

審査結果

平成 18 年 4 月 12 日

- [販売名] 1. 塩酸モザバプタン
2. フィジュリン錠 30mg (フィズリン錠 30mg に変更予定)
- [一般名] 塩酸モザバプタン
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 25 日 (医薬品製造承認申請)

[審査結果]

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症は稀少疾病であり、本申請において、当該疾患を対象とした臨床試験 (129-C*-001P 試験) での本薬投与症例数は 16 例と少なく、また、本薬による低ナトリウム血症の治療の前提であるべき、原疾患の治療や水分制限による血清ナトリウム値の補正が行われていない患者も組み入れられていた等の問題はあったが、本薬の薬理作用に基づく水利尿効果は確認されている。対象疾患に対して、現在、水分制限の他に確たる治療法がないことも考慮すると、機構は、評価可能な情報から、重篤な臨床症状を呈する患者等では、リスクはあるものの本薬投与によるベネフィットは認められ、原疾患の治療及び水分制限を含めた既存治療による改善が不十分な有症状の低ナトリウム血症に対して、現在緊急処置的に用いられている高張食塩水に先んじて本薬を投与することの妥当性はあると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、下記の効能・効果、用法・用量のもとで、承認条件を付した上で、承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

[用法・用量]

通常、成人には塩酸モザバプタンとして 30mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[承認条件]

治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等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。

審査報告（1）

平成 18 年 3 月 2 日

・申請品目

- [販売名] 1. 塩酸モザバプタン
2. フィジュリン錠 30mg
- [一般名] 塩酸モザバプタン
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 2 月 25 日（医薬品製造承認申請）
- [剤型・含量] 錠剤：1錠中、塩酸モザバプタンとして 30mg 含有
- [申請時効能・効果] 異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるバソプレシン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）
- [申請時用法・用量] 通常、成人には塩酸モザバプタンとして 30mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。
- [特記事項] 希少疾病用医薬品（平成 13 年 8 月 24 日指定）

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見・開発の経緯及び海外における使用状況等

塩酸モザバプタン（以下、本薬）は、平成■年に大塚製薬株式会社が合成した非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体（以下、V₂-受容体）拮抗薬であり、バソプレシンの V₂-受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害する。

本薬は、電解質排泄の増加を伴わず体内の過剰な水分のみを排泄する作用（水利尿作用）を有することが期待されたことから、各種浮腫性疾患に対する治療薬及び抗利尿ホルモン（ADH）不適切分泌症候群（以下、SIADH）における低ナトリウム血症に対する治療薬として開発が進められた。各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験では、十分な浮腫の軽減効果が認められず、低ナトリウム血症の改善効果も示されなかったことから、当該疾患を対象とした臨床開発は中止された。SIADH を対象とした臨床試験では、低ナトリウム血症の改善とそれに伴う中枢神経症状の改善が認められ、平成 13 年 8 月 24 日に「バソプレシン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の改善」を予定効能・効果とする希少疾病用医薬品の指定を受けた。今般、臨床試験成績等に基づき「異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍によるバソプレシン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能・効果とした承認申請がなされた。

なお、本薬の注射剤については、反復静脈内投与試験（129-C*-002I 試験）における死亡例の発現を踏まえ、開発は中断されている。

本薬は外国における承認取得、承認申請及び販売は行われていない（平成 18 年 2 月現在）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、分子式 $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$ 、分子量 464.00 のベンゾアゼピン骨格を有する化合物である。ベンゾアゼピン骨格の 5 位に不斉炭素を有しているため、光学異性体が存在するが、本薬の R(+) 体及び S(-) 体については、ラットに経口投与した際の水利尿活性に差が認められること及びラットにおける単回投与毒性試験で両者の毒性発現に明らかな差が認められないことから、本薬の開発はラセミ体で行われた。

(1) 原薬

原薬は、下記の 4 工程を経由して製造された。第一工程では、

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を得た。第二工程では、
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を得た。第三工程（重要工程）では、
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]を得た。第四工程（重要工程）では、[REDACTED]、本薬を得た。

原薬の構造は、元素分析、各種スペクトル（質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁器共鳴スペクトル）、X 線結晶構造解析及び光学異性体分離用カラムを用いた液体クロマトグラフ法（以下、HPLC）により確認された。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル）、純度試験（重金属及び類縁物質）、乾燥減量、強熱残分、粒子径及び含量（HPLC による定量）が設定されている。

安定性試験として、二重ポリエチレン袋/ファイバードラム保存下における長期保存試験（25 、 60%RH、36 カ月）、加速試験（40 、 75%RH、6 カ月）及び温度に対する苛酷試験（60 、 3 カ月）が実施された。また、ガラス容器（開放）保存下で湿度に対する苛酷試験（25 、 91%RH、3 カ月）並びに温湿度に対する苛酷試験（40 、 75%RH、3 カ月）及びポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったガラスシャーレ保存下で光に対する苛酷試験（白色蛍光ランプ：3000lux、近紫外蛍光ランプ：50μW/cm²、600 時間）が実施された。性状、融点、確認試験（赤外吸収スペクトル）、乾燥減量、含量及び分解物の定量（HPLC）は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の全測定時点で検討された。また、性状（旋光度）及び分解物（薄層クロマトグラフ法）は、長期保存試験では 1 年ごとに、加速試験及び苛酷試験では開始時点と最終時点で検討された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、いずれの試験項目においても経時的变化は認められず安定であった。以上の結果から、原薬の貯法を「室温保存」とし、リテスト期間を 3 年とした。

(2) 製剤

製剤は下記の工程により製造された。

■これらの工程のうち、■工程、■工程、■工程、■工程及び■工程を重要工程として位置付けた。

規格及び試験方法として、性状（外観）確認試験（紫外吸収スペクトル及びHPLCによる保持時間）、質量偏差試験、溶出試験及び含量（HPLCによる定量）が設定された。

安定性試験として、ポリセロ SP 包装保存下で長期保存試験（25 、60%RH、36 カ月） 加速試験（40 、75%RH、6 カ月） 温度に対する苛酷試験（60 、3 カ月）及び光に対する苛酷試験（室温、白色蛍光ランプ：3000lux、近紫外蛍光ランプ：50μW/cm²、600 時間）が実施された。また、ガラスシャーレ（開放）保存下で温湿度に対する苛酷試験（40 、75%RH、3 カ月） 湿度に対する苛酷試験（25 、93%RH、3 カ月）及び光に対する苛酷試験（室温、白色蛍光ランプ：3000lux、近紫外蛍光ランプ：50μW/cm²、600 時間）が実施された。性状、水分試験、崩壊試験、溶出試験、含量及び分解物試験（HPLC）は、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の全測定時点において実施された。確認試験（紫外吸収スペクトル及び HPLC による保持時間）は、試験開始時と終了時で実施された。長期保存試験及び加速試験では水分増加及び崩壊時間の短縮が認められたが、その他の試験項目はほとんど変化が認められなかった。温度に対する苛酷試験において、分解物の増加（ * : ■%、分解物の合計：■%）が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。温湿度に対する苛酷試験では、1 カ月目に水分の増加（■%）及び崩壊時間の減少（約 ■ 分）が認められたが、その他の項目に変化は認められなかった。湿度に対する苛酷試験では、1 カ月目に水分の増加（■%）及び崩壊時間の減少（約 ■ 分）が、3 カ月目に溶出率の低下（約 ■%）が認められたが、その他の項目には変化は認められなかった。光に対する苛酷試験では、ガラスシャーレ及びポリセロ SP 包装保存下で、すべての測定項目について変化は認められなかった。長期保存試験成績より 36 カ月間の安定性が確認できたことから、有効期間を 36 カ月とした。製剤の長期保存試験は、■ カ月まで継続する予定である。

＜機構における審査の概略＞

機構は、原薬の製造工程の第■工程を重要工程とする必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬で確認された 13 種類の類縁物質のうち、6 種類の類縁物質 (*、*、*、*、* 及び *) は、第 ■ 工程の反応により生じるが、これらの生成量は *、* 又は * における不純物の混入量により決まり、第 ■ 工程の反応により生成量が増加することはなく、また、社内規格では *、* 又は * の類縁物質の項目を設定して管理している。その他 7 種類の類縁物質 (*、*、X*、X*、X*、X*、X*)

は、X * の製造実績において最大でも ■%と微量であった。また、第■工程において最も残存する可能性が高い類縁物質(* 、 * 及び *)は、反応が進行しなかった場合のワーストケースを想定した実験及び製造実績からほとんど残存しないことが確認されている。さらに、第■工程(■工程)では、類縁物質は開発段階の製造実績において検出された量の約 ■倍程度まで除去できる。しかし、第■工程に含まれるパラメータのうち ■の合成反応の温度については操作範囲を超えたときの原薬の品質に対する影響が確認できていないため、重要パラメータに設定し、第■工程を重要工程とする。なお、■反応及び■反応の温度及び時間は操作範囲に対して十分な許容範囲が設定されていることから、また、X * の乾燥温度及び乾燥時間は設定温度よりも ■°C高い ■°Cで ■時間 X * が安定であることから、重要パラメータとして設定しなかった。

機構は、製剤の規格及び試験方法について、質量偏差試験のみにより含量均一性を担保することの妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は、フィジュリン錠 30mg(以下、本剤)3ロットの有効成分濃度は最小値 ■%から最大値 ■%の範囲にあり、相対標準偏差は ■~■%と小さいこと、パイロットプラントスケールにおける錠剤の製造工程において本剤の含量均一性に影響を及ぼす変動要因(本剤中の ■、製造工程では ■工程、 ■工程及び ■工程)を特定し、制御することにより本剤の含量均一性が保たれること、本剤の実生産は、パイロットスケールと同じ製造方法とし、含量均一性も含めてバリデートされた製造条件が採用されること、本剤 1錠の質量と本剤 1錠中の本薬含量との間に相関性が認められるこ^とから、本剤の含量均一性は、質量偏差試験で担保できると考えたと回答した。

機構は、溶出試験の規格値は、有効性の観点から適切なレベルを維持すべき数値であること及び実測値の最低値が ■%であることから、溶出試験の規格値(■分間、 ■%以上)の設定について再検討を求めた。

申請者は、実測値に基づいて規格値を再検討し、溶出規格を「 ■分間、 ■%以上」に変更すると回答した。

機構は、長期保存試験で本剤の水分量が増加していること及び苛酷試験では水分の増加に伴い溶出性が変化していることから、水分量の変化が品質に与える影響を考察し、製剤の規格として水分量の設定を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の長期保存試験における水分変化は、試験開始時の約 ■%からわずかに増加し、3ヵ月以降は ■~■%で安定しており、特に大きな増加ではなかった。その他の試験項目においては、崩壊時間の短縮以外特に変化は認められなかった。また、湿度に対する苛酷試験(25 、 93%RH、ガラスシャーレ(開放))、加速試験(40 、 75%RH、ポリセロ SP 包装)及び温湿度に対する苛酷試験(40 、 75%RH、ガラスシャーレ(開放))において、水分含量がそれぞれ約 ■% (湿度に対する苛酷試験)及び約 ■% (加速試験及び温湿度に対する苛酷試験)まで増加したが、溶出率がわずかに低下した以外に変化は認められなかった。したがって、通常の保存環境及び流通における短期間の高湿度条件下での保存により水分が増加しても、本剤の品質への影響はなく、本剤の規格に水分の項を設定する必要ないと判断した。

機構は、長期保存試験において認められた経時的な崩壊時間の短縮の原因及びその短縮が本剤の有効性に及ぼす影響について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期保存試験で認められた崩壊時間の短縮は、崩壊剤とし

て配合されている低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが水分吸収により膨潤し、崩壊を促進したためであると考える。長期保存試験における崩壊時間の短縮は約 ■~■ 分であり、加速試験(40 、 75%RH)及び湿度に対する苛酷試験(25 、 93%RH、ガラスシャーレ(開放))においても■分程度であった。また、長期保存試験 24 カ月の試料と試験開始時の試料の溶出曲線を比較すると、大きな差はなく、崩壊時間短縮の影響が出やすいと考えられる ■ 分後の溶出率にも差は認められなかった。したがって、本薬の有効性に影響を及ぼすことはないと考えた。

機構は、これらの回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

1) 効力を裏付ける試験

バソプレシン受容体に対する結合親和性

i) ヒトバソプレシン受容体に対する結合親和性(資料 4.2.1.1-01~03)

ヒトバソプレシン受容体(V_{1a} -、 V_{1b} -及び V_2 -受容体)を安定発現させた HeLa 細胞(ヒト子宮頸癌由来の株細胞)を用いた、ヒトバソプレシン受容体の各サブタイプに対する本薬の親和性の検討($n=4\sim 9$)において、本薬は [3 H]-バソプレシンの V_2 -及び V_{1a} -受容体への結合を濃度依存的に阻害し(阻害定数(K_i)：それぞれ 9.42 ± 0.85 及び $76.3\pm 22.7\text{nM}$)、 V_{1a} -受容体よりも V_2 -受容体に対して約 8 倍高い親和性を示した。 V_{1b} -受容体への結合は阻害しなかった。

ii) ラットバソプレシン受容体に対する結合親和性(資料 4.2.1.1-04)

8~10 週齢の SD 系ラットの腎臓(V_2 -受容体)及び肝臓(V_{1a} -受容体)より膜標本を調製し、本薬の各バソプレシン受容体に対する親和性を検討($n=4\sim 5$)したところ、 V_2 -及び V_{1a} -受容体に対する K_i はそれぞれ 6.36 ± 1.56 及び $524\pm 119\text{nM}$ であり、 V_{1a} -受容体よりも V_2 -受容体に対して約 82 倍高い親和性を示した。

iii) イヌバソプレシン受容体に対する結合親和性(資料 4.2.1.1-05)

雄性ビーグル犬(12~34 カ月齢)の腎臓髓質部(V_2 -受容体)及び血小板(V_{1a} -受容体)より膜標本を調製し、本薬の各バソプレシン受容体に対する親和性を検討($n=4$)したところ、 V_2 -及び V_{1a} -受容体に対する K_i はそれぞれ 5.07 ± 1.42 及び $118\pm 11\text{nM}$ で、 V_{1a} -受容体よりも V_2 -受容体に対して約 23 倍高い親和性を示した。

バソプレシンによる cAMP 産生に対する阻害作用(資料 4.2.1.1-01)

ヒト V_2 -受容体を安定発現させた HeLa 細胞を用い、バソプレシン刺激により産生される細胞内 cAMP 量を指標として、本薬の V_2 -受容体拮抗作用を検討した($n=4$)。本薬はバソプレシン(1nM)刺激時の cAMP 産生量の増加を濃度依存的に抑制し、cAMP 産生を 50% 阻害する濃度(IC_{50} 値)は $230\pm 83\text{nM}$ であった。

単回経口投与時の水利尿作用

i) 覚醒ラットにおける水利尿作用(資料 4.2.1.1-06)

1% ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下、HPMC)溶液に懸濁した本薬 1~30mg/kg を覚醒 SD 系雄性ラット(9 週齢、 $n=8$)に単回経口投与したところ、投与後 4 時間では用量依存的な尿量増加と尿浸透圧の低下が認められ、それぞれ 10 及び 1mg/kg で有意な作用を示した。10mg/kg 以上で投与後 4 時間の尿中電解質(ナトリウム、カリウム及びクロライド(以下、それぞれ Na 、

K 及び Cl⁻)) 排泄量及び尿中尿素窒素排泄量は有意に増加したが、24 時間排泄量では 30mg/kg で Na 排泄が軽度増加した以外有意な変化は認められなかった。また、本薬による尿量増加に伴う尿中 Na⁺ 排泄の増加は塩類排泄型利尿薬であるフロセミド (10 ~ 300mg/kg) 及びヒドロクロロチアジド (3 ~ 100mg/kg) による増加より軽度であった。

ii) 覚醒イヌにおける水利尿作用 (資料 4.2.1.1-07)

ゼラチンカプセルに充填した本薬 (3 ~ 30mg/kg) 又はフロセミド (1 及び 3mg/kg) を覚醒雄性ビーグル犬 (7 ~ 8 カ月齢、 n=8) に単回経口投与し、投与 6 時間後までの利尿作用並びに血中電解質及びホルモン濃度について検討したところ、本薬では、用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められ、それぞれ 10 及び 3mg/kg より有意な作用を示し、また、尿中電解質排泄量は増加せず、自由水クリアランスは 3mg/kg より正の値を示し、自由水の排泄 (水利尿作用) が認められた。一方、フロセミドは用量依存的な尿量の増加と尿浸透圧の低下を示したが、同時に尿中電解質排泄の有意な増加が認められ、投与量によらず自由水クリアランスは負の値であった。本薬では自由水の排泄を反映して血清 Na⁺ 濃度の有意な上昇と血漿パソプレシン濃度の上昇傾向が認められたが、フロセミドでは血清 Na⁺ 濃度の上昇は認められず、血漿レニン活性の有意な上昇が認められた。

iii) 絶水覚醒サルにおける水利尿作用 (資料 4.2.1.1-08 (参考資料))

24 時間絶水とした雄性カニクイザル (体重 : 4.8 ~ 6.3kg 、 n=4) に本薬 (3 ~ 30mg/kg) を経口投与したところ、投与後 6 時間まで用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められ、尿中電解質排泄に対しては、 30mg/kg 投与群での K⁺ 排泄の増加以外影響しなかった。自由水クリアランスは 3mg/kg 投与群より正の値を示し、自由水の排泄に伴い、血漿 Na⁺ 濃度と血漿浸透圧は用量依存的に上昇し、血漿パソプレシン濃度も上昇した。

反復経口投与時の水利尿作用 (資料 4.2.1.1-09)

覚醒 SD 系雄性ラット (9 週齢、 n=7~8) に 1% HPMC 溶液に懸濁した本薬 3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したところ、用量依存的な尿量の増加が投与期間を通じて認められ、 3mg/kg 投与群では、投与後 0 ~ 4 時間の尿量の安定した増加が投与期間を通じてみられ、 0 ~ 24 時間でも溶媒投与群に比べて高値で推移した。 10mg/kg 投与群では、投与初日に最も尿量が増加し、その後やや効果が減弱したものの、投与後 0 ~ 4 時間及び 0 ~ 24 時間で尿量の有意な増加が認められた。また、投与後 0 ~ 4 時間及び 0 ~ 24 時間の尿浸透圧は用量依存的に低下し、投与期間を通じてほぼ一定の低値で推移した。

SIADH モデルにおける作用

i) 単回経口投与 (資料 4.2.1.1-10 (参考資料))

SD 系雄性ラット (9 週齢、 n=11) に浸透圧ミニポンプを用いて [deamino-Cys¹, D-Arg⁸]-パソプレシン (ペプチド性 V₂-受容体作動薬、以下、 DDAVP) を 30ng/h の用量で皮下持続投与し、併せて 1 日 2 回、体重の 5% 量の水を経口負荷した SIADH モデルラットでは、血漿 Na⁺ 濃度が経日的に低下し、水負荷 5 日目には血漿 Na⁺ 濃度が 100mEq/L 以下の重篤な低 Na⁺ 血症を呈し、それに起因した脳水分含量の増加も認められた。本薬 (30mg/kg) の単回経口投与後 4 時間の血漿 Na⁺ 濃度は溶媒投与群に比較して有意に上昇し (溶媒群 : 91.9±2.9mEq/L 、本薬群 : 102.6±3.2mEq/L) 、増加した脳水分含量は有意に減少した (溶媒群 : 80.00±0.16 % 、本薬群 : 79.18±0.12 %) 。

ii) 固定用量を用いた反復経口投与 (資料 4.2.1.1-11)

SD 系雄性ラット (8 週齢、 n=3 ~ 7) に DDAVP 1ng/h の皮下持続投与と液体飼料の給餌により

SIADH モデルラット（血漿 Na 濃度：約 110 mEq/L に低下し一定に推移）を作製した。DDAVP 持続投与 5 日目より、本薬 1、3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したところ、投与初日に用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧の低下並びに尿中 Na 排泄量の低下が認められた。血漿 Na 濃度は、本薬投与開始翌日より用量依存的に上昇し、投与期間中、血漿 Na 濃度の改善作用は維持されたが、10mg/kg 群では、4/7 例に死亡が認められ、摂餌量及び体重の減少もみられた。10mg/kg 群の血漿 Na 濃度は、投与開始翌日に前日に比較して全例で 30mEq/L 以上上昇しており、急激な血漿 Na 濃度の上昇により橋中心髓鞘崩壊症（以下、CPM）が起きたものと考えられた。

iii) 漸増法による反復経口投与（資料 4.2.1.1-12）

固定用量での検討と同じ方法で作製した SIADH モデルラット（8 週齢、n=6～7）に、DDAVP 持続投与 5 日目より本薬を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与（初回用量は 2mg/kg とし、2 日ごとに 4、6、8、10mg/kg と用量を漸増）したところ、血漿 Na 濃度は本薬 2mg/kg 以上で用量増加とともに段階的に有意に上昇し、10mg/kg では $141.3 \pm 0.7 \text{ mEq/L}$ と正常レベルまで改善した。また、血漿 Na 濃度の上昇に伴う行動異常等の中枢神経症状及び死亡例は投与期間中認めらなかった。SIADH 群における最終投与翌日の血漿浸透圧、ヘマトクリット値、血漿クレアチニン濃度及び血漿電解質濃度は、正常対照群に比して有意に低下したが、本薬群では血漿 K 濃度を除き SIADH 群に比してそれぞれ有意に上昇した。さらに、SIADH 群では正常対照群と比して左腎臓の湿重量並びに脳及び心臓の水分含量の増加が認められたが、これらは本薬の投与により有意に抑制された。

内因性 V₂-受容体作動薬としての作用（資料 4.2.1.1-01、-13、資料 4.2.1.1-14（参考資料））

本薬は、ヒト V₂-受容体を発現した HeLa 細胞における cAMP 産生量の検討（濃度：1 及び 10μM）雌性 Brattleboro ラット（遺伝的にバソプレシンが欠如した尿崩症ラット、12～19 カ月齢、n=5～6）を用いた抗利尿作用の検討（30mg/kg 経口投与）及び水負荷インドメタシン処理雄性ビーグル犬（覚醒下、体重：9.8～11.9kg、n=4～6）を用いた抗利尿作用の検討（10mg/kg 静脈内投与）において、V₂-受容体作動薬としての作用を示さなかった。

その他の薬理作用

i) V_{1a}-受容体に対する作用（資料 4.2.1.1-15）

本薬は V₂-受容体に比較して弱いものの、ヒト V_{1a}-受容体に対して親和性を示すことから、バソプレシン様の V_{1a}-受容体を介した血小板凝集に対する作用が検討された（n=3～6）。バソプレシン（5～320nM）は濃度依存的にヒト血小板凝集を惹起したが、本薬はバソプレシン（80nM）による血小板凝集を濃度依存的に抑制し（IC₅₀ 値： $2.49 \pm 0.35 \mu\text{M}$ ）、ADP（4μM）による血小板凝集には影響しなかった。また、本薬は 10μM の高濃度においても血小板凝集を惹起しなかった。

ii) 腎機能に対する作用（資料 4.2.1.1-16（参考資料））

本薬 1mg/kg（明らかな水利尿作用が認められる用量）を静脈内投与した麻酔下の雄性雑種犬（体重：9.8～11.9kg、n=5）において、パラアミノ馬尿酸クリアランス及びイヌリンクリアランスから算出した腎血流量及び糸球体濾過量に変化は認められず、血圧及び心拍数も本薬の投与前後で変動は認められなかった。

iii) その他の受容体及びイオンチャネルに対する作用（資料 4.2.1.1-17、-18）

本薬のバソプレシン受容体以外の各種受容体及びイオンチャネルに対する作用を *in vitro* 受容体結合試験で検討したところ、本薬は 10μM で、Na チャンネル及びオピエート κ 受容体と各特異的リガンドの結合をそれぞれ 70 及び 56% 阻害したが、その他の受容体についてはいずれも 50% 未満の阻害率であった。ヒトオキシトシン受容体に対する本薬の Ki は 1.44μM で、ヒト V₂-受容

体に対する親和性 (K_i : 9.42nM) に比較して低い親和性であった。

代謝物の薬理作用

i) 代謝物の V_2 -受容体拮抗作用 (資料 4.2.1.1-01 ~ 05, -19 ~ 24)

本薬の代謝物の V_2 -受容体に対する親和性をヒト V_2 -受容体発現 HeLa 細胞並びにラット及びイヌ腎臓膜標品を用いて検討した ($n=3 \sim 9$)。ヒト V_2 -受容体に対して、代謝物 M1 及び M2 は本薬に比較してそれぞれ約 11 及び 5 倍高い親和性を示し、M3、M4 及び M5 は本薬と同程度の親和性を示したが、M6 及び M7 は親和性を示さなかった。ラット及びイヌの V_2 -受容体に対しては、M6 及び M7 を除く主要代謝物 (M1 ~ 5) に、本薬と同程度又はそれ以下の親和性が認められた。主要代謝物以外では、M8、M14 及び M15 に V_2 -受容体に対する親和性が認められた。

ヒト V_2 -受容体発現 HeLa 細胞において ($n=3 \sim 4$) ヒト V_2 -受容体に親和性を示した主要代謝物はいずれも cAMP の産生を阻害し、 V_2 -受容体拮抗作用の強度は [3 H]-パソプレシンの結合阻害活性を反映していた。また、これらの代謝物は 10 μ M の高濃度でも cAMP の産生を促進せず、 V_2 -受容体作動薬としての作用は認められなかった。主要代謝物以外で V_2 -受容体に親和性を示した M8、M14 及び M15 も、10 μ M の高濃度で cAMP の産生を促進しなかった。

ii) 代謝物の水利尿作用 (資料 4.2.1.1-25)

本薬及び主要代謝物の中でラット V_2 -受容体に親和性を有する代謝物を覚醒 SD 系雄性ラット (8 ~ 9 週齢) に単回静脈内投与し、投与後 0 ~ 2 時間の水利尿作用 ($n=8$) 及び血清中被験物質濃度推移 ($n=3$) を検討したところ、本薬及びいずれの代謝物も 0 ~ 2 時間尿量の用量依存的な増加及び尿浸透圧の低下作用を示した。本薬と代謝物について、0 ~ 2 時間尿量を溶媒投与群の 3 倍に増加させる用量 (ED_3 値) で比較すると、M2 ~ M5 は本薬に比べ活性が弱く、ラット V_2 -受容体に対する親和性とほぼ一致した利尿作用が認められたが、消失半減期 (以下、 $t_{1/2}$) が比較的短い M1 はラット V_2 -受容体に対する親和性が本薬と同程度にもかかわらず活性がやや弱かった。

光学異性体の薬理作用

i) 光学異性体のパソプレシン V_2 -受容体拮抗作用 (資料 4.2.1.1-01 ~ 05, -19, -22, -23, -26)

ヒト V_2 -受容体発現 HeLa 細胞並びにラット及びイヌ腎臓膜標品を用いた検討で、本薬の光学異性体間にはヒト、ラット及びイヌ V_2 -受容体への親和性に差が認められ、 S (-)-体は R (+)-体に比較してヒトで約 40 倍、ラットで約 23 倍、イヌで約 20 倍高い親和性を示した ($n=4 \sim 9$)。また、光学異性体が存在する代謝物 M1 ~ M5 では、M2、M3 及び M5 の各光学異性体間でラット、イヌ及びヒト V_2 -受容体への親和性に差が認められた。

ii) 光学異性体の水利尿作用 (資料 4.2.1.1-27)

覚醒 SD 系雄性ラット (9 週齢、 $n=6$) に本薬の R (+)-体及び S (-)-体を経口投与したところ、投与後 4 時間ににおいて、いずれも用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧低下が認められ、0 ~ 4 時間尿量を ED_3 値で比較すると、それぞれ 4.0mg/kg (95% 信頼区間 : 3.3 ~ 4.9) 及び 5.1mg/kg (95% 信頼区間 : 3.7 ~ 8.1) であり、光学異性体間で差は認められなかった。

2) 副次的薬理試験

今回の申請に当たって、資料は提出されていない。

3) 安全性薬理試験 (一般薬理試験成績)

本薬の安全性薬理試験に相当する試験の一部は開発初期に GLP 非適用下で実施された。

中枢神経系に対する作用（資料 4.2.1.3-01～13）

経口投与後のマウスの一般症状観察では、すべての用量（100～1,000mg/kg）で尿量の増加が認められ、300mg/kg 以上で体姿勢の異常、握力の低下、瞳孔散大、自発運動の低下、振戦等が、1,000mg/kg で 6/10 例で間代性痙攣（3 例が死亡）が認められた。本薬 1,000mg/kg により誘発される痙攣は、ジアゼパム（ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト）アトロピン（ムスカリン性アセチルコリン受容体アンタゴニスト）ムシモール（GABA_A 受容体アゴニスト）及びバクロフェン（GABA_B 受容体アゴニスト）の腹腔内投与により抑制された。また、30mg/kg 以上でストリキニーネ誘発痙攣の増強作用、100mg/kg 以上で体温の下降作用、300mg/kg で自発運動の抑制作用、ヘキソバルビタール麻酔による睡眠時間の延長作用、協調運動の抑制作用、ペンテトラゾール誘発痙攣の軽度な増強作用及び酢酸ライシングの軽度な抑制作用が認められた。30 及び 100mg/kg におけるストリキニーネ誘発痙攣増強作用はムシモールの前処置で抑制された。ウサギに本薬 100mg/kg を経口投与したところ、睡眠期の有意な減少が認められたが、自発脳波及び行動に対する影響は 100mg/kg までみられなかった。経口投与後のイヌの一般症状観察では、嘔吐が 25 及び 75mg/kg でともに 1/5 例に、200mg/kg で 3/5 例にみられ、排尿回数の増加が 25mg/kg で 2/5 例に、75 及び 200mg/kg でともに 4/5 例にみられた。

体性神経系に対する作用（資料 4.2.1.3-14、-15）

本薬は 300mg/kg（経口投与）までマウスにおいて筋弛緩作用を示さず、10mg/kg（静脈内投与）までネコの神経筋伝達に影響を示さなかった。また、本薬はモルモットにおいて局所麻酔作用を示さなかった。

自律神経系及び平滑筋に対する作用（資料 4.2.1.3-14、-16）

本薬 1μM 以上でモルモット摘出回腸の自動運動の軽度な亢進及び静止張力の軽度な上昇が、10μM 以上でアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対する抑制が認められた。また、本薬は 10mg/kg（静脈内投与）までネコの交感神経節伝達に影響を示さなかった。

呼吸・心血管系に対する作用（資料 4.2.1.3-02、-17～19）

麻酔イヌにおける静脈内投与では、本薬は 1mg/kg 以上で心拍数の一過性の増加、血圧の一過性の下降及び大腿動脈血流量の一過性の増加とそれに続く減少作用が、3 及び 10mg/kg で呼吸数の一過性の増加、心電図の PQ 間隔の延長、ST 分節の一過性の軽度な下降及び T 波の軽度な增高作用が、10mg/kg で QRS 間隔の軽度な延長及び QT 間隔の一過性の軽度な短縮作用が認められた。モルモット摘出右心房では、本薬 1μM 以上の適用で拍動数の減少が、30μM で収縮力の減少が認められた。覚醒イヌにおける経口投与では、200mg/kg まで呼吸数、心拍数、平均血圧及び心電図に影響はなかった。モルモット摘出乳頭筋の活動電位に対して、本薬 10μM は APA 減少、V_{max} 抑制及び APD₃₀ 短縮作用を示したことから、麻酔イヌでみられた心電図の PQ 間隔の延長及び QRS 間隔の軽度な延長は Na 及びカルシウム（以下、Ca）電流抑制作用に起因したものと考えられた。

胃腸管系に対する作用（資料 4.2.1.3-20～24）

本薬は、300mg/kg（経口投与）までマウスの消化管輸送能に影響を示さなかった。ラットの胃及び腸運動に関しては、3mg/kg（静脈内投与）以上で一過性に筋緊張度を上昇させ、10mg/kg（静脈内投与）以上で胃液分泌を抑制したが、同様な作用は利尿薬であるフロセミド及びイソソルビドでも認められることから、一定量以上の尿量増加に伴った変化と考えられた。

主要代謝物（静脈内投与）の安全性薬理試験（資料 4.2.1.3-25～46）

マウスの一般症状及び行動観察では、10mg/kg の M1 により尿量の増加及び身体緊張度の低下

を、10mg/kg の M2 により尿量の増加を示した。いずれの代謝物も 10mg/kg まで痙攣を誘発せず、ストリキニーネ痙攣にも影響しなかった。また、麻酔イヌにおいて、M3 は 0.3mg/kg 以上で投与直後に呼吸数に対して一過性の増加作用を示し、M4～M7 は 10mg/kg で増加作用を示した。心拍数に対しては、M5 は 0.3mg/kg 以上、M4 は 1mg/kg 以上、M6 は 3mg/kg 以上、並びに M2、M3 及び M7 は 10mg/kg で増加作用を示した。血圧に対しては、M5 は 0.3mg/kg 以上、M4 は 1mg/kg 以上、M1 は 3mg/kg 以上、並びに M3、M6 及び M7 は 10mg/kg で一過性の降下作用を示した。大腿動脈血流量に対しては、M5 は 1mg/kg 以上で増加作用を、M6 は 3mg/kg で一過性の増加作用、10mg/kg で一過性の減少作用を示し、M7 は 10mg/kg で減少作用を示した。心電図に対しては、M4 及び M5 が 1mg/kg 以上で T 波振幅の增高、3mg/kg 以上で ST 分節の下降及び QRS 幅の延長作用を示し、また、M5 は 3mg/kg 以上で PR 時間の延長及び QT 時間の短縮作用を示した。M3 は 10mg/kg で T 波振幅の增高並びに投与直後の一過性の PR 時間及び QT 時間短縮作用を示し、M7 は ST 分節の下降及び T 波振幅の減少作用を示した。

4) 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たって、資料は提出されていない。

< 機構における審査の概要 >

機構は、正常覚醒ラットにおける水利尿作用試験において、4 時間蓄尿では本薬による尿中電解質排泄量の増加が認められるが、24 時間蓄尿では認められない理由を尋ねた。

申請者は、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量は本薬投与後 4～6 時間までは増加したものの、腎臓の電解質バランスの維持機構により、投与後 8 時間以降では溶媒投与群と比較してむしろ減少したため、増加分は相殺され、24 時間蓄尿では電解質排泄量の増加が認められなかったものと考えると回答した。

機構は、覚醒イヌにおける水利尿作用試験において、血清浸透圧、血漿レニン活性及び血漿バソプレシン濃度への影響が本薬とフロセミドで異なる理由について、バソプレシン分泌促進の機序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。バソプレシンの分泌は、血漿浸透圧の変動による浸透圧調節系と循環血液量や血圧の変動による容量・圧調節系により強く制御されると共に、末梢血液中のアンジオテンシン によっても促進される。覚醒イヌに本薬 30mg/kg を経口投与したときの血漿レニン活性は変動しないことから、血漿バソプレシン濃度の上昇は、本薬の水利尿作用を反映した血清浸透圧の上昇を介した現象と考えられる。一方、塩類排泄型利尿薬であるフロセミド 1 及び 3mg/kg を投与したとき、血清浸透圧は低下する傾向が認められ、また、血漿レニン活性はフロセミドにより用量依存的に上昇したことから、血清浸透圧の低下はバソプレシン分泌に対して抑制的であり、血漿レニン活性の上昇はバソプレシン分泌に対して促進的であるため、結果として血漿バソプレシン濃度への影響は相殺され、有意な変動が認められなかったと考えられた。

機構は、SIADH モデルラットでは漸増投与法により本薬の CPM 発症に関する安全性が向上していることから、ヒトにおける漸増投与法の有用性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床においては、中等度～重症患者の臨床症状を速やかに取り除く必要があり、15mg 1 日 2 回の反復経口投与では明らかな作用を認められないこと等から、効果が確実な 30mg 1 日 1 回の投与を初回から行うことが妥当と考える。ただし、本薬の投与に際

しては、血清 Na 濃度をモニターし、CPM の発現には最も注意を払う必要がある。なお、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした反復経口投与試験（129-C*-001P 試験）の有効性評価対象 16 例では、初回から 30mg 1 日 1 回の固定用量で本薬を投与したが、CPM 様の症状は認められなかった。

機構は、本薬の血小板凝集抑制により易出血性の副作用が発現する可能性を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。パソプレシンは、*in vitro* 試験においては、血小板の V_{1a} -受容体を介した血小板凝集作用を示すが、本反応は健康成人の生理的な血中パソプレシン濃度に比較して非常に高濃度でしか認められない。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者においては、健康成人と比較して高い血中パソプレシン濃度（0.4～18.9pg/mL）を示すものの、血小板凝集を惹起するには低濃度であり、本薬が臨床使用下で V_{1a} -受容体拮抗作用を発現したとしても、易出血性の副作用が発現する可能性は低いと考える。また、ラット及びイヌを用いた 13 週間反復経口投与試験においても、易出血性を示唆する変化は認められていない。

機構は、 V_2 -受容体に対する親和性が大きく異なる光学異性体を投与したときの利尿作用が同様であることの理由について、代謝物が寄与していると考察した根拠を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の R(+) 体及び S(-) 体をラットに経口投与した際、それぞれ生体内変換は認められなかったが、血漿中存在比は S(-) 体の方が低値を示した。投与後生成する代謝物を比較すると、M4 及び M5 では投与された光学異性体に対応した光学異性体が主として生成し、M1、M2 及び M3 の血漿中存在比は総じて本薬の S(-) 体投与時の方が高い傾向にあった。本薬の R(+) 体及び S(-) 体投与時には、生成代謝物及びそれらの血漿中存在比に相違が認められ、これらの相違は、M4 及び M5 が本薬から生成されるのに対して、M1、M2 及び M3 は光学活性を有しない M8 を介して生成されること、及び本薬の S(-) 体は R(+) 体と比較して代謝を受けやすいことによると考えられた。以上の代謝の相違に、各代謝物のラット V_2 -受容体に対する親和性及び血漿中の存在比から算出した相対力値を勘案すると、経口投与後の利尿作用は両光学異性体でほぼ同程度になると推測された。

機構は、本剤はラセミ体を用いていることから、ラセミ体投与時も光学異性体投与時と同様の薬理活性を示すのか説明を求めた。

申請者は、覚醒雄性ラットに本薬のラセミ体、R(+) 体及び S(-) 体（1、3 及び 10mg/kg）を投与した時の投与後 0～4 時間の尿量及び ED₅₀ 値に差が認められなかったと回答した。

機構は、安全性薬理試験における中枢神経系への作用は本薬の中枢作用であるのか、あるいは副作用（CPM）の結果であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。安全性薬理試験では、本薬 30mg/kg 以上をイヌ及びマウスに経口投与した場合には、中枢神経系に対する影響がみられているが、そのほとんどが投与 0.5 時間後には発現し、0.5～1 時間後又は 2 時間後に作用のピークが認められている。一方、マウスの一般症状観察では、尿量増加作用は概ね投与 1 時間後以降に発現し、その作用のピークは投与 2～6 時間後であり、中枢作用の発現と尿量増加作用の発現には時間的なずれがあった。また、マウスにおいて本薬 30mg/kg 以上を経口投与したときに血清浸透圧の有意な上昇がみられ、その作用は 100mg/kg でほぼ最大に達したが、一般症状に対する影響はなく、血清浸透圧上昇作用を示す投与量と中枢神経系に対する作用を示す用量には差が認められた。さらに、ラットの静脈内単回投与毒性試験において、25 及び 50mg/kg 投与群では痙攣、振戦又は腹臥姿勢等の中枢神経系に対する影響と考えられる症状がいずれも投与直後から観察されたが、本薬の薬理作用は腎集合管で

の V_2 -受容体拮抗作用に基づく水再吸収阻害であり、自由水の排泄増加により血漿 Na 濃度が急激に上昇した結果 CPM が起こるには、ある程度の時間を要するものと考えられる。以上より、安全性薬理試験における中枢神経系への作用は本薬の中枢作用であると考えられる。

機構は、これらの申請者の回答を妥当と判断した。

(2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

1) 吸収 (資料 4.2.2.2-01 ~ 03)

雄性ラット及び雄性イヌに本薬 (10、30 及び 100mg/kg) を絶食下単回経口投与した時の血中の最高濃度到達時間 (以下、 t_{max}) はそれぞれ 0.25 ~ 0.5 及び 2 ~ 3h、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.1 ~ 1.6 及び 2.0 ~ 2.3h であり、最高濃度 (以下、 C_{max}) 及び血中濃度 - 時間曲線下面積 (以下、 AUC_t) は用量に依存して増加した。雌雄ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を経口投与した時の吸収率は約 80% であったが、経口投与と静脈内投与を比較した絶対的生物学的利用率は、雄性ラット (10mg/kg) で 5.86%、雄性イヌ (30mg/kg) で 1.8% と推定された。また、本薬を単回静脈内投与した雌ラット (3mg/kg)、雄性ラット (10mg/kg) 及び雄性イヌ (1 ~ 10mg/kg) における定常状態の分布容積はそれぞれ 0.7、4.3 及び 3.9 ~ 4.8 L/kg、全身クリアランスはそれぞれ 2.1、6.8 及び 1.5 ~ 1.8 L/h/kg であった。

雌雄ラットに本薬 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の C_{max} (雄: 587ng/mL、雌: 1,995ng/mL、以下同順) 及び AUC_t (1,258 ng·h /mL、3,979 ng·h /mL) は、雌ラットが雄性ラットよりもそれぞれ 3.4 及び 3.1 倍高かった。一方、本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を雌雄ラットに投与した時、血液中放射能濃度の C_{max} (4.86 μ g eq/mL、4.96 μ g eq/mL) はほぼ同程度、 AUC_{24h} (34.7 μ g eq·h/mL、46.3 μ g eq·h/mL) は雌性ラットが雄性ラットの 1.3 倍であった。

雄性ラット及び雄性イヌに本薬 30mg/kg を、単回経口投与した時の本薬の血漿中濃度に及ぼす食餌の影響について検討した結果、両動物とも絶食下投与時に比べて t_{max} は遅延 (ラット: 0.5h、イヌ: 1h) したが、 C_{max} はほぼ同程度で、 AUC_t はラットでは 26% 低下し、イヌでは約 1.4 倍に増加した。

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を非絶食下 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、反復投与後約 1 週間で血液中放射能濃度は定常状態に達し、最終投与後の C_{max} は初回投与後の 2.3 倍、最終投与 24 時間後の血液中放射能濃度は初回投与後の 4.2 倍に増加した。反復投与後の血液中放射能濃度の $t_{1/2}$ は 85h であり、単回投与時 (76h) の 1.1 倍であった。

2) 分布 (資料 4.2.2.2-03、-04、4.2.2.3-01、-02、5.3.2.1-01)

雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時、ほとんどの組織で投与後 1 時間までに C_{max} に達し、投与後 1 時間ににおいて、血漿中放射能濃度に対する組織内放射能濃度比 (T/P) は、肝臓 (22.2)、肺 (18.9)、小腸 (14.9)、副腎 (11.7) の順に高く、精巣 (投与後 8 時間で 3.35) も血漿より高い値を示した。一方、大脳 (0.40)、小脳 (0.42) 及び延髄 (0.37) では血漿よりも低かったが、本薬の ^{14}C -標識体に由来する放射能の血液脳関門の通過が認められた。ハーダー腺、肝臓、精巣、皮膚及び動脈からの放射能の消失は遅かったが、投与後 336 時間までに大部分の組織から放射能は消失した。

PVG 系雄性ラットに本薬の ^{14}C -標識体 30mg/kg を非絶食下単回経口投与した時、メラニン含有

組織である眼球及び有色皮膚の組織内濃度はそれぞれ投与後 8 時間及び 2 時間で Cmax (眼球 : 30.2 $\mu\text{g eq/g}$ 、有色皮膚 : 12.1 $\mu\text{g eq/g}$) に達した。眼球における投与後 8 ~ 672 時間の t_{1/2} は約 13 日、有色皮膚における投与後 2 ~ 168 時間の t_{1/2} は約 1.5 日、投与後 168 ~ 672 時間では約 114 日であった。

雄性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を非絶食下 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、最終投与後 96 時間の T/P は、精巣 (264) 肝臓 (253) 動脈 (178) 脾臓 (66) ハーダー腺 (53) 腎臓 (40) 副腎 (35) 肺 (31) 血液 (25) 及びリンパ節 (24) と、最終投与後の時間と共に増加した。投与後 672 時間でも多くの組織に放射能が検出され、放射能の残留性が認められた。

In vitro における本薬の ¹⁴C-標識体 (添加濃度 0.01 ~ 10 $\mu\text{g/mL}$) の雄性ラット及び雄性イヌの血漿蛋白への結合率は 86.7% 以上であった。本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の血漿蛋白結合率は、雄性ラットでは 77 ~ 82% , 雄性イヌでは 79 ~ 92% であり、血球移行率は、投与後 0.25 ~ 24 時間では 36 ~ 54% (雄性ラット) 及び 29 ~ 47% (雄性イヌ) 48 ~ 96 時間では 60 ~ 81% (雄性ラット) 49 ~ 336 時間では 27 ~ 56% (雄性イヌ) であった。

妊娠 18 日のラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を非絶食下単回経口投与した時、母動物の組織内放射能濃度は投与後 1 ~ 4 時間で Cmax を示した。胎児及び胎児組織内放射能濃度は投与後 1 時間で最高値を示し、胎児肝臓中放射能濃度はすべての時点で母動物の血液より高い値を示した。

分娩後 14 日のラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を非絶食下単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度の AUC_{72h} (376.2 $\mu\text{g eq \cdot h/mL}$) は血液中放射能濃度の AUC_{72h} の 6.7 倍であり、高い乳汁移行が認められた。

3) 代謝 (資料 4.2.2.4-07 ~ 15, 5.3.2.2-05)

In vitro 代謝実験及びラット、ウサギ及びイヌに本薬又は本薬の ¹⁴C-標識体を経口投与後の血漿及び尿糞中代謝物を *in vivo* において検索した結果、代謝物として M1 ~ M21 が同定又は推定された。ラット、ウサギ及びイヌにおいて、*in vitro* 及び *in vivo* で確認された本薬の主要な生体内代謝反応は、活性代謝物 M4 及び M5 を生じるベンゾアゼピン環 5 位のジメチルアミノ基の脱メチル化反応、本薬が N-脱アルキル化され M8 を生成し、更に活性代謝物である M1 を生成する反応、M1 から活性代謝物である M2 及び M3 を生成する水酸化反応、M8 のベンゾアゼピン環が開環し、M11 を経て M6 を生成する反応、開環したベンゾアゼピン環が更に開裂して M7 を生成する反応、M5 が [REDACTED] M17 を生成し、更に [REDACTED] M15 及び M21 を生成する反応であった。これらの一部は更に、グルクロン酸抱合反応により代謝された。

また、本薬、M1、M2、M3、M4、M5、M8、M14 及び M15 は V₂-受容体拮抗作用を示した。

雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌに、本薬の ¹⁴C-標識体をそれぞれ 10、20 及び 30mg/kg の用量で単回経口投与した時、血漿中代謝物の AUC は、雄性ラットでは M7 が最も大きく、次いで M4、M1、M5、M3 の順であり、雌性ウサギ では M7 が最も大きく、次いで M6、M4、M1、M2 の順であり、M19 も多く認められた。雄性イヌでは M2、M4、M6、M3 の順であったが、M7 は雄性ラット、雌性ウサギに比べると小さかった。また、M6 は雌性ウサギ及び雄性イヌに比べて雄性ラットで小さかった。投与後 24 時間までの本薬及びその代謝物の尿中排泄率は、雄性ラットでは M4 (尿中総放射能に対する割合 44.37%) が最も多く、次いで M7 (約 15%) M2 (3.04%) M3 (2.36%) 雌性ウサギでは M7 (約 16%) が最も多く、次いで M19 (10.94%) M6 (7.91%) M12 (7.48%) であった。一方、雄性イヌでは M2 (18.02%) 及び M4 (16.70%) が多かったが、

雄性ラット及び雄性ウサギで排泄率が高かった M7 (2% 以下) はほとんど排泄されなかった。投与量に対する本薬及びその代謝物の尿中排泄率の合計は、雄性ラットで 14.26%、雌性ウサギで 16.55%、雄性イヌで 9.29% であった。本薬及びその代謝物の投与後 24 時間までの糞中排泄率は、雄性ラットで M4(糞中総放射能に対する割合 23.63%) が最も多く、次いで M6(4.38%) M2(4.04%) M9(3.28%) の順で、雌性ウサギでは M4(13.58%) が最も多く、次いで M6(13.08%) M12(9.49%) M1 (7.40%) 本薬 (6.57%) M9 (6.06%) の順で多かった。雄性イヌでは M6 (17.09%) が最も多く、次いで M4 (8.60%) M2 (7.77%) M12 (6.96%) 本薬 (6.10%) の順で多かった。また、雄性ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌにおける投与後 48 時間までの投与量に対する本薬及びその代謝物の糞中排泄率の合計は、それぞれ 38.31%、26.42% 及び 46.71% であった。

雄性ラット及び雄性イヌ に本薬 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の本薬の光学異性体の体内動態について検討した結果、雄性ラット及び雄性イヌにおける血漿中 R(+)-体の AUC_t は S(-)-体のそれ 2.1 倍及び 1.4 倍であった。雄性ラットにおいて、M1 及び M3 の濃度は、R(+)-体又は(4S,5S)-体より S(-)-体又は(4R,5R)-体が高く、M4 及び M5 の濃度は、S(-)-体より R(+)-体が高く推移した。雄性イヌにおいて、M2、M4 及び M5 は R(+)-体又は(4R,5S)-体より S(-)-体又は(4S,5R)-体が高濃度に推移した。M1 は雄性ラット及び雄性イヌにおいてそのほとんどが S(-)-体であった。また、雄性ラットに R(+)-体又は S(-)-体を 15mg/kg の用量で絶食下単回経口投与し、本薬の濃度推移を検討した結果、本薬の R(+)-体及び S(-)-体間の異性化は認められなかった。

雄性ラットに本薬を非絶食下 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、30mg/kg 以上の用量で相対肝重量の増加が、100mg/kg の用量でアミノピリン N-脱メチル化酵素活性の増加及びアニリン水酸化酵素活性の減少等が認められた。また、雄性ラットに本薬を非絶食下 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与した時、10mg/kg 投与において相対肝重量の増加、30mg/kg の用量で蛋白含量の増加等が認められた。雌雄ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験では、本薬 30mg/kg 以上において肝重量の増加及び小葉中心帯から中間帯肝細胞に滑面小胞体の増生が認められた。

4) 排泄 (資料 4.2.2.2-03、-04、4.2.2.4-07、-08)

雄性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の投与後 48 時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 29.8 及び 63.2% (合計 93.0%) 投与後 168 時間ではそれぞれ投与量の 30.4 及び 64.5% (合計 95.0%) であり、本薬の ¹⁴C-標識体 10mg/kg を投与した時の投与後 48 時間までの尿及び糞中排泄率 (それぞれ 24.64 及び 71.65%、合計 96.28%) は、30mg/kg 投与時と同様であった。また、雌性ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の尿及び糞中排泄率は、雄性ラットと同様であった。一方、雌性ウサギに本薬の ¹⁴C-標識体 20mg/kg を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 34.75 及び 35.20% (合計 69.95%) 雄性イヌに 30mg/kg を投与した時の投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 15.7 及び 80.6% (合計 96.2%) であった。

雄性ラットに、本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を非絶食下 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、各回投与後 24 時間までの尿及び糞中排泄率は投与期間中ほぼ一定であり、最終投与後 336 時間までに尿及び糞中にそれぞれ総投与量の 27.2% 及び 69.3% (合計 96.5%) が排泄された。

雌雄ラットに、本薬の ¹⁴C-標識体 30mg/kg を絶食下単回経口投与した時の投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は雄性ラットで 57.5%、雌性ラットで 51.4%、尿中排泄率は雄性ラットで 27.2%、雌性ラットで 28.1%、胆汁及び尿中排泄率の合計は雄性ラットで 84.8%、雌性ラットで 79.5% であつ

た。

本薬の ¹⁴C-標識体を経口投与した雌雄ラットから得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時の胆汁への再排泄率は、雄性ラットで 35.4%、雌性ラットでは 35.1%、尿中排泄率は雄性ラットで 6.8%、雌性ラットで 7.4% であり、腸肝循環が示唆された。

<機構における審査の概要>

雌雄ラットにおける本薬の血漿中濃度の性差について、申請者は、ヒトでは本薬が CYP3A4 及び CYP2C8 により代謝されることを踏まえ、ラット CYP3A1 及び CYP3A2 の発現量の性差によると考察していたことから、機構は、ラット CYP3A 分子種が本薬の代謝に関与することを確認しているのか、また、雌雄ラットで CYP2C 分子種の発現型が異なっていることを考慮する必要はないのか尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の代謝に関するラット CYP 分子種については確認しておらず、また、ラット CYP2C 分子種の発現型についても考慮していなかった。ラットでは CYP2C や CYP3A 等の CYP 分子種の発現量に性差が存在することが知られており、それらが本薬の血漿中濃度における性差の要因と推察される。

機構は、雌雄ラットにおける本薬の血漿中濃度の性差に関する申請者の考察は、データに基づいたものではないものの、CYP 分子種の発現量の性差に起因するとの考察はある程度妥当と判断し、この回答を了承した。

機構は、有色ラットにおいて本薬の ¹⁴C-標識体由来の放射能が 672 時間後においても検出され、メラニンへの結合が示唆されたとしていることから、他の非臨床試験における本薬の眼への影響及び日本人における臨床試験での本薬の眼への影響について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットにおいて本薬の眼への影響について検討した毒性試験成績はないが、眼にメラニンを有しない SD ラット及びメラニンを有するビーグル犬の反復投与毒性試験において、一般眼科学的検査、眼底検査及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。また、ビーグル犬では投与期間の延長に伴って眼に異常が発現することもなく、メラニンへの薬物蓄積が原因と考えられる毒性は認められなかった。国内で実施された臨床試験では、いずれの試験においても眼への影響に関する検査は実施されていない。器官別大分類で眼障害に分類される有害事象は、各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験（4 試験：171 例）で 1 例（0.6%）に眼瞼紅斑が認められたが、健康成人を対象とした臨床薬理試験（11 試験：286 例）及び SIADH 患者を対象とした臨床試験（2 試験：28 例）では認められなかった。また、注射剤を用いた臨床試験（8 試験：126 例）において、霧視及び複視が各 1 例（0.8%）認められた。イヌでの長期投与毒性試験において眼に異常が認められていないこと、臨床試験において眼に関連する有害事象はいずれも投与開始後早い時期に認められていること等から、本薬のメラニン結合性（残留性）に関連して、ヒトにおいて眼に重篤な有害事象が発生する可能性は低いと推察された。

機構は、この回答を了承した。

(3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概要>

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（本薬 500、1,000、1,500 及び 2,000mg/kg）は SD ラット（1 群雌雄各 5 例）

及びビーグル犬（同雌雄各 2 例）を用いて実施された。ラットでは 1,000mg/kg の雌で 2/5 例、1,500mg/kg の雌雄でそれぞれ 1/5 例、2,000mg/kg の雄で 3/5 例、雌で 2/5 例に死亡がみられ、概略の致死量は、雄では 1,000 ~ 1,500mg/kg、雌では 500 ~ 1,000mg/kg と判断された。一般状態観察では、投与後に振戦、よろめき歩行、身体緊張度低下、痙攣及び下腹部の濡れ等がみられた。投与 2 日後までに死亡した例は痙攣を伴っていた。投与 6 日後に死亡した例では投与 4 日後以降に自発運動低下及び削瘦が認められた。剖検及び病理組織学的検査の結果、胸腺及び脾臓の萎縮性変化が認められ、生存例では脾臓で髓外造血が認められた。イヌにおいては、2,000mg/kg を投与しても死亡は認められず、概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。一般状態観察では投与後、一過性に眼瞼下垂、舌なめずり、嘔吐及び薬物混入便等がみられた。

2) 反復投与毒性試験

ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

ラット（1 群雌雄各 10 例）に本薬 10、30 及び 100mg/kg を 13 週間強制経口投与した反復投与毒性試験が実施された。さらに、対照群及び 100mg/kg/日群に各群雌雄 6 例ずつ追加し、4 週間休薬による回復性が検討された。本試験では 100mg/kg/日の雄で 1/16 例に投与過誤による死亡がみられたが、本薬投与に起因した死亡例は認められなかった。一般状態観察では 100mg/kg/日の雄 4 例及び雌 1 例で投与後に流涎が認められた。摂水量については、本薬の薬理作用である利尿作用に起因した増加が被験物質投与全群でみられ、尿検査では尿量増加あるいは尿浸透圧低下が 10mg/kg/日の雌を除く被験物質投与全群で認められた。血液生化学的検査では、雌雄とも 100mg/kg/日でコレステロール、リン脂質、 α_2 -、 α_3 -及び β -グロブリンの増加、各グロブリン増加に起因した血清中アルブミン/グロブリン比の低下がみられ、さらに雄の 100mg/kg/日ではアルカリホスファターゼ、総蛋白及び Ca の増加も認められた。剖検時には肝臓の黄色調（黄褐色）を示す個体が、雄では 30mg/kg/日以上で増加傾向にあり、雌では 100mg/kg/日で認められた。病理組織学的には小葉中心帯～中間帯肝細胞の空胞増加が雄の 30mg/kg/日以上でみられ、その程度及び頻度には用量依存的な増強がみられたが、雌では 100mg/kg/日で小葉辺縁帯肝細胞でのみ空胞増加が認められた。電子顕微鏡観察では脂肪滴の増加が確認され、胆管上皮細胞の空胞化が 100mg/kg/日の雌雄でみられ、肝臓小葉間胆管上皮細胞にミエリン様構造物が認められ、同様の変化は雌の 100mg/kg/日で腎臓近位尿細管上皮細胞にもみられた。なお、雌雄の肝臓では、30mg/kg/日以上で肝臓重量の増加とともに小葉中心帯肝細胞の肥大がみられ、電子顕微鏡観察では小葉中心帯～中間帯肝細胞に滑面小胞体の増生が認められた。100mg/kg/日では本薬投与に起因した変化として、腎臓髓質集合管上皮細胞に PAS 陽性顆粒が雌雄で認められ、電子顕微鏡観察により、この顆粒は変性した糸球体由来の二次ライソゾームである可能性が示唆された。雄では腎臓重量の増加も認められた。投与期間中及び投与期間終了時に認められた変化は、4 週間の休薬により回復性を示した。

以上のことから、本試験における無毒性量は雄で 10mg/kg/日、雌で 30mg/kg/日と判断された。

イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

イヌ（1 群雌雄各 3 例）に本薬 10、20、75 及び 200mg/kg を充填したゼラチンカプセル剤を 13 週間経口投与した反復投与毒性試験が実施された。さらに、対照群、75 及び 200mg/kg/日群に各群雌雄 2 例ずつ追加し、4 週間休薬による回復性が検討された。本試験において死亡例は認められず、一般状態観察では、75mg/kg/日以上の雌雄で嘔吐がみられ、200mg/kg/日では流涎が認められた。吐物及び糞便中には白色薬様物が含まれていた。体重及び摂餌量については、200mg/kg/

日の雌雄で減少が認められた。血液学的検査では、200mg/kg/日の雌雄で白血球数の減少が、骨髄検査では顆粒球系細胞比率の低下が認められた。血液生化学的検査では、75mg/kg/日以上の雌雄でコレステロール及びリン脂質の増加が、200mg/kg/日の雌雄では更にアルカリホスファターゼ及びトリグリセライドの増加が認められた。病理組織学的検査において肝細胞間に胆汁栓が75mg/kg/日以上で、限局性の肝細胞壊死が200mg/kg/日で認められ、壊死がみられた雄1/5例ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）の上昇も認められた。なお、剖検時に削瘦がみられた200mg/kg/日の雄1/5例では、胸腺、下顎リンパ節、脾臓、前立腺及び精巣の萎縮並びに皮膚の菲薄化がみられ、病理組織学的には精巣の精細胞減少、精巣の間細胞の腫脹、骨髄造血細胞の減少及び胸腺萎縮が認められた。さらに、アウエルバッハ及びマイスネル神経叢の神経細胞内に小空胞、パイエル板、下顎リンパ節、内側咽頭後リンパ節、腸間膜リンパ節及び口蓋扁桃に泡沫状マクロファージが200mg/kg/日でみられ、アウエルバッハ及びマイスネル神経叢の神経細胞内における小空胞及び泡沫状マクロファージの出現（パイエル板）は75mg/kg/日でも認められた。電子顕微鏡観察ではアウエルバッハ及びマイスネル神経叢の神経細胞内並びにパイエル板の細網細胞内にミエリン様構造物が確認された。なお、本薬の薬理作用に起因したと考えられる摂水量の増加、尿検査における尿量増加及び尿浸透圧低下が75mg/kg/日以上の雌雄で認められた。投与期間中及び投与期間終了時に認められた変化は、4週間の休薬により回復性を示した。

以上のことから、本試験における無毒性量は雌雄とも20mg/kg/日と判断された。

トキシコキネティクスの評価

反復投与時の曝露量を検討するため、ラット及びイヌにおいて4週間反復経口投与トキシコキネティクス試験が実施された。雌雄ラットに本薬4、10、30及び100mg/kgを反復投与した時、血清中本薬及び代謝物のCmax及びAUC_{24h}は投与量の増加にほぼ相関した増加を示した。投与初日に対する4週間反復投与時の血清中本薬及び代謝物のCmax及びAUC_{24h}の比は、雄の全投与群並びに雌の30及び100mg/kg投与群でCmaxは0.3～0.7、AUC_{24h}は0.4～0.5であった。また、雄性ラットの4mg/kg投与群におけるM1のCmaxは2.6、AUC_{24h}は2.5であり、雌ラットの4mg/kg投与群におけるM6のCmaxは2.1であった。それ以外のCmax及びAUC_{24h}の比はいずれも2以下であり、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。また、ラットでは全用量で雌が雄よりもCmaxで2.5～31.4倍、AUCでは3.5～15.4倍高い曝露を示し、性差が認められた。

雌雄イヌに本薬8、20、75及び200mg/kgを反復投与した時、血清中本薬のCmax及びAUC_{24h}は投与量に相関して増加した。一方、雄性イヌにおいて、75mg/kg投与群よりも20mg/kg投与群でCmax及びAUC_{24h}が高い化合物が確認されたが（最大で2.0倍）、雌イヌでは用量依存的なCmax及びAUC_{24h}の増加が認められた。投与初日に対する4週間反復投与時のCmax及びAUC_{24h}の比は、雄性イヌの200mg/kg投与群で、M7のCmaxは3.6、AUC_{24h}は3.4、M2のCmaxは2.3、AUC_{24h}は2.1であった。また、雌イヌの200mg/kg投与群で、本薬のCmaxは2.2、AUC_{24h}は4.1、M7のCmaxは3.1、AUC_{24h}は2.9であった。その他の群では明らかな蓄積性は認められなかった。

また、妊娠ウサギにおける13日間反復経口投与トキシコキネティクス試験も実施された。

ラット及びイヌにおける無毒性量での曝露量を、健康成人男性に本薬30mgを10日間経口投与した際の曝露量（AUC換算）で比較したところ、本薬では、ラットの雄が1.5倍、雌が109.1倍、イヌの雄が58.3倍、雌が35.6倍高かった。一方、代謝物では、ラットにおけるM6の曝露量が臨床における曝露量よりAUC換算で低値を示した以外高い曝露を示し、総じてラット及びイヌの無

毒性量における曝露は臨床用量よりも高かった。

3) 遺伝毒性試験

本薬の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として、細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォ-マ試験並びにほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施され、*in vivo* 試験として、ラットを用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

DNAに対する影響を検出する試験系として実施された細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験は陰性であった。染色体への影響を評価する試験系として実施されたマウスリンフォ-マ試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット骨髄を用いた小核試験及びマウス単回経口優性致死試験で認められた影響は以下のとおりである。

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験として、チャイニーズハムスターの肺由来CHL細胞を用いた*in vitro* 染色体異常試験が実施され、24及び48時間処理2.0 μ g/mL以上では染色体の数的異常が誘発されたが、構造異常は誘発されなかった。異数性を誘発しない最高濃度1 μ g/mL(24時間処理)は、健康成人男性に臨床推奨用量30mgを10日間経口投与した際のAUC平均値の2,181倍、また30mgを単回投与した健康成人男性におけるAUCの個体別最大値の1,263倍であることから、臨床での投与により上記の異数性の影響が現れる可能性は低いと考えられた。

ラット骨髄赤血球小核試験では、単回及び3日間経口投与では250mg/kg/日以上において、紡錘糸形成阻害作用による染色体不分離と考えられる小核頻度の増加がみられたが、静脈内投与では30mg/kg/日、3日間反復投与でも小核誘発性は認められなかった。

In vivo のマウス優性致死試験において、雄では優性致死誘発作用は認められず、雌では250mg/kg/日を卵子の減数分裂期に投与した時にのみ優性致死率が有意に増加したことから、これは有糸分裂阻止作用に基づく染色体数的異常に起因すると考えられた。

4) がん原性試験

マウス104週間混餌投与がん原性試験(10、30及び100mg/kg/日)において、体重増加抑制が雄の100mg/kg/日、雌の30及び100mg/kg/日で認められ、摂餌量は雄の100mg/kg/日で増加が認められた。病理学的検査では、解剖時に肝臓の結節(複数個)の増加が100mg/kg/日の雄でみられ、組織学的には、肝細胞腺腫(良性)の発生率の有意な増加が認められた。一方、肝細胞腺腫の発生早期化及び本腫瘍発生による死亡率の増加は認められず、肝細胞癌及び前腫瘍性病変の発生頻度にも変化はみられなかった。

ラット104週間混餌投与がん原性試験(3、10及び30mg/kg/日)において、体重増加抑制及び摂餌量の低下が雌の10mg/kg/日以上で認められた。病理組織学的検査では、雌雄ともに本薬に関連した腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

5) 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験として、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験(10、30及び100mg/kg/日)が行われた結果、一般状態では、流涎が100mg/kg/日の雌雄少數例で一過性にみられ、また、体重増加量の一過性の低下及び摂餌量の一過性の減少が、100mg/kg/日の雌雄で投与初期にみられた。これらのことから、雌雄の一般毒性学的無毒性量は30mg/kg/日、雌雄の生殖及び胎児に対する無毒性量はともに100mg/kg/日と判断された。

胚及び胎児発生に関する試験に関する試験として、ラット器官形成期投与試験及びウサギ器官形成期投与試験が実施された。ラット器官形成期投与試験(帝王切開動物:10、30、100及び

200mg/kg/日、自然分娩動物：10、30 及び 100mg/kg/日）において、30mg/kg/日以上で摂餌量の減少、100mg/kg/日以上で投与初期の体重減少、200mg/kg/日では膿出血が認められた。胎児では、200mg/kg/日で着床後死亡の増加、体重低下、奇形及び変異（外形、内臓及び骨格）の増加、骨化遅延が認められた。出生児では、外形、出生率、生存率、離乳率、体重、発育分化、反射機能、学習能力、生殖能力及び剖検所見に本薬の影響は認められなかった。以上のことから、本試験条件下における本薬の無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響については 10mg/kg/日、生殖については 100mg/kg/日、胎児あるいは出生児に関してはそれぞれ 100mg/kg/日と判断された。

ウサギ器官形成期投与試験（10、20 及び 40mg/kg/日）において、母動物（17 例）では、40mg/kg/日で流産及び膿出血（衰弱していたため切迫屠殺）が各 1 例みられ、また、体重及び摂餌量の減少もみられた。胎児では、20 及び 40mg/kg/日で着床後死亡率の増加傾向が認められた。以上の結果から、母動物の一般毒性学的及び生殖における無毒性量は 20mg/kg/日、胎児における無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験として、ラット周産期及び授乳期投与試験（10、30 及び 100mg/kg/日）が行われた結果、主たる所見として、母動物では 30mg/kg/日以上で投与初期（妊娠末期）に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、100mg/kg/日では授乳期においても体重及び摂餌量への影響が継続した。出生児では 100mg/kg/日の雌雄で出生時体重の低下、生後の体重増加抑制が認められた。以上の結果、本薬の母動物の一般毒性学的無毒性量は 10mg/kg/日、母動物の生殖に関する無毒性量は 100mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。

6) 局所刺激性試験

本剤は経口投与されるため、局所刺激性試験については提出されていない。

7) 抗原性試験

本薬は、モルモットを用いた2種類のアナフィラキシー試験（全身性アナフィラキシー反応試験、受身皮膚アナフィラキシー反応試験）で陰性を示し、抗原性はないと判断された。

8) 主要代謝物の単回投与毒性試験

代謝物の単回投与毒性試験として、本薬の主要代謝物であるM1～M7（10、30及び100mg/kg/日）を雄性ラットに単回皮下投与した結果、主たる所見として、M5の100mg/kg/日投与時に一過性の摂餌量減少がみられた。剖検では、M7を除く代謝物の100mg/kg/日投与群の投与部位皮下に薬物残存がみられた。なお、これら代謝物100mg/kg/日皮下投与時の曝露量は、健康成人男性に臨床推奨用量30mgを単回経口投与した際のAUCに比べて、M1が164.0倍、M2が268.8倍、M3が680.5倍、M4が67.5倍、M5が194.5倍、M6が9.8倍、M7が1,456.2倍高値であった。

9) 光学異性体の単回投与毒性試験

光学異性体の単回投与毒性試験として、本薬のR(+)体及びS(-)体（500、1,000及び2,000mg/kg/日）を雌ラットに単回投与した結果、いずれの光学異性体についても、500mg/kg/日以上で一過性の摂餌量減少を伴った体重減少又は体重増加抑制が、2,000mg/kg/日ではよろめき歩行、自発運動低下及び死亡例がみられ、R(+)体とS(-)体の毒性発現に明らかな差はないと考えられた。

< 機構における審査の概略 >

機構は、反復投与毒性試験において、雌雄ラットで腎臓髓質集合管上皮細胞における過ヨウ素酸シッフ反応（PAS）陽性顆粒が認められ、雄性ラットでは腎臓重量の増加が認められるなど、

腎臓に対する影響がみられたのに対し、イヌでは影響がみられなかったことから、ヒトで同様の腎障害が発現する可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットとイヌで腎臓への影響が異なる理由は不明であるが、ラット 13 週間反復投与毒性試験で腎臓に影響がみられた 100mg/kg/日の曝露は、健康成人男性に本薬 30mg を 10 日間連日経口投与した際と比べて、AUC 換算で、本薬では 155.7 ~ 549.0 倍、主要代謝物では 1.7 ~ 616.9 倍であり、また V_2 -受容体拮抗活性の強度を示す相対力値の総和としても 62.1 倍と高く、ラット反復投与毒性試験の高用量でみられた腎臓の変化がヒトで生じる可能性は極めて少ないと考えられる。

機構は、13 週間反復投与毒性試験における 200mg/kg/日の雄性イヌ 1 例で認められた剖検時の所見（胸腺、下頸リンパ節、脾臓、前立腺及び精巣の萎縮並びに皮膚の菲薄化、病理組織学的検査での精巣の精細胞減少、精巣の間細胞の腫張、骨髓造血細胞の減少、胸腺萎縮）に関し、本薬の影響（有糸分裂阻止作用）の可能性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。いずれの変化も嘔吐によるストレスあるいは摂餌量減少による栄養不良の影響が大きいものと推察されるが、本薬のヒト末梢血由来リンパ球培養細胞を用いた有糸分裂阻止試験では、1 μ g/mL 以上で阻止作用がみられ、イヌ 13 週間反復投与毒性試験においては、この濃度を越える血漿中濃度が 200mg/kg/日群の雌雄でみられており、これらの変化に本薬の有糸分裂阻止作用が関与している可能性も否定できないと考えられる。

機構は、ラットを用いた赤血球小核試験において、反復経口投与と反復静脈内投与で小核異常に差異がみられた理由の説明及びヒトでの安全性について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットに本薬 250mg/kg の 3 日間反復経口投与時に、小核頻度の増加及び骨髓細胞への毒性を示す指標である多染性赤血球比の減少がみられたのに対し、30mg/kg の 3 日間反復静脈内投与時にはみられなかった。30mg/kg 静脈内投与時の Cmax は、小核誘発性が認められた最低用量である 250mg/kg 経口投与時の約 2 倍高かったが、30mg/kg 静脈内投与時の AUC は、小核誘発性が認められなかった最高用量である 125mg/kg 経口投与時の約 0.3 倍と低く、ラット小核誘発に対する AUC の関与が示唆された。また、2 μ g/mL を 24 時間処理したときに染色体数的異常がみられたが、300 μ g/mL を 6 時間処置したのち 18 時間回復した時には陰性であったことから、染色体数的異常誘発には作用に必要な濃度が一定時間以上持続する必要があることが示唆された。以上のことから、反復経口投与と反復静脈内投与試験成績の差異は、経口投与に比べて静脈内投与は本薬の曝露濃度が低く、かつ曝露時間が短いため標的細胞に毒性も認められず、紡錘糸形成阻害作用に必要な曝露が持続されないことが原因と考えられる。

機構は、ラット催奇形性及びウサギ胚致死作用試験が陽性であるのに加え、マウス単回経口優性致死試験において、雌の卵子減数分裂期の 250 mg/kg/日投与時に陽性となることから、添付文書（案）の禁忌に記載されている「妊娠又は妊娠している可能性のある婦人」に加えて、「妊娠の可能性のある婦人」を禁忌の対象とすること等の注意喚起の必要性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。卵子の減数分裂期に本薬を投与されたヒトでの安全性は確認されておらず、減数分裂期の曝露により、本薬が卵子の受精あるいは受精後の胚発生を阻止するおそれがあるため、「妊娠の可能性のある婦人」についても、使用上の注意の「警告」に「本剤では優性致死作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には、避妊をさせること。」を、また、「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「妊娠する可能性のある婦人には、避妊をさせること。」（動物実験（雌マウス）で卵子の減数分裂期に投与したとき、優性

致死作用が報告されている。」を追記し、注意喚起する。

機構は、本薬において認められた毒性変化は、いずれも臨床推奨用量 30mg に比して高い用量で発現しており、十分な安全域が確保され、また、がん原性試験において腫瘍発生率増加は認められず、抗原性も確認されなかった。一方、ラット催奇形性、ウサギ胚致死作用試験及びマウス単回経口優性致死試験成績から、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に加えて「妊婦の可能性のある婦人」には避妊をさせることで、本薬の用法及び用量における安全性は確保されているものと考える。

4. 臨床に関する資料

(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概要>

1) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

健康成人を対象とした臨床試験(129-A*-003 試験、129-B*-001 試験、129-B*-004 試験、129-C*-005P 試験、129-H*-004 試験) 及び患者を対象とした臨床試験 (129-B*-005P 試験、129-B*-006P 試験、129-B*-007P 試験) においては、本薬を 1 % 含有する散剤 (以下、散剤 1%) 及び本薬を 20% 含有する散剤 (以下、散剤 20%) とそれぞれのプラセボ散剤が混合された製剤が用いられた。患者を対象とした臨床試験 (129-C*-001P 試験、129-C*-003P 試験、129-C*-004P 試験、129-D*-001P 試験) 及び健康成人を対象とした臨床薬理試験 (129-E*-001P 試験、129-G*-001 試験、129-H*-002 試験、129-H*-003 試験、129-H*-004 試験、129-H*-005 試験、129-H*-006 試験) においては、市販予定製剤と同一処方の本薬を 30mg 含有するフィルムコート錠 (以下、30mg 錠) が、各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験 (129-D*-001P 試験) においては、本薬を 15mg 含有するフィルムコート錠 (以下、15mg 錠) が用いられた。

製剤間の溶出挙動

散剤 (30mg) と錠剤 (30mg) の溶出性は、製剤の規格及び試験方法に設定されている溶出試験方法により比較された。試験開始 20 分後までは両剤型間に溶出率の差が認められたが、30 分後には差は認められなかった。また、試験開始 15 分後の錠剤の平均溶出率は 90% を超えていた。

経口投与時のバイオアベイラビリティ(資料 5.3.1.1-01、-02、5.3.1.2-01、5.3.3.1-01、-02、5.3.3.4-01)

本薬 30 mg 錠の絶対的生物学的利用率の検討を目的とした臨床試験は実施していないが、本薬の注射剤の単回静脈内投与試験 (129-A*-001 試験) 及び 30 mg 錠を用いた臨床薬理試験で得られた本薬の主な薬物動態パラメータを参考として算出した絶対的生物学的利用率は 0.5 ~ 0.8% であった。

生物学的同等性試験 (資料 5.3.1.2-01)

健康成人男性 20 例を対象として、散剤 30 mg (本薬 20% 散剤をプラセボ散剤で希釈し、一包の充填量を 500 mg とした散剤) と 30 mg 錠 1 錠を 7 日間の休薬期間を有して絶食下に単回経口投与する非盲検交叉試験が実施された。主要評価項目である活性体合計 (本薬、M1 ~ M5 及び M8) の Cmax 及び AUC_{48h} の散剤 30 mg に対する 30 mg 錠 1 錠の比は、それぞれ 0.95 (90% 信頼区間 : 0.85 ~ 1.06、以下同様) 及び 1.03 (0.95 ~ 1.10) であり、いずれも生物学的同等性の許容範囲 (0.80 ~ 1.25) 内であったことから、散剤 30mg と 30 mg 錠は生物学的に同等であると判定された。なお、副次的評価項目である本薬及び各活性代謝物 (M1 ~ M5) の Cmax 及び AUC_{48h} は、本薬の AUC_{48h} で 0.68 (0.55 ~ 0.84) と生物学的同等性の許容範囲より小さく、M5 の Cmax で 0.95 (0.79 ~ 1.14)

と生物学的同等性の許容範囲からわずかに外れていたが、その他の活性代謝物(M1 ~ M4)の Cmax 及び AUC_{48h} は、いずれも生物学的同等性の許容範囲内であった。

2) 臨床薬理の概要

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び *ex vivo* 試験の成績、並びに日本人健康成人男性を対象とした本薬の薬物動態の成績、食事の影響試験の成績、及び薬物相互作用試験の成績が評価資料として、英国人健康成人男性を対象とした本薬の薬物動態試験の成績が参考資料として提出された。

2)-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績

蛋白結合試験 (資料 5.3.2.1-01 ~ 05)

限外ろ過法により検討した *in vitro* におけるヒトの血漿蛋白への本薬の ¹⁴C-標識体の結合率は 95.9 ~ 98.2% と高い値を示した。活性代謝物である M1 ~ M5 及び M8 のヒト血清蛋白結合率は、83.7 ~ 96.8% であった。本薬及びその活性代謝物である M1 ~ M5 は、主としてヒト血清アルブミンに結合したが、 α 1-酸性糖蛋白に対する結合も認められた。また、ヒト血清における本薬及び光学異性体が存在する代謝物 (M1 ~ M5) の蛋白結合率は、光学異性体間で差は認められなかった。また、併用が予想される抗がん剤、抗菌薬、抗けいれん薬、副腎皮質ホルモン等は、本薬及びその代謝物のヒト血清蛋白結合率にほとんど影響を及ぼさなかった。

本薬の代謝に関する代謝酵素 (資料 5.3.2.2.-01 ~ 02, 05)

ヒト発現系 CYP 分子種 (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9-Arg、CYP2C9-Cys、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 又は CYP3A4) を用いた検討で、R(+)-体及び S(-)-体の代謝には主として CYP3A4 及び CYP2C8 の関与が、M1、M5 及び M8 の代謝には CYP3A4 の関与が示唆された。CYP3A4 による代謝クリアランス (Vmax/Km) は R(+)-体よりも S(-)-体が大きかった。本薬の代謝経路において、脱メチル化により M5 となる経路が最も活性が大きく、M5 の N-メチル基が脱メチル化された M4 と [REDACTED] M17 に分岐する経路が、代謝経路上流の主要代謝経路と考えられた。M8 は M5 を経て、M17、M15 等を経由する経路でも生成し、7員環の開裂は大部分が M8 を経由することが示唆された。

薬物代謝酵素に及ぼす影響 (資料番号 5.3.2.2.-03 ~ 04, 06 ~ 08)

本薬の R(+)-体及び S(-)-体のヒト発現系 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する阻害作用を検討した結果、10 μ M 及び 100 μ M R(+)-体を添加したときの CYP3A4 の残存活性はそれぞれ 47.5 及び 17.5% であり、S(-)-体ではそれぞれ 35.2 及び 5.6% であった。また、100 μ M S(-)-体は CYP2D6 活性を阻害した (残存活性 46.6%、以下同様)。本薬の代謝物である R(+)及び S(-)-M1、R(+)及び S(-)-M4、R(+)及び S(-)-M5、(4R、5S)及び(4S、5R)-M2 並びに M8 のうち、添加濃度 10 μ M で CYP3A4 活性を 50% 以上阻害した代謝物は、S(-)-M1 (38.1%)、S(-)-M4 (46.5%) 及び S(-)-M5 (39.8%) であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬及び主要代謝物 (M1 ~ M7) の CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C9 に対する本薬及び M1 の IC₅₀ はそれぞれ 80 及び 84 μ M、CYP2C19 に対する M7 の IC₅₀ が 19 μ M、CYP2D6 に対する本薬、M4 及び M5 の IC₅₀ はそれぞれ 50、62 及び 43 μ M であった。CYP3A4 に対しては、本薬、M3、M4 及び M5 で阻害が認められ、IC₅₀ はそれぞれ 50、77、71 及び 54 μ M であった。一方、本薬及び主要代謝物 (M1 ~ M7) の CYP2C8 に対する阻害作用は認められなかった。

その他のヒト生体試料を用いた試験 (資料番号 4.2.2.4-01、5.3.2.3-01 ~ 03)

ヒト血漿試料中の本薬及びその代謝物 M1～M5 の R/S 比(M2 及び M3 は、それぞれ(4R、5S)/(4S、5R)比及び(4R、5R)/(4S、5S)比) は、それぞれ 0.84、0.40、0.03、0.23、1.20 及び 2.96 であった。また、ヒト血漿中及び尿中に、動物で同定あるいは推定された代謝物 (M1～21) の存在が確認され、血漿中では M6、M2 の順で多く存在し、次いで M5、M1、M4 及び M13 が同程度検出された。一方、尿においては M12、M2、M9、M19 及び M4 が多く存在し、M6 は尿中では少なかった。

2)2 薬物動態に関する検討試験の成績

健康成人における薬物動態

i) 単回投与試験 (資料 5.3.3.1-01、資料 5.3.3.1-04 (参考資料))

日本人健康成人男性 (8 例) を対象に本薬 30 mg 錠 1 錠 (一期) 2 錠 (二期) 及び 3 錠 (三期) を絶食下で単回経口投与した時 (各期の間に 7 日間の休薬期間を設定) 本薬及びすべての代謝物の Cmax 及び AUC (AUC_t 及び AUC_{48h}) は、投与量に依存して増加した。 Cmax は M6 が最も高く、次いで M2 であった。各化合物の t_{max} は投与量にかかわらずほぼ一定の値を示した (活性体合計 : 1.22 ~ 1.63h 、全合計 : 1.72 ~ 2.19h) 。各化合物の t_{1/2} については、投与量間で異なった値を示した被験者が多かったが、平均値としては各投与量でほぼ同程度であった (活性体合計 : 7.19 ~ 8.06h 、全合計 : 14.21 ~ 17.18h) 。本薬と活性代謝物の合計では、投与量の増加以上の AUC_∞ 及び Cmax の上昇傾向がみられたのに対して、本薬と全代謝物の合計では、投与量の増加に見合う AUC_∞ 及び Cmax の上昇が得られない傾向が見られたため、個々の化合物について検討したところ、活性代謝物のうち M1、M4、M5 及び M8 の投与量当たりの AUC_∞ 及び Cmax 、並びに M3 の投与量当たりの AUC_∞ は、投与量の増加に伴い上昇していたが、血漿中濃度が最も高い非活性代謝物の M6 では、逆に投与量の増加に伴い投与量当たりの AUC_∞ 及び Cmax が低下していた。

投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても全合計で約 10% であった。

英国人健康成人男性 (4 例) を対象として本薬の ¹⁴C-標識体 60 mg 水溶液を単回経口投与した時、全血中放射能濃度に対する血漿中放射能濃度は、約 1.5 ~ 1.6 倍であり、¹⁴C-標識体由来の放射能は血球中にほとんど移行していないと考えられた。単回投与後 168 時間までの放射能の尿中排泄率は 45.57±3.59% 、糞中排泄率は 49.65±3.81% であり、合計 95.22±0.41% が回収された。

ii) 反復投与試験 (資料 5.3.3.1-02 ~ 03)

健康成人男性 (10 例) を対象に本薬 30mg 錠 1 錠を朝食後に単回経口投与し、投与 72 時間後まで採血及び採尿を行った後、1 日 1 回毎朝食後 10 日間の反復経口投与を行い、単回及び反復経口投与時の本薬及び 12 種の代謝物濃度 (M1～M10 、 M13 及び M15) の薬物動態を検討した。単回投与後の Cmax の平均値は、本薬が 4.459ng/mL であったのに対し、 M6 は 129.309ng/mL であり、また、活性代謝物である M1、M2、M3、M4、M5、M8 及び M15 の Cmax の平均値は、 10.687 、 21.050 、 8.466 、 11.482 、 13.214 、 2.556 、 4.011 ng/mL であった。10 日間反復経口投与において、 M4、M6、M7 及び M9 は、単回経口投与時に比べ高い血漿中濃度で推移したが、本薬及び他の代謝物は単回経口投与時と同程度の推移を示した。全化合物の中で M6 が最も高い血漿中濃度を示し、 M2～M7 、 M9 及び M13 では、反復経口投与 5 日目に定常状態に達した。単回及び反復経口投与時の t_{max} は M7 を除くすべての化合物で同程度の値であり、単回及び反復経口投与時の t_{1/2} はすべての化合物で同程度の値であった。なお、投与後 72 時間までの本薬と全代謝物の合計の累積尿中排泄率は、単回及び反復経口投与時で、それぞれ 11.43±1.84% 及び 14.22±3.31% であった。

健康成人男性 (9 例) を対象に本薬 60 mg 散剤を 1 日 1 回 7 日間毎朝食後に反復経口投与した時

の本薬及び 7 種の代謝物 (M1、M2、M4、M5、M8、UK-31、UK-33 : UK-31 及び UK-33 は試験実施当時未同定であった代謝物) の薬物動態を検討した。本薬と各代謝物は反復投与 2 日目以降に定常状態に達し、更に、最終投与時の各パラメータは初回投与時とほぼ同様であった。本薬の尿中排泄率は 0.01% 未満と少なかった。

薬物動態における外因性要因の影響

i) 本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬の影響 (資料 5.3.3.4-01)

健康成人男性 (24 例) を対象に、一期として本薬 30 mg 錠 1 錠を絶食下に単回経口投与した後、イトラコナゾール定常状態下で二期として再度本薬 30 mg 錠 1 錠を単回経口投与した。本薬では、単独投与時と比べ CYP3A4 阻害薬併用時に Cmax が 1.47 倍 (単独投与時 : 4.046 ± 3.718 ng/mL、併用時 : 5.513 ± 2.846 ng/mL、以下同順) AUC_{72h} が 1.80 倍 (6.75 ± 6.03 ng/mL、 11.20 ± 5.53 ng/mL、) それぞれ上昇した。また、t_{1/2} の延長 (1.65 ± 0.38 h、 2.00 ± 0.62 h) がみられた。活性体合計では、単独投与時と比べ CYP3A4 阻害薬併用時に Cmax が 1.65 倍、AUC_{72h} が 2.96 倍上昇した。また、t_{max} の遅延 (1.094 ± 0.382 h、 1.427 ± 0.628 h) 及び t_{1/2} の延長 (10.15 ± 3.70 h、 14.04 ± 3.88 h) がみられた。全合計では、単独投与時と比べ CYP3A4 阻害薬併用時に Cmax 及び AUC がいずれも低下した。

ii) CYP3A4 指標薬 (臭化水素酸デキストロメトルファン) の代謝に及ぼす本薬反復経口投与の影響 (資料 5.3.3.4-02)

健康成人男性 (16 例) を対象に、一期として臭化水素酸デキストロメトルファン 30 mg を絶食下に単回経口投与した後、本薬定常状態下 (本薬 30 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与) で二期 (併用投与期) として再度臭化水素酸デキストロメトルファンを絶食下に単回経口投与した。なお、16 名の被験者のうち、CYP2D6 の代謝活性型の EM (Extensive Metabolizer) を 10 例、IM (Intermediate Metabolizer) を 6 例とした。一期及び二期で CYP3A4 代謝活性の指標である尿中 3-methoxymorphinan/dextromethorphan (以下、3MM/DTM) が算出された例数は、16 例中 7 例 (EM : 1 例、IM : 6 例) であった。尿中 3MM/DTM の単独投与期の値に対する併用投与期の値の比は、0.51 であり、本薬併用による CYP3A4 阻害作用が認められたが、CYP3A4 代謝活性のその他の指標 (尿中 3-hydroxymorphinan/dextrorphan (以下、3MM/DR) 及び尿中 (3MM+3OHM)/(DTM+DR)) 及び CYP2D6 代謝活性の指標 (尿中 DR/DTM) において、阻害は認められなかった。

SIADH 及び各種浮腫性疾患患者における薬物動態 (資料 5.3.5.2-01 ~ 02 、資料 5.3.5.4-03 ~ 04 (参考資料))

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者 (16 例) を対象に、本薬 30mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の 1、3 及び 7 日目の投与 1 時間後の本薬の血漿中濃度は、それぞれ 5.26 ± 5.43 、 6.51 ± 6.67 及び 9.27 ± 10.41 ng/mL であり、本薬及び活性代謝物 (M1、M2、M4、M5 及び M8) の合計血漿中濃度は、 105.54 ± 108.16 、 120.12 ± 99.41 及び 164.12 ± 105.66 nmol/L であった (129-C*-004P 試験) 。

129-C*-004P 試験に、SIADH 患者 (12 例) を対象とした反復投与試験 (129-C*-003P 試験) 各種浮腫性疾患 (心疾患、腎疾患、肝疾患及びその他の浮腫性疾患) 患者 (計 106 例) を対象とした反復投与試験 (129-C*-004P 試験) 及び低 Na 血症患者を対象とした反復投与試験 (129-D*-001P 試験) を加えた 4 試験において測定された血漿中本薬濃度及び活性体合計濃度について、性別、高齢・非高齢別 (65 歳以上・65 歳未満) 基礎疾患別 (SIADH、心疾患、腎疾患、肝疾患、その他) 肝機能別及び腎機能の背景因子別に集計を行った。なお、本解析には、本薬 30mg 錠 1 錠、1 日 1 回 7 日間反復投与時の成績を用い、7 日目 4 時間値の測定を行っていない 129-C*-001P 試験

については、7日目1時間値を用いた。

性別では、本薬濃度及び活性体合計濃度は、7日目4時間値では女性で高値を示した（本薬：男性 14.76ng/mL、女性 25.83 ng/mL、活性体合計：男性 180.86nmol/L、女性 284.81nmol/L）が、7日目24時間値では差異はみられなかった。基礎疾患別では、肝疾患患者の血漿中本薬濃度及び活性体合計濃度が、7日目4時間（本薬：肝疾患 45.43ng/mL、その他基礎疾患 6.45～7.95 ng/mL、活性体合計：肝疾患 336.86nmol/L、その他基礎疾患 148.42～189.47nmol/L）及び7日目24時間（本薬：肝疾患 45.43ng/mL、その他基礎疾患 6.45～7.95ng/mL、活性体合計：肝疾患 336.86nmol/L、その他基礎疾患 148.42～189.47nmol/L）で高値であり、肝機能低下患者でも、7日目4時間（本薬：正常 17.47ng/mL、低下 55.49 ng/mL、活性体合計：正常 217.79nmol/L、低下 341.84nmol/L）及び7日目24時間（本薬：正常 3.98ng/mL、低下 17.41ng/mL、活性体合計：正常 53.87nmol/L、低下 137.39nmol/L）で肝機能正常患者に比べて高かった。高齢・非高齢別及び腎機能別では、明らかな差はみられなかった。

また、CYP3A4 阻害薬（アシクロビル、グリベンクラミド、フルコナゾール、エリスロマイシン）併用例が10例、CYP3A4 誘導薬（フェノバルビタール、フェニトイン）併用例が2例、CYP3A4 阻害薬及び誘導薬の2剤併用例が1例、CYP3A4 及び CYP2C8 誘導薬（リファンピシン）併用例が1例みられたが、それぞれの併用例が少なかったため、これらの薬剤による本薬濃度あるいは活性体合計濃度に対する影響は明らかではなかった。

食事の影響（資料 5.3.1.1-01）

健康成人男性（16例）を対象に、本薬 30 mg 錠 1 錠を絶食下あるいは食事摂取後30分以内に単回経口投与する非盲検交叉試験が実施され、有害事象により一期への移行が中止された1症例を除いた15例を評価対象とした。Cmax の絶食下投与時に対する食後投与時の比は、本薬で 0.81（90%信頼区間：0.61～1.08、以下同様）活性体合計（本薬、M1～M5 及び M8 の合計）で 0.71（0.62～0.82）及び全合計（本薬、M1～M6、M8～M10 及び M13 の合計）で 0.76（0.71～0.81）であり、食事による低下傾向が認められた。また、AUC_t 及び AUC_{48h} は、活性体合計（ともに 0.86（0.83～0.89））及び全合計（ともに 0.86（0.81～0.91））で食事による低下が認められたが、生物学的同等性の許容範囲内であった。一方、本薬の AUC_t 及び AUC_{48h} は、それぞれ 1.34（1.09～1.64）及び 1.37（1.12～1.67）と食後投与時に増加傾向が認められた。t_{max} については、本薬、活性体合計及び全合計のいずれにおいても、絶食下投与時に比べ食後投与時に 1.43～1.68 時間遅延した。

2)-3 薬力学的検討試験成績

本薬散剤による単回経口投与試験（資料 5.3.4.1-01）

健康成人男性（6例、延べ48例）を対象に、本薬 3、15、30、60、100 及び 200 mg を含む散剤及びプラセボを単回経口投与した。累積尿量は、プラセボ群に対して投与後 0～4 時間（本薬投与前日からの変化量の平均値：プラセボ群 32.4mL、本薬 3～200mg 群 219.2～1405.2mL、以下同様）及び投与後 0～6 時間（プラセボ群 39.6mL、本薬 3～200mg 群 198.7～1488.2mL）では 15mg 以上の用量で、投与後 0～24 時間（プラセボ群-68.7mL、本薬 3～200mg 群 138.3～1456.8mL）では 60 mg 以上の用量で有意な増大がみられた（p<0.05、Dunnett 検定）。尿浸透圧は、15mg 以上の各用量において投与後 0.5～1.5 時間に最低値を示した。尿浸透圧の最低値は、用量の増加に伴い低下した（プラセボ群 415.4mOsm/kg、本薬 3～200mg 群 306.2～62.3mOsm/kg）。一方、投与後 0～24 時間の尿中累積電解質（Na、Cl、K、Ca、無機リン）排泄量は、いずれも変化はみられなかった。血

清電解質濃度については、血清 Na 濃度は 15mg と 60 mg 以上の用量で、血清 Cl 濃度は 60mg 以上で、血清 Ca 濃度は 30 mg、60 mg 及び 200mg で、血清無機リン濃度及び血清マグネシウム濃度は 200 mg で、それぞれ上昇がみられたが、血清 K 濃度に変化はみられなかった。血清浸透圧は、15 mg 以上の用量で上昇の傾向がみられ、60 mg 以上の用量では明らかな上昇がみられた。自由水クリアランスは、用量の増加に伴い上昇し、投与後 0～4 時間（自由水クリアランスの変化量：プラセボ群 0.310mL/min、本薬 3～200mg 群 0.541～5.143mL/min、以下同様）及び 0～6 時間（プラセボ群 0.300mL/min、本薬 3～200mg 群 0.350～3.539mL/min）では 30 mg 以上の用量で、0～24 時間（プラセボ群-0.072mL/min、本薬 3～200mg 群-0.110～0.724mL/min）では 60mg 以上の用量で有意な上昇がみられた（p<0.05、Dunnett 検定）。血漿中バソプレシン濃度は 60mg 以上の用量で、血漿レニン活性は 100mg 以上の用量で、それぞれ上昇した。累積尿中尿素窒素排泄量は、プラセボ、60 mg 及び 100 mg では観察日に比べ減少していたが、200mg では変化がみられなかった。クレアチニンクリアランス、血漿中アルドステロン濃度及び累積尿中 cAMP 排泄量は、いずれの用量においても変化はみられなかった。

本試験の血漿中薬物動態パラメータの解析は、薬物濃度を測定したクロマトグラムを事故により紛失したために実施されなかった。

本薬散剤による反復経口投与試験（資料 5.3.4.1-02）

i) 本薬 30mg 散剤による 7 日間反復経口投与試験

健康成人男性（18 例）を対象に、本薬 30 mg を散剤で 1 日 1 回朝食後又は 15 mg 1 日 2 回朝食後に 7 日間反復投与した時、30 mg 1 日 1 回投与群の累積尿量、自由水クリアランス及び尿中尿素窒素排泄量は、投与 1～6 日目の投与後 0～4 時間及び 0～8 時間の区間尿で増加したが、尿浸透圧は低下した。投与 7 日目はいずれも変化がみられず、また、投与後 0～24 時間尿でも変化はみられなかった。尿中 Na 累積排泄量及び尿中 Cl 累積排泄量は、30 mg 1 日 1 回投与群の投与 1 日目の 0～4 時間の区間尿では増加する傾向がみられたが、その他の尿中電解質排泄量及び尿中 Na/K 比の変化は明らかではなかった。血清電解質濃度、血清浸透圧、24 時間クレアチニンクリアランス、尿中クレアチニン累積排泄量及び血漿中内分泌ホルモン濃度は変化がみられなかった。一方、15 mg 1 日 2 回投与群ではいずれの薬理学的作用の評価項目も明らかな変化がみられなかった。

本試験の血漿中薬物動態パラメータの解析は、薬物濃度を測定したクロマトグラムを事故により紛失したために実施されなかった。

ii) 本薬 60mg 散剤による 7 日間反復経口投与試験

健康成人男性（9 例）を対象に、本薬散剤 60 mg を 1 日 1 回 7 日間毎朝食後に反復経口投与した時、累積尿量は観察日と比べて、投与後 0～4 時間及び 0～8 時間の区間尿で投与 1 日目から投与 7 日目まで増加がみられたが、その増加量は日間の変動が大きく、また、0～24 時間での増加はわずかであった。尿浸透圧は、観察日と比べて、本薬群において投与後 0～4 時間及び 0～8 時間では投与 1 日目から投与 7 日目まで低下がみられたが、0～24 時間での低下はわずかであった。自由水クリアランスは、本薬投与により増加がみられた。一方、尿中電解質累積排泄量、血清電解質濃度及び血清浸透圧には、明らかな変化がみられなかった。

CYP3A4 阻害薬の影響（資料番号 5.3.3.4-01）

健康成人男性（24 例）を対象に、一期として本薬 30 mg 錠 1 錠を絶食下に単回経口投与した後、CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール定常状態下で二期として再度本薬 30 mg 錠 1 錠を単回経口投与したところ、尿浸透圧において阻害薬併用により作用が増強する可能性が示唆されたもの

の、尿量及び自由水クリアランスにおいては阻害薬併用による影響は認められず、薬力学的作用に対するCYP3A4阻害薬併用による明らかな影響は認められなかった。

食事の影響（資料5.3.1.1-01）

健康成人男性（16例）を対象に、本薬30mg錠1錠を絶食下あるいは食事摂取後30分以内に単回経口投与する非盲検交叉試験が実施され、有害事象により一期への移行が中止された1症例を除いた15例を評価対象とした。投与後0～4時間の自由水クリアランスの平均値の差（食後投与-絶食下投与）は、-1.25mL/min（90%信頼区間：-1.60～-0.91mL/min）で、食後投与と絶食下投与で差がみられた。尿浸透圧の低下は、絶食下投与（投与前：781.9±369.2mOsm/kg、投与後の最低値：244.8±269.7mOsm/kg）に比べて食後投与（投与前：859.4±232.6mOsm/kg、投与後の最低値：461.6±217.5mOsm/kg）で小さく、絶食下投与時では投与後1～2時間、食後投与時では投与後2～4時間で最低値を示した。累積尿量は、投与後0～4時間で、絶食下投与が694.5±275.6mL、食後投与が455.4±280.8mL、投与後0～6時間では、それぞれ838.9±270.1mL、669.2±279.8mLであった。投与後0～4時間、0～6時間とも絶食下投与に比べ食後投与では累積尿量が少なかったが、投与後0～4時間に比べ0～6時間ではその差は小さかった。一方、投与後0～12時間、0～24時間及び0～48時間の累積尿量は、食後投与と絶食下投与はほぼ同じであった。

以上の結果から、単回経口投与後4時間までの薬力学的作用（水利尿作用）は、食後投与時には絶食下投与時に比べやや減弱すると考えられた。

＜機構における審査の概要＞

機構における審査の概要は以下の通りである。

1)錠剤と散剤における薬物動態及び薬力学的効果の差異について

機構は、散剤と錠剤の生物学的同等性試験（129-H*-004）において、本薬と活性代謝物のモル換算合計を主要評価項目とした理由及び両製剤が生物学的に同等であると判断した妥当性について、本薬のAUCが生物学的同等性の基準を満たしていない点も踏まえて、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集について」（平成10年10月30日 厚生省医薬安全局審査管理課事務連絡）のQ&A22には、「生物学的同等性試験は治療学的な同等性を保証することを目的としている」と記載されている。本薬には活性の強さと血漿中濃度の異なる複数の活性代謝物があり、薬力学的作用はそれらの総和として発現すると考えられることから、「本薬と活性代謝物のモル換算合計血漿中薬物濃度に基づくAUC_{48h}及びCmax」が本薬経口投与時の薬力学的作用（水利尿作用）を最もよく現す指標であると考えた。当該試験において、本薬と活性代謝物のモル換算合計血漿中薬物濃度に基づくAUC_{48h}（90%信頼区間：0.95～1.10、以下同様）及びCmax（0.85～1.06）は、生物学的同等性の基準を満たしていた。本薬のAUC_{48h}（0.55～0.84）は両製剤の間に差が認められたが、M5のCmax（0.79～1.14）はわずかに同等性の基準から外れたのみでほぼ同等であった。本薬より活性が強い（M1～M3）又は血漿中濃度が高い（M1～M5）各活性代謝物はそれぞれ生物学的同等性の基準をほぼ満たしており、両製剤が生物学的に同等であると判断したことは妥当であると考える。

機構は、活性代謝物の合計にV₂-受容体拮抗作用を示すM14及びM15が含まれていないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。M14及びM15は、それぞれ平成■年■月及び平成■年■月に同定されたものであり、ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*代謝試験の結果、基質をモザバ

プタンとした場合に M15 が 0.54%、基質を M1 とした場合に M14 が 0.24% しか生成しないことから、M14 及び M15 が同定された後に実施された散剤と錠剤の生物学的同等性試験 (129-H*-004 試験)においても、大きな影響を与えるものとは考えず、M14 及び M15 を測定対象に加えなかった。

機構は、各代謝物の血漿中存在量と V_2 -受容体拮抗作用の強度を考慮し、散剤と錠剤で薬理効果が異なるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。上述したように、本薬及び各活性代謝物の血漿中存在は、両製剤で同等である。また、 V_2 -受容体拮抗作用の強度を加味するため、本薬及び活性代謝物のモル換算血漿中濃度に本薬の V_2 -受容体に対する各活性代謝物の親和性の比 (活性比 : (本薬の V_2 -受容体に対する K_i 値) / (各代謝物の V_2 -受容体に対する K_i 値)) を乗じ、本薬及び各活性代謝物の相対力価及びその合計を算出した結果、相対力価の推移は、散剤と錠剤の間で違いはなく、更に、両製剤の相対力価の合計について薬物動態パラメータを算出し比較した結果、 AUC_{48h} (90% 信頼区間 : 0.94 ~ 1.10、以下同様) 及び C_{max} (0.87 ~ 1.06) は生物学的同等性の許容範囲内であったことから、薬理効果は散剤と錠剤で異なる。

機構は、錠剤における投与量と C_{max} 及び AUC との関係 (129-H*-002 試験) 並びに散剤における投与量と薬力学的作用との関係 (129-A*-003 試験) を踏まえて、 C_{max} 及び AUC と薬力学的作用との関係について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。129-H*-002 試験において本薬の最終製剤 (錠剤) 30、60 及び 90mg を投与した時の薬物動態は、本薬及び M2 の投与量当りの AUC_{∞} と C_{max} 並びに M3 の投与量当りの C_{max} は 3 用量間でほぼ同様の値を示したが、M1、M4、M5、M8 及び活性体合計の投与量当りの AUC_{∞} と C_{max} 並びに M3 の投与量当りの AUC_{∞} は、用量増加に伴い増加する傾向が認められ、活性に関わる化合物の血漿中薬物動態は、30 ~ 90mg の間で非線形性を示すと考えられた。一方、投与量と薬力学的作用の関係については、129-A*-003 試験において、薬力学的作用の指標である累積尿量、1 分間当りの尿量の最大値及び自由水クリアランスは用量の増加に伴い増加し、尿浸透圧の最低値は用量の増加に伴い低下した。129-H*-002 試験では、本薬投与後の本薬及び代謝物の薬物動態を検討することが目的であったことから、薬力学的指標については検討を行わなかったが、本薬及び代謝物の尿中排泄を検討する目的で蓄尿を行っていたため、129-H*-002 試験及び 129-A*-003 試験の累積尿量 (0 ~ 4 時間) を用量に対してプロットした結果、両試験は、同一の用量 - 反応曲線で表されると考えられた。129-H*-002 試験における本薬、各活性代謝物、本薬及び各活性代謝物の和である活性体合計及び活性体合計に各活性体の力価を考慮した相対力価合計の AUC_{48h} 及び C_{max} と薬力学的指標である 0 ~ 4 時間の累積尿量との関係について検討した結果、本薬及び各活性代謝物は、それぞれの化合物の AUC_{48h} 及び C_{max} と薬力学的作用の間に必ずしも良好な関係は認められなかったが、活性体合計及び相対力価合計の AUC_{48h} 及び C_{max} の上昇と薬力学的作用の増加に相関関係が認められた。以上のことから、本薬、各活性代謝物の存在比率は被験者により異なるが、薬力学的作用は、本薬及び各活性代謝物の作用の総和として現れると考えられた。

機構は、本薬の薬力学的效果が本薬及び各活性代謝物の作用の総和として現れるとする申請者の見解、及び本薬と活性代謝物の血漿中濃度と V_2 -受容体拮抗作用の強度を合わせて考えることにより錠剤と散剤の薬力学的效果が異なるとする申請者の見解については、ある程度理解できる。しかしながら、本来 129-A*-003 及び 192-B*-004 試験において、本薬の薬物動態パラメータと薬力学的效果の関係を評価すべきであったにもかかわらず、クロマトグラムを紛失したため薬物

動態を検討できなかったこと、本薬の適応患者である異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした 129-C⁺-001P 及び 129-C⁺-003P 試験において活性代謝物の M3 の濃度を測定していなかったこと、及び当該試験における血中濃度測定法の信頼性が保証されていないことは問題であると考える。本薬の適応患者における薬物動態並びに有効性及び安全性と血中濃度との関係について、市販後臨床試験等で確認する必要性について、専門協議での議論を踏まえ、検討したい。

2) 本薬の薬理効果に対する代謝の影響について

機構は、6種の主活性代謝物の存在が臨床上問題となることは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。本薬経口投与時の薬力学的作用の指標である活性体合計及び相対力価合計の変動係数は、本薬の変動係数と同程度かそれより小さい値を示すことから、本薬のみが活性を持つと仮定した場合に比べて、6種の主活性代謝物の存在により発現する薬力学的作用強度の個人差は大きくなないと考えられた。一方、6種の主活性代謝物の存在により、薬物間(又は飲食物・薬物間)相互作用による薬物動態の変化の予測が難しくなると考えられる。イトラコナゾールの併用は、CYP3A4 活性を阻害し、本薬及び各活性代謝物の Cmax 及び AUC をほとんどの被験者で増加させたものの、その増加の程度は代謝物及び被験者毎で異なったことから、薬力学的作用への影響の予測は困難であると考えられた。しかし、イトラコナゾール併用時の活性体合計及び相対力価合計の Cmax 及び AUC の上昇における個人差は、本薬の個人差と同程度かそれより小さく、6種の主活性代謝物の存在により、イトラコナゾール併用による薬力学的作用への影響の個人差は大きくなかった。ただし、他の CYP3A4 阻害剤、CYP3A4 誘導剤、あるいは他の代謝酵素の阻害については、各代謝物の血漿中濃度の変化及び薬力学的作用への影響について予測することは困難であることから、薬物代謝に影響を与える可能性のある薬剤の併用及び飲食物(グレープフルーツジュース等)の摂取の際には、注意が必要であると考え、添付文書(案)の使用上の注意において、相互作用に関する注意喚起を行った。

機構は、本薬の代謝には CYP3A4 と CYP2C8 が関与することが示されているが、CYP2C8 の遺伝子多型による本薬の薬効及び毒性発現の個人差が生じる可能性及び CYP2C8 の阻害作用を示すパクリタキセル等の薬剤との相互作用について、臨床上問題となることはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト発現系 CYP 分子種を用いた *in vitro* 代謝試験結果より、本薬からは CYP3A4 及び CYP2C8 により M5 が、CYP3A4 により M8 が生成する。これらの経路における代謝クリアランス(V_{max}/K_m)は、各代謝経路間で明らかな違いは認められなかつたが、CYP2C8 は CYP3A4 に比べ存在量が少ないと(全 CYP 量に対する割合: CYP3A4 28%、CYP2C8 7%、Drug Metab Rev 29: 413-580, 1997、Clin Pharmacol Ther 77: 341-352, 2005)から、それぞれの代謝経路について肝ミクロゾーム蛋白単位量当たりの肝代謝クリアランスについて予測した結果、本薬の CYP2C8 及び CYP3A4 による肝代謝クリアランスは、それぞれ肝代謝クリアランス合計の 11.0% 及び 89.0% であり、この結果から、CYP2C8 を 100% 阻害した場合又は CYP2C8 が完全欠損している場合には、本薬の肝代謝クリアランスが約 10% 低下するものと考えられる。日本人で発現が報告されている CYP2C8 の遺伝子多型は*5 ~ *10 であり、頻度はいずれも 1% 以下である(Drug Metab Pharmacokin 17: 374-377, 2002、Drug Metab Dispos 31: 687-690, 2003、Drug Metab Dispos 33: 630-636, 2005)。*5 や*7 は、*in vitro* において蛋白の発現が認められることから、*in vivo* においては酵素活性が欠損していると考えられる。しかし、活性欠損の遺伝子型の homozygote の場合でも本薬の肝代謝クリアランスの低下の程度は約 10% と推察され、CYP2C8 の遺伝子多型による本

薬の薬効及び毒性発現の個人差が生じる可能性は小さいと考えられる。*In vitro*において CYP2C8 を最も強く阻害する薬剤はモンテルカストであり、パクリタキセルの阻害作用は弱い (*J Clin Pharmacol* 45: 68-78, 2005)。*In vitro* で算出された IC_{50} に基づいて、*in vivo* でのクリアランスへの影響を予測すると、モンテルカストの国内承認用量は、本薬の CYP2C8 による肝代謝クリアランスを 99.5% 低下させ、ほぼ完全に CYP2C8 が阻害されると考えられた。一方、パクリタキセルの国内承認用量は、本薬の CYP2C8 による肝代謝クリアランスを 54.3% の低下させると予測された。モンテルカストのようにほぼ完全に CYP2C8 の活性を阻害する薬剤と併用する場合でも、本薬のクリアランスの低下の程度は約 10% と推察されることから、阻害薬の併用による薬物動態の変化は小さく、臨床上問題にはならないと考えられる。

機構は、抗悪性腫瘍薬、特に肺癌の治療薬において、CYP3A4 あるいは CYP2C8 に関わる薬剤と本薬との相互作用の可能性及び注意喚起の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肺小細胞癌に対する代表的な併用化学療法で投与されるシクロホスファミド、イホスファミド、塩酸イリノテカン及び硫酸ビンクリスチン並びに肺癌の効能を持つ薬剤であるゲフィチニブ、ドセタキセル水和物、パクリタキセル、酒石酸ビノレルビン及び硫酸ビンデシンが CYP3A4 あるいは CYP2C8 で代謝される抗悪性腫瘍薬に該当した。CYP3A4 に関する相互作用の検討として、本薬の薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬の影響の検討 (129-H*-005 試験) 及び CYP3A4 指標薬の薬物動態に及ぼす本薬の影響の検討 (129-H*-006 試験) において、イトラコナゾールとの併用による本薬及び活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の上昇並びに本薬併用による CYP3A4 阻害作用が認められることから、本薬と CYP3A4 で代謝される抗悪性腫瘍薬との併用により抗悪性腫瘍薬あるいは本薬及び活性代謝物の血漿中濃度の上昇が生じる可能性が考えられる。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした臨床試験 (129-C*-001P 試験) において、本薬投与中に化学療法が行われた症例はなかったが、本薬の投与は主として化学療法前あるいは化学療法後に行われることが想定されるため、CYP3A4 あるいは CYP2C8 が代謝に関する抗悪性腫瘍薬を投与する場合には、併用時と同様な注意が必要であると考える。したがって、肺小細胞癌に対する代表的な薬剤のうち、本薬との併用により作用が増強する可能性のある塩酸イリノテカン及び硫酸ビンクリスチンを添付文書(案)の「3.相互作用」の項に追記し、注意喚起を行う。

機構は、以上の回答を了承した。また、本薬の代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤との相互作用に関する注意喚起については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

3) 食事の影響について

機構は、市販予定製剤 (30mg 錠) における食事の影響試験 (129-G*-001 試験) において、食後投与時の活性体合計の血中濃度は絶食下投与時に比べて低下すること、投与後 4 時間までの薬力学的作用 (水利尿作用) は食後投与時には絶食下投与時に比べ減弱すること、及び低 Na 血症の症状として食欲不振、恶心及び嘔吐が認められることから、本薬を食後投与とすることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。食事の影響試験 (129-G*-001 試験) において、食後投与時の本薬と全代謝物合計及び本薬と全代謝物合計の AUC_{0-48h} の低下の程度はともに約 20% 以内と小さく、個体間の差も大きいものではない。また、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした反復経口投与試験 (129-C*-001P 試験) では、投与時期を特に規定しておらず、本薬を投与され

た 16 例のうち、14 例が食後に、2 例が食前に投与された。当該試験において、低 Na 血症による食欲低下、嘔気・嘔吐がみられた場合でも食事は摂取可能と考えられること、本薬投与により臨床症状が改善した場合には食事摂取量が増えることも考慮すると、食事摂取により吸収される水分をタイミング良く排泄できる時期に本薬を投与することが血清 Na 濃度をコントロールする上で適切と考えられること、及び食後投与で十分な効果が認められたことから、本薬の投与時期を食後投与とすることは妥当であると考えられる。しかし、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH においては、低 Na 血症による食欲低下、嘔気・嘔吐により食事を摂取できない患者も想定され、食事を摂取せずに本薬を投与することにより作用が強くあらわれる可能性は否定できないことから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起することとする。

機構は、健康成人を対象とした 129-G*-001 試験において、食後投与群 15 例では有害事象の発現は認められなかったものの、絶食下投与群 16 例中 1 例が有害事象（中等度の ALT 増加及び軽度の AST 増加）出現のため、試験が中止となっていること、及び 129-A*-003 試験の結果から 15mg 以上の用量で本薬の水利尿作用による尿量増加及び尿浸透圧低下が認められたことから、安全性を考慮した減量の必要性及び空腹時投与における注意喚起について、専門協議の議論を踏まえ、検討したい。（「(2) 7) 投与期間について」の項参照）

4) 患者における薬物動態について

機構は、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者を対象とした 129-C*-001P 試験において、本薬 30 mg 投与後 1 時間の本薬及び活性代謝物の血中濃度が、投与開始後の日数経過に伴い上昇している（表 2.7.6-69）ことを踏まえ、本薬の反復投与による投与 1 時間後の血漿中薬物濃度（本薬及び活性化体合計）の上昇が、臨床上問題とならないか考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。129-C*-001P 試験において、本薬が投与された 16 例において、本薬投与後 1 時間ににおける本薬あるいは本薬及び活性代謝物合計の血漿中濃度が投与の継続に伴い上昇した 8 例のうち、副作用の発現（口渴、血中 K 増加）は 3 例にみられたが、いずれも血漿中濃度が最大値に達する前に発現した後、無処置で消失あるいは回復しており、血漿中濃度が更に上昇した 7 日目にはみられなかった。上記 8 例のうち 6 例で本薬投与 3 日目あるいは 4 日目に比べ 7 日目の投与 24 時間後に血清 Na 濃度が更に上昇していた。しかし、他の 2 例では、血漿中濃度の上昇に伴った血清 Na 濃度の上昇はみられず、そのうち 1 例は、血漿中濃度が上昇していないにもかかわらず、本薬投与 3 日目あるいは 4 日目に比べ 7 日目の投与 24 時間後の血清 Na 濃度の上昇がみられた。本薬投与後の血清 Na 濃度の過度な上昇を予防するため、血清 Na 濃度を、本薬投与 1 日目には投与後 4 ~ 6 時間及び 8 ~ 12 時間に、2 日目以降にも 1 日 1 ~ 2 回の測定を行うこととし、また、本申請では、本薬の投与期間を 1 週間以内と限定するとしていることから、投与の継続に伴って血漿中薬物濃度が上昇し、作用が増強があるとしても、本薬投与中に血清 Na 濃度の測定を行うことで臨床上の問題は生じないものと考える。

機構は、血清 Na 濃度の上昇は、本薬投与の継続による血中濃度の上昇とともにみられていることから、投与継続による血清 Na の上昇に対する注意喚起について、専門協議の議論を踏まえ、検討したい。

(2) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

今回の申請にあたり、評価資料として、健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 9 試験、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした臨床試験 (129-C*-001P 試験) 及び SIADH を対象とした臨床試験 (129-C*-003P 試験) の合計 11 試験の成績が提出された。なお、129-C*-001P 試験及び 129-C*-003P 試験に関し、血清 Na 濃度の上昇と本薬投与の関係を検討することを目的とした後向き調査の結果も併せて提出されている（それぞれ 129-F*-RS [129-C*-001P] 試験、129-F*-RS [129-C*-003P] 試験）。参考資料として、各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験 4 試験及び臨床薬理試験 4 試験の合計 8 試験の成績が提出された。

1) 日本人健康成人男性を対象とした薬物動態及び安全性の検討

日本人健康成人男性を対象に、薬物動態及び安全性を検討することを目的とした下記の 9 試験（単回投与薬物動態試験 5 試験（～）反復投与試験 4 試験（～））及び参考資料として単回投与薬物動態試験 2 試験（～）の成績が提出された。

薬力学的作用の検討を目的とした散剤 6 用量 (3～200mg) のプラセボ対照単回絶食下経口投与による薬物動態の検討 (129-A*-003 試験、資料 5.3.4.1-01)

市販予定製剤（最終製剤）における食事の影響の検討 (129-G*-001 試験、資料 5.3.1.1-01)

本薬 30mg 錠による単回経口投与試験 (129-H*-002 試験、資料 5.3.3.1-01)

治験用散剤と治験用錠剤の生物学的同等性 (129-H*-004 試験、資料 5.3.1.2-01)

本薬の薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす CYP3A4 阻害薬の影響の検討 (129-H*-005 試験、資料 5.3.3.4-01)

本薬散剤 30mg/日 7 日間反復経口投与時の薬力学的作用の検討 (129-B*-004 試験、資料 5.3.4.1-02)

本薬散剤 60mg/日 7 日間反復経口投与時の薬物動態及び薬力学的作用の検討 (129-C*-005P 試験、資料 5.3.3.1-03)

本薬 30mg 錠 10 日間反復経口投与時の薬物動態の検討 (129-H*-003 試験、資料 5.3.3.1-02)

デキストロメトルファンの代謝に及ぼす本薬の影響の検討 (129-H*-006 試験、資料 5.3.3.4-02)

治験用散剤における食事の影響 (129-B*-001 試験、資料 5.3.5.4-05 (参考資料))

本薬 30mg 錠とフロセミドとの同時投与時及びそれぞれの単独投与時の利尿作用並びに薬物動態の検討 (資料 5.3.5.4-06、試験番号 129-E*-001P 試験 (参考資料))

下表に示すように、健康成人を対象にした単回投与試験では、200mg までの用量が検討され、反復投与試験では、30mg/日の 10 日間投与及び 60mg/日の 7 日間投与が検討されている。

単回経口投与試験 (129-A*-003 試験) では、15mg 以上の用量で本薬の水利尿作用による尿量増加及び尿浸透圧低下が認められた。反復経口投与試験 (129-B*-004 試験及び 129-C*-005P 試験) の結果、30mg 1 日 1 回及び 60mg 1 日 1 回反復経口投与で尿量増加及び尿浸透圧低下が認められ、作用は 60mg 1 日 1 回投与の方が強かった。一方、15mg 1 日 2 回反復経口投与では明らかな作用は認められなかった。

表 健康成人を対象とした試験における安全性評価対象例の投与量・投与期間別被験者数

対象	投与期間 ¹⁾	1回投与量							計	
		3mg	15mg	30mg	60mg	90mg	100mg	200mg		
健康成人	単回投与 ²⁾	1日	6	6	184	14	8	18	6	242
	反復投与	7日	0	6	6	6	0	0	0	18
		10日	0	0	26	0	0	0	0	26
	合計		6	12	216	20	8	18	6	286

1) 投与期間 = 最終投与日 - 投与開始日 + 1

2) 同一被験者に複数回の単回経口投与を行った試験(129-A*-003 ,129-B*-001 ,129-E*-001P ,129-G*-001 ,129-H*-002 ,129-H*-004 ,129-H*-005)については、延べ症例数を示した。

安全性評価対象症例(176 例)はすべて男性であり、年齢は 24.8 ± 3.9 歳(平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 体重は 62.79 ± 6.40 kg であった。有害事象は、本薬投与例の評価対象例延べ 286 例中 51 例(17.8%)に 80 件発現し、死亡例はなかった。器官別大分類での有害事象発現例数は、臨床検査 27 例(9.4%) 胃腸障害 22 例(7.7%) 全身障害及び投与局所様態 13 例(4.5%) 神経系障害 1 例(0.3%) 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 1 例(0.3%)であった。事象別では、軟便 14 例(4.9%) 口渴 13 例(4.5%) 異常便 8 例(2.8%) 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 8 例(2.8%) 等であった。本薬との関連性を否定できない有害事象(以下、副作用)は 286 例中 46 例(16.1%)に 61 件発現した。器官別大分類での副作用発現例数は、臨床検査 21 例(7.3%) 胃腸障害 18 例(6.3%) 全身障害及び投与局所様態 13 例(4.5%) 神経系障害 1 例(0.3%) であり、事象別では、口渴 13 例(4.5%) 軟便 10 例(3.5%) 異常便 7 例(2.4%) 血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 7 例(2.4%) 等であった。(各臨床試験における薬物動態及び臨床薬理試験成績は、「(1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照)

2) SIADH を対象とした臨床試験

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした本薬 30mg/日 7 日間反復経口投与試験(試験期間 : 平成■年 ■月 ~ 平成■年 ■月、 129-C*-001P 試験、資料 5.3.5.2-01)

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象として、本薬の反復経口投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボを day-2 ~ day-1 の 2 日間経口投与(観察期)し、本薬 30mg を 1 日 1 回、朝に day1 ~ day7 (治療期) の 7 日間反復経口投与する非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された。

対象患者は、基礎疾患として異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の原因に成りうる悪性腫瘍を有する患者(20 歳以上 75 歳未満) とされ、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の診断基準として、i) 血清 Na 濃度 : 124mEq/L 以下、ii) 尿中 Na 排泄 : 低 Na 血症にもかかわらず、不適切な尿中 Na 排泄が持続、iii) 腎機能 : 低 Na 血症の原因と成りうる腎疾患が、血中尿素窒素(以下、BUN) 血清クレアチニン及び検尿所見で否定される、iv) 副腎機能正常、v) 甲状腺機能正常、vi) 浮腫を認めない、vii) 理学所見より脱水が認められない、の各項目が規定された。症例数は当初 20 例以上の登録が計画されたが、最終的には 14 施設から合計 17 例が登録された。観察期に高度の低 Na 血症(108mEq/L) が判明し、プラセボ投与の 1 日目のみで中止された 1 例(症例番号 0017*) を除く 16 例が有効性及び安全性の解析対象とされた。患者背景は、男性 10 例、女性 6 例(63.9 ± 8.1 歳) 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の罹病期間が 6 カ月未満 14 例、6 カ月以上 1 例、不明 1 例、基礎疾患は、肺癌(小細胞癌) 14 例、胸腺小細胞癌 1 例、子宮頸癌 1 例であった。

投与完了例は 16 例中 15 例 (3 日間投与 (7 日間投与が困難な場合には 3 日間投与も可とされていた) : 1 例、7 日間投与 : 14 例) であり、残りの 1 例 (症例番号 0005*) は、本薬 3 日間投与後、副作用のため中止された。本試験に登録された 17 例中 9 例に重大な逸脱 (選択基準及び除外基準の逸脱 5 例、併用禁止薬の逸脱 4 例) が認められ、その他の逸脱として、データの欠測 16 例、測定時期の逸脱 12 例、同意取得前のデータの記載 6 例、併用薬規定からの逸脱 4 例が認められた。

-1 有効性について

有効性の主要評価項目は、血清 Na 濃度及び臨床症状とされ、それぞれ記述統計量、投与前と各試験日のクロス表等で評価された。

各採血時期における血清 Na 濃度の推移は下表のように、投与開始 3 日間での改善は認められるものの、投与 4 日目 0 時間及び 7 日目 24 時間 (後観察日 1 日目 0 時間) における投与直前からの血清 Na 濃度変化量はそれぞれ 9.0 ± 6.2 及び 10.9 ± 8.2 mEq/L とほぼ同程度であり、また、重症度分類においては、4 日目以後から投与終了後にかけて 2 例 (症例番号 0008* [軽症→中等症]、0015* [正常→軽症]) で増悪していた。

表 血清 Na 濃度の推移

時期	例数	平均値	標準偏差			標準誤差			治療期 1 日目 0 時間からの変化量						p 値*
			最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値			
観察期-2 日目 0 時間	6	122.5	5.0	2.0	115	122.0	128								
観察期-1 日目 0 時間	11	122.0	5.5	1.7	113	123.0	129								
治療期 1 日目 0 時間	16	122.8	6.7	1.7	107	123.0	132								
治療期 2 日目 0 時間	15	129.1	5.7	1.5	117	130.0	138	15	6.3	3.8	1.0	-3	7.0	11	
治療期 3 日目 0 時間	14	129.9	5.4	1.4	119	132.0	137	14	7.1	5.2	1.4	-5	8.5	14	
治療期 4 日目 0 時間	15	131.8	5.9	1.5	121	131.0	142	15	9.0	6.2	1.6	-5	9.0	18	0.0001
後観察 1 日目 0 時間	14	133.3	8.3	2.2	119	133.0	148	14	10.9	8.2	2.2	-5	10.0	23	0.0002

* 治療期 1 日目を対照とし、治療期 4 日目及び後観察 1 日目について対応のある t 検定を行った。 単位 : mEq/L

また、投与直前の血清 Na 濃度について、低 Na 血症に随伴する臨床症状が現れるとされる 125mEq/L 未満と以上で分類すると、下図に示すように投与直前からの変化量は投与直前値が 125mEq/L 未満の集団で大きかった。

臨床症状の評価対象 15 例のうち、本薬投与前に低 Na 血症に随伴する臨床症状がみられた症例は 8 例で、そのうち 3 例は本薬投与中にすべての臨床症状が消失し、4 例はいずれかの臨床症状の消失又は改善が認められたが、食欲低下が持続した 1 例は臨床症状の改善が全く認められなかった。臨床症状の改善の認められた 7 例では本薬投与 1 ~ 2 日目から症状の改善が見られた。症状別では、食欲低下の 8 例中 3 例、嘔気・嘔吐の 5 例全例、頭痛の 5 例全例、傾眠・昏迷・昏睡等の中枢神経性症状の 4 例全例で症状の消失がみられた。食欲低下については 2 例で症状が軽快し、残り 3 例では不变であった。一方、本薬投与前にみられなかった症状が投与中発現したものは、食欲低下 1 例、頭痛 1 例、中枢神経症状 1 例であった。本薬投与前に口渴がみられた 4 例のうち 2 例は投与中に消失した。本薬投与前には口渴がみられず、投与中に発現した 5 例のうち 3 例は治療期 (7 日間) 中 1 ~ 2 日間の発現で、7 日間の投与終了時には消失していた。

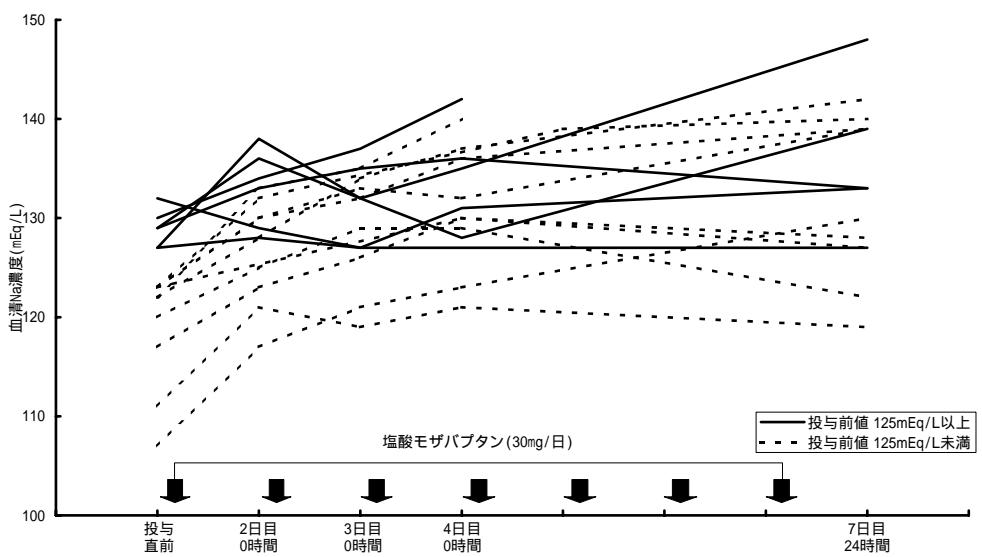


図 投与直前の血清 Na 濃度別の血清 Na 濃度推移

副次評価項目として尿量、尿浸透圧、尿中電解質 (Na、K、Cl) 排泄量、血清電解質 (K、Cl) 濃度、血清浸透圧及び血漿中バソプレシン濃度が評価された。

投与後 24 時間の区間尿において、観察期-1 日目からの変化量は、治療期 1 日目で 386.7 ± 886.7 mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、治療期 3 日目で -140.0 ± 571.6 mL、治療期 7 日目で 15 ± 511.3 mL、後観察 1 日目で -383.8 ± 623.4 mL であり、尿量に明らかな変化はみられなかった。尿浸透圧については、観察期-1 日目からの変化量が、治療期 1 日目では -232.6 ± 149.1 mOsm/kg と低下したが、治療期 3 日目にはほぼ観察期-1 日目の値に復し、治療期 7 日目まで同程度の尿浸透圧 (-14.2 ± 171.7 mOsm/kg) が持続した。尿中 Na 及び Cl 排泄量の減少が、治療期初期にみられたが、尿中 K 排泄量に変化はみられなかった。血清 Cl 濃度は、血清 Na 濃度と同様に本薬投与中に上昇がみられたが、血清 K 濃度の変化はみられなかった。血清浸透圧は、治療期 2 日目 0 時間から上昇がみられ、後観察 1 日目 0 時間まで徐々に上昇し、治療期 1 日目 0 時間からの変化量は 21.3 ± 17.9 mOsm/kg であった。血漿中バソプレシン濃度は、治療期 1 日目 0 時間に 4.90 ± 5.79 pg/mL、後観察 1 日目 0 時間に 6.14 ± 5.51 pg/mL であった。

-2 安全性について

有害事象は、安全性解析対象 16 例中 11 例に 35 件、副作用は 6 例に 15 件発現した。2 例以上にみられた有害事象は、口渴 5 例、血中 K 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、赤血球数減少各 2 例であった。口渴はすべて投与開始初期 (1~3 日目) に発現した。副作用の内訳は、口渴 5 例、血中 K 増加 2 例、倦怠感、ALT 増加、AST 増加、血中 Ca 減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、食欲減退 NOS、夜間頻尿が各 1 例であった。これら副作用の重症度は、倦怠感、食欲減退 NOS 及び夜間頻尿が「臨床上やや問題となる」と判定され、口渴が「臨床上問題ない」と判定された。

肺小細胞癌を基礎疾患とした 64 歳の女性 (症例番号 0001*) は、本薬投与終了 30 日後に死亡したが、腫瘍の増大が著しく、剖検所見からも腫瘍死とされ、本薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象はなく、他の重要な有害事象として、血圧低下 (症例番号 0001*)、食欲減

退 NOS、夜間頻尿、倦怠感、口渴、及び BUN 増加（症例番号 0005*）単純ヘルペス（症例番号 0012*）血中 K 増加（6.3mEq/L）（症例番号 0014*）がみられた。これらのうち食欲減退 NOS、夜間頻尿、倦怠感、口渴、BUN 増加及び血中 K 増加が副作用とされ、症例番号 0005* では投与が中止された。

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者において、本薬により血清 Na 濃度の上昇が認められ、それに伴う臨床症状が 8 例中 7 例で改善が認められた。安全性については、副作用のため中止した症例が 1 例、処置を施した症例が 2 例あったが、適切な措置によって回復した。

SIADH を対象とした塩酸モザバプタン 30 mg/日 7 日間反復経口投与試験（試験期間：平成■年■月～平成■年■月、129-C*-003P 試験、資料 5.3.5.2-02）

SIADH を対象として、本薬の反復経口投与時の有効性、安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボを day -1 の 1 日間経口投与（観察期）し、本薬 30mg を 1 日 1 回、朝に day1～day7（治療期）の 7 日間反復経口投与する非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

対象患者は、20 歳以上 65 歳未満の SIADH 患者とされ、SIADH の診断基準として、i) 血清 Na 濃度 110～130mEq/L、ii) 血清浸透圧 220～270mOsm/kg、iii) 尿中 Na 排泄量 20mEq/日以上、iv) 尿浸透圧 300mOsm/kg 以上、v) 腎臓及び副腎機能が正常、vi) 身体所見に脱水がない、の各項目が規定された。症例数は、当初 20 例以上の登録が計画されたが、最終的には 22 施設から合計 12 名が登録された。投与 2 日目に副作用（口周囲浮腫）が出現したため投与が中止された 1 例（症例番号 0007*）を除いた 11 例が 7 日間の投与を完了した。また、本薬が有効で、かつ安全性が確保されると判断され、他の治療法にすぐには代替できない場合、継続治療期として最大 28 日間（治療期も含む）投与可能とされ、この間に他の治療法に変更することとされた。12 例中 2 例が 7 日間投与により有効性及び安全性が確認され、28 日間の継続投与が行われた。10 例程度の結果を検討し、30mg で効果が不十分と判断された場合に、60mg の効果を少数例で検討することが計画されていたが、60mg 投与は実施されなかった。

安全性解析対象 12 例から、血清 Na 濃度及び血清浸透圧について規定した選択基準からの逸脱症例 5 例を除外した 7 例が有効性解析対象とされた（「<機構における審査の概略> 2) 提出された臨床試験の質について」の項参照）。

安全性解析対象 12 例の患者背景は、男性 10 例、女性 2 例（65.3±7.1 歳）、飲水制限あり 8 例、なし 4 例、SIADH 罹病期間が 6 カ月未満 7 例、6 カ月以上 4 例、不明 1 例、基礎疾患が腫瘍（肺癌（非小細胞癌、ラトケのう腫、悪性リンパ腫）3 例、陳旧性肺結核症 1 例、肺結核症 1 例、末端肥大症術後 1 例、頭部外傷 1 例、外傷性脳出血 1 例、不明・なし 4 例、SIADH 診断時の血清 Na 濃度の平均値：127.8mEq/L であった。

-1 有効性について

有効性の主要評価項目は、血清 Na 濃度及び臨床症状とされた。各採血時期における血清 Na 濃度の推移は、投与直前の 124.3±8.2mEq/L から治療期 4 日目 0 時間 132.1±1.3mEq/L 及び 7 日目 24 時間（後観察日 1 日目 0 時間）132.5±3.3mEq/L と上昇が認められた（下表参照）。

SIADH に伴う臨床症状（食欲不振、嘔気、頭痛、傾眠、倦怠感等）は、7 例中 5 例に認められ、そのうち 3 例において症状が消失した。

表 血清 Na 濃度の推移

時期	例数	平均値	標準偏差			標準誤差			投与直前からの変化量						p 値*
			最小値	中央値	最大値	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	中央値	最大値			
投与直前	7	124.3	3.9	1.5	119	125.0	129								
治療期 1 日目 4 時間	6	129.0	3.8	1.6	122	130.0	133	6	4.2	2.6	1.1	1	4.0	8	
治療期 2 日目 0 時間	6	129.0	3.5	1.4	124	128.5	133	6	5.5	3.8	1.6	2	4.0	12	
治療期 4 日目 0 時間	7	132.1	1.3	0.5	131	132.0	134	7	7.9	3.8	1.4	4	7.0	13	0.0016
治療期 7 日目 0 時間	7	132.9	2.2	0.8	130	134.0	135	7	8.6	2.7	1.0	5	8.0	13	
治療期 7 日目 4 時間	6	132.8	2.4	1.0	131	132.0	137	6	9.2	4.5	1.8	4	9.0	16	
治療期 7 日目 24 時間	6	132.5	3.3	1.3	127	134.0	135	6	8.3	3.4	1.4	5	7.0	14	0.0020

* 投与直前を対照とし治療期 4 日目 0 時間及び 7 日目 24 時間にについて対応のある t 検定を行った。

単位 : mEq/L

副次的評価項目として、尿量、尿浸透圧、尿中電解質 (Na、K、Cl、Ca) 排泄量、血清電解質 (K、Cl、Ca) 濃度及び血清浸透圧等が評価された。

投与後 4 時間及び 24 時間の区間尿において、4 時間尿量の観察期-1 日目からの変化量は、治療期 1 日目で 375.3 ± 529.2 mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、治療期 7 日目で 142.2 ± 303.4 mL、24 時間尿量の観察期-1 日目からの変化量は、治療期 1 日目で 724.3 ± 1260.6 mL、治療期 7 日目では -55.0 ± 680.1 mL であり、尿量に明らかな変化はみられなかった。尿浸透圧について、観察期-1 日目からの 4 時間尿浸透圧の変化量は、治療期 1 日目で -366.0 ± 266.9 mOsm/kg、治療期 7 日目で -246.3 ± 266.1 mOsm/kg、24 時間尿浸透圧の変化量は、治療期 1 日目で -256.3 ± 271.8 mOsm/kg、治療期 7 日目で -122.0 ± 145.5 mOsm/kg であり、尿浸透圧の低下は 4 時間尿で顕著であった。一方、尿中電解質排泄量に変化はみられなかった。血清 Cl 濃度には多少の上昇がみられたが、血清 K 濃度、血清 Ca 濃度及び血清浸透圧に変化はみられなかった。

-2 安全性について

有害事象は、安全性解析対象 12 例中 9 例に 25 件、副作用は 5 例に 8 件発現した。副作用の内訳は、口渴、口周囲浮腫、肝機能異常 NOS、ALT 増加、AST 増加、血中コリンエステラーゼ減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血清総蛋白減少が各 1 件であった。死亡例はみられず、副作用の重症度は、口周囲浮腫が「臨床上かなり問題となる」と判定され、口渴及び肝機能異常 NOS が「臨床上問題ない」と判定された。副作用による中止例は 1 例 (症例番号 0007* : 口周囲浮腫)のみであった。その他の重篤な有害事象として、食欲減退、傾眠が 1 例 2 件にみられた。

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 以外の SIADH 患者 7 例において、本薬による血清 Na 濃度の上昇が認められ、それに伴う中枢神経性症状が改善した例も認められた。安全性については、中止ないし処置を施した症例が 2 例あったが、これらの症例も適切な措置によって回復した。

3) 各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験

各種浮腫性疾患に対して、以下の 4 試験が実施された。

- 各種浮腫性疾患を対象とした本薬散剤単回経口投与試験 (129-B*-006P 試験、資料 5.3.5.4-01 (参考資料))
- 肝性浮腫患者を対象とした本薬散剤単回経口投与試験 (129-B*-007P 試験、資料 5.3.5.4-02 (参考資料))
- 各種浮腫性疾患を対象とした本薬 30mg/日 7 日間反復経口投与試験 (129-C*-004P 試験、資料

5.3.5.4-03 (参考資料))

- ・低Na血症を呈する患者を対象とする本薬15mg、30mg又は60mg/日7日間反復経口投与試験(129-D*-001P試験、資料5.3.5.4-04(参考資料))

これら4試験の対象は今回の申請効能・効果以外の疾患であるため、安全性についてのみ評価した。安全性評価対象例数は、計169例(延べ171例)であり、169例の患者背景は、男性100例(59.2%)、女性69例(40.8%)、57.4±11.0歳、浮腫の原因疾患は、心疾患39例(23.1%)、腎疾患52例(30.8%)、肝疾患73例(43.2%)、その他5例(3.0%)であり、基礎疾患又は合併症は、心疾患43例(25.4%)、高血圧26例(15.4%)、糖尿病54例(32.0%)、腎疾患60例(35.5%)、肝疾患85例(50.3%)であった。

有害事象は、各種浮腫性疾患の安全性評価対象例延べ171例中115例(67.3%)に329件発現し、5%以上みられた器官別大分類の有害事象は、臨床検査90例(52.6%)、全身障害及び投与局所様態26例(15.2%)、胃腸障害23例(13.5%)であった。臨床検査、全身障害及び投与局所様態の発現率はSIADHを対象とした試験と同様であったが、胃腸障害は各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験でのみ発現していた。各種浮腫性疾患で5%以上みられた事象は、腹水、血中K增加が各16例(9.4%)、口渴、ヘモグロビン減少が各12例(7.0%)、浮腫11例(6.4%)、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、血中尿酸増加が各10例(5.8%)、血中Ca減少、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加が各9例(5.3%)であった。このうち腹水、浮腫、血中クレアチニン増加及び血中尿酸増加は、各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験でのみ発現していた。

副作用は、延べ171例中82例(48.0%)発現した。5%以上みられた器官別大分類の副作用は、臨床検査50例(29.2%)、全身障害及び投与局所様態24例(14.0%)、胃腸障害19例(11.1%)であった。臨床検査、全身障害及び投与局所様態の発現頻度はSIADHを対象とした試験と同様の傾向であった。事象別では、5%以上にみられた事象は、腹水14例(8.2%)、口渴12例(7.0%)、血中K增加11例(6.4%)、浮腫10例(5.8%)であった。

有害事象の発現時期については、口渴は投与開始初期(1~3日目)に発現した症例が多かった。一方、腹水及び浮腫の発現時期は、投与後2~6日目にはほぼ均等に分布していた。

死亡例は本薬投与中には認められなかったが、本薬最終投与後30日以内の死亡例が5例報告された。いずれも各種浮腫性疾患を対象とした129-C*-004P試験の症例であり、原疾患あるいは合併症の増悪によるもので、本薬との関連性は治験担当医師により否定された。また、1例(症例番号:0025*)は、観察期のプラセボ投与日に肝癌の腹腔内破裂により死亡した。

その他の重篤な有害事象は安全性評価対象例延べ171例中4例に8件報告された(下表参照)。

129-C*-001P試験及び129-C*-003P試験を補完する目的の後向き調査報告が提出された。

- ・異所性ADH産生腫瘍によるSIADH患者を対象としたレトロスペクティブ調査(資料5.3.5.2-03)
 - ・SIADHを対象とするレトロスペクティブ調査(資料5.3.5.2-04)
- 他に以下の海外臨床試験2試験が参考資料として提出された。
- ・¹⁴C標識した本薬単回経口投与時の薬物動態の検討(013873試験、資料5.3.3.1-04(参考資料))
 - ・SIADHを対象とする本薬散剤単回経口投与試験(129-B*-005P試験、資料5.3.5.4-07(参考資料))

表 各種浮腫性疾患を対象とした臨床試験におけるその他の重篤な有害事象発現症例一覧

治験 計画 番号	症例 番号	年齢 性別	診断名 基礎疾患	投与量 投与期間	有害事象名 ¹⁾	発現 時期 ²⁾	転帰	塩酸モザバブタン との関連性
129-B*-006P	0029*	60歳 男	メローゼ症候群 糖尿病性腎症	60mg 1回 (単回)	てんかん重積発作 てんかん重積状態 神経系障害	2日	消失	関連なし
129-C*-004P	0099*	38歳 女	心性浮腫 拡張型心筋症	30mg 3日	腎機能障害の悪化 腎機能障害 腎及び尿路障害	3日	持続	関連なし
					尿素窒素値の上昇 血中尿素増加 臨床検査	4日	持続	関連なし
					血清クレアチニン値の上昇 血中クレアチニン増加 臨床検査	4日	持続	関連なし
129-D*-001P	028*	60歳 女	肝性浮腫 肝癌, 肝硬変	15mg 7日	腹膜炎 腹膜炎 胃腸障害	8日	消失	関連ないらしい
	031*	55歳 女	心性浮腫 心不全, 拡張型心筋症	15mg 2日	血圧低下 血圧低下 臨床検査	2日	持続	関連ないらしい
					尿量減少 尿量減少 臨床検査	2日	持続	関連ないらしい
					BUN上昇 血中尿素増加 臨床検査	3日	持続	関連ないらしい

1) 上段より, 調査表上の用語, 基本語, 器官別大分類

2) 発現時期: 治験薬投与開始日からの日数(発現日 - 投与開始日 + 1)

<機構における審査の概略>

1) 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 治療における本薬の位置付けについて

機構は、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 治療における本薬の位置付けについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬は、その作用機序より体内に貯留した自由水のみを排泄することが期待でき、水分制限と同様に水分収支を負にする治療法と位置付けられることから、SIADH の治療法として理にかなったものと考える。したがって、水分制限療法では効果不十分と考えられる場合に、現在緊急処置的に用いられている高張食塩水に先んじて投与される薬剤として、水分制限に上乗せ投与することになると考える。

機構は、申請者の説明は概ね妥当と考えるが、臨床試験の成績は必ずしも説明を裏付けるものではなく、本薬の位置付けについては、専門協議における議論も踏まえて、最終的に判断したい。

2) 提出された臨床試験の質について

機構は、平成 11 年の厚生労働省の全国調査における SIADH 患者数の推計は 1,700 人であり、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の患者数は更に少なく、日本人異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした大規模な国内臨床試験を実施することは困難であることは理解する。しかしながら、提出された臨床試験では、GCP 違反及び逸脱が多数認められ、申請者の治験管理体制に大きな問題があったと考える。各試験における主な違反及び逸脱の内容は以下の通りであった。

- ・ 129-G*-001 試験では登録された 16 例中 8 例において、被験者の尿検体が蓄尿時に誤って混合されるという治験実施計画書からの逸脱が生じたため、16 例全例（絶食下投与：8 例、食後投与：8 例）を 1 期のみで中止とし、新たに 16 例が試験に組み入れられた。
- ・ 129-B*-005P 試験は、組入れ患者 7 例中 3 例が GCP 違反例であったため参考資料とされた。
- ・ 129-B*-006P 試験では、登録 26 例（延べ 28 例）中 GCP 違反例とされた症例が 2 例あり、それぞれ 30 mg 又は 60 mg を投与された。
- ・ 129-D*-001P 試験では登録 29 例中 GCP 違反とされた症例が 1 例あり、この症例は 15 mg を 1 回投与された後、試験が中止された。
- ・ 129-C*-001P 試験では登録された 17 例中 9 例に重大な逸脱（選択基準、除外基準からの逸脱 5 例、併用禁止薬からの逸脱 4 例）が認められ、その他の逸脱として、データの欠測 16 例、測定時期からの逸脱 12 例、同意取得前のデータの記載 6 例、併用薬規定からの逸脱 4 例が認められた。
- ・ 129-C*-003P 試験では登録された 12 例全例に重大な逸脱が認められた（選択基準、除外基準からの逸脱が 11 例、用法・用量からの逸脱が 2 例、併用禁止薬からの逸脱が 1 例）。その他の逸脱として、データの欠測が 12 例、測定時期からの逸脱、併用薬規定からの逸脱が各 4 例、選択基準の確認不足が 3 例、患者管理規定からの逸脱、測定方法からの逸脱が各 2 例、同意取得前のデータの記載が 1 例に認められた。

異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象として本薬を反復経口投与した 129-C*-001P 試験は、本薬の有効性及び安全性の探索的な検討を目的とした単用量非対照試験であり、本薬の有効性を客観的に評価するため、既存治療（水分制限療法）との群間比較試験あるいは既存治療（水分制限療法）に上乗せ投与することによるプラセボ対照群間比較試験を新たに実施することが検討された。しかし、専門医の意見を聴取した結果、患者数が少ないと、患者の状態等により異なる水分制限の規定が困難なこと等を理由にプラセボ対照群間比較試験は実施困難との結論に至った。そこで、129-C*-001P 試験及び 129-C*-003P 試験における本薬の有効性に関する評価に客観性を加え、本薬投与時にみられた血清 Na 濃度の上昇が本薬によるものか否かを確認することを目的として、レトロスペクティブ調査である 129-F*-RS 試験が実施された。

機構は、129-C*-001P 試験の調査では全 9 施設で、129-C*-003P 試験の調査でも 7 施設中 4 施設で、治験担当医師と調査担当医師が同一であることから、調査の客観性がどのように担保されたのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。調査項目は、いずれも診療録あるいは看護記録に基づき記載するものであり、調査担当医師が客観的な判断や評価を行って記載するものではない。そのため、調査担当医師と治験担当医師の異同による調査の客観性への影響はないと考え、調査計画書では規定しなかった。

機構は、129-F*-RS 試験の客観性についてはある程度理解するが、本薬投与前の血清 Na 濃度推移が重要であるにもかかわらず、治験実施医療機関に入院後すぐに試験に組み入れられた症例（症例番号 0003*、0007*、0011*、0012*）がある等、レトロスペクティブ調査を加えても十分な情報を得られないことは問題と考える。資料 5.3.5.2-03 は評価するに値する十分な資料とは言い難いが、本疾患が極めて稀であること、また、確たる治療薬が存在しない状況をも踏まえて検討することとした。

3) 臨床試験における SIADH の診断基準の妥当性について

機構は、臨床試験における診断基準と、Bartter らの診断基準 (Am J Med 42: 790-806, 1967) 及び「バソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き」(厚生労働省厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. .間脳下垂体機能異常症の診断と治療の手引き. In:平成 13 年度総括研究事業報告書: p30-31, 2002、以下、厚生労働省の「SIADH の診断の手引き」)との相違点、上記 2 つの診断基準と異なる基準を用いた理由、及び基準が異なることにより診断の感度及び特異度が低下する可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。129-C*-001P 試験を行うに当たり、低 Na 血症に伴う中枢神経症状の改善を評価するために、軽度の症状の発現が認められる血清 Na 濃度 124 mEq/L 以下を選択基準に設定した。また、血清浸透圧に関しては、血清 Na、グルコース濃度、BUN により近似値が計算可能であり、ほとんど血清 Na 濃度に依存するため、低 Na 血症では、偽性低 Na 血症を除き低浸透圧血症を伴い、血清 Na 濃度を 124mEq/L 以下と規定することにより、低浸透圧血症の選択が可能と考え、診断基準に設けなかった。また、尿中 Na 濃度と尿浸透圧は正の相関関係にあり、今回、尿中 Na 排泄の持続を診断基準としていることから、尿浸透圧の規定を設けなかった。診断基準の相違により感度、特異度が低下する可能性については不明である。

機構は、臨床試験で用いられた診断基準は一般に用いられるものと異なり、特に血清浸透圧及び尿浸透圧が省略されていることから、診断能が低下し、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 以外の薬剤性 SIADH あるいは偽性低 Na 血症が組み入れられた可能性は否定できず、129-C*-001P 試験のデータを評価する上で問題となると考える。

4) 試験対象集団の妥当性について

機構は、129-C*-001P 試験において、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の診断時期と組入れ日、及び低 Na 血症の確認時期と本試験への組入れ日がどのような関係にあったのか説明を求めた。

申請者は、治験実施計画書において、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の診断日と症例の組入れ日の関係を規定しておらず、17 例のうち 8 例は診断から 2 週間以内に組み入れられたが、残り 9 例では、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH と診断されてから本試験に組み入れられるまで 2 週間～3 年 4 カ月が経過していたと回答した。また、血清 Na 濃度 124mEq/L 以下が最終的に確認された日と組入れ日との間隔は、組入れ前日から 29 日前が最長であった。

機構は、本薬の投与開始の判断基準について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。血清 Na 濃度が 124mEq/L 以下の場合には、臨床症状の有無に関係なく、本薬の投与が必要であり、また、血清 Na 濃度が 125～130mEq/L でも、低 Na 血症に伴う恶心、倦怠感、食欲不振、頭痛、意識障害といった臨床症状を有する場合には、本薬の投与が必要である。一方、血清 Na 濃度が 125～130mEq/L で臨床症状がない場合あるいは血清 Na 濃度が 131～134mEq/L の場合には、患者の病態によって本薬の投与が必要な場合がある。

機構は、129-C*-001P 試験に組み入れられた 17 例中、意識障害を伴っていた患者は 1 例のみであり、日常生活全自立が 11 例、一部介助だが意識清明が 5 例であったことから、意識清明で日常生活が自立している患者に対して本薬を投与することの妥当性について、リスク・ベネフィットの比較を含めた説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。低 Na 血症に対する現在の治療方針では、意識障害を有する

患者だけでなく、悪心、倦怠感、食欲不振、頭痛等、意識障害を伴わない臨床症状を有する患者も高張食塩水による補正対象であり、意識清明で日常生活が自立している患者でも、低Na血症に伴う臨床症状を有する場合には、本薬を投与することにより低Na血症を補正することがベネフィットになる。一方、低Na血症に伴う臨床症状を有しない場合、低Na血症の補正によるリスクが大きいため、高張食塩水ではなく、水分制限により緩やかに補正すべきであり、本薬を投与する場合も、意識障害の有無にかかわらず血清Na濃度の過度の上昇に十分な注意が必要である。したがって、種々の注意喚起によりリスク軽減することにより、意識清明で日常生活が自立している患者に対しても、本薬を投与することは妥当である。

機構は、129-C*-001P 試験の多くの症例で、診断から組入れまで 2 週間を超え、最長で 3 年 4 カ月と長い間隔があるものの、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH は、バソプレシンを産生する悪性腫瘍を原疾患とするものであり、原因となる腫瘍が化学療法等により完全に消失しない限りは、一度診断された患者において、その診断が変わることはないとする申請者の主張を了承する。ただし、当該臨床試験において、本薬投与時は治療を必要としない程度にまで低Na血症が軽快している症例、標準治療（水分制限）がなされていない症例、状態が安定し、緊急の治療の必要がない症例が組み入れられた可能性があり、また、当該試験期間中に悪性腫瘍に対する化学療法を行った例がないことから、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH がありながら、シスプラチニン投与時のように大量の輸液を必要とする場合、本薬による治療の意義があるとする申請者の主張の根拠は乏しいと考える。低Na血症かつ有症状である場合には本薬により低Na血症を補正し、化学療法施行可能とする意義はあると考えるが、CPM 等の本薬のリスクを踏まえると、担癌患者であっても、無症候性の低Na血症や全身状態が安定している場合には、むやみに本薬を投与すべきではないと考えられ、これらの問題については専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

5) 有効性について

機構は、本薬の有効性について以下のように考察した。

既存治療では水分制限がまず原則であり、厚生労働省の「SIADH の診断の手引き」には「1 日の総水分摂取量を体重 1kg 当たり 15 ~ 20mL に制限する」とある。129-C*-001P 試験において、体重当たりの水分量を設定していた症例は 1 例（症例番号 0006*）に過ぎず、当該症例も厳密な水分制限は実施されていなかった。

本来、SIADH の治療では水分制限がなされるべきであるにもかかわらず、20mL/kg 以下に水分制限（飲水量+輸液量）がなされた症例は 6 例（症例番号 0002*、0003*、0005*、0007*、0009*、0012*）であった。申請者が患者の QOL (Quality of Life) 低下を考慮し水分制限を実施していなかったとした 8 例（症例番号 0007*、0008*、0009*、0012*、0013*、0014*、0015*、0016*）では、実際に QOL が低下していたために水分制限をしなかったのではなく、治験担当医師の判断で制限がなされていなかった。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の患者に対し水分制限を実施することによる QOL への影響に関する報告はなく、これら 8 症例に関しては、十分な水分制限が実施できない症例とは判断できない。また、2 例（症例番号 0004* 及び 0006*）は水分制限が実施されておらず、摂取水分量が 20mL/kg を超えており、試験開始前までに既存治療（水分制限）を十分になされていないものと考える。

また、症例番号 0009* 及び 0016* はシスプラチニン及びシクロホスファミドを含む化学療法後に低Na血症が出現しているため薬剤性 SIADH が否定できない、症例番号 0007* 及び 0015* は、

低 Na 血症があったにもかかわらず、血清浸透圧が正常であり、偽性低 Na 血症が鑑別できない、症例番号 0014* 及び 0015* は本薬投与前後の情報がなく、有効性の判断が不可能であったことから、以上の 6 例を有効性解析対象から除外した。

機構は、以上の判断により、登録 17 例中 11 例について、本薬の有効性を個別に検討する対象とした。

有効性に関しては、本来、本薬は水分制限療法と併用されるべきであることから、水分制限が実施された群と実施されなかった群の 2 群に分けて評価するのが妥当と考えられた。

まず、結果的に摂取水分量(飲水量+輸液量)が 20mL/kg 以下に水分制限されていた 4 例(症例番号 0002*、0003*、0005*、0012*)に関して有効性を検討した。血清 Na の上昇は認められるが、本薬投与前に施行した化学療法が奏効したと考えられる症例(症例番号 0005*)については、Na 上昇等の結果は本薬の効果によるものであると判断できない。また、治験期間中に採尿できなかつたため、尿量の変化について評価不能な症例(症例番号 0002*)については、血清 Na の増加は認めるものの、本薬投与中の体重の減少も認められず、食事量増加に伴う塩分摂取の増加が血清 Na の上昇に寄与した可能性が高いと考えられた。ただし、低 Na 血症の症状と考えられる食欲の低下の改善が本薬の効果とも考えられる。以上から、4 例中 3 例に本薬の有効性が確認されたものと機構は判断した。

次に、十分な水分制限が施行できなかった(摂取水分量が 20mL/kg 以上)7 例(症例番号 0001*、0004*、0006*、0008*、0010*、0011*、0013*)に関して有効性を検討した。その結果、以下の 2 例については本薬の有効性は認められないと判断した。

- 症例番号 0001* : 本薬投与 16 日前から 15 日前に 172 mEq/日、本薬投与 14 日前から 11 日前に 122 mEq/日の Na が投与され、血清 Na 濃度は、本薬投与 15 日前の 120 mEq/L、14 日前の 119 mEq/L から本薬投与 13 日前の 128 mEq/L、11 日前の 131 mEq/L へと上昇し、本薬投与 10 日前から 7 日前の 88 mEq/日の Na 投与時には、本薬投与 8 日前の 129 mEq/L、7 日前の 129 mEq/L と推移していた。本薬投与 6 日前から 4 日前に 54 mEq/日の Na が投与され、本薬投与 6 日前の 128 mEq/L から 5 日前に 125 mEq/L、4 日前に 122 mEq/L へと血清 Na 濃度が徐々に低下した。本薬投与 2 日前から 96 mEq/日の Na が投与され、血清 Na 濃度が本薬投与 2 日前の 120 mEq/L から 1 日前に 128 mEq/L へと上昇し、本薬投与開始前(1 日目 0 時間)には 129 mEq/L と同程度で推移していた。以上、本症例の血清 Na 濃度は、輸液からの Na 投与量の増減に依存して変動しており、本薬投与中の血清 Na 上昇は本薬によるものかどうか判断できない。
- 症例番号 0010* : 血清 Na の上昇を認めなかった。

以上から、7 例中 5 例において本薬の有効性が示されたものと考える。

機構は、水分制限の有無にかかわらず、低 Na 血症の改善効果に関する本薬の有用性については必ずしも十分なデータはないと考えるが、対象となる患者は少数であるため、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした大規模な臨床試験を実施することは困難であること、及び他に有効な治療薬がないことを勘案し、市販後の調査において十分な検討を行うことで補完せざるを得ないと考える。以上の機構の判断については、専門協議にて議論したいと考える。

6) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果の「(既存治療で効果不十分な場合に限る)」における既存治療及び既

存治療で効果不十分な異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者について具体的に示し、これらの記載により本薬の投与対象が適切に選択され得るのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SIADH に対する既存治療として、水分制限療法、及び緊急時の高張食塩水投与（単独あるいはフロセミドとの併用）があり、フェニトイン、デメクロサイクリン及び炭酸リチウムの投与が有効とする報告もある。水分制限指導も含めた水分制限療法は全ての SIADH に対して行われている治療法であるのに対し、高張食塩水による治療は緊急処置的に行われる治療であること、フェニトイン、デメクロサイクリン及び炭酸リチウムは、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH での効果が十分に検証されているとは言えず、また、適用外使用であることから、「既存治療」とは水分制限を指す。また、「既存治療で効果不十分な異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者」とは、水分制限によっても低 Na 血症が是正されない異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者を指す。既存治療では水分制限が原則であることから、本来、SIADH の治療は水分制限から開始されるべきであり、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH では原病の治療が原則となる。水分制限は、治療上の理由により十分な水分制限が実施できず、水分制限指導程度にとどまった場合も含む。この点について補足するため、効能・効果に関連する使用上の注意として、「本剤の投与は、水分制限を実施しても効果不十分な患者あるいは十分な水分制限を実施できない患者に限定すること。」と記載しており、本薬の投与対象は適切に選択し得ると考える。ただし、SIADH を対象とする臨床試験は、水分制限を緩和して本薬による治療に切り替えることは許容しない治験計画であったため、本薬を水分制限に置き換えることができるかどうかについては不明である。また、少数例の臨床試験のため、現時点では本薬が水分制限に比べて有用性が優れていることを示すことはできない。

機構は、申請者が考える水分制限の定義とその期間について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。水分制限の内容及び期間に関しては、患者の全身状態や輸液の要否、更に、食事摂取量によって異なるため一律に規定することはできないが、厚生労働省の「SIADH の診断の手引き」あるいは教科書（Verbalis JG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypoosmolar disorders. In: Schrier RW. ed. Diseases of the Kidney and urinary tract. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: p2511-2548, 2001、Robertson GL. Disorders of the Neurohypophysis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York, McGraw-Hill: p2102-2104, 2004）で推奨されているような「十分な水分制限」を実施できない患者においても、可能な範囲で水分制限を行った後に本薬の投与を考慮すべきであると考える。

機構は、本薬は水利尿作用により有効性を発揮するために、水分制限を行わなければ、本薬投与の意義が大きく損なわれることから、水分制限併用の必要性に関する注意喚起について再考するよう求めた。

申請者は、水分制限で十分な効果が得られる患者を本薬の投与対象とすることは適切ではなく、水分制限によっても効果不十分な患者に本薬を投与すべきであるとし、効能・効果に関連する使用上の注意（案）を「本剤の投与は、可能な限りの水分制限を実施しても効果不十分な患者に限定すること。なお、本剤投与中も水分制限を継続すること。」と修正した。

機構は、129-C*-001P 試験は、水分制限を緩和して本薬による治療に切り替えることを許容しない治験計画であったため、本薬を水分制限に置き換えることができるかどうかについては不明であると考える。また、少数例の試験であり、現時点では本薬が水分制限に比べて有用性が優れて

いることを示すことはできず、水分制限を含めた既存治療によって改善しない有症状の低 Na 血症に対し、補助的に用いられるものであると考える。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH は、異所性 ADH 産生腫瘍の治療がなされない限りは、過剰の ADH が分泌されるものであり、本薬の投与により根治できるものではなく、異所性 ADH 産生腫瘍に対する治療を前提として実施されるべきであると考える。本薬の位置付けとしては、水分制限を含めた既存治療によって改善しない有症状の低 Na 血症に対し、補助的に用いられるものであり、ADH 産生腫瘍に対する治療を前提として本薬が投与されるべきであると考える。また、塩分投与は水分制限と併用しなければ無効であり (Harrison's Principal of Internal Medicine 16th ed.) 申請者の説明のように、本剤は高張食塩水に先んじて、水分制限とともに使用される薬剤であると考える。さらに、申請者は、効能・効果において、SIADH を「パソプレシン分泌不適切症候群」としているが、ICD-10 (疾病及び関連保健問題の国際統計分類) では「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群」、厚生労働省の「SIADH の診断の手引き」では「パソプレシン分泌過剰症」とされており、効能・効果については、「パソプレシン分泌不適切症候群」等の表現も含め、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。

7) 用法・用量について

一日用量について

申請者は、健康成人男性、各種浮腫性疾患及び異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 以外の SIADH を対象とした試験成績を用量設定の根拠とすることの妥当性について、以下のように説明した。健康成人男性を対象とした反復経口投与試験 (129-B*-004 試験) では、本薬 30mg の 1 日 1 回投与により尿量増加及び尿浸透圧低下を認めたのに対し、15mg 1 日 2 回投与では明らかな作用は認められなかつたこと、60mg 1 日 1 回投与ではより強い作用がみられたが、60mg 以上の用量では水利尿作用に起因すると考えられる口渴が認められたことから、30mg 1 日 1 回が推奨用量と考えた。一方、各種浮腫性疾患では、30mg/日では十分な浮腫軽減が認められなかつたが、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 以外の SIADH を対象とした試験においては、1 日 30mg の反復経口投与によって血清 Na 濃度の上昇及びこれに伴う臨床症状の改善が認められた。以上より、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者を対象とした 129-C*-001P 試験では、30mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与とした。

また、申請者は、129-C*-001P 試験において、30mg 1 日 1 回投与で十分であるとした判断基準及び成績評価の内容について、以下のように説明した。129-C*-001P 試験実施計画書では、30mg 1 日 1 回では効果不十分であった場合には、60mg 1 日 1 回での検討も可能な計画としていたが、効果判定基準については明確に規定していなかった。本試験実施途中に治験総括医師に各症例の中間成績 (血清 Na 濃度、臨床症状の推移及び治験担当医師による総合評価 [全般改善度、概括安全度、有用度]) が提示され評価された。その結果、本薬を投与された 16 例のうち、血清 Na 濃度の上昇が認められず無効例と考えられた症例は 1 例 (症例番号 0010*) のみであり、その他の症例の血清 Na 濃度及び臨床症状の推移は、30 mg 1 日 1 回で「有効である」又は「有効な傾向がある」と判断され、結果的に 60mg 1 日 1 回の検討は行われなかつた。また、129-C*-001P 試験及び 129-C*-003P 試験の結果、30mg 1 日 1 回の 7 日間反復経口投与により得られた血清 Na 濃度の上昇は、投与 24 時間後で最大 12mEq/L、7 日間で最大 23mEq/L であり、30mg 1 日 1 回以上に作用が増強される可能性のある 60mg では CPM のリスクを考慮し、これ以上に強力な作用を発現する可能性のある 60mg での検討を追加する必要はないと考えた。

投与期間について

機構は、本薬の投与開始と中止の判断基準について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。129-C*-001P 試験の結果、本薬投与後の血清 Na 濃度の上昇は投与開始翌日よりみられ、投与開始 4 日目と 7 日目の血清 Na 濃度はほぼ同程度であったことから、投与開始 4 日目には効果の有無を判断することができると言える。無効と判断された場合には、速やかに本薬の投与を中止することになる。また、効果不十分と判断された場合には、直ちに他の治療法に切り替えるか、又は投与開始 7 日間までは本薬の投与を継続するかのいずれかの対応が必要となるが、投与開始の判断と同様に各患者の血清 Na 濃度及び臨床症状の有無に基づいて判断されるものと考える。

機構は、本薬投与後に効果不十分と判断する基準及びその対処法について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬投与前に認められた低 Na 血症に伴う臨床症状である嗜眠（傾眠）錯乱、神経障害、せん妄、痙攣及び昏睡が、改善あるいは消失しない場合並びに血清 Na 濃度の上昇が見られない場合には、効果不十分と判断され、高張食塩水を含む他の治療に切り替えることになる。

機構は、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の治療に関し、ADH の產生に影響しない本薬は、あくまで対症療法であると考える。機構は、異所性 ADH 症候群は患者が少数であるため、複数用量を用いた用量比較検討を行うことが困難であったことは理解するが、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした臨床試験成績は、30 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与試験の成績以外になく、得られている情報が極めて限定されており、本薬を投与終了後の再投与に関する情報も示されていない。本薬の副作用等を踏まえると、本薬は漫然と投与すべきではなく、血清 Na 濃度が 4 日目と 7 日目で大きく変わらない試験成績であることから、投与開始 4 日目の時点、すなわち 3 日間の投与により血清 Na 濃度が改善しない、あるいは低 Na 血症に伴う症状が改善しない場合には、別の対処法が必要であると考える。食後投与という本薬の薬効が減弱される投与法においても、投与初期の臨床症状を含めた各パラメータの改善傾向は認められるため、30mg 1 日 1 回食後投与は妥当であるが、空腹時には血中濃度の増加が懸念され、空腹時の投与を避けるよう注意喚起が必要であると考える。本薬の承認後に空腹時に投与せざるを得ない状況も想定されるが、その際、30mg 投与は過剰となることが懸念されることから、適切な情報提供と共に市販後の調査において本薬の安全性を確認する必要があると考える。

本薬の用法・用量に関しては、本薬 30mg 1 日 1 回食後 3 日間反復経口投与を行い、有効性が見られた場合に限り、引き続き 7 日間まで継続投与可能とすることが妥当ではないかと考える。本薬の用法・用量に関しては、空腹時の注意喚起及び減量の必要性も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

8) 安全性について

有害事象の集積状況について

安全性評価資料として 17 試験の成績が提出されたが、そのうち 8 試験（129-A*-003 試験、129-B*-001 試験、129-B*-004 試験、129-C*-005P 試験、129-C*-003P 試験、129-B*-006P 試験、129-B*-007P 試験及び 129-C*-004P 試験）に関しては、治験実施計画書に有害事象が定義されていなかった。この点に関し、申請者は、いずれも「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（平成 7 年 3 月 20 日 薬審第 227 号）の通知前に治験実施計画書が作成されたため、治験実施

計画書に有害事象が定義されていなかったと回答した。

機構は、129-C*-001P 試験及び 129-C*-003P 試験のそれぞれについて、有害事象及び重篤な有害事象の好発時期について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。i) 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH では、本薬投与後 1~3 日目に有害事象の発現が多く、そのほとんどが口渴の発現であった。ii) SIADH では、有害事象の好発時期が明らかとはならなかった。iii) 各種浮腫性疾患を対象とした単回投与試験では、本薬投与後 8 時間までに有害事象が好発する傾向がみられた。iv) 各種浮腫性疾患を対象とした反復投与試験では、本薬投与中にほぼ均等に有害事象が発現しており、有害事象の好発時期は明らかとはならなかった。また、浮腫及び腹水の発現時期に関しては、本薬投与後 2 日目以降ほぼ均等に発現しており、重篤な有害事象に関しては、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH、SIADH 及び各種浮腫性疾患のいずれにおいても発現例数が少なく、明らかな傾向はみられなかった。

血清 Na 補正速度と CPM のリスクについて

機構は、低 Na 血症急速補正による CPM 予防のための適切な補正速度に関して、申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように説明した。適切な低 Na 血症の補正速度については、10mEq/L/24h 未満 (QJM 88: 905-909, 1995)、12mEq/L/24h あるいは 18mEq/L/48h 未満 (J Am Soc Nephrol 4: 1522-1530, 1994)、25mEq/L/48h 未満 (N Engl J Med 317: 1190-1195, 1987)、10mEq/L/24h 未満、20mEq/L/48h 未満 (Harrison's Principal of Internal Medicine 16th ed.) 10-15mEq/L/24h 未満 (Cecil Textbook of Medicine 22nd ed.) と複数の報告がある。129-C*-001P 試験において、1 回目投与 24 時間後 (治療期 2 日目 0 時間) に血清 Na 濃度が 10mEq/L 以上上昇した症例が 4 例 (症例番号 0002*、0004*、0011*、0012*) 認められた。これらの症例においては中枢神経系の障害を示唆する所見はみられなかったが、本薬は異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低 Na 血症の改善を效能・効果とする初めての薬剤であること、臨床試験における検討例数が 16 例と少数例であることから、過度の上昇と判断する基準としては、Sterns らの基準 (12mEq/L/24h 及び 18mEq/L/48h) を用いることが望ましいと考える。

機構は、血清 Na 濃度測定の適切な頻度について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。健康成人を対象とした 129-A*-003 試験の結果より、本薬 3 ~ 200mg を単回経口投与した時の尿量増加の時間推移を 1 分間当たりの尿量でみると、申請用量の 30mg では投与後 0.5 ~ 1 時間に、60mg 以上では投与後 1 ~ 1.5 時間に最大となり、100mg 以下では投与後 4 ~ 6 時間に、200mg では投与後 8 ~ 12 時間にほぼ投与前値に復していた。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 以外の SIADH 患者を対象とした 129-C*-003P 試験において、1 時間当たりの尿量増加は 24 時間尿量に比べて 4 時間尿量で大きかった。さらに、本薬投与 1 日目の 4 時間後及び 24 時間後の血清 Na 濃度より本薬投与後の血清 Na 濃度の上昇速度 (1 時間当たりの上昇) を算出すると、本薬投与後 4 時間では 0.25 ~ 2.00 mEq/L/h、24 時間後では 0.08 ~ 0.50 mEq/L/h であり、投与後 4 時間までの上昇速度の方が大きかった。また、個々の症例でみると、症例番号 0002* 及び 0009* のように投与後 4 時間と投与後 24 時間の血清 Na 濃度が同程度であった症例、症例番号 0003* のように投与後 4 時間に比べ投与後 24 時間にわずかに低下しているような症例があった。以上の成績より、本薬投与による血清 Na 濃度の上昇は、本薬投与後 24 時間まで上昇し続けるのではなく、本薬投与後数時間後に最大となる可能性が考えられた。

表 SIADH を対象とした反復経口投与試験における本薬投与 1 日目の血清 Na 濃度

症例番号	投与直前	4 時間後	24 時間後	4 時間後		24 時間後	
				変化量	変化量/h	変化量	変化量/h
0002*	128	133	133	5	1.25	5	0.21
0003*	125	131	128	6	1.50	3	0.13
0004*	119	122	127	3	0.75	8	0.33
0005*	121	129	133	8	2.00	12	0.50
0008*	129	131	-	2	0.50	-	-
0009*	127	128	129	1	0.25	2	0.08
0011*	121	-	124	-	-	3	0.13

- : 欠測, 単位 : mEq/L, 変化量/h : 1 時間当たりの変化量

したがって、血清 Na 濃度の適切な測定頻度としては、健康成人において最大値を示した本薬投与後 4~6 時間及び健康成人において 200mg 投与時の尿量増加作用が消失した本薬投与後 8~12 時間に測定することにより、過度な上昇の有無を確認することが適切であり、本薬投与後 2 日目以降は、大幅に血清 Na 濃度が上昇する可能性は低いので、本薬投与前あるいは最大値を示す時間帯である本薬投与後 4~6 時間の 1 日 1~2 回の測定を行うことが適切であると考えている。

機構は、CPM は治療よりも予防が重要である (Cecil Textbook of Medicine 22nd ed.) ことを考えると、低 Na 血症に伴う臨床症状の有無にかかわらず、より厳格な Ellis SJ らの基準 (QJM 88: 905-909, 1995 : 10 mEq/L/24h 未満) を用いることが妥当で、10 mEq/L/24h 以上の血清 Na 濃度の上昇を判断基準とする必要があると考える。

脱水について

機構は、本薬の利尿効果により脱水を起こす可能性及び脱水を予防するための方策について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本薬が水利尿作用を有することから、本薬により起こる可能性のある脱水は、水欠乏性脱水が考えられる。水欠乏性脱水では、細胞外液中の水欠乏により細胞外液の浸透圧が上昇する結果、細胞内液中の水が細胞外液に移動し、細胞外液量が比較的保持されることから、血圧低下、頻脈などの循環不全としての症状は出にくく、細胞内脱水が顕著であるため口渴が顕著にみられ、血清 Na 濃度が上昇するので、本薬の投与による血清 Na 濃度の過度な上昇を予防することにより、脱水の回避が可能となると考える。

機構は、浮腫性疾患や SIADH の際にも用いられるフロセミドとの併用が循環血漿量に及ぼす影響と、併用時の脱水の危険性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。129-E*-001P 試験で、健康成人を対象として、本薬とフロセミドの同時投与時及びそれぞれの単独投与時の利尿作用を検討した結果、循環血漿量変化率は、プラセボ投与群では投与 2 時間後及び 4 時間後にそれぞれ 1.141 ± 4.413 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) 及び $0.283 \pm 5.039\%$ と変化がなく、フロセミド 20mg 投与群では、 -3.981 ± 3.897 及び $-6.618 \pm 4.083\%$ 、本薬 30mg 投与群では -1.195 ± 2.599 及び $-3.925 \pm 3.745\%$ 、本薬 30mg とフロセミド 20mg 併用群では、 -10.623 ± 4.049 及び $-11.360 \pm 3.674\%$ と循環血漿量の減少がみられ、それぞれの単剤に比し併用投与による相乗効果が認められること及び本薬単剤ではフロセミド単剤よりも循環血漿量の減少率が少ないことが認められた。

機構は、本薬の臨床試験におけるフロセミド併用例と非併用例の安全性を比較検討するよう求めたところ、以下のように回答した。

各種浮腫性疾患を対象とした試験ではループ利尿薬併用例が見られたが、有害事象はループ利尿薬併用例 33 例中 22 例 (66.7%) に 58 件、ループ利尿薬非併用例 138 例中 93 例 (67.4%) に 271 件発現し、有害事象発現率に明らかな差は見られなかった。また、脱水及び脱水でみられる有害事象は、洞性頻脈(ループ利尿薬併用例:1/33 例 [3.0%]、ループ利尿薬非併用例:0/138 例 [0.0%]、以下同様)、口渴(2/33 例 [6.1%]、10/138 例 [7.2%])、血圧低下(2/33 例 [6.1%]、1/138 例 [0.7%])、血中 Na 増加(0/33 例 [0.0%]、2/138 例 [1.4%])、血中尿素增加(3/33 例 [9.1%]、3/138 例 [2.2%])、尿量減少(1/33 例 [3.0%]、2/138 例 [1.4%])、乏尿(0/33 例 [0.0%]、1/138 例 [0.7%])、低血圧(0/33 例 [0.0%]、1/138 例 [0.7%]) であった。

機構は、フロセミドとの併用に関しては、i) 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における使用経験がないこと、ii) 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH、SIADH、各種浮腫性疾患を対象とした本薬の臨床試験の成績は、症例数が少なく評価が困難であること、iii) 併用による脱水の危険性も懸念されること等から、フロセミドを含めた利尿剤の併用は慎重であるべきと考える。

申請者は、この点に関し、以下のように説明した。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH においても、本薬とフロセミドを併用することにより循環血漿量減少作用が増強し、血清 Na 濃度が過度に上昇する可能性はあるが、前述のように本薬投与後 4~6 時間及び 8~12 時間の 2 回の測定結果に応じた判断及び対処を行うことにより、本薬投与後の血清 Na 濃度の過度な上昇を抑え、CPM の発症を予防することが可能になると考える。

機構は、本薬投与により水利尿に複数の病態が合併して脱水が生じる可能性も考慮し、血清 Na 濃度のみを指標にするのではなく、臨床症状や血清 Na 濃度以外の検査所見も合わせて総合的に判断することが重要であると考える。脱水及びフロセミドを含む利尿剤の併用に対する注意喚起に関しては、専門協議での議論を踏まえ、更に検討したい。

リバウンド現象について

V_2 -受容体を含む G 蛋白共役型の受容体では、アゴニストの存在により受容体のダウンレギュレーションを生じることが知られている (Endocrinology 141: 307-314, 2000)。また、本薬は、 V_2 -受容体への結合を競合的に阻害するため、本薬を投与することにより ADH 濃度が上昇し、リバウンド現象が生じる危険性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の V_2 -受容体数に及ぼす影響については不明だが、SIADH モデルラットに対し本薬 5mg/kg を 3 日間反復経口投与した後、本薬投与中止によっても急激な血清 Na 濃度の低下がみられなかった。129-C*-001P 試験の結果、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH においても本薬投与終了後に急激に血清 Na 濃度が低下する症例は認められなかった。また、各症例の推移では血漿中バソプレシン濃度が変動(上昇又は低下)する症例もみられたが、全体の推移からは明らかな上昇傾向は認められなかった。これらの結果より、本薬投与終了後に過剰なバソプレシン/バソプレシン受容体によるリバウンド現象が起こる可能性は非常に低いものと考えられた。

機構は、臨床試験における本薬投与例数は少ないとまでは判断できず、市販後に十分注意して観察する必要があると考える。

心・血管系への影響について

健康成人では、収縮期血圧低下が 31 例 (10.8%)、収縮期血圧上昇が 0 例であったにもかかわらず、SIADH 及び各種浮腫性疾患患者では、収縮期血圧低下がそれぞれ 1 例 (3.6%) 及び 15 例 (9.1%)、収縮期血圧上昇がそれぞれ 5 例 (17.9%) 及び 39 例 (23.6%) であることから、健康成人と患者

における収縮期血圧変化の相違の原因について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。SIADH 及び各種浮腫性疾患を対象とした反復投与試験における収縮期血圧上昇例では、各日とも本薬投与直前の測定値であったが、日間の変動が大きく、明らかな上昇傾向はみられなかった。収縮期血圧の低下は、健康成人並びに SIADH 及び各種浮腫性疾患患者のいずれにおいても、投与前の収縮期血圧が低い症例に多い傾向がみられたが、収縮期血圧上昇と投与前の収縮期血圧に明らかな関係はみられず、収縮期血圧上昇が、SIADH 及び各種浮腫性疾患のみでみられた原因は明らかではない。

機構は、申請者の回答のように、健康成人並びに SIADH 及び各種浮腫性疾患患者での血圧変動の相違に関する機序等も明らかではなく、循環障害のある患者においては十分な注意が必要と考える。以上を踏まえ、循環障害を合併した異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者に対する注意喚起及び市販後での検討に関しては、専門協議での議論を踏まえて更に検討したい。

高 K 血症について

機構は、SIADH の安全性評価対象例数 28 例中 2 例 (7.1%) 各種浮腫性疾患の安全性評価対象例数延べ 171 例中 11 例 (6.4%) に、副作用として報告された高 K 血症の機序について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象にした 129-C*-001P 試験で血中 K 増加が発現した症例における尿中 K 排泄量をみると、観察期に比べて本薬投与中に尿中 K 排泄量の低下はみられていなかったため、本薬投与後の血中 K 増加は、腎臓からの K 排泄の低下によるものではないと考えられた。一方、細胞内外の K 分布に影響する要因の一つとして、細胞外液の浸透圧上昇（血清浸透圧の上昇）がある。血清浸透圧が上昇すると浸透圧勾配により水及び K が細胞内から細胞外へ拡散し、血清 K 濃度が上昇することが知られている（Rose, BD, et al. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 890-908）。本薬の水利尿作用によって血清 Na 濃度が上昇し血清浸透圧が上昇した結果、K の細胞内から細胞外への拡散を増加させ、血中 K 増加が発現した可能性があると考えられた。また、血中 K 増加が発現した症例において、血清 Na 濃度及び BUN は、血清 K 濃度と同様に本薬投与後に上昇していたことから、水欠乏性脱水までは至らないものの、本薬の水利尿作用によって自由水の排泄が増加し、血清 Na 濃度及び BUN の上昇とともに血清 K 濃度が上昇した可能性も考えられた。なお、各種浮腫性疾患においても、安全性評価対象例延べ 171 例中延べ 16 例に有害事象として血中 K 増加が発現していた。これらの症例においても、本薬投与後に尿中 K 排泄量の低下はみられず、腎臓からの K 排泄の低下によるものではなく、原疾患あるいは合併症の影響、併用薬（ACE 阻害薬、スピロノラクトン）の影響、溶血の影響などもあり、本薬の水利尿作用以外の原因が関与している可能性も考えられた。以上より、高 K 血症の患者に対し本薬を投与することにより、血清 K 濃度が更に上昇し、高 K 血症が増悪する可能性があると考え、使用上の注意（案）の「1. 慎重投与」の項に「高 K 血症の患者 [本薬の投与により、高 K 血症が増悪するおそれがある。]」を追加し、注意喚起を行うこととした。

機構は、高 K 血症は、K 値が正常であった症例にも発現しており、注意喚起の対象は、高 K 血症に限定すべきではないと考える。また、129-A*-005 試験における症例番号 0003* のように、特に腎機能障害を呈する患者では、本薬の腎排泄の低下による血中活性代謝物濃度の増加が、血清 K の上昇を惹起し、重篤な有害事象に至る可能性もあるため、腎機能低下患者に対しては慎重な投与が必要と考える。高 K 血症に関する注意喚起については、専門協議での議論を踏まえて検討

したい。

注射剤の臨床試験における死亡例について

本薬の注射剤による臨床試験のうち、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした反復静脈内投与試験(129-C*002I 試験)において治験期間中の死亡例が 2 例、単回投与試験(129-A*005 試験)において最終投与 10 日後の死亡例が 1 例報告された。機構は、これらの試験成績を本薬の安全性の判断のために必要な資料と考え、申請者に追加参考資料として提出を求めた。

表 注射剤による臨床試験における死亡例一覧

治験計画番号	症例番号	年齢性別	診断名 基礎疾患	投与量 投与期間	死亡日	本薬との 関連性
129-C*002I	0001*	68 歳 男	異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 肺小細胞癌	0.5 mg/kg /day 2 日間	2 回目投与 22 時間後	関連ないらしい
	0002*	59 歳 男	異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 下咽頭癌	0.5 mg/kg /day 4 日間	投与中止 2 日後	関連不明
129-A*005	0003*	74 歳 男	腎性浮腫 ネフローゼ症候群	0.9mg/kg 1.8mg/kg (単回)	投与終了 10 日後	関連なし

症例番号 0001* は、上大静脈症候群を合併した肺小細胞癌 ($T_4N_3M_0$, Stage B) であり、治療開始 6 日前より意識障害 (傾眠) 及び食欲不振が出現していた。治療 2 日目には、若干の意識状態の改善を認め、就眠時に傾眠傾向は認められたものの、呼吸・循環動態は安定していると考えられたが、治療 3 日日の午前 4 時 10 分、呼吸停止、脈拍触知不能となり、同日午前 4 時 17 分死亡が確認された。治験担当医師は、死因に関しては「不明」、死亡と本薬との因果関係は「明らかではない」と判断した。効果・安全性評価委員会が開催された結果、死因は不明であり、死亡原因と本薬との因果関係は「非常に考えにくい」と判断した。治験担当医師及び治験総括医師は、この判断を妥当とした。

症例番号 0002* の死因及び死亡原因と被験薬との因果関係が効果・安全性評価委員会により検討され、以下のように結論された。全経過中の飲水量及び不感蒸泄量は不明であるものの、本症例の水分収支に関して、治療 1 日前までは明らかに正であり、本薬投与後、治療 1 日目には水分収支が負となり、治療 2 日目以後は再び正になっているが、このような循環血漿量の増減が本症例の病態増悪に関与した可能性は否定できない。血圧低下後も本薬を投与し続けたことによる影響はないとは言えないものの、関連の有無に関しては不明である。

症例番号 0003* は、糖尿病、高血圧を基礎疾患とし、ネフローゼ型糖尿病性腎症と診断された 74 歳の男性で、MRSA 感染症、多発性脳梗塞、甲状腺機能低下症を合併しており、クレアチニンクリアランスは 8mL/min と、腎機能は著明に低下していた。平成 ■ 年 6 月 29 日の観察日の後、6 月 30 日に第 1 回目投薬として本薬 0.9mg/kg が、7 月 1 日に第 2 回目投薬として本薬 1.8mg/kg がそれぞれ単回静脈内投与されたが、尿量の増加がみられなかつたため、ともに本薬投与 4 時間後にフロセミド注 10mg が投与されていた。第 2 回目投薬日の 1 日後 (7 月 2 日) 及び 3 日後 (7 月 4 日) に呼吸停止を来たし、喀痰吸引及び呼吸補助により自発呼吸は回復したが、家族から延命処置中止の申し出があり、第 2 回目投薬日の 7 日後 (7 月 8 日) に死亡した。本症例は、糖尿病、高血圧の経過中に多発性脳梗塞を併発し、慢性の間質性肺炎、糖尿病性腎症の悪化により、腎不

全など全身状態の悪化のため死亡したものとされ、治験担当医師により、本薬との関連性は、「関連なし」と判定された。

機構は、症例番号 0003* は、著明な腎機能低下症例であり、6)で述べたように注意すべき対象であること、フロセミドと併用しており、喀痰粘稠度の上昇を含む脱水の懸念があること、本薬による高 K 血症や収縮期血圧の上昇等が死亡と関連したと考える。

機構は、本薬の注射剤の開発状況及び注射剤に対するリスク・ベネフィットの判断が、本剤の開発に対してどのような影響を与え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。重度の低 Na 血症により意識障害が強く、経口投与が不可能な異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした反復静脈内投与試験 (129-C*-002I 試験) において、本薬が投与された 2 例で治験期間中の死亡がみられたため、当該試験及び異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした反復経口投与試験 (129-C*-001P 試験) が一時中断され、効果・安全性評価委員会において対応が協議された。2 例の死亡例発生の重大性を踏まえて、効果・安全性評価委員会により注射剤の試験を中止とするとの答申が出された。一方、経口投与においては、安全性について特に問題となる事象の報告はなく、低 Na 血症の改善が認められると判断され、経口剤の臨床試験 (129-C*-001P 試験) は再開された。129-C*-002I 試験の対象は、悪性腫瘍を原疾患とする全身状態の悪化がみられる患者であったため、本薬の有効性及び安全性の評価が可能な患者を選択することが困難であると判断され、試験が中止されたが、他の疾患を対象とした臨床試験の再開を否定するものではないと考える。

機構は、本薬の注射剤による死亡例は、剤型が異なるものの、投与対象が本薬の申請対象と同じ異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者であり、死亡原因が特定されていないことから、本薬の使用に当たっては十分な注意が必要と考える。ただし、前述の通り、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH による低 Na 血症は、極めて稀であること、確たる治療薬は存在せず、水分制限で改善できない場合には重篤な臨床症状を呈することから、一定のリスクを有する患者群に対しては、本薬投与によるベネフィットが上回るものと考えた。以上の機構の判断については、専門協議にて議論したい。

. 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判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH (資料 5.3.5.2-01) 及び SIADH (資料 5.3.5.2-02) を対象とした臨床試験において、信頼性及び結果の評価に影響を及ぼす事項 (血漿中及び尿中薬物濃度測定における定量値の妥当性が確認できない、当該測定に関する試験計画書及び試験報告書が作成されていない、試薬等の調製記録及び試験実施記録が保存されていない) が指摘された。機構は、調査結果を踏まえ、当該資料の質については十分留意すべきと考えるが、一定の科学的評価は可能であり、これらに基づき審査を行うことは可能であると判断した。

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 (資料 5.3.1.1-01、5.3.1.2-01、5.3.3.1-01、5.3.3.1-02、5.3.3.1-03、5.3.3.4-01、5.3.3.4-02、5.3.4.1-01、5.3.4.1-02、5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、資料 5.3.5.2-01 及び 5.3.5.2-02 において、併用薬剤の症例

記録への未記載、原資料の紛失、選択基準の逸脱、治験の依頼に関する文書の不備、治験審査委員会の審議記録の不備等のGCP違反が認められた（旧GCP及び平成9年厚生省令第28号（GCP））。機構は、調査結果を踏まえて、当該資料の質については十分留意すべきと考えるもの、一定の科学的評価は可能であり、これらに基づき審査を行うことは可能であると判断した。

. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、提出された資料からは、本薬の有効性及び安全性の検討は必ずしも十分ではないが、本薬は希少疾病用医薬品であり、対象患者数が非常に少ないと、及び対象疾患に対して、現在、他に有効な治療薬がないことも考慮すると、評価可能な情報に基づき、本薬についての一定の臨床的な意義を認めることはできると考える。本薬は、CPM、脱水、高K血症等のリスクのある薬剤であり、適正使用のための情報提供が適切になされる必要があり、また、本薬の用法・用量並びに有効性及び安全性についての情報を収集するため、市販後の全例調査は必須であると考える。これらに関しては、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 18 年 4 月 12 日

・申請品目

- [販売名] 1. 塩酸モザバプタン
2. フィジュリン錠 30mg (フィズリン錠 30mg に変更予定)
[一般名] 塩酸モザバプタン
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 25 日 (医薬品製造承認申請)

・審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

（1）本剤の臨床的位置付けについて

専門委員から、本薬投与はあくまでも低 Na 血症やそれに基づく症状に対する対症療法であり、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH の治療は、原疾患に対する治療（腫瘍の治療）が前提で、単に血清 Na 値の低い無症状の患者に対する予防的投与は適切でないとの意見、本薬は、予後不良となりやすい急性発症例あるいは重症低 Na 血症による脳浮腫に起因する諸症状を呈する症例（高張食塩水の投与の適応となる症例）に対して、高張食塩水に先行して投与されるべき薬剤であるとの意見、本薬の対象となる患者に現在行われている治療法（例えば、水分制限、高張食塩水投与等）は患者の QOL を大きく低下させるものであり、新たな治療法が早急に必要とされているとの意見、試験成績からは投与後に症状が軽快した患者への予防及び継続投与を不適とする機構の判断は妥当であるが、一旦低 Na 血症から回復した患者に対し本薬を投与すべき状況も考えられるとの意見等が出された。

機構は、提出された成績から、本薬による治療は、水分制限に代わるものではなく、水分制限を含めた既存治療による改善が不十分な有症状の低 Na 血症に対し、水分制限とともに補助的に用いるべき対症療法であるとの内容を添付文書等で明らかにするべきと考える旨、並びに重篤な臨床症状を呈する患者等であれば、リスクはあるものの本薬投与によるベネフィットは認められるが、慎重にリスクとベネフィットを検討し投与の可否を判断する必要があると考える旨説明し、機構の見解は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の警告欄に「本剤による治療は対症療法であり、水分制限を試みた上で、必要と判断された場合にのみ行うこと。」を追記するよう申請者に求めた。

申請者は、機構の判断に従って追記する旨回答した。

（2）効能・効果について

専門委員から、低 Na 血症の症状があつて、本薬投与による QOL の上昇が期待できるような患者に投与対象を限定すべきとの意見、血清 Na 値や症状の有無により一概に投与の可否を定めることは必ずしも現実に即しておらず、QOL に影響を及ぼす症状がある場合や症状がなくても血清

Na 値が 130mEq/mL 未満となった場合には投与できるようにすべきとの意見、不必要的投与は QOL の低下を来す可能性があり、何らかの投与開始の判断基準は必要との意見、尿中 Na 値の測定により SIADH による低 Na 血症と摂食低下による低 Na 値の鑑別が可能となるので、尿中 Na 値は投与開始の判断の一助となるとの意見、診断の手引きの主要部分を添付文書に記載すべきとの意見、末期がん患者では、既存治療よりも低 Na 血症の治療が優先されるべき状況も考えられるのではないかとの意見等が出された。また、本薬の効能・効果とすべき疾患名は、ICD-10 に準拠して「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群」とすることが適当との意見で一致した。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、以下のように判断した。異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH による低 Na 血症は稀な疾患であり、提出された資料において評価し得る症例は少数しかなく、有効性及び安全性に関する情報は限られているものの、本薬の薬理作用に基づく水利尿効果は確認されている。また、水分制限の他に確たる治療法は存在せず、水分制限で改善できない場合には重篤な臨床症状を呈することから、重篤な副作用が発現する可能性を考慮しても、既に一定のリスクを有する患者に対しては、本薬投与によるベネフィットが上回るものと考える。しかしながら、129-C*-001P 試験は、水分制限を緩和して本薬による治療に切り替えることについて検討できる計画ではなかったため、その成績から、本薬を水分制限に代えることができるか否かは不明であり、また、本薬が水分制限に比べて有用であることも示されていないことから、本薬は既存治療で効果不十分な場合の異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH における低 Na 血症に対して使用されるべきである。

以上より、機構は、効能・効果は、「異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）」とし、効能・効果に関連する使用上の注意等で、異所性 ADH 産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の診断に関する留意事項等を記載することが適当と判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請者に効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意等の見直しを求めた。

申請者は、効能・効果について、機構の判断に従うことに同意し、効能・効果に関連する使用上の注意等を整備した。

（3）用法・用量について

試験成績から、本薬の用量を「30mg を 1 日 1 回経口投与」とすることについて、専門委員の意見は一致した。本薬の投与期間及び空腹時あるいは腎又は肝機能障害時等、本薬の血中濃度が上昇することが想定される場合の減量の必要性等について議論された。専門委員から、本薬 3 日間の投与によって有効性が認められた患者に限り、引き続き 7 日間の継続投与を認めるとの機構の判断は妥当との意見、限られた症例の成績を根拠に投与期間を制限しすぎない方が良いとの意見、原則は食後投与としてもがんの末期患者では空腹時に投与することが比較的高頻度にあり得ると考えられ、注意喚起した上で臨床現場で判断できるようにした方が良いのではないかとの意見、本薬投与により一旦軽快した低 Na 血症による症状が再発する状況も考えられ、データはないものの、医師の判断により本薬の再投与が可能となるようにすべきとの意見等が出された。以上の議論を踏まえて、機構は、本薬の用法・用量は申請時と同じく「通常、成人には塩酸モザバプタンとして 30mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意に「投

与開始 3 日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き 7 日間まで継続投与することができる。
[7 日間を超えた投与、再発後の再投与及び減量投与の有効性及び安全性は検討されていない]」旨記載して情報提供し、使用上の注意等において空腹時投与に関する情報提供等を行うことが妥当と判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意等について、機構の判断に従って変更することに同意した。

(4) 安全性に関する情報の提供等について

専門委員から、投与前（診断時）及び投与後に必要な検査項目及び検査頻度等について具体的に添付文書に記載するべきとの意見が出された。また、本薬の代謝に影響を及ぼす可能性のある薬剤との相互作用、空腹時投与、血清 Na の上昇及び橋中心髓鞘崩壊症、脱水、フロセミドを含む利尿剤の併用時、循環障害合併患者、高 K 血症、腎機能低下患者に関する注意喚起、及び本薬の注射剤の臨床試験においては死亡例も認められていること等について情報提供するため添付文書の整備が必要との意見があった。

機構は、以上を踏まえ、添付文書の警告、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用等について記載の整備を申請者に求めた。

申請者は、記載を整備した添付文書案を提出した。

機構は、申請者の対応を妥当と判断した。

(5) 市販後の情報収集について

現時点における本薬の有効性及び安全性に関する情報は必ずしも十分ではなく、市販後の全例調査を必須とすることについて、専門委員の意見は一致した。調査内容としては、臨床現場で実際に行われた治療の詳細（再発状況及び予後を含む）を把握することとし、減量投与、再投与、空腹時投与等も含め情報を収集し、適宜、臨床現場に情報提供すべきであるとの意見、CPM の懸念があり、血清 Na の上昇速度等に関するデータを収集すべきとの意見、試験成績から、本薬の投与は入院で行うことが妥当であるが、可能であれば、今後、投与開始 4 日目以降、在宅治療が可能かどうか判断しえる情報収集が望まれるとの意見等が出された。

機構は、以上を踏まえ、市販後の調査計画を具体的に示すことを申請者に求めた。

申請者は、調査計画を以下のように設定すると回答した。製造販売後に、再投与例も含めて、本薬が投与された症例について、全例調査方式にて使用成績調査を実施する。患者背景、低 Na 血症の治療状況、本薬の投与状況、併用療法、本薬投与中止後の患者の状況等も調査し、収集した有効性及び安全性に関する情報は、販売後 2 年以内は 6 カ月毎、3 年目以降は 1 年毎に詳細な検討を行い、その結果により、適正使用等の確保措置を講じる。なお、本薬の適正使用のため、医療機関には本薬の在庫を置かないとし、本薬を使用する医師及び患者が適切であることを確認した後に提供することとする。

機構は、申請者が提示した市販後の調査計画案は基本的に妥当であると判断した。なお、異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH を対象とした臨床試験において活性代謝物 M3 の濃度が測定されていないが、活性代謝物が多いため、一つの代謝物が欠けても全体の評価に対する影響は低いと考えられること、他の試験データから相対的な M3 濃度が予測可能であること等から、それ程問

題視する必要はないとの意見があり、機構は、市販後の臨床試験等で薬物動態を確認する必要性は低いと判断した。

(6) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

- 4 頁 18 行目及び 20 行目 メチルアミノ)-1-トシリ-2,3,4,5- → メチルアミノ)-2,3,4,5-
- 6 頁 35 行目 溶出率が → 湿度に対する過酷試験における溶出率が
- 7 頁 21 行目 8~10 週齢 → 8~14 週齢
- 8 頁 7 行目 7~8 カ月齢 → 7~9 カ月齢
- 9 頁 33 行目 9.8~11.9kg → 8~14kg
- 16 頁 3 行目 投与後 24 時間までの → 投与後 24 あるいは 48 時間までの
- 17 頁 31 行目 8 試験 → 4 試験
- 18 頁 25 行目 脂肪滴の増加が確認され、胆管上皮細胞の空胞化 →
肝細胞に脂肪滴の増加が確認された。肝臓では、胆管上皮細胞にも空胞化
- 18 頁 31 行目 糸球体由来の → 糸粒体(ミトコンドリア)由来の
- 20 頁 7 行目 DNA に対する → DNA 及び遺伝子に対する
- 20 頁 8 行目 陰性であった。陰性であった。また、マウスリンフォーマ試験では、3 時間処理代謝活性化系有無両条件 100~200 μ g/mL において、媒体処理群に比して有意な遺伝子変異頻度の増加がみられたが、再現性は認められなかった。
- 20 頁 8~9 行目 実施されたマウスリンフォーマ試験、ほ乳類 → 実施されたほ乳類
- 20 頁 14 行目 2,181 → 2,182
- 20 頁 21 行目 250mg/kg/日 → 250mg/kg
- 20 頁 39 行目 に関する試験に関する試験 → に関する試験
- 25 頁 40 行目及び 28 頁 30 行目 (9 例) → (9 例、プラセボ群 3 例を含む)
- 26 頁 25 行目 3MM/DR → 3OHM/DR
- 26 頁 32 行目及び 34 行目 129-C*-004P → 129-C*-001P
- 27 頁 7 行目 肝疾患 45.43ng/mL、その他基礎疾患 6.45~7.95ng/mL…肝疾患 336.86nmol/L →
肝疾患 9.89ng/mL、その他基礎疾患 1.90~3.80ng/mL…肝疾患 99.21nmol/L
- 27 頁 8 行目 148.42~189.47nmol/L → 28.38~54.80nmol/L
- 28 頁 18 行目 (18 例) → (18 例、プラセボ群 6 例を含む)
- 30 頁 6 行目 血漿中存在は → 血漿中存在量は
- 32 頁 6 行目 54.3%の低下させる → 54.3% 低下させる
- 32 頁 38 行目 全代謝物合計の AUC_{48h} → 全活性代謝物合計の AUC_{48h}
- 36 頁 3 行目、42 頁 9 行目及び 13 行目 重大な逸脱 → 重要な逸脱
- 38 頁 28~29 行目 肺癌(非小細胞癌) → 非小細胞肺癌
- 38 頁 34 行目 124.3±8.2mEq/L → 124.3±3.9mEq/L
- 39 頁 17 行目 724.3±1260.6mL → 724.3±1260.0mL
- 40 頁 35 行目 海外臨床試験 → 臨床試験
- 42 頁 5 行目 登録 26 例(延べ 28 例) → 登録 29 例(延べ 31 例)

42 頁 7 行目 登録 29 例中 → 登録 31 例中

45 頁 3 行目 6 例を → 5 例及び観察期中止例 1 例（症例番号 0017*）を

51 頁 4 行目 事象は、 → 事象は、脱水（ループ利尿薬併用例：1/33 例〔3.0%〕、ループ利尿薬非併用例：1/138 例〔0.7%〕）

53 頁 5 行目及び表中 10 日後 → 7 日後

. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は、希少疾病用医薬品に該当することから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]

異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群における低ナトリウム血症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）

[用法・用量]

通常、成人には塩酸モザバプタンとして 30mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

[承認条件]

治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性等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。