

1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

(下線部今回追加)

審査報告書

平成 26 年 2 月 7 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]	①サムスカ錠 7.5 mg、②サムスカ錠 15 mg、③サムスカ錠 30 mg
[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 25 年 5 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	①②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品 ③医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤型追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 (18 薬) 第 193 号、平成 18 年 8 月 11 日付薬食審査発第 0811002 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 26 年 2 月 7 日

[販売名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②サムスカ錠 15 mg、③サムスカ錠 30 mg
[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 25 年 5 月 30 日
[審査結果]

提出された資料から、腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制に関する本剤の有効性は示されているものと判断する。また、本剤によるベネフィットが肝機能障害の副作用等のリスクを上回る患者は、腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い患者であると判断されること、重篤な肝機能障害や高ナトリウム血症の発現に備えた適切なモニタリングが必要であることを踏まえると、常染色体優性多発性のう胞腎及び本剤に関する十分な知識を有する医師のみによって本剤が処方されるよう体制を整備し、適正使用を徹底する必要があると考える。なお、肝機能障害、水利尿に伴う脱水、橋中心髄鞘崩壊症を含めた血清ナトリウム濃度上昇、高カリウム血症等の有害事象の発現状況、長期投与における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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] ①・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
・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制
②・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
・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制
③腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

(下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成 25 年 9 月 13 日付けで追加)

- [用法・用量] ①・心不全における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
・肝硬変における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
・常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合
通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg、夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg、夕方 30 mg)、1 日 120 mg (朝 90 mg、夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適

宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

②・心不全における体液貯留の場合

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。

・常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

③通常、成人にはトルバプタンとして1日60mgを2回(朝45mg、夕方15mg)に分けて経口投与を開始する。1日60mgの用量で1週間以上投与し、忍容性がある場合には、1日90mg(朝60mg、夕方30mg)、1日120mg(朝90mg、夕方30mg)と1週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は1日120mgまでとする。

(下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成25年9月13日付けで追加)

[承認条件]

①②腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

③ 1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 11 月 21 日

I. 申請品目

- [販売名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②サムスカ錠 15 mg、③サムスカ錠 30 mg
[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 25 年 5 月 30 日
[剤形・含量] ①②③1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果] ①②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

常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

③常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

(下線部今回申請)

[申請時用法・用量] ①②心不全における体液貯留の場合

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

常染色体優性多発性のう胞腎の場合

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回(朝 45 mg、夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg、夕方 30 mg)、1 日 120 mg (朝 90 mg、夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

③通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回(朝 45 mg、夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg、夕方 30 mg)、1 日 120 mg (朝 90 mg、夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

(下線部今回申請)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち効力を裏付ける試験、及び「臨床に関する資料」が提出されている。機構において剤形追加に関連する審査を行った結果、大きな問題は認められなかったため、本報告書では新効能及び新用量の審査に係る事項のみを記載する。

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、大塚製薬株式会社で合成された非ペプチド性のバソプレシ

ン V₂-受容体拮抗薬であり、多発性のう胞腎においてバソプレシンによる細胞内サイクリック AMP の上昇を抑制することで腎のう胞の増大を抑制する。また、本薬は、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することで水利尿作用を示す。

本邦では、大塚製薬株式会社により本薬の開発が行われ、2010年10月にサムスカ錠（以下、「本剤」）15 mg が「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（以下、「心不全における体液貯留」）」の効能・効果で承認され、2013年2月に本剤 7.5 mg の剤形が当該効能・効果で追加承認された。また、2013年9月に本剤 7.5 mg に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留（以下、「肝硬変における体液貯留」）」の効能・効果及びその用法・用量が追加で承認された。

海外では、2009年5月に米国において「心不全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血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し、水分制限では補正できない）」の効能・効果で承認され、2009年8月に欧州において「成人における SIADH による低ナトリウム血症」の効能・効果で承認されており、2013年10月現在、効能・効果は一様ではないが、本薬は 41 の国又は地域で承認されている。

常染色体優性多発性のう胞腎については、日本も参加した国際共同治験を主要な根拠として、2012年11月に米国で承認申請がなされ、今般、本邦でも「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」の効能・効果及びその用法・用量を本剤 7.5 mg 及び 15 mg に追加する医薬品製造販売承認事項一部変更申請、並びに同効能・効果等について本剤 30 mg の剤形の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、米国では 2012年11月に不承認とする審査結果が発出されている（詳細は「3. (iii) <審査の概略> (3) 4) 米国における承認審査の経緯について」の項参照）。

なお、本邦において、本薬は、「多発性嚢胞腎の進行抑制」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（18薬）第193号、平成18年8月11日付 薬食審査発第0811002号）。

2. 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) 常染色体優性多発性のう胞腎患者の腎のう胞由来の培養細胞に対する作用（添付資料 4.2.1.1-09）

常染色体優性多発性のう胞腎（以下、「ADPKD」）患者ののう胞由来の初代培養細胞に本薬（ 10^{-12} ~ 10^{-7} mol/L）を前処置した後、バソプレシン（ 10^{-9} mol/L）刺激下で、48時間培養後の細胞数、並びに15分間培養後の細胞内サイクリック AMP（以下、「cAMP」）量、extracellular signal-regulated kinase（以下、「ERK」）活性及び B-rapidly accelerated fibrosarcoma（以下、「B-Raf」）活性を評価した。本薬は、バソプレシンによる細胞増殖と細胞内 cAMP 量の増加を濃度依存的に抑制した。また、cAMP の下流にあり細胞増殖に関与する細胞内の B-Raf 及び ERK のバソプレシンによる活性の上昇は、本薬の濃度依存的に抑制された。

2) 多発性のう胞腎モデル動物に対する作用

原因遺伝子の異なる 3 種の多発性のう胞腎（以下、「PKD」）モデル動物（DBA/2:FG-*pcy* マウス、PCK ラット及び *Pkd2*^{WS25/-}マウス）に本薬を混餌投与し、本薬の PKD に対する抑制作用を検討した。

①DBA/2:FG-*pcy* マウスに対する作用（添付資料 4.2.1.1-01～-03）

雄 DBA/2:FG-*pcy* マウス（5 週齢）を本薬 0.1%含有飼料で 29 週齢まで飼育し、核磁気共鳴画像法（以下、「MRI」）により評価した腎容積（左腎）及び腎機能を反映する指標（尿中アルブミン排泄及び血中尿素窒素（以下、「BUN」））を、本薬非含有飼料群（対照群）と比較した（n=15）。対照群では 4 週齢（薬物処置前）より、*pcy* 遺伝子変異のない正常対照である DBA/2Jcl マウス（正常群）に比較して有意な腎容積の増大と腎のう胞が認められ、16～20 週齢で腎容積は最大となった。腎容積の増大は 12 週齢の測定時より本薬群と対照群との間で有意差が認められ、本薬の抑制作用は試験終了時まで維持された。また、試験期間を通じて、本薬群では対照群と比較して尿量が多く尿浸透圧が低かった。腎機能に関しては、本薬群及び対照群のいずれにおいても尿中アルブミン排泄量の増加及び BUN の上昇が認められた。本薬群では対照群と比較して尿中アルブミン排泄量が有意に少なかったが、本薬群と対照群で BUN に有意差はなかった。対照群では 29 週齢までに 15 例中 9 例が死亡し、本薬群では 15 例中 3 例が死亡した。

雄 DBA/2:FG-*pcy* マウス（5 週齢）を本薬 0.01、0.03、0.1 又は 0.3%含有飼料で 15 週齢まで飼育し、対照群は本薬非含有飼料で飼育した（n=14）。本薬 0.03～0.3%含有飼料での飼育で、腎重量、腎のう胞容積、線維化容積及び細胞増殖の指標である核内増殖抗原（以下、「PCNA」）陽性細胞数の増加が用量依存的に抑制された。腎機能に関して、14～15 週齢時点での尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin（以下、「NGAL」）の上昇は、本薬の用量依存的に抑制された。対照群を含むいずれの群においても、尿中アルブミン排泄、血清中クレアチニン濃度及び BUN の明らかな上昇はみられなかった。本薬の混餌投与により、尿量の増加と尿浸透圧の低下が認められ、尿量の増加は本薬 0.03～0.3%含有飼料群で、尿浸透圧の低下は本薬 0.01～0.3%含有飼料群で有意な作用が認められた。本薬による腎重量と腎のう胞容積の抑制作用及び水利尿作用は、いずれも本薬 0.1%含有飼料群でほぼ最大となり、剖検時（朝）における血清中本薬濃度は 146.0 ng/mL であった。また、本薬は腎内 cAMP 含量及び ERK 活性を用量依存的に低下させた。なお、雄 DBA/2:FG-*pcy* マウス（7 週齢）を本薬 0.1%含有飼料で 2 週間飼育したときの平均血清中本薬濃度は、朝 177.9 ng/mL、夕 49.3 ng/mL、夜 467.5 ng/mL であり、日内変動が認められた（n=3）。

②PCK ラットに対する作用（添付資料 4.2.1.1-04）

雌雄 PCK ラット（3 週齢）を本薬 0.01、0.03 又は 0.1%含有飼料で 10 週齢まで飼育し、腎重量、腎のう胞容積、腎線維化容積、腎機能、利尿作用を本薬非含有飼料群（対照群）と比較した（n=10）。本薬群全体では対照群と比べて、腎重量、腎のう胞容積及び腎線維化容積が有意に小さかった。また、Mitotic Index（500 腎髄質上皮細胞中の PCNA 陽性細胞数の割合）及び Terminal Transferase dUTP Nick End Labeling（以下、「TUNEL」）法による Apoptotic

Index (500 腎髄質上皮細胞中の TUNEL 陽性細胞数の割合) も有意に小さかった。本薬の用量依存的に尿量は増加し、腎内 cAMP 含量は低下したが、対照群を含むいずれの群においても、腎機能に係る指標 (BUN 及び血漿クレアチニン濃度) の上昇は認められなかった。なお、PCK ラットでは腎のう胞のみならず肝のう胞も形成されるが、本薬は肝重量に対して影響を及ぼさなかった。

③Pkd2^{WS25/-}マウスに対する作用 (添付資料 4.2.1.1-07)

雌雄 Pkd2^{WS25/-}マウス (4 週齢) を本薬 0.01、0.03 又は 0.1%含有飼料で 16 週齢まで飼育し、対照群は本薬非含有飼料で飼育した (n=9~12)。本薬群全体では対照群と比べて、腎重量と腎線維化容積が有意に小さく、腎のう胞容積も小さい傾向が認められた。また、Mitotic Index 及び Apoptotic Index も有意に小さかった。尿量は本薬の用量依存的に増加した。腎機能に係る指標について、用量依存性は認められなかったものの本薬群全体では対照群と比べて、BUN が有意に低かった。腎内 cAMP 含量には、本薬群全体で有意な低下作用は認められなかった。

④強制経口投与での作用 (添付資料 4.2.1.1-05、-06)

雄 PCK ラット (5 週齢) に本薬を 10 mg/kg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回、13 週齢まで経口投与した (n=10)。媒体を投与した対照群と比べて本薬群で尿量が有意に多かったものの、本薬による腎重量の抑制や腎のう胞容積及び腎線維化容積の縮小、腎内 cAMP 含量の低下はみられなかった。

雄 Sprague-Dawley (以下、「SD」) ラット (8 週齢) に本薬 10 mg/kg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回強制経口投与したときと本薬 0.01 及び 0.1%含有飼料で本薬を混餌投与したときの水利尿作用の持続時間を比較した (n=5)。投与 7 日目に、本薬 0.1%含有飼料群では 24 時間を通じて有意な尿排泄速度の上昇及び尿浸透圧の低下が認められたのに対して、10 mg/kg の 1 日 1 回及び 1 日 2 回強制経口投与では、投与直後の 4 時間でのみ尿排泄速度の有意な上昇が認められ、投与後 8 時間でのみ尿浸透圧の有意な低下が認められた。

<審査の概略>

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明した。バソプレシンは、細胞内 cAMP 量の増加と B-Raf 及び ERK の活性化を介して細胞増殖を促進し、う胞形成を促進すると考えられるが、本薬は V₂-受容体拮抗作用を介してバソプレシンによる cAMP 以降の細胞シグナルを抑制し、腎のう胞の細胞増殖を抑制することで、腎のう胞の増大を抑制するものと考えられた。また、本薬はヒト ADPKD 患者の腎のう胞由来の培養細胞において、バソプレシンによる cAMP 依存的な cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (以下、「CFTR」) の活性化を抑制することが報告されている (Reif GA et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011, 301:F1005-13)。う胞の増大には、細胞増殖とともに CFTR の活性化を介したう胞液の流入が関与することが知られており (Belibi FA et al. *Kidney Int.* 2004, 66: 964-73)、本薬によるう胞の増大抑制には cAMP 依存的なう胞液の流入の抑制作用も関与しているものと考えられた。PKD モデル動物を用いた検討では、本薬の混餌投与により 3 種の異なるモデル動物である DBA/2:FG-*pcy* マウス、PCK ラット及び Pkd2^{WS25/-}

マウスにおいて、腎重量（腎容積）を低下させ、腎のう胞の増大を抑制した。

機構は、ADPKD 患者と各種モデル動物の病態の相違点と、ADPKD 患者における有効性を裏付ける試験としての適切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。本薬の薬効を評価した 3 種の PKD モデル動物は、いずれも腎のう胞を形成し腎機能不全を呈する点では ADPKD 患者と共通だが、責任遺伝子や肝腫大の併発、腎のう胞形成部位においていくつかの相違が認められる。PKD の自然発症モデルである DBA/2:FG-*pcy* マウス及び PCK ラットの責任遺伝子は *Nphp3* 及び *Pkhd1* であり、PKD と腎機能の悪化を呈する点では ADPKD 患者と同様だが、DBA/2:FG-*pcy* マウスは肝腫大を併発しないこと、PCK ラットでは腎のう胞の形成領域がヘンレ上行脚や遠位尿細管及び集合管に比較的限局する点異なる (Takahashi H et al. *J Am Soc Nephrol* 1991, 1:980-9、Lager DJ et al. *Kidney Int* 2001, 59:126-36)。遺伝子改変モデル動物である *Pkd2*^{WS25/-}マウスの責任遺伝子は ADPKD と同じ *Pkd2* であり、PKD と腎機能の悪化を呈し肝腫大を併発する点においても ADPKD の病態と比較的類似しているが、腎のう胞形成領域に関してはびまん性ではあるものの詳細な検討はなされておらず (Wu G et al. *Cell*. 1998, 93: 177-88)、また、*Pkd2* を責任遺伝子に有するヒト ADPKD 患者は約 15% に過ぎない。したがって、いずれの動物モデルが ADPKD 患者における有効性を裏付ける試験として適切なのか病態生理の点からの特定は困難である。

機構は、効力を裏付ける試験において使用された DBA/2:FG-*pcy* マウス及び PCK ラットでは、対照群で正常群に対して腎機能に関する指標の著明な上昇が認められなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。DBA/2:FG-*pcy* マウスを用いた用量依存性試験（添付資料 4.2.1.1-02）では腎容積がほぼ最大化する 15 週齢での剖検で、腎重量の増加と尿中 NGAL 排泄の増加は認められたものの、尿中アルブミン排泄量、BUN 及び血清クレアチニン濃度にはいずれも正常群の 2 倍以下の軽度な上昇が認められた。PCK ラットを用いた混餌投与試験（添付資料 4.2.1.1-04）は 10 週齢での剖検で、腎のう胞の形成が認められたが、BUN はほぼ正常範囲であった。DBA/2:FG-*pcy* マウスを用いた長期投与試験（添付資料 4.2.1.1-01）では、尿中アルブミン排泄は 19 週齢以降で有意に増加し、BUN は早期より有意に増加し、23 週齢以降 2 倍以上となったこと、PCK ラットにおいても BUN や血清クレアチニン濃度は 25 週齢以降になって顕著に上昇すると報告されている (Mason SB et al. *Anat Rec (Hoboken)*. 2010, 293: 1279-88) ことから、いずれも本来は腎容積の増大に続いて腎機能が悪化するモデルであるものの、今回提出した試験では比較的早い時期での解剖であったことから対照群でも正常群に対して腎機能に関する指標が上昇を示さなかったと考える。

機構は、PCK ラット及び *Pkd2*^{WS25/-}マウスに本薬を混餌投与した試験において、用量依存性が示されない評価項目があった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。PCK ラットに本薬を混餌投与した試験で認められた腎のう胞容積等の有意な抑制作用の多くは、本薬 0.03%含有飼料投与群と 0.1%含有飼料投与群でほぼ同等の効果を示しており、最大効果は本薬 0.03%以上の用量で得られたと考えられた。一方で、本試験における対照群の BUN はほぼ正常範囲であり、病態進行としては早期の段階であることが示唆された。以上のことから、PCK ラットにおいて腎重量、腎のう胞容積、Mitotic Index, Apoptotic Index 及び腎内 cAMP 含量等の評価項目に本薬の用量依存性が明確にみられなかった原因として、

比較的低用量群において最大効果を示していたこと、及び本試験の評価期間は3～10週齢と早期段階であり、病態の進行程度が小さかったことが考えられた。Pkd2^{WS25/-}マウスについても、これまでに、病態は4～12ヵ月齢で緩やかに進行すること、雄雌間での病態進行に差があることが報告されている(Doctor RB et al. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25:3496-504、Stroope A et al. *Am J Pathol* 2010, 176:1282-91)。一方で、本試験の評価期間は4～16週齢であり病態進行の点からは比較的早期であったと考えられる。したがって、16週齢の時点では群間における病態進行の個体差やばらつきがあったこと、アポトーシスや線維化等の一部の評価項目は変化が小さかったこと等から、腎のう胞容積、Mitotic index、Apoptotic index 及び腎内 cAMP 含量等の評価項目について用量依存性を十分に評価できる時期ではなかった可能性が示唆される。

機構は、以下のように考える。ヒトの ADPKD を完全に再現する動物モデルはないものの、原因遺伝子の異なる3種の PKD モデル動物において、本薬が腎のう胞の細胞増殖を濃度依存的に抑制し、腎容積及び腎のう胞の増大を抑制したことから、本薬は ADPKD 患者においても腎のう胞の増大を抑制する可能性は示されているものと考ええる。一方、PKD モデル動物を用いた検討では本薬による腎機能の悪化の抑制は示されていないことから、提出された効力を裏付ける試験の成績から、本薬投与により腎機能の悪化の抑制効果が得られる可能性については、明確に示されていない。しかしながら、腎臓組織の病理変化が少なからず腎機能に影響を及ぼすことは推定可能であり、PKD による病理変化を抑制する本薬が、腎機能の低下抑制も含め、ヒトにおける ADPKD の病態の進行を抑制する可能性は示唆されているものと考ええる。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬並びに本薬の代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を用いて測定された。156-■■■-001 試験における血漿中濃度の定量下限値は本薬、DM-4103 及び DM-4107 で 2 ng/mL であり、156-■■■-001 試験以外の試験における血漿中濃度の定量下限値は本薬で 5 ng/mL、DM-4103 及び DM-4107 で 12.5 ng/mL であった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

(1) 生物学的同等性

国内の臨床試験 (156-■■■-001 試験、156-■■■-003 試験)、日本人常染色体優性多発性のう胞腎 (以下、「ADPKD」) 患者が参加した国際共同治験 (156-■■■-251 試験) 及び海外用量探索試験 (156-■■■-249 試験) では治験用製剤 15 mg 錠及び 30 mg 錠が使用され、海外用量探索試験 (156-■■■-248 試験) では治験用製剤 15 mg 錠、30 mg 錠及び 60 mg 錠が使用された。また、海外で実施された食事の影響等検討試験について、156-■■■-256 試験では、海外ヒト生物学的同等性 (以下、「BE」) 試験 (156-■■■-233 試験) により治験用製剤 30 mg 錠と BE が示されている 60 mg 錠が使用され、156-■■■-295 試験では、海外ヒト BE 試験 (156-■■■-295 試験) により海外 30 mg 錠¹ と BE が示され

¹市販予定製剤 30 mg 錠と形状及び刻印のみ異なる。

ている治験用製剤 90 mg 錠が使用されている。なお、治験用製剤 15 mg 錠と既承認製剤 15 mg 錠の BE 及び治験用製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 30 mg 錠の BE は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「処方変更 BE ガイドライン」）に則り溶出試験により確認されている。

1) 治験用製剤 15 mg 錠、30 mg 錠、60 mg 錠の BE 試験 (156-■-233 試験、添付資料 5.3.5.4-01)

治験用製剤 15 mg 錠、30 mg 錠及び 60 mg 錠の BE を検討するため、外国人健康成人 30 例を対象に、15 mg 錠 4 錠（標準製剤）又は 60 mg 錠 1 錠（試験製剤）、15 mg 錠 4 錠（標準製剤）又は 30 mg 錠 2 錠（試験製剤）、30 mg 錠 2 錠（標準製剤）又は 60 mg 錠 1 錠（試験製剤）を空腹時単回投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。標準製剤に対する試験製剤の最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与 0 時間後から最終サンプリング時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_t 」）の幾何平均比の 90%信頼区間の上限値及び下限値は、いずれの検討においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「後発品 BE ガイドライン」）の BE の判断基準の範囲内にあり、治験用製剤 15 mg 錠、30 mg 錠、60 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

2) 海外 30 mg 錠と治験用製剤 90 mg 錠の BE 試験 (156-■-295 試験、添付資料 5.3.1.2-01)

海外 30 mg 錠と治験用製剤 90 mg 錠の BE を検討するため、外国人健康成人 44 例を対象に、30 mg 錠 3 錠（標準製剤）又は 90 mg 錠 1 錠（試験製剤）を空腹時単回投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。30 mg 錠 3 錠に対する 90 mg 錠 1 錠の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比の 90%信頼区間の上限値及び下限値は後発品 BE ガイドラインの BE の判断基準の範囲内にあり、治験用製剤 30 mg 錠と 90 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

(2) 食事の影響

1) 60 mg 錠の食事の影響試験 (156-■-256 試験、添付資料 5.3.1.1-01)

外国人健康成人 14 例を対象に、治験用製剤 60 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。60 mg 錠を空腹時及び食後に単回経口投与したときの C_{max} 到達時間（以下、「 t_{max} 」）の中央値はいずれも 2.00 時間、 C_{max} は 430 ± 150 及び 603 ± 223 ng/mL、 AUC_t は 3500 ± 1440 及び 3670 ± 1440 ng·h/mL、最終相の消失半減期（以下、「 $t_{1/2,z}$ 」）は 7.1 ± 2.6 及び 4.3 ± 1.3 時間であり、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.40 [1.17~1.67] 及び 1.06 [0.97~1.16] であった。

2) 90 mg 錠の食事の影響試験 (156-■-295 試験、添付資料 5.3.1.2-01)

外国人健康成人 14 例を対象に、治験用製剤 90 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：4 日間）。90 mg 錠を空腹時及び食後

に単回経口投与したときの本薬の t_{max} の中央値はいずれも 2.00 時間、 C_{max} は 539 ± 243 及び 1050 ± 443 ng/mL、 AUC_t は 5970 ± 2440 及び 5850 ± 2730 ng·h/mL、 $t_{1/2,z}$ は 9.8 ± 4.8 及び 5.4 ± 1.2 時間であり、空腹時投与に対する食後投与の本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比 [90%信頼区間] は、1.960 [1.726~2.226] 及び 0.968 [0.912~1.026] であった。

<審査の概略>

機構は、以下のように考える。既承認製剤 7.5 mg 錠又は 15 mg 錠と市販予定製剤 30 mg 錠のバイオアベイラビリティを直接比較した成績は示されていない。しかしながら、治験用製剤 15 mg 錠と既承認製剤 15 mg 錠の BE、及び治験用製剤 30 mg 錠と市販予定製剤 30 mg 錠の BE は処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験により確認されており、治験用製剤 15 mg 錠と治験用製剤 30 mg 錠はヒト BE 試験で BE が確認されていることから、市販予定製剤 30 mg 錠を臨床現場に提供することに問題はないと判断した。

また、本薬の薬物動態に対する食事の影響については、用量の増加に伴い C_{max} に対する食事の影響が増加する傾向が認められていること、本申請効能・効果では 1 回の投与量として 15 mg から 90 mg まで投与される用法・用量となっていることから、既承認時に実施された本薬 15 mg 投与時の食事の影響についての成績に加え、本薬 60 mg 及び 90 mg 投与時の食事の影響についての成績も添付文書で情報提供することが必要と考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、添付文書で本薬 60 mg 及び 90 mg 投与時の食事の影響について情報提供するよう求め、申請者は適切に対応した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ADPKD 患者を対象とした国内 1 試験及び海外 3 試験、並びに程度の異なる腎機能を有する被験者を対象とした海外 1 試験の成績が評価資料として提出された。主な試験成績を以下に示す。

(1) ADPKD 患者における薬物動態及び薬力学

1) 国内用量探索試験 (156-■■■-001 試験、添付資料 5.3.4.2-01)

日本人 ADPKD 患者 18 例に、第 I 期では本薬 15 mg を、第 II 期では 30 mg を 1 日 1 回単回経口投与し、第 III 期では本薬 15 mg を 1 日 2 回 (朝夕) (以下、「15+15 mg」) 5 日間反復経口投与する群又は本薬 30 mg を 1 日 1 回 (朝) (以下、「30+0 mg」) 5 日間反復経口投与する群の 2 群に割り付け、本薬を投与した。各期の間は休薬期間は 1~3 週間とされ、被験者の体重が 50 kg 未満の場合は採血量を考慮して 4~6 週間の休薬期間とされた。本薬単回投与時及び 5 日間反復投与時の朝投与後の本薬及び本薬の主要代謝物の薬物動態学的パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1：本薬を単回及び反復投与時の本薬及び主要代謝物の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _t (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本薬 (単回)						
15	1	18	181.12±50.39	1.00	816.71±303.29	4.18±1.36
30	1	18	374.59±149.65	1.00	1941.24±1019.29	4.57±1.07
DM-4103						
15	1	18	103.06±24.18	24.00	2971.25±653.48	50.72±39.13
30	1	18	258.23±71.31	24.00	7727.61±2321.30	62.73±30.58
DM-4107						
15	1	18	63.44±19.62	4.00	859.49±223.26	7.49±1.76
30	1	18	121.86±39.39	4.00	1789.10±488.71	7.97±2.25
用量 (mg)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本薬 (反復)						
15+15 ^b	1	9	202.58±91.30	1.00	1510.82±722.52	—
	5	9	205.09±71.63	1.00	1460.20±524.57	4.36±0.77
30+0	1	9	339.01±77.55	1.00	1532.37±671.76	—
	5	9	359.19±139.59	1.00	1665.31±875.23	5.00±1.47
DM-4103						
15+15 ^b	1	9	418.54±98.34	16.00	7213.53±1806.62	—
	5	9	1489.74±339.21	7.90	29880.20±6244.60	198.28±72.14
30+0	1	9	319.11±109.12	12.00	5919.09±1912.11	—
	5	9	1033.54±290.50	10.00	20771.98±4863.17	266.03±264.82
DM-4107						
15+15 ^b	1	9	129.07±28.90	11.00	1784.53±413.27	—
	5	9	152.51±36.17	10.00	2588.17±727.46	15.89±4.09
30+0	1	9	116.43±32.58	4.00	1446.29±281.98	—
	5	9	143.18±20.24	4.00	1903.00±319.70	14.49±4.60

平均値±標準偏差、—：未算出、a：中央値、b：15 mg を 1 日 2 回投与（薬物動態学的パラメータは朝投与を起点として算出）

AUC_{24h}：投与 0 時間後から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積

薬力学的指標について、用法・用量ごとの尿浸透圧の推移は、図 1 のとおりであった。また、用法・用量ごとの投与 0 時間後から投与 28 時間後までの尿浸透圧-時間曲線下面積（以下、「尿浸透圧 AUC_{0-28h}」）は、表 2 のとおりであり、いずれの用法・用量においても 1 日目の尿浸透圧 AUC_{0-28h} はベースラインに比べて低下し、第Ⅲ期の 5 日目では 15+15 mg 反復投与群のほうが 30+0 mg 反復投与群よりも大きく低下した。

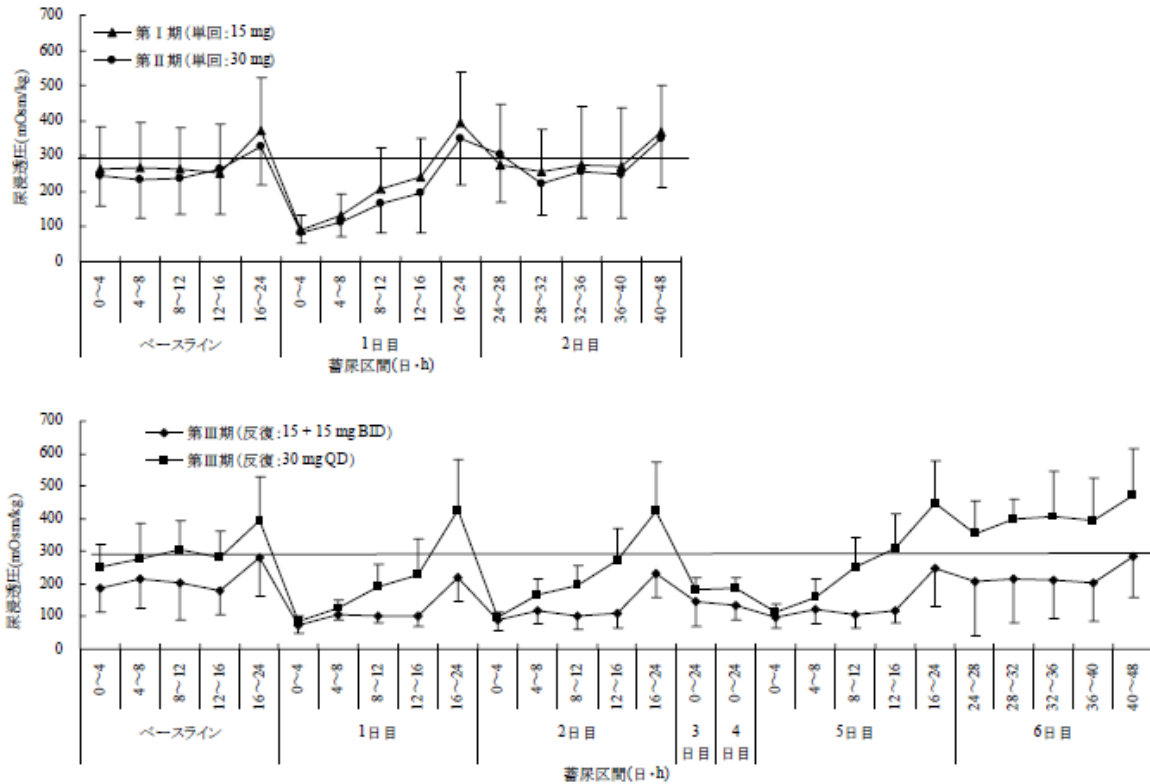


図1：用法・用量ごとの尿浸透圧の推移

表2：用法・用量ごとの尿浸透圧 AUC_{0-28h} (提出資料一部改変)

尿浸透圧 AUC _{0-28h} (mOsm/kg·h)	区間 (h)	15 mg 単回 (第Ⅰ期) N=18	30 mg 単回 (第Ⅱ期) N=18	15+15 mg 反復 (第Ⅲ期) N=9	30+0 mg 反復 (第Ⅲ期) N=9
ベースライン	0~28 ^a	8229.6±3123.8	7502.2±2315.2	6124.9±2441.6	8637.8±1741.0
1日目	0~28 ^b	6944.4±2826.1	6256.4±2329.8	3647.6±980.7	6332.4±1926.7
5日目	0~28 ^c	—	—	4592.4±1961.7	8332.4±2175.2

平均値±標準偏差、a：ベースラインの0~24 h+ベースラインの0~4 h、b：1日目の0~24 h+2日目の0~4 h、c：5日目の0~24 h+6日目の0~4 h

また、本薬 15 及び 30 mg を単回投与時の 24 時間尿量のベースラインからの変化量は 1929.8±834.6 (平均値±標準偏差、以下同様) 及び 2217.9±629.8 mL であり、本薬 15+15 mg 及び 30+0 mg を 5 日間反復投与時の 24 時間尿量のベースラインからの変化量は、投与 1 日目において 2451.2±719.0 及び 2085.4±485.9 mL、投与 5 日目において 1656.4±645.9 及び 793.9±709.1 mL であった。

2) 海外単回用量探索試験 (156-XXXX-248 試験、添付資料 5.3.4.2-02)

外国人 ADPKD 患者 8 例に、本薬 15、30、60 及び 120 mg をそれぞれ 1、4、7 及び 10 日目に漸増単回経口投与したとき、各用量投与後の本薬の C_{max} は 146±35.4、263±74.5、481±177 及び 917±237 ng/mL、AUC_t は 686±258、1520±698、3280±1400 及び 6900±2790 ng·h/mL、t_{max} の中央値は 1、1、1.5 及び 1.5 時間、t_{1/2,z} は 4.5±2.7、4.3±1.3、5.1±1.0 及び 5.6±2.0 時間であった。

薬力学的指標について、用量ごとの尿浸透圧の推移は、図2のとおりであり、用量ごとの尿浸透圧 AUC_{0-28h} は、表3のとおりであった。

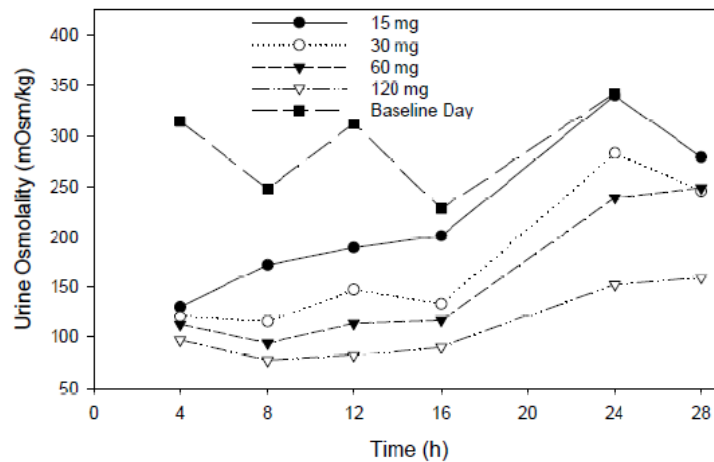


図2：用量ごとの尿浸透圧の推移（本薬群）

表3：用量ごとの尿浸透圧 AUC_{0-28h}（提出資料一部改変）

尿浸透圧 AUC _{0-28h} (mOsm/kg·h)	本薬群 N=8	プラセボ群 N=3
ベースライン	8412±1538	8346±1876
1日目 (15 mg 又はプラセボ)	6615±1108	8788±3988
4日目 (30 mg 又はプラセボ)	5313±671	7918±2451
7日目 (60 mg 又はプラセボ)	4663±807	7653±966
10日目 (120 mg 又はプラセボ)	3251±539	7653±817

平均値±標準偏差

本薬 15、30、60 及び 120 mg 投与時の尿浸透圧 AUC_{0-28h} のベースライン (8412±1538 mOsm/kg·h) からの変化量は、-1796.5±1111.2、-3099.0±1515.6、-3749.0±1763.7 及び -5161.0±1682.9 mOsm/kg·h であり、24 時間尿量のベースラインからの変化量は 1568.75±845.42、3547.13±1470.46、4629.38±2194.67 及び 6546.25±2826.42 mL であった。

3) 海外反復用量探索試験 (156-249 試験、添付資料 5.3.4.2-03)

外国人 ADPKD 患者 37 例に本薬 30+0 mg、本薬 15+15 mg、本薬を 30 mg (朝) 及び 15 mg (夕) (以下、「30+15 mg」) 及び本薬を 30 mg 1 日 2 回 (朝夕) (以下、「30+30 mg」) 5 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び投与 5 日目の朝投与後の本薬の薬物動態学的パラメータは表4のとおりであった。

表 4：外国人 ADPKD 患者に本薬を反復経口投与した時の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本薬（反復）						
30+0 ^b	1	9	312±205	2.00	1950±1490	—
	5	9	330±230	1.98	2140±1620	4.3±1.2
15+15 ^b	1	9	201±88.5	8.97	1650±774	—
	5	9	190±60.5	9.00	1890±1070	6.2±3.3
30+15 ^b	1	9	262±55.1	1.00	2270±1650	—
	5	9	269±69.2	0.98	2770±2020	6.4±3.7
30+30 ^b	1	10	335±135	2.00	2900±1340	—
	5	10	295±122	5.47	2990±1640	4.7±1.8

平均値±標準偏差、—：未算出、

a：中央値、b：各用量を朝と夕に投与（薬物動態学的パラメータは朝投与を起点として算出）

AUC_{24h}：投与 0 時間後から投与 24 時間後までの血漿中濃度—時間曲線下面積

薬力学的指標について、ベースライン時及び投与 5 日目の尿浸透圧 AUC_{0-28h} は、表 5 のとおりであった。

表 5：尿浸透圧 AUC_{0-28h}（提出資料一部改変）

尿浸透圧 AUC _{0-28h} (mOsm/kg·h)	15+15mg 群 N=9	30+0mg 群 N=9	30+15mg 群 N=9	30+30mg 群 N=10
ベースライン	8331.6±3686.6	10881.3±6408.9	9412.9±3431.8	8054.0±5422.7
投与 5 日目	4871.6±1672.4	6322.7±3060.4	4942.2±1796.9	4216.0±1863.7

平均値±標準偏差

また、本薬 30+0 mg 群、15+15 mg 群、30+15 mg 群及び 30+30 mg 群の投与 5 日目の 24 時間尿量のベースラインからの変化量は、1799.67±569.36、1954.44±1271.07、2273.89±1514.50 及び 1764.00±1241.04 mL であった。

4) 海外の用量設定試験（156-■■■-250 試験、添付資料 5.3.5.2-01）

156-■■■-248 試験及び 156-■■■-249 試験に参加した外国人 ADPKD 患者 46 例を対象に、本薬 30～120 mg を 1 日 2 回に分割して 4 年間反復経口投与したときの、薬力学的指標が検討された。

本試験は漸増/漸減期及び固定用量期から構成され、漸増/漸減期（本薬投与開始 1 日目から 2 ヶ月目）の用法・用量として、本薬 15+15 mg、30+15 mg、45 mg（朝）及び 15 mg（夕）（以下、「45+15 mg」）、60 mg（朝）及び 30 mg（夕）（以下、「60+30 mg」）及び 90 mg（朝）及び 30 mg（夕）（以下、「90+30 mg」）が設定された。本薬 30+15 mg から投与が開始され、漸増/漸減期では忍容性に応じて増減された。固定用量期では漸増/漸減期の有効性及び忍容性の結果に基づき、被験者は本薬 45+15 mg 群又は 60+30 mg 群のいずれかに無作為に割付けられ、治験薬投与開始後 36 ヶ月目まで投与された。

薬力学的指標について、尿浸透圧の推移は表 6 のとおりであり、尿浸透圧が 300 mOsm/kg を超えた被験者の割合は、漸増/漸減期のベースライン、投与開始後 1、2 及び 3 週目並びに 4 週目（45+15 mg 投与時及び 90+30 mg 投与時）において Prior to First Dose では 76、36、30、23、並びに 58 及び 15%、Prior to Second Dose では 67、16、2.3、2.3、並びに 7.1 及び 0%、Prior to Bedtime では 62、8.9、7.0、2.3 並びに 8.3 及び 0%であり、固定用量期中は全被験者の平均

尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった。

表 6：漸増/漸減期の尿浸透圧 (mOsm/kg) の推移 (提出資料一部改変)

	N	Prior to First dose	Prior to Second dose	Prior to bedtime
ベースライン	45	467±227	455±237	438±207
Week 1 (30+15 mg)	45	276±143	191±108	170±106
Week 2 (45+15 mg)	43	264±104	154±66	163±75
Week 3 (60+30 mg)	43	239±122	140±70	136±110
Week 4 (45+15 mg)	14	300±99	175±85	206±109
(90+30 mg)	27	174±98	136±58	108±28

平均値±標準偏差

5) 国際共同第Ⅲ相試験 (TEMPO) (156-■■■-251 試験、添付資料 5.3.5.1-01)

ADPKD 患者 1445 例 (このうち日本人症例 177 例) を対象に、本薬 60~120 mg を 1 日 2 回に分割して 3 年間反復経口投与したときの、薬力学的指標が検討された。

本試験は漸増期及び維持期から構成され、漸増期 (本薬投与開始後最大 3 週間) では、45+15 mg から投与を開始し、忍容性が認められた場合は、60+30 mg 及び 90+30 mg へ漸増し、忍容性が認められた最大用量にて維持期の投与を開始された。

薬力学的指標について、全体集団及び日本人部分集団における、試験期間 (Week 3~Month 36) 中、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった被験者の割合は、表 7 のとおりであった。

表 7：トラフ時尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった被験者の割合 (提出資料一部改変)

	全体集団				日本人部分集団			
	N	本薬群	N	プラセボ群	N	本薬群	N	プラセボ群
ベースライン	899	130 (14.46)	472	71 (15.04)	114	15 (13.16)	58	7 (12.07)
Week 3/漸増期終了時	896	766 (85.49)	470	113 (24.04)	112	83 (74.11)	57	16 (28.07)
Month 12	797	626 (78.54)	446	106 (23.77)	98	72 (73.47)	58	15 (25.86)
Month 24	749	580 (77.44)	415	92 (22.17)	91	70 (76.92)	55	12 (21.82)
Month 36	710	538 (75.77)	402	91 (22.64)	90	66 (73.33)	52	9 (17.31)

n (%)

6) 最大用量の腎機能への影響試験 (156-■■■-284 試験、添付資料 5.3.4.2-05)

Modified Diet in Renal Disease (以下、「MDRD」) 式で求めた推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR_{MDRD}」) が 60 mL/min/1.73 m² 超、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下及び 30 mL/min/1.73 m² 未満の外国人 ADPKD 患者 29 例に、本薬を 45+15 mg から投与開始し、60+30 mg、90+30 mg に 1 週間ごとに漸増した。薬力学的指標である実測糸球体濾過量 (以下、「mGFR」)、有効腎血漿流量及び腎濾過率について、それぞれの最終投与日及び最終投与 3 週間後のベースラインからの変化量及び変化率は、表 8 のとおりであった。

表 8 : mGFR、有効腎血漿流量及び腎濾過率 (提出資料一部改変)

eGFR _{MDRD} (mL/min/1.73 m ²)	60 超群 N=9	30 以上 60 以下群 N=9	30 未満群 N=9 ^a
mGFR (mL/min)			
ベースライン	112.3±20.3	66.3±20.3	29.3±10.6
最終投与日	104.3±22.7	60.1±16.6	28.6±10.0
ベースラインからの変化量	-8.0±9.1	-6.2±6.2	-0.7±1.5
ベースラインからの変化率	-7.4±8.7	-8.4±6.8	-2.1±5.5
最終投与 3 週間後	112.3±23.1	64.8±18.1	26.9±9.3
ベースラインからの変化量	0.1±4.9	-1.5±4.0	-1.2±3.0
ベースラインからの変化率	-0.3±4.8	-1.4±5.2	-2.6±12.4
有効腎血漿流量 (mL/min)			
ベースライン	335.9±56.0	222.8±57.2	98.1±30.1
最終投与日	319.0±77.6	211.7±47.0	96.4±28.6
ベースラインからの変化量	-16.9±36.4	-11.1±18.4	-1.7±5.1
ベースラインからの変化率	-5.7±11.7	-4.0±7.5	-1.1±6.1
最終投与 3 週間後	340.2±77.8	214.3±48.1	91.5±23.8
ベースラインからの変化量	4.3±30.2	-8.4±17.7	-1.3±10.3
ベースラインからの変化率	0.7±8.1	-2.9±6.9	-0.2±12.9
腎濾過率			
ベースライン	0.335±0.029	0.296±0.022	0.303±0.030
最終投与日	0.330±0.024	0.283±0.023	0.293±0.029
ベースラインからの変化量	-0.005±0.017	-0.013±0.016	-0.010±0.014
ベースラインからの変化率	-1.372±5.145	-4.235±5.253	-3.265±4.358
最終投与 3 週間後	0.333±0.030	0.301±0.031	0.289±0.035
ベースラインからの変化量	-0.003±0.018	0.005±0.015	-0.016±0.023
ベースラインからの変化率	-0.640±5.605	1.714±4.891	-5.323±6.899

平均値±標準偏差、最終投与日：治験薬投与開始 21 日目 (±1 日) 又は最高用量投与後 1 週間以内、
a : 30 未満群の 1 例は治験薬最終投与後に利尿薬 (ブメタニド) を使用したため、当該症例は最終投与 3 週間後の解析から除外された (最終投与 3 週間後は N=8)

7) ADPKD 患者の母集団薬物動態解析 (156-XXXX-296 試験、添付資料 5.3.3.5-01)

ADPKD 患者を対象とした臨床薬理試験 (156-XXXX-001 試験、156-XXXX-248 試験、156-XXXX-249 試験、156-XXXX-260 試験、156-XXXX-284 試験、156-XXXX-285 試験)、程度の異なる腎機能を有する被験者を対象とした臨床薬理試験 (156-XXXX-282 試験)、安全性を検討した非盲検試験 (156-XXXX-250 試験、156-XXXX-002 試験) 及び TEMPO 試験 (156-XXXX-251 試験) から収集された血漿中本薬濃度のデータ (1067 例、6437 点) を用いて母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析を実施した。PPK 解析対象患者の主な背景因子の分布は、性別 (男性 : 541 例、女性 : 526 例)、年齢 40 [18, 79] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重 77.1 [38.0, 162.9] kg、Body mass index (以下、「BMI」) 25.4 [15.4, 54.7] kg/m²、eGFR 72.2 [9.8, 144.7] mL/min/1.73m²、地域 (日本 : 136 例、非日本 : 931 例)、CYP3A4 阻害薬 (有 : 161 点、無 : 6276 点)、CYP3A4 誘導薬 (有 : 165 点、無 : 6272 点) であった。薬物動態の基本モデルは 1 次吸収 1 コンパートモデルとされた。薬物動態パラメータの共変量候補として性別、年齢、体重、BMI 及び地域が検討され、eGFR、CYP3A4 阻害薬及び CYP3A4 誘導薬の併用については、みかけの全身クリアランス (以下、「CL/F」) でのみ、共変量候補として検討された。その結果、CL/F に CYP3A4 阻害薬、BMI 及び eGFR が、みかけの分布容積 (以下、「Vc/F」) に地域及び年齢が、吸収速度定数 (以下、「K_a」) に性別が共変量として組込まれた。CL/F、Vc/F 及び K_a の個体間変動の変動係数 (CV%)

は、43、34 及び 67%であった。各薬物動態パラメータの母集団平均値について、CL/F は CYP3A4 阻害薬の併用、BMI の増加、eGFR の低下により減少し、Vc/F は地域が日本の場合及び年齢の増加により減少し、K_aは女性で男性よりも高値を示した。

(2) 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (156-■■■-282 試験、添付資料 5.3.3.3-01)

クレアチニンの 24 時間尿中排泄量と血清中濃度から算出したクレアチニンクリアランス (以下、「CLcr」) が 60 mL/min 超、30 mL/min 以上 60 mL/min 以下及び 30 mL/min 未満の外国人被験者各 12 例に本薬 60 mg を単回経口投与したとき、本薬の C_{max} は 417±150、621±241 及び 535±183 ng/mL、AUC_tは 3530±1570、6470±3090 及び 6690±3550 ng·h/mL、t_{1/2,z}は 10.1±8.3、9.2±3.3 及び 9.1±2.8 時間、遊離型分率は 1.0±0.3、0.6±0.1 及び 1.2±0.8%であった。また、それぞれの被験者における投与 24 時間後から 48 時間後までの尿浸透圧は、409.3±206.7、355.4±137.6 及び 224.8±53.8 mOsm/kg、投与 0 時間後からの 24 時間尿量のベースラインからの変化量は、4247±1673、2704±1375 及び 1089±785 mL であった。

<審査の概略>

(1) ADPKD 患者における本薬の薬物動態について

機構は、以下のように考える。本薬の ADPKD 患者における薬物動態については、国内外の ADPKD 患者を対象とした臨床試験での血中濃度データを用いて実施された PPK 解析等によって検討されており、ADPKD 患者に特有の薬物動態学的な懸念は認められていない。

しかしながら、ADPKD 患者には様々な腎機能の患者が含まれることが想定され、156-■■■-282 試験及び PPK 解析の結果から腎機能が低下した被験者では腎機能が正常な被験者に比べて本薬の曝露量が高くなることが示されている。156-■■■-282 試験では、CLcr 30 mL/min 未満の被験者では血漿蛋白非結合形の本薬濃度が CLcr 60 mL/min 超の被験者と比較して約 2 倍に増加することが示されているが、国際共同第Ⅲ相試験 (TEMPO) では無作為割付前の CLcr が 60 mL/min 以上の患者が対象とされており、また、日本人 ADPKD 患者に最大用量である本薬 120 mg/日を超える用量を投与した経験はないため、重度の腎機能障害のある患者に本薬を投与した場合、日本人 ADPKD 患者で経験のある曝露範囲を超える可能性がある。以上を踏まえると、本薬の薬物動態の観点からは、少なくとも添付文書で、重度の腎機能障害のある患者に対し、腎機能の低下により曝露量が増加する旨、及び重度の腎機能障害のある患者では投与量を減量する旨注意喚起する必要があると考える。腎機能障害が著しく進行した患者への投与については、臨床の項で引き続き議論する (「3. (iii) <審査の概略> (3) 3) 透析患者及び腎機能障害が著しく進行した患者への投与について」の項参照)。

(2) CYP3A4 阻害薬の併用について

機構は、添付文書 (案) において、申請者が既承認時の注意喚起と同様に CYP3A4 阻害薬との併用は避けることが望ましいこと、及びやむを得ず併用する場合は本薬の減量あるいは低用量から開始すること等を考慮するよう注意喚起していることから、ADPKD 患者に対してやむを得ず本薬と CYP3A4 阻害薬を併用する場合、どのような本薬の開始用量及び最大用量が適切な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。既承認時に提出した健康成人を対象としたケトコナゾールと本薬の相互作用試験（156-■■■-201 試験）では、強い CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾールと本薬の併用により、本薬の C_{max} 及び AUC は 3.5 倍及び 5.4 倍になったことから、強い CYP3A4 阻害薬との併用時には本薬の用量を約 1/4～1/5 に減量することが適当であると考えられる。また、本薬は市販製剤又は市販予定製剤である本剤 7.5、15 及び 30 mg とそれらの割線を使用した投与が可能であることを踏まえ、強い CYP3A4 阻害薬との併用時には本薬を 1/4 の用量に減量する旨を添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起する。

本薬と中等度の CYP3A4 阻害薬との相互作用試験は実施していないが、強い CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾールと併用した場合の本薬の曝露量の増加の程度から、中等度の CYP3A4 阻害薬に分類される薬剤との併用時の曝露量の増加の程度を推察した。米国 Food and Drug Administration（以下、「FDA」）の薬物相互作用試験のドラフトガイダンスである「Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations」において、強い CYP3A4 阻害薬の分類基準としてクリアランスの 80%以上の低下が、中等度の CYP3A4 阻害薬の分類基準としてクリアランスの 50～80%の低下が示されている。同じ中等度の阻害薬に分類される薬剤による本薬の曝露量に対する影響は一律ではないとは考えられるが、強い阻害薬及び中等度の阻害薬の分類基準でのクリアランス低下の程度、並びにケトコナゾール併用時の本薬の曝露量の増加の程度を踏まえると、中等度の CYP3A4 阻害薬併用時には約 1/2～1/3 の用量への減量が適当であると考えられる。また、本薬は市販製剤又は市販予定製剤である本剤 7.5、15 及び 30 mg とそれらの割線を使用した投与が可能であることを踏まえ、中等度の CYP3A4 阻害薬との併用時は本薬の用量を 1/2 に減量する旨を添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起する。

弱い CYP3A4 阻害薬との併用時に、本薬の用量を 1/2 にまで減量する必要性は低いと考えるが、全ての CYP3A4 阻害薬について、添付文書等の情報から中等度の阻害薬と弱い阻害薬を厳密に区別することは困難であると考えことから、弱い CYP3A4 阻害薬との併用時も本薬を 1/2 の用量に減量する旨を添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ケトコナゾールとの併用により本薬の曝露量が著明に増加したことから CYP3A4 阻害薬の併用により本薬の曝露量が増加することが想定されること、ケトコナゾール以外に肝臓の CYP3A4 阻害薬を併用したときの本薬の曝露量の増加の程度について検討した成績はないこと、日本人 ADPKD 患者に最大用量である本薬 120 mg/日を超える用量を投与した経験はないことから、基本的には、CYP3A4 阻害薬との併用は避けるべきと考える。しかしながら、本薬は ADPKD 患者に長期間継続して投与されるため、やむを得ず、一時的に CYP3A4 阻害薬を併用投与する場合を想定し、具体的な減量方法を注意喚起する必要があると考える。CYP3A4 阻害薬による本薬の曝露量に対する影響の程度を踏まえて、強い CYP3A4 阻害薬と本薬併用時、及び弱い又は中等度の CYP3A4 阻害薬と本薬併用時の減量方法をそれぞれ注意喚起することは妥当であり、機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 2 試験（長期継続投与試験 1 試験を含む）、第

Ⅲ相試験 2 試験（長期継続投与試験 2 試験）、海外で実施された第Ⅰ相試験 4 試験、第Ⅱ相試験 4 試験（長期継続投与試験 1 試験を含む）、日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された（薬物動態及び薬力学並びに BE については、「3.（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「3.（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。参考資料として、海外で実施された臨床試験 4 試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 外国人健康成人を対象とした 60 mg 錠の食事の影響試験（156-■■■-256 試験、添付資料 5.3.1.1-01<20■■年■～■月>）

外国人健康成人を対象に、食後又は空腹時に 60 mg 錠を単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された（休薬期間：4 日間）。

14 例が治験に組み入れられ、全例が治験を完了した。投与期ごとの有害事象は、食後投与で 4 例（頭痛 NOS・剥離 NOS、蕁麻疹 NOS、頭痛 NOS・咽喉乾燥・鼓腸、平衡障害 NOS・頭痛 NOS・鼻閉各 1 例）、空腹時投与で 6 例（便秘・乾燥症、下痢 NOS、頭痛 NOS・静脈穿刺部位挫傷・皮膚炎 NOS、眼乾燥 NOS、静脈穿刺部位疼痛、頭痛 NOS 各 1 例）に認められた。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 外国人健康成人を対象とした BE 及び食事の影響試験（156-■■■-295 試験、添付資料 5.3.1.2-01 <20■■年■～■月>）

外国人健康成人を対象に、2 群 2 期クロスオーバー試験（Part 1（BE 評価）と Part 2（食事の影響評価））が米国 1 施設で実施された（休薬期間：4 日間）。

Part 1 では Day 1 及び Day 5 に 30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠が空腹時に単回投与され、Part 2 では Day 1 及び Day 5 に空腹時又は食後に 90 mg 錠 1 錠が単回投与された。

Part 1 には 44 例が組み入れられ、43 例が治験を完了した。投与期ごとの有害事象の発現割合は、30 mg 錠 3 錠投与時 38.6%（17/44 例）、90 mg 錠 1 錠投与時 43.2%（19/44 例）であった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、口渴（30 mg 錠 3 錠投与時 11 例、90 mg 錠 1 錠投与時 13 例、以下同順）、四肢痛（1 例、3 例）、浮動性めまい（0 例、4 例）、頭痛（1 例、2 例）、多尿（15 例、15 例）であった。

Part 2 には 14 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。投与期ごとの有害事象の発現割合は、食後投与時 50.0%（7/14 例）、空腹時投与時 57.1%（8/14 例）であった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、口渴（食後投与時 1 例、空腹時投与時 5 例、以下同順）、多尿（6 例、8 例）であった。

Part 1 及び 2 のいずれにおいても、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 外国人健康成人を対象とした 15 mg 錠、30 mg 錠、60 mg 錠の BE 試験（156-■■■-233 試験、添付資料 5.3.5.4-01<20■■年■～■月>）

外国人健康成人を対象に、本薬 15、30 及び 60 mg 錠の BE が各製剤で本薬 60 mg を空腹時に単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー法で検討され、第 4 期に本薬 60 mg とロバスタチ

ン 80 mg との相互作用を検討する試験が米国 1 施設で実施された（休薬期間：4 日間）。

30 例が治験に組み入れられ、27 例が治験を完了した。投与期ごとの有害事象の発現割合は、15 mg 錠 4 錠投与時で 100.0% (29/29 例)、30 mg 錠 2 錠投与時で 100.0% (30/30 例)、60 mg 錠 1 錠投与時で 100.0% (30/30 例)、ロバスタチン併用時で 100.0% (27/27 例) であった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、口渇 (15 mg 錠 4 錠投与時 28 例、30 mg 錠 2 錠投与時 28 例、60 mg 錠 1 錠投与時 29 例、ロバスタチン併用時 27 例、以下同順)、食欲減退 NOS (3 例、3 例、0 例、0 例)、浮動性めまい (1 例、0 例、0 例、2 例)、頭痛 NOS (1 例、1 例、2 例、3 例)、尿意切迫 (2 例、0 例、1 例、0 例)、頻尿 (29 例、29 例、29 例、27 例)、鼻閉 (0 例、0 例、2 例、0 例) であった。

治験期間中、死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 外国人腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (156-■■■-282 試験、添付資料 5.3.3.3-01 <20■■■年■■■月>)

腎機能障害患者を対象に、本薬 60 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検非対照試験が米国 2 施設で実施された（目標被験者数：腎機能で層別した各群 12 例、計 36 例）。

37 例 (CLcr 30 mL/min 未満群 12 例、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下群 12 例、CLcr 60 mL/min 超群 13 例) が治験に組み入れられ、全例が治験を完了した。腎機能ごとの有害事象の発現割合は、CLcr 30 mL/min 未満群 83.3% (10/12 例)、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下群 66.7% (8/12 例)、CLcr 60 mL/min 超群 61.5% (8/13 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、下痢 (CLcr 30 mL/min 未満群 2 例、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下群 0 例、CLcr 60 mL/min 超群 0 例、以下同順)、口内乾燥 (1 例、3 例、1 例)、口渇 (3 例、4 例、3 例)、低血糖症 (2 例、0 例、0 例)、頻尿 (1 例、4 例、4 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 国内用量探索試験 (156-■■■-001 試験、添付資料 5.3.4.2-01 <20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

本薬の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討する目的で、日本人 ADPKD 患者を対象に、本薬 15 及び 30 mg を単回経口投与した後に、本薬 15 mg を 1 日 2 回 (朝夕) (以下、「15+15 mg」) 又は本薬 30 mg を 1 日 1 回 (朝) (以下、「30+0 mg」) 5 日間反復経口投与する無作為化非盲検用量漸増試験が国内 1 施設で実施された (目標被験者数：各群 9 例、計 18 例)。

I 群では第 I 期に本薬 15 mg 単回投与、第 II 期に本薬 30 mg 単回投与、第 III 期に本薬 15+15 mg 反復投与がなされ、II 群では第 I 期に本薬 15 mg 単回投与、第 II 期に本薬 30 mg 単回投与、第 III 期に本薬 30+0 mg 反復投与がなされた (休薬期間：1~3 週間、ただし体重が 50 kg 未満の被験者では 4~6 週間)。副甲状腺ホルモン分泌を抑制するために、各期の治験薬投与開始 3 日前から各期の最終投与翌日までカルシウム 300 mg (ビタミン D 100 IU 含有) が 1 日 2 回投与された。

主な選択基準は、画像診断により ADPKD と診断された 20 歳以上 60 歳以下の患者とされた。主な除外基準は、血清クレアチニンが 1.4 mg/dL を超える男性又は 1.2 mg/dL を超える女性、

ADPKD 以外の腎臓病及びその徴候（例えば、症候性腎結石、尿蛋白が+2 以上、腎摘出経験）のある患者とされた。

無作為化された 18 例（I 群 9 例、II 群 9 例）全例に治験薬が投与され、全例で薬理作用評価項目が測定されたため、18 例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。治験中止例は認められなかった。

I 群及び II 群のベースライン時の両側腎容積は、 1106.4 ± 876.5 （平均値 \pm 標準偏差、以下同様）及び 1587.9 ± 677.8 mL であった。

薬力学的作用の主要評価項目は、尿浸透圧とされた。用法・用量ごとの尿浸透圧の推移及び尿浸透圧 AUC_{0-28h} は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 1) 国内用量探索試験」の項に記載したとおりであった。

安全性について、有害事象の発現割合は、I 群 66.7% (6/9 例)、II 群 66.7% (6/9 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、悪心 (I 群 2 例、II 群 0 例、以下同順)、口渇 (2 例、2 例)、鼻咽頭炎 (1 例、2 例)、頭痛 (4 例、0 例) であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

2) 海外単回用量探索試験 (156-■■-248 試験、添付資料 5.3.4.2-02 <20■■年■■月>)

本薬の用量漸増単回投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討する目的で、外国人 ADPKD 患者を対象に、本薬 15、30、60 及び 120 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与する無作為化二重盲検用量漸増試験が米国 1 施設で実施された (目標被験者数: 計 9~21 例、本薬群とプラセボ群の割付比率を 2:1 とする)。

本薬群では本薬 15 mg から開始し、忍容性を確認した後に、30、60 及び 120 mg に漸増単回投与された (休薬期間: 72 時間)。副甲状腺ホルモン分泌を抑制するために、治験薬投与開始 3 日前から投与 11 日目までビタミン D 剤及びカルシウム剤が投与された。

主な選択基準は、画像診断により ADPKD と診断された 18 歳以上 55 歳以下の患者とされた。主な除外基準は、血清クレアチニンが 1.4 mg/dL を超える男性又は 1.2 mg/dL を超える女性で、治験責任医師及び医学モニターが除外すると判断した患者、血清クレアチニンが 1.8 mg/dL を超える患者、ADPKD を除く重大な腎疾患を有する患者、及び症候性腎結石、尿蛋白が 2 g/日を超える、腎摘出経験を有する等にあてはまる患者とされた。

無作為化された 11 例 (本薬群 8 例、プラセボ群 3 例) 全例に治験薬が投与され、全例でベースライン及びベースライン後に尿浸透圧が測定されたため、11 例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。試験中止例はなく、全例が治験を完了した。

ベースライン時の本薬群及びプラセボ群における右腎容積は、 520.7 ± 224.6 及び 1012.5 ± 429.2 mL、左腎容積は、 739.5 ± 616.9 及び 1114.0 ± 135.8 mL であった。

薬力学的作用の主要評価項目は、尿浸透圧とされ、用量ごとの尿浸透圧の推移及び尿浸透圧 AUC_{0-28h} は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 海外単回用量探索試験」の項に記載したとおりであった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 15 mg 投与時 50.0% (4/8 例)、30 mg 投与時 25.0% (2/8 例)、60 mg 投与時 25.0% (2/8 例)、120 mg 投与時 37.5% (3/8 例)、プラセボ投与時 66.7% (2/3 例) であり、いずれかの投与時に 2 例以上に認められた有害事象は、口

内乾燥（本薬 15 mg 投与時 3 例、30 mg 投与時 0 例、60 mg 投与時 1 例、120 mg 投与時 1 例、プラセボ投与時 0 例、以下同順）、傾眠（0 例、0 例、1 例、2 例、0 例）、浮動性めまい（0 例、0 例、1 例、0 例、2 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

3) 海外反復用量探索試験（156-■■-249 試験、添付資料 5.3.4.2-03<20■■年■■月~20■■年■■月>）

本薬の反復投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性を検討する目的で、外国人 ADPKD 患者を対象に、本薬 15+15 mg、本薬 30+0 mg、本薬 30 mg（朝）及び 15 mg（夕）（以下、「30+15 mg」）又は本薬 30 mg 1 日 2 回（朝夕）（以下、「30+30 mg」）を 5 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米国 1 施設で実施された（目標症例数：各群 6~12 例、計 18~48 例）。副甲状腺ホルモン分泌を抑制するために、治験薬投与開始 3 日前から投与 6 日目までビタミン D 剤及びカルシウム剤が投与された。

主な選択基準は、画像診断により ADPKD と診断された 18 歳以上 60 歳以下の患者とされ、30 歳以下の場合は両側腎容積が 600 mL 以上、30 歳を超える場合は両側腎容積が 1000 mL 以上が望ましいとされた。主な除外基準は、血清クレアチニンが 1.4 mg/dL を超える男性又は 1.2 mg/dL を超える女性で、治験責任医師及び医学モニターが除外すると判断した患者、血清クレアチニンが 1.8 mg/dL を超える患者、ADPKD を除く重大な腎疾患を有する患者、及び症候性腎結石、尿蛋白が 2 g/日を超える、腎摘出経験を有する等にあてはまる患者とされた。

無作為化された 37 例（15+15 mg 群 9 例、30+0 mg 群 9 例、30+15 mg 群 9 例、30+30 mg 群 10 例）全例に治験薬が投与され、全例でベースライン及びベースライン後に尿浸透圧が測定されたため、37 例全例が安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団とされた。試験中止例は認められなかった。

ベースライン時の 15+15 mg 群、30+0 mg 群、30+15 mg 群及び 30+30 mg 群における両側腎容積は、1435.0±1138.0、1027.4±231.0、1913.5±1248.0 及び 1741.1±973.5 mL であった。

薬力学的作用の主要評価項目は、尿浸透圧とされ、ベースライン時及び投与 5 日目の尿浸透圧 AUC_{0-28h} は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 3) 海外反復用量探索試験」の項に記載したとおりであった。

安全性について、有害事象の発現割合は、15+15 mg 群 66.7%（6/9 例）、30+0 mg 群 88.9%（8/9 例）、30+15 mg 群 44.4%（4/9 例）及び 30+30 mg 群 30.0%（3/10 例）であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、口内乾燥（15+15 mg 群 3 例、30+0 mg 群 4 例、30+15 mg 群 1 例、30+30 mg 群 3 例、以下同順）、疲労（1 例、4 例、0 例、0 例）、浮動性めまい（0 例、2 例、1 例、0 例）、味覚異常（0 例、2 例、1 例、0 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

4) 海外の用量設定・長期投与試験（156-■■-250 試験、添付資料 5.3.5.2-01<20■■年■■月~20■■年■■月>）

本薬の長期投与時の安全性を検討する目的で、156-■■-248 試験及び 156-■■-249 試験に参加した外国人 ADPKD 患者を対象に、本薬 30~120 mg を 1 日 2 回に分割して 4 年間反復経口投与

する非盲検長期継続投与試験が、米国 11 施設で実施された（目標被験者数：約 50 例）。

本試験は漸増/漸減期、固定用量期及び継続期から構成され、漸増/漸減期（本薬投与開始 1 日目から 2 ヶ月目）の用法・用量として、15+15 mg、30+15 mg、45 mg（朝）及び 15 mg（夕）（以下、「45+15 mg」）、60 mg（朝）及び 30 mg（夕）（以下、「60+30 mg」）及び 90 mg（朝）及び 30 mg（夕）（以下、「90+30 mg」）が設定された。本薬 30+15 mg から投与が開始され、1 週間ごとに、忍容性が認められた場合は 1 段階漸増され、忍容性が認められなかった場合は、1 段階漸減するか、必要に応じて投与を中止された。漸増/漸減期の尿浸透圧及び忍容性の結果、最大耐用量（累積で 50%を超える被験者が忍容性を示した用量のうち最高用量）は 60+30 mg、最小有効量（大部分の被験者が 300 mOsm/kg 未満の尿浸透圧を示した最小用量）は 45+15 mg であったことから、固定用量期の用法・用量は本薬 45+15 mg 又は 60+30 mg とされ、被験者はいずれかの用量群に無作為に割付けられ、治験薬投与開始後 36 ヶ月目まで投与された。固定用量期終了後に継続期に参加する場合は、4～12 ヶ月の休薬期間を設けて、さらに同用量を 12 ヶ月間投与された。なお、固定用量期及び継続期では、治験依頼者及び治験責任医師の判断により、本薬 60+30 mg から 45+15 mg への一時的又は継続的な変更が可能とされた。

主な選択基準は、156-■■-248 試験及び 156-■■-249 試験に参加した ADPKD 患者とされ、継続期には治験薬投与開始後 36 ヶ月目の検査を終了した被験者のみ参加可能とされた。主な除外基準は、本薬投与開始 1 日目又は継続期の本薬投与開始 1 日目の eGFR が 30 mL/min 未満の患者、継続期中に腎代替療法を受ける予定の患者とされた。

漸増/漸減期に参加し治験薬が投与された 46 例全例が固定用量期に移行し、本薬 45+15 mg 群（22 例）又は 60+30 mg 群（24 例）に割付けられた。46 例全例が漸増/漸減期及び固定用量期の有効性及び安全性解析対象とされた。固定用量期における試験中止例は 7 例（45+15 mg 群 4 例、60+30 mg 群 3 例、以下同順）であり、その理由は有害事象（2 例、1 例）、被験者の追跡不能（1 例、1 例）、中止基準に該当（1 例、0 例）、同意撤回（0 例、1 例）であった。固定用量期を完了した 39 例のうち 35 例が継続期に参加し、本薬 45+15 mg 群（17 例）又は 60+30 mg 群（18 例）に割付けられ、継続期の有効性及び安全性解析対象とされた。なお、35 例全例が継続期を完了した。

固定用量期で 961～1095 日間投与された被験者の割合は 84.8%（39/46 例）（81.8%（18/22 例）、87.5%（21/24 例））であった。継続期では全例に 1326～1460 日間投与され、投与期間が 1460 日を超えた被験者の割合は 31.4%（11/35 例）（23.5%（4/17 例）、38.9%（7/18 例））であった。

漸増/漸減期における両側腎容積のベースライン値は、1581.7±878.9 mL であった。

有効性の評価項目の結果は、以下のとおりであった。尿浸透圧の推移及び尿浸透圧が 300 mOsm/kg を超えた被験者の割合は「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 4) 海外の用量設定試験」の項に記載したとおりであった。

自己申告に基づく忍容性が得られなかった被験者の割合は、30+15 mg 投与時で 4.3%（2/46 例）、45+15 mg 投与時で 0%（0/43 例）、60+30 mg 投与時で 36.4%（16/44 例）、90+30 mg 投与時で 25.0%（7/28 例）であった。

固定用量期における両側腎容積のベースライン値は 45+15 mg 群 1566±730 mL、60+30 mg 群

1596±1012 mL であり、各群のベースラインからの変化率は、図 3 のとおりであった。

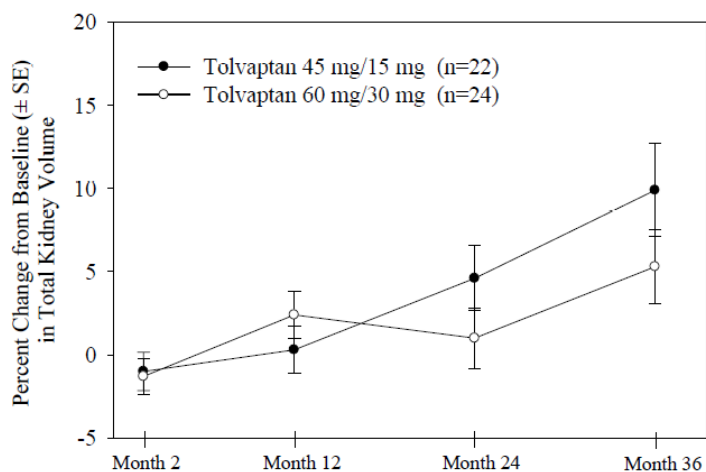


図 3 : Month 36 までの両側腎容積のベースラインからの変化率

安全性について、漸増期/漸減期に発現した有害事象の発現割合は、100% (46/46 例) であり、10%以上に認められた有害事象は、頻尿 47.8% (22/46 例)、口渇 41.3% (19/46 例)、夜間頻尿 23.9% (11/46 例)、多尿 21.7% (10/46 例)、疲労 19.6% (9/46 例)、浮動性めまい 13.0% (6/46 例)、上気道感染 10.9% (5/46 例)、副鼻腔炎 10.9% (5/46 例)、腎臓痛 10.9% (5/46 例)、頭痛 10.9% (5/46 例) 及び皮膚乾燥 10.9% (5/46 例) であった。

固定用量期に発現した有害事象の発現割合は、45+15 mg 群 100.0% (22/22 例)、60+30 mg 群 100.0% (24/24 例) であり、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、腎臓痛 (45+15 mg 群 45.5%、60+30 mg 群 37.5%、以下同順)、浮動性めまい (27.3%、12.5%)、疲労 (18.2%、20.8%)、多尿 (27.3%、8.3%)、夜間頻尿 (22.7%、8.3%)、背部痛 (18.2%、12.5%)、腹痛 (9.1%、20.8%)、上気道感染 (4.5%、25.0%)、尿路感染 (4.5%、25.0%)、末梢性浮腫 (13.6%、12.5%)、頭痛 (13.6%、12.5%)、口渇 (4.5%、20.8%)、呼吸困難 (4.5%、20.8%)、眼乾燥 (13.6%、8.3%)、腹部膨満 (13.6%、8.3%)、胸痛 (13.6%、8.3%)、気管支炎 (13.6%、8.3%)、高血圧 (13.6%、8.3%)、副鼻腔炎 (9.1%、12.5%)、関節痛 (9.1%、12.5%)、下痢 (4.5%、16.7%)、貧血 (13.6%、4.2%)、動悸 (13.6%、4.2%)、不眠症 (4.5%、12.5%)、頻尿 (0%、12.5%) であった。

継続期に発現した有害事象の発現割合は、45+15 mg 群 94.1% (16/17 例)、60+30 mg 群 88.9% (16/18 例) であり、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、貧血 (5.9%、11.1%)、下痢 (23.5%、0%)、嘔吐 (11.8%、0%)、疲労 (11.8%、5.6%)、インフルエンザ様疾患 (0%、11.1%)、口渇 (17.6%、44.4%)、副鼻腔炎 (11.8%、11.1%)、多飲症 (29.4%、0%)、関節痛 (11.8%、0%)、浮動性めまい (23.5%、0%)、夜間頻尿 (47.1%、5.6%)、頻尿 (17.6%、22.2%)、多尿 (17.6%、27.8%)、腎臓痛 (11.8%、11.1%)、高血圧 (11.8%、11.1%) であった。

死亡は、漸増/漸減期、固定用量期及び継続期いずれにおいても認められなかった。

重篤な有害事象は、漸増/漸減期では、60+30 mg 投与時に 1 例 (腹痛・骨盤痛・卵巣嚢胞破

裂・尿路感染・下垂体の良性腫瘍)に認められた。固定用量期では、45+15 mg 群 3 例(胆石症、下垂体の良性腫瘍、腎臓痛各 1 例)、60+30 mg 群 8 例(呼吸困難・発疹・一過性脳虚血発作・心房細動、腹痛、子宮平滑筋腫、表皮内悪性黒色腫、腎盂腎炎、多嚢胞肝、心房細動、腹膜垂炎・胸痛・頻脈・腎臓痛各 1 例)に認められた。継続期では、45+15 mg 群 1 例(胆嚢胞破裂)に認められた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、固定用量期で、45+15 mg 群 3 例(眼部腫脹、下垂体の良性腫瘍、急性腎不全各 1 例)、60+30 mg 群 1 例(一過性脳虚血発作)に認められ、漸増/漸減期及び継続期では認められなかった。

5) 最大用量の腎機能への影響試験 (156- -284 試験、添付資料 5.3.4.2-05<20 年 月~20 年 月>)

本薬の最大用量投与が mGFR、有効腎血漿流量及び腎濾過率に与える影響を検討する目的で、外国人 ADPKD 患者を対象に、本薬を漸増し 3 週間反復経口投与する非盲検非対照試験がオランダ 1 施設で実施された(目標被験者数:腎機能で層別した各群 6~12 例、計最大 36 例)。

各被験者には、本薬 45+15 mg で 1 週間投与し、忍容性が得られた場合は、本薬 60+30 mg で 1 週間、さらに忍容性が得られた場合は、本薬 90+30 mg で 1 週間投与することとされた。

主な選択基準は、Ravine 基準(Ravine D et al. *Lancet* 1994, 343:824-7)で ADPKD と診断され、2 回のクレアチニン測定値(そのうち 1 回は治験参加前 3 ヶ月以内の測定値の場合あり)の平均値を基に eGFR_{MDRD} が 60 mL/min/1.73 m² 超、30~60 mL/min/1.73 m²、30 mL/min/1.73 m² 未満のいずれかに合致する 18 歳以上 70 歳以下の患者とされた。主な除外基準は、腎代替療法(例えば透析、腎移植)を受けている患者、ADPKD 以外に糸球体腎炎、腎癌、単腎のような重大な腎疾患の徴候が現時点で認められている患者とされた。

治験に組み入れられ、無作為化された 29 例(eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m² 超群 10 例、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下群 10 例、30 mL/min/1.73 m² 未満群 9 例、以下同順)全例に治験薬が投与されたため、29 例全例が安全性解析対象集団とされ、うちベースライン後の腎機能検査が実施された 27 例(9 例、9 例、9 例)が薬力学的作用解析対象集団とされた。試験中止例は 2 例(eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m² 超群 1 例、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下群 1 例)であり、その理由は有害事象の発現であった。

eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m² 超群、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下群及び 30 mL/min/1.73 m² 未満群におけるスクリーニング時の eGFR_{MDRD} は、84.2±14.9、45.7±8.5 及び 19.8±4.4 mL/min/1.73 m² であった。

薬力学的作用の主要評価項目は、mGFR、有効腎血漿流量及び腎濾過率とされ、それぞれの最終投与日及び最終投与 3 週間後のベースラインからの変化量及び変化率は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 6) 最大用量の腎機能への影響試験」の項に記載したとおりであった。

安全性について、有害事象の発現割合は、eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m² 超群 100.0% (10/10 例)、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下群 100.0% (10/10 例)、30 mL/min/1.73 m² 未満群 100.0% (9/9 例) であり、いずれかの群で 5 例以上に発現した有害事象は、口内乾燥 (eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m² 超群 6 例、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 以下群 5

例、30 mL/min/1.73 m²未満群 5 例、以下同順)、口渇 (10 例、10 例、8 例)、夜間頻尿 (8 例、6 例、6 例)、多尿 (10 例、9 例、7 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m²超群で 1 例 (多尿)、30 mL/min/1.73 m²未満群で 1 例 (狭心症) に認められた。投与中止に至った有害事象は、eGFR_{MDRD} 60 mL/min/1.73 m²超群で 1 例 (多尿)、30 mL/min/1.73 m²以上 60 mL/min/1.73 m²以下群で 1 例 (口内乾燥) に認められた。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (TEMPO) (156-■■■-251 試験、添付資料 5.3.5.1-01 <20■■■年■月~20■■■年■月>)

本薬の有効性を評価する目的で、ADPKD 患者を対象に、本薬又はプラセボを 1 日 2 回最大 36 ヶ月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日本を含む 15 カ国の 129 施設で実施された (目標被験者数: 治験計画時 1200~1500 例、事前に計画されていた治験実施中の症例数再設計時 1400 例²⁾)。

本試験は漸増期 (治験薬投与開始後最大 3 週間) 及び維持期 (漸増期終了時から治験薬投与開始後最大 36 ヶ月まで) で構成され、漸増期では、本薬の 1 日 2 回経口投与を 1 日 60 mg (朝 45 mg、夕 15 mg) から開始し、忍容性が得られた場合は、1 日 90 mg (朝 60 mg、夕 30 mg)、1 日 120 mg (朝 90 mg、夕 30 mg) と、1 週間ごとに漸増した。忍容性が認められなかった場合は、漸増期を終了し、忍容性が認められた最大用量にて維持期の投与を開始した。維持期中、臨床症状、生活習慣又は併用療法の変化から、高用量への忍容性が示唆される場合、医学モニターの了承を得て、治験責任医師は治験薬の投与量を増量できることとした。また安全性の観点から、治験責任医師の判断で、被験者はいつでも治験薬を減量することができることとした。

主な選択基準は、無作為化割付前 31 日以内の CL_{Cr} が 60 mL/min 以上であり、無作為化割付時の核磁気共鳴画像法 (以下、「MRI」) にて両側腎容積が 750 mL 以上で、腎容積増加の割合が早いと推定される (主要なう胞が 6 個以下であった場合は除く)、法律上の成人年齢 (欧米 18 歳、日本 20 歳) 以上 50 歳以下の ADPKD と診断された³⁾患者とされた。

本試験では、(i) ベースライン時の高血圧 (収縮期血圧 139 mmHg 超、及び拡張期血圧 89 mmHg 超、又は降圧剤の投与) の有無、(ii) 腎機能 (Cockcroft-Gault 式を用いた CL_{Cr} が 80 mL/min 未満又は 80 mL/min 以上)、(iii) 両側腎容積 (1000 mL 未満又は 1000 mL 以上) を因子とした層別割付が 3 地域 (北米及び南米、日本、欧州及びその他の地域) ごとに行われ、被験者は本薬又はプラセボに 2 : 1 の比率で割付けられた。

① 試験全体の成績

無作為化された 1445 例 (本薬群 961 例、プラセボ群 484 例、以下同順) のうち、治験薬を

²⁾1000 例の登録が完了した時点 (20■■■年■月■日) で、事前に規定されていた盲検下の症例数再設計がなされた結果、必要症例数は計 1400 例となった。

³⁾家族歴を有する場合: 片腎あたり数個のう胞 (超音波検査の場合は 3 個、CT 検査又は MRI 検査の場合は 5 個)。家族歴のない場合: いずれかの放射線検査により片腎あたり 10 個のう胞があり、他のう胞性腎疾患 (多発性単純性のう胞腎、腎尿管性アシドーシス、う胞性異形成腎、多のう胞腎、多房性腎のう胞、髄質のう胞腎、及び多のう胞化萎縮腎) が除外できる。

1 回以上投与された 1444 例 (961 例、483 例) が安全性解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及びベースライン後に両側腎容積が測定された 1307 例 (842 例、465 例) が有効性の主要評価項目の解析対象集団とされた。このうち、投与開始から最終投与後 14 日以内に両側腎容積が測定された 1277 例 (819 例、458 例) が有効性の主要評価項目の主解析の対象集団とされた。また、有効性の副次的複合評価項目の解析対象集団は無作為化割付けされた 1445 例全例とされた。試験中止例は、288 例 (221 例、67 例) であり、中止理由は、有害事象 (148 例、24 例)、同意撤回 (50 例、30 例)、追跡不能 (15 例、8 例)、中止基準に該当 (4 例、0 例)、治験責任医師の判断 (3 例、4 例)、治験実施計画書からの逸脱 (1 例、1 例) であった。

ベースライン時の本薬群及びプラセボ群で、高血圧を合併していた被験者の割合は 79.6 及び 78.9%、CLcr 80 mL/min 未満の被験者の割合は 25.2 及び 26.9%、両側腎容積 1000 mL 未満の被験者の割合は 20.5 及び 20.9%、両側腎容積は 1704.8±921.27 及び 1667.5±873.11 mL であった。

治験薬投与開始後 36 ヶ月まで治験薬を投与されていた被験者の割合は本薬群 77.2% (742/961 例)、プラセボ群 86.5% (418/483 例) であり、36 ヶ月時点の本薬群の 1 日投与量の分布は、0 mg⁴が 2/742 例 (0.3%)、60 mg が 179/742 例 (24.1%)、90 mg が 157/742 例 (21.2%)、120 mg が 404/742 例 (54.4%) であった。治験期間中の本薬の曝露量は 2334.5 人・年であった。

i) 有効性

有効性の主要評価項目は、ベースラインからの両側腎容積の変化率とされた。主要評価項目の主解析の結果、1 年あたりの両側腎容積の変化率 (傾きの推定値)⁵は、本薬群 2.80%/年、プラセボ群 5.51%/年であり、群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$ 、投与群、時間、投与群と時間の交互作用、両側腎容積のベースライン値を固定効果とし、切片と時間を変量効果とした線形混合効果モデルにおける投与群-時間の交互作用項の検定)。

有効性の副次的評価項目のうち、高血圧の発現又は悪化 (血圧カテゴリー (正常血圧 [収縮期血圧 120 mmHg 未満、拡張期血圧 80 mmHg 未満、以下同順]、前高血圧 [120~129 mmHg、80~84 mmHg]、正常高値血圧 [130~139 mmHg、85~89 mmHg]、高血圧 [139 mmHg 超、89 mmHg 超]) の変化、降圧剤の開始・増量)、臨床的に問題となる (医学的介入を要する) 腎臓痛の発現、アルブミン尿の発現又は悪化 (尿中アルブミン/クレアチニン比に基づくカテゴリーの変化) 及び腎機能の悪化 (血清クレアチン値の逆数の Week 3 又は漸増期終了時から 25%の低下) の副次的複合イベントの発現数は、本薬群 43.94 イベント/100 観察人年、プラセボ群 50.04 イベント/100 観察人年であり、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 (ハザード比の両側 95%信頼区間)⁶は 0.865 (0.775~0.965) であり、群間に有意差が認められた ($p=0.0095$ 、proportional rates/means model)。Kaplan-Meier 曲線で示す副次的複合イベント発生までの時間 (再発を含む) の累積ハザードは図 4 のとおりであった。

⁴集計期間において休薬等により治験薬が投与されなかった日が最も多い場合。

⁵被験者ごとに、両側腎容積の対数変換値を回帰モデルにあてはめ、回帰係数の指数関数が求められた。なお、回帰に用いる時間変数は、(MRI 測定日-ベースラインの MRI 測定日)/365.25 とされた。

⁶副次的複合評価項目の time to multiple (recurrent) events のデータに対し、投与群を因子とした proportional rates/means model を適用することにより算出された。

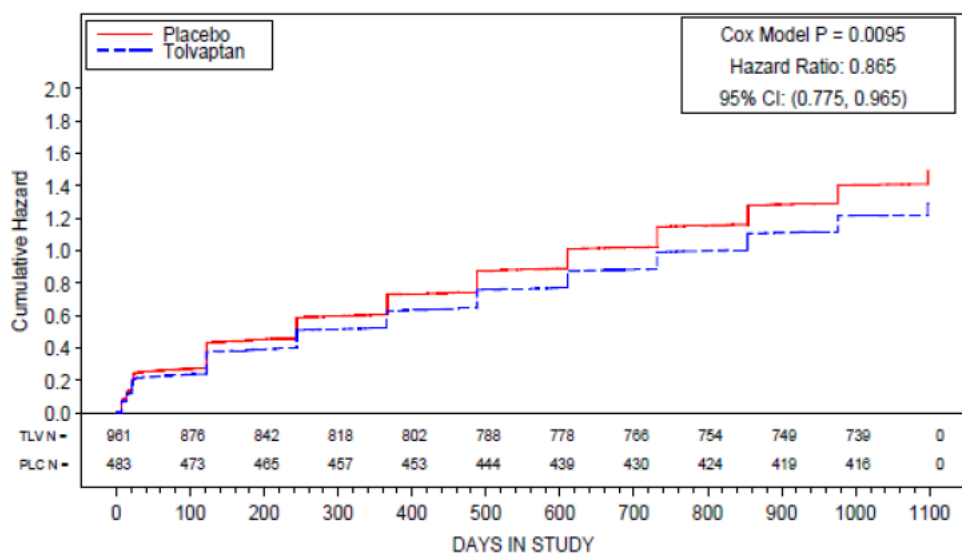


図4：副次的複合イベント発生までの時間（再発を含む）の累積ハザード：全体集団

副次的複合イベントの評価項目ごとのイベント発生までの時間（再発を含む）に関する群間比較結果は表9のとおりであった。

表9：複合イベントの評価項目ごとのイベント発生までの時間（再発を含む）に関する群間比較結果
：全体集団（提出資料一部改変）

	本薬群	プラセボ群
高血圧の発現/悪化	N=961	N=483
イベント/100 観察人年	30.74	32.05
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.942 (0.814~1.090)	
臨床的に問題となる腎臓痛の発現	N=961	N=483
イベント/100 観察人年	4.73	7.30
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.642 (0.466~0.887)	
アルブミン尿の発現/悪化	N=961	N=483
イベント/100 観察人年	8.17	7.75
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	1.037 (0.837~1.284)	
腎機能の悪化	N=917	N=476
イベント/100 観察人年	1.85	4.84
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.386 (0.263~0.566)	

*投与群を因子とした proportional rate/means model を用いて算出

有効性のその他の副次的評価項目の主な結果は、以下のとおりであった。Week 3 又は漸増期終了時からの血清クレアチニン値の逆数の傾きは、本薬群-2.609 (mg/mL)⁻¹/年、プラセボ群-3.812(mg/mL)⁻¹/年であり、Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr}、並びに eGFR_{MDRD} 及び Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（以下、「CKD-EPI」）式で算出した eGFR（以下「eGFR_{CKD-EPI}」）も同様の結果であった。

薬力学的作用の指標の主な結果は、以下のとおりであった。ベースライン及び投与終了後（治験薬投与終了 14~42 日目の追跡調査 2 来院時）の血清クレアチニン値の平均値は、本薬群で

1.05 及び 1.21 mg/dL、プラセボ群で 1.04 及び 1.27 mg/dL であった。また、投与終了後のベースラインからの変化量の平均値は、本薬群 0.16 mg/dL、プラセボ群 0.23 mg/dL であった。投与終了後のベースラインからの血漿シスタチン C 濃度の変化量の平均値は、本薬群 0.14 mg/L、プラセボ群 0.16 mg/L であった。Month36 のベースラインからのトラフ時尿浸透圧の変化量及び試験期間中の尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった被験者の割合は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 5) 国際共同第Ⅲ相試験 (TEMPO)」の項に記載したとおりであった。

ii) 安全性

有害事象の発現割合は、本薬群 97.9% (941/961 例)、プラセボ群 97.1% (469/483 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 10 のとおりであった。

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合

：全体集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	本薬群 N=961 n (%)	プラセボ群 N=483 n (%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	27 (2.8)	24 (5.0)
胃腸障害		
腹痛	62 (6.5)	32 (6.6)
上腹部痛	63 (6.6)	42 (8.7)
便秘	81 (8.4)	12 (2.5)
下痢	128 (13.3)	53 (11.0)
口内乾燥	154 (16.0)	60 (12.4)
消化不良	76 (7.9)	16 (3.3)
悪心	98 (10.2)	57 (11.8)
嘔吐	79 (8.2)	40 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	57 (5.9)	27 (5.6)
疲労	131 (13.6)	47 (9.7)
末梢性浮腫	81 (8.4)	46 (9.5)
発熱	45 (4.7)	42 (8.7)
口渇	531 (55.3)	99 (20.5)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	58 (6.0)	33 (6.8)
胃腸炎	54 (5.6)	21 (4.3)
インフルエンザ	75 (7.8)	38 (7.9)
鼻咽頭炎	211 (22.0)	111 (23.0)
副鼻腔炎	53 (5.5)	23 (4.8)
上気道感染	82 (8.5)	42 (8.7)
尿路感染	81 (8.4)	61 (12.6)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	135 (14.0)	71 (14.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	69 (7.2)	5 (1.0)
多飲症	100 (10.4)	17 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	69 (7.2)	28 (5.8)
背部痛	133 (13.8)	88 (18.2)
筋肉痛	50 (5.2)	16 (3.3)
四肢痛	42 (4.4)	27 (5.6)
神経系障害		
浮動性めまい	109 (11.3)	42 (8.7)
頭痛	241 (25.1)	121 (25.1)
精神障害		
不眠症	55 (5.7)	21 (4.3)
腎および尿路障害		
血尿	75 (7.8)	68 (14.1)
夜間頻尿	280 (29.1)	63 (13.0)
頻尿	223 (23.2)	26 (5.4)
多尿	368 (38.3)	83 (17.2)
腎臓痛	260 (27.1)	171 (35.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	77 (8.0)	38 (7.9)

表 10：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合

：全体集団（提出資料一部改変）（続き）

血管障害		
高血圧	310 (32.3)	174 (36.0)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本薬群 88.6%（851/961 例）、プラセボ群 62.5%（302/483 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、口渇（本薬群 54.6%、プラセボ群 19.3%、以下同順）、多尿（38.1%、16.6%）、夜間頻尿（29.1%、12.6%）、頻尿（23.2%、5.2%）、口内乾燥（15.8%、11.6%）、頭痛（13.4%、9.1%）、多飲症（10.4%、3.5%）、血中クレアチニン増加（9.9%、9.9%）、疲労（9.8%、4.8%）、浮動性めまい（7.5%、4.6%）、食欲減退（5.7%、0.2%）、便秘（5.4%、0.6%）、腎臓痛（4.8%、5.4%）であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 18.4%（177/961 例）、プラセボ群 19.7%（95/483 例）であり、いずれかの群で 0.5%以上に発現した事象は表 11 のとおりであった。

表 11：いずれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象の発現割合

：全体集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	本薬群 N=961 n (%)	プラセボ群 N=483 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	8 (0.8)	2 (0.4)
感染症および寄生虫症		
虫垂炎	1 (0.1)	4 (0.8)
腎盂腎炎	5 (0.5)	5 (1.0)
腎嚢胞感染	6 (0.6)	4 (0.8)
尿路感染	1 (0.1)	3 (0.6)
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.9)	2 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.9)	2 (0.4)
神経系障害		
頭痛	5 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
腎結石症	2 (0.2)	3 (0.6)
腎嚢胞出血	3 (0.3)	4 (0.8)
腎臓痛	1 (0.1)	4 (0.8)
血管障害		
高血圧	1 (0.1)	3 (0.6)

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 5.1%（49/961 例）、プラセボ群 2.7%（13/483 例）であり、いずれかの群で 0.5%以上に認められた事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（0.8%、0.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（0.8%、0.4%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 15.0%（144/961 例）、プラセボ

群 4.3% (21/483 例) であり、いずれかの群で 0.5% 以上に認められた事象は、疲労 (本薬群 0.5%、プラセボ群 0%、以下同順)、口渇 (0.6%、0.2%)、肝機能異常 (0.6%、0%)、夜間頻尿 (0.9%、0.2%)、頻尿 (1.6%、0%)、多尿 (4.0%、0%)、腎臓痛 (0.2%、0.6%) であった。

② 日本人部分集団の成績

本試験は、国内では 20 年 月～20 年 月に 30 施設で実施された (日本人の目標症例数：180 例)。

無作為化された日本人患者 177 例 (本薬群 118 例、プラセボ群 59 例、以下同順) 全例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性の解析対象集団及び有効性の副次的複合評価項目の解析対象集団とされた。このうち、ベースライン及びベースライン後に両側腎容積が測定された 169 例 (111 例、58 例) が有効性の主要評価項目の解析対象集団とされた。このうち、投与開始から最終投与後 14 日以内に両側腎容積が測定された 164 例 (106 例、58 例) が有効性の主要評価項目の主解析の対象集団とされた。試験中止例は、30 例 (26 例、4 例) であり、中止理由は、有害事象 (17 例、1 例)、同意撤回 (8 例、2 例)、追跡不能 (0 例、1 例)、中止基準に該当 (1 例、0 例) であった。

ベースライン時の本薬群及びプラセボ群で、高血圧を合併している被験者の割合は 72.0 及び 76.3%、CLcr 80 mL/min 未満の被験者の割合は 39.8 及び 40.7%、両側腎容積 1000 mL 未満の被験者の割合は 22.9 及び 23.7%、両側腎容積は 1455.9±559.16 及び 1567.4±638.34 mL であった。

治験薬投与開始後 36 ヶ月まで治験薬を投与されていた被験者の割合は本薬群 78.8% (93/118 例)、プラセボ群 93.2% (55/59 例) であり、36 ヶ月時点の本薬群の 1 日投与量の分布は、0 mg⁷ が 0/93 例 (0%)、60 mg が 22/93 例 (23.7%)、90 mg が 25/93 例 (26.9%)、120 mg が 46/93 例 (49.5%) であった。治験期間中の本薬の曝露量は 292.6 人・年であった。

i) 有効性

主要評価項目の主解析の結果、1 年あたりの両側腎容積の変化率 (傾きの推定値)⁸ は、本薬群 1.27%/年、プラセボ群 5.04%/年であった。

有効性の副次的評価項目のうち、腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、及びアルブミン尿の発現又は悪化の副次的複合イベントの発現数は、本薬群 40.98 イベント/100 観察人年、プラセボ群 51.87 イベント/100 観察人年であり、本薬群のプラセボ群に対するハザード比 (ハザード比の両側 95%信頼区間)⁹ は 0.771 (0.552～1.078) であった。Kaplan-Meier 曲線で示す副次的複合イベント発生までの時間 (再発を含む) の累積ハザードは図 5 のとおりであった。

⁷集計期間において休薬等により治験薬が投与されなかった日が最も多い症例。

⁸被験者ごとに、両側腎容積の対数変換値を回帰モデルにあてはめ、回帰係数の指数関数が求められた。なお、回帰に用いる時間変数は、(MRI 測定日-ベースラインの MRI 測定日) / 365.25 とされた。

⁹副次的複合評価項目の time to multiple (recurrent) events のデータに対し、投与群を因子とした proportional rates/means model を適用することにより算出された。

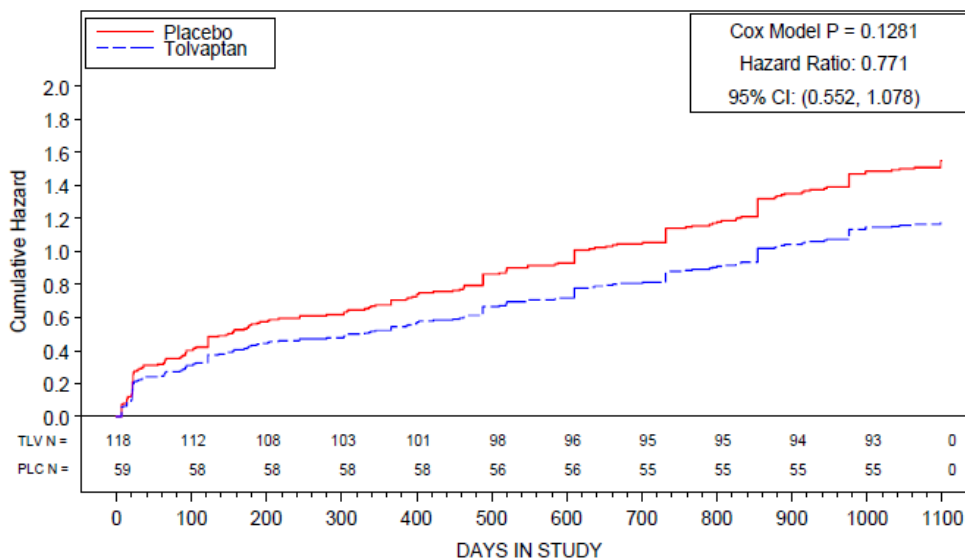


図 5：副次的複合イベント発生までの時間（再発を含む）の累積ハザード：日本人部分集団

副次的複合イベントの評価項目ごとのイベント発生までの時間（再発を含む）に関する群間比較結果は表 12 のとおりであった。

表 12：複合イベントの評価項目ごとのイベント発生までの時間（再発を含む）に関する群間比較結果
：日本人部分集団（提出資料一部改変）

	本薬群	プラセボ群
高血圧の発現/悪化	N=118	N=59
イベント/100 観察人年	28.32	31.83
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.863 (0.548~1.360)	
臨床的に問題となる腎臓痛の発現	N=118	N=59
イベント/100 観察人年	2.33	2.95
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.767 (0.238~2.467)	
アルブミン尿の発現/悪化	N=118	N=59
イベント/100 観察人年	9.00	8.84
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.994 (0.560~1.763)	
腎機能の悪化	N=116	N=59
イベント/100 観察人年	1.33	8.25
ハザード比（両側 95%信頼区間）*	0.167 (0.057~0.491)	

*投与群を因子とした proportional rate/means model を用いて算出

有効性のその他の副次的評価項目の主な結果は、以下のとおりであった。Week 3 又は漸増期終了時からの血清クレアチニン値の逆数の傾きは、本薬群-4.837 (mg/mL)⁻¹/年、プラセボ群-6.279 (mg/mL)⁻¹/年であり、Cockcroft-Gault 式で算出した CL_{cr}、並びに eGFR_{MDRD} 及び eGFR_{CKD-EPI} も同様の結果であった。

薬力学的指標の主な結果は、以下のとおりであった。ベースライン及び投与終了後（治験薬投与終了 14~42 日目の追跡調査 2 来院時）の血清クレアチニン値の平均値はそれぞれ、本薬群で 0.97 及び 1.13 mg/dL、プラセボ群で 1.01 及び 1.29 mg/dL であった。また、投与終了後の

ベースラインから変化量の平均値は、本薬群 0.15 mg/dL、プラセボ群 0.27 mg/dL であった。投与終了後のベースラインからの血漿シスタチン C 濃度の変化量の平均値は、本薬群 0.15 mg/dL、プラセボ群 0.22 mg/dL であった。Month36 のベースラインからのトラフ時尿浸透圧の変化量及び試験期間中の尿浸透圧が 300 mOsm/kg 未満であった被験者の割合は、「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 5) 国際共同第Ⅲ相試験 (TEMPO)」の項に記載したとおりであった。

ii) 安全性

有害事象の発現割合は、本薬群 99.2% (117/118 例)、プラセボ群 100.0% (59/59 例) であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、表 13 のとおりであった。

表 13：いずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現割合

：日本人部分集団（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.1)	本薬群 N=118 n (%)	プラセボ群 N=59 n (%)
血液およびリンパ系障害		
鉄欠乏性貧血	4 (3.4)	3 (5.1)
心臓障害		
動悸	10 (8.5)	0 (0.0)
眼障害		
眼乾燥	6 (5.1)	1 (1.7)
胃腸障害		
腹部不快感	7 (5.9)	2 (3.4)
腹部膨満感	7 (5.9)	4 (6.8)
腹痛	10 (8.5)	6 (10.2)
上腹部痛	16 (13.6)	7 (11.9)
大腸炎	0 (0.0)	3 (5.1)
便秘	19 (16.1)	4 (6.8)
齲歯	3 (2.5)	3 (5.1)
下痢	15 (12.7)	10 (16.9)
消化不良	7 (5.9)	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	11 (9.3)	4 (6.8)
歯肉炎	3 (2.5)	3 (5.1)
痔核	6 (5.1)	1 (1.7)
悪心	16 (13.6)	5 (8.5)
歯痛	1 (0.8)	5 (8.5)
嘔吐	12 (10.2)	3 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸部不快感	0 (0.0)	3 (5.1)
胸痛	6 (5.1)	3 (5.1)
疲労	13 (11.0)	2 (3.4)
倦怠感	12 (10.2)	1 (1.7)
浮腫	6 (5.1)	2 (3.4)
末梢性浮腫	7 (5.9)	6 (10.2)
発熱	13 (11.0)	9 (15.3)
口渇	106 (89.8)	18 (30.5)
肝胆道系障害		
肝機能異常	12 (10.2)	2 (3.4)
免疫系障害		
季節性アレルギー	8 (6.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
気管支炎	4 (3.4)	3 (5.1)
膀胱炎	4 (3.4)	5 (8.5)
胃腸炎	3 (2.5)	6 (10.2)
帯状疱疹	2 (1.7)	3 (5.1)
インフルエンザ	7 (5.9)	6 (10.2)
鼻咽頭炎	68 (57.6)	45 (76.3)
咽頭炎	3 (2.5)	6 (10.2)
腎嚢胞感染	2 (1.7)	3 (5.1)
上気道感染	6 (5.1)	4 (6.8)
障害、中毒および処置合併症		
挫傷	4 (3.4)	3 (5.1)
臨床検査		

表 13：いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象の発現割合

：日本人部分集団（提出資料一部改変）（続き）

血中クレアチニン増加	7 (5.9)	4 (6.8)
体重減少	8 (6.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	12 (10.2)	1 (1.7)
高尿酸血症	14 (11.9)	3 (5.1)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	6 (5.1)	5 (8.5)
背部痛	28 (23.7)	18 (30.5)
側腹部痛	0 (0.0)	3 (5.1)
筋痙縮	2 (1.7)	4 (6.8)
筋骨格痛	7 (5.9)	2 (3.4)
筋肉痛	11 (9.3)	5 (8.5)
四肢痛	6 (5.1)	2 (3.4)
神経系障害		
浮動性めまい	17 (14.4)	8 (13.6)
頭痛	37 (31.4)	15 (25.4)
感覚鈍麻	3 (2.5)	5 (8.5)
精神障害		
うつ病	4 (3.4)	3 (5.1)
不眠症	10 (8.5)	2 (3.4)
腎および尿路障害		
血尿	7 (5.9)	7 (11.9)
頻尿	63 (53.4)	4 (6.8)
多尿	40 (33.9)	5 (8.5)
腎臓痛	12 (10.2)	11 (18.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	3 (2.5)	7 (11.9)
口腔咽頭痛	11 (9.3)	7 (11.9)
鼻漏	6 (5.1)	2 (3.4)
皮膚および皮下組織障害		
接触性皮膚炎	2 (1.7)	3 (5.1)
皮膚乾燥	6 (5.1)	1 (1.7)
湿疹	7 (5.9)	2 (3.4)
そう痒症	8 (6.8)	1 (1.7)
発疹	11 (9.3)	4 (6.8)
蕁麻疹	6 (5.1)	2 (3.4)
血管障害		
高血圧	27 (22.9)	15 (25.4)

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、本薬群 99.2%（117/118 例）、プラセボ群 71.2%（42/59 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた事象は、動悸（5.9%、0%）、上腹部痛（6.8%、5.1%）、便秘（9.3%、0%）、胃食道逆流性疾患（3.4%、5.1%）、疲労（9.3%、0%）、倦怠感（6.8%、0%）、末梢性浮腫（3.4%、5.1%）、口渇（89.8%、28.8%）、肝機能異常（9.3%、1.7%）、体重減少（6.8%、0%）、食欲減退（9.3%、0%）、高尿酸血症（11.0%、5.1%）、背部痛（5.1%、3.4%）、浮動性めまい（5.9%、8.5%）、頭痛（16.9%、8.5%）、不眠症（5.1%、0%）、頻尿（53.4%、6.8%）、多尿（33.9%、8.5%）、腎臓痛（5.1%、6.8%）、高血圧（9.3%、6.8%）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 19.5% (23/118 例)、プラセボ群 16.9% (10/59 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、狭心症 (本薬群 2 例、プラセボ群 0 例、以下同順)、肝機能異常 (3 例、0 例)、腎嚢胞感染 (2 例、2 例)、頭蓋内動脈瘤 (2 例、0 例) であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、本薬群 7.6% (9/118 例)、プラセボ群 0% (0/59 例) であり、本薬群で 2 例以上に認められた事象は、肝機能異常 (3 例、0 例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本薬群 14.4% (17/118 例)、プラセボ群 1.7% (1/59 例) であり、その内訳は、肝機能異常 (6 例、0 例)、頻尿 (5 例、0 例)、口渇 (1 例、0 例)、ALT 増加 (1 例、0 例)、AST 増加 (1 例、0 例)、食欲減退 (1 例、0 例)、脳出血 (1 例、0 例)、不眠症 (1 例、0 例)、多尿 (1 例、0 例)、多発性内分泌腺腫症 (0 例、1 例) であった。

(4) 長期継続投与試験

1) 国内の TEMPO 継続投与試験 (156-■■■-003 試験、添付資料 5.3.5.2-02<20■■■年■■■月～実施中>、データカットオフ日：20■■■年■■■月■日)

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、156-■■■-251 (TEMPO) 試験を完了した国内の ADPKD 患者を対象に、本薬を 1 日 2 回経口投与する非盲検長期継続投与試験が、国内 30 施設で実施されている (目標被験者数：最大 150 例)。

本試験は漸増/漸減期 (投与開始後 3 週間) 及び長期投与期 (投与開始後 3 週以降) から構成され、漸増/漸減期は、入院下で 45+15 mg から投与を開始し、忍容性が認められた場合は、60+30 mg、90+30 mg へと 1 週間ごとに漸増し、忍容性が認められなかった場合は、漸減した。長期投与期は、漸増/漸減期で忍容性が認められた最終用量を投与量としたが、投与期間を通じて上記の用法・用量の範囲内で、漸減/漸増可能とした。なお、45+15 mg 投与で忍容性が認められなかった被験者は、治験を中止することとした。

主な選択基準は、156-■■■-251 試験に参加した国内の ADPKD 患者のうち、①3 年間の投与を完了した患者又は妊娠により投与を中断した患者で、追跡調査 2 まで終了した患者、②156-■■■-251 試験での症例報告書が全て回収された患者、③156-■■■-251 試験で発現した有害事象が回復又は安定しており、追跡調査の必要がなくなった患者の①～③を全て満たす患者とされた。主な除外基準は、eGFR が 15 mL/min/1.73 m²未満の患者とされた。

20■■■年■■■月■日のデータカットオフ日までに治験薬が投与された 108 例全例が、安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は 3 例であり、その理由は、有害事象 1 例、中止基準に該当 1 例、治験実施医師の判断による中止 1 例であった。また、データカットオフ日の直近の規定来院時までの被験者全体の服用日数は 113.3±79.6 日、平均 1 日用量は 98.5±22.9 mg であった。長期投与期において、長期投与期開始用量を超えた用量が投与された被験者はいなかった。

安全性について、有害事象の発現割合は、99.1% (107/108 例) であり、発現割合が 5%以上の有害事象は、口渇 75.0% (81/108 例)、頻尿 50.9% (55/108 例)、多尿 41.7% (45/108 例)、鼻咽頭炎 15.7% (17/108 例)、高尿酸血症 8.3% (9/108 例)、頭痛 7.4% (8/108 例)、下痢 6.5%

(7/108 例)、上気道の炎症 6.5% (7/108 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、98.1% (106/108 例) であり、発現割合が 5%以上の事象は、口渴 75.0% (81/108 例)、高尿酸血症 8.3% (9/108 例)、頻尿 50.9% (55/108 例)、多尿 41.7% (45/108 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、3 例 (靭帯断裂、腎臓痛・腎嚢胞出血、浮動性めまい・肝嚢胞感染各 1 例) で認められ、このうち腎臓痛、腎嚢胞出血及び浮動性めまいは治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加、腎機能障害各 1 例であった。

2) 国内の長期継続投与試験 I (156-■■■-002 試験、添付資料 5.3.5.2-03<20■■■年■月~20■■■年■月>)

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、156-■■■-001 試験を完了した日本人 ADPKD 患者を対象に、本薬 15+15 mg を 3 年間反復経口投与する非盲検長期継続投与試験が、国内 10 施設で実施された (目標被験者数: 最大 18 例)。

主な選択基準は、156-■■■-001 試験に参加した国内の ADPKD 患者のうち、5 日間の反復投与及び後観察まで完了した患者で、156-■■■-001 試験の治験責任医師からの報告書を基に反復投与時の安全性が確認された患者とされた。主な除外基準は、血清クレアチニン値が 2.5 mg/dL 以上の患者とされた。

治験薬が投与された 17 例全例が、安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は 5 例であり、その理由は、有害事象 2 例、被験者の希望 2 例、中止基準に該当 1 例であった。服用期間は 872.2±379.4 日、服用日数は 871.7±380.3 日であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、100% (17/17 例) であり、3 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 13 例、口渴 9 例、挫傷 6 例、血中抗利尿ホルモン増加、高血圧各 5 例、血中尿酸増加、頭痛各 4 例、動悸、回転性めまい、齲歯、胃炎、脱水、背部痛各 3 例であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、100% (17/17 例) であり、3 例以上に認められた事象は、口渴 9 例、血中抗利尿ホルモン増加 5 例、動悸、血中尿酸増加、脱水、頭痛、高血圧各 3 例であった。

死亡は 1 例に認められた。死亡に至った有害事象は、くも膜下出血であり、治験薬との関連性は否定された。

重篤な有害事象は、2 例 (くも膜下出血、憩室炎各 1 例) で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3 例 (腎機能障害、くも膜下出血、血中クレアチニン増加各 1 例) で認められた。

3) 国内の長期継続投与試験 II (156-■■■-003 試験、添付資料 5.3.5.2-04<20■■■年■月~実施中>、データカットオフ日: 20■■■年■月■日)

本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、156-■■■-002 試験に参加した日本人 ADPKD 患者を対象に、本薬 15+15 mg を反復経口投与する非盲検長期継続投与試験が、国内 7

施設で実施されている（目標被験者数：最大 15 例）。

主な選択基準は、156-■■-002 試験で 3 年間の投与及び後観察まで完了した患者、又は「有害事象の発現（被験者あるいは医師の判断）」以外の他の理由で投与中止した患者、及び 156-■■-002 試験で発現した有害事象が回復又は安定しており、追跡調査の必要がなくなった患者とされた。主な除外基準は、eGFR が 15 mL/min/1.73 m² 未満の患者とされた。

20■■年■■月■■日のデータカットオフ日までに治験薬が投与された 13 例全例が、安全性の解析対象集団とされた。試験中止例は 1 例であり、理由は治験責任医師・分担医師が治験の中止が必要と判断したためであった。また、データカットオフ日までの服用期間は、205～724（最小～最大、以下同様）日、服用日数は 205～724 日であり、11/13 例では 600 日を超えていた。

安全性について、有害事象の発現割合は、100%（13/13 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、血中抗利尿ホルモン増加 6 例、鼻咽頭炎 5 例、高血圧 4 例、口渇、高尿酸血症、頭痛各 3 例、腹痛、裂孔ヘルニア、発熱、膀胱炎、脱水、腎機能障害、多尿、頻尿各 2 例であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、92.3%（12/13 例）であり、2 例以上に認められた事象は、血中抗利尿ホルモン増加 6 例、口渇、高尿酸血症各 3 例、脱水、頭痛、多尿、頻尿、高血圧各 2 例であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例（肝嚢胞感染・腹痛・発熱）で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、ADPKD の治療における、本邦での本薬の臨床的位置付けについて、本薬の薬理作用、本邦での ADPKD 治療の現状及び本薬の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。正常腎由来の培養尿細管細胞や ADPKD 腎の非のう胞部位から分離した尿細管上皮細胞では、細胞膜受容体から細胞内部に信号を伝達するセカンドメッセンジャーであるサイクリック AMP（以下、「cAMP」）の増加によって、細胞増殖は低下するが、ADPKD ののう胞上皮由来細胞にバソプレシン等の細胞内 cAMP 産生促進物質を作用させると、増殖活性は逆に上昇する。また、のう胞上皮細胞膜上には、cAMP により活性化される cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（以下、「CFTR」）と呼ばれるクロライドチャンネルが存在し、この CFTR が ADPKD でののう胞内液貯留に重要な役割を果たしていると考えられている。本薬は、経口投与可能なバソプレシン V₂受容体拮抗薬であり、ADPKD 患者において、バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することでのう胞の増大を抑制する薬理作用を示すと考えられる。

ADPKD の症状の多くは、腎臓や肝臓に発生したのう胞の数と大きさが増加し続けることに起因するが、のう胞の増大を持続的に抑制する手段は確立しておらず、個々の患者の症状（腎臓痛、腹部膨満、血尿等の腎症状、高血圧、肝のう胞、脳動脈瘤、のう胞感染等）に応じた対症療法が ADPKD 治療の中心となっている。ADPKD 患者の Quality of Life（以下、「QOL」）を著しく低下

させる透析導入に至る腎機能低下の原因と考えられている腎のう胞の増大を、直接的かつ持続的に抑制する薬剤はなく、ADPKDの進行に伴う腎のう胞の増大によって腎機能が低下し、70歳までに約半数の患者が末期腎不全へと進行し最終的には透析治療を余儀なくされている現状がある。

CLcrが60 mL/min以上であり、MRIにて両側腎容積が750 mL以上であって、腎容積増加の割合が早いと推定されるADPKD患者を対象としたTEMPO試験の結果、主要評価項目である両側腎容積の変化率（傾きの推定値）は、本薬群2.80%/年、プラセボ群5.51%/年で、本薬群で有意に低かった。副次的複合評価項目である、ADPKDの進行に伴う4つの臨床イベント（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、アルブミン尿の発現又は悪化）の複合評価の結果は、本薬群43.94 イベント/100 観察人年、プラセボ群50.04 イベント/100 観察人年であり、proportional rate/means modelを用いて算出された本薬群のプラセボ群に対するハザード比（ハザード比の両側95%信頼区間）は0.865（0.775～0.965）であった。血清クレアチニン値の逆数を用いた腎機能の変化の傾きの推定値は、本薬群 -2.609 (mg/mL)⁻¹/年、プラセボ群 -3.812 (mg/mL)⁻¹/年で、本薬群で小さかった。臨床的に問題となる腎臓痛の発現は、本薬群4.73 イベント/100 観察人年、プラセボ群7.30 イベント/100 観察人年であり、ハザード比（ハザード比の両側95%信頼区間）は0.642（0.466～0.887）であった。また、本薬はプラセボに比しADPKD患者自身の報告に基づく尿路感染症及び血尿の発現を抑制した。

本薬によるADPKD治療のベネフィットは、腎のう胞細胞に対するバソプレシンの作用を遮断して腎のう胞の増大を抑制することによって、腎機能低下等の様々なADPKD臨床症状の発症や進行を抑制することである。ADPKD患者での腎のう胞増大は、バソプレシンによる持続的な刺激により亢進しているため、本薬がADPKD患者にベネフィットをもたらすためには、本薬を継続して投与することが何よりも重要である。TEMPO試験において、腎機能の低下に対する本薬の抑制効果は投与初期から認められ、3年間継続して認められた。腎機能悪化のイベントは投与開始1年後頃から発生したが、本薬のイベント発生抑制効果は投与開始1年半後以降から認められた。腎臓痛のイベントは投与開始直後から高頻度に発生したが、本薬のイベント発生抑制効果は投与初期から認められ、3年間の投与期間を通じて本薬群とプラセボ群の差は大きくなった。これらのことから、本薬はADPKDの進行に対して長期にわたる抑制効果が期待される。

以上のように、本薬は両側腎容積増大や腎機能低下を抑制し、腎臓痛、尿路感染、血尿等のADPKD臨床症状の発生を抑制したことから、腎容積増大の抑制効果や腎機能低下の抑制効果を始めとしたADPKDの進行抑制効果を有する世界で初めての薬剤であることが示された。

TEMPO試験での有効性評価項目について重要な被験者背景（治験実施地域、年齢、性別、人種）、疾患の進行度（両側腎容積、CLcr、微量アルブミン尿の有無）、合併症（高血圧の有無）、併用薬（高血圧症治療薬の有無）で層別したサブグループ解析を行ったが、いずれのサブグループでも有効性が示された。このことから、本薬は、後期のADPKD患者においてもベネフィットが期待できる可能性はあるが、得られるベネフィットは投与期間に依存することから、透析導入までの期間が短い場合は本薬のベネフィットは少なくなる可能性がある。これらのことから、本薬は、ADPKD患者に早期から継続して投与することにより、腎機能低下等のADPKDの進行を抑制し、ADPKD患者のQOLを著しく低下させる透析の導入時期を遅らせることが期待される。

本薬投与下では、高ナトリウム血症や肝機能障害のリスクが存在するが、十分な飲水指導や定

期的な血液検査によるリスク管理により対処できる。本薬は、ADPKD 治療に対して、十分な情報提供と注意喚起を行うことでリスクを上回るベネフィットを有し、ADPKD 治療に期待される効果を満たす薬剤である。

機構は、ADPKD の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように考える。TEMPO 試験の成績から、本薬は ADPKD 患者において、腎のう胞の増大を抑制することが示され、腎機能低下の進行を遅らせ得ることが示された（「(2) 本薬の有効性について」の項参照）。現時点では、ADPKD は、根治的な治療法はなく、高血圧や腎臓痛等への対症療法のみが行われている状況であること、進行性で透析に至る疾患であることを考慮すると、腎のう胞の増大速度を低下させて、腎機能低下を抑制する作用を有する薬剤が治療の選択肢となることの臨床的な意義は大きい。しかしながら、本薬には重篤な肝機能障害の発現リスクが存在することから、肝機能障害等の重篤な副作用のリスクについて注意深いモニタリングを行い、肝機能障害が発現した場合には速やかに本薬の投与を中止するような十分な管理体制で使用する必要がある（「(5) 安全性について」の項参照）。以上のような、本薬によるベネフィットとリスクを踏まえると、ADPKD 患者のうち、腎機能は残存しているものの、腎のう胞の増大が特に速く状態が急激に悪化しているような症例に投与対象を限定した上であれば（「(3) 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照）、ADPKD の治療の選択肢として本薬を臨床現場に提供する意義のあるものと考えられる。

(2) 本薬の有効性について

1) 有効性の評価項目について

機構は、本開発における検証試験である TEMPO 試験において、主要評価項目を腎容積の変化率とした根拠及びその妥当性、並びに腎容積の変化率という指標の臨床的な意義について、腎容積の変化率と ADPKD 治療の真のエンドポイントとの関係も考慮した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ADPKD では、腎のう胞が進行性に増大し、腎実質の萎縮、線維化により機能ネフロン数が減少する。GFR は腎のう胞が顕著になるまではネフロン代償のため正常であるが、糸球体の代償機能を超えて機能ネフロン数が減少すると、腎機能は低下する。本薬は、ADPKD 患者での腎のう胞の増大を抑制し、その結果、腎機能の低下を遅延させることが期待される薬剤である。したがって、残存腎機能が顕著に低下し、透析導入が必要になるような腎機能障害を有した患者では、本薬の投与による腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられたため、本薬の有効性を評価するためには、腎機能がある程度保持された比較的早期段階の患者を対象とする必要があった。また、この ADPKD の早期から、ADPKD 治療の真のエンドポイントと考えられる透析移行（末期腎不全）に至るまでの期間を評価するには、多くの ADPKD 患者で長期間を要することが予想され、臨床試験として現実的ではない。TEMPO 試験開始当時、このような比較的早期段階の ADPKD 患者の治療効果を判断できる検証された評価項目は報告されていなかったが、海外での ADPKD 患者対象の観察研究の結果から、ADPKD 患者の腎容積と腎機能に逆相関が見られること（Chapman AB et al. *Kidney Int* 2003, 64:1035-45, Fick-Brosnahan GM et al. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:1127-34）、ADPKD の早期段階の患者においても腎容積の増大が見られ、腎容積が大きい患者ほど腎機能の低下率

が大きいこと (Grantham JJ et al. *N Engl J Med* 2006, 354:2122-30) が報告されていたため、腎容積の変化率を主要評価項目として評価することとした。

TEMPO 試験の結果から、本薬は ADPKD 患者の腎容積の増加を抑制することが示され、同時に ADPKD の臨床症状 (副次的複合評価項目、腎機能、腎臓痛等) の悪化の抑制が認められており、ADPKD の早期段階の患者の治療効果の指標としての腎容積の妥当性が示唆された。また、最近、前述の海外観察研究のフォローアップの結果として、ベースライン時の腎容積と 8 年後の GFR が逆相関することが示されており (Chapman AB et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7:479-86)、また、日本人を対象とした観察研究の結果でも、腎容積の大きな患者ほど腎機能の低下が早いことが示された (Higashihara E et al. *Clin Exp Nephrol* 2013 Jul 18 [Epub ahead of print])。これらの結果は、腎容積が将来における腎機能低下の程度を測る指標として有用であることを示すと共に、早期の腎容積増大を抑制することが真のエンドポイントである腎不全に至るリスクを軽減する可能性を示している。

以上より、腎容積の変化率は、比較的早期段階の ADPKD 患者の治療効果を評価する指標として妥当であり、いくつかの ADPKD の臨床症状の進展に関連した有用な評価項目と考える。

機構は、以下のように考える。ADPKD 治療の真のエンドポイントは末期腎不全への移行の抑制であるが、申請者が説明しているように、ADPKD の長い経過の中で、ADPKD の早期から、透析移行 (末期腎不全) に至るまでの期間を評価するには、多くの ADPKD 患者における非常に長期間での検討を要することが予想される上に、本薬の効果は、残存腎機能が顕著に低下する前からの投与により得られると推定されることも踏まえると、臨床試験での検討は困難である。したがって、本薬の有効性を臨床試験で評価するためには、適切な代替エンドポイントを使用せざるを得ない状況であるが、ADPKD 患者の腎容積と腎機能に逆相関が見られること、腎容積が大きい患者ほど腎機能の低下率が大きいことが報告されていたことから、腎容積の変化率を主要評価項目に選択したとする申請者の主張は了承できる。ADPKD は、腎のう胞の数と大きさが増加することにより腎機能を増悪させる、進行性かつ不可逆的な疾患であることを考えると、腎のう胞への分泌を抑制すること等で腎のう胞増大を抑制するという本薬を ADPKD に用いることは、薬理学的に理にかなっており、また TEMPO 試験からその理論を裏付ける成績が得られているものとする。臨床的には、腎容積の変化率のみでは本薬の有効性の評価として不十分であるが、TEMPO 試験では副次的複合評価項目として、腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、及びアルブミン尿の発現又は悪化の複合イベントが設定されており、これらの副次的複合評価項目及び副次的複合評価項目を構成する各項目の結果も併せて総合的に判断することにより、本薬の有効性は評価可能と考える。

また、一度形成されたのう胞は消失することはなく、のう胞内への分泌を抑えることができても形態学的な変化は不可逆的であることを考えると、本薬はある程度以上に腎のう胞が拡大し、腎容積が増大した患者、腎機能障害が一定レベル以上に進行した患者においては、有効性が期待できない可能性があり、また本薬は、腎のう胞が数多く形成される前、腎実質を物理的に圧迫する程度が比較的小さい早期の段階で、腎機能障害が比較的軽度な時期に投与することに意義があるものと考えられる。したがって、申請者が TEMPO 試験の対象として選択した対象患者の疾患の進行程度は適切であり、臨床試験の実施可能性も考慮して、そのような患者に

においては数年で結果が得られる上に、本薬の作用機序に密接に関係していると考えられる腎容積の変化率を主要評価項目としたことは、妥当と考える。

2) TEMPO 試験の全体集団及び日本人部分集団における本薬の有効性の一貫性について

機構は、TEMPO 試験の全体集団における本薬の有効性の成績と、日本人部分集団における有効性の成績の一貫性について検討した上で、試験全体の成績を日本人に外挿することが可能であるのか、ADPKD の疾患概念及び治療に関する国内外の内因性及び外因性民族的要因、TEMPO 試験の全体集団と日本人部分集団の患者背景、本薬投与量、有効性の主要評価項目及び各副次評価項目の結果を比較した上で説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験の全体集団と日本人部分集団での有効性の成績の一貫性について、主要評価項目（両側腎容積）、腎機能、副次的複合評価項目及び副次的複合評価項目の個別項目の成績から検討した。主要評価項目である両側腎容積の最長3年間の治験薬投与下における両側腎容積での増加率（変化の傾きの推定値）は、全体集団では、本薬群 2.80%/年、プラセボ群 5.51%/年、群間差-2.71%/年、日本人部分集団では、本薬群 1.27%/年、プラセボ群 5.04%/年、群間差-3.77%/年であり、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても本薬は両側腎容積の年間増加率を有意に抑制した（いずれも $p < 0.0001$ 、線形混合効果モデルの投与群-時間の交互作用項の検定）。血清クレアチニン値の逆数を用いた腎機能の変化の傾きの推定値は、全体集団では、本薬群 $-2.609 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、プラセボ群 $-3.812 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、群間差 $+1.203 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ （95%信頼区間 0.622~1.783）、日本人部分集団では、本薬群 $-4.837 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、プラセボ群 $-6.279 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ 、群間差 $+1.442 \text{ (mg/mL)}^{-1}/\text{年}$ （95%信頼区間 0.318~2.566）であり、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても本薬は腎機能（血清クレアチニン値の逆数）の年間低下率を有意に抑制した（ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0119$ 、線形混合効果モデルの投与群-時間の交互作用項の検定）。副次的複合評価項目（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、アルブミン尿の発現又は悪化）の発生イベント数は、全体集団では、本薬群 43.94 イベント/100 観察人年、プラセボ群 50.04 イベント/100 観察人年、ハザード比 0.865（95%信頼区間 0.775~0.965）、日本人部分集団では、本薬群 40.98 イベント/100 観察人年、プラセボ群 51.87 イベント/100 観察人年、ハザード比 0.771（95%信頼区間 0.552~1.078）であり、全体集団では本薬は副次的複合評価項目イベント発生のリスクを有意に減少させた（ $p = 0.0095$ 、proportional rates/means model、以下同様）。日本人部分集団では有意差は認められなかったものの（ $p = 0.1281$ ）、本薬はイベント数を減少させ、全体集団と同様の傾向を示した。全体集団及び日本人部分集団における副次的複合評価項目の個別項目の結果は、表 9 及び 12 のとおりであった。本薬は、全体集団では腎機能の悪化イベント数と腎臓痛イベント数を有意に減少させ、日本人部分集団でも腎機能の悪化イベント数と腎臓痛イベント数を減少させる傾向を示した。一方、全体集団では、高血圧の発現又は悪化及びアルブミン尿の発現又は悪化の発生イベント数には影響を与えず、日本人部分集団でも同様の傾向を示した。以上より、いずれの評価項目においても、全体集団の結果と日本人部分集団の結果は大きく異なることはなく、全体集団と日本人部分集団の有効性の成績には一貫性があると考えた。

ADPKD は、PKD 遺伝子変異により、両側腎臓に多数ののう胞が進行性に発生・増大する遺

伝性疾患である。内因性要因について、PKD 遺伝子として PKD1 と PKD2 が知られており、日本以外では ADPKD 患者の 85%が PKD1、15%が PKD2 の遺伝子の変異を有すると報告されているが、溝口らの調査では、日本人 ADPKD 患者の 81%が PKD1、10%が PKD2 の遺伝子の変異を有し、この割合は白人、ラテン系民族とほぼ類似していた（溝口ら 多発性嚢胞腎の全て 2006, p37-38）。腎機能の低下の進行は、一般に PKD1 変異の患者より PKD2 変異の患者の方が軽度であるが、PKD1 及び PKD2 の確実な遺伝子診断方法は確立されていないため、一般的に ADPKD の診断を目的とした遺伝子検査は行われていない。ADPKD の患者数については、国内外の ADPKD 患者数を調査した報告 (Higashihara E et al. *Nephron* 1998, 80:421-7, Davies F et al. *Q J Med* 1991, 79:477-85, de Almeida E et al. *Kidney Int* 2001, 59:2374) を踏まえると、日本と海外で大きな差は認められなかった。また、難病情報センターがインターネット上で公開している情報 (2013 年 5 月時点) によると、末期腎不全に陥った ADPKD 患者の全人口に占める割合 (発生率) にも、国内外で大きな違いはなかった。ADPKD の病態について、ADPKD 患者の日本及び海外での臨床症状と合併症の割合は、血尿が 39%及び 37~43%、背部痛が 42%及び 41%、高血圧が 64%及び 52~70%、頭蓋内動脈瘤が 8%及び 6~17%であり、いずれの臨床症状又は合併症の割合も日本と海外で大きな差は認められなかった。ADPKD が原因で透析又は腎移植を受けている末期腎不全の患者数の割合を比較したところ、Davies ら (Davies F et al. *Q J Med* 1991, 79:477-85) はウェールズ地方で 3 万人に 1 人、東原ら (Higashihara E et al. *Nephron* 1998, 80:421-7) は日本で 2.7 万人に 1 人と報告しており、ほぼ同じであった。

外因性要因について、各国で共通の ADPKD の診断基準はないが、海外で報告されている Ravine (Ravine D et al. *Lancet* 1994, 343:824-827) と Pei (Pei Y et al. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:205-212) の ADPKD の診断基準、及び厚生労働省進行性腎障害調査研究班 (2002 年、2010 年改訂) (厚生労働省進行性腎障害調査研究班. *日腎会誌* 2011, 53:556-83) の ADPKD 診断基準を比較すると、各診断基準間で判定基準となるのう胞数がやや異なっているものの、いずれの基準でも、ADPKD の診断はのう胞が腎臓に多発していることが基本であり、また、国内外とも、頭蓋内血管障害等の腎外病変や高血圧を伴えば、診断はより確実となることは共通である。ADPKD の治療方法については、現在、ADPKD ののう胞増大に対して作用する薬剤はなく、国内外ともに、腹痛又は側腹痛 (腎臓痛) や高血圧等の合併症の治療を行っているのが現状である。例えば、腎臓痛は非ステロイド系消炎鎮痛薬 (以下、「NSAID」) で、高血圧はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (以下、「ARB」) 又はアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (以下、「ACE 阻害薬」) で治療されている。

TEMPO 試験に組み入れられた日本の被験者と海外の被験者の患者背景を比較した。日本の被験者と海外の被験者で、平均年齢 [日本: 39.2 歳 (年齢範囲 21~50 歳)、海外: 38.6 歳 (年齢範囲 18~51 歳)] と男女比 (男性の割合) [日本: 53.1% (94/177 例)、海外: 51.4% (652/1268 例)] は同程度であった。平均身長は日本の被験者の方が低く (日本: 167.5 cm、海外: 174.4 cm)、平均体重も軽かった (日本: 65.3 kg、海外: 81.1 kg)。TEMPO 試験では、有効性に影響を及ぼすと考えた 3 背景因子 [高血圧の有無、腎機能の程度 (CLcr が 80 mL/min 未満又は 80 mL/min 以上)、両側腎容積 (1000 mL 未満又は 1000 mL 以上)] を層別因子とし、日本、北米及び南米、欧州及びその他の地域の 3 地域ごとで層別割付けを行った。日本の被験者では、腎機能が低い (CLcr が 80 mL/min 未満) 被験者が多かった (日本: 40.1%、海外: 23.7%) が、他の 2 因子

[高血圧を有する割合（日本：73.4%、海外：80.2%）、両側腎容積が1000 mL未満の割合（日本：23.2%、海外：20.3%）]に大きな差はなかった。ベースライン時の腎機能は、 $eGFR_{MDRD}$ （日本：64.25 mL/min/1.73 m²、海外：74.17 mL/min/1.73 m²）、Cockcroft-Gault式（日本：89.92 mL/min、海外：105.96 mL/min）、 $eGFR_{CKD-EPI}$ （日本：71.88 mL/min/1.73 m²、海外：82.97 mL/min/1.73 m²）であり、日本の被験者は海外の被験者に比べて低かった。しかし、日本の被験者も海外の被験者も $eGFR_{MDRD}$ の平均値は慢性腎臓病（以下、「CKD」）病期ステージ2（GFR 軽度低下、 $eGFR_{MDRD}$ ：60～89 mL/min/1.73 m²）であり、日本と海外の被験者のADPKDの病態に大きな差はないと考えた。血清クレアチニン値の逆数は、同程度であった（日本：109.78 (mg/mL)⁻¹、海外：101.99 (mg/mL)⁻¹）。日本の被験者は、海外の被験者と比べて両側腎容積が小さかった（日本：1493.0 mL、海外：1720.2 mL）が、身長で調整すると差は小さくなった（日本：888.56 mL/m、海外：983.39 mL/m）。両側腎容積の差には、体格が大きく影響しており、日本と海外の被験者のADPKDの病態に大きな差はないと考えた。ADPKDの診断に至った初期症状・徴候は、日本の被験者では高血圧（23.2%）と血尿（22.0%）が多く、海外の被験者では高血圧（23.1%）と腎臓痛（15.9%）が多かった。また、海外の被験者に比べ、日本の被験者が多く有していた症状・徴候は、肝のう胞（日本：89.3%、海外：55.5%）、蛋白尿（日本：42.9%、海外：21.5%）であった。日本の被験者に比べ、海外の被験者が多く有していた症状・徴候は、尿路感染症（日本：15.8%、海外：33.6%）であった。これらの違いの原因は不明である。TEMPO試験において、高血圧を有している被験者の割合は、日本の被験者が70.6%と海外の被験者の81.4%よりやや低かったが、臨床的に問題となる大きな違いはないと考えた。腎臓痛を有する被験者の割合は日本の被験者では少なかった（日本：29.9%、海外：53.8%）。日本と海外の被験者共に、降圧薬による治療を行っている被験者が多くを占めた（日本：66.1%、海外：79.0%）。日本の被験者は海外の被験者に比べ、アルブミン尿を呈する被験者の割合が多く（日本：71.7%、海外：56.7%）、顕性アルブミン尿を呈する被験者の割合も日本の被験者で多かった（日本：7.9%、海外：4.9%）。

本薬の投与量について、日本の被験者では、Week 3又は漸増期終了時には最頻用量が120 mg/日の被験者の割合が最も高く、本薬群84.5%、プラセボ群96.6%であった。維持期にはいずれの時点でも本薬の1日平均用量は90 mg/日以上であり、最頻用量が120 mg/日であった被験者の割合は本薬群50%程度、プラセボ群90%以上であった。Month 36には、本薬群の1日平均用量は93.09 mg/日で、本薬群で最頻用量が120 mg/日の被験者の割合は49.5%（46/118例）、90 mg/日は26.9%（25/118例）、60 mg/日は23.7%（22/118例）であった。Month 36に治験薬投与中であった被験者の割合は、本薬群78.8%（93/118例）、プラセボ群93.2%（55/59例）であった。海外の被験者では、Week 3又は漸増期終了時には最頻用量が120 mg/日の被験者の割合が最も高く、本薬群80.4%、プラセボ群93.3%であった。維持期にはいずれの時点でも本薬の1日平均用量は90 mg/日以上であり、最頻用量が120 mg/日であった被験者の割合は本薬群50%以上、プラセボ群80%以上であった。Month 36には、本薬の1日平均用量は96.93 mg/日で、本薬群で最頻用量が120 mg/日の被験者の割合は55.2%（358/843例）、90 mg/日は20.3%（132/843例）、60 mg/日は24.2%（157/843例）であった。Month 36に治験薬投与中であった被験者の割合は、本薬群77.0%（649/843例）、プラセボ群85.6%（363/424例）であった。

以上より、ADPKDの疾患概念と民族的要因を文献上で検討した結果、国内外における

ADPKD の疾患概念、遺伝子、患者数、病態、ADPKD の定義と診断、治療内容等に大きな違いはなく、TEMPO 試験の日本人部分集団の背景を日本人以外の集団と比較した結果、いくつかの背景に違いが認められたが、これらの違いが有効性の成績に大きく影響するとは考えられなかった。さらに、本薬の投与量にも、日本人と日本人以外の集団で大きな違いは認められなかった。以上のことから、全体の有効性の成績を日本人に外挿することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験において、全体集団（海外部分集団）と比較して日本人部分集団では腎機能がより低下した症例がやや多く組み入れられた。また、本薬投与量について、海外では、投与開始 8 ヶ月以降に 120 mg/日が最頻用量であった症例が約 55～66%、90 mg/日が最頻用量であった症例が約 17～21%にとどまっていたのに対して、日本では、投与開始 8 ヶ月以降に 120 mg/日が最頻用量であった症例は約 48～53%程度で、90 mg/日が最頻用量であった症例が約 26～28%程度であり、海外と比較して日本では 120 mg/日が最頻用量の症例が少なく、90 mg/日が最頻用量の症例が多い傾向がみられていた。以上のような国内外の患者背景や本薬投与量の相違はみられるものの、ADPKD の病態に国内外で大きな相違はなく、日本人 ADPKD 患者を TEMPO 試験に組み入れ、本薬の有効性及び安全性を評価したことは妥当であったと考える。

また、TEMPO 試験における本薬の有効性の成績については、全体集団と日本人部分集団で共に、本薬は主要評価項目である両側腎容積の年間増加率を有意に抑制しており、一貫した成績が示されているものと考え。副次評価項目に関しては、副次的複合評価項目のイベントについて、日本人部分集団では症例数が少ないため、統計学的な検討には限界があるものの、全体集団と同様に、プラセボ群と比較してイベント発生リスクを減少させる傾向がみられていたと考える。副次的複合評価項目の個別の項目について、全体集団で本薬は腎機能の悪化イベント数と腎臓痛イベント数を有意に減少させ、高血圧の発現又は悪化及びアルブミン尿の発現又は悪化のイベント数には影響しないとの成績であったが、日本人部分集団でも腎機能の悪化イベント数及び腎臓痛イベント数を減少させる傾向が示唆されており、高血圧の発現又は悪化及びアルブミン尿の発現又は悪化のイベント数には大きな影響はみられておらず、全体集団と日本人部分集団で同様の成績が示されたものと判断する。なお、本薬投与により影響が認められなかった高血圧の発現又は悪化については、レニン・アンジオテンシン系の活性化等、腎容積の増大以外の要素の関与も大きく、また、アルブミン尿の発現又は悪化についても、高血圧の影響等、腎容積以外の要素の関与が大きいことが想定されるため、本薬投与により明らかな改善が示されなかった可能性が考えられる。しかしながら、上記の 2 つの項目についても、本薬投与により病態が悪化する傾向は認められていない。

以上より、日本人部分集団においても、有効性の主要評価項目及び副次評価項目に関して、TEMPO 試験の全体集団と一貫して同様の傾向を示す成績が得られており、TEMPO 試験全体の有効性の成績を日本人に外挿することは可能であり、TEMPO 試験全体で示されたのと同様の有効性が日本人 ADPKD 患者においても期待できるものと判断する。

3) 臨床試験における主要評価項目、及び副次評価項目の臨床的意義と本薬の有効性について
機構は、TEMPO 試験において主要評価項目及び副次的複合評価項目で本薬群とプラセボ群

の間に認められた群間差の臨床的な意義について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ADPKD 患者における最初の確認可能な症状は腎のう胞の形成であり、これは ADPKD の臨床症状（腎臓痛、高血圧、血尿、腎結石、腎感染、腎機能低下等）より常に先行する。腎容積の増加率には個人差があり、腎容積と腎機能との間には逆相関があることが、多くの論文で報告されている（Fick-Brosnahan GM et al. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:1127-34、Chapman AB et al. *Kidney Int* 2003, 64:1035-45、Grantham JJ et al. *N Engl J Med* 2006, 354:2122-30 等）。腎容積の増加は他の腎合併症と関連しており（Grantham JJ et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1:148-57）、またベースライン時の腎容積と 8 年後の GFR が逆相関するとの報告もある（Chapman AB et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7:479-86）。すなわち、腎容積は、腎機能の損失と腎臓の合併症の最も重要な予測因子である。

TEMPO 試験の主要評価項目について、本薬は腎のう胞の増大に起因する腎容積の増大を抑制した。最長 3 年間の治験薬投与下における腎容積の増加率（変化の傾きの推定値）は、本薬群 2.80%/年、プラセボ群 5.51%/年であり、本薬群で有意に低かった。群間差は-2.71%/年で、本薬は腎容積の増大を 49.2%抑制した。両側腎容積の変化の傾きに関するサブグループ解析の結果から、ベースライン時の両側腎容積が 1000 mL 以上の患者と 1000 mL 未満の患者で有効性に差がなかったことから、投与開始時点の腎容積の程度に依らず本薬の腎容積の増加抑制効果は期待される。TEMPO 試験の 3 年間のデータを用いて投与 3 年後以降の本薬の効果を推測したところ、約 2%/年の増加抑制作用が持続すると推定され、前述の腎容積の増大に伴う慢性疼痛や合併症の発現頻度の増加、腎機能の悪化リスクの増大を考慮すると、本薬投与による両側腎容積の増大抑制作用の臨床的な意義は大きいと考えられる。

TEMPO 試験の副次的複合評価項目の結果より、本薬の腎容積増大抑制作用に伴い、ADPKD の臨床症状の発現頻度の低下が期待される。ADPKD の進行に伴う 4 つの臨床イベント（腎機能の悪化、腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、アルブミン尿の発現又は悪化）を複合評価した結果、本薬は複合イベントの発生リスクを有意に抑制した（約 13.5%の抑制）。この本薬群とプラセボ群の差に寄与したイベントを検討したところ、本薬は、4 つの臨床イベントのうち、腎機能の悪化リスクを 61.4%抑制し、腎臓痛の発現リスクを 35.8%抑制していることが明らかになった。腎機能の悪化イベント発生時期は、本薬群、プラセボ群共に Month 12 (Day 360) 頃で、プラセボ群と比較して本薬群で有効性が認められたのは Month 18 (Day 500) 頃であった。腎臓痛イベントに対する本薬の作用は投与初期から認められ、3 年間の投与期間で本薬群とプラセボ群の差は大きくなった。本薬投与による腎機能の悪化のリスク抑制については、 $eGFR_{CKD-EPI}$ の変化の傾きの推定値においても、プラセボ群 (-3.700 mL/min/1.73 m²/年) と比べて本薬群 (-2.723 mL/min/1.73 m²/年) で低下量が 0.977 mL/min/1.73 m²/年小さく、有意な低下抑制作用が見られたことから確認された。ADPKD 患者では病態の進行に伴って GFR の低下量が大きくなることが知られており、TEMPO 試験でのサブグループ解析の結果からも、プラセボ群での腎機能の低下はベースライン時の腎機能 ($eGFR_{CKD-EPI}$) の低い患者の方が大きい傾向が見られたが、本薬による腎機能低下の抑制率は患者の $eGFR$ に依らずほぼ同じであった（表 14 参照）。透析導入が必要になるような著しく腎機能が低下した ADPKD 患者に対する本薬の投与経験はなく、当該患者での有効性のデータは得られていないが、少なくとも CKD ステージ 1~3 の患者（GFR 30 mL/min/1.73 m²以上）においては、本薬の投与により GFR の

低下速度が約3分の2になると考えられ、同じ腎機能まで低下するまでの期間が約1.5倍になることが期待される。なお、本薬で認められたGFR低下抑制効果（約1 mL/min/1.73 m²/年）は、末期腎不全移行に対する抑制効果が認められた、ロサルタンの糖尿病性腎症を対象としたRENAAL study（Brenner BM et al. *N Engl J Med* 2001, 345:861-9）での抑制効果0.8 mL/min/1.73 m²/年（ロサルタン：-4.4 mL/min/1.73 m²/年、プラセボ：-5.2 mL/min/1.73 m²/年）と同程度であった。

表 14：ベースライン時の腎容積と腎機能の傾き（提出資料一部改変）

eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73 m ²)	N		Slope		Treatment effect	Relative Effect Size
	本薬群	プラセボ群	本薬群	プラセボ群		
90 以上	330	173	-1.926	-2.860	0.935	33%
60 以上 90 未満	465	224	-2.640	-3.850	1.209	31%
30 以上 60 未満	163	84	-3.582	-5.315	1.733	33%

本薬投与による腎臓痛の発現リスクの抑制について、腎臓痛によって入院した患者の割合はプラセボ群より本薬群で有意に低かった（本薬群 0.94% (9/961 例)、プラセボ群 3.93% (19/484 例)）。以上より、本薬は、ADPKD 患者に比較的早期から継続して投与することにより、腎機能低下の速度を抑制して透析の導入時期を遅らせると共に、本薬投与開始初期から投与期間を通じて、腎臓痛の発現を抑制することが期待される。ADPKD の進行に伴う臨床症状は、ADPKD 患者の QOL を著しく低下させるものであり、これらを抑制する本薬の作用の臨床的な意義は大きいと考えられる。

機構は、以下のように考える。有効性の評価項目としての両側腎容積の増加率に及ぼす本薬の影響について、TEMPO 試験での最長3年間の治験薬投与下においては、申請者の説明にあるように臨床的意義のある有効性が示されているものと考え、ADPKD が非常に長い経過をたどる疾患であるのに対し、本薬を3年以上長期投与したときの有効性の維持が不明であることから、申請者の考察には限界がある。申請者は、TEMPO 試験での最長3年間の治験投与下における有効性の成績から長期投与時の有効性を推測して臨床的意義を説明しているが、投与初期と、病期が進行した数年後とでは、本薬により同程度の有効性が得られ続けるかどうかは不明であり、約2%/年の増加抑制効果が投与開始後3年を大きく超えてもなお維持される根拠はない。しかしながら、進行性かつ不可逆的な疾患であり、根治的な治療薬がないADPKDの進行に対し、本薬が少なくともTEMPO試験の評価期間においては臨床的意義のある抑制効果をもたらすこと、ADPKDの疾患の進行には個人差があることを踏まえると、腎容積の増加が早く、急速に疾患が進行するような症例に選択的に使用される状況（「(3) 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照）で、かつ肝機能障害等の重篤な副作用の発現にも定期的な肝機能検査等により十分に留意した上であれば（「(5) 安全性について」の項参照）、本薬を臨床現場に提供する意義はあるものと考え。ただし、数年以上にわたる本薬長期投与時の有効性のみならず、安全性も不明であることから、本薬が承認された場合にはそれらに関する承認後の情報の収集は必須である。

副次的な評価項目のうち、腎機能の悪化は本疾患における最も重要な所見であり、本疾患と

は異なる病態及び進行経過をたどる糖尿病性腎症を対象とした試験成績との比較により本薬が腎機能悪化速度に与える影響を考察することは必ずしも適切とは言えないが、他の治療薬のない状況で、本薬により腎機能の悪化速度を少しでも緩徐化する可能性が示唆されていることは、臨床的に意義のあるものと判断する。また、腎臓痛の抑制作用については、腎臓痛に対する対処療法として、NSAID 等の投与も治療の選択肢として存在する現状では、必ずしも本薬による腎臓痛の抑制自体の臨床的な意義が大きいとまでは言えないものの、本薬により腎のう胞の増大速度が低下していることを間接的に示唆する所見であり、主要評価項目である腎容積の増加率の抑制及び副次的な評価項目の一つである腎機能の悪化速度の低下と併せて、いずれの項目で示された有効性も、本薬の臨床的に意義のある有効性を支持する重要な所見であると考えられる。

4) TEMPO 試験における盲検性の担保について

機構は、TEMPO 試験における口渇、多尿、夜間頻尿、頻尿、多飲症、便秘、食欲減退等の発現割合は、明らかにプラセボ群に比し本薬群で高いと考えられたため、当該試験の盲検性は確保できていたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験に参加した患者は本薬を投与されることがないため、本薬の利尿作用の程度については経験していない。TEMPO 試験では、プロトコールにおいて「被験者に対して推奨される標準的水分摂取方法として、日中に過剰な口渇を防ぐために十分な水分を摂取する。また、脱水を防ぐために就寝前に 1~2 杯の水分を追加して補給し、夜間排尿のたびに水分を補給する。」等、口渇を指標として脱水を防ぐために水分を積極的に摂るように指導した。そのため、プラセボ群に割り付けられた患者も通常より多尿となり、さらに飲水量の増加による多尿の継続により口渇を感じやすくなるため、個々の患者が口渇や多尿等により投与内容を知ることは困難である。また ADPKD 患者では、尿濃縮能の低下のために健康成人に比べて尿量が多い傾向がある。すなわち、口渇、多尿、夜間頻尿、頻尿、多飲症については、上記の理由から本薬群の患者固有の有害事象と判断するのは困難であり、便秘、食欲減退についても本薬の特有の作用とは考えにくいとため、これらの有害事象の発現から治験医師が投与群を判断するのは困難である。

TEMPO 試験における治験薬（本薬及びプラセボ）の曝露状況からは、全投与期間を通じて、プラセボ群の方が本薬群よりも高用量投与の患者の割合が高かったが、プラセボ群でも本薬群と同様、投与期間の経過と共に、投与量が 120 mg/日から 90 mg/日（投与開始後 36 ヶ月以上の時点では 13.0%（23/177 例））、60 mg/日（投与開始後 36 ヶ月以上の時点では 7.3%（13/177 例））へと移行していることが示されており、患者の忍容性による減量が行われている。また、TEMPO 試験において、利尿作用に関連する有害事象（口渇、多尿、夜間頻尿、頻尿、多飲症及び口内乾燥）が発現した集団と非発現集団の間で、副次的複合評価項目に含まれる個別項目である「腎臓痛の発現」、「腎機能の悪化」、「高血圧の発現又は悪化」及び「アルブミン尿の発現又は悪化」の成績をそれぞれ比較したところ、いずれの項目についても両集団間で大きな差はなかった。被験者の主観や治験医師の判断に依存する「腎臓痛の発現」や客観的な指標である「腎機能の悪化」のいずれの項目についても、本薬の利尿作用に関連する有害事象の発現状況による影響は認められていない。これらのことから、TEMPO 試験での盲検性は確保されて

いたと考えられる。

機構は、以下のように考える。既存の臨床試験成績等から本薬の強い利尿作用が知られている中で、TEMPO 試験では利尿作用に関連した有害事象及び投与中止に至った有害事象について明らかな群間差が認められた点は軽視できず、TEMPO 試験において盲検性の確保が十分にできていたかについては慎重に確認する必要がある。申請者の説明からは TEMPO 試験での利尿作用に関連した有害事象の発現状況が有効性の評価等へ明らかな影響を及ぼしたことは示唆されておらず、また、TEMPO 試験ではいずれの被験者についても飲水が励行され、その結果プラセボ群においても、本薬群よりは少ないものの、忍容性に応じて 120 mg/日より 90 mg/日や 60 mg/日に減量した症例がみられていたとの説明を踏まえると、被験者及び医師に関して、TEMPO 試験における群間比較結果の解釈が覆されるほど重大な盲検性の崩れはなかったものと推測できる。また、客観的な評価指標と考えられる両側腎容積や腎機能に関する複数の評価項目の成績において、いずれも本薬群の有効性が支持されていることを踏まえ、TEMPO 試験の群間比較結果から本薬の有効性は評価可能と判断した。

5) 本薬の長期的な作用の持続について

機構は、TEMPO 試験において Month 36 (約 190 mOsm/kg) では Week 3 (約 250 mOsm/kg) と比べて尿浸透圧の群間差が小さくなっている理由について、申請者が「本薬の用量が 45+15 mg 及び 60+30 mg であった被験者が、Month 36 で Week 3 又は漸増期終了時と比較して多かつたため」と説明したことを踏まえ、投与群ごとの尿浸透圧を投与時期別に示した上で、長期投与に伴い本薬の耐性が発現していた可能性はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最頻用量ごとの尿浸透圧低下の群間差は、Week 3 又は漸増期終了時から Month 36 までのいずれの時点でも、120 mg/日で最も大きかった。最頻用量ごとの尿浸透圧低下の群間差の推移をみると、Week 3 又は漸増期終了時と比較して、60 mg/日と 90 mg/日では Month 12~36 に、120 mg/日では Month 24~36 に、軽度の群間差の減少が認められた。本薬の最頻用量が 120 mg/日であった被験者の割合は、Week 3 又は漸増期終了時と比較して投与期間の経過とともに減少した (Week 3 又は漸増期終了時: 84%、Month 36: 55%)。この 120 mg/日の被験者の減少が、本薬群全体の尿浸透圧低下の群間差が減少した原因の一つと考えられた。しかしながら、最頻用量ごとの解析でも経時的な尿浸透圧低下の群間差の減少傾向が認められており、その原因として、本薬の強力な水利尿作用に伴う口渇感による投与開始直後からの過剰な飲水が、時間の経過とともに適切な飲水量へ調節された可能性が考えられる。本薬の作用に対する耐性発現の可能性は完全には否定できないものの、本薬による尿浸透圧の低下は Month 36 でも血漿浸透圧より低値で維持されていることから、3年間の投与後にも本薬の問題となる耐性は発現しなかったと考える。

機構は、本薬に求められている ADPKD に対する薬理作用は、cAMP を抑制することであるが、尿浸透圧が血漿浸透圧 (約 280 mOsm/kg) より低値で維持されていることは、間接的に V₂-受容体抑制作用が保たれていることを意味しており、少なくとも TEMPO 試験期間中は、本薬に期待される薬理作用である cAMP の抑制作用は継続して発揮されており、臨床的に問

題となるような本薬への耐性は認められていないものと判断する。

(3) 本薬の投与対象及び効能・効果について

1) TEMPO 試験の対象患者について

機構は、TEMPO 試験における選択基準「両側腎容積が 750 mL 以上で、腎容積増加の割合が早いと推定された患者（主要なう胞が 6 個以下であった場合は除く）」の設定根拠を示した上で、当該基準に合致する患者集団は、ADPKD 患者のうち、どのような患者集団であるのか説明するよう求めた。

申請者は、TEMPO 試験での腎容積に関する選択基準の設定根拠について、以下のように回答した。腎容積の増加が早いと推定された ADPKD 患者は治療薬を最も必要とする患者集団であると考え、本薬の作用機序は腎のう胞細胞内の cAMP 産生阻害による腎のう胞増大の抑制であることから、TEMPO 試験での腎容積に関する選択基準の設定にあたって、本薬の有効性を評価するためには、投与期間内での腎容積の増大が想定される患者を対象とする必要があった。TEMPO 試験の試験計画立案時点で、両側腎容積が 750 mL 以上の ADPKD 患者は、750 mL 未満の患者と比べて腎容積の 1 年あたりの増加量 (mL/年) が大きいことが報告されており、また厚生労働省進行性腎障害調査研究班による ADPKD 診断基準 (2002 年作成) で両腎の最低のう胞数が規定されていたことを踏まえて、TEMPO 試験での選択基準を決定した。最近、日本人の ADPKD 患者を対象として観察研究が実施され、CKD ステージ 1~5 までの幅広い ADPKD 患者の腎容積や腎機能が検討された結果、両側腎容積が 750 mL 以上の患者の腎機能は、CKD ステージ 1~5 までのいずれの場合もあり得ることが明らかとなった (Higashihara E et al. *Clin Exp Nephrol* 2013, Jul 18[Epub ahead of print])。これらのことより、TEMPO 試験の選択基準である「両側腎容積が 750 mL 以上で、腎容積増加の割合が早いと推定された患者」に該当する ADPKD 患者には、腎機能が CKD ステージ 1~5 までのほとんどの ADPKD 患者が含まれると考えた。

機構は、以下のように考える。本薬の有効性を評価するためには、投与期間内での腎容積の増大が想定される患者を対象とする必要があったことは理解でき、両側腎容積 750 mL 以上という、ある程度腎容積が大きな患者を TEMPO 試験の対象患者に設定したことは妥当と判断できる。TEMPO 試験の選択基準で腎機能の観点でほとんどの ADPKD 患者が含まれるとの説明も踏まえると、当該試験における腎容積に関する選択基準は適切であったと考える。また、そのような判断の結果、TEMPO 試験では、本薬のベネフィットがリスクを上回ると推定される腎容積の増加が早いと推定された ADPKD 患者が組み入れられた (「(3) 2) 本薬の投与対象及び効能・効果について」の項参照)。

2) 本薬の投与対象及び効能・効果について

機構は、腎容積増大と腎機能低下に相関関係が認められる腎機能の程度の範囲、ADPKD 治療において本薬に期待される効果等を踏まえ、本薬投与による有効性が期待できる ADPKD 患者の腎機能の程度の範囲について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ADPKD 患者における腎容積と腎機能に関しては、多く

の報告でその相関が示されている。例えば、229名の米国患者、73名の日本患者のいずれについても、腎容積が大きい患者ほど腎機能が低下していた (Fick-Brosnahan GM et al. *Am J Kidney Dis* 2002, 39:1127-34, Tokiwa S et al. *Clin Exp Nephrol* 2011, 15:539-45)。TEMPO 試験では、探索的な事後解析として、最終観察日の両側腎容積の変化率と最終観察日の腎機能の変化率との関係を全被験者で検討した結果、弱いながらも相関が認められた (相関係数-0.28675~-0.23006、いずれも $p < 0.0001$)。しかしながら、腎容積と腎機能の相関が認められる腎機能の範囲を明確に示す報告やデータはない。

腎容積の増加率と腎機能の低下率に着目すると、日米の患者を対象としたいくつかの論文で、腎容積の増加率が大きい患者ほど腎機能の低下率が大きいことが示されており、また、腎容積の大きい患者ほど腎機能の悪化が進行する傾向があることも示されている (Chapman AB et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012, 7:479-86)。TEMPO 試験の結果においても、腎容積の変化率と腎機能の変化率の間には弱いながらも相関がみられており、これは全被験者、本薬群、プラセボ群それぞれで検討しても同様の結果であった。しかしながら、腎容積増加率と腎機能低下率の相関が認められる腎機能の程度の範囲を明確に示す報告やデータはない。

本薬の有効性が期待できる ADPKD 患者の腎機能に関しては、TEMPO 試験での対象患者の CLcr が 60 mL/min 以上であったため、CLcr が 60 mL/min 未満の患者に本薬の投与を開始した場合の有効性のデータはない。しかしながら、今回 ADPKD 患者における腎容積と腎機能の相関をみた結果では腎機能は幅広い範囲で腎容積と相関しており、腎容積の増大抑制が幅広い範囲で腎機能の低下の抑制につながる可能性が示唆された。

ADPKD 患者の腎機能の評価には、GFR が用いられるのが一般的である。血中のクレアチンは糸球体だけではなく尿細管からも分泌されるため、CLcr は GFR よりも高値 (2~3 割) を示すことが知られている。最近、海外で血清クレアチニン濃度等を用いて GFR を推定する計算式として CKD-EPI 式が開発され、広範囲の GFR 値を推定できる計算式として用いられるようになってきた。この CKD-EPI 式を用いて TEMPO 試験で登録された患者の GFR を推定したところ、約 17~18%の患者の GFR が投与開始時点で 60 mL/min/1.73 m² 未満であったと推察された。この eGFR_{CKD-EPI} に基づいて、両側腎容積と腎機能 (eGFR_{CKD-EPI}) の変化の傾きの結果のサブグループ解析を行った。その結果、本薬投与による有効性について、eGFR_{CKD-EPI} 60 mL/min/1.73 m² 未満 (CKD ステージ 3) の患者における腎容積の増加抑制率は、eGFR_{CKD-EPI} 60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満 (CKD ステージ 2) の患者よりはやや低かったものの、90 mL/min/1.73 m² 以上 (CKD ステージ 1) の患者と同等であった。本薬による腎機能低下の抑制率は、eGFR_{CKD-EPI} に依らずほぼ同じであった (eGFR_{CKD-EPI} 90 mL/min/1.73 m² 以上 : 33%、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満 : 31%、30 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満 : 33%) ことから、TEMPO 試験では、幅広い腎機能 (CKD ステージ 1~3) の ADPKD 患者に対して本薬が有効性を有することが示された。投与開始時点でさらに腎機能が低下していた患者 (CKD ステージ 4~5 : eGFR_{CKD-EPI} 30 mL/min/1.73 m² 未満) については、該当症例がプラセボ群の 1 例のみであったため、本薬の有効性についてのデータは得られなかった。TEMPO 試験の結果から、CKD ステージ 1~3 の患者に対する本薬の有効性が認められ、いずれの CKD ステージの患者においても腎機能低下抑制効果は同じであったこと、また、今回 ADPKD 患者において幅広い範囲の腎機能が腎容積と相関していたことから、CKD ステージ

ジ4以上の患者であっても本薬の投与によって腎機能の低下の抑制につながる可能性はある。

また、本薬の投与によってさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる残存腎機能が顕著に低下したADPKD患者においても、腎のう胞のさらなる増大は抑制する可能性が期待されるため、腎臓の肥大による腎被膜の進展や腎門部血管系の牽引に起因する腹痛や、腎重量増加による脊椎や腰背筋の負担の増大に起因する慢性疼痛については、腎のう胞の増大抑制作用を介して本薬の有効性が期待される。したがって、腎機能の程度に依らず、腎容積の増大が認められるADPKD患者においては、本薬の有効性は期待できると考えている。

機構は、TEMPO試験の腎機能、腎容積等に関する組入れ基準の設定根拠を考慮した上で、CLcr 60 mL/min未満の患者への本薬投与の妥当性を有効性及び安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO試験では、組み入れ基準でCLcr 60 mL/min未満の患者は除外されていた。しかし、実施中のTEMPO試験の継続投与試験である156-■■■■-271試験及び156-■■■■-003試験には、治験開始時にCLcrが60 mL/min未満であった患者が含まれる。このため、156-■■■■-271試験及び156-■■■■-003試験の2試験を統合したデータを用いてCLcr 60 mL/min未満の患者での本薬の有効性及び安全性を検討した。156-■■■■-271試験にはTEMPO試験以外の試験からも組み入れられた被験者が含まれるが、今回はTEMPO試験から移行した患者のみを対象とした。CLcrが60 mL/min未満の患者に本薬投与を開始した場合の有効性を検討するために、156-■■■■-271試験、156-■■■■-003試験とも、TEMPO試験ではプラセボ群であった患者（継続投与試験で初めて本薬を投与した患者）を解析対象とした。各試験での投与開始時にCLcr 60 mL/min未満の患者は52例、CLcr 60 mL/min以上の患者は228例であった。

本薬の有効性について、156-■■■■-271試験及び156-■■■■-003試験の2試験での腎機能（血清クレアチニン値の逆数及びeGFR_{CKD-EPI}）の推移は、表15及び16のとおりであった。

表15：腎機能（血清クレアチニン値の逆数）の推移（提出資料一部改変）

visit	ベースラインの CLcr (mL/min)	N	腎機能 ((mg/dL) ⁻¹)	ベースラインからの変化量		
				平均値±標準偏差	最小二乗平均	標準誤差
ベースライン	60未満	52	58.04±19.96	—	—	—
	60以上	228	98.11±27.76	—	—	—
6ヵ月後	60未満	43	57.72±19.64	-3.43±8.33	-5.64	1.65
	60以上	209	93.66±28.13	-3.79±10.55	-3.40	0.69
12ヵ月後	60未満	27	53.88±18.66	-4.05±6.71	-6.53	1.91
	60以上	169	92.99±29.28	-5.80±9.80	-6.08	0.74
18ヵ月後	60未満	9	54.03±21.61	-5.79±11.04	-4.35	3.48
	60以上	52	97.01±35.76	-4.31±11.73	-5.62	1.40

表 16 : eGFR_{CKD-EPI} の推移 (提出資料一部改変)

visit	ベースラインの CLcr (mL/min)	N	eGFR _{CKD-EPI} (mL/min/1.73m ²)	ベースラインからの変化量		
				平均値±標準偏差	最小二乗平均	標準誤差
ベースライン	60 未満	52	37.64±13.69	—	—	—
	60 以上	228	76.05±20.73	—	—	—
6 ヶ月後	60 未満	43	37.25±13.94	-2.67±6.50	-3.67	1.41
	60 以上	209	72.06±21.79	-3.31±8.59	-3.04	0.58
12 ヶ月後	60 未満	27	34.54±13.30	-3.30±5.06	-5.48	1.54
	60 以上	169	69.92±20.35	-5.80±7.71	-5.80	0.59
18 ヶ月後	60 未満	9	33.12±14.19	-4.63±7.96	-4.84	2.72
	60 以上	52	70.24±19.99	-5.71±8.47	-5.88	1.03

以上の継続投与試験の結果から、CLcr 60 mL/min 未満の患者と CLcr 60 mL/min 以上の患者で本薬投与開始後の腎機能の低下の程度に大きな差はなく、投与開始 1 年後以降 (Month 12、Month 18) で、腎機能の低下の程度は同等もしくは CLcr 60 mL/min 未満の患者でやや小さかった。

安全性については、TEMPO 試験で本薬群であった患者とプラセボ群であった患者の両方を解析対象とした。156-■■-271 試験及び 156-■■-003 試験の 2 試験では、各試験での投与開始時に CLcr 60 mL/min 未満の患者は 108 例、CLcr 60 mL/min 以上の患者は 567 例であった。CLcr 60 mL/min 未満の患者及び CLcr 60 mL/min 以上の患者において、有害事象の発現割合は、それぞれ 79.6%及び 77.2%、重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 5.6%及び 4.2%、高度と判定された有害事象の発現割合は、それぞれ 6.5%及び 6.9%であった。全体的な有害事象の発現状況について、CLcr 60 mL/min 未満の患者と CLcr 60 mL/min 以上の患者で臨床的に重要と考えられる相違は認められなかった。CLcr 60 mL/min 未満の患者で発現した有害事象のうち、CLcr 60 mL/min 以上の患者より発現割合が 2%以上高かった事象は、浮動性めまい (CLcr 60 mL/min 未満の患者 5.6%、CLcr 60 mL/min 以上の患者 2.3%、以下同順)、夜間頻尿 (20.4%、18.3%)、腎機能障害 (2.8%、0.0%)、口腔咽頭痛 (2.8%、0.5%) であった。なお、多尿、頻尿の発現割合は CLcr 60 mL/min 以上の患者で高かった。以上、TEMPO 試験の継続投与試験 (156-■■-271 試験及び 156-■■-003 試験) の安全性データの検討結果において、治験開始時の CLcr が 60 mL/min 未満の患者で、CLcr が 60 mL/min 以上の患者と比較して安全性上で特に懸念すべき問題はなかった。

また、程度の異なる腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験 (156-■■-282 試験、156-■■-260 試験、156-■■-284 試験) の結果からは、腎機能が低下した患者で本薬投与による特有のリスクは認められていない。

これらのことから、CLcr 60 mL/min 未満の患者への本薬投与は妥当と考える。なお、CLcr 60 mL/min 未満の ADPKD 患者での本薬の有効性及び長期安全性のデータは、市販後使用成績調査として収集し、当該患者に対する新たな注意喚起の必要性の有無を検討する予定である。

機構は、TEMPO 試験の対象患者よりも、より早期 (軽症) の ADPKD 患者への本薬投与の妥当性について、有効性と安全性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験では、臨床的に ADPKD と診断され、腎機能が比較的保持され (CLcr 60 mL/min 以上)、かつ両側腎容積が増大している (両側腎容積 750 mL 以上) ADPKD 患者を対象とした。登録された患者の腎機能 (eGFR_{CKD-EPI}) は、81.61±21.6

mL/min/1.73 m²、最小 26.4 mL/min/1.73 m² から最大 186.7 mL/min/1.73 m² と幅広く分布し、GFR 区分のステージ G1 (90 mL/min/1.73 m² 以上) に分類される患者は本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 34.45%及び 35.89%と、腎機能の観点からは軽症の患者も含まれていた。部分集団解析の結果からは、ステージ G1 の患者群においても、腎容積の増大及び腎機能の低下を抑制することが示された。

一方、腎容積に関しては、両側腎容積 750 mL 未満の患者は TEMPO 試験には登録されておらず、より腎容積の小さな患者での本薬の有効性のデータはない。しかし、TEMPO 試験で選択基準に「両側腎容積 \geq 750 mL」を設定した理由は、両側腎容積 750 mL 未満の患者に対する有効性を否定していたためではない。Fick-Brosnahan らの報告 (Fick-Brosnahan GM et al. *Kidney Int* 2001, 59:1654-62) によれば、のう胞の増大は 20 歳未満からすでに始まり、指数関数的に増加する。腎臓の増大にはばらつきが認められ、20 歳前に片腎で 350 mL を超える ADPKD 患者も存在する。腎容積が一度増大を開始すると一様に増大の方向に進行するとともに、増大速度は加速度的に増加することを考慮すれば、腎容積が増大する患者ではたとえ腎容積が 750 mL 未満であっても治療を開始する必要があると考える。TEMPO 試験の部分集団解析では、両側腎容積が 1500 mL 以上、1500 mL 未満、1000 mL 未満、1000 mL 以上のいずれの層でも有意な腎容積の増大抑制が認められた。

腎容積が 750 mL 未満の ADPKD 患者での本薬の有効性は確認されていないが、作用機序にかんがみると当該患者においても増大する腎容積を抑制することが期待され、腎容積が 750 mL 未満の ADPKD 患者を一律に投与対象から除くことは適切ではないと考える。安全性については、TEMPO 試験の対象患者よりも、より早期 (軽症) の ADPKD 患者は、腎容積はより小さく腎機能が保持され、より健康成人に近い患者層と考えられるが、TEMPO 試験では GFR が正常範囲の患者も含まれ、そのような患者層を含んだ試験において安全性が確認されている。また、健康成人においても、120 mg/日の反復投与で特に安全性に問題は認められていない。したがって、TEMPO 試験の対象患者よりも、より早期 (軽症) の ADPKD 患者においては、TEMPO 試験で認められた安全性情報に基づく注意喚起で対応可能と考える。

以上より、本薬の投与対象を腎容積が 750 mL 以上の患者と一律に規定せず、患者の状態を観察して安全性に配慮しながら投与することが適切と考える。

機構は、本薬の適切な投与対象について、以下のように考える。本薬に期待される有効性は、末期腎不全への移行の回避や遅延であり、腎機能低下の抑制が重要であるが、どの程度の腎機能や腎容積の範囲であれば本薬を投与することにより腎機能低下の抑制が認められるのかは、現時点では明確ではない。しかしながら、これまでの報告から、ADPKD では腎容積の増加率が大きい患者ほど腎機能の低下率が大きいこと、及び腎容積の大きい患者ほど腎機能の悪化が進行する傾向があることが示されている。TEMPO 試験においても、主要評価項目として腎容積の変化率の抑制が、副次的複合評価項目の一つとして腎機能低下の抑制が示され、また腎容積の変化率と腎機能の変化率の間に弱い相関がみられたことから、本薬の投与により腎容積の増大が抑制されることにより、腎機能の低下の抑制につながる可能性は示唆されているものと考えられる。したがって、基本的には、本薬の投与によりさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることが困難と考えられる状態にまで腎機能が顕著に低下する以前の段階であれば、本薬の腎容積

増大の抑制作用により腎機能低下が抑制されることが期待される。

TEMPO 試験で除外されていた、より腎機能障害の進行した CLCr 60 mL/min 未満の患者における本薬投与の妥当性については、以下のように考える。CLCr 60 mL/min 未満の患者における本薬の有効性は不明であるが、eGFR_{CKD-EPI} で評価すると TEMPO 試験では幅広い腎機能 (CKD ステージ 1~3) の ADPKD 患者が含まれていたことから、CKD ステージ 1~3 の患者に対する本薬の有効性は認められたものと判断される。しかしながら、さらに腎機能が低下した患者 (CKD ステージ 4~5 : eGFR_{CKD-EPI} 30 mL/min/1.73 m² 未満) に関する情報は得られていない。

TEMPO 試験の継続投与試験である 156-■■-271 試験及び 156-■■-003 試験における検討では、CLCr 60 mL/min 未満の症例数はベースライン時点でも 52 例とごく少数であり、また Month 18 まで継続して観察された症例は 9 例とさらに少数であること、当該解析は 2 試験の部分集団の併合解析であり、両試験は予め CLCr 60 mL/min 未満の患者における本薬の有効性及び安全性を CLCr 60 mL/min 以上の患者と比較することを目的として計画された臨床試験ではないことから、当該解析結果より CLCr 60 mL/min 未満の患者における本薬の有効性及び安全性を評価することには限界がある。以上のような限界はあるものの、当該併合解析の結果では、CLCr 60 mL/min 未満の患者においても、CLCr 60 mL/min 以上の患者と比較して、同程度の腎機能低下の抑制に関する本薬の有効性が示唆される結果が得られており、また安全性についても大きく異なる傾向はみられなかった。さらに、これまでに実施した程度の異なる腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験 (156-■■-282 試験、156-■■-260 試験、156-■■-284 試験) の成績からも、CLCr 60 mL/min 未満の患者の安全性が CLCr 60 mL/min 以上の患者と比べて大きく異なる結果は得られていない。以上のことから、他に代替療法が確立していない ADPKD 治療の現状を踏まえると、本薬の臨床現場での使用に際しては、TEMPO 試験の対象よりも腎機能が低下した患者においても、本薬の投与によりさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる腎機能の低下にまでは至っていない症例を選択した上で、かつ注意深いモニタリングのもとであれば (「(5) 安全性について」の項参照)、本薬を投与する機会を提供することが妥当と判断する。なお、本薬が承認された場合には、より腎機能障害が進行した CLCr 60 mL/min 未満等の患者における本薬の有効性及び安全性に関する承認後の情報収集は必須と考える。

ただし、本薬の投与によるさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる残存腎機能が顕著に低下した ADPKD 患者については、本薬に期待される効果は腎機能低下の抑制であること、腎容積の増大による疼痛に対しては鎮痛剤等の他の対処方法があること及び本薬には肝機能障害の発現リスクがあること (「(5) 1) 肝機能障害の発現リスクについて」の項参照) を考慮すると、本薬の投与対象に含めることは適切ではないと考える。透析や腎移植が必要となるような、重篤な腎機能障害のある患者への投与については、「(3) 3) 透析患者及び腎機能障害が著しく進行した患者への投与について」の項にて議論する。

TEMPO 試験の対象患者よりも、より早期 (軽症) の ADPKD 患者における本薬の有効性は不明である。また、本薬には、後述のような重篤な肝機能障害発現リスクがあること (「(5) 1) 肝機能障害の発現リスクについて」の項参照) を考慮すると、本薬投与によるメリットが大きい症例、すなわち、軽症であって末期腎不全への進行が早くないと判断される症例においては、リスク・ベネフィットのバランスを考慮した場合に、必ずしも本薬を投与することが適切とは判断されないものとする。理論的には、より腎容積が小さい患者に対して、腎のう胞

が比較的小さく腎機能への悪影響が少ない時点で本薬を投与することにより、腎のう胞の拡大を抑え、腎機能の低下を抑えることに意義があるとの考え方は理解でき、より ADPKD の病期の早い段階からの本薬の投与のメリットを否定するものではないが、ADPKD が進行性かつ不可逆的な疾患であることから、投与開始時期が早いほどより長期間にわたり本薬を服用する必要性が生じることになる。さらに、ADPKD は非常に長い経過をたどる疾患であり、本薬を服用しなくても末期腎不全に至るまでの経過時間が長いことが想定される。TEMPO 試験に組み入れられたような、腎容積の増加が早いと推定される ADPKD 患者では、本薬のベネフィットがリスクを上回ると推定されるが、病態の進行が遅く、本薬の投与なしでも生涯腎不全には至らない患者では、重篤な肝機能障害等のリスクがベネフィットを上回ることも考えられる。一方で、早期（軽症）の患者では、その後急速に腎のう胞が増大し、進行が急速な患者であるのか、あるいは緩徐に進行する患者であるのかの判断が困難である。したがって、提出された資料等からは、TEMPO 試験の対象と比較してより腎容積が小さく病期の早い症例に本薬を投与可能とすることが適切とは判断できず、TEMPO 試験に組み入れられた患者程度に、進行が急速と考えられるような、本薬投与によるメリットが明確な症例のみに投与を限定することが、現時点では適切と考える。

以上のような患者選択を「効能・効果に関連する使用上の注意」の項等で規定する必要はあるものの、提出された臨床試験成績とその成績の臨床的意義を踏まえ、本薬の効能・効果は、「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」とすることが適切と判断する。

より腎機能障害の進行した CLcr 60 mL/min 未満等の患者における本薬投与の妥当性及び承認後の情報収集の詳細、TEMPO 試験に含まれていた ADPKD 患者と比較してより腎容積が小さくより病期が早い患者における本薬投与の妥当性等を含む、本薬の適切な投与対象患者の設定については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

3) 透析患者及び腎機能障害が著しく進行した患者への投与について

機構は、腎機能障害を有する患者への本薬投与によるさらなる腎機能悪化のリスクについて、本薬の作用機序及び臨床試験成績等を踏まえて説明した上で、腎機能障害を有する患者に対する注意喚起を設ける必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ADPKD の開発における安全性評価試験として、腎機能障害を有する患者を対象とした短期試験を 3 試験実施した(156-■-282 試験、156-■-260 試験、156-■-284 試験)。ADPKD 患者ではない腎機能障害患者を対象とした 156-■-282 試験（単回投与）では、eGFR_{CKD-EPI} 30 mL/min/1.73 m² 未満の被験者で有害事象の発現割合が高く、84.6%であった。eGFR_{CKD-EPI} 30~60 mL/min/1.73 m² の被験者では 63.6%、eGFR_{CKD-EPI} 60 mL/min/1.73 m² 超の被験者では 61.5%であった。156-■-282 試験全体で発現した発現割合の高い有害事象（いずれかの群で 10%以上）は、口渇、口内乾燥、頻尿、下痢、高血糖であった。eGFR_{CKD-EPI} 30 mL/min/1.73 m² 未満の被験者で発現した有害事象は、眼乾燥、腹部不快感、下痢、悪寒、注入部位血管外漏出、高カリウム血症、高血糖、浮動性めまい、失神寸前の状態であった。口渇、頻尿は、腎機能の低下に伴い発現割合が低くなった。腎機能悪化に関連する有害事象は、いずれの群でもみられなかった。156-■-284 試験（21 日間反復投与）及び 156-■-260 試験（8 日間反復投与）においても、臨床上で特に注目すべき eGFR_{CKD-EPI} の違いによる安全性上の問題

はなかった。156-■-284 試験及び 156-■-260 試験に組み入れられた腎機能が低下している被験者では、腎機能が保持されている被験者と比べて大きな違いはなかったものの、水利尿作用に関連する有害事象の発現割合が低かった。

TEMPO 試験では、本薬群とプラセボ群のいずれでも、腎機能が低下している被験者 (eGFR_{CKD-EPI} 30~60 mL/min/1.73 m²) では、腎機能が保持されている被験者 (eGFR_{CKD-EPI} 60 mL/min/1.73 m² 超) と比較して血中クレアチニン増加の発現割合が高かったが、本薬群ではプラセボ群に比べ発現割合が低かった。そのほか、本薬群において腎機能が低下している被験者で腎機能が保持されている被験者と比べて発現割合が 5%以上高かった有害事象は、末梢性浮腫、浮動性めまいであった。156-■-282 試験と同様に、TEMPO 試験に組み入れられた腎機能が低下している被験者と腎機能が保持されている被験者では、有害事象の発現割合に大きな違いはなかったものの、腎機能が低下している被験者では、口渇、多尿の発現割合が低かった。TEMPO 試験に組み入れられた腎機能が低下している被験者では、安全性上で着目すべき問題となる有害事象は発現していなかった。本薬の水利尿作用による有害事象(口渇、頻尿等)は、腎機能が正常又は温存されている被験者と比べて、腎機能が低下している被験者で発現割合が低かった。これらは、腎機能が低下している患者では、機能するネフロン数が減少し GFR が低下していることや、太いヘンレ上行脚での低浸透圧尿の形成が阻害され希釈尿が作られないことにより、V₂-受容体拮抗薬の水利尿効果が低下し、ベースライン時の尿量と比べて相対的な尿量の増加が小さかった結果と考えられる。

以上のように、これまでの臨床試験の結果からは、腎機能が低下した患者で本薬投与による特有のリスクは認められていない。しかしながら、156-■-282 試験、156-■-260 試験及び 156-■-284 試験の 3 試験は投与期間が短いこと(最長 21 日)、検証試験である TEMPO 試験では CKD ステージ 4 以上 (eGFR 30 mL/min/1.73 m² 未満) の患者が本薬群で 0 例であったことから、腎機能が低下した患者での本薬長期投与時の安全性のデータは得られていない。以上を踏まえ、申請時の添付文書(案)では、腎機能障害を有する患者に対する注意喚起として「効能・効果に関連する使用上の注意」の項で、「重篤な腎障害のある患者 (GFR < 15mL/min/1.73 m²) を対象とした臨床試験は実施していないため、透析や腎移植が必要となった患者に対する本剤の投与は、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。」を記載した。また、「慎重投与」の項に重篤な腎障害のある患者を、「その他の副作用」の項に血中尿酸上昇、高カリウム血症、血中クレアチニン上昇、血尿、腎臓痛、尿路感染、乏尿、尿閉、腎結石、腎機能障害等を、それぞれ既に注意喚起していることから、本申請の適応対象となる患者に対し、さらなる注意喚起を行う必要はないと考えている。

機構は、透析患者のような ADPKD の病態が非常に進行した患者においても、本薬の有効性が期待されるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。透析に至った ADPKD 患者に対する本薬の投与経験はない。本薬は、ADPKD 患者での腎のう胞の増大を抑制し、その結果、腎機能の低下を遅延させることが期待される薬剤である。したがって、残存腎機能が顕著に低下し、透析導入が必要になるような患者では、本薬の投与によるさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる。しかしながら、このような既に末期腎不全に陥っている患者においても、腎のう胞のさらなる増大を抑制する可能性が期待され、腎臓の肥大による腎被膜の進展や腎門部血管系

の牽引に起因する腹痛や腎重量増加による脊椎や腰背筋の負担の増大に起因する慢性疼痛については、本薬の有効性が期待される。透析に至った ADPKD 患者においては、多くの場合腎容積が減少するが、継続して腎容積が増大する患者もいることが報告されており、このような患者において本薬の有効性が期待される。

機構は、以上の回答を踏まえて、透析患者や腎機能障害が著しく進行した患者に対するさらなる注意喚起や禁忌等の規定を設ける必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。上述のとおり、腎機能障害が著しく進行した ADPKD 患者での本薬の有効性及び長期安全性に関するエビデンスはほとんど得られていない。しかしながら、本薬の腎のう胞細胞内 cAMP 濃度低下作用による腎のう胞の増大抑制作用は、患者の腎機能の程度にかかわらず期待できることから、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に、「重篤な腎障害のある患者（GFR < 15 mL/min/1.73 m²）を対象とした臨床試験は実施していないため、透析や腎移植が必要となった患者に対する本剤の投与は、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。」と記載し、当該患者への投与に対して注意喚起するのが妥当と考えられる。また、ADPKD 患者に対する本薬の有効性（腎のう胞の増大抑制効果）は水利尿作用によるものではないため、ADPKD 患者では、たとえ無尿であっても必ずしも腎容積増加抑制等の効果が期待できないとは言えないことから、ADPKD の適応においては無尿の患者を禁忌とはしなかった。なお、ADPKD 患者では尿細管の障害により尿濃縮能が低下しているため、腎機能が低下しても尿量が保持され、腎機能の低下によって無尿となるような患者はほとんどいない。腎機能障害が著しく進行した ADPKD 患者での本薬の有効性及び長期安全性のデータは使用成績調査において収集し、当該患者に対する新たな注意喚起の必要性の有無を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。ADPKD が不可逆的な疾患であり、根治的な治療法がない現時点においては、腎機能低下を抑制する可能性のある本薬の投与が望ましい患者から、治療の機会を奪うことは望ましくない。しかしながら、本薬に求められる効果は、腎機能悪化の抑制と考えられ、本薬の投与によりさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる。残存腎機能が顕著に低下した患者については、有効性の観点から本薬の腎機能に関する効果は期待できず、また本薬投与に伴う肝機能障害のリスクを考慮すると、リスクを上回るベネフィットが期待できる投与対象とは考えられない。したがって、透析患者や腎移植が必要となった患者等の、本薬の投与によりさらなる腎機能の低下遅延効果を得ることは困難と考えられる。残存腎機能が顕著に低下した患者への本薬の投与は避けるべきであり、腎機能障害の程度に関する禁忌を設定することが妥当と判断する。申請者が説明しているような、腹痛や慢性疼痛に関する作用については、これらの症状に対する対処的な治療法が他にも存在するため、本薬のような安全性上のリスクが高い薬剤を疼痛の軽減の目的で投与し続けることが適切とは言えない。

また、本薬の臨床試験においては認められていないものの、腎機能が低下した患者では、本薬の水利尿作用に伴う腎血流量の低下により腎機能がさらに低下する可能性も否定できない。したがって、末期腎不全に至ってはいいものの特に腎機能障害が進行した患者における本薬の適応の判断は慎重に行う必要があり、リスク・ベネフィットを考慮した上で、本薬の投与の

是非を検討する必要がある旨、添付文書上で注意喚起する必要がある。透析患者の取り扱い、腎機能障害が著しく進行した患者における本薬の適応の判断、及び当該患者への投与時の注意喚起の記載の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

4) 米国における承認審査の経緯について

申請者は、米国において本薬の ADPKD に関する申請が不承認とされた経緯について、以下のように説明した。ADPKD に関する申請において、国内外で申請資料の中心となった国際共同第Ⅲ相試験（TEMPO 試験）は、FDA との合意のもとで実施された。試験開始前及び試験進行中の FDA との協議内容、本薬が不承認とされた理由（20 年 月 日付の FDA 審査完了通知の内容）等を以下に示す。

TEMPO 試験開始前に、及びの両方でこと、並びになため、ことで FDA と合意した。また、においても、ことを FDA から提案され、ことでも合意した。TEMPO 試験実施中には、FDA から、こと、であり、には、このことが見解として伝えられた。

承認できない理由については、以下のように説明された。

i) 及び

ii) 及び

iii) 及び

[REDACTED]

加えて、その他の重要な見解として、FDA より以下の 2 点が示された。

i) [REDACTED]

[REDACTED]

ii) [REDACTED]

[REDACTED]

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験の評価項目に関して、「(2) 1) 有効性の評価項目について」の項のとおり、ADPKD 治療の真のエンドポイントは末期腎不全への移行の抑制であるが、非常に長い経過をたどる ADPKD の特徴を踏まえると、臨床試験での検討は困難であることから、代替エンドポイントを使用せざるを得ない状況にある。ADPKD 患者の腎容積と腎機能は逆相関がみられること、腎容積が大きい患者ほど腎機能の低下率が大きいことが報告されていたこと等から、腎容積の変化率を主要評価項目として選択したことは了承できるものであり、腎容積の変化率のみでは本薬の有効性の臨床的意義の評価としては不十分であるが、副次的複合評価項目（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、及びアルブミン尿の発現又は悪化の複合イベント）、副次的複合評価項目を構成する各項目、及びその他の腎機能評価指標の結果も併せて総合的に判断することにより、本薬の有効性は評価可能であると考えられる。

主要評価項目及び副次的複合評価項目の評価に関連して、プラセボ群に比し本薬群でデータの欠測が多くみられた点は結果の信頼性に係る重大な問題であるが、本薬が水利尿作用を有するため、本薬群で忍容性の問題から服用を継続できない症例が多くみられることは避け得ない状況であったとも考えられる。本薬群での中止割合が高かったことの有効性の評価への影響に関する懸念から、副次的複合評価項目に関して予め計画された解析の結果に加えて、欠測値にプラセボ群の成績を補完した解析をはじめとして、開鍵後に追加で実施された複数の感度分析結果もあわせて評価したが、いずれの解析結果からも本薬群の有効性は支持されていることか

ら、主要評価項目及び副次的複合評価項目について本薬の有効性が示されていると判断できると考える。

また、TEMPO 試験では限定された集団のみからしか成績が得られていないことを踏まえると、本薬の腎機能低下抑制効果の程度については、TEMPO 試験成績から明確に示されたとは言い難く、また TEMPO 試験の試験期間を超えた長期の有効性については現時点では情報がなく不明であるが、ADPKD が末期腎不全に至る進行性の疾患であり、根治的なう胞の増大抑制を介する腎機能低下抑制作用を有する薬剤が存在しない現状を考慮すると、本薬の臨床的な意義は示されているものと考ええる。

TEMPO 試験で盲検性の確保が十分にできていたかについては、前述のように（「(2) 4) TEMPO 試験における盲検性の担保について」の項参照）、申請者の説明を踏まえると、TEMPO 試験における群間比較結果の解釈が覆されるほど重大な盲検性の崩れはなかったものと推測できる。また、重要な客観的な評価指標と考えられる両側腎容積や複数の腎機能の成績のいずれにおいても本薬群の有効性が支持されていることを踏まえ、TEMPO 試験の群間比較結果から本薬の有効性は評価可能と判断した。それに伴い、腎臓痛の発現等、被験者の自覚症状に基づく評価項目に関しても、一定の評価は可能であったと判断する。

前述のように、尿浸透圧の検討からは、TEMPO 試験の期間中に尿浸透圧は維持されており、本薬への耐性が生じていた可能性は低いと考える（「(2) 5) 本薬の長期的な作用の持続について」の項参照）。また、腎容積の変化率については、少なくとも TEMPO 試験の期間中において腎容積の増大抑制効果は継続してみられており、仮に、長期投与に伴い本薬の腎容積の増大抑制効果が減弱する傾向があるとしても、TEMPO 試験の期間中は、意義のある有効性は維持されていたものと判断した。

以上より、TEMPO 試験の成績から本薬の ADPKD に対する有効性は示されているものと判断した。

本薬には重篤な肝機能障害のリスクがあり、どのような対策を取っても完全に重篤な肝機能障害の発現リスクを払拭することは困難と考えられるものの、本邦においては、後述のようなリスク管理により適切な投与対象を選択した上で適切な管理下での投与を行うことで、肝機能障害の発現リスクを低減することは可能と考える（「(5) 1) 肝機能障害の発現リスクについて」の項参照）。本薬には重篤な肝機能障害の発現リスクがあるが、ADPKD の腎のう胞の増大を抑制するという作用機序から、程度の差は考えられるものの、理論的には本薬は全ての ADPKD 患者に有効性が期待される性質の薬剤であることを考慮すれば、腎不全に至る危険性が高い、急速な疾患の進行がみられる症例に限定して投与を行うことにより、良好なリスクベネフィットバランスを得ることが可能である。したがって、急速な疾患の進行が予想された患者を投与対象とし、肝機能障害の発現リスクの低減に必要な環境を整備した上であれば、本薬を臨床現場に提供する意義のあるものと考ええる。

本薬長期投与時の有効性及び安全性、並びに TEMPO 試験の対象より進行した段階の ADPKD 患者における有効性及び安全性については不明であることから、本薬が承認された場合には、十分な情報収集を行い、特に肝機能障害を中心とした安全性については、経時的に情報収集と解析を行い、適切な対応を迅速に行っていくことが妥当と判断する。

(4) 用法・用量について

1) 推奨用量について

申請者は、本薬の申請時用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。本薬のADPKD患者に対する用法・用量は、日本で実施した臨床薬理試験(156-■-001試験)、米国で実施した臨床薬理試験(156-■-249試験)、米国で実施した長期継続投与試験(156-■-250試験)、国際共同治験として実施したTEMPO試験(156-■-251試験)の結果に基づいて設定した。尿浸透圧をV₂-受容体拮抗作用の代替指標として最適な用量を検討した。尿浸透圧は通常、バソプレシンが腎臓の遠位集合管で作用している時のみ血漿浸透圧(約280 mOsm/kg)を上回る。したがって、トラフ時(朝投与前)におけるスポット尿の浸透圧が300 mOsm/L未満であれば、常にV₂-受容体が効果的に阻害されていると推測することができる。日本人のADPKD患者18例を対象とした臨床薬理試験(156-■-001試験)では、1日用量30 mgを5日間反復投与した場合、1日1回投与よりも1日2回分割投与の方が、長時間バソプレシンのV₂-受容体への結合を阻害することが示唆された。米国で実施した臨床薬理試験(156-■-249試験)でも、同様の結果であった。46例のADPKD患者を対象として米国で実施した長期継続投与試験(156-■-250試験)の漸増/漸減期において、本薬15+15、30+15、45+15、60+30及び90+30 mgを投与し、スポット尿浸透圧を本薬の朝投与前、夕投与前及び就寝前に測定したところ、本薬の夕投与前及び就寝前の尿浸透圧は、本薬の用量が高いほど大きく低下した。夕投与前及び就寝前に、尿浸透圧が300 mOsm/kg以下の被験者の割合が90%を超えた最も低い用量は、45+15 mgであり、45+15 mg以上の用量の多くの被験者では尿浸透圧が少なくとも1日に16時間は抑制されたと考えられたが、いずれの用量でも尿浸透圧が300 mOsm/kgを超える被験者がいた。90+30 mgで忍容性を示した被験者の割合は46%であった。これらの結果から、より多くの患者でより高い有効性を得るために個々の被験者の忍容性を確認しながら長期服用可能な最大用量の本薬を投与することが必要と考えた。以上を踏まえ、有効用量と考えられる用量の中で比較的低い用量である1日用量の45+15 mgより投与を開始し、患者の忍容性を確認しながら高用量(60+30 mg、90+30 mg)へと漸増する用法・用量が最適と考えた。

ADPKD患者を対象としたTEMPO試験(156-■-251試験)において、この用法・用量を用いて最長3年間の投与を実施したところ、本薬は良好な忍容性を示し、本薬群では77.0%の被験者が3年間の投与を終え、治験を完了した(プラセボ群:86.2%)。また、両側腎容積の変化率、ADPKDの進行を示す複数の臨床症状が発生するまでの時間、腎機能(血清クレアチニン値の逆数)低下の傾きにおいて、本薬はプラセボよりも有意に優る有効性を示した。この結果は、ADPKD治療での本薬の有用性を示している。なお、長期投与期においても忍容性に基づいた用量の変更を許容しており、途中で主に忍容性の理由から用量を変更した被験者も多かった。

TEMPO試験では漸増法を採用したため直接的な用量間比較はできないが、前回の来院時点から各評価時点までの最頻用量ごとの両側腎容積のベースラインからの変化率を解析し、用量との関係を検討したところ、最頻用量が高い被験者でより大きな本薬の効果が認められた。この結果は、156-■-250試験の固定用量期に、高用量群(60+30 mg)でより両側腎容積の増加速度が低下した結果と一致した。PPK/薬力学的作用解析の結果、尿浸透圧を最大抑制効果の50%抑制する本薬のC_{min,ss}は43 ng/mLで、45+15 mg投与時のC_{min,ss}(幾何平均値38 ng/mL)に近

かった。90+30 mg 投与時の $C_{\min,ss}$ の幾何平均値は 81 ng/mL で、この濃度は尿浸透圧を最大抑制効果の 70.9%抑制する。また、尿浸透圧を最大抑制効果の 50%抑制する本薬の AUC_{ss} は、45+15 mg 投与時の AUC_{ss} (幾何平均値：3.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と 60+ 30 mg 投与時の AUC_{ss} (幾何平均値：5.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の間にある。また、90+30 mg 投与時の AUC_{ss} (幾何平均値：7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、尿浸透圧を最大抑制効果の 88%抑制する。これらのことから、90+30 mg が投与されていた被験者では、最適な治療効果がみられていたと推測される。これらの結果から、TEMPO 試験で最大用量を 90+30 mg とし、個々の被験者の忍容性を確認しながら長期服用可能な最大用量を投与したことは妥当であったと考える。

以上より、TEMPO 試験での用法・用量に準じて、ADPKD 患者に対する本薬の申請時用法・用量を設定した。

機構は、TEMPO 試験の全体集団及び日本人部分集団における有効性の主要評価項目、副次的複合評価項目、副次的複合評価項目を構成する各イベント、及び腎機能の変化率等に関する成績を本薬の最頻用量別 (各症例において各評価時点までに最も頻回投与された用量別) に示した上で、本薬を申請時用法・用量の範囲内で増量する意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験の主要評価項目である両側腎容積について、全体集団の全ての最頻用量で本薬ではプラセボと比較して有効性を示し、本薬の用量が高いほどより高い効果が得られた [Month 36 の群間差 (95%信頼区間、以下同様) 60 mg : -7.56% (-9.97 ~ -5.16)、90 mg : -9.36% (-11.9 ~ -6.84)、120 mg : -9.75% (-11.8 ~ -7.65)]。日本人部分集団でも、本薬はいずれの用量でも両側腎容積に関しプラセボと比較して有効性を示した [Month 36 の群間差 60 mg : -8.17% (-15.6 ~ -0.70)、90 mg : -15.3% (-21.0 ~ -9.63)、120 mg : -9.73% (-15.5 ~ -3.99)]。副次的複合評価項目については、全体集団の 90 mg 及び 120 mg で効果が得られ [ハザード比 (95%信頼区間、以下同様) 60 mg : 0.991 (0.849 ~ 1.158)、90 mg : 0.773 (0.641 ~ 0.933)、120 mg : 0.849 (0.748 ~ 0.963)、日本人部分集団でも同様の傾向が見られた [ハザード比 60 mg : 0.896 (0.540 ~ 1.487)、90 mg : 0.789 (0.495 ~ 1.256)、120 mg : 0.711 (0.476 ~ 1.061)]。

全体集団の全ての最頻用量で、高血圧の発現又は悪化イベント及びアルブミン尿の発現又は悪化イベントについては、共に効果が見られず、日本人部分集団でも同様であった。臨床的に問題となる腎臓痛の発現イベントについては、全体集団の 90 mg 及び 120 mg で効果が得られ [ハザード比 60 mg : 0.980 (0.579 ~ 1.658)、90 mg : 0.435 (0.253 ~ 0.747)、120 mg : 0.589 (0.413 ~ 0.839)]、日本人部分集団でも同様の傾向が見られた [ハザード比 60 mg : 1.571 (0.306 ~ 8.074)、90 mg : 0.788 (0.163 ~ 3.801)、120 mg : 0.428 (0.088 ~ 2.085)]。腎機能の悪化イベントについては、全体集団の全ての最頻用量で効果が得られ [ハザード比 60 mg : 0.301 (0.140 ~ 0.648)、90 mg : 0.221 (0.090 ~ 0.540)、120 mg : 0.469 (0.306 ~ 0.719)]、日本人部分集団でも同様の傾向が見られた [ハザード比 120 mg : 0.327 (0.113 ~ 0.943)、60 mg と 90 mg ではイベントは発生していない]。腎機能 (血清クレアチニン値の逆数) の Week 3 又は漸増期終了時からの変化については、全体集団の全ての最頻用量で効果が得られ [Month 36 の群間差 60 mg : 4.16 (1.97 ~ 6.34) (mg/mL)⁻¹、90 mg : 4.05 (2.06 ~ 6.03) (mg/mL)⁻¹、120 mg : 4.02 (2.35 ~ 5.69) (mg/mL)⁻¹]、日本の被験者でも同様の効果が得られた [Month 36 の群間差 60 mg : 6.52 (0.55 ~ 12.49) (mg/mL)⁻¹、90 mg : 5.74 (0.08 ~ 11.40) (mg/mL)⁻¹、120 mg : 6.65 (2.49 ~ 10.81) (mg/mL)⁻¹]。

以上の検討結果から、60 mg/日から120 mg/日までの全ての最頻用量で効果が見られた評価項目は、「主要評価項目」、副次的複合評価項目を構成する各イベントの中の「腎機能の悪化イベント」、「腎機能（血清クレアチニン値の逆数）の Week 3 又は漸増期終了時からの変化」であり、「主要評価項目」については、用量が高いほどより高い効果が得られた。逆に、いずれの用量でも効果が見られなかった評価項目は、副次的複合評価項目を構成する各イベントの中の「高血圧の発現又は悪化イベント」と「アルブミン尿の発現又は悪化イベント」であった。全体集団で、60 mg/日から90 mg/日への増量による効果の増強が見られたのは、「主要評価項目」、「副次的複合評価項目」、副次的複合評価項目を構成する各イベントの中の「臨床的に問題となる腎臓痛の発現イベント」であり、「主要評価項目」では、90 mg/日から120 mg/日への増量による効果の増強が認められた。これらの結果から、本薬のADPKD患者の両側腎容積の増大に対する、より強い抑制効果を得るためには、60 mg/日から、90 mg/日、120 mg/日への増量は意義があると考えられる。一方で、本薬は増量に伴って利尿作用により忍容性が低下するため、個々の被験者の忍容性を確認しながら長期服用可能な最大用量を投与することが、より多くの患者でより高い有効性を得るためには必要と考える。

機構は、以下のように考える。国内外に本薬60 mg/日から120 mg/日までの有効性の用量反応性を確認した並行群間比較試験が存在せず、本薬の増量効果は厳密には示されていないものの、TEMPO試験において、有効性の主要評価項目である両側腎容積の変化率については、60 mg/日から120 mg/日までのいずれの投与量においても有効性が示され、かつ用量が高いほどより高い効果が得られる傾向が示されていること、副次的複合評価項目については、60 mg/日から90 mg/日への増量による効果の増強傾向がみられたこと、さらに副次的複合評価項目を構成する「臨床的に問題となる腎臓痛の発現イベント」については、60 mg/日から90 mg/日への増量による効果の増強傾向がみられていることから、総合的に、本薬を60 mg/日から投与を開始した上で、120 mg/日まで増量することの意義は示されているものと判断する。また日本人部分集団においても全体集団と齟齬のない結果が得られており、全体集団と同様に、60 mg/日から120 mg/日までの範囲において増量することの意義は示唆されているものと判断する。

以上より、TEMPO試験の全体集団の有効性及び安全性の成績、並びにTEMPO試験における日本人部分集団の実際の投与量を踏まえると、本薬の用法・用量の規定としては、朝45 mg、夕方15 mgから投与を開始し、忍容性がある場合には、朝60 mg、夕方30 mg、さらに最大朝90 mg、夕方30 mgまで増量を可能とすることが適切と考える。また、TEMPO試験での規定と同様に、同用量を1週間以上投与して忍容性を確認した上で、増量が適切と判断された場合にのみ段階的に増量し、忍容性に応じて適宜増減することが適切と判断する。

2) 日本人における用法・用量の適切性について

機構は、TEMPO試験の全体集団及び日本人部分集団におけるALT増加及びAST増加等の肝機能障害関連有害事象、血中クレアチニン増加等の腎機能障害関連有害事象、口渇、多尿、頻尿及び脱水等の利尿に関連する有害事象、高ナトリウム血症、並びに治験薬投与中止の発現状況について本薬の投与量ごとに説明し、有害事象の重症度、各用量を投与した被験者数や各用量を投与した投与期間の差異も考慮した上で、これらの事象の発現と本薬の投与量の間に

特定の傾向は認められていないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験での最頻用量ごとの被験者数は、全体集団で 60 mg/日が 247/961 例 (25.7%)、90 mg/日が 184/961 例 (19.1%)、120 mg/日が 530/961 例 (55.2%) であった。日本人部分集団では、60 mg/日が 27/118 例 (22.9%)、90 mg/日が 32/118 例 (27.1%)、120 mg/日が 59/118 例 (50.0%) であった。最頻用量別有害事象について、肝機能障害関連有害事象については、全体集団及び日本人部分集団において、投与量が高い (90 mg/日、120 mg/日) 被験者は有害事象の発現時期が早く (投与開始後 3 ヶ月まで)、投与量が低い (60 mg/日) 被験者は発現時期がやや遅い (投与開始後 3~9 ヶ月) 傾向が見られた (「(5) 1) 肝機能障害の発現リスクについて」の項参照)。腎機能障害関連有害事象については、全体集団においては、事象の発現と本薬の投与量の間特定の傾向は認められなかった。日本人部分集団においては、最頻投与量が高いほど血中クレアチニン増加の発現割合が高かった (120 mg/日 : 10.2% (6/59 例)、90 mg/日 : 3.1% (1/32 例)、60 mg/日 : 0.0% (0/27 例)) が、プラセボ群でも同程度の発現が認められており (6.8% (4/59 例))、投与量の間特定の傾向があるとは言えなかった。水利尿作用に基づく有害事象については、全体集団及び日本人部分集団において、発現時用量別の有害事象の発現割合では 60 mg/日で高頻度であったが、これは増量前の早期に発現するケースが多いことに起因していると考えられた。最頻用量別では、いずれの投与量でも高頻度に認められており、事象の発現と本薬の投与量の間特定の傾向は認められなかった。高ナトリウム血症については、全体集団においては、事象の発現と本薬の投与量の間特定の傾向は認められず、日本人部分集団においては、血中ナトリウム濃度上昇に関連する有害事象は、認められなかった。全体集団及び日本人部分集団において、発現時用量別の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合では 60 mg/日が高かったが、これは減量後中止されたケースが多かったことに起因すると考えられた。また、最頻用量別でも 60 mg/日で発現割合が最も高かったが、これは漸増/漸減期での忍容性の理由で最低用量が投与されることとなった被験者が、長期投与期において忍容性の理由で投与中止になったケースが多かったことに起因すると推測された。

機構は、TEMPO 試験で治験薬の減量を行った症例について、減量理由、増量と有害事象の関連、日本人 ADPKD 患者の用量の推移を示した上で、申請時用法・用量の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験では、治験期間中に治験薬の投与状況が変更された場合には変更理由を 4 項目 (Adverse Events、Per Protocol、Dose missed、Other) から選択することになっていたが、日本の被験者での減量時の理由の多くは「Adverse Events」であった。TEMPO 試験で減量に至った有害事象の発現割合は、本薬群 38.5% (370/961 例)、プラセボ群 16.8% (81/483 例) であった。このうち本薬群で発現割合が 5%以上であった事象は、口渴 7.8% (75/961 例)、多尿 8.9% (86/961 例) であり、いずれもプラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった。本薬群で高度と判定された事象のうち、最も発現割合が高かったのは、多尿 1.4% (13/961 例) であり、そのほかに発現割合が 1%以上であった事象はなかった。プラセボ群で高度と判定された事象のうち最も発現割合が高かったのは、口渴 0.6% (3/483 例) であった。日本人部分集団では、減量に至った有害事象は本薬群 41.5% (49/118 例)、プラセボ群 5.1% (3/59 例) に発現した。このうち本薬群で発現割合が 5%以上であった事象は口渴 18.6% (22/118

例)、頻尿 16.9% (20/118 例)、多尿 8.5% (10/118 例) であり、いずれもプラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった。本薬群で高度と判定された事象は頻尿 1.7% (2/118 例) のみであった。

TEMPO 試験で治験薬投与期間中に 1 回以上増量を経験した被験者は、本薬群 936/961 例、プラセボ群 482/483 例であった。増量時 (各増量開始日及びその翌日) に発現した有害事象の発現割合は、本薬群 35.9% (336/936 例)、プラセボ群 24.1% (116/482 例) であった。このうち本薬群で発現割合が 5%以上であった事象は、口渇 9.6% (90/936 例)、多尿 5.8% (54/936 例) であった。また、5%以上に発現かつプラセボ群の 2 倍以上の発現割合であったのも、口渇、多尿であった。本薬群で発現した高度と判定された事象は 11 事象 (腹痛、口内乾燥、消化不良、疲労、冷感、口渇、多飲症、不眠症、夜間頻尿、頻尿、多尿) あり、そのうち、最も発現割合が高かった事象は多尿 1.1% (10/936 例) であった。

日本人部分集団で治験薬投与期間中に 1 回以上増量を経験した被験者の割合は、本薬群 117/118 例、プラセボ群 59/59 例であった。日本人部分集団で増量時 (各増量開始日及びその翌日) に発現した有害事象の発現割合は、本薬群 49.6% (58/117 例)、プラセボ群 20.3% (12/59 例) であった。このうち本薬群で 5%以上に発現した事象は、口渇 22.2% (26/117 例)、多尿 12.0% (14/117 例) であった。また、5%以上に発現かつプラセボ群の 2 倍以上の発現割合であったのも、口渇、多尿であった。本薬群で発現した高度と判定された事象は、頻尿 0.9% (1/117 例) であった。

日本人部分集団での本薬の用量推移について、漸増期では、Week 2 に 111/117 例 (94.9%) に 90 mg/日、Week 3 に 98/116 例 (84.5%) に 120 mg/日が投与されていた。維持期以降の本薬投与群での投与用量は 120 mg/日を投与されている被験者の割合が最も多く、Month 12 以降 Month 36 までは、120 mg/日投与の被験者が 49~52%、90 mg/日投与の被験者が 27~28%、60 mg/日投与の被験者が 20~24%で推移した。

以上のように、TEMPO 試験の日本人部分集団では、増量時に本薬の水利尿作用に伴う有害事象の発現がみられ、これらの事象のために減量するが多かった。これは治験実施計画書で忍容性に問題のある場合は減量するという規定があり、この規定に該当したためと考えられる。日本人部分集団で発現し、減量に至った有害事象で高度と判定された事象は、頻尿 1.7% (2/118 例) のみであった。投与開始 1 年後以降は、各投与量の被験者の割合に大きな変動はなく、個々の被験者の忍容性に基づいた長期服用可能な最大用量が投与されていたと考えられる。これらのことから、申請時用法・用量、すなわち 1 日 60 mg の用量で投与を開始し、被験者の忍容性を確認しながら増量 (最大 1 日 120 mg) し、個々の被験者の長期服用可能な最大用量を投与量とするという規定は妥当と考えられる。

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験における本薬の投与量ごとの有害事象の発現状況を踏まえると、安全性の観点からは、日本人においては特に 120 mg/日という高用量の投与時の肝機能障害の発現が他の用量よりも高率に認められたことに注意する必要がある (「(5)1 肝機能障害の発現リスクについて」の項参照)。肝機能障害以外の有害事象の発現状況については、全体集団及び日本人部分集団のいずれについても用量に比例して有害事象が多くなる傾向はみられておらず、60~120 mg/日の範囲での安全性に関し、日本人に特有のリスクはないものと判断する。

忍容性により減量する規定があった TEMPO 試験の日本人部分集団において、全体集団と同様に、漸増期終了後の試験期間全体にわたり、120 mg/日が投与された症例が最も多く見られていたことから、最大用量を 120 mg/日とすることは安全性の観点から妥当と判断される。しかしながら、TEMPO 試験の全体集団と比較すると、日本人部分集団では、長期的に 120 mg/日が投与された症例の割合が少なく、90 mg/日あるいは 60 mg/日が投与された症例の割合がより多かったことから、日本の臨床現場での使用においても、120 mg/日より 90 mg/日あるいは 60 mg/日で投与される症例が多いことが想定される。減量の理由としては、口渇、頻尿、多尿等の本薬の水利尿作用に基づく有害事象の発現が多く、増量時（増量開始日及びその翌日）にこれらの有害事象の発現が多かったことから、本薬の投与中には水利尿作用に基づく有害事象の発現に留意する必要があるとあり、特に増量直後にはこれらの有害事象の発現に注意が必要である。この点について、添付文書において十分な注意喚起を行った上であれば、本邦での用法・用量は、1日 60 mg の用量で投与を開始し、忍容性がある場合には、TEMPO 試験での規定と同様に、1週間以上の間隔を空けて、忍容性等を確認した上で増量が適切と判断された場合のみに、朝 60 mg、夕方 30 mg、さらに最大朝 90 mg、夕方 30 mg まで、1週間以上の間隔を空けて段階的に増量を行い、忍容性に応じて適宜増減することが適切と判断する。本薬の増量の際の増量幅及び増量タイミングを含めた具体的な規定、最大投与量の設定並びに適宜増減の設定等については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

(5) 安全性について

1) 肝機能障害の発現リスクについて

機構は、TEMPO 試験の全体集団及び日本人部分集団における、本薬の投与量ごとの肝機能障害の発現状況について説明した上で、これらの事象の発現と本薬の投与量の関係について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験での最頻用量ごとの被験者数は、全体集団で 60 mg/日が 247/961 例 (25.7%)、90 mg/日が 184/961 例 (19.1%)、120 mg/日が 530/961 例 (55.2%) であった。日本人部分集団では、60 mg/日が 27/118 例 (22.9%)、90 mg/日が 32/118 例 (27.1%)、120 mg/日が 59/118 例 (50.0%) であった。最頻用量別有害事象について、TEMPO 試験の全体集団で発現した肝機能障害関連有害事象のうち、肝臓に関連する臨床検査、徴候及び症状 standardized MedDRA queries（以下、「SMQ」）では、最頻用量 60 mg/日群で発現割合が最も高く (14.2%、35/247 例)、続いて 90 mg/日群 (12.5%、23/184 例)、120 mg/日群 (10.8%、57/530 例) の順であった。日本人部分集団の肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 SMQ では、120 mg/日群で発現割合が最も高く (20.3%、12/59 例)、続いて 60 mg/日群 (11.1%、3/27 例)、90 mg/日群 (9.4%、3/32 例) の順であった。最頻用量別時期別有害事象について、TEMPO 試験の全体集団で発現した肝機能関連有害事象では、最頻用量 90 mg/日群と 120 mg/日群では治験薬投与開始後 3 ヶ月までの発現割合が最も高かった (90 mg/日群 4.9% (9/184 例)、120 mg/日群 2.8% (15/530 例)) が、60 mg/日群では 6~9 ヶ月までの発現割合が最も高かった (4.4% (8/182 例))。日本の被験者では、最頻用量 90 mg/日群と 120 mg/日群では治験薬投与開始後 3 ヶ月までの発現割合が最も高かった (90 mg/日群 6.3% (2/32 例)、120 mg/日群 11.9% (7/59 例)) が、60 mg/日群では 3~6 ヶ月までの発現割合が最も高かった (8.3% (2/24 例))。以上のように、全体集

団及び日本人部分集団において、投与量が高い（90 mg/日、120 mg/日）被験者では有害事象の発現時期が早く（投与開始後3ヵ月まで）、投与量が低い（60 mg/日）被験者では発現時期がやや遅い（3～9ヵ月）傾向が認められた。

また、申請者は、本薬による肝機能障害の発現リスクについて、以下のように説明した。TEMPO試験では、FDAによるdrug-induced liver injury（以下、「DILI」）のガイドライン（2009年7月最終版）に基づき、独立データモニタリング委員会及び治験依頼者がデータモニタリングを実施し、本薬群でプラセボ群と比較してトランスアミナーゼが上昇している被験者が多いことが明らかになった。これまでに心不全患者又は低ナトリウム血症患者を対象に実施した本薬の臨床試験では、DILIを示唆する兆候は認められず、市販後に収集したデータでもDILIを示唆する兆候は認められなかった。このため、肝臓病専門医で構成される独立肝臓関連有害事象判定委員会（以下、「判定委員会」）を設置し、ADPKDの開発における安全性評価試験¹⁰で得られた肝機能に関連する安全性データ（最終のデータカットオフは20■年■月■日、日本のみ20■年■月■日）、ADPKD以外の効能・効果の臨床試験でのデータ、及び市販後のデータを評価し、肝機能に関する安全性を判定した。いくつかの基準（基準値上限の3倍を超える、基準値上限の5倍を超える等）を利用してトランスアミナーゼの上昇について評価した結果、TEMPO試験では、本薬群でプラセボ群と比較してALT及びASTの上昇が認められた被験者が多かった。本薬群では、トランスアミナーゼの上昇は投与後3～14ヵ月で認められた。ADPKDの開発における安全性評価試験について中央検査値及び院内検査値を用いて検討した結果、Hy's Law事例（FDAガイダンス：Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation）のうちの臨床検査値基準（ALT又はASTが基準値上限の3倍を超える上昇を示し、その30日以内に総ビリルビンも基準値上限の2倍を超える上昇を示す）に合致した被験者が、本薬を投与された3例に認められた（TEMPO試験2例（うち1例は日本人）、156-■-271試験1例）。肝臓専門医による投与群が判別できない状態での独立のレビュー及び医学的な鑑別診断を行った結果、これら3例はHy's Law事例に該当すると判定された。

TEMPO試験における5種類の肝臓に関係するSMQ（肝臓に関連する臨床検査、徴候及び症状SMQ、肝臓に起因する胆汁うっ滞及び黄疸SMQ、非感染性肝炎SMQ、肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害SMQ、肝臓に関連する凝固及び出血障害SMQ）を評価したところ、本薬群ではプラセボ群と比較して重篤と判断された有害事象の発現割合が高かった（本薬群2.3%（22/961例）、プラセボ群1.0%（5/483例））。

ADPKDの開発における安全性評価試験において、臨床的に重要な肝障害の潜在的リスクを有する被験者を特定するために、判定委員会は、有害事象及び臨床検査値（中央及び院内検査結果）について肝細胞障害の判定基準を決定し、次に示す基準のいずれか、又は複数を満たす被験者のデータを評価した。

- i) 前述の5種類の肝臓に関係するSMQのいずれかに該当する、治験薬の投与中止に至った有害事象、又は重篤な有害事象の発現。
- ii) ALTが基準値上限の3倍を超える、かつ、総ビリルビンが基準値上限の2倍を超える。

¹⁰ADPKD患者を対象としたTEMPO試験、156-■-250試験、156-■-002試験、156-■-271試験、156-■-003試験、156-■-003試験、156-■-001試験、156-■-248試験、156-■-249試験、156-■-285試験及び156-■-290試験、腎機能障害患者を対象とした156-■-260試験、156-■-282試験及び156-■-284試験、並びに健康成人を対象とした156-■-295試験、156-KOA-0801試験及び156-■-262試験

- iii) AST が基準値上限の 3 倍を超える、かつ、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える。
- iv) AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍を超える。
- v) 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える。

評価の結果、59 例が該当し、その内訳は、TEMPO 試験で 46/1444 例、156-■■■-271 試験で 9/904 例、156-■■■-003 試験で 2/108 例（TEMPO 試験との重複例を除く）、156-■■■-290 試験で 2/18 例であった。

TEMPO 試験において肝細胞障害の判定基準に合致した 46 例の内訳は本薬群 35/961 例、プラセボ群 11/483 例であった。TEMPO 試験において、ALT 上昇が認められた被験者で、初めて ALT が基準値上限の 3 倍を超えた時期について、本薬投与後 3 ヶ月は本薬群とプラセボ群で ALT 上昇が認められた被験者の割合に違いはなかったが、本薬投与後 3～14 ヶ月は本薬群で割合が多くなり、違いが認められた。ALT が基準値上限の 3 倍を超える上昇が認められた被験者で、ALT が 3 倍以下に低下した時期を検討したところ、ALT のピーク時以降も本薬投与を継続した被験者（以下、「投与継続例」）21/35 例では、約 80%の被験者でピーク時から 4 ヶ月以内に 3 倍以下となった。ALT がピークになる前、又はピークの 2 日以内に本薬投与を中止した被験者（以下、「投与中止例」）14/35 例では、約 80%の被験者でピーク時から 40 日以内に 3 倍以下となった。3 倍以下となるまでの最長期間は、投与継続例では約 15.5 ヶ月、投与中止例では約 19 ヶ月であった。ALT が基準値上限以下に回復した時期については、投与継続例では、約 80%がピーク時から 17 ヶ月以内であった。投与中止例では、71.4%（10/14 例）が 3.5 ヶ月以内に ALT が低下し、この期間は投与継続例よりも短かった。最終検査の時点で基準値上限以下への低下が確認されなかった症例が 5 例みられた。総ビリルビンが基準値を超えた被験者は、本薬群 9 例、プラセボ群 3 例であった。本薬群で総ビリルビンが基準値上限以下になった時期は、6/9 例がピーク時から 3 ヶ月以内（投与継続例では 50 日以内、投与中止例では 3 ヶ月以内）で、3/9 例は最終検査の時点で基準値上限以下への低下が確認されなかった。

用量及び AUC とトランスアミナーゼの上昇の関係について検討したが、基準に合致した被験者の最頻用量は、高用量に偏ることはなく、また AUC では、いずれの被験者でも PPK 解析による AUC の中央値前後に散見され、大きな値に偏ることはなかった。これらのことから、トランスアミナーゼの上昇は、本薬の最頻用量及び AUC との関連性はないと考えられた。

肝細胞障害の背景因子としては、肝細胞障害の判定基準に合致した本薬群の被験者は、基準に合致しなかった被験者と比較して、高齢で（判定基準に合致した被験者は平均 40.3 歳、判定基準に合致しなかった被験者は平均 38.5 歳、以下同順）、女性が多く（51.4%（18/35 例）、48.4%（448/926 例））、アジア人が多かった（25.7%（9/35 例）、12.1%（112/926 例））。日本人は、25.7%（9/35 例）、11.8%（109/926 例）であった。肝細胞障害の判定基準に合致した本薬群の被験者は、基準に合致しなかった被験者と比較して、腎機能の低下した被験者が多かった（ $eGFR_{CKD-EPI}$: 75.5 ± 19.1 mL/min/1.73 m²、 81.6 ± 21.1 mL/min/1.73 m²）。

併用薬については、肝細胞障害の判定基準に合致した被験者では、本薬群及びプラセボ群のいずれも、ビタミン D を使用している被験者が多かった（本薬群では 8.6%（3/35 例）、6.9%（64/926 例）、プラセボ群では 18.2%（2/11 例）、5.9%（28/473 例））。また、本薬群では、スタチン（17.1%（6/35 例）、12.9%（119/926 例））、アロプリノール（8.6%（3/35 例）、6.7%（62/926

例)) を使用している被験者が多かった。

日本で実施した継続投与試験では、20■■年■■月■■日のデータカットオフまでのデータに基づいて肝細胞障害に関して検討した結果、156-■■-003 試験では 3/108 例の被験者が肝細胞障害の判定基準のいずれか又は複数を満たした。このうち 1 例は TEMPO 試験 (156-■■-251 試験) との重複例である。他の 1 例は 20■■年■■月■■日のデータカットオフ以降に薬物性肝障害の発現により投与中止に至った。TEMPO 試験以外の 2 例は、いずれも ALT で基準値上限の 5 倍を超える上昇が認められ、初めて ALT が基準値上限の 3 倍を超えた時期は、共に本薬投与 3 ヶ月後であった。2 例のうち 1 例は、20■■年■■月■■日のデータカットオフ時点では ALT の低下が確認されなかったが、20■■年■■月■■日までに ALT が基準値上限の 3 倍以下に低下したことが確認された。他の 1 例は本薬投与中止後 3 ヶ月で ALT が低下した。

ADPKD の効能追加申請時に日本で実施中の 156-■■-003 試験及び 156-■■-003 試験で、20■■年■■月■■日のデータカットオフ後、20■■年■■月■■日までに得られたデータを基に、肝機能に対する安全性について検討したところ、肝細胞障害の判定基準に合致した被験者は、156-■■-003 試験で 1 例、156-■■-003 試験で 4 例であった。データカットオフ後には、ALT が基準値上限の 5 倍以上であった被験者が 156-■■-003 試験で 4/108 例 (3.7%) 認められた [TEMPO 試験で本薬群であった被験者 (以下、「TLV FROM 251」) 群 1/67 例 (1.5%)、TEMPO 試験でプラセボ群であった被験者 (以下、「PLC FROM 251」) 群 3/41 例 (7.3%)]。156-■■-003 試験の 4 例では、いずれも ALT で基準値上限の 5 倍を超える上昇が認められた。この 4 例で初めて ALT が基準値上限の 3 倍を超えた時期は、本薬投与後 5~9 ヶ月であった。4 例のうち 1 例では、スクリーニング検査時から ALT が 3 倍を超えており、投与 2 週後には 3 倍以下に低下したが、投与 9 ヶ月後に再度上昇が認められた。ALT で基準値上限の 5 倍を超える上昇が認められた 4 例のうち、1 例が投与を中止し (有害事象以外の理由)、3 例が投与を継続した。投与中止例の 1 例では、ピーク時から 2 ヶ月で 3 倍以下に低下した。投与継続例の 3 例では、ピーク時から 20 日~3 ヶ月後に低下した。

機構は、ADPKD 患者における本薬投与時の肝機能障害について、発現頻度が高く、かつ重篤な肝機能障害を生じる可能性が示唆されており、さらに日本人において特に肝機能障害の発現頻度が高い傾向が示されたことから、本薬の安全性上の問題として、最も重大な事項であり、仮に本薬を ADPKD 治療薬として承認する場合には、添付文書において十分な注意喚起を行い、臨床現場においてできるだけ早期に肝機能障害が検出され、かつ肝機能障害が発現した際には本薬を即座に中止できるように、肝機能のモニタリングの規定を設定することが重要と考えた。そのため、本薬による肝機能障害発現リスクに関して、TEMPO 試験において、日本人部分集団で全体集団よりも肝機能異常の発現割合が高かった理由について、日本人部分集団と全体集団の ADPKD の病態、併用薬等の患者背景の違いも踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能異常は、TEMPO 試験全体集団の本薬群で 1.2% (12/961 例) に発現したが、全例が日本人患者であり、日本人部分集団での発現割合は本薬群で 10.2% (12/118 例) であった。しかし、全体集団の本薬群で、肝機能検査値上昇として、ALT 増加 4.1% (39/961 例)、AST 増加 3.7% (36/961 例)、肝酵素上昇 1.8% (17/961 例)、肝機能検査異常 0.6% (6/961 例)、トランスアミナーゼ上昇 1.1% (11/961 例) が発現したのに対して、日本人部分集団の本薬群での肝機能検査値上昇の発現割合は、ALT 増加 2.5% (3/118 例)、AST

増加 2.5% (3/118 例)、トランスアミナーゼ上昇 2.5% (3/118 例) であった。

肝機能異常の発現に関与する背景因子として、TEMPO 試験の全体集団と日本人部分集団について、肝機能障害関連有害事象を発現した患者 (以下、「HEPATIC」) と発現しなかった患者 (以下、「NON-HEPATIC」) での人口統計学的及び他の基準値の特性を比較したが、大きな差は認められなかった。

日本人部分集団で肝機能異常の発現割合が高かった主な要因として、治験実施国間での用語の選択が異なっていたことが推測された。すなわち、海外では肝機能異常という用語を選択せずに、肝機能検査値の上昇に関する用語 (ALT 増加、AST 増加等) を選択したため、日本人部分集団で全体集団と比較して肝機能異常の発現割合が高くなったと考えられた。しかし、これらの事象を含む「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 SMQ」で比較した場合でも、日本人部分集団で発現割合がやや高くなっている (全体集団 : 12.0% (115/961 例)、日本人部分集団 : 15.3% (18/118 例)) ことから、日本の被験者が海外の被験者と比べて、肝機能障害発現のリスクが高い可能性は否定できない。全体集団と日本人部分集団では、HEPATIC と NON-HEPATIC 間で、大きな背景因子の違いは認められなかったが、両集団とも本薬群の HEPATIC で、GFR がやや低かった。日本人部分集団の本薬群の治験開始時の GFR の平均値 (72.74 mL/min/1.73 m²) が、全体集団の平均値 (81.35 mL/min/1.73 m²) より低かったことから、この治験開始時の腎機能の差が、日本の患者が海外の患者と比べて肝機能障害の発現割合がやや高かった原因である可能性も考えられる。しかし、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、HEPATIC 及び NON-HEPATIC での GFR の差があまり大きくない (各集団で 3.9 mL/min/1.73 m² 及び 3.4 mL/min/1.73 m²) こと、TEMPO 試験の対象患者は腎機能を保持した患者 (CLcr 60 mL/min 超) であることから、この治験開始時の腎機能の差が日本人部分集団で肝機能障害の発現割合がやや高い、主たる原因とは考えにくい。これらのことから、日本人部分集団で全体集団よりも肝機能異常の発現割合が高かった主な理由は、やはり治験実施国間での用語の違いであると考えられたが、推測の域を出ない。

機構は、本薬投与中の肝機能に関するモニタリングの規定について、添付文書 (案) に「血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を本剤投与開始後 1 年 6 ヶ月程度は月 1 回測定し、その後も定期的に観察すること。」と設定した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。前述のように、TEMPO 試験では、本薬群でプラセボ群より血清トランスアミナーゼ (AST、ALT) 上昇が見られた被験者の割合が高かった (基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合 : 本薬群 4.6%、プラセボ群 1.7%) ことから、判定委員会を設置して、肝機能異常関連の有害事象が認められた被験者のデータを再検討した。その結果、少数の被験者で、本薬によって引き起こされたと考えられる肝障害の徴候があることがわかった。投与開始 3 ヶ月後から 14 ヶ月後の間、本薬群の方がプラセボ群よりトランスアミナーゼの上昇が見られた被験者の割合が高く、14 ヶ月以降の発現割合は本薬群とプラセボ群で差はなかった (図 6 参照)。

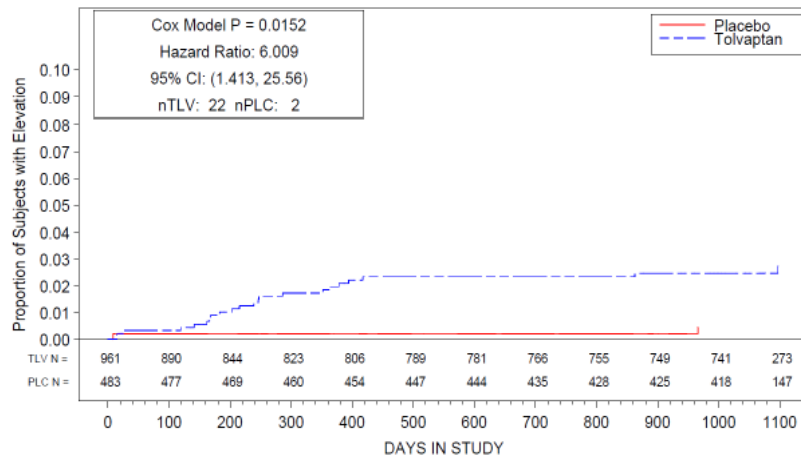


図 6 : ALT 又は AST が最初に基準値上限の 5 倍を超えるまでの時間

このことから、長期投与の開始時期（投与開始後 1 年 6 ヶ月）に頻回（月 1 回）の血液検査を実施し、トランスアミナーゼ上昇の兆候がみられた場合に速やかに本薬の投与を中止することによって、ADPKD 患者の肝障害に関連するリスクを軽減できると考えた。投与開始 1 年 6 ヶ月以降は、本薬によって引き起こされたと考えられる肝障害の徴候がほとんど見られなかったことから、同様の頻回の検査実施は不要と判断した。しかしながら、投与開始 1 年 6 ヶ月以降の本薬によって引き起こされると考えられる肝障害の発現の可能性も完全には否定できないことから、その後も定期的な観察が必要と考える。したがって、添付文書（案）に「血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を本剤投与開始後 1 年 6 ヶ月程度は月 1 回測定し、その後も定期的に観察する」と注意喚起することとした。

機構は、肝硬変等の肝疾患を基礎疾患として合併する患者に対する注意喚起の必要性について、臨床試験等のデータに基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験で、肝硬変等の合併症（非感染性肝炎 SMQ、胆汁うっ滞及び黄疸 SMQ、肝臓関連臨床検査、徴候及び症状 SMQ、肝臓に関連する凝固及び出血障害 SMQ、肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害 SMQ）を有していた被験者は、本薬群 35/961 例、プラセボ群 20/483 例であった。5 種類の肝臓に関する SMQ での有害事象の発現割合は、本薬群の HEPATIC で 22.9% (8/35 例)、NON-HEPATIC で 13.0% (120/926 例) で発現し、プラセボ群の HEPATIC で 25.0% (5/20 例)、NON-HEPATIC で 7.8% (36/463 例) に発現した。事象ごとでは、本薬群の HEPATIC で 3 例以上に発現している事象はなく、NONHEPATIC で発現した事象と比較するのは困難であった。また、HEPATIC で発現した事象は、いずれも軽度又は中等度であった。以上より、TEMPO 試験で肝硬変等の合併症を有している被験者では肝機能障害関連有害事象を発現している割合が高かったが、プラセボ群でも同じ傾向を示していることから、本薬投与により発現リスクが高まる可能性は低いと考える。また、特定の事象に偏って発現することはなく、事象も軽度又は中等度であった。以上のことから、添付文書（案）等での、肝硬変等の肝疾患を基礎疾患として合併する患者に対する注意喚起の必要はないものと判断した。

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験等の結果より、本薬には肝細胞障害のリスクがあることは明確であり、しかも Hy's law 事例に合致した症例が 3 例認められたことから、重篤な肝機能障害を生じるリスクがあることが推定される。また、臨床試験において、日本人で外国人よりも肝機能障害の発現頻度が高かったこと、及び Hy's law 事例に合致する重篤な肝機能障害を生じた 3 例のうちの 1 例は日本人であったことから、原因は不明であるが、日本人で特に本薬による肝機能障害の発現リスクが高い可能性は否定できない。さらに、日本人では、120 mg/日の高用量の投与時に、特に肝機能障害の発現割合が高い結果であったことには留意すべきである。

しかしながら、本薬の投与中止によりほとんどの症例において肝機能障害は改善しており、TEMPO 試験で肝機能障害を生じた症例のうち最終検査の時点で ALT 基準値上限以下への低下が確認されなかった症例が 5 例みられたものの、以降のデータのない症例か、基準値上限の 1.2~2.8 倍程度まで回復する等の症例であった。総ビリルビンの基準値上限以下への低下が確認されなかった症例が 3 例みられたが（1 例は前述の ALT の低下が確認されなかった症例と同一）、7 ヶ月後に肝炎の回復がみられた症例や、ピーク時でも基準値上限の 1.1 倍であり、同時に上昇していた ALT、AST もほぼベースライン値まで回復していた症例、及び期間中 ALT の上昇を認めず、総ビリルビンが基準値上限の 2.2~2.6 倍で推移した症例（日本人）であった。以上より、本薬には重篤な肝機能障害の発現リスクがあることは明らかであり、かつ本薬の投与中止後も不可逆的な肝機能障害が持続する可能性は完全には否定できないものの、臨床試験の結果からは、肝機能障害の発現した多くの症例では、本薬の投与中止後に時間経過とともに肝機能は回復する傾向がみられていたものと考えられる。また、肝機能障害の出現後に早期に本薬を中止した症例では、肝機能障害発現後も投与を継続した症例よりも短期間で肝機能が回復する傾向が示されたことから、本薬の投与前に肝機能検査を行い肝機能障害に関する合併症を有する患者を除外して適切な患者を選択して投与を開始するとともに、本薬の投与中には、定期的な肝機能に関連した血液検査を実施し、肝機能障害を示唆する所見が得られた場合には、即座に投与を中止する、という条件下であれば、本薬を臨床現場に提供することは可能と考える。

TEMPO 試験において、臨床検査（採血・採尿）は、Day 1、漸増時 Week 1、Week 2、Week 3 又は漸増期終了時及び Month 4 と、それ以降 4 ヶ月ごとに設定されていたが、日本では、診察、臨床検査を用いた安全性の評価、バイタルサイン（心拍、血圧、体重）の測定を実施するため、被験者は医療機関を 1 ヶ月に 1 度（±2 週間）訪問する規定とされていた。本薬に伴う重篤な肝機能障害の発現リスクはあるものの、このような条件で日本人患者の肝機能障害が重篤な転帰をたどらなかったことを考慮すると、血清トランスアミナーゼ値、総ビリルビン値を含めた肝機能検査については、TEMPO 試験における日本の規定に準じた頻度でのモニタリングの規定を設ける必要があり、増量時には必ず、またその後も本薬の投与中は 1 ヶ月に 1 度実施することが適切と考える。申請者は、TEMPO 試験において、投与開始 3 ヶ月後から 14 ヶ月後の間、本薬群の方がプラセボ群よりトランスアミナーゼの上昇がみられた被験者の割合が多く、14 ヶ月以降の発現割合は本薬群とプラセボ群で差がなかったことを根拠として、本薬投与開始後 1 年 6 ヶ月程度は月 1 回測定の設定とし、その後は定期的に観察することとして、具体的な検査頻度を設定していないが、臨床現場において TEMPO 試験より広い様々な背景や合併症を有する患者を対象として、かつ TEMPO 試験で検討されたよりも長期間にわたり継続して本

薬が投与される状況になることを踏まえると、投与開始 14 ヶ月後よりもさらに長期に投与した場合に肝機能障害が発現する頻度等は検討できないため、月 1 回程度の定期的な検査が必要な期間の上限を設定できるような状況ではなく、本薬による肝機能障害に関連する副作用の重大性を考慮すると、本薬の投与中は少なくとも 1 ヶ月に 1 度程度の肝機能検査を継続することが適切と判断する。

また、TEMPO 試験において肝硬変等の肝障害を基礎疾患として合併している患者は非常に少なかったため、肝障害を有する ADPKD 患者への本薬投与時の安全性について判断するために十分な情報は得られていないと考える。しかしながら、本薬が肝細胞毒性を有することは明確と考えられることから、少なくとも本薬の肝障害機序が明らかとなり、既存の肝障害に対して悪影響を及ぼさないことが判明しない限り、肝障害を合併する ADPKD 患者への本薬の投与は基本的には控えるべきと考える。

本薬には重篤な肝機能障害の発現リスクが存在し、特に日本人でリスクが高い可能性は否定できないものの、ADPKD が進行性で不可逆的な末期腎不全を生じうる疾患であり、根治的な代替療法がない状況であって、本薬には腎のう胞の増大と腎機能低下を抑制する効果が期待されることを考慮すると、以上のように、本薬の投与開始前及び投与中の肝機能に関するモニタリングの規定を設定し、添付文書において本薬の肝機能障害発現リスクについての注意喚起を厳重に行った上であれば、本薬を臨床現場に治療の選択肢として提供する意義はあるものと考ええる。ただし、肝機能障害の発現リスクに関する対策は特に重要であり、本薬による肝機能障害の発現頻度及び生じる可能性のある肝機能障害の重篤性を考慮すると、ADPKD に対する本薬の投与については、本薬の安全性及び有効性のプロファイルを熟知した医師が行う必要がある。また本薬の投与を受ける患者についても、本薬を長期間にわたり内服する間に重篤な転帰をたどる可能性がある肝機能障害を含めた副作用が発現する場合もあることや、適切な水分摂取の必要性及び定期的な血液検査等によるモニタリングの必要性等について、十分な説明を行い、かつインフォームドコンセントを取得することが重要であり、本薬の投与はそのような場合に限定されるべきである（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

本薬の肝機能障害リスクと有効性とのバランスが ADPKD 患者において許容可能であるか、また、許容されると判断される場合の肝機能検査に関する本薬投与前及び投与期間中のモニタリングの規定、添付文書における注意喚起の記載の詳細、肝障害を合併する患者に関する注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

2) 血清ナトリウム濃度の上昇に伴うリスクについて

機構は、本薬により高ナトリウム血症を来すリスクについて、TEMPO 試験における全体集団の成績及び日本人部分集団の成績、その他の臨床試験の成績等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験では、高ナトリウム血症 Customized MedDRA Queries (以下、「CMQ」) での有害事象が本薬群でプラセボ群と比較して高い割合で発現したが (本薬群 5.2% (50/961 例)、プラセボ群 1.4% (7/483 例))、ほとんどは軽度で、重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。高ナトリウム血症 CMQ のうち本薬群で最も発現割合が高かった事象は、高ナトリウム血症 2.8% (27/961 例) であった (プラ

セボ群 1.0% (5/483 例))。日本人部分集団では、高ナトリウム血症 CMQ での有害事象は、尿浸透圧上昇の 1 例のみ認められた。TEMPO 試験において、臨床的に問題となる臨床検査値の変動でナトリウムの上昇が認められた被験者の割合は、本薬群でプラセボ群と比較して高かった (本薬群 4.0% (38/960 例)、プラセボ群 1.4% (7/483 例))。投与開始後 3 週間の漸増期では、血清ナトリウム濃度のベースラインから Week 3 までの変化量は本薬群 2.24 ± 2.71 mEq/L、プラセボ群 0.02 ± 2.45 mEq/L であった。日本人部分集団では、臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてナトリウムの上昇が認められた被験者は認められなかった。

サポート試験 (TEMPO 試験を終了した被験者が組み入れられている長期継続投与試験である 156-■-271 試験及び 156-■-003 試験、並びに用量設定試験と位置付けた長期投与試験である 156-■-250 試験) のうち、156-■-003 試験及び 156-■-250 試験の継続期では、高ナトリウム血症 CMQ での有害事象は認められなかった。156-■-271 試験では、高ナトリウム血症 CMQ での有害事象の発現割合は TLV FROM 251 群で 0.9% (5/530 例)、PLC FROM 251 群で 2.4% (7/293 例) であった。高ナトリウム血症は、それぞれ 0.4% (2/530 例)、1.7% (5/293 例) に発現した。156-■-271 試験では、高度と判定された事象、重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。156-■-250 試験の固定用量期では、本薬 45+15 mg 群で 1 例に高ナトリウム血症 (軽度) が発現した。156-■-271 試験で臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてナトリウムの上昇が認められた被験者の割合は、TLV FROM 251 群 1.0% (5/496 例)、PLC FROM 251 群 2.1% (6/280 例) であった。156-■-250 試験の固定用量期及び継続期のいずれにおいても、臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてナトリウムの上昇が認められた被験者はいなかった。なお、156-■-003 試験では中間報告書作成時に臨床的に問題となる臨床検査値の変動を定義していなかったため、解析を行っていない。

以上より、高ナトリウム血症は、TEMPO 試験、156-■-271 試験及び 156-■-250 試験の固定用量期で発現が認められたが、発現割合は 2% 程度であり、高度と判定された事象はなく、重篤又は投与中止に至る事象もなかった。また、いずれの試験でも顕著な血清ナトリウム濃度の変化は認められなかった。以上のことから、ADPKD 患者では、本薬により高ナトリウム血症を来すリスクは低いと考える。

機構は、本薬により高ナトリウム血症を来す好発時期及びリスク因子について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。高ナトリウム血症 CMQ での有害事象は、投与後の早期に発現していた。サポート試験に関しては、高ナトリウム血症 CMQ での発現割合が低かったため、好発時期は明らかではなかった。

本薬により高ナトリウム血症を来すリスク因子を検討するために、TEMPO 試験で高ナトリウム血症 CMQ での有害事象を発現した被験者 (以下、「HYPERNATREMIA」) と発現しなかった被験者 (以下、「NON-HYPERNATREMIA」) での人口統計学的及び他の基準値の特性を比較した。TEMPO 試験の本薬群では、HYPERNATREMIA は NON-HYPERNATREMIA と比較して年齢が高く、 $eGFR_{CKD-EPI}$ が低かった。また、白人、黒人、ヒスパニックが多く、ACE 阻害薬又は ARB、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、ビタミン D 製剤を使用している被験者が多かった。これらの因子のうち、プラセボ群の HYPERNATREMIA と NON-HYPERNATREMIA との比較で、本薬群と同じ傾向を示した因子は、年齢、人種 (白人のみ)、及び ACE 阻害薬又は ARB、

HMG-CoA 還元酵素阻害薬もしくはビタミン D 製剤の使用であった。日本人部分集団では、高ナトリウム血症 CMQ での有害事象は 1 例のみの発現であるため、傾向は明らかではなかった。サポート試験では、いずれも高ナトリウム血症 CMQ での有害事象を発現した例数が少ないためリスク因子の推測が困難であった。以上より、本薬投与による高ナトリウム血症 CMQ での有害事象の発現のリスク因子として腎機能低下が推測されたが、HYPERNATREMIA と NON-HYPERNATREMIA の平均年齢の差は顕著ではなかった。TEMPO 試験における本薬群の HYPERNATREMIA での $eGFR_{CKD-EPI}$ の平均値は $77.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ であり、腎機能は保持されていると考えられる。したがって、ADPKD 患者での本薬投与による高ナトリウム血症発現のリスク因子は明らかではなかった。なお、本薬投与にかかわらず、ACE 阻害薬又は ARB、HMG-CoA 還元酵素阻害薬もしくはビタミン D 製剤を使用している被験者では、高ナトリウム血症を発現するリスクのある可能性が示唆された。

機構は、本薬の薬理作用を踏まえると、限られた臨床試験の成績から、申請者の主張に沿って ADPKD 患者全てで、本薬により高ナトリウム血症を来すリスクは低いと結論付けることに、大きな懸念があるものと判断し、添付文書（案）における血清ナトリウム濃度のモニタリングに関する規定の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書（案）では、投与開始前の注意事項として、高ナトリウム血症が発現するリスクが高いと考えられる「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」や、血清ナトリウム濃度の上昇によりさらに重篤な症状を引き起こす恐れのある「高ナトリウム血症の患者」を「禁忌」とした上で、「本剤投与開始前に適切な水分補給の必要性について指導すること」を「警告」の項に、「投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、血清ナトリウム濃度を補正した上で投与を開始すること」を「重要な基本的注意」の項に記載し、投与開始直後の高ナトリウム血症の発症及びそれに伴う重篤な障害が発現しないよう注意喚起を行うこととした。また、投与開始後の用量漸増期においては、最低用量の 60 mg/日 の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、 90 mg/日 、 120 mg/日 と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量することを規定するとともに、漸増時の来院ごとに血清ナトリウム濃度を測定し、その後も定期的に観察して血清ナトリウム濃度の推移に留意することとした。TEMPO 試験における日本人部分集団での血清ナトリウム濃度の推移の結果から、投与開始翌日に血清ナトリウム濃度は平均 3.5 mEq/L 上昇（最高濃度は 150 mEq/L ）したが、翌週の漸増日と漸増日翌日との差は平均 1 mEq/L 未満の上昇（最高濃度は 149 mEq/L ）であり、その後の維持期での血清ナトリウム濃度の推移には大きな変動はなかった。これらのことから、本薬投与開始前に患者への飲水指導を始めとする注意喚起を徹底することにより、高ナトリウム血症発現のリスクを軽減させることは可能であり、添付文書（案）に規定している血清ナトリウム濃度のモニタリングにより高ナトリウム血症のリスク管理は可能であると考えている。

なお、血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者については、ADPKD 患者での低ナトリウム血症は、その原因のほとんどが飲水によるものであり、適切な飲水指導により是正可能であることから、「重要な基本的注意」の項に「投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊

症を来すおそれがあるので、血清ナトリウム濃度を補正した上で投与を開始すること」を記載し、低ナトリウム血症の状態では投与を開始しないよう注意喚起を行った。既承認効能・効果と同様に慎重投与に規定した場合、血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満であっても慎重に投与を開始してよいと判断されるリスクが生じるため、慎重投与には設定せず、「重要な基本的注意」の項においてのみ注意喚起を行うことが適切と判断した。また、適正使用に関する情報提供資料等で「投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は血清ナトリウム濃度を補正した上で投与を開始する」旨情報提供し、安全対策を徹底する予定である。

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験及びサポート試験の結果からは、ADPKD 患者において本薬投与時に重篤な高ナトリウム血症の発現は認められておらず、投与中止に至る症例も認められなかったが、いずれの試験においても、プラセボ群と比較して本薬群で、高ナトリウム血症の発現割合は高く、また、TEMPO 試験の投与開始後 3 週間の漸増期に本薬群では血清ナトリウム濃度の上昇が示されていたことから、ADPKD 患者への本薬の投与時には高ナトリウム血症の発現リスクがあり、本薬の投与中には高ナトリウム血症の発現に十分注意する必要がある。水分補給の必要性についての「警告」の設定、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者及び高ナトリウム血症の患者に関する「禁忌」の設定、「重要な基本的注意」の項における適切な水分補給や脱水症状に関する注意喚起の設定に関する申請者の説明は概ね了承できるものとする。

一方、血清ナトリウム濃度のモニタリングの規定については、以下のように考える。高ナトリウム血症のリスク因子は TEMPO 試験及びサポート試験の結果からは明らかではなく、本薬の投与対象となる ADPKD 患者全例において投与期間中の血清ナトリウム濃度のモニタリングが必要であり、血清ナトリウム濃度の上昇が認められた場合には適切な処置を行う必要がある。特に高ナトリウム血症は本薬の投与後の早期に好発していたことから、特に本薬の投与開始直後、本薬の漸増直後には、高ナトリウム血症の発現や血清ナトリウム濃度の上昇に注意する必要がある。TEMPO 試験において、日本では、診察、臨床検査を用いた安全性の評価、バイタルサイン（心拍、血圧、体重）の測定を実施するため、被験者は医療機関を 1 ヶ月に 1 度（±2 週間）訪問する規定とされていたことを踏まえ、本薬による高ナトリウム血症のリスクを考慮すると、血清ナトリウム濃度についても、TEMPO 試験における日本の規定に準じた頻度でのモニタリングの規定を設ける必要がある、特に漸増時の血清ナトリウム濃度の測定は必須と考える。また、本薬が承認された場合には、承認後の高ナトリウム血症に関連した有害事象の発現状況に関する情報収集は必須である。

なお、本薬の既承認効能・効果の対象である、心不全及び肝硬変における体液貯留を有する患者では、基礎疾患の病態及び併用薬の影響により低ナトリウム血症を有する症例が多いのに対して、ADPKD 患者においては、通常は、他疾患を合併した場合等に低ナトリウム血症を生じるものと考えられる。そのため、ADPKD 患者においては、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すリスクは、心不全及び肝硬変における体液貯留を有する患者への本薬の投与時と比較すると低いと考えられる。しかしながら、ADPKD 患者で投与開始前等に低ナトリウム血症を認めた場合には、その原因を明らかにするとともに、血清ナトリウ

ム濃度の補正を行い、本薬の適応の可否も慎重に判断した上で、本薬の投与中にはより慎重な血清ナトリウム濃度の測定を含めた経過観察を行う必要がある。

高ナトリウム血症の発現リスクに関する添付文書上の注意喚起の詳細、及び本薬投与中の血清ナトリウム濃度のモニタリングに関する記載の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

3) 本薬の水利尿作用に基づくリスクについて

機構は、本薬の水利尿作用に起因して発現する可能性のある有害事象（脱水、血栓症、めまい、失神等）の発現リスクについて、TEMPO 試験における全体集団の成績及び日本人部分集団の成績、その他の臨床試験の成績等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験では、水利尿作用に関連する有害事象は、本薬群の 14.3% (137/961 例)、プラセボ群の 11.0% (53/483 例) に発現した。高度と判定された事象は、本薬群では脱水 0.3% (3/961 例)、浮動性めまい 0.1% (1/961 例)、プラセボ群では脱水 0.4% (2/483 例)、浮動性めまい 0.2% (1/483 例) であった。重篤と判断された事象は、本薬群では脱水 0.3% (3/961 例)、浮動性めまい 0.1% (1/961 例)、失神 0.1% (1/961 例)、プラセボ群では脱水 0.4% (2/483 例) であった。投与中止に至った事象は、いずれの群でも認められなかった。日本人部分集団では、水利尿作用に伴う有害事象は、本薬群の 16.1% (19/118 例)、プラセボ群の 15.3% (9/59 例) に発現し、高度と判定された事象は、本薬群及びプラセボ群共に脱水で、その発現割合はそれぞれ 0.8% (1/118 例) 及び 1.7% (1/59 例) であった。重篤と判断された事象は、本薬群の脱水 0.8% (1/118 例) であった。

サポート試験 (156-■■-003 試験、156-■■-271 試験及び 156-■■-250 試験) のうち、156-■■-003 試験では、TLV FROM 251 群の 4.5% (3/67 例)、PLC FROM 251 群の 7.3% (3/41 例) に、水利尿作用に伴う有害事象が発現した。高度と判定された事象はなかった。重篤と判断された事象は、PLC FROM 251 群での浮動性めまい 2.4% (1/41 例) であった。156-■■-271 試験では、TLV FROM 251 群の 1.7% (9/530 例)、PLC FROM 251 群の 7.5% (22/293 例) に水利尿作用に伴う有害事象が発現した。高度と判定された事象はなかった。156-■■-250 試験の固定用量期では、本薬 45+15 mg 群の 36.4% (8/22 例)、本薬 60+30 mg 群の 29.2% (7/24 例) に水利尿作用に伴う有害事象が発現した。高度と判定された事象はなかった。156-■■-250 試験の継続期では、本薬 45+15 mg 群の浮動性めまい 23.5% (4/17 例) のみで、全て軽度であった。本薬により水利尿作用に伴う有害事象を発現するリスクは高いが、安全性上で重大なリスクになるものではないと考える。

機構は、本薬の水利尿作用に起因して発現する可能性のある有害事象の好発時期及びリスク因子について説明した上で、本薬の水利尿作用に伴い発現する可能性のある有害事象（脱水、血栓症、めまい、失神等）に関する添付文書（案）における注意喚起の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験において、水利尿作用に伴う有害事象は投与開始後の早期に発現していた。サポート試験のうち、156-■■-271 試験及び 156-■■-250 試験の固定用量期でも好発時期は同様であった。本薬投与による水利尿作用に伴う有害事象の発現のリスク因子を検討したが、TEMPO 試験及びサポート試験のそれぞれで傾向が異なり、リスク

因子は明らかではなかった。なお、本薬投与にかかわらず、ACE 阻害薬又は ARB を使用している被験者では、水利尿に伴う有害事象を発現するリスクの高い可能性が示唆された。

添付文書（案）では、投与開始前の注意事項として、まず水利尿作用に伴う有害事象が発現するリスクが高いと考えられる口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者を「禁忌」とした上で、本剤投与開始前の適切な水分補給の必要性に関する注意喚起を「警告」に、脱水症状及び失神、意識消失、めまい等の発現に関する注意喚起を「重要な基本的注意」の項に記載して、投与開始直後の水利尿作用に伴い発現する可能性のある有害事象の発症と、それに伴う重篤な障害が発現しないように注意喚起を行うこととした。その上で、投与開始後の用量漸増期においては、最低用量の 60 mg/日の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、90 mg/日、120 mg/日と 1 週間以上の間隔をあけて段階的に増量することを規定するとともに、「重要な基本的注意」の項に飲水能力の低下や飲水機会の制限により、十分に水分補給ができない場合に関する注意喚起、増量直後の口渇、脱水等の症状の発現に関する注意喚起を追記した。

このように、本薬投与開始前に患者への飲水指導や投与開始後の注意喚起を徹底することにより、水利尿作用に伴う有害事象が発現するリスクを軽減させることは可能であり、上記添付文書（案）での注意喚起は適切であると考えている。

機構は、以下のように考える。TEMPO 試験及びサポート試験において、本薬投与時の脱水、めまい、失神等の水利尿作用に基づく有害事象は、プラセボ群に比較して本薬群で多く認められており、また、本薬群における発現割合自体も TEMPO 試験の全体集団で 14.3%、日本人部分集団で 16.1%と高く、さらに重篤や高度な有害事象と判定された有害事象の発現割合も本薬群で高かったことから、本薬投与時には、水利尿作用に基づく有害事象の発現に十分注意する必要がある。特に投与開始早期に水利尿作用に基づく有害事象が好発する傾向が示されたことから、投与開始直後及び増量直後には、特にこれらの有害事象に注意する必要がある。申請者の提示した、添付文書（案）上の「禁忌」、「警告」、「重要な基本的注意」の項における本薬の水利尿作用に伴い発現する可能性のある有害事象に関する注意喚起の方針は、概ね妥当と考えるが、添付文書上の注意喚起の記載も含め、本薬の水利尿作用に伴う有害事象の発現リスクに対する対策については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

4) 高カリウム血症のリスクについて

機構は、本薬により高カリウム血症を来すリスクについて、TEMPO 試験における全体集団の成績及び日本人部分集団の成績、その他の臨床試験の成績等に基づいて説明するよう求めた。また、高カリウム血症の好発時期及びリスク因子についても説明し、それらを踏まえて、添付文書（案）における血清カリウム濃度のモニタリングに関する記載の適切性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験における高カリウム血症 CMQ での有害事象の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった（本薬群 5.8% (56/961 例)、プラセボ群 5.0% (24/483 例)、以下同順）。高カリウム血症は、本薬群 0.7% (7/961 例)、プラセボ群 0.6% (3/483 例) に発現し、重症度は軽度又は中等度であった。また、重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。高カリウム血症 CMQ のうち、本薬群で最も発現

割合が高かった事象は、筋痙縮（3.6%（35/961例））で、プラセボ群と同程度であった（3.5%（17/483例））。日本人部分集団で発現した高カリウム血症 CMQ での有害事象は筋痙縮のみで、発現割合はプラセボ群より低かった。臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてカリウムの上昇が認められた被験者の割合は、本薬群とプラセボ群で同程度であった（3.1%（30/960例）、3.7%（18/483例））。投与開始後から血清カリウム濃度はほとんど変化が認められなかった。日本人部分集団のうち本薬群では、臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてカリウムの上昇を示した被験者は認められなかった。

サポート試験（156-■-003試験、156-■-271試験、156-■-250試験）のうち、156-■-250試験の継続期では、高カリウム血症 CMQ での有害事象は発現しなかった。156-■-003試験では、高カリウム血症 CMQ での有害事象の発現割合は、TLV FROM 251群 3.0%（2/67例）、PLC FROM 251群 2.4%（1/41例）であり、重症度はいずれも軽度であった。高カリウム血症は発現しなかった。156-■-271試験では、高カリウム血症 CMQ での有害事象の発現割合は、TLV FROM 251群 1.1%（6/530例）、PLC FROM 251群 2.7%（8/293例）であった。高カリウム血症は PLC FROM 251群 1例に発現し、軽度であった。156-■-250試験の固定用量期では、高カリウム血症 CMQ での有害事象の発現割合は、本薬 45+15 mg 群 4.5%（1/22例）、本薬 60+30 mg 群 16.7%（4/24例）であり、重症度は軽度又は中等度であった。高カリウム血症は発現しなかった。いずれの試験でも高カリウム血症 CMQ での有害事象では重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象も認められなかった。156-■-271試験では、臨床的に問題となる臨床検査値の変動としてカリウムの上昇が認められた被験者の割合は、TLV FROM 251群 1.4%（7/496例）、PLC FROM 251群 2.5%（7/280例）であった。156-■-250試験では、カリウムの上昇は、いずれも本薬 45+15 mg 群のみで認められ、固定用量期 9.1%（2/22例）、継続期 5.9%（1/17例）であった。いずれの試験でも、カリウムの値はベースラインからほとんど変化しなかった。以上のことから、本薬により ADPKD 患者で高カリウム血症を来す可能性は低いと考える。

高カリウム血症の好発時期について、TEMPO 試験での高カリウム血症 CMQ での有害事象は投与開始後の早期に発現していた。サポート試験では、高カリウム血症 CMQ での発現割合が低く、好発時期の推測は困難であった。TEMPO 試験では、高カリウム血症 CMQ での有害事象を発現した被験者は、白人、女性が多かったが、サポート試験との一貫性はなく、リスク因子であるとは断定できなかった。本薬投与にかかわらず、ACE 阻害薬又は ARB もしくはビタミン D 製剤を使用している被験者では、高カリウム血症 CMQ での有害事象を発現するリスクの高い可能性が示唆された。

添付文書（案）では、「慎重投与」の項に「高カリウム血症の患者〔本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがある。〕」、「相互作用／併用注意（併用に注意すること）」の項に「薬剤名等：カリウム製剤、カリウム保持性利尿薬（スピロノラクトン、トリアムテレン等）、抗アルドステロン薬（エプレレノン等）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩等）、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム等）、レニン阻害薬（アリスキレンフマル酸塩等）、臨床症状・措置方法：これらの薬剤と併用する場合、血清カリウム濃度が上昇するおそれがある、機序・危険因子：本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、相対的に血清カリウム濃度が上昇するおそれがある」と記載した上で、「重要な基本的注意」の項に「本剤の水利尿作用により循環血漿量の減少を来し、血清カリウム濃

度を上昇させるおそれがあるので、本剤投与中は血清カリウム濃度を測定すること」と記載した。血清カリウム濃度のモニタリング頻度等については特に規定していないが、これまでのADPKD患者対象の臨床試験の結果から、本薬によりADPKD患者で高カリウム血症を来すリスクは極めて低いと考えられること及び血清カリウム濃度は通常の臨床検査項目に含まれていることから、長期投与されるADPKD患者においても、上記の添付文書（案）での規定により高カリウム血症のリスク管理は可能であると考えている。

機構は、以下のように考える。本薬のADPKD患者を対象にした臨床試験成績からは、プラセボ群に比較して明らかに本薬群で高カリウム血症のリスクが高まる傾向は認められていない。しかしながら、本薬の水利尿作用に伴い高カリウム血症を来す可能性が考えられ、特に臨床現場においては、ADPKDに伴う高血圧の治療薬としてACE阻害薬、ARB等の高カリウム血症を来す可能性のある降圧薬が高頻度に併用されることが想定されるため、高カリウム血症の発現リスクには十分注意する必要がある。特にADPKDによる腎機能障害の進行に伴い、腎機能障害に基づく高カリウム血症のリスクはより高まる点にも注意が必要である。したがって、高カリウム血症のリスクに関連した、これらの点に関する添付文書上の注意喚起が必要と考えるが、血清カリウム濃度のモニタリングの規定も含め、添付文書上の注意喚起の記載の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

5) 痛風・高尿酸血症のリスクについて

機構は、TEMPO試験における全体集団及び日本人部分集団の成績、その他の臨床試験の成績等に基づいて、本薬により痛風・高尿酸血症を来すリスク、好発時期及びリスク因子について説明した上で、添付文書において痛風・高尿酸血症に関する注意喚起を行う必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO試験における痛風・高尿酸血症の発現割合は、本薬群 6.7% (64/961 例)、プラセボ群 2.9% (14/483 例) であった。高度と判定された事象、重篤と判断された事象、投与中止に至った事象は認められなかった。日本人部分集団では、痛風・高尿酸血症の発現割合は本薬群 12.7% (15/118 例)、プラセボ群 8.5% (5/59 例) であった。臨床的に問題となる臨床検査値の変動として尿酸の上昇が認められた被験者の割合は、本薬群 6.2% (59/953 例)、プラセボ群 1.7% (8/481 例) であった。血中尿酸値は投与開始後に上昇し、投与期間中はプラセボ群より高い変化量を示していたが、追跡調査 2 ではプラセボ群と同程度となった。日本人部分集団では、本薬群 2.5% (3/118 例) に尿酸の上昇が認められ、プラセボ群では認められなかった。サポート試験 (156-■-003 試験、156-■-271 試験、156-■-250 試験) のうち、156-■-003 試験における痛風・高尿酸血症の発現割合は、TLV FROM 251 群 9.0% (6/67 例)、PLC FROM 251 群 12.2% (5/41 例) であり、重症度は軽度であった。156-■-271 試験では、TLV FROM 251 群 1.7% (9/530 例)、PLC FROM 251 群 1.4% (4/293 例) であり、重症度は軽度又は中等度であった。156-■-250 試験の固定用量期では、本薬 60+30 mg 群 8.3% (2/24 例)、継続期では、本薬 45+15 mg 群 5.9% (1/17 例) であり、重症度は軽度又は中等度であった。臨床的に問題となる臨床検査値の変動として尿酸の上昇が認められた被験者の割合は、156-■-271 試験では、TLV FROM 251 群 4.8% (24/496 例)、PLC FROM 251 群 3.6% (10/280

例)であった。156-250 試験では、尿酸の上昇が認められた被験者の割合は、固定用量期で本薬 45+15 mg 群 13.6% (3/22 例)、本薬 60+30 mg 群 8.3% (2/24 例) であり、継続期では、本薬 45+15 mg 群 11.8% (2/17 例)、本薬 60+30 mg 群 5.6% (1/18 例) であった。いずれの試験でも、投与期間中、尿酸の値は上昇方向に変化していた。

これまでに得られた心不全及び低ナトリウム血症患者を対象に実施した試験の結果から、本薬の薬理作用から尿酸への影響が予想されている。TEMPO 試験及びサポート試験のいずれにおいても、投与後に尿酸の値は上昇方向に変化していた。また、TEMPO 試験では高尿酸血症の発現割合が本薬群で高かった。しかし、症状を伴った痛風の発現割合はプラセボ群と同程度であり、重篤ではなく、投与中止に至る事象でもなかった。以上のことから、尿酸の上昇により高尿酸血症を来すリスクは高いものの、本薬投与前には尿酸を測定し、投与期間中も尿酸の上昇に注意することにより、痛風等の臨床的に重大なリスクを来す可能性は低くなると考える。

本薬により痛風・高尿酸血症を生じる好発時期及びリスク因子を検討したところ、TEMPO 試験では、痛風・高尿酸血症の好発時期は認められなかった。TEMPO 試験では、痛風・高尿酸血症を発現した被験者ではビタミン D 製剤を使用している被験者が多かったが、サポート試験との一貫性はなく、リスク因子であるとは断定できない。なお、本薬投与にかかわらず、ACE 阻害薬又は ARB もしくは HMG-CoA 還元酵素阻害薬を使用している被験者では、痛風・高尿酸血症を発現するリスクの高い可能性が示唆された。

添付文書(案)では、「重要な基本的注意」の項に「本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること」と記載し、「その他の副作用」の項に「血中尿酸上昇(5%以上)」及び「痛風(1~5%未満)」と記載して注意喚起している。したがって、ADPKD 患者対象の臨床試験で認められた血中尿酸値の上昇や高尿酸血症のリスクの程度を考慮すると、痛風・高尿酸血症に関するさらなる注意喚起を行う必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。本薬による痛風・高尿酸血症の発現リスクについては、TEMPO 試験及びサポート試験において明らかに示されている。既に血中尿酸値上昇のリスクが示唆されている既承認効能・効果と比較して、ADPKD 患者では本薬の投与量が非常に高用量であることから、ADPKD 患者における本薬の投与中には特に注意が必要であり、血液検査による経過観察が必要と考えられる。したがって、添付文書において痛風・高尿酸血症のリスクに関する注意喚起を行い、血液検査による経過観察についての注意喚起を設ける必要がある。また、本薬が承認された場合には、承認後の痛風・高尿酸血症の発現状況についての情報収集が必要と考える。痛風・高尿酸血症の発現リスクに関する添付文書上の注意喚起及び血液検査に関する記載の詳細、製造販売後調査における情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

6) 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、TEMPO 試験において、日本では、治験薬投与 1 日目、漸増日(投与 1、2 週後)に、被験者を翌日まで入院させ、被験者の経過を観察することが規定されていたことに関して、治験薬投与開始当日~翌日、増量当日~翌日の入院期間中における有害事象の発現状況、投与

中止、あるいは用量の変更がなされた症例の有無、その内容及び理由について説明した上で、本薬投与開始時及び増量時における入院管理の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。TEMPO 試験の日本人部分集団で、治験薬投与開始当日～翌日（以下、「Day 1」）、投与 1 週後の漸増当日～翌日（以下、「Week 1」）及び投与 2 週後の漸増当日～翌日（以下、「Week 2」）に発現した有害事象の発現割合は、本薬群ではそれぞれ 72.9%（86/118 例）、13.7%（16/117 例）及び 4.9%（5/103 例）、プラセボ群では 32.2%（19/59 例）、10.2%（6/59 例）及び 1.7%（1/59 例）であった。本薬群で 10%以上に発現した有害事象は、Day 1 では口渇 55.9%（66/118 例）、頻尿 38.1%（45/118 例）、多尿 26.3%（31/118 例）、Week 1 では口渇 17.1%（20/117 例）であった。5%以上 10%未満に発現した事象は、Day 1 では頭痛 5.1%（6/118 例）、Week 1 では頻尿 9.4%（11/117 例）であった。Week 2 では、本薬群で 5%以上に発現した事象はなかった。Day 1、Week 1 で 5%以上に発現した事象のいずれも、プラセボ群の 2 倍の発現割合であった。本薬群では入院期間中に高度と判定された事象は、頻尿 2.5%（3/118 例）、多尿 0.8%（1/118 例）、プラセボ群では、多尿 1.7%（1/59 例）であった。

TEMPO 試験の日本人部分集団のうち、治験薬投与 1 日目、漸増日（投与 1、2 週後）及びそれぞれの翌日に中止した被験者は、本薬群（118 例）の 1 例で、治験薬投与 2 日目に有害事象のため中止した。中止時に処方されていた用量は 45+15 mg/日であった。中止に至った有害事象は多尿で、高度、非重篤と判断された。

TEMPO 試験の日本人部分集団のうち、治験薬投与 1 日目、漸増日（投与 1、2 週後）及びそれぞれの翌日に減量した被験者は、本薬群（118 例）で 9 例、プラセボ群（59 例）で 1 例であった。減量時に処方されていた用量は、本薬群の 4 例は 60+30 mg、5 例は 90+30 mg で、プラセボ群の 1 例は 90+30 mg であった。減量理由は、本薬群の 8 例は「有害事象」、1 例は「治験計画書どおり」で、プラセボ群の 1 例は「有害事象」であった。減量理由が「治験計画書どおり」であった被験者は、減量時に、本薬に対する忍容性を評価する質問「治験薬を今の用量で生涯ずっと服用しつづけられますか」に対し、「いいえ」と回答していた。本薬群の 9 例で減量時に多く認められた有害事象は、口渇（8 例）、頻尿（5 例）、多尿（4 例）であった。

TEMPO 試験における日本人部分集団の本薬群での、入院期間中の治験中止、減量の理由の多くは、本薬の水利尿作用に伴う有害事象（口渇、頻尿、多尿）の発現であった。TEMPO 試験では、プロトコールにおいて、「日中に過剰な口渇を防ぐための十分な水分を摂取する」ことや「脱水を防ぐために就寝前に 1～2 杯の水分を追加して補給し、夜間排尿のたびに水分を補給する」ことを規定しており、これが遵守されたために、本薬の水利尿作用により引き起こされる可能性のある脱水や高ナトリウム血症ではなく、多尿や頻尿が原因で中止や減量になったと考えられる。入院中での中止又は減量の原因となった有害事象のうち 2 件（多尿と頻尿）は高度の有害事象と判断されたが、これらの口渇や多尿・頻尿の有害事象は自己管理が可能であり、必ずしも入院管理を必要としない。本薬の水利尿作用によって脱水や高ナトリウム血症を引き起こさないためには、そのリスクの高い患者を投与対象から除外するとともに、被験者自身にそのリスクを理解させて水分収支の自己管理を徹底させることが重要である。本薬の投与対象となる ADPKD 患者は、30 歳代、40 歳代が中心になることが想定されるため、患者のライフスタイルへの影響を最小限にするためにも、水分収支の自己管理ができるように患者教育を行い、投与開始時及び増量時を含めて、入院管理ではなく外来管理で行うことが望ましい

と考える。

機構は、以下のように考える。既承認効能・効果の心不全及び肝硬変における体液貯留における本薬の投与開始及び再開は、入院下で行うことを必須と規定していること、及び既承認効能・効果に比較して、ADPKD 患者では投与量が非常に高用量であることを考慮して、TEMPO 試験の日本の被験者に関しては、安全性確保の観点から、入院下で本薬の投与開始及び増量を行い、本薬の投与開始及び増量直後には、入院下での観察を行う規定として試験が実施された経緯がある。その結果、TEMPO 試験においては、投与開始直後及び増量時に有害事象が高頻度に発現することが明確に示されたものの、有害事象の内訳をみると、いずれも口渇、多尿、頻尿等の被験者の自覚症状として認識されるものであり、本薬投与前に、本薬により口渇、多尿、頻尿が生じる可能性及び適切な水分補給の必要性について患者指導を行った上で、患者及びその家族が内容について十分に理解し、仮にこれらの自覚症状が生じた場合に適切に対処可能と判断される場合においては、入院下で投与開始及び増量を行うことは、本薬の投与対象における安全対策として必須とまではいえないと考えられる。したがって、口渇を感じない、あるいは水分摂取が困難な症例を除き、適切な水分補給が可能と判断される症例のみに、本薬の処方方が適切になされるように注意喚起を行い、本薬投与前に患者教育を十分に行うよう添付文書において明記した上であれば、本薬の投与開始時及び増量時を含めて、ADPKD 患者への投与時に入院下での管理を必須と規定する必要はないものと判断する。入院管理の必要性及び本薬投与開始時及び増量時の注意喚起の記載の詳細については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

7) 本薬の長期投与に伴うリスクについて

機構は、本薬投与期間の長期化に伴い、発現率が上昇する可能性のある V₂-受容体拮抗作用に関するリスクはないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を投与することにより考えられる V₂-受容体拮抗作用による主な影響として、比較的早期に発現する水利尿作用に関連する有害事象（口渇・口内乾燥、頻尿・多尿・夜間頻尿、脱水、血清ナトリウム濃度上昇に関連する事象等）がある。一方、腎臓以外での V₂-受容体の遮断は von Willebrand 因子及び第Ⅷ因子の活性低下により、ADPKD 患者での胃腸出血を含む出血増加に関連する有害事象発現の増加につながる可能性がある。このため、本薬投与期間の長期化に伴い発現割合が上昇する可能性として、ADPKD 患者での胃腸出血を含む本薬の出血増加に関連する有害事象を検討した。水利尿作用に関連する有害事象については、「(5) 2) 血清ナトリウム濃度の上昇に伴うリスクについて」の項のとおりである。TEMPO 試験（本薬を最大 36 ヶ月間投与）において、出血関連用語（臨床検査用語を除く）SMQ、消化管の出血 SMQ、出血関連臨床検査用語 SMQ を用いて、出血増加に関連する有害事象の検討を行った。出血関連用語（臨床検査用語を除く）SMQ での有害事象では、本薬群の発現割合はプラセボ群と比較して同程度か低かった。また、血尿の発現割合も本薬群で低かった（本薬群 7.8%、プラセボ群 14.1%、以下同順）。消化管の出血 SMQ での有害事象では、本薬群とプラセボ群の発現割合は同程度であった（1.0%、1.4%）。なお、出血関連臨床検査用語 SMQ での有害事象においても、特筆すべき影響は認められなかった。これらの

結果から、本薬投与は、止血障害、出血増加に関連する有害事象の発現リスクの増加には関与せず、V₂-受容体拮抗作用によるリスクはないと判断した。

機構は、以下のように考える。本薬の長期投与に伴う安全性については、TEMPO 試験を含めて本薬の開発の段階では最大 3 年間投与までの安全性の情報しか得られていない状況であるため、3 年を超える長期投与時の本薬の安全性は不明であり、承認された場合には、この点に関する承認後の情報収集は必須と考える。本薬の V₂-受容体拮抗作用に関連した安全性上の問題として、水利尿作用に関連した事象の他に、出血性の有害事象が増加する可能性があり、TEMPO 試験においては本薬群で明らかに出血性の有害事象が増加する傾向はみられなかったものの、3 年を超える長期投与時に許容できないリスクとなる可能性は否定できないため、この点に関しても、本薬が承認された場合には承認後の情報収集を行う必要があると考える。本薬の 3 年を超えた長期投与時の安全性の問題に関する承認後の情報収集を含めた対策については、専門協議での議論も踏まえてさらに検討したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。ADPKD の進行抑制に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とした、使用成績調査を実施する。調査期間は ■ 年とし、中央登録方式（登録期間：■ 年、観察期間：■ 年）にて、■■ 例（観察期間 ■ 年以上の症例を ■■ 例以上収集予定）を収集する。実施診療科は、主として内科、腎臓内科、泌尿器科等とする。症例の観察期間は原則として ■ 年とし、症例登録から ■ 年ごとに調査票の収集を行うが、投与終了・中止の場合はその時点までの情報を収集する。調査項目は、患者背景、本剤や他の治療薬の投与状況、有害事象や臨床検査値等の安全性情報、腎機能や腎臓痛等の ADPKD による症状や所見の推移等とする。解析項目は、安全性に関する事項では患者背景別副作用・感染症発現状況、重篤な副作用等のリスク要因、注目すべき有害事象等であり、有効性に関する事項では患者背景別有効性、観察項目の推移等である。なお、0.5%の頻度で発現する未知の副作用を 95%以上の信頼度で検討できるよう予定症例数を ■■ 例とした。ADPKD 患者に本薬が投与される場合には長期の使用が予測されるため、症例当たりの観察期間を ■ 年とした。

使用成績調査における有効性の検討事項としては、ADPKD に対し本剤は長期投与されることが想定されるが、開発段階においては 3 年を超えて継続して投与された症例はなく、国内における長期投与時の有効性に関する情報が得られていないため、長期投与における有効性が挙げられる。承認時までの試験における主要評価項目であった「腎容積」は、一般臨床の場で測定されることは稀であるため、有効性の観察項目は腎機能の推移や腎臓痛の有無等の自他覚所見を中心とした。安全性については不足情報の収集に努めるとともに、リスク要因の分析を行う。

使用成績調査における安全性の検討としては、重点調査項目は、肝機能障害、トランスアミナーゼ（ALT 又は AST）上昇、総ビリルビン上昇、口渇、高ナトリウム血症、血中ナトリウム増加、脱水、痛風、高尿酸血症、浮動性めまい、薬物相互作用（CYP3A4 阻害薬との併用）とし、その他、血栓症・血栓塞栓症、腎不全・腎機能障害、橋中心髄鞘崩壊症、催奇形性、乳汁中移行、高カリウム血症、糖尿病・高血糖、緑内障・眼圧上昇、失神・意識消失、皮膚の新生物（基底細

胞癌、悪性黒色腫)等に関しても検討する。また■例程度の症例が収集された安全性定期報告が終了した段階で中間解析を実施する予定である。新たなリスクが特定された段階、並びに、安全性定期報告提出のためのデータロックごとに、医薬品リスク管理計画の見直しを行い、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報等について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。本薬が承認された場合、肝機能障害の発現リスクに関する対策は特に重要である。本薬による肝機能障害の発現頻度及び生じる懸念のある肝機能障害の重篤性を考慮すると、ADPKDに対する本薬の投与については、本薬の安全性及び有効性のプロファイルを熟知した医師が行うよう限定することを検討する必要がある。また本薬を服薬する患者やその家族についても、本薬は長期間にわたる内服が必要であり、その間に重篤な肝機能障害を含めた副作用が発現する可能性もあること、及び適切な水分摂取の必要性並びに定期的な血液検査等によるモニタリングの必要性等について、十分に説明を行い、かつインフォームドコンセントを取得することが重要であり、本薬の投与はそのような場合に限定されるべきである。

本薬は重篤な肝機能障害発現リスクを有することが明らかであること、長期投与時の有効性及び安全性は十分に検討されておらず、引き続き慎重に検討するとともに、早期にデータを収集する必要があると考えることから、本薬が承認された場合には、全症例を対象として製造販売後調査を実施し、使用実態下における安全性及び有効性の情報を収集する必要があると考える。肝機能障害に関しては、重篤な肝機能障害の発現に関する情報収集、肝機能障害を生じやすい患者背景等に関する解析を実施することが必要であるが、最終結果を待たずに、1~2年ごと等、ある程度情報が蓄積される過程において、中間的な評価を実施し、その結果について臨床現場にフィードバックし適切な対応を行っていくことを検討する必要がある。また3年以上の長期投与における肝機能障害の発現リスク等について観察期間の上限を4年間に限ることなく検討し、得られた情報を元に安全性監視計画を適時変更し、臨床現場への情報提供や添付文書上の記載の改訂等を実施することが必須である。口渇、高ナトリウム血症、脱水、痛風、高尿酸血症、浮動性めまい、薬物相互作用(CYP3A4阻害薬との併用)に関しても、情報収集が必要である。さらに、失神・意識消失、高カリウム血症、橋中心髄鞘崩壊症に関する情報収集も必要である。糖尿病、高血糖については、申請者が考察しているように、本薬投与により生じる血中バソプレシン濃度の増加が糖新生・グリコーゲン分解経路による肝臓でのグルコース産生を促進する可能性が示唆されていること、TEMPO試験において、臨床的に問題となる血糖の上昇の発現割合は本薬群(5.5%)でプラセボ群(6.8%)より低かったものの、有害事象として報告された糖尿病は本薬群のみ(0.7%(7/961例))で認められたことも踏まえ、情報収集を行う必要がある。また、本薬のV₂-受容体拮抗作用に関連した事象についても情報収集を行う必要がある。緑内障及び眼圧上昇については、申請者が考察しているように、バソプレシン受容体拮抗作用と眼圧との関連に関する報告はいくつかあること、本薬投与が眼圧に及ぼす影響は明らかではないこと、及びTEMPO試験では本薬群(0.7%(7/961例))でプラセボ群(0.4%(2/483例))よりも緑内障に関連する有害事象の発現割合が高かったことを踏まえ、情報収集を行う必要がある。皮膚の新生物(基底細胞癌、悪性黒色腫)については、これまでの本薬の非臨床試験データ、ADPKD以外の患者を対象とした臨床試験データ及び公表論文において、本薬と悪性腫瘍の関連を示したものは

ないものの、TEMPO 試験においては、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった〔基底細胞癌（本薬群 0.8% (8/961 例)、プラセボ群 0.2% (1/483 例))、悪性黒色腫（本薬群 0.2% (2/961 例)、プラセボ群 0% (0/483 例))〕ことを踏まえ、情報収集を行う必要がある。TEMPO 試験の対象とならなかった、より腎機能が低下した患者における安全性に関する情報収集も必須である。なお、本薬投与中の ADPKD 患者において、合併する高血圧の治療に用いる降圧薬として、利尿薬を用いることは推奨されず、他の降圧薬を複数用いても十分な降圧の得られない場合に限定されることから、承認後にそのような症例の情報が得られた場合には情報を収集して安全性の検討を行う必要がある。

有効性については、製造販売後調査において、TEMPO 試験の試験期間を超えた長期投与時の有効性の検討が必須である。また、TEMPO 試験の対象とならなかった、より腎機能が低下した患者における有効性に関する情報収集も必須である。TEMPO 試験の対象よりも ADPKD が早期の段階の患者への投与は推奨されないが、承認後にそのような症例に投与された場合には有効性に関する情報を収集することが必要である。また、申請者は、「腎容積」は一般臨床の場で測定されることは稀であるため、腎機能や腎臓痛等の ADPKD による症状や所見の推移を調査するとしているが、本薬の長期投与時の有効性、及び本薬の投与開始時点でより進行した段階の ADPKD 患者における本薬の有効性は重要な検討課題であり、MRI 等による腎容積の変化に関する情報も可能な限り収集する必要がある。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付 薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で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

現在調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤による ADPKD 患者における腎容積の増大の抑制に関する有効性は示されており、重篤な肝機能障害の発現リスクという重大な安全性上の留意点はあるものの、対象疾患が進行性かつ不可逆的で、根治的な治療方法が確立していない希少疾病である状況を踏まえると、本剤の投与が適切な医師による処方限定され、腎容積の増加が早く、急速に疾患が進行するような患者で、かつインフォームドコンセントの得られた患者が本剤の投与対象として適切に選択され、肝機能障害及び本薬の水利尿作用に伴う有害事象の発現が示唆された場合の迅速な対応等が担保できる条件下であれば、本剤を臨床現場に提供することは可能と考える。本剤は新たな ADPKD 治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えますが、本剤の重篤な肝機能障害の発現リスクを考慮したリスク・ベネフィットを踏まえた承認の可否、適切な投与対象、製造販売後調査の詳細等については、専門協議における議論を踏まえてさらに検討したい。

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 26 年 2 月 7 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①サムスカ錠 7.5 mg、②サムスカ錠 15 mg、③サムスカ錠 30 mg
[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 25 年 5 月 30 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. 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように判断した。現時点では、常染色体優性多発性のう胞腎（以下、「ADPKD」）の根治的な治療法はないこと、ADPKD は進行性の疾患であり末期腎不全や透析に至る場合があることを考慮すると、ADPKD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（TEMPO 試験）において、腎のう胞の増大を抑制し、腎機能低下の進行を遅らせ得ることが示された本薬は、ADPKD 治療の選択肢となる。しかしながら、本薬は重篤な肝機能障害の発現リスクを有することに留意する必要がある。以上のような、本薬によるベネフィットとリスクを踏まえると、ADPKD 患者のうち、腎機能は残存しているものの、腎のう胞の増大が特に速く状態が急激に悪化しているような腎予後が不良であることが推定される患者に投与対象を限定し、肝機能障害について注意深いモニタリングを行った上であれば、ADPKD の治療の選択肢として本薬を臨床現場に提供する意義はある。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 本薬の有効性について

(1) 有効性の評価項目について

機構は、TEMPO 試験の有効性主要評価項目（両側腎容積の変化率）、副次的複合評価項目（腎機能の悪化、臨床的に問題となる腎臓痛の発現、高血圧の発現又は悪化、アルブミン尿の発現又は悪化）は妥当であり、副次的複合評価項目を構成する各項目の結果も併せて総合的に判断することにより、本薬の有効性は評価可能であると判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、ADPKD において腎容積の増大と腎機能低下速度との間には関連があることは確かであるが、真のエンドポイントである末期腎不全への移行や透析導入までの期間を延長させるのかについてエビデンスがないため、本薬の承認後には、真のエンドポイントを評価する臨床研究を実施する必要があるとの意見が出された。機構は、本薬投与によ

るベネフィットがリスクに優ることが想定される進行例を対象に真のエンドポイントに対する本薬の有効性を厳密に検証するために必要な、大規模かつ長期にわたるプラセボ対照試験の実施可能性は低く、当該試験の実施を承認条件等にすることはできないが、本薬の承認後に本薬が投与された ADPKD 患者を対象とした使用成績調査において、適切な対照との比較はできないものの、腎容積、腎機能をはじめとした有効性に関する情報を収集することは可能であるため、使用成績調査を全例調査として、可能な限り本薬の長期投与例の成績を収集し、真のエンドポイントの発現状況に関する検討を実施する予定である旨説明し、最終的に TEMPO 試験での評価を基に本薬の有用性を評価することとした機構の方針は、専門委員より支持された。

(2) 日本人における有効性について

TEMPO 試験における本薬の有効性の成績については、全体集団において主要評価項目である両側腎容積について、年間増加率を有意に抑制するという成績が示され、日本人部分集団においても全体集団と一貫した成績が示されており、副次評価項目である副次的複合評価項目と副次的複合評価項目の個別の項目の比較も含め、総合的に全体集団と日本人部分集団で同様の成績が示されていると判断できることから、TEMPO 試験全体で示された本薬の有効性と同様の有効性が日本人 ADPKD 患者においても期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) TEMPO 試験で示された本薬の有効性の臨床的意義について

機構は、本薬の臨床的意義について、以下のように判断した。TEMPO 試験において、本薬が ADPKD における最も重要な所見である腎機能の悪化速度を少しでも緩徐化する可能性が示唆されており、本薬の臨床的意義が示されている。また、投与初期と ADPKD の病態が進行した数年後とで、本薬により同程度の有効性が得られ続けるかは不明であるが、進行性かつ不可逆的な疾患であり、根治的な治療薬がない ADPKD に対し、少なくとも TEMPO 試験の評価期間においては本薬の臨床的意義のある有効性が示されており、腎容積の増加が早く、急速に疾患が進行するような症例に選択的に使用される状況で、かつ肝機能障害等の重篤な副作用の発現にも定期的な肝機能検査等を行い十分に留意した上であれば、臨床的に意義のある有効性が得られる。

これらの機構の判断について、専門協議で議論がなされた。専門委員より、機構の判断は妥当との意見の他に、TEMPO 試験で示された両側腎容積の増加に対する本薬の抑制効果の程度の臨床的意義は不明である点、TEMPO 試験の投与開始 3 年後では、投与初期と比べて効果が減弱しているように見える点、また本薬の投与中止後にその効果が持続するのか、あるいは疾患が急速に進行するのかが明らかでない点等が問題点としてあるとの意見が出された。専門委員の意見は、最終的に、ADPKD の腎容積増大に対して現時点で臨床的に有効性の証明された治療法がないことを踏まえると、後述のように、効能・効果で、TEMPO 試験の対象としたような進行の早い ADPKD 患者に投与対象を限った上で、TEMPO 試験と同等の検査頻度等を規定し、肝機能障害や高ナトリウム血症を早期発見できうる十分な監視下で本薬を投与するのであれば、治療選択肢として妥当とのことで一致した。

(4) TEMPO 試験の盲検性の担保について

本薬の薬理作用に起因する尿量増加や口渇の副作用等により、盲検性が担保できなかった可能

性はあるが、客観的な評価指標と考えられる両側腎容積や腎機能に関する複数の評価項目の成績も踏まえると、被験者及び医師に関して、本試験における群間比較結果の解釈が覆されるほどの影響はなかったものと推測され、TEMPO 試験の群間比較結果から本薬の有効性は評価可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 投与対象及び効能・効果について

(1) TEMPO 試験の対象患者について

本薬の有効性を評価するためには、試験期間内での腎容積の増大が想定される両側腎容積 750 mL 以上の患者を TEMPO 試験の対象患者としたことは妥当であり、当該試験における腎容積に関する選択基準は適切であったとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 本薬の投与対象及び効能・効果について

本薬の効能・効果を「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」とし、TEMPO 試験に組み入れられた患者と同程度に、病態の進行が急速と考えられるような、本薬投与によるメリットが明確な症例が本薬の投与対象となることを「効能・効果に関連する使用上の注意」の項等で規定するとして機構の判断について、専門協議で議論された。専門委員より、機構の判断は妥当との意見も出されたが、ADPKD 患者では、末期腎不全への非進行例、進行速度が極めて緩徐な症例が一定数存在するが (Higashihara E, *Clin Exp Nephrol* 16:622, 2012)、TEMPO 試験のデザインと成績を踏まえると、現時点では、ADPKD の病態に限らず投与できる効能・効果のもと本薬を臨床現場に提供する意義は説明できないことから、投与対象は TEMPO 試験と同様の患者集団に限定すべきであるとの意見、本薬には重篤な肝機能障害のリスクのみならず強力な水利尿作用に基づく高ナトリウム血症等の重大な副作用のリスクがあることも踏まえると、腎機能障害がどのように進行するか明らかでない早期の ADPKD 患者に投与開始されないよう、臨床現場での使用対象をより厳密に選定するために、投与対象の条件は「効能・効果に関連する使用上の注意」等ではなく、効能・効果に、本薬の適応となる患者を明確にする記載が必要であるとの意見も出された。また、英国の後ろ向き研究の結果 (Thong KM, *Q J Med* 106:639-646, 2013) や日本での観察研究 (Higashihara E, *Clin Exp Nephrol* 16:622, 2012) の結果から、患者間で腎機能の低下速度に違いがあることが示されていることも踏まえると、例えば半年以上の経過観察において腎機能の低下速度が速くない患者は、本薬の使用を急ぐことが妥当とは言えず、半年～1 年間程度の観察期間をおくことは患者に大きな不利益 (治療機会の逸失) をもたらすものではないとの意見が出され、効能・効果において、本薬の投与対象は TEMPO 試験の対象と同様の病態の進行が早い患者であることを示す必要があるとのことで専門委員の意見は一致した。さらに、専門委員より TEMPO 試験で検証された本薬の有効性の評価項目を踏まえて ADPKD における「腎容積の増大抑制」が一義的に本薬に期待される効果であることを効能・効果で明示すべきであるとの意見が出されたが、機構は、TEMPO 試験では、腎容積の増大抑制が主要な評価であったものの、腎機能の低下抑制を含めた ADPKD の臨床症状の改善も重視して評価され有効性が示されたこと等から、ADPKD の「進行抑制」とすることでも TEMPO 試験で認められた本薬の臨床効果を反映していると考えたと説明した。

機構は、以上の議論を踏まえ、また、TEMPO 試験の対象が「両側腎容積が 750 mL 以上で、腎

4. 用法・用量について

(1) 推奨用量について

機構は、国内外に本薬 60 mg/日から 120 mg/日までの有効性の用量反応性を確認した並行群間比較試験の成績は存在しないが、TEMPO 試験で投与された被験薬の用量分布及び最頻用量別の有効性の結果から、本薬を 60 mg/日から投与を開始した上で、120 mg/日まで漸増することの一定の意義は示されているものと判断した。また、日本人部分集団においても全体集団と齟齬のない結果が得られており、全体集団と同様に、60 mg/日から 120 mg/日までの範囲において漸増することの意義は示唆されていると判断できるため、本薬の投与中、特に増量直後には水利尿作用に基づく有害事象の発現に注意が必要である点について、添付文書において十分な注意喚起を行った上であれば、本邦での用法・用量は、TEMPO 試験での規定と同様とすることが適切と判断した。これらの機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、一般的に投与量が増加すると副作用も増加する可能性が高く、120 mg への増量が有効性の増加につながるとは限らず、副作用のみ増加する可能性があることを考慮した表現を用法・用量に盛り込むべきとの意見、特に 120 mg/日という高用量投与時の肝機能障害の発現が他の用量よりも高率に認められたことを考慮して、用量漸増時に肝機能検査を実施する必要性等の注意喚起を添付文書に記載するべきとの意見等が出された。機構は、TEMPO 試験において、忍容性があれば、可能な限り 120 mg/日まで増量するという検討用法・用量において有効性が検証されており、36 ヶ月時点では、120 mg/日投与例が約半数認められ、かつ用量が高いほどより高い効果が得られる傾向が示されていたことから、120 mg/日への増量が有効性の増加につながらないとまでは言えない旨説明した上で、用法・用量を以下のとおりとし、高用量投与時の副作用発現に関する注意喚起を添付文書に記載することが妥当と判断し、最終的に機構の判断は専門委員より支持された。

用法・用量

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回（朝 45 mg、夕方 15 mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg（朝 60 mg、夕方 30 mg）、1 日 120 mg（朝 90 mg、夕方 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

機構は、以上の議論を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「本剤の増量により副作用の発現頻度が高くなる傾向が認められていること、1 日 120 mg 投与時に重篤な肝機能障害の発現が認められていることから、高用量投与時には、特に肝機能障害をはじめとする副作用の発現に十分注意すること。」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) CYP3A4 阻害薬との併用について

基本的には、CYP3A4 阻害薬との併用は避けるべきであるが、やむを得ず一時的に CYP3A4 阻害薬を併用投与する場合には、強い CYP3A4 阻害薬との併用時には本薬を 1/4 量に、弱い又は中等度の CYP3A4 阻害薬との併用時には本薬を 1/2 量に減量する旨注意喚起することが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 重度の腎機能障害のある患者について

臨床薬理試験において、CLcr 30 mL/min 未満の被験者で血漿蛋白非結合形の本薬濃度が CLcr 60 mL/min 超の被験者の約 2 倍に増加したこと、日本人 ADPKD 患者に 120 mg/日を超える本薬の投与経験がないことから、重度の腎機能障害のある患者では本薬を減量する旨注意喚起することが適切であるとの機構の判断に対し、専門委員より、重度の腎機能障害のある患者は禁忌とする必要があるとの意見が出されたが、「3. (3) 透析患者及び腎機能障害が著しく進行した患者への投与について」の項での議論も踏まえ、最終的に機構の判断は、専門委員より支持された。

以上を踏まえ、機構は、重度の腎機能障害のある患者では減量する旨「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

5. 安全性について

(1) 肝機能障害の発現リスクについて

機構は、本薬の肝機能障害の発現リスクについて、以下のように判断した。TEMPO 試験の結果より、本薬には重篤な肝機能障害を生じるリスクがあることが推定され、日本人で特に本薬による肝機能障害の発現リスクが高い可能性も否定できない。また、日本人では、120 mg/日の高用量の投与時に、特に肝機能障害の発現割合が高かったことには留意すべきである。臨床試験の結果からは、肝機能障害の発現した多くの症例では、本薬の投与中止後に時間経過とともに肝機能は回復する傾向がみられており、肝機能障害の出現後に早期に本薬を中止した症例では、肝機能障害発現後も投与を継続した症例よりも短期間で肝機能が回復する傾向が示されたことから、本薬を臨床現場に提供する際には、本薬の投与対象から肝障害に関する合併症を有する患者を除外するとともに、本薬の投与中には、定期的な肝機能に関連した血液検査を実施し、肝機能障害が示唆された場合には、即座に投与を中止する必要があると考える。肝機能検査については、TEMPO 試験における日本でのモニタリングの規定に準じ、増量時には必ず、またその後も本薬の投与中は 1 ヶ月に 1 度実施することが適切である。さらに、本薬による肝機能障害の発現頻度及び生じる可能性のある肝機能障害の重篤性を考慮すると、ADPKD に対する本薬の投与については、本薬の安全性及び有効性のプロファイルを熟知した医師が行う必要があり、本薬の投与を受ける患者に対しても、本薬を長期間にわたり内服する間に重篤な転帰をたどる可能性がある肝機能障害を含めた副作用が発現する場合もあることや、適切な水分摂取の必要性及び定期的な血液検査等によるモニタリングの必要性等について、十分な説明を行い、インフォームドコンセントの得られた患者のみに適用されるべきである。

以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、禁忌の「肝障害又はその既往歴のある患者」との記載は、対象が漠然としており曖昧であるため、少なくとも肝硬変と肝硬変に準じる進行した慢性肝障害を禁忌とし、軽度の肝障害については「肝臓専門医に相談の上、適用を考慮する」等の条件付きとすることを検討すべきとの意見、肝機能障害の既往歴を禁忌としてしまうと肝機能上正常な急性肝炎の既往歴のある患者等も除外されてしまうため不適切ではないかとの意見、ADPKD に合併する肝のう胞の取り扱いを明確にするべきとの意見が出された。機構は、肝障害の既往歴のある患者では、既往歴がない患者と比較して、肝機能障害発現リスクが高い可能性もあり、本薬のリスクがベネフィットを上回ることが否定できないと判断した旨、及び禁忌とするべき対象及び ADPKD に合併する肝のう胞の取り扱いを具体的に記載

する旨説明し、機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、「慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者」を禁忌とし、「警告」及び「重要な基本的注意」の項で、以下のとおり注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

警告

- 本剤は、常染色体優性多発性のう胞腎について十分な知識をもつ医師のもとで、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、本剤は疾病を完治させる薬剤ではないことや重篤な肝機能障害が発現するおそれがあること、適切な水分摂取及び定期的な血液検査等によるモニタリングの実施が必要であることを含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分に説明し、同意を得てから投与すること。
- 本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現した症例が報告されていることから、血清トランスアミナーゼ値及び総ビリルビン値を含めた肝機能検査を必ず本剤投与開始前及び増量時に実施し、本剤投与中は少なくとも月1回は肝機能検査を実施すること。また、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

重要な基本的注意

本剤の投与により、重篤な肝機能障害が発現することがあるので、投与にあたっては患者に当該副作用について十分説明するとともに、症状がみられた場合には速やかに診察を受けるよう指導すること。

(2) 血清ナトリウム濃度の上昇に伴うリスクについて

TEMPO 試験での規定に倣い、「警告」及び「重要な基本的注意」の項で血清ナトリウム濃度の測定頻度を月1回とするよう規定することが適切であるとした機構の判断、並びに低ナトリウム血症を認めた場合には、その原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度の補正を行い、本薬の適応の可否も慎重に判断した上で、本薬の投与中にはより慎重な経過観察を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、以上の議論も踏まえ、添付文書において以下のように注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

警告

特に投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも本剤の投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること。また、本剤投与中は少なくとも月1回は血清ナトリウム濃度を測定すること。

重要な基本的注意

- 高ナトリウム血症があらわれることがあるので、投与開始後の用量漸増期においては、来院

毎に血清ナトリウム濃度を測定し、その後も本剤投与中は少なくとも月1回は測定すること。異常が認められた場合は、減量又は中止すること。

- 投与開始前に血清ナトリウム濃度を測定し、低ナトリウム血症が認められた場合は、急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあるので、低ナトリウム血症の原因を明らかにするとともに、血清ナトリウム濃度を補正し、慎重に本剤投与の適否を判断した上で、投与が適切と判断された場合に限り投与を開始すること。

(3) 水利尿作用に基づくリスクについて

TEMPO 試験等における、脱水、めまい、失神等の水利尿作用に基づく有害事象について、本薬群では、発現割合自体が高く（特に投与開始早期に好発する傾向あり）、重篤や高度な有害事象も認められたことから、それらの水利尿作用に基づく有害事象の発現に十分注意する必要があるとした機構の判断、申請者が提示した添付文書（案）上の水利尿作用に基づく有害事象に関する注意喚起の方針は妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 高カリウム血症のリスクについて

TEMPO 試験等では、プラセボ群に比較して明らかに本薬群で高カリウム血症のリスクが高まる傾向は認められなかったが、本薬の水利尿作用に伴い高カリウム血症を来す可能性が考えられ、ADPKD に伴う高血圧症に対しアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬等の高カリウム血症を来す可能性のある降圧薬が高頻度に併用されること、及びADPKD による腎機能障害の進行に伴い、腎機能障害に基づく高カリウム血症のリスクはより高まることが想定されるため、高カリウム血症の発現リスクには十分注意する必要があるとした機構の判断、申請者が提示した添付文書（案）上の高カリウム血症に関する注意喚起の記載は妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(5) 痛風・高尿酸血症のリスクについて

本薬による痛風・高尿酸血症の発現リスクについては、TEMPO 試験及び他の臨床試験において示されており、既に血中尿酸値上昇のリスクが示唆されている既承認効能・効果と比較して、ADPKD 患者では本薬の投与量が高用量であることから、添付文書の「重要な基本的注意」の項において「本剤の投与により腎臓における尿酸クリアランスが減少するため、血中尿酸が上昇することがあるので、本剤投与中は血中尿酸値に注意すること。」と注意喚起することは妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

(6) 本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について

「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」を禁忌とし、本薬投与前に患者教育を十分に行った上であれば、ADPKD 患者では本薬の投与開始時及び増量時に、入院下での管理を必須とする必要まではないとした機構の判断について、議論がなされた。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、患者指導に対し適切な理解が得られるかは患者毎、家族毎の個人差も大きいと、少なくとも入院下で投与を開始して観察や患者指導の徹底を図るべきであるとの意見、既承認効能・効果でも入院での投与が原則であり、ADPKD では既承認効能・効果より高用量投与となる

ため、より慎重に使用されるべきとの意見が出され、最終的に少なくとも本薬の投与は入院下で開始するべきとの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」の項において、少なくとも本薬の投与開始は入院下で行うことを注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応した。

(7) 本薬の長期投与に伴うリスクについて

本薬の長期投与時の安全性については、現時点では最大3年間投与までの情報しか得られていないこと等を踏まえ、承認後には3年を超える長期投与時の本薬の安全性に関する情報を収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「3. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び上述の専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、本薬が投与されるADPKD患者全例を対象とした上で、以下の点を追加で検討すべきと判断した。

- ・ 長期投与時の安全性
- ・ TEMPO試験の対象よりADPKDの病態が進行（CLCr 60 mL/min未満）した患者における安全性及び有効性
- ・ 肝のう胞や脾のう胞への影響、及び脳動脈瘤や脳出血の発現状況
- ・ 腎機能及び腎容積の推移、腎不全や透析に至った時期（本剤の投与中止後も含む）

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求め、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表19）が提出された。

また、「5 (1) 肝機能障害の発現リスクについて」の項において、本薬による肝機能障害の発現頻度及び生じる可能性のある肝機能障害の重篤性を考慮し、本薬の安全性及び有効性のプロファイルを知った医師のみによって本薬が処方され、本薬の投与を受ける患者に対しても、本剤の有益性と危険性、本剤投与中の注意事項について、十分な説明を行い、インフォームドコンセントの得られた患者のみに適用されるべきであるとした機構の判断について、専門委員の意見も一致したことを踏まえ、承認後の適正使用の徹底の方策について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ADPKDの病態に精通し、本剤の安全性及び有効性のプロファイルを知った医師のみによる処方を徹底するため、以下の方策を実施する。まず、ADPKDに本剤を処方する可能性があると考えられる対象医師を事前に特定し、承認後ただちに適正使用情報を伝達し、本剤をADPKDに対して投与開始する前に、教育コースの受講、医師登録、患者からの書面でのインフォームドコンセント取得等への協力を依頼する。処方する医師については、ウェブサイトによる教育コース（e-Learning）の受講を依頼し、ADPKDの病態、本剤投与の対象となる患者、本剤のプロファイル、肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定的重要性、本剤投与前に患者から書面でのインフォームドコンセントを取得する必要性等について、十分に理解した後に処方されるようにする。さらに、薬局においては本剤のADPKDへの処方が確認された場合、処方医の登録の有無を確認した上で調剤がなされるよう本剤納入先の全病院薬剤部及び調剤薬局に対して依頼す

る。

機構は、今後細部にわたる検討は必要であり、承認までに適正使用のための体制を整備することが必須であるものの、申請者の提示した承認後の適正使用の徹底の方策の概要は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 17 のとおり安全性及び有効性検討事項を設定すること、並びに表 18 に示す追加の医薬品安全性監視活動（使用成績調査（全例調査）の計画（案）は表 19 参照）及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 17：医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 口渇 高ナトリウム血症 脱水 血栓症・血栓塞栓症 腎不全・腎機能障害 肝機能障害 痛風・高尿酸血症 浮動性めまい 失神・意識消失 高カリウム血症 糖尿病、高血糖 緑内障 肝性脳症 ショック、アナフィラキシー 過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍 	<ul style="list-style-type: none"> 橋中心髄鞘崩壊症 皮膚の新生物（基底細胞癌、悪性黒色腫） 薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用） 消化管出血 	<ul style="list-style-type: none"> 中長期予後への影響（心不全） 血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者（心不全、肝硬変） 既存治療との併用（心不全、肝硬変） 腎機能障害患者（心不全、肝硬変） ADPKD の病態が進行（CLcr が 60 mL/min 未満）した患者（ADPKD） 高齢者（ADPKD） 長期投与における安全性（ADPKD）
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 減量投与時の有効性（心不全、肝硬変） 長期投与における有効性（ADPKD） ADPKD の病態が進行（CLcr が 60 mL/min 未満）した患者（ADPKD） 		

表 18：本追加適応に係る医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ADPKD に係る市販直後調査 ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） ADPKD に係る製造販売後臨床試験^a 	<ul style="list-style-type: none"> ADPKD に係る市販直後調査 医療従事者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 企業ホームページにおける副作用発現頻度等の公表 専門的知識・経験のある医師による使用の確保 投与対象患者の慎重な選定の促進 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進 特定の検査の実施の促進

a：本剤の承認取得後に継続投与試験を製造販売後臨床試験に読み替えて、各医療機関で本剤が使用可能となるまで実施。

表 19：使用成績調査（全例調査）計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例登録方式
対象患者	常染色体優性多発性のう胞腎患者
調査実施期間	8年間
観察期間	投与開始から調査実施期間終了まで
予定症例数	1600例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者情報（年齢、体重、身長等） ・患者背景（ADPKDの診断時期、腎容積、腎機能、合併症、既往歴等） ・本剤の投与状況（1日投与量、投与開始日、投与終了日、用量変更/休薬理由） ・本剤の使用状況（投与継続中、投与終了、投与中止：中止理由） ・腎容積、腎機能及びADPKD臨床症状の推移（腎容積、腎機能、血圧、アルブミン尿、腎臓痛等） ・併用薬及び併用治療 ・有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、転帰判定日、本剤との因果関係等）

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。（下線部変更）

頁	行	訂正前	訂正後
10	24	治験用製剤 30 mg 錠と 90 mg 錠は	海外 30 mg 錠と治験用製剤 90 mg 錠は
37	44	0%）、上腹部痛	0%）、 <u>腹部膨満（5.1%、3.4%）</u> 、 <u>上腹部痛</u>
37	46	肝機能異常（9.3%、1.7%）、体重減少	肝機能異常（9.3%、1.7%）、 <u>血中クレアチニン増加（4.2%、5.1%）</u> 、 <u>体重減少</u>

IV. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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、5.3.5.2-02、5.3.5.2-03、5.3.5.2-04）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、原資料（MRI 画像）の一部の保存が適切になされていない事例及び説明文書に記載のない再検査の実施にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記載されていない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本剤は ADPKD に係る効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果及び用法・用量についての再審査期間は 10 年間とすることが適切と判断する。

[効能・効果]

サムスカ錠 7.5 mg

- ・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
- ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
- ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

サムスカ錠 15 mg

- ・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
- ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

サムスカ錠 30 mg

- ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

(下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成 25 年 9 月 13 日付けで追加)

[用法・用量]

サムスカ錠 7.5 mg

・心不全における体液貯留の場合

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

・肝硬変における体液貯留の場合

通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回（朝 45 mg、夕方 15 mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg（朝 60 mg、夕方 30 mg）、1 日 120 mg（朝 90 mg、夕方 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

サムスカ錠 15 mg

・心不全における体液貯留の場合

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

・常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制の場合

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回（朝 45 mg、夕方 15 mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg（朝 60 mg、夕方 30 mg）、1 日 120 mg（朝 90 mg、夕方 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。

サムスカ錠 30 mg

通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回（朝 45 mg、夕方 15 mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg（朝 60 mg、夕方 30 mg）、1 日 120 mg（朝 90 mg、夕方 30 mg）と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適

宜増減するが、最高用量は1日120 mg までとする。

(下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成25年9月13日付けで追加)

[承認条件]

サムスカ錠 7.5 mg、同錠 15 mg

腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制

1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

サムスカ錠 30 mg

1. 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。

(下線部今回追加)