F 及び Ka に考慮され、個体内変動は比例誤差モデルとされた。共変量の検討の前に体重の影響を検討したが、CL/F 及び V/F はいずれも体重に影響されないモデルが選択され、基本モデルとされた。

共変量の検討の結果、CL/F に対して Child-pugh 分類が、V/F に対して性別が影響を及ぼす因子の候補となったが、最終的に性別は有意でないと判断された。

PPK 解析の結果得られた最終モデルは、以下のとおりである。

$$Ka = 1.65 \cdot \exp(\eta_1)$$

$$CL/F = 9.27 \cdot 0.745^{\text{child-pugh } C} \cdot \exp(\eta_2)$$

$$V/F = 104 \cdot \exp(\eta_3)$$

$$\text{Lagtime} = 1.92$$

$$C_{ij} = C_{ij}^* \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$$

Ka：吸収速度定数，CL/F：全身クリアランス，V/F：分布容積，Lagtime：ラグタイム

child-pugh C：child-pugh 分類でクラス C の場合に 1、それ以外の場合に 0 をとる変数

C_{ij} ：被験者 i における j 番目の実測血漿中濃度， C_{ij}^* ：被験者 i における j 番目の予測血漿中濃度

η_i ：平均 0，分散 ω^2 の正規分布に従う確率変数， ε_{ij} ：平均 0，分散 σ^2 の正規分布に従う確率変数

Ka、CL/F 及び V/F の個体間変動の CV 値は 160、65.4 及び 45.3% であり、個体内変動の CV 値は 23.7% であった。

(4) 特殊集団における薬物動態

1) 年齢と性別の影響 (156-■-202 試験、添付資料 5.3.3.3-01、実施期間 19■年■月～■月)

外国人健康成人 51 例〔若年者（18 歳以上 45 歳以下）26 例（男性 13 例、女性 13 例）、高齢者（65 歳以上）25 例（男性 13 例、女性 12 例）〕に、本薬 60mg を 1 日 1 回、第 1 日及び第 4～10 日に空腹時経口投与したとき、投与 1 日目において女性の $C_{\max}$ が男性に比べて有意に高かった（若齢女性 $429 \pm 134 \text{ ng/mL}$ 、若齢男性 $366 \pm 138 \text{ ng/mL}$ 、高齢女性 $507 \pm 190 \text{ ng/mL}$ 、高齢男性 $405 \pm 101 \text{ ng/mL}$ ）以外に、投与 1 日目及び投与 10 日目の $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_{∞} （1 日目のみ）、 AUC_{τ} （10 日目のみ）には、年齢及び性別による有意差は認められなかった。

(5) 薬物相互作用

1) ケトコナゾール (156-■-201 試験、添付資料 5.3.3.4-01、実施期間 19■年■月～■月)

外国人健康成人 17 例に、本薬 30mg 又はプラセボを 1 日 1 回、1 日目及び 5 日目に空腹時単回経口投与し、ケトコナゾール 200mg を 1 日 1 回、4 日目から 6 日目まで反復経口投与したとき、本薬単独投与時及びケトコナゾール併用時の本薬の $C_{\max}$ は 174 ± 65 及び $606 \pm 141 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は $1,364 \pm 634$ 及び $7,673 \pm 3,091 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、ケトコナゾール併用時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_t は本薬単独投与時に比べて 3.5 及び 5.6 倍に増加した。ケトコナゾールとの併用で代謝物（DM-4103、DM-4104、DM-4107、DM-4111 及び DM-4119）の $C_{\max}$ は 19～73% 低下し、 $t_{\max}$ は 83～365% 延長した。また、DM-4104 及び DM-4110 の $t_{1/2,Z}$ はケトコナゾールの併用で 1.4～2 倍に延長した。

2) グレープフルーツジュース (156-■-240 試験、添付資料 5.3.3.4-02、実施期間 20■年■月)

～■月)

外国人健康成人 20 例 (各群 10 例) を対象に、クロスオーバー法により本薬 60mg を水及びグレープフルーツジュースとともに空腹時単回経口投与したとき (休薬期間: 3 日間)、グレープフルーツジュースとともに投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} は、水とともに投与したときの 1.9 及び 1.6 倍に増加した。また、グレープフルーツジュースとともに投与したときの DM-4103 の AUC_{72h} は、水とともに投与したときより約 10% 減少した。

3) リファンピシン (156-■-239 試験、添付資料 5.3.3.4-03、実施期間 20■年 ■月～■月)

外国人健康成人 15 例に、本薬 240mg を 1 日 1 回、1 日目及び 9 日目に空腹時単回経口投与し、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回、3 日目から 10 日目まで反復経口投与したとき、本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の本薬の C_{max} は $1,000 \pm 436$ 及び $168 \pm 73.5 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は $11,600 \pm 4,060$ 及び $1,470 \pm 686 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、リファンピシン併用時の C_{max} 及び AUC_t は本薬単独投与時に比べ 1/6 及び 1/8 に減少した。本薬単独投与時の DM-4103 の血漿中濃度はリファンピシン併用時の試験 9 日目の本薬投与前において存在していたものの、本薬単独投与時及びリファンピシン併用時の DM-4103 の C_{max} は $1,170 \pm 357$ 及び $3,500 \pm 965 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は $40,600 \pm 12,900$ 及び $124,000 \pm 36,900 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、 C_{max} 、 AUC_t ともにリファンピシン併用時に約 3 倍増加した。DM-4107 では、 C_{max} は 485 ± 243 及び $1,250 \pm 466 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_t は $8,957 \pm 3,136$ 及び $9,700 \pm 3,310 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、 C_{max} はリファンピシン併用時に約 2.8 倍増加したが、 AUC_t の増加は約 10% であった。

4) ロバスタチン (国内未承認) (156-■-223 試験、添付資料 5.3.3.4-04、実施期間 20■年 ■月～■月)

外国人健康成人を対象に、クロスオーバー法にて、ロバスタチン 80mg の単独 (11 例)、ロバスタチン 80mg と本薬 60mg の併用 (9 例)、及びロバスタチン 80mg と本薬 90mg の併用 (12 例) で朝食 2 時間後に単回経口投与したとき (休薬期間: 5 日間以上)、本薬 90mg 併用時のロバスタチンの C_{max} 及び AUC_t は、ロバスタチン単独投与時に比べて 1.3 及び 1.4 倍に増加した。

5) アミオダロン (156-■-226 試験、添付資料 5.3.3.4-05、実施期間 20■年 ■月～■月)

外国人不整脈患者 22 例に、アミオダロン 200mg を 5 日間空腹時反復経口投与し、アミオダロン投与 4 日目に本薬 90mg を空腹時単回経口投与したとき、本薬の併用はアミオダロン (17 例) 及びデスエチルアミオダロン (16 例) の $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 t_{max} 及び AUC_t に影響を及ぼさなかった。

6) ワルファリン (156-■-225 試験、添付資料 5.3.3.4-06、実施期間 20■年 ■月～■月)

外国人健康成人に、試験 1 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与し、試験 20～32 日目には、本薬 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回反復経口投与し、両群とも投与 4 日目 (試験 23 日目) にワルファリン 25mg を単回経口投与した。試験 34～46 日目には、本薬先行群にはプラセボを、プラセボ先行群には本薬 60mg を 1 日 1 回反復経口投与し、両群ともに投与 4 日目 (試験 37 日目) にワルファリン 25mg を単回経口投与した。治験薬が投与された被験者は 23 例 (本

薬先行群 11 例、プラセボ先行群 12 例) であり、本薬先行群の 1 例はプロトコール違反で本薬投与前に治験を中止した。本薬の併用は *R*-ワルファリン及び *S*-ワルファリンの C_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{∞} 、 $t_{1/2}$ に影響を及ぼさず、ワルファリンの併用は本薬の C_{max} 、 AUC_t 、 $t_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。また、ワルファリン及び本薬のたん白非結合率にも併用による影響はみられなかった。

7) ジゴキシシン (156-234 試験、添付資料 5.3.3.4-07、実施期間 20 年 月～20 年 月)

外国人健康成人 14 例に、試験 1 日目に本薬 60mg を空腹時経口投与し、試験 4 日目の午前 8 時にジゴキシシン 0.5mg、同日午後 4 時にジゴキシシン 0.25mg を空腹時経口投与した。さらに試験 5～16 日目の午前 8 時にジゴキシシン 0.25mg を 1 日 1 回経口投与し、試験 12～16 日目には本薬 60mg を併用経口投与した。試験 11 日目のジゴキシシン単独投与時に比べ試験 16 日目の本薬併用時のジゴキシシンの C_{max} 及び AUC_t は、1.3 及び 1.2 倍となった。血清中ジゴキシシン濃度のトラフ値も 0.62ng/mL (試験 11 日目) から 0.75ng/mL (試験 16 日目) に上昇していた。本薬の併用により、ジゴキシシンの腎クリアランスは 59%減少した。また、ジゴキシシン反復投与中に本薬を投与したとき (試験 12 日目) の本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、単独投与時 (試験 1 日目) の 1.1 倍となったが、ジゴキシシン反復投与中に本薬を 5 日間反復投与したとき (試験 16 日目) の本薬の C_{max} 及び AUC_t と同様であった。

8) フロセミド及びヒドロクロロチアジド (156-205 試験、添付資料 5.3.3.4-08、実施期間 19 年 月～ 月)

外国人健康成人 6 例に、本薬 30mg、フロセミド 80mg、本薬 30mg 及びフロセミド 80mg の併用を空腹時単回経口投与したとき (休薬期間：2 日間)、フロセミド併用時の本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} は本薬単独投与時より 18.0 及び 23.5%増加した。一方、本薬の併用はフロセミドの C_{max} 及び AUC_{∞} に影響を及ぼさなかった。

外国人健康成人 6 例に、本薬 30mg、ヒドロクロロチアジド 100mg、本薬 30mg 及びヒドロクロロチアジド 100mg の併用を空腹時単回経口投与したとき (休薬期間：2 日間)、ヒドロクロロチアジドの併用は本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} に影響を及ぼさなかった。また、本薬の併用はヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC_{∞} に影響を及ぼさなかった。

(6) 薬力学の検討

1) 日本人健康成人男性における単回経口投与 (156-001 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期間 20 年 月～20 年 月)

日本人健康成人男性に、本薬 15、30、45、60、90 及び 120mg、並びにプラセボ (本薬各群 6 例、30mg 群のみ 12 例、プラセボ群 14 例) を空腹時経口投与したとき、本薬投与後の 24 時間累積尿量の平均値は 3,018.5、5,722.9、6,209.8、8,751.5、9,936.2 及び 11,945.8mL、プラセボ投与後 24 時間累積尿量の平均値は 2,584.5mL であり、本薬投与後の 24 時間累積尿量は本薬の用量依存的に増加した。

2) 日本人健康成人男性における 7 日間反復経口投与

①156-003 試験 (添付資料 5.3.3.1-02、実施期間 20 年 月～ 月)

日本人健康成人男性 17 例（30mg 群 6 例、60mg 群 5 例、プラセボ群 6 例）に、本薬 30 及び 60mg、並びにプラセボを 1 日 1 回、1 日目及び 3～9 日目に空腹時経口投与したときの 24 時間累積尿量は、プラセボ群では、1 日目 3,005.0mL（平均値、以下同様）、3～9 日目 2,758.5～3,957.3mL、本薬 30mg 群では、1 日目 7,720.0mL、3～9 日目 6,440.8～9,014.0mL、本薬 60mg 群では、1 日目 8,987.4mL、3～9 日目 7,245.4～10,629.4mL であった。

②156-001 試験（添付資料 5.3.3.1-03、実施期間 20 年 月～20 年 月）

日本人健康成人男性 18 例（各群 6 例）に、本薬 90 及び 120mg、並びにプラセボを 1 日 1 回、1 日目及び 3～9 日目に空腹時経口投与したときの 24 時間累積尿量は、プラセボ群では、1 日目 3,697.5mL、3～9 日目 2,738.2～4,227.6mL、本薬 90mg 群では、1 日目 8,604.3mL、3～9 日目 7,693.0～9,193.7mL、120mg 群では、1 日目 12,414.8mL、3～9 日目 9,035.2～11,590.0mL であった。

3) 日本人うっ血性心不全患者を対象とした薬力学の検討（156-004 試験、添付資料 5.3.5.1-03、実施期間 20 年 月～20 年 月）

フロセミドを投与していても過剰な体液貯留が認められる日本人うっ血性心不全患者 20 例（各群 10 例）に、本薬 7.5 及び 15mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、血清 Na 濃度のベースラインからの変化量は $-0.3 \sim +2.8 \text{mEq/L}$ 及び $-0.4 \sim +2.9 \text{mEq/L}$ で推移した。両群ともに投与 4 時間後から増加し、投与 24 時間後で最大値を示したが、いずれの投与群でも投与終了後 3 日目では血清 Na 濃度はベースラインと同程度に戻った。血清 K 濃度のベースラインからの変化量は 7.5mg 及び 15mg 群で大きく変化しなかった。1 日尿量のベースラインからの変化量は 7.5mg 群及び 15mg 群で $+493.4 \sim +873.4 \text{mL}$ 及び $+429.7 \sim +1,612.2 \text{mL}$ で推移したが、両群ともに投与 1 日目が最も大きかった。尿浸透圧は、7.5mg 群、15mg 群ともに、投与 1 日目及び 7 日目の投与後 0～4 時間から低下し、投与 4～8 時間後に最も低下した。低下の程度は両群ともに投与 1 日目の方が大きく低下した。投与 12 時間後までは尿浸透圧は血清浸透圧のベースライン値より低値を示し、治験薬投与により低張尿（希釈尿）の排泄を認めた（尿量については、「4. (iii) (1) 7) うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験」参照）。

4) うっ血性心不全患者を対象とした腎機能と腎血行動態試験（156-221 試験、添付資料 5.3.4.2-02、実施期間 20 年 月～20 年 月）

軽度又は中等度（NYHA 心機能分類Ⅱ～Ⅲ度）の外国人うっ血性心不全患者 14 例（各群 7 例）に、本薬先行群では試験 1 日目に本薬 30mg、3 日目にプラセボを、プラセボ先行群では試験 1 日目にプラセボ、3 日目に本薬 30mg を投与し、両群とも 5 日目にはフロセミド 80mg をそれぞれ単回投与した。各治験薬投与後に測定された腎機能及び腎血行動態パラメータをそれぞれ比較したところ、有効腎血漿流量及び腎血流量については、本薬投与後の値はプラセボ投与後の値及びフロセミド投与後の値に比べ有意に増加した（反復測定分散分析、以下同様）。糸球体濾過速度、近位尿細管での Na 再吸収、遠位尿細管での Na 再吸収、腎血管抵抗については、本薬投与後の値とプラセボ投与後の値の間に有意差は認められなかった。

5) QTc 間隔に及ぼす影響の検討 (156-■-245 試験、添付資料 5.3.4.1-01、実施期間 20■年■月～■月)

外国人健康成人 172 例 (各群 43 例) を対象に、QTc 間隔に対する本薬の影響を評価することを目的とした二重盲検プラセボ対照試験が実施された。ベースライン測定日にプラセボを単回経口投与後、本薬 30 及び 300mg、並びにプラセボ及びモキシフロキサシン 400mg (陽性対照) を 5 日間反復経口投与した。本薬 300mg 投与後の本薬の C_{max} は本薬 30mg 投与後の約 4.2 倍、本薬 300mg 投与後の AUC_{24h} は本薬 30mg 投与後約 6.4 倍であった。

本薬 30 及び 300mg、並びにプラセボ及びモキシフロキサシン 400mg の平均 QTcI (個人毎に補正した QT 間隔) のベースライン時の平均 QTcI からの変化量は、単回投与後でそれぞれ -6.31 (95%信頼区間: -8.04~-4.58、以下同様)、6.26 (-8.21~-4.30)、-2.67 (-4.23~-1.12) 及び +3.79 (+2.21~+5.36) msec であり、反復投与後でそれぞれ -5.02 (-7.02~-3.03)、-0.74 (-3.65~2.18)、-2.21 (-4.43~0.02) 及び +8.20 (+5.89~+10.50) msec であった。単回及び反復投与後ともに本薬群では平均 QTcI の有意な延長はみられず、モキシフロキサシン 400mg 群ではプラセボ群と比較して平均 QTcI の有意な延長がみられた。

<審査の概要>

(1) うっ血性心不全患者における薬物動態について

申請者は、うっ血性心不全患者と健康成人の薬物動態の差異について、以下のように説明した。日本人の心性浮腫患者と健康成人の薬物動態を比較すると、15mg 単回投与時の本薬の AUC_{∞} 及び C_{max} は、心性浮腫患者では 2,351ng・h/mL 及び 258ng/mL、健康成人では 698ng・h/mL 及び 135ng/mL であり、心性浮腫患者の方が 3.4 及び 1.9 倍大きかった。したがって、心性浮腫患者で想定している推奨臨床用量 15mg は、薬物動態的に第 I 相試験の用量範囲内 (単回投与: 15~120mg、反復投与: 30~60mg) であった。また、心性浮腫患者に 7.5mg 単回投与した時の本薬の AUC_{∞} 及び C_{max} は、962ng・h/mL 及び 92ng/mL で、健康成人への 15mg 単回投与時の 1.4 及び 0.7 倍であった。健康成人に比べ、うっ血性心不全患者で顕著な本薬の血漿中濃度の上昇が認められた機序として、うっ血性心不全患者では心拍出量の減少に伴い各臓器、特に肝、肺、腎、消化器、筋肉等の血流量が低下すること、さらに、心不全時にみられる代償的な交感神経系の亢進がこれらの臓器の血流量を更に減少するように作用し、静脈系のうっ血も各臓器の血流量の減少を増強することから、心不全症状に伴う肝血流量の低下による本薬の肝代謝の低下及び各種臓器血流量の低下に伴う本薬の組織分布の低下が考えられる。

機構は、健康成人を対象とした臨床試験における薬物動態パラメータを評価する際には、うっ血性心不全患者における薬物動態が健康成人と異なる点についても留意が必要と考える。

(2) 本薬反復投与時の血漿中本薬濃度が単回投与時より低下する可能性について

本薬の非臨床試験において、反復投与による本薬の血清中濃度の低下が認められたことについて、申請者は本薬の薬物代謝酵素誘導による可能性を挙げていたことから、機構は、本薬の肝薬物代謝酵素の誘導が临床上問題となる可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬 7.5 又は 15mg を心性浮腫患者に 1 日 1 回 7 日間反復投与した国内臨床薬理試験 (156-■-004 試験) 及び本薬 30 又は 60mg を健康成人に 1 日 1 回 28 日間反復投与した海外反復投与試験 (156-■-305 試験) において、本薬の血漿中濃度の明らかな

低下は認められていない（「4. (ii) (3) 1) 日本人うつ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験」及びCTD2.7.2.2.2.9 参照）。また、本薬 60mg を 1 日 1 回 13 日間反復投与したワルファリンとの薬物相互作用試験においても、CYP3A4 及び 2C9 の基質であるワルファリンの濃度低下及びその代謝物の濃度上昇は認められなかった（「4. (ii) (5) 6) ワルファリン」参照）。申請用量 15mg よりも高い用量で本薬を反復投与しても、肝薬物代謝酵素誘導に関連した本薬及び併用薬の薬物動態の変化が認められなかったことから、本薬を反復投与したとき、臨床上問題となる肝薬物代謝酵素誘導による本薬の有効性の減弱及び併用薬の血漿中濃度低下が生じる可能性は低いと考える。

機構は、単回投与時と比較した反復投与時の本薬の C_{max} 又は AUC の蓄積係数が 1.0 未満であった臨床試験成績（156-■■-003 試験の 30mg 投与群、156-■■-001 試験の 90 及び 120mg 投与群、156-■■-305 試験の 60mg 投与群、等）があるものの、その結果は一樣ではなく、非臨床試験で示唆された本薬の酵素誘導作用が臨床的な問題となる可能性は低いと判断し、申請者の説明を了承した。

(3) 薬物相互作用について

1) CYP3A4 阻害薬及び P-糖たん白質阻害剤との薬物相互作用

申請者は、ケトコナゾールとの併用により、本薬の C_{max} が約 3.5 倍、 AUC_{∞} が約 5.4 倍に上昇した機序について、以下のように説明した。ケトコナゾールは CYP3A4 の強い阻害剤であり、本薬は主に CYP3A4 で代謝されることから、本薬の C_{max} 及び AUC_{∞} が上昇した機序はケトコナゾールによる小腸及び肝臓の CYP3A4 阻害によるものと考えている。したがって、添付文書（案）の「相互作用」の項に、CYP3A4 阻害剤併用時には、「本剤を減量あるいは低用量から開始など考慮すること」と記載している。本剤は、国内では心不全患者において 45 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与時の忍容性（156-■■-001 試験）が、海外では心不全患者において 120 mg 1 日 1 回 13 日間反復投与時の忍容性（156-■■-251 海外試験）が確認された。申請用量は 15 mg であるので、国内、海外あわせると申請用量の 8 倍の用量まで心不全患者において忍容性が確認されている。したがって、CYP3A4 の強い阻害剤が併用された際の血漿中未変化体濃度の上昇は、これまでの臨床試験で忍容性が確認された曝露量の範囲内であると考えられた。しかしながら、安全性により慎重に対応する必要があると考え、「慎重投与」の項に「強い CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を投与中の患者〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕」と追記する

機構は、本薬が P-糖たん白質（MDR1）の基質であることが *in vitro* 試験で示されており、また、ケトコナゾールは P-糖たん白質の阻害剤であることから、ケトコナゾールとの相互作用が P-糖たん白質を介した薬物相互作用の可能性はないか考察した上で、ケトコナゾール以外にも併用に留意すべき薬剤はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は CYP3A4 の基質であると同時に MDR1 の基質でもあることから、P-糖たん白質を介した相互作用の影響も含んでいる可能性があると考え。そこで、本薬の絶対的 BA 試験（「4. (i) (2) 絶対的バイオアベイラビリティに関する試験」参照）の結果から本薬の絶対的 BA は 56%であり、P-糖たん白質阻害による本薬の薬物動態への影響は大きいものではないと推察するものの、安全性にはより慎重に対応すべきと考え、P-糖たん白質阻害作用を有するシクロスポリンを「併用注意」とする。なお、仮に消化管の P-

糖たん白質が完全に阻害されたとしても、本薬の血漿中濃度の上昇は2倍未満であると考えられること、及び本薬は、心不全患者において申請用量の8倍の用量である120mg 1日1回13日間反復投与時の忍容性も確認されており、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項においても、口渇が持続する場合には減量を考慮することを注意喚起し、急激な利尿による循環血漿量の減少が重大な副作用を発現するリスクのある患者に対しては、低用量から投与を開始するように注意喚起していることから、P-糖たん白質阻害剤との併用により本薬の血中濃度が上昇する可能性があることの注意喚起は必要であると判断したが、一律に減量を推奨する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。強い CYP3A4 阻害剤〔ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等〕は、米国では併用禁忌とされているため、禁忌とする必要はないか検討したが、本剤の臨床用量として7.5mg までの減量が可能なこと（「4. (iii) <審査の概要> (4) 用法・用量」参照）、国内156-■■-001試験では、うっ血性心不全患者を対象として45mg までの忍容性が確認されていることから、減量投与を考慮することにより投与は可能と考える。また、P-糖たん白質阻害剤との併用について注意喚起することは妥当と考えるが、米国添付文書においてP-糖たん白質阻害剤との併用時には減量投与が必要となる可能性がある旨記載されていることから、P-糖たん白質阻害剤との薬物相互作用が検討されていないことも踏まえ、日本の添付文書においても同様の具体的な注意喚起が必要と考える。本薬との併用に注意すべき薬剤に関する注意喚起の妥当性については、専門協議での用法・用量及び安全性に関する議論も踏まえ、最終的に判断したい。

2) 心不全治療薬との薬物相互作用

機構は、心不全治療薬として投与されることが想定される薬剤と本薬との薬物相互作用の有無及び程度について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。心不全の治療薬として本薬と併用される可能性がある薬剤のうち、フロセミド（156-■■-205 試験）、ヒドロクロロチアジド（156-■■-205 試験）、及びP-糖たん白質の基質であるジゴキシン（156-■■-234 試験）については臨床試験により本薬との相互作用の検討を実施している（「4. (ii) (5) 薬物相互作用」参照）。

その他の本薬と併用が予想される薬剤について、それぞれの添付文書及び米国（Guidance for Industry 「Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling」 DRAFT GUIDANCE, 2006.09.08）、日本（平成13年6月4日 医薬審発第813号「薬物相互作用の検討方法について」）の薬物相互作用ガイダンスを基に本薬の薬物動態的特徴（主として代謝酵素 CYP3A4 により代謝されること、P-糖たん白質の基質であること、及びP-糖たん白質への阻害作用を有すること）を考慮し、本薬との相互作用を生じる可能性について調査したところ、ジギトキシン、メチルジゴキシンは本薬のP-糖たん白質の阻害作用により、ジゴキシン同様、血中濃度が上昇する可能性があると考えられた。しかし、その他のいずれの薬剤においても CYP3A4 又はP-糖たん白質の阻害剤又は主要な基質となる旨の記載はなく、本薬と薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 本薬の血漿中濃度に影響を与える背景因子及び背景因子により本薬を減量する必要性につ

いて

機構は、うっ血性心不全患者に本薬の血漿中濃度を上昇させる背景因子はないか検討した上で、当該因子を有する程度により、本薬の開始用量を 15mg とすることに懸念が生じないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は主に代謝により消失するため、肝機能が低下すると血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。心性浮腫患者の PPK 解析の対象には、Child-pugh 分類 C 相当の肝機能が低下した被験者はほとんど含まれていなかったことが推察されたが、肝性浮腫患者の PPK 解析に基づくと、Child-pugh 分類 A 又は B に比べ、Child-pugh 分類 C ではクリアランスは 25.5%低下し、AUC は約 35%上昇すると推定された。しかしながら、臨床試験で忍容性が確認された用量範囲を踏まえると、肝機能の低下は開始用量を 15mg とすることに薬物動態的な面からは懸念があるような要因ではないと考えられた。また、うっ血性心不全患者を対象とした海外臨床薬理試験（添付資料 5.3.5.4-03）では、他の 2 試験（156-231 試験及び添付資料 5.3.4.2-02）に比べ AUC_{24h} 及び C_{max} がともにやや高かったが、これら 3 試験間の被験者背景、被験者の選択基準及び除外基準に特に相違点はなかった。

心性浮腫患者を対象に実施した PPK 解析において、体重は本薬の薬物動態へ影響する要因と確認されたが、その他、年齢及び性別、腎機能、血清アルブミン値による本薬の薬物動態への影響は検出されなかった。年齢及び性別の影響については、156-202 試験の結果からも大きな影響はないことが示されている（「4. (ii) (4) 1) 年齢と性別の影響」参照）。前述した心不全治療薬による相互作用、CYP3A4 阻害薬の影響も含め、心不全患者の背景因子の影響及び肝機能低下の影響を検討した結果、開始用量を 15mg とすることに薬物動態の面からは懸念があるような因子はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。肝性浮腫患者を対象とした PPK 解析においては肝機能障害の重症度による本薬の曝露量の増加が示唆されており、心性浮腫患者に本薬を適用する場合、肝機能障害の合併例に対する適切な注意喚起は必要と考える。また、前項「(3) 1) CYP3A4 阻害薬及び P-糖たん白質阻害剤との薬物相互作用」で述べた併用薬には注意が必要であるものの、国内臨床試験において本薬の忍容性が確認されている用量範囲を踏まえ、心性浮腫の患者では薬物動態の観点から用量調節が必要となるような背景因子は見いだされていないと判断した。

(5) 本薬反復投与時における DM-4103 の安全性について

本薬の反復投与時に DM-4103 の血漿中濃度が顕著に増加したことを踏まえ、機構は、DM-4103 の推定消失経路、本薬反復投与時の蓄積性並びに V₂-受容体を介した作用以外の薬理作用及び毒性の有無を説明した上で、DM-4103 の蓄積が本薬反復投与時の安全性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒト肝 S9 (ホモジネート 9,000g 上清分画) を用いた *in vitro* 代謝試験より、DM-4103 から生成する代謝物は認められていない（添付資料 5.3.2.2-04）。ラットを用いた試験では、DM-4103 の胆汁中への排泄が認められており、ヒトにおいては、尿中と比較して糞中で高いことから（添付資料 5.3.3.1-06）、主な消失経路は胆汁中からの排泄によるものと推察される。

効力を裏付ける試験において、DM-4103 は、ヒト V₂-受容体、V_{1a}-受容体及び V_{1b}-受容体に対する結合親和性を示さず、各種受容体及びイオンチャネルのいずれに対しても 10 もしくは

100 μ mol/L の濃度で阻害作用を示さなかった（「3. (i) (1) 4) ④その他の受容体及びイオンチャネルに対する作用」及び「3. (i) (1) 5) ①「代謝物の薬理作用」参照）。安全性薬理試験（「3. (i) (3) 6) 主要代謝物の安全性薬理試験」参照）において、DM-4103 は、マウスの一般症状及び行動やビーグル犬の呼吸数、心拍数及び血圧に影響を及ぼさず、hERG 試験で、hERG チャネル電流が 30 及び 100 μ mol/L で 10.0 及び 22.6%抑制されたものの、ビーグル犬に DM-4103 10mg/kg 単回静脈内投与したとき〔投与 1 分後の血清中 DM-4103 濃度（59.43 μ g/mL）は本薬 15mg 7 日間反復投与時のヒト血漿中 DM-4103 濃度の C_{max} （0.336 μ g/mL）の 177 倍〕、QT 延長は認められなかった。血清中 DM-4103 濃度（AUC）が、ヒトにおける申請用量投与時と同等もしくはそれ以上であることが確認された毒性試験では、特筆すべき毒性変化は認められておらず、ヒトの DM-4103 の AUC（「4. (ii) (3) 1) 日本人うつ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験」参照）の 46 倍までウサギにおける催奇形性もなかった。細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の細胞を用いた前進突然変異試験や光毒性試験においても DM-4103 に臨床で危惧すべき毒性はみられなかった。

以上の DM-4103 に関する非臨床試験の結果からは、本薬の臨床使用において DM-4103 による安全性上の懸念は示されていないものとする。

機構は、以下のように考える。ヒトにおいて、DM-4103 の曝露量はリファンピシン併用により約 3 倍に増加しており、ヒトに本薬 15mg を単独投与したときの DM-4103 の AUC が、ラット 26 週間反復投与試験での雌の無毒性量（100mg/kg/日）、イヌ 52 週間反復投与試験での雌雄の無毒性量（100mg/kg/日）での各 DM-4103 の AUC と同程度であったことを踏まえると、これらの毒性試験成績のみでリファンピシン併用時の DM-4103 の安全性が担保できると判断することは困難である。しかしながら、日本人うつ血性心不全患者を対象とした用量設定試験（156-■■■■-001 試験）において本薬 7 日間投与時の本薬 45mg 群の血漿中 DM-4103 濃度が 15mg 群の概ね 3 倍程度であり、当該試験において 45mg 群の安全性に大きな問題があるとはいえないことから、現時点では、本薬反復投与時における DM-4103 の安全性が临床上大きな問題となる可能性は低いと考える。長期投与や併用薬の影響で DM-4103 の曝露量が増加する可能性も踏まえ、製造販売後には、薬物相互作用や本薬を 1 週間以上投与したときの安全性については情報収集する必要があると考える。

（iii）臨床的有効性及び安全性の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、国内で実施された生物薬剤学に関する試験 2 試験、臨床薬理試験 1 試験、第 I 相試験 3 試験、第 II 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験、及び海外で実施された生物薬剤学に関する試験 3 試験、臨床薬理試験 14 試験の計 26 試験の成績が提出された（BE 及び薬物動態については、「4. (i) 生物薬剤学の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理の概要」参照）。参考資料として、国内で実施された臨床試験 2 試験、及び海外で実施された臨床試験 15 試験の成績が提出された。そのうち、主な試験成績を以下に示す。

（1）国内臨床試験

- 1) 本薬 15～120mg の単回投与試験（156-■■■■-001 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期間 20■■■■年■■■■月～20■■■■年■■■■月）

本薬の空腹時単回経口投与における、薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性 56 例（本薬 42 例、プラセボ 14 例）を対象に、本薬 15、30、60、90 及び 120mg 又はプラセボを空腹時に経口投与する無作為化単盲検試験が実施された。本治験は、低用量側から順にステップ移行する試験デザインとされたが、本薬 30mg 投与後に重篤な有害事象（洞停止）が発現したため、治験途中で治験計画が変更され、24 時間ホルター心電図検査や投与後 4 時間までは坐位を保つ規定等が追加された上で 30mg を投与するステップが再度設定され、さらに、45mg を投与するステップが新たに追加された。

有害事象は、本薬群で 21/42 例（50.0%）、プラセボ群では 2/14 例（14.3%）に認められた。用量別では、90mg 群及び 120mg 群 6/6 例（100%）、30mg 群 5/12 例（41.7%）、15mg 群及び 45mg 群 2/6 例（33.3%）、60mg 群 0/6 例（0.0%）であった。本薬群全体で 3 例以上にみられた有害事象は、口渇 8 例、鼻咽頭炎 4 例、血液浸透圧上昇、血中尿酸増加及び頭痛 NOS（Not otherwise specified：他に特定されない、以下同様）各 3 例であった。

死亡例はなく、30mg 投与後の 1 例で認められた重篤な有害事象（洞停止、徐脈 NOS）と治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。

臨床検査値については、治験薬投与前と比べ被験者にとって「新たな異常の発現」あるいは「悪化」と治験責任医師等が判断した場合、有害事象として取り扱った（以下同様）。臨床検査値に関する有害事象は、本薬群で 8 例、プラセボ群で 1 例に認められた。本薬群では、血中抗利尿ホルモン増加が 30mg 群で 1 例（8.3%）、血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加が 30mg 群で 1 例（8.3%）、血液浸透圧上昇が 90mg 群で 1 例（16.7%）、120mg 群で 2 例（33.3%）、血中尿酸増加が 15mg 群で 1 例（16.7%）、90mg 群で 2 例（33.3%）、尿中アセトン陽性がプラセボ群で 1 例（7.1%）に認められた。

心電図は、1 誘導、12 誘導及びホルター心電図検査が実施され、30mg 群の 1 例が重篤な有害事象（洞停止、徐脈 NOS）を発現し、90mg 群の 2 例は頻脈 NOS（軽度）を発現したため、異常な変化「有」と判定された。いずれも一過性の変化であり、無処置にて回復した。バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）については、30mg 群に発現した重篤な有害事象以外に、臨床上問題となる変動は認められなかった。治験薬投与前日から投与後 24 時間までの体重の変化量の平均値は、本薬群で -1.42～-2.20kg、プラセボ群で -0.89kg であった。

2) 本薬 30、60mg の 7 日間反復投与試験（156- -003 試験、添付資料 5.3.3.1-02、実施期間 20 年 月～ 月）

本薬の 7 日間反復経口投与における、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例（各群 6 例）を対象として、本薬 30 及び 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 日目及び 3～9 日目の空腹時に経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。60mg 群の 1 例が治験実施計画書からの逸脱により 5 日目に治験を中止した。

有害事象は、本薬 30 及び 60mg 群で 3/6 例（50%）、プラセボ群で 1/6 例（16.7%）に発現した。本薬 30mg 群では腹痛 NOS・下痢 NOS、鼻咽頭炎、頭痛 NOS・心室性期外収縮が各 1 例、本薬 60mg 群では不整脈 NOS、血液浸透圧上昇、咽喉刺激感が各 1 例、プラセボ群では軟便・上腹部痛が 1 例に認められた。

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査に関する有害事象は、60mg 群に認められた血液浸透圧上昇で 1 例のみであった。

心電図は、1誘導、12誘導及びホルター心電図検査が実施され、異常な変化「有」と判定された事象は30mg群で1例（投与1日目の心室性期外収縮）に認められたが、自覚症状はなく、特別な処置を施すことなく回復した。投与後2時間の12誘導心電図検査でQTcの延長は認められず、血清電解質も正常で、治験薬投与継続後の再発も認められなかった。また、モニター心電図検査で60mg群の1例に異常所見（投与3日目（反復投与開始日）の不整脈NOS）が認められたが、被験者の自覚症状はなく無処置にて回復した。バイタルサインに対して特記すべき影響は認められなかった。本薬群では本薬投与開始後に体重が減少したが、反復投与によりその程度が増大することではなく、用量に 관련된体重減少も認められなかった。

3) 本薬 90、120mg の 7 日間反復投与試験（156-■-001 試験、添付資料 5.3.3.1-03、実施期間 20■年■月～20■年■月）

本薬の7日間反復経口投与における、薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討する目的で、健康成人男性18例（各群6例）を対象として、本薬90及び120mg又はプラセボを1日1回1日目及び3～9日目の空腹時に経口投与する無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。プラセボ群の1例が被験者の希望により3日目投与後に治験を中止した。

有害事象は、本薬90mg群で4/6例（66.7%）、120mg群で5/6例（83.3%）、プラセボ群で2/6例（33.3%）に発現した。発現例数が最も多かった事象は、血液浸透圧上昇（90mg群：1例、120mg群：3例）であり、死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

臨床検査に関する有害事象は本薬90mg群3/6例（50.0%）、120mg群4/6例（66.7%）、プラセボ群1/6例（16.7%）に認められ、そのうち2例以上で発現した事象は、血液浸透圧上昇（90mg群：1例、120mg群：3例）及び血中Na増加（120mg群：2例）であった。

12誘導心電図検査において、異常所見が認められた被験者はいなかった。バイタルサインでは特記すべき影響は認められなかった。体重については、本薬120mg群の1例に軽度の体重減少（1日目投与前：70.8kg、2日目：66.6kg、最終投与2日後：68.1kg）がみられた。なお、1日目投与前からの体重の変化については、本薬投与群でプラセボ群に比し大きな減少がみられ、特に120mg群では1日目の投与前値から10日目まで、3日目及び4日目を除いて平均値で2kg以上の減少を示した。しかし、反復投与によって体重の減少が増幅する傾向は認められなかった。

4) 本剤の食事の影響試験（156-■-002 試験、添付資料 5.3.1.1-02、実施期間 20■年■月～■月）

本剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用に対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性20例を対象に、本剤を空腹時及び食後に1回ずつ経口投与する非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：2日間）。なお、食後投与先行群の1例が、食後投与終了後に有害事象（鼻咽頭炎）の発現により治験を中止した。

有害事象は、食後投与で7/20例（35.0%）、空腹時投与で4/19例（21.1%）に認められ、最も多く発現した有害事象は食後投与及び空腹時投与ともに下痢であった（食後投与3例、空腹時投与2例）。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値に関する有害事象は、食後投与の1例（血中尿酸増加）に認められた。

血圧、脈拍数、体温及び 12 誘導心電図検査について、食後投与及び空腹時投与ともに臨床的に問題となる変動はみられなかった。投与前から投与後 24 時間までの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、食後投与で $-0.53\pm0.30\text{kg}$ 、空腹時投与で $-0.95\pm0.36\text{kg}$ であった。

5) うっ血性心不全患者を対象とした用量設定試験（156-■■■-001 試験、添付資料 5.3.5.1-01、実施期間 20■■■年■■■月～20■■■年■■■月）

フロセミド 40mg/日以上を投与しても過剰な体液貯留状態が認められるうっ血性心不全患者を対象として、体重減少に対する用量反応性を検討する目的で、本薬 15、30 及び 45mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 51 施設で実施された（目標症例数：各群 30 例、計 120 例）。

主な選択基準は、過剰な体液貯留により、浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、Ⅲ音のいずれかの症状が認められる 20 歳以上 80 歳未満のうっ血性心不全患者で、観察期 3 日間に、フロセミド 40mg/日以上（経口投与）の用法・用量を変更することなく投与され、治験薬投与開始前 2 日間の体重が安定（ $\pm 1.0\text{kg}$ ）していた患者とされた。被験者は、治験薬投与開始 3 日前から、少なくとも治験薬最終投与翌日の終了時検査日まで入院することとされた。治験薬投与時間は、朝食後、1 日尿量測定用の排尿を済ませた後とされた。

治験薬が投与された 122 例（15mg 群 29 例、30mg 群 34 例、45mg 群 29 例、プラセボ群 30 例、以下同順）のうち、エマージェンシーキーの紛失が判明した施設にて登録されていた 4 例を除く 118 例（28 例、33 例、28 例、29 例）が安全性解析対象集団とされ、重篤な有害事象（心肺停止）が発現しエマージェンシーキーを開封したプラセボ群の 1 例を除く 117 例（28 例、33 例、28 例、28 例）が有効性及び薬力学的作用の解析対象集団とされた。

ベースライン時の本薬群及びプラセボ群における NYHA 心機能分類は、Ⅰ度 1.1%（1/89 例）及び 14.3%（4/28 例）、Ⅱ度 60.7%（54/89 例）及び 53.6%（15/28 例）、Ⅲ度 34.8%（31/89 例）及び 25.0%（7/28 例）、Ⅳ度 3.4%（3/89 例）及び 7.1%（2/28 例）であった。

有効性の主要評価項目である、体重のベースライン〔本薬 15mg 群 $57.08\pm 12.11\text{kg}$ （平均値±標準偏差、以下同様）、30mg 群 $59.62\pm 12.17\text{kg}$ 、45mg 群 $68.59\pm 16.06\text{kg}$ 、プラセボ群 $56.37\pm 12.40\text{kg}$ 〕から最終投与時（Last Observation Carried Forward : LOCF）までの変化量は、本薬 15mg 群 $-1.62\pm 1.55\text{kg}$ 、30mg 群 $-1.35\pm 1.54\text{kg}$ 、45mg 群 $-1.85\pm 1.10\text{kg}$ 、プラセボ群 $-0.53\pm 0.96\text{kg}$ で、すべての本薬群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ $p=0.0074$ 、 $p=0.0459$ 、 $p=0.0010$ 、Dunnett の方法）。

投与 1 日目の体重のベースラインからの変化量は、プラセボ群 $-0.20\pm 0.47\text{kg}$ 、15mg 群 $-0.74\pm 0.70\text{kg}$ 、30mg 群 $-0.90\pm 0.53\text{kg}$ 、45mg 群 $-1.17\pm 0.67\text{kg}$ で、用量依存的な体重減少が認められた。体重は、すべての本薬群で経時的に減少したが、プラセボ群と 15mg 群の差は、投与 4 日目以降、ほぼ一定となった。

有効性の主な副次的評価項目は以下のとおりであった。下肢浮腫は、4 段階の判定基準²で評価された。ベースラインから最終投与時までに下肢浮腫が認められなかった被験者を除外した集団における下肢浮腫の最終投与時（LOCF）の改善率（消失又は 1 段階以上の改善が認め

² 「なし」：圧痕が全く認められないもの、「軽度」：圧痕がかすかに認められるもの、「中等度」：圧痕が認められるもの、「高度」：一見して浮腫と認められるもの

られた被験者の割合、以下同様）は、本薬 15mg 群 73.7%（14/19 例）、30mg 群 75.0%（18/24 例）、45mg 群 62.5%（10/16 例）、プラセボ群 38.9%（7/18 例）であり、また、最終投与時（LOCF）の消失率（消失が認められた被験者の割合、以下同様）は 15mg 群 42.1%（8/19 例）、30mg 群 58.3%（14/24 例）、45mg 群 56.3%（9/16 例）、プラセボ群 27.8%（5/18 例）であった。肺うっ血については、4 段階の判定基準³で評価された。ベースラインから最終投与時までに肺うっ血が認められなかった被験者を除外した集団における肺うっ血の最終投与時の改善率は、15mg 群 68.2%（15/22 例）、30mg 群 52.9%（9/17 例）、45mg 群 62.5%（10/16 例）、プラセボ群 38.5%（5/13 例）であり、また、最終投与時の消失率は 15mg 群 59.1%（13/22 例）、30mg 群 17.6%（3/17 例）、45mg 群 50.0%（8/16 例）、プラセボ群 38.5%（5/13 例）であった。頸静脈怒張について、ベースラインから最終投与時までに頸静脈怒張が認められなかった被験者を除外した集団（15mg 群 22 例、30mg 群 25 例、45mg 群 22 例、プラセボ群 21 例）における最終投与時（LOCF）の頸静脈怒張のベースラインからの変化量は、15mg 群 -1.91 ± 2.64 cm（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、30mg 群 -1.24 ± 1.85 cm、45mg 群 -1.70 ± 1.80 cm、プラセボ群 -0.93 ± 2.11 cm であった。

薬力学的作用について、1 日尿量のベースライン〔本薬 15mg 群 1618.0mL（平均値、以下同様）、30mg 群 1774.4mL、45mg 群 1528.3mL、プラセボ群 1766.9mL〕から投与 1 日目及び 7 日目の変化量は、それぞれ、15mg 群 $+1,165.9$ 及び $+755.5$ mL、30mg 群 $+1,599.1$ 及び $+1,072.5$ mL、45mg 群 $+2,190.2$ 及び $+1,544.9$ mL、プラセボ群 $+39.8$ 及び $+144.3$ mL であった。

有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 10%以上に認められた事象は、表 1 のとおりであった。本薬の薬理作用に基づくと考えられる口渇及び脱水の発現率は、用量依存的に増加した。

表 1：有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 10%以上に認められた事象

	本薬 15mg 群 N=28	本薬 30mg 群 N=33	本薬 45mg 群 N=28	プラセボ群 N=29
総発現割合	85.7 (24)	97.0 (32)	82.1 (23)	62.1 (18)
口渇	21.4 (6)	27.3 (9)	53.6 (15)	10.3 (3)
脱水	0.0 (0)	9.1 (3)	21.4 (6)	6.9 (2)
血中尿酸増加	21.4 (6)	12.1 (4)	7.1 (2)	0.0 (0)
血中尿素増加	10.7 (3)	6.1 (2)	7.1 (2)	3.4 (1)
浮動性めまい	10.7 (3)	3.0 (1)	7.1 (2)	0.0 (0)
便秘	3.6 (1)	18.2 (6)	3.6 (1)	10.3 (3)
尿中たん白陽性	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	10.3 (3)
頭痛	10.7 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

%（例数）

死亡例はプラセボ群の 2 例（突然死、心肺停止）で認められ、心肺停止は治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。重篤な有害事象は、30mg 群 1 例（鼻出血）、45mg 群 2 例（労作性呼吸困難、一過性脳虚血発作）、プラセボ群 4 例（心肺停止、うっ血性心不全、突然死、臍ヘルニア）に発現した。45mg 群の労作性呼吸困難とプラセボ群の心肺停止は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

³ 「なし」：うっ血なし、「軽度」肺静脈うっ血、「中等度」：間質性肺水腫、「高度」：肺泡性水腫

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は、本薬 30mg 群 2 例（脱水、倦怠感）、45mg 群 5 例（脱水・腎機能障害、労作性呼吸困難、血中尿素増加、血中 K 増加、血圧低下）、プラセボ群 3 例（脱水・腎機能障害・高 K 血症、胸水・労作性呼吸困難、心不全）であった。

臨床検査値について、血清電解質（Na、Cl、カルシウム）、血清浸透圧、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、総たん白、アルブミンは、治験期間中にプラセボ群に比して本薬群で増加傾向を示した。その他、AST、ALT、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）、クレアチニン及び尿酸も本薬群で増加傾向を示した。本薬群全体で 3%以上の被験者に発現した臨床検査値に関する有害事象は、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中 K 増加、血液浸透圧上昇、 γ -GTP 増加、血中クレアチニン増加、血小板数減少であった。

バイタルサインについて、血圧、脈拍数の変化には、どの投与群においても特記すべき変化は認められなかった。「観察期と比較して臨床的に重要な変化」と治験責任医師等により判断された心電図所見は、本薬 30mg 群の aVF と V6 の ST 低下（0.04mV）、45mg 群の頻脈、プラセボ群の QT 延長であった（各 1 例）。このうち、aVF と V6 の ST 低下（0.04mV）は心電図 ST 部分下降、頻脈は心室性頻脈として副作用と判断された。あらかじめ設定された、臨床的に問題となる QTc の変動⁴の基準に抵触した被験者数は、本薬群とプラセボ群で大きな差はなかった。

6) うっ血性心不全患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験（156-002 試験、添付資料 5.3.5.1-02、実施期間 20 年 月～20 年 月）

既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、有効性及び安全性を検証する目的で、本薬 15mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された（目標症例数：各群 55 例、計 110 例）。

主な選択基準は、フロセミド 40mg/日相当量以上のループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量は問わない）又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用（用量は問わない）のいずれかを投与されており（観察期より開始予定の患者も含む）、過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者（20 歳以上 85 歳以下）とされた。

観察期間中に利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始前 2 日間の体重差が 1.0kg 以下で、かつ、観察期最終日に下肢浮腫、頸静脈怒張又は観察期中に肺うっ血のいずれかが認められた患者のみ、治療期へ移行することとされ、利尿薬は治験薬投与開始 3 日前から投与終了時検査まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、治験薬投与開始 3 日前から、少なくとも治験薬最終投与後 3 日目の後観察検査まで入院することとされた。治験薬投与時間は、朝食後、1 日尿量測定用の排尿を済ませた後とされた。

治験薬が投与された 110 例（本薬 15mg 群 53 例、プラセボ群 57 例、以下同順）全例が、安全性の解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、本薬 15mg 群 8 例

⁴ 男性：QTc>450msecかつベースラインからの変化量が>60msec、又はQTc>500msec、女性：QTc>470msecかつベースラインからの変化量が>60msec、又はQTc>500msec（以下同様）

(有害事象 6 例、うっ血性心不全の消失 2 例)、プラセボ群 6 例 (有害事象 4 例、効果不十分 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例) が治験を中止した。

ベースライン時の本薬 15mg 群及びプラセボ群における NYHA 心機能分類は、I 度 11.3% (6/53 例) 及び 14.0% (8/57 例)、II 度 62.3% (33/53 例) 及び 49.1% (28/57 例)、III 度 24.5% (13/53 例) 及び 33.3% (19/57 例)、IV 度 1.9% (1/53 例) 及び 3.5% (2/57 例) であった。

有効性の主要評価項目である体重のベースライン [本薬 15mg 群 59.42 ± 12.30 kg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 55.68 ± 12.60 kg] から最終投与時 (LOCF) までの変化量は、本薬 15mg 群 -1.54 ± 1.61 kg、プラセボ群 -0.45 ± 0.93 kg であり、本薬 15mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p < 0.0001$, t 検定)。観察日ごとの体重のベースラインからの変化量は図 1 のとおりであった。

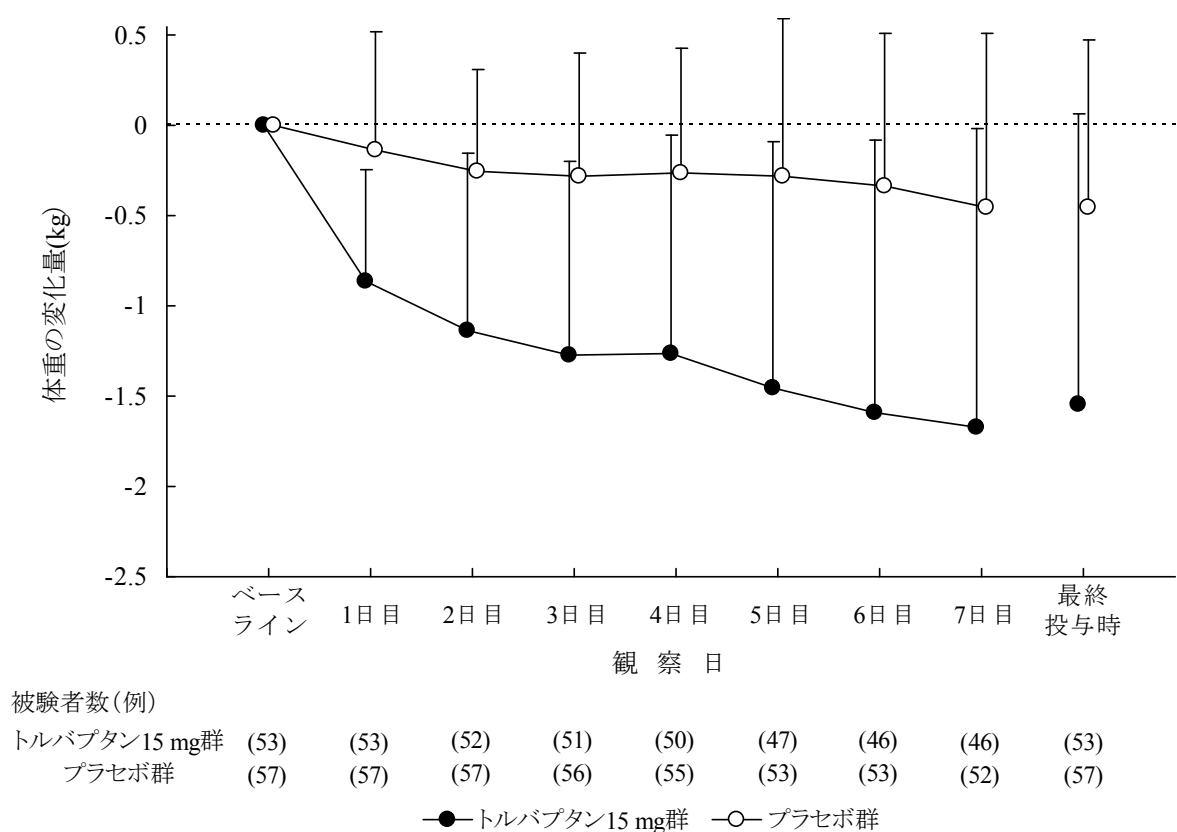


図 1：体重のベースラインからの変化量の推移

有効性の主な副次的評価項目については以下のとおりであった。下肢浮腫及び肺うっ血については、156-001 試験と同様の判定基準が設けられ、ベースラインから最終投与時までの改善率及び消失率が比較された。ベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者の割合は、本薬 15mg 群 64.2% (34/53 例)、プラセボ群 66.7% (38/57 例) であり、下肢浮腫の程度は、いずれの群でも全体の約 50%が軽度、約 10%が中等度であった。ベースラインから最終投与時までに下肢浮腫が認められなかった被験者を除外した集団における下肢浮腫の改善率は、本薬 15mg 群 63.9% (23/36 例)、プラセボ群 42.1% (16/38 例) であり、また、消失率は、本薬 15mg 群 50.0% (18/36 例)、プラセボ群 34.2% (13/38 例) であった。ベースライン時に肺うっ血が

認められた被験者の割合は、本薬 15mg 群 84.9% (45/53 例)、プラセボ群 73.7% (42/57 例) であり、肺うっ血の程度は、本薬 15mg 群では 69.8% (37/53 例) が軽度、15.1% (8/53 例) が中等度、プラセボ群では 63.2% (36/57 例) が軽度、10.5% (6/57 例) が中等度であった。ベースラインから最終投与時まで肺うっ血が認められなかった被験者を除外した集団における肺うっ血の改善率は、本薬 15mg 群 50.0% (22/44 例)、プラセボ群 45.2% (19/42 例) であり、また、消失率は、本薬 15mg 群 40.9% (18/44 例)、プラセボ群 35.7% (15/42 例) であった。頸静脈怒張について、ベースライン時に頸静脈怒張が認められた被験者の割合は、本薬 15mg 群 49.1% (26/53 例)、プラセボ群 31.6% (18/57 例) であり、ベースラインから最終投与時まで頸静脈怒張が認められなかった被験者を除外した集団（本薬 15mg 群 27 例、プラセボ群 19 例）における最終投与時（LOCF）の頸静脈怒張のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、本薬 15mg 群 -2.03±2.81cm、プラセボ群 -0.51±1.18cm であった。

薬力学的作用について、1 日尿量のベースライン [本薬 15mg 群 1501.9mL (平均値、以下同様)、プラセボ群 1581.9mL] から投与 1 日目及び 7 日目の変化量は、それぞれ、本薬 15mg 群 +1171.1mL 及び +662.2mL、プラセボ群 +15.7mL 及び +8.4mL であった。

有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 3% 以上に認められた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2：有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 3% 以上に認められた事象

	本薬 15mg 群 N=53	プラセボ群 N=57
総発現割合	71.7 (38)	73.7 (42)
便秘	17.0 (9)	5.3 (3)
口渇	17.0 (9)	1.8 (1)
血中尿素増加	9.4 (5)	17.5 (10)
頻尿	9.4 (5)	0.0 (0)
血中クレアチニン増加	7.5 (4)	12.3 (7)
血中 K 増加	5.7 (3)	7.0 (4)
血中尿酸増加	5.7 (3)	5.3 (3)
悪心	5.7 (3)	0.0 (0)
倦怠感	5.7 (3)	0.0 (0)
鼻出血	3.8 (2)	5.3 (3)
下痢	3.8 (2)	3.5 (2)
浮動性めまい	3.8 (2)	0.0 (0)
頭痛	3.8 (2)	0.0 (0)
心不全	1.9 (1)	5.3 (3)
鼻咽頭炎	1.9 (1)	5.3 (3)
発熱	0.0 (0)	5.3 (3)
心室性期外収縮	0.0 (0)	3.5 (2)
顔面浮腫	0.0 (0)	3.5 (2)
低血糖症	0.0 (0)	3.5 (2)
胸水	0.0 (0)	3.5 (2)
皮下出血	0.0 (0)	3.5 (2)

% (例数)

死亡例は、本薬 15mg 群 1 例、プラセボ群 2 例で認められた。本薬 15mg の 1 例では、死亡に至った有害事象として心不全の悪化、重篤な有害事象として慢性腎不全の悪化がみられ、い

ずれも治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。プラセボ群の2例では、死亡に至った有害事象としてそれぞれ心不全の悪化、心室性頻脈がみられ、心不全の悪化は治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

重篤な有害事象は本薬 15mg 群の2例、プラセボ群の7例でみられた。本薬 15mg 群の1例（死亡例）は心不全、慢性腎不全、他の1例では心房細動であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

治験中止に至った有害事象は、本薬 15mg 群4例（血中 K 増加2例、胸痛・うつ病、慢性腎不全各1例）、プラセボ群4例（貧血、心不全、血中クレアチニン増加・血中尿素増加、胸水各1例）にみられた。

臨床検査値について、血清 Na に関する有害事象は本試験では認められなかった。血清 K に関する有害事象は、本薬 15mg 群で血中 K 増加3例、プラセボ群で血中 K 増加が4例、高 K 血症1例が認められた。本薬 15mg 群及びプラセボ群において、血清 Na がベースライン時に正常で、その後施設基準値に基づく基準値上限を超えた被験者数は、投与 4～8 時間目で1例及び0例、投与 24 時間目で3例及び2例、投与 2 日目又は3 日目で1例及び2例、投与 7 日目で0例及び1例であった。血清 K については、投与 4～8 時間目で3例及び2例、投与 24 時間目で4例及び2例、投与 2 日目又は3 日目で0例及び2例、投与 7 日目で2例及び4例であった。本薬 15mg 群におけるその他の臨床検査項目について、ベースライン時に正常で、投与 7 日目に基準値上限を超えた被験者数がプラセボ群に比べ2例以上多かったものは、リンパ球（本薬 15mg 群3例、プラセボ群0例、以下同順）、AST（4例、2例）、中性脂肪（3例、0例）、尿素窒素（6例、2例）、クレアチニン（3例、0例）、尿酸（6例、3例）、Cl（5例、1例）であった。

バイタルサインについて、本薬 15mg 群の収縮期血圧は、ベースライン時 119.8mmHg、投与 1 日目 124.0mmHg、3 日目 120.5mmHg、7 日目 120.7mmHg（以下同順）であり、拡張期血圧は 67.8、70.6、68.1、70.8mmHg であった。プラセボ群の収縮期血圧は、116.9、114.9、115.1、114.9mmHg であり、拡張期血圧は 66.1、64.6、65.8、68.2mmHg であった。血圧に関する有害事象は、本薬 15mg 群では血圧低下1例（軽度）、プラセボ群では血圧上昇1例（軽度）、高血圧1例（中等度）であった。

心電図検査について、本薬 15mg 群の1例で投与前正常から投与後異常に変化したが、臨床的に意味のある変化ではないと判断された。臨床的に問題となる QTc の変動がみられた被験者数は本薬 15mg 群で多かった。本薬 15mg 群及びプラセボ群におけるホルター心電図の 24 時間あたりの心室性期外収縮の個数のベースラインからの変化量（平均値）は、単発-264.8 及び-44.5 個、二段脈+55.1 及び-13.8 個、2 連発-62.2 及び+0.7 個、3 連発以上-19.3 及び+10.2 個であった。

NYHA 心機能分類のベースライン時から投与終了/中止時までの変化については、本薬 15mg 群では悪化例はなく、19/53 例（35.8%）が改善した。プラセボ群では1例が悪化し、13/56 例（23.2%）が改善した。

7) うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験（156- -004 試験、添付資料 5.3.5.1-03、実施期間 20 年 月～20 年 月）

既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、

本薬の薬物動態、薬力学的作用（尿量、水分摂取量）、有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 7.5 又は 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された（目標症例数：各群 10 例、計 20 例）。

主な選択基準は、投与開始予定日の 7 日以前から心性浮腫に対して利尿薬が投与されており、観察期から投与終了時検査までフロセミド 40～80mg/日の一定用量を使用でき、過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張のいずれかの所見が認められるうっ血性心不全患者（20 歳以上 85 歳以下）とされた。観察期間中に利尿薬が用法・用量を変更することなく投与され、治験薬投与開始前 2 日間の体重差が 1.0kg 以下で、かつ、観察期最終日に下肢浮腫、頸静脈怒張又は観察期中に肺うっ血のいずれかが認められた患者のみ、治療期へ移行した。フロセミド（40～80mg/日）及び他の利尿薬は、治験薬投与開始 3 日前から、治験終了時検査日まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、治験薬投与開始 3 日前から、少なくとも治験薬最終投与後 3 日目の後観察検査まで入院することとされた。治験薬投与時間は、朝食後、尿量測定用の排尿を済ませた後とされた。

治験薬が投与された 20 例（7.5mg 群 10 例、15mg 群 10 例）全例が、薬力学的作用、有効性及び安全性の解析対象集団とされた。このうち、7.5mg 群の 1 例が併用療法の逸脱（輸液の用法変更）により治験を中止した。

ベースライン時の NYHA 心機能分類は、I 度 0%（0/20 例）、II 度 55.0%（11/20 例）、III 度 40.0%（8/20 例）、IV 度 5.0%（1/20 例）であった。

有効性の評価項目とされた体重のベースライン [本薬 7.5mg 群 60.06±14.46kg（平均値±標準偏差、以下同様）、15mg 群 61.46±13.03kg] から最終投与時（LOCF）までの変化量は、7.5mg 群-1.68±1.83kg、15mg 群-2.14±1.45kg であった。投与 1 日目の変化量は 7.5mg 群-0.57±0.58kg、15mg 群-1.13±0.66kg であり、いずれの投与群も経時的に減少したが、投与期間を通じて 15mg 群の体重減少量が 7.5mg 群より大きかった。

下肢浮腫については、156-■■-001 試験と同様の判定基準が設けられた。ベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者の割合は、7.5mg 群 50.0%（5/10 例）、15mg 群 80.0%（8/10 例）であり、症状の程度は 7.5mg 群で軽度 3 例、中等度 1 例、高度 1 例、15mg 群で軽度 5 例、中等度 2 例、高度 1 例であった。ベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者の最終投与時（LOCF）の改善度⁵は、7.5mg 群では 5 例中 4 例に著明改善がみられ、15mg 群では 8 例中 6 例に著明改善、1 例に改善がみられた。なお、治験期間中に下肢浮腫が悪化した被験者及びベースライン時に下肢浮腫がなく新たな下肢浮腫を発現した被験者は認められなかった。

肺うっ血については、156-■■-001 試験と同様の判定基準が設けられた。ベースライン時に肺うっ血が認められた被験者の割合は、7.5mg 群 70.0%（7/10 例）、15mg 群 90.0%（9/10 例）であり、症状の程度は、いずれの群でも軽度が最も多く、高度はみられなかった。ベースライン時に肺うっ血が認められた被験者の最終投与時の改善度は、7.5mg 群では 7 例中 2 例に著明改善、2 例に改善がみられ、15mg 群では 9 例中 5 例に著明改善、2 例に改善がみられた。なお、治験期間中に肺うっ血が悪化した被験者及びベースライン時に肺うっ血がなく新たな肺うっ血を発現した被験者は認められなかった。

頸静脈怒張について、ベースライン時に頸静脈怒張が認められた被験者の割合は、7.5mg 群

⁵「著明改善」：症状の消失又は 2 段階以上の改善、「改善」：1 段階の改善（症状消失の場合は著明改善と判定する）、「不変」：症状の程度に変化なし、治験期間を通して症状なし、「悪化」：1 段階以上の悪化

80.0% (8/10 例)、15mg 群 70.0% (7/10 例) であった。このうち最終投与時 (LOCF) に頸静脈怒張が消失した被験者は、7.5mg 群では 8 例中 3 例、15mg 群では 7 例中 4 例であった。ベースラインから最終投与時まで頸静脈怒張が認められなかった被験者を除外した被験者集団 (7.5mg 群 8 例、15mg 群 7 例) における最終投与時 (LOCF) の頸静脈怒張のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、7.5mg 群-1.96±1.83cm、15mg 群-3.26±2.33cm であった。

薬力学的作用について、1 日尿量のベースライン [7.5mg 群 1624.0mL (平均値、以下同様)、15mg 群 1654.8mL] から投与 1 日目及び 7 日目の変化量は、それぞれ、7.5mg 群で+873.4mL 及び+637.3mL、15mg 群で+1612.2mL 及び+636.7mL であり、両群ともに投与 1 日目が最も大きかった。7.5mg 群と 15mg 群の尿量の変化量の差は、投与 1 日目では 738.8mL であったが、投与 7 日目では-0.6mL と差はなかった。単位時間あたりの尿量 (尿排泄速度) は図 2 のとおりであった。

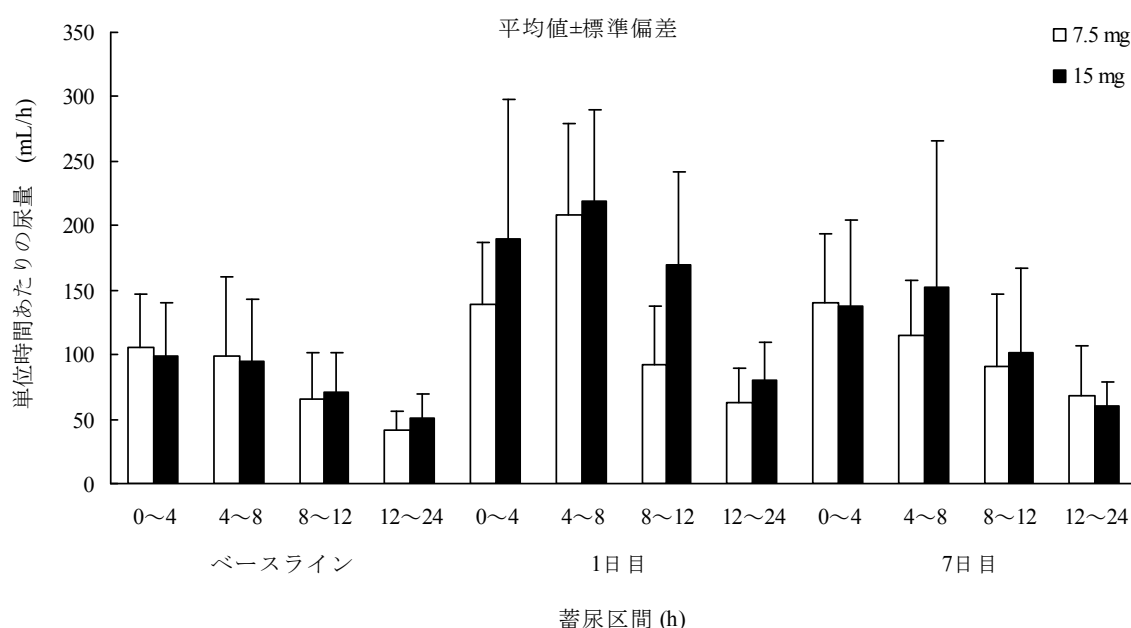


図 2 単位時間あたりの尿量の推移

有害事象の発現割合は、7.5 及び 15mg 群ともに 100.0% (10/10 例) であった。最も多く発現した有害事象は口渇で、7.5 及び 15mg 群ともに 4 例で発現した。その他、両群で 3 例以上に発現した有害事象は、血中尿素増加 (7.5mg 群 2 例、15mg 群 5 例、以下同順)、血中クレアチニン増加 (2 例、4 例)、頻尿 (1 例、2 例) 及び発熱 (2 例、1 例) であった。

死亡例はなかった。重篤な有害事象は 15mg 群の 1 例 (心室性頻脈) に認められたが、心肺蘇生により速やかに回復し、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はなかった。

臨床検査値について、血清電解質 (Na、Cl) 及び血清浸透圧は、両群とも上昇・増加傾向を示したが、いずれも軽微な変動であり、群間に差は認められなかった。その他に特記すべき変動を示した検査値はなかった。有害事象と判定された臨床検査値異常は、治験期間中 10 例 (7.5mg 群 4 例、15mg 群 6 例、以下同順) に認められ、血中尿素増加 (2 例、5 例)、血中ク

レアチニン増加（2例、4例）、血中K増加（1例、1例）、尿中血陽性（7.5mg群1例）、血中尿酸増加（15mg群1例）、便潜血（15mg群1例）であった。

バイタルサインについて、血圧、脈拍数及び体温には、いずれの群においても特記すべき変化は認められなかった。副作用として、軽度の起立性低血圧が15mg群の1例に発現した。終了時に臨床的に問題となるQTcの変動の基準に合致した被験者は、7.5mg群3例、15mg群2例であった。

8) うっ血性心不全患者を対象とした7日を超える安全性と増量効果検討試験（156-006試験、添付資料5.3.5.2-01、実施期間20年 月～20年 月）

既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留の認められるうっ血性心不全患者を対象に、本薬の有効性、安全性及び血漿中薬物濃度について検討することを目的とし、本薬の開始用量15mgを1日1回7日間（治療期Ⅰ）投与後、更に本薬15mg、又は利尿作用が不十分な場合は本薬30mgに増量して7日間（治療期Ⅱ）投与する非盲検試験が、国内27施設で実施された（目標症例数：投与開始例として50例）。

主な選択基準は、投与開始予定日の3日以前からフロセミド40mg/日相当量以上のループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量は問わない）又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用（用量は問わない）のいずれかの利尿薬を投与されており（観察期より開始予定の患者も含む）、過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者（20歳以上85歳以下）とされた。観察期間中に利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始前2日間の体重差が1.0kg以下で、かつ、観察期最終日に下肢浮腫、頸静脈怒張又は観察期中に肺うっ血のいずれかが認められた患者のみ、治療期Ⅰへ移行し、本薬15mgが投与された。利尿薬は、治験薬投与開始3日前から、投与終了時検査まで用法・用量を変更しないこととされた。治療期Ⅰの7日目に下肢浮腫、頸静脈怒張及び肺うっ血のすべてが消失した被験者は、治療期Ⅰで治験薬の投与を終了し、いずれかの症状が認められた被験者は治療期Ⅱに移行することとされた。治療期Ⅱへの移行基準を満たした被験者のうち、「1）治療期Ⅰ（1日目）の24時間尿量の投与前からの増加量が500mL以下」及び「2）治療期Ⅰの6日目と7日目の体重の差が1.0kg以下」の基準を満たし、治験責任医師等が妥当と判断した場合には、本薬の投与量が30mgに増量されたが、増量が不要と判断された場合は治療期Ⅱで本薬15mgの投与を継続してもよいこととされた。一方、治療期Ⅱへの移行基準を満たした被験者のうち1）又は2）の基準を満たさない被験者は、本薬15mgで投与を継続したが、治療期Ⅱでの継続に際しては、治験責任医師等がその妥当性を判断し、継続不要と判断した場合は治療期Ⅰで終了してもよいこととされた。被験者は、治験薬投与開始3日前から、少なくとも治験薬最終投与後3日目の後観察検査まで入院することとされた。治験薬投与時間は、朝食後、尿量測定用の排尿を済ませた後とされた。

治療期Ⅰでは、52例に本薬15mgが投与され、12例（有害事象6例、うっ血性所見の消失3例、その他3例）が治験を中止した。治療期Ⅰの投与を完了した40例のうち、16例が治療期Ⅱに移行した（15mg継続グループ14例、30mg増量グループ2例）。このうち15mg継続グループの2例（有害事象の発現、効果不十分）が治験を中止した。本薬が投与された52例のうち、15mg継続グループの1例がGCP不遵守によりすべての解析対象から除外され、51例

(治療期 I 終了グループ 36 例、15mg 継続グループ 13 例、30mg 増量グループ 2 例) が安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とされた(以降、治療期 I 終了グループ、15mg 継続グループ及び 30mg 増量グループをあわせた 51 例を「全体グループ」とする)。

ベースライン時の全体グループにおける NYHA 心機能分類は、I 度 9.8% (5/51 例)、II 度 60.8% (31/51 例)、III 度 27.5% (14/51 例)、IV 度 2.0% (1/51 例) であった。

有効性の主要評価項目とされた体重のベースライン [治療期 I 終了グループ 57.53 ± 11.59 kg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、15mg 継続グループ 64.45 ± 15.99 kg、30mg 増量グループ 49.80 ± 6.08 kg] からの変化量は、治療期 I 終了グループの最終投与時 (LOCF) -2.05 ± 1.86 kg、15mg 継続グループの 7 日目投与時 -1.55 ± 2.13 kg、最終投与時 (LOCF) -1.31 ± 2.95 kg であり、30mg 増量グループの 2 例の変化量は、7 日目投与時がそれぞれ -1.00 及び -2.00 kg、最終投与時が -1.00 及び -4.80 kg であった。

有効性の主な副次的評価項目については以下のとおりであった。下肢浮腫及び肺うっ血については、156-001 試験と同様の判定基準が設けられ、ベースラインからの改善率及び消失率が比較された。下肢浮腫については、治療期 I 終了グループにおいて、ベースラインで下肢浮腫が認められた被験者の割合は 69.4% (25/36 例) で、21 例が軽度から中等度であった。治療期 I 終了グループのうち、ベースラインから最終投与時までに下肢浮腫が認められなかった被験者を除外した集団における最終投与時の下肢浮腫の改善率は、84.0% (21/25 例)、消失率は 68.0% (17/25 例) であった。15mg 継続グループにおいて、ベースラインで下肢浮腫が認められた被験者の割合は 69.2% (9/13 例) で、9 例全例が中等度以上であった。15mg 継続グループのうち、ベースラインから最終投与時までに下肢浮腫が認められなかった被験者を除外した集団における下肢浮腫の改善率は 7 日目 44.4% (4/9 例)、最終投与時 (LOCF) 66.7% (6/9 例) で、消失率はそれぞれ 11.1% (1/9 例)、22.2% (2/9 例) であった。30mg 増量グループの 2 例についてはいずれもベースラインで中等度の下肢浮腫が認められ、7 日目に 1 例が改善、1 例が消失、14 日目では 2 例が消失した。肺うっ血については、治療期 I 終了グループにおいて、ベースラインで肺うっ血が認められた被験者の割合は 94.4% (34/36 例) で、25 例が軽度、8 例が中等度、1 例が高度であった。治療期 I 終了グループのうち、ベースラインから最終投与時までに肺うっ血が認められなかった被験者を除外した集団における最終投与時 (LOCF) の肺うっ血の改善率は、75.8% (25/33 例)、消失率は 69.7% (23/33 例) であった。15mg 継続グループにおいて、ベースラインで肺うっ血が認められた被験者の割合は 100.0% (13/13 例) で、軽度 10 例、中等度 3 例であった。15mg 継続グループのうち、ベースラインから最終投与時までに肺うっ血が認められなかった被験者を除外した集団における肺うっ血の改善率は 7 日目 30.8% (4/13 例)、最終投与時 (LOCF) 46.2% (6/13 例) で、消失率はそれぞれ 23.1% (3/13 例)、38.5% (5/13 例) であった。30mg 増量グループでは 1 例に肺うっ血が認められ、7 日目に不変、14 日目に改善であった。頸静脈怒張については、治療期 I 終了グループにおいて、ベースラインに頸静脈怒張が認められた被験者の割合は 36.1% (13/36 例) であった。治療期 I 終了グループにおける、ベースラインから最終投与時までに頸静脈怒張が認められなかった被験者を除外した集団の、最終投与時 (LOCF) までの頸静脈怒張の変化量は -5.32 ± 4.40 cm であった。15mg 継続グループにおいて、ベースラインで頸静脈怒張が認められた被験者の割合は 61.5% (8/13 例) であった。15mg 継続グループにおける、ベースラインから最終投与時までに頸静脈怒張が認められなかった被験者を除外した集団の頸静脈怒張の変化量は 7 日目

−1.74±1.34cm、最終投与時（LOCF）−2.50±2.02cm であった。30mg 増量グループでは、1 例でベースラインから最終投与時まで頸静脈怒張が認められず、ベースラインに頸静脈怒張が認められた 1 例の変化量は 7 日目が−4.0cm、14 日目が−8.0cm（消失）であった。

薬力学的作用について、全体グループにおける 1 日尿量のベースライン（1547.2mL：平均値、以下同様）からの変化量は 1 日目及び 7 日目で +1197.0mL 及び +556.1mL であった。15mg 継続グループにおけるベースライン（1520.1mL）からの変化量は 1 日目、7 日目及び 14 日目で +960.7mL、+737.2mL 及び +490.0mL であった。

有害事象の総発現割合及び全体グループの発現割合が 10% を超えた有害事象は、表 3 のとおりであった。

表 3：有害事象の総発現割合及び全体グループで 10% 以上に認められた事象

	全体グループ N=51	治療期 I 終了グループ N=36	15mg 継続グループ N=13	30mg 増量グループ N=2
総発現割合	88.2 (45)	86.1 (31)	92.3 (12)	100.0 (2)
口渇	39.2 (20)	38.9 (14)	46.2 (6)	0.0 (0)
血中尿素増加	21.6 (11)	16.7 (6)	30.8 (4)	50.0 (1)
血中尿酸増加	21.6 (11)	16.7 (6)	30.8 (4)	50.0 (1)
血中クレアチニン増加	17.6 (9)	11.1 (4)	30.8 (4)	50.0 (1)
血中ブドウ糖増加	15.7 (8)	11.1 (4)	30.8 (4)	0.0 (0)
血中 K 増加	11.8 (6)	8.3 (3)	23.1 (3)	0.0 (0)

%（例数）

重篤な有害事象は治療期 I 終了グループの 3 例（心臓内血栓、大脳動脈塞栓症、慢性腎不全）15mg 継続グループの 1 例（心不全）に認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。大脳動脈塞栓症、慢性腎不全、心不全を発現した症例は死亡例であった。

治験中止に至った有害事象は、全体グループで 9/51 例、治療期 I 終了グループで 7/36 例（胸痛、血中クレアチニン増加、血中 K 増加、血中 Na 増加、大脳動脈塞栓症、慢性腎不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群）、15mg 継続グループで 2/13 例（心不全、低 Na 血症・腎機能障害）に認められた。

臨床検査値について、全体グループの血清 Na 濃度で、ベースラインには正常で本薬投与後施設基準値に基づく基準値上限を超えた被験者数は、投与 4～8 時間目 0 例、投与 24 時間目 1 例、投与 2 日目又は 3 日目 4 例、投与 7 日目 1 例であった。15mg 継続グループでベースラインには正常で、投与 8 日目以降に基準値上限を超えた被験者はなかった。

血清 K 濃度では、ベースラインには正常で本薬投与 4～8 時間目、投与 24 時間目、投与 2 日目又は 3 日目、及び投与 7 日目に基準値上限を超えた被験者数は、全体グループで 4、4、3 及び 3 例であった。ベースラインには正常で本薬投与 8 日目 4～8 時間目、投与 8 日目 24 時間目、投与 9 日目又は 10 日目、及び投与 14 日目に基準値上限を超えた被験者数は、15mg 継続グループで 1、3、2 及び 1 例であった。その他、全体グループでベースラインには正常で、投与 7 日目に基準値上限を超えた被験者数が 2 例以上であった項目は、白血球数、好中球、好酸球、AST、ALT、LDH、血糖、総コレステロール、尿素窒素、血清クレアチニン、尿酸、血清

Cl 濃度であった。15mg 継続グループでベースラインには正常で、投与 14 日目に「基準値上限超」にシフトした被験者数が 2 例以上であった項目は、好中球、血糖、血清クレアチニン、尿酸であった。

バイタルサインについて、治療期 I 終了グループで有害事象として中等度の血圧低下が 1 例に報告された。全体グループの投与 7 日目までの収縮期及び拡張期血圧の変化量の最大値は +50 及び +37mmHg であった。

心電図検査について、全体グループで投与 3 日目又は 4 日目まで、又は終了時に QTc 延長を示した被験者は 9～13 例で、ベースラインで QTc 実測値が 500msec を超えていた被験者は 12/51 例であった。15mg 継続グループで QTc の変化量が 60msec を超えた被験者が投与 9 日目以降に認められた。24 時間あたりのホルター心電図の心室性期外収縮の個数は、15mg 継続グループにおいて、ベースラインで単発 4,454.9±10,067.5 個（平均値±標準偏差、以下同様）、2 連発 373.8±1,145.6 個、3 連発以上 307.2±1,091.5 個であり、治験薬投与後でそれぞれ 2,352.2±4,791.8 個、63.6±128.9 個、6.1±13.5 個であった。

NYHA 心機能分類について、全体グループではベースラインにⅡで終了/中止時にⅢであった被験者が 1 例あった。また、ベースラインにⅢで終了/中止時にⅡであった被験者は 9/13 例、ⅡからⅠになった被験者は 10/31 例であった。

(2) 海外臨床試験

1) うっ血性心不全患者を対象とした用量設定試験 (156-■-252 試験、添付資料 5.3.5.1-04、実施期間 19■年■月～19■年■月) (米国、参考資料)

フロセミドを投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象として、本薬 30、45、60mg の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 30 施設で実施された（目標症例数 240 例、各群 60 例）。

主な選択基準は、一定用量のフロセミド（40～240mg/日の経口投与）を少なくとも 7 日間投与され、肝頸静脈逆流、頸静脈怒張、ラ音又は下肢浮腫等の体液貯留が認められる NYHA 心機能分類Ⅰ～Ⅲ度の慢性うっ血性心不全患者（18 歳以上）とされた。被験者は、フロセミドの投与量（40mg/日以上 80mg/日未満、又は 80mg/日以上 240mg/日以下）を因子として層別無作為化された。

本薬 30、45 及び 60mg 又はプラセボが 1 日 1 回 25 日間投与され、投与時間は午前 8～9 時とされた。また、フロセミド 40～240mg/日が被験者毎に固定用量で併用投与された。治験薬が投与された 249 例（30mg 群 64 例、45mg 群 62 例、60mg 群 61 例、プラセボ群 62 例）全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目とされた体重のベースライン [本薬 30mg 群 92.73±24.28kg（平均値±標準偏差、以下同様）、45mg 群 88.53±24.23kg、60mg 群 84.60±25.34kg、プラセボ群 93.72±24.10kg] から最終投与時（LOCF）までの変化量は、本薬 30mg 群 -0.85±2.19kg、45mg 群 -0.36±2.45kg、60mg 群 -0.50±1.86kg、プラセボ群 +0.57±2.09kg であり、本薬の各用量群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ、 $p=0.0003$ 、 $p=0.0211$ 、 $p=0.0099$ 、投与群を因子としベースライン値を共変量とした線形モデル）。

有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 10%以上の被験者に発現した事象は、表 4 のと

おりであった。

表 4：有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 10%以上に認められた事象

	本薬 30mg 群 N=64	本薬 45mg 群 N=62	本薬 60mg 群 N=61	プラセボ群 N=62
総発現割合	89.1 (57)	90.3 (56)	88.5 (54)	75.8 (47)
口内乾燥	10.9 (7)	19.4 (12)	19.7 (12)	3.2 (2)
口渇	26.6 (17)	35.5 (22)	23.0 (14)	4.8 (3)
頻尿	21.9 (14)	22.6 (14)	13.1 (8)	4.8 (3)
尿路感染	3.1 (2)	6.5 (4)	11.5 (7)	3.2 (2)
頭痛	6.3 (4)	4.8 (3)	11.5 (7)	3.2 (2)
胸痛	10.9 (7)	8.1 (5)	8.2 (5)	4.8 (3)
呼吸困難増悪	1.6 (1)	12.9 (8)	4.9 (3)	1.6 (1)

% (例数)

死亡例は、本薬 60mg 群の 1 例（突然死）にみられ、治験薬との因果関係はないとされた。重篤な有害事象は、本薬 30mg 群で 13/64 例（20.3%）、45mg 群で 7/62 例（11.3%）、60mg 群で 11/61 例（18.0%）、プラセボ群で 10/62 例（16.1%）に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬 30mg 群 2 例（浮動性めまい・うっ血性心不全増悪、嘔気・呼吸困難）、45mg 群 1 例（嗜眠）、60mg 群 1 例（肝機能検査値異常）、プラセボ群 1 例（急性腎不全）であった。

治験中止に至った有害事象は、本薬 30mg 群 5/64 例（心不全増悪 2 例、心筋梗塞、嘔気、浮動性めまい）、45mg 群 3/62 例（心不全増悪、うっ血性心不全、胸痛）、60mg 群 9/61 例（疲労増悪、肝機能検査 NOS 異常、体重増加、脱水、浮動性めまい、多尿、頻尿、慢性閉塞性気道疾患増悪、呼吸困難 NOS）、プラセボ群 6/62 例（心不全増悪、心筋梗塞、上室性頻脈、浮腫増悪、蜂巣炎、不整脈予防）に認められた。

主な臨床検査値について、臨床的に問題となる変動の基準に抵触した被験者数は、Na（130mEq/L 未満又は 146mEq/L 超）では 30mg 群 4/64 例（6.3%）、45mg 群 7/62 例（11.3%）、60mg 群 8/61 例（13.1%）、プラセボ群 3/62 例（4.8%）（以下同順）、K（3.0mEq/L 未満又は 6.0mEq/L 超）では 1/64 例（1.6%）、1/62 例（1.6%）、1/61 例（1.6%）、2/62 例（3.2%）、クレアチニン（2.2mg/dL 超）では 6/63 例（9.5%）、2/62 例（3.2%）、9/60 例（15.0%）、1/61 例（1.6%）、尿素窒素（34mg/dL 超）では 13/63 例（20.6%）、9/62 例（14.5%）、14/60 例（23.3%）、9/61 例（14.8%）、尿酸（13.0mg/dL 超）では 1/63 例（1.6%）、0/62 例（0.0%）、3/60 例（5.0%）、1/61 例（1.6%）であった。

バイタルサインについて、血圧及び脈拍数に、問題となる変化はなかった。

心電図パラメータ（心拍数、PR、QRS、QT、QTc）で臨床的に問題となる変動の基準に抵触した被験者の割合に明らかな用量関係はなかった。臨床的に問題となる QTc の変動が見られた被験者数は、30mg 群 19/62 例（30.6%）、45mg 群 23/61 例（37.7%）、60mg 群 19/61 例（31.1%）、プラセボ群 17/62 例（27.4%）であった。

2) うっ血性心不全患者を対象とした長期投与試験 (156-■■■-220 試験、添付資料 5.3.5.4-04、実施期間 20■■ 年■ 月～20■■ 年■ 月) (米国、アルゼンチン、参考資料)

既存治療を受けているうっ血性心不全患者を対象として、本薬の有効性と安全性を検討する目的で、本薬 15、30 及び 60mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 ヶ月投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 56 施設及びアルゼンチン 11 施設 (計 67 施設) で実施された (目標症例数: 各群 80 例、計 320 例)。被験者は、ベースラインの NYHA 心機能分類 (Ⅱ、Ⅲ又はⅣ) 及びβ遮断薬の使用の有無を因子として層別無作為化された。

主な選択基準は、ジギタリス、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素 (以下、ACE) 阻害薬、β遮断薬等により既存治療を行っても、肝頸静脈逆流、頸静脈怒張、ラ音、末梢圧痕浮腫、又は X 線画像で認められるうっ血等の体液貯留が認められ (スクリーニング検査前の 3 ヶ月以内に心不全が原因で入院又は静脈内投与治療が行われていた場合は、体液貯留の徴候は問わない)、駆出分画の測定値が 40% 以下であり、NYHA 心機能分類がⅡ～Ⅳ度の慢性うっ血性心不全患者 (18 歳以上) とされた。治験薬は午前 9 時に投与された。

治験薬が割付けられた 330 例 (15mg 群 82 例、30mg 群 82 例、60mg 群 82 例、プラセボ群 84 例、以下同順) 全例が有効性解析対象集団とされ、治験薬の投与を受けなかった 60mg 群の 1 例を除く 329 例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 70 例 [17/82 例 (20.7%)、23/82 例 (28.0%)、17/82 例 (20.7%)、13/84 例 (15.5%)] であり、中止理由は有害事象 (48 例) が最も多かった [12/82 例 (14.6%)、17/82 例 (20.7%)、11/82 例 (13.4%)、8/84 例 (9.5%)]。

有効性の主要評価項目とされた投与 6 ヶ月後の臨床状態は 7 段階⁶で判定されたが、成績は表 5 のとおりであり、本薬各群とプラセボ群間に有意差はみられなかった (いずれも $p>0.05$ 、ベースラインのβ遮断薬の使用の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 検定 (修正リジットスコアを使用))。

表 5 : 投与 6 ヶ月後の臨床状態

臨床状態	本薬 15mg 群 (N=82)	本薬 30mg 群 (N=80)	本薬 60mg 群 (N=80)	プラセボ群 (N=84)
著明改善	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
非常に改善	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (3.5)
改善	18 (21.9)	13 (16.2)	17 (21.2)	21 (25.0)
不変	32 (39.0)	36 (45.0)	34 (42.5)	30 (35.7)
悪化	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	5 (5.9)
非常に悪化	28 (34.1)	20 (25.0)	24 (30.0)	21 (25.0)
著明悪化	4 (4.8)	6 (7.5)	3 (3.7)	4 (4.7)

例数 (%)

有効性の主な副次的評価項目である死亡又は心不全による入院の発生率は、15mg 群 30.4% (25/82 例)、30mg 群 21.9% (18/82 例)、60mg 群 12.1% (10/82 例)、プラセボ群 15.4% (13/84

⁶ 「著明改善」: 投与 6 ヶ月後の NYHA 心機能分類が 3 段階改善した場合、「非常に改善」: 投与 6 ヶ月後の NYHA 心機能分類が 2 段階改善した場合、「改善」: 投与 6 ヶ月後の NYHA 心機能分類が 1 段階改善した場合、「不変」改善とも悪化とも判定されない場合、「悪化」: NYHA 心機能分類が悪化した場合、「非常に悪化」: 試験期間中生存した患者で、心不全に関連した理由で入院した場合、又はうっ血性心不全に対する治療追加や新規治療が必要になり救急治療部や外来診療所への予定外の来院があった場合、「著明悪化」: 理由を問わず患者が投与後 6 ヶ月以内に死亡した場合

例)であった。

体重のベースライン [本薬 15mg 群 83.8±20.7kg (平均値±標準偏差、以下同様)、30mg 群 84.0±21.7kg、60mg 群 80.0±18.7kg、プラセボ群 91.2±25.6kg] から投与 1 週間後までの変化量は、15mg 群-0.7±1.6kg、30mg 群-0.6±1.4kg、60mg 群-1.2±2.2kg、プラセボ群+0.1±1.7kg であった。

有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 15%以上の被験者に発現した有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6：有害事象の総発現割合及びいずれかの群で 15%以上に認められた事象

	本薬 15mg 群 N=82	本薬 30mg 群 N=82	本薬 60mg 群 N=81	プラセボ群 N=84
総発現割合	95.1 (78)	93.9 (77)	88.9 (72)	83.3 (70)
口渇	20.7 (17)	29.3 (24)	37.0 (30)	1.2 (1)
頻尿	14.6 (12)	23.2 (19)	17.3 (14)	1.2 (1)
うっ血性心不全増悪	24.4 (20)	11.0 (9)	18.5 (15)	17.9 (15)
浮動性めまい	14.6 (12)	14.6 (12)	16.0 (13)	15.5 (13)
高 K 血症	15.9 (13)	2.4 (2)	7.4 (6)	3.6 (3)

% (例数)

死亡例は、本薬 15mg 群 9/82 例 (11.0%)、30mg 群 8/82 例 (9.8%)、60mg 群 4/81 例 (4.9%)、プラセボ群 7/84 例 (8.3%) で認められた。本薬との因果関係が否定されなかった有害事象により死亡した被験者は、15mg 群 1 例 (体重増加・心臓死)、30mg 群 2 例 (肺水腫 NOS、腎新生物 NOS)、60mg 群 1 例 (心停止) であった。

重篤な有害事象は、15mg 群 34/82 例 (41.5%)、30mg 群 32/82 例 (39.0%)、60mg 群 22/81 例 (27.2%)、プラセボ群 28/84 例 (33.3%) で発現した。因果関係が否定されなかった事象は、15mg 群の 7 例 (うっ血性心不全増悪 2 例、高 K 血症、血小板減少症増悪、末梢血管障害 NOS、浮動性めまい、うっ血性心不全)、30mg 群の 6 例 (血中クレアチニン増加・血中 K 増加、うっ血性心不全増悪、心停止・心室細動、間質性腎炎、心不全増悪・心室性頻脈、心房粗動)、60mg 群の 9 例 (脱水、頻尿、医薬品中毒・高 K 血症、腎機能障害 NOS、口渇、高 Na 血症、蕁麻疹 NOS、心房細動・うっ血性心不全増悪、疲労・体重増加) に認められた。

治験中止に至った有害事象は、15mg 群 12/82 例、30mg 群 17/82 例、60mg 群 11/81 例、プラセボ群 8/84 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、うっ血性心不全 (15mg 群 1/82 例、30mg 群 2/82 例、60mg 群 0/81 例、プラセボ群 0/84 例、以下同順)、心不全 NOS (0/82 例、2/82 例、0/81 例、0/84 例)、うっ血性心不全増悪 (0/82 例、1/82 例、0/81 例、2/84 例)、突然死 (0/82 例、1/82 例、0/81 例、2/84 例) であった。

臨床検査値について、血液生化学検査に関する有害事象として、高 K 血症が本薬群で 21/245 例 (8.6%) に認められた。60mg 群の 1 例が高度な高 K 血症で治験を中止したが、多くの高 K 血症は、臨床的に問題ないと考えられた。

臨床検査値について、本薬群で臨床的に問題となる変動の基準に抵触した被験者数が多かった項目は、クレアチニン (2.2mg/dL 超)、Na (130mEq/L 未満又は 146mEq/L 超)、尿素窒素 (34mg/dL 超) であり、このうち、本薬群でプラセボ群より発現頻度が高かった項目は、クレ

アチニン [15mg 群 20/75 例 (26.7%)、30mg 群 17/78 例 (21.8%)、60mg 群 13/77 例 (16.9%)、プラセボ群 9/79 例 (11.4%)] と Na [15mg 群 10/75 例 (13.3%)、30mg 群 14/78 例 (17.9%)、60mg 群 17/77 例 (22.1%)、プラセボ群 9/80 例 (11.3%)] であった。

バイタルサインについて、血圧、脈拍数に問題となる変化はなかった。

心電図パラメータ (心拍数、PR、QRS、QT、QTc) に、問題となる変化はなかった。臨床的に問題となる QTc の変動が見られた被験者数は、15mg 群 35/77 例 (45.5%)、30mg 群 26/70 例 (37.1%)、60mg 群 26/69 例 (37.7%)、プラセボ群 38/79 例 (48.1%) であった。

3) 心不全の悪化 (非代償性心不全) で入院した患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験 (EVEREST 試験、156-■-236 試験、添付資料 5.3.5.4-07、実施期間 20■年 ■月～20■年 ■月) (国際共同治験、参考資料)

慢性心不全の悪化で入院した患者を対象に、医師が決定した治療法に本薬 30mg 又はプラセボを追加投与したときの本薬の有効性を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が米国、カナダ等海外 20 カ国 432 施設で実施された [目標症例数: 3,600 例 (死亡例 1,065 例)]。本試験は、3 試験 (短期試験 A、短期試験 B、長期試験) を組み合わせた試験であり、長期試験終了後に各治験実施施設が短期試験 A 用又は短期試験 B 用の施設に振り分けられた (地域毎に、治験実施施設を登録被験者数の多いものから順に短期試験 A 又は B に振り分けるアルゴリズムが用いられた)。短期試験においては、入院 7 日目又は退院日のいずれか早い日の、全般的臨床症状と体重の変化量から成る複合スコアが、長期試験においては、①すべての原因による死亡までの時間、及び②心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる初回入院までの時間が評価された。長期試験では、すべての施設から得られたデータが評価されたが、短期試験では AB 別々にデータが評価された。

主な選択基準は、無作為化前 48 時間以内に慢性心不全で入院し、入院時の NYHA 心機能分類がⅢ又はⅣ度、1 年以内の左室駆出分画が 40%以下で、無作為化時に体液貯留の徴候を有する 18 歳以上の患者とされた。

治験薬の用法・用量は、本薬 30mg 又はプラセボを 1 日 1 回、起床時に経口投与することとされた。なお、治験終了日は、死亡例が 1,065 例に達し、生存しているすべての被験者の治験薬投与期間が 60 日以上となった時点とされた。その時点で治験薬を服用している被験者については、治験終了日後 4 週間以内に来院日を設け、その日が投与終了日とされた。

短期試験 A、B

短期試験 A では、無作為化された 2,048 例 (本薬 30mg 群 1,018 例、プラセボ群 1,030 例、以下同順) 全例が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 2,042 例 (1,015 例、1,027 例) が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 54 例 (32 例、22 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (13 例、10 例)、有害事象 (10 例、3 例)、死亡 (8 例、6 例) であった。

短期試験 B では、無作為化された 2,085 例 (1,054 例、1,031 例) 全例が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 2,076 例 (1,048 例、1,028 例) が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 50 例 (25 例、25 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 (13 例、

13 例)、死亡 (9 例、11 例) であった。

有効性の主要評価項目とされた入院 7 日目又は退院日のいずれか早い日の、被験者による全般的臨床症状 (visual analog scale による評価) と体重のベースラインからの変化量を基に構成された複合スコア (O'Brien の方法⁷による) の結果は、短期試験 A では、本薬 30mg 群 1.06 ± 0.43 (n=893)、プラセボ群 0.99 ± 0.44 (n=901)、短期試験 B では、本薬 30mg 群 1.07 ± 0.42 (n=923)、プラセボ群 0.97 ± 0.43 (n=892) であり、両試験とも本薬群の平均複合スコアはプラセボ群より有意に高かった [短期試験 A : $p=0.0005$ 、短期試験 B : $p<0.0001$ 、投与群と施設を因子とした分散分析 (有意水準両側 0.04)]

有効性の主な副次的評価項目である、体重のベースライン [短期試験 A : 本薬群 82.7 ± 19.2 kg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 83.1 ± 19.0 kg、短期試験 B : 本薬群 84.0 ± 19.1 kg、プラセボ群 83.0 ± 18.2 kg] から入院 1 日目と入院 7 日目又は退院日のいずれか早い日までの変化量は、短期試験 A では、本薬群 -3.4 ± 3.3 kg、プラセボ群 -2.7 ± 3.3 kg、短期試験 B では、本薬群 -3.8 ± 3.6 kg、プラセボ群 -2.8 ± 3.5 kg であった。

短期試験 A における有害事象の発現割合は本薬群 49.1% (498/1,015 例)、プラセボ群 40.0% (411/1,027 例) であり、本薬群の 2%以上の被験者に発現し、かつプラセボ群より多く発現した有害事象は、口渇 [本薬 30mg 群 7.8% (79/1,015 例)、プラセボ群 0.5% (5/1,027 例)、以下同順]、低血圧 [4.3% (44/1,015 例)、2.9% (30/1,027 例)]、口内乾燥 [4.2% (43/1,015 例)、0.7% (7/1,027 例)]、便秘 [3.4% (35/1,015 例)、1.9% (20/1,027 例)]、悪心 [3.1% (31/1,015 例)、3.0% (31/1,027 例)]、不眠症 [2.9% (29/1,015 例)、2.7% (28/1,027 例)]、頭痛 [2.4% (24/1,015 例)、2.1% (22/1,027 例)]、浮動性めまい [2.4% (24/1,015 例)、1.7% (17/1,027 例)]、心室性頻脈 [2.1% (21/1,015 例)、1.6% (16/1,027 例)] であった。短期試験 B における有害事象の発現割合は本薬群 55.9% (586/1,048 例)、プラセボ群 47.9% (492/1,028 例) であり、本薬群の 2%以上の被験者に発現しかつプラセボ群より多く発現した有害事象は、口渇 [11.3% (118/1,048 例)、1.0% (10/1,028 例)]、口内乾燥 [6.0% (63/1,048 例)、0.7% (7/1,028 例)]、多尿 [3.3% (35/1,048 例)、0.5% (5/1,028 例)] であった。

死亡例は、短期試験 A では、本薬群の 18/1,015 例 (1.8%) とプラセボ群の 13/1,027 例 (1.3%) で、短期試験 B では、本薬群の 13/1,048 例 (1.2%) とプラセボ群の 16/1,028 例 (1.6%) で認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象により死亡した被験者は、短期試験 A では、本薬群の 3 例 (徐脈、心室細動、心不全)、プラセボ群の 1 例 (心不全)、短期試験 B では、プラセボ群の 2 例 (心不全、突然死) であった。

重篤な有害事象は、短期試験 A では、本薬群の 60/1,015 例 (5.9%) とプラセボ群の 49/1,027 例 (4.8%)、短期試験 B では、本薬群の 45/1,048 例 (4.3%) とプラセボ群の 60/1,028 例 (5.8%) で認められた。このうち、因果関係が否定されなかった事象は、短期試験 A では本薬群 15 例、プラセボ群 9 例、短期試験 B では本薬群 6 例、プラセボ群 10 例に発現し、短期試験 A の本薬群では急性腎不全、徐脈 (各 2 例)、心室性頻脈、電解質失調、脱水、血液量減少症、痙攣、高 Na 血症、心室細動、心不全・悪心、肝機能異常、低血圧、肺塞栓症 (各 1 例)、短期試験 B の本薬群では急性腎不全、尿閉 (各 2 例)、心室性頻脈、大腿動脈閉塞 (各 1 例) であった。

治験中止に至った有害事象は、短期試験 A では、本薬群 10 例 (心不全、心原性ショック、

⁷ O'Brien PC. *Biometrics* 40: 1079 -87.1984

嘔吐、電解質失調、高 K 血症、低 K 血症、錯乱状態、腎不全、慢性腎不全、ほてり）、プラセボ群 3 例（慢性心不全、悪心、失見当識）、短期試験 B では、本薬群 2 例（脳血管発作、腎不全）、プラセボ群 1 例（頭痛）であった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変動の基準に抵触した被験者数の割合が本薬群でプラセボ群と比べて 3%以上差があった項目は、短期試験 A では、Na (146mEq/L 超) [本薬群 24.0% (240/999 例)、プラセボ群 5.9% (60/1,017 例)、以下同順]、短期試験 B では、Na (146mEq/L 超) [30.3% (313/1,032 例)、7.0% (71/1,014 例)]、プロトロンビン時間 (18.0 秒超) [(27.2% (270/992 例)、23.0% (227/987 例))]、プロトロンビン時間 INR (2.0 超) [29.3% (291/992 例)、24.9% (246/987 例)]、aPTT (40 秒超) [11.1% (110/991 例)、14.4% (142/986 例)] であった。

短期試験 A、B とともに、バイタルサイン（臥位血圧、臥位脈拍数、呼吸数、体温）及び心電図パラメータの推移について、本薬群とプラセボ群に問題となる差はみられなかった。

長期試験

無作為化された 4,133 例（本薬群 2,072 例、プラセボ群 2,061 例、以下同順）全例が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 4,118 例（2,063 例、2,055 例）が安全性解析対象集団とされた。治験終了日までに治験を中止した症例は 1,594 例（810 例、784 例）であり、主な中止理由は、死亡 761 例（376 例、385 例）、同意撤回 446 例（226 例、220 例）及び有害事象 252 例（137 例、115 例）であった。

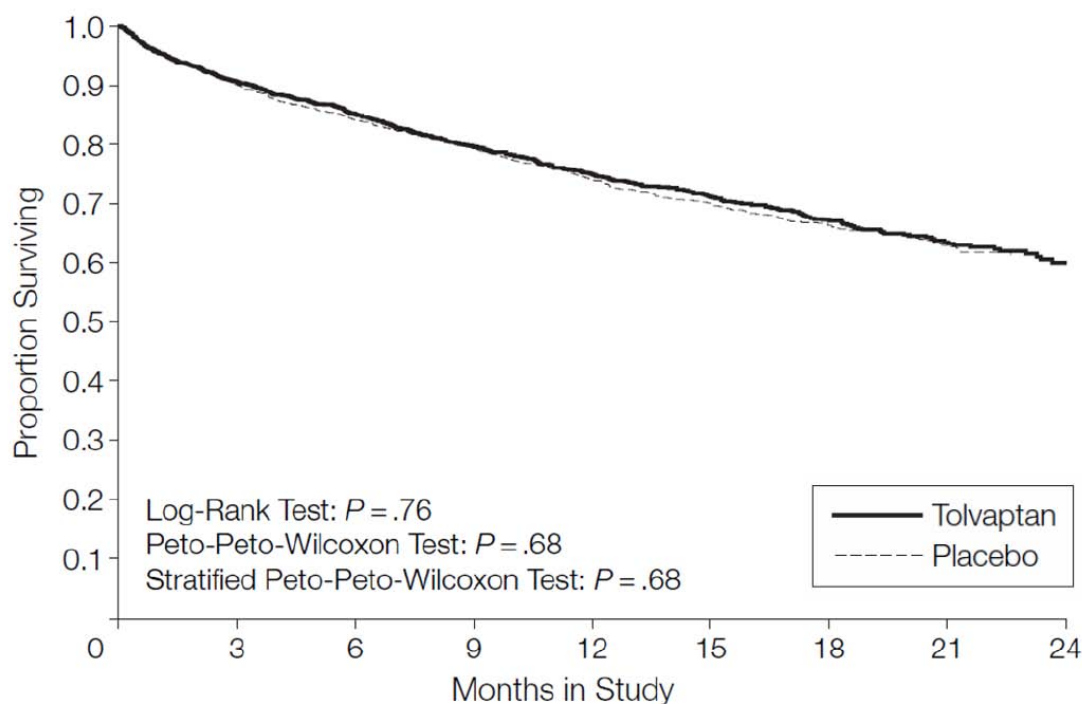
有効性の主要評価項目は、「すべての原因による死亡までの時間」及び「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる初回入院までの時間」とされた。「すべての原因による死亡までの時間（治験責任医師等が判断）」（解析結果：表 7、Kaplan-Meier 法による生存曲線：図 3）について、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すことができなかった。また、「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる初回入院までの時間（臨床イベント委員会が判断）」（解析結果：表 8、Kaplan-Meier 法による非発生曲線：図 4）についても、本薬群のプラセボ群に対する優越性を示すことができなかった。なお、「すべての原因による死亡までの時間（治験責任医師等が判断）」については、本薬群のプラセボ群に対する非劣性についても検討され、プラセボ群に対する本薬群のハザード比の 95.98%信頼区間上限が非劣性限界値 1.25 を下回ったため、本薬群はプラセボ群に対し非劣性であると判断された。

表 7：すべての原因による死亡までの時間の解析結果

	本薬 30mg 群 (n=2,072)	プラセボ群 (n=2,061)
死亡数 (%)	537 (25.92)	543 (26.35)
総追跡期間 (人年)	1,874	1,861
100 人年あたりの事象数	28.66	29.18
平均追跡期間 (年)	0.90	0.90
ハザード比* (95.98%信頼区間)	0.981 (0.866-1.112)	
Peto-Peto-Wilcoxon log-rank 検定**	p=0.6845	

* 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対する本薬 30mg 群のハザード比を算出

** 最終解析時における本薬群のプラセボ群に対する優越性の検討では有意水準両側 0.0376 とされた（本試験では、「すべての原因による死亡までの時間」に関して 3 回の中間解析が実施されたことから、有意水準は O'Brien-Fleming 型の α 消費関数に基づき調整された）



No. at Risk									
Tolvaptan	2072	1812	1446	1112	859	589	404	239	97
Placebo	2061	1781	1440	1109	840	580	400	233	95

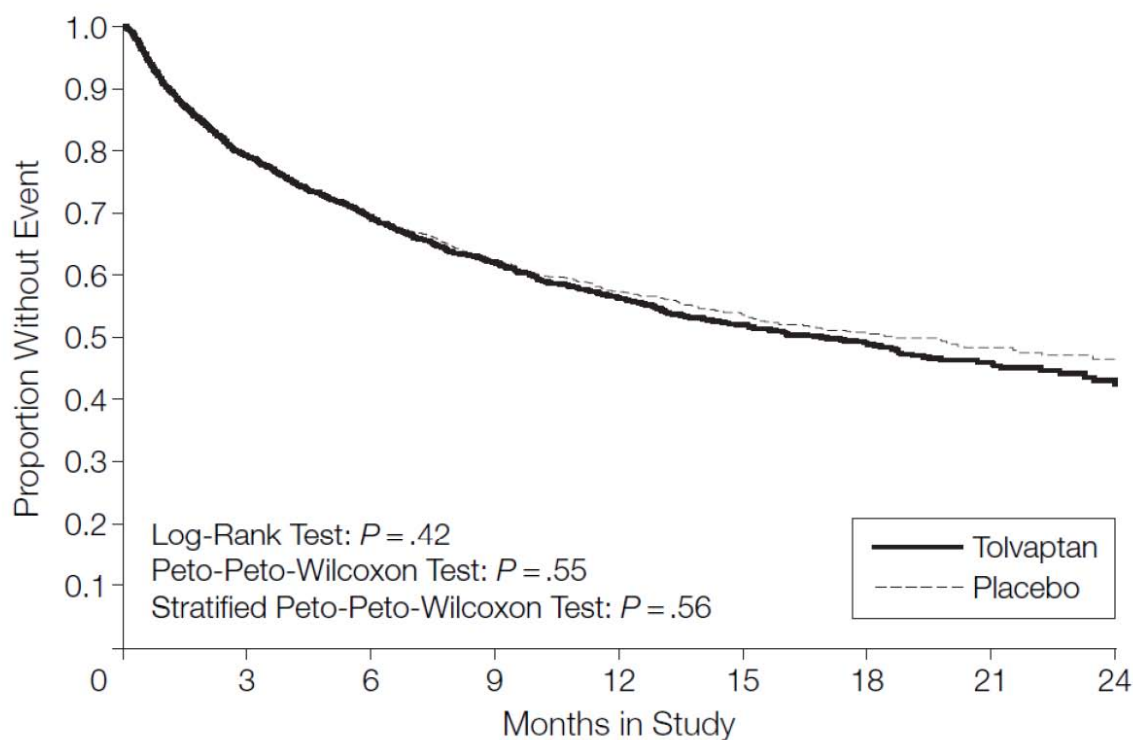
図3：「すべての原因による死亡」に関する生存曲線（Kaplan-Meier 法）

表8. 心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる初回入院までの時間の解析結果

	本薬 30mg 群 (n=2,072)	プラセボ群 (n=2,061)
事象数 (%)	871 (42.04)	829 (40.22)
総追跡期間 (人年)	1,485	1,470
100 人年あたりの事象数	58.65	56.39
平均追跡期間 (年)	0.72	0.71
ハザード比* (95%信頼区間)	1.040 (0.946-1.144)	
Peto-Peto-Wilcoxon log-rank 検定**	p=0.5451	

* 投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いてプラセボ群に対する本薬 30mg 群のハザード比を算出

** 本薬群のプラセボ群に対する優越性の検討では有意水準両側 0.009 とされた



No. at Risk									
Tolvaptan	2072	1562	1446	834	607	396	271	149	58
Placebo	2061	1532	1137	819	597	385	255	143	55

図4：「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる初回入院」に関する非発生曲線（Kaplan-Meier 法）

有効性の主な副次評価項目であるベースライン [本薬群 83.38 ± 19.12 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群 83.09 ± 18.58] からの体重の推移については、入院1日目は本薬群 -1.77 ± 1.91 (n=1,998)、プラセボ群 -0.97 ± 1.84 (n=1,997) であり、最終投与時は本薬群 -1.71 ± 7.05 (n=1,216)、プラセボ群 -0.98 ± 6.53 (n=1,216) であった。

有害事象について、本薬群の 89.0% (1,837/2,063 例)、プラセボ群の 86.1% (1,770/2,055 例) の被験者に有害事象が発現した。本薬群で 2%以上に発現し、かつプラセボ群より 1%以上多く発現した事象は、口内乾燥 [本薬群 8.4% (174/2,063 例)、プラセボ群 2.1% (44/2,055 例)、以下同順]、口渇 [16.0% (331/2,063 例)、2.1% (43/2,055 例)]、血中尿酸増加 [3.5% (73/2,063 例)、2.5% (52/2,055 例)]、高 K 血症 [7.8% (161/2,063 例)、6.6% (136/2,055 例)]、高尿酸血症 [6.8% (140/2,063 例)、5.8% (119/2,055 例)]、低血糖症 [4.8% (99/2,063 例)、3.6% (73/2,055 例)]、頻尿 [2.4% (49/2,063 例)、0.8% (17/2,055 例)]、多尿 [2.8% (57/2,063 例)、0.6% (13/2,055 例)]、呼吸困難増悪 [3.7% (77/2,063 例)、2.7% (56/2,055 例)] であった。

治験薬最終投与後 8 日目より前の死亡例は、本薬群 453/2,063 例 (22.0%)、プラセボ群 466/2,055 例 (22.7%) にみられた。本薬群で、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象で死亡した被験者は 42 例であり、主な事象は、心不全 (7 例)、うっ血性心不全、心突然死、心停止、心原性ショック、突然死 (各 4 例)、心室細動、慢性腎不全 (各 2 例) であった。

重篤な有害事象は、本薬群の 1,198/2,063 例 (58.1%)、プラセボ群の 1,196/2,055 例 (58.2%) に発現した。いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した事象は、心不全 [本薬群 22.2% (458/2,063 例)、プラセボ群 21.4% (440/2,055 例)、以下同順]、うっ血性心不全 [14.0% (288/2,063 例)、13.5% (278/2,055 例)]、肺炎 [3.5% (73/2,063 例)、3.1% (64/2,055 例)]、急性腎不全 [2.8% (58/2,063 例)、3.3% (68/2,055 例)]、心室性頻脈 [2.7% (55/2,063 例)、2.1% (44/2,055 例)]、腎不全 [2.1% (44/2,063 例)、2.6% (54/2,055 例)]、心突然死 [2.1% (44/2,063 例)、2.0% (42/2,055 例)]、心停止 [2.0% (42/2,063 例)、1.2% (25/2,055 例)]、突然死 [2.0% (42/2,063 例)、2.2% (46/2,055 例)] であった。

治験中止に至った有害事象は、本薬群の 135/2,063 例 (6.5%)、プラセボ群の 114/2,055 例 (5.5%) に発現した。本薬群の 5 例以上でみられたものは、心不全 [20/2,063 例 (1.0%)、16/2,055 例 (0.8%)]、うっ血性心不全 [6/2,063 例 (0.3%)、5/2,055 例 (0.2%)]、口渇 [7/2,063 例 (0.3%)、0/2,055 例 (0.0%)]、脳血管発作 [5/2,063 例 (0.2%)、2/2,055 例 (0.1%)]、急性腎不全 [13/2,063 例 (0.6%)、10/2,055 例 (0.5%)] であった。

臨床検査値について、臨床的に問題となる変動の基準に抵触した被験者数が、本薬群とプラセボ群で 1%以上差があった項目は、血糖 (350mg/dL) [8.7% (179/2,056 例)、7.6% (156/2,048 例)]、K (6.0mEq/L 超) [8.8% (180/2,056 例)、6.8% (139/2,047 例)]、Na (146mEq/L 超) [48.4% (995/2,057)、27.1% (554/2,048 例)]、中性脂肪 (400mg/dL 超) [12.8% (263/2,057 例)、11.4% (233/2,048 例)]、尿酸 (13.0mg/dL 超) [24.0% (493/2,057 例)、20.5% (419/2,048 例)]、ALP (300U/L 超) [3.0% (62/2,057 例)、4.0% (82/2,047 例)]、総ビリルビン (2.0mg/dL 超) [14.2% (292/2,056 例)、15.6% (319/2,048 例)]、Cl (85mEq/L 未満) [2.7% (55/2,057 例)、3.9% (80/2,048 例)]、Na (130mEq/L 未満) [5.9% (121/2,057 例)、11.2% (229/2,048 例)]、尿素窒素 (34mg/dL 超) [55.0% (1,131/2,057 例)、59.8% (1,225/2,048 例)] であった。

バイタルサイン (臥位血圧、臥位脈拍数、呼吸数、体温) 及び心電図パラメータの推移に本薬群とプラセボ群で問題となる差はみられなかった。

<審査の概要>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。心性浮腫とは心疾患が原因で浮腫を来した状態をいい、多くは心不全により生じる。心性浮腫の治療の基本は、水・Na 貯留を防ぐための水分・塩分摂取の制限であるが、そのみでは軽快しない場合は利尿薬が適応される。慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版) でも、慢性心不全患者の体液貯留に伴う所見に対する利尿薬投与は Class I に分類されている。

心性浮腫に使用される利尿薬は、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の 3 種類である。ループ利尿薬は、これらの中で最も強力で、心性浮腫治療の第一選択薬とされている。抗アルドステロン薬は、利尿作用は弱い K やマグネシウムの喪失を防ぐことから、血清電解質低下が問題となる場合に選択される。また、RALES 試験 (*N Eng J Med.* 341:709-17, 1999) により重症心不全患者の総死亡率や再入院率を低下させることが明らかとなり、心不全治療薬の一つとみなされている。塩類排泄型利尿薬であるループ利尿薬及びサイアザイド系利尿薬

では、低 Na 血症、低 K 血症等の血清電解質低下が生じることがある。血清 Na 濃度の低下では、軽度な場合、頭痛、嘔吐、筋痙攣、嗜眠、失見当識等が、高度かつ急速な場合、昏睡、永久脳障害、呼吸停止、脳幹ヘルニア等が発現する。血清 K 濃度の低下は、心不全患者での致死的な不整脈、ジギタリスを併用している場合のジギタリス中毒、インスリン分泌の抑制及びインスリン感受性の低下を介した耐糖能障害、降圧作用を介した低血圧等を引き起こすことがある。これらの理由から、ループ利尿薬の増量やサイアザイド系利尿薬を追加できず十分な利尿効果が得られない場合がある。そのような心性浮腫患者に対しては、塩類排泄を増加させない水利尿薬が求められている。また、電解質の低下や低血圧等の副作用の懸念がない場合でも、病態の進行に伴う心拍出量の低下、腎機能の悪化等により、既存の利尿薬の効果が減弱し、効果不十分となる場合には、併用効果の期待できる作用機序の異なる利尿薬が求められている。

本薬は、バソプレシン V₂-受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害する非ペプチド性 V₂-受容体拮抗薬であり、作用機序が異なる既存の他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる患者において、更なる利尿作用が期待される。国内の慢性心不全治療ガイドラインには、本薬のような V₂-受容体拮抗薬は心性浮腫に対する将来の薬物療法のひとつに挙げられており、本薬の提供には、浮腫治療の選択肢を広げる意義があるものとする。

機構は、本薬の適切な投与対象と申請者が考える心不全の病態、血行動態上の特徴及び心不全の重症度等について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。心不全の病態の観点からは、経口利尿薬である本薬は、急性心不全（慢性心不全の急性増悪期を含む）の初期治療には使用されない。急性期心不全又は慢性心不全の急性増悪期から慢性期管理に移行するに伴い、静注利尿薬から経口利尿薬（フロセミド、トラセミド、抗アルドステロン薬等）に切り替えられる際、既存の経口利尿薬治療でも体液貯留が存在する場合に本薬が追加投与されることを想定している。また、慢性心不全患者で、既存の利尿薬投与にも関わらず体液貯留状態のコントロールが困難な場合にも使用することを想定している。いずれの場合も、短期間投与による体液貯留の改善を目的としており、長期にわたる継続投与を目的とはしない。

第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）の結果からは、本薬の投与により右心不全、左心不全、及び両心不全のいずれの被験者集団においても体重の減少が認められ、虚血性心疾患の有無に関わらず体重の減少は同程度であり、いずれも投与対象となる。

血行動態上の特徴からは、もともと急性心筋梗塞症の重症度の指標ではあるが、Forrester 分類に基づいて、以下のように考える。本薬は既存の利尿薬と同様に心不全患者の肺動脈楔入圧を低下させることから（添付資料 5.3.4.2-03）、急性期心不全の初期治療以外の、Forrester 分類Ⅱ及びⅣに相当する経口投与可能な心不全患者が投与対象となるが、既存の利用薬と同様に、利尿作用に伴う循環血漿量の減少による低拍出量が懸念される Forrester 分類Ⅳに相当する心不全患者への本薬の投与は注意を要する。しかし、本薬の心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験（156-■-001、156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験）の統合解析の結果、本薬は血圧に対して影響を与えなかった（CTD2.7.4.4.1 参照）ことから、塩類排泄型利尿薬の投与・増量で血圧が低下する又は低下が懸念される心不全患者では、本薬は有用と考えられる。また、うつ血性心不全患者を対象とした試験において、プラセボ群及びフロセミド群に比べ、本薬群では有効腎血漿流量及び腎血流量の有意な増加が認められ、糸球体濾過速度と腎血管抵抗を改善する傾向が認め

られたことから（「4.（ii）（6）4）うっ血性心不全患者を対象とした腎機能と腎血行動態試験」参照）、既存利尿薬で腎機能の低下が懸念される心不全患者にも有用と考えられる。

心不全の重症度の観点からは、以下のように考える。慢性心不全治療ガイドライン（2005 年度改訂版）での利尿薬の使用方法は、NYHA 心機能分類Ⅱ度で肺うっ血所見や全身浮腫等体液貯留による症状が明らかである場合にはループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬を用いるとされている。NYHAⅢ度では、NYHAⅡ度と同様、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬を用い、スピロノラクトンを併用するとされ、NYHAⅣ度では、利尿薬の非経口投与を行い、状態の安定化を図り、状態の安定化が得られた後にスピロノラクトンを含む経口利尿薬への切り替えを行うとされている。

本薬の国内臨床試験では、主に NYHAⅡ度及びⅢ度の心不全患者に本薬が投与され、体液貯留状態の改善がみられたのに対し、NYHAⅣ度の患者の登録は少なかったために NYHAⅣ度における本薬の有効性について明確な結果は得られていないが、NYHAⅣ度の心不全患者を含む、海外 156-■-236 試験では、本薬による浮腫の改善及び体重減少がみられた。したがって、本薬は NYHA 心機能分類に関わらず、体液貯留状態の心不全患者が投与対象となる。

なお、本薬は体液貯留状態を改善することを目的としており、他の経口投与可能な心不全治療薬（ACE 阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）、β 遮断薬、ジギタリス製剤及び経口強心薬）とは心不全治療における臨床的位置付けは異なり、併用投与されることが想定される。

機構は、本薬は心不全で亢進しているバソプレシンの作用を抑制することを目的とした、心不全患者で利用可能な利尿薬としては新規作用機序の薬剤であり、心性浮腫の治療薬として、体液貯留状態の著明な心不全患者における治療の選択肢を増やす意義があるものとする。

一方、本薬は以下の点に留意して使用する必要があると考える。本薬は心不全の病態の改善を目的とした薬剤ではなく、過剰な体液貯留状態の改善という、症状の改善を目的として投与する薬剤であることから、標準的な抗心不全薬による治療が適切になされた状態で、本薬の併用が考慮されるべきである。また、心不全の病態を考慮すると、心不全で体液貯留状態の改善を目的として利尿薬を投与する際には、レニン-アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬や ARB）による治療や Na 再吸収の抑制を目的としたループ利尿薬の投与が最初に考慮されるべきであり、これらの治療薬で効果が不十分な場合に、本薬の投与を考慮すべきである。本薬は水利尿を増加させるが、Na 排泄には影響しないため、浮腫の根本的な原因である血清 Na を排泄する作用のある利尿薬と併用することが原則的な投与方法として妥当である。さらに、左室駆出率の非常に低下した心不全患者では、本薬の水利尿作用に伴い、特に末梢循環を悪化させ、低心拍出量症候群（low output syndrome）を生じるリスクがあるため、投与対象を明らかに浮腫の強い心不全患者に限定し、投与対象としての適切性を十分に考慮した上で、慎重に投与すべきである。

機構は、「本薬は短期間投与による体液貯留の改善を目的として使用すべきであり、長期にわたる継続投与を目的とはしていない」及び「急性期心不全又は慢性心不全の急性増悪期から慢性期管理への移行期の静注利尿薬から経口利尿薬への切り替えに伴い、既存の経口利尿薬治療でも体液貯留が存在する場合に追加投与されることを想定している」との申請者の主張は妥当と考える。一方、「塩類排泄型利尿薬の投与・増量で血圧が低下する又は低下が懸念される心不全患者、及び既存利尿薬で腎機能の低下が懸念される心不全患者において本薬は有用である」との申請者

の主張については、国内臨床試験における本薬の投与経験はごく限られたものであり、日本人患者においては、現時点では明確とは言い難いと考え。したがって本薬投与時の血圧の変化には十分留意する必要がある、また、国内臨床試験において、本薬投与時に腎機能の低下が示唆された症例も認められていることから、既存の利尿薬で腎機能の低下が懸念される心不全患者においては、本薬投与に際しても腎機能の低下に注意する必要があると考える。

(2) 本薬の有効性について

1) 有効性の評価項目及び本薬の有効性について

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）における有効性の主要評価項目を最終投与時（治験薬投与 7 日目）の体重変化量と設定した理由及びその妥当性について、体重変化量という指標及び当該試験にて認められた本薬 15mg 群の体重変化量の大きさ（ $-1.54 \pm 1.61\text{kg}$ ）の臨床的な意義を踏まえて説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。心不全による体液貯留状態である心性浮腫では、血管内の水分量が増加することで静脈の静水圧が上昇し、間質や肺等、病態により様々な箇所へ水分が貯留するため、心性浮腫の所見は、個々の病態によって異なり、浮腫、肝腫大、肺うっ血、肺う音、頸静脈怒張、Ⅲ音及び心拡大等様々である。したがって、本薬による体液貯留状態の改善効果を評価するにあたっては、これらの所見を総合的に評価する指標が求められる。体重の変化量は、症状改善等の直接的な指標ではないものの、全身的な体液貯留状態の変化を反映すると考えられる、測定機器の精度を一定に保ち、着衣や食事、排尿等の測定時の基準を定めることで体重は客観的な指標となり得ると考える。また、臨床の場でも利尿薬の用量を調節する際には、尿量と体重が重要な指標となっており、浮腫性疾患の体液貯留状態を把握するうえで、体重測定は最も簡便で正確な一般的指標とされている。慢性心不全ガイドライン（2005 年度改訂版）においても慢性心不全患者の体重測定の重要性が述べられている。以上のことから第Ⅲ相二重盲検比較試験の主要評価項目を体重変化量とした。また、用量設定試験（156-■-001 試験）での体重変化量は投与 1 日目が最大であり、その後徐々に減少し投与 7 日目ではほぼ定常状態に達したことから、評価時期を 7 日間の投与終了時とした。

国内で実施した 4 試験（156-■-001、156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験）を統合し、体重と体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血）との関係について検討したところ、頸静脈怒張又は肝腫大の変化量が負の値を示す被験者では体重変化量も負の値を示す傾向が認められ、下肢浮腫、肺うっ血の程度が改善するほど体重の減少量は大きく、下肢浮腫、肺うっ血の「改善例」の体重減少量は「非改善例」に比べ大きかった。観察期と最終投与時に NYHA 心機能分類を評価した 156-■-002 試験と 7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-■-006 試験）の各試験において、体重と心不全症状（NYHA 心機能分類）との関係性を評価したところ、NYHA 心機能分類の「改善例」の体重減少量も「非改善例」に比べ大きかった。したがって、体重の減少量は、心性浮腫患者の体液貯留に伴う所見の減少又は改善、NYHA 心機能分類の改善と関連があるものと判断した。

156-■-002 試験で認められた本薬の体重変化量の大きさの臨床的な意義については、以下のように考える。慢性心不全ガイドライン（2005 年度改訂版）によると、心性浮腫による臨床症状発現時の体重増加は通常 2～3kg であり、1 日 2kg 以上の体重増加は慢性心不全の急性増悪を強く示唆するとされている。国内臨床試験で、従来の利尿薬を使用しているも体液貯留状

態の認められる患者に本薬を追加投与することにより、更に 1.0～1.5kg の体重減少をもたらしたことは、臨床的に意味のあるものと判断した。

以上、心性浮腫での体液貯留部位は様々であり、全身的な体液貯留状態の改善を評価する指標として、体重変化量を主要評価項目と設定したことは、妥当であると考えられた。

機構は、体重変化量と心不全治療におけるエンドポイントとの関連について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。心不全の臨床症状は、体液貯留に伴う症状と心拍出量低下に伴う症状に大別されるが、これらを改善することは、患者の QOL の観点から重要なエンドポイントである。本薬を含む利尿薬の投与の目的は、主として短期に体液貯留を改善することであり、その指標として体重を主要評価項目とした。上述のとおり、体重の減少量と体液貯留に伴う症状の改善には関連性がみられ、また、体重減少量と、自覚症状から心不全の重症度を示す指標である NYHA 心機能分類の改善にも関連性がみられた。これらのことから、体重減少量は心不全患者の体液貯留に伴う臨床症状の改善を反映する指標になると考えた。

機構は、本薬の有効性の評価項目、及び本薬の有効性について以下のように考える。現時点での急性心不全の治療薬の開発においては、clinical signs and symptoms、肺ラ音、Ⅲ音等を含む症状の改善が示される必要があると国際的に考えられている（EMA ;Note for guidance on clinical investigation of medical products for the treatment of cardiac failure-addendum on acute cardiac failure, CPMP/EWP/2986/03）。申請者は、本薬を心性浮腫の症状の改善を目的として投与する位置づけの薬剤として開発を行っているが、本薬は心不全の病態そのものに働きかける抗心不全薬ではなくとも、心不全患者に投与される薬剤であることから、本薬の臨床試験における有効性の評価においては、心不全患者の状態を反映する適切な指標を評価項目に含めることが必要であると考ええる。第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）では、体重の変化量が主要評価項目とされており、体重は水分収支等の影響を受け変動しやすい指標と考えられるため、本薬の有効性の評価において必ずしも最適な指標であるとは言えないものの、体液貯留を反映する指標として一定の意義はあると考えられる。また、副次的評価項目ではあるが、156-■-002 試験において、肺ラ音やⅢ音の消失がプラセボ群よりも多くみられ、下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大等の改善が示されたことから、体液貯留に対する本薬の一定の有効性が副次的評価項目からも支持されていると考えられる。なお、EVEREST 試験（海外 156-■-236 試験）の短期試験では、主要評価項目である、入院 7 日後（早期退院の場合退院時）の全般的臨床症状と体重の変化の複合評価指標で、本薬群はプラセボ群に比し有意な改善を示している。海外の慢性心不全ガイドライン（ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, *J Am Coll Cardiol* 46:1-82, 2005）において、心不全の短期間の体液貯留状況は、体重変化を測定することで最もよく評価されたと記載されていること、本薬は心性浮腫の治療を目的とした治療薬であり、必ずしも抗心不全薬の開発の際に用いられる有効性の指標のすべてについて厳密に評価されることが必要とは言えないこと等を踏まえると、提出された試験結果から、国内においても、心不全患者の浮腫の治療において本薬の一定の有効性が示されたと判断して良いものとする。

2) 本薬の日本人心不全患者の中長期的な予後に及ぼす影響について

機構は、本薬が日本人心不全患者の中長期的な予後に及ぼす影響について、国内外の臨床試験成績に基づいて説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。心不全患者の治療の中長期的な目的は、「社会復帰や家庭生活の維持（病的状態の改善）」及び「生命予後の改善」である。海外の長期予後を検討した大規模試験（EVEREST 試験：海外 156-■-236 試験）では、心不全の悪化で入院した患者を対象に、主要評価項目を「死亡までの時間」及び「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる入院までの時間」とし、本薬 30mg が中長期的な予後へ及ぼす影響をプラセボ対照で検討した。治験薬投与期間は、中央値として 9.9 ヶ月であり、死亡例は、本薬 30mg 群の 537/2,072 例（25.9%）、プラセボ群の 543/2,061 例（26.3%）で認められ、「死亡までの時間」について、本薬 30mg 群とプラセボ群との間には有意差はみられなかったが、ハザード比の 95.98%の信頼区間の上限は、事前に決定した非劣性限界値である 1.25 を超えず、本薬 30mg 群はプラセボ群に劣らないものと判断された。心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる入院は、本薬 30mg 群の 871/2,072 例（42.0%）、プラセボ群の 829/2,061 例（40.2%）で認められ、「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる入院までの時間」について、本薬 30mg 群とプラセボ群との間には有意差はみられなかった。以上より、本薬 30mg は、「死亡までの時間」及び「心血管系事象による死亡又は心不全が原因となる入院までの時間」に影響を与えなかった。

ただし、156-■-236 試験の対象患者及び投与量は、国内において想定している本薬の投与対象患者及び推奨用量と以下のように異なる。156-■-236 試験の対象患者は、慢性心不全の悪化で入院し、医師が決定した治療を受けている患者で、本薬を中央値として 9.9 ヶ月服用したのに対し、国内では、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全（慢性心不全）患者で、本薬を短期間（1～2 週間）服用する予定である。また、国内と海外では心不全患者の病態や治療内容が異なり、156-■-236 試験における本薬の投与量は 30mg、国内の本薬の推奨用量は 15mg である。しかしながら、156-■-236 試験では、ある期間、国内で本薬が投与される患者と同様の状態時に本薬が投与されたと推察されること、本薬の国内での投与期間は、156-■-236 試験より短いこと、国内で本薬が使用される患者の重症度は、156-■-236 試験の対象患者より低いこと、本薬 30mg の体液貯留を改善する作用については、国内、海外ともに 15mg と大きな差はないと考えられることから、156-■-236 試験成績から本薬が日本人心不全患者の中長期的な予後に及ぼす影響についても説明することは可能と判断した。これらのことから、国内でも、心不全による体液貯留状態の改善のために本薬を短期的に投与しても、心不全の中長期的予後の悪化につながる懸念はないと考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の申請効能・効果は「心性浮腫」とされており、心不全患者における症状の改善を目的とした薬剤として開発されているが、心不全患者に投与される薬剤であるため、抗心不全薬に準じた安全性及び有効性の検討が必要であり、少なくとも安全性の観点からは、抗心不全薬と同様の評価が必要であると考え。近年、従来想定されていた治療目標である速やかな血行動態の改善が、必ずしも中長期的予後の改善をもたらすわけではないことが明らかになってきていることから、現在、国内外の抗心不全薬の開発においては、急性心不全（慢性心不全の急性増悪を含む）を対象に短期間の投与が想定される薬剤であっても、中長期的な予後（死亡率や罹患率）を改善させることか、少なくとも予後を悪化させない

ことを確認する必要があると考えられている。本薬については、海外 156-■-236 試験において、本薬がプラセボに比し中長期的な予後に悪影響を与えるということは示唆されていないものの、国内外の本薬の投与対象患者の相違、治療薬を含めた心不全治療の相違を踏まえると、本薬の日本人患者における中長期的な予後に与える影響は現時点では不明であると言わざるを得ず、製造販売後に、本邦における心不全の標準的な治療環境下で心性浮腫患者に本薬を投与した際に、中長期的な予後（死亡率や罹患率）を悪化する傾向がみられないことを確認する必要があると考えるが、情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 効能・効果について

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）の主要評価項目及び副次評価項目の結果から、心不全の治療において本薬に期待される有効性を説明した上で、本薬の効能・効果を「心性浮腫」とすることの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。心性浮腫患者に対する本薬投与の目的は、心不全に伴う体液貯留状態である心性浮腫を改善することであり、この点では既存の利尿薬と基本的に同じである。しかし、既存の利尿薬とは作用機序が異なり、本薬は尿中電解質排泄に影響を与えることなく利尿作用を示すため、既存の利尿薬治療では電解質低下や副作用のために利尿効果が不十分でも増量できない心性浮腫患者、及び既存の利尿薬治療で効果が不十分な心性浮腫患者においても、本薬が体液貯留状態を改善することが期待される。156-■-002 試験では、既存の利尿薬を投与していても体液貯留状態の存在する心性浮腫患者に本薬を追加投与したところ、全身の体液貯留状態の指標である体重の減少をもたらし、心性浮腫に伴う諸症状を改善したことから、本薬の効能・効果を「心性浮腫」と設定した。なお、156-■-002 試験では、ループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用によっても体液貯留状態（下肢浮腫、頸静脈怒張又は肺うっ血）が認められる患者を対象として本薬の有効性が検証されたことを踏まえ、「効能・効果に関連する使用上の注意」において「本薬は他の利尿薬治療でも体液貯留が存在する場合に使用すること。」と記載することとした。

機構は、以下のように考える。本薬は心不全患者に投与される薬剤ではあるが、心不全に伴う体液貯留状態を改善させる目的で対症的に用いられるものであり、国内外の臨床試験で示された本薬の有効性も、過度の体液貯留状態の改善に留まっていること、及び海外臨床試験では、心不全患者の中長期的な予後に悪影響を与えるということは示唆されていないことから、本薬の効能・効果は「心性浮腫」とすることが適切と判断する。また、心不全に伴う過度の体液貯留状態の治療に際しては、心不全の病態を考慮すると、レニン-アンジオテンシン系の亢進に伴う Na 貯留を対象とした、塩類排泄作用を有する従来の標準的な利尿薬の投与が優先されるべきであり、それらの投与で効果不十分な場合に水利尿を期待して本薬が併用投与されるべきであると考ええる。さらに、国内臨床試験においても、ループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の併用又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用といった、現時点で標準とされる利尿薬治療を行っても体液貯留状態が認められる患者が対象とされていたことも踏まえると、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」において、「本薬は他の利尿薬治療でも体液貯留が存在する場合に使用すること。」と記載し、「重要な基本的注意」において、「本薬は水排泄を増加

させるが、Na 排泄を増加させないことから、他の利尿薬と併用して使用すること」と注意喚起することは、妥当と判断する。「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載等の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

1) 推奨用量について

本薬の推奨用量の設定根拠について、申請者は以下のように説明した。フロセミド 40mg/日以上を投与しても体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、本薬 15、30 及び 45mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間追加投与した用量設定試験 (156-■-001 試験) では、体重減少に対する用量反応性は認められなかった。また、頸静脈怒張及び肝腫大の最終投与時のベースラインからの変化量、下肢浮腫及び肺うっ血の最終投与時における改善率についても用量反応性は認められなかった。24 時間尿量の投与 1 日目におけるベースラインからの変化量は、プラセボ群 $+40\pm 414\text{mL}$ (28 例)、15mg 群 $+1,166\pm 755\text{mL}$ (27 例)、30mg 群 $+1,599\pm 1,134\text{mL}$ (32 例)、45mg 群 $+2,190\pm 1,520\text{mL}$ (26 例) であり、用量反応性が認められた。最も多く発現した有害事象は口渇で、発現率はプラセボ群 10.3% (3/29 例)、本薬 15mg 群 21.4% (6/28 例)、30mg 群 27.3% (9/33 例)、45mg 群 53.6% (15/28 例) であった。脱水は、本薬 15mg 群では発現しなかったが、プラセボ群 6.9% (2/29 例)、30mg 群 9.1% (3/33 例)、45mg 群 21.4% (6/28 例) で発現し、このうち 45mg 群の 1 例は高度であった。このように、156-■-001 試験において、本薬 15、30 及び 45mg の有効性は同程度であり、有害事象の発現頻度は高用量ほど高かったことから、推奨用量として本薬 15mg を選択し、第Ⅲ相試験に移行した。

第Ⅲ相二重盲検比較試験 (156-■-002 試験) では、本薬 15mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性を検証した。安全性について確認したところ、本薬 15mg 群の 3%以上の被験者で発現し、かつプラセボ群より 3%以上多く発現した有害事象は、口渇、便秘、頻尿、悪心、倦怠感、浮動性めまい及び頭痛であった。これらの有害事象はいずれも軽度～中等度であり、安全性にも大きな問題はなく、本薬 15mg 1 日 1 回投与の有用性は認められたものと判断した。

また、156-■-001 試験において、30mg 群の体重減少効果は 15mg 群を上回らなかったが、利尿作用は 15mg より強かったことから、利尿作用が弱いことで心性浮腫の改善がみられない患者では、30mg への増量によって効果が期待できる場合もあるのではないかと考えた。本薬 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与した後、うっ血性所見が消失していない患者に 15 又は 30mg を更に 7 日間投与して 7 日を超える安全性と増量効果を検討した試験 (156-■-006 試験) では、投与 1 日目の尿量のベースラインからの変化量が 500mL 以下であったため 30mg へ増量された症例は、51 例のうち 2 例であり、うち 1 例では 30mg へ増量後に更に体重が減少し、2 例ともに増量後にうっ血性所見は更に改善した。しかしながら、増量を必要とした患者は少なく、用量設定試験においては 15mg 群を上回る有効性を示さなかったことから、30mg については推奨用量には含めず、本薬の臨床推奨用量を「15mg 1 日 1 回」とした。

機構は、以下のように考える。用量設定試験 (156-■-001 試験) において、本薬 15、30 及び 45mg の有効性はほぼ同程度で、有害事象の発現頻度は高用量ほど高かったことから、本薬 15mg 投与において浮腫の改善効果が十分見られない患者においても、15mg を超える高用量に

増量することのメリットが得られる可能性は低く、本薬の用法・用量の上限は 15mg とすることが適切と考える。また、7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-■■■-006 試験）においても、本薬 15mg を超える高用量に増量することの有用性は示されておらず、本薬 15mg の投与により、体液貯留状態が改善しない場合には、本薬の増量を考慮するよりも、漫然と本薬の投与を継続せずに、他の静脈注射剤による治療等を考慮することが適切と考える。以上より、機構は、本薬の推奨用量は 15mg とすることが適切であり、15mg を超える高用量の投与は適切ではないと考えるが、本薬の推奨用量及び投与量の上限については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 本薬の減量について

機構は、添付文書（案）における、「重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者に投与する場合は、半量（7.5mg）から開始することが望ましい。」、「口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。」との規定について、これらの患者における本薬の減量投与時の有効性及び安全性に関する臨床試験成績も踏まえ、本薬の減量投与の対象及び減量した投与量の根拠及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は水利尿作用を有することから循環血漿量を減少させるが、重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症を有する患者では、急激な循環血漿量の減少は、心筋梗塞や脳梗塞等の重篤な副作用を引き起こすリスクがある。本薬の臨床試験では、循環血漿量の変化は軽度であり、心筋梗塞又は脳梗塞の発現は認められなかったものの、重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症のある患者には、安全性に配慮し、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと判断した。低 Na 血症患者については、これまで国内外で本薬を投与された患者（国内心性浮腫患者：213 例、海外心不全及び低 Na 血症患者：3,294 例）では、急激な血清 Na 濃度の上昇によって引き起こされる橋中心髄鞘崩壊症の発現は報告されていないが、本薬による血清 Na 上昇がその潜在的リスクとなり得ることから、血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者に投与する際には、より利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと判断した。また、上記の患者以外でも、本薬の過度の水利尿作用による循環血漿量の減少には注意を要する。臨床試験では本薬による循環血漿量の減少は軽度であったが、本薬に対する反応性の高い患者では、脱水が惹起される可能性は否定できないことから、脱水の前駆症状である口渇感が認められた場合には適切に水分を補給するべきであり、更に口渇感が持続する場合には、減量を考慮する必要がある。

本薬 7.5mg 投与時の尿量及び体重に対する効果は、本薬 7.5 又は 15mg を 1 日 1 回 7 日間投与した臨床薬理試験（156-■■■-004 試験）で検討した。7.5 及び 15mg 群の体重のベースラインからの変化量は、投与 1 日目は -0.57 ± 0.58 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様、10 例) 及び -1.13 ± 0.66 kg (10 例)、最終投与時では -1.68 ± 1.83 kg (10 例) 及び -2.14 ± 1.45 kg (10 例) であった。7.5mg 群では、体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血等）の改善も認められた。以上より、本薬の通常用量は 15mg 1 日 1 回と設定したが、7.5mg 1 日 1 回投与でも有効性が期待できるものと考えた。利尿作用については、7.5mg 群の投与 1 日目の 1 日尿量のベースラインからの変化量は、 $+873 \pm 516$ mL (9 例) であり、15mg 群の $+1,612 \pm 859$ mL (10 例) に

比べて少なかった。投与 1 日目の単位時間あたりの尿量は、7.5mg 群では投与後 4～8 時間までしか尿量の増加がみられず、投与後 8～12 時間まで尿量の増加を示した 15mg 群より利尿作用が続く時間が短かった。以上のように、7.5mg 投与は 15mg 投与に比べて、利尿作用が緩やかであり作用持続時間も短かったことから、7.5mg は 15mg に比べて過度な利尿に関連する有害事象の発現リスクは小さいものであると考える。また、本薬の作用が過剰に発現し口渇感が持続した場合等においては減量することで、過度な利尿に関連する有害事象の発現リスクを低減できると考えられた。

機構は、本薬の減量投与について、以下のように考える。臨床薬理試験（156-■■-004 試験）では、プラセボ群が設定されていなかったため、プラセボと比較した 7.5mg 群の有効性及び安全性は不明である。しかしながら、当該試験において、7.5mg 群の投与 1 日目における、1 日尿量のベースラインからの変化量は 15mg 群に比べて少なく、体重については、いずれの投与群も経時的に減少したが、15mg 群では投与 1 日目から 1kg 以上の体重減少が認められたのに対し、7.5mg 群は投与 3 日目から 1kg 以上の体重減少が認められたことから、7.5mg 投与時では 15mg 投与時に比較して、本薬の利尿効果が、より緩徐に得られる可能性がある。さらに、本薬 7.5mg 投与時の体重、尿量、体液貯留に伴う所見（頸静脈怒張、下肢浮腫、肺うっ血等）のベースラインからの経時的変化を総合的に考えると、本薬 7.5mg の投与については、臨床的に意味のある有効性が期待され、安全性についても本薬 15mg を上回るリスクが生じる可能性は考えにくいため、急激な利尿が望ましくない患者においては、本薬を 7.5mg に減量して投与する意義がある。

本薬の減量投与が考慮されるのは、血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが想定される患者、脱水に伴う血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくない患者等であり、申請者が示した重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症のある患者は、それらの有害事象の高リスク群と考えられるため、減量投与を考慮することは適切である。また、本薬投与中の過度の水利尿を予防するために、脱水を示唆する指標である口渇感が持続する患者において、減量を考慮することも妥当である。また、これらの患者以外でも、脱水に伴う血栓塞栓症のリスクが高い場合や、急激な循環血漿量の減少が好ましくない医師が判断した場合には、減量投与を考慮することが望ましいと考える。したがって、上記の添付文書（案）の注意喚起を行うとともに、「急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合には、半量（7.5mg）から開始することを考慮すること。」等の注意喚起を行うことが適切と考える。減量投与の用法・用量は 7.5mg1 日 1 回とすることでやむを得ないと考えるが、臨床薬理試験における本薬 7.5mg の投与症例は 10 例と非常に少なく、プラセボと比較した成績もないため、本薬 7.5mg 投与時の臨床的な有用性については、製造販売後に十分な情報収集を行う必要があると考える。本薬 7.5mg 投与の妥当性、減量投与を考慮すべき対象患者の規定の詳細、製造販売後の情報収集の内容等については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 本薬の投与期間について

機構は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■■-002 試験）における本薬の投与期間を 7 日間とした設定根拠と妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内での心性浮腫を対象とした臨床開発は、うっ血性心不全患者を対象とした用量設定試験（156-■■-001 試験）より開始したが、同試験の投与期間は、

海外で実施したうっ血性心不全患者を対象とした用量設定試験（156-■-252 試験）における体重減少と下肢浮腫改善率が投与 4～7 日目に一定となったことから、7 日間とした。156-■-001 試験においても、15mg 群の体重は投与翌日より減少し、プラセボ群との差は 4～7 日目にほぼ一定となり、下肢浮腫改善率は 6 日目以降ほぼ一定となったことから、156-■-002 試験も 7 日間の投与で本薬の有効性を評価できるものと判断した。156-■-002 試験においても、156-■-001 試験と同様に、本薬 15mg 群の体重の減少及び下肢浮腫の改善率は、投与 4～7 日目にプラセボ群との差がほぼ一定となったことから、156-■-002 試験の投与期間を 7 日間としたことは妥当であったものと判断した。

機構は、国内臨床試験成績及び本薬の作用機序を踏まえて、本薬の投与中止の判断基準の根拠について、有効性及び安全性の両面から説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、自由水を排泄する水利尿薬であり、心性浮腫の体液貯留所見の改善を目的として投与される。心不全治療薬としては、本薬の有効性は認められておらず、体液貯留の悪化の予防効果についても検討していない。したがって、体液貯留のみに焦点を当て、本薬を中止する基準を、医師が「体液貯留所見が消失した」、「体重が悪化前の状態に戻った」又は「体液貯留所見が不変又は悪化した」と判断した場合とした。156-■-002 試験における本薬 15mg 群の体重の減少及び下肢浮腫の改善率は、投与 4～7 日目にプラセボ群との差がほぼ一定となったことから、本薬の投与を中止する判断は、患者の来院パターンも考慮すると、投与 1 週間後が妥当であると考えた。体液貯留所見については、医師の診察に加え、体重の変化量も重要な指標となる。慢性心不全治療ガイドライン（2005 年改訂版）にも、「短期間での体重増は体液貯留の指標として重要である」と記載されているように、体重は、体液貯留の状態を反映する。国内で実施した 4 試験（156-■-001、156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験）の統合解析結果でも、体液貯留所見（頸静脈怒張、肝腫大、下肢浮腫、肺うっ血）が改善した被験者では、体重が減少している。そこで、患者には体重を毎日測定させることとした。また、本薬投与時には、体液貯留の治療ゴールの指標として「目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）」を設定することとし、体重が目標体重に戻り、医師がこれ以上の投与は必要ないと判断した場合も本薬を中止することとした。一方、7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-■-006 試験）では、少数例ではあるものの、投与 7 日後に、下肢浮腫、頸静脈怒張、又は肺うっ血のいずれかの所見がある被験者に、本薬 15mg を更に 7 日間投与し、投与 8 日以降も体重減少が維持され、頸静脈怒張と肝腫大の減少及び下肢浮腫の改善が認められた。したがって、目標体重に戻ったが、体液貯留所見の改善が不十分な場合も考えられ、1 週間を超えて投与することも考えられる。この場合、投与 1 週間後に本薬を継続投与する必要性を医師が判定する必要がある。

これらのことから、「体重が悪化前の状態に戻ったと判断された場合」については、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）」に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと」と記載し、更に、投与 1 週間後に継続投与の必要性を医師が判断することとした。これらの対策で、継続投与の必要のない患者での、本薬投与中止の対応は可能と判断した。「体液貯留所見が不変又は悪化した」場合については、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと」と記載することで本薬投与中止の対応は可能と判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の投与期間は、個々の患者の病態に応じて個別に判断すべきであり、本薬の投与期間を画一的に制限することはできない。海外の投与経験を踏まえると、日本人患者に本薬を2週間以上投与することにより、国内外の既存の情報にみられる以上の予期せぬ有害事象が生じる可能性は高いものとする。しかしながら、本薬は海外試験において、長期予後を悪化させないことは示されたものの、心不全患者の心不全の病態そのものに影響を与え、予後を改善させる可能性は示されておらず、現時点での臨床的な本薬の意義は、利尿作用に基づく急性期の症状の改善を期待した対症的なものであることから、Na 排泄作用のある他の利尿薬で効果が不十分な場合に、体液貯留所見が改善するまでの必要最小限の期間投与するよう規定すべきである。また、7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-006 試験）において、本薬が1週間を超えて投与された患者は16例と少数であり、日本人患者における1週間を超えた期間にわたる本薬の有効性及び安全性が明確になっているとは言い難い。したがって、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、「体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。（症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。）」、「目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。（国内臨床試験において2週間を超える使用経験はない。）」と記載し注意喚起を行うことは適切と考える。本薬の投与期間の規定、及び注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

（5）安全性について

1) 血清 Na 濃度の上昇に伴うリスクについて

機構は、国内臨床試験に組み入れられた被験者のうち、ベースラインの血清 Na 濃度が135mEq/L 未満であった被験者集団を対象に、本薬が血清 Na 濃度に及ぼす影響等について検討した上で、血清 Na 濃度の上昇に伴う橋中心髄鞘崩壊症等のリスクを低減させるための本薬投与時の規定（本薬投与中に必要と考えられるモニタリング項目、モニタリング頻度、モニタリング項目に基づいた本薬の投与中止規定の必要性等）を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内で実施した4試験（156-001、156-002、156-004、156-006 試験）の安全性解析対象299例中、ベースラインの血清 Na 濃度が「130mEq/L 未満」は7例（2.3%、うち本薬群は5例）、「130mEq/L 以上 135mEq/L 未満」は42例（14.0%、うち本薬群は29例）、「135mEq/L 以上」は248例（82.9%、うち本薬群は177例）、「欠測で不明」は2例であった。ベースラインで最も低かった血清 Na 濃度は127mEq/L であった。また、安全性解析対象299例中、血清 Na 濃度の異常な上昇、下降、急激な上昇（24時間以内に12 mEq/L を超える上昇）を来した症例は以下のとおりであった。①7日を超える安全性と増量効果検討試験（156-006 試験）におけるベースラインの血清 Na 濃度が「135mEq/L 以上」の1例では、ベースライン、本薬15mg 投与4～8時間、投与24時間、投与2日目の血清 Na 濃度は、それぞれ147、146、155 及び156mEq/L であり、投与2日目に有害事象として血中 Na 増加が発現し、治験を中止した。ベースラインからの体重変化量は、投与1日目-1.9kg、投与2日目-3.3kg であった。治験薬投与終了後、血清 Na 濃度は低下し、投与終了2日目147mEq/L、6日目143mEq/L となった。本被験者の投与1日目の1日尿量は約3,500mL、1日飲水量は約1,400mL と、尿量が約2,000mL 多かったことが、血中 Na 増加の原因であると推察した。②

156-006 試験において、本薬 15mg の 7 日間投与後に、更に 7 日間投与することとなった被験者のうち、ベースラインの血清 Na 濃度が「130mEq/L 以上 135mEq/L 未満」の被験者は 2 例であった。1 例は、投与 7 日目に血清 Na 濃度が低下し、投与 8 日目に血清 Na 濃度のベースラインからの変化量が-12mEq/L と最大となり、低 Na 血症（有害事象）で治験を中止した。本被験者では、投与 1～3 日目におけるベースラインからの体重変化量は-0.6～-0.3kg で、投与 4 日目から体重が増加した。投与 6、7 及び 8 日目におけるベースラインからの体重変化量は、それぞれ+1.7、+2.0 及び+2.6kg で、投与 3 日目から、1 日飲水量が 1 日尿量を上回った。もう 1 例も、投与 7 日目から血清 Na 濃度が低下し、血清 Na 濃度のベースラインからの最大変化量は、投与 7 日目の-7mEq/L であった。本被験者では、投与 6 日目まで徐々に体重が減少し、投与 6 日目のベースラインからの体重変化量は-3.3kg であった。しかし、投与 7 日目より、体重が徐々に増加し、投与 7、10 及び 14 日目のベースラインからの体重変化量は、それぞれ、-3.0、-2.5 及び-2.2kg であった。投与 14 日目まで、1 日飲水量が 1 日尿量を上回ることとはなかったが、本被験者は、投与 1 日目から口渇を訴えており、飲水量が投与開始前に比べ増加した結果、血清 Na 濃度が低下した可能性があった。③本薬 15mg の 7 日間投与後に、更に 7 日間投与することとなった被験者のうち、ベースラインの血清 Na 濃度が「135mEq/L 以上」の 1 例で、血清 Na 濃度が低下し、有害事象として、投与 8 日目に低 Na 血症が報告された。血清 Na 濃度の推移は、ベースライン 140mEq/L、投与 4～8 時間 137mEq/L、24 時間 139mEq/L、2～3 日目 140mEq/L、7 日目 136mEq/L、8 日目 4～8 時間 133mEq/L、8 日目 24 時間 135mEq/L、9～10 日目 136mEq/L、14 日目 128mEq/L であった。本被験者では、体重は投与 1 日目から徐々に減少し、投与 7 日目のベースラインからの変化量は-3.1kg であった。しかし、投与 9 日目から体重が徐々に増加し、投与 10、12 及び 14 日目のベースラインからの体重変化量は、それぞれ-2.8、-0.6 及び-1.3kg であった。1 日飲水量は、投与 10 日目から 1 日尿量を上回った。④ 156-001 試験における本薬 45mg 群のベースラインの血清 Na 濃度が「135mEq/L 以上」で、投与 3 日目に被験者の希望で治験を中止した 1 例では、血清 Na 濃度が上昇した。血清 Na 濃度は、ベースライン 143mEq/L、投与 3 日目 151mEq/L、治験中止翌日 144mEq/L であった。ベースラインからの体重変化量は、投与 1 日目-2.1kg、2 日目-2.7kg、3 日目-2.9kg であった。有害事象として、投与 3 日目に脱水（軽度）、治験薬投与中止 4 日目に口渇（軽度）、治験薬投与中止 10 日目に一過性脳虚血状態（高度、重篤な有害事象）が発現した。本被験者では、脱水により、血清 Na 濃度が上昇したと推察した。

以上のように、ベースラインの血清 Na 濃度が「135mEq/L 未満」の被験者において、血清 Na 濃度の急激な上昇（24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇）はみられなかった。

低 Na 血症患者では、急激な血清 Na 濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることが報告され、血清 Na 濃度の上昇速度は、24 時間で 12mEq/L 程度までとすべきであることが推奨されている (*J Am Soc Nephrol*. 4:1522-30, 1994)。国内外で本薬が投与された 3,507 例（国内心性浮腫患者 213 例、海外心不全及び低 Na 血症患者 3,294 例）において本薬による橋中心髄鞘崩壊症の発症は報告されておらず、また、国内の本薬投与例 213 例において、血清 Na 濃度の上昇速度はベースラインの血清 Na 濃度に関わらず一定であったが、ベースラインの血清 Na 濃度が、「135mEq/L 未満」であった被験者は 34 例であり、うち血清 Na 濃度の最小値は 127mEq/L であったこと、及び国内における低 Na 血症患者での本薬の使用経験は限定的であることを踏まえると、血清 Na 濃度が低値の心性浮腫患者での橋中心髄鞘崩壊症の発現リス

クについては、製造販売後調査も含めて、より多くの広範な対象で検討する必要があると考える。また、国内の心性浮腫を対象とした試験では含まれていなかった、血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者に投与する際には、安全性に配慮し低用量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと判断した。これらの患者に対しては、投与開始時は医師の監視下で、尿量、臨床症状等の患者の状態を観察し、過度の利尿がみられた場合には、適切に水分補給を行うよう指導する必要がある。また、投与開始日は頻回に血清 Na 濃度を測定し 24 時間で 12mEq/L を超える上昇がみられた場合には投与を中止する必要がある。

機構は、以下のように考える。国内で実施した 4 試験（156-■■-001、156-■■-002、156-■■-004、156-■■-006 試験）における本薬投与例のうち、ベースラインの血清 Na 濃度が「135mEq/L 未満」であった被験者は 34 例と少数例であり、血清 Na 濃度の最小値は 127mEq/L と、血清 Na 低下が比較的軽度であることから、ベースラインの血清 Na 濃度が低値の日本人心性浮腫患者における、本薬投与時の急激な血清 Na 濃度の上昇や、それに伴う橋中心髄鞘崩壊症の発現リスクについては、現時点では不明である。国内臨床試験には、高度な低 Na 血症（125mEq/L 未満等）は含まれていなかったが、臨床現場では、塩類排泄型利尿薬の影響等のために、心不全に伴う低 Na 血症は多く見られ、特に本薬の投与対象となるような、治療抵抗性の体液貯留状態の著明な重症心不全患者においては、低 Na 血症は高頻度に見られることから、本薬の製造販売後には、低 Na 血症を合併している心不全患者への本薬の投与が想定される。また、本邦の申請効能・効果の対象とは異なるが、海外の低 Na 血症患者（血清 Na 濃度 135mEq/L 未満）を対象に本薬 15mg 1 日 1 回を開始用量として漸増投与した比較対照試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）の併合データの結果では、血清 Na 濃度 130mEq/L 未満の患者では、血清 Na 濃度が投与後約 8 時間で 8mEq/L を超える上昇が本薬群で 7%、プラセボ群で約 1%、投与後 24 時間で 12mEq/L を超える上昇が本薬群で 2%、プラセボ群で 0%認められており、橋中心髄鞘崩壊症はみられなかったものの、血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが示唆されていることから、日本人の心不全患者における投与に際しても、特に低 Na 血症が著明な患者における本薬投与時の血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクには十分注意し、バイタルサイン、血清電解質、体液バランスの適切なモニタリングと管理、及び本薬の投与中止を含めて状態に応じて対応する必要がある。

血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者に投与する際には、安全性に配慮し低用量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいとの申請者の主張については、国内臨床試験の結果からは、ベースラインの血清 Na 濃度に関わらず、本薬投与時には、血清 Na の上昇、低下のいずれもが生じるリスクが示唆されており、本薬投与量と血清 Na 濃度の変化との関連については、本薬 7.5mg 投与例が 10 例と少なかったため、低投与量にすることにより、どの程度血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが回避可能であるのか不明であることから、根拠が十分ではないが、15mg 投与時よりも、7.5mg 投与時には本薬の利尿効果がより緩徐に得られる可能性が示唆されており、低 Na 血症が著明な患者では、低用量から投与を開始することが適切と考える。

申請者は、特に血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者に限定して、投与開始日は血清 Na 濃度を頻回に測定するよう、添付文書（案）において注意喚起しているが、ベースラインの血清 Na 濃度と血清 Na 濃度の急激な上昇リスクとの関連は必ずしも明確ではなく、125mEq/L 未満を低 Na 血症として特に厳重なモニタリングの対象と規定する根拠は十分とは言えないこと、

並びに国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）では全症例が治験期間中は入院下の管理とされ、血清 Na、K 濃度は、投与後 4～8 時間、及び投与開始 2 日目、3 又は 4 日目、投与終了時に測定されていたことも踏まえると、血清 Na 濃度を含めた本薬投与中のモニタリング頻度、項目の規定は、本薬投与時の安全性の確保の上で、すべての患者で重要であると考え。また、本薬投与中及び投与終了後の一定の期間は、いずれの用量を投与する場合であっても、血清 Na 濃度のモニタリングが必須であり、血清 Na 濃度は、患者の心不全の状態に基づく体液貯留状態の変化、飲水量等の影響も受けるため、血清 Na 濃度のみならず、バイタルサイン、体重、尿量、飲水量、脱水等のその他の所見とともに、総合的に患者の状態を把握し、本薬の継続、中止の必要性を判断する必要がある。なお、口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者においては、体液バランスの自己調節機能が機能しないため、急激な血清 Na 濃度の上昇、高 Na 血症や脱水の危険性が特に高いと考えられることから、これらの患者への本薬の投与は適切ではなく、禁忌とすることが妥当であると考え。モニタリング項目及び頻度については専門協議の議論も踏まえて慎重に判断したい。

また、著明な低 Na 血症合併患者における本薬の投与については、橋中心髄鞘崩壊症の発現リスクの検討も含めて、製造販売後に十分な情報収集を行う必要があるが、その詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

2) 本薬の水利尿作用に基づくリスクについて

機構は、国内臨床試験における、本薬投与による過度の水利尿に伴う有害事象（脱水、口渴、血栓塞栓症の発現等）の発現状況を説明した上で、国内臨床試験における口渴（自覚症状）の有無と、水利尿に伴う他の有害事象（脱水、血栓塞栓症等）の発現状況との関連について説明するよう求めた。さらに、それらを踏まえ、過度の水利尿に伴う有害事象の発現を予防するために必要な方策について、安全性の観点から本薬の投与が適切でない患者の規定を設ける必要性、本薬投与中のモニタリング項目、モニタリング頻度、添付文書（案）での注意喚起の内容を含めて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。水利尿に関連した有害事象の発現状況として、国内臨床試験における、口渴、多尿、頻尿、脱水、及び脱水の指標とも考えられるヘマトクリット値に着目した。国内で心性浮腫患者を対象に実施したプラセボ対照試験（156-■-001 及び 156-■-002 試験）の心性浮腫患者（以下、「国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者」）の本薬 15mg 群及びプラセボ群における口渴の発現割合は、18.5%（15/81 例、軽度 14 例、中等度 1 例）及び 4.7%（4/86 例）であり、国内で心性浮腫患者を対象に実施した 4 試験（156-■-001、156-■-002、156-■-004 及び 156-■-006 試験）の心性浮腫患者（以下、「国内 4 試験の心性浮腫患者」）の本薬 15mg 群における口渴の発現割合は、27.9%（39/140 例、軽度 37 例、中等度 2 例）であった。多尿は心性浮腫患者の本薬 30mg 群のみに発現した（3.0%、1/33 例、軽度）。頻尿の発現割合は、国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者の本薬 15mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 7.4%（6/81 例、すべて軽度）及び 0.0%（0/86 例）、国内 4 試験の心性浮腫患者の本薬 15mg 群で 7.9%（11/140 例、すべて軽度）であった。脱水の発現割合は、国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者の本薬 15mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.0%（0/81 例）及び 3.5%（3/86 例）、並びに国内 4 試験の心性浮腫患者の本薬 15mg 群で 0.7%（1/140 例、中等度、投与 7 日目）であった。本薬投与により発現した脱水は、ほとんどが推奨用量以上の 30 又は 45mg で発現した [7.5mg

群 0.0% (0/10 例)、30mg 群 9.1% (3/33 例)、45mg 群 21.4% (6/28 例)]。国内 4 試験の心性浮腫患者ではヘマトクリット値に関連する有害事象の発現は認められなかった。

国内 4 試験の心性浮腫患者で発現した過度の水利尿による影響が否定できない有害事象の時期別発現頻度では、投与初日に発現したものは、7.5mg 群の口渇 3/4 例（各発現日の発現例数/全期間の発現例数、以下同様）、15mg 群の口渇 18/39 例、血中 K 増加 1/12 例、30mg 群の口渇 6/9 例、45mg 群の口渇 8/15 例であった。また、2 日目に発現したものは、15mg 群の口渇 12/39 例、血中 K 増加 2/12 例、血中 Na 増加 1/1 例、30mg 群の口渇 2/9 例、脱水 1/3 例、45mg 群の口渇 4/15 例、脱水 1/6 例であった。プラセボ群では投与初日に発現した事象はなく、2 日目に口渇 2/4 例、血中 K 増加 2/5 例が発現した。本薬群全体では、過度の水利尿による影響が否定できない口渇が、初日に 35/67 例 (52.2%)、2 日目に 18/63 例 (26.8%) 発現しており、口渇発現例の 79.1% が 2 日目までの発現であった。

過度の水利尿に関連する有害事象のうち、重篤な有害事象は 2 例にみられた。そのうち 1 例は、79 歳女性の拡張型心筋症の症例で、中等度の口渇が本薬 15mg 投与初日に、大脳動脈塞栓症が投与 5 日目に発現し、死亡に至り、心房細動からの脳塞栓症が疑われた。他の 1 例は、44 歳女性の拡張型心筋症の症例で、心臓内血栓（左心室内血栓）が本薬 15mg 投与終了後 1 日目の検査で確認されたが、口渇は発現していなかった。また、本薬 45mg 投与終了後 7 日目の検査で脱水が確認された 1 例は、重症度が高度と判定された。

国内臨床試験における口渇（自覚症状）の有無と、水利尿に伴う他の有害事象（脱水、血栓塞栓症等）の発現状況との関連については、口渇を除く過度の水利尿による影響が否定できない有害事象は、本薬群で 33 件発現し、口渇後の発現 9 件、口渇前の発現 4 件、口渇の発現なし 20 件であった。以上のように、口渇発現後の発現が少なかったが、高 K 血症に関連する有害事象はプラセボ群でも同様に発現しており、K 保持性利尿薬との併用が影響している可能性が考えられること、今回着目した有害事象には循環血漿量の減少以外の要因の関与も否定できないこと、口渇の訴えは被験者により個人差があるために必ずしも口渇感を訴えているとは限らないこと等がその原因となっていることも考えられた。以上のことから、口渇は本薬による循環血漿量の減少をモニタリングするための重要な指標の一つと考えるが、確実に循環血漿量減少の徴候を観察するためには、倦怠感、皮膚乾燥、粘膜乾燥、体重等の自覚症状・他覚所見と合わせて観察する必要があると考えられた。

過度の水利尿作用に伴う副作用発現リスクを低減するためには、本薬に対する患者個々の反応性を正確に把握し、適切な指導・処置を行う必要がある。本薬による尿量増加は投与 1 日目で最も大きいことから、本薬を初めて投与する患者では、医師の監視下で投与を開始する必要があると考える。また、本薬の利尿作用は投与 1 日目 4~8 時間で最大になったことから、投与開始日及び翌日に自覚症状（口渇、倦怠感等）、脱水に関する他覚所見（診察；皮膚乾燥、粘膜乾燥等）、バイタルサイン、体重、尿量を観察する必要があると考える。その結果、循環血漿量の減少が疑われる場合には、血液学的検査（ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度）、生化学検査（血清 Na 濃度、血清 K 濃度、血清クレアチニン濃度、血中尿素濃度）等により詳細を確認する必要があると考える。

なお、口渇は脱水等の前駆症状とも捉えられることから水分摂取や本薬の減量等の適切な対応が必要であり、口渇を感じない、又は水分を補給できない状態にある場合は、重大な脱水や体液の減少に伴う電解質異常を引き起こす危険性があることから禁忌とした。重篤な冠動脈硬

化症又は脳動脈硬化症のある患者は、本薬投与により急激な利尿が現れた場合、急速な循環血漿量減少や血液濃縮を来し、心筋梗塞や脳梗塞を誘発する可能性があることから、他の利尿薬の使用上の注意を参考に慎重投与とした。また、重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者では、安全性に配慮してより利尿作用の弱い半量（7.5mg）から投与を開始することが望ましいと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の投与時には、過度の水利尿作用に伴って生じる可能性のある、脱水、血栓塞栓症、血清 Na 及び K 濃度上昇等の有害事象の発現に十分注意する必要がある。特に本薬の投与対象となる心不全患者においては、左室駆出率が低い患者も含まれ、これらの患者では本薬投与時の過度の水利尿に伴う末梢循環の悪化により、低心拍出量症候群（low output syndrome）を生じるリスクがあるため、慎重な投与が必要である。

米国の添付文書においては、「投与開始時及び漸増中は、患者の血清電解質濃度及び体液量の変化を頻繁にモニターすること。」と規定され、「投与開始後 24 時間は水分制限をしないこと。本剤を服用する患者に対し、口渇時には飲水を続けるよう指導すること。」との記載もなされており、本邦においても、口渇が出現した場合の水分補給についての患者指導を十分に行う必要がある。また、口渇感が持続する場合には、減量や中止を考慮すべきである。

一方で、口渇は過度の水利尿を示唆する重要な所見の一つではあるものの、臨床試験における口渇と脱水等の水利尿に伴う有害事象の発現状況には明確な関連は見られておらず、口渇感を伴わずに、過度の水利尿に関連した有害事象が発現した症例も見られたことから、本薬の投与に際しては、口渇等の自覚症状とともに、バイタルサイン、体重、尿量等の他覚所見、及びヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血清 Na 濃度、血清 K 濃度、血清クレアチニン濃度、血中尿素濃度などの血液検査所見を頻繁にモニタリングすることにより、総合的に本薬の水利尿効果の適切性を評価する必要がある。本薬による尿量増加は投与 1 日目でも最も大きいことから、本薬投与開始直後から投与 1 日目までの期間は、特に患者の状態を頻繁に観察し、過度の水利尿に伴う脱水や血栓塞栓症等の有害事象の発現に注意する必要がある。

添付文書（案）において、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者を禁忌とし、急速な循環血漿量の減少に伴い血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者（重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者等）を慎重投与に設定するとともに、本薬の投与を半量（7.5mg）から開始することが望ましいとした申請者の主張は妥当と考えるが、安全性の観点から「急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合には、半量（7.5mg）から開始することを考慮すること。」等の注意喚起を追加することがより適切と考える。本薬の投与が適切でない患者の規定をさらに設ける必要性、過度の水利尿に伴う有害事象の発現を予防するための具体的な本薬投与中のモニタリング項目、モニタリング頻度、添付文書での注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

また、国内臨床試験は、ループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用、又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬との併用のいずれかの利尿薬治療がなされている患者を対象として実施されたため、その他の利尿薬と本薬を併用した際の脱水のリスクについては不明である。国内臨床試験では併用禁止薬とされたヒト心房性 Na 利尿ペプチド（以下、「hANP」）は、注射剤のみであり、慢性心不全患者では急性増悪期に主に使用され、添付文書上も「急性期の臨床症状が改善し、患者の状態が安定した場合（急性期の状態を脱した場合）

には他の治療法に変更すること」と記載されており、本剤とは臨床的位置づけが異なるため、相談者も説明しているように基本的には併用されない。しかしながら、臨床現場において、急性期から改善し比較的心不全の状態が安定してきた時期等に、本薬が hANP と併用される場合には、hANP による血管拡張作用と利尿作用に、本薬による水利尿作用が加わることになるため、尿量が大きく増加することが予想され、急激な利尿に伴う有害事象の発現が懸念される。国内臨床試験で併用されなかった他の利尿薬と本薬の併用に関する規定及び注意喚起の内容については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

3) 腎機能障害のリスクについて

機構は、国内臨床試験における、腎機能障害に関連する有害事象の発現状況について説明した上で、本薬による腎機能障害の発現のリスク因子について、国内外の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。さらに、本薬投与時の腎機能障害の発現リスクを踏まえた、添付文書（案）の注意喚起も検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内で心性浮腫患者を対象に実施した 4 試験（156-■■■-001、156-■■■-002、156-■■■-004、156-■■■-006 試験）で発現した腎機能障害に関連する有害事象の用量別発現頻度は表 9 のとおりであり、本薬群のいずれかでプラセボ群と比べて発現率が高かった事象は、血中クレアチニン増加、血中 K 増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、腎機能検査異常、慢性腎不全及び腎機能障害であった。

表 9：腎機能障害に関連する有害事象の用量別発現頻度（国内臨床試験の統合成績）

	本薬群						プラセボ群 (n=86)
	7.5mg (n=10)	15mg (n=140)	15→30mg (n=2)	30mg (n=33)	45mg (n=28)	全用量 (n=213)	
血中クレアチニン増加	2 (20.0)	18 (12.9)	1	1 (3.0)	0 (0.0)	22 (10.3)	7 (8.1)
血中 K 増加	1 (10.0)	12 (8.6)	0	2 (6.1)	1 (3.6)	16 (7.5)	5 (5.8)
血中尿素増加	2 (20.0)	23 (16.4)	1	2 (6.1)	2 (7.1)	30 (14.1)	11 (12.8)
血中尿酸増加	0 (0.0)	20 (14.3)	1	4 (12.1)	2 (7.1)	27 (12.7)	3 (3.5)
尿中たん白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (3.5)
腎機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
高 K 血症	0 (0.0)	2 (1.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (2.3)
慢性腎不全	0 (0.0)	2 (1.4)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	2 (1.4)	0	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (1.4)	2 (2.3)

例数 (%)

これら有害事象の重症度について、高度と判定された事象は、プラセボ群及び本薬 7.5mg 群ではなかったが、本薬群 15、30 及び 45mg 群では、血中尿素増加が 1/140 例 (0.7%)、1/33 例 (3.0%) 及び 2/28 例 (7.1%)、血中尿酸増加が 3/140 例 (2.1%)、2/33 例 (6.1%) 及び 1/28 例 (3.6%)、慢性腎不全が 2/140 例 (1.4%)、0/33 例及び 0/28 例に認められた。また、本薬 15mg 群投与で発現した慢性腎不全 2 例は、いずれも重篤な有害事象であったが、両者ともにベースライン時の血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の被験者であった。

本薬 15mg 群で発現した腎機能障害に関連する有害事象に影響を及ぼす因子を検討した結果、年齢「65 歳以上」、糖尿病「あり」、NYHA 心機能分類「Ⅲ・Ⅳ」、ベースライン時の eGFR 「60mL/min/1.73m²未満」、ループ利尿薬用量「80mg/日以上」、ARB「あり」、β遮断薬「あり」の被験者で、それぞれ他のカテゴリーより腎機能障害に関連する有害事象のいずれかの発現率が高かった。本薬 15mg 群及びプラセボ群におけるベースライン時の eGFR 別の血中クレアチ

ニン増加の発現例数は、eGFR が正常 (60mL/min/1.73m² 以上) では 2/33 例 (6.1%) 及び 0/21 例 (0.0%)、中等度低下 (30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73 m² 未満) では 10/76 例 (13.2%) 及び 3/47 例 (6.4%)、高度低下 (30mL/min/1.73m² 未満) では 6/31 例 (19.4%) 及び 4/18 例 (22.2%) であった。

これらの因子に注目し、海外データを用いて同様に検討した。米国申請資料として提出した安全性データパッケージ (Integrated Summary of Safety、以下、「海外 ISS」) に含まれるプラセボ対照試験において、心不全患者で発現した腎機能障害に関連する有害事象全体の発現率は、本薬群とプラセボ群でほぼ同じであった [本薬群 25.6% (796/3,107 例)、プラセボ群 25.2% (648/2,571 例)]。また、国内の心性浮腫患者の本薬 15mg 群で 2 例以上に発現し、プラセボ群より発現率の高かった、血中クレアチニン増加、血中 K 増加、血中尿素増加、血中尿酸増加の発現率も本薬群とプラセボ群で大きな違いはなかった。年齢、糖尿病、NYHA 心機能分類「Ⅲ・Ⅳ」、ループ利尿薬用量、ARB、β 遮断薬については、より多数例で実施した海外成績では腎機能障害に関連する有害事象に影響を与えないものと判断された。本薬 15mg 群及びプラセボ群におけるベースライン時の eGFR 別の血中クレアチニン増加の発現例数は、eGFR が正常では 33/1,611 例 (2.0%) 及び 28/1,386 例 (2.0%)、中等度低下では 63/1,108 例 (5.7%) 及び 36/895 例 (4.0%)、高度低下では 14/221 例 (6.3%) 及び 8/181 例 (4.4%) であり、eGFR の低下が中等度及び高度の被験者で血中クレアチニン増加の発現率が高かった。このように、腎機能障害に関連する有害事象の発現は eGFR が中等度から高度悪化している被験者で高まった。

以上の国内外の臨床試験の検討結果より、高度な腎機能障害を有する患者に対しては、本薬は慎重に投与すべきであると考えた。また、本薬は、高度な腎機能障害を有する患者で腎機能障害をさらに悪化させるおそれがあることから、注意喚起を行う必要があると考え、添付文書 (案) の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「副作用」に記載することとした。

機構は、以下のように考える。近年「心腎連関」が注目され、心不全患者においては、しばしば腎機能低下がみられ、慢性腎臓病の合併により予後が悪化することが明らかになってきていることを踏まえると、腎機能障害を合併する心不全患者に本薬を投与する際、腎血流量低下に伴い腎機能が更に悪化する危険性があることは、臨床的に重要な問題点であり、添付文書において十分な注意喚起を行う必要がある。申請者が提示した添付文書 (案) における腎機能障害のリスクに関する注意喚起は妥当であると考え、国内臨床試験では、腎機能が中等度以上に低下した被験者における本薬の投与経験は限られているため、腎機能障害を合併する患者における本薬の安全性に関する情報、及び本薬投与時の腎機能に関する有害事象の発現状況に関する情報は、製造販売後にもさらに収集を行う必要がある。腎機能障害患者に本薬を投与する際の注意喚起の具体的な記載、及び製造販売後の情報収集の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

4) 高 K 血症のリスクについて

機構は、国内臨床試験における、高 K 血症に関連する有害事象の発現状況について説明した上で、本薬による高 K 血症の発現のリスク因子について、国内外の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。さらに、本薬投与時の高 K 血症の発現リスクを踏まえた添付文書 (案)

の注意喚起も検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験における、高 K 血症に関連する有害事象（血中 K 増加、高 K 血症）の発現例数は、本薬群とプラセボ群で同程度であった〔本薬群（全用量）18/213 例（8.5%）、プラセボ群 7/86 例（8.1%）〕。また、海外 ISS に含まれるプラセボ対照試験の心不全患者で発現した高 K 血症に関連する有害事象全体の発現率は、本薬群とプラセボ群で同様であった〔本薬群 10.9%（339/3,107 例）、プラセボ群 10.6%（272/2,571 例）〕。

本薬群で発現した高 K 血症に関連する有害事象に影響を及ぼす因子を検討した結果、糖尿病「あり」、ベースラインの eGFR「30mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満」、抗アルドステロン薬「あり」の被験者で、それぞれ他のカテゴリーより高 K 血症に関連する有害事象の発現率が高かった。これらの因子に注目し、海外データを用いて同様に検討したところ、糖尿病を合併する被験者、及びベースライン時における eGFR 中等度の低下（30mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²未満）の被験者で高 K 血症に関連する有害事象の発現率が高かったが、プラセボ群でも同様の傾向を示したことから、疾患等の背景因子が要因となっているものと考えられた。

国内臨床試験で本薬 15 mg を投与した患者で、血中 K 増加の有害事象が発現した 12 例のうち 11 例が抗アルドステロン薬を併用していた。プラセボ群の血中 K 増加を発現した 5 例は、すべて抗アルドステロン薬を併用していた。また、高 K 血症が発現した 4 例（本薬群 2 例、プラセボ群 2 例）のうち本薬群の 1 例、プラセボ群の 2 例は抗アルドステロン薬を併用していた。

以上より、本薬が高 K 血症に関連する有害事象の発現頻度を高める可能性は低いですが、K 保持性利尿薬である抗アルドステロン薬との併用時には、血清 K 濃度が上昇するおそれがあること、本薬投与により循環血漿量が減少した場合には血清 K 濃度が相対的に上昇する可能性が否定できないことから、高 K 血症の患者及び血清 K を上昇させる薬剤と併用する際には、血清 K 濃度の上昇に注意する必要があると考えられた。したがって、添付文書（案）の「重要な基本的注意」及び「相互作用」の「併用注意」の項に血清 K を上昇させる薬剤との併用時の注意喚起を記載するとともに、「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項に高 K 血症の患者に対する注意喚起を記載することとした。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績からは、本薬による高 K 血症のリスクは明らかではないものの、本薬を投与される多くの患者で抗アルドステロン薬が併用されることが想定され、特にそれらの患者では、本薬の水利尿作用に基づく循環血漿量の減少に伴い、血清 K 濃度が上昇する可能性は否定できないと考える。また、国内で心性浮腫患者を対象に実施した 4 試験（156-■-001、156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験）において、投与中止に至った有害事象のうち、本薬 15mg 投与群で最も発現率が高かった事象は、血中 K 増加 3/140 例（2.1%）であり、発現までの期間が投与開始後 2～4 日と本薬の投与開始後早期にみられていることから、特に本薬の投与開始後早期の高 K 血症の発現に、十分に注意する必要がある。

添付文書において高 K 血症のリスクに関する注意喚起を行うことは必要と考えるが、本薬投与時の高 K 血症に関する有害事象の発現状況に関する情報収集は、製造販売後もさらに行う必要があると考える。高 K 血症のリスクに関する注意喚起の具体的な記載、及び製造販売後の情報収集の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

5) 他のバソプレシン作用に関連する有害事象について

申請者は、本薬による他のバソプレシン作用に関連する有害事象について以下のように説明した。本薬は、弱いながら V_{1a} -受容体拮抗作用を有している。また、本薬投与により血漿中アルギニンバソプレシン（以下、「AVP」）が上昇する。AVP は V_{1a} -受容体を介して血管収縮作用や血小板凝集作用を示すため、本薬の直接的又は血漿中 AVP 上昇による間接的な V_{1a} -受容体への影響が懸念される。国内試験で認められたバソプレシンの薬理作用と関連する有害事象（血圧、血栓症/凝固能亢進状態、凝固/止血障害/出血増加）について検討した。血圧に関連する有害事象として、国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者では、頭痛が、本薬 15mg 群 6.2%（5/81 例）、プラセボ群 0.0%（0/86 例）、血圧上昇が、本薬 15mg 群 2.5%（2/81 例）、プラセボ群 1.2%（1/86 例）に発現した。国内 4 試験の心性浮腫患者では、頭痛が、本薬 15mg 群 4.3%（6/140 例）に発現した。血栓症/凝固能亢進状態に関連する有害事象として、国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者では、重篤な脳梗塞がプラセボ群 1/86 例（1.2%）に発現し（回復が確認された）、国内 4 試験の心性浮腫患者では、本薬 15mg 群で死亡に至った大脳動脈塞栓症が 1/140 例（0.7%）に、重篤な心臓内血栓が 1/140 例（0.7%）に、本薬 45mg 群で重篤な一過性脳虚血発作が 1/28 例（3.6%）に発現した（心臓内血栓及び一過性脳虚血発作は軽快又は回復が確認された）。凝固/止血障害/出血増加に関連する有害事象として、国内プラセボ対照試験の心性浮腫患者では、鼻出血が、本薬 15mg 群 2.5%（2/81 例）、プラセボ群 5.8%（5/86 例）に発現し、国内 4 試験の心性浮腫患者では、本薬 15mg 群 4.3%（6/140 例）に発現した。以上のように、国内臨床試験の結果からは、他のバソプレシン作用に関連する有害事象の発現と本薬投与との関連性は明らかにはなかった。

海外 ISS に含まれるプラセボ対照試験の心不全患者で発現した他のバソプレシン作用に関連する有害事象については、頭痛が、本薬群、プラセボ群ともに 6.5%（それぞれ 201/3,107 例、168/2,571 例）に発現した。血栓症/凝固能亢進状態に関連する有害事象が、本薬群 6.8%（212/3,107 例）、プラセボ群 7.2%（185/2,571 例）に発現し、本薬群で最も発現率が高かった事象は脳血管発作で、本薬群 1.3%（40/3,107 例）、プラセボ群 1.4%（36/2,571 例）であった。凝固/止血障害/出血増加に関連する有害事象として、血尿が、本薬群 2.2%（67/3,107 例）、プラセボ群 1.9%（50/2,571 例）に発現した。海外 ISS に含まれる心不全患者を対象とした試験で発現した有害事象からは、本薬投与と V_{1a} -受容体との関連性は明らかにはなかったが、本薬投与による、血圧、血栓症/凝固能亢進状態、凝固/止血障害/出血増加に関連する有害事象発現への影響はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。現時点では、 V_2 -受容体拮抗薬である本薬投与時の、AVP の上昇や V_{1a} -受容体経路の活性化を介した作用が安全性に及ぼす影響は不明であるが、理論的には、心筋リモデリングや冠動脈収縮による心筋虚血を介して心不全を悪化させる可能性も否定できない。本薬の国内外の臨床試験成績からは、 V_{1a} -受容体との関連が疑われるような、血栓症/凝固能亢進状態、凝固/止血障害/出血増加に関連した有害事象の発現リスクが、明らかに高まる可能性は示唆されなかったものの、本薬の利尿作用の側面からも、脳梗塞等の虚血性の合併症のリスクが考えられるため、特に、全身の血栓症、血栓塞栓症等の発現リスクについては、留意する必要がある、適切な注意喚起と製造販売後の情報収集が必要である。血栓症、血

栓塞栓症等のリスクについての注意喚起及び製造販売後の情報収集については、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

6) 高血糖のリスクについて

機構は、欧州添付文書では、高血糖に対する注意喚起が記載されていることから、国内臨床試験成績も踏まえて、本邦においても本薬による耐糖能低下のリスクに係る注意喚起の必要性を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外では、本薬群及びプラセボ群における糖の恒常性に関連する有害事象の発現率は、糖尿病を合併する心不全患者では、血中ブドウ糖増加が 1.9% (24/1,258 例) 及び 2.2% (21/976 例)、高血糖が 5.4% (68/1,258 例) 及び 5.0% (49/976 例)、糖尿病が 3.2% (40/1,258 例) 及び 3.7% (36/976 例) であり、両群間で大きな差はなかったが、糖尿病を合併する低 Na 血症患者では、血中ブドウ糖増加が 2.1% (5/238 例) 及び 2.0% (4/200 例)、高血糖が 6.3% (15/238 例) 及び 5.5% (11/200 例)、糖尿病が 3.4% (8/238 例) 及び 1.0% (2/200 例) に発現していた。欧州における審査では、水利尿によって脱水が発現した場合、糖尿病患者で高血糖（又は血中ブドウ糖増加）のリスクがあると判断され、添付文書で高血糖に対する注意が喚起された。

国内で心性浮腫患者を対象に実施した 4 試験(156-■-001、156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験)において、糖尿病を合併する心性浮腫患者では、血中ブドウ糖増加が、本薬 15mg 群で 13.7% (10/73 例)、プラセボ群で 2.6% (1/39 例) にみられたが、プラセボ対照試験に限ると、本薬 15mg 群で 4.5% (2/44 例)、プラセボ群で 2.6% (1/39 例) であった。

ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬は K の尿中排泄量を増加させ、その結果低 K 血症が惹起され、細胞内の K 低下がインスリンの分泌を阻害し、血糖値を上昇させて糖尿病が悪化すると報告されている (Chan JC, et al. *Drug Saf*, 15:135-57,1996、Manjula K. et al. *Ann Intern Med*. 118:529-539, 1993)。特に、糖尿病患者や耐糖能異常を発症するリスクのある患者で、このような利尿薬が糖代謝に悪影響を及ぼすと考えられるが、本薬は血清 K 濃度に影響を与えないことから、糖尿病患者の糖代謝に与える影響は少ないと考える。

本薬投与時の糖の恒常性に関連する有害事象の発現状況及び血糖値の変化量から、本薬が耐糖能を低下させるリスクは低いと考えられること、本薬の想定される投与期間が短期間であること、及び申請時に提出した添付文書（案）の「その他の副作用」の項に「高血糖（0.1～5% 未満）」を記載していることから、耐糖能低下のリスクに係る更なる注意喚起は、米国と同様に必要ないものと判断した。

機構は、以下のように考える。限られた少数例の患者における検討ではあるものの、国内臨床試験では、プラセボ群よりも本薬群で血中ブドウ糖増加が多くみられる傾向が示されており、糖尿病を合併する心性浮腫患者においては、本薬投与時に、特に循環血漿量の減少に伴い血糖が高値となる可能性が否定できないことから、糖尿病患者における本薬の投与については、高血糖のリスクに十分留意する必要がある。本薬の想定される投与期間が短期間であっても、利尿作用が急激に現れる本薬投与開始後早期に高血糖を来す可能性があるため、投与期間の長短にかかわらず注意が必要である。添付文書上の糖尿病患者における注意喚起の内容については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7) 本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について

機構は、本薬の薬効の経時的な発現状況（薬効がみられ始める時間、最大の薬効が期待される時間、薬効の持続時間等）、副作用の発現リスク及び副作用発現のリスクを低減するための適切なモニタリング項目、頻度、期間等に対する考察を踏まえて、広く臨床使用される状況で患者の安全性を確保するために、本薬投与時には入院管理として症状等を注意深く観察する必要があるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の薬効の経時的な発現状況は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）では、本薬 15mg 群の体重は、投与 1 日目から減少し、投与 4～7 日目にプラセボ群との差がほぼ一定となった（「4. (iii) (1) 6) うっ血性心不全患者を対象としたプラセボとの二重盲検比較試験」参照）。第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）及び用量設定試験（156-■-001 試験）における投与 1 日目の 1 日尿量のベースラインからの増加量は、本薬 15mg 群で $1,171 \pm 754 \text{ mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様、53 例）及び $1,166 \pm 755 \text{ mL}$ （27 例）、プラセボ群で $16 \pm 391 \text{ mL}$ （57 例）及び $40 \pm 414 \text{ mL}$ （28 例）であった。臨床薬理試験（156-■-004 試験）及び 7 日を超える安全性と増量効果検討試験（156-■-006 試験）における 1 日尿量のベースラインからの増加量は本薬 15mg で $1,612 \pm 859 \text{ mL}$ （10 例）及び $1,197 \pm 1,051 \text{ mL}$ （48 例）であった。156-■-004 試験における単位時間あたりの尿量（尿排泄速度）は、本薬 7.5mg 群及び 15mg 群とともに、投与後 0～4 時間でベースラインに比べ増加し、投与後 4～8 時間で最も大きな値を示した。7.5mg 群では投与後 4～8 時間までしか尿量の増加がみられなかったが、15mg 群では投与後 8～12 時間まで尿量が増加し、7.5mg 群より長時間利尿作用が続いた。投与後 12～24 時間では 15 mg 群でも尿量の増加はみられなかった。尿量の増加は、投与 1 日目において最も大きく、投与 3 日目以降は一定であった（「4. (iii) (1) 7) うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験」参照）。

本薬投与時の入院管理の必要性については、以下のように考える。本薬は、水利尿作用という新規作用機序の利尿薬であり、限られた臨床試験データからは、広く臨床使用される状況では過度の利尿に伴う急激な循環血漿量の減少が重篤な副作用を引き起こす可能性は否定できないため、本薬を初めて投与される患者では医師の監視下で投与開始する必要があると考えた。本薬の利尿作用は投与 1 日目に最も強く発現すること、本薬 15mg 投与時の作用持続時間は 12 時間程度であったことから、1 日目は入院管理とし、少なくとも投与後 12 時間までは注意深く患者の状態を観察する必要があると考えた。

血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者、重篤な腎障害の患者では、急激な循環血漿量の減少により重篤な副作用を引き起こすリスクがあることから、本薬投与経験の有無に関わらず、常に入院下で投与開始する必要があると考えた。その他にも、重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症を合併する患者、高 K 血症のある患者でも、急激な循環血漿量の減少により重篤な副作用を引き起こすリスクがあるため、本薬を常に入院下で投与開始する必要があると考えた。

また、本薬の投与にあたって、毎日の体重測定により体液貯留状態を把握することや、口渇感等脱水の徴候があらわれた場合は水分補給を行うこと等、日常生活での自己管理が副作用リスク低減のために重要である。本薬投与中の注意事項は医師からの指導により徹底する必要がある、それを遵守できない患者は常に入院下で本薬を投与する必要があると考えた。

一方、副作用の発現リスクを適切に管理できる状態であれば、患者の負担や社会的側面から

も外来管理とするほうが望ましいと考えており、過去の治療歴から本薬の水利尿作用が予測でき、水分摂取を含む体液貯留状態の管理を適切に行える患者で、かつ、循環血漿量減少により重大な副作用を引き起こすリスクが比較的小さい背景を有する患者では、外来で投与可能と考える。外来管理するにあたっては、本薬はこれまでの利尿薬とは異なる水分指導を行う必要があることから、添付文書で注意喚起することに加え、本薬の副作用リスクを低下させる目的で、医師向け・患者向け説明文書を作成し、適正な外来管理を徹底することとする。患者向け説明文書では、本薬投与中の水分摂取の考え方や、脱水の徴候、体重測定の意味等を分かりやすく伝えるように記載し、本薬による副作用リスクの低減に努めていく予定である。以上のように、外来での自己管理が可能な患者もおり、本薬を一律に入院下でのみ使用すべき薬剤と規定する必要はないものと判断している。

機構は、本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について、以下のように考える。本薬は、他の利尿薬等の心性浮腫の治療を目的とした薬剤の投与下であっても効果が不十分で、体液量貯留状態のコントロールが困難な場合に投与される薬剤であり、本薬の投与対象である心性浮腫患者の多くは、心不全の状態が不良で重症であることが想定される。また、本薬投与時に急激に利尿が生じる事に伴う血清 Na 濃度の変化等の臨床的なリスクが大きいこと、国内臨床試験はすべて入院下（156-■-002、156-■-004、156-■-006 試験では、治験薬投与開始 3 日前から、少なくとも治験薬最終投与後 3 日目の後観察検査まで入院）で行われ、外来管理下での投与経験がないこと、本薬は一時的な症状の改善を目的とした薬剤であり、根治的、あるいは生命予後の改善が期待される薬剤ではなく、体液量過剰な状態が存在している期間に限定して投与すべきであること等も踏まえて総合的に判断すると、本薬は入院下で投与を開始し、少なくとも血行動態、臨床症状等の安定、過度の水利尿や高 K 血症等の有害事象が生じる危険性が高くないことが確認されるまでの期間は入院を継続して、適切な患者モニタリングを実施する必要がある。本薬の特徴として、投与直後（投与後 1 日）に大きな効果（尿量の増加、体重減少等）が発現するため、特に投与開始直後（投与後 1 日目）の医師の管理下での頻回なモニタリングが重要である。国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（156-■-002 試験）では、入院管理下で、投与 1、2、3 又は 4 日と投与終了時に血清 Na 濃度、K 濃度等の検査が行われる規定とされており、本臨床試験における安全性の結果は、このような厳重なモニタリングのもとに得られたものであること、また、本薬による有害事象発現リスクの高低を投与前に推測することは困難であること等も踏まえると、本薬の投与対象全例において、少なくとも投与開始時、開始直後は入院下で頻回にモニタリングされる状況で使用されることが適切である。

また、本薬の使用経験がある患者では、高度な低 Na 血症等の合併がない場合は、外来でも使用することが可能であるとの申請者の主張について、慢性心不全患者の急性増悪は、同一の患者で繰り返し生じることも考えられるが、患者の状態は急性増悪を生じた際に、その都度適切に評価されるものであること、慢性心不全は進行性の病態であること、過去に急性増悪の既往のある患者であっても、新たに急性増悪を生じた場合には、急性増悪の要因を含めた患者の状態の詳細が過去と同様のものとは考えにくいこと等を踏まえると、機構は、本薬の使用経験のある患者であっても、本薬を投与開始する場合には、本薬を初めて投与する場合と同様の注意やモニタリングが必要であり、入院管理とすることが適切と考える。

米国での効能・効果は、「心不全、肝硬変及び SIADH 等の患者における、臨床的に問題とな

る体液貯留型又は体液正常型の低 Na 血症（血清 Na 濃度 125mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低 Na 血症の症状を有し、水分制限では補正できない）の治療」とされ、警告として、「入院下で投与を開始又は再開し、血清 Na 濃度をモニタリングすること」、とされている。また、用法・用量においても、「治療効果を評価するため、及び血清 Na の過度に急激な補正は浸透圧性の脱髄を招き、構語障害、無言症、嚥下障害、嗜眠、情動変化、痙性四肢不全麻痺、てんかん、昏睡、死亡に至ることがあるため、入院にて投与を開始又は再開すること。」とされている。欧州での効能・効果は、「成人における SIADH による低 Na 血症の治療」とされ、用法・用量において、「漸増期には血清 Na 濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため、入院下で投与を開始すること」と規定されている。本邦における効能・効果は、欧米の効能・効果とは異なるため、必ずしも低 Na 血症が非常に重篤（125mEq/L 未満等）な患者のみに本薬が投与されるわけではないものの、体液量の変化を注意深くモニタリングする必要がある点は本邦の投与対象においても同様であると考え。また、本邦での投与対象においても、種々の程度の低 Na 血症の合併が予想され、比較的軽度の低 Na 血症患者が含まれる一方で、重篤な低 Na 血症の患者も含まれると想定され、本邦での本薬の使用に際しても、血清 Na 濃度を注意深くモニタリングする必要があると考える。

以上より、機構は、本薬は投与対象全例において、少なくとも投与開始時、開始直後は入院下で頻回のモニタリングの元で使用されることが適切と考えるが、入院管理を行うことが適切な患者集団の詳細、入院期間の設定、外来における本薬投与の適切性、外来投与を可能と判断した場合に必要な注意喚起の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

(6) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査（観察期間：投与終了日まで、目標症例数 3,000 例）を実施する。本薬は新規作用機序を有する薬剤であることから、十分な検討が可能となるよう、詳細な対象患者の背景、並びに本薬投与時の安全性及び有効性の情報（心性浮腫の発現時期、心不全の病型、基礎疾患、体重及び心性浮腫に伴う身体所見の推移等）を収集する。

機構は、本薬の製造販売後に必要な情報収集について以下のように考える。本薬を 7.5mg に減量投与した際の安全性及び有効性、著明な低 Na 血症を合併した心性浮腫患者での橋中心髄鞘崩壊症を含めた安全性、腎機能障害を合併する患者における安全性、投与期間 7 日を超える場合の安全性についての情報収集が必要である。また、本薬投与時の、腎機能障害、高 K 血症、過度の水利尿に伴う血栓症、血栓塞栓症等の有害事象、糖尿病患者における高血糖に関連した有害事象の発現リスク、及び hANP の併用投与時の安全性についても製造販売後の情報収集が必要である。さらに、日本における心不全の標準的な治療環境下で心性浮腫患者に対し本薬を投与した際の、中長期的な予後（死亡率や心不全の悪化による入院等）に関する情報も収集する必要がある。製造販売後の本薬に関する情報収集の詳細については、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1.適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.1-03、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された治験薬概要書の改訂に係る治験継続の可否を治験審査委員会に諮っていない事例、治験実施計画書からの逸脱した事例（併用禁止薬の投与、ホルター心電図検査規定不遵守）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験薬概要書の改訂に係る治験継続の可否について治験審査委員会の意見を諮っていないなかったことに関し、適切なモニタリングが実施されていたとは言い難い事例が認められた以外は、特段の問題は認められないと考えられたことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の心性浮腫に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は V_2 -受容体を介する水利尿剤であり、バソプレシンの産生が亢進する心不全患者において、体液貯留を改善する新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。本剤投与時に必要となる適切な患者管理及びモニタリングの詳細、副作用の発現リスクが高い患者における注意の詳細、用量調節や入院期間の規定等については、さらに検討が必要と考える。また、本薬を 7.5mg に減量した際の安全性、臨床試験にはほとんど組み入れられなかった副作用の発現リスクが高い患者における安全性、過度の水利尿に伴う有害事象の発現リスク、及び本邦における心不全の標準的な治療環境下で本薬を投与した際の、中長期的な予後（死亡率や罹患率）については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 22 年 7 月 14 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕 サムスカ錠 15mg
〔一 般 名〕 トルバプタン
〔申 請 者〕 大塚製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 21 年 7 月 6 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 効能・効果について

本薬の臨床的位置付けに関して、専門委員から、ほとんどの心性浮腫、うっ血性心不全は水と Na の両者の過剰を伴っており、心不全治療の基本はあくまでも Na 利尿を図ることであるため、本薬はループ利尿薬等を使用しても体液貯留のある患者に対し、短期間、慎重に併用すべき薬であり、心不全の第一選択薬としては使用すべきでないとの意見、本薬により代償的に増加する AVP が全身性の血管収縮作用を示す等、心不全の長期予後を悪化させる機序が懸念されるため、単に浮腫を取る目的で気軽に使うものではないとの意見等が出され、心不全に伴う過度の体液貯留状態の治療に際しては、塩類排泄を主な作用機序とした従来の標準的な利尿薬の投与が優先されるべきであり、それらの投与で効果不十分な場合に水利尿を期待して本薬が併用投与されるべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、添付文書で、国内臨床試験における他の利尿薬の併用状況とともに、hANP と本薬の併用時の安全性は不明である旨情報提供する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

本薬の効能・効果について、機構は、本薬の投与対象は心不全患者であるものの、国内外の臨床試験において示された本薬の有効性は、過度の体液貯留状態の改善に留まっており、心不全の病態そのものへの影響は十分に検討されていないことから、既存の利尿薬に倣い「効能・効果」を「心性浮腫」とし、「効能・効果に関連する使用上の注意」において、本薬は他の利尿薬治療でも体液貯留が存在する場合に使用する旨の注意喚起をすることが妥当と判断していたことについて、専門委員から、「効能・効果」を「心性浮腫」とすることは妥当との意見が出された一方で、本薬の存在意義及び役割は「心性浮腫」の効能・効果を持つ既存の薬剤と明らかに異なることから、本薬の位置付けが明確となるような効能・効果にすべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、効能・効果等を変更するよう求めたところ、申請者は、「効能・効果」を「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」とし、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」において「本剤は他の利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房性ナトリ

ウム利尿ペプチドとの併用経験はない。」と注意喚起する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

2. 用法・用量について

(1) 通常用量

用量設定試験(156-■-001 試験)において、本薬 15、30 及び 45mg の有効性がほぼ同程度で、有害事象の発現頻度は高用量ほど高かったこと、第Ⅲ相二重盲検比較試験(156-■-002 試験)において、本薬 15mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性及び安全性が確認されたこと、7 日を超える安全性と増量効果検討試験(156-■-006 試験)においても、本薬 15mg を超える高用量に増量することの有用性は示されなかったことから、本薬の用法・用量は通常 15mg 1 日 1 回とすることが適切であり、15mg を超える高用量の投与は適切ではないとした機構の判断について、専門委員から、156-■-001 試験では 30mg 投与で利尿作用の増強が認められており、心性浮腫の改善が期待できるのではないかとの意見が出されたが、臨床試験成績全般を踏まえると、通常 15mg 1 日 1 回とするのが妥当との意見が出され、最終的に、機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 減量投与

臨床薬理試験(156-■-004 試験)の成績から 7.5mg 投与時の利尿効果は臨床的に意味があり、15mg 投与時より緩徐であると考えられることから、減量時の用法・用量を 7.5mg 1 日 1 回とすることでやむを得ないとした機構の判断について、専門委員から、国内臨床試験では減量する用法・用量に関する十分なエビデンスは示されておらず、7.5mg では十分な有効性が認められない可能性があり、7.5mg で開始する意義があるのか十分な検討が必要との意見が出されたものの、本薬 15mg の投与開始日の急激な薬効の発現状況を見ると、減量投与は必要な選択肢と考えられるとの意見も出され、最終的に機構の判断は専門委員に支持された。また、添付文書(案)において申請者が減量投与を考慮すべきとした重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者のみでなく、一般的に急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者においては、減量投与を考慮することが適切とした機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書(案)の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、7.5mg からの開始が望ましい旨注意喚起している「重篤な冠動脈硬化症、脳動脈硬化症の患者」を「急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者」に修正するよう申請者に求めたところ、申請者は、同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(3) 投与期間

本薬の投与は、水利尿作用に基づく急性期の症状の改善を期待した対症的なものであることから、Na 排泄作用のある他の利尿薬で体液管理が不十分な場合に、体液貯留所見が改善するまでの必要最小限の期間投与するよう規定すべきと考えるが、一方で、本薬の投与期間を画一的に制限することは適切でなく、個々の患者の病態に応じて個別に判断すべきとした機構の判断について、専門委員から、本薬の長期投与は水制限のできない非常にまれな症例に限定されるべきであるとの意見、本薬の 7 日間を超えた投与による有用性は示されておらず、電解質異常や腎障害等の有害事象の発現を防ぐためにも漫然とした長期使用は避けるべきであり、投与期間は少なくとも治験で経験のある期間に限定すべきとの意見が出されたものの、結果として 7 日以上投与が必要とされる症例は

存在すると考えられ、そのような症例から治療の選択肢を奪うことは望ましくないとの意見等も出され、最終的に、機構の判断は専門委員に支持された。

3. 安全性について

(1) 血清 Na 濃度の上昇

ベースラインの血清 Na 濃度と血清 Na 濃度の急激な上昇リスクとの関連は不明確であることから、血清 Na 濃度を含めた本薬投与中のモニタリングは、申請者が添付文書（案）で注意喚起している血清 Na 濃度が 125mEq/L 未満の患者のみならず、すべての患者でなされるべきとした機構の判断について、専門委員から、全ての患者の血清 Na 濃度に十分な注意が必要であり、血清 Na 濃度は、投与開始日は 6 時間毎に、以後 2 日目、4 日目、7 日目に測定すべきとの意見、投与翌日、3 日目、5 日目に測定すべきとの意見、投与前、投与後 4～8 時間、2 日目、4 日目、投与終了時、終了後 2～4 週目を最低限とし、その他必要時には随時測定すべきとの意見、投与開始日又は再開日の測定頻度は「異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低 Na 血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を「効能・効果」とする V₂-受容体拮抗薬のモザバプタン（販売名：フィズリン錠）の規定に合わせるのがよいとの意見が出された。一方で、具体的な採血回数を指定することは実臨床にそぐわないとの意見、臨床試験には安全性の懸念が少ない患者が組み入れられた可能性があることから、モニタリング頻度規定は臨床試験で用いられた規定よりも厳しくすることが望ましいとの意見、具体的な測定頻度を規定できる根拠は本薬の臨床試験成績から得られていないとの意見等が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、モザバプタンの規定を参考に、添付文書（案）において本薬投与開始後 24 時間以内は少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清 Na 濃度を測定し、投与開始翌日から 1 週間程度は週に数回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定する旨注意喚起するよう求めたところ、申請者は、同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 水利尿作用に基づくリスク

本薬による過度の水利尿作用に伴って生じ得る、脱水、血栓塞栓症、血清 Na 及び K 濃度上昇等の発現や、末梢循環の悪化による低心拍出量症候群には十分注意する必要がある、また、口渇感を伴わずに過度の水利尿に関連した有害事象が発現した症例も見られたことを踏まえ、自覚症状とともに、バイタルサイン、体重、尿量等の他覚所見及び血液検査所見も頻繁にモニタリングすることにより、総合的に本薬の水利尿効果の適切性を評価する必要があるとした機構の判断について、専門委員から、自覚症状、体重、血圧、尿量を毎日測定する状況で、本剤を 1 週間安全に投与できた後、更に継続投与が必要な患者については、順次観察項目を減らすことは可能であるが、そのような患者でも本薬の投与継続中は最低週 1 回血液電解質濃度と腎機能指標を測定する必要があるとの意見、血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度（SO₂）等のバイタルサイン、水バランスは特に投与開始 24 時間以内は連続モニターが望ましいが、少なくとも 1 日 4 回測定し、また、投与開始 2 日目から 4 日目も可能な限り毎日測定すべきであり、その他、口渇や浮腫の軽減度、心エコーによる心不全の状態等も評価すべきとの意見が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」において、体重、血圧、脈拍数、尿量等を頻回に測定する旨注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は、同意する

旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者を「禁忌」とし、急速な循環血漿量の減少に伴い血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者（重篤な冠動脈硬化症又は脳動脈硬化症のある患者等）を「慎重投与」に設定するとともに、本薬の投与を半量（7.5mg）から開始することが望ましいとした申請者の主張は妥当とした機構の判断について、専門委員より、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者を「禁忌」とすることは妥当と考えるが、例えば、認知症の患者で、家人の観察が期待できる場合等の例外事項があってもよいとの意見、高齢者では口渇を訴えないことがあり、口渇を感じない患者を「禁忌」にすると、高齢者では使用できない場合が想定されるため、「慎重投与」とすべきであるとの意見、血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者として、概ね 75 歳以上の高齢者を追加すべきとの意見が出された。

機構は、投与対象が本邦と同一ではないものの、海外の添付文書においても「口渇を感じない又は口渇に適切に対応できない患者」は「禁忌」とされていること、及び本邦では海外よりも投与対象が広いこと等を踏まえ、安全性の観点から、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は禁忌とせざるを得ない旨説明し、最終的に、機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）において、血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者として、高齢者を「慎重投与」に設定するよう申請者に求めたところ、申請者は、同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

（3）腎機能障害

心不全患者においては、しばしば腎機能低下がみられ、慢性腎臓病の合併により予後が悪化するとされていることを踏まえると、腎機能障害を合併する心不全患者に本薬を投与する際、腎血流量低下に伴い腎機能が更に悪化する危険性があることは大きな問題点であり、申請者が添付文書（案）で提示しているように、「重篤な腎障害のある患者」を「慎重投与」として注意喚起することは妥当とした機構の判断について、専門委員から、添付文書（案）において、腎機能障害患者で危険である eGFR の上限を具体的に情報提供すべきとの意見が出されたが、例えば、糖尿病性腎症を合併する患者と、合併しない患者とでは、同じ eGFR の値でも腎機能の程度が異なることから、数値を具体的に記載することは難しいとの意見も出され、具体的な eGFR は規定せずに注意喚起することが妥当とした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

（4）高 K 血症

本薬の投与に伴い、血清 K 濃度が上昇する可能性は否定できず、本薬を投与される多くの患者で抗アルドステロン薬が併用されることが想定されるため、特に本薬の投与開始後早期に高 K 血症の発現に注意する必要があると、申請者が添付文書（案）で提示した血清 K 濃度を上昇させる薬剤との併用、及び高 K 血症患者に対する注意喚起は妥当とした機構の判断について、専門委員から、選択的アルドステロン阻害薬は、心不全に併用されることが想定されるが、併用時の安全性が確認されていないことから、添付文書において、「併用経験がなく、安全性は確認されていないため、十分な監視ができる環境でのみ、患者への告知と同意後に本剤を投与する」との規定を入れるべきとの意見が出された一方で、抗アルドステロン薬との併用に注意は必要だが、申請者の添付文書（案）における注意喚起は概ね妥当との意見等が出された。

機構は、以上の議論を踏まえ、添付文書（案）の「併用注意」の項において、併用により血清 K 濃度が上昇するおそれがある薬剤として抗アルドステロン薬を追記するよう申請者に求めたところ、申請者は、修正に同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 血栓塞栓症

本薬投与時に V_{1a} -受容体との関連が疑われるような、血栓症、凝固能亢進状態、凝固・止血障害、出血増加等の発現リスクが明らかに高まる可能性は示されていないものの、現時点では、AVP の上昇や V_{1a} -受容体経路の活性化を介した作用が安全性に及ぼす影響は不明であること、本薬の利尿作用の側面からも、脳梗塞等の合併症のリスクが考えられることから、特に、全身の血栓症、血栓塞栓症等の発現リスクについて適切な注意喚起がなされるべきとした機構の判断は、専門委員に支持され、添付文書（案）でのさらなる注意喚起の必要性については、「慎重投与」の項において、血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者として、高齢者に対する注意喚起を追加することで特段の問題はないとされた（「3. (2) 利尿作用に基づくリスク」参照）。

(6) 高血糖

限られた少数例の患者における検討ではあるものの、国内臨床試験では、プラセボ群よりも本薬群で血中ブドウ糖増加が多くみられており、循環血漿量の減少に伴い血糖が高値となる可能性もあることから、本薬による高血糖のリスクについて、添付文書で注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持され、現在申請者が提示した添付文書（案）における糖尿病患者の注意喚起で特段の問題はないとされた。

(7) 入院管理

本薬の投与対象の多くは、心不全の状態が不良で重症であることが想定されること、本薬の特徴として、投与開始直後に大きな利尿効果が発現すること、国内臨床試験で得られた本薬の有効性及び安全性はすべて入院管理下の成績であること、本薬は一時的な症状の改善を目的とした薬剤であり、心不全について根治的、あるいは生命予後の改善が期待される薬剤ではなく、体液量過剰な状態が存在している短期間に使用されること、本薬による有害事象発現リスクの高低を投与前に推測することは困難であること、慢性心不全は進行性の病態であり、急性増悪を生じた場合、患者の状態はその都度適切に評価されるべきであること、効能・効果や投与対象は異なるものの、海外の添付文書においても入院下で本薬の投与を開始又は再開する旨規定されていること等を踏まえ、少なくとも本薬の投与開始直後は全例入院下で頻回にモニタリングされる状況で使用されることが適切とした機構の判断について議論された。専門委員から、既に投与経験があり、経験豊富な医師が安全に投与できると判断した症例であれば外来での再開を可能としてもよいとの意見が出されたが、本薬は重症心不全に限って使われるべき薬剤であり、患者の安全性確保の観点から、全例入院で開始する必要があるとの意見が出され、最終的に投与開始直後は入院管理下で本薬を使用すべきとした機構の判断は、専門委員に支持された。

また、入院期間及び外来投与の可否については、投与中～投与終了後 3 日間は入院下とすべきとの意見、投与開始後 1 週間は入院下とすべきとの意見等が出されたものの、入院期間を規定する根拠はないとの意見も出され、最終的に、投与開始日又は再開時は必ず入院するべきであるが、状態が安定すれば外来での投与も可能とすることで専門委員の意見は一致した。

機構は、以上の議論を踏まえ、「警告」欄を新たに設け、本薬は入院管理下で投与を開始又は再開することを注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は、同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

4. 併用に関する注意喚起について

CYP3A4 及び P-糖たん白を介した薬物間相互作用について、米国の添付文書では、CYP3A4 の強い阻害薬とは併用禁忌、P-糖たん白阻害剤との併用時には本薬の減量を考慮する旨記載されているが、米国での本薬の開始用量は 15mg のみであるのに対し、本邦では 7.5mg への減量が可能なこと、国内用量設定試験（156-■-001 試験）でその 6 倍の 45mg まで忍容性が確認されており、CYP3A4 の強い阻害剤であるケトコナゾール（経口剤は国内未承認）併用時の本薬の AUC_t が本薬単独投与時の 5.6 倍であることを踏まえると、本薬を減量すれば CYP3A4 の強い阻害剤との併用は可能とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、機構は、P-糖たん白阻害剤との併用についても、減量を考慮する旨の具体的な注意喚起が必要と考えていたが、併用時の本薬の血漿中濃度増加の程度や減量投与の根拠が不十分であることから、本薬の血漿中濃度が増加する旨の注意喚起にとどめ、CYP3A4 の強い阻害剤との併用についてのみ減量を考慮する旨の注意喚起を行うことが妥当であると判断した旨説明し、この機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等の CYP3A4 阻害薬については、併用は避けることが望ましく、やむを得ず併用する場合は本薬の減量を考慮する旨「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は、同意する旨回答し、機構は、申請者の回答を了承した。

さらに、専門委員から、心不全の病態形成には、レニン-アンジオテンシン（以下、「RA」）系が関与しており、RA 系阻害薬との併用時の安全性にも注意が必要との意見が出されたことから、機構は、RA 系阻害薬について注意喚起する必要があるか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。ACE 阻害薬及び ARB は心不全患者に対して広く使われており、レニン阻害薬は心不全の適応はないが、高血圧性心不全で使用される可能性があり、いずれの薬剤もアルドステロン分泌抑制により血中 K を貯留させるとされている。国内臨床試験における本薬 15mg 群でみられた有害事象のうち、ACE 阻害薬又は ARB 併用の有無別の血中 K 増加及び高 K 血症の発現率は、ACE 阻害薬併用例〔血中 K 増加：9.5%（4/42 例）、高 K 血症：2.4%（1/42 例）、以下同順〕、ACE 阻害薬非併用例〔8.2%（8/98 例）、1.0%（1/98 例）〕、ARB 併用例〔8.1%（5/62 例）、3.2%（2/62 例）〕、ARB 非併用例〔9.0%（7/78 例）、0.0%（0/78 例）〕であり、ACE 阻害薬又は ARB の併用は、本薬投与時の血中 K 増加、高 K 血症の発現状況に影響しなかった。一方、海外における高 K 血症の発現は、ACE 阻害薬、ARB 及び K 保持性利尿薬を併用した際にプラセボ群に比べて 0.9～2.0% 高頻度であった。また、本薬の水利尿作用により結果的に血中 K 濃度を上昇させることは否定できない。レニン阻害薬は臨床試験実施中に国内では販売されておらず、海外でも使用の有無別の集計は行っていないが、ACE 阻害薬や ARB と同様に血中 K 濃度を上昇させるリスクのあることから、注意喚起は必要と判断し、「相互作用」の項に RA 系阻害薬との併用について注意喚起する。

機構は、申請者の回答を了承した。

5. 製造販売後調査等

(1) 製造販売後調査

本薬の製造販売後に、本薬を 7.5mg に減量投与した際の安全性及び有効性、治療実態下における本薬の血清 Na 濃度に対する影響及び橋中心髄鞘崩壊症の発現リスク、腎機能障害を合併する患者における安全性、並びに投与期間 7 日を超える場合の安全性についての検討が可能となるような情報の収集、また、本薬投与時の、腎機能障害、高 K 血症、過度の水利尿に伴う血栓症、血栓塞栓症等の有害事象、糖尿病患者における高血糖に関連した有害事象の発現リスク、及び他剤併用時、特に hANP の併用投与時の安全性についても検討可能な情報の収集が必要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画案の骨子を提出するよう申請者に求め、申請者は、使用成績調査実施計画書及び調査票の案を提出し、機構の指摘を踏まえた情報収集を行う旨回答した。

機構は、実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えているが、提出された調査計画の骨子については概ね妥当と考え、申請者の回答を了承した。

(2) 中長期的な予後の検討について

本薬は心不全患者における症状の改善を目的とした薬剤として開発されているが、心不全患者に投与される薬剤であるため、心不全治療薬に準じた安全性及び有効性の検討が必要との観点から、本邦における心不全の標準的な治療環境下で心性浮腫患者に本薬を投与した際、中長期的な予後（死亡率や罹患率）を悪化させないことが確認されることが必要とした機構の判断について、専門委員から、本邦の臨床試験で得られていない中長期的な予後の情報については積極的に情報収集する必要があるとの意見、本薬による治療後の患者の生命予後をランダム化比較試験で検討すべきとの意見等が出された。一方で、本薬の長期投与が予後を改善はしないことが海外 156-■■■■-236 試験で示されており、本薬が急性期の体液貯留の改善に必要最低限の期間使用される薬剤であることを踏まえると、製造販売後臨床試験まで求める必要があるか疑問であるとの意見も出されたが、心不全に対して使用される本薬が、本邦で推奨される用法・用量での投与で、少なくとも予後を悪化させないことを示すことは重要と考えた機構の考えは、最終的に専門委員に支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、中長期的な予後を検討するための比較対照群を設定した臨床試験を製造販売後に実施することについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は短期間の投与が想定されるものの、中長期的な予後に及ぼす影響について検討することは重要と考えることから、日本人心不全患者を対象に、本薬の効能・効果及び用法・用量の範囲内で、本薬投与終了後■■■ヵ月の予後を含む安全性情報の収集を目的とした製造販売後臨床試験の実施を検討する。本薬製造販売後にプラセボ群を設定する事の妥当性及び実施可能性、本薬投与終了後の治療の制限を行うことの是非と予後に与える影響、実施症例数等については今後検討が必要であり、機構と協議しながら、試験の計画を検討したい。

機構は、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
18	18	臨床試験から	臨床試験成績から
70	4	(2005 年度改訂版)	(2005 年改訂版)
71	38	(2005 年度改訂版)	(2005 年改訂版)
85	2	相談者も説明しているように	申請者も説明しているように

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年とすることが妥当であり、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

[用法・用量] 通常、成人にはトルバプタンとして 15mg を 1 日 1 回経口投与する。