

サムス力錠 7.5 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

(2013 年 8 月)

目次

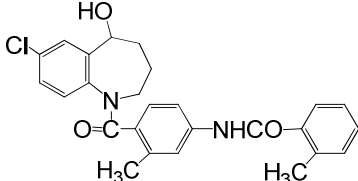
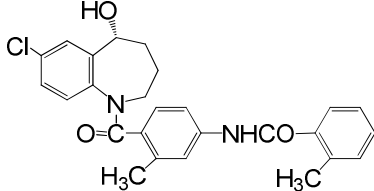
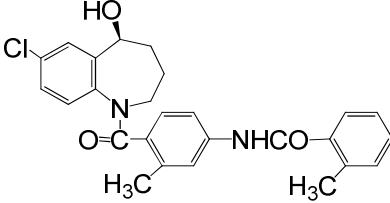
目次	2
略号一覧	5
2.5 臨床に関する概括評価	7
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 肝硬変における体液貯留の臨床的側面	7
2.5.1.2 肝硬変における体液貯留の発症機序	8
2.5.1.3 臨床試験の実施を支持する科学的背景	9
2.5.1.3.1 肝硬変の疫学	9
2.5.1.3.2 肝硬変における体液貯留に対する標準的治療	10
2.5.1.3.3 肝硬変における体液貯留に対する治療上の未解決の問題	11
2.5.1.4 申請医薬品の薬理学的分類	12
2.5.1.4.1 肝硬変における体液貯留に対して求められる治療	12
2.5.1.5 肝硬変における体液貯留に対する臨床開発計画の要約	12
2.5.1.6 承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	19
2.5.3.1 肝硬変における体液貯留を有する患者での薬物動態	19
2.5.3.2 肝硬変における体液貯留を有する患者での薬力学的作用	20
2.5.3.2.1 尿量	20
2.5.3.2.2 尿中電解質排泄量及び尿浸透圧	20
2.5.3.2.3 血清電解質濃度	20
2.5.3.2.4 血漿中 AVP 濃度	20
2.5.3.3 腎機能低下の影響	21
2.5.3.4 QTc への影響	21
2.5.4 有効性の概括評価	22
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要	22
2.5.4.1.1 試験デザイン	23
2.5.4.1.2 対象集団	24
2.5.4.1.3 併用利尿薬に関する規定	25
2.5.4.1.4 有効性評価項目	26
2.5.4.1.5 解析方法	27

2.5.4.2	有効性の結果	28
2.5.4.2.1	体重	28
2.5.4.2.2	尿量	29
2.5.4.2.3	CT による腹水量	29
2.5.4.2.4	腹部エコーによる腹水貯留状態の変化	30
2.5.4.2.5	腹囲	31
2.5.4.2.6	下肢浮腫	31
2.5.4.2.7	体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感，全身状態）	31
2.5.4.2.8	評価項目間の関係性	32
2.5.4.3	7 日間を超える投与での有効性	33
2.5.4.4	有効性の結論	33
2.5.5	安全性の概括評価	34
2.5.5.1	安全性評価対象試験及び安全性評価の概観	34
2.5.5.1.1	安全性評価対象試験	34
2.5.5.1.2	安全性評価方法	34
2.5.5.1.3	安全性成績の統合	34
2.5.5.1.4	対象被験者の特徴	35
2.5.5.1.5	曝露状況	36
2.5.5.1.6	比較的良好にみられる有害事象	36
2.5.5.1.7	投与用量，投与期間と有害事象の関連性	37
2.5.5.1.8	他の適応症で報告されている有害事象との比較	37
2.5.5.2	重篤な有害事象	38
2.5.5.3	投与中止に至った有害事象	39
2.5.5.4	薬理作用又は原疾患に関連する特徴的な有害事象	39
2.5.5.4.1	口渇，頻尿，夜間頻尿，脱水，ヘマトクリット値の変動	39
2.5.5.4.2	高ナトリウム血症に関連する有害事象	40
2.5.5.4.3	高カリウム血症に関連する有害事象	40
2.5.5.4.4	他のバソプレシン作用に関連する有害事象	41
2.5.5.4.5	肝機能障害に関連する有害事象	42
2.5.5.4.6	消化管出血に関連する有害事象	43
2.5.5.4.7	肝性脳症，肝性昏睡	43
2.5.5.4.8	腎機能障害に関連する有害事象	44
2.5.5.4.9	糖代謝に関連する有害事象	44
2.5.5.4.10	高尿酸血症，痛風に関連する有害事象	45

2.5.5.5	臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図検査	45
2.5.5.6	特別な患者集団での安全性	46
2.5.5.6.1	高齢者	46
2.5.5.6.2	腎機能障害	46
2.5.5.6.3	健康成人	47
2.5.5.6.4	海外の肝硬変患者	47
2.5.5.6.5	外因性要因	48
2.5.5.6.6	薬物相互作用	48
2.5.5.6.7	妊婦, 授乳婦	49
2.5.5.6.8	過量投与	49
2.5.5.6.9	薬物乱用	49
2.5.5.6.10	離脱症状及び反跳現象	49
2.5.5.6.11	自動車運転及び機械操作に対する影響	49
2.5.5.6.12	世界における市販後使用経験	50
2.5.5.6.13	安全性の結論	50
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	52
2.5.6.1	予想される臨床上の位置付け	52
2.5.6.2	ベネフィット	52
2.5.6.3	予測されるリスクと回避する方策	54
2.5.6.4	ベネフィットとリスクのまとめ	57
2.5.7	参考文献	58

略号一覧

略号	省略していない表現
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease 常染色体優性多発性嚢胞腎
AVP	arginine vasopressin アルギニンバソプレシン
CYP3A4	cytochrome P450 3A4 チトクローム P450 3A4
eGFR	estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
HBsAg	hepatitis B virus antigen B 型肝炎ウイルス抗原
HBc	hepatitis B core B 型肝炎のコア
HBV	hepatitis B virus B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus C 型肝炎ウイルス
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH 国際医薬用語集
NASH	non-alcoholic steatohepatitis 非アルコール性脂肪肝炎
PT	prothrombin time プロトロンビン時間
QTc	corrected QT interval 補正 QT 間隔
QTcB	QT interval as corrected by Bazett's formula Bazett 式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval as corrected by Fridericia's formula Fridericia の式で補正した QT 間隔
RAA	renin-angiotensin-aldosterone レニン-アンジオテンシン-アルドステロン
V _{1a} -受容体	バソプレシン V _{1a} -受容体
V ₂ -受容体	バソプレシン V ₂ -受容体
AUC _t	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
AUC _{xh}	投与後 0 時間から x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _∞	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
C _{xh}	投与後 x 時間目の血漿中濃度
C _{max}	最高血漿中濃度
R _{n,ac} (AUC _{xh})	n 回目投与時と初回投与時の AUC _{xh} の比
R _{n,ac} (C _{max})	n 回目投与時と初回投与時の C _{max} の比
R _{n,ac} (C _{xh})	n 回目投与時と初回投与時の C _{xh} の比

名称（由来）	構造式
トルバプタン（JAN） OPC-41061 （OPC-156）	
R(+)-トルバプタン R(+)-OPC-41061 DM-4101 （光学異性体）	
S(-)-トルバプタン S(-)-OPC-41061 DM-4102 （光学異性体）	

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

トルバプタンは、大塚製薬株式会社が電解質排泄の増加を伴わず過剰な水のみを排泄する利尿薬、いわゆる「水利尿薬」の開発を目指して 19 年 に合成した非ペプチド性バソプレシン V₂-受容体（以下、V₂-受容体）拮抗薬である。サムスカ錠 15 mg は、効能・効果「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」、用法・用量「通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。」として 2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得している（以下、初回承認）。その後、同適応症における剤型追加品目としてサムスカ錠 7.5 mg が 2013 年 2 月に承認された。海外では、日本の効能・効果とは異なるが、米国において 2009 年 5 月に「低ナトリウム血症」の適応症で承認され、その後欧州連合（EU）を含む世界 40 カ国・地域で承認を取得している（2013 年 1 月時点）。

今般、日本で実施した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において、有効性及び安全性が確認されたことから、同適応症を追加するための、サムスカ錠 7.5 mg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うものである。なお、本適応症となる「肝硬変における体液貯留」は、既存の利尿薬の適応症である「肝性浮腫」と同義であるが、「サムスカ錠 15 mg」での初回承認時の効能・効果を基に設定した。

日本で現在申請中の他の効能には、 で臨床開発を進めた がある。 については、 は 20 年 月、 は 20 年 月に承認申請を行い、それぞれ審査中であり、 でも承認申請の準備中である（20 年 月末時点）。

2.5.1.1 肝硬変における体液貯留の臨床的側面

腹腔内には内臓相互の摩擦を少なくし、消化管の運動を円滑にするために少量の漿液が存在しているが、生理的限界を超えて腹腔内に貯留した液体を腹水といい¹、体液貯留所見の一つである。腹水は漏出液、滲出液に大別され、腹水蛋白濃度が 2.5 g/dL 以下ならば漏出液、4.0 g/dL 以上ならば滲出液と定義されてきたが、血清と腹水のアルブミン濃度差が 1.1 g/dL 以上であれば漏出液、それ未満であれば滲出液とする基準がより信頼性が高い²。肝硬変でみられる腹水は、通常漏出液で淡黄色のものとしてみられる。このほかの体液貯留所見として、下肢浮腫や胸水が生じる場合がある³。

これらの体液貯留に伴う所見は、肝疾患の場合には主に肝硬変に起因する。肝硬変は、肝炎ウイルス、アルコール、自己免疫、肥満などの成因を問わず肝の慢性炎症が持続し、瘢痕である線維性隔壁により小葉構造が改変されるに至った病変である⁴。肝硬変は、著明な繊維化とともに肝実質の再生結節形成を示す肝障害の最終像である。肝細胞の壊死・脱落の結果、肝小葉構造が壊れ、著明な繊維化が起こるとともに線維性結合組織に取り囲まれた結節状の再生肝細胞集団（偽小葉結節）が形成される。一般に肝細胞壊死は十分には修復、代償されず、小葉構造の改変に伴う肝内血流障害も相まって種々の程度の肝細胞機能不全がみられる。また、肝の広範な繊維化と再生結節形成の結果、門脈圧亢進症が著明となり、種々の肝外合併症が生ずる。肝硬変の機能分類は、肝硬変の成因を問わず、肝不全徴候の有無から代償性（期）と非代償性（期）とに分けら

れる。残存肝細胞，再生肝細胞が十分に存在し，重篤な肝機能不全徴候のない状態を代償性肝硬変，肝機能不全が進行して黄疸，腹水，意識障害，出血傾向などをきたす状態を非代償性肝硬変と呼ぶ⁵。したがって，肝疾患において過剰な体液貯留が出現するほとんどは，非代償性（期）の肝硬変患者である。

肝硬変における体液貯留に伴う主な所見を表 2.5.1-1 に示した。これらのうち，腹水は肝硬変における体液貯留の主たる所見であり，少量であれば通常症状はないが，大量に貯留すると腹部膨満感や不快感が生じる。このほかにも，腹水の貯留によって食欲低下，疲労感，圧迫感（特に臥位），呼吸困難感など様々な自覚症状が生じる。

表 2.5.1-1 肝硬変における体液貯留に伴う主な所見

所見	説明
腹水	生理的限界を超えて腹腔内に過剰に貯留した液体 ¹ 。腹水が貯留している症例は，座位になると下腹部が膨らんで隆起し，仰臥位では側腹部が膨隆していわゆる蛙腹状を呈し，立位では前下方に下垂する ⁶ 。
下肢浮腫	下肢浮腫は腹水に引き続き発生する。その成因は，低アルブミン血症に起因する。夜間の横臥と関連して朝方に増悪する傾向がある。浮腫が著明な場合には，足背部が隆起しており，視診のみで診断できる ⁶ 。
胸水	横隔膜腱部に存在する穴やブレードの破裂部から，陰圧の胸腔内に腹水が流入して生じるもの ⁷ 。右胸腔に限局する 경우가多く，右側 70%，左側 15%，両側 15%の割合で生じ，臨床的に明らかな腹水を伴う患者の 5%に発生する ³ 。

2.5.1.2 肝硬変における体液貯留の発症機序

肝硬変における体液貯留の病態の中心をなすものは，①：門脈圧亢進症により生じる臓器血管の拡張，②：①の結果生じる動脈血流の低下，③：肝機能不全による低アルブミン血症のため膠質浸透圧の低下による水分の血管外への漏出である。更に，臓器血流の増大と低アルブミン血症による血漿の血管外への漏出に伴い大循環系の血流は低下し，腎血流が低下，レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（以下，RAA）系が賦活化され，遠位尿細管でのナトリウム再吸収が亢進，水貯留傾向が強まる⁸。

肝硬変における体液貯留の主な所見である腹水の発現には，動静脈吻合部に血液が奪われることによる有効循環血液量の減少，有効循環血液量の減少に起因した腎血流量低下と尿細管でのナトリウム・水再吸収亢進，門脈圧の上昇など種々の因子が関与し，これらは全身性循環因子，腎性因子，肝性因子の三つに分けられる^{9, 10}。腹水の成因には三つの仮説が存在する。

一つ目は Under filling 説である¹¹。これは，肝硬変の進行とともに肝静脈枝，肝内門脈枝の圧迫がみられ，肝静脈流出障害が起こり，類洞内静水圧の上昇，肝リンパ生成の増加をまねく。リンパ生成量がリンパ管系への流入量を上回ると，余剰分が腹水として貯留する。この結果，有効循環血液量が減少し，これが神経・体液性因子を介して尿細管でのナトリウム及び水貯留に働く，とする説である。

二つ目は Overflow 説¹²で，腎でのナトリウム・水再吸収が亢進して循環血液量が増加し，肝静脈流出障害と相まって増加した血漿が腹水としてあふれ出るとしており，肝内圧の上昇がナトリウ

ム・水再吸収亢進の刺激になるとされている。

三つ目の末梢血管拡張説¹³では、末梢血管拡張により、循環血液量と全身の血管床との不均衡が生じた結果、有効循環血液量が相対的に減少し、これが左心室、動脈弓、頸動脈洞、腎輸入細動脈などの圧受容体を刺激し、神経体液性因子の代償反応（腎でのナトリウム・水の貯留）を惹起するとしている。

いずれの仮説でも、ナトリウム・水摂取量が腎での排泄量を上回ると腹水発現につながるとされている¹⁴。また、ナトリウム・水貯留状態が著しい場合や低アルブミン血症のために膠質浸透圧が著減している場合に、下肢浮腫に代表される浮腫症状が発現する⁷。

肝硬変における腹水貯留の機序を図 2.5.1-1 に示した。

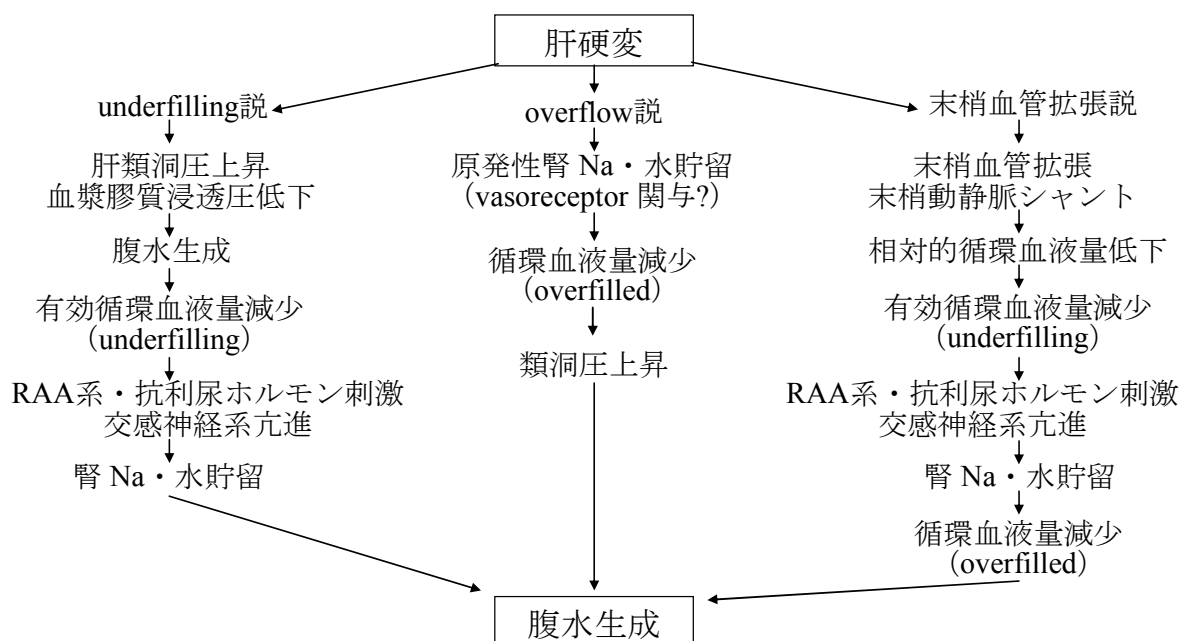


図 2.5.1-1 肝硬変における腹水貯留の機序

北畠 顕, 島本 和明 編. 浮腫 2002. p.224-31 より引用⁶

2.5.1.3 臨床試験の実施を支持する科学的背景

2.5.1.3.1 肝硬変の疫学

肝疾患における体液貯留は主に肝硬変に起因する。そこで、肝硬変の疫学について以下に記載した。

本邦における肝硬変の成因の 80%は肝炎ウイルスが原因であり、B 型肝炎ウイルス（HBV）又は C 型肝炎ウイルス（HCV）である。1989 年に HCV が発見されてから原因不明とされていた非 A 非 B 型肝硬変のほとんどが HCV によるものと判明した。以後、HCV 関連の肝硬変が増加し、全体の約 70%に達している。アルコール性肝硬変、肝炎ウイルス感染に飲酒の影響が加わる例も少なくない。このほか、自己免疫性肝炎、慢性胆汁うっ滞（原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎など）、各種代謝性疾患（ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、 α_1 -アンチトリプシン欠損症など）、栄養障害なども原因となり得る。最近では生活習慣の欧米化に伴い、非アルコール性

脂肪肝の割合が増加している。中でも非アルコール性脂肪肝炎（NASH）という病態が認められ、臨床でも診断されることが多くなってきた。NASH は肝硬変・肝癌へと進展することが明らかになり、今後は肝硬変の病因としての NASH の割合も増えると考えられる¹⁵。

肝硬変の成因別実態は過去、第 69 回日本消化器病学会（1983 年）、第 27 回日本肝臓学会（1991 年）、第 2 回肝臓学会大会（1998 年）において演題として取り上げられ、各学会時の統一した基準のもとに全国症例が分類され、集計されている。その後、第 44 回日本肝臓学会総会（2008 年）において「肝硬変の成因別実態」がテーマとして取り上げられ、全国集計に回答の得られた施設は 58 施設、症例数の合計は 33379 例（男性 20817 人、女性 12562 人）であった。肝硬変の成因別頻度は、B 型（HBsAg 陽性又は HBc 抗体高力価陽性例）が 13.9%、C 型〔HCV 抗体かつ HCV-RNA 陽性（治療で HCV-RNA が陰性化した例を含む）〕が 60.9%、アルコール性（アルコール性肝障害の診断基準（案）¹⁶を満たす例）が 13.6%で、これら三つの原因で約 90%を占めた。原発性胆汁性肝硬変は 2.4%、自己免疫性肝炎は 1.9%であった。新たに設定された NASH は全体の 2.1%であった¹⁷。

また、肝硬変における体液貯留の主な所見は腹水及び下肢浮腫に代表されるが、体液貯留の所見のない状態から 1 年のうちに各所見が発生する割合（1 年発生率）は、腹水 7%、浮腫 13%であった¹⁸。

2.5.1.3.2 肝硬変における体液貯留に対する標準的治療

肝硬変診療ガイドラインにおいて、腹水に対する薬物治療は、安静と塩分制限のうえに加えることが原則である²。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し、推奨されていない¹⁹。

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、軽症例では安静、塩分制限又は水制限で消失する場合もあるが、通常は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る。

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²、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ナトリウム排泄を軽度増加させる一方で、カリウム排泄を抑制する。利尿作用は弱いですが、カリウム保持性があるので、他の利尿薬で生じる減少したカリウムの補正に適している。ループ利尿薬は塩類排泄型利尿薬と呼ばれ、ヘンレ係蹄上行脚に作用し、 $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ 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ナトリウム利尿作用を示す²⁰。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である²。

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、腹水再発を抑制し^{21, 22}、外来で長期に投与（1 年目は週 25 g、以後 2 週間ごとに 25 g）すると生存率も改善する²²。保険診療では血清濃度が 2.5 g/dL 未満の場合に投与が認められているが、全般的に厳しく査定される傾向にある²。

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、逆流防止弁を用いて自動的に腹水を頸静脈に注入する腹膜・頸静脈シャント、経頸静脈

肝内門脈大循環シャント術などの侵襲的・外科的治療が選択される。穿刺排液を行う際には、欧米の報告^{19, 23, 24, 25}にあるようにいきなり全量排液を行うのではなく、症例ごとに排液量を慎重に検討すべきであるとされる²。

2.5.1.3.3 肝硬変における体液貯留に対する治療上の未解決の問題

前述のごとく、肝硬変における体液貯留の第一選択薬として抗アルドステロン薬が使用されているが、効果がなければループ利尿薬を併用する方法が、本邦では一般的とされる。また、肝硬変における体液貯留に使用する利尿薬の組み合わせを 200 人の医師に調査したところ、82%の医師が「抗アルドステロン薬とループ利尿薬」を選択していると回答した(資料番号 5.3.5.4-03 参照)。これらのことから、肝硬変における体液貯留の治療に選択される既存の利尿薬は「抗アルドステロン薬とループ利尿薬」であると想定される。

両薬剤共に各々の作用機序に由来する問題点が存在する。特に塩類排泄型利尿薬であるループ利尿薬は、尿へのナトリウムやカリウムの排泄を促進することにより利尿作用を示すため、その投与時には、低ナトリウム血症、低カリウム血症などの電解質異常をきたすことがある。血清ナトリウム濃度が低下すると、軽度では頭痛、嘔吐、筋痙攣、嗜眠、失見当識などが、高度かつ急速な低下では発作、昏睡、永久脳障害、呼吸停止、脳幹ヘルニアなどが発現する²⁶。血清カリウム濃度の低下は、重症心室性不整脈を誘発することもある。また、インスリン分泌の抑制及びインスリン感受性の低下により耐糖能障害を引き起こすことがある。低カリウム血症はカリウム製剤、抗アルドステロン薬の併用により防止できるが、低ナトリウム血症は予防、治療共に困難である^{2, 27}。更に、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リスク因子との報告もある²⁸。

これらの既存の利尿薬の副作用が「現時点で既に発現していること」から増量されない場合が想定されるが、これ以外に「過去の利尿薬の増量経験により発現したことがある場合」や「現時点の用量では発現していないものの、更なる増量や継続投与により発現する可能性が懸念される場合」など、患者の個々の状態によって、十分な効果が得られる用量まで増量できない場合が想定される。

一方、既存の利尿薬を増量しても十分な効果が得られない場合も認められる。既存の利尿薬としての承認用法・用量は、スピロノラクトンでは 50～100 mg/日、フロセミドでは 40～80 mg/日であるが、日本で実施したプラセボとの二重盲検比較試験(156-■■■■-001)で、両利尿薬共に 1 日の上限以上が投与されているにもかかわらず腹水が認められたのは、治験薬投与例 162 例中 15 例であった。これらの患者では、更に既存の利尿薬を増量しても、利尿作用は期待できないと推察される。

既存の利尿薬では十分な効果が得られない別の要因として、低アルブミン血症がある。利尿薬が蛋白と結合することは、その効果の発現に大きな意味を持つ。利尿薬は蛋白と結合することにより、組織間質液に移行せず循環血液中に留まる。したがって、血清アルブミンが低下している状態では、利尿薬が組織間質液に分布するために作用が低下する。また、ループ利尿薬であるフロセミドは一部腎臓でグルクロン酸抱合により代謝されるが、蛋白と結合していることによりその代謝を免れる。以上のように、低アルブミン血症は様々な機序で利尿薬の効果を減弱させる²⁹。肝硬変患者は低アルブミン血症を呈しやすいため、高用量の利尿薬を投与しても十分な効果が得

られない場合があり、問題点の一つと考えられる。

2.5.1.4 申請医薬品の薬理学的分類

バソプレシンは、視床下部の神経細胞核にある細胞内で生成され、下垂体後葉から血中に放出される神経ペプチドホルモンである。バソプレシンは、腎集合管の V₂-受容体を介して、自由水の再吸収を増加させる³⁰。

トルバプタンは、腎臓集合管の 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る³⁰。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。なお、トルバプタンは、血管収縮に関与するバソプレシン V_{1a}-受容体（以下、V_{1a}-受容体）には親和性は低く、V_{1a}-受容体を介した循環器系への影響はないと考えられる。

2.5.1.4.1 肝硬変における体液貯留に対して求められる治療

肝硬変における体液貯留に対する既存の利尿薬治療においては、「2.5.1.3.3 肝硬変における体液貯留に対する治療上の未解決の問題」に記載した種々の未解決の問題がある。更に、肝硬変における体液貯留の治療に使用される抗アルドステロン薬とループ利尿薬が承認されたのは 1965 年であり、その後 1968 年に浸透圧利尿薬（イソソルビド）が承認されて以降、新しい作用機序を有する経口利尿薬は 40 年以上上市されておらず、これら既存の利尿薬治療での問題を解決する新たな利尿薬が望まれている。

非ペプチド性 V₂-受容体拮抗薬であるトルバプタンは、その薬理作用から、血清ナトリウム濃度を低下させずに肝硬変における体液貯留状態を改善するため、既存利尿薬投与により血清ナトリウム濃度が低下している場合や、これ以上利尿薬を増量する又は継続すると血清ナトリウム濃度の低下が懸念される場合でも、既存の利尿薬へ追加投与することにより、電解質排泄を増加させることなく、体液貯留状態を改善することが期待される。また、腎機能への影響も少なく、腎機能の悪化を引き起こす懸念から既存の利尿薬の増量ができない場合においても、追加投与により同様に体液貯留状態を改善することが期待される。更に、これら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と考える。

すなわち、トルバプタンは、既存の利尿薬を投与しても効果不十分な肝硬変における体液貯留に対して新たな治療の選択肢を提供するものである。肝硬変診療ガイドライン²では、トルバプタンのような V₂-受容体拮抗薬は、腹水の改善について推奨グレード C1（行うほうがよい）に分類されている。

2.5.1.5 肝硬変における体液貯留に対する臨床開発計画の要約

トルバプタンの肝硬変における体液貯留に対する臨床開発を実施するにあたり、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（後に、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構に改称、以下、医薬品機構）と 3 回の治験相談を実施した（表 2.5.1-2）。医機治発第 ■ 号（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日）、薬機審長発第 ■ 号（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日）、薬機審長発第 ■ 号（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日）の写しを「1.13.2 治験相談記録（写）」に添付した。

表 2.5.1-2 トルバプタン肝硬変における体液貯留に対する治験相談一覧

相談区分	相談日	主な相談内容
相談	20 年 月 日	
相談 ^a	20 年 月 日	
	20 年 月 日	(事前面談)
相談 ^b	20 年 月 日	

^a : 心不全における体液貯留に対する用量設定試験（156-001）終了後の相談と同一日（20 年 月 日）に実施した。その後、に関して事前面談を実施した。

^b : 肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした用量設定試験（156-005）終了後に実施した。

これらの助言に従い、用量探索試験（156-002）を20 年 月から20 年 月にかけて、用量設定試験（156-005）を20 年 月から20 年 月にかけて、下記の第Ⅲ相試験を20 年 月から20 年 月にかけて、それぞれ実施した。

- ・
- ・
- ・

また、治験製剤と市販予定製剤との生物学的同等性試験（156-004）を、20 年 月から 月にかけて実施した。

肝硬変における体液貯留を対象とした臨床開発計画に関する治験相談結果の主な内容を、相談項目ごとに以下に記載した。

(1) 有効性評価項目について

有効性評価項目については、及びの治験相談において助言を受けた。助言内容の概略（治験相談記録を実態に則し改変，以下同様）を以下に示した。

<20 年 月 日治験相談： > ・
<20 年 月 日治験相談： > ・

これらの助言を踏まえ、

(2) 対象患者について

対象患者については、の治験相談において助言を受けた。その助言内容の概略を以下に抜粋した。

<20 年 月 日 治験相談 : >

<20 年 月 日 治験相談 : >

これらの助言を踏まえ、

-
-

(3) 第Ⅲ相プラセボとの二重盲検比較試験の検討用量を 7.5 mg/日とする妥当性について

トルバプタン 7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 及びプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与した用量設定試験では, 7.5 mg~30 mg の用量範囲で明らかな用量反応性は認められなかったものの, いずれの用量群でも有効性及び安全性が確認された。特に, 7.5 mg 群は 15 mg 群や 30 mg 群よりもトルバプタンの利尿作用に起因すると考えられる有害事象の発現割合が低く, 安全性の面で優れていると考えられた。これらの結果から, [REDACTED]
[REDACTED]について相談し, 以下の助言が得られた。

<20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 治験相談: [REDACTED]>

1)

2)

3)

本助言を踏まえ, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2.5.1.6 承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験は, 5 試験とも日本で実施した。加えて, 7.5 mg 錠の市販予定製剤と治験製剤との生物学的同等性試験を日本で実施した。これらはすべて評価資料とした。

海外で実施された試験では, 「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」での初回承認申請後に終了した「腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験」(156-■-282), 及び, 日本での用量探索試験 (156-■-002) を計画するにあたり参考にした「肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者を対象とした用量探索試験 (156-■-203)」を, それぞれ参考資料として臨床試験データパッケージに含めた。中国で実施された臨床試験のデータパッケージは, 本効能申請時にはまだ承認されていないが, 対象疾患は日本国内と同様であるため安全性成績について概略を参考資料として示した。また, 海外 (米国など) で実施した低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験 (SALT-1 : 156-■-235, SALT-2 : 156-■-238) の肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者の安全性成績の概略を参考資料として示した。

承認申請に用いた肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージを表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-3 肝硬変における体液貯留に対する臨床試験データパッケージ

試験の種類 試験略名 試験番号 (実施国)	試験の目的	対象	投与期間 用量	資料の 取扱い
生物薬剤学試験				
生物学的同等性試験 156-■-004 (日本)	生物学的同等性	健康成人男性	単回投与 7.5 mg	評価資料
臨床薬物動態試験				
腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 156-■-282 (米国)	腎機能障害が及ぼす影響	程度の異なる腎機能障害患者	単回投与 60 mg	参考資料
有効性及び安全性試験				
用量設定試験 156-■-005 (日本)	用量反応性, 安全性	既存の利尿薬を投与しても, 腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 7.5 mg , 15 mg, 30 mg, プラセボ	評価資料
プラセボとの二重盲検比較試験 156-■-001 (日本)	有効性の検証, 安全性	既存の利尿薬を投与しても, 腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 7.5 mg, プラセボ	評価資料
臨床薬理試験 156-■-004 (日本)	3.75 mg と 7.5 mg の薬力学的作用, 薬物動態, 有効性, 安全性	既存の利尿薬を投与しても, 腹水が認められる肝硬変患者	7 日間 3.75 mg , 7.5 mg	評価資料
7 日間を超える投与試験 156-■-002 (日本)	7 日間を超える安全性及び 15 mg への増量効果	既存の利尿薬を投与しても, 腹水が認められる肝硬変患者	7 日間又は 14 日間 7.5 mg を 7 日間投与し, 被験者の状態に応じて, 1) 投与終了, 2) 7.5 mg 又は 15 mg を更に 7 日間投与	評価資料
用量探索試験 156-■-002 (日本)	用量探索, 安全性	既存の利尿薬を投与しても, 腹水又は下肢浮腫が認められる肝硬変患者	各用量 3 日間ずつ最長 9 日間 15 mg から開始し, 症状が消失せず安全性に問題がないと判断されれば 30 mg, 60 mg へ漸増	評価資料
肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者を対象とした用量探索試験 156-■-203 (米国)	用量探索, 有効性, 安全性, 薬物動態	肝疾患に伴う低ナトリウム血症患者	13 日間 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, プラセボ	参考資料

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内の臨床試験で使用した治験用製剤及び今回の適応追加申請（一変申請）の対象となる既承認のサムスカ錠 7.5 mg（以下、申請製剤）並びに既承認のサムスカ錠 15 mg について表 2.5.2-1 に示した。

国内で実施したトルバプタンの第Ⅰ相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第Ⅱ相試験（156-■■■-002, 156-■■■-005）では、8 mm 径の 15 mg 錠及び 30 mg 錠を用いた。156-■■■-005 試験では 8 mm 径の 7.5 mg 錠も用いた。肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした第Ⅲ相試験（156-■■■-001, 156-■■■-002, 156-■■■-004）では、8 mm 径の 7.5 mg 錠を用いた。156-■■■-004 試験では 6 mm 径の 3.75 mg 錠も用いた。

申請製剤であるサムスカ錠 7.5 mg（変形長方形錠）は、既承認のサムスカ錠 15 mg と同じ製剤設計により製された同一成分比の青色の錠剤である。本剤は、設計当初市販予定であった 6 mm 径の 7.5 mg 錠（市販予定製剤）に既承認のサムスカ錠 15 mg と同じ青色の着色剤を微量（■■■％）添加し、形状を変形長方形としたものである。

表 2.5.2-1 国内の臨床試験で使用した治験用製剤，申請製剤及び既承認製剤

試験相	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験	市販予定製剤	申請製剤 ^a	既承認製剤
使用 製剤			3.75 mg 錠 (6 mm 径)			
		7.5 mg 錠 (8 mm 径)		7.5 mg 錠 (6 mm 径)	7.5 mg 錠 (変形長方形)	
	15 mg 錠 (8 mm 径)					15 mg 錠
	30 mg 錠 (8 mm 径)					

^a：今回の適応追加申請（一変申請）の対象となる既承認のサムスカ錠 7.5 mg。

表 2.5.2-1 に示した治験用製剤及び申請製剤について、製剤間の生物学的同等性を確認する目的で実施した *In vitro* 溶出同等性試験及びヒトにおける生物学的同等性試験を表 2.5.2-2 に示した。なお、15 mg 錠と 30 mg 錠の生物学的同等性試験（米国：156-■■■-233），第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で用いた 15 mg 錠と既承認のサムスカ錠 15 mg の溶出同等性試験（027999 試験）の結果については、サムスカ錠 15 mg の初回承認申請において提出済である。また、既承認のサムスカ錠 15 mg と 7.5 mg 錠（申請製剤）の溶出同等性試験（033789 試験）の結果は、サムスカ錠 7.5 mg の剤型追加申請において提出済である〔CTD 第 1 部，1.13.1 既承認時資料（1.13.1-06）参照〕。そのためこれらの試験結果は、表 2.5.2-2，品質試験データパッケージ及び臨床試験データパッケージに含めなかった。

表 2.5.2-2 *In vitro* 溶出同等性試験及びヒトにおける生物学的同等性試験

試験番号	試験の目的 ^a
033680	7.5 mg 錠（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用）と 3.75 mg 錠の生物学的同等性の確認（溶出試験）
033909	7.5 mg 錠（市販予定製剤）と 7.5 mg 錠（申請製剤）の生物学的同等性の確認（溶出試験）
156- ■■ -004	7.5 mg 錠（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用）と 7.5 mg 錠（市販予定製剤）の生物学的同等性の確認

^a：各試験において，前者が標準製剤，後者が試験製剤。

7.5 mg 錠（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用）と 3.75 mg 錠，既承認のサムスカ錠 15 mg と申請製剤のサムスカ錠 7.5 mg はいずれも同一成分比の製剤である。これら製剤間の処方変更の程度は，いずれも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^{*1}において A 水準に相当した。そのため規格及び試験方法として設定した溶出試験により両製剤の生物学的同等性を各々確認した（033680 試験，033789 試験）。また，7.5 mg 錠（市販予定製剤）とサムスカ錠 7.5 mg の処方変更の程度は，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^{*2}において A 水準に相当したことから，規格及び試験方法として設定した溶出試験により両製剤の生物学的同等性を確認した（033909 試験）。更に，7.5 mg 錠（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用）と 7.5 mg 錠（市販予定製剤）の生物学的同等性は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン^{*3}に従って確認した（156-■■-004）。

*1：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 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）

*2：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 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）

*3：後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」）

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

表 2.5.3-1 に臨床薬理学的検討を行った試験の一覧を示した。

肝硬変における体液貯留を有する患者について、薬物動態の検討を国内 2 試験（156-■■■-004, 156-■■■-002）より、薬力学的作用の検討を国内 4 試験（156-■■■-004, 156-■■■-005, 156-■■■-001, 156-■■■-002）より行った。肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした母集団薬物動態解析結果については、サムスカ 15 mg 錠の初回申請時に提出している [CTD 第 1 部, 1.13.1 既承認時資料 (1.13.1-03), CTD2.7.2.3.1.9 参照]。また、健康成人について、7.5 mg 錠の生物学的同等性試験（156-■■■-004）を国内で実施した。そのほか、他効能の適応において腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156-■■■-282）を米国で実施した。

表 2.5.3-1 臨床薬理試験の一覧

分類	試験番号 (資料番号)	試験略名	対象	実施国
患者を対象として薬物動態又は薬力学的作用を検討した試験	156- ■■■ -004 (5.3.5.1-03)	臨床薬理試験	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	日本
	156- ■■■ -002 (5.3.5.2-02)	7 日間を超える投与試験	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	日本
	156- ■■■ -005 (5.3.5.1-01)	用量設定試験	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	日本
	156- ■■■ -001 (5.3.5.1-02)	プラセボとの二重盲検比較試験	既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者	日本
健康成人を対象とした薬物動態試験	156- ■■■ -004 (5.3.1.2-01)	生物学的同等性試験	健康成人男性	日本
薬物動態及び薬力学的作用における内因性要因の影響を検討した試験	156- ■■■ -282 (5.3.3.3-01) 参考資料	腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	程度の異なる腎機能障害患者	米国

2.5.3.1 肝硬変における体液貯留を有する患者での薬物動態

肝硬変における体液貯留を有する患者にトルバプタン 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の血漿中トルバプタンの累積係数 [$R_{7,ac}(AUC_{24h})$, $R_{7,ac}(C_{max})$, $R_{7,ac}(C_{24h})$] は 1.185～1.247 (平均値) であり、わずかに累積が認められたが、蓄積性は認められなかった (日本: 156-■■■-004)。7.5 mg 投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値を健康成人の 7.5 mg 単回投与時の値と比較すると、それぞれ健康成人の 1.5 倍、4.6 倍となり、肝硬変における体液貯留を有する患者における血漿中トルバプタン濃度は、健康成人より上昇した (日本: 156-■■■-004, 156-■■■-004)。

2.5.3.2 肝硬変における体液貯留を有する患者での薬力学的作用

2.5.3.2.1 尿量

トルバプタン 3.75 mg 又は 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の投与 1 日目の尿排泄速度は、両投与群共に投与後 0～4 時間からベースラインと比べて大きくなった。ベースラインからの変化量は、投与後 4～8 時間で最も大きかった。投与後 12～24 時間のベースラインからの変化量は、他の区間と比べて小さくなった。7 日目の尿排泄速度は、1 日目と比べて低下傾向を示した（日本：156-■■-004）。

トルバプタン 3.75 mg～30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の 1 日目及び 7 日目の 24 時間尿量（1 日尿量）のベースラインからの変化量は用量依存的に増加した。7 日目の 24 時間尿量は 1 日目に比べて減少が認められた（日本：156-■■-004, 156-■■-005, 156-■■-001）。7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した時の 14 日目の 24 時間尿量は 7 日目と同程度であり、1 日目に比べて減少が認められたが、ベースライン値よりも大きかった（日本：156-■■-002）。

2.5.3.2.2 尿中電解質排泄量及び尿浸透圧

トルバプタン 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の 1 日尿中ナトリウム排泄量及び 1 日尿中カリウム排泄量は、投与 1 日目及び 7 日目共にベースラインと比べて大きな変化は認められなかった（日本：156-■■-004, 156-■■-005）。

トルバプタン 3.75 mg～30 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の投与 1 日目及び 7 日目の尿浸透圧はベースラインと比べて低下した（日本：156-■■-004, 156-■■-005）。区間尿でみると、トルバプタン 3.75 mg 群及び 7.5 mg 群の 1 日目及び 7 日目の尿浸透圧は、投与後 0～4 時間から低下し、投与後 4～8 時間で最も低下した。その程度はいずれの群も 1 日目で大きかった（日本：156-■■-004）。

2.5.3.2.3 血清電解質濃度

トルバプタン 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の血清ナトリウム濃度は、投与 1 日目から 7 日目までベースライン値から上昇した。後観察 2 日目又は後観察 7～10 日目には低下し、ベースラインと同程度になった（日本：156-■■-004, 156-■■-005, 156-■■-001）。7.5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した時の血清ナトリウム濃度については、投与 7 日目以降のベースラインからの変化量は減少し、14 日目にはベースラインとほぼ同じ値となった（日本：156-■■-002）。血清カリウム濃度については、トルバプタン投与によりベースライン値から大きな変化は認められなかった（日本：156-■■-004, 156-■■-005）。

2.5.3.2.4 血漿中 AVP 濃度

トルバプタン 7.5 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した時の投与 7 日目の血漿中 AVP 濃度は、ベースライン値から上昇した。後観察 7～10 日目にはベースライン値に戻った（日本：156-■■-004, 156-■■-005, 156-■■-001）。

2.5.3.3 腎機能低下の影響

肝硬変における体液貯留を有する患者にトルバプタン 3.75 mg 又は 7.5 mg を単回投与時に、トルバプタンの AUC_{∞} 及び AUC_t は、腎機能低下に伴い増加する傾向が認められた（日本：156-■■-004）。

一方、24 時間尿量のベースラインからの変化量は腎機能低下に伴って減少したが、いずれの eGFR 分類（eGFR > 60 mL/min, eGFR 30~60 mL/min, eGFR < 30 mL/min）においてもプラセボ群より増加が認められた（日本：156-■■-004, 156-■■-005, 156-■■-001）。

2.5.3.4 QTc への影響

健康成人（外国人）を対象とした QTc への影響を検討した試験（米国：156-■■-245）では、トルバプタンによる QTc 延長作用は認められなかった[CTD 第 1 部, 1.13.1 既承認時資料(1.13.1-03), CTD2.7.2.2.2.6 参照]。本試験においてトルバプタン 300 mg を 5 日間反復投与した際の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は、肝硬変における体液貯留を有する患者にトルバプタン 7.5 mg を 7 日間反復投与した際（日本：156-■■-004）の C_{max} 及び AUC_{24h} よりも大きく、曝露量（ C_{max} 及び AUC_{24h} ）の点において、肝硬変における体液貯留を有する患者でも、推奨用量の範囲内で QTc の延長は認められないことが推測される。

2.5.4 有効性の概括評価

肝硬変における腹水、下肢浮腫などの体液貯留に対する標準的治療として抗アルドステロン薬とループ利尿薬が繁用されている。しかし、これらの既存の利尿薬では、電解質低下などの副作用をきたす、又はその懸念により十分な効果が得られる用量まで増量できない場合がある。更に、低アルブミン血症などにより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。このため、既存の利尿薬を投与しても、効果不十分な肝硬変における体液貯留状態に対する新たな治療選択肢が期待される。

以上のことから、これらの患者を対象にトルバプタンを追加投与することにより、有効性を評価した。

2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要

有効性評価に用いた試験は、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（以下、肝硬変における体液貯留を有する患者）を対象として国内で実施した、第Ⅱ相 2 試験、第Ⅲ相 3 試験の計 5 試験（以下、有効性評価試験）である。これらすべてを評価資料とした。

有効性評価試験の内訳は、156-■-002 試験（第Ⅱ相、投与量：トルバプタン 15 mg, 30 mg, 60 mg への漸増、以下、用量探索試験）、156-■-005 試験（第Ⅱ相、投与量：7.5 mg, 15 mg, 30 mg, プラセボ、以下、用量設定試験）、156-■-001 試験（第Ⅲ相、投与量：7.5 mg, プラセボ、以下、プラセボとの二重盲検比較試験）、156-■-002 試験（第Ⅲ相、投与量：7.5 mg, 15 mg, 以下、7 日間を超える投与試験）、156-■-004 試験（第Ⅲ相、投与量：3.75 mg, 7.5 mg, 以下、臨床薬理試験）である。有効性評価試験の要約を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 有効性評価試験の要約

区分	試験略名 試験番号 添付資料番号 (資料の取扱い)	試験デザイン	用量及び投与方法 (経口投与)	投与 期間	有効性解析 対象例数
第Ⅱ相	用量探索試験 156-■-002 5.3.5.2-01 (評価)	多施設 用量漸増 非盲検	15 mg の 1 日 1 回から開始し、 症状が消失せず安全性に問題がないと判断されれば 30 mg, 60 mg の 1 日 1 回へ漸増	各用量 3 日間 ずつ最長 9 日間	17 例
	用量設定試験 156-■-005 5.3.5.1-01 (評価)	多施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 4 群並行群間	プラセボ, 7.5 mg, 15 mg, 30 mg を 1 日 1 回	7 日間	プラセボ : 26 例 7.5 mg : 25 例 15 mg : 25 例 30 mg : 25 例
第Ⅲ相	プラセボとの二重盲検比較試験 156-■-001 5.3.5.1-02 (評価)	多施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群並行群間	プラセボ, 7.5 mg を 1 日 1 回	7 日間	プラセボ : 80 例 7.5 mg : 82 例
	7 日間を超える投与試験 156-■-002 5.3.5.2-02 (評価)	多施設 非対照 非盲検	7.5 mg を 1 日 1 回, 7 日間投与し、被験者の状態に応じて、 1) 投与終了 2) 7.5 mg 又は 15 mg を 1 日 1 回更に 7 日間投与	7 日間 又は 14 日間	全体 : 51 例 (8 日以降非継続 : 8 例を含む) 7.5 mg 継続 : 30 例 15 mg 増量 : 13 例
	臨床薬理試験 156-■-004 5.3.5.1-03 (評価)	多施設 無作為化 二重盲検 2 群並行群間	3.75 mg, 7.5 mg を 1 日 1 回	7 日間	3.75 mg : 16 例 7.5 mg : 20 例

2.5.4.1.1 試験デザイン

有効性評価試験はすべて入院下で、自由飲水のもとに実施した。

第Ⅱ相の用量探索試験 (156-■-002) は、有効性及び安全性、並びに用量反応性を検討する目的で、トルバプタンを 15 mg, 30 mg, 60 mg と漸増して、それぞれ 1 日 1 回朝食後に 3 日間ずつ最長 9 日間経口投与する、多施設、用量漸増、非盲検試験として実施した。治験薬の投与継続判定は、15 mg と 30 mg の投与最終日 (投与 3 日目) に行い、下肢浮腫及び腹水が共に消失した場合には投与終了、下肢浮腫又は腹水のいずれかが残っている場合には、安全性を十分に確認したうえで、次の用量を投与した。用量設定試験 (156-■-005) は、最終投与時の体重のベースラインからの変化量に対する用量反応性を検討する目的で、トルバプタンの 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 群並行群間試験として実施した。なお、用量探索試験は各用量 3 日間ずつ最長 9 日間投与する漸増法で実施していることから、用量設定試験以降の試験と試験デザインが大きく異なっている。このため、試験間の有効性を比較検討する対象とはしなかった。

第Ⅲ相のプラセボとの二重盲検比較試験 (156-■-001) は、用量設定試験の結果から推奨用量と

考えたトルバプタン 7.5 mg の有効性の検証及び安全性の検討を目的として、1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する、多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 群並行群間試験として実施した。7 日間を超える投与試験（156-■-002）は、7 日間を超える投与での有効性及び安全性について検討する目的で、トルバプタン 7.5 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与後、更に 7.5 mg 又は効果が不十分な場合は 15 mg に増量して 7 日間投与する、多施設、非対照、非盲検試験として実施した。7 日間を超える投与試験での投与 8 日目以降の用量選択については「2.7.3.1.2.7 投与 8 日目以降の用量判定基準：7 日間を超える投与試験（156-■-002）」に示した。臨床薬理試験（156-■-004）は、薬力学的作用、薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、トルバプタン 3.75 mg 又は 7.5 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与する多施設、無作為化、二重盲検、2 群並行群間試験として実施した。

プラセボとの二重盲検比較試験では、投与期間を 7 日間と設定して検証試験を行った。投与期間は、用量設定試験の結果、トルバプタン 7.5 mg の 7 日間投与により、体重変化量でプラセボ群との群間に統計学的に有意な差が認められ、7 日間の有効性評価が可能であると判断した（「2.7.3.2.2 用量設定試験（156-■-005）」参照）ことから設定した。また、プラセボを対照薬としているため、無効例に対しての倫理的側面も考慮した。

2.5.4.1.2 対象集団

用量探索試験では、既存の利尿薬を投与しても、腹水又は下肢浮腫が認められる肝硬変患者を対象とした。用量設定試験以降は、肝硬変における体液貯留では腹水量の減少が臨床上重要であると考え、下肢浮腫の有無は問わずに腹水が認められることを必須とし、既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象とした。

また、第Ⅲ相 3 試験では、本剤の投与対象となる、肝硬変における体液貯留を有する患者のうち電解質異常などによる副作用やその懸念により既存の利尿薬が増量できない、又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患者が適切に組み入れられるように、選択基準として「既存の利尿薬治療では、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ず、腹水が認められる患者。又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、腹水が認められる患者」の条件を明記した。この選択基準を満たしているかどうかを確認するため、組み入れ時に既存の利尿薬を増量又は追加できない理由を調査した。その結果、いずれの試験でも投与対象として適切な被験者が組み入れられていた（表 2.7.3.6-1 参照）。更に、組み入れられた被験者が投与対象として妥当であることの確認のため、治験薬投与終了又は中止後に行われた追加治療の状況を調査した。その結果、いずれの試験でもトルバプタン群の約 90%が治験薬投与終了又は中止後に既存経口利尿薬の用量変更又は追加がなかった。用量変更又は追加が実施されていた約 10%の被験者については、電解質異常などの副作用の懸念はあるもののやむをえず用量変更又は追加したなどの理由が主であり、既存の利尿薬でも体液貯留状態のコントロールが可能であるような、トルバプタンの投与対象として不適切であったと考えられる被験者は組み入れられていなかったと判断した（2.7.3.3.2.2 参照）。

有効性評価試験で設定した選択基準及び除外基準は、表 2.7.3.1-2 に示した。本剤は既存の利尿薬に追加投与することから、選択基準として既存の利尿薬について規定した。用量探索試験では、フロセミド（40 mg/日以上）のみを設定していたが、用量設定試験以降は、ループ利尿薬及び抗

アルドステロン薬の2剤の併用と設定した（「2.7.3.1.2.3 (2) 組み入れ基準」参照）。2剤の用量については、「2.5.4.1.3 併用利尿薬に関する規定」に記載した。除外基準では有効性評価への影響を考慮して、有効性評価試験5試験すべてで、アルブミン製剤の治験薬投与前の使用を制限した。そのほか、有効性評価試験で設定した選択基準及び除外基準は、ほぼ同じであり、試験間で大きく異なるものではない（表2.7.3.1-2参照）。

有効性評価試験の対象となった被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性を表2.5.4-2に示した。試験間の男女比、平均年齢に大きな違いはなかった。肝硬変の成因はC型肝炎の割合が高かった。

表 2.5.4-2 有効性評価試験の対象となった被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性

試験の種類	プラセボとの二重盲検比較試験 (156-001)		用量探索試験 (156-002)	用量設定試験 (156-005)				7日間を超える投与試験 (156-002)	臨床薬理試験 (156-004)	
	7.5 mg	プラセボ	有効性解析対象	7.5 mg	15 mg	30 mg	プラセボ	7.5 mg	3.75 mg	7.5 mg
人口統計学的及びその他の特性										
被験者数	82	80	17	25	25	25	26	51	16	20
性別	男性	52 (63.4)	49 (61.3)	14 (82.4)	18 (72.0)	21 (84.0)	15 (60.0)	17 (65.4)	36 (70.6)	12 (75.0)
	女性	30 (36.6)	31 (38.8)	3 (17.6)	7 (28.0)	4 (16.0)	10 (40.0)	9 (34.6)	15 (29.4)	7 (35.0)
年齢 (歳)	平均値	66.3	66.4	57.6	64.5	64.8	62.8	63.5	67.7	63.6
	標準偏差	9.4	8.7	7.1	9.4	9.7	10.4	10.1	8.9	10.3
肝硬変の成因 (複数選択)	B型肝炎	5 (6.1)	7 (8.8)	4	4 (16.0)	4 (16.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	1 (2.0)	1 (6.3)
	C型肝炎	48 (58.5)	42 (52.5)	6	13 (52.0)	16 (64.0)	17 (68.0)	13 (50.0)	30 (58.8)	11 (68.8)
	アルコール性肝炎	27 (32.9)	20 (25.0)	5	7 (28.0)	7 (28.0)	4 (16.0)	6 (23.1)	20 (39.2)	3 (18.8)
	原発性胆汁性肝硬変	2 (2.4)	4 (5.0)	1	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (3.9)	0 (0.0)
	不明	6 (7.3)	10 (12.5)	0	2 (8.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (7.7)	3 (5.9)	0 (0.0)
	その他	2 (2.4)	2 (2.5)	1	1 (4.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (5.0)

例数 (%)

7日間を超える投与試験：7.5 mg を7日間投与された被験者のデータ。

<2.7.3：表2.7.3.6-1より作成>

2.5.4.1.3 併用利尿薬に関する規定

トルバプタンは、既存の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留に対して開発を行ったため、治験薬投与開始前の利尿薬の種類や投与量及びこれらの反応性（有効性）について一定の基準を設けた。

有効性評価への影響を考慮して、少なくとも治験薬投与開始3日前から最終投与翌日の投与終了時検査まで、既存利尿薬の用法・用量を固定することとした。

プラセボとの二重盲検比較試験では、既存利尿薬の種類をループ利尿薬及び抗アルドステロン薬の2種類とし、投与量は承認用量（1日量）を基に設定した。肝硬変における体液貯留に対しては、抗アルドステロン薬が第一選択薬となるが、利尿作用を期待してループ利尿薬を使用する場合も多い。このため、既存利尿薬の種類は、日本で市販されている経口薬剤として、ループ利尿薬では「フロセミド、ブメタニド、ピレタニド、アゾセミド、トラセミド」を、抗アルドステロン薬では「スピロノラクトン」を選択した。用量は、ループ利尿薬「フロセミド」、抗アルドステロン薬「スピロノラクトン」の承認用量（1日量）を基に設定した。フロセミド以外の他のループ利尿薬は、フロセミドの相当量として用量を規定した。被験者の状態によってはどちらか一方

は承認用量(1 日量)未満の用量が投与される場合もあることを考慮し、「フロセミド相当量 40 mg/日以上 + スピロノラクトン 25 mg/日以上, 又は, フロセミド相当量 20 mg/日以上 + スピロノラクトン 50 mg/日以上」とした。

有効性評価試験のうち, 最初に実施した用量探索試験では, 電解質異常などの副作用又はその懸念からループ利尿薬を増量できない患者での有用性を期待して, 既存利尿薬の種類をフロセミドに限定し, 用量は承認用量(1 日量)下限(40 mg/日)以上とした。用量設定試験, 7 日間を超える投与試験, 臨床薬理試験では, プラセボとの二重盲検比較試験と同じ設定とした。

有効性評価試験のうち, 用量設定試験以降の 4 試験では, 併用利尿薬を 2 種類と規定した。この 4 試験での既存利尿薬の使用状況は, スピロノラクトンの使用量が承認用量範囲以上の 100 mg/日以上を使用していた被験者の割合が 10%~40%, フロセミド相当量 80 mg/日以上を使用していた被験者の割合は, 20%~50%であった。7 日間を超える投与試験ではトルバプタン 7.5 mg 群でフロセミド 80 mg/日以上を使用していた被験者の割合が 4 試験中で最も高く, 約 50%であった。

既存の利尿薬に対する反応性(有効性)の観点から, 体液貯留状態が変化していないことを確認するため, 「治療期(治験薬投与期)移行の基準」を設定した。いずれの有効性評価試験でも, 観察期の 3 日間に用法・用量を変更することなく規定の利尿薬を服用し, 観察期 2 日目と 3 日目(治験薬投与開始前の 2 日間)の体重差は 1.0 kg 以下とした。

2.5.4.1.4 有効性評価項目

(1) 主要評価項目

有効性評価試験のうち, 用量設定試験及びプラセボとの二重盲検比較試験では, 体重のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。7 日間を超える投与試験及び臨床薬理試験では, 主要評価項目を設定せず, 有効性評価項目として, 体重のベースラインからの変化量を求めた。用量探索試験では最終用量での肝性浮腫改善率を主要評価項目とし, 副次的評価項目として体重変化量を設定した。

体重変化量は体液貯留状態を総合的に把握するうえで通常診療でも使用されている指標である。体液量の異常を疑う場合にはできる限り毎日体重を測定すべきと言われており³¹, 既存利尿薬での治療の際にも毎日の体重測定が必要とされている³²。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とした。検証試験であるプラセボとの二重盲検比較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。

(2) 副次的評価項目

有効性評価試験 5 試験のうち, 用法・用量などの試験デザインが異なる用量探索試験を除いた, 用量設定試験, プラセボとの二重盲検比較試験, 7 日間を超える投与試験及び臨床薬理試験での副次的評価項目を表 2.5.4-3 に示した。用量探索試験の副次的評価項目は, 表 2.7.3.1-6 に示した。プラセボとの二重盲検比較試験で設定した主な副次的評価項目は, CT による腹水量, 腹部エコーによる腹水貯留状態の変化, 腹囲, 下肢浮腫, 体液貯留に伴う臨床症状である。CT による腹

水量は、腹水が肝硬変の体液貯留状態を表す代表的な所見の一つであることから、プラセボとの二重盲検比較試験及び臨床薬理試験で設定した。CT による腹水量は Oriuchi らの方法³³に従って実施した。

表 2.5.4-3 トルバプタン 7.5 mg 投与群を設定した有効性評価試験での副次的評価項目

副次的評価項目 ^a	用量設定試験 156- ■■ -005	プラセボとの二重盲検比較試験 156- ■■ -001	7日間を超える投与試験 156- ■■ -002	臨床薬理試験 156- ■■ -004
体重のベースラインからの変化率	○	○	○	○
CTによる腹水量のベースラインからの変化量及び変化率		○		○
腹部エコーによる腹水量のベースラインからの変化量 ^b	○			
腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率及び消失率		○	○	○
腹部エコーによる腹水の有無での消失率	○			
腹囲測定による腹水改善度での改善率 ^c	○			
体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感，食欲低下，倦怠感，臥位での圧迫感，呼吸困難感，全身状態）の改善率及び消失率 ^d		○	○	○
腹囲のベースラインからの変化量及び変化率	○	○	○	○
下肢浮腫の改善率及び消失率	○	○	○	○
下肢浮腫の程度推移	○			
胸部エコーによる胸水の有無での消失率	○	○	○	○
CT又は腹部エコーによる腹水量のベースラインからの変化量と、体重又は腹囲のベースラインからの変化量との相関	○			

^a：156-■■-002 及び 156-■■-004 試験は有効性評価項目として設定した。

^b：腹部エコーによる腹水量の測定方法は Inadomi らの方法³⁴を用いた。

^c：腹囲測定による腹水貯留状態の改善は、腹囲の変化量により改善度を判定した。改善度は、改善：2 cm 以上の減少，不変：2 cm 未満の増減，悪化：2 cm 以上の増加，とした。

^d：全身状態は改善率のみとした。

<2.7.3：表 2.7.3.1-6 より作成>

2.5.4.1.5 解析方法

有効性の主たる解析対象集団は、有効性評価試験のいずれの試験も、「治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後の有効性に関するデータが得られた被験者」とした。

各評価項目の最終投与時の値は LOCF 法により補完して解析した。第Ⅲ相試験では、CT による腹水量については、最終投与時の値が欠測の場合、ベースライン値で補完した。

プラセボとの二重盲検比較試験での主要評価項目である体重のベースラインからの変化量については、t 検定を用いて投与群間の比較を行い、両側有意水準 5%で、プラセボに対するトルバプタン 7.5 mg の優越性を検証した。副次解析として、体重のベースライン値を共変量とした共分散分析、CT による腹水量のベースライン値を共変量とした共分散分析を行い、調整済み平均値についてそれぞれ投与群間の比較を行った。

プラセボとの二重盲検比較試験で副次的評価項目に設定した CT による腹水量のベースラインからの変化量については、主要評価項目と同様の解析を行った。また、下肢浮腫の改善率につい

ては、ベースラインから最終投与時まで所見が認められない被験者を除いて算出した結果のみを本項に記載した。改善率を算出する評価項目では、著明改善又は改善〔腹部エコーによる腹水貯留状態の変化は消失又は改善〕と判定された被験者を「改善例」、不変又は悪化と判定された被験者を「非改善例」として、改善例の割合を求めた。

評価項目間の関係性については、4 試験（156-■-005, 156-■-001, 156-■-002, 156-■-004）を統合解析し、表 2.7.3.1-13 に示した項目について、検討した。用量設定試験での CT による腹水量は、治験途中からの追加項目であり、かつ実施可能な医療機関で同意の得られた被験者でのみ実施しているため、他の 2 試験（156-■-001, 156-■-004）とは併合しなかった。7 日間を超える投与試験は 7 日投与時までのデータを用い、いずれの試験でも各項目データのある被験者のみを対象とした。また、最終投与時の腹水量の値をベースライン値で補完している被験者は除外した。体液貯留に伴う臨床症状についてはベースラインにそれぞれの所見が認められない被験者を、下肢浮腫についてはベースラインから最終投与時まで下肢浮腫が認められない被験者を、それぞれ集計から除いた結果を用いた。関係性の検討にあたっては、投与群は区別せずに実施した。連続データについては Pearson の相関係数を算出した。

2.5.4.2 有効性の結果

有効性評価試験 5 試験のうち、用法・用量などの試験デザインが異なる用量探索試験を除いた、4 試験（用量設定試験、プラセボとの二重盲検比較試験、7 日間を超える投与試験、臨床薬理試験）で得られた成績を示した。ただし、7 日間を超える投与試験では、プラセボとの二重盲検比較試験（156-■-001）の投与期間である 7 日目までの成績を示した。

2.5.4.2.1 体重

プラセボとの二重盲検比較試験では、体重のベースラインからの変化量は、最終投与時の平均値がトルバプタン 7.5 mg 群-1.95 kg、プラセボ群-0.44 kg であり、7.5 mg 群はプラセボ群に比べて有意に減少した（ $p < 0.0001$, t 検定）。用量設定試験（156-■-005）でもプラセボ群と比べて有意な減少が認められた。7 日間を超える投与試験（156-■-002）及び臨床薬理試験（156-■-004）でも同程度の体重減少が認められており、いずれの試験でも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）。プラセボとの二重盲検比較試験での体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.5.4-1 に示した。

プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、7.5 mg 群の体重の変化量は、ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロノラクトン 100 mg/日以上の被験者とループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロノラクトン 100 mg/日未満の被験者で違いはなかった。肝硬変の重症度、肝硬変の成因、血清ナトリウム濃度、血清アルブミン値は、体重減少量に影響を及ぼさなかった。そのほか、被験者数の少ない層を有する因子以外、特定のサブグループが体重減少に影響することはなかった。

Moore らが提唱する肝硬変に伴う腹水の治療に関する指針³⁵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ではあるが、4 日間以上平均 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が定義の一

つとされている³⁶。トルバプタンは、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、体液貯留が認められる患者に追加投与していることから、7日間で-1.95 kgを減少させたことの意義は大きいと考える。

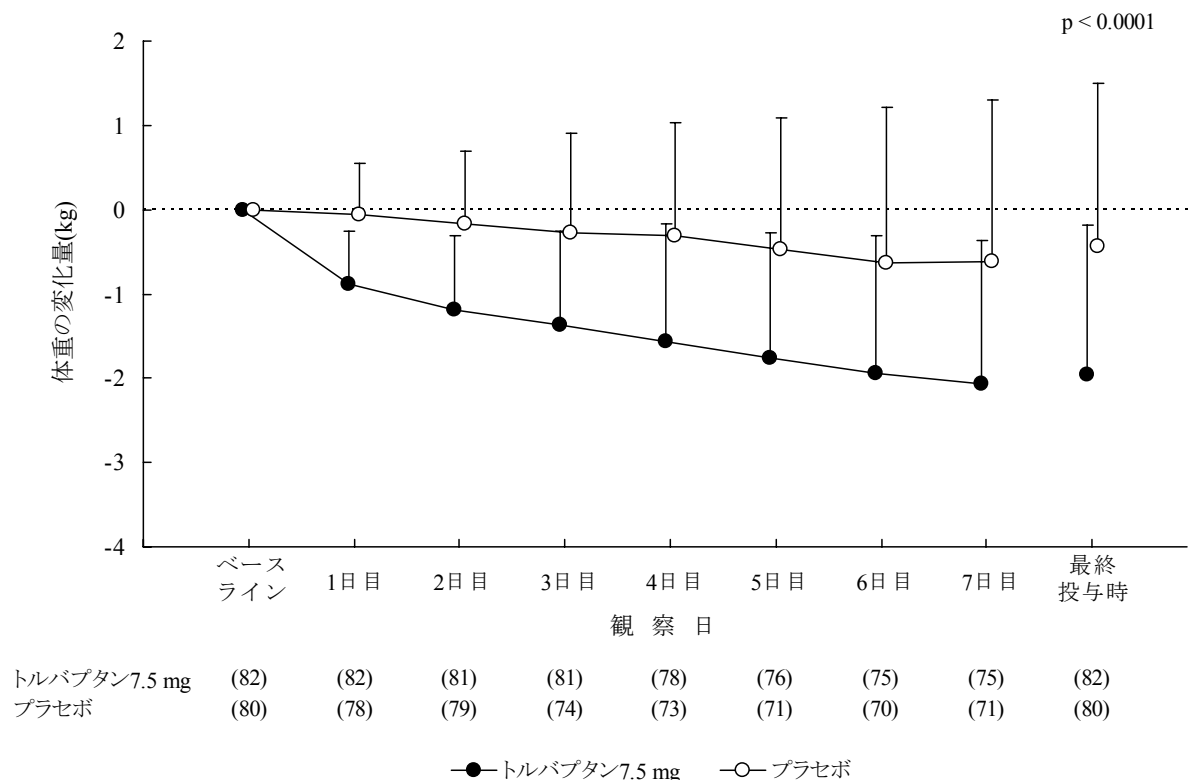


図 2.5.4-1 体重のベースラインからの変化量の推移（プラセボとの二重盲検比較試験）

平均値 ± 標準偏差, () : 例数

p 値 : Student の t 検定。最終投与時での群間比較。

<2.7.3 : 図 2.7.3.3-1 より作成>

2.5.4.2.2 尿量

トルバプタン投与後の尿量は、投与1日目に最も大きく増加するため（2.7.2.3.2.1 参照），トルバプタンの投与1日目の1日尿量を利尿作用の指標とした。トルバプタン 7.5 mg 群の1日目の1日尿量の増加量は、プラセボとの二重盲検比較試験、用量設定試験のいずれもプラセボ群と比べて約 1000 mL 増加した。7日間を超える投与試験、臨床薬理試験でも1日尿量は1日目から増加し、いずれの試験でも、7.5 mg 群の一定した利尿作用が認められた。

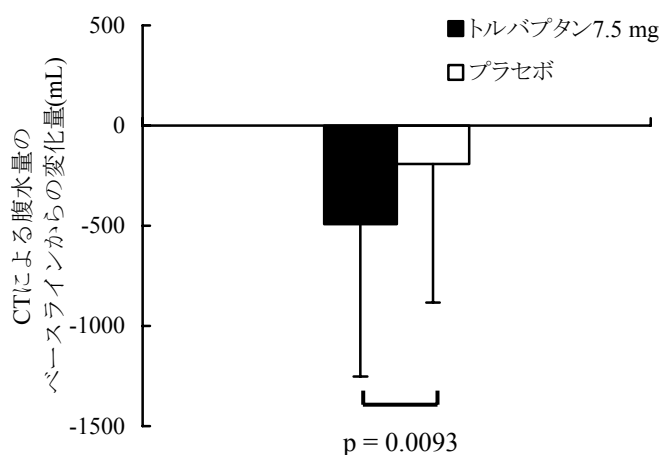
2.5.4.2.3 CTによる腹水量

プラセボとの二重盲検比較試験では、CTによる腹水量のベースラインからの変化量は、最終投与時の平均値がトルバプタン 7.5 mg 群-492.4 mL、プラセボ群-191.8 mLであり、7.5 mg 群はプラセボ群に比べて減少した（p=0.0093, t 検定）（図 2.5.4-2）。臨床薬理試験の 7.5 mg 群でも、腹

水量の変化量の平均値はプラセボとの二重盲検比較試験と同程度（-514.0 mL）であった。これらのことから、トルバプタン 7.5 mg/日には腹水量の減少効果があると判断した。

また、プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、7.5 mg 群の CT による腹水量の変化量は、ループ利尿薬 80 mg/日以上又はスピロノラクトン 100 mg/日以上の被験者とループ利尿薬 80 mg/日未満かつスピロノラクトン 100 mg/日未満の被験者で同程度であった。肝硬変の重症度、血清ナトリウム濃度、血清アルブミン値は、腹水減少量に影響を及ぼさなかった。そのほか、被験者数が少なく影響が明らかではない因子以外、特定のサブグループが腹水量減少に大きく影響することはなかった。

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トルバプタンを追加投与した結果、プラセボ群に比べて腹水量を減少させたことの意義は大きいと考える。更に、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で腹水量を直接測定し、検証した結果は存在しない。このため、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える。



トルバプタン 7.5 mg (82)
プラセボ (80)

図 2.5.4-2 CT による腹水量のベースラインからの変化量（プラセボとの二重盲検比較試験）

平均値 ± 標準偏差, () : 例数

p 値 : Student の t 検定。最終投与時での群間比較。

<2.7.3 : 図 2.7.3.3-5 より作成>

2.5.4.2.4 腹部エコーによる腹水貯留状態の変化

トルバプタン 7.5 mg 群の腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率は、プラセボとの二重盲検比較試験で 56.3%（プラセボ群との比較 : $p = 0.0001$, Fisher の直接確率法）, 7 日間を超える投与試験で 53.1%, 臨床薬理試験では 44.4%であり、いずれの試験でも改善が認められた。

プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、被験者数の少ない層を有する因子以外、特定のサブグループが腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率に影響することはなかった。

2.5.4.2.5 腹囲

トルバプタン 7.5 mg 群の腹囲のベースラインからの変化量は、最終投与時の平均値がプラセボとの二重盲検比較試験、用量設定試験でそれぞれ-3.38 cm, -2.98 cm であった [プラセボ群との比較：それぞれ, $p = 0.0001$ (t 検定), $p = 0.0900$ (投与群を要因とした分散分析に基づく多重性を調整していない検定)]。7 日間を超える投与試験では、-2.52 cm, 臨床薬理試験では-1.61 cm であった。7.5 mg 群の腹囲変化量は、いずれの試験でも減少が認められた。

プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、被験者数の少ない層を有する因子以外、特定のサブグループが腹囲変化量に影響することはなかった。

2.5.4.2.6 下肢浮腫

有効性評価試験 4 試験のうち、トルバプタン 7.5 mg 群でベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者が 10 例以上であったのは、プラセボとの二重盲検比較試験、用量設定試験、7 日間を超える投与試験であり、その割合は 50%~60%であった。これら 3 試験での 7.5 mg 群の最終投与時の下肢浮腫の改善率は、プラセボとの二重盲検比較試験、用量設定試験で、それぞれ 54.8%, 30.8% であり [プラセボ群との比較：それぞれ, $p = 0.0168$ (Fisher の直接確率法), $p = 1.0000$ (Fisher の直接確率法)] , 7 日間を超える投与試験では下肢浮腫の改善率は 50.0%であった。

プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、被験者数の少ない層を有する因子以外、特定のサブグループが下肢浮腫の改善率に影響することはなかった。

下肢浮腫は腹水と共に、肝硬変における体液貯留の主な所見である。有効性評価試験では、既存利尿薬を使用している被験者が 50%~60%であった。プラセボとの二重盲検比較試験及び7日間を超える投与試験では、7.5 mg 群の下肢浮腫改善率が 50%以上であり、更に、プラセボとの二重盲検比較試験ではプラセボ群より高い改善率であった。これらのことから、臨床的にはトルバプタン 7.5 mg/日で下肢浮腫改善効果が認められると考えた。

2.5.4.2.7 体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）

プラセボとの二重盲検比較試験、7 日間を超える投与試験、臨床薬理試験でベースライン時に腹部膨満感が認められた被験者の割合は 70%~90%であった。トルバプタン 7.5 mg 群の最終投与時の腹部膨満感の改善率は、プラセボとの二重盲検比較試験で 62.5% (プラセボ群との比較： $p = 0.0090$, Fisher の直接確率法) であった。臨床薬理試験では 7.5 mg 群の腹部膨満感の改善率は他試験よりは低いものの約 50%であり、7 日間を超える投与試験ではプラセボとの二重盲検比較試験と同様に 60%を超えていた。7.5 mg 群の最終投与時の全身状態の改善率は、プラセボとの二重盲検比較試験で 71.0% (プラセボ群との比較： $p = 0.0090$, Fisher の直接確率法) であった。臨床薬理試験では 7.5 mg 群の全身状態の改善率は他試験よりは低いものの 50%であり、7 日間を超える投与試験ではプラセボとの二重盲検比較試験と同様に 70%を超えていた。

プラセボとの二重盲検比較試験でサブグループによる影響を検討したところ、被験者数の少ない層を有する因子以外、特定のサブグループが腹部膨満感及び全身状態の改善率に影響することはない。

体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）は医師が客観的に評価したものではなく、

被験者自身が体液貯留状態を主観的に評価したものである。このため、確立した指標ではないものの、患者の体液貯留状態が直接反映されている評価項目であると推察する。このような評価項目である体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）で、トルバプタン 7.5 mg/日投与により改善効果が認められたことは、臨床的に有意義なものであると考える。

2.5.4.2.8 評価項目間の関係性

体重変化量と体液貯留所見及び症状〔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, 156-■-001, 156-■-002, 156-■-004）を統合解析し、検討した（「2.5.4.1.5 解析方法」）。その結果、体重の変化量と腹水量の変化量には相関が認められ、体重の変化量と腹囲の変化量にも相関が認められた（腹水量： $r=0.48$, $p<0.0001$, 腹囲： $r=0.73$, $p<0.0001$ ）。また、その他の体液貯留所見及び症状〔腹水貯留状態、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）〕が改善した被験者では、体重減少量が大きかった（「2.7.3.3.4.1 体重と他の有効性評価項目との関係」参照）。これらのことから、体重の変化量は総合的に体液貯留状態の変化を反映する指標であり、主要評価項目として適切であったと判断する。

副次的評価項目の CT による腹水量、腹囲についても、評価項目間の関係性を検討した。その結果、腹水量の変化量は腹囲の変化量と相関が認められた（ $r=0.53$, $p<0.0001$ ）。更に、その他の体液貯留所見及び症状〔腹水貯留状態、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）〕が改善した被験者の腹水減少量は、腹水貯留状態が改善： -833.9 mL, 腹部膨満感が改善： -688.9 mL, 全身状態が改善： -889.5 mL と、いずれも腹水減少量が大きかった（「2.7.3.3.4.2 CT による腹水量と他の有効性評価項目との関係」参照）。第Ⅲ相試験では、副次的評価項目として CT による腹水量だけではなく、腹部エコーによる腹水貯留状態の変化も検討した。評価項目間の関係性の検討結果から、機器を用いた直接的な腹水量の定量（CT による腹水量）と、医師判断を伴う間接的な腹水量の定性（腹部エコーによる腹水貯留状態の変化）には関係性のあることが示され、いずれの指標からでも腹水の改善（減少）を確認することが可能であることが示された。

また、腹囲の変化も体液貯留状態の変化を反映していることが示唆された（「2.7.3.3.4.3 腹囲と他の有効性評価項目との関係」参照）。

これらのことから、副次的評価項目と設定した、CT による腹水量、腹部エコーによる腹水貯留状態の変化、腹囲、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）は、互いに関係性があることが示された。

以上のとおり、体重は腹水量などの体液貯留所見及び症状〔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）〕を総合的に反映する指標であることが確認された。また、体液貯留所見及び症状の各項目間でも互いに関係性があることが示された。これらのことから、肝硬変における体液貯留を有する患者でトルバプタン 7.5 mg/日が体重を有意に減少させたことの意義は大きいと考える。

2.5.4.3 7日間を超える投与での有効性

本申請効能での検証試験は、用量設定試験で設定した7日間で有効性評価が可能であったこと（「2.7.3.2.2 用量設定試験（156-■■■-005）」参照）、プラセボ対照のため無効例に対しての倫理的側面も考慮する必要があったことから、7日間で評価を行った。しかし、本剤の投与対象となる患者では7日間投与でも効果が不十分な場合も想定される。また、用量設定試験では、投与1日目から7日目まで継続した体重減少が認められており（図2.7.3.3-2参照）、投与を継続することにより更なる効果も期待された。そこで、7日間を超える投与試験では、既存の利尿薬を投与しても、腹水が認められる肝硬変患者を対象として、トルバプタン7.5 mg/日を7日間投与後、更に7.5 mg/日又は効果が不十分な場合は15 mg/日に増量して7日間投与した（図2.7.3.1-1参照）。トルバプタン7.5 mgが投与された被験者51例のうち、7.5 mgを更に7日間、計14日間継続した被験者は30例であった。7.5 mgを、7日を超えて投与した被験者の体重の変化量（平均値、以下同様）は、7日目に-2.22 kg、最終投与時には-2.97 kgとなり、8日目以降の更なる減少が認められた。また、8日目以降14日目まで継続した体重減少を示す被験者が認められていることから、14日目以降も体重減少が期待できる被験者が存在すると考えられる（図2.7.3.5-1参照）。7日間を超える投与試験ではCTによる腹水量を実施していないため、腹水量についてはデータがないものの、腹水量を反映する指標である腹部エコーによる腹水貯留状態の改善率も、7日目と比べて最終投与時には改善率がわずかに上昇した。腹囲も7日目-3.62 cm、最終投与時-5.07 cmと、減少していた。また、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感）は8日目以降も改善が維持されていた。

以上のように、被験者数は30例と少なかったものの、トルバプタン7.5 mg/日を7日間投与し、腹水、下肢浮腫などすべての体液貯留状態が消失しない場合に7.5 mg/日を継続投与すると、8日目以降、体重及び腹囲の更なる減少が期待され、腹部エコーによる腹水貯留状態の変化、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感）、下肢浮腫で改善効果の維持が期待された。

2.5.4.4 有効性の結論

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に、トルバプタン7.5 mgを1日1回7日間追加投与した。その結果、全身的な体液貯留状態の変化を表す指標である体重の変化量で、プラセボに対する優越性が検証され、腹水量減少、腹部エコーによる腹水貯留状態の改善、腹囲減少、下肢浮腫改善、体液貯留に伴う臨床症状の改善が認められた。これらの効果は、既存利尿薬の用量、血清アルブミン値、血清ナトリウム濃度に影響されず、特定の因子により影響を及ぼされることはなかった。よって、トルバプタン7.5 mg/日は、本申請の適応対象となる患者の体液貯留状態を改善することが示された。

また、7日間を超えて継続投与することによって、更なる体液貯留の改善が期待された。

2.5.5 安全性の概括評価

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（以下、肝硬変における体液貯留を有する患者）でのトルバプタンの安全性を評価した。

2.5.5.1 安全性評価対象試験及び安全性評価の概観

2.5.5.1.1 安全性評価対象試験

トルバプタンの安全性評価では、国内で実施した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（156-■-002, 156-■-005, 156-■-001, 156-■-002, 156-■-004）、及び健康成人を対象とした生物学的同等性試験1試験（156-■-004）、計6試験を評価資料とした。そのほか、他効能の適応のため米国で実施した腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156-■-282）の結果を、トルバプタンの安全性に対する腎機能障害の影響を検討するうえでの参考資料として示した（「2.5.5.6.2 腎機能障害」）。

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした5試験の内訳は、第Ⅱ相試験が2試験（用量探索試験：156-■-002, 用量設定試験：156-■-005）、第Ⅲ相試験が3試験（プラセボとの二重盲検比較試験：156-■-001, 7日間を超える投与試験：156-■-002, 臨床薬理試験；156-■-004）である。用量探索試験では、トルバプタン15 mg から開始し、30 mg, 60 mg へと3日ごとに漸増して最長9日間投与した。用量設定試験では7.5 mg, 15 mg, 30 mg, 又はプラセボを、プラセボとの二重盲検比較試験では7.5 mg 又はプラセボを、臨床薬理試験では3.75 mg 又は7.5 mg をそれぞれ固定用量で7日間投与した。7日間を超える投与試験では、7.5 mg を7日間投与し、更に7.5 mg を7日間又は15 mg に増量して7日間投与した。いずれの試験でも1日1回投与とした。

生物学的同等性試験では、7.5 mg 市販予定製剤と7.5 mg 治験製剤を2群2期交叉法で単回投与した。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験では、60 mg を単回投与した。

トルバプタンの安全性評価に用いた試験一覧は、表 2.7.4.1.1-1 に示した。

2.5.5.1.2 安全性評価方法

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験での安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、以下同様）、12誘導心電図検査とした。有害事象はMedDRA/J version 14.0を用いて集計した。

2.5.5.1.3 安全性成績の統合

肝硬変における体液貯留を有する患者に対するトルバプタンの安全性は、5試験の安全性成績を統合解析し、総合的に評価した。トルバプタンの用量としては、申請用量である7.5 mg に焦点を当てた。

統合解析の対象は、表 2.5.5-1 に示した2種類のデータセットとした。

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（以下、5試験を統合したデータセットを「肝硬変における体液貯留を有する患者」とする）の安全性解析対象は、トルバプタン7.5 mg 群166例、全用量群266例、プラセボ群106例であった。肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした5試験のうち、プラセボ対照試験2試験（以下、プラセボ対照試験）の安全性解

析対象は、7.5 mg 群 107 例、プラセボ群 106 例であった。

なお、肝硬変における体液貯留を有する患者及びプラセボ対照試験で、治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、安全性解析対象から除外された被験者は、用量設定試験の 3 例（7.5 mg 群 1 例、30 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。これら 3 例とも有害事象が発現したが、いずれも軽度又は中等度で、非重篤であった（表 2.7.4.7.2-1 参照）。

表 2.5.5-1 統合データセットの構成

統合データセット	構成試験		投与量	投与期間	安全性解析対象例数	
	試験の種類	試験番号(試験略名)			トルバプタン	プラセボ
肝硬変における体液貯留を有する患者	第Ⅱ相試験	156- ■■ -002 (用量探索試験)	15 mg ^a 15→30 mg ^a 15→30→60 mg ^a	15 mg : 3日間 15→30 mg : 6日間 15→30→60 mg : 9日間	15 mg : 2 15→30 mg : 5 15→30→60 mg : 11 計18	-
		156- ■■ -005 (用量設定試験)	7.5 mg 15 mg 30 mg プラセボ	7日間	7.5 mg : 25 15 mg : 25 30 mg : 25 計75	26
	第Ⅲ相試験	156- ■■ -001 (プラセボとの二重盲検比較試験)	7.5 mg プラセボ	7日間	7.5 mg : 82	80
		156- ■■ -002 (7日間を超える投与試験)	7.5 mg ^b 7.5→15 mg ^b	7.5 mg : 7日間又は14日間 7.5→15 mg : 14日間	7.5 mg : 38 7.5→15 mg : 13 計51	-
		156- ■■ -004 (臨床薬理試験)	3.75 mg 7.5 mg	7日間	3.75 mg : 19 7.5 mg : 21 計40	-
				合計	266 (うち、7.5 mg:166)	106
プラセボ対照試験	第Ⅱ相試験	156- ■■ -005 (用量設定試験)	7.5 mg プラセボ	7日間	7.5 mg : 25	26
	第Ⅲ相試験	156- ■■ -001 (プラセボとの二重盲検比較試験)	7.5 mg プラセボ	7日間	7.5 mg : 82	80
				合計	107	106

^a : 15 mg から開始し、症状が消失せずに安全性に問題がないと判断されれば 30 mg、60 mg へ漸増

^b : 7.5 mg を 7 日間投与し、被験者の状態に応じて、1) 投与終了、2) 7.5 mg 又は 15 mg を更に 7 日間投与

2.5.5.1.4 対象被験者の特徴

肝硬変における体液貯留を有する患者のうち、申請用量である 7.5 mg を投与された被験者は、各試験ではほぼ同様の選択基準及び除外基準により選択された。各試験の選択基準及び除外基準の詳細は、「2.7.4.1.1.2 対象集団の概要」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群では、男性 66.3%、女性 33.7%、平均年齢は 65.3 歳で、65 歳以上が 56.6%、75 歳以上が 17.5%であった。肝硬変の成因は、C 型肝炎が最も多く 55.4%であった。肝硬変の重症度は、Child-Pugh 分類 B が最も多く 53.6%、次いで C が 45.8%であった。合併症として、静脈瘤が 84.3%、肝癌が 30.7%に認められた。ベースライン時の被験者の状態として、腹水はすべての被験者で認められ、下肢浮腫は 53.0%で認められた。ベ

ースライン時の血清ナトリウム濃度は 130 mEq/L 未満が 9.6%, 130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満が 24.7%, 血清アルブミンは 2.5 g/dL 未満が 29.5%, eGFR (単位: mL/min/1.73 m², 以下略) は 30 未満が 3.6%, 30 以上 60 未満が 44.6%であった。既存の利尿薬は, ループ利尿薬 (フロセミド相当量) を 80 mg/日以上併用していた被験者が 36.7%, 抗アルドステロン薬 (スピロノラクトン) を 100 mg/日以上併用していた被験者が 18.7%であった。プラセボ群の各特性は, 7.5 mg 群と大きく異ならなかった (表 2.7.4.1.3-1, 表 2.7.4.1.3-2 参照)。

健康成人を対象とした生物学的同等性試験では, 対象とした被験者はすべて男性で, 平均年齢は 28.7 歳であった (資料番号 5.3.1.2-01 参照)。

2.5.5.1.5 曝露状況

肝硬変における体液貯留を有する患者で投与期間を通して申請用量であるトルバプタン 7.5 mg を投与された被験者は 166 例で, このうち 7 日間投与された被験者が 71.1% (118/166 例), 14 日間投与された被験者が 18.1% (30/166 例) であった (表 2.7.4.1.2-1 参照)。

生物学的同等性試験は 2 群 2 期交叉法で実施し, 30 例全例にトルバプタン 7.5 mg 市販予定製剤及び 7.5 mg 治験製剤が各期とも単回投与された (資料番号 5.3.1.2-01 参照)。

2.5.5.1.6 比較的良好にみられる有害事象

肝硬変における体液貯留を有する患者で, 有害事象はトルバプタン 7.5 mg 群 77.7% (129/166 例), プラセボ群 66.0% (70/106 例) に発現した (表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は, 7.5 mg 群, プラセボ群共に胃腸障害で 7.5 mg 群 32.5% (54/166 例), プラセボ群 25.5% (27/106 例) であった (表 2.7.4.2.1.1-2 参照)。

7.5 mg 群で発現割合が最も高かった有害事象は, 口渇 21.1% (35/166 例) であった。口渇以外に発現割合が 10%を超えた事象はなく, 5%を超えた事象は, 頻尿 9.0% (15/166 例), 便秘 7.8% (13/166 例), 下痢 7.8% (13/166 例), 発熱 7.2% (12/166 例), 血中尿素増加 6.0% (10/166 例), 肝性脳症 6.0% (10/166 例), 不眠症 6.0% (10/166 例), 腎機能障害 5.4% (9/166 例) であった。プラセボ群で発現割合が最も高かった事象は, 発熱 8.5% (9/106 例) であった。

7.5 mg 群で発現した有害事象のうち, プラセボ群と比べて発現割合が 3%以上高かった事象は, 口渇 [7.5 mg 群 21.1% (35/166 例), プラセボ群 1.9% (2/106 例), 以下同じ順], 頻尿 [9.0% (15/166 例), 0.0% (0/106 例)], 不眠症 [6.0% (10/166 例), 0.9% (1/106 例)], 血圧低下 [4.2% (7/166 例), 0.9% (1/106 例)], そう痒症 [3.0% (5/166 例), 0.0% (0/106 例)] であった (表 2.7.4.2.1.1-4 参照)。

高度な有害事象の発現割合は, 7.5 mg 群 8.4% (14/166 例), プラセボ群 7.5% (8/106 例) であった。7.5 mg 群で 2 例以上に発現した高度な有害事象は, 肝性脳症 3.0% (5/166 例) であった。7.5 mg 群で発現割合が 5%を超えた口渇, 頻尿, 便秘, 下痢, 発熱, 血中尿素増加, 肝性脳症, 不眠症, 腎機能障害のうち, 高度と判定された有害事象が発現したのは肝性脳症 3.0% (5/166 例), 発熱 0.6% (1/166 例) で, そのほかはすべて軽度又は中等度であった (表 2.7.4.2.1.1-6 参照)。

肝硬変における体液貯留を有する患者で, 治験薬との関連性が否定できない有害事象 (以下, 副作用) は, 7.5 mg 群 53.6% (89/166 例), プラセボ群 29.2% (31/106 例) に発現した (表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。7.5 mg 群で発現割合が高かった副作用, 発現した副作用の重症度は, 有害事象とほぼ同

様であった（表 2.7.4.2.1.1-5, 表 2.7.4.7.1-37 参照）。

2.5.5.1.7 投与用量, 投与期間と有害事象の関連性

2.5.5.1.7.1 投与用量

肝硬変における体液貯留を有する患者で、トルバプタンが固定用量で投与されたトルバプタン 3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg, 30 mg 群に着目した。有害事象の発現割合は 3.75 mg 群で最も低く、用量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, 同じ順]。用量に伴って発現割合が高くなった事象は、口渇, 頻尿, 不眠症, 血中尿酸増加, 血中ビリルビン増加であった（表 2.7.4.7.1-17 参照）。これらの事象はいずれの群でもすべて軽度又は中等度で、重篤と判断された事象はなく（表 2.7.4.7.1-25, 表 2.7.4.7.1-26, 表 2.7.4.7.1-28, 表 2.7.4.7.1-30, 表 2.7.4.7.1-33, 表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。投与中止に至った事象は 30 mg 群の頻尿 1 例, 不眠症 1 例（同一被験者で発現）のみで、いずれの事象も回復が確認された（表 2.7.4.2.1.4-2 参照）。

高度な有害事象の発現割合は、用量に伴って高くなることはなかった [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)]（表 2.7.4.7.1-25, 表 2.7.4.7.1-26, 表 2.7.4.7.1-28, 表 2.7.4.7.1-30, 表 2.7.4.7.1-33 参照）。

2.5.5.1.7.2 投与期間

発現時期別の有害事象の発現割合は、投与 1 日目及び 2 日目はトルバプタン 7.5 mg 群がプラセボ群と比較して高く、3～8 日目では同程度であった [1 日目: 7.5 mg 群 21.1% (35/166 例), プラセボ群 7.5% (8/106 例), 以下同じ順, 2 日目: 13.3% (22/166 例), 5.7% (6/106 例), 3～8 日目 32.9% (54/164 例), 35.8% (38/106 例)]。7.5 mg 群で、1 日目又は 2 日目に 3%以上発現した有害事象は、口渇 [1 日目 7.2% (12/166 例), 2 日目 6.0% (10/166 例)], 頻尿 [1 日目 6.0% (10/166 例), 2 日目 2.4% (4/166 例)] であった。口渇及び頻尿の多くは、1 日目又は 2 日目に発現した。プラセボ群では、1 日目又は 2 日目に 3%以上発現した事象はなかった。

7.5 mg 群で 8～15 日目に発現した有害事象の発現割合は 13.3% (4/30 例) であった。8～15 日目に新たに発現した有害事象のうち発現例数が 2 例以上であったのは悪心 6.7% (2/30 例), 鼻咽頭炎 6.7% (2/30 例) のみで、重症度はいずれも軽度であった。したがって、ほとんどの有害事象は 1～7 日目に発現しており、有害事象の発現時期が 8～15 日目に偏る傾向はなかった（表 2.7.4.2.1.1-8, 表 2.7.4.2.1.1-9, 表 2.7.4.2.1.1-6 参照）。

投与終了後に新たに発現した有害事象のうち、3%以上発現したものはなかった。

2.5.5.1.8 他の適応症で報告されている有害事象との比較

トルバプタンは、15 mg 1 日 1 回を用法・用量として、心不全における体液貯留を有する患者で既に国内で効能を取得している。承認用量は 15 mg であり、肝硬変における体液貯留を有する患者での申請用量である 7.5 mg とは異なるものの、肝硬変における体液貯留を有する患者に投与した際の安全性について、心不全における体液貯留を有する患者と比較検討した。

心不全における体液貯留を有する患者での有害事象の発現割合は、トルバプタン 15 mg 群 82.1%

(115/140 例) , プラセボ群 69.8% (60/86 例) であり, 肝硬変における体液貯留を有する患者 [7.5 mg 群 77.7% (129/166 例) , プラセボ群 66.0% (70/106 例)] と同程度であった。また, 肝硬変における体液貯留を有する患者で, プラセボ群と比べて 7.5 mg 群で発現割合が 3%以上高かった口渇, 頻尿, 不眠症, 血圧低下, そう痒症は, すべて心不全における体液貯留を有する患者でも発現が認められ, それぞれ発現割合は大きく異ならなかった (表 2.7.4.2.1.1-26, 表 2.7.4.2.1.1-4 参照)。

心不全における体液貯留を有する患者 15 mg 群で発現がなく, 肝硬変における体液貯留を有する患者 7.5 mg 群で 5%以上発現した事象は, 肝性脳症であった [7.5 mg 群 6.0% (10/166 例) , プラセボ群 4.7% (5/106 例)]。心不全における体液貯留を有する患者で発現が認められた事象のうち, 肝硬変における体液貯留を有する患者で心不全における体液貯留を有する患者と比較して発現割合が 5%以上高かったのは発熱で, 肝硬変における体液貯留を有する患者での発現割合は 7.5 mg 群 7.2% (12/166 例) , プラセボ群 8.5% (9/106 例) , 心不全における体液貯留を有する患者での発現割合は 15 mg 群 1.4% (2/140 例) , プラセボ群 4.7% (4/86 例) であった。いずれの事象も, 肝硬変における体液貯留を有する患者での発現割合は 7.5 mg 群とプラセボ群とで同程度であり, プラセボ群でも発現が認められたことから, 原疾患に起因する可能性がある事象と考えられた。

以上のことから, 原疾患に起因する可能性が考えられた 2 事象を除き, 対象疾患の違いによるトルバプタンの安全性に大きな違いはないと考えられた。

2.5.5.2 重篤な有害事象

肝硬変における体液貯留を有する患者での死亡はトルバプタン 7.5 mg 群 2 例, プラセボ群 3 例で報告された。そのほかの用量群では, 15 mg 群 1 例, 30 mg 群 1 例であった (表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。死亡に至った有害事象は, 7.5 mg 群で呼吸不全, 食道静脈瘤出血, プラセボ群で慢性肝炎, 肝腎症候群, 肝不全が各 1 例であった。7.5 mg 群で死亡に至った呼吸不全及び食道静脈瘤出血はいずれも投与終了後に発現し, 発現までの期間は呼吸不全が 12 日 (投与終了後 5 日) , 食道静脈瘤出血が 15 日 (投与終了後 1 日) であった。呼吸不全は治験薬との関連性が否定されなかった (表 2.7.4.2.1.2-1 参照)。そのほかの用量群では, 死亡に至った有害事象として 15 mg 群で出血性ショック, 30 mg 群で肝不全が各 1 例報告された。この 2 例とも, 死亡に至った有害事象はいずれも投与終了後に発現し, 発現までの期間は出血性ショックが 36 日 (投与終了後 29 日) , 肝不全が 14 日 (投与終了後 7 日) であった。肝不全は, 治験薬との関連性が否定されなかった。

死亡を含む重篤な有害事象は, 7.5 mg 群 9.6% (16/166 例) , プラセボ群 14.2% (15/106 例) で発現した。肝硬変における体液貯留を有する患者のうちトルバプタンを投与された全安全性解析対象 (以下, 全用量群) では 10.5% (28/266 例) で発現した。7.5 mg 群で, 2 例以上に発現した重篤な有害事象は肝性脳症 5 例, 腹水 2 例であった (表 2.7.4.2.1.3-1 参照)。肝性脳症の 5 例は, 食道静脈瘤出血により死亡した 1 例を除き, 4 例すべてで回復が確認された。腹水の 2 例は, 回復又は軽快が確認された。そのほかの用量群で, 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。全用量群で発現例数が各 1 例であった重篤な有害事象の転帰は, 15 mg 群の出血性ショックによる死亡例で発現した腎機能障害と, 関連性が否定されたため未回復で調査を終了した事象を除き, いずれの用量群でもすべて回復又は軽快であった (表 2.7.4.2.1.2-1, 表 2.7.4.2.1.3-3 参照)。

7.5 mg 群で、発現するまでの期間が最も短かったのは閉塞性ヘルニア 1 例が 2 日、次いで短かったのは門脈血栓症 1 例、肝性脳症 1 例がそれぞれ 3 日であった。閉塞性ヘルニアは軽快が、肝性脳症は回復が確認された。門脈血栓症は、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。

健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (156-004) では死亡は報告されず、重篤な有害事象の発現は認められなかった (資料番号 5.3.1.2-01 参照)。

2.5.5.3 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、トルバプタン 7.5 mg 群 6.6% (11/166 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例) に発現した。全用量群では 6.0% (16/266 例) に発現した。7.5 mg 群で投与中止に至った有害事象のうち、最も発現割合が高かったのは肝性脳症 1.8% (3/166 例) で、次いで高かったのは脱水 1.2% (2/166 例) であった (表 2.7.4.2.1.4-1 参照)。これら肝性脳症 3 例及び脱水 2 例のすべてで、回復が確認された (表 2.7.4.2.1.4-2 参照)。7.5 mg 群で発現割合が 5% を超えた口渇、頻尿、便秘、下痢、発熱、血中尿素増加、肝性脳症、不眠症、腎機能障害のうち投与中止に至ったのは肝性脳症のみで、7.5 mg 群で発現した肝性脳症 10 例のうち 3 例が投与中止に至った (表 2.7.4.2.1.5-24 参照)。中止に至った有害事象は、すべて回復又は軽快が確認された。また、発現時期に特に偏りはなかった。

健康成人を対象とした生物学的同等性試験 (156-004) では、投与中止に至った有害事象は認められなかった (資料番号 5.3.1.2-01 参照)。

2.5.5.4 薬理作用又は原疾患に関連する特徴的な有害事象

2.5.5.4.1 口渇、頻尿、夜間頻尿、脱水、ヘマトクリット値の変動

肝硬変における体液貯留を有する患者での口渇及び頻尿の発現割合は、口渇がトルバプタン 7.5 mg 群で 21.1% (35/166 例)、プラセボ群で 1.9% (2/106 例)、頻尿が 7.5 mg 群で 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。7.5 mg 群の夜間頻尿の発現割合は、プラセボ群と同程度であった [7.5 mg 群 2.4% (4/166 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例)]。発現した口渇、頻尿、夜間頻尿はいずれの群でもすべて軽度又は中等度であり、重篤と判断されたもの、投与中止に至ったものはなかった (表 2.7.4.2.1.1-4, 表 2.7.4.2.1.1-6, 表 2.7.4.2.1.1-7 参照)。

脱水の発現割合は 7.5 mg 群で 2.4% (4/166 例)、プラセボ群 0.9% (1/106 例) であり、大きく異ならなかった (表 2.7.4.2.1.1-4 参照)。7.5 mg 群で発現した脱水 4 例の重症度は、高度 1 例、中等度 3 例であった。高度の 1 例と中等度の 1 例は投与中止に至ったが、重篤と判断されたものはなく、発現した脱水 4 例すべてで回復が確認された (表 2.7.4.2.1.5-1 参照)。

脱水や血液濃縮に関連する臨床検査項目としてヘマトクリット値及び循環血漿量に着目したが、肝硬変における体液貯留を有する患者では、ヘマトクリット増加、血液濃縮などの有害事象の発現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の 7.5 mg 群で、ヘマトクリット値の平均変化量及び循環血漿量の平均変化率の変動はわずかであった (7 日目のヘマトクリット値の平均変化量 : 7.5 mg 群 1.01%, プラセボ群 -0.39%, 7 日目の循環血漿量の平均変化率 : 7.5 mg

群-3.60%，プラセボ群 2.61%）。

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。

2.5.5.4.2 高ナトリウム血症に関連する有害事象

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群で、高ナトリウム血症に関連する有害事象は発現しなかった。そのほかの用量群では、30 mg 群で血液浸透圧上昇が 16.0% (4/25 例)、血中ナトリウム増加が 8.0% (2/25 例) 認められた (表 2.7.4.2.1.5-3 参照)。いずれの事象も軽度で、重篤と判断されたものはなく、回復が確認された。これらの被験者では、血中ナトリウム増加が発現したが、高ナトリウム血症の発現はなかった。血中ナトリウム増加が認められたうちの 1 例は、用量設定試験 (156-005) の中止基準である「治験薬投与開始後 24 時間までに血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L 以上上昇」に合致したため投与中止に至った (ベースライン 140 mEq/L, 1 日目 24 時間 151 mEq/L)。血中ナトリウム増加が発現した 2 例では、いずれも血液浸透圧上昇の発現も認められたが、血液浸透圧上昇のみを発現した被験者では、血清ナトリウム濃度の投与前後の変化はほとんどなかった (「2.7.4.2.1.5 (2) (a) 高ナトリウム血症に関連する有害事象の発現」参照)。

7.5 mg 群で血清ナトリウム濃度の投与開始 24 時間までの変化量の最大値は 8 mEq/L であり、投与開始 24 時間以内に 12 mEq/L 以上上昇した被験者は認められなかった。また、7.5 mg 群で治験期間中の血清ナトリウム濃度の最大値は 2~4 日目の 149 mEq/L であり、155 mEq/L 以上に上昇した被験者は認められなかった。基準値の上限 (147 mEq/L) を超えて 148 mEq/L 以上に上昇した被験者は 3 例認められたが、いずれも高ナトリウム血症に関連する有害事象の発現はなかった。そのほかの用量群で 148 mEq/L 以上に上昇したのは、血中ナトリウム増加が発現した 30 mg 群の 2 例であった (「2.7.4.2.1.5 (2) (b) 血清ナトリウム濃度の推移」参照)。臨床的に問題となる臨床検査値の変動で、7.5 mg 群で血清ナトリウム濃度が上昇方向への変動を示した被験者はなかった (表 2.7.4.3-4 参照)。

臨床試験は自由飲水下で行われており、高ナトリウム血症は報告されなかったが、トルバプタンの水利尿作用から、高ナトリウム血症に関しては発現に注意する必要がある。現行の添付文書には、高ナトリウム血症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に準じて、注意喚起することとした。添付文書における血清ナトリウム濃度の測定時期の規定については、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の検査スケジュール及び試験結果等に基づいて設定した。

2.5.5.4.3 高カリウム血症に関連する有害事象

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群で、高カリウム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)] (表 2.7.4.2.1.5-12 参照)。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。7.5 mg 群で発現した事象は、血中カリウム増加 7 例、高カリウム血症 1 例、筋痙攣 1 例であった。筋痙攣が発現した被験者では血清カリウム濃度の上昇は認められなかった。7.5 mg

群で発現した血中カリウム増加 7 例のうち、重篤な事象が 1 例、投与中止に至った事象が 1 例あったが、いずれも回復が確認された（表 2.7.4.2.1.5-13 参照）。

血清カリウム濃度の平均値は、7.5 mg 群ではベースライン 4.059 mEq/L、7 日目 4.219 mEq/L、プラセボ群ではベースライン 4.076 mEq/L、7 日目 4.180 mEq/L であり、いずれの群も基準値の範囲内（3.6 mEq/L～5.0 mEq/L）で推移した（表 2.7.4.2.1.5-14 参照）。臨床的に問題となる血清カリウム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（表 2.7.4.3-4 参照）。7.5 mg 群、プラセボ群いずれも、変動が認められた被験者で、血清カリウム濃度の上昇による心電図の異常が疑われる有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.2.1.5-15 参照）。

以上のことから、高カリウム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、本申請の適応対象となる患者では抗アルドステロン薬に追加投与されること、及びトルバプタンの水利尿作用から、相対的に血清カリウム濃度が上昇する可能性は否定できない。現行の添付文書には、血清カリウム濃度の上昇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。

2.5.5.4.4 他のバソプレシン作用に関連する有害事象

AVP は V_{1a} -受容体を介して血管収縮作用や血小板凝集作用を示す^{37,38}。トルバプタンは V_2 -受容体拮抗薬ではあるが、弱いながら V_{1a} -受容体拮抗作用も有している。また、トルバプタン投与により血漿中 AVP 濃度が上昇する。これらのことから、肝硬変における体液貯留を有する患者にトルバプタンを投与した際の、直接的又は血漿中 AVP 上昇による間接的な V_{1a} -受容体への影響について検討することとした。本項では、他のバソプレシン作用に関連する有害事象として、血圧上昇、血栓症/凝固能亢進状態、凝固止血障害/出血増加に着目した。なお、消化管出血については、一般的に肝硬変患者で発現しやすいことが知られているため、別途項目を設けて検討した（「2.5.5.4.6 消化管出血に関連する有害事象」参照）。

肝硬変における体液貯留を有する患者での血圧上昇の発現割合は、トルバプタン 7.5 mg 群 1.2%（2/166 例）、プラセボ群 0.0%（0/106 例）で、重症度はいずれも軽度であった（表 2.7.4.7.1-17、表 2.7.4.2.1.1-6、表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。

血栓症/凝固能亢進状態に関連する有害事象として、肝硬変における体液貯留を有する患者で門脈血栓症が 7.5 mg 群で 0.6%（1/166 例）、プラセボ群で 0.9%（1/106 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-17 参照）。7.5 mg 群の 1 例は、重症度は中等度、重篤な有害事象と判断された。治験薬との関連性は否定されたため、転帰は未回復で調査を終了した（表 2.7.4.2.1.3-3 参照）。

凝固止血障害/出血増加に関連する有害事象として、7.5 mg 群で重篤な有害事象と判断された播種性血管内凝固、及び発現割合が高かった鼻出血及び尿中血陽性に着目した。播種性血管内凝固は 7.5 mg 群で 1 例に発現し、プラセボ群での発現はなかった（表 2.7.4.7.1-17 参照）。重症度は高度、重篤な有害事象と判断された。発現までの期間は 19 日（投与終了後 12 日）で、治験薬との関連性は否定された。転帰は軽快であった（表 2.7.4.2.1.3-3 参照）。肝硬変における体液貯留を有する患者での鼻出血及び尿中血陽性の発現割合は、7.5 mg 群とプラセボ群とで同程度であった〔鼻出血：7.5 mg 群 2.4%（4/166 例）、プラセボ群 2.8%（3/106 例）、尿中血陽性：7.5 mg 群 2.4%（4/166

例) , プラセボ群 1.9% (2/106 例)] 。発現した鼻出血及び尿中血陽性はいずれの群でもすべて軽度であった (表 2.7.4.7.1-17, 表 2.7.4.2.1.1-6, 表 2.7.4.2.1.1-7 参照) 。

凝固止血障害/出血増加に関連する臨床検査項目として、血小板数及びプロトロンビン時間 (以下, PT) に着目したが、肝硬変における体液貯留を有する患者の 7.5 mg 群及びプラセボ群では血小板数減少、プロトロンビン時間延長の有害事象の発現は認められなかった。臨床的に問題となる臨床検査値の変動では、7.5 mg 群で血小板数の減少方向へ変動した被験者の割合は、プラセボ群と同程度であった [7.5 mg 群 13.0% (20/154 例) , プラセボ群 10.3% (10/97 例)] (表 2.7.4.3-4 参照) 。肝硬変における体液貯留を有する患者では 7.5 mg 群及びプラセボ群共に、血小板数, PT の平均変化量はいずれも大きな変動を示さなかった (表 2.7.4.3-1 参照) 。

以上のことから、他のバソプレシン作用に関連する有害事象の発現状況が、7.5 mg 群とプラセボ群とで大きく異なることはなく、本申請の適応対象となる患者に対し添付文書での新たな注意喚起は必要ないと考えた。

2.5.5.4.5 肝機能障害に関連する有害事象

原疾患である肝硬変に関連する事象として、肝機能障害に関連する有害事象に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群で、肝機能障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であり [7.5 mg 群 14.5% (24/166 例) , プラセボ群 17.9% (19/106 例) , 以下, 同じ順] , 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もプラセボ群と同程度であった [4.2% (7/166 例) , 5.7% (6/106 例)] (表 2.7.4.2.1.5-20, 表 2.7.4.7.1-75, 表 2.7.4.7.1-76 参照) 。7.5 mg 群で高度と判定された事象は、肝性脳症 5 例, 肝の悪性新生物 1 例, 腹水 1 例, 食道静脈瘤出血 1 例であった。食道静脈瘤出血は死亡に至った事象であった (表 2.7.4.2.1.2-1 参照) 。死亡以外で重篤と判断された事象は肝性脳症 5 例, 腹水 2 例, 肝の悪性新生物 1 例, 肝硬変 1 例であった。転帰は、食道静脈瘤出血による死亡例で発現した肝性脳症 1 例と治験薬との関連性が否定された肝硬変 1 例は未回復で調査を終了したが、そのほかの事象はすべて回復又は軽快であった (表 2.7.4.2.1.3-3 参照) 。7.5 mg 群で投与中止に至った事象は、肝性脳症 3 例であった (表 2.7.4.2.1.4-2 参照) 。

臨床的に問題となる臨床検査値の変動では、7.5 mg 群で AST (GOT) , ALT (GPT) , ALP, γ -GTP が上昇方向へ変動した被験者の割合は、いずれの項目でもプラセボ群と同程度であった [AST (GOT) : 5.5% (9/165 例) , 6.6% (7/106 例) , ALT (GPT) : 0.6% (1/165 例) , 4.7% (5/106 例) , ALP : 1.8% (3/165 例) , 2.8% (3/106 例) , γ -GTP : 1.2% (2/165 例) , 1.9% (2/106 例)] (表 2.7.4.3-4 参照) 。また、7.5 mg 群の臨床検査値の平均変化量 (7 日目) で、AST (GOT) , ALT (GPT) , ALP, γ -GTP はいずれも大きな変動を示さなかった (表 2.7.4.3-2 参照) 。

以上のことから、肝機能障害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同様であり、臨床試験の結果においてはトルバプタンによる肝機能障害のリスクは認められなかった。一方、国内における市販後の重篤な肝機能障害の副作用報告の集積状況、及び他効能の ADPKD を対象とした臨床試験において重篤な肝機能障害が認められたことを踏まえ、現行の添付文書には重篤な肝機能障害に対する注意喚起が記載されている。本申請の適応対象となる患者において、これらの肝機能障害が発現するリスクを否定することは出来ず、肝硬変患者で肝機能障害があらわれた場合、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肝機能障害の発現

との区別が困難であることも考慮し、添付文書において十分に注意喚起を行うこととした（CTD 第1部, 1.5.4.3, 1.8 参照）。

2.5.5.4.6 消化管出血に関連する有害事象

一般的に肝硬変患者では消化管出血が発現しやすいことが知られているため、消化管出血に関連する有害事象に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群で、消化管出血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 1.8% (3/166 例), プラセボ群 3.8% (4/106 例), 以下同じ順] (表 2.7.4.2.1.5-22 参照)。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が高度であったが、そのほかはいずれの群でもすべて軽度又は中等度であった（表 2.7.4.2.1.5-23 参照）。

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った。この被験者は、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なかった。しかし、本申請とは適応症が異なるものの肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者において消化管出血の発現割合がプラセボ群に比べトルバプタン群で多く認められたこと（「2.5.5.6.4.2 肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者」参照）、また、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、添付文書で注意喚起することとした。

2.5.5.4.7 肝性脳症、肝性昏睡

肝硬変患者で発現する有害事象のうち、重症化すると意識障害を伴うと考えられる事象として想定される、肝性脳症及び肝性昏睡に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者での肝性脳症の発現割合はトルバプタン 7.5 mg 群で 6.0% (10/166 例) で、プラセボ対照試験での発現割合は 7.5 mg 群 3.7% (4/107 例)、プラセボ群 4.7% (5/106 例) であり、7.5 mg 群の発現割合はプラセボ群と同程度であった（表 2.7.4.7.1-17, 表 2.7.4.7.1-18 参照）。そのほか、プラセボ群で肝性昏睡が 1 例発現した。高度と判定された事象は、7.5 mg 群で肝性脳症 5 例、プラセボ群で肝性脳症 1 例、肝性昏睡 1 例であった。重篤と判断された事象は、7.5 mg 群で肝性脳症 5 例、プラセボ群で肝性脳症 3 例、肝性昏睡 1 例であった。投与中止に至った事象は 7.5 mg 群の肝性脳症 3 例であった。7.5 mg 群で発現した肝性脳症 10 例のうち、食道静脈瘤出血による死亡例で発現した 1 例を除き、そのほかの 9 例すべてで回復が確

認された。この回復した 9 例のうち 1 例は肝性脳症に対する処置なく回復し、そのほかの 8 例はすべて適切な処置により回復した（表 2.7.4.2.1.5-24 参照）。発現時期は、プラセボ群では 5 例全例が投与終了後であったのに対し、7.5 mg 群で発現した肝性脳症 10 例のうち 7 例が投与期間中であつた（投与 2 日目 2 例、3～8 日目 4 例、8～15 日目 1 例）（表 2.7.4.2.1.5-25、表 2.7.4.2.1.5-26 参照）。

以上のことから、7.5 mg 群での肝性脳症の発現割合及び重症度はプラセボ群と同様であつたが、プラセボ群で全例が投与終了後に発現したのに対し、7.5 mg 群では投与期間中にも発現が認められた。したがって、トルバプタン投与時には肝性脳症の発現に注意する必要があると考え、添付文書で注意喚起することとした。

2.5.5.4.8 腎機能障害に関連する有害事象

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リスク因子であるという報告があることから²⁸、トルバプタンが利尿薬として同様に腎機能の悪化を起こすことがないか検討するために、腎機能障害に関連する有害事象に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者でのトルバプタン 7.5 mg 群で、腎機能障害に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であつた〔7.5 mg 群 19.3% (32/166 例)、プラセボ群 17.9% (19/106 例)〕（表 2.7.4.2.1.5-28 参照）。重症度は、いずれの群でもすべて軽度又は中等度であつた（表 2.7.4.7.1-99、表 2.7.4.7.1-100 参照）。重篤と判断された事象は、7.5 mg 群で腎機能障害 1 例、血中カリウム増加 1 例、プラセボ群で腎不全 1 例、腎機能障害 1 例であつた。転帰は、4 例いずれも回復又は軽快であつた（表 2.7.4.2.1.3-3 参照）。7.5 mg 群で投与中止に至つた事象は、慢性腎不全 1 例、血中カリウム増加 1 例で、転帰はいずれも回復であつた（表 2.7.4.2.1.4-2 参照）。

臨床的に問題となる臨床検査値の変動では、7.5 mg 群で尿素窒素、クレアチニンが上昇方向へ変動した被験者の割合はいずれの項目でもプラセボ群と同程度であつた〔尿素窒素：7.5 mg 群 20.0% (33/165 例)、プラセボ群 19.8% (21/106 例)、クレアチニン：7.5 mg 群 7.9% (13/165 例)、プラセボ群 9.4% (10/106 例)〕（表 2.7.4.3-4 参照）。また、7.5 mg 群の臨床検査値の平均変化量（7 日目）で、尿素窒素、クレアチニンはいずれも大きな変動を示さなかつた（表 2.7.4.3-2 参照）。

以上のことから、腎機能障害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同様であり、本申請の適応対象となる患者に対し添付文書での新たな注意喚起は必要ないと考えた。

2.5.5.4.9 糖代謝に関連する有害事象

糖代謝に関連する有害事象として血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者でのトルバプタン 7.5 mg 群で、血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性の発現割合は、いずれもプラセボ群と大きく異ならなかつた〔血中ブドウ糖増加：7.5 mg 群 1.8% (3/166 例)、プラセボ群 1.9% (2/106 例)、尿中ブドウ糖陽性：7.5 mg 群 0.0% (0/166 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であつた（表 2.7.4.7.1-17、表 2.7.4.2.1.1-6、表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。肝硬変における体液貯留を有する患者で、有害事象として高血糖、糖尿病はいずれの群でも発現しなかつた。臨床的に問題となる血糖の上昇方向への変動が認められたのは、7.5 mg 群 15.8% (26/165 例)、プラセボ群 17.9% (19/106 例)であり（表 2.7.4.3-4 参照）、血糖の投与前後の平均変化量（7 日目）は 7.5 mg 群 4.5 mg/dL、プラセボ群 -1.0 mg/dL

であった（表 2.7.4.3-2 参照）。

以上のことから、糖代謝に関連する有害事象の発現状況が、7.5 mg 群とプラセボ群とで大きく異なることはなかった。本申請の適応対象となる患者に対し添付文書での新たな注意喚起は必要ないと考えた。

2.5.5.4.10 高尿酸血症，痛風に関連する有害事象

高尿酸血症，痛風に関連する有害事象として高尿酸血症，血中尿酸増加に着目した。

肝硬変における体液貯留を有する患者でのトルバプタン 7.5 mg 群で，高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合は，いずれもプラセボ群と大きく異ならなかった〔高尿酸血症：7.5 mg 群 1.2%（2/166 例），プラセボ群 0.9%（1/106 例），血中尿酸増加：7.5 mg 群 3.0%（5/166 例），プラセボ群 0.9%（1/106 例）〕。重症度はいずれの群でもすべて軽度であった（表 2.7.4.7.1-17, 表 2.7.4.2.1.1-6, 表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。肝硬変における体液貯留を有する患者で，有害事象として痛風はいずれの群でも発現しなかった。臨床的に問題となる尿酸の上昇方向への変動が認められたのは 7.5 mg 群 13.3%（22/165 例），プラセボ群 3.8%（4/106 例）で，7.5 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（表 2.7.4.3-4 参照）。尿酸の投与前後の平均変化量（7 日目）は 7.5 mg 群 0.47 mg/dL，プラセボ群 -0.13 mg/dL であった（表 2.7.4.3-2 参照）。

以上のことから，高尿酸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，臨床的に問題となる尿酸の上昇方向への変動は 7.5 mg 群で多く認められたことから，トルバプタンの投与により尿酸値が上昇する可能性が推察された。現行の添付文書には，既に「その他の副作用」に血中尿酸上昇を記載して注意喚起しており，本申請の適応対象となる患者で更なる注意喚起を追加する必要はないと考えた。

2.5.5.5 臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査

臨床検査（血液学検査，生化学検査のみ），バイタルサイン，12 誘導心電図検査の投与後の値について臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合を求めた。変動の基準は，それぞれ表 2.7.4.1.1-9，表 2.7.4.1.1-10，表 2.7.4.1.1-11 に示した。

臨床検査について，トルバプタン 7.5 mg 群で臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合がプラセボ群と比較して 10%以上高かった項目はなく，5%以上高かった項目は，尿酸の上昇であった〔7.5 mg 群 13.3%（22/165 例），プラセボ群 3.8%（4/106 例）〕。尿酸はベースライン値が基準値上限より高く，投与後も基準値上限より高い範囲で推移した〔平均変化量（7 日目）：7.5 mg 群 0.47 mg/dL，プラセボ群 -0.13 mg/dL〕。有害事象として痛風は発現しなかった（「2.5.5.4.10 高尿酸血症，痛風に関連する有害事象」参照）。

バイタルサインについて，7.5 mg 群で臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合がプラセボ群と比較して 10%以上高かった項目はなく，5%以上高かった項目は拡張期血圧の低下であった〔7.5 mg 群 42.2%（70/166 例），プラセボ群 34.0%（36/106 例）〕。拡張期血圧の平均変化量は，7.5 mg 群及びプラセボ群ともに大きな変動を示さなかった〔平均変化量（7 日目 24 時間）：7.5 mg 群 -0.6 mmHg，プラセボ群 0.5 mmHg〕。

12 誘導心電図検査について，7.5 mg 群で臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合がプラセボ群と比較して 5%以上高かった項目はなかった。QTcB 間隔（Bazett の式により補正された QT

間隔)又はQTcF間隔(Fridericiaの式により補正されたQT間隔)が500msを超えた被験者は、QTcB間隔が7.5mg群3.7%(6/163例)、プラセボ群6.6%(7/106例)、QTcF間隔が7.5mg群1.8%(3/163例)、プラセボ群2.8%(3/106例)であった。QTcB間隔又はQTcF間隔でベースラインからの変化量が60msを超えた被験者は、QTcB間隔が7.5mg群2.5%(4/163例)、プラセボ群2.8%(3/106例)、QTcF間隔が7.5mg群2.5%(4/163例)、プラセボ群1.9%(2/106例)であった。QTcB間隔及びQTcF間隔が500msを超えた被験者の割合、及びそれぞれの変化量が60msを超えた被験者の割合は、共に7.5mg群とプラセボ群で同程度であった。

7.5mg群の1例で、有害事象として心電図QT延長が発現した。重症度は軽度と判定され、処置なく回復した(「2.7.6.5.2.3(8)(h)心電図検査」参照)。肝硬変における体液貯留を有する患者で、心電図異常に関連した重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.5.5.6 特別な患者集団での安全性

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン7.5mg群で発現した有害事象を、年齢、性、Child-Pugh分類による肝硬変の重症度、合併症(静脈瘤の有無、肝臓の有無)でサブグループ解析した(表2.7.4.2.1.1-14,表2.7.4.2.1.1-16,表2.7.4.2.1.1-18,表2.7.4.7.1-163,表2.7.4.7.1-175)。また、ベースライン時の体液貯留の状態(下肢浮腫の有無、胸水の有無)、ベースライン時の臨床検査値(血清ナトリウム濃度、血清アルブミン、eGFR、血漿中AVP濃度)でもサブグループ解析した(表2.7.4.7.1-167,表2.7.4.7.1-171,表2.7.4.7.1-183,表2.7.4.2.1.1-20,表2.7.4.2.1.1-22,表2.7.4.7.1-191参照)。その結果、有害事象の発現に明らかに影響を及ぼすと考えられる因子はなかった。

2.5.5.6.1 高齢者

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン7.5mg群で、年齢別の有害事象の発現割合は、65歳以上74.5%(70/94例)、65歳未満81.9%(59/72例)であった(表2.7.4.7.1-155参照)。65歳以上で、65歳未満に比べて発現割合が10%以上高かった有害事象はなかった。

7.5mg群の65歳以上の患者について、更に65歳以上75歳未満、75歳以上でサブグループ解析すると、有害事象の発現割合は75歳以上82.8%(24/29例)、65歳以上75歳未満70.8%(46/65例)であった(表2.7.4.7.1-159参照)。75歳以上で、65歳以上75歳未満に比べて発現割合が10%以上高かった有害事象はなかった。高齢者で特に発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

2.5.5.6.2 腎機能障害

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン7.5mg群で、ベースライン時のeGFR別の有害事象発現割合は、30未満で83.3%(5/6例)、30以上60未満で82.4%(61/74例)、60以上で73.3%(63/86例)であった(表2.7.4.7.1-187参照)。プラセボ群では、30未満で88.9%(8/9例)、30以上60未満で76.7%(33/43例)、60以上で53.7%(29/54例)であった(表2.7.4.7.1-188参照)。7.5mg群で発現した有害事象のうち、eGFRが30以上60未満で、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特に発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

米国で実施された腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（156-■-282）では、腎機能障害を有する患者 37 例に、トルバプタン 60 mg が単回投与された（表 2.7.4.1.1-1 参照）。腎機能障害の程度は、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により < 30 mL/min, 30 mL/min~60 mL/min, > 60 mL/min に分類した。いずれの群でも治験期間中に死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.3.3-01 参照）。腎機能障害患者にトルバプタン 60 mg を単回経口投与しても、忍容性と安全性に大きな問題はなかった（表 2.7.4.5.1-1 参照）。

2.5.5.6.3 健康成人

生物学的同等性試験（156-■-004）では、健康成人男性 30 例に 2 群 2 期の交叉法でトルバプタン治験製剤 7.5 mg 錠及び市販予定製剤 7.5 mg 錠が単回投与された。有害事象は、治験製剤 7.5 mg 錠投与時及び市販予定製剤 7.5 mg 錠投与時にそれぞれ 10.0%（3/30 例）、全体で 13.3%（4/30 例）に発現した。2 例以上で発現した有害事象は、いずれの製剤でも血中尿酸増加 6.7%（2/30 例）であった（表 2.7.4.5.1-3 参照）。発現したすべての有害事象の重症度は軽度であった。死亡を含む重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.1.2-01 参照）。

2.5.5.6.4 海外の肝硬変患者

2.5.5.6.4.1 中国での肝硬変における体液貯留を有する患者

中国では、肝硬変における体液貯留を有する患者を対象としたトルバプタンの開発を中国国内の承認申請のために行っている。本申請時に、中国ではまだ承認されていないが、対象疾患は日本国内と同様であるため、安全性成績の概略を参考資料として示した。

腹水が認められる肝硬変患者を対象とした用量設定試験（156-■-804-01）では、トルバプタン 15 mg, 30 mg, 又はプラセボが 7 日間反復投与され、安全性解析対象は 181 例であった。主な有害事象は、口渇、口内乾燥、頻尿であった（表 2.7.4.7.3-5 参照）。15 mg 群で、上部消化管出血による死亡が 1 例報告された。死亡以外の重篤な有害事象は、15 mg 群で肝性脳症 1 例、30 mg 群で肝性脳症 1 例、上部消化管出血 1 例、蛋白尿 1 例、プラセボ群で上部消化管出血 2 例であった（表 2.7.4.7.3-7 参照）。

肝硬変患者を対象とした臨床薬理試験（156-■-806-01）では、トルバプタン 15 mg が 7 日間反復投与され、安全性解析対象は 11 例であった。主な有害事象は、口渇、頻尿、口内乾燥であった（表 2.7.4.7.3-10 参照）。死亡、死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

以上のことから、中国で肝硬変における体液貯留の承認申請のために実施した患者対象試験で認められた有害事象は、日本の肝硬変における体液貯留を有する患者で発現した有害事象と大きく異なるものではなかった。

2.5.5.6.4.2 肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者

低ナトリウム血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を 2 試験（SALT-1 : 156-■-235, SALT-2 : 156-■-238）、海外（米国など）で実施した。これらの試験の対象には肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者が含まれ、本申請とは適応症が異なるものの、肝硬変患者

であることは同様であることから、肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者の安全性成績の概略を参考資料として示した。

米国で低ナトリウム血症の承認申請時に提出した安全性データパッケージ（Integrated Summary of Safety）では、SALT-1 と SALT-2 のデータを統合し、低ナトリウム血症の成因別〔心不全、肝硬変、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群/その他〕にサブグループ解析した結果を示した。このうち、肝硬変を成因とした低ナトリウム血症患者の結果を抜粋して示した。

SALT-1 及び SALT-2 では、多様な成因の低ナトリウム血症患者に対し、トルバプタン（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。2 試験の全安全性解析対象のうち、肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者はトルバプタン群 63 例、プラセボ群 57 例であった。トルバプタン群では、48/63 例（76.2%）に 29～36 日間トルバプタンが投与され、全期間での平均 1 日投与量は 39.59 mg であった（表 2.7.4.7.3-13 参照）。

トルバプタン群で発現割合が 10%を超えた有害事象は、腹水、口渇、末梢性浮腫、口内乾燥、悪心、高カリウム血症であった（表 2.7.4.7.3-15 参照）。また、消化管出血（胃腸出血、吐血、直腸出血、上部消化管出血）の発現割合はトルバプタン群 10%（6/63 例）、プラセボ群 2%（1/57 例）でありトルバプタン群で多く認められた（表 2.7.4.7.3-15 より集計）。死亡が、トルバプタン群で 5 例、プラセボ群で 4 例報告され、死亡に至った有害事象はトルバプタン群で心停止、肝不全、脳症、肝性脳症、呼吸不全が各 1 例、プラセボ群で腸管虚血、肝不全、肝腎症候群、全身健康状態低下が各 1 例であった（表 2.7.4.7.3-17 参照）。重篤な有害事象で、トルバプタン群で最も多く発現した事象は腹水、脳症が各 3 例であった（表 2.7.4.7.3-19 参照）。投与中止に至った有害事象で、トルバプタン群で 2 例以上に発現した事象はなかった（表 2.7.4.7.3-21 参照）。臨床検査、バイタルサイン、心電図検査について、トルバプタン群でプラセボ群と比較して特に注目すべき変化はなかった（表 2.7.4.7.3-23～表 2.7.4.7.3-30 参照）。

肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者に対し、トルバプタン 15 mg/日～60 mg/日を 30 日間投与した場合に、トルバプタンの安全性に特に懸念されることはなかった。

2.5.5.6.5 外因性要因

肝硬変における体液貯留を有する患者のトルバプタン 7.5 mg 群で発現した有害事象を、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の併用用量、及び塩分制限の併用の有無でサブグループ解析した（表 2.7.4.2.1.1-24, 表 2.7.4.7.1-211 参照）。その結果、いずれの因子も有害事象の発現に明らかな影響を及ぼさなかった。

2.5.5.6.6 薬物相互作用

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験では、CYP3A4 阻害薬、CYP3A4 誘導薬のいずれについても併用した被験者が少なく、検討は行わなかった（表 2.7.4.7.1-203, 表 2.7.4.7.1-207 参照）。

現行の添付文書には、トルバプタンとの併用に注意する必要がある薬剤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同様の内容が適用されると考えた。

2.5.5.6.7 妊婦，授乳婦

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験では，「妊娠，授乳中の患者，妊娠している可能性のある患者，又は治験中に妊娠を希望している女性患者」を除外基準として規定しており，肝硬変における体液貯留を有する患者での妊娠の報告はない。

現行の添付文書には，妊婦，産婦，授乳婦などへの投与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同様の内容が適用されると考えた。

2.5.5.6.8 過量投与

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験では，用量探索試験（156-■-002）で漸増法によりトルバプタン 60 mg まで，用量設定試験（156-■-005）で 30 mg までの用量を反復投与し，忍容性が確認されている。

用量設定試験では，治験薬投与 1 日目に 1 回の投与量が 52.5 mg であった被験者が 1 例報告された。肝硬変における体液貯留を有する患者では，投与開始時の最高用量は 30 mg であり，52.5 mg はこの最高用量より高いことから過量投与に該当すると考えた。

当該被験者は，1 日 1 回 7.5 mg 錠 1 錠を投与すべきところ，誤って 1 日目に 7.5 mg 錠 7 錠（52.5 mg/日）が投与された。この逸脱により治験は中止された。投与日数は 1 日であった。この被験者に重篤な有害事象は認められず，発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，それらすべての回復が確認された（表 2.7.4.7.2-1 参照）。

現行の添付文書には，過量投与の場合に予想される徴候，症状，及びその処置方法を既に記載しており，本申請の適応対象となる患者でも同様の内容が適用されると考えた。

2.5.5.6.9 薬物乱用

肝硬変における体液貯留を有する患者では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.6.10 離脱症状及び反跳現象

肝硬変における体液貯留を有する患者を対象とした試験では，投与終了後に新たに 3%以上に発現した有害事象はなく，離脱症状及び反跳現象を示唆する結果は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1-8 参照）。

2.5.5.6.11 自動車運転及び機械操作に対する影響

肝硬変における体液貯留を有する患者では，浮動性めまいがトルバプタン 7.5 mg 群 3.6%（6/166 例），プラセボ群 0.9%（1/106 例），回転性めまいが 7.5 mg 群 0.6%（1/166 例），プラセボ群 0.0%（0/106 例），頭位性回転性めまいが 7.5 mg 群 0.6%（1/166 例），プラセボ群 0.0%（0/106 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-17 参照）。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（表 2.7.4.2.1.1-6，表 2.7.4.2.1.1-7 参照）。7.5 mg 群で発現した頭位性回転性めまいは，重篤な有害事象と判断された。本事象は投与終了後 13 日に発現し，治験薬との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.3-3 参照）。投与中止に至った事象はなかった（表 2.7.4.2.1.4-1 参照）。

以上のことから，トルバプタン投与後には転倒，及び高所作業，自動車の運転等危険を伴う機

械の操作を行う際には注意する必要がある。現行の添付文書には、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。

2.5.5.6.12 世界における市販後使用経験

トルバプタンは2009年5月19日（国際誕生日）に低ナトリウム血症の治療を適応として米国で販売承認を取得して以来、2013年1月現在、世界40ヵ国・地域で承認又は販売されている。日本では、2010年10月に「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」を効能・効果として販売承認を取得している。

トルバプタンの第6回定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）によると、2011年11月19日から2012年5月18日までの間、臨床試験に参加した2339人の被験者にトルバプタンが投与されたと推定される。また、この期間に販売されたトルバプタンは15 mg錠が602986錠、30 mg錠が56668錠であり、患者1人あたり1日に1錠投与されたとすると、1807.3人・年の患者に投与されたと推定される（第5部5.3.6-04参照）。

2009年5月19日から2013年1月16日までに大塚製薬株式会社で収集された重篤な副作用を、安全性データベースより抽出した。収集された未知の重篤な副作用は、870件であった。このうち、最も多く収集された事象は心不全78件であった（表2.7.4.6.2-1参照）。なお、国内では、市販後の副作用報告を受け、2011年3月に高ナトリウム血症、2013年4月及び7月に肝機能障害、2013年6月にショック、アナフィラキシー、過度の血圧低下、心室細動、心室頻拍に関する注意喚起を行うため、添付文書の改訂を行った。また、市販後の安全性情報ではないが、新たな効能として常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）を対象としてトルバプタンを長期投与した臨床試験において、重篤な肝障害を発現した症例が報告された。これを受け、海外においては2013年4月に米国の添付文書が改訂され、効能・効果の低ナトリウム血症の基礎疾患として記載されている「心不全、肝硬変及びSIADH」のうち「肝硬変」が削除され、用法・用量に「肝障害のリスクを最小限にするため本剤を30日を超える期間投与しないこと」が追記された。欧州でも、肝機能障害に関連する添付文書の改訂を当局と検討中であるが、2013年7月末現在、改訂されていない（1.6, 1.8, 2.5.5.4.5参照）。

2.5.5.6.13 安全性の結論

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5試験の安全性成績に基づき、トルバプタン7.5 mg/日の安全性を評価した。

有害事象はトルバプタン7.5 mg群で77.7%（129/166例）、プラセボ群で66.0%（70/106例）に発現した。7.5 mg群で発現割合が10%を超えた有害事象は口渇で、5%を超えた事象は、頻尿、便秘、下痢、発熱、血中尿素増加、肝性脳症、不眠症、腎機能障害であり、これらの有害事象の多くは軽度又は中等度であった。トルバプタン7.5 mg/日の投与期間は最長14日間であるが、投与8日目以降に有害事象の発現割合が高くなることはなかった。

7.5 mg群で呼吸不全及び食道静脈瘤出血による死亡が各1例報告され、これらの事象はいずれも投与終了後に発現した。7.5 mg群での重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度で、転帰は、死亡例で発現した事象と関連性が否定されたため未回復で調査を終了した事象以外、すべて回復又は軽快であった。

口渇、脱水などの水利尿に関連する有害事象、高ナトリウム血症、血清カリウム濃度の上昇に関しては、現行の添付文書の内容を適用して引き続き注意喚起することとした。肝性脳症及び消化管出血に関しては、安全性への配慮のため添付文書で新たに注意喚起することとした。肝機能障害については、現行の添付文書でも注意喚起がなされているが、本適応が肝硬変を有する患者を対象としていることから、更なる注意喚起を行った。

トルバプタンの安全性に悪影響を及ぼす背景因子は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図検査に関し、安全性上特記すべき変化は認められなかった。

以上のことから、トルバプタン 7.5 mg/日は、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し、現行の添付文書に新たな注意喚起を追加することで、リスクを最小限に抑えて使用できると判断した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 予想される臨床上の位置付け

本剤は、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ず、体液貯留が認められる肝硬変患者、又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、体液貯留が認められる肝硬変患者に、既存の利尿薬に追加投与して使用することで、体重の減少、腹水量の減少、並びに体液貯留所見及び症状の改善が期待される薬剤である。更に、これらの効果は、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と考える。また、本剤は、腹水量の減少を定量的に測定し、改善が示された初めての薬剤であることに加え、被験者自身が体液貯留に伴う臨床症状を主観的に評価し、改善が認められたことも有用であると考ええる。

よって本剤は、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新たな治療の選択肢を提供できる薬剤であると考ええる。

ただし、体液貯留所見を改善させた後の維持に対する臨床試験は行っていないため、漫然と投与を継続することは推奨できない。

2.5.6.2 ベネフィット

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実施した臨床試験の成績を踏まえた本剤のベネフィットを以下に示した。

(1) 体重及び腹水量を減少させ、体液貯留に伴う所見及び症状を改善する

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に、トルバプタン 7.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与したプラセボ対照二重盲検比較試験 (156-■■■-001) で、プラセボに対する優越性を検証した。対象患者は、本申請の適応対象となる、肝硬変における体液貯留を有する患者のうち電解質異常などによる副作用やその懸念により既存の利尿薬が増量できない、又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患者であることが確認されている。主要評価項目を体重の変化量、副次的評価項目を CT による腹水量、並びに他の体液貯留に伴う所見及び症状 [腹部エコーによる腹水貯留状態、腹囲、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状 (腹部膨満感、全身症状)] とした。

その結果、トルバプタン 7.5 mg 群の体重は投与 1 日目から減少し、最終投与時の変化量の平均値は-1.95 kg となり、7.5 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値は-1.51 kg (95%信頼区間: -2.08 kg~-0.93 kg) であった。CT による腹水量では、最終投与時の変化量の平均値は-492.4 mL となり、7.5 mg 群とプラセボ群の群間差の点推定値は-300.7 mL (95%信頼区間: -526.2 mL~-75.1 mL) であった。他の体液貯留に伴う所見及び症状 [腹部エコーによる腹水貯留状態、腹囲、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状 (腹部膨満感、全身症状)] でも改善が認められた。

また、主要評価項目の体重の変化量は、副次的評価項目とした CT による腹水量、並びに他の体液貯留に伴う所見及び症状 [腹部エコーによる腹水貯留状態、腹囲、下肢浮腫、体液貯留に伴う臨床症状 (腹部膨満感、全身症状)] と関連が認められ、主要評価項目としての妥当性が裏付けられた。すなわち、体重が減少すれば、腹水量の減少、腹囲の減少、腹部膨満感又は全身状態な

どの自覚症状の改善が期待できる。

CT による腹水量は、評価項目間の関係性について検討した統合解析の結果から、体液貯留に伴う臨床症状（腹部膨満感、全身状態）が改善した被験者の腹水減少量は大きいということが確認された。すなわち、腹水量が減少すれば、腹部膨満感、全身状態などの自覚症状も改善する可能性が推察される。

以上のように、トルバプタン 7.5 mg/日の投与は、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で、体重及び腹水量を減少させ、体液貯留に伴う所見及び症状を改善することが確認されたことから、このような患者に有用である。

(2) 低ナトリウム状態を悪化させずに、体重及び腹水量を減少させる

トルバプタン 7.5 mg/日は、尿中への電解質の排泄を増加させなかった。その結果、血清ナトリウム濃度を低下させることはなかった（2.7.2.3.2.1 参照）。また、投与前の血清ナトリウム濃度が 135 mEq/L 未満の被験者では、トルバプタンの投与期間中に、血清ナトリウム濃度が投与前の値を下回ることがなく、低ナトリウム状態を悪化させないことが確認された[2.7.4.2.1.5 (2) (c), 表 2.7.4.2.1.5-7, 表 2.7.4.2.1.5-8 参照]。更に、投与前の血清ナトリウム濃度が体重減少及び腹水量減少に影響することはなかった（表 2.7.3.3-10, 表 2.7.3.3-11 参照）。トルバプタンは、既存の利尿薬投与により血清ナトリウム濃度が低下している患者に対して、血清ナトリウム濃度の更なる低下を懸念することなく投与できるものと考えた。

(3) 腎機能低下例でも、体重及び腹水量を減少させる

体重の変化量のサブグループ解析では、投与前のクレアチニンの値により体重の変化量に違いはなく、投与前のクレアチニンの値はトルバプタン 7.5 mg/日の体重減少量に影響しなかった。CT による腹水量の変化量も、投与前のクレアチニンの値に影響されなかった（2.7.3.3.3.1 参照）。本申請のための臨床試験では、クレアチニンが 2.0 mg/dL 以下の患者を対象として実施しており、この範囲内では、クレアチニンの値が高い患者の場合でもトルバプタンの使用が有用であると考えた。

(4) 体重減少及び腹水量減少は、血清アルブミン値に影響されない

体重の変化量のサブグループ解析では、投与前の血清アルブミン値により体重の変化量に違いはなく、投与前の血清アルブミン値はトルバプタン 7.5 mg/日の体重減少量に影響しなかった。CT による腹水量の変化量も、投与前の血清アルブミン値に影響されなかった（2.7.3.3.3.1 参照）。血清アルブミン値が低い患者の場合でもトルバプタンの使用が有用であると考えた。

(5) 体重減少及び腹水量減少は、併用する既存の利尿薬の投与量に影響されない

体重の変化量のサブグループ解析では、併用するループ利尿薬及びスピロノラク톤の用量により被験者の体重の変化量に違いはなく、併用している利尿薬の用量は、トルバプタン 7.5 mg/日の体重減少量に影響しなかった。CT による腹水量の変化量も、併用している利尿薬の用量に影響されなかった（2.7.3.3.3.1 参照）。併用するループ利尿薬及びスピロノラク톤の用量にかかわらず、既存利尿薬で効果不十分な場合には、トルバプタンの使用が有用であると考えた。

(6) 腎機能、血圧及び心拍数に影響を与えない

フロセミドは腎機能を悪化させるという報告がある³⁹が、トルバプタン 7.5 mg/日で発現した腎機能障害に関連する有害事象の発現割合、重症度はプラセボ群と違いはなかった。また、尿素窒素、クレアチニンも変化させず、腎機能に影響を与えなかった [2.7.4.2.1.5 (8), 2.7.4.3.2 参照]。また、塩類排泄型利尿薬には降圧作用があるが、トルバプタン 7.5 mg/日は血圧や心拍数に影響を与えなかった (2.7.4.4.1, 2.7.4.4.2 参照)。

2.5.6.3 予測されるリスクと回避する方策

トルバプタンは、サムスカ錠 15 mg の販売名で 2010 年 10 月に製造販売承認され、更にサムスカ錠 7.5 mg の販売名で 2013 年 2 月に剤型追加承認されており、「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」を効能・効果、「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。」を用法・用量として販売されている。サムスカ錠 7.5 mg 及びサムスカ錠 15 mg の添付文書（以下、現行の添付文書）では、適応症に関係なく注意すべき化合物固有のリスク（過敏症、妊産婦に対する注意、相互作用など）のほか、他の利尿薬にも共通するリスク、及びトルバプタンの水利尿作用に基づくリスクに対する注意喚起も行っている。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臨床試験の結果から、これらのいずれのリスクに対しても、現行の添付文書での注意喚起は、同様に適用できると考えられる。よって、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（以下、本申請の適応対象となる患者）で予測されるリスクについては、現行の添付文書で注意喚起されている事項について引き続き適切に対応することで回避可能であると判断した。しかし、肝硬変又は肝硬変に伴う原疾患に起因すると考えられる肝性脳症と消化管出血のリスクについて、現行の添付文書に加え、新たに注意喚起することとした。また、肝機能障害のリスクに対しては、本適応症が肝硬変を有する患者を対象としていることから、現行の添付文書における注意喚起に加え、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や、必要最小限の投与期間に使用にとどめるなどの注意喚起を行うこととした (1.8, 2.5.5.4.5 参照)。

以下に、現行の添付文書に記載されている、水利尿作用に基づくリスクのうち、本申請の適応対象となる患者でも重要と考えられるリスクへの対応を記載した。更に、新たに注意喚起が必要と考えるリスクへの対応について記載した。

(1) 現行の添付文書での記載によるリスク回避

(a) 口渇、脱水

現行の添付文書では、「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」を「禁忌」としている。また、「本剤の利尿作用に伴い、口渇、脱水などの症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、水分補給を行うよう指導すること」と「重要な基本的注意」に記載している。トルバプタン 7.5 mg/日を投与した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（以下、トルバプタン 7.5 mg/日群）では、口渇が 21.1%と最も高い発現割合で発現しており、脱水も 2.4%に発現していた。口渇はすべて軽度、脱水は高度 1 例、中等度

3 例であったが、重篤と判断されたものはなかった。また、口渇、脱水の発現割合は、心不全における体液貯留を有する患者のトルバプタン 15 mg/日群での発現割合と同程度であった。よって、本申請の適応対象となる患者でも、同様に注意喚起が必要であると考え、現行の添付文書の記載を適用して引き続き注意喚起することとした。

(b) 高ナトリウム血症

現行の添付文書では、「警告」，「重要な基本的注意」として、高ナトリウム血症及び血清ナトリウム濃度について注意喚起している。トルバプタン 7.5 mg/日群では、血中ナトリウム増加、高ナトリウム血症などの高ナトリウム血症に関連する有害事象は発現しなかった。また、投与開始 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 12 mEq/L 以上上昇した被験者は認められず、治験期間中に 155 mEq/L 以上に上昇した被験者は認められなかった。しかし、トルバプタンの水利尿作用から高ナトリウム血症に関しては、本申請の適応対象となる患者でも同様に注意することが必要であり、引き続き現行の添付文書に基づき適切に対応することが重要と判断した。

(c) 急激な血清ナトリウム濃度の上昇

一般的に、急激な血清ナトリウム濃度の上昇は橋中心髄鞘崩壊症を引き起こす可能性があることから、現行の添付文書では、「慎重投与」の対象として「血清ナトリウム濃度 125mEq/L 未満の患者」を規定している。トルバプタン 7.5 mg/日群のうち、投与前の血清ナトリウム濃度が 130 mEq/L 未満であった 16/166 例では、1 日目 24 時間のベースラインからの平均変化量は 2.6 mEq/L で、最大値は 6 mEq/L であった。7.5 mg/日群では投与前の血清ナトリウム濃度が低い被験者で急激な血清ナトリウム濃度の上昇は認められなかった。しかし、トルバプタンの水利尿作用から、血清ナトリウム濃度の急激な上昇に関しては、本申請の適応対象となる患者でも同様に注意が必要と判断した。よって、現行の添付文書の記載を適用して引き続き注意喚起することとした。

(d) 血清カリウム濃度の上昇

現行の添付文書では、「慎重投与」の対象として「高カリウム血症の患者」を規定し、「重要な基本的注意」及び「併用注意」として血清カリウム濃度について注意喚起している。トルバプタン 7.5 mg/日群では、血中カリウム増加が 4.2%、高カリウム血症が 0.6%に発現している。血中カリウム増加の 1 例が重篤と判断されたが、適切な処置により回復が確認されている。いずれの事象も重症度は、軽度又は中等度であった。また、投与期間中の 7.5 mg/日群の血清カリウム濃度の平均値は、基準値の範囲内（3.6 mEq/L～5.0 mEq/L）で推移した。肝硬変における体液貯留を有する患者では、抗アルドステロン薬に追加投与されること、及びトルバプタンの水利尿作用から、相対的に血清カリウム濃度が上昇する可能性は否定できない。よって、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て引き続き注意喚起することとした。

(e) 肝機能障害

現行の添付文書では、「重大な副作用」として肝機能障害が記載され、「重要な基本的注意」には投与開始前及び投与開始初期の頻回な肝機能検査及びその後も適宜検査をすることについて

て注意喚起されている。当該記載はトルバプタンの国内の初回承認後に、国内における市販後の重篤な肝機能障害の副作用報告の集積状況、及び他効能の ADPKD を対象とした臨床試験において重篤な肝機能障害が認められたことを踏まえ、追記されたものである。本申請の適応対象となる患者を対象とした臨床試験の結果においては、肝機能障害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同様であり、トルバプタンによる肝機能障害のシグナルは認められていない。しかし、本申請の適応対象となる患者においても、これらの肝機能障害が発現するリスクを否定することは出来ず、肝硬変患者で肝機能障害があらわれた場合、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肝機能障害の発現との区別が困難であることも考慮し、添付文書において、現行の添付文書に加え、更なる注意喚起をすることとした。本申請の適応対象となる患者に対する注意喚起として「重要な基本的注意」では、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旨の記載を行い、「用法・用量に関連する使用上の注意」では、必要最小限の投与期間に使用にとどめる旨の記載を行った（1.8, 2.5.5.4.5 参照）。

(2) トルバプタン 7.5 mg/日群でプラセボ群より多く発現した有害事象

トルバプタン 7.5 mg/日群 166 例で発現した有害事象のうち、プラセボ群（プラセボを対照薬とした 2 試験のプラセボ群の合計）に比べ、3%以上多く発現した有害事象は、口渇 21.1% (35/166 例)、頻尿 9.0% (15/166 例)、不眠症 6.0% (10/166 例)、血圧低下 4.2% (7/166 例)、そう痒症 3.0% (5/166 例) であった（表 2.7.4.2.1.1-4 参照）。これらの有害事象で、高度と判定されたものはなかった（表 2.7.4.2.1.1-6 参照）。

7.5 mg/日群で発現した有害事象の発現割合は、心不全における体液貯留を有する患者で発現した有害事象の発現割合と同程度であった。また、プラセボ群と比べて 7.5 mg/日群で発現割合が高かった前述の事象は、心不全における体液貯留を有する患者でも発現が認められており、発現割合も大きく異ならなかった（「2.7.4.2.1.1 (10) 他の適応症で報告されている有害事象との比較」参照）。

(3) 原疾患に関連する有害事象

(a) 肝性脳症

トルバプタン 7.5 mg/日群で発現した肝性脳症の発現割合は、プラセボ群と同程度であった（それぞれ 6.0%, 4.7%, 表 2.7.4.7.1-17 参照）。また、重篤な副作用と判断された肝性脳症の発現割合も、プラセボ群と同程度であった（1.8%, 1.9%, 表 2.7.4.2.1.3-2 参照）。しかし、プラセボ群では全例が投与終了後の発現であるのに対し、7.5 mg/日群では投与期間中にも肝性脳症が発現していることから、リスクの回避のために添付文書の「禁忌」及び「慎重投与」で注意喚起することとした。

(b) 消化管出血

トルバプタン 7.5 mg/日群で発現した消化管出血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べて大きく異ならなかった（それぞれ 1.8%, 3.8%, 表 2.7.4.2.1.5-22 参照）。また、7.5 mg/

日群では消化管出血に関連する重篤な副作用は認められなかった。しかし、本申請とは適応症が異なるものの肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者において消化管出血の発現割合がプラセボ群に比ベトルバプタン群で多く認められたこと（「2.5.5.6.4.2 肝硬変を成因とする低ナトリウム血症患者」参照）、及び、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判断し、「重要な基本的注意」に消化管出血に関する記載を加えることとした。

(4) 適切な用量範囲

本申請の用法・用量である「7.5 mg 1 日 1 回」の安全性に重大な影響を及ぼす背景因子は認められなかった。しかし、心不全における体液貯留を有する患者と同様に、減量投与が必要となる患者が想定された（「2.7.3.4.2 用量の調節」参照）。現行の添付文書では、これらの患者層に対して半量から開始するなどの注意喚起を記載しているため、現在の記載で対応は可能であると判断する。また、本剤の投与で利尿作用が過剰に発現した場合にも心不全における体液貯留を有する患者と同様に減量を考慮する必要があると考えられる。これについても、現行の添付文書では、口渴感が持続する場合には減量を考慮する旨の注意喚起があることから、現行の記載で対応は可能であると判断する。なお、現行の添付文書では、心不全における体液貯留を有する患者での用量を 15 mg としているため、半量は 7.5 mg と記載しているが、本申請の適応対象となる患者の用量は 7.5 mg であるため、半量を 3.75 mg として記載した。

トルバプタン 3.75 mg の有効性については、プラセボを対照とした検証は行っていない。しかし、19 例ではあるが臨床薬理試験で 3.75 mg/日を投与した結果、7.5 mg/日投与時より劣るものの、体重減少、尿量増加が認められている。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、トルバプタンのベネフィットが認められる患者が存在すると想定される。

2.5.6.4 ベネフィットとリスクのまとめ

トルバプタン 7.5 mg/日は、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ず、体液貯留が認められる肝硬変患者、又は、既存の利尿薬では十分な効果が得られず、体液貯留が認められる肝硬変患者に追加投与することにより、ベネフィットが認められる薬剤である。また、トルバプタン 7.5 mg/日のリスクに対しては、現行の添付文書の記載に加え、新たに注意喚起することにより最小限に抑えることが可能と判断できる。

2.5.7 参考文献

- 1 荒川 泰行, 天木 秀一. 肝硬変－非代償性から代償性肝硬変へ 3. 肝性腹水の改善. In: 沖田 極 編. 肝硬変・肝細胞癌 診療のすすめ方と治療戦略. 東京: 南江堂; 2000. p.91. (資料番号 5.4-1)
- 2 日本消化器病学会. 3. 肝硬変合併症の診断・治療. 2 腹水. In: 日本消化器病学会, 編. 肝硬変 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2010. p.116-49. (資料番号 5.4-2)
- 3 内田 耕一, 坂井田 功. バソプレシンと病態形成の関わり 5 肝性浮腫. In: 折田 義正 監修, 和泉 徹, 石川 三衛 編. バソプレシンと受容体拮抗－その基礎と臨床－. 大阪: メディカル レビュー社; 2011. p.125-7. (資料番号 5.4-3)
- 4 竹原 徹郎, 田中 榮司, 南 祐仁, 持田 智, 森脇 久隆, 四柳 宏. 4 治療. In: 日本肝臓学会 編. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2011. 東京: 文光堂; 2011. P.55. (資料番号 5.4-4)
- 5 日本消化器病学会. 3. 肝硬変合併症の診断・治療. 1 診断. In: 日本消化器病学会, 編. 肝硬変 診療ガイドライン. 東京: 南江堂; 2010. p.2. (資料番号 5.4-5)
- 6 荒木 淳一, 片岡 則之, 梶谷 文彦, 高橋 聡, 菱田 明, 要 伸也 ほか. II. 各論 4. 肝性浮腫. In: 北畠 顕, 島本 和明 編. 浮腫. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2002. p.224-31. (資料番号 5.4-6)
- 7 福井 博. 浮腫の病態と治療 肝性浮腫. 医学と薬学. 2000;43(5):913-9. (資料番号 5.4-7)
- 8 沖田 極, 梅村 武司, 清澤 研道, 田中 純子, 神代 正道, 広石 和正 ほか. 第4章 管理・治療 治療薬剤: 1) 腹水治療. In: 沖田 極 編. 新しい診断と治療の ABC 肝硬変. 大阪: 最新医学社; 2007. p.86-91. (資料番号 5.4-8)
- 9 福井 博. 肝硬変腹水の病態と治療－最近の進歩－. 肝臓. 1999;40(3):113-27. (資料番号 5.4-9)
- 10 白木 亮, 福島 秀樹, 森脇 久隆. 各疾患における浮腫の機序とアプローチ 肝性浮腫. 総合臨床. 2006;55(11):2631-5. (資料番号 5.4-10)
- 11 Witte MH, Witte CL, Dumont AE. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. Gastroenterology. 1971;61(5):742-50. (資料番号 5.4-11)
- 12 Lieberman FL, Ito S, Reynolds TB. Effective plasma volume in cirrhosis with ascites. Evidence that a decreased value does not account for renal sodium retention, a spontaneous reduction in glomerular filtration rate (GFR), and a fall in GFR during drug-induced diuresis. J Clin Invest. 1969;48:975-81. (資料番号 5.4-12)
- 13 Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. Hepatology. 1988;8(5):1151-7. (資料番号 5.4-13)
- 14 福井 博. 慢性肝不全 2 腹水の発生機序と治療. 治療学. 2007;41(4):45-8. (資料番号 5.4-14)
- 15 沖田 極, 梅村 武司, 清澤 研道, 田中 純子, 神代 正道, 広石 和正 ほか. 第1章 概念・定義と疫学 概念・定義. In: 沖田 極 編. 新しい診断と治療の ABC 肝硬変. 大阪: 最新医学社; 2007. p.9-13. (資料番号 5.4-15)
- 16 高田 昭, 奥平 雅彦, 太田 康幸, 辻井 正, 谷川 久一, 蓮村 靖 ほか. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓. 1993;34(11):888-96. (資料番号 5.4-16)
- 17 青柳 豊, 西口 修平, 道堯 浩二郎, 徳本 良雄, 恩地 森一. 集計 本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. In: 恩地 森一 監修, 青木 卯童, 西口 修平, 道堯 浩二郎 編. 2008 肝硬変の成因別実態. 東京: 中外医薬社; 2008. p.1-10. (資料番号 5.4-17)

- 18 伊藤 貞嘉, 岩本 愛吉, 岡 芳知, 金倉 譲, 島本 和明, 菅野 健太郎 ほか. 9.1 総論 4) 肝不全・肝性脳症. In: 杉本 恒明, 矢崎 義雄, 小俣 政男, 水野 美邦 編. 内科学 第九版. 東京: 朝倉書店; 2007. p.933-6. (資料番号 5.4-18)
- 19 Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55(Suppl 6):vi1-12 (資料番号 5.4-19)
- 20 安東 克之, 松岡 博昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三浦 俊郎 ほか. 第1章 分類と適応. In: 伊藤 貞嘉 編. ファーマナビゲーター 利尿薬編. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p.20-9. (資料番号 5.4-20)
- 21 Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatology*. 1999;30:639-45. (資料番号 5.4-21)
- 22 Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites : an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol*. 2006;12(9):1403-7. (資料番号 5.4-22)
- 23 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology*. 2004;39(3):841-56. (資料番号 5.4-23)
- 24 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49(6):2087-107. (資料番号 5.4-24)
- 25 Garcia-Tsao G, Lim J, Members of the veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1802-29. (資料番号 5.4-25)
- 26 Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342(21): 1581-9. (資料番号 5.4-26)
- 27 In: 石井 裕正, 井廻 道夫, 沖田 極, 熊田 博光, 藤原 研司, 二川 俊二 監修・編集. 肝疾患診療マニュアル. IV 肝疾患における主要合併症の診断と治療. 東京: 日本医師会; 2004. p.S111-32. (資料番号 5.4-27)
- 28 Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, Lopatin M, Wynne J, Mills RM, et al. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology*. 2009;113:12-9. (資料番号 5.4-28)
- 29 安東 克之, 松岡 博昭, 山下 眞史, 木村 和美, 渋谷 正樹, 三浦 俊郎 ほか. 第2章 薬理作用, 使用部位 2. 体内分布と腎臓へのデリバリー. In: 伊藤 貞嘉 編. ファーマナビゲーター 利尿薬編. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p.32. (資料番号 5.4-29)
- 30 Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(10): 1785-91. (資料番号 5.4-30)
- 31 柴垣 有吾. 第2章 水代謝・ナトリウム代謝異常の診断と治療. In: 深川 雅史 監修. より理解を深める! 体液電解質異常と輸液 改訂2版. 東京: 中外医学社; 2006. p.7-77. (資料番号 5.4-31)
- 32 Grattagliano I, Ubaldi E, Bonfrate L, Portincasa P. Management of liver cirrhosis between primary care and specialists. *World J Gastroenterol*. 2011;17(18):2273-82. (資料番号 5.4-32)
- 33 Oriuchi N, Nakajima T, Mochiki E, Takeyoshi I, Kanuma T, Endo K, et al. A new, accurate and conventional five-point method for quantitative evaluation of ascites using plain computed tomography in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35(7):386-90. (資料番号 5.4-33)

- ³⁴ Inadomi J, Cello JP, Koch J. Ultrasonographic determination of ascitic volume. *Hepatology*. 1996;24(3):549-51. (資料番号 5.4-34)
- ³⁵ Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the international ascites club. *Hepatology*. 2003;38(1):258-66. (資料番号 5.4-35)
- ³⁶ Senousy BE, Draganov PV. Evaluation and management of patients with refractory ascites. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):67-80. (資料番号 5.4-36)
- ³⁷ Barrett LK, Singer M, Clapp LH. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(1):33-40. (資料番号 5.4-37)
- ³⁸ Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review: vasopressin and the cardiovascular system part 1 - receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7(6):427-34. (資料番号 5.4-38)
- ³⁹ Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, et al. BG9719 (CVT-124), an A₁ adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation*. 2002;105:1348-53. (資料番号 5.4-39)