

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] サムスカ錠 7.5 mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 19 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 22 年 10 月 27 日から 8 年間）の残余期間とされた。

審査報告書

平成 25 年 8 月 7 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] サムスカ錠 7.5 mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 19 日
[剤形・含量] 1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 8 月 7 日

[販 売 名] サムスカ錠 7.5 mg
[一 般 名] トルバプタン
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 19 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤のループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、水利尿に伴う脱水、高カリウム血症、肝性脳症の発現、著明な低ナトリウム血症患者での橋中心髄鞘崩壊症を含めた血清ナトリウム濃度の上昇や、肝機能障害増悪、消化管出血、腎機能障害等の有害事象の発現状況、投与期間 7 日を超える場合の安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
(下線部今回追加)

[用法・用量] 心不全における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
肝硬変における体液貯留の場合
通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
(下線部今回追加)

審査報告 (1)

平成 25 年 4 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	サムスカ錠 7.5 mg
[一 般 名]	トルバプタン
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 25 年 2 月 19 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にトルバプタンを 7.5 mg 含有する錠剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 <u>ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留</u> (下線部今回追加)
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	<u>心不全における体液貯留の場合</u> 通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。 <u>肝硬変における体液貯留の場合</u> <u>通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。</u> (下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち、効力を裏付ける試験以外の薬理作用に関する資料、新たに得られた幼若動物を用いた毒性試験以外の毒性に関する資料及び薬物動態に関する資料は提出されていない。なお、本申請の申請効能・効果に係る効力を裏付ける試験に関する資料は、すでに評価済みであり、さらなる検討の必要はないと判断した。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トルバプタン（以下、「本薬」）は、大塚製薬株式会社で合成された非ペプチド性のバソプレシン V₂-受容体拮抗薬である。本薬は、腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより水利尿作用を示す。海外では、2009 年 5 月に米国において「心不全、肝硬変及び抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、「SIADH」）等の患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム（以下、「Na」）血症（血清 Na 濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低 Na 血症の症状を有し、水分制限では補正できない）」の効能・効果で承認され、2009 年 8 月に欧州において「成人における SIADH による低 Na 血症」の効能・効果で承認された。本邦では、大塚製薬株式会社により開発され、2010 年 10 月にサムスカ錠（以下、「本剤」）15 mg（割線入り）が「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留（以下、「心不全における体液貯留」）」の効能・効果で承認され、2013 年 2 月に本剤 7.5 mg の剤形が当該効能・効果で追加承認された。2013

年1月現在、効能・効果は一樣ではないが、本薬は40の国又は地域で承認されている。

本邦では、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」の効能・効果等を追加する開発も大塚製薬株式会社により行われ、上述の既承認効能・効果に本剤7.5 mgの剤形を追加する医薬品製造販売承認申請の審査中に、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした国内外の臨床試験成績に基づき、20■年■月に本剤7.5 mgの医薬品製造販売承認申請がなされた。その後、当該申請の審査中に上述のとおり既承認効能・効果に本剤7.5 mgの剤形が追加で承認されたことに伴い、申請者は、本剤7.5 mgに係る申請を医薬品製造販売承認申請から肝硬変における体液貯留を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請に変更するため、20■年■月の医薬品製造販売承認申請を一旦取下げ、改めて本剤7.5 mgに20■年■月申請時と同一の効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請をした。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本薬、並びに本薬の代謝物であるDM-4103及びDM-4107の血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析(LC-MS/MS)法を用いて測定された。156-■-282試験における本薬の血漿中濃度の定量下限値は5 ng/mLであり、156-■-282試験以外の試験では2 ng/mLであった。156-■-004試験におけるDM-4103及びDM-4107の血漿中濃度の定量下限値はいずれも5 ng/mLであった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

(1) 生物学的同等性

156-■-001試験、156-■-002試験では、治験用製剤7.5 mg錠が使用され、156-■-004試験では、治験用製剤7.5 mg錠及び3.75 mg錠が使用された。申請製剤7.5 mg錠は、当初市販予定であった製剤(以下、「旧市販予定製剤」)7.5 mg錠に着色剤が添加された製剤であり、旧市販予定製剤は、治験用製剤7.5 mg錠から錠剤径及び処方に変更された製剤である。なお、用量設定試験(156-■-005試験)では治験用製剤7.5 mg錠に加え、旧市販予定製剤7.5 mg錠と処方成分の組成比が同一の製剤である治験用製剤15 mg錠及び海外ヒト生物学的同等性(以下、「BE」)試験により治験用製剤15 mg錠とBEが示されている治験用製剤30 mg錠も使用された。

1) 旧市販予定製剤7.5 mg錠と治験用製剤7.5 mg錠のBE試験(156-■-004試験、添付資料5.3.1.2-01)

日本人健康成人男性30例を対象に、旧市販予定製剤7.5 mg錠と治験用製剤7.5 mg錠のBEを検討する2群2期クロスオーバー試験が実施された(休薬期間:2~6日間)。本薬の最高血漿中濃度(以下、「 C_{max} 」)及び投与0時間後から投与14時間後(最終測定時点)までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「 AUC_{14h} 」)の対数変換値の平均値の差(市販予定製剤-治験用製剤)[90%信頼区間]は、 $\log(0.91)$ [$\log(0.83) \sim \log(0.99)$]及び $\log(1.00)$ [$\log(0.92) \sim \log(1.09)$]であり、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

2) 申請製剤 7.5 mg 錠と旧市販予定製剤 7.5 mg 錠の溶出試験

申請製剤 7.5 mg 錠と旧市販予定製剤 7.5 mg 錠の処方の違いは、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）における処方変更水準の A 水準に該当し、規格及び試験方法として設定された溶出試験の成績に基づき、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

3) 治験用製剤 7.5 mg 錠と治験用製剤 3.75 mg 錠の溶出試験

治験用製剤 7.5 mg 錠と治験用製剤 3.75 mg 錠の処方の違いは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）における処方変更水準の A 水準に該当し、規格及び試験方法として設定された溶出試験の成績に基づき、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として提出された日本人患者を対象とした 5 試験及び参考資料として提出された海外で実施された 1 試験において、本薬の薬物動態及び薬力学が検討された。主な試験成績を以下に示す。

(1) 肝硬変患者における薬物動態及び薬力学

1) 日本人肝硬変患者を対象とした臨床薬理試験 (156-■■■-004 試験、添付資料 5.3.5.1-03)

既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる日本人肝硬変患者に、利尿薬併用下で本薬 3.75 mg 及び 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの本薬及び主要代謝物の薬物動態パラメータは表 1 のとおりである。

表 1：本薬を反復投与したときの本薬及び主要代謝物の薬物動態パラメータ（提出資料一部改変）

用量 (mg)	Day	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2,z} (h)
本薬						
3.75	1	17	66.20±36.79	5.80	753.59±412.09 ^b	8.66±4.18 ^b
	7	17	79.60±41.69	4.00	902.33±566.69 ^c	14.47±20.10 ^c
7.5	1	20	100.47±54.25	4.20	1,060.73±732.32 ^d	9.13±5.37 ^d
	7	16	112.47±60.39	4.00	1,370.38±1,164.55 ^e	8.47±4.09 ^e
DM-4103						
3.75	1	17	10.95±4.23	22.90	-	-
	7	16	69.59±18.20	11.55	1,179.50±397.04 ^f	144.83±86.14 ^f
7.5	1	20	27.00±13.33	22.45	-	-
	7	16	178.65±57.21	6.25	4,819.47±1,499.06 ^f	94.67±23.56 ^f
DM-4107						
3.75	1	17	14.75±6.40	8.10	162.70±88.92 ^f	12.33±4.45 ^f
	7	16	28.69±18.53	8.00	464.84±464.59 ^g	21.66±12.91 ^g
7.5	1	20	35.25±17.52	11.55	389.04±152.96 ^g	7.88±2.31 ^g
	7	16	53.81±26.19	6.00	809.21±402.77 ^h	50.14±83.67 ^h

平均値±標準偏差

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間 AUC_{24h}：投与 0 時間後から投与 24 時間後（最終測定時点）までの血漿中濃度-時間曲線下面積 t_{1/2,z}：最終相の血漿中消失半減期 -：算出不可

a：中央値 b：n=13 c：n=12 d：n=16 e：n=15 f：n=3 g：n=5 h：n=11

投与 1 日目及び 7 日目の 1 日尿量のベースラインからの変化量は、本薬 3.75 mg 群で 485.5±408.6 及び 438.1±657.0 mL、7.5 mg 群で 856.6±697.1 及び 675.6±660.2 mL であった。

2) 日本人肝硬変患者を対象とした 7 日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験 (156- -002 試験、添付資料 5.3.5.2-02)

既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる日本人肝硬変患者 51 例に、本薬 7.5 mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与し、投与 7 日目の体重のベースライン値 (初回投与前) からの減少が 1.0 kg 以上の症例では、投与 14 日目まで本薬 7.5 mg を 1 日 1 回の投与を継続し、1.0 kg 未満の症例では、投与 8 日目から 14 日目まで本薬 15 mg を 1 日 1 回投与した。ただし、投与 7 日目の体重の減少が 1.0 kg 未満の症例でも、治験責任医師又は分担医師が、被験者の体液貯留状態及び発現している有害事象を踏まえ、増量が不要と判断した場合には投与 14 日目まで本薬 7.5 mg の 1 日 1 回投与を継続してもよいこととした。

本薬 7.5 mg 1 日 1 回投与を投与 14 日目まで継続した被験者での投与開始から 2 日目、8 日目及び 15 日目の朝食前の本薬の血漿中濃度は、17.71±17.48 (n=30)、27.56±31.14 (n=29) 及び 24.51±27.19 ng/mL (n=30) であり、投与 8 日目に 15 mg 1 日 1 回に増量した被験者での投与開始から 2 日目、8 日目及び 15 日目の朝食前の本薬の血漿中濃度は、22.24±17.75 (n=13)、31.22±25.48 (n=13) 及び 52.74±43.87 ng/mL (n=11) であった。全被験者での投与開始から 2 日目及び 8 日目の本薬の血漿中濃度は、20.87±19.41 (n=51) 及び 28.55±28.32 ng/mL (n=45) であった。

本薬 7.5 mg 1 日 1 回投与を投与 14 日目まで継続した被験者での投与 1 日目、7 日目、8 日目及び 14 日目の 1 日尿量のベースライン値 (本薬投与前の 1 日間の尿量、以下同様) からの変化量は、1,119.7±724.6、831.4±740.4、624.4±736.9 及び 646.3±549.3 mL であり、投与 8 日目に本薬 15 mg 1 日 1 回投与に増量した被験者では、904.8±713.1、559.8±876.4、772.5±860.2 及び 813.3±1,415.8 mL であった。全被験者での投与 1 日目及び 7 日目の 1 日尿量のベースライン値からの変化量は、1,042.6±730.0 及び 717.4±814.1 mL であった。

3) 日本人肝硬変患者を対象とした用量設定試験 (156- -005 試験、添付資料 5.3.5.1-01)

既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる日本人肝硬変患者 101 例 (プラセボ群 26 例、本薬群各 25 例) にプラセボ、本薬 7.5、15 及び 30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 7 日目の 1 日尿量のベースライン値からの変化量は、プラセボ群で 232.0±479.0 及び 15.1±486.0 mL、本薬 7.5 mg 群で 1,190.8±717.8 及び 747.0±758.7 mL、15 mg 群で 1,511.5±624.2 及び 1,113.4±609.3 mL、30 mg 群で 2,880.9±1,649.6 及び 1,931.0±1,522.6 mL であった。

4) 日本人肝硬変患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (156- -001 試験、添付資料 5.3.5.1-02)

既存の利尿薬を投与しても腹水が認められる日本人肝硬変患者 162 例 (プラセボ群 80 例、本薬群 82 例) にプラセボ及び本薬 7.5 mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 1 日目及び

7日目の1日尿量のベースライン値からの変化量は、プラセボ群で62.7±565.7及び9.1±496.5 mL、本薬7.5 mg群で1,006.1±763.2及び633.0±644.1 mLであった。

(2) 腎機能障害患者における薬物動態及び薬力学 (156- -282 試験、添付資料 5.3.3.3-01、参考資料)

クレアチニンの24時間尿中排泄量と血清中濃度から算出されたクレアチニンクリアランス(以下、「CLcr」)が60 mL/min超、30 mL/min以上60 mL/min以下及び30 mL/min未満の外国人被験者各12例に本薬60 mgを単回経口投与したとき、本薬のC_{max}は417±150、621±241及び535±183 ng/mL、投与後0時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC_t」)は3,530±1,570、6,470±3,090及び6,690±3,550 ng·h/mL、t_{1/2,z}は10.1±8.3、9.2±3.3及び9.1±2.8時間であった。

また、CLcr 60 mL/min超、CLcr 30 mL/min以上60 mL/min以下及びCLcr 30 mL/min未満の被験者における1日尿量のベースラインからの変化量は、投与0~24時間後で4,247±1,673、2,704±1,375及び1,089±785 mL、投与24~48時間後で-385±754、512±789及び537±731 mLであった。

<審査の概略>

申請者は、体液貯留を有する肝硬変患者における本薬の薬物動態、及び肝硬変の重症度によらず同一の用法・用量を設定することについて、156- -004試験の結果から以下のように説明した。

体液貯留を有する肝硬変患者に本薬7.5 mgを1日1回反復投与したとき、投与1日目の本薬のC_{max}及び投与後0時間から∞時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC_∞」)は、健康成人対象のヒトBE試験(156- -004試験)における本薬7.5 mg単回投与時のそれぞれ1.5及び4.6倍であった。また、肝硬変の重症度別の薬物動態については、本薬7.5 mgを1日1回7日間投与したとき、Child-Pugh分類B及びCの患者での投与1日目のAUC_∞は、1,059.01±709.66及び1,714.61±1,181.00 ng·h/mL、7日目のAUC_{24h}は、1,100.23±664.51及び1,775.60±1,662.05 ng·h/mLであり、Child-Pugh分類Cで同分類Bよりも高かった。一方、肝硬変の重症度別の薬力学的指標については、本薬7.5 mgを7日間投与したとき、Child-Pugh分類B及びCの患者でのベースラインからの1日尿量の変化量は、投与1日目で559.7±498.6及び1,123.9±763.8 mL、投与7日目で460.7±583.8及び952.0±690.5 mL、ベースラインからの1日飲水量の変化量は、投与1日目で305.5±349.9及び299.0±384.1 mL、投与7日目で357.2±364.0及び708.9±468.2 mL、ベースラインからの1日水分収支(1日飲水量-1日尿量)の変化量は、投与1日目で-281.3±493.0及び-824.9±604.1 mL、投与7日目で-103.4±427.2及び-243.1±463.6 mLであった。以上のとおり、尿量増加量、飲水量増加量はChild-Pugh分類Cで同分類Bよりも大きく、水分収支はChild-Pugh分類Cで同分類Bよりも大きな負の値を示した。本薬7.5 mgを7日間投与したとき、Child-Pugh分類B及びCの患者でのベースラインからの血清Na濃度の変化量は、投与1日目の投与24時間後で1.4±1.9及び2.2±1.7 mEq/L、投与7日目の投与24時間後で0.9±1.8及び1.9±2.7 mEq/Lと、肝硬変の重症度の違いによる血清Na濃度の推移の大きな違いは認められなかった。

以上より、Child-Pugh分類Cの肝硬変患者では同分類Bの患者に比べ本薬の曝露量が増加すること及び薬力学的指標である尿量が増加することが示された。ただし、肝硬変の重症度の血清Na

濃度への影響は認められなかった。肝硬変の重症度によらず、本薬の用法・用量を同一とすることの妥当性を説明するためには、肝硬変の重症度別の薬物動態及び薬力学的指標の結果とともに、肝硬変の重症度別の本薬の有効性及び安全性の成績も併せて考慮する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。本薬の肝硬変患者における曝露量は、健康成人に比べ高くなるが、同様の傾向は既承認効能・効果の対象患者である心不全患者でも示されており、肝硬変患者における健康成人と比較したときの曝露量の増加の程度は、心不全患者での増加の程度と比較して著しく大きいものではなかった。また、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした本薬の開発では、日本人患者を対象とした用量設定試験等での有効性及び安全性の検討結果に基づき、臨床推奨用量として7.5 mg 1日1回投与を選択しているものの、薬物動態及び薬力学の観点からは、肝硬変の重症化に応じて、本薬の曝露量が増加し、本薬による利尿作用が強くなる可能性があることが示唆されている。したがって、肝硬変患者の中でも本薬の曝露量がより高くなる Child-Pugh 分類 C の患者において、より軽症の患者に比べて安全性の問題が認められていないか確認する必要がある。肝硬変の重症度によらず本薬の用法・用量を同一とすることの妥当性については、国内臨床試験における安全性の結果も踏まえて臨床の項で引き続き検討する（「2. (ii) <審査の概略> (5) 3) 肝機能障害の影響について」の項参照）。

また、機構は、腎機能障害を有する肝硬変患者への本薬の投与について、以下のように考える。156-■■-282 試験では腎機能が低下した被験者において腎機能が正常な被験者に比べて本薬の曝露量が高いことが示されている。腎機能障害を有する肝硬変患者での本薬の薬物動態について、申請者は、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 156-■■-004 試験の推定糸球体濾過量（以下、「eGFR」）（単位：mL/min/1.73 m²、以下、単位は省略）で層別した解析結果から、投与1日目の本薬の AUC_{0-∞}が腎機能低下に伴い増加する傾向が認められること[eGFR 30未満(2例)：2,267.65 ng・h/mL、eGFR 30以上60以下(8例)：1,610.30 ng・h/mL、eGFR 60超(6例)：795.22 ng・h/mL]、並びに投与7日目の本薬の AUC_{24h}が eGFR 30未満の層で eGFR 30以上60以下の層及び eGFR 60超の層よりも大きかったこと[eGFR 30未満(1例)：2,065.80 ng・h/mL、eGFR 30以上60以下(8例)：1,198.60 ng・h/mL、eGFR 60超(6例)：1,483.52 ng・h/mL]も説明している。以上より、腎機能障害を有する肝硬変患者では本薬の曝露量が増加することが示唆されていることから、腎機能障害を有する患者において本薬の曝露量の増加に伴う安全性の問題が認められていないか、臨床の項で引き続き検討する（「2. (ii) <審査の概略> (5) 7) 腎機能障害患者における安全性について」の項参照）。

(ii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験3試験の成績が提出された（薬物動態及び薬力学については、「2. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。参考資料として、海外で実施された臨床試験2試験の成績が提出された。主な試験成績を以下に示す。

(1) 国内第Ⅱ相試験

1) 肝硬変患者を対象とした用量探索試験 (156-002 試験、添付資料 5.3.5.2-01<20 年 月~20 年 月>)

フロセミド (40 mg/日以上) を投与しても下肢浮腫又は腹水が認められる肝硬変患者を対象に、有効性及び安全性並びに用量反応性を検討する目的で、本薬 15、30 及び 60 mg を 1 日 1 回、3 日毎に漸増して反復経口投与する非盲検非対照試験が国内 9 施設で実施された (目標症例数：治験薬投与症例数として 20 例)。

主な選択基準は、フロセミド (40 mg/日以上) を投与しても下肢浮腫又は腹水が認められる 20 歳以上 70 歳未満の患者とされた。

本試験は観察期 (3 日間) 及び治療期 (3~9 日間) から構成され、観察期の 3 日間に、フロセミド 40 mg/日以上用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始 (治療期開始) 2 日前と前日の朝食前の体重の差が ± 1.0 kg の範囲内であった被験者が、治療期へ移行することとされた。治療期における本薬の開始用量は 15 mg とし、3 日毎にその投与量の評価 (継続判定) を行い、肝性浮腫が消失した場合には投与を終了し、下肢浮腫又は腹水のいずれかが残っている場合は、安全性を確認した上で、用量を倍量に増量してさらに 3 日間投与が継続された。本薬の最高投与量は 60 mg まで (最長投与期間計 9 日間) とされた。なお、治験薬投与が原因で下肢浮腫又は腹水のいずれか一方が悪化した場合、若しくは血液濃縮が疑われた場合、治験薬の投与を中止することとされた。治験薬は、朝食後、完全排尿の状態での投与された。

フロセミド及び他の既存の利尿薬は治験薬投与開始 3 日前から投与終了時検査 (治験薬投与開始から 10 日目又は投与中止時) まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、観察期開始から終了時検査 (治療期終了翌日) まで、入院下で観察された。

18 例が本薬 15 mg を投与され、16 例が本薬を 30 mg に増量し、11 例が 60 mg に増量した。治療期において症状消失のため 60 mg まで増量せずに投与終了した症例は 5 例 (15 mg 投与時 1 例、30 mg 投与時 4 例) であり、治療期における中止例は 3 例 (15 mg 投与時 1 例、30 mg 投与時 1 例、60 mg 投与時 1 例) であった。本薬が投与された 18 例全例が安全性の解析対象集団とされ、30 mg 投与期中で中止した 1 例を除いた 17 例が有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例 3 例の内訳は、本薬 15 mg 投与期の 1 例が「医師の判断 (症状の消失)」、30 mg 投与期の 1 例が「治験実施計画書からの重要な逸脱」、60 mg 投与期の 1 例が「有害事象の発現」であった。

有効性について、主要評価項目とされた本薬最終用量での評価判定時 (最終投与日又は中止時) の肝性浮腫改善率¹は 88.2% (15/17 例) であった。また、副次的評価項目のうち、各用量での 3 日間投与後の肝性浮腫改善率は、本薬 15 mg で 64.7% (11/17 例)、30 mg で 80.0% (12/15 例)、60 mg で 90.9% (10/11 例) であった。体重のベースライン (59.86 \pm 9.24 kg (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、17 例) からの変化量は、本薬 15 mg で -1.62 \pm 0.93 kg (16 例)、30 mg で -2.61 \pm 1.17 kg (15 例)、60 mg で -3.41 \pm 2.08 kg (10 例) であり、治療期終了時で -2.98 \pm 1.88 kg (15 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は 100% (18/18 例) であった。3 例以上に認められ

¹下肢浮腫又は腹水の改善が認められた患者の割合 (%)。ただし、下肢浮腫、腹水のうち、いずれかの悪化が認められた患者は除く。

た有害事象は、口渴 83.3% (15/18 例)、頻尿 44.4% (8/18 例)、不眠症 22.2% (4/18 例)、血中尿酸増加 16.7% (3/18 例) であった。死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、重篤な有害事象は 4 例 (痔瘻、肝性脳症、肝の悪性新生物、食道静脈瘤各 1 例) に認められた。

2) 肝硬変患者を対象とした用量設定試験 (156-■■■-005 試験、添付資料 5.3.5.1-01<20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

既存の利尿薬を投与していても腹水が認められる肝硬変患者を対象に、体重減少に対する本薬の用量反応性を検討する目的で、本薬 7.5、15 及び 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 44 施設で実施された (目標症例数: 治験薬投与症例数として各群 25 例、計 100 例)。

主な選択基準は、治験薬投与開始 7 日以上前から利尿薬を服用し、フロセミド 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 (ブメタニド: 1 mg/日以上、ピレタニド: 6 mg/日以上、アゾセミド: 60 mg/日以上、トラセミド: 8 mg/日以上) とスピロノラクトン 25 mg/日以上との併用、又はフロセミド 20 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロノラクトン 50 mg/日以上との併用のいずれかを投与しても腹水が認められる 20 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

本試験は観察期 (3 日間) 及び治療期 (7 日間) から構成され、観察期に腹水が認められ、治験薬投与開始 (治療期開始) 7 日前から治験薬投与前日まで既存の利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始 2 日前と投与前日の朝食前の体重の差が ± 1.0 kg の範囲内であった被験者が、治療期へ移行することとされた。治療期移行時、被験者は本薬 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為化 (下肢浮腫の有無を層とした層別割付け) された。治験薬は、朝食後、完全排尿の状態投与された。

既存の利尿薬は治験薬投与開始 7 日前から投与終了時検査 (投与 8 日目又は投与中止時) まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、観察期から後観察 2 の検査 (最終投与後 7~10 日目) 終了まで、原則入院下で観察された。

無作為化され治験薬が投与された 104 例 (本薬 7.5 mg 群 26 例、15 mg 群 25 例、30 mg 群 26 例、プラセボ群 27 例) のうち、GCP からの逸脱例と判断された 2 例 (本薬 30 mg 群、プラセボ群各 1 例) 及び初回治験薬投与時に 7 日分を誤投与された 1 例 (本薬 7.5 mg 群) を除いた 101 例 (本薬 7.5 mg 群 25 例、15 mg 群 25 例、30 mg 群 25 例、プラセボ群 26 例) が、安全性の解析対象集団及び有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例は、本薬 7.5 mg 群 6 例 (被験者の希望 2 例、有害事象 1 例、肝性浮腫所見の消失 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例、医師の判断 1 例)、本薬 15 mg 群 1 例 (有害事象 1 例)、本薬 30 mg 群 5 例 (有害事象 3 例、中止基準の 1 つである「投与開始後 24 時間までに血清 Na 濃度が投与前に比べて 10 mEq/L 以上上昇」に該当 2 例)、プラセボ群 4 例 (被験者の希望 1 例、有害事象 1 例、効果不十分 1 例、肝性浮腫所見の消失 1 例) であった。

ベースライン時の本薬 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群及びプラセボ群における肝硬変の重症度 (Child-Pugh 分類) は、A が 4.0% (1/25 例)、0% (0/25 例)、8.0% (2/25 例) 及び 0% (0/26 例)、B が 52.0% (13/25 例)、60.0% (15/25 例)、52.0% (13/25 例) 及び 61.5% (16/26 例)、C が 44.0% (11/25 例)、40.0% (10/25 例)、40.0% (10/25 例) 及び 38.5% (10/26 例) であっ

た。

有効性の主要評価項目は、ベースライン（治験薬投与前日）から治験薬最終投与時（Last Observation Carried Forward、以下、「LOCF」）までの体重の変化量とされた。ベースラインの体重は、本薬 7.5 mg 群 61.93±10.79 kg、15 mg 群 59.09±11.44 kg、30 mg 群 60.00±12.06 kg、プラセボ群 57.75±11.63 kg であり、ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）までの体重の変化量は、本薬 7.5 mg 群-2.31±2.35 kg、15 mg 群-1.88±2.45 kg、30 mg 群-1.67±1.46 kg、プラセボ群-0.68±2.50 kg であった。主要評価項目では本薬の用量依存的な有効性は認められなかった（体重の変化量を目的変数、用量を説明変数とした線形性回帰モデルにあてはめ、用量の回帰係数が 0 か否かについての t 統計量に基づく検定を実施した主要解析の結果は p=0.3167）。また、主要評価項目に関して副次的に実施された本薬各用量群とプラセボ群との対比較（対比較係数 [-1,1,0,0] [-1,0,1,0] [-1,0,0,1] の分散分析モデルにおける多重性を調整しない t 統計量に基づく検定）においては、7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意差 (p=0.0108) が認められたが、15 mg 群とプラセボ群の間及び 30 mg 群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

有効性の副次的評価項目の主な結果は、以下のとおりであった。ベースライン（観察期のいずれか 1 日）から治験薬最終投与時（LOCF）までの腹囲の変化量は、本薬 7.5 mg 群-2.98±3.22 cm、15 mg 群-2.42±3.96 cm、30 mg 群-2.62±2.83 cm、プラセボ群-1.39±3.16 cm であった（ベースラインの腹囲：本薬 7.5 mg 群 89.82±9.37 cm、15 mg 群 86.62±9.51 cm、30 mg 群 88.61±11.36 cm、プラセボ群 86.62±8.98 cm）。ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）まで下肢浮腫が認められなかった患者を除いた集団において下肢浮腫の改善がみられた患者²の割合は、本薬 7.5 mg 群 30.8% (4/13 例)、15 mg 群 42.9% (6/14 例)、30 mg 群 45.5% (5/11 例)、プラセボ群 27.8% (5/18 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 7.5 mg 群 88.0% (22/25 例)、15 mg 群 88.0% (22/25 例)、30 mg 群 100.0% (25/25 例)、プラセボ群 84.6% (22/26 例) であり、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 2 のとおりであった。

²最終投与時における観察期と比べた下肢浮腫の状態が「著明改善」又は「改善」と判定された患者

表 2：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 11.0)	本薬 7.5 mg 群 N=25 n (%)	本薬 15 mg 群 N=25 n (%)	本薬 30 mg 群 N=25 n (%)	プラセボ群 N=26 n (%)
胃腸障害				
便秘	1 (4.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (7.7)
下痢	5 (20.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
全身障害および投与局所様態				
倦怠感	1 (4.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (3.8)
発熱	2 (8.0)	3 (12.0)	1 (4.0)	3 (11.5)
口渇	6 (24.0)	14 (56.0)	15 (60.0)	1 (3.8)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)
血中ビリルビン増加	1 (4.0)	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (19.2)
血中クレアチニン増加	2 (8.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	3 (11.5)
血液浸透圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	1 (3.8)
血中尿素増加	4 (16.0)	4 (16.0)	3 (12.0)	4 (15.4)
血中尿酸増加	3 (12.0)	4 (16.0)	5 (20.0)	1 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (24.0)	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (3.8)
精神障害				
不眠症	1 (4.0)	6 (24.0)	6 (24.0)	1 (3.8)
腎および尿路障害				
頻尿	8 (32.0)	5 (20.0)	12 (48.0)	0 (0.0)

死亡は本薬 15 mg 群 1 例（出血性ショック）、30 mg 群 1 例（肝不全）及びプラセボ群 3 例（慢性肝炎、肝腎症候群、肝不全各 1 例）で認められた。出血性ショック及び慢性肝炎は治験薬との因果関係は「関連なし」とされたが、それ以外の死亡に至った有害事象は、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。

死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象は、本薬 15 mg 群 1 例（腎機能障害）、30 mg 群 2 例（肝性脳症、胃腸出血各 1 例）、プラセボ群 3 例（貧血、腹部膨満・呼吸困難、B 型肝炎各 1 例）で認められ、治験薬との因果関係は肝性脳症が「関連あり」、胃腸出血、貧血及び B 型肝炎が「関連あるかもしれない」とされ、その他の事象は治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 7.5 mg 群 1 例（脱水）、30 mg 群 6 例（倦怠感、不眠症、頻尿、血中 Na 増加、肝性脳症、上気道の炎症各 1 例）で認められた。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) 肝硬変患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（156-001 試験、添付資料 5.3.5.1-02<20 年 月～20 年 月>）

既存の利尿薬を投与していても腹水が認められる肝硬変患者を対象に、有効性の検証及び安全性の確認をする目的で、本薬 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 81 施設で実施された（目標症例数：治験薬投与症例数として各群 80 例、計 160 例）。

主な選択基準は、同意取得日（治験薬投与開始 4～14 日前）の 7 日以上前から利尿薬を服用し、フロセミド 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロノラクトン 25 mg/日以上との併用、又はフロセミド 20 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロノラクトン 50 mg/日以上との併用のいずれかを投与されており、利尿薬を増量できない又は既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる、過去の画像診断で肝硬変³と判断された 20 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

本試験は観察期（3 日間）及び治療期（7 日間）から構成され、観察期のコンピュータ断層撮影（以下、「CT」）検査で腹水が 1,000 mL 以上認められ、同意取得日の翌日から治験薬投与前日（治療期開始前日）まで既存の利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始 2 日前と投与前日の朝食前の体重の差が ± 1.0 kg の範囲内であった被験者が、治療期へ移行することとされた。治療期移行時、被験者は本薬 7.5 mg 群又はプラセボ群のいずれかに無作為化（CT 検査で認められた腹水量を因子とした動的割付け）された。治験薬は、朝食後、完全排尿の状態にて投与された。

既存の利尿薬は同意取得日の翌日から投与終了時検査（投与 8 日目又は投与中止時）まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、観察期前日から後観察 2 の検査（最終投与後 7～10 日目）終了まで、原則入院下で観察された。

無作為化された 164 例のうち、治験薬投与開始前に中止した 2 例を除く 162 例（本薬 7.5 mg 群 82 例、プラセボ群 80 例）に治験薬が投与され、この 162 例が安全性の解析対象集団とされた。また、安全性の解析対象集団の全例において治験薬投与後の有効性に関するデータが得られ、この 162 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。治療期における中止例は、本薬 7.5 mg 群 7 例（有害事象 5 例、効果不十分 1 例、治験実施計画書からの逸脱 1 例）、プラセボ群 9 例（効果不十分 4 例、被験者の希望 3 例、有害事象 2 例）であった。

ベースライン時の本薬 7.5 mg 群及びプラセボ群における肝硬変の重症度（Child-Pugh 分類）は、B が 53.7%（44/82 例）及び 67.5%（54/80 例）、C が 46.3%（38/82 例）及び 32.5%（26/80 例）であった。

有効性の主要評価項目は、ベースライン（治験薬投与開始直前）から治験薬最終投与時（LOCF）までの体重の変化量とされた。ベースラインの体重は、本薬 7.5 mg 群 59.35 \pm 12.69 kg、プラセボ群 59.15 \pm 13.15 kg、ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）までの体重の変化量は、本薬 7.5 mg 群 -1.95 \pm 1.77 kg、プラセボ群 -0.44 \pm 1.93 kg であった。主要評価項目の群間差（本薬 7.5 mg 群－プラセボ群）の点推定値は -1.51 [両側 95%信頼区間：-2.08～-0.93] kg であり、本薬 7.5 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、t 検定）。観察日毎の体重のベースラインからの変化量は図 1 のとおりであった。

³ 「慢性肝障害で側副血行路が認められたもの」を含む

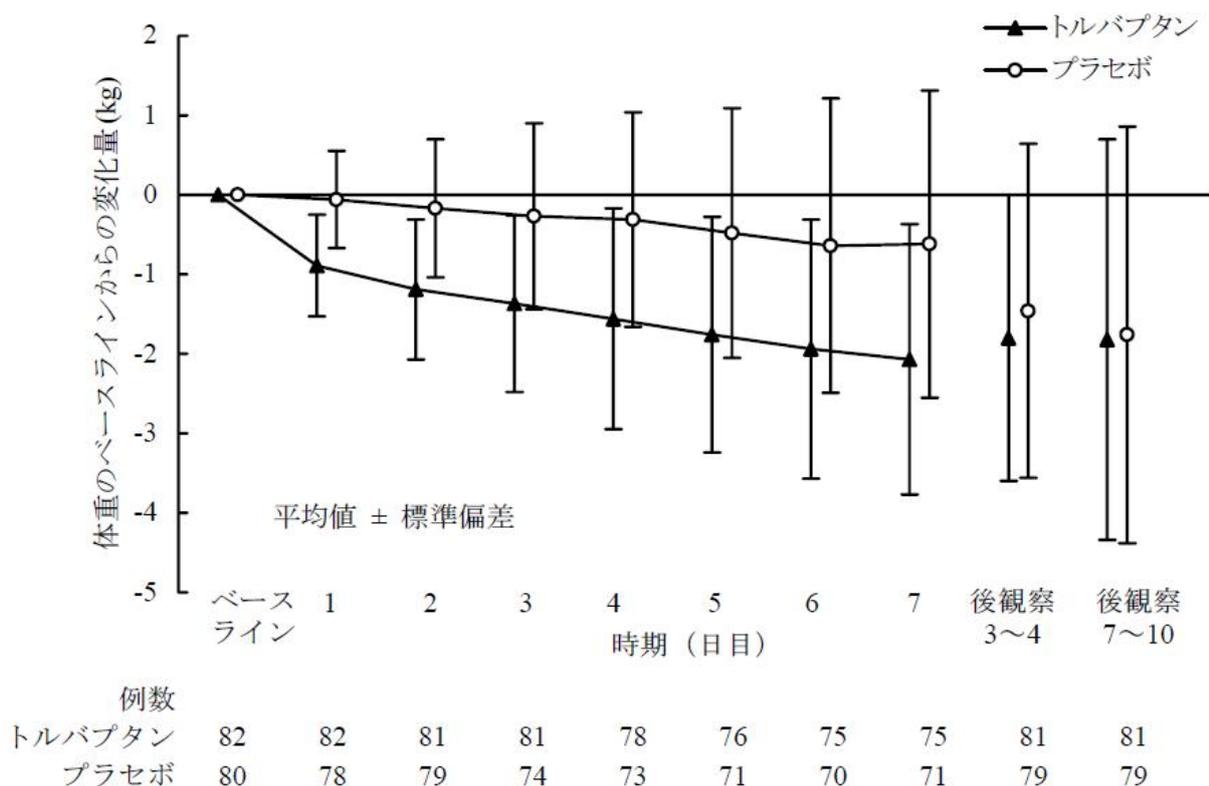


図 1：体重のベースラインからの変化量の推移

有効性の副次的評価項目の主な結果は以下のとおりであった。ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）までの CT による腹水量の変化量は、本薬 7.5 mg 群-492.4±760.3 mL、プラセボ群-191.8±690.8 mL であった（ベースラインの腹水量：本薬 7.5 mg 群 2,846.3±1,397.5 mL、プラセボ群 2,840.9±1,423.5 mL）。治験薬最終投与時（LOCF）の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率⁴は本薬 7.5 mg 群 56.3%（45/80 例）、プラセボ群 25.6%（20/78 例）であった。ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）までの腹囲の変化量は本薬 7.5 mg 群-3.38±3.56 cm、プラセボ群-1.11±3.67 cm であった（ベースラインの腹囲：本薬 7.5 mg 群 89.55±11.07 cm、プラセボ群 89.71±10.84 cm）。ベースラインから治験薬最終投与時（LOCF）まで下肢浮腫が認められなかった患者を除いた集団において下肢浮腫の改善がみられた患者⁵の割合は、本薬 7.5 mg 群 54.8%（23/42 例）、プラセボ群 28.3%（13/46 例）であった。体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感及び全身症状）について、ベースラインで腹部膨満感を有した患者集団における治験薬最終投与時（LOCF）の改善率⁶は、本薬 7.5 mg 群 62.5%（35/56 例）、プラセボ群 37.3%（22/59 例）であり、ベースラインで全身状態を有した患者集団における治験薬最終投与時（LOCF）の改善率⁷は、本薬 7.5 mg 群 71.0%（49/69 例）、プラセボ群 48.5%（33/68 例）であった。

⁴最終投与時における観察期と比べた腹水の状態が「改善」又は「消失」と判定された患者の割合（%）

⁵最終投与時における観察期と比べた下肢浮腫の状態が「著明改善」又は「改善」と判定された患者

⁶最終投与時における観察期と比べた腹部膨満感の状態が「改善」又は「消失」と判定された患者の割合（%）

⁷最終投与時における観察期と比べた全身状態が「改善」又は「やや改善」と判定された患者の割合（%）

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 7.5 mg 群 73.2% (60/82 例)、プラセボ群 60.0% (48/80 例) であり、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は、表 3 のとおりであった。

表 3：いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象の発現割合 (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.0)	本薬 7.5 mg 群 N=82 n (%)	プラセボ群 N=80 n (%)
胃腸障害		
便秘	6 (7.3)	6 (7.5)
下痢	6 (7.3)	4 (5.0)
口内炎	3 (3.7)	1 (1.3)
嘔吐	4 (4.9)	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	4 (4.9)	6 (7.5)
口渇	11 (13.4)	1 (1.3)
臨床検査		
血中尿素増加	1 (1.2)	4 (5.0)
代謝および栄養障害		
高アンモニア血症	2 (2.4)	3 (3.8)
神経系障害		
肝性脳症	4 (4.9)	4 (5.0)
精神障害		
不眠症	4 (4.9)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
頻尿	6 (7.3)	0 (0.0)
腎機能障害	6 (7.3)	6 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	0 (0.0)	3 (3.8)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	3 (3.7)	0 (0.0)

死亡は、本薬 7.5 mg 群 1 例で認められた。死亡に至った有害事象とされた呼吸不全と治験薬との因果関係は「関連性は否定できない」とされた。

重篤な有害事象は、本薬 7.5 mg 群 7 例 (門脈血栓症、肝性脳症、肝の悪性新生物、肝硬変・臍炎・腎機能障害・腹腔内出血、胆管癌、播種性血管内凝固、呼吸不全各 1 例)、プラセボ群 10 例 (肝性脳症 3 例、大腿骨頸部骨折 2 例、鉄欠乏性貧血、食道静脈瘤出血・肝性昏睡、肺炎、腎不全、腎機能障害各 1 例) で認められ、本薬 7.5 mg 群の肝性脳症以外の有害事象と治験薬との因果関係が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 7.5 mg 群 5 例 (脱水、低 Na 血症、肝性脳症、慢性腎不全、発疹各 1 例)、プラセボ群 2 例 (肝疾患による浮腫 2 例) で認められた。

2) 日本人肝硬変患者を対象とした 7 日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験 (156-002 試験、添付資料 5.3.5.2-02<20 年 月~ 月>)

既存の利尿薬を投与していても腹水が認められる肝硬変患者を対象に、有効性、安全性及び血漿中薬物濃度を検討する目的で、本薬 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、さらに本

薬 7.5 mg 又は本薬 15 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する非盲検非対照試験が、国内 39 施設で実施された（目標症例数：治験薬投与症例数として 50 例）。

主な選択基準は、同意取得日（治験薬投与開始 4～14 日前）の 7 日以上前から利尿薬を服用し、フロセミド 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロノラクトン 25 mg/日以上との併用、又はフロセミド 20 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロノラクトン 50 mg/日以上との併用のいずれかを投与されており、利尿薬を増量できない又は既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる、過去の画像診断で肝硬変⁸と判断された 20 歳以上 80 歳以下の患者とされた。

本試験は観察期（3 日間）及び治療期（14 日間）から構成され、観察期のエコー検査で腹水が認められ、触診で腹水による波動が確認され、同意取得日の翌日から治験薬投与前日（治療期開始前日）まで既存の利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始 2 日前と投与前日の朝食前の体重の差が ± 1.0 kg の範囲内であった被験者が、治療期へ移行することとされた。

治療期における本薬の投与開始用量は 7.5 mg とし、ベースライン（治療期 1 日目の治験薬投与開始前）から治験薬投与 7 日目までの体重の減少が 1.0 kg 未満であった患者は 8 日目以降本薬の用量は 15 mg とされ、1.0 kg 以上であった患者は 8 日目以降も本薬の用量は 7.5 mg とされた。本薬 15 mg への増量の基準は、7 日目の体重の投与前（1 日目）からの減少が 1.0 kg 未満の場合とされたが、被験者の体液貯留状態及び発現している有害事象を踏まえ、増量が必要ないと判断された場合には、7.5 mg/日を継続投与してもよいこととされた。ただし、治験薬投与 7 日目時点で、投与終了の基準を満たした症例（全ての体液貯留状態が消失した症例、体液貯留状態が良好にコントロールされた症例又は安全性のリスクが有効性のベネフィットを上回ると治験責任又は分担医師により判断された症例）では本薬の投与を終了することとされた。治験薬は、朝食後、完全排尿の状態で投与された。

既存の利尿薬は同意取得日の翌日から治験薬投与終了時検査（投与 7 日目、投与 14 日目又は投与中止時）まで用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、観察期前日から後観察 2 の検査（最終投与後 7～10 日目）終了まで、原則入院下で観察された。

治験薬が投与された 51 例全例が、安全性の解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団とされた。このうち、5 例（有害事象の発現 5 例）が治療期 7 日目までに投与を中止し、投与終了の基準を満たした 3 例が治療期 7 日間で投与完了したため、43 例（本薬 7.5 mg 継続例 30 例、本薬 15 mg 増量例 13 例）が治療期 8 日目以降も治験薬を投与された。治療期 8 日目以降の中止例は、本薬 7.5 mg 継続例 2 例（有害事象の発現、被験者の希望各 1 例）、本薬 15 mg 継続例 2 例（有害事象の発現、効果不十分各 1 例）であった。

肝硬変の重症度（Child-Pugh 分類）について、全集団（ベースライン時）では B が 54.9%（28/51 例）、C が 45.1%（23/51 例）、本薬 7.5 mg 継続例では B が 50.0%（15/30 例）、C が 50.0%（15/30 例）、本薬 15 mg 増量例では B が 53.8%（7/13 例）、C が 46.2%（6/13 例）であった。

有効性の評価項目のうち、全集団（51 例）における体重の推移は、ベースライン（治療期 1 日目の治験薬投与開始前） 61.98 ± 11.21 kg \rightarrow 7 日間最終投与時（LOCF） 60.57 ± 10.93 kg（ベースラインからの変化量： -1.41 ± 1.67 kg）であった。また、本薬 7.5 mg 継続例（30 例）における

⁸ 「慢性肝障害で側副血行路が認められたもの」を含む

体重の推移は、ベースライン 64.08 ± 12.07 kg \rightarrow 7日目 61.86 ± 11.76 kg (ベースラインからの変化量: -2.22 ± 1.55 kg) \rightarrow 14日間最終投与時 (LOCF) 61.11 ± 11.77 kg (ベースラインからの変化量: -2.97 ± 2.57 kg) で、本薬 15 mg 増量例 (13 例) における体重の推移は、ベースライン 59.65 ± 10.02 kg \rightarrow 7日目 59.70 ± 10.10 (ベースラインからの変化量: 0.05 ± 1.00 kg) \rightarrow 14日間最終投与時 (LOCF) 59.59 ± 10.63 kg (ベースラインからの変化量: -0.05 ± 2.30 kg) であった。

その他の有効性評価項目の主な結果は、以下のとおりであった。ベースライン (治療期 1 日目の治験薬投与開始前) から治験薬最終投与時 (LOCF) まで腹水が認められなかった患者を除いた集団において腹部エコーによる腹水貯留状態の改善がみられた患者の割合は、全集団での 7日間最終投与時 (LOCF) 53.1% (26/49 例)、7.5 mg 継続例では、7日目 65.5% (19/29 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 70.0% (21/30 例)、15 mg 増量例では、7日目 15.4% (2/13 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 15.4% (2/13 例) であった。ベースライン (治療期 1 日目の治験薬投与開始前) からの腹囲の変化量は、全集団での 7日間最終投与時 (LOCF) -2.52 ± 2.66 cm、7.5 mg 継続例では、7日目 -3.62 ± 2.01 cm、14日間最終投与時 (LOCF) -5.07 ± 3.52 cm、15 mg 増量例では、7日目 -0.09 ± 2.78 cm、14日間最終投与時 (LOCF) -0.68 ± 3.80 cm であった。ベースライン (治療期 1 日目の治験薬投与開始前) から治験薬最終投与時 (LOCF) までに下肢浮腫が認められなかった患者を除いた集団において下肢浮腫の改善がみられた患者の割合は、全集団での 7日間最終投与時 (LOCF) 50.0% (16/32 例)、7.5 mg 継続例では 7日目 63.6% (14/22 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 68.2% (15/22 例)、15 mg 増量例では、7日目 14.3% (1/7 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 28.6% (2/7 例) であった。観察期に腹部膨満感を有した患者における腹部膨満感の改善率は、全集団での 7日間最終投与時 (LOCF) 69.2% (27/39 例)、7.5 mg 継続例では、7日目 76.0% (19/25 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 76.0% (19/25 例)、15 mg 増量例では、7日目 50.0% (5/10 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 50.0% (5/10 例) であった。観察期に腹水に伴う自覚症状があった患者における体液貯留に関連する全身状態の改善率は、全集団での 7日間最終投与時 (LOCF) 76.2% (32/42 例)、7.5 mg 継続例では、7日目 84.6% (22/26 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 76.9% (20/26 例)、15 mg 増量例では、7日目 54.5% (6/11 例)、14日間最終投与時 (LOCF) 54.5% (6/11 例) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 7.5 mg 継続例 83.3% (25/30 例)、15 mg 継続例 76.9% (10/13 例)、安全性の解析対象全体では 82.4% (42/51 例) であり、本薬 7.5 mg 継続例又は 15 mg 増量例で 10%以上に認められた有害事象は、表 4 のとおりであった。

表 4 : 7.5 mg 継続例又は 15 mg 増量例で 10%以上に認められた有害事象の発現割合 (提出資料一部改変)

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.0)	全体 ^a N=51 n (%)	7.5 mg 継続例 N=30 n (%)	15 mg 増量例 N=13 n (%)
胃腸障害			
便秘	5 (9.8)	4 (13.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (15.4)
発熱	7 (13.7)	4 (13.3)	2 (15.4)
口渇	12 (23.5)	10 (33.3)	1 (7.7)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	4 (7.8)	4 (13.3)	0 (0.0)
血圧低下	5 (9.8)	3 (10.0)	1 (7.7)
血中尿素増加	4 (7.8)	3 (10.0)	0 (0.0)
神経系障害			
浮動性めまい	4 (7.8)	3 (10.0)	1 (7.7)
頭痛	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (15.4)
肝性脳症	5 (9.8)	2 (6.7)	2 (15.4)
精神障害			
不眠症	6 (11.8)	4 (13.3)	2 (15.4)

a : 8 日以降非継続例を含む

死亡は、本薬 7.5 mg 継続例 1 例で認められた。死亡に至った有害事象とされた食道静脈瘤出血と治験薬との因果関係は「関連性は否定できる」とされた。

重篤な有害事象の発現割合は、15.7% (8/51 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は肝性脳症 3 例 (7.5 mg 継続例 1 例、15 mg 増量例 1 例、8 日以降非継続例 1 例) であった。うち 1 例 (8 日以降非継続例) で治験薬との因果関係が否定されなかったが、当該事象の転帰は回復であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、腹壁癒痕ヘルニアに伴う嵌頓 (閉塞性ヘルニア)、血中カリウム (以下、「K」) 増加、血圧低下、肝性脳症 (いずれも 8 日以降非継続例)、倦怠感 (15 mg/日増量例) 各 1 例であった。

3) 肝硬変患者を対象とした臨床薬理試験 (156-■■■-004 試験、添付資料 5.3.5.1-03<20■■■年■月~20■■■年■月>)

既存の利尿薬を投与していても腹水が認められる肝硬変患者を対象に、本薬の薬物動態、薬力学的作用、有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 3.75 mg 又は 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された (目標症例数 : 治験薬投与症例数として各群 20 例、計 40 例)。

主な選択基準は、同意取得日 (治験薬投与開始 4~14 日前) の 7 日以上前から利尿薬を服用し、フロセミド 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロラクトン 25 mg/日以上との併用、又はフロセミド 20 mg/日相当量以上のループ利尿薬とスピロラクトン 50 mg/日以上との併用のいずれかを投与されており、利尿薬を増量できない又は既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる、過去の画像診断で肝硬変⁹と判断された 20 歳以上 80 歳以下

⁹ 「慢性肝障害で側副血行路が認められたもの」を含む

の患者とされた。

本試験は観察期（3日間）及び治療期（7日間）から構成され、観察期のCT検査で腹水が1,000 mL以上認められ、同意取得日の翌日から治験薬投与前日まで既存の利尿薬の用法・用量を変更することなく服用し、治験薬投与開始2日前と投与前日の朝食前の体重の差が ± 1.0 kgの範囲内、かつ、治験薬投与開始3日前と投与前日の朝食前の体重の差が ± 2.0 kgの範囲内であった被験者が、治療期へ移行することとされた。治療期移行時、被験者は本薬3.75 mg群又は7.5 mg群のいずれかに無作為化（CT検査で認められた腹水量を因子とした動的割付け）された。治験薬は、朝食後、完全排尿の状態です投与された。

既存の利尿薬は同意取得日の翌日から投与終了時検査（投与8日目又は投与中止時）まで、用法・用量を変更しないこととされた。被験者は、観察期前日から後観察2の検査（最終投与後7～10日目）終了まで、原則入院下で観察された。

無作為化され治験薬が投与された40例（本薬3.75 mg群19例、7.5 mg群21例）全例が、安全性の解析対象集団とされ、そのうち治験薬投与後の有効性に関するデータが得られかつGCPに抵触しなかった36例（本薬3.75 mg群16例、7.5 mg群20例）が有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例は治験薬が投与された被験者のうち、本薬3.75 mg群2例（有害事象1例、治験実施計画書からの逸脱1例）、本薬7.5 mg群4例（効果不十分2例、被験者の希望1例、有害事象1例）であった。

ベースライン（治験薬投与開始直前）の本薬3.75 mg群及び7.5 mg群における肝硬変の重症度（Child-Pugh分類）は、Bが43.8%（7/16例）及び50.0%（10/20例）、Cが56.3%（9/16例）及び50.0%（10/20例）であった。

有効性について、ベースライン（治験薬投与開始直前）から最終投与時（LOCF）までの体重の変化量は、本薬3.75 mg群 -1.14 ± 0.86 kg、7.5 mg群 -1.37 ± 2.05 kgであった（ベースラインの体重：本薬3.75 mg群 57.41 ± 10.61 kg、7.5 mg群 58.85 ± 9.07 kg）。ベースラインからの体重の変化量の推移は図2のとおりであった。

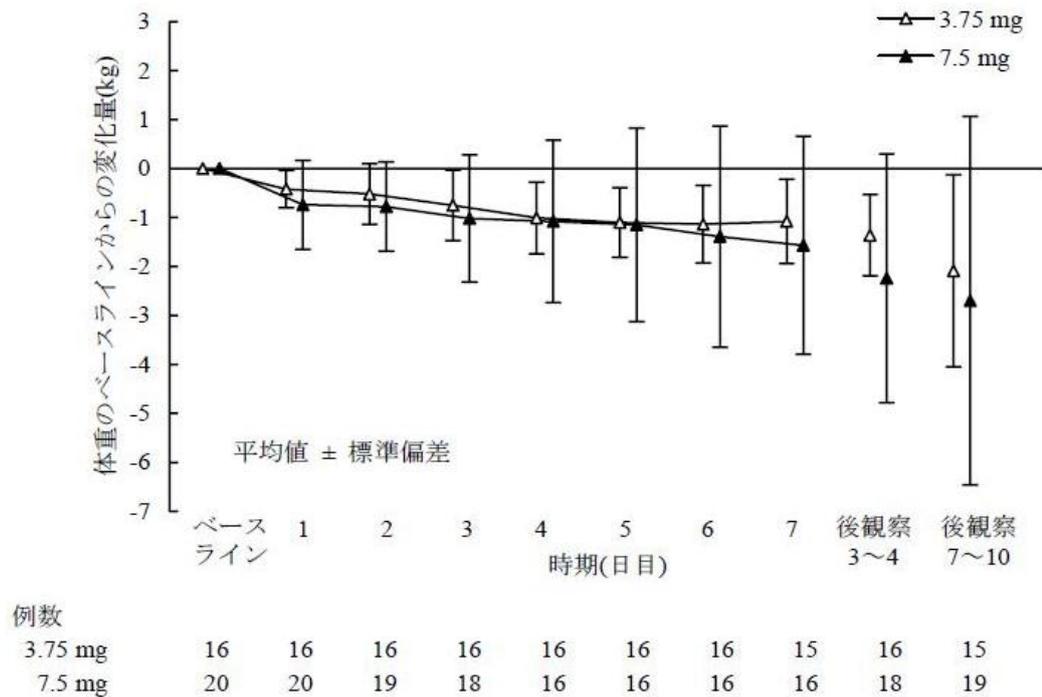


図 2：体重のベースラインからの変化量の推移

ベースライン（治験薬投与開始直前）から最終投与時（LOCF）までの CT による腹水量の変化量は、本薬 3.75 mg 群 -407.5 ± 545.8 mL、7.5 mg 群 -514.0 ± 993.8 mL であった（ベースラインの腹水量：本薬 3.75 mg 群 $3,243.8 \pm 2,233.2$ mL、7.5 mg 群 $3,881.2 \pm 2,396.1$ mL）。最終投与時（LOCF）の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率は本薬 3.75 mg 群 37.5%（6/16 例）、7.5 mg 群 44.4%（8/18 例）であった。ベースライン（治験薬投与開始直前）から最終投与時（LOCF）までの腹囲の変化量は本薬 3.75 mg 群 -1.54 ± 2.20 cm、7.5 mg 群 -1.61 ± 3.75 cm であった（ベースラインの腹囲：本薬 3.75 mg 群 91.33 ± 9.46 cm、7.5 mg 群 90.76 ± 8.87 cm）。ベースライン（治験薬投与開始直前）から治験薬最終投与時まで下肢浮腫が認められない患者を除いた集団における最終投与時（LOCF）の下肢浮腫の改善がみられた患者の割合は、本薬 3.75 mg 群 25.0%（2/8 例）、7.5 mg 群 22.2%（2/9 例）であった。ベースライン（治験薬投与開始直前）で腹部膨満感を有した集団における最終投与時（LOCF）の腹部膨満感の改善率は、3.75 mg 群及び 7.5 mg 群のいずれも 46.7%（7/15 例）であり、ベースライン（治験薬投与開始直前）で体液貯留に関する全身状態を有した集団における最終投与時（LOCF）の全身状態の改善率は、本薬 3.75 mg 群 68.8%（11/16 例）、7.5 mg 群 50.0%（8/16 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本薬 3.75 mg 群 68.4%（13/19 例）、7.5 mg 群 71.4%（15/21 例）であり、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は、表 5 のとおりであった。

表 5：いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (MedDRA/J version 14.0)	本薬 3.75 mg 群 N=19 n (%)	本薬 7.5 mg 群 N=21 n (%)
胃腸障害		
悪心	2 (10.5)	1 (4.8)
嘔吐	2 (10.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	2 (10.5)	1 (4.8)
口渴	3 (15.8)	7 (33.3)
傷害、中毒および処置合併症		
擦過傷	2 (10.5)	0 (0.0)
臨床検査		
血中カリウム増加	2 (10.5)	1 (4.8)
血圧低下	3 (15.8)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (10.5)	1 (4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (10.5)	0 (0.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (10.5)	0 (0.0)
神経系障害		
肝性脳症	1 (5.3)	3 (14.3)
皮膚および皮下組織障害		
皮膚剥脱	3 (15.8)	1 (4.8)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 3.75 mg 群 2 例（肝性脳症、出血性胃腸管血管異形成・出血性胃潰瘍各 1 例）、7.5 mg 群 3 例（肝性脳症 2 例、血中 K 増加・胸水・腹水 1 例）で認められた。本薬 3.75 mg 群の肝性脳症と本薬 7.5 mg 群の肝性脳症のうち 1 例は治験薬との因果関係が否定されたが、それ以外の重篤な有害事象は治験薬との関連性は「関連性は否定出来ない」と判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 7.5 mg 群 1 例（肝性脳症）で認められた。

(3) 海外臨床試験

1) 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156- -282 試験、添付資料 5.3.3.3-01<20 年 月~ 月>、参考資料）

本薬単回投与時の薬物動態及び薬力学並びに安全性を検討する目的で、腎機能障害の程度が異なる外国人を対象に、本薬 60 mg を空腹時に単回経口投与する非盲検試験が海外 2 施設で実施された（目標症例数：CLcr 60 mL/min 超の被験者、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下の被験者、CLcr 30 mL/min 未満の被験者、各 12 例、計 36 例）

治験薬が投与された 37 例（CLcr 60 mL/min 超 13 例、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下 12 例、CLcr 30 mL/min 未満 12 例）全例が治験を完了し、安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、CLcr 60 mL/min 超、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下、CLcr 30 mL/min 未満の被験者で、それぞれ 61.5%（8/13 例）、66.7%（8/12 例）、83.3%（10/12 例）であり、いずれかの集団で 2 例以上に認められた有害事象は、口渴（CLcr 60 mL/min 超 3 例、CLcr 30 mL/min 以上 60 mL/min 以下 4 例、CLcr 30 mL/min 未満 3 例、以下同順）、頻尿（4 例、4 例、1 例）、口内乾燥（1 例、3 例、1 例）、下痢（0 例、0 例、2 例）、低血糖（0

例、0例、2例)であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の投与対象となる肝硬変患者、並びに既存の肝性浮腫治療薬（ループ利尿薬、抗アルドステロン剤、アルブミン製剤等を含む）及び侵襲的治療法（腹水穿刺排液法等）との比較及び併用も含めた本薬の臨床的位置付けを説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。既存の肝性浮腫治療には、「ループ利尿薬、抗アルドステロン薬などの既存の利尿薬」、「アルブミン製剤」及び「侵襲的治療法（腹水穿刺排液法等）」が該当する。肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）において、腹水に対する薬物治療は、安静と塩分制限に加えることが原則であるとされている。しかし、過度の塩分制限は食欲低下による蛋白栄養不良状態をもたらすため推奨されていない。腹水を主とする肝硬変における体液貯留に対する標準的治療として、通常は既存の利尿薬が使用される。利尿薬は、肝硬変における体液貯留に伴う所見を軽減するための最も有効な薬剤であり、既存の利尿薬としては、抗アルドステロン薬とループ利尿薬が繁用されている。抗アルドステロン薬は第一選択薬であり、集合管のミネラルコルチコイド受容体の作用を抑制して、アルドステロン依存性のNa排泄を軽度増加させる一方で、K排泄を抑制する。抗アルドステロン薬の利尿作用は弱く、他の利尿薬の使用で減少したKの補正には適しているものの血清Na濃度の低下を抑制することは困難である。ループ利尿薬は、ヘンレ係蹄上行脚で $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ 共輸送を阻害することで、これらの再吸収を抑制し、即効性でかつ強力なNa利尿作用を示すが、尿へのNaやKの排泄を促進することにより利尿作用を示すため、低Na血症、低K血症等の電解質異常をきたすことがある。また、高用量のループ利尿薬の使用は腎機能の悪化を引き起こすことがある。以上のような副作用又はその懸念から、既存の利尿薬を増量できずに十分な効果が得られない場合がある。低アルブミン血症の場合等では、高用量の利尿薬を投与しても十分な効果が得られない場合もある。実際に日本では、抗アルドステロン薬の少量投与から開始して、効果がなければループ利尿薬を併用し、両者を静注投与に切り替えて次第に増量する方法が一般的とされている。その他の薬物治療として、アルブミン製剤が使用される。アルブミン製剤は血漿膠質浸透圧の維持、利尿薬の効果増強に有用で、肝硬変腹水例において腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制する。これらの薬物治療で十分な効果が認められない場合には、腹水穿刺排液法、腹水濾過濃縮再静注法や、腹膜・頸静脈シャント（以下、「PVシャント」）、経頸静脈的肝内門脈静脈短絡術（以下、「TIPS」）等の侵襲的・外科的治療が選択される。

本薬は、腎集合管のバソプレシン V_2 受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であり、既存の利尿薬とは作用機序が異なり、尿中電解質排泄に影響を与えることなく利尿作用を示す。本薬の有効性の検証試験を含む二つのプラセボ対照二重盲検比較試験（156-■■■■-001試験、156-■■■■-005試験）において主要評価項目である体重の減少が認められたこと、156-■■■■-001試験では、体重の減少とともに、腹水量の減少、下肢浮腫の改善、体液貯留に伴う臨床所見の改善が確認されたこと、当該試験で認められた体重の減少は、腹水量及び腹囲の変化、並びに体液貯留状態の変化を反映していることが示され、体重の変化量は肝硬変における体液貯留状態の改善を示

す指標として適切であることが示されたことから、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者における本薬の有効性が確認されたと判断した。以上の成績から、本薬の投与対象となる肝硬変患者として、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な体液貯留を有する肝硬変患者」を想定している。この中で「効果不十分」の定義には、「電解質異常などの副作用又はその懸念から既存の利尿薬を増量できない場合、又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られない場合」を想定している。

さらに、以下に示す 156-001 試験のサブグループ解析の結果から、本薬の効果は、既存の利尿薬の用量や投与前の血清アルブミン値に影響されないものと考えている。本薬 7.5 mg 群におけるベースラインからの体重の変化量は、既存の利尿薬の用量が、ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロラクトン 100 mg/日以上以上の集団 (32/82 例) で -2.09 ± 1.98 kg (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、ループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロラクトン 100 mg/日未満の集団 (50/82 例) で -1.85 ± 1.63 kg であった。また、ベースラインの血清アルブミン値については、2.5 g/dL 未満の集団 (24/82 例) で -2.19 ± 2.03 kg、2.5 g/dL 以上の集団 (58/82 例) で -1.85 ± 1.66 kg であった。以上より、本薬では、ループ利尿薬や抗アルドステロン薬等の既存の利尿薬と併用投与することで、体液貯留が認められる肝硬変患者に対する新たな治療の選択肢を提供するという臨床的位置付けを想定している。上記の既存のループ利尿薬や抗アルドステロン薬以外の治療法 [既存の利尿薬 (注射剤)、アルブミン製剤、腹水穿刺及び排液腹水濾過濃縮再静注法、外科的処置 (PV シャント、TIPS)] は、臨床試験で併用禁止薬及び併用禁止療法に規定したため、これらの治療法と本薬との関係を明確に示すデータはない。しかし、実際の臨床現場では、個々の患者の様々な状態に応じて上記のその他の治療法と本薬が併用される可能性は考えられ、併用投与された場合の本薬投与の影響は、製造販売後使用成績調査として収集することとする。

機構は、以下のように判断した。本薬は、腹水の貯留した肝硬変患者で利用可能な利尿薬として位置付けられ、新規作用機序の薬剤であることから、肝硬変患者における体液貯留改善に用いる治療の選択肢を増やす意義があるものと考えられる。また、血中バソプレシン増加は肝硬変において体液貯留を来す要因の一つであるため、バソプレシン V_2 -受容体拮抗薬である本薬はその作用機序の面からも、理に適った体液貯留状態の治療薬の一つと考えられる。しかしながら、多彩な要素が関係している肝硬変における腹水貯留の主な原因は、低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧低下に伴う有効循環血漿量低下や、腎血流低下に伴うレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進であると考えられており、腹水貯留治療の第一選択は抗アルドステロン薬の投与とされていることから、本薬はあくまでも抗アルドステロン薬をはじめとする標準的な利尿薬の効果が不十分な場合に、補足的に併用されるべきものであると考える。

また、本薬は肝硬変の病態を改善する薬剤ではなく、過剰な体液貯留状態という、症状の改善を目的として投与する薬剤である。体液貯留を有する肝硬変患者のみを対象とした臨床試験ではないものの、肝硬変患者も組み入れられた本薬の海外臨床試験 SALT-1、SALT-2 では、低 Na 血症の改善は示されたが生命予後の改善効果は示されていない。さらに、本薬以外の他の 2 つのバソプレシン V_2 -受容体拮抗薬も含めた、腹水又は低 Na 血症を伴う肝硬変患者における臨床試験成績のメタ解析 (Dahl E et al. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012 [Epub ahead of print]) の結果、薬剤による血清 Na 濃度の上昇は示されたものの、生命予後に関してはコントロール群との差は見られ

ず、有害事象の増加が示され、肝硬変患者においてバソプレシン V₂-受容体拮抗薬を一般的に使用することは支持されないとの結論が導かれている。体液が貯留した肝硬変患者における本薬の有効性と安全性の評価に、これらの試験成績をそのままあてはめることはできないものの、これまでに腹水が貯留した肝硬変患者を含めて、本薬の投与により生命予後の改善等の真のエンドポイントに関する有効性が示された成績は得られていない点に留意する必要がある。以上より、本薬は、肝硬変患者における体液貯留状態のコントロールにおいて、抗アルドステロン薬やループ利尿薬等の標準的な治療が適切になされた上でなお利尿が必要な患者でのみ、併用が考慮されるべきである。また、本薬の水利尿作用に伴い、血清 Na 濃度の急激な上昇を来すリスクが懸念されるため、血清 Na 濃度等の面からも投与対象としての適切性を十分に考慮した上で、慎重に投与の是非を判断すべきである。なお、臨床現場では、既存の利尿薬（注射剤）、アルブミン製剤、腹水穿刺及び排液腹水濾過濃縮再静注法、外科的処置（PV シヤント、TIPS）が本薬と併用されることも想定されるため、これらの治療法の併用下の本薬の安全性に関する製造販売後の情報収集が不可欠である。

(2) 本薬の有効性の評価項目及び本薬の有効性について

機構は、検証試験として実施された 156-■-001 試験の有効性の主要評価項目を「最終投与時（7 日目）の体重のベースラインからの変化量」とした根拠と妥当性について、体重の変化量という指標の臨床的意義、156-■-001 試験において認められたプラセボ群と本薬群の群間差（-1.51 kg）の臨床的な意義を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝硬変患者で代表的な体液貯留所見は腹水であるが、用量設定試験（156-■-005 試験）の立案時点では腹水量を定量的に評価する方法が確立されていないと判断し、通常診療では体重測定が体液貯留状態を総合的に把握する上で使用されている指標であることも踏まえ、体重の変化量を主要評価項目とした。検証試験である 156-■-001 試験でも包括的に体液貯留状態を把握できる指標として、体重を主要評価項目に設定した。体重の変化量を主要評価項目として設定した妥当性を検討するにあたり、追加解析として、体重の変化量（ベースラインから 7 日間最終投与時までの変化）と体液貯留所見及び症状のベースラインからの変化〔腹水量、腹水貯留状態、腹囲、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）〕との関係性について、投与群の区別をせずに 4 試験（156-■-005 試験、156-■-001 試験、156-■-002 試験、156-■-004 試験）の成績を統合して検討した。その結果、体重の変化量と CT による腹水量の変化量には相関が認められ（Pearson の相関係数： $r=0.48$ 、 $p<0.0001$ 、176 例）、体重の変化量と腹囲の変化量にも相関が認められた（Pearson の相関係数： $r=0.73$ 、 $p<0.0001$ 、344 例）。また、下肢浮腫が「著明改善」又は「改善」した被験者では、「不変」又は「悪化」した被験者に比し体重減少量が大きく、腹部膨満感が「消失」又は「改善」した被験者では、「不変」又は「悪化」した被験者に比し体重減少量が大きかった。さらに、全身状態が「改善」又は「やや改善」した被験者では、「不変」、「やや悪化」又は「悪化」した被験者に比し体重減少量が大きかった。以上より、体重は、肝硬変における体液貯留状態の改善を示す指標として妥当であることが裏付けられたと判断した。したがって、本薬の臨床試験において、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象として、体液貯留状態の変化を総合的に反映する指標である体重を評価項目として設定したことは妥当と考えた。

なお、156-■■-001 試験の評価期間の設定根拠は以下のとおりである。本試験では、特にプラセボを対照薬として投与することから、腹水が改善されない被験者が想定されるが、そのような場合には、アルブミン製剤や穿刺での腹水除去という代替治療があるため、倫理面からも可能な限り治験期間を短くする必要がある。その点を考慮し、用量設定試験（156-■■-005 試験）でプラセボとの体重変化量の差が7日間投与で評価可能であったことから、7日間と設定した。

156-■■-001 試験では、ベースラインから最終投与時までの体重の変化量は、本薬 7.5 mg 群 -1.95 ± 1.77 kg、プラセボ群 -0.44 ± 1.93 kg であり、群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$, t 検定)。156-■■-005 試験でも本薬 7.5 mg 群ではプラセボ群と比べて体重の有意な減少が認められた。156-■■-002 試験及び 156-■■-004 試験でも上記の2試験と同程度の体重減少が認められており、いずれの試験でも本薬の有効性について再現性のある結果が得られた。また、7.5 mg 群の体重は投与1日目から減少し、7日目まで継続して減少した（各試験での1日目の体重変化量： -0.74 kg～ -0.96 kg、各試験での7日目の体重変化量： -1.50 kg～ -2.40 kg）。156-■■-001 試験のサブグループ解析によると、既存治療（「ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロノラクトン 100 mg/日以上」又は「ループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロノラクトン 100 mg/日未満」、肝硬変の重症度、肝硬変の成因、ベースライン時の血清 Na 濃度、ベースライン時の血清アルブミン値は、7.5 mg 群の体重の変化量に影響を及ぼさなかった。そのほか、被験者数が少ない層を有する因子以外、特定の要因の違いが体重減少に影響することはなかった。肝硬変に伴う腹水の治療に関する指針（Moore KP et al. *Hepatology*, 38:258-66, 2003）では、「投与開始7日間における体重変化量が-1 kg 未満の場合」は利尿薬を増量するとしている。また、難治性の腹水が対象にはなるが、4日間以上、1日平均 0.8 kg の体重減少がなければ、治療反応性の欠如であることの定義の一つとされている（Senousy BE et al. *World J Gastroenterol*, 15:67-80, 2009）。本薬の臨床試験では、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者に本薬を追加投与していることから、検証試験である 156-■■-001 試験において、「本薬 7.5 mg 投与により、ベースラインから7日間で体重を-1.95 kg を減少させたこと」及び「プラセボ群と本薬群の体重の変化量の群間差が-1.51 kg であったこと」の臨床的意義は大きいと考える。

機構は、検証試験として実施された 156-■■-001 試験の有効性の副次的評価項目（腹水量の変化量、腹囲の変化量、下肢浮腫の改善率等）について、それぞれの評価項目におけるプラセボ群と本薬群の群間差の臨床的意義を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。156-■■-001 試験における、ベースラインから最終投与時までの CT による腹水量の変化量は、本薬 7.5 mg 群 492.4 ± 760.3 mL、プラセボ群 191.8 ± 690.8 mL であり、群間に有意差が認められた ($p = 0.0093$, t 検定)。ベースラインから最終投与時までの腹囲の変化量は、本薬 7.5 mg 群 3.38 ± 3.56 cm、プラセボ群 1.11 ± 3.67 cm であり、群間に有意差が認められた ($p = 0.0001$, t 検定)。既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる肝硬変患者を対象に本薬を追加投与した結果、プラセボ群に比べて CT による腹水量及び腹囲を有意に減少させたことの意義は大きいと考えた。腹水量及び腹囲の減少効果について、その変化量に対する有効性評価の基準は確立されていないが、副次的評価項目として評価された腹水に伴う臨床症状のうち「腹部膨満感」及び「全身状態」について、本薬群ではプラセボ群に比し有意な改善が認められたことは、得られた腹水量及び腹囲の減少量は体液貯留に伴う臨床症状の改善をもたらす変化量に相当することを意味するものと考えた。また、上述のとおり、腹水量の変化量

及び腹囲の変化量については、それぞれ、主要評価項目である体重の変化量との相関が確認されたことも、両項目の臨床的意義を示すものと考えた。特に腹水量については、これまでに実施された既存の利尿薬の臨床試験では、肝硬変における体液貯留状態を有する患者において腹水量を直接測定し、有効性を検証した結果は存在しないが、156-■■-004 試験の 7.5 mg 群における腹水量のベースラインからの変化量の平均値(-514.0 mL)は 156-■■-001 試験の 7.5 mg 群の成績(-492.4 mL)と同程度であり、腹水を減少させたことに関する再現性が認められたことから、本薬には腹水量の減少効果があると判断している。以上より、腹水量の減少を数値として示した本結果は意義のあるものと考えた。また、156-■■-001 試験における最終投与時の下肢浮腫の改善率は、本薬 7.5 mg 群 54.8% (23/42 例)、プラセボ群 28.3% (13/46 例) であり、群間に有意差が認められた ($p=0.0168$ 、Fisher の直接確率法) ことから、臨床的には本薬 7.5 mg/日で下肢浮腫改善効果が認められると考えた。

以上より、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者を対象とした 156-■■-001 試験において、主要評価項目である体重変化量のプラセボに対する有意な差が認められたことに加え、腹水に伴う臨床症状や、その根拠となる腹水量及び腹囲、体液貯留の指標となる下肢浮腫という副次的評価項目においても、改善・減少が示されたことから、156-■■-001 試験で認められた本薬 7.5 mg の有効性の臨床的意義は十分に示されたものと判断した。

機構は、本薬の臨床試験において設定された有効性の評価項目及び本薬の臨床試験において認められた有効性について、以下のように考える。本薬は、肝硬変患者における体液貯留をコントロールする治療薬としての臨床的位置付けで開発されたことから、本薬の臨床試験では、肝硬変患者における体液貯留を反映する指標を有効性の主要評価項目とすることが必要である。肝硬変患者での代表的な体液貯留所見は腹水であるが、現時点では、腹水量を定量的に評価する方法は確立されておらず、通常診療では体重測定が指標として用いられていることも踏まえ、体重を主要評価項目に選択した申請者の考えは受入れ可能である。また、臨床試験の結果から、体重の変化量と CT にて評価した腹水量の変化量の関連が認められたこと、及び体重の変化量と、副次的評価項目として設定された腹囲の変化量、下肢浮腫の改善率、腹水に伴う臨床症状の改善率等の各指標も関連して変動する傾向が認められたことも、本薬の有効性の主要評価項目として体重を評価したことの妥当性を支持するものと判断した。なお、プラセボ対照の 156-■■-001 試験の評価期間を 7 日間と設定したことも、156-■■-005 試験における体重等の指標の推移、及び本薬の投与対象となる患者が、入院加療が必要となるような腹水のコントロールが困難な肝硬変の状態であることを考慮すると、適切な設定であったと考える。また、156-■■-005 試験及び 156-■■-001 試験のいずれにおいても、体重のベースラインからの変化量について、本薬 7.5 mg 群とプラセボ群との間で有意差が認められていることから、本薬 7.5 mg に体液貯留の改善効果があることが示されたと考える。156-■■-001 試験における体重の変化量の群間差 (本薬 7.5 mg 群-プラセボ群) である -1.51 kg 自体の臨床的な意義は明らかとはいえないものの、本薬の投与対象が既存の利尿薬を投与されてもなお十分な効果が得られない患者であることや、副次的な評価項目の変化と体重の変化との関連もあわせて総合的に判断すると、156-■■-001 試験において臨床的な意義のある本薬の有効性は示されたものと判断できる。

(3) 効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果の設定根拠について、以下のように説明した。本薬は、腎集合管のバソプレシン V_2 -受容体に拮抗し、自由水の再吸収を抑制する水利尿薬である。既存の塩類排泄型利尿薬や抗アルドステロン薬とは作用機序が異なり、尿中電解質排泄に影響を与えることなく利尿作用を示す。体液貯留を有する肝硬変患者を対象としたプラセボ対照試験として、国内で、用量設定試験（156-■■-005 試験）及び検証試験（156-■■-001 試験）を実施した。両試験とも、既存の利尿薬は「ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用投与」とし、両利尿薬の用法・用量は「治験薬の投与開始の少なくとも7日前から固定すること」とした上で、本薬 7.5 mg を7日間上乗せ投与した。主要評価項目は「最終投与時の体重のベースラインからの変化量」とし、副次的評価項目として腹囲のベースラインからの変化量、下肢浮腫の改善率等を設定するとともに、検証試験（156-■■-001 試験）ではCTによる腹水量を全例で測定した。以上、有効性の検証試験を含む二つのプラセボ対照二重盲検比較試験において主要評価項目である体重の減少が認められたこと、検証試験（156-■■-001 試験）では、体重減少に加えて、腹水量の減少、下肢浮腫の改善、体液貯留に伴う臨床所見の改善が確認されたこと、本薬の有効性を検討した複数の臨床試験成績を統合し、体重の変化量と体液貯留所見及び症状の変化の関係を検討した結果からも、体重の変化量は肝硬変における体液貯留状態の改善を示す指標として適切であることが示されたことから、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者に対する本薬の有効性が確認されたと判断した。以上の成績から、既承認の効能・効果も参考に、今回の申請時効能・効果を「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」とした。

機構は、効能・効果について、以下のように考える。肝硬変における血中バソプレシン増加は、腹水等の体液貯留の原因の一つであり、バソプレシン V_2 -受容体拮抗薬投与による腎のバソプレシン V_2 -受容体の抑制は、当該患者での体液コントロールのための理に適った治療の一つではある。しかしながら、本薬は肝硬変の病態そのものを改善するわけではなく、あくまで対症的な治療法の位置付けであり、効果も投与期間中に限定された一過性のものである。国内外の臨床試験で示された本薬の有効性も、過度の体液貯留状態の改善に留まっていることから、本薬の効能・効果では、治療対象となる病状が「肝硬変における体液貯留」であることを明確に示すことが適切と判断する。また、肝硬変に伴う体液貯留状態の治療に際しては、抗アルドステロン薬の投与、及び抗アルドステロン薬に追加して投与されるループ利尿薬等の従来の標準的な利尿薬が優先されるべきであり、それらを投与してもなお効果不十分な場合に水利尿を期待して本薬が併用投与されるべきであると考ええる。さらに、国内臨床試験においても、現時点で標準的と考えられる、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用療法を行っても体液貯留状態が認められる患者が対象とされていたことも踏まえると、本薬の効能・効果は、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」とすることが適切である。併せて、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、ループ利尿薬や抗アルドステロン薬等の他の利尿薬と併用して使用すべきであることについて、既承認効能・効果の対象の場合と同様に記載する必要がある。「効能・効果に関連する使用上の注意」の項における記載等の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

1) 推奨用量について

申請者は、本薬の推奨用量とその設定根拠について、以下のように説明した。用量設定試験(156-■■■-005 試験)では、本薬 7.5、15 及び 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、主要評価項目である「最終投与時の体重のベースラインからの変化量」を用いて本薬の用量反応性を検討したところ、直線的な用量反応性は認められず ($p=0.3167$ 、線形回帰の傾きの検定)、本薬 7.5 mg の投与で効果の飽和が示唆された ($p=0.0140$ 、対比係数 [3,-1,-1,-1] の分散分析モデルにおける対比の検定結果、なお、他の対比係数 [3,1,-1,-3] [5,1,-3,-3] の検討との間の多重性の調整なし)。また、主要評価項目に関する本薬各用量群とプラセボ群の対比較では、7.5 mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた ($p=0.0108$ 、分散分析モデル、なお、対比較を繰り返すことによる多重性の調整なし)。有害事象の発現割合は、本薬 7.5 mg 群 88.0% (22/25 例)、15 mg 群 88.0% (22/25 例)、30 mg 群 100.0% (25/25 例)、プラセボ群 84.6% (22/26 例)であった。本薬群で最も発現割合の高かった口渇の発現割合は、7.5 mg 群 24.0% (6/25 例)、15 mg 群 56.0% (14/25 例)、30 mg 群 60.0% (15/25 例) と、用量依存的に高くなった。重篤な有害事象の発現割合は、7.5 mg 群 0% (0/25 例)、15 mg 群 4.0% (1/25 例)、30 mg 群 12.0% (3/25 例)、プラセボ群 19.2% (5/26 例)であった。以上のように、本薬 7.5 mg/日以上で有効性が認められ、忍容性及び安全性に大きな問題は認められなかった。しかし、主要評価項目の結果から本薬の効果が 7.5 mg で飽和することが示されており、他の有効性及び安全性の成績も考慮すると、15 mg 及び 30 mg を投与しても 7.5 mg を超える明らかなベネフィットはないと考え、本薬の推奨用量として 7.5 mg を選択し、156-■■■-001 試験等を実施した。

有効性の検証試験として、本薬 7.5 mg を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験(156-■■■-001 試験)を実施した。主要評価項目である「最終投与時の体重のベースラインからの変化量」は、本薬 7.5 mg 群でプラセボ群に比べ有意に大きく、各副次的評価項目においても本薬 7.5 mg 群でプラセボ群に比べ減少・改善が認められた。プラセボ群より 3%以上発現割合が高かった有害事象は、口渇 [7.5 mg 群 13.4% (11/82 例)、プラセボ群 1.3% (1/80 例)、以下同順]、頻尿 [7.3% (6/82 例)、0.0% (0/80 例)]、不眠症 [4.9% (4/82 例)、0.0% (0/80 例)]、そう痒症 [3.7% (3/82 例)、0.0% (0/80 例)]であった。これらの有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は、本薬 7.5 mg 群で 7 例、プラセボ群で 10 例に発現し、本薬 7.5 mg 群では死亡が 1 例(呼吸不全)認められた。本薬 7.5 mg 群の死亡以外の重篤な有害事象は、播種性血管内凝固、肝硬変、門脈血栓症、膵炎、胆管癌、肝の悪性新生物、肝性脳症、腎機能障害、腹腔内出血であり、肝硬変、膵炎、腎機能障害、腹腔内出血は同一被験者で発現した。重篤な有害事象は、本薬 7.5 mg 群の死亡 1 例(呼吸不全)を除き、適切な処置によりほとんどが回復又は軽快(回復途上)した。以上のように、本薬 7.5 mg 群の有効性が検証され、安全性にも大きな問題はないことを確認した。

臨床薬理試験(156-■■■-004 試験)では、本薬 3.75 mg 又は 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。有効性評価項目である「最終投与時の体重のベースラインからの変化量」は、3.75 mg 群 -1.14 ± 0.86 kg、7.5 mg 群 -1.37 ± 2.05 kg であった。体重変化量の推移をみると、いずれの投与群でも、投与 1 日目より体重が減少したが、3.75 mg 群では 4 日目から変化量はほぼ一定になったのに対し、7.5 mg 群では 7 日目まで継続して減少した。また、体重の 1.0 kg 以上の減少

は、3.75 mg 群では4日目から認められたのに対し、7.5 mg 群では3日目から認められた。ベースラインから最終投与時までのCTによる腹水量の変化量は、7.5 mg 群-514.0±993.8 mL、3.75 mg 群-407.5±545.8 mL と、7.5 mg 群での減少量の方が多かった。最終投与時の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率は、3.75 mg 群 37.5% (6/16 例)、7.5 mg 群 44.4% (8/18 例)、ベースラインから最終投与時までの腹囲の変化量は、3.75 mg 群-1.54±2.20 cm、7.5 mg 群-1.61±3.75 cm、最終投与時の下肢浮腫の改善率は、3.75 mg 群 25.0% (2/8 例)、7.5 mg 群 22.2% (2/9 例)であった。体液貯留に伴う臨床症状のうち、最終投与時の腹部膨満感の改善率は、3.75 mg 群 46.7% (7/15 例)、7.5 mg 群 46.7% (7/15 例)、全身状態の改善率は、3.75 mg 群 68.8% (11/16 例)、7.5 mg 群 50.0% (8/16 例)であった。有害事象の発現割合は、本薬 3.75 mg 群 68.4% (13/19 例)、7.5 mg 群 71.4% (15/21 例)であった。いずれの群でも口渇の発現割合が最も高く、3.75 mg 群 15.8% (3/19 例)、7.5 mg 群 33.3% (7/21 例)であった。重篤な有害事象の発現割合は、3.75 mg 群 10.5% (2/19 例)、7.5 mg 群 14.3% (3/21 例)であった。以上のことから、本薬 3.75 mg 群にも有効性が認められ、安全性に大きな問題はないものの、体重の早期かつ継続的な減少及び腹水量減少の大きさから、本薬 7.5 mg のベネフィットは本薬 3.75 mg より大きいと考えた。

以上の結果から、申請時用法・用量を 7.5 mg 1 日 1 回投与とした。

機構は、以下のように考える。用量設定試験 (156-■■■-005 試験)における、本薬 7.5、15 及び 30 mg の比較の結果、有効性の主要評価項目とした体重の変化量に対する本薬の効果が 7.5 mg で飽和したこと及び有害事象 (特に口渇) は、用量依存的に増加したことを踏まえ、申請者が検証試験であるプラセボ対照二重盲検比較試験 (156-■■■-001 試験) の用法・用量に、本薬 7.5 mg 1 日 1 回投与を選択したことは適切である。さらに、156-■■■-001 試験において本薬 7.5 mg の臨床的に意義のある有効性と臨床的に許容される安全性の成績が得られていると判断できることから、本薬の通常用量として 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与することを規定して臨床現場に提供することが適切である。

2) 本薬の減量について

機構は、添付文書 (案) の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、申請者が「血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量から開始することが望ましい」との規定を設けたことを踏まえ、本薬 7.5 mg より低用量の投与が望ましい患者集団の背景を国内外の臨床試験成績を踏まえて説明した上で、当該減量規定を設けた根拠及び妥当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。特定の患者背景が有効性に影響しているか確認するために、156-■■■-001 試験において、主要評価項目である体重変化量、副次的評価項目である CT による腹水量の変化量、腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率、腹囲変化量、下肢浮腫改善率、体液貯留に伴う臨床症状 (腹部膨満感、全身状態) の改善率のそれぞれに関するサブグループ解析を行った。その結果、本薬の有効性が明らかに異なる部分集団はなく、有効性の面から、患者背景により本薬の用量を調節する必要はないと考えた。また、腎機能障害患者、肝硬変重症度によって、本薬を用量調整する必要はないと考えている (「2. (ii) <審査の概略> (5)

7) 腎機能障害患者における安全性について」及び「2. (ii) <審査の概略> (5) 3) 肝機能障害の影響について」の項参照)。以上のとおり、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした臨床試験成績からは、本薬 7.5 mg より低用量の投与が望ましい具体的な患者集団は特定されなかった。

一方で、心不全における体液貯留での承認時に既に検討された「本薬の水利尿作用に共通する注意事項」や「化合物固有の注意事項」に該当する場合には、本薬の用量を減量又は低用量から投与開始する必要がある場合があると考えている。したがって、本申請の用法・用量は「7.5 mg 1 日 1 回」であるが、現行の添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」として設定している「血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量 (7.5 mg) から開始することが望ましい。」、「口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。」、「CYP3A4 阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。」との規定は、本申請でも用量を減量又は低用量から投与開始する必要がある患者集団として踏襲することとした。ただし、心不全における体液貯留とは異なり、本申請における半量は 3.75 mg (本剤 7.5 mg (割線入り) を分割) を意味している。

なお、本薬 3.75 mg の有効性については、同一試験内においてプラセボと並行群間比較した成績はないが、156-■■-004 試験において 16 例に 3.75 mg を投与した結果、7.5 mg よりも劣るものの、体重減少、尿量増加、腹水量減少、体液貯留状態の改善が認められている。安全性上の配慮から 3.75 mg に減量したとしても、7.5 mg よりは劣るが、本薬のベネフィットが得られる患者は存在すると想定される。

機構は、本薬の減量投与について、以下のように考える。156-■■-004 試験では、プラセボ群が設定されていなかったため、プラセボと比較した本薬 3.75 mg の有効性及び安全性は不明である。しかしながら、当該試験において、体重、尿量、腹水量、体液貯留状態のそれぞれの項目に関する結果から、本薬 7.5 mg よりは程度は低いものの、本薬 3.75 mg の投与でも、臨床的に意味のある有効性が期待されることが示唆されている。また、安全性について本薬 3.75 mg で本薬 7.5 mg を上回るリスクが生じる可能性は考えにくいいため、急激な利尿が望ましくない患者においては、本薬を 3.75 mg に減量して投与する意義があるものと判断する。安全性の観点から、本薬の減量投与が考慮される背景として、血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが想定される患者、脱水に伴う血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくない患者等があり、現行の添付文書における注意喚起を本申請の対象にも適用するとした申請者の対応は妥当なものとする。減量投与の用法・用量は臨床試験で有効性が示唆された 3.75 mg 1 日 1 回とする以外の設定はできないが、上述のように、設定根拠が十分とはいえないため、本薬 3.75 mg 投与時の臨床的な有用性については、製造販売後に十分な情報収集を行う必要がある。減量投与を考慮すべき対象患者の規定と当該患者における本薬 3.75 mg 投与の妥当性、製造販売後の情報収集の内容等については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

3) 7.5 mg を超える用量の投与について

申請者は、7日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験（156-■■■-002 試験）における有効性の成績について、以下のように説明した。本試験では、本薬 7.5 mg を 7日間投与後、被験者の状態に応じて、7日目で投与終了、7.5 mg を 1日1回さらに7日間投与、又は 15 mg を 1日1回さらに7日間投与した。7日目で投与終了した被験者（中止例を除く）は3例、7.5 mg を継続した被験者（以下、「7.5 mg 継続グループ」）は30例、15 mg に増量した被験者（以下、「15 mg 増量グループ」）は13例であった。有効性評価項目である「最終投与時の体重のベースライン（治療期1日目の投与開始前）からの変化量」は、7.5 mg 継続グループで7日目 -2.22 ± 1.55 kg、14日間投与終了時までの最終投与時 -2.97 ± 2.57 kg であった。腹部エコーによる腹水貯留状態、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状のうち腹部膨満感といった有効性評価項目では、7.5 mg 継続グループでも効果が維持された。

機構は、7日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験（156-■■■-002 試験）において、本薬の用量依存的な有効性が認められなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。156-■■■-002 試験では、8日目以降の用量について、投与前(1日目)から7日目までの体重の減少が 1.0 kg 未満の被験者では、本薬を 7.5 mg から 15 mg へと増量する規定が設けられていた。ただし、治験責任又は分担医師が、被験者の体液貯留状態及び発現している有害事象を踏まえ、増量が適切でないと判断した場合には、7.5 mg を継続投与してもよいこととされていた。本薬が投与された 51 例（全体グループ）のうち 43 例について7日間を超える投与が継続され、その内訳は、7.5 mg 継続グループ 30 例及び 15 mg 増量グループ 13 例であった。ベースラインから最終投与時までの体重の変化量は、7.5 mg 継続グループでは、7日目 -2.22 ± 1.55 kg、最終投与時 -2.97 ± 2.57 kg であり、15 mg 増量グループでは、7日目 0.05 ± 1.00 kg、最終投与時 -0.05 ± 2.30 kg であった。15 mg 増量グループのベースラインから7日目までの体重の変化量は 0.05 ± 1.00 kg と、1.0 kg 以上の体重減少が本薬の投与で認められない症例であり、15 mg 増量グループはもともと有効性の面から本薬への反応性が弱い被験者であることが推察された。

薬力学的作用として、1日尿量をみると、156-■■■-002 試験の 15 mg 増量グループでの1日尿量のベースラインからの変化量（平均値）は、7.5 mg/日投与時である1日目 904.8 mL、7日目 559.8 mL、15 mg/日投与時である8日目 772.5 mL、14日目 813.3 mL であり、15 mg に増量後1日目である8日目の7日目からの尿量増加量は 162.7 mL であった。他の試験（156-■■■-005 試験、156-■■■-004 試験）では本薬の用量の増加に伴った尿量の増加が認められていることを併せて考えると、本試験における 15 mg 増量グループは、薬理作用の面からも本薬への増量に対する反応性が弱い被験者であることが推察された。

したがって、15 mg 増量グループに該当する被験者はもともと本薬への反応性が弱かったことが要因となり、7.5 mg から増量しても本薬の用量依存的な有効性が認められなかったものと考えられた。

機構は、本薬の 7.5 mg を超える用量の投与について、以下のように考える。用量設定試験（156-■■■-005 試験）では、本薬 15 mg 群において、7.5 mg 群を上回る有効性は示唆されてい

い。また、156-002 試験は非盲検非対照試験であり、本薬 7.5 mg 投与で十分な効果が認められずかつ安全性上問題のない症例のみが本薬の用量を 15 mg へ漸増するデザインであったため、用量間の厳密な比較は困難であるものの、当該試験成績からは、本薬に対する反応性が低く本薬 7.5 mg 投与の有効性が十分とは言い難い患者が存在し、そのような患者では本薬を 7.5 mg から 15 mg へ増量しても効果の増大が得られないことが示唆された。以上より、本薬の 7.5 mg を超える用量を臨床現場に提供することの意義は大きくないと考えられ、肝硬変患者を対象とした本薬投与量の上限は 7.5 mg とすることが適切である。

なお、7 日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験（156-002 試験）の結果からは、本薬 7.5 mg の投与により十分な有効性が得られない場合には、漫然と投与を継続するべきではなく、本薬投与継続によるリスクベネフィットバランスをよく考慮して、投与継続の適否を判断すると共に、他の治療法への変更等の必要性を考慮する必要があるものとする。

4) 本薬の投与期間について

申請者は、本薬の投与期間（投与終了時期）について、以下のように説明した。本薬の投与期間は患者の体液貯留状態に応じて個別に判断すべきであり、画一的な規定を設けることはできないが、投与期間（投与終了時期）に関する注意喚起を設けることで、患者毎の体液貯留状態の改善に応じた適切な投与終了時期の判断がなされるものとする。現行の添付文書における注意喚起を基に、肝硬変患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を以下のように設定した。まず、肝硬変における体液貯留状態を有する被験者において、腹水消失後の維持に関する有効性が確認されていないため、心不全における体液貯留での注意喚起の記載である「体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること」をそのまま適用することとした。さらに、「体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと」との現行の記載も適用することとした。この際に、検証試験（156-001 試験）の体重変化量を参照して、本薬による改善が期待できない患者を判別する際の目安となるようにした。肝硬変における体液貯留を有する患者における症状改善後の漫然投与防止のために、新たに「体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が良好にコントロールされている状態に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。」という規定を設けることとした。なお、本申請適応症に関する臨床試験成績に基づき、現行の添付文書と同じ「[国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はない。]」の記載も行うこととした。

機構は、以下のように考える。本薬の投与期間は、個々の患者の病態に応じて個別に判断する必要があるが、本薬の投与期間を画一的に制限することはできない。しかしながら、現時点で示されている本薬の臨床的な意義は、水利尿作用に基づく症状の改善を期待した対症的なものであることから、他の利尿薬で効果が不十分な場合に、体液貯留所見が改善するまでの必要最小限の期間投与するよう規定すべきである。一方で、症状の改善が得られない場合は漫然と投与を継続すべきではない。また、本薬の検証試験（156-001 試験）において有効性及び安全性が評価された期間は 7 日間投与の時点までであり、7 日間を超える反復投与時の安全性及び増量効果を検討した試験（156-002 試験）において、本薬が 1 週間を超えて投与された被験

者は、43/51 例（7.5 mg 30 例、15 mg 13 例）で、そのうち 4 例（7.5 mg 2 例、15 mg 2 例）では合計 14 日間の投与期間が終了する前に治験が中止されたことから、肝硬変患者における 1 週間を超えた投与で得られる本薬の有効性及び安全性が明確になっているとは言い難い。したがって、申請者が提示したように、添付文書において、本薬投与により症状が改善した後や症状の改善が得られない場合に、漫然と投与が継続されることを防ぐための注意喚起を行い、さらに、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はないことを情報提供することが適切である。本薬の投与期間の規定及び注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(5) 安全性について

1) 血清 Na 濃度の上昇に伴うリスクについて

申請者は、本薬による高 Na 血症に関連する有害事象の発現状況及び血清 Na 濃度の推移について、以下のように説明した。

体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験（156-■■■-002 試験、156-■■■-005 試験、156-■■■-001 試験、156-■■■-002 試験、156-■■■-004 試験を統合）の本薬 7.5 mg 群において、高 Na 血症に関連する有害事象は発現しなかった。その他の用量群も含めても、高 Na 血症の発現はなく、高 Na 血症に関連する有害事象は、すべて本薬 30 mg 群で発現し、事象毎の発現割合は、血液浸透圧上昇 16.0%（4/25 例）、血中 Na 増加 8.0%（2/25 例）であり、いずれも軽度、非重篤であった。血中 Na 増加が発現した 2 例では、いずれも血液浸透圧上昇も発現していた。血中 Na 増加の 1 例は、投与中止に至った有害事象であった。投与中止に至った 1 例（156-■■■-005 試験）での血清 Na 濃度の推移は、ベースライン時の 140 mEq/L より投与 1 日目の投与 24 時間後に 151 mEq/L へと上昇し、156-■■■-005 試験の中止基準である「治験薬投与開始後 24 時間までに血清 Na 濃度が 10 mEq/L 以上上昇」に合致したため、治験薬の投与が中止されたが、中止後 2 日で 145 mEq/L となった。他の 1 例（156-■■■-005 試験）での血清 Na 濃度の推移は、ベースライン時の 140 mEq/L より投与 1 日目の投与 24 時間後に 147 mEq/L へと上昇し、有害事象と判断されたが、治験薬の投与は継続された。7 日目（投与終了後 1 日目）に 148 mEq/L であったが、投与終了後 3 日目に 141 mEq/L となった。血液浸透圧上昇のみを発現した被験者では、血清 Na 濃度は投与前後でほとんど変化していなかった。

本薬 7.5 mg 群での血清 Na 濃度の平均値は、ベースライン時 135.5 mEq/L、投与 2～4 日目 138.0 mEq/L、投与 7 日目 136.9 mEq/L であり、投与 2～4 日目に最も上昇し、以降は低下して投与終了後 7～10 日目にはベースライン値に戻っていた。一方、プラセボ群では、投与期間中血清 Na 濃度は 134.8～135.4 mEq/L であり、投与終了後 7～10 日目では 135.6 mEq/L であった。7.5 mg 群における投与開始後 24 時間までの変化量の最大値は 8 mEq/L であり、橋中心髄鞘崩壊症のリスクが高まるとされている、投与開始後 24 時間以内に 12 mEq/L 以上の上昇が認められた被験者はなかった。7.5 mg 群で治験期間中の実測値の最大値は投与 2～4 日目の 149 mEq/L であった。7.5 mg 群で、基準値の上限（147 mEq/L）を超えた被験者は 3 例認められた。156-■■■-005 試験の 1 例では、ベースライン時は 140 mEq/L、投与 1 日目の投与 24 時間後に最も上昇して 148 mEq/L となった。156-■■■-002 試験の 1 例は 14 日間投与した被験者で、ベースライン時は 139 mEq/L、投与 9～11 日目に最も上昇して 148 mEq/L となった。156-■■■-004 試験の 1 例では、

ベースライン時は 146 mEq/L、投与 2～4 日目に最も上昇して 149 mEq/L となった。3 例いずれも、血清 Na 濃度は投与終了後 7～10 日目にはベースライン値に戻った。また、いずれも高 Na 血症に関連する有害事象の発現はなかった。

本薬 7.5 mg 群の患者について、ベースライン時の血清 Na 濃度に応じて、「130 mEq/L 未満」、「130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満」、「135 mEq/L 以上 140 mEq/L 未満」、「140 mEq/L 以上」と層別した各集団における、血清 Na 濃度の推移を検討した。ベースライン値が 130 mEq/L 未満の被験者は 16/166 例であり、ベースライン値の平均値は 126.6 mEq/L、最小値は 120 mEq/L であった。投与開始から 24 時間で最も上昇したベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 2.6 mEq/L であり、最大値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 6 mEq/L であった。治験期間中に最も上昇した実測値の平均値は投与 7 日目の 131.2 mEq/L であり、最大値は投与 7 日目の 138 mEq/L であった。投与終了後 7～10 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。ベースライン値が 130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満の被験者は 41/166 例であり、ベースライン値の平均値は 132.7 mEq/L であった。投与開始から 24 時間で最も上昇したベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 2.0 mEq/L であり、最大値は投与 1 日目の投与 4～8 時間後の 6 mEq/L であった。治験期間中に最も上昇した実測値の平均値は投与 2～4 日目の 135.4 mEq/L であり、最大値は投与 2～4 日目の 141 mEq/L であった。投与終了後 7～10 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。ベースライン値が 135 mEq/L 以上 140 mEq/L 未満の被験者は 86/166 例であり、ベースライン値の平均値は 136.9 mEq/L であった。投与開始から 24 時間で最も上昇したベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 2.0 mEq/L、最大値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 7 mEq/L であった。治験期間中に最も上昇した実測値の平均値は投与 2～4 日目の 139.2 mEq/L、最大値は投与 9～11 日目の 148 mEq/L であり、投与 7 日目までの最大値は投与 1 日目の投与 24 時間後及び投与 2～4 日目の 146 mEq/L であった。投与終了後 3 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。ベースライン値が 140 mEq/L 以上の被験者は 23/166 例であり、ベースライン値の平均値は 141.7 mEq/L、最大値は 146 mEq/L であった。投与開始から 24 時間で最も上昇した変化量の平均値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 2.0 mEq/L であり、最大値は投与 1 日目の投与 24 時間後の 8 mEq/L であった。治験期間中に最も上昇した実測値の平均値は投与 1 日目の 24 時間後の 143.7 mEq/L であり、最大値は投与 2～4 日目の 149 mEq/L であった。投与 7 日目にはベースライン値に戻る傾向が認められた。以上のように、血清 Na 濃度の投与開始 24 時間の変化量の最大値にベースライン値による大きな差は認められず、いずれも 12 mEq/L を超える上昇は認められなかった。治験期間中の実測値の最大値はベースライン値が高いほど高値となり、ベースライン値が 135 mEq/L 以上の被験者では基準値の上限 (147 mEq/L) を超えた被験者 3 例が認められた。一方、ベースライン値が 135 mEq/L 未満の被験者に基準値の上限を超えた被験者は認められなかった。

機構は、以下のように考える。肝硬変患者を対象とした臨床試験における本薬 7.5 mg 投与例のうち、ベースライン値が 130 mEq/L 未満の被験者は 16/166 例と少数であったこともあり、ベースラインの血清 Na 濃度が低値の肝硬変患者における、本薬投与時の急激な血清 Na 濃度の上昇や、それに伴う橋中心髄鞘崩壊症の発現リスクについては、現時点では明らかとは言い

難い。これらのリスクに関しては基本的に本薬投与前の血清 Na 濃度が低い症例ほど注意が必要と考えられるが、国内臨床試験には、高度な低 Na 血症（120 mEq/L 未満等）の症例は組み入れられなかった。一方、臨床現場では、塩類排泄型利尿薬の影響等のために低 Na 血症を呈する肝硬変患者は多く見られ、特に本薬の投与対象となるような、治療抵抗性の体液貯留状態の著明な肝硬変患者においては、低 Na 血症が高頻度に認められることから、本薬の製造販売後には、低 Na 血症を合併している肝硬変患者に本薬が投与されることが想定される。本薬の臨床試験においては、本薬投与 24 時間以内に血清 Na 濃度が上昇する傾向が見られているため、投与初期は特に適切なモニタリングを行い血清 Na 濃度に注意を払う必要があるが、投与初期のみならず、投与期間中は高 Na 血症の発現に留意する必要があるものとする。また、個々の被験者の血清 Na 濃度の変化量の推移を見ると、ベースラインの血清 Na 濃度が低値の症例には、その他の症例よりも投与期間中の Na 濃度の変化が大きかった症例が多く含まれることから、特に血清 Na 濃度の低い患者では、血清 Na 濃度の変化により注意する必要がある。また、ベースラインの血清 Na 濃度の低くない患者においては、投与期間中に基準値の上限を超えた血清 Na 濃度を示した患者も見られたことから、そのような症例においては、血清 Na 濃度の実測値にも留意して、本薬の投与を行う必要がある。以上のように、本薬の投与に際しては、全ての対象患者で血清 Na 濃度の急激な補正に伴う橋中心髄鞘崩壊症等のリスク及び高 Na 血症の発現に注意することが重要であり、本薬の投与期間中には、血清 Na 濃度、尿量、体重等の適切なモニタリングが必須である。

機構は、さらに、体液貯留を有する肝硬変患者に本薬の投与を開始した後の適切な血清 Na 濃度のモニタリングの時期及び頻度について、本薬の臨床的位置付け、本薬を投与される肝硬変患者の患者背景、156-■■■-001 試験での血清 Na 濃度測定の規定や血清 Na 濃度の推移等を踏まえて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。156-■■■-001 試験では、血清 Na 濃度の測定時期を、ベースライン（投与前）、投与 1 日目の投与 4～8 時間後、投与 2 日目（投与 1 日目の投与後 24 時間）、投与 2～4 日目の投与 24 時間後、投与 7 日目の投与 24 時間後、投与終了後 7～10 日目の 6 ポイントとした。血清 Na 濃度のベースラインからの変化量は、本薬 7.5 mg 群では投与 1 日目の投与 4～8 時間後 0.0 ± 1.9 mEq/L、投与 1 日目の投与 24 時間後 2.3 ± 1.8 mEq/L、投与 2～4 日目 2.5 ± 2.3 mEq/L、最終投与時 1.2 ± 2.7 mEq/L であり、投与終了後 7～10 日目にはベースライン値に戻った。被験者毎の推移をみると、本薬 7.5 mg 群では、初回投与 24 時間までで最も大きかった血清 Na 濃度のベースラインからの変化量は 6 mEq/L で、初回投与 24 時間後で 12 mEq/L を超える変化を示した被験者は存在しなかった。同様に、最終投与時までで最も大きかった血清 Na 濃度のベースラインからの変化量は 11 mEq/L であった。血清 Na 濃度の増加に関連した有害事象において、高 Na 血症及び血中 Na 増加と判断された有害事象は認められなかった。また、156-■■■-001 試験では中止基準として「投与開始後 24 時間までに血清ナトリウム濃度が投与前に比べて 12 mEq/L 以上上昇」、「治験薬投与中に血清ナトリウム濃度が 155 mEq/L 以上」という 2 つの規定を設定したが、血清 Na 濃度が本基準に該当し治験薬の投与が中止された被験者はいなかった。以上、156-■■■-001 試験の結果から、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者への本薬 7.5 mg の投与において、血清 Na 濃度の変動は大きなも

のではなく、また血清 Na 濃度の増加に関連した有害事象の発現は認められなかった。しかし、本薬は腎集合管のバソプレシン V₂-受容体に拮抗し自由水の再吸収を抑制する水利尿薬であり、血清 Na 濃度の上昇は、いかなる対象に本薬が投与される場合においても本薬の薬理学的特徴から想定される。現行の添付文書では、「重要な基本的注意」の項に、血清 Na 濃度のモニタリングの頻度に関する規定として、「本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること」と設定している。既に、心不全における体液貯留に対する本薬の製造販売後調査では、重篤例を含む高 Na 血症の発現が確認されていることも踏まえ、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる肝硬変患者においても、血清 Na 濃度を測定することは必須のリスク管理対策であり、そのモニタリング頻度は現行の添付文書の規定を踏襲することが妥当と考えた。

本薬の投与対象は、血清 Na 濃度の観点から、概ね次の 3 つに分けられる。

- 1) 血清 Na 濃度が低下しているため、既存の利尿薬を増量できない患者
- 2) 血清 Na 濃度に関する問題はないものの、今後低下する懸念が想定されるため、既存の利尿薬を増量できない患者
- 3) 血清 Na 濃度に関する問題はないものの、既存の利尿薬を高用量投与しても十分な効果が得られない患者

上記対象のうち 1) については、本薬投与に起因した急減な血清 Na 濃度の上昇とそれに起因する橋中心髄鞘崩壊症を来すリスクがある。156-■■■■-001 試験では、血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の被験者において血清 Na 濃度の急激な上昇は認められていないが、これらのリスクには十分な対応を規定する必要がある。当該リスクに対応するモニタリングが本薬投与開始直後の頻回な血清 Na 濃度測定であり、現行の添付文書の「投与開始 4～6 時間、8～12 時間、1 日後」の測定に該当する。一方、上記対象のうち 2)、3) については、本薬の継続投与により高 Na 血症を来すリスクがある。156-■■■■-001 試験では、当該患者における血清 Na 濃度の変動は大きなものではなく、また血清 Na 濃度の増加に関連した有害事象の発現は認められなかったが、当該リスクに対するモニタリングとして、本薬投与開始後の継続的な血清 Na 濃度の測定を想定する必要がある。現行の添付文書で規定している「投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること」が、本懸念事項に対するモニタリングになる。現行の添付文書における血清 Na 濃度のモニタリング頻度は、156-■■■■-001 試験での規定よりも多く、製造販売後において治験の対象患者よりも広い層に本薬が投与されることを踏まえても、適切な頻度であると考えた。

機構は、本薬投与後の血清 Na 濃度のモニタリングの規定について、以下のように考える。肝硬変患者を対象とした臨床試験においては、既承認効能・効果の対象である心不全患者への投与時と同様に、投与直後（初日、2 日目）により大きな本薬の作用の発現が見られていたため、臨床現場への本薬の提供に際しては、投与開始直後のモニタリングが特に重要であり、この期間のモニタリングを綿密に行う規定とすることが必須である。156-■■■■-001 試験等では、血清 Na 濃度のモニタリングは投与開始 4～8 時間後、投与 2 日目、投与 3～5 日目に 1 回、投与

8日目と設定されていたが、当該試験における有害事象の発現状況等を踏まえると、本薬の臨床試験に際して、血清 Na 濃度の変化に関連した安全性上の問題については適切にモニタリングされていたものと判断される。一方、現行の添付文書の、既承認効能・効果である心不全における体液貯留の場合の規定は、「少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清 Na 濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。」と、肝硬変患者を対象とした臨床試験よりもより高頻度のモニタリングの規定となっているが、申請者は本申請においても、既承認効能・効果に対する規定と同様のモニタリングの規定を提案している。この点について、臨床現場では、臨床試験の対象より多様な背景を有し、より多彩な併用治療が実施されている患者に本薬が投与される状況となり、それらの影響により血清 Na 濃度上昇のリスクが高まる可能性が否定できないため、臨床試験よりも高頻度のモニタリングの規定が設定されることは、安全性の担保の観点からはより望ましい面もあると考えられる。一方で、肝硬変患者での安全性が本申請にあたり実施された臨床試験で確保されていたと判断されることに加え、肝硬変に伴う体液貯留状態は、心不全とは病態が異なることや、臨床現場における、肝硬変で腹水を有する入院患者における血液検査の通常の実施状況も考慮すると、当該試験の規定に準じたモニタリングの規定を必要最小限の時期及び頻度として規定することが適切であると判断した。以上より、現時点で機構は、肝硬変患者を対象とした本薬投与時の血清 Na 濃度のモニタリングの規定については、本薬の臨床試験に準じて、投与開始 4～8 時間後、投与 2 日目、投与 3～5 日目に 1 回、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること、とすることが最低限の規定として必要と考えるが、心不全における体液貯留の場合の血清 Na 濃度のモニタリング時期及び頻度と同様のより綿密な規定を明記することも視野に入れて、血清 Na 濃度のモニタリング時期及び頻度については専門協議での議論も踏まえて、さらに検討したい。

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

2) 本薬の水利尿作用に基づくリスクについて

申請者は、本薬投与時の口渇、頻尿、脱水、ヘマトクリット値の変動について、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験（156-■-002 試験、156-■-005 試験、156-■-001 試験、156-■-002 試験、156-■-004 試験）を統合解析した結果、体液貯留を有する肝硬変患者での口渇及び頻尿の有害事象の発現割合は、口渇が本薬 7.5 mg 群 21.1%（35/166 例）、プラセボ群 1.9%（2/106 例）、頻尿が 7.5 mg 群 9.0%（15/166 例）、プラセボ群で 0.0%（0/106 例）であり、いずれの事象も 7.5 mg 群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった。脱水の発現割合は 7.5 mg 群 2.4%（4/166 例）、プラセボ群 0.9%（1/106 例）であった。脱水や血液濃縮に関連する臨床検査項目として着目したヘマトクリット増加、血液濃縮等の有害事象の発現は認められなかった。現行の添付文書には、口渇、脱水の発現、及びそのリスクを回避するための水分摂取に関する注意喚起を既に記載しており、本申請の適応対象となる患者でも現行の添付文書の記載を適用し、注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の投与時には、過度の水利尿作用に伴って生じる可能性のある脱水等の有害事象の発現に注意する必要がある。本薬による尿量増加は投与1日目で最も大きいことから、基礎疾患によらず、本薬投与開始直後から1日間は、特に患者の状態を頻繁に観察し、過度の水利尿に伴う脱水等の有害事象の発現に注意する必要がある。本薬の水利尿作用に基づく有害事象の発現を回避するための方策については、申請者案のように、肝硬変患者においても現行の添付文書の記載を適用し、注意喚起することが適切と考える。

3) 肝機能障害の影響について

機構は、国内臨床試験における肝機能障害の程度別の本薬の安全性、肝機能障害の程度に応じた用量調節の必要性、及び添付文書上の注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）よりも本薬の曝露量が増加することが確認されたため、曝露量の増加に伴う本薬投与によるリスクの増加を検討した。本検討では、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした5試験（156-■-002試験、156-■-005試験、156-■-001試験、156-■-002試験、156-■-004試験）を統合解析した。本薬の用量毎の有害事象の発現割合は3.75 mg群で最も低く、用量の増加に伴って高くなった[3.75 mg群68.4%（13/19例）、7.5 mg群77.7%（129/166例）、15 mg群88.9%（24/27例）、30 mg群100.0%（25/25例）、プラセボ群66.0%（70/106例）、以下同順]。しかし、重篤な有害事象の発現割合及び高度な有害事象の発現割合は、用量の増加に伴って高くなることはなかった[重篤な有害事象：10.5%（2/19例）、9.6%（16/166例）、3.7%（1/27例）、12.0%（3/25例）、14.2%（15/106例）]、[高度な有害事象：10.5%（2/19例）、8.4%（14/166例）、3.7%（1/27例）、8.0%（2/25例）、7.5%（8/106例）]。用量の増加に伴って発現割合が高くなった有害事象は、口渴[15.8%（3/19例）、21.1%（35/166例）、59.3%（16/27例）、60.0%（15/25例）、1.9%（2/106例）]、頻尿[0.0%（0/19例）、9.0%（15/166例）、22.2%（6/27例）、48.0%（12/25例）、0.0%（0/106例）]、不眠症[5.3%（1/19例）、6.0%（10/166例）、22.2%（6/27例）、24.0%（6/25例）、0.9%（1/106例）]、血中尿酸増加[0.0%（0/19例）、3.0%（5/166例）、14.8%（4/27例）、20.0%（5/25例）、0.9%（1/106例）]、血中ビリルビン増加[0.0%（0/19例）、0.6%（1/166例）、3.7%（1/27例）、12.0%（3/25例）、4.7%（5/106例）]であった。これらの事象のうち重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象は、本薬30 mg群の頻尿1例、不眠症1例（同一被験者で発現）であり、両事象とも投与中止後に回復した。以上より、本薬の曝露量の増加に伴うリスクの増加は軽微であると考えた。

また、重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A又はB）よりも尿量が増加することが確認されたため、本薬の薬力学的作用の増加に伴うリスクの増加を含め、肝硬変の重症度と認められた有害事象の内容（重篤度等）を検討した。肝硬変の重症度別の有害事象発現割合は、本薬7.5 mg群ではChild-Pugh分類「C」81.6%（31/38例）、「A」又は「B」（以下、「A+B」）65.9%（29/44例）であり、プラセボ群では「C」69.2%（18/26例）、「A+B」55.6%（30/54例）であった。本薬7.5 mg群の「C」で、「A+B」に比べて発現割合が10%以上高かった有害事象はなく、口渴、頻尿を含め、肝硬変の重症度が高い患者で発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。これらのことから、肝硬変の重症度が有害事象の発現割合や発現した有害事象の重篤度及び重症度に影響する可能性は低いものと判

断した。また、重症肝機能障害患者で確認された尿量の増加が有害事象の発現に及ぼす影響は少ないものと判断した。以上より、肝機能障害の程度に応じて用量を調節する必要はなく「肝硬変の重症度によらず本薬の用法・用量を同一とすること」は妥当であると考えた。また、肝硬変の重症度によるリスク増加は軽微であることから、添付文書上の新たな注意喚起の必要はないと考えた。

機構は、本薬の安全性に対する肝機能障害の影響について、以下のように考える。本薬の臨床試験における安全性の成績からは、肝機能障害の程度に応じた用量調節及び添付文書における新たな注意喚起の必要性は見い出されない。しかしながら、本薬の臨床試験において、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）よりも本薬の曝露量が増加する結果が得られていること、及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）よりも尿量が増加する結果も示されていることから、実臨床では、肝機能障害の程度が重い症例において、本薬の作用がより強く発現する可能性がある点に留意する必要がある。また、臨床試験において本薬の用量に依存して有害事象の発現割合が高まる傾向が示されていることから、本薬の投与に際して、肝機能障害の程度がより重い症例ほど有害事象の発現率が高まる可能性は否定できないものと考えられ、製造販売後に肝機能低下に伴う有害事象の発現状況に関する情報収集が必須と考える。肝機能低下に伴う有害事象に関する製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、さらに検討したい。

4) 肝機能障害に関連する有害事象の発現リスクについて

申請者は、本薬の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者（156-■-002 試験、156-■-005 試験、156-■-001 試験、156-■-002 試験、156-■-004 試験を統合）での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、7.5 mg 群 14.5%（24/166 例）、プラセボ群 17.9%（19/106 例）であった。高度と判定された肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、7.5 mg 群 4.2%（7/166 例）、プラセボ群 5.7%（6/106 例）であった。肝機能障害に関連する有害事象の発現時期別の発現割合は、7.5 mg 群、プラセボ群共に投与 1 日目の発現はなく、投与 2 日目に 7.5 mg 群 1.2%（2/166 例）、プラセボ群 0.0%（0/106 例）、投与 3～8 日目に 7.5 mg 群 6.7%（11/164 例）、プラセボ群 9.4%（10/106 例）であった。

肝機能障害に関連する臨床検査項目に関して、臨床的に問題となる臨床検査値の上昇方向の変動が認められた患者の割合は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）では本薬 7.5 mg 群 5.5%（9/165 例）、プラセボ群 6.6%（7/106 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）では 7.5 mg 群 0.6%（1/165 例）、プラセボ群 4.7%（5/106 例）、アルカリホスファターゼ（ALP）では 7.5 mg 群 1.8%（3/165 例）、プラセボ群 2.8%（3/106 例）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（ γ -GTP）では 7.5 mg 群 1.2%（2/165 例）、プラセボ群 1.9%（2/106 例）であった。

また、申請者は、国内で現在までに集積されている、本剤の既承認効能・効果の対象における製造販売後の肝機能障害に関連する副作用の発現状況、及び今後の対応策について、以下の

ように説明した。心不全における体液貯留の適応症は、2010年10月27日に製造販売承認され、国内発売以降2013年1月31日までの期間に自発報告及び製造販売後調査（調査完了症例のみ、製造販売後臨床試験の未開鍵症例を除く）において報告された、本薬投与と関連する肝機能障害に関連する事象は42件（29例）であった。そのうち重篤な肝機能障害を認めた16例（26事象）の内訳は、基礎疾患/合併症の心不全/B型肝炎・肝硬変の関与が疑われる症例が12例、併用薬の関与が疑われる症例が3例、情報不足で評価困難な症例が2例であり、本薬のみが肝障害の原因と考えられる症例は認められなかった。以上のことから、心不全における体液貯留における肝機能障害に関する注意喚起については、現行の添付文書の記載でリスク管理ができるものと考えている。

さらに申請者は、常染色体優性多発性嚢胞腎疾患（以下、「ADPKD」）患者を対象とした本薬の臨床試験における肝機能障害に関連する有害事象・副作用の発現状況、及びそれらを踏まえてFDA、Health Canada等が本薬投与による肝機能障害のリスクに関する注意喚起を発出するに至った経緯について、以下のように説明した。ADPKDに対する本薬の有効性を検証するため、日本を含む国際共同治験（156-■■-251試験、以下、「TEMPO試験」）が実施された。当該試験での本薬投与量は60～120 mg（36ヵ月目の平均投与量は96.45 mg/日）、投与期間は最大36ヵ月であった。肝臓関連臨床検査、徴候及び症状のMedDRA標準検索式（SMQ）での有害事象の発現割合は、本薬群12.0%（115/961例）、プラセボ群8.1%（39/483例）であった。重篤と判断された事象の発現割合は、本薬群2.1%（20/961例）、プラセボ群1.0%（5/483例）であった。TEMPO試験で肝細胞障害の判定基準に合致した被験者において、ALTが基準値上限の3倍を超えた時期を見ると、本薬群とプラセボ群との違いが認められたのは、本薬投与後3～14ヵ月の間で、投与初期の3ヵ月間では違いは認められなかった。Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.（以下、「米国法人」）が設置した肝臓病専門医で構成される独立肝臓関連有害事象判定委員会（以下、「判定委員会」）において、ADPKDを対象とした臨床試験（TEMPO試験、TEMPO継続投与試験他）、欧米での心不全を対象としたプラセボ対照長期試験（156-■■-236試験、Everest試験他）及び低Na血症（肝硬変、心不全、SIADHに起因する）を対象とした臨床試験（156-■■-235試験、SALT-1試験他）を用いて、肝機能に関連する本薬の安全性を評価した。その結果、TEMPO試験又は海外TEMPO継続試験で、本薬を投与された3例がHy's Law事例（FDAガイダンス：Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation）に該当すること、ADPKD患者集団において、本薬は肝機能障害を生じさせる可能性があること、ADPKD患者集団で見られた本薬の肝臓に対する安全性上のリスクは、うっ血性心不全又は低Na血症（肝硬変を伴う患者を含む）患者では認められなかったこと等が、判定委員会の主な見解として示された。以上を踏まえて、米国ではFDAとの合意のもと、「肝硬変を含めた肝疾患による低ナトリウム患者の場合、肝機能障害発現時の回復が遅い可能性がある。本薬の投与期間を制限することで肝機能障害のリスクを減らす可能性がある。」との内容の注意喚起文書が配布された。

また、申請者は、以上を踏まえて、本邦における肝機能障害に関する今後の対応策（添付文書上の記載も含む）について、体液貯留を有する肝硬変患者が本薬の投与対象となることも念頭に置いた方針を以下のように説明した。ADPKDを対象とした臨床試験で発現した重大な肝機能障害のハイリスク期間は、投与開始後3～14ヵ月とされている。ADPKDに対し本薬は基

本的に数年（5年や10年）単位の長期投与を想定しているのに対し、肝硬変における体液貯留に対しては、短期的な使用に限って投与する位置付けであり、添付文書でも、そのような適正使用がなされるよう記載している。両適応症に対する本薬の投与期間の相対的な比較から考えると、ADPKDの臨床試験で発現した重大な肝機能障害のリスクは、肝硬変における体液貯留の適応症には該当しないものと考えている。用量の面においても、ADPKDに対する本薬の1日用量が60～120 mg投与であるのに対し、肝硬変における体液貯留では通常1日1回7.5 mgであり、またハイリスク患者では減量（3.75 mg）する注意喚起がなされている。これに海外の臨床試験（低Na血症：1日1回15～60 mg漸増、心不全：1日1回30 mg）でも肝機能障害のシグナルが認められていないことを併せて考えると、肝硬変における体液貯留に対する本薬の用法・用量で、ADPKDで認められた薬剤性の肝機能障害が発現する懸念はないものと考えている。

上記のとおり、肝硬変における体液貯留の適応において、臨床試験データから肝機能障害のリスクは認められず、ADPKDを対象とした臨床試験で認められた重大な薬剤性肝機能障害のリスクは、肝硬変における体液貯留には該当しないものと考えている。したがって、現時点では添付文書は現行の記載とするが、心不全における体液貯留において、臨床試験成績では認められなかった肝機能障害が製造販売後に集積報告されていることを踏まえ、肝硬変における体液貯留でも製造販売後調査において、肝機能障害の発現について十分に監視することとする。

機構は、本薬投与による肝機能障害に関連する有害事象（肝性昏睡、食道静脈瘤破裂等の消化管出血については、次項以降で別途検討する）の発現リスクについて、以下のように考える。本申請にあたり提出された、国内外の体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした臨床試験での安全性の成績においては、プラセボ群と比較して、本薬群で肝機能障害に関連する有害事象の発現が増加する傾向は見られておらず、現時点では、本邦の添付文書において特段の新たな注意喚起を行う根拠はない。しかしながら、日本人も含めたADPKD患者約1,400例を対象とした大規模国際共同治験（TEMPO試験）において、本薬（60～120 mg/日）投与患者961例中3例で重篤な肝機能障害（「ALTが施設基準値上限（以下、「ULN」）の3倍超」及び「総ビリルビンがULNの2倍超」）が発現し、また、本薬群ではプラセボ群と比較して肝機能異常の発現が多く認められたことを踏まえ、米国法人がFDAとの合意のもと肝機能異常に対する注意喚起のレターを2012年12月に米国で配布し、ADPKDの開発に関する臨床試験では肝機能検査に関するモニタリングが追加されたことは軽視できない。ADPKD患者と体液貯留を有する肝硬変患者では、投与対象患者、本薬投与量、投与期間等が異なり、また判定委員会が過去に実施された本薬の臨床試験の成績を対象に、肝機能に関する安全性データをレトロスペクティブに検討した結果では、海外で本薬の投与を受けた肝硬変に伴う低Na血症患者において、肝毒性のシグナルは認められなかったとはされているものの、本件は本薬投与に伴い重篤な肝機能障害が生じる可能性があることを示唆していると考えられる。したがって、肝硬変という既に重篤な肝機能障害を有する患者において、本薬の投与による肝機能障害の発現状況进行评估することには困難な面もあるが、本薬投与中の肝機能の悪化については十分に注意を払う必要があり、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況については、製造販売後の情報収集が必須と考える。本薬投与時の肝機能障害発現リスクに対する添付文書の記載も含めた対応策、及び製造

販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

5) 肝性脳症増悪のリスク及び肝性脳症患者における本薬の投与について

申請者は、本薬投与時の肝性脳症の発現リスク及び添付文書における注意喚起等について、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者（156-■-002 試験、156-■-005 試験、156-■-001 試験、156-■-002 試験、156-■-004 試験を統合）での肝性脳症の発現割合は、本薬 7.5 mg 群 6.0% (10/166 例)、プラセボ群 4.7% (5/106 例) であった。発現時期別では、7.5 mg 群は投与 1 日目 0.0% (0/166 例)、投与 2 日目 1.2% (2/166 例)、投与 3～8 日目 2.4% (4/164 例)、投与 8～15 日目 3.3% (1/30 例)、投与終了後 1.8% (3/166 例) であり、プラセボ群では肝性脳症、肝性昏睡共に、全事象が投与終了後に発現した。以上のように、体液貯留を有する肝硬変患者での臨床試験において、肝性脳症の発現割合はプラセボ群と同程度であったが、プラセボ群では治験薬投与終了後に発現しているのに対し、本薬 7.5 mg 群では治験薬投与期間中にも発現していることを踏まえ、添付文書では「慎重投与」の項に、「肝性脳症を現有するかその既往のある患者 [意識レベルが低下した場合、適切な水分補給に支障を来すおそれがある。]」を新たに記載することとした。また、肝性脳症の患者では適切な水分補給が実施できない可能性があることから、禁忌として、「適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者 [適切な水分補給が困難なため、循環血液量の減少により高ナトリウム血症及び脱水のおそれがある。]」を新たに記載することとした。また、「重大な副作用」の項にも、「肝性脳症 (0.1～5%未満) : 肝硬変患者の場合、意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は、主に肝性浮腫患者において報告されているので、これらの患者に投与する場合は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」を新たに記載することとした。

機構は、以下のように考える。本薬の国内外の臨床試験成績からは、本薬 7.5 mg 群で、プラセボ群と比較して明らかに肝性脳症の発現リスクが高まるとまでは言えないが、体液貯留を有する肝硬変患者での国内臨床試験において、本薬群でのみ治験薬投与期間中に肝性脳症が発現したことには留意する必要がある。また、本薬は脱水を生じさせる可能性があることから、本薬の投与中には肝性脳症の発現に十分に注意すべきである。一方、肝性脳症を既に有する患者では、肝性脳症に伴う意識障害のために適切な水分補給が行われず、本薬投与に伴い高 Na 血症や脱水等を生じるリスクが高まることが想定される。以上より、適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者を禁忌とすること、及び添付文書において、肝性脳症を現有するかその既往のある患者を慎重投与とし、「重大な副作用」の項で、意識障害等の臨床症状を十分に観察するように注意喚起を行うことは適切と考える。肝性脳症を有する患者における本薬投与の可否、及び本薬投与中の肝性脳症発現リスクに関する添付文書上の注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

6) 消化管出血のリスクについて

申請者は、本薬による消化管出血に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験 (156-■-002 試験、156-■-005 試験、

156-■■-001 試験、156-■■-002 試験、156-■■-004 試験を統合) の本薬 7.5 mg 群とプラセボ群における消化管出血に関連する有害事象の発現割合は大きく異ならなかった[7.5 mg 群 1.8%(3/166 例)、プラセボ群 3.8% (4/106 例)]。7.5 mg 群で発現した事象は、食道静脈瘤出血、腹腔内出血、肛門出血が各 1 例、プラセボ群で発現した事象は、メレナ 2 例、吐血 1 例、食道静脈瘤出血 1 例、肛門出血 1 例(メレナ 1 例と吐血 1 例は同一被験者で発現)であった。重症度が高度であった事象は、7.5 mg 群とプラセボ群で各 1 例に発現した食道静脈瘤出血のみであった。7.5 mg 群で 1 例発現した食道静脈瘤出血は、死亡に至った事象であり、7.5 mg を 14 日間投与され、投与終了後 1 日に食道静脈瘤出血が発現し、死亡に至った。治験薬との関連性は否定された。死亡以外で重篤と判断された事象は、7.5 mg 群の腹腔内出血 1 例、プラセボ群の食道静脈瘤出血 1 例であった。いずれも投与終了後に発現し、発現までの期間は 7.5 mg 群の腹腔内出血が 11 日(投与終了後 4 日)、プラセボ群の食道静脈瘤出血が 10 日(投与終了後 3 日)であった。7.5 mg 群の腹腔内出血 1 例は、治験薬との関連性が否定されたため未回復で調査を終了した。プラセボ群の食道静脈瘤出血 1 例は回復が確認された。いずれの群でも投与中止に至った事象はなかった。以上のことから、消化管出血に関連する有害事象の発現状況は 7.5 mg 群とプラセボ群とで大きく異ならず、本薬の投与により消化管出血のリスクが高くなる可能性は低いと考えた。しかしながら、消化管出血は出血部位により生命を脅かす事象となる可能性が否定できないことから、消化管出血の発現には十分に注意する必要があると考え、添付文書の「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行うこととした。

機構は、本薬による消化管出血のリスクについて、以下のように考える。体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした本薬の国内臨床試験では、本薬 7.5 mg 群での消化管出血のリスクがプラセボ群を上回る結果は得られていない。しかしながら、海外 SALT-1、SALT-2 試験に組み入れられていた肝硬変患者では、消化管出血は本薬群 6/63 例(10%)、プラセボ群 1/57 例(2%)と本薬群で多く認められていた。また、既承認時に提出されていた非臨床試験において、本薬はビタミン K 依存性の凝固因子や血小板機能に影響する可能性が示唆されていること及び本薬のバソプレシン V₂-受容体拮抗作用により、デスモプレシンによる von Willebrand 因子放出作用が抑制される可能性が示唆されていること等を踏まえると、本薬が出血リスクを高める可能性について完全には否定できない。そのため、米国の添付文書においては、肝硬変患者において、消化管出血のリスクが増加する可能性があるため、肝硬変患者における本薬の投与は、治療の必要性が消化管出血のリスクを上回る場合のみにすべきである旨、警告として記載されていること、特に肝硬変患者は、血小板数の低下、凝固因子活性の低下、門脈圧亢進等の関与から、出血傾向を有する患者集団であることを踏まえると、本薬投与時の食道静脈瘤出血等を含む消化管出血のリスクには十分に留意する必要がある。以上より、本邦の臨床現場での使用に際しては、本薬投与時の出血性副作用のリスクを考慮し、より大きなベネフィットが得られることが想定される症例で本薬の投与を行うよう十分検討することが必要である。また、肝硬変患者に対して本薬を投与する時に消化管出血のリスクが高まる可能性については、添付文書において注意喚起を行い、製造販売後調査においても出血性有害事象の発現状況について情報収集を行う必要がある。本薬の消化管出血のリスクに関する添付文書の注意喚起の記載、及び製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

なお、現行の添付文書において、「併用注意」の項に、「本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある」との記載が既になされているが、本申請の対象患者においては、食道静脈瘤破裂等の消化管出血の際の治療として、バソプレシン誘導体の投与が行われる状況が臨床現場では否定できないため、本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある点には十分留意する必要がある。したがって、臨床現場への適切な情報提供が重要と考えられるため、添付文書上の注意喚起の妥当性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

7) 腎機能障害患者における安全性について

申請者は、腎機能障害患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156-■■■-282 試験）で、腎機能障害の程度別に本薬 60 mg 単回投与時の安全性を検討したところ、CLcr 30 mL/min 未満の集団で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、口渇 [30 mL/min 未満：25.0% (3/12 例)、30 mL/min 以上 60 mL/min 以下：33.3% (4/12 例)、60 mL/min 超：23.1% (3/13 例)、以下同順]、下痢 [16.7% (2/12 例)、0% (0/12 例)、0% (0/13 例)]、低血糖症 [16.7% (2/12 例)、0% (0/12 例)、0% (0/13 例)] であった。発現した有害事象はすべて軽度又は中程度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

肝硬変における体液貯留を有する患者での安全性に対する腎機能低下の影響を検討するために、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験（156-■■■-002 試験、156-■■■-005 試験、156-■■■-001 試験、156-■■■-002 試験、156-■■■-004 試験）の結果を統合し、有害事象の発現割合を eGFR 別にサブグループ解析した。その結果、本薬 7.5 mg 群及びプラセボ群での eGFR 別の有害事象発現割合は、本薬 7.5 mg 群で eGFR 30 未満 83.3% (5/6 例)、eGFR 30 以上 60 未満 82.4% (61/74 例)、eGFR 60 以上 73.3% (63/86 例)、プラセボ群で eGFR 30 未満 88.9% (8/9 例)、eGFR 30 以上 60 未満 76.7% (33/43 例)、eGFR 60 以上 53.7% (29/54 例) であった。本薬 7.5 mg 群で発現した有害事象のうち、eGFR 30 未満であった被験者で 2 例以上に発現した事象はなかった。eGFR 30 以上 60 未満で、eGFR 60 以上に比べて発現割合が 10%以上高かった有害事象はなく、腎機能が低下した患者で発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

本薬の曝露量の増加に伴うリスクの増加の検討結果（体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験の統合解析の結果）については、前述のとおりであった（「2. (ii) <審査の概略> (5) 3) 肝機能障害の影響について」の項参照）。

腎機能の低下に伴い本薬の AUC が増加する傾向が認められたが、以上のように、安全性については、156-■■■-282 試験、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした 5 試験の統合結果のいずれでも、腎機能が低下した患者で明らかに発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。また、用量の増加に伴い有害事象の発現割合は増加したものの、重篤な有害事象、高度な有害事象は増加しなかったことから、曝露量の増加に伴う本薬投与によるリスクの増加は軽微であると考えられた。したがって、肝硬変における体液貯留を有する患者のうち、特に腎機能障害患者において、本薬の減量を考慮する必要はないと考えた。

さらに、申請者は、国内臨床試験及び現時点までに得られている本剤 15 mg の製造販売後調

査の成績から、腎機能障害患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。本剤 15 mg の製造販売後調査は心不全における体液貯留を有する患者を対象として、中央登録方式にて 3,000 例を目標に 2011 年 7 月 1 日から調査を開始している。2012 年 5 月 18 日現在（第 4 回安全性定期報告書:2012 年 7 月 17 日提出）、558 例が登録され 199 例の調査票が収集された。第 4 回安全性定期報告における安全性集計対象症例は 199 例で、有害事象発現割合は 21.6%（43/199 例）、副作用発現例割合は 16.1%（32/199 例）であった。腎疾患の有無別における有害事象発現例割合は、腎疾患「無」で 18.9%、（17/90 例）、腎疾患「有」で 23.9%、（26/109 例）であった。eGFR 別（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上、不明）の有害事象発現割合は、30 未満で 20.3%（12/59 例）、30 以上 60 未満で 24.7%（20/81 例）、60 以上で 15.0%（6/40 例）、不明で 26.3%（5/19 例）であった。したがって、現時点では腎機能障害患者における本薬の安全性について問題となるような新たな知見は得られていないと判断した。

なお、添付文書（案）には、「慎重投与」の項に重篤な腎障害のある患者を既に注意喚起しており、本申請の適応対象となる患者に対し、添付文書上において腎機能障害患者で減量する等の新たな注意喚起を行う必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156-■■■-282 試験）及び肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした臨床薬理試験（156-■■■-004 試験）において、腎機能の低下に伴い本薬の血漿中濃度が増加することが示されたものの、国内臨床試験における腎機能別の安全性の検討結果からは、いずれの層でも安全性に大きな問題は見られなかったことから、腎機能障害患者に関する減量投与の規定を一律に設定する必要まではないとした申請者の説明は妥当と判断した。また、添付文書での注意喚起に関しても、現行の添付文書における注意喚起を本申請の対象にも適用することが適切と考える。しかしながら、臨床試験における腎機能障害を有する患者での投与経験は限られていること、臨床現場においては肝硬変に腎機能障害を合併する症例も多いと想定されることを踏まえ、腎機能障害を合併する患者における本薬の安全性については、製造販売後にもさらに情報収集を行う必要がある。腎機能障害患者に本薬を投与する際の注意喚起の具体的な記載、及び製造販売後の情報収集の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

なお、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 156-■■■-005 試験、156-■■■-001 試験及び 156-■■■-004 試験の統合解析結果において、本薬 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの eGFR 別の 24 時間尿量のベースラインからの変化量は、投与 1 日目では eGFR 30 未満（7 例）で 529.7 mL、eGFR 30 以上 60 以下（55 例）で 895.0 mL、eGFR 60 超（62 例）で 1,202.5 mL、投与 7 日目では eGFR 30 未満（5 例）で 293.0 mL、eGFR 30 以上 60 以下（50 例）で 563.7 mL、eGFR 60 超（58 例）で 777.0 mL であり、投与 1 日目及び投与 7 日目のいずれの患者層においてもプラセボ群より大きかったが、腎機能低下に伴う効果の減弱が認められた。以上のことから、腎機能障害患者において本薬を投与する際には、安全性のみならず有効性の観点からも、本薬投与開始及び継続の適切性について判断する必要があるものと考えた。

8) 腎機能障害の発現リスクについて

機構は、国内臨床試験における、腎機能障害に関連した有害事象の発現状況について説明し

た上で、肝硬変患者での本薬による腎機能障害の発現のリスク因子について、国内外の臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。また、それらを考慮した上で、腎機能障害の発現リスクに関する添付文書上の注意喚起の必要性について検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験 (156-■■-002 試験、156-■■-005 試験、156-■■-001 試験、156-■■-002 試験、156-■■-004 試験) の統合成績における腎機能障害に関連する有害事象の用量別発現状況を検討した。体液貯留を有する肝硬変患者での腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は、本薬 3.75 mg 群 15.8% (3/19 例)、7.5 mg 群 19.3% (32/166 例)、15 mg 群 33.3% (9/27 例)、30 mg 群 32.0% (8/25 例)、プラセボ群 17.9% (19/106 例) であった。本薬のいずれかの用量群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった腎機能障害に関連する有害事象のうち、発現例数が 2 例以上であった事象は、血中クレアチニン増加、血中 K 増加、血中尿素増加、血中尿酸増加、高尿酸血症であった。これらの事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。それぞれの事象でプラセボ群より発現割合が高かった用量群は、血中 K 増加は 3.75 mg 群、7.5 mg 群、高尿酸血症は 7.5 mg 群、15 mg 群、血中クレアチニン増加、血中尿素増加は 15 mg 群、30 mg 群、血中尿酸増加は 7.5 mg 群、15 mg 群、30 mg 群であり、それらのうち、血中尿酸増加のみ用量の増加に伴って発現頻度が増加した。重篤と判断された腎機能障害に関連する有害事象は、7.5 mg 群の腎機能障害 1 例、血中 K 増加 1 例、15 mg 群の腎機能障害 1 例、プラセボ群の腎不全 1 例、腎機能障害 1 例であった。それらのうち、転帰が回復又は軽快ではなく未回復であった事象は 15 mg 群の腎機能障害 1 例であり、重症度は中等度であった。当該事象は投与開始後 29 日目 (投与終了後 22 日目) に発現し、発現 8 日目に、慢性腎機能障害の悪化が未回復のまま新たに重篤な有害事象として出血性ショックを発現し、死亡に至った。以上のことから、本薬 7.5 mg 群で発現した腎機能障害に関連する有害事象の発現割合、重症度において、プラセボ群と大きな違いは認められないと判断した。

肝硬変における体液貯留を有する患者での腎機能障害に関連する有害事象発現のリスク因子を検討するため、本薬 7.5 mg 群及びプラセボ群における有害事象の発現状況について、年齢、肝硬変の重症度、eGFR 及びループ利尿薬の併用量により層別したサブグループ解析を実施した。その結果、本薬による腎機能障害に関連する有害事象発現に明らかに影響を及ぼすと考えられるリスク因子は特定されなかった。

海外 (米国等) で実施した、低 Na 血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (SALT-1 : 156-■■-235 試験、SALT-2 : 156-■■-238 試験) では、多様な成因の低 Na 血症患者に対し、本薬 (15 mg、30 mg、60 mg への漸増可能) 又はプラセボを 1 日 1 回 30 日間投与した。これらの試験の対象には肝硬変を成因とする低 Na 血症患者が含まれることから、肝硬変を成因とする低 Na 血症患者のサブグループ解析結果を基に本薬の安全性を検討した。腎機能障害に関連する有害事象については、発現例数が 2 例以上であった有害事象のうち、本薬群でプラセボ群と比較して発現割合が高かった事象は、高 K 血症のみであり、本薬の投与により腎機能障害に関連する有害事象の発現リスクが高くなる可能性は低いと考えた。

また、以上の検討より、肝硬変患者での本薬投与による腎機能障害の発現リスクは少ないと考え、添付文書における注意喚起の記載については、以下のとおりとする。本申請時の添付文書 (案) には、「重大な副作用」の項に腎不全を、「その他の副作用」に血中尿酸上昇、高 K

血症、BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、腎機能障害を記載し、それぞれ既に注意喚起している。本申請の適応対象となる患者を本薬の対象に加えた場合にも、新たな注意喚起を行う必要はない。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績からは、本申請の対象患者において、本薬投与により明らかに腎機能障害の発現リスクが高まる可能性は示唆されていない。したがって、添付文書での注意喚起に関して、現時点においては、現行の添付文書における注意喚起を適用することで、肝硬変の患者においても適切な注意喚起がなされているものとする。しかしながら、本薬投与時の腎機能に関する有害事象の発現状況に関する情報は、さらに多様な背景の患者に本薬が投与される製造販売後にもさらに収集を行う必要がある。製造販売後に収集すべき情報の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

9) 高 K 血症のリスクについて

申請者は、本薬の高 K 血症に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明した。体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした 5 試験（156-■■-002 試験、156-■■-005 試験、156-■■-001 試験、156-■■-002 試験、156-■■-004 試験を統合）の本薬 7.5 mg 群で、高 K 血症に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった[7.5 mg 群 5.4% (9/166 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例)]。重症度はいずれの群でもすべて軽度又は中等度であった。臨床的に問題となる血清 K 濃度の上昇方向の変動が認められた被験者の割合は、7.5 mg 群 6.0% (10/166 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例) であった。以上のように、高 K 血症に関連する有害事象の発現状況は 7.5 mg 群とプラセボ群とで大きく異ならなかった。しかしながら、本申請の対象となる患者では本薬が抗アルドステロン薬に追加投与されること、及び本薬の利尿作用から、相対的に血清 K 濃度が上昇する可能性は否定できないことから、現行の添付文書で既に記載している血清 K 濃度の上昇に関する注意喚起を、本申請の対象となる患者にも適用し、注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績からは、肝硬変患者への投与時の本薬による高 K 血症の発現リスクは明らかではないものの、ほとんどの患者で抗アルドステロン薬が併用されることが想定されることから、本薬の利尿作用に基づく循環血漿量の減少に伴い、血清 K 濃度が上昇する可能性は否定できない。現行の添付文書において既に高 K 血症のリスクに関する注意喚起と血清 K 濃度の測定に関する記載がなされており、それらを本申請の対象にも適用することで当該リスクに適切に対応できるものとする。本薬投与時の高 K 血症に関する有害事象の発現状況に関する情報収集は、さらに多様な背景の患者に本薬が投与される製造販売後もさらに行う必要がある。高 K 血症のリスクに関する製造販売後の情報収集の詳細に関しては、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

10) 本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について

申請者は、本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について、以下のように説明した。現行の添付文書の「警告」の項には、「本剤投与により、急激な利尿から脱水症状や高ナトリ

ウム血症を来し、意識障害に至った症例が報告されており、また、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始又は再開すること。」との記載がなされており、当該注意喚起は水利尿作用共通の注意事項であるため、本申請の投与対象に対しても適用する。

機構は、本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について、以下のように考える。本薬は、肝硬変における体液貯留の治療を目的とした他の利尿薬等の投与下であっても効果が不十分で、体液貯留状態のコントロールが困難な場合に投与される薬剤であり、本薬の投与対象である肝硬変患者の多くは、低 Na 血症があるために利尿薬を増量できない等の背景を有しており、肝硬変の状態が不良であることが想定される。また、本薬投与開始時に急激に利尿が生じることに伴う血清 Na 濃度の変化等の臨床的なリスクが大きいこと、国内臨床試験（156-■-002 試験、156-■-005 試験、156-■-001 試験、156-■-002 試験、156-■-004 試験）はすべて入院下で行われ、外来管理下での肝硬変患者への投与経験がないこと、本薬は一時的な症状の改善を目的とした薬剤であり、根治的、あるいは生命予後の改善が期待される薬剤ではなく体液貯留状態のコントロールが困難な期間に限定して投与すべきであること等も踏まえて総合的に判断すると、本薬は入院下で投与を開始し、過度の水利尿や高 K 血症等の有害事象が生じないこと、臨床症状等が安定していることが確認されるまでの期間は入院を継続して、適切な患者モニタリングを実施する必要がある。本薬による水利尿作用に関連する特徴として、投与開始直後（投与後 1 日目）に大きな作用（尿量の増加、体重減少等）が発現するため、特に投与開始直後（投与後 1 日目）の医師の管理下での頻回のモニタリングが必要である。検証試験として実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験（156-■-001 試験）では、入院管理下で、投与後 4～8 時間、投与 2 日目、投与 3～5 日目と投与終了時（8 日目）に血清 Na 濃度等の血液検査が行われる規定とされており、当該試験における安全性の結果は、このようなモニタリングのもとに得られたものであること、また、本薬による有害事象発現リスクの高低を投与前に推測することは困難であること等も踏まえると、基本的に、本薬の投与対象全例において、少なくとも投与開始時、開始直後は入院下で適切にモニタリングされる状況で使用される必要がある。

米国での効能・効果は、「心不全、肝硬変及び SIADH 等の患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低 Na 血症（血清 Na 濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低 Na 血症の症状を有し、水分制限では補正できない）の治療」とされ、警告として、「入院下で投与を開始又は再開し、血清 Na 濃度をモニタリングすること」とされ、浸透圧性の脱髄に関する記載として、「重度の栄養失調、アルコール中毒、進行した肝疾患など、浸透圧性脱髄の発症リスクの高い患者では、より緩徐に補正することが望ましい。」とされている。欧州での効能・効果は、「成人における SIADH による低 Na 血症の治療」とされ、用法・用量において、「漸増期には血清 Na 濃度と体液量の変化を注意深くモニターする必要があるため、入院下で投与を開始すること」と規定されている。

本邦における本申請効能・効果は、欧米の効能・効果とは異なるため、必ずしも低 Na 血症が非常に重篤（125 mEq/L 未満等）な患者のみに本薬が投与されるわけではないものの、体液量の変化を注意深くモニタリングする必要がある点は本邦の本申請の投与対象においても同様であると考えられる。また、本邦での投与対象においても、種々の程度の低 Na 血症の合併が予

想され、重篤な低 Na 血症の患者も含まれることにも留意する必要がある。

以上より、機構は、本薬は肝硬変患者における本薬の投与に際しては、既承認効能・効果の心不全における体液貯留の場合と同様に、投与対象全例において、少なくとも投与開始時、開始直後は入院下で十分な観察と頻回のモニタリングのもとで使用されることが適切であり、本薬の使用経験のある患者であっても、本薬の投与再開は入院管理下で行うことが適切であると考える。入院管理に関する規定の詳細、外来における本薬投与の適切性、外来投与を可能と判断した場合に必要な注意喚起の詳細等については、専門協議の議論も踏まえて、さらに検討したい。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明した。本薬の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査（観察期間：原則として投与開始から 2 週間又は投与終了・中止日まで、目標症例数 [] 例）を実施する。本薬の安全性上重要と考えられる「高 Na 血症、脱水、肝性脳症、高 K 血症、肝機能障害、腎機能障害、消化管出血」に関連する有害事象については、関連する有害事象の発現割合を用量別、重篤度別等で検討する。水利尿に起因すると考えられる脱水関連の有害事象については、有害事象「口渇」の有無を調査項目に盛り込むことにより、全ての症例について確認を行う。さらに、血清 Na 濃度、血清 K 濃度の変動についても、収集したデータの中で検討を行う。また、肝性脳症については、背景因子として「肝性脳症の有無」あるいは「肝性脳症の既往の有無」について調査を行う。

機構は、本薬の製造販売後に必要な情報収集について、以下のように考える。本薬を 3.75 mg に減量して投与した際の安全性及び有効性、著明な低 Na 血症を合併した肝性浮腫患者での橋中心髄鞘崩壊症を含めた安全性、肝機能障害増悪、肝性脳症の発現、消化管出血等の有害事象の発現状況、腎機能障害を合併する患者における安全性、投与期間 7 日を超える場合の安全性についての情報収集が必要である。また、本薬投与時の腎機能障害、高 K 血症、過度の水利尿に伴う脱水に関連した有害事象についても製造販売後の情報収集が必要である。製造販売後の本薬に関する情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、さらに検討したい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤の「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」に対する有効性は示され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はバソプレシンとバソプレシン V₂受容体の結合を阻害する水利尿剤であり、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変において体液貯留を改善する新たな選択肢を提供するものであることから、臨床的意義があると考え。著明な低 Na 血症を合併した肝性浮腫患者での橋中心髄鞘崩壊症を含めた安全性、肝機能障害増悪、肝性脳症の発現、消化管出血、腎機能障害、高 K 血症、過度の水利尿に伴う脱水に関連した有害事象の発現状況、腎機能障害を合併する患者における安全性、投与期間 7 日を超える場合の安全性、本薬を 3.75 mg に減量した際の情報については、製造販売後調査において収集することが必要と考える。

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

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 7 日

I. 申請品目

[販売名] サムスカ錠 7.5 mg
[一般名] トルバプタン
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 2 月 19 日

II. 審査内容

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

1. 本薬の臨床的位置付けについて

本薬の臨床試験成績や作用機序等も踏まえ、本薬は、肝硬変患者において、抗アルドステロン薬やループ利尿薬等の標準的な治療が適切になされた上でなお体液貯留状態のコントロールが不良な患者でのみ、併用が考慮されるべき薬剤であるとした機構の判断は専門委員により支持された。

2. 本薬の有効性の評価項目及び本薬の有効性について

肝硬変患者での代表的な体液貯留所見は腹水であるが、現時点では、腹水量と体重の関連性についての知見を踏まえると、本薬の有効性の主要評価項目として体重を評価したことは妥当であったとした機構の判断、検証試験（156-■-001 試験）において、体重のベースラインからの変化量について、本薬 7.5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証され、対象患者の病態を踏まえると、その群間差に臨床的な意義があるとした機構の判断について議論された。専門委員より、本薬では口渇や頻尿の副作用が顕著であり、盲検性が崩れていた可能性についての懸念も示されたが、機構は、口渇や頻尿が認められた症例において有効性が著明に現れているわけではないこと等を確認し、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

3. 効能・効果について

本薬の臨床的位置付けや、本薬は肝硬変の病態そのものを改善するわけではなく、効果も投与期間中に限定された一過性のものであることを踏まえ、本薬の効能・効果を、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」とすべきであるとした機構の判断、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において、ループ利尿薬や抗アルドステロン薬等の他の利尿薬と併用して使用すべきであることについて、既承認効能・効果の対象の場合と同様に記載することが適切とした機構の判断について議論された。専門委員より、本薬の併用によって改善が得られる症例では、既存の利尿薬を減量又は中止して本薬を維持する場合も想定されるため、単剤

維持療法を許容することも可能ではないかとの意見も出されたが、機構は、既存の利尿薬を減量又は中止して単剤で使用したときの、本薬の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られておらず、これまでに得られた情報からは、本薬は既存の利尿薬を投与してもなお肝硬変による体液貯留の改善が不十分な場合に、既存の利尿薬と併用して短期的に使用することのみが現時点で推奨できる使用方法と考えられることを説明した。以上のような議論を経て、効能・効果及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のとおりとすることが適切とした機構の判断は最終的に専門委員により支持された。

効能・効果

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は他のループ利尿薬（ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン薬等）と併用して使用すること。なお、ヒト心房ナトリウム利尿ペプチドとの併用経験はない。

4. 用法・用量について

(1) 推奨用量について

検証試験（156-■■■-001 試験）において、本薬 7.5 mg の臨床的に意義のある有効性と臨床的に許容される安全性の成績が得られているとした機構の判断、156-■■■-002 試験では、本薬 7.5 mg 投与の有効性が不十分な患者で本薬 15 mg への増量効果は示されておらず、本薬の通常用量を 7.5 mg 1 日 1 回経口投与の規定として臨床現場に提供することが適切であるとした機構の判断について議論された。専門委員より、機構の判断は妥当との意見、156-■■■-005 試験において下肢浮腫の改善には増量効果が認められることにも留意すべきとの意見、実臨床上、体格によらず上限用量を 7.5 mg とすることが妥当であるのか確認すべきとの意見等が出された。機構は、本薬 15 mg への増量効果に関しては、156-■■■-002 試験のベースラインから最終投与時まで下肢浮腫が認められた症例という限られた部分集団での下肢浮腫のみでしか認められず、主要評価項目及び残りの副次評価項目（腹囲の変化量等）においては示されていないこと、一方で増量により口渇の発現率の増加等が認められたことを踏まえると、推奨用量は 7.5 mg とすることが妥当と判断できる旨説明した。また、患者の体格差に関しては、検証試験（156-■■■-001 試験）には、体重 30.2～101.5 kg の被験者が組み入れられ、体重毎に層別した部分集団解析の結果はないものの、肝硬変患者を対象とした PPK 解析の結果では、体重は有意な共変量とはならず、現時点では体格による本薬の血漿中濃度への大きな影響は示唆されていないこと等から、患者の体格によらず一律に上限を 7.5 mg とすることが妥当と判断している旨説明した。以上のような議論を経て、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 本薬の減量について

本薬の臨床試験成績からは、本薬 3.75 mg の投与により、ある程度有効性が示唆されていることから、急激な利尿が望ましくない、血清 Na 濃度の急激な上昇のリスクが想定される患者、脱水に伴う血栓塞栓症を生じるリスクの高い患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくない患者

等に本薬を 3.75 mg に減量する選択肢を提供する意義はあるものと機構は判断した。また、本薬 3.75 mg 投与時の臨床的な有用性について、製造販売後の情報収集が必須であるものの、既承認の効能・効果と同様に安全性に懸念のある患者では半量での減量投与を可能とした申請者の対応は妥当であると機構は判断した。以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 本薬の投与期間について

機構は、本薬の投与期間は、個々の患者の病態に応じて個別に判断する必要があると、本薬の投与期間を画一的に制限することはできないものの、本薬の作用機序や臨床試験成績を踏まえると、体液貯留所見が改善するまでの必要最小限の期間の投与とすべきであり、本薬 7.5 mg により十分な有効性が得られない場合には、漫然と投与を継続するべきではなく、その旨を注意喚起することが妥当とした機構の判断、及び国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はないことを情報提供することは妥当とした機構の判断は専門委員により支持された。

さらに、機構は、本薬の肝機能障害に関連する有害事象の発現リスク（「5. (3) 肝機能障害に関連する有害事象の発現リスクについて」の項参照）を踏まえ、肝硬変患者での肝機能障害の発現は肝予備能が低い状態でのさらなる肝機能の悪化に繋がる懸念を、本剤は必要最小限の期間の使用にとどめるべき理由に加えて注意喚起することが適切と判断し、以上の判断について、再度専門委員に意見を求め、機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、申請者に添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

以上より、肝硬変における体液貯留の場合の用法・用量及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のとおりとされた。

用法・用量

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

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。〔症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。〕
- (2) 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、国内臨床試験において 2 週間を超える使用経験はないことから、体重、腹囲、下肢浮腫などの患者の状態を観察し、体液貯留が改善した場合は、漫然と投与を継続せず、必要最小限の期間の使用にとどめること。
- (3) 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- (4) 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者に投与する場合は、半量（3.75 mg）から開始することが望ましい。

- (5) 口渇感が持続する場合には、減量を考慮すること。
- (6) CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。〔本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (7) 夜間の排尿を避けるため、午前中に投与することが望ましい。

5. 安全性について

(1) 血清 Na 濃度の上昇に伴うリスクについて

機構は、本薬の臨床試験において、投与直後（初日、2 日目）に大きな本薬の作用の発現がみられていたことから、投与開始直後のモニタリングが特に重要であり、この期間のモニタリングを綿密に行う規定とすることが必須であると判断した。また、本薬の肝硬変患者を対象とした検証試験（156-■■■-001 試験）では、血清 Na 濃度の変化に関連した安全性上の問題点について適切にモニタリングされていたことや、肝硬変に伴う体液貯留の病態、肝硬変で腹水を有する入院患者における血液検査の通常の実施状況を踏まえ、血清 Na 濃度のモニタリングの規定については、156-■■■-001 試験に準じて、投与開始 4~8 時間後、投与 2 日目、投与 3~5 日目に 1 回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定することを最低限の規定として設定することが適切と判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、機構の判断は妥当との意見、より厳密な安全性の担保という観点からは、既承認の心不全に準ずる高頻度のモニタリングが理想だが、患者の苦痛や、急性期心不全に比べれば病態が短時間に急変するリスクは少ない肝硬変の特徴を踏まえれば機構の判断は妥当との意見、投与早期から血清 Na 濃度上昇の大きな症例等については、適宜測定回数を増やし重篤な合併症を防ぐ重要性について注意喚起する必要があるとの意見、今回提出された臨床試験成績からは、投与開始 24 時間後を初回検査に規定することでも危険性が著明に上昇することはないのではないかとの意見等が出された。

これらの意見を受け、機構は、以下のように説明した。国内臨床試験においては、投与 1 日以内にバイタルサインや意識等に著変をきたしている症例は認められていないものの、血清 Na 濃度のベースライン値が 130 mEq/L 未満の被験者は少数（16/166 例）であり、高度な低 Na 血症（120 mEq/L 未満）患者の被験者は組み入れられなかったことから、ベースラインの血清 Na 濃度が低値の肝硬変患者における、本薬投与時の急速な血清 Na 濃度の上昇に関連するリスクについては、現時点では明らかとは言い難い。一方、臨床現場では、低 Na 血症を呈する肝硬変患者は多く認められ、臨床試験に組み入れられなかったような低 Na 血症を合併している肝硬変患者に本薬が投与されることも想定されることから、最低限必要な頻度として、肝硬変患者を対象とした臨床試験と同頻度での血清 Na 濃度のモニタリングを設定することが適切と考える。以上のような議論を経て、最終的に機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、申請者に血清 Na 濃度のモニタリングについて、添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4~8 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。さらに投与開始 2 日後並びに 3~5 日後に 1 回測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(2) 肝機能障害の影響について

機構は、本薬の臨床試験における安全性の成績からは、肝機能障害の程度に応じた用量調節及び新たな注意喚起の必要性は見出されないものの、重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）よりも本薬の曝露量が増加すること、及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）よりも尿量が増加していたこと等から、肝機能障害の程度がより重い症例ほど有害事象の発現割合が高まる可能性は否定できないことから、製造販売後に肝機能低下に伴う副作用の発現状況の情報収集が必要であるとした機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 肝機能障害に関連する有害事象の発現リスクについて

体液貯留を有する肝硬変患者とは投与対象患者、本薬投与量、投与期間等が異なるとはいえ、日本人も参加した ADPKD 患者を対象とした大規模国際共同治験（TEMPO 試験）において、本薬投与患者 961 例中 2 例、及び TEMPO 試験等の臨床試験を終了した患者が参加可能な海外継続投与試験（継続中）において本薬投与患者 904 例中 1 例（データカットオフ日：20 年 月 日）で重篤な肝機能障害が発現し、本薬群ではプラセボ群と比較して肝機能異常の発現が多く認められたこと等は軽視できないと機構は判断した。国内外の体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした臨床試験では、プラセボ群と比較して、本薬群で肝機能障害に関連する有害事象の発現が増加する傾向は見られておらず、また、海外で本薬が投与された肝硬変に伴う低 Na 血症患者において、肝毒性のシグナルは認められなかったと申請者は説明しているものの、本件は本薬投与に伴い重篤な肝機能障害が生じる可能性があることを示唆していると考え、本薬投与中の肝機能の悪化については十分に注意を払う必要性を添付文書において注意喚起すべきと機構は判断した。以上の機構の判断は専門委員により支持された。

また、機構は、審査報告（1）を確定した後に、2013 年 4 月 17 日付で米国において効能・効果の変更と添付文書の改訂が行われたこと等を踏まえて、体液貯留を有する肝硬変患者における本薬の肝機能障害発現リスクについて、以下のとおり検討し、専門委員に再度意見を求めた。

米国における添付文書の改訂は以下の 4 点であった。①効能・効果「心不全、肝硬変及び SIADH などの患者における、臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低 Na 血症の治療」の「心不全、肝硬変及び SIADH などの・・・」が、「心不全及び SIADH などの・・・」とされた。② ADPKD 患者を対象とした臨床試験における本薬の肝機能障害発現リスクに関する情報提供及び肝障害の発現に関する注意喚起が追記された。③肝硬変を含む肝臓の基礎疾患を有する患者への投与を避ける旨（ただし、禁忌ではない）が追記された。④投与期間が 30 日間までとされた。申請者は、この改訂の根拠と関連する国内での措置等について以下のように説明した。本剤による低 Na 血症治療のベネフィットは血清 Na 濃度を上昇させることのみであり、予後を改善するエビデンスはなく、肝障害からの回復能力が限られている肝硬変患者においては肝機能障害が発現する潜在的リスクを上回るベネフィットは証明されていないため、効能・効果から肝硬変を削除し、投与禁忌とはしないが肝疾患患者への投与を避ける旨注意喚起すべきと米国では判断された。また、ADPKD 患者対象の臨床試験で認められている肝機能障害の発現時期が投与 3 ヶ月後以降であること、低 Na 血症患者対象の臨床試験が短期間（検証試験は 30 日間投与）であったことから、30 日間の投与制限が設けられた。なお、これらの改訂は、ADPKD 患者対象の臨床試験（本

剤投与量が 60～120 mg/日と高用量、かつ 3 年間の長期投与) の結果に基づくものであり、肝硬変患者を含む既承認の低 Na 血症患者を対象とした臨床試験及び市販後の情報から新たな肝機能障害発現リスクが示唆された結果ではない。

一方、本邦では、米国とは既承認効能・効果が異なるが、心不全における体液貯留患者の効能・効果での製造販売後の情報収集において因果関係の否定できない重篤な肝機能障害の副作用症例が集積した状況等を踏まえ、2013 年 4 月に添付文書の「重大な副作用」の項に「肝機能障害」が追記された。さらに、その後の肝機能障害の発現状況、ADPKD 対象の臨床試験成績等を踏まえて、2013 年 7 月に添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に肝機能検査を実施する旨の注意喚起及び ADPKD 患者を対象とした臨床試験における重篤な肝機能障害の発現状況が追記された。

なお、申請者の米国法人が設置した肝臓専門医で構成される独立肝臓関連有害事象判定委員会が、過去に実施された本薬の臨床試験の成績を対象に、肝機能に関する安全性データをレトロスペクティブに検討した結果では、海外で本薬が投与された肝硬変に伴う低 Na 血症患者において、肝毒性のシグナルは認められなかった。

以上の説明を踏まえて、機構は、以下のように判断した。肝硬変により大量の腹水貯留がみられる症例の中には、腹部膨満感、食欲低下・悪心嘔吐等の腸管運動障害に伴う症状、及び呼吸困難等がみられ、QOL が著しく損なわれた状態である患者の存在が想定される。このような、本薬の投与対象となるような非代償性肝硬変患者は、肝機能障害の進行した予後が悪い患者であると推測される。従来、既存の利尿薬で効果不十分な場合は、症状改善のために腹水穿刺等の侵襲的処置が行われることになるが、頻回の穿刺排液は血漿蛋白の喪失を助長し、更に全身状態が悪化することが考えられる。一方、当該患者に本薬が投与され体液貯留が改善されれば、短期間ではあるが、QOL の改善が期待でき、腹水穿刺のような全身状態を悪化させ得る処置も避けられるものとする。したがって、肝機能悪化の発現が増加するリスクを考慮しても、既存の利尿薬で腹水貯留が改善されない肝硬変患者において、短期間使用する体液貯留改善薬として本薬を臨床現場に提供する意義はあるものとする。また、体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした国内臨床試験では肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群と比較して本薬群で増加する傾向は認められていない。上述のように、ADPKD 患者と体液貯留を有する肝硬変患者では、投与対象患者、本薬投与量、投与期間等が異なること及び体液貯留を有する肝硬変患者を対象とした臨床試験成績も踏まえると、現時点では、体液貯留を有する肝硬変患者への本薬の投与に際しては、ADPKD の臨床試験で認められた肝機能障害と同程度の肝機能障害発現リスクが本薬により生じるとまでは判断できない。したがって、肝硬変に伴う体液貯留が著明で、かつ既存の利尿薬で効果不十分な症例に、国内臨床試験に準じた 7.5 mg 1 日 1 回の用法・用量で、体液貯留状態のコントロールが不良な状態の間のみ短期間投与するという限定された使用方法であれば、本薬のベネフィットがリスクを上回り、臨床現場に本薬を提供することは可能であると判断する。ただし、本薬の ADPKD 患者対象試験の成績や既承認効能・効果での市販後の副作用発現状況を踏まえると、既承認効能・効果での肝機能障害の発現リスクに関する注意喚起を本申請の対象患者に適用することが適切である。また、肝硬変患者に本剤による肝機能障害が発現した場合には肝予備能が低い状態での更なる肝機能の悪化となること、原疾患の悪化と本剤による肝機能障害との区別が困難であることを考慮すると、肝硬変患者における本剤の適用は慎重に判断する必要があるこ

とから、リスクとベネフィットを考慮し本剤投与の適否について慎重に判断する必要がある旨を注意喚起する必要があると判断する。さらに、製造販売後の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況に関する情報収集が必須と考える。

以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、申請者に添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤により重篤な肝機能障害があらわれることがある。肝硬変患者では、肝機能をより悪化させるおそれがあること、及び原疾患の悪化と本剤による肝機能障害の発現との区別が困難であることにも留意して、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮し、本剤投与の適否について慎重に判断すること。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(4) 肝性脳症増悪のリスク及び肝性脳症患者における本薬の投与について

本薬の国内外の臨床試験成績からは、本薬 7.5 mg 群で、プラセボ群と比較して明らかに肝性脳症の発現リスクが高まるとまでは言えないが、本薬の作用機序や、体液貯留を有する肝硬変患者での国内臨床試験において本薬群でのみ治験薬投与期間中に肝性脳症が発現したことを踏まえ、本薬の投与中には肝性脳症の発現に十分に注意すべきであると機構は判断した。また、肝性脳症を既に有する患者では、肝性脳症に伴う意識障害のために適切な水分補給が行われないおそれがあることから、適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者を禁忌とするとともに、肝性脳症を現有するかその既往のある患者を慎重投与とし、「重大な副作用」の項で、意識障害等の臨床症状を十分に観察するように注意喚起を行うことは妥当と機構は判断した。以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(5) 消化管出血のリスクについて

本薬の国内臨床試験では、本薬 7.5 mg 群による消化管出血の発現リスクの上昇はみられていないものの、海外 SALT-1、SALT-2 試験の肝硬変患者における消化管出血の発現割合は本薬群 6/63 例 (10%)、プラセボ群 1/57 例 (2%) であり、非臨床試験においても本薬が出血リスクを高める可能性が示唆されていること、肝硬変患者は出血の高リスク患者であること等を踏まえると、肝硬変患者に本薬を投与する際に消化管出血のリスクが高まる可能性について、添付文書において注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は専門委員により支持された。また、本申請の対象患者においては、食道静脈瘤破裂等の消化管出血の際の治療として、バソプレシン誘導体が投与される状況が臨床現場では否定できないため、「併用注意」の項で、「本剤によりバソプレシン誘導体の止血作用が減弱するおそれがある」と注意喚起されていることは妥当とした機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、申請者に添付文書の「重要な基本的注意」の項に「肝硬変患者では、本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載するよう求め、申請者は適切に対応した。

(6) 腎機能障害患者における安全性について

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (156- -282 試験) 及び体液貯留を有する肝硬変患

者を対象とした臨床薬理試験（156-■-004 試験）において、腎機能の低下に伴う本薬の血漿中濃度の増加が示されたが、国内臨床試験では腎機能別の安全性に大きな違いは見られなかったことから、腎機能障害患者に対する減量投与を一律に規定することなく、肝硬変患者にも既承認の添付文書における腎機能障害患者に対する注意喚起を適用することが適切であると機構は判断した。専門委員より、本薬の投与対象となる患者は腎障害を有していることが多いが、全身の筋肉量が低いために腎障害を軽く見積もる可能性もあること等から、臨床試験の成績を単純に評価することは難しいとの意見が出されたが、機構の判断は専門委員により支持された。

(7) 腎機能障害の発現リスクについて

国内外の臨床試験成績からは、体液貯留を有する肝硬変患者において、本薬投与により明らかに腎機能障害の発現リスクが高まる可能性は示唆されていないことから、現時点においては、肝硬変患者にも既承認の添付文書における腎機能障害の発現に関する注意喚起を適用することが適切であるとした機構の判断は専門委員により支持された。

(8) 高 K 血症のリスクについて

国内外の臨床試験成績からは、肝硬変患者への投与時の本薬による高 K 血症の発現リスクは明らかではないものの、ほとんどの患者で本薬の前に抗アルドステロン薬が投与されることが想定されることから、本薬の併用で循環血漿量が減少し、血清 K 濃度が上昇する可能性は否定できず、肝硬変患者にも既承認の添付文書における高 K 血症のリスクに関する注意喚起と血清 K 濃度の測定に関する規定を適用することが適切であるとした機構の判断は専門委員により支持された。

(9) 本薬投与時の入院下での患者管理の必要性について

本薬は、他の利尿薬等の効果が不十分な場合に併用投与される薬剤であり、投与対象となる患者の多くでは肝硬変の状態が不良であることが想定されること、本薬投与開始時には血清 Na 濃度の急激な変化等の臨床的なリスクが大きいこと、国内臨床試験での本薬の投与はすべて入院下で行われたことや、検証試験（156-■-001 試験）等の国内臨床試験での血清 Na 濃度のモニタリングの規定、本薬は体液貯留状態のコントロールが困難な期間に限定して投与すべきであること等を踏まえ、少なくとも本薬の投与開始時、開始直後は入院下で十分な観察と頻回のモニタリングのもとで使用される必要があると機構は判断した。また、本薬は肝硬変患者においても、既承認効能・効果の場合と同様に、少なくとも投与開始時、開始直後は入院することが適切であり、本薬の使用経験のある患者であっても、本薬の投与再開は入院管理下で行うことが適切であると機構は判断した。以上の機構の判断について、専門委員より、既存の利尿剤に抵抗性の腹水貯留患者は、本薬投与中止後早期に再貯留をきたすことも予測され、本薬を再開する度に入退院を繰り返すことによる QOL の低下が懸念されるため、製造販売後に安全性の情報を集積する必要があるが、将来的に厳重なモニタリングの下、処方日数等を制限してでも外来通院での再開が可能となれば本薬の有用性は高まる可能性があるとの意見も出されたが、現時点では機構の判断は妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

6. 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした使用成績調査（観察期間：原則として投与開始から 2 週間又は投与終了・中止日まで、目標症例数 ■■■例）を行う計画を提出していた。機構は、臨床試験での検討が十分でなかった患者背景を有する対象での安全性や本薬による発現リスクの上昇が懸念される有害事象の発現状況等の情報収集が必要であり、既存治療併用下の本薬の安全性、本薬を 3.75 mg に減量して投与した際の安全性及び有効性、著明な低 Na 血症患者での安全性、肝機能障害増悪、肝性脳症の発現、消化管出血等の出血性有害事象、腎機能障害、高 K 血症、脱水に関連した有害事象の発現状況、腎機能障害を合併する患者における安全性、Child-Pugh 分類別の安全性、肝機能障害に関連する有害事象の発現状況、投与期間が 7 日を超える場合の安全性について、製造販売後の情報収集が必要であると判断した。以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員より、投与量及びその増減、本剤で効果不十分な場合の処置内容、有効性（下肢浮腫の改善等）、併用する利尿薬別の有効性及び安全性、肝機能障害の程度別の有効性及び安全性、本剤投与中の腎機能の変動、腎機能障害の程度別の有効性及び安全性、本剤再投与時の有効性及び安全性等についても情報収集及び検討が必要との意見が出された。また、ループ利尿薬と本薬の併用が薬効を相殺する可能性があるとの報告もあり、併用薬の組合せ及び併用時の有効性及び安全性に関する情報収集を行うべきとの意見等が出された。

機構は、申請者に上記の点について、適切に情報収集及び検討ができるように製造販売後調査計画書を再度検討するよう求めた。また、肝硬変と心不全における本薬の上限用量が異なることや本剤投与中に実施する必要がある検査及びその頻度、本剤の使用期間等、肝硬変における本剤の適正使用に関する情報や肝機能障害発現リスク等を医療現場に資材等を用いて周知するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を反映した使用成績調査実施計画書（案）の概要（表 6 参照）及び調査票（案）を提出した上で、以下のように回答した。機構の指摘事項について検討できるよう使用成績調査計画書（案）の概要及び調査票（案）を改訂した。また、機構の指摘事項を含めた、本剤の適正使用に関する情報提供資材を作成し、医療現場に配付して適正使用の周知徹底に努める。

表 6：使用成績調査実施計画書（案）の概要

目的	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留に本剤 7.5 mg を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認する
調査実施期間	■年間（予定）
予定症例数	■■■例
対象患者	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留を有する患者
観察期間	投与開始から 2 週間又は投与終了・中止日まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者情報（年齢、身長等） ・ 患者背景（肝硬変の基礎疾患・発症時期、Child-Pugh 分類、肝性脳症の有無・程度、合併症、既往歴等） ・ 本剤による治療回数 ・ 本剤の投与状況（1 日投与量、投与期間等及びその選択理由） ・ 本剤の使用状況（投与継続中、投与終了、投与中止：中止理由→有害事象、効果不十分（効果不十分の場合、その後の処置）等） ・ 体重及び身体所見の推移（観察日、入院・外来別、体重、腹囲、体液貯留に伴う身体所見（下肢浮腫等）腹水の有無・程度、腹水穿刺の有無（「有」の場合は、腹水濾過濃縮再静注法の有無及び排液量）等）、全般改善度 ・ 臨床検査値（理学的所見、血学的検査、血液生化学検査、尿検査等） ・ 有害事象（事象名、発現日、重篤性、転帰、転帰判定日、本剤との因果関係等） ・ アルブミン製剤の使用状況、併用薬剤、併用療法（PV シヤント形成術、TIPS 等）

機構は、製造販売後調査の実施計画について、今後細部にわたる検討は必要であるものの、申請者の提示した製造販売後調査等基本計画（案）の骨子は妥当であると判断し、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
4	19	5 ng/mL	<u>2</u> ng/mL
26	29	156- 005 試験	156- 005 試験
26	37	156- 001 試験	156- 001 試験
33	1	4 例（7.5 mg 2 例、15 mg 2 例）	<u>2</u> 例（ <u>いずれも 15 mg</u> ）
41	25～26	961 例中 3 例	961 例中 <u>2</u> 例、及び TEMPO 試験等の臨床試験を終了した患者が参加可能な海外継続投与試験（継続中）において本薬投与患者 904 例中 1 例（データカットオフ日：20 年 月 日）

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 22 年 10 月 27 日から 8 年間）の残余期間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留
ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留
 （下線部今回追加）

[用法・用量] 心不全における体液貯留の場合
 通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。
肝硬変における体液貯留の場合
 通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
 （下線部今回追加）