サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4 付録 4

略号一覧

略号	省略していない表現
OD	Orally disintegrating　口腔内崩壊
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

トルバプタン（OPC-41061）は，国内でサムスカ錠 7.5 mg，15 mg，30 mg，サムスカ OD 錠 7.5 mg，15 mg，30 mg，サムスカ顆粒 1%として製造販売が承認されている。今回の申請は，これらすべての剤形に対する効能追加を目的としている。効能追加に関わる臨床試験では，これら既承認のサムスカ錠 7.5 mg，15 mg，30 mg を使用したため，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

新たに国内で実施した SIADH 患者を対象とした臨床試験（156-14-003）におけるトルバプタン及びその代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度測定，並びに参考資料とした海外で実施した SIADH 患者の臨床薬理試験（156-12-203）におけるトルバプタンの血漿中濃度測定は，既承認時と同じ方法で実施した。国内の臨床試験のヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いたトルバプタン及びその代謝物の分析バリデーションについては，既承認のサムスカ OD 錠の承認申請資料に添付した［サムスカ OD 錠 7.5 mg 他 承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.7.1.1.3 参照］。海外の臨床試験のヒト生体試料中における薬物濃度測定に用いたトルバプタンの分析バリデーションについては，既承認のサムスカ錠 15 mg の承認申請資料に添付した［サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.7.1.1.2.3 参照］。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当試験項目なし。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当試験項目なし。

2.7.1.4　付録

なし

サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.7.2 臨床薬理試験 4

2.7.2.1 背景及び概観 4

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4

2.7.2.2.1 海外の SIADH 患者を対象とした低用量（3.75 mg，7.5 mg，15 mg）検討試験［外国人：156-12-203 試験，添付資料番号 5.3.4.2-01］ .. 4

2.7.2.2.2 国内の SIADH 患者を対象とした有効性及び安全性試験［日本人：156-14-003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01］ 14

2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 20

2.7.2.3.1 薬物動態 20

2.7.2.3.1.1 SIADH 患者の薬物動態 20

2.7.2.3.2 薬力学的作用 21

2.7.2.3.2.1 SIADH 患者における薬力学的作用 21

2.7.2.3.3 QT への影響 24

2.7.2.4 特別な試験 25

2.7.2.5 付録 25

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
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_∞	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
AVP	Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン
C_{max}	最高血漿中濃度
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

表 2.7.2.1-1 に薬物動態及び薬力学的作用の検討を行った試験の一覧を示した。

SIADH における低 Na 血症患者（以降，SIADH 患者）について，薬物動態及び薬力学的作用の検討を海外 1 試験，国内 1 試験より行った。

表 2.7.2.1-1　　薬物動態及び薬力学的作用を検討した試験の一覧

分類	治験計画番号（資料番号）	試験略名	対象	用量 投与期間	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	156-12-203（5.3.4.2-01）	臨床薬理試験	SIADH 患者	3.75，7.5，15 mg 1 日	国際共同（日本を含まない）
患者を対象として有効性及び安全性を検討した試験	156-14-003（5.3.5.2-01）	国内第Ⅲ相試験	SIADH 患者	7.5，15，30，60 mg いずれかを 1 日 1 回 最大 30 日間投与	日本

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　海外の SIADH 患者を対象とした低用量（3.75 mg，7.5 mg，15 mg）検討試験［外国人：156-12-203 試験，添付資料番号 5.3.4.2-01］

(1)　目的

SIADH 患者を対象にトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg を単回経口投与したときの血清 Na 濃度の最大増加量及び最大増加量に到達する時間を測定する。副次的にトルバプタンの薬物動態，尿量，及び水分収支の経時的変化を検討する。

(2)　試験デザイン

多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較にて実施した。

血清 Na 濃度が 120～133 mmol/L である体液正常型の SIADH 患者を対象としてトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg を空腹時に単回経口投与した。トルバプタンの血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した。用量と薬物動態パラメータ C_{max} 及び AUC_{∞}を対数回帰し用量比例性を評価した。薬力学的作用の指標である血清 Na 濃度，尿量，飲水量［投与時の飲水量及び水分量の多い食品（スープ等）を含む］，尿中 Na 濃度について測定又は算出した。

(3)　結果

本試験では，30 例が治験に登録され，トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg でそれぞれ 10 例，10 例，及び 9 例が投薬された。このうち，すべての測定時点で血漿中トルバプタン濃度が定量

下限（1.00 ng/mL）未満であったトルバプタン 15 mg 群の 1 例を除き，薬力学及び薬物動態の解析対象はトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg でそれぞれ 10 例，10 例，及び 8 例であった。また，サンプル量の問題で投与前の血清 Na 濃度が測定できなかったトルバプタン 15 mg 群の 1 例は，ベースラインの血清 Na 濃度，血清 Na 濃度の最大増加量及び最大増加量到達時間の集計から除外された。

(a) 主要評価項目

トルバプタン投与後の血清 Na 濃度の最大増加量及び最大増加量到達時間を表 2.7.2.2.1-1 に示した。

トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 単回経口投与後の血清 Na 濃度の最大増加量の平均値はそれぞれ 3.6，5.3，及び 7.9 mmol/L であり，中央値は 2.5，6.0，及び 5.0 mmol/L であった。

表 2.7.2.2.1-1　トルバプタン投与後の血清 Na 濃度（mmol/L）の最大増加量及び最大増加量到達時間

Parameter	Tolvaptan Dose		
	3.75 mg (N = 10)[b]	7.5 mg (N = 10)[b]	15 mg (N = 7)[b, c]
Baseline[a]	131.2 (6.2)	129.7 (3.8)	127.9 (4.7)
Concentration at Maximal Increase	134.8 (4.6)	135.0 (4.0)	136.6 (4.0)[d]
Maximal Increase	3.6 (3.3) [2.5]	5.3 (2.5) [6.0]	7.9 (5.3) [5.0]
Time of Maximal Increase (h)	24.13 (2.03 - 24.25)	6.38 (2.05 - 24.28)	24.00 (6.25 - 24.30)

Note: Sodium concentrations presented as mean (SD), change is presented as mean (SD) [median] and time presented as median (range).

[a] Baseline was defined as pre-dose evaluation on Day 1.

[b] 投薬された症例の中で主要評価項目の解析を実施した症例数を示す。

[c] N = 7，サンプル量の問題で投与前の血清 Na 濃度が測定できなかった 1 例を除外した。

[d] N = 8，サンプル量の問題で投与前の血清 Na 濃度が測定できなかった 1 例は，投与後の血清 Na 濃度は測定されたことから，Concentration at Maximal Increase の集計に含めた。

＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 11.5.3.3.1.1-1＞

(b) 副次的評価項目

i) 薬物動態

トルバプタン投与後の血漿中トルバプタン濃度を図 2.7.2.2.1-1，薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-2 に示した。トルバプタン 3.75, 7.5, 及び 15 mg を単回経口投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}について用量比例性を検討した結果，対数用量と対数 C_{max} 及び AUC_{∞}を回帰分析したときの傾きと 95%信頼区間は 1.02（0.689 - 1.35）又は 1.02（0.627 - 1.42）であった（資料番号 5.3.4.2-01：PKF-2 及び付録 表 2.7.2.5-1 参照）。したがって，トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{∞}は用量比例的に増加した。AUC_{∞}の変動性（変動係数）は 36.1%～57.0%

の範囲であり，7.5 mg 群の変動係数は 3.75 mg 群及び 15 mg 群と概ね同様であった（資料番号 5.3.4.2-01：PKT-4，PKT-5，PKT-6 参照）。

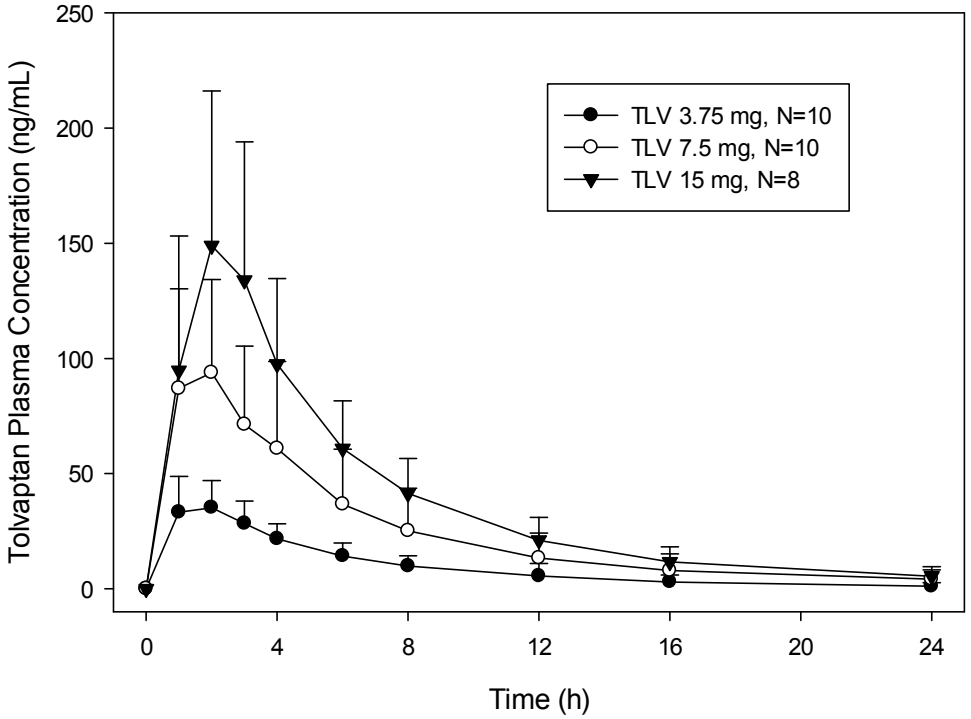


図 2.7.2.2.1-1　　血漿中トルバプタン濃度推移［平均値（標準偏差）］

TLV：トルバプタン
＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.2.3.1-1＞

表 2.7.2.2.1-2　　トルバプタンの薬物動態パラメータ［平均値（標準偏差）］

Parameter	3.75 mg Tablet (N = 10)	7.5 mg Tablet (N = 10)	15 mg Tablet (N = 8)
C_{max} (ng/mL)	37.7 (12.6)	107 (48.9)	157 (68.1)
t_{max} (h)[a]	1.50 (0.95 - 4.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (0.97 - 3.00)
AUC_t (ng·h/mL)	228 (81.7)	608 (332)	944 (339)
$t_{1/2,z}$ (h)	4.6 (2.3)	6.0 (2.5)	5.9 (2.1)
AUC_∞ (ng·h/mL)	244 (90.7)	655 (373)	1000 (361)
CL/F (mL/min/kg)	5.00 (3.09)	5.74 (6.11)	4.91 (3.44)

[a] Values are median (minimum - maximum).
t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2,z}$: 最終相の血漿中消失半減期
CL/F: 血管外投与時の血漿全身クリアランス
＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 11.5.2.3.2-1＞

ii)　薬力学的作用

水分収支（飲水量－尿量）及び蓄積尿量のベースラインからの変化量［平均値（標準偏差）］を図 2.7.2.2.1-2 及び図 2.7.2.2.1-3 に，尿排泄速度及び自由水クリアランスのベースラインか

らの変化量（平均値）を図 2.7.2.2.1-4 及び図 2.7.2.2.1-5 に示した。

蓄積尿量，尿排泄速度，及び自由水クリアランスのベースラインからの変化量は，トルバプタン 3.75 mg 群及び 7.5 mg 群の各期間で同程度であり，投与後 12 時間までベースラインより増加した。また，15 mg 群の各項目のベースラインからの変化量は，3.75 mg 群及び 7.5 mg 群と比べて，投与後 12 時間までで概ね 2 倍以上，投与後 12 時間から 24 時間までで同程度であった。（資料番号 5.3.4.2-01：ST-2.6，2.7，2.8 参照）。

投与後 12 時間の水分収支のベースラインからの変化量は，3.75 mg 群 −588.8 mL，7.5 mg 群 −839.8 mL，15 mg 群 −1897.5 mL であり，15 mg 群は 3.75 mg 群の約 3 倍，7.5 mg 群の約 2 倍であった。投与後 24 時間の水分収支のベースラインからの変化量は 3.75 mg 群 −278.3 mL，7.5 mg 群 −537.8 mL，15 mg 群 −1700.6 mL であり，いずれの用量でも投与後 24 時間まで減少が維持された（資料番号 5.3.4.2-01：ST-2.4 参照）。

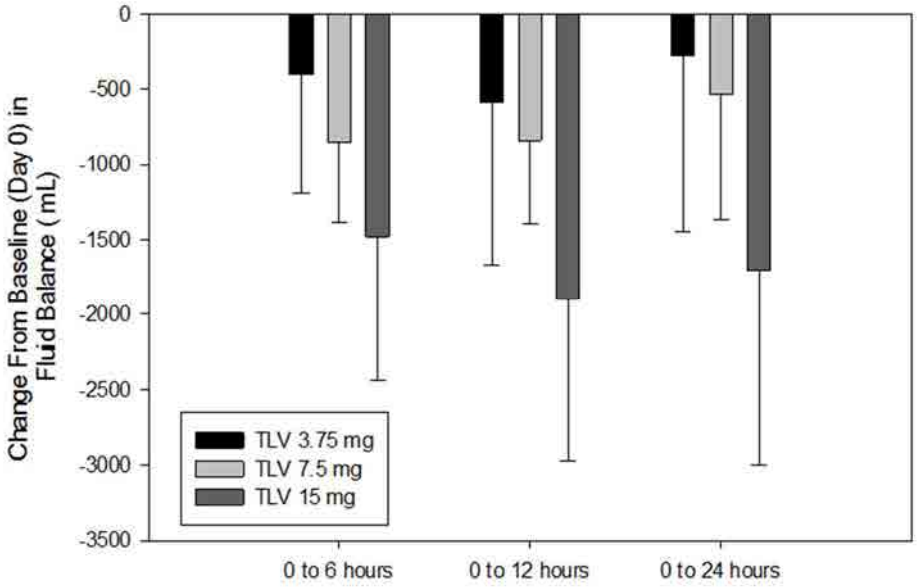


図 2.7.2.2.1-2　　水分収支のベースラインからの変化量［平均値（標準偏差）］

TLV：トルバプタン

Note: N = 10, 10, and 8 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively.

Baseline was Day 0 value at the corresponding collection interval.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.2-1＞

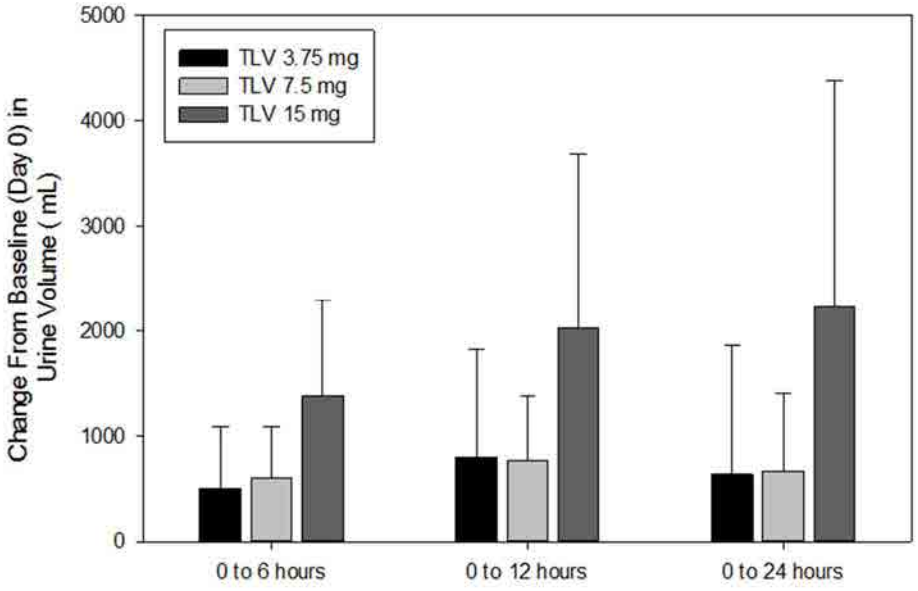


図 2.7.2.2.1-3　　蓄積尿量のベースラインからの変化量［平均値（標準偏差）］

TLV：トルバプタン

Note: N = 10, 10 and 8 subjects for 3.75, 7.5 and 15 mg doses, respectively.

Baseline was Day 0 value at the corresponding collection interval.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.3.2-1＞

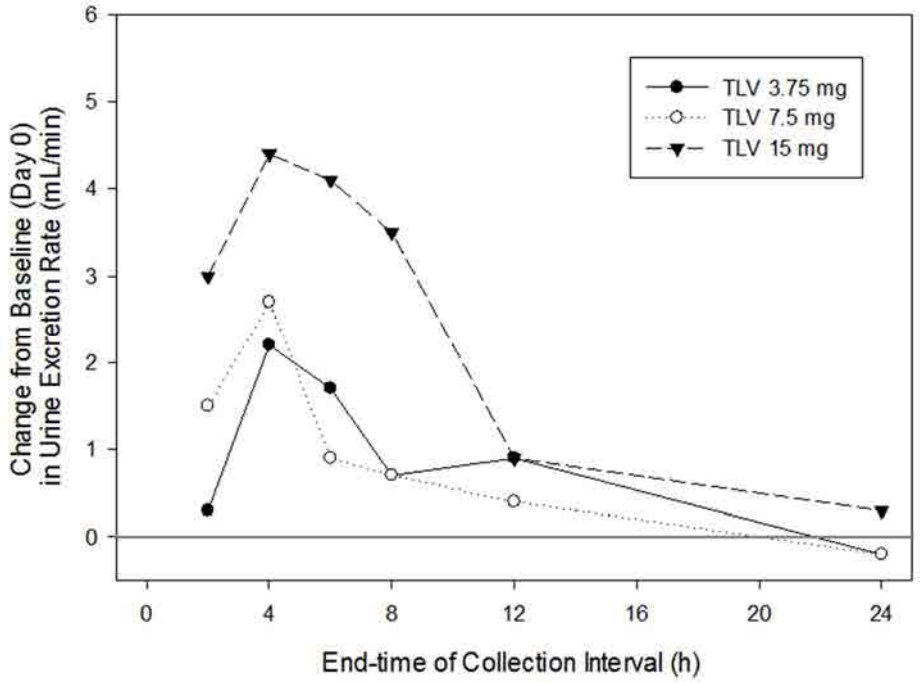


図 2.7.2.2.1-4　　尿排泄速度のベースラインからの変化量（平均値）

TLV：トルバプタン

Note: N = 10, 10, and 8 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively.

Baseline was Day 0 value at the corresponding collection interval.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.3.3-1＞

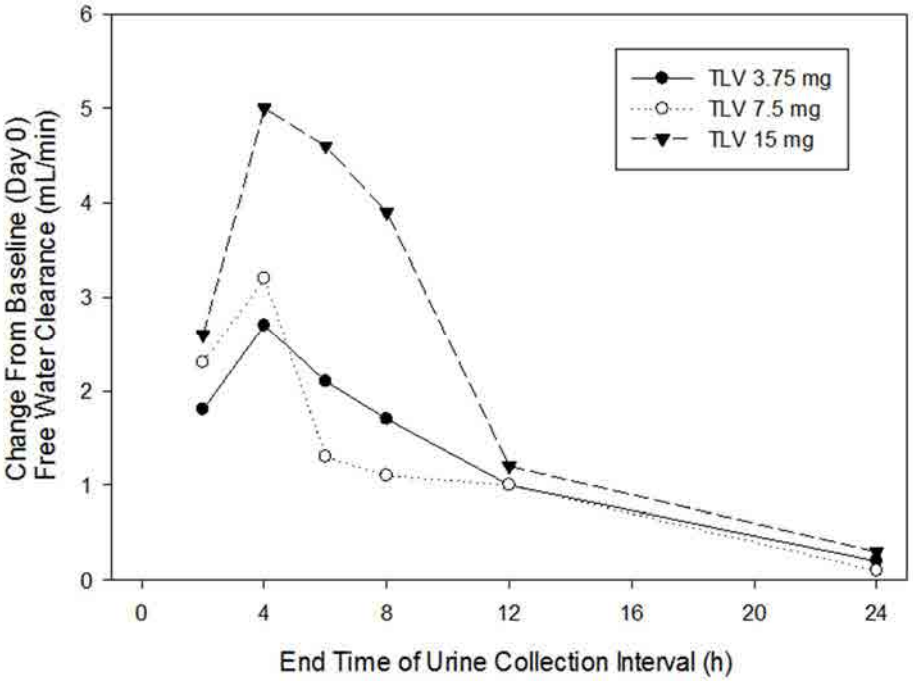


図 2.7.2.2.1-5　　自由水クリアランスのベースラインからの変化量（平均値）

TLV：トルバプタン

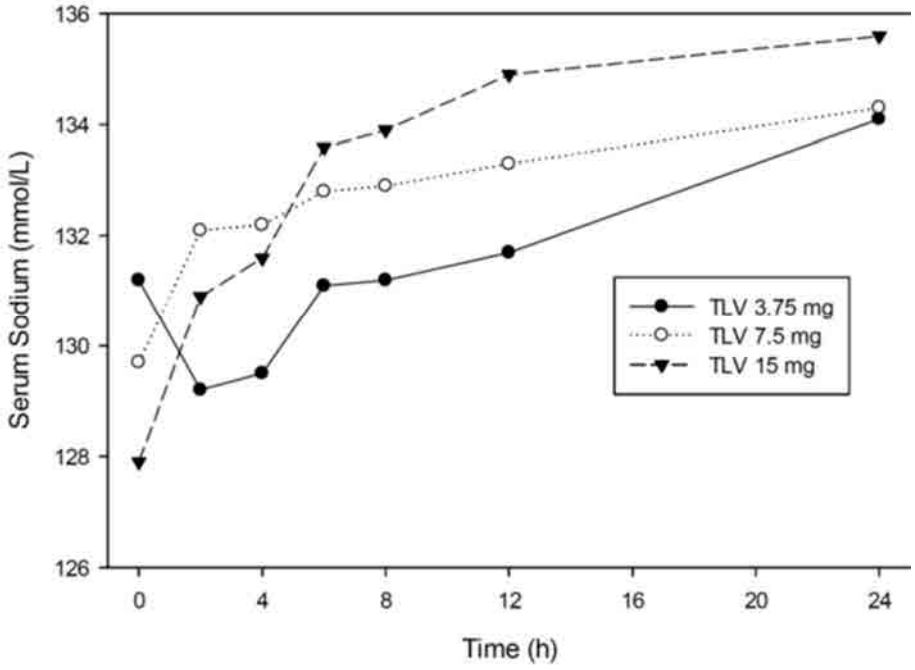
Note: N = 10, 10, and 8 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively.

Baseline was Day 0 value at the corresponding collection interval.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.4-1＞

時点ごとの血清 Na 濃度の実測値及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（平均値）を図 2.7.2.2.1-6 に，個々の被験者での血清 Na 濃度の実測値及び個々の被験者での血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を図 2.7.2.2.1-7 に示した。

A)



B)

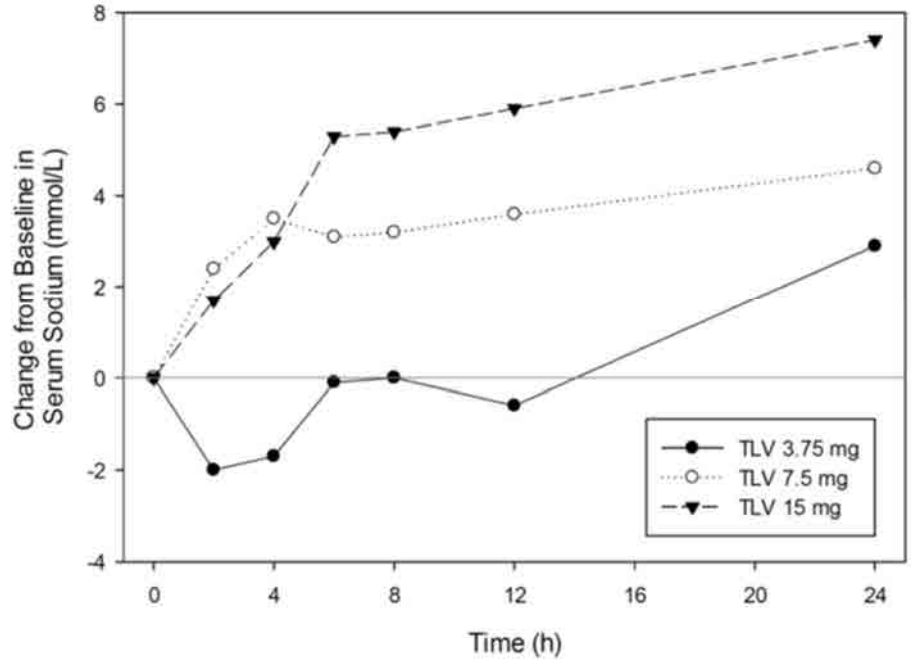


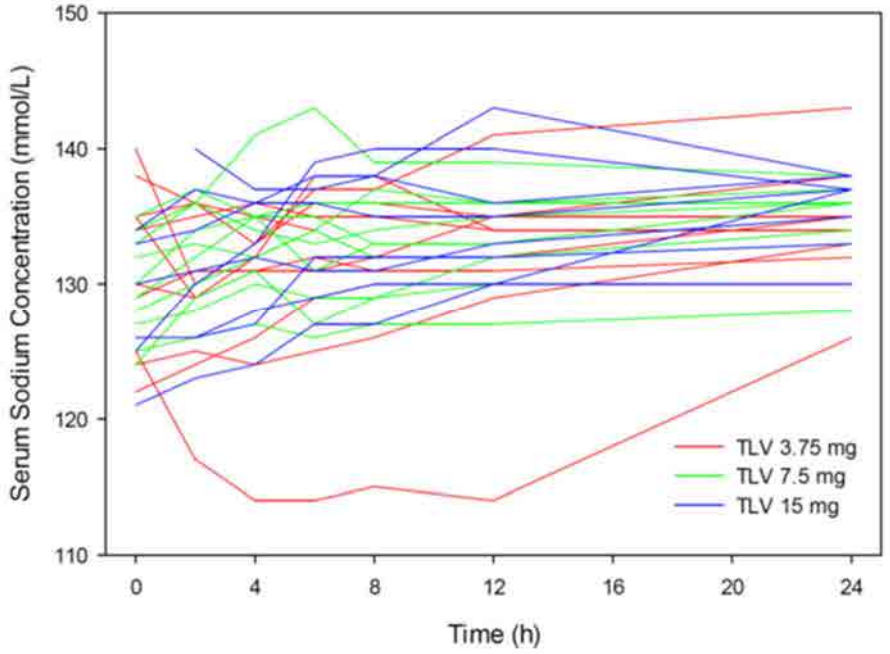
図 2.7.2.2.1-6　　時点ごとの血清 Na 濃度の実測値（A）及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（B）（平均値）

TLV：トルバプタン

Note: In Panel A, N = 10, 10, and 8 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively. In Panel B, N = 7 for 15 mg dose. Baseline was defined as pre-dose evaluation on Day 1.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.1.2-1＞

A)



B)

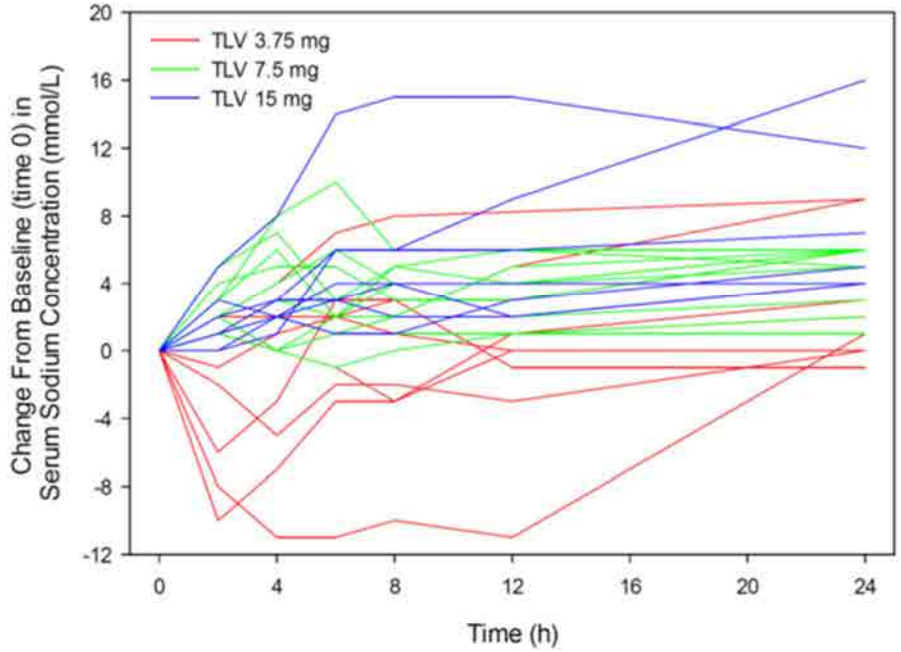


図 2.7.2.2.1-7　　個々の被験者での血清 Na 濃度の実測値（A）及び個々の被験者での血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（B）

TLV：トルバプタン

Note: In Panel A, N = 10, 10, and 8 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively. In Panel B, N = 7 for 15 mg dose. Baseline was defined as pre-dose evaluation on Day 1.

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.1.2-2＞

個々の被験者でのトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 投与後の血清 Na 濃度の最大増加量及び投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.2.2.1-3，表 2.7.2.2.1-4，及び表 2.7.2.2.1-5 に示した。

個々の被験者でのトルバプタン投与後の血清 Na 濃度の最大増加量（最小値～最大値）は，3.75 mg 群では 0～9 mmol/L，7.5 mg 群では 2～10 mmol/L，15 mg 群では 4～16 mmol/L であった。個々の被験者におけるトルバプタン投与後 24 時間の血清 Na 濃度は，3.75 mg 群では 10 例中 6 例でベースラインより増加（1～9 mmol/L），1 例で低下（−1 mmol/L），3 例で不変であり，7.5 mg 群では 10 例全例で増加（1～6 mmol/L）し，15 mg 群では 7 例全例で増加した（4～16 mmol/L）。投与後 24 時間においても 3.75 mg 群では多くの被験者でベースラインより増加し，7.5，15 mg 群ではすべての被験者でベースラインより増加した。

表 2.7.2.2.1-3　トルバプタン 3.75 mg 投与後の血清 Na 濃度の最大増加量及び投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

ID	ベースラインの血清 Na 濃度 [a] (mmol/L)	最大増加量 [b] (mmol/L)	投与後 24 時間の変化量 [c] (mmol/L)
[redacted]	140	3	3
[redacted]	125	1	1
[redacted]	134	2	0
[redacted]	124	9	9
[redacted]	138	0	0
[redacted]	129	6	6
[redacted]	135	1	0
[redacted]	135	3	-1
[redacted]	130	2	2
[redacted]	122	9	9

[a] ベースラインの血清 Na 濃度は投与前の濃度を示す。

[b] 投与後 24 時間までにおける血清 Na 濃度のベースラインからの最大増加量

[c] 投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

＜資料番号 5.3.4.2-01：section 16.2.6，EFF-1 より作成＞

表 2.7.2.2.1-4　　トルバプタン 7.5 mg 投与後の血清 Na 濃度の最大増加量及び投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

ID	ベースラインの血清 Na 濃度[a] (mmol/L)	最大増加量[b] (mmol/L)	投与後 24 時間の変化量[c] (mmol/L)
[redacted]	134	2	2
[redacted]	125	3	3
[redacted]	124	7	6
[redacted]	129	6	6
[redacted]	135	2	1
[redacted]	133	10	5
[redacted]	130	6	6
[redacted]	127	6	6
[redacted]	132	5	5
[redacted]	128	6	6

[a] ベースラインの血清 Na 濃度は投与前の濃度を示す。
[b] 投与後 24 時間までにおける血清 Na 濃度のベースラインからの最大増加量
[c] 投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量
＜資料番号 5.3.4.2-01：section 16.2.6，EFF-1 より作成＞

表 2.7.2.2.1-5　　トルバプタン 15 mg 投与後の血清 Na 濃度の最大増加量及び投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

ID	ベースラインの血清 Na 濃度[a] (mmol/L)	最大増加量[b] (mmol/L)	投与後 24 時間の変化量[c] (mmol/L)
[redacted]	126	7	7
[redacted]	134	4	4
[redacted]	126	4	4
[redacted]	121	16	16
[redacted]	125	15	12
[redacted]	130	5	5
[redacted]	133	4	4

[a] ベースラインの血清 Na 濃度は投与前の濃度を示す。
[b] 投与後 24 時間までにおける血清 Na 濃度のベースラインからの最大増加量
[c] 投与後 24 時間の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量
＜資料番号 5.3.4.2-01：section 16.2.6，EFF-1 より作成＞

血清 Na 濃度の最大増加量は水分収支と負の相関が認められ，尿量とは正の相関［決定係数（Rsq）：約 0.4］が認められた（資料番号 5.3.4.2-01：PKF-12 及び PKF-13 参照）。また，尿量と水分収支には強い負の相関が認められ，特に投与後 6 時間での Rsq は 0.7 を超え，投与後 12 時間での Rsq は 0.6，投与後 24 時間での Rsq は 0.5 であった（資料番号 5.3.4.2-01： PKF-14 参照）。

トルバプタン 3.75 mg 群 1 例，7.5 mg 群 1 例，15 mg 群 2 例において，血清 Na 濃度の急速補正（投与後 8 時間で 8 mmol/L 以上の変化，又は投与後 24 時間以内に 12 mmol/L 以上の変

化）が認められた。これら 4 例では，投与後 6 時間の水分収支が −920 mL から −2570 mL となり，大きく減少した（資料番号 5.3.4.2-01：CT-13.1 及び 13.1 参照）。

一方，3.75 mg 群の 4 例に血清 Na 濃度の減少（投与後 24 時間以内に 4 mmol/L 以上の低下）が認められた（資料番号 5.3.4.2-01：CT-13.2 参照）。

(4) 結論

- トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 単回経口投与後の血清 Na 濃度の最大増加量の平均値はそれぞれ 3.6，5.3，及び 7.9 mmol/L であり，中央値は 2.5，6.0，及び 5.0 mmol/L であった。
- トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 単回経口投与後の C_{max} 及び AUC_{∞}は用量比例的に増加した。
- トルバプタン投与後の AUC_{∞}の変動係数は 36.1%～57.0%の範囲であり，7.5 mg 群の変動係数は 3.75 mg 群及び 15 mg 群と概ね同様であった。
- トルバプタン投与後の血清 Na 濃度の最大増加量は，尿量及び水分収支と相関が認められた（Rsq：約 0.4）。また，尿量は水分収支と強い相関が認められた（Rsq：0.5～0.7）。
- トルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg 単回経口投与後に血清 Na 濃度の急速補正（投与後 8 時間で 8 mmol/L 以上の変化，又は投与後 24 時間以内に 12 mmol/L 以上の変化）が認められた。ただし，トルバプタン 3.75 mg 群では，一部の被験者において，逆に血清 Na 濃度の減少（投与後 24 時間以内に 4 mmol/L 以上の低下）が認められた。

2.7.2.2.2 国内の SIADH 患者を対象とした有効性及び安全性試験［日本人：156-14-003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01］

(1) 目的

日本人 SIADH 患者を対象に，トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与したときの血清 Na 濃度の変化量に基づく有効性及び安全性を検討する。

(2) 試験デザイン

多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増にて実施した。

日本人 SIADH 患者を対象として，トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与した。トルバプタンが定常状態に到達していると考えられる投与期 21 日目及び最終投与翌日に採血を実施した。採血は前日の治験薬投与後 22～24 時間に実施し，トルバプタン及びその代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度を測定した。また，中止時についても測定した。薬力学的作用の指標である 1 日尿量，1 日飲水量［飲料（ジュース，牛乳，お茶など），水及び輸液など］，1 日水分収支，尿浸透圧，1 日尿中 Na 排泄量，血清浸透圧，血漿中 AVP 濃度について測定又は算出した。

(3) 結果

(a) 薬物動態

本試験では，16 例に治験薬が投与され，投与期 21 日目の血漿中濃度が得られたのは 9 例，最終投与翌日の血漿中濃度が得られたのは 11 例であった。

なお，投与期 21 日目のデータに含まれる 9 例すべての被験者で，トルバプタンは 19～21 日間連続投与されており，用量は採血した投与期 21 日目の 7 日以上前から変わっていない。また，最終投与翌日のデータに含まれる被験者 11 例のうち，被験者番号 001S00003，004S00001 を除くすべての被験者で，トルバプタンは最終投与翌日の採血の少なくとも 26 日前から連続投与された。被験者番号 001S00003 の最終投与翌日は投与期 30 日目であったが，投与期 24 日目に服薬されなかったため，最終投与翌日の採血までの連続投与は 5 日間であった。被験者番号 004S00001 は投与期 1 日目から投与期 13 日目に初回投与を終了し，その後に投与期 22 日目から投与期 30 日目まで再投与された。初回投与終了の翌日の採血が最終投与翌日のデータとなるため，最終投与翌日の採血までの連続投与は 13 日間であった。

投与期 21 日目の採血と最終投与翌日の採血において用量の異なる被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 参照）。

投与期 21 日目及び最終投与翌日の単位用量当たりの血漿中トルバプタン濃度を図 2.7.2.2.2-1 に示した。

被験者の 1 名は投与期 21 日目の単位用量当たりの血漿中薬物濃度は 11.2 ng/mL/mg であり，他の被験者よりも高い薬物濃度が認められたが，同被験者の最終投与翌日の単位用量当たりの血漿中薬物濃度は他の被験者と同程度であった。また，それ以外の被験者では，投与期 21 日目及び最終投与翌日の単位用量当たりの血漿中トルバプタン濃度は概ね同程度であった。

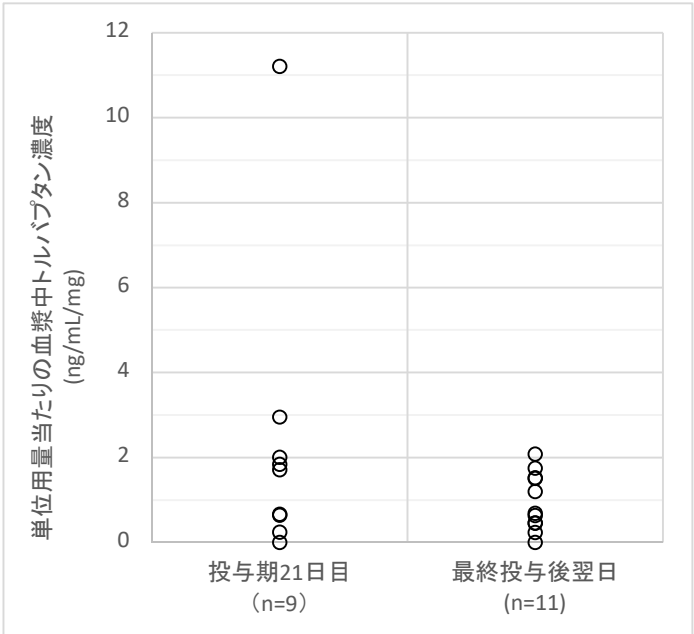


図 2.7.2.2.2-1　　単位用量当たりの被験者別血漿中トルバプタン濃度

＜資料番号 5.3.5.2-01：PKT-1.1.4.1 より作成＞

(b) 薬力学的作用

投与開始日から維持用量決定日（最大 4 日目）までの 1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支，尿浸透圧，1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2.2-1 に，投与期 2 日目からフォローアップ検査までの血清浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2.2-2 に，投与期 7 日目からフォローアップ検査までの血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2.2-3 に示した。なお，中止例を除くと，投与開始日から維持用量決定日（最大 4 日目）である Day 1～Day 4 では，全例で 7.5 mg あるいは 15 mg が投与されている。

尿量及び飲水量は，Day 1～Day 4 においてベースラインと比較して平均値で 1520.6～2316.5 mL 及び 1126.3～1539.0 mL の増加が認められた。水分収支については，Day 1～Day 4 においてベースラインと比較して減少した。全例に 7.5 mg を投与した Day 1 において，尿量，飲水量，及び水分収支のベースラインからの変化量（平均値）は，それぞれ 2316.5 mL，1521.6 mL，及び −815.1 mL であった。

尿浸透圧は，Day 1～Day 4 においてベースラインと比較して低下が認められた。

1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量（平均値）は Day 1～Day 4 において，−8.62～96.75 mEq の範囲であり，明確な傾向は認められなかった。

血清浸透圧は投与期間中すべての測定時点においてベースラインより上昇した。フォローアップ検査では Day 2～Day 21 及び最終投与日翌日よりも低下した。

血漿中 AVP 濃度は投与期間中のすべての測定時点においてベースラインより上昇した。最終投与日翌日及びフォローアップ検査では Day 7～Day 21 と比較して低下した。

表 2.7.2.2.2-1　　1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支，尿浸透圧，1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量の記述統計量

Time Point	n[a]	Mean	Median	SD	Min	Max
Daily urine volume (mL)						
Day 1	15	2316.5	2140.0	1631.6	780	7612
Day 2	11	1520.6	1270.0	1023.6	300	3200
Day 3	4	1766.8	1477.5	1348.3	490	3622
Day 4	3	1717.0	350.0	2428.6	280	4521
Daily fluid intake (mL)						
Day 1	16	1521.6	1225.0	1421.4	250	5766
Day 2	12	1126.3	1205.0	966.8	-100	2912
Day 3	5	1526.6	1745.0	994.8	471	2812
Day 4	3	1539.0	730.0	1763.6	325	3562
Daily fluid balance (mL)						
Day 1	15	-815.1	-660.0	891.2	-2490	330
Day 2	11	-447.5	-592.0	885.8	-1800	1440
Day 3	4	-294.8	-294.5	476.9	-810	220
Day 4	3	-178.0	45.0	696.8	-959	380
Urine osmolality (mOsm/kg)						
Day 1	14	-343.2	-311.0	158.6	-643	-107
Day 2	10	-286.8	-204.0	185.6	-583	-101
Day 3	4	-254.8	-194.5	228.6	-580	-50
Day 4	3	-236.0	-159.0	348.9	-617	68
Urine sodium excretion (mEq)						
Day 1	14	2.26	8.36	104.55	-250.8	241.2
Day 2	10	-8.62	-1.79	83.00	-223.9	84.7
Day 3	4	61.65	34.10	65.49	19.2	159.2
Day 4	3	96.75	67.20	77.85	38.0	185.0

Baseline = Last pre-dose evaluation.

Day 1 = 7.5 mg.

Day 2~4 = 7.5 or 15 mg.

[a] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

SD = Standard deviation

Min = Minimum

Max = Maximum

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

表 2.7.2.2.2-2　　血清浸透圧 (mOsm/kg) のベースラインからの変化量の記述統計量

Time Point	n[a]	Mean	Median	SD	Min	Max
Day 2	16	14.9	15.0	7.3	4	26
Day 3	15	16.2	16.0	8.4	4	29
Day 4	15	16.7	20.0	9.4	−5	29
Day 5	14	17.9	16.5	9.3	5	34
Day 7	14	21.4	21.5	10.1	6	38
Day 14	12	21.6	22.5	8.7	6	35
Day 21	11	23.4	22.0	14.8	3	56
Day after final IMP administration	11	23.5	21.0	10.5	9	45
Follow-up	15	7.3	4.0	18.1	−11	65

Baseline = Last pre-dose evaluation.

[a] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

SD = Standard deviation

Min = Minimum

Max = Maximum

IMP = Investigational medicinal product

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.2-1＞

表 2.7.2.2.2-3　　血漿中 AVP 濃度 (ng/L) のベースラインからの変化量の記述統計量

Time Point	n[a]	Mean	Median	SD	Min	Max
Day 7	14	1.84	1.30	2.49	−0.4	8.0
Day 14	12	1.55	1.25	1.93	−1.0	6.2
Day 21	11	2.16	1.20	4.05	0.0	14.2
Day after final IMP administration	11	0.72	0.70	1.45	−1.0	4.0
Follow-up	15	0.52	0.10	1.46	−1.6	4.1

Baseline = Last pre-dose evaluation.

[a] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

SD = Standard deviation

Min = Minimum

Max = Maximum

IMP = Investigational medicinal product

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.3-1＞

(4)　結論

- 投与期 21 日目及び最終投与翌日の単位用量当たりの血漿中トルバプタン濃度は概ね同程度であった。
- トルバプタン投与後に尿量及び飲水量の増加，水分収支の減少が認められた。

- トルバプタン投与後に尿浸透圧の低下が認められた。尿中 Na 排泄量の変化量には明確な傾向は認められなかった。
- トルバプタン投与後に血清浸透圧及び血漿中 AVP 濃度の上昇が認められた。投与終了後には低下した。

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　SIADH 患者の薬物動態

SIADH 患者にトルバプタン 3.75，7.5，及び 15 mg を単回投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}について用量比例性が認められた（156-12-203）。また，AUC_{∞}の変動性（変動係数）は 36.1%～57.0%の範囲であり，7.5 mg 群の変動性は 3.75 mg 群及び 15 mg 群と概ね同様であった。

また，日本人 SIADH 患者での反復投与後の血漿中トルバプタン濃度のトラフ値（156-14-003）について，上記試験（156-12-203）の単回投与後 24 時間値と比べて大きな違いは認められなかった（図 2.7.2.3.1-1 参照）。なお，国内外の健康成人及び ADPKD 患者において，トルバプタンの薬物動態に大きな違いは認められていない［サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.7.2.3.1.3 及びサムスカ錠 7.5 mg 他 ADPKD 申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.7.2.3.1.1，CTD 2.7.2.3.4 参照］。以上より，国内外の SIADH 患者の薬物動態も健康成人，ADPKD 患者と同様に大きな差はないと考えられた。

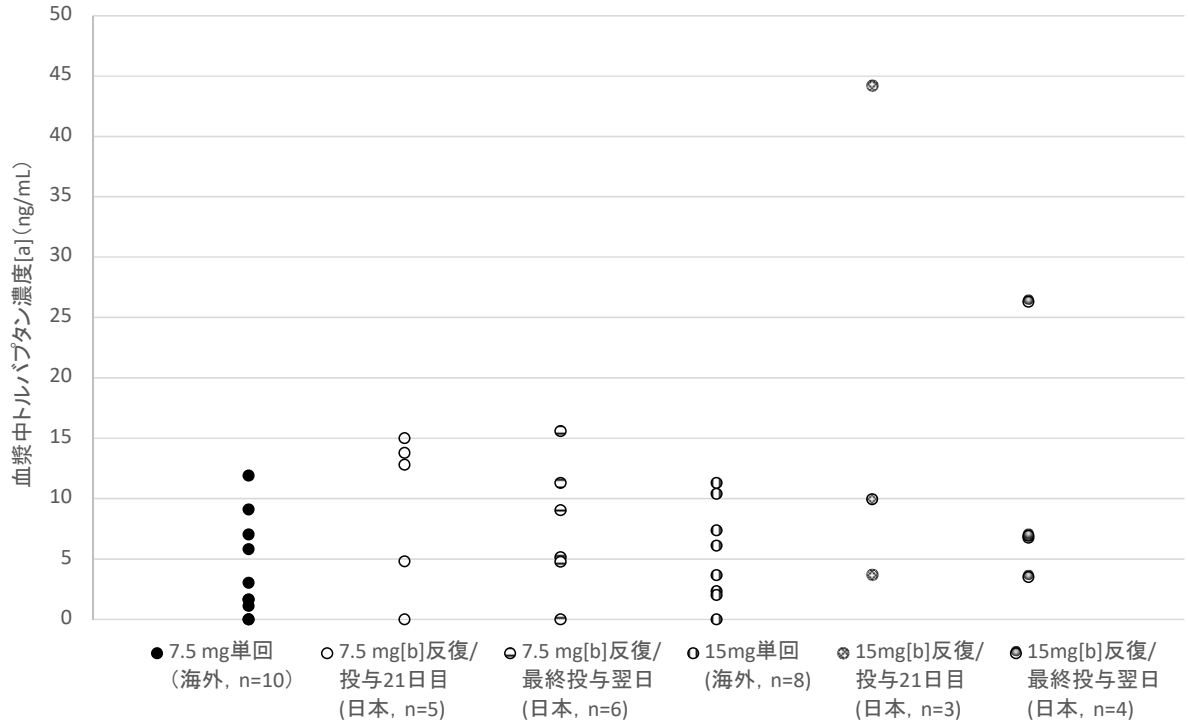


図 2.7.2.3.1-1　日本人 SIADH 患者における反復投与後の血漿中トルバプタン濃度のトラフ値及び海外 SIADH 患者における単回投与後 24 時間の血漿中トルバプタン濃度（個別値）

[a]: 「日本」は 156-14-003 試験での日本人 SIADH 患者の反復投与後の血漿中トルバプタン濃度のトラフ値（投与 21 日目及び最終投与翌日の濃度），「海外」は 156-12-203 試験での海外 SIADH 患者の単回投与後 24 時間の血漿中トルバプタン濃度を表す。

[b]: 156-14-003 試験の投与量は最終用量

156-12-203 試験にてトルバプタン 7.5 mg, 15 mg を単回投与時の予測累積係数を算出した（資料番号 5.3.4.2-01 の PKT-7 より，予測累積係数 = 1 / [1 - exp (- λ_z×投与間隔)]にて算出）。予測累積係数の平均値は 1.08 であり，累積はごくわずかであることが推定されたため，外国人の単回投与と日本人の反復投与後の血漿中トルバプタン濃度を比較した。なお，海外 156-12-203 試験では 60 mg の検討を実施していないため，7.5 mg と 15 mg のみの日本人と外国人データを比較した。

＜資料番号 5.3.4.2-01：PKT-2, PKT-3，及び資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-7, SMED-1 より作成＞

2.7.2.3.2　薬力学的作用

2.7.2.3.2.1　SIADH 患者における薬力学的作用

(1)　1 日尿量

SIADH 患者にトルバプタン 7.5 mg を単回投与時（Day 1）の 1 日尿量のベースラインからの変化量（平均値）は 2316.5 mL であり，1 日尿量はベースラインより増加した（156-14-003）。

SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量時の 1 日尿量の推移を図 2.7.2.3.2-1 に示した。トルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した SIADH 患者 8 例のうち，増量時に 1 日尿量を採取したのは 4 例であり，そのうち 3 例で増量時に 1 日尿量が増加する傾向が認められた（156-14-003）。

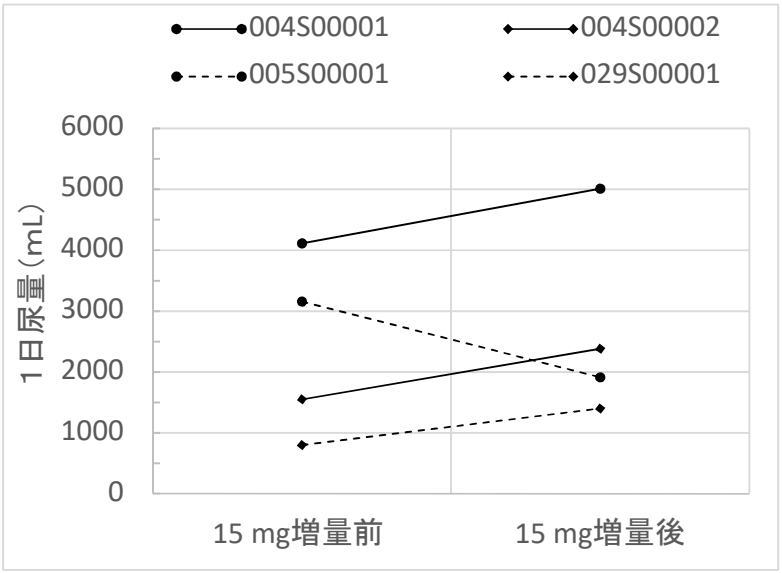


図 2.7.2.3.2-1　SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の 1 日尿量の個別推移図

＜資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 及び PDATA-11 より作成＞

(2)　1 日水分収支

SIADH 患者にトルバプタン 7.5 mg を単回投与時（Day 1）の 1 日水分収支のベースラインからの変化量（平均値）は −815.1 mL であった。投与前までは水分制限を実施しており，トルバプタン 7.5 mg を投与した Day 1 では水分制限を解除したが，Day 1 での水分収支は投与前と比較して低下した（156-14-003）。

SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の 1 日水分収支の推移を図 2.7.2.3.2-2 に示した。トルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した SIADH 患者 8 例のうち，増量時に 1 日尿量を採取したのは 4 例であった。この 4 例の結果からは，増量時の 1 日水分収支の変化に明確な傾向は得られなかった（156-14-003）。

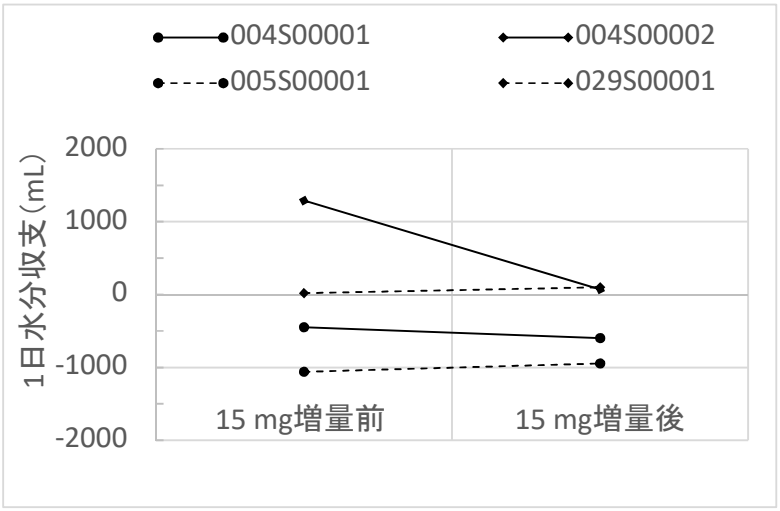


図 2.7.2.3.2-2　　SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の 1 日水分収支の個別推移図

＜資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 及び PDATA-11 より作成＞

(3)　尿浸透圧

SIADH 患者にトルバプタン 7.5 mg を単回投与後 24 時間（Day 1）の尿浸透圧のベースラインからの変化量（平均値）は −343.2 mOsm/kg であり，ベースラインより低下した（156-14-003）。

SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の尿浸透圧の推移を図 2.7.2.3.2-3 に示した。トルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した SIADH 患者 8 例のうち，増量時に 1 日尿量を採取したのは 4 例であり，そのうち 3 例で増量時に尿浸透圧が低下する傾向が認められた（156-14-003）。

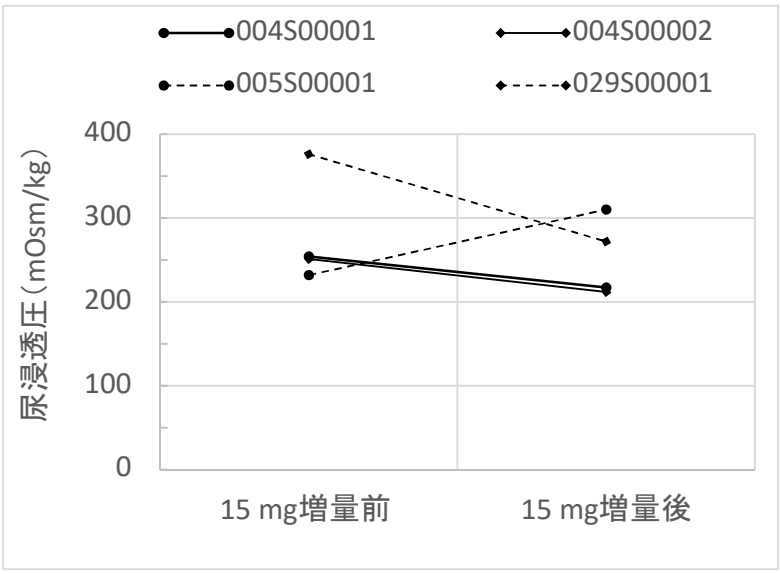


図 2.7.2.3.2-3　　SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の尿浸透圧の個別推移図

＜資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 及び PDATA-11 より作成＞

(4)　1 日尿中 Na 排泄量

SIADH 患者にトルバプタン 7.5 mg を単回投与時（Day 1）の 1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量（平均値）は 2.26 mEq であり，ベースラインの 128.09 mEq からほとんど変化しなかった（156-14-003）。

SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の 1 日尿中 Na 排泄量の推移を図 2.7.2.3.2-4 に示した。トルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した SIADH 患者 8 例のうち，増量時に 1 日尿量を採取したのは 4 例であった。この 4 例の結果からは，増量時の 1 日尿中 Na 排泄量の変化に明確な傾向は得られなかった（156-14-003）。

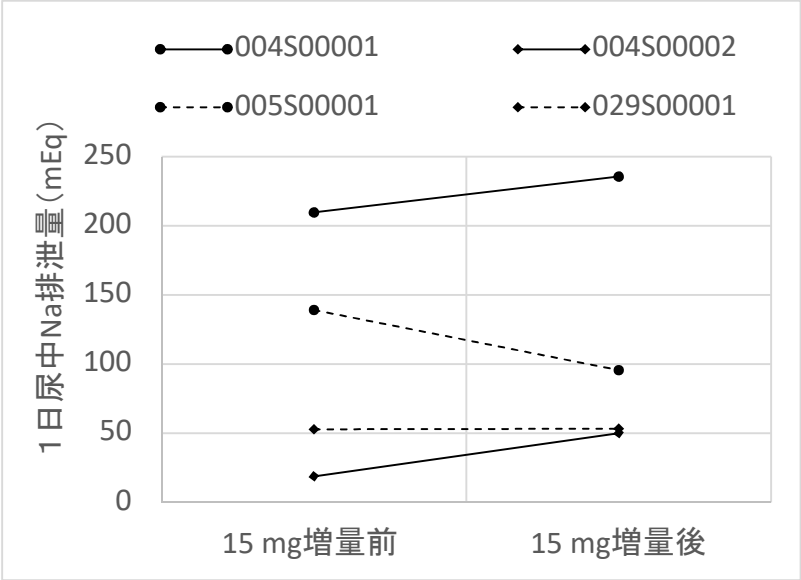


図 2.7.2.3.2-4　　SIADH 患者においてトルバプタンを 7.5 mg から 15 mg に増量した際の 1 日尿中 Na 排泄量の個別推移図

＜資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 及び PDATA-11 より作成＞

(5)　血清浸透圧

SIADH 患者にトルバプタン 7.5～60 mg を投与後の血清浸透圧は投与期間中すべての測定時点においてベースラインより上昇した（156-14-003）。

(6)　血漿中 AVP 濃度

SIADH 患者にトルバプタン 7.5～60 mg を投与後の血漿中 AVP 濃度は投与期間中のすべての測定時点においてベースラインより上昇した（156-14-003）。

2.7.2.3.3　　QT への影響

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）の薬物動態の結果から 60 mg の曝露量を予測した。本試験では 15 mg までの結果しか得られていないが，健康成人では 60 mg まで C_{max} 及び AUC_t の用量比例性が認められていることを踏まえ［サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料

（CTD 1.13.1）CTD 2.7.2.2.2.7 参照］，SIADH 患者に 60 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}を外挿して QT への影響への検討に用いることとした。本試験で求められた回帰式（付録 表 2.7.2.5-1 参照）を用いて 60 mg の C_{max} 及び AUC_{∞}を算出した結果，661 ng/mL，4073 ng･h/mL であった。

健康成人を対象とした QTc への影響を検討した試験（156-[redacted]-245，Thorough QT 試験）では，トルバプタン 300 mg を単回又は 5 日間反復投与時に，トルバプタンによる QTc 延長作用は認められなかった［サムスカ錠 15 mg 初回承認申請時資料（CTD 1.13.1）CTD 2.7.2.2.2.6 参照］。本試験においてトルバプタン 300 mg を 5 日間反復投与時の C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，それぞれ 994 ng/mL 及び 11500 ng･h/mL であり，SIADH 患者に 60 mg を投与した際に想定される曝露量（C_{max}：661 ng/mL，AUC_{∞}：4073 ng･h/mL）よりも十分高かった。

以上より，曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）の点において，SIADH 患者でも，60 mg までの用量範囲で QTc の延長は認められないことが推測される。

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験なし

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 用量比例性の解析結果

	トルバプタンの薬物動態パラメータ	
	C_{max}	AUC_{∞}
回帰直線[a]の切片（α）	1.0096	1.7887
傾き（β）	1.0181	1.0242
傾き（β）の 95%信頼区間（上限）	1.3475	1.4216
（下限）	0.6887	0.6269

[a] $\mathrm{Log}\,Y = \alpha + \beta \times \mathrm{Log}\,X$，X：用量，Y：パラメータ値（$C_{max}$ 及び AUC_{∞}）

＜資料番号 5.3.4.2-01：14.5.4 より作成＞

サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.3 臨床的有効性 5

2.7.3.1 背景及び概観 5

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 5

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概観 6

2.7.3.1.2.1 国内試験/第 III 相非盲検試験（156-14-003） 10

2.7.3.1.2.2 海外試験/第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2） 11

2.7.3.1.3 診断及び対象患者 12

2.7.3.1.3.1 診断 12

2.7.3.1.3.2 対象患者 12

2.7.3.1.4 有効性評価項目 13

2.7.3.1.4.1 有効性解析対象 14

2.7.3.1.4.2 解析方法 15

2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17

2.7.3.2.1 国内の SIADH 患者を対象とした第 III 相非盲検試験（156-14-003） 18

2.7.3.2.2 海外の低 Na 血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2） 18

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19

2.7.3.3.1 試験対象集団 19

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 19

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 23

2.7.3.3.1.3 治験薬の投与状況 28

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討 30

2.7.3.3.2.1 血清 Na 濃度の正常化割合（主要評価項目） 30

2.7.3.3.2.2 血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（副次的評価項目） 33

2.7.3.3.2.3 低 Na 血症に伴う臨床症状の推移（副次的評価項目） 38

2.7.3.3.3 国内第 III 相試験での被験者ごとの個別評価 38

2.7.3.3.3.1 被験者ごとの血清 Na 濃度推移の叙述 38

2.7.3.3.3.2 考察 66

2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較 69

2.7.3.3.4.1 SIADH の原疾患による有効性の比較 69

2.7.3.3.4.2 ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）による有効性の比較 75
2.7.3.3.5 用量別による有効性の比較 79
2.7.3.3.6 投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量に関連する可能性のある被験者背景の検討 80
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 85
2.7.3.4.1 開始用量 85
2.7.3.4.2 維持用量及び最終用量 86
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 87
2.7.3.6 付録 89
2.7.3.6.1 臨床試験一覧表 89
2.7.3.6.2 血清 Na 濃度一覧表 93
2.7.3.6.3 SALT-WATER 試験の結果 116
2.7.3.7 引用文献 125

略号一覧

略号	省略していない表現
ADH	Antidiuretic hormone　抗利尿ホルモン
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)　アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the concentration-time curve　血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BMI	Body mass index　肥満指数
CHF	Congestive heart failure　うっ血性心不全
CI	Confidence interval　信頼区間
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクローム P450 3A4
ITT	Intent-to-treat　治療意図に基づく
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MAA	Marketing Authorization Application　市販承認申請
MMRM	Mixed model repeated measures (MMRM)　MMRM 解析
NOS	Not otherwise specified　他に特記事項なし
OC	Observed cases　観察された症例
ODS	Osmotic demyelination syndrome　浸透圧性脱髄症候群
SD	Standard deviation　標準偏差
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone　抗利尿ホルモン不適合分泌症候群

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験

本薬の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1.1-1 に示す。本薬の抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以降，SIADH）における低 Na 血症患者に対する有効性は，国内で実施した SIADH における低 Na 血症患者（以降，SIADH 患者）を対象とした第 III 相非盲検試験（156-14-003）の成績を用いて評価した。

表 2.7.3.1.1-1　SIADH における低 Na 血症の有効性評価に用いた国内臨床試験

相又は種類	治験計画番号 （資料番号）	試験内容（試験略名）
国内で実施した試験（評価資料）		
第 III 相非盲検試験	156-14-003 （5.3.5.2-01）	SIADH 患者，多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験 （国内第 III 相試験）

また，海外で実施した試験については，スイスで SIADH の承認申請のため MAA に提出した Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy［以下，スイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01）から，低 Na 血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH などを含む）を対象とした第 III 相プラセボ対照二重盲検試験の 2 試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）のデータを統合解析した有効性成績（以下，SALT 試験統合）を使用し，主に「SIADH とその他の原疾患（SIADH/other）」グループの有効性成績を参考として，SIADH に対する本薬の有効性の評価を行った（表 2.7.3.1.1-2 参照）。

国内第 III 相試験では本薬の長期投与を行っていないことから，SALT-1 試験及び SALT-2 試験からの継続試験である長期投与試験（156-03-244）単独での成績も，長期投与時の安全性評価の参考として用いた。

表 2.7.3.1.1-2　本申請で提示したスイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01）から使用した低 Na 血症（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等）に対する海外試験（参考）

相又は種類	治験計画番号	試験内容（試験略名）
【有効性の統合解析に用いた海外試験】		
第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験	156-02-235[a]	米国，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験（SALT-1 試験）
	156-03-238[b]	国際共同，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験（SALT-2 試験）
【その他の海外試験】		
第 III 相長期非盲検試験	156-03-244	SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験（SALT-WATER 試験）

[a] 米国で実施

[b] 国際共同治験として米国，カナダ，ベルギー，ドイツ，イタリア，ポーランド，チェコ共和国，スペイン，ハンガリーで実施

なお，海外の第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）は，SIADH 患者を含めているが，低 Na 血症の原疾患を特定した解析では，「うっ血性心不全」，「肝硬変」，「SIADH とそれ以外の原疾患（SIADH/other）」の 3 つのサブグループに分けた解析のみであった（2.7.3.1.3.2 参照）。そこで，SALT 試験統合データを用いて，各施設の治験担当医師により主要な原疾患が SIADH であると診断された被験者を事後的に特定した解析を実施した。この解析結果は論文として報告されていることから，本概要ではこの論文報告結果（Verbalis JG らの報告[1]及び Gralla RJ らの報告[2]）も参考データとして示した。

2.7.3.1.2　有効性評価に用いた臨床試験の概観

有効性評価に用いた，国内第 III 相試験（156-14-003）とスイス CTD から使用した海外第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）の概観を表 2.7.3.1.2-1 に示す。SALT-1 試験及び SALT-2 試験の 2 試験は実施国が異なるものの，同じ対象患者，目的，試験デザインで実施されており，デザインは本質的に同一であるため，まとめて記載する（以降同様）。SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験である SALT-WATER 試験（156-03-244）は，トルバプタンを長期投与した際の低 Na 血症患者における 1 年間の安全性を評価することを目的として実施された，国際共同，非対照，非盲検，用量漸増（15 mg，30 mg，60 mg）試験である。

表 2.7.3.1.2-1　　SIADH 患者を対象とした有効性評価試験の概観

試験略名 試験番号 <資料番号>	国内第 III 相試験（非盲検試験） 156-14-003 <評価資料：5.3.5.2-01>	SALT-1 及び SALT-2 試験（第 III 相プラセボ対照試験） 156-02-235，156-03-238 <5.3.5.4-01，5.3.5.4-02>
フェーズ	第 III 相	第 III 相
試験目的	トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与したときの血清 Na 濃度の変化量に基づく有効性及び安全性の検討	原疾患を問わない低 Na 血症治療における血清 Na 濃度の上昇・維持に対するトルバプタンの有効性及び安全性の検討
対象	• SIADH における低 Na 血症（血清 Na 濃度<135 mEq/L）患者 • 異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者及びそれ以外の原因による SIADH 患者の数が大きく異ならないようにする。 • 1 日目治験薬投与前の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者が目標例数（16 例）の 50%（8 例）以上になるようにする。	• 体液正常型又は体液貯留型にある低 Na 血症（血清 Na 濃度<135 mEq/L）患者 • 原疾患として，うっ血性心不全，肝硬変（腹水を伴う肝不全），SIADH なども含まれる。ただし，単一の疾患の患者が，患者全体の 50%以上を占めないようにする。 • ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者が全体の約 50%になるようにする。
診断基準	SIADH の診断と治療の手引き（平成 22 年度改訂）	治験責任又は担当医師による診断
主な選択基準	• SIADH と確定診断された患者 • 同意取得時に 7 日間以上連続して水分摂取制限（1 日の総水分摂取量 20 mL 以下/体重 1 kg）を実施して，かつスクリーニング検査時に低 Na 血症が改善していない患者 • スクリーニング検査時から前観察期（治験薬投与開始前日）まで水分摂取制限を実施しても，前観察期（治験薬投与開始前日）及び 1 日目治験薬投与前に血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満であり，かつスクリーニング検査時と比較して血清 Na 濃度の上昇が 5 mEq/L 未満の患者 • 同意取得時の年齢 20 歳以上 85 歳以下の男女	• 無作為割付け前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満である，体液正常型又は体液貯留型の低 Na 血症 • 年齢 18 歳以上の男女

表 2.7.3.1.2-1　　SIADH 患者を対象とした有効性評価試験の概観（続き）

試験略名 試験番号 <資料番号>	国内第 III 相試験（非盲検試験） 156-14-003 <評価資料：5.3.5.2-01>	SALT-1 及び SALT-2 試験（第 III 相プラセボ対照試験） 156-02-235，156-03-238 <5.3.5.4-01，5.3.5.4-02>
試験方法	非対照，非盲検，用量漸増試験	プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増試験
用法・用量 投与期間など	開始用量としてトルバプタン 7.5 mg/日を投与する。投与期 2 日目以降に増量基準に従い，順次 15 mg/日，30 mg/日，60 mg/日と増量し，維持用量を決定する。維持用量決定後は原則として用量を維持し，投与開始後最大 30 日間の投与を継続する。 なお，治験薬投与期間を通して，安全性に問題があり治験責任又は分担医師が必要と判断した場合は減量可能とする。減量幅は，1 日ごとに 1 段階の減量とする。維持用量決定後は，原疾患の悪化などにより効果不十分となり，治験薬の増量が必要で，かつ増量しても安全性に問題がないと治験責任又は分担医師が判断した場合は増量を可能とする。	Day 1～4：無作為割付け後，トルバプタン 15 mg/日又はプラセボを投与する。 投与開始後，増量基準に従い 30 mg/日，60 mg/日と適量まで増量し，維持用量を決定する。 用量固定後～Day 30：1 日 1 回，維持用量。ただし，被験者の状態に応じて，適宜，増減可能とする。
増量基準及び維持用量の決定	2.7.3.1.2.1(1)及び 2.7.3.1.2.1(2)参照 再投与に関する規定は 2.7.3.1.2.1(3)参照	2.7.3.1.2.2(1)及び 2.7.3.1.2.2(2)参照 再投与は行っていない。
主要評価項目	最終投与日翌日の血清 Na 濃度の正常化（血清 Na 濃度 ≥135 mEq/L）割合	1) Day 1～4 までの血清 Na 濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量 2) Day 1～30 までの血清 Na 濃度の 1 日平均 AUC のベースラインからの変化量
目標被験者数	16 例	156-02-235 試験：約 220 例，156-03-238 試験：約 240 例
有効性解析対象	有効性解析対象集団：16 例 維持用量決定集団：15 例	ITT Dataset： • 156-02-235 試験 184 例（トルバプタン群 95 例,プラセボ群 89 例） 原疾患別グループの「SIADH/other」：80 例（トルバプタン群 38 例，プラセボ群 42 例） • 156-03-238 試験 232 例（トルバプタン群 118 例,プラセボ群 114 例） 原疾患別グループの「SIADH/other」：93 例（トルバプタン群 47 例，プラセボ群 46 例） （原疾患別の詳細は 2.7.3.1.3.2 及び 2.7.3.1.4.1(2)(a)参照）

表 2.7.3.1.2-1　　SIADH 患者を対象とした有効性評価試験の概観（続き）

試験略名 試験番号 <資料番号>	国内第 III 相試験（非盲検試験） 156-14-003 <評価資料：5.3.5.2-01>	SALT-1 及び SALT-2 試験（第 III 相プラセボ対照試験） 156-02-235，156-03-238 <5.3.5.4-01，5.3.5.4-02>
入院・外来	維持用量決定までは入院，その後は入院又は外来	Day 1 に入院し，入院の継続は各治験責任又は担当医師の決定に基づいた。
併用禁止薬	• デメクロサイクリン，炭酸リチウム，尿素 • 血清 Na 濃度の補正目的で使用する静注用生理食塩水及び高張食塩水 • CYP3A4 酵素阻害作用又は誘導作用を有する可能性のある薬剤及び食品 • 日本国内における未承認薬，治験薬以外のトルバプタンを含む製剤，モザバプタン塩酸塩	• デメクロサイクリン，炭酸リチウム，尿素 • 静注用生理食塩水
主な中止基準	• 治験薬投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇した場合 • 投与期間中に血清 Na 濃度が 145 mEq/L を超えた場合 • 臨床検査値［AST（GOT）又は ALT（GPT）］が基準値上限の 3 倍以上となった場合	• 治験薬投与 24 時間以内に血清 Na 濃度が 12 mEq/L 以上上昇した場合 • Day 1 投与後 10 時間以内に血清 Na 濃度が 8 mEq/L 以上上昇した場合 • 投与期間中に血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上になった場合 • 外来期間に服薬しなかった日が 7 日間以上ある患者は脱落させること

CYP：チトクローム P450
投与期 X 日目又は治療期 X 日目の時期表記は，以下，国内試験：X 日目，SALT-1 及び SALT-2 試験：Day X とする。

2.7.3.1.2.1　国内試験/第 III 相非盲検試験（156-14-003）

本試験は，SIADH における低 Na 血症患者（異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH とそれ以外の原因による SIADH 患者を含む）と診断された，治験薬投与開始前日まで水分摂取制限を実施しても投与開始前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の 20～85 歳の患者 16 例を対象とした多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験である。ベースラインの血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の被験者が全体の約 50%となるように計画された。主要な目的は血清 Na 濃度の正常化割合を主要評価項目として SIADH 患者に対するトルバプタンの有効性を検討することである。試験期間は 1～13 日間のスクリーニング期，前観察期 1 日間，最大 30 日間の投与期，7～10 日間のフォローアップ期の 4 期で構成された。投与期では，トルバプタン 7.5 mg を開始用量として増量基準に基づいて用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定した。維持用量決定後，7.5 mg，15 mg，30 mg，又は 60 mg のいずれかを 1 日 1 回投与し，必要に応じて 1 日ごとに 1 段階の減量を行った。

(1)　増量基準

(a)　2 日目

治験薬投与前の血清 Na 濃度を基に，下記の基準をいずれも満たす場合は 15 mg/日に増量する。

- 血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満
- 前日の治験薬投与前からの血清 Na 濃度の上昇が 5 mEq/L 未満

ただし，上記の増量基準を満たす場合であっても，安全性の懸念から増量が不適切と治験責任又は分担医師が判断した場合は，前日と同じ用量を投与する。

(b)　3 日目以降

治験薬投与前の血清 Na 濃度を基に，下記の基準をいずれも満たす場合は増量する。

- 血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満
- 前日の治験薬投与前からの血清 Na 濃度の上昇が 5 mEq/L 未満

ただし，上記の増量基準を満たす場合であっても，増量判断日に以下のいずれかに該当する場合は，前日と同じ用量を投与する。

- 前日に増量が実施されており，かつ増量判断日の治験薬投与前における血清 Na 濃度が 130 mEq/L 以上 135 mEq/L 未満の場合
- 直近 2 日間で血清 Na 濃度の上昇が認められ，増量せずとも血清 Na 濃度の上昇が予測されると治験責任又は分担医師が判断する場合
- 安全性の懸念から増量が不適切と治験責任又は分担医師が判断する場合

(2)　維持用量の決定基準

以下のいずれかの基準に該当した場合に，維持用量を決定する。

- 血清 Na 濃度が正常化（血清 Na 濃度 ≥135 mEq/L）した場合
- 安全性の懸念から，更なる増量が不適切と考えられる場合
- 治験薬の投与量が 60 mg/日に達した場合
- 投与期 10 日目までに上記のいずれにも該当しなかった場合

(3) 再投与開始の基準，再投与時の用量の規定

本試験の投与期間は最大 30 日間とし，投与期間中に血清 Na 濃度が正常化（≥135 mEq/L）し，かつ低 Na 血症に伴う自覚症状などもなく，治験薬投与終了により血清 Na 濃度の低下が起こる可能性が低いと治験責任又は分担医師が判断した場合は，投与期間が 30 日に達しなくても投与終了可能とした。投与期間が 30 日に達する前に治験薬投与を終了（ただし，投与中止例は除く）した後に低 Na 血症が再燃し，治験責任又は分担医師が治験薬の再投与が必要と判断した場合は，治験薬の初回投与後 30 日が経過するまでの期間内で再投与を可能とした。

2.7.3.1.2.2 海外試験/第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）

SALT-1 試験（156-02-235）は，体液正常型又は体液貯留型で，無作為割付け前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満である，18 歳以上の低 Na 血症患者を対象として米国で実施された多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験である。本試験の主な目的は，多様な病因で生じた低 Na 血症（体液量減少状態のものを除く）の治療において，血清 Na 濃度を上昇させ維持するうえで，トルバプタンが安全で有効かつ有益な薬剤であることを証明することである。なお，ベースラインの血清 Na 濃度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）と原疾患（うっ血性心不全か否か）で層別割付けを行い，ベースラインの血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の被験者が全体の約 50%となるように計画された。組入れられた被験者の原疾患はうっ血性心不全，肝硬変（腹水を伴う肝不全），SIADH などであった。原疾患の診断は治験責任医師の判断に基づいて行われた。主要評価項目は，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日平均 AUC の変化量の 2 項目を設定し，主な副次的評価項目として Day 4 及び Day 30 で血清 Na 濃度が正常値である被験者の割合，血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間，血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を設定した。試験期間は 1～2 日間のスクリーニング期，30 日間の投与期，7 日間のフォローアップ期の 3 期で構成された。投与期では，トルバプタン 15 mg/日又はプラセボを投与した。15 mg/日を開始用量として 30 mg/日，60 mg/日と適量まで用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定した。ただし，維持用量決定後，被験者の状態に応じて，適宜，増減可能とした。

SALT-2 試験（156-03-238）は，国際共同治験として米国，カナダ，ベルギー，ドイツ，イタリア，ポーランド，チェコ共和国，スペイン，ハンガリーで実施された点を除き，SALT-1 試験と試験目的，試験デザインや評価項目が同様である。

(1) 増量に関する規定

被験者の血清 Na 濃度の変化量に基づいて治験薬の用量漸増を行う。

当日のトルバプタン投与前（投与後 22～24 時間）の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 以下で，かつ前日の測定値から当日のトルバプタン投与前値までの血清 Na 濃度上昇が 5 mEq/L 未満の場合

のみ，治験薬の用量を 30 mg，60 mg へと増量する。

(2) 維持用量の決定に関する規定

血清 Na 濃度が 135 mEq/L を超えた場合，又は前日の測定値から当日の投与前値（投与後 22～24 時間）までの血清 Na 濃度上昇が 5 mEq/L 以上の場合は，増量を行わない。血清 Na 濃度が急激に上昇した場合（治験薬投与 24 時間以内に 12 mEq/L 又は Day 1 投与後 8 時間以内に 8 mEq/L を超えて上昇した場合，又は正常値上限の 145 mEq/L を超えた場合）は，直ちに再検査を実施して結果の確認を行い，医学モニターに連絡し相談することとした。30 日間の投与期間中に減量するか否かの判断は，治験責任医師の裁量で行う。

2.7.3.1.3 診断及び対象患者

2.7.3.1.3.1 診断

国内では，間脳下垂体障害に関する調査研究班によって作成された「バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断と治療の手引き（平成 22 年度改訂）（以下，SIADH の手引き」（資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Appendix 1 参照）に記載された以下の基準によって SIADH の診断が行われている。主症候の 1)及び検査所見の 1)～7)を満たす場合に SIADH と確定診断される。

(1) 主症候

1) 脱水の所見を認めない。
2) 倦怠感，食欲低下，意識障害などの低 Na 血症の症状を呈することがある。

(2) 検査所見

1) 低 Na 血症：血清 Na 濃度は 135 mEq/L を下回る。
2) 血漿バソプレシン値：血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満で，血漿バソプレシン濃度が測定感度以上である。
3) 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
4) 高張尿：尿浸透圧は 300 mOsm/kg を上回る。
5) ナトリウム利尿の持続：尿中 Na 濃度は 20 mEq/L 以上である。
6) 腎機能正常：血清クレアチニンは 1.2 mg/dL 以下である。
7) 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾールは 6 μg/dL 以上である。

2.7.3.1.3.2 対象患者

国内の第 III 相試験（156-14-003）では，SIADH の手引きに準じて SIADH と確定診断された患者のうち，標準治療では十分な治療効果が得られていない患者，すなわち飲水制限を実施しても血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の SIADH 患者を対象とした。飲水制限を実施しても効果不十分な患者として，SIADH の手引きに記載されている「1 日の総水分摂取量を体重 1 kg あたり 15～20 mL に制限する。」を参考に，同意取得時に 7 日間以上連続して水分摂取制限（1 日の総水分摂取量 20 mL 以下/体重 1 kg）を実施しても，低 Na 血症が改善していない（血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満）患者を選択基準に設定した。軽度の患者（血清 Na 濃度が 130～135 mEq/L 未満）が多数と

なった場合は本薬の臨床的意義を示すことが困難となる可能性があるため，1 日目治験薬投与前の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者が目標症例数（16 例）の 50%（8 例）以上になるようにした。また，実臨床では様々な理由により SIADH が発症することから，SIADH の原因となる疾患が 1 つに偏らないようにした。

海外の第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）では，ベースラインの血清 Na 濃度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）と原疾患（うっ血性心不全か否か）で層別割付けを行い，ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者が全体の約 50%になるように計画され，体液正常型又は体液貯留型の層別割付け前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の原疾患を問わない低 Na 血症患者を対象とした。低 Na 血症の原疾患（Hyponatremia History）としてうっ血性心不全（CHF）か肝硬変（Cirrhosis）か SIADH のいずれか又は複数にチェックを入れる形式でデータを収集し，それらを基に成因（CHF，Cirrhosis，SIADH/other）を分類した。以下に，治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-01：6.4.3.1，5.3.5.4-02：6.4.3.1 参照）における成因分類の方法を示す。

> A subject's disease origin was classified as cirrhosis if the investigator checked cirrhosis as (one of) the subject's disease origin(s), CHF if cirrhosis was not checked for the subject, but CHF was checked as (one of) the disease origin(s), SIADH or "other" if cirrhosis or CHF were not checked for the subject.

複数の成因が選択されている場合は，「肝硬変」，「うっ血性心不全」の順に成因が優先され，「肝硬変」，「うっ血性心不全」が選択されていない被験者は「SIADH/other」として分類した。欧米では，上記の成因分類に基づき承認申請資料が作成され，欧米当局の審査を受けた。

2.7.3.1.4　有効性評価項目

有効性の主な評価項目を試験ごとに表 2.7.3.1.4-1 に示す。

SIADH は，バソプレシンの分泌が生理的調節機構を逸脱して不適切に分泌されており，V_2-受容体を介する作用により腎からの水の排泄が抑制され，水貯留が起こっている。その結果，希釈性低 Na 血症をきたし，その進行に伴って中枢神経症状が発現する。軽度の低 Na 血症は無症状である場合もあるが，放置すれば徐々に悪化し，概ね血清 Na 濃度 125 mEq/L 程度より食欲低下，頭痛，傾眠などが発現し，110 mEq/L 以下となると，嘔気・嘔吐，昏睡，痙攣などが発現する。さらに 100 mEq/L 以下になると，患者は脳浮腫などにより死亡の転帰をとる[3,4,5]。

低 Na 血症の重症度は生命予後の不良と関連することが多く，血清 Na 濃度が 110 mEq/L 以下の低 Na 血症を呈する患者の死亡率は 25～50%であるとの報告[6]や無症状である軽度の低 Na 血症患者でも，その死亡率は正常な血清 Na 濃度を呈する患者のそれと比べ 60 倍高いとの報告もある[7]。したがって，SIADH の治療において，低 Na 血症の改善及び血清 Na 濃度を正常域で維持することに意義があり，海外と同様にトルバプタンの有効性評価は血清 Na 濃度で行うこととした。

評価資料である国内第 III 相試験（156-14-003）の主要評価項目は，最終投与日翌日における血清 Na 濃度の正常化（血清 Na 濃度 ≥135 mEq/L）割合とした。血清 Na 濃度の正常値の定義を 135 mEq/L 以上とし，正常値となった被験者の割合を正常化割合とした。なお，最終投与日翌日の評価で最終投与日翌日の値が欠測の場合は，治験薬最終投与日翌日までの最終の値で補完した（以降，最終投与翌日）。副次的評価項目として血清 Na 濃度のベースラインからの変化量，血清 Na

濃度の推移，及び低 Na 血症に伴う臨床症状（食欲不振，嘔吐，頭痛，意識障害，倦怠感）の推移を評価した。SIADH における低 Na 血症の主要な治療目標が中枢神経症状の改善であることも踏まえ，厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害研究班による平成 10 年度総括研究事業報告書を参考に，低 Na 血症に伴う臨床症状に対する有効性評価を行うこととした。

海外の第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）では，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日平均 AUC の変化量の 2 項目を主要評価項目とし，副次的評価項目として，国内第 III 相試験（156-14-003）と同様に血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 >135 mEq/L），血清 Na 濃度のベースラインからの変化量，血清 Na 濃度の推移を評価した。海外の非盲検長期投与試験（SALT-WATER）では，安全性を主要評価項目としており，有効性評価項目として，血清 Na 濃度の正常化割合，血清 Na 濃度のベースラインからの変化量，血清 Na 濃度の推移を評価した。なお，本概要では，海外試験成績については，SALT 試験統合の統合解析結果を中心に，国内の第 III 相試験と対応する有効性評価項目（表 2.7.3.1.4-1 参照）について述べることとした。その他の有効性評価項目の結果は，スイスの CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01 参照）に示した。

表 2.7.3.1.4-1　　有効性の評価項目

評価項目	第 III 相試験（156-14-003） 国内	SALT-1，SALT-2 試験（156-02-235, 156-03-238） 海外	SALT-WATER 試験（156-03-244） 海外
血清 Na 濃度の正常化割合	◎	○	○
血清 Na 濃度のベースラインからの変化量	○	○	○
血清 Na 濃度の推移 [a]	○	○	○
低 Na 血症に伴う臨床症状の推移 [b]	○	-	-

◎ 主要評価項目

○ 副次的評価項目

[a] 国内は個別推移図，海外は平均値推移図（グラフ作成して変化量と合わせて評価）

[b] 治験責任又は分担医師の問診により食欲不振，嘔吐，頭痛，意識障害，倦怠感の有無及び程度を確認する。

2.7.3.1.4.1　有効性解析対象

(1)　SIADH の国内試験

国内の第 III 相試験（156-14-003）の有効性解析では，治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の血清ナトリウムのデータが得られた被験者を「有効性解析対象集団（Efficacy Analysis Set）」と定義し，有効性の主たる解析対象集団とした。また，適切な維持用量に達した集団での評価を行うため，有効性解析対象集団のうち治験薬の維持用量が決定した被験者を「維持用量決定集団（Maintenance Dose-setting Set）」と定義した。維持用量決定日とは，最初に治験薬の維持用量を決定した日とした（再投与時は，再投与後最初に維持用量を決定した日）。

(2) 低 Na 血症の海外試験（SALT 試験）統合

(a) SALT 試験統合（スイス CTD）

スイス CTD の SALT 試験統合の有効性解析では，以下の解析対象集団（データセット）を用いた。Restricted ITT Dataset は AUC の評価項目で用いており，本概要で記載する有効性評価項目では ITT Dataset を用いた。なお，結果的に ITT Dataset 及び Restricted ITT Dataset はいずれも 416 例（トルバプタン群 213 例，プラセボ群 203 例）となり，同一集団であった。このうち「SIADH/other」グループは 173 例（トルバプタン群 85 例，プラセボ群 88 例）であった。

各試験の有効性解析対象は表 2.7.3.6-1 に示した。

- Randomized Subject Dataset : 割付けられたすべての被験者のうちデータの信頼性に問題があった治験実施医療機関（156-02-235 試験の施設番号 004，006，156-03-238 試験の施設番号 237）を除外したデータセット
- ITT Dataset：Randomized Subject Dataset のうち，ベースラインとベースライン後の血清ナトリウムの測定が行われた被験者のデータセット
- Restricted ITT Dataset：ITT Dataset のうち，治験薬が投与され，投与期にベースラインと少なくとも 1 つのベースライン後の血清ナトリウムの測定が行われた被験者のデータセット

(b) SIADH 患者のサブグループ解析（論文報告）

SALT 試験統合のデータを用いて事後解析を行った報告（Verbalis JG らの報告 [1] 及び Gralla RJ らの報告 [2]）では，以下の解析対象集団が用いられた。

- 'investigator-diagnosed' SIADH：海外の SALT-1 試験及び SALT-2 試験の被験者のうち，各施設の治験担当医師により主要な原疾患が SIADH であると診断された被験者

2.7.3.1.4.2 解析方法

(1) SIADH の国内試験

(a) 主要評価項目の解析：血清 Na 濃度の正常化割合

国内第 III 相試験（156-14-003）の有効性解析では，血清 Na 濃度の正常値の定義を 135 mEq/L 以上とし，ベースライン（1 日目の治験薬投与前）における血清 Na 濃度の値が 135 mEq/L 未満であった被験者に対し，正常値となった被験者の割合を正常化割合とした。最終投与翌日における，血清 Na 濃度が正常値となった被験者の例数，割合，95%信頼区間を算出した。治験薬投与後の各時期についても例数，割合を算出した。

(b) 副次的評価項目の解析

i) 血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

維持用量決定日，最終投与日翌日における，血清 Na 濃度の実測値及びベースライン（1 日目の治験薬投与前）からの血清 Na 濃度の変化量について，例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値，95%信頼区間を算出した。

ii) 血清 Na 濃度の推移

血清 Na 濃度について，実測値とベースラインからの変化量の個別推移図を作成した。

iii) 低 Na 血症に伴う臨床症状の推移

臨床症状の程度の推移について，ベースライン（前観察期）に対する治験薬投与後の各時期，維持用量決定日，最終投与日翌日へのシフトテーブルを作成した。

(c) 維持用量及び最終用量

国内第 III 相試験（156-14-003）では，7.5 mg を開始用量とし，増量基準に従って被験者ごとに維持用量を決定したが，維持用量決定後に増量が必要となり，維持用量を再決定した被験者が 5 例，維持用量決定後に減量が必要となり，減量した被験者が 1 例認められた。

治験実施計画書の維持用量決定日に基づく用量別解析では，最初に治験薬の維持用量を決定した日での集計を計画していたこと，また維持用量決定後に増量した場合の維持用量再決定は規定していたが，減量した場合の再決定は規定していなかったことから，維持用量別の集計を補足するために，統計解析計画書（資料番号 5.3.5.2-01：16.1.9 参照）において最終用量（維持用量が決定した被験者の最終投与日の用量）別での集計を追加した。

以上より，維持用量決定集団については，維持用量決定時の用量（7.5 mg，15 mg，30 mg，60 mg）別及び最終用量別にも同様の解析を行うこととした。

(2) 低 Na 血症の海外試験（SALT 試験）統合

SALT 試験統合の有効性解析は，国内第 III 相試験の有効性評価のための参考データとし，本概要ではスイスでの承認申請に用いられた「SIADH/other」グループの有効性に対する解析方法を記載した。また，SALT-1 及び SALT-2 試験の 2 試験は実施国が異なるものの，試験デザインは本質的に同一であり，試験結果も同様の傾向であったことから，本概要では 2 試験を統合した解析結果（SALT 試験統合）を基に記載した。SALT-WATER 試験の有効性解析の解析項目及び方法は，スイス SIADH の CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01：2.7.3.2.2 参照）に示した。

(a) SALT 試験統合（スイス CTD）

i) 血清 Na 濃度の正常化割合

SALT-1，SALT-2 試験（156-02-235，156-03-238）の治験実施計画書において，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合が副次的評価項目とされた。血清 Na 濃度の正常化は>135 mEq/L と定義された。

群間比較は，ベースラインの疾患の重症度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，Visit ごとに行われた。

LOCF での解析が主解析とされ，OC 解析（7-day Follow-up Visit 含む）は補足的な解析とされた。この解析では，ベースラインがなく，ベースライン後の血清 Na 濃度のデータがある被験者も解析に含められた。

ii) 血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

SALT-1，SALT-2 試験（156-02-235，156-03-238）の治験実施計画書において，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量が副次的評価項目とされた。

処置，ベースラインの疾患の重症度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）を因子に，ベースラインの血清 Na 濃度を共変量とした共分散分析により，type III 平方和を用いた群間比較が行われた。LOCF での解析が主解析とされた。補足的な解析として OC データを用い，処置，Visit，処置と Visit の交互作用，ベースラインの疾患の重症度，ベースラインの血清 Na 濃度及びベースラインの血清 Na 濃度と Visit の交互作用を因子とした MMRM 解析を行った（共分散分析で解析時点として含めた 7-day Follow-up Visit については，効果がオフセットとなる時点として設定されたため MMRM 解析には含めない）。被験者間分散の共分散構造には無構造（unstructured）を用いた。

血清 Na 濃度のベースラインからの変化の推移の傾向を探索するため推移図が作成された。

(b) SIADH 患者のサブグループ解析（論文報告，参考）

SALT 試験統合のデータを用いて事後解析を行った報告（Verbalis JG らの報告 [1] 及び Gralla RJ らの報告 [2]）では，以下の解析を用いた。

i) SIADH 患者の有効性及び安全性に関する事後解析の報告論文（2011 年，Verbalis JG ら）

評価した 2 群（トルバプタン群及びプラセボ群）での血清 Na 濃度の変化量について，投与群とベースラインの層別因子を因子とした共分散分析（ANCOVA）を行い，群間比較を行った。血清 Na 濃度が正常化（>135 mEq/L）した被験者の割合は，Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。

ii) SIADH を有する癌患者でのトルバプタンの使用に関する事後解析の報告論文（2016 年，Gralla RJ ら）

評価した 2 群（トルバプタン群及びプラセボ群）での血清 Na 濃度の変化量は，群割付け及びベースライン層別因子を共変量とした ANCOVA モデルを用いて比較した。血清 Na 濃度が正常化（>135 mEq/L）した被験者の割合は，ベースライン時の疾患の重症度及び疾患の成因により層別化して，Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。

本概要で示す Verbalis JG ら及び Gralla RJ らによる'investigator-diagnosed' SIADH グループでの解析は事後解析である。SALT-1，SALT-2 試験の 2 試験は SIADH を個別の評価対象として検証するようデザインされたものでもなく，低 Na 血症のいくつかの病因の 1 つとして評価しているため，当該解析で得られた結果は予備的な結果である。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

海外で実施した試験については，SALT 試験統合で用いた SALT-1 及び SALT-2 試験の個々の試験結果の要約を 2.7.3.2.2 項に示した。2 試験は同じ試験デザイン，評価項目を用いており，まとめ

て記載した。SALT-WATER 試験の個々の試験結果の要約は，スイス CTD「2.7.3 臨床的有効性」（資料番号 5.3.5.3-01：2.7.3.2.2 参照）に示した。各試験の概略一覧を表 2.7.3.6-1 に示した。

2.7.3.2.1 国内の SIADH 患者を対象とした第 III 相非盲検試験（156-14-003）

【目的】トルバプタン 7.5～60 mg/日を最大 30 日間投与したときの血清 Na 濃度の変化量に基づく有効性及び安全性の検討
【対象患者】SIADH における低 Na 血症患者
【デザイン】多施設，非盲検，非対照，用量漸増試験
【方法】トルバプタン 7.5 mg を開始用量として用量漸増を行い，被験者ごとに増量基準及び維持用量の決定基準に基づいて維持用量を決定した。維持用量決定後，7.5 mg，15 mg，30 mg，又は 60 mg のいずれかを 1 日 1 回投与し，必要に応じて 1 段階の減量を行った。
【結果】登録例 31 例のうちトルバプタンが投与された SIADH 患者は 16 例であった。このうち異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者は 10 例であった。主要評価項目（最終投与日翌日の血清 Na 濃度の正常化割合）及び副次的評価項目（血清 Na 濃度の推移及びベースラインからの変化量）の結果は 2.7.3.3.2 に記載した。
【参照先】2.7.6.3.1

2.7.3.2.2 海外の低 Na 血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）

【主要目的】原疾患を問わない低 Na 血症治療における血清 Na 濃度の上昇・維持に対するトルバプタンの有効性及び安全性の検討
【デザイン】多施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量漸増試験
【実施国】米国（SALT-1），国際共同治験（米国，カナダ，ベルギー，ドイツ，イタリア，ポーランド，チェコ共和国，スペイン，ハンガリー）（SALT-2）
【対象患者】体液正常型又は体液貯留型の低 Na 血症患者（原疾患として，うっ血性心不全，肝硬変（腹水を伴う肝不全），SIADH などが含まれる）
【方法】選択基準に合致し，除外基準に抵触しない低 Na 血症患者を，ベースラインの血清 Na 濃度（<130 mEq/L 又は ≥130 mEq/L）及び原疾患（うっ血性心不全か否か）によって層別化を行い，プラセボ群又はトルバプタン群に無作為に割付けた。血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満であった被験者については，治験責任医師の判断で水分制限可能とした。トルバプタン群の初回用量は 15 mg とし，最初の 4 日間で血清 Na 濃度を 135 mEq/L 以上まで緩徐に補正するレジメンに従って，15 mg から 30 mg へ，又は 30 mg から 60 mg へ増量可能として，1 日 1 回 30 日間経口投与した。対照群には対応するプラセボ錠 1 日 1 回を投与した。被験者の血清 Na 濃度の変化量に基づいて治験薬の用量漸増を行った。30 日間の投与期間中に減量するか否かの判断は，治験責任医師の裁量で行う。
【結果】

- SALT-1 試験では，無作為割付けされた低 Na 血症患者は 205 例（トルバプタン群 102 例，プラセボ群 103 例）で，Randomized Subject Dataset は 190 例（トルバプタン群 97 例，プラセボ群 93 例）であった。このうち，有効性の解析（ITT Dataset）には，トルバプタン群 95

例，プラセボ群 89 例が用いられた。SALT-2 試験では，無作為割付けされた低 Na 血症患者は 243 例（トルバプタン群 123 例，プラセボ群 120 例）で，Randomized Subject Dataset は 234 例（トルバプタン群 119 例，プラセボ群 115 例）であった。このうち，有効性の解析（ITT Dataset）には，トルバプタン群 118 例，プラセボ群 114 例が用いられた。

- 「SIADH/other」に分類された被験者の割合は，SALT-1 試験では 43.9%（90/205 例），SALT-2 試験では 40.3%（98/243 例）であった。
- 「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度の正常化割合，血清 Na 濃度の推移，及びベースラインからの変化量の結果は 2.7.3.3.2 に示す。主要評価項目である，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日あたりの平均 AUC の変化量について，いずれの主要評価項目でも，変化量はプラセボ群に比べトルバプタン群で多く，複数の時期に対する多重性の調整を行ったうえで，いずれの時期も群間で統計学的な有意差（$p < 0.0001$）が認められた。副次的評価項目の Day 4 及び Day 30 で血清 Na 濃度が正常値である被験者の割合，血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間，血清 Na 濃度のベースラインからの変化量などでも，両群間に統計学的に有意な差（$p < 0.0001$）が認められた。トルバプタン群では，プラセボ群と比較して，初回投与の 8 時間後（投与後の初回測定）から血清 Na 濃度が統計的に有意に上昇し，30 日間持続した。

【結論】トルバプタンは原疾患が「SIADH/other」に分類される低 Na 血症患者に対して，血清 Na 濃度を正常化させることが認められ，特にベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者においても 130 mEq/L 以上の被験者と同様に血清 Na 濃度を正常化させた。

【参照先】資料番号 5.3.5.4-01，5.3.5.4-02

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1)　SIADH の国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）での被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-1 に，中止理由の内訳を表 2.7.3.3.1.1-2 に示す。

登録された被験者 31 例中 16 例にトルバプタンが投与された。このうち完了例は 11 例，中止例は 5 例であった。完了例 11 例のうち 1 例（再投与後も完了例）は治験薬再投与例であった。中止理由の内訳は，有害事象に関連した理由（投与継続困難な有害事象の発現，臨床検査値が基準値上限の 3 倍以上，治験薬投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度が 12 mEq/L 以上上昇）による中止がほとんどであった。なお，有効性解析対象集団は 16 例，維持用量決定集団は 15 例（治験薬投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度が 12 mEq/L 以上昇により治験中止となり，維持用量が決定できなかった 1 例は除外）であった。

表 2.7.3.3.1.1-1　被験者の内訳（国内第 III 相試験）

	Total	
Subjects	N	(%) [a]
Screened	31	
IMP administered	16	
Completed[b]	11	(68.8)
Readministration	1	(6.3)
Completed	1	(6.3)
Discontinued	0	(0.0)
Discontinued	5	(31.3)

IMP: Investigational medical product

[a] Percentages are based on the number of IMP administered subjects.

[b] 完了例には，投与期間が 30 日に達する前に治験薬投与終了した被験者及び 30 日未満で投与終了後，再投与した被験者（治験薬再投与例）を含む。

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1＞

表 2.7.3.3.1.1-2　中止理由の内訳（国内第 III 相試験）

	Total (N=16)	
Subjects	n	(%)
Discontinued	5	(31.3)
Continuation of treatment becomes difficult due to occurrence of an adverse event	2	(12.5)
AST (GOT) or ALT (GPT) increases to ≥3 times the upper limit of normal for the reference range at the trial site or central laboratory	1	(6.3)
Serum sodium concentration increases by 12 mEq/L or more from the value immediately before IMP administration within 24 hours after IMP administration	1	(6.3)
The investigator or subinvestigator judges that withdrawal of the subject is necessary for any reason other than the above	1	(6.3)

Note: Percentages are based on the number of IMP administered subjects.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2 より抜粋＞

(2)　SALT 試験統合

SALT-1 及び SALT-2 試験の各試験及び SALT 試験統合について，「SIADH/other」グループの被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.1-3 に示す。

いずれの試験も，Randomized Subject Dataset は群間で偏りなく分布しており，SALT-1 試験では Randomized Subject Dataset 190 例のうち「SIADH/other」グループの被験者は 85 例（トルバプタン群 39 例，プラセボ群 46 例）であり，SALT-2 試験では Randomized Subject Dataset 234 例のうち「SIADH/other」グループの被験者は 94 例（トルバプタン群 48 例，プラセボ群 46 例）であった。中止例の割合はトルバプタン群よりプラセボ群で高かった。SALT-1 試験では「SIADH/other」グループでの有害事象の発現による中止がトルバプタン群（2/39；5.1%）よりプラセボ群（4/46；8.7%）で多く認められ，SALT-2 試験でも同様にトルバプタン群（4/48；8.3%）よりプラセボ群（6/46；13.0%）で多く認められた。

SALT 試験統合では，Randomized Subject Dataset 424 例のうち「SIADH/other」グループの被験

者は 179 例（トルバプタン群 87 例，プラセボ群 92 例）であった。なお，本概要の有効性評価の SALT 試験統合で用いた ITT Dataset は 416 例（トルバプタン群 213 例,プラセボ群 203 例）で，このうち「SIADH/other」グループの被験者は 173 例（トルバプタン群 85 例，プラセボ群 88 例）であった。

表 2.7.3.3.1.1-3　被験者の内訳（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）

	SALT-1/156-02-235			SALT-2/156-03-238			Pooled		
Subjects	Tolvaptan N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Tolvaptan N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)	Tolvaptan N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Randomized Subject Dataset	39 (100)	46 (100)	85 (100)	48 (100)	46 (100)	94 (100)	87 (100)	92 (100)	179 (100)
ITT Dataset	38	42	80	47	46	93	85	88	173
Restricted ITT Dataset	38	42	80	47	46	93	85	88	173
Completed	31 (79.5)	33 (71.7)	64 (75.3)	38 (79.2)	35 (76.1)	73 (77.7)	69 (79.3)	68 (73.9)	137 (76.5)
Discontinued	8 (20.5)	13 (28.3)	21 (24.7)	10 (20.8)	11 (23.9)	21 (22.3)	18 (20.7)	24 (26.1)	42 (23.5)
Adverse experience	2 (5.1)	4 (8.7)	6 (7.1)	4 (8.3)	6 (13.0)	10 (10.6)	6 (6.9)	10 (10.9)	16 (8.9)
Withdrew consent	4 (10.3)	5 (10.9)	9 (10.6)	1 (2.1)	4 (8.7)	5 (5.3)	5 (5.7)	9 (9.8)	14 (7.8)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)	3 (3.2)	3 (3.4)	0 (0.0)	3 (1.7)
Met withdrawal criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawn by investigator	1 (2.6)	2 (4.3)	3 (3.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.1)	2 (2.3)	3 (3.3)	5 (2.8)
Lost to follow up	1 (2.6)	2 (4.3)	3 (3.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	2 (2.2)	4 (2.2)

Pooled：156-02-235 + 156-03-238

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.1.1.1.1-1 より抜粋＞

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

(1)　SIADH の国内試験

国内第 III 試験（156-14-003）の被験者背景を表 2.7.3.3.1.2-1 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.3.1.2-2 に示す。

有効性解析対象集団 16 例の平均年齢（平均 ± 標準偏差）は 71.9 ± 6.1 歳，男性の割合が 81.3%（13 例）で高く，平均 BMI（平均 ± 標準偏差）は 21.0 ± 4.7 kg/m^2 であった。

SIADH の原疾患は，異所性 ADH 産生腫瘍が 10 例，それ以外の原疾患が 6 例であった。試験登録前の SIADH 罹患期間の中央値は 12.5 日であった。

ベースライン時の低 Na 血症の重症度は 130 mEq/L 未満が 10 例，130 mEq/L 以上が 6 例であり，平均血清 Na 濃度は 126.9 mEq/L であった。ベースライン時に認められた低 Na 血症に伴う臨床症状は，倦怠感が 6 例，食欲不振が 4 例，嘔吐が 1 例，意識障害が 1 例であった。頭痛は認められなかった。食欲不振の 1 例は Grade 3 であったが，それ以外の倦怠感，食欲不振，嘔吐の被験者は Grade 1 であった。また，意識障害の 1 例は，I - 1（刺激しないでも覚醒している状態で意識清明とは言えない）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（国内第 III 相試験）

Characteristics		Tolvaptan (N = 16)
Sex [n (%)]	Male	13 (81.3)
	Female	3 (18.8)
Age (Years)	N	16
	Mean	71.9
	SD	6.1
	Min, Max	60, 84
Weight (kg) at screening	N	16
	Mean	54.0
	SD	14.3
	Min, Max	33.5, 81.5
Height (cm)	N	16
	Mean	159.8
	SD	8.8
	Min, Max	140.0, 170.8
BMI (kg/m^2)	N	16
	Mean	21.0
	SD	4.7
	Min, Max	14.5, 27.9
Medical history [n (%)]	No	9 (56.3)
	Yes	7 (43.8)
Complications [n (%)]	No	0 (0.0)
	Yes	16 (100.0)
Underlying disease [n (%)]	Ectopic	10 (62.5)
	Other	6 (37.5)
Duration of SIADH (Days)	N	16
	Mean	77.4
	Median	12.5
	SD	144.0
	Min, Max	0.0, 553.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.2 より抜粋＞

表 2.7.3.3.1.2-2　ベースライン時の疾患特性（国内第 III 相試験）

Characteristics		Tolvaptan (N = 16)
Serum sodium concentration (mEq/L)	N	16
	Mean	126.9
	SD	4.2
	Min, Max	119.0, 133.0
Serum sodium concentration [n (%)]	<130 mEq/L	10 (62.5)
	≥130 mEq/L	6 (37.5)
Loss of appetite [n (%)]	Nothing	12 (75.0)
	Grade 1	3 (18.8)
	Grade 2	0 (0.0)
	Grade 3	1 (6.3)
Vomiting [n (%)]	Nothing	15 (93.8)
	Grade 1	1 (6.3)
Headache [n (%)]	Nothing	16 (100.0)
Consciousness disorder [n (%)]	Nothing	15 (93.8)
	I - 1	1 (6.3)
Malaise [n (%)]	Nothing	10 (62.5)
	Grade 1	6 (37.5)

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.2 より抜粋＞

(2)　SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ

SALT-1 及び SALT-2 試験の「SIADH/other」グループでの被験者背景を表 2.7.3.3.1.2-3 に示す。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループでは，平均年齢（平均 ± 標準偏差）は 63 ± 15 歳，男女比は同程度（48.0% vs 52.0%）で被験者の多くは白人（150/179，83.8%）であった。また，ほとんどが体液正常型（92.2%）であった。ベースラインの血清 Na 濃度の中央値は 129.39 mEq/L（範囲 121～135 mEq/L）であった（資料番号 5.3.5.3-02：CT-3.6.2 参照）。投与群間の人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。

表 2.7.3.3.1.2-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）

		SALT-1/156-02-235			SALT-2/156-03-238			Pooled		
Parameter	Characteristics	Tolvaptan (N = 39)	Placebo (N = 46)	Total (N = 85)	Tolvaptan (N = 48)	Placebo (N = 46)	Total (N = 94)	Tolvaptan (N = 87)	Placebo (N = 92)	Total (N = 179)
Age (years)	Mean (SD)	63 (13)	62 (16)	62 (14)	63 (16)	65 (15)	64 (15)	63 (15)	63 (15)	63 (15)
	Range	40 - 86	35 - 90	35 - 90	27 - 89	28 - 100	27 - 100	27 - 89	28 - 100	27 - 100
	<65 years, n (%)	21 (53.8)	27 (58.7)	48 (56.5)	25 (52.1)	20 (43.5)	45 (47.9)	46 (52.9)	47 (51.1)	93 (52.0)
	≥65 years, n (%)	18 (46.2)	19 (41.3)	37 (43.5)	23 (47.9)	26 (56.5)	49 (52.1)	41 (47.1)	45 (48.9)	86 (48.0)
Gender	Male, n (%)	12 (30.8)	28 (60.9)	40 (47.1)	21 (43.8)	25 (54.3)	46 (48.9)	33 (37.9)	53 (57.6)	86 (48.0)
	Female, n (%)	27 (69.2)	18 (39.1)	45 (52.9)	27 (56.3)	21 (45.7)	48 (51.1)	54 (62.1)	39 (42.4)	93 (52.0)
Race	Caucasian, n (%)	26 (66.7)	37 (80.4)	63 (74.1)	45 (93.8)	42 (91.3)	87 (92.6)	71 (81.6)	79 (85.9)	150 (83.8)
	Hispanic, n (%)	4 (10.3)	3 (6.5)	7 (8.2)	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (4.3)	6 (6.9)	5 (5.4)	11 (6.1)
	Black, n (%)	7 (17.9)	6 (13.0)	13 (15.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	2 (2.1)	8 (9.2)	7 (7.6)	15 (8.4)
	Asian, n (%)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
	Other, n (%)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	NA	NA	NA	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
Smoking Status	Never smoked, n (%)	13 (33.3)	11 (23.9)	24 (28.2)	24 (50.0)	25 (54.3)	49 (52.1)	37 (42.5)	36 (39.1)	73 (40.8)
	Smoker, n (%)	9 (23.1)	20 (43.5)	29 (34.1)	13 (27.1)	8 (17.4)	21 (22.3)	22 (25.3)	28 (30.4)	50 (27.9)
	Ex-smoker, n (%)	17 (43.6)	14 (30.4)	31 (36.5)	11 (22.9)	13 (28.3)	24 (25.5)	28 (32.2)	27 (29.3)	55 (30.7)
	Not done, n (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Alcohol Use	Never drank, n (%)	13 (33.3)	12 (26.1)	25 (29.4)	24 (50.0)	18 (39.1)	42 (44.7)	37 (42.5)	30 (32.6)	67 (37.4)
	Drinker, n (%)	15 (38.5)	12 (26.1)	27 (31.8)	17 (35.4)	16 (34.8)	33 (35.1)	32 (36.8)	28 (30.4)	60 (33.5)
	Ex-drinker, n (%)	11 (28.2)	21 (45.7)	32 (37.6)	7 (14.6)	12 (26.1)	19 (20.2)	18 (20.7)	33 (35.9)	51 (28.5)
	Not done, n (%)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
Baseline Serum Sodium[a]	Severe (<130 mEq/L)	20 (51.3)	24 (52.2)	44 (51.8)	21 (43.8)	24 (52.2)	45 (47.9)	41 (47.1)	48 (52.2)	89 (49.7)
	Mild (≥130 mEq/L)	19 (48.7)	22 (47.8)	41 (48.2)	27 (56.3)	22 (47.8)	49 (52.1)	46 (52.9)	44 (47.8)	90 (50.3)
Hyponatremia Origin[b]	SIADH/other, n (%)	39 (100)	46 (100)	85 (100)	48 (100)	46 (100)	94 (100)	87 (100)	92 (100)	179 (100)
Volume Status	Euvolemic, n (%)	35 (89.7)	43 (93.5)	78 (91.8)	43 (89.6)	44 (95.7)	87 (92.6)	78 (89.7)	87 (94.6)	165 (92.2)
	Hypervolemic, n (%)	4 (10.3)	1 (2.2)	5 (5.9)	4 (8.3)	2 (4.3)	6 (6.4)	8 (9.2)	3 (3.3)	11 (6.1)
Use of Diuretics[c]	Yes, n (%)	-	-	-	-	-	-	30 (35.3)	25 (28.4)	55 (31.8)
	No, n (%)	-	-	-	-	-	-	55 (64.7)	63 (71.6)	118 (68.2)

Pooled: 156-02-235 + 156-03-238

[a] Subjects with missing baseline serum sodium result were grouped based on their randomization strata (<130 or ≥130 mEq/L).

[b] Subjects with missing values in hyponatremia history panel and randomized to CHF strata were considered as CHF origin; randomized to non-CHF strata were considered as SIADH/other origin. Cirrhosis includes subjects with cirrhosis disease origin; CHF - subjects with CHF but not cirrhosis; SIADH/other - subjects with SIADH or other disease origin but not cirrhosis or CHF.

[c] Use of diuretics at Day 30

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.1.1.1.2-1＞

2.7.3.3.1.3　治験薬の投与状況

(1)　SIADH の国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）での治験薬の投与期間は，多くの被験者が 22 日以上（うち 30 日は 6 例）投与されており，投与期間の中央値は 29.0 日であった（表 2.7.4.1.2.2-1 参照）。

維持用量は最初に治験薬の維持用量が決定された時点の用量，最終用量は維持用量が決定した被験者の最終投与時の用量とした。

(a)　維持用量

維持用量は 7.5 mg が 11 例で最も多く，15 mg が 4 例であった。維持用量が 30 mg 以上の被験者はなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1 参照）。1 例（中止例 2：被験者番号 003S00001）が維持用量決定前に中止したため，維持用量を決定できなかった。

(b)　維持用量決定後の用量増減及び最終用量

維持用量決定後に，さらに増量した被験者が 5 例，減量した被験者が 1 例認められた（資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 参照）。

維持用量 7.5 mg に決定された 11 例のうち 4 例が投与期間中に効果不十分となり「治験薬の増量が必要で，かつ増量しても安全性に問題がない」と治験責任又は分担医師が判断し，15 mg に増量された。維持用量 15 mg に決定された 4 例のうち 1 例（被験者番号 005S00001）についても，投与期間中に効果不十分となり，同様に治験責任又は分担医師の判断で，30 mg に増量された。しかしながら，30 mg を投与しても血清 Na 濃度が正常化しなかったため，最高用量の 60 mg まで増量された。

また，維持用量 15 mg に決定された被験者の 1 例（被験者番号 029S00001）が，投与期間中に発現した有害事象（頻尿，上室性・心室性期外収縮）のため，15 mg から 7.5 mg に減量された。

以上の結果より，最終用量は 7.5 mg が 8 例，15 mg が 6 例，60 mg が 1 例であった。

(2)　SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ

SALT-1 及び SALT-2 試験の「SIADH/other」グループでの治験薬の投与状況を表 2.7.3.3.1.3-1 に示す。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループのうち，計 86 例にトルバプタン，90 例にプラセボが投与された。投与期間は，トルバプタン群及びプラセボ群ともに 29～36 日間投与された被験者が最も多かった。全体の平均 1 日用量（「Any Exposure」）は，トルバプタン群 34.37 mg，プラセボ群 47.98 mg であった。被験者の多くを占めた最大曝露期間（Day 29～36）では，平均 1 日用量はトルバプタン群 36.34 mg（69 例），プラセボ群 51.36 mg（68 例）であった。

表 2.7.3.3.1.3-1　治験薬の投与状況（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）

	SALT-1/156-02-235		SALT-2/156-03-238		Pooled			
	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan		Placebo	
	N = 39	N = 46	N = 48	N = 46	N = 87	Average	N = 92	Average
Duration (Days)[a]	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Dose	n (%)	Dose
0	1 (2.6)	2 (4.3)	NA	NA	1 (1.1)		2 (2.2)	
1	0 (0.0)	3 (6.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.1)	15.00	4 (4.3)	15.00
2	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)		2 (2.2)	22.50
3	0 (0.0)	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.1)	20.00	3 (3.3)	35.00
4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)		1 (1.1)	41.25
5 - 7	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.2)	1 (1.1)	27.00	1 (1.1)	47.50
8 - 14	1 (2.6)	1 (2.2)	2 (4.2)	3 (6.5)	3 (3.4)	24.27	4 (4.3)	40.75
15 - 21	3 (7.7)	1 (2.2)	2 (4.2)	2 (4.3)	5 (5.7)	17.00	3 (3.3)	55.87
22 - 28	5 (12.8)	3 (6.5)	1 (2.1)	1 (2.2)	6 (6.9)	38.16	4 (4.3)	49.06
29 - 36	29 (74.4)	33 (71.7)	40 (83.3)	35 (76.1)	69 (79.3)	36.34	68 (73.9)	51.36
Any exposure	38 (97.4)	44 (95.7)	48 (100)	46 (100)	86 (98.9)	34.37	90 (97.8)	47.98
Average Daily Dose (mg) Days 29 - 36	32.73	49.16	38.95	53.44	36.34		51.36	
Average Daily Dose (mg) Any Exposure	32.39	45.59	35.94	50.27	34.37		47.98	

Pooled: 156-02-235 + 156-03-238

[a] Duration of exposure = Date of last dose - Date of first dose + 1.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.1.1.1.3-1＞

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1　血清 Na 濃度の正常化割合（主要評価項目）

(1)　SIADH の国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）での血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.3.3.2.1-1（有効性解析対象集団）及び表 2.7.3.3.2.1-2（維持用量決定集団）に示す。

主要評価項目である最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 ≥135 mEq/L）は，81.3%（13/16 例）と高い値であった。3 日目に血清 Na 濃度の正常化割合が 80%となり，以降も投与期間を通じて高い値が維持されていた。正常化割合 81.3%は，治験実施計画書に示した症例数計算において SALT 試験のプラセボ群の値を基に設定した閾値（44.3%）を超えており，本薬の有効性が確認された。

最終投与後 7～10 日のフォローアップ検査では正常化割合が 26.7%（4/15 例）と低下していた。なお，維持用量決定集団での最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，86.7%（13/15 例）であった。

表 2.7.3.3.2.1-1　血清 Na 濃度の正常化割合（国内第 III 相試験－有効性解析対象集団）

Timepoint[c]		N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
Day 1	4 - 6H	16	0	(0.0)		
	8 -12H	16	2	(12.5)		
Day 2	Pre-dose	16	7	(43.8)		
Day 3	Pre-dose	15	12	(80.0)		
Day 4	Pre-dose	15	12	(80.0)		
Day 5	Pre-dose	14	12	(85.7)		
Day 7	Pre-dose	14	13	(92.9)		
Day 14	Pre-dose	12	10	(83.3)		
Day 21		11	9	(81.8)		
At fixing of maintenance dose[c]		15	12	(80.0)	51.9	95.7
Day after final IMP administration[c]		16	13	(81.3)	54.4	96.0
Follow-up		15	4	(26.7)		

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on Day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.1 より抜粋＞

表 2.7.3.3.2.1-2　血清 Na 濃度の正常化割合（国内第 III 相試験－維持用量決定集団）

Timepoint[c]		N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
Day 1	4 - 6H	15	0	(0.0)		
	8 - 12H	15	2	(13.3)		
Day 2	Pre-dose	15	7	(46.7)		
Day 3	Pre-dose	15	12	(80.0)		
Day 4	Pre-dose	15	12	(80.0)		
Day 5	Pre-dose	14	12	(85.7)		
Day 7	Pre-dose	14	13	(92.9)		
Day 14	Pre-dose	12	10	(83.3)		
Day 21		11	9	(81.8)		
At fixing of maintenance dose[c]		15	12	(80.0)	51.9	95.7
Day after final IMP administration[c]		15	13	(86.7)	59.5	98.3
Follow-up		14	4	(28.6)		

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on Day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.2 より抜粋＞

(2)　海外試験統合

(a)　SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ

SALT-1 及び SALT-2 試験の「SIADH/other」グループ（ITT Data set）での血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 >135 mEq/L）を表 2.7.3.3.2.1-3（OC）に示す。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループについて，血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 >135 mEq/L）は，Day 1 から Day 30 までのすべての時点で，プラセボ群と比較してトルバプタン群で高かった。投与期間を通じて群間で統計学的に有意な差（$p < 0.0001$）が認められた。

LOCF を用いた統合解析（資料番号 5.3.5.3-02 : CT-3.7.1.1 参照）でも同様の結果であり，LOCF での「SIADH/other」グループの Day 30 の血清 Na 濃度正常化割合は，プラセボ群 21.6%に対してトルバプタン群 65.9%であった（$p < 0.0001$）。

投与終了後 7 日の追跡調査（Day 37）では，血清 Na 濃度の正常化割合に群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-3　血清 Na 濃度の正常化割合（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）［ITT Dataset（OC）］

Visit	Tolvaptan		Placebo		P-value[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
SALT-1/156-02-235					
Day 1, Hour 8	36	9 (25.0)	40	1 (2.5)	0.0033
Day 2	38	14 (36.8)	42	3 (7.1)	0.0008
Day 4	38	22 (57.9)	39	5 (12.8)	< 0.0001
Day 30	30	18 (60.0)	34	8 (23.5)	0.0035
7-Day Follow-up	29	4 (13.8)	32	8 (25.0)	0.2445
SALT-2/156-03-238					
Day 1, Hour 8	44	14 (31.8)	42	1 (2.4)	0.0005
Day 2	47	17 (36.2)	46	3 (6.5)	0.0007
Day 4	46	30 (65.2)	45	6 (13.3)	< 0.0001
Day 30	38	29 (76.3)	35	9 (25.7)	< 0.0001
7-Day Follow-up	39	14 (35.9)	34	9 (26.5)	0.4185
Pooled[b]					
Day 1, Hour 8	80	23 (28.8)	82	2 (2.4)	< 0.0001
Day 2	85	31 (36.5)	88	6 (6.8)	< 0.0001
Day 4	84	52 (61.9)	84	11 (13.1)	< 0.0001
Day 30	68	47 (69.1)	69	17 (24.6)	< 0.0001
7-Day Follow-up	68	18 (26.5)	66	17 (25.8)	0.9333

Normalized serum sodium is defined as serum sodium >135 mEq/L.

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline hyponatremia severity.

[b] An additional stratification factor of protocol was added to the Cochran-Mantel-Haenszel test in footnote a for the pooled data.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.2.1.3.1-1＞

(b)　SIADH 患者のサブグループ解析－'investigator-diagnosed' SIADH グループ（参考）

SALT 試験統合のデータを用いて事後解析を行った Verbalis JG らの報告[1]結果から，参考データとして'investigator-diagnosed' SIADH グループでの血清 Na 濃度の正常化割合を図 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

SALT-1 試験及び SALT-2 試験の 2 試験では，治験薬が投与された被験者のうち，110 例が各施設の治験担当医師により主要な原疾患が SIADH と診断された被験者であった。トルバプタン群に無作為割付された SIADH 患者 52 例のうち治験薬が投与された 51 例を有効性解析に含めた。プラセボ群に無作為割付された SIADH 患者 58 例全例を有効性解析に含めた。30 日間の全投与期間を完了した完了例はいずれの投与群も 42 例であった。

低 Na 血症の重症度は，トルバプタン群及びプラセボ群で，血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満がそれぞれ 30 例（57.7%）及び 29 例（50.0%），残りの被験者はすべて血清 Na 濃度 130 以上 135　mEq/L 未満であった。

Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群 26.8%に対してトルバプタン群 66.6%と高い値であった。

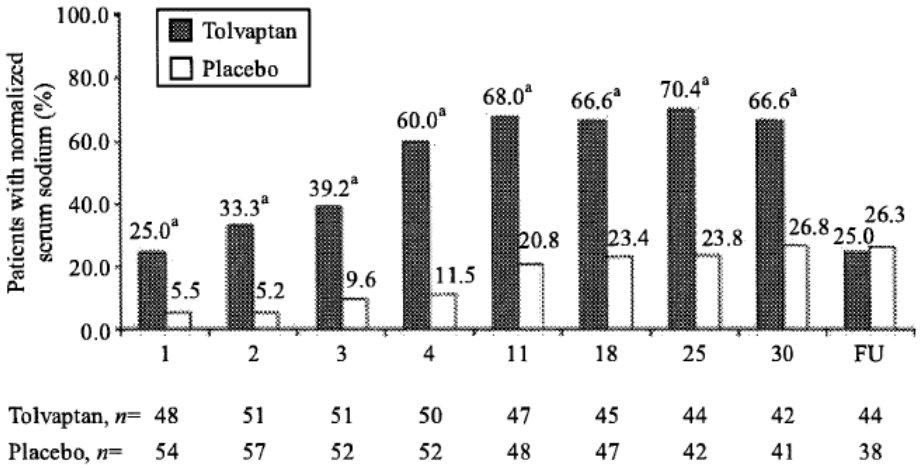


図 2.7.3.3.2.1-1　血清 Na 濃度の正常化割合（'investigator-diagnosed' SIADH グループ）

注) SALT-1 試験と SALT-2 試験を統合した'investigator-diagnosed' SIADH グループにおける 30 日間の投与期間及び投与中断から 7 日後まで（FU 期間）のすべての測定日でのプラセボと比較した血清 Na 濃度の正常化割合

a プラセボ群と比較して $p < 0.05$

2.7.3.3.2.2　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

(1)　SIADH の国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）の副次的評価項目である血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

血清 Na 濃度の平均値は, 投与開始翌日（2 日目治験薬投与前）にはベースラインから 6.9 mEq/L 上昇し，3 日目以降は 8～10 mEq/L の上昇を維持した。最終投与翌日の血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は，11.0 ± 4.3 mEq/L であった。なお，ベースライン時の血清 Na 濃度の平均値は 126.9 mEq/L であり，維持用量決定時及び最終投与翌日の平均値は 135.9 mEq/L 及び 137.9 mEq/L であった。

最終投与後 7～10 日のフォローアップ検査時には，血清 Na 濃度の平均値は 129.7 mEq/L と低下しており，ベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は 2.9 ± 7.7 mEq/L であった。

表 2.7.3.3.2.2-1　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（国内第 III 相試験）

		Serum Sodium (mEq/L)							
		Measured Value			Change from baseline				
Timepoint[c]		n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD	95%CI Lower	95%CI Upper
Baseline		16	126.9	4.2					
Day 1	4 - 6H	16	128.6	5.0	16	1.8	3.0		
	8 - 12H	16	130.4	4.2	16	3.5	2.8		
Day 2	Pre-dose	16	133.8	2.6	16	6.9	2.6		
	4 - 6H	1	131.0		1	3.0			
Day 3	Pre-dose	15	135.5	2.0	15	8.1	3.8		
	4 - 6H	2	133.0	1.4	2	5.0	1.4		
Day 4	Pre-dose	15	135.9	2.8	15	8.5	4.6		
	4 - 6H	2	133.5	3.5	2	7.0	9.9		
Day 5	Pre-dose	14	136.3	2.3	14	8.8	4.4		
	4 - 6H	1	135.0		1	10.0			
Day 7	Pre-dose	14	137.5	2.0	14	10.0	4.5		
	4 - 6H	2	135.5	0.7	2	6.5	3.5		
Day 14	Pre-dose	12	138.8	3.2	12	10.8	3.7		
Day 21		11	138.5	4.6	11	10.4	6.0		
At fixing of maintenance dese[c]		15	135.9	2.1	15	8.5	4.2	6.2	10.9
Day after final IMP administration[c]		16	137.9	3.6	16	11.0	4.3	8.7	13.3
3 - 5 Days after final IMP		8	136.0	5.4	8	8.4	6.0		
Follow-up		15	129.7	9.3	15	2.9	7.7		

[a] Total Number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.1 より抜粋＞

国内第 III 相試験（156-14-003）について，副次的評価項目である血清 Na 濃度の個別推移図を図 2.7.3.3.2.2-1 に示す。

投与期間が 22 日未満の被験者が複数認められたものの，すべての被験者がトルバプタン投与により血清 Na 濃度が上昇した。トルバプタン投与期間中は，血清 Na 濃度は，投与開始前と比較して高値が維持されていた。なお，最終投与後 7～10 日には概ね血清 Na 濃度は低下していた。

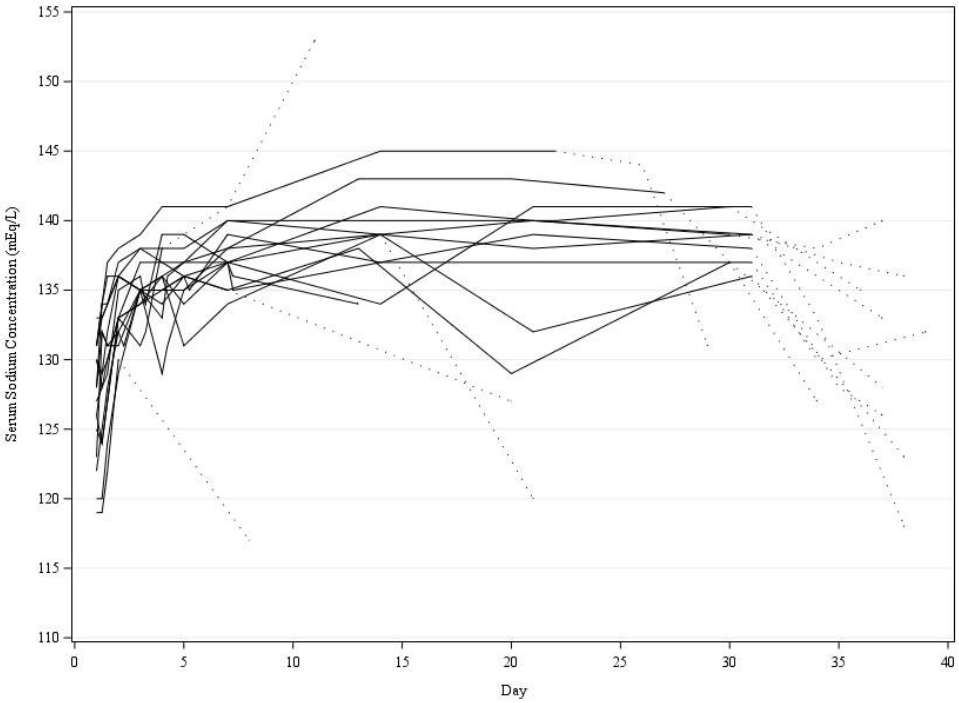


図 2.7.3.3.2.2-1　　血清 Na 濃度の個別推移図（国内第 III 相試験）

＜資料番号 5.3.5.2-01：CF-1.1＞
注）点線は最終投与翌日以降のを表示した。

(2)　SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ

SALT-1 及び SALT-2 試験の「SIADH/other」グループ（ITT Dataset）について，血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量（MMRM）を表 2.7.3.3.2.2-2 に示す。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループの血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量は，Day 4，Day 30，及び投与期間中のすべての時点でプラセボ群と比較してトルバプタン群で一貫して統計学的に有意に大きかった（$p < 0.0001$）。これは主たる解析とした LOCF による解析結果（資料番号 5.3.5.3-02：CT-3.6.1 参照）とも一致した結果であった。

Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量（「SIADH/other」グループ）は，Day 4 がトルバプタン群 6.36 mEq/L，プラセボ群 0.96 mEq/L であり，Day 30 がトルバプタン群 8.46 mEq/L，プラセボ群 2.91 mEq/L であった。投与期間中のすべての時点における群間比較でトルバプタン群の統計学的に有意な改善（$p < 0.0001$）が認められた。

いずれの試験でも，トルバプタンを投与された被験者では，漸増投与期間中は血清 Na 濃度が徐々にかつ一貫して上昇しており，最初の評価時点である Day 1（投与後 8 時間）でプラセボに対する有意な上昇が認められた（$p < 0.0001$）。

LOCF での「SIADH/other」グループの Day 30 の血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は，プラセボ群 2.59 ± 4.70 mEq/L に対してトルバプタン群 7.74 ± 5.25 mEq/L であった（$p < 0.0001$）。

また，「SIADH/other」グループの血清 Na 濃度の平均値の推移（資料番号 5.3.5.3-01：

Figure 2.7.3.3.2.1.2.1-1，Figure 2.7.3.3.2.1.2.1-2 参照）でも，トルバプタン群では漸増投与期間中は血清 Na 濃度が一貫して上昇しており，トルバプタン投与による上昇は初回投与後 8 時間から認められ，30 日の投与期間を通じて持続していた。プラセボ群に対してトルバプタン群で投与期間中は一貫して血清 Na 濃度の上昇が認められた。なお，トルバプタン投与終了後 7 日（Day 37 まで）には，トルバプタン群の血清 Na 濃度はプラセボ群とほぼ同程度まで低下した。

表 2.7.3.3.2.2-2　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）［ITT Dataset (MMRM)］

		Serum Sodium (mEq/L)				
Visit	Treatment Group	N	Mean (SD)	Estimated Treatment Effect	95% CI	P-value[a]
SALT-1/156-02-235						
Baseline	Tolvaptan	38	129.39 (3.37)	-	-	-
	Placebo	42	129.10 (3.53)			
Day 1, Hour 8	Tolvaptan	36	3.19 (3.50)	3.99	2.59 - 5.39	< 0.0001
	Placebo	40	−0.88 (2.75)			
Day 2[b]	Tolvaptan	38	4.66 (2.91)	4.29	3.12 - 5.46	< 0.0001
	Placebo	42	0.38 (2.45)			
Day 3	Tolvaptan	36	5.25 (3.63)	4.66	3.15 - 6.18	< 0.0001
	Placebo	40	0.68 (3.47)			
Day 4	Tolvaptan	38	6.53 (3.90)	5.59	3.98 - 7.19	< 0.0001
	Placebo	39	1.03 (4.20)			
Week 1	Tolvaptan	38	7.95 (4.63)	5.80	3.77 - 7.84	< 0.0001
	Placebo	37	2.38 (5.47)			
Week 2	Tolvaptan	36	7.33 (5.36)	5.70	3.82 - 7.58	< 0.0001
	Placebo	37	1.68 (3.97)			
Week 3	Tolvaptan	30	8.10 (5.18)	5.75	3.60 - 7.90	< 0.0001
	Placebo	33	2.64 (4.02)			
Day 30	Tolvaptan	30	7.17 (4.47)	4.44	2.37 - 6.51	< 0.0001
	Placebo	34	2.94 (4.26)			
7-Day Follow-up	Tolvaptan	29	1.62 (6.01)	−1.65	−4.06 - 0.76	0.1754
	Placebo	32	3.56 (4.86)			
SALT-2/156-03-238						
Baseline	Tolvaptan	47	129.57 (3.15)	-	-	-
	Placebo	46	128.87 (4.45)			
Day 1, Hour 8	Tolvaptan	44	3.80 (3.38)	5.12	3.74 - 6.50	< 0.0001
	Placebo	42	−1.29 (3.17)			
Day 2[b]	Tolvaptan	47	4.91 (3.77)	5.13	3.72 - 6.54	< 0.0001
	Placebo	46	−0.02 (3.27)			
Day 3	Tolvaptan	47	5.53 (3.76)	5.20	3.67 - 6.73	< 0.0001
	Placebo	45	0.60 (3.92)			
Day 4	Tolvaptan	46	6.22 (3.69)	5.82	4.25 - 7.38	< 0.0001
	Placebo	45	0.91 (4.00)			
Week 1	Tolvaptan	45	7.73 (4.48)	6.28	4.28 - 8.27	< 0.0001
	Placebo	37	1.62 (5.48)			
Week 2	Tolvaptan	41	8.46 (4.35)	5.41	3.54 - 7.28	< 0.0001
	Placebo	38	3.03 (5.56)			
Week 3	Tolvaptan	42	8.02 (4.84)	5.91	3.88 - 7.94	< 0.0001
	Placebo	34	1.94 (5.48)			

表 2.7.3.3.2.2-2　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）［ITT Dataset (MMRM)］（続き）

		Serum Sodium (mEq/L)				
Visit	Treatment Group	N	Mean (SD)	Estimated Treatment Effect	95% CI	P-value[a]
SALT-2/156-03-238						
Day 30	Tolvaptan	38	9.47 (5.39)	6.31	4.20 - 8.42	< 0.0001
	Placebo	35	2.89 (5.22)			
7-Day Follow-up	Tolvaptan	39	3.92 (5.25)	0.75	−1.55 - 3.04	0.5192
	Placebo	34	3.59 (5.95)			
Pooled[c]						
Baseline	Tolvaptan	85	129.49 (3.23)	-	-	-
	Placebo	88	128.98 (4.01)			
Day 1, Hour 8	Tolvaptan	80	3.53 (3.43)	4.61	3.64 - 5.58	< 0.0001
	Placebo	82	−1.09 (2.96)			
Day 2[b]	Tolvaptan	85	4.80 (3.39)	4.74	3.82 - 5.66	< 0.0001
	Placebo	88	0.17 (2.90)			
Day 3	Tolvaptan	83	5.41 (3.68)	4.94	3.88 - 6.01	< 0.0001
	Placebo	85	0.64 (3.69)			
Day 4	Tolvaptan	84	6.36 (3.76)	5.74	4.63 - 6.86	< 0.0001
	Placebo	84	0.96 (4.07)			
Week 1	Tolvaptan	83	7.83 (4.53)	6.08	4.67 - 7.49	< 0.0001
	Placebo	74	2.00 (5.45)			
Week 2	Tolvaptan	77	7.94 (4.85)	5.62	4.31 - 6.93	< 0.0001
	Placebo	75	2.36 (4.86)			
Week 3	Tolvaptan	72	8.06 (4.95)	5.79	4.34 - 7.24	< 0.0001
	Placebo	67	2.28 (4.80)			
Day 30	Tolvaptan	68	8.46 (5.10)	5.54	4.05 - 7.03	< 0.0001
	Placebo	69	2.91 (4.73)			
7-Day Follow-up	Tolvaptan	68	2.94 (5.66)	−0.35	−1.99 - 1.30	0.6781
	Placebo	66	3.58 (5.41)			

Note: 7-Day Follow-up in the Observed Cases was analyzed separately using the same ANCOVA Model as in the LOCF cases.

[a] P-values were derived from an MMRM analysis with fixed effect of treatment, visit, baseline disease severity, treatment visit interaction, baseline value and baseline visit interaction as covariate, and with an unstructured variance-covariance matrix.

[b] Day 2 through Day 30 represent pre-dose values.

[c] An additional factor of protocol was added to the MMRM model in footnote a for the pooled data.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.2.1.2.1-1＞

2.7.3.3.2.3　低 Na 血症に伴う臨床症状の推移（副次的評価項目）

国内第 III 相試験（156-14-003）では，ベースライン時に低 Na 血症に伴う臨床症状が認められた被験者は 16 例中 6 例（複数の症状を有する被験者あり）であった。ベースライン時の症状別では，倦怠感が 6 例，食欲不振が 4 例，嘔吐及び意識障害が各 1 例であった。最終投与翌日に倦怠感及び食欲不振の悪化が各 1 例（Grade 1→Grade 2）認められたが，いずれも原疾患の進行のため治験薬投与期間中に死亡した被験者（被験者番号 015S00005）であった。その他の臨床症状は，意識障害（III - 200）のため判定不能となった 1 例（被験者番号 004S00002）を除き，最終投与翌日にいずれも改善又は変化なしであった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.2.1，CT-6.3.1，EFF-2.1 参照）。

2.7.3.3.3　国内第 III 相試験での被験者ごとの個別評価

2.7.3.3.3.1　被験者ごとの血清 Na 濃度推移の叙述

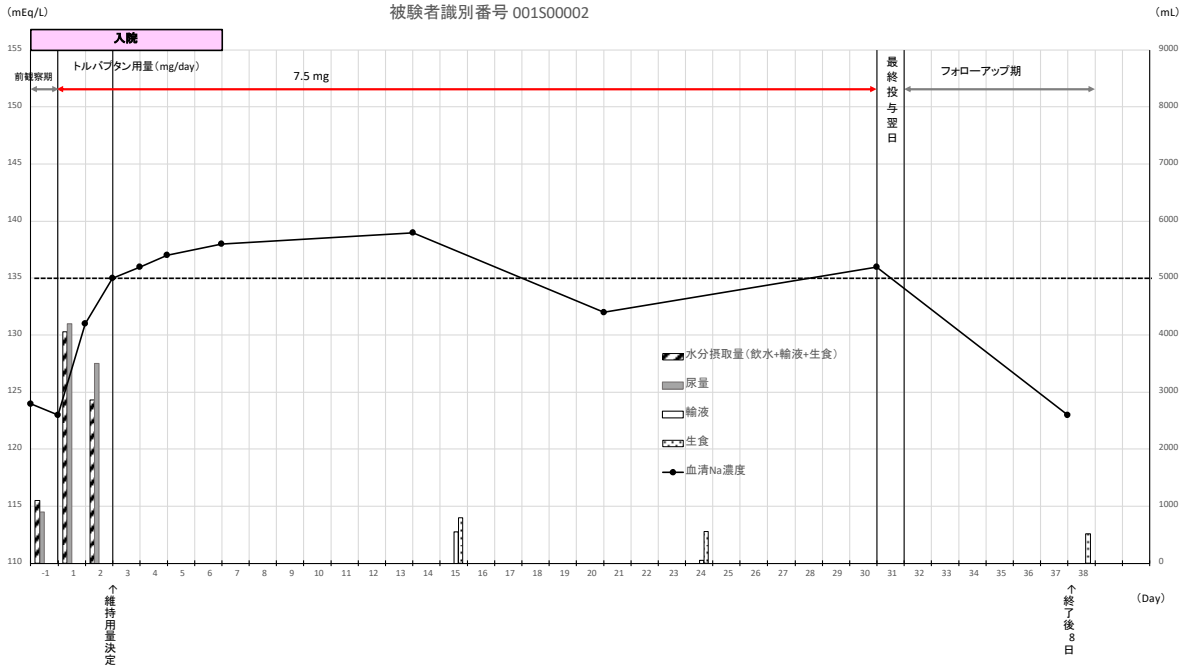
評価資料である国内第 III 相試験（156-14-003）でトルバプタンを投与された 16 例について，個々の被験者ごとに血清 Na 濃度推移の詳細を以下に叙述した。

なお，本試験での投与期間は最大 30 日間とし，投与期間中に血清 Na 濃度が正常化（≥135 mEq/L）し，かつ低 Na 血症に伴う自覚症状などもなく，治験薬投与終了により血清 Na 濃度の低下が起こる可能性が低いと治験責任又は分担医師が判断した場合は，投与期間が 30 日に達しなくても投与終了可能とした（被験者ごとの治験薬の投与状況は，資料番号 5.3.5.2-01 : SMED-1 参照）。また，投与期間が 30 日未満で投与終了した後に低 Na 血症が再燃し，治験責任又は分担医師が治験薬の再投与が必要と判断した場合は，初回治験薬投与後 30 日が経過するまでの期間内で再投与可能とした。血清 Na 濃度の値に関し，トルバプタンの増量判断及び維持用量の決定には院内測定値を用いて行われたため，院内測定値で記載した。特に記載がない場合は集中測定値で記載した。

(1)　完了例

(a)　完了例 1：被験者番号 001S00002

SIADH の原疾患：肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）
性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳
身長・体重：[redacted]cm・[redacted] kg
水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：125 mEq/L，124 mEq/L
トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：30 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-1　　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 1

7.5 mg/日より投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度が 132.3 mEq/L（院内測定値）まで上昇し，また維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，維持用量は 7.5 mg に決定された。7 日目には外来に移行し，30 日目まで 7.5 mg が投与された。1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 1095 mL 及び 900 mL に対し，1 日目が 4065 mL 及び 4200 mL，2 日目が 2865 mL 及び 3500 mL であった。

血清 Na 濃度の推移については，投与開始後より上昇が認められ，1 日目投与前の 123 mEq/L から投与後 4～6 時間で 132 mEq/L，8～12 時間で 131 mEq/L まで上昇した。3 日目に 135 mEq/L に到達した。4 日目以降は 14 日目まで 135 mEq/L を超えて推移し，21 日目は 132 mEq/L であった。最終投与後（31 日目）の値は 136 mEq/L であった。投与終了後 8 日目のフォローアップ検査では 123 mEq/L と，ベースラインと同様の値まで低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，投与前及び投与期間中は認められなかったが，フォローアップ検査では Grade 1 の嘔吐と頭痛が認められた。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-1　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 1

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
001S00002	Palonosetron hydrochloride	Prohylaxis of nause and vomiting	50	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent for anti caSncer drug	500	mL	Day 1
	Sodium chloride	Flash	50	mL	Day 1
	Furosemide	Prevention of renal injury of cisplatin	20	mg	Day 15
	Palonosetron hydrochloride	Prophylaxis of nause and vomiting	50	mL	Day 15
	Sodium chloride	Diluent for anti cancer drug	800	mL	Day 15
	Glucose;sodium chloride;sodium lactate	Diluent for anti cancer drug	500	mL	Day 15
	Palonosetron hydrochloride	Prophylaxis of nause and vomiting	50	mL	Day 24
	Sodium chloride	Diluent for anti cancer drug	500	mL	Day 24
	Sodium chloride	Flash	50	mL	Day 24
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	4.5	g	Day 36 - ongoing
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	500	mL	Day 38
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	20	mL	Day 38

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(b)　完了例 2：被験者番号 001S00003

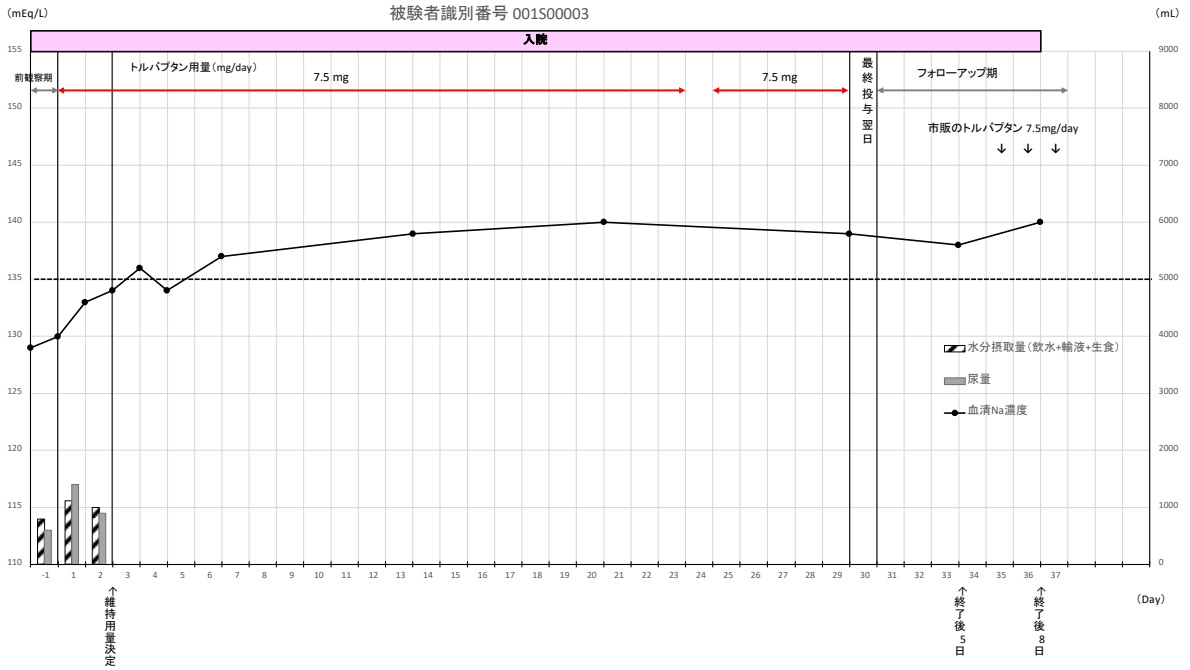
SIADH の原疾患：右下葉肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted]歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted]kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：127 mEq/L, 129 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：29 日（服薬日数 28 日）



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。
注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-2　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 2

7.5 mg/日より投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度が 132.4 mEq/L（院内測定値）まで上昇し，また維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，維持用量は 7.5 mg に決定された。その後，24 日目に 1 日未服薬（飲み忘れのため）が認められたが，29 日目まで 7.5 mg/日が投与された。治験薬の投与は，すべて入院下で実施された。1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 800 mL 及び 600 mL に対し，1 日目が 1120 mL 及び 1400 mL，2 日目が 1000 mL 及び 900 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目投与前の 130 mEq/L から，2 日目及び 3 日目が 133 mEq/L 及び 134 mEq/L であり，4 日目に 136 mEq/L まで上昇した。5 日目以降，最終投与翌日（30 日目）まで，安定した推移（134～140 mEq/L）が認められた。最終投与翌日は 139 mEq/L，投与終了後 5 日目が 138 mEq/L，投与終了後 8 日目のフォローアップ検査では 140 mEq/L と推移した。なお，投与終了後 2 日目からフロセミド 10 mg/日，投与終了後 6 日目から市販製剤のトルバプタン 7.5 mg/日が使用されていた。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，前観察期（ベースライン）に食欲不振及び倦怠感が認められたが，食欲不振の 5 日目がなしとなった以外は投与期間中いずれも Grade 1 のままであった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-2 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-2　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 2

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
001S00003	Furosemide	Hyponatremia in SIADH	10	mg	Day 31 - ongoing
	Tolvaptan	Hyponatremia in SIADH	7.5	mg	Day 35 - ongoing

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(c)　完了例 3（再投与例）：被験者番号 004S00001

SIADH の原疾患：肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳

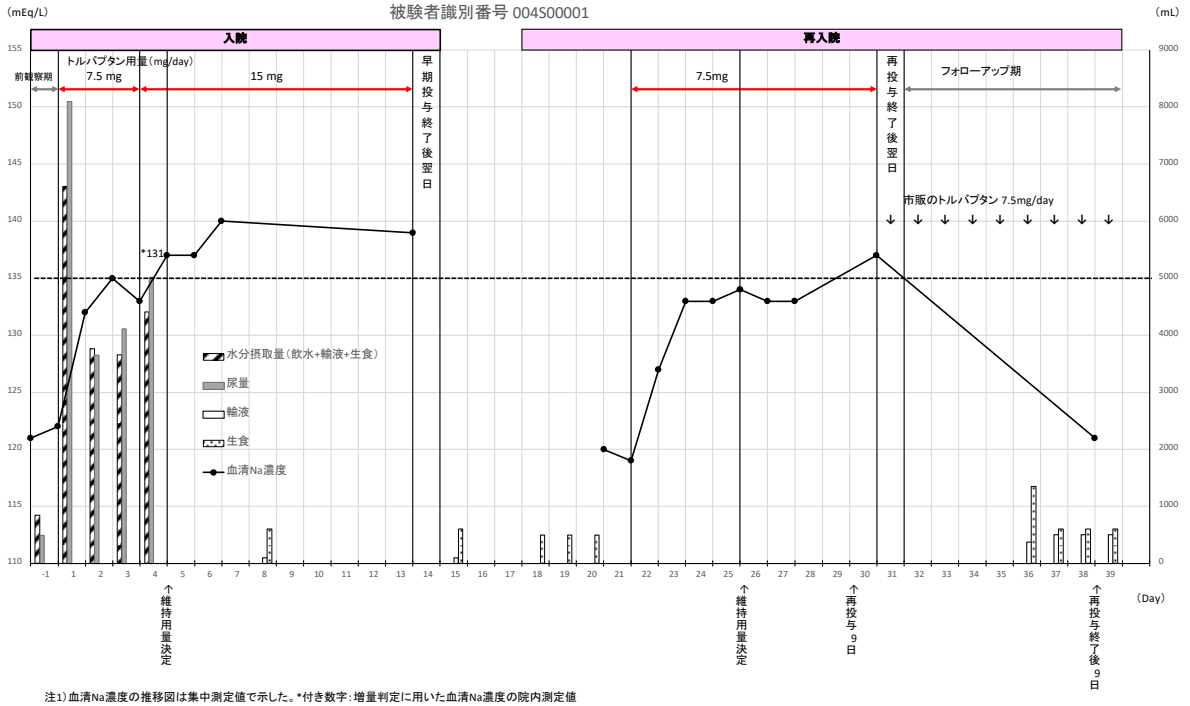
身長・体重：[redacted]cm・[redacted]kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：123 mEq/L，121 mEq/L

再投与前観察期（投与期 21 日目）の血清 Na 濃度：120 mEq/L

初回投与時の維持用量/最終用量：15 mg/日，再投与時の維持用量：7.5 mg/日

初回投与時の投与期間：13 日，再投与時の投与期間：9 日（服薬日数計 22 日）



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

Visit	前観察期	1 日目	3 日目	5 日目	7 日目	21 日目	22 日目	24 日目	26 日目	28 日目	最終投与翌日	フォローアップ検査
						再投与						
						前観察期	1 日目	3 日目	5 日目	7 日目		
食欲不振	Grade 1	Grade 1	Grade 1	なし	なし	Grade 1	Grade 1	Grade 1	なし	なし	なし	Grade 1
嘔吐	Grade 1	なし	なし	なし	なし	Grade 1	なし	なし	なし	なし	なし	なし
頭痛	なし	なし	なし	なし	なし	Grade 1	Grade 1	Grade 1	なし	なし	なし	なし
意識障害	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
倦怠感	Grade 1	Grade 1	なし	なし	なし	Grade 1	Grade 1	Grade 1	なし	Grade 1	Grade 1	Grade 1

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-2.1 より抜粋＞

図 2.7.3.3.3.1-3　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 3（再投与例）

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，増量判定に用いる血清 Na 濃度（院内測定値）が 2 日目 131 mEq/L，3 日目 133 mEq/L，4 日目 131 mEq/L といずれも 135 mEq/L を超えなかったため，4 日目投与時に 15 mg/日へ増量された。その後，5 日目に 137 mEq/L まで上昇したため，維持用量は 15 mg/日に決定された。14 日目も血清 Na 濃度が 139 mEq/L と正常化しており，かつ低 Na 血症に伴う自覚症状などもなく，治験薬投与終了により血清 Na 濃度の低下が起こる可能性が低いと治験責任又は分担医師が判断し，治験薬投与を 13 日目までで終了とした。

その後，投与終了後 5 日（18 日目）に食欲不振，嘔吐及び倦怠感を訴えて来院し，血清 Na 濃度の低下も認められたため，再入院して投与終了後 9 日（22 日目）に治験薬再投与となった。再投与開始前の血清 Na 濃度は 119 mEq/L であった。7.5 mg/日から再投与を開始し，再投与 5 日目に，血清 Na 濃度が 134 mEq/L まで上昇し，また維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，維持用量が 7.5 mg/日に決定された。初回投与後 30 日目に達した時点（再投与 9 日目）で治験薬投与終了となった。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 850 mL 及び 490 mL に対し，1 日目が 6616 mL 及び 8102 mL，2 日目が 3762 mL 及び 3652 mL であった。

血清 Na 濃度の推移については，1 日目投与前の 122 mEq/L から，投与 3 日目には 135 mEq/L まで上昇した。担当医師の判断で投与終了した翌日（14 日目）の血清 Na 濃度は 139 mEq/L であった。その後，前述のように再入院し，投与終了後 8 日には 120 mEq/L まで低下していたため，投与終了後 9 日（再投与 1 日目）にトルバプタンの再投与が開始された。再投与 5 日目には 134 mEq/L まで上昇した。再投与 7 日目は 133 mEq/L で，再投与 9 日目で投与終了となり，再投与終了後翌日（再投与 10 日目）は 137 mEq/L，再投与終了後 9 日のフォローアップ検査では，121 mEq/L に低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状について，スクリーニング期に食欲不振及び倦怠感，前観察期に食欲不振，倦怠感及び嘔吐が認められていたが，5 日目にはこれらの症状がすべて消失した。再投与前観察期（投与期 21 日目）に，再び臨床症状がみられるようになり食欲不振，嘔吐，頭痛及び倦怠感が認められたが，再投与 5 日目（投与期 26 日目）には，これらの症状は消失した。再投与 7 日目（28 日目）に倦怠感が認められ，再投与終了後のフォローアップ検査では，食欲不振及び倦怠感が認められた。

血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-3 に示す。再投与最終投与翌日より治験終了日まで，市販薬のトルバプタン 7.5 mg/日が使用された。

表 2.7.3.3.3.1-3　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤－完了例 3（再投与例）

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
004S00001	Mannitol	Prevention of renal impairment with chemical treatment	300	mL	Day 1
	Glucose	Prevention of renal impairment with chemical treatment	500	mL	Day 1
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 1
	Magnesium sulfate	Prevention of renal impairment with chemical treatment	20	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	500	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	250	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 1
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 2
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 2
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 2
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 3
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 3
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 3
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 4
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 4
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 4
	Granisetron hydrochloride	Prevention of vomiting with chemical treatment	100	mL	Day 8
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	500	mL	Day 8
	Sodium chloride	Prevention of renal impairment with chemical treatment	100	mL	Day 8

表 2.7.3.3.3.1-3　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤（続き）

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
004S00001	Granisetron hydrochloride	Prevention of vomiting with chemical treatment	100	mL	Day 15
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	500	mL	Day 15
	Sodium chloride	Prevention of renal impairment with chemical treatment	100	mL	Day 15
	Sodium chloride	Malaise	500	mL	Day 18 - 20
	Furosemide	Malaise	20	mg	Day 19 - 20
	Tolvaptan	Hyponatremia in SIADH	7.5	mg	Day 31 - ongoing
	Mannitol	Prevention of renal impairment with chemical treatment	300	mL	Day 36
	Magnesium sulfate	Prevention of renal impairment with chemical treatment	20	mL	Day 36
	Palonosetron hydrochloride	Prevention of vomiting with chemical treatment	56	mL	Day 36
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	500	mL	Day 36
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 36
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	250	mL	Day 36
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 36
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 37
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 37
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 37
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 38
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 38
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 38
	Glucose	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 39
	Sodium chloride	Diluent for antiemetic drug	100	mL	Day 39
	Sodium chloride	Diluent for potassium chloride 20 mEq	500	mL	Day 39

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(d)　完了例 4：被験者番号 005S00001

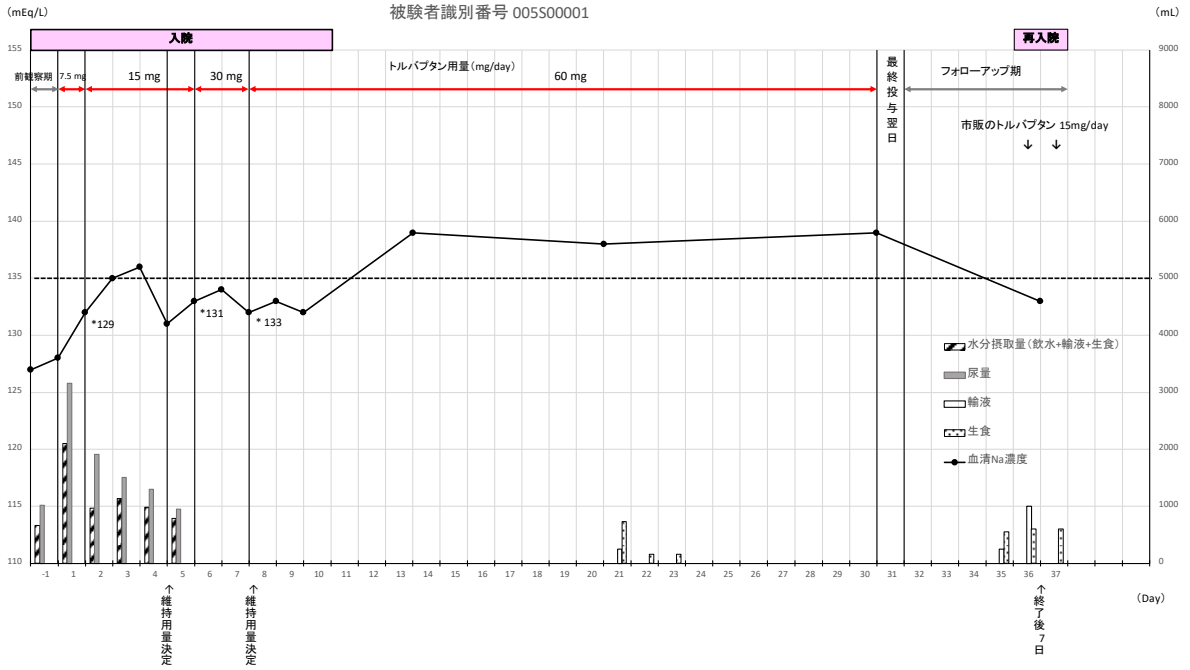
SIADH の原疾患：転移性肺腫瘍（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：131 mEq/L，127 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：15 mg/日/ 60 mg/日，投与期間：30 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-4　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 4

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，2 日目の血清 Na 濃度が 129 mEq/L（院内測定値）であったため，15 mg/日に増量され，3 日目及び 4 日目に 134 mEq/L（院内測定値）まで上昇し，また維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，維持用量は 15 mg に決定された。その後，5 日目及び 6 日目の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 及び 131 mEq/L（院内測定値）であったため，6 日目の投与から 30 mg/日に増量された。8 日目の血清 Na 濃度が 133 mEq/L（院内測定値）であったため，さらに 60 mg/日に増量され，維持用量は最高用量の 60 mg/日となった。11 日目に外来へ移行し，30 日目まで，60 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 665 mL 及び 1020 mL に対し，1 日目が 2100 mL 及び 3160 mL，2 日目が 963 mL 及び 1910 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 128 mEq/L から，3 日目に一旦 135 mEq/L に上昇したが，5 日目及び 6 日目投与前は 131 mEq/L 及び 133 mEq/L と低下した。30 mg/日へ増量後翌日（7 日目）及び増量 2 日後（8 日目）の血清 Na 濃度は 134 mEq/L 及び 132 mEq/L であった。60 mg/日へ増量して 1 週間後（14 日目）及び 2 週間後（21 日目）の血清 Na 濃度は 139 mEq/L 及び 138 mEq/L であった。最終投与翌日（31 日目）は 139 mEq/L であった。投与終了後 5 日に血清 Na 濃度が 125 mEq/L（院内測定値）まで低下したため，投与終了後 6 日目及び 7 日目に市販薬のトルバプタン 15 mg が投与された。投与終了後 7 日のフォローアップ検査では 133 mEq/L であった。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，スクリーニング期に食欲不振が Grade 1 で認められたが，その後フォローアップ検査まで認められなかった。血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を

表 2.7.3.3.3.1-4 に，試験期間中に使用した抗癌剤を表 2.7.3.3.3.1-5 に示す。治験薬投与終了後 5 日に行った抗癌剤治療により血清 Na 濃度が低下したため，治療目的のため再入院（重篤な有害事象：一過性の意識消失）となり，投与終了後 6 日目及び 7 日目に市販薬のトルバプタン 15 mg/日及び 10%食塩水 20 mL/日が投与された。

表 2.7.3.3.3.1-4　　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 4

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
005S00001	Glucose	Diluent	250	mL	Day 1
	Sodium chloride	Flush for the route	50	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent	100	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent	250	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent	161	mL	Day 1 - 3
	Sodium chloride	Diluent	100	mL	Day 1
	Sodium chloride	Keeping route	20	mL	Day 1
	Sodium chloride	Diluent	50	mL	Day 1
	Red blood cells, concentrated	Anaemia	280	mL	Day 2
	Glucose	Diuent	250	mL	Day 21
	Sodium chloride	Diuent	100	mL	Day 21
	Sodium chloride	Diuent	250	mL	Day 21
	Sodium chloride	Diuent	50	mL	Day 21
	Sodium chloride	Flush for the route	50	mL	Day 21
	Sodium chloride	Diuent	161	mL	Day 21 - 23
	Sodium chloride	Keeping route	20	mL	Day 21
	Sodium chloride	Diluent/hyponatremia in SIADH	100	mL	Day 21
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3	g	Day 31 - 34
	Glucose	Diluent	250	mL	Day 35
	Sodium chloride	Diluent	80	mL	Day 35 - 37
	Sodium chloride	Diluent	250	mL	Day 35
	Sodium chloride	Diluent	50	mL	Day 35
	Sodium chloride	Flush for the route	50	mL	Day 35
	Sodium chloride	Keeping route	20	mL	Day 35
	Sodium chloride	Diluent	100	mL	Day 35
	Sodium chloride	Transient loss of consciousness	20	mL	Day 36 - 37
	Calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium lactate	Transient loss of consciousness	1000	mL	Day 36
	Sodium chloride	Dilent	500	mL	Day 36 - 37
	Tolvaptan	Hyponatremia in SIADH	15	mg	Day 36 - ongoing

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

表 2.7.3.3.3.1-5　試験期間中に使用した抗癌剤－完了例 4

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (study days)
005S00001	Bevacizumab	Cancer of ascending colon	200	mg	Day 1
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	525	mg	Day 1
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	3200	mg	Day 1 - 3
	Oxaliplatin	Cancer of ascending colon	115	mg	Day 1
	Bevacizumab	Cancer of ascending colon	200	mg	Day 21
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	525	mg	Day 21
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	3200	mg	Day 21 - 23
	Oxaliplatin	Cancer of ascending colon	115	mg	Day 21
	Bevacizumab	Cancer of ascending colon	180	mg	Day 35
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	500	mg	Day 35
	Fluorouracil	Cancer of ascending colon	3000	mg	Day 35 - 37
	Oxaliplatin	Cancer of ascending colon	108	mg	Day 35

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.4 より抜粋＞

(e)　完了例 5：被験者番号 008S00002

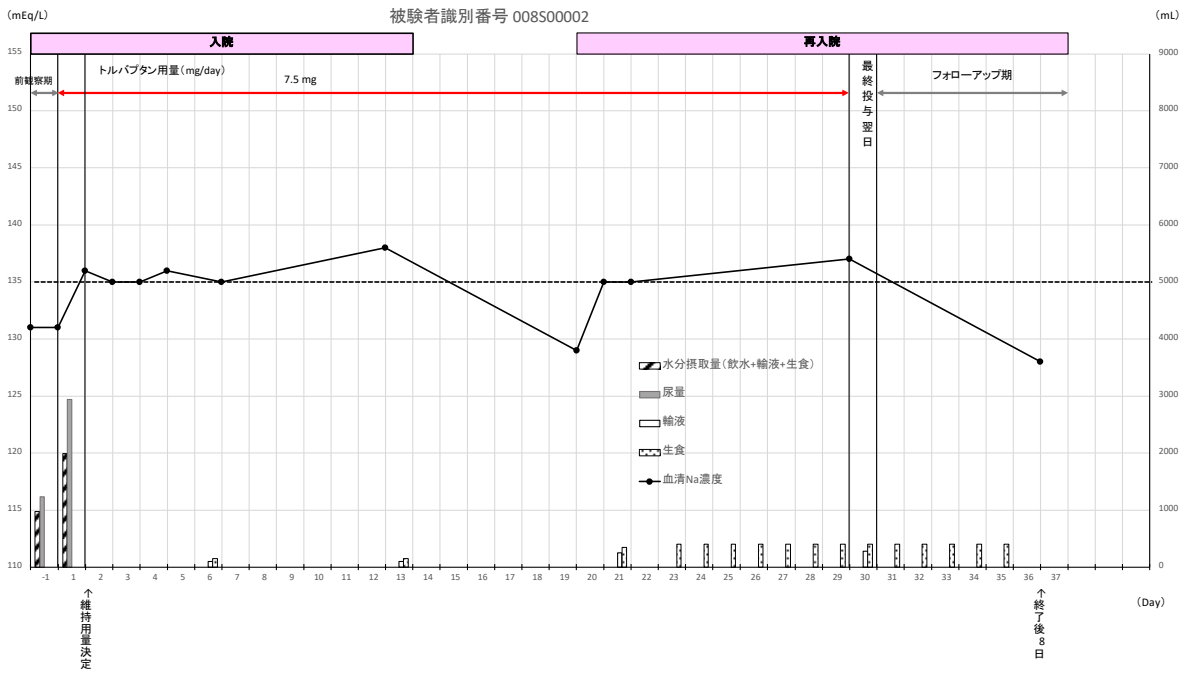
SIADH の原疾患：肺神経内分泌腫瘍（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted] 歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：135 mEq/L，131 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：29 日



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。
注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-5　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 5

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，2 日目に血清 Na 濃度が 138 mEq/L（院内測定値）に達し，正常化したことから，維持用量は 7.5 mg/日に決定された。14 日目に外来へ移行したが，20 日目に血清 Na 濃度が 130 mEq/L（院内測定値）へ低下したため増量目的で再入院したが，21 日目には 137 mEq/L（院内測定値）と 135 mEq/L を超えていたため，増量は行わず 7.5 mg/日を継続した。その後入院下で 29 日目まで 7.5 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 975 mL 及び 1230 mL に対し，1 日目 1990 mL 及び 2940 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前 131 mEq/L から，2 日目には 135 mEq/L を超え，2 日目以降は 14 日目まで 135 mEq/L を超えて推移し，21 日目は 129 mEq/L であった。最終投与翌日（30 日目）は 137 mEq/L であった。投与終了後 8 日のフォローアップ検査では 128 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-6　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 5

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
008S00002	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	4.5	g	Before - ongoing
	Granisetron hydrochloride	Prophylaxis of nausea caused by chemotherapy	100	mL	Day 6
	Sodium chloride	Neuroendocrine tumor/solvent	150	mL	Day 6
	Granisetron hydrochloride	Prophylaxis of nausea caused by chemotherapy	100	mL	Day 13
	Sodium chloride	Neuroendocrine tumor/solvent	150	mL	Day 13
	Glucose	Neuroendocrine tumor/rehydration, solvent	250	mL	Day 21
	Sodium chloride	Neuroendocrine tumor/rehydration, solvent	350	mL	Day 21
	Sodium chloride	Bacteremia/solvent	400	mL	Day 23 - 35
	Red blood cells, concentrated	Bleeding/anemia	280	mL	Day 30

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(f)　完了例 6：被験者番号 008S00003

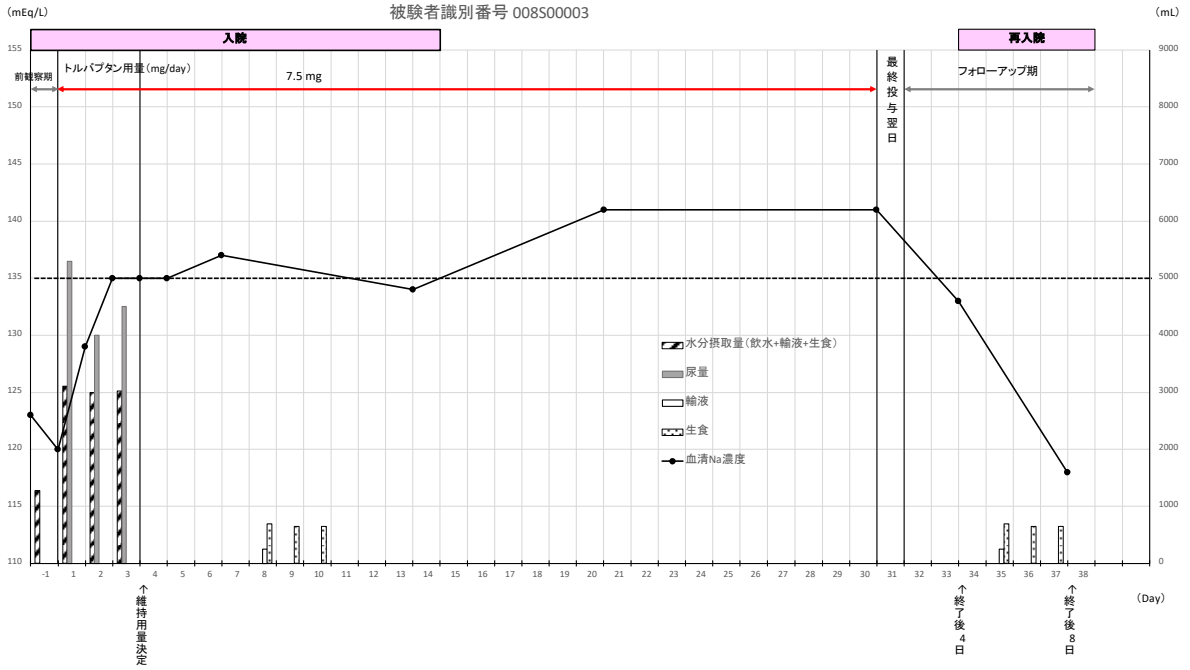
SIADH の原疾患：肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：117 mEq/L，123 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：30 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-6　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 6

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，4 日目に血清 Na 濃度が 135 mEq/L（院内測定値）に達し，正常化したことから，維持用量は 7.5 mg/日に決定された。15 日目に外来へ移行し，30 日目まで 7.5 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量は，投与開始前日の 1280 mL に対し，1 日目が 3105 mL，2 日目が 2990 mL であった。1 日尿量は，1 日目が 5290 mL 及び 2 日目が 4000 mL であった（投与開始前日の 1 日尿量は測定出来ず）。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 120 mEq/L から，2 日目には 129 mEq/L，3 日目には 135 mEq/L まで上昇した。その後も最終投与翌日（31 日目）まで変動はあるものの，概ね血清 Na 濃度は正常化の範囲（134～141 mEq/L）で推移が認められ，最終投与翌日は 141 mEq/L であった。投与終了後 8 日目のフォローアップ検査では 118 mEq/L に低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-7 に，試験期間中に使用した抗癌剤を表 2.7.3.3.3.1-8 に示す。最終投与後 5 日目に化学療法に伴う輸液（生理食塩水 700 mL/1 日 3 回及びグルコース 250 mL/日）が投与されており，最終投与後 7 日目には NaCl 2.5 g/1 日 3 回が，最終投与後 8 日目では NaCl 4.0 g/1 日 4 回が投与された。

表 2.7.3.3.3.1-7　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 6

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
008S00003	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	4.5	g	Day−5 - 2
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3	g	Day 3
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3	g	Day 4 - 21
	Glucose	Small cell lung cancer/solvent	250	mL	Day 8
	Sodium chloride	Small cell lung cancer/solvent, rehydration	700	mL	Day 8
	Sodium chloride	Small cell lung cancer/solvent, rehydration	650	mL	Day 9 - 10
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	1	g	Day 22 - 31
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	1	g	Day 34 - 36
	Glucose	Small cell lung cancer/solvent	250	mL	Day 35
	Sodium chloride	Small cell lung cancer/solvent, rehydration	700	mL	Day 35
	Sodium chloride	Small cell lung cancer/solvent, rehydration	650	mL	Day 36 - 37
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	2.5	g	Day 37
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	4	g	Day 38

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

表 2.7.3.3.3.1-8　試験期間中に使用した抗癌剤－完了例 6

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
008S00003	Carboplatin	Small cell lung cancer	434	mg	Day 8
	Etoposide	Small cell lung cancer	185	mg	Day 8 - 10
	Carboplatin	Small cell lung cancer	434	mg	Day 35
	Etoposide	Small cell lung cancer	185	mg	Day 35 - 37

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.4 より抜粋＞

(g)　完了例 7：被験者番号 008S00005

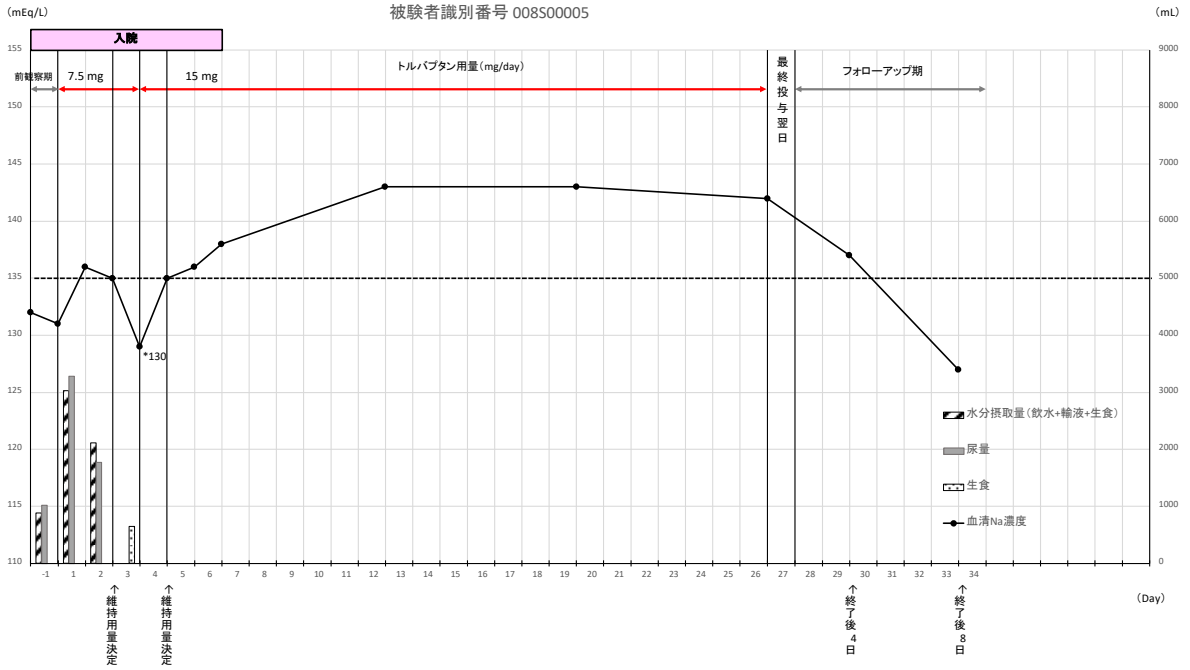
SIADH の原疾患：肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：134 mEq/L，132 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日/15 mg/日，投与期間：26 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-7　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 7

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度が 136 mEq/L（院内測定値）に達し，正常化したことから，維持用量は 7.5 mg/日に一旦決定されたが，4 日目の血清 Na 濃度が 130 mEq/L（院内測定値）と低下していたため，15 mg/日に増量された。5 日目に血清 Na 濃度が正常化（院内測定値 136 mEq/L）したため，最終的に維持用量は 15 mg/日となった。7 日目に外来へ移行し，その後 26 日目まで 15 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 880 mL 及び 1020 mL 対し，1 日目が 3032 mL 及び 3280 mL，2 日目が 2115 mL 及び 1770 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 131 mEq/L から，2 日目に 136 mEq/L となり，3 日目は 135 mEq/L であったが，4 日目に 129 mEq/L に低下した（15 mg/日に増量）。5 日目に 135 mEq/L と正常化し，6 日目以降は最終投与日（26 日目）まで 135 mEq/L 以上を維持して推移し，最終投与翌日（27 日目）の血清 Na 濃度は 142 mEq/L であった。投与終了後のフォローアップ検査では，最終投与後 4 日目が 137 mEq/L，8 日目が 127 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-9 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-9　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤－完了例 7

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
008S00005	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	4.5	g	Before - Day 12
	Glucose	Solvent	250	mL	Day 1
	Sodium chloride	Solvent	700	mL	Day 1
	Sodium chloride	Solvent	750	mL	Day 2
	Sodium chloride	Solvent	650	mL	Day 3
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3.9	g	Day 13
	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3.6	g	Day 14 - ongoing

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(h)　完了例 8：被験者番号 010S00001

SIADH の原疾患：視床出血

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted]歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：129 mEq/L，131 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：29 日

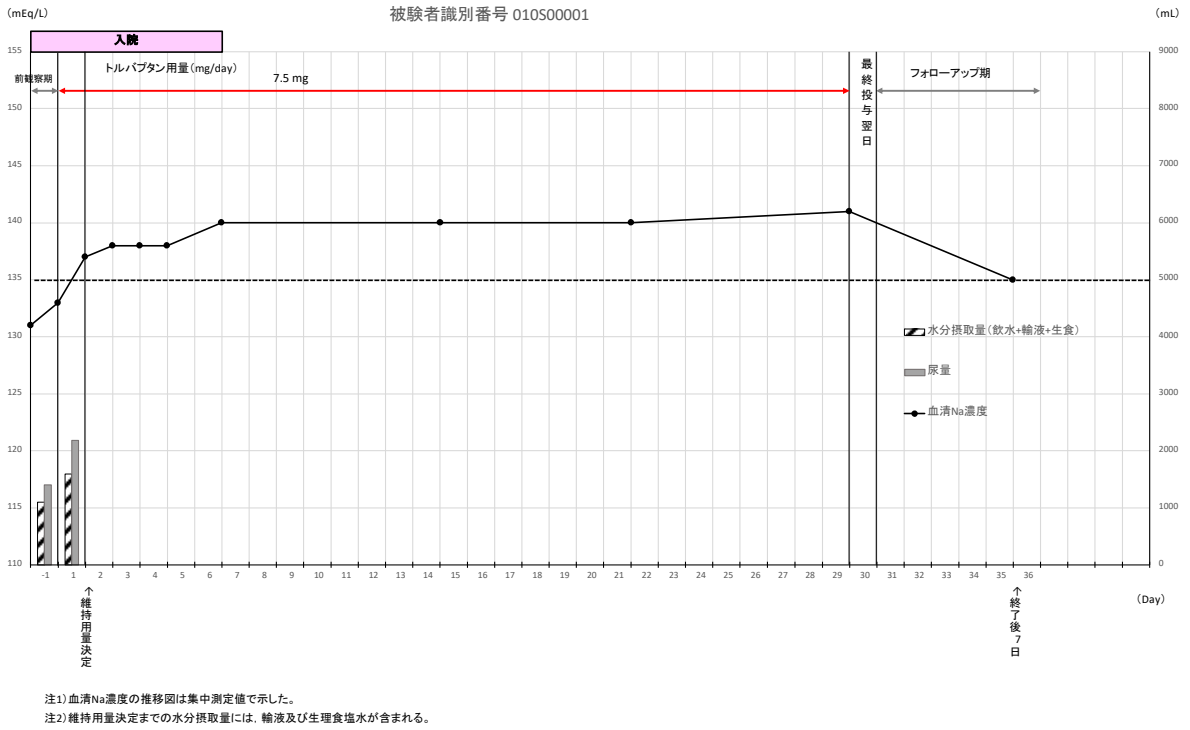


図 2.7.3.3.3.1-8　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 8

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，2 日目に血清 Na 濃度が 136 mEq/L（院内測定値）に達し，正常化したことから，維持用量は 7.5 mg/日に決定された。7 日目に外来へ移行し，その後 29 日目まで 7.5 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 1100 mL 及び 1400 mL に対し，1 日目 1600 mL 及び 2180 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 133 mEq/L から 2 日目には 137 mEq/L まで上昇した。その後も最終投与翌日（30 日目）まで安定した推移（138～141 mEq/L）が認められ，最終投与翌日は 141 mEq/L であった。投与終了後 7 日のフォローアップ検査では，低下が認められたものの 135 mEq/L であった。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。治験薬投与期間中に血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤の使用はなかった。

(i)　完了例 9：被験者番号 027S00001

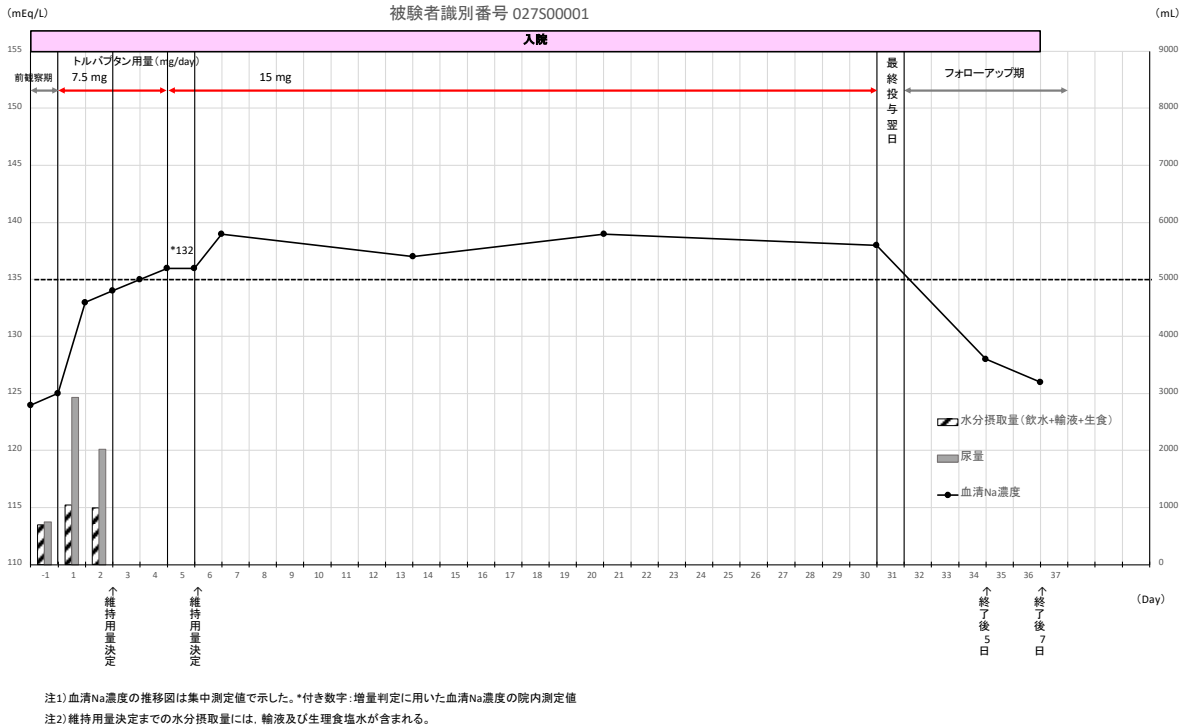
SIADH の原疾患：横隔神経麻痺による胸腔内圧上昇

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted]歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：125 mEq/L，124 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日/ 15 mg/日，投与期間：30 日



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値

注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-9　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 9

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，血清 Na 濃度（院内測定値）は 2 日目 132 mEq/L，3 日目 129 mEq/L となり，135 mEq/L に達していないものの，維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，3 日目に維持用量が 7.5 mg/日に一旦決定された。しかしながら，5 日目の血清 Na 濃度が 132 mEq/L（院内測定値）

であったことから 15 mg/日に増量し，6 日目に血清 Na 濃度が正常化したため，維持用量は 15 mg/日となった。その後 30 日目まで入院下で 15 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前の 700 mL 及び 750 mL に対し，1 日目が 1045 mL 及び 2930 mL，2 日目が 1000 mL 及び 2020 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 125 mEq/L から 3 日目に 134 mEq/L まで上昇し，5 日目は 136 mEq/L であった（15 mg/日に増量）。6 日目以降は最終投与翌日まで 135 mEq/L 以上を維持して推移し，最終投与翌日の血清 Na 濃度は 138 mEq/L であった。投与終了後のフォローアップ検査では，終了後 5 日が 128 mEq/L，終了後 7 日が 126 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-10 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-10　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤－完了例 9

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
027S00001	Furosemide	Chronic heart failure	10	mg	Before - Ongoing

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(j)　完了例 10（減量例）：被験者番号 029S00001

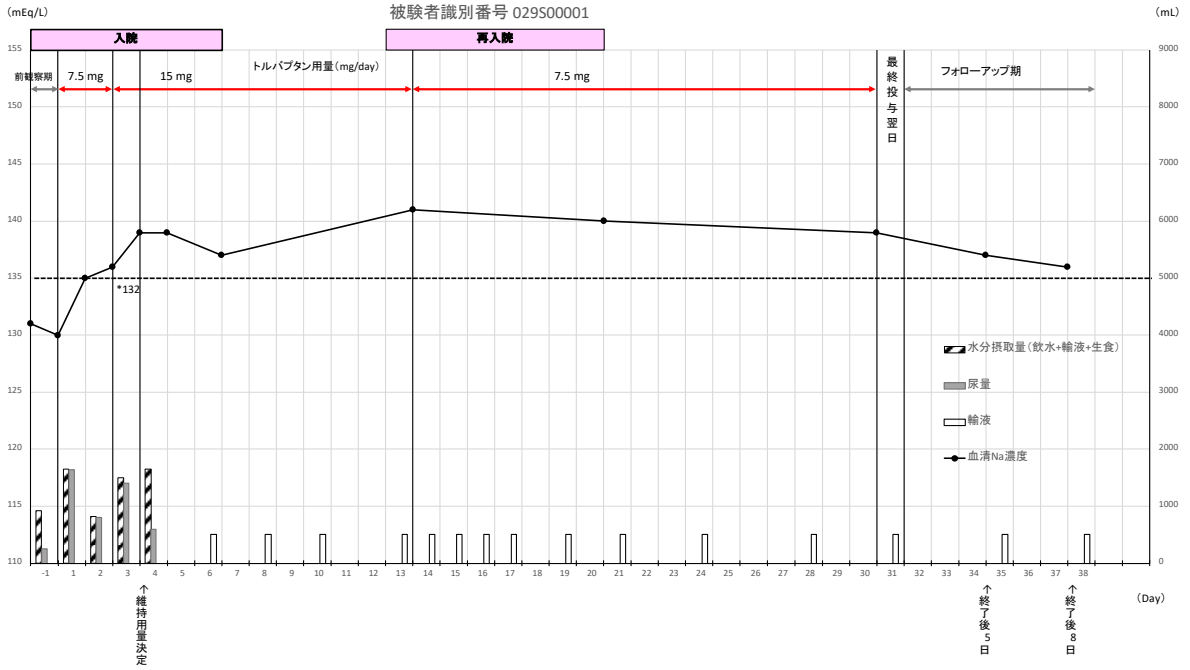
SIADH の原疾患：肺癌術後

性別：[redacted]性，年齢：8[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted]kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：131 mEq/L，131 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：15 mg/日/ 7.5 mg/日，投与期間：30 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-10　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 10

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，2 日目，3 日目ともに血清 Na 濃度が 132 mEq/L（院内測定値）であったため，15 mg/日に増量された。4 日目に血清 Na 濃度が正常化（院内測定値 137 mEq/L）したことから，維持用量は 15 mg/日に決定された。7 日目に外来移行となったが，8 日目から有害事象（頻尿）が発現し，13 日目に心電図検査のため入院し，上室性期外収縮と心室性期外収縮が確認された。14 日目に 7.5 mg/日に減量され，21 日目にこれら期外収縮の消失を確認後，再度外来移行し，30 日目まで 7.5 mg/日が投与された。なお，頻尿は投与終了翌日に消失した。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前の 920 mL 及び 250 mL に対し，1 日目が 1650 mL 及び 1640 mL，2 日目が 820 mL 及び 800 mL，3 日目が 1500 mL 及び 1400 mL，4 日目が 1650 mL 及び 600 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 130 mEq/L から，2 日目は 135 mEq/L，3 日目は 136 mEq/L であった（15 mg/日に増量）。7 日目が 137 mEq/L，14 日目に 141 mEq/L まで上昇した（7.5 mg/日に減量）。その後，21 日目は 140 mEq/L，最終投与翌日は 139 mEq/L であった。投与終了後のフォローアップ検査では，終了後 5 日が 137 mEq/L，終了後 8 日が 136 mEq/L であった。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，前観察期（ベースライン）に倦怠感が Grade 1 であったが，21 日目に消失し，その後フォローアップ検査まで認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-11 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-11　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 10

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
029S00001	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	1	mL	Day 1
	Carbohydrates NOS; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 1
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	2	mL	Day 3
	Carbohydrates NOS; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 3
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	2	mL	Day 6
	Carbohydrates NOS; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 6
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 8
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 10
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	1	mL	Day 13
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 13 - 17
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	2	mL	Day 14 - 16
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation	1	mL	Day 17
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 19
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 21
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 24
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 28
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 31
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 35
	Glucose; sodium chloride; sodium lactate	Anorexia	500	mL	Day 38

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(k)　完了例 11：被験者番号 029S00002

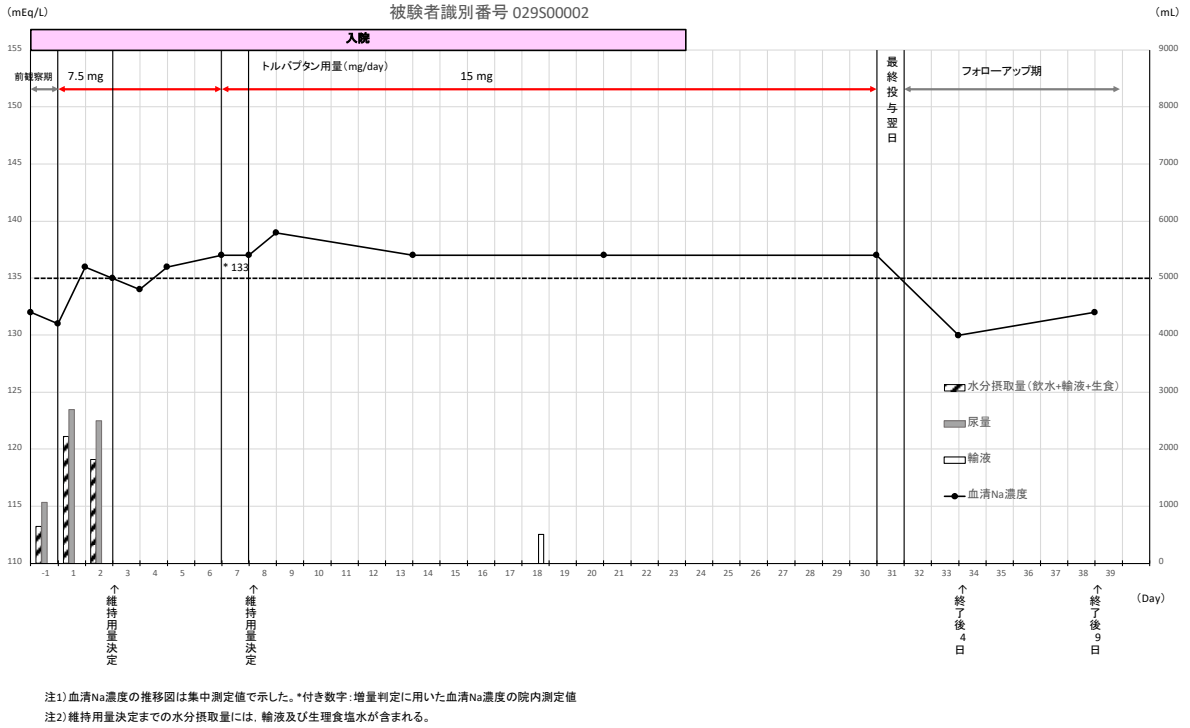
SIADH の原疾患：気管支動脈走行異常

性別：[redacted]性，年齢：8[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：131 mEq/L，132 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日/15 mg/日，投与期間：30 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-11　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－完了例 11

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，3 日目の血清 Na 濃度が 135 mEq/L（院内測定値）に達したことから維持用量は 7.5 mg/日に一旦決定された。しかしながら，7 日目の血清 Na 濃度が 133 mEq/L（院内測定値）であったため，15 mg/日に増量された。8 日目に正常化したため，最終的に維持用量は 15 mg/日となった。その後 24 日目に外来移行し，30 日目まで 15 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前の 650 mL 及び 1070 mL に対し，1 日目が 2225 mL 及び 2700 mL，2 日目が 1825 mL 及び 2500 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 131 mEq/L から 2 日目に 136 mEq/L まで上昇した。4 日目が 134 mEq/L，5 日目が 136 mEq/L，7 日目が 135 mEq/L であった（15 mg/日に増量）。7 日目以降，最終投与翌日（31 日目）まで 135 mEq/L 以上を維持した。最終投与翌日（31 日目）の血清 Na 濃度は 137 mEq/L であった。投与終了後のフォローアップ検査では，終了後 4 日が 130 mEq/L，終了後 9 日が 132 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-12 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-12　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－完了例 11

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
029S00002	Calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	For CT scan	500	mL	Day 18

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(2)　中止例

(a)　中止例 1：被験者番号 001S00001（AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上上昇のため中止）

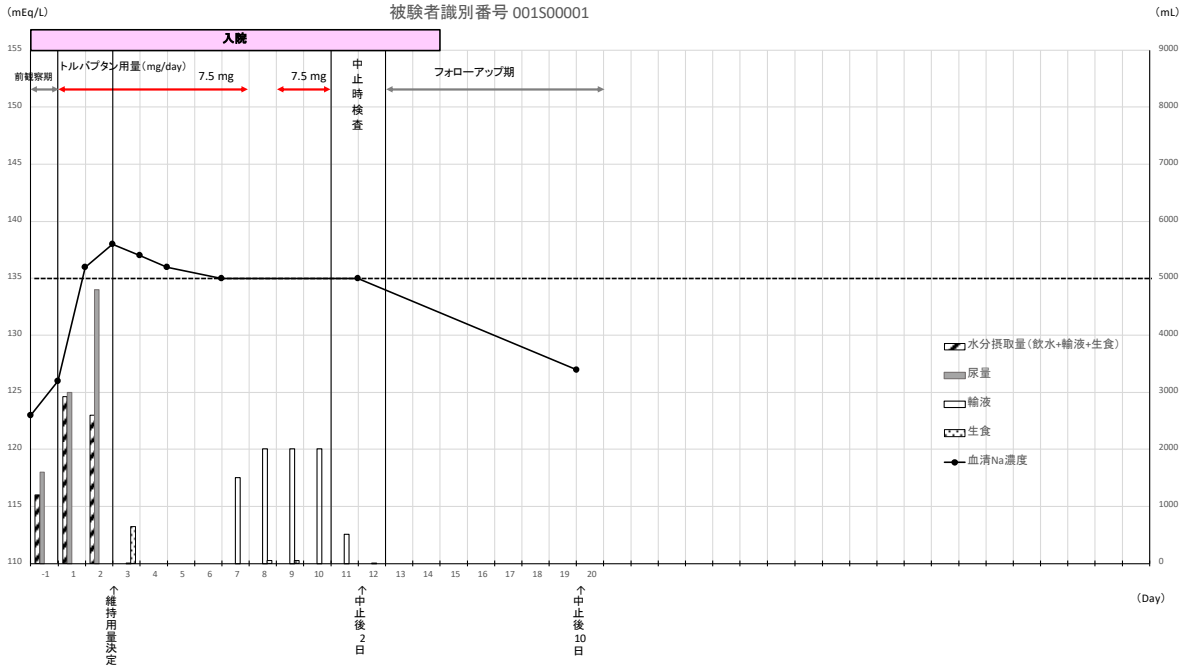
SIADH の原疾患：左下葉肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：124 mEq/L，123 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：10 日（服薬日数 9 日）



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。

注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-12　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－中止例 1

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度が正常化したことから，維持用量が 7.5 mg/日に決定された。有害事象（吐き気）が 6 日目より認められ，7 日目まで 7.5 mg/日が投与されたが，8 日目の治験薬投与は行わなかった。その後，9 日目及び 10 日目は，7.5 mg/日が投与されたが，7 日目の臨床検査値が中止基準［臨床検査値 AST（GOT）又は ALT（GPT）が各治験実施医療機関又は集中測定の基準値上限の 3 倍以上となる］に合致したため，10 日目の投与までで治験中止となった。治験薬の投与は，すべて入院下で実施された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 1200 mL 及び 1600 mL に対し，1 日目が 2930 mL 及び 3000 mL，2 日目が 2600 mL 及び 4800 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 126 mEq/L から，投与後 8-12 時間で 132 mEq/L，2 日目には 136 mEq/L まで上昇した。その後も最終投与後 2 日の中止時検査（12 日目）までの期間は，安定した推移（135～138 mEq/L）が認められた。投与終了 10 日後のフォローアップ検

査では 127 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-13 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-13　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－中止例 1

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
001S00001	Glucose injection	Diluent for anticancer drug	250	mL	Day 1
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation in intravenous indwelling route	10	mL	Day 1 - 3
	Sodium chloride	Flash	50	mL	Day 1 - 3
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	500	mL	Day 1 - 3
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	100	mL	Day 2- 3
	Amino acids NOS; electrolytes NOS; glucose; thiamine hydrochloride	Nutrition supply	500	mL	Day 7
	Heparin sodium	Prevention of blood coagulation in intravenous indwelling route	10	mL	Day 7 - 12
	Glucose; sodium chloride	Vomiting	500	mL	Day 7 - 11
	Glucose; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	Vomiting	500	mL	Day 7 - 8
	Amino acids NOS; electrolytes NOS; glucose; thiamine hydrochloride	Nutrition supply	1000	mL	Day 8
	Sodium chloride	Diluent for anticancer drug	50	mL	Day 8 - 9
	Amino acids NOS; electrolytes NOS; glucose; thiamine hydrochloride	Nutrition supply	1500	mL	Day 9 - 10

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(b)　中止例 2：被験者番号 003S00001（治験薬投与開始後 24 時間以内に血清 Na 濃度が 12 mEq/L 以上上昇のため中止）

SIADH の原疾患：慢性閉塞性肺疾患

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：117 mEq/L，117 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：決定せず，投与期間：1 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

Visit (mEq/L)	前観察期	1 日目 投与前	1 日目投与後 4～6 時間	1 日目投与後 8～12 時間	2 日目 投与前	2 日目 (中止時検査)	フォロー アップ検査
集中測定	117	119	119	122	130	128	117
院内測定	117	117	119	123	129	127	117

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-1.1，EFF-1.2 より抜粋＞

図 2.7.3.3.3.1-13　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－中止例 2

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，2 日目投与前の血清 Na 濃度（院内測定値）が中止基準（治験薬投与後，24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇する）に合致したため，1 日目投与のみで維持用量を決定する前に治験中止となった。治験薬の投与は，すべて入院下で実施された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 575 mL 及び 1100 mL に対し，1 日目 950 mL 及び 2690 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は, 1 日目治験薬投与前の 119 mEq/L から, 投与後 8-12 時間で 122 mEq/L, 2 日目に 130 mEq/L まで上昇した。集中測定値での 1 日目投与前から投与後 24 時間（2 日目）の変化量は 11 mEq/L（119 mEq/L→130 mEq/L）であったが，中止基準の判断に用いる院内測定値での血清 Na 濃度の変化量が 12 mEq/L（117 mEq/L→129 mEq/L）であったため，治験中止となり維持用量は決定されなかった。なお，投与中止後 7 日のフォローアップ検査では血清 Na 濃度は 117 mEq/L に低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は, 前観察期（ベースライン）に意識障害（I - 1）及び倦怠感（Grade 1）が認められ，いずれもフォローアップ検査まで認められた。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-14 に示す。なお，2 日目に認められた血清 Na 濃度の上昇は，軽度の「低ナトリウム血症の急速補正」の有害事象として報告さ

れ，治験薬との関連性も「関連あり」と判断された。同日に行った中止時検査時には回復していた（2.7.4.2.1.5 参照）。

表 2.7.3.3.3.1-14　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－中止例 2

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
003S00001	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	1	g	Before - ongoing

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(c)　中止例 3：被験者番号 004S00002［有害事象発現（肺腺癌の悪化）による中止］

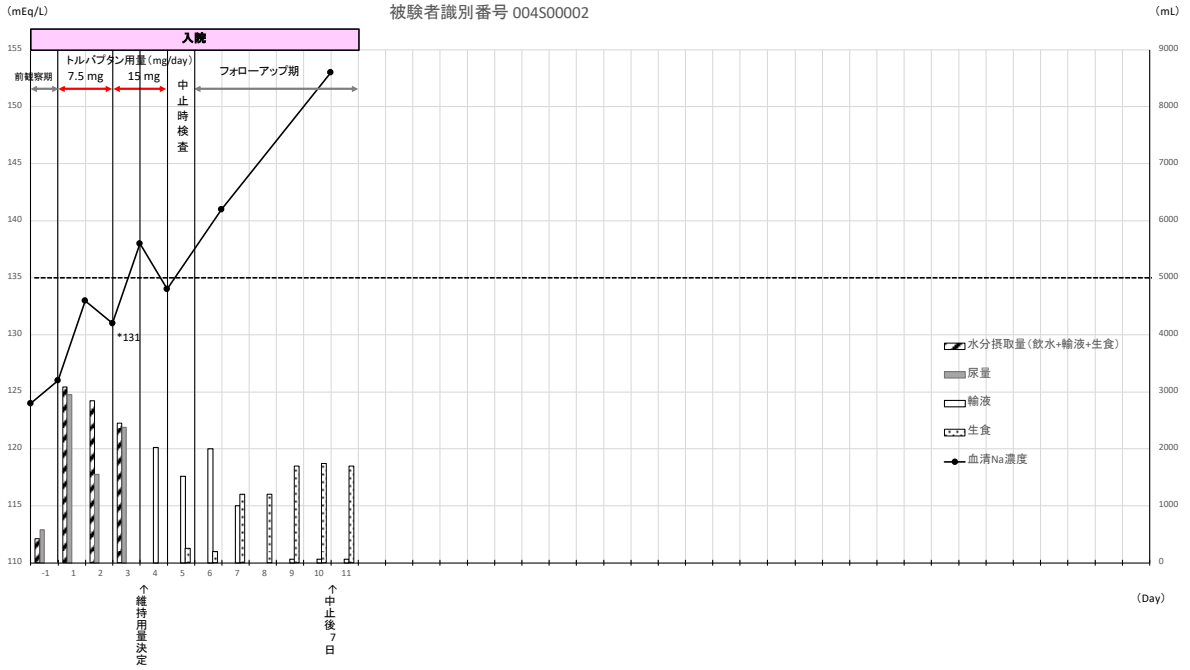
SIADH の原疾患：肺腺癌

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted] 歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：122 mEq/L，124 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：15 mg/日，投与期間：4 日



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値
注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

Visit	前観察期	1 日目	3 日目	最終投与翌日（中止時）	最終投与後 3~5 日	フォローアップ検査
食欲不振	Grade 3	Grade 3	Grade 2	不明	不明	なし
嘔吐	なし	なし	なし	不明	なし	なし
頭痛	なし	なし	Grade 1	不明	なし	なし
意識障害	なし	I - 1	なし	III - 200	II - 10	I - 2
倦怠感	Grade 1	Grade 1	Grade 1	不明	不明	なし

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-2.1 より抜粋＞

図 2.7.3.3.3.1-14　血清 Na 濃度及び低 Na 血症に伴う臨床症状の個別推移（国内第 III 相試験）－中止例 3

トルバプタン 7.5 mg/日より開始し，3 日目に 15 mg/日に増量し（血清 Na 濃度の院内測定値：2 日目，3 日目ともに 131 mEq/L），4 日目に血清 Na 濃度が正常化したため，維持用量が 15 mg/日に決定されたが，5 日目に重篤な有害事象（肺腺癌の悪化）が認められ，4 日目投与までで治験中止となった。治験薬の投与は，すべて入院下で実施された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前の 425 mL 及び 575 mL に対し，1 日目が 3082 mL 及び 2950 mL，2 日目が 2840 mL 及び 1550 mL，3 日目が 2450 mL 及び 2380 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 126 mEq/L から，3 日目に 131 mEq/L と上昇したが，135 mEq/L に達していなかったため 15 mg/日に増量し 4 日目に 138 mEq/L に上昇した。最終投与翌日（5 日目）の中止時検査の血清 Na 濃度は 134 mEq/L であった。中止後のフォローアップ期に血清 Na 濃度が上昇し（中止後 3 日 141 mEq/L，中止後 7 日 153 mEq/L），血中ナトリウム増加の有害事象が発現したが，治験薬との因果関係は否定された。なお，当該被験者は治験終了後の追跡調査により，その後肺腺癌（原疾患の進行）にて死亡したことが確認された。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，前観察期（ベースライン）に Grade 3 の食欲不振及び Grade 1 の倦怠感が認められ，1 日目には意識障害（I - 1）が発現し，3 日目には頭痛（Grade 1）が発現した。5 日目の中止時に意識障害が悪化（III - 200）していたため，5 日目の食欲不振及び倦怠感は不明であった。フォローアップ期には意識障害が I - 2 になった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-15 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-15　血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤－中止例 3

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
004S00002	Amino acids NOS; electrolytes NOS; glucose; thiamine hydrochloride	Nutritional supplementation	2000	mL	Day 1 - 4
	Sodium phosphate dibasic	Nutritional supplementation	20	mL	Day 1 - 5
	Amino acids NOS; electrolytes NOS; glucose; thiamine hydrochloride	Nutritional supplementation	500	mL	Day 5 - 6
	Calcium chloride; potassium chloride; sodium lactate	Acute circulatory failure	1000	mL	Day 5
	Sodium chloride	Diluent for methylprednisone sodium succinate	50	mL	Day 5
	Sodium chloride	Diluent for ceftriaxone sodium hydrate	100	mL	Day 5 - ongoing
	Sodium chloride	Diluent for diazepam	100	mL	Day 5
	Calcium chloride; potassium chloride; sodium lactate	Acute circulatory failure	1500	mL	Day 6
	Sodium chloride	Diluent for methylprednisolone sodium succinate	100	mL	Day 6 - ongoing
	Calcium chloride; potassium chloride; sodium lactate	Acute circulatory failure	1000	mL	Day 7
	Sodium chloride	Worsening of lung adenocarcinoma	1000	mL	Day 7 - 8
	Furosemide	Congestive heart failure	10	mL	Day 8 - ongoing
	Glucose	Worsening of lung adenocarcinoma	60	mL	Day 9 - ongoing
	Sodium chloride	Worsening of lung adenocarcinoma	1500	mL	Day 9 - ongoing
	Sodium chloride	Diluent for haloperidol and flunitorazepam	50	mL	Day 10

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(d)　中止例 4：被験者番号 013S00004（医師の判断による中止）

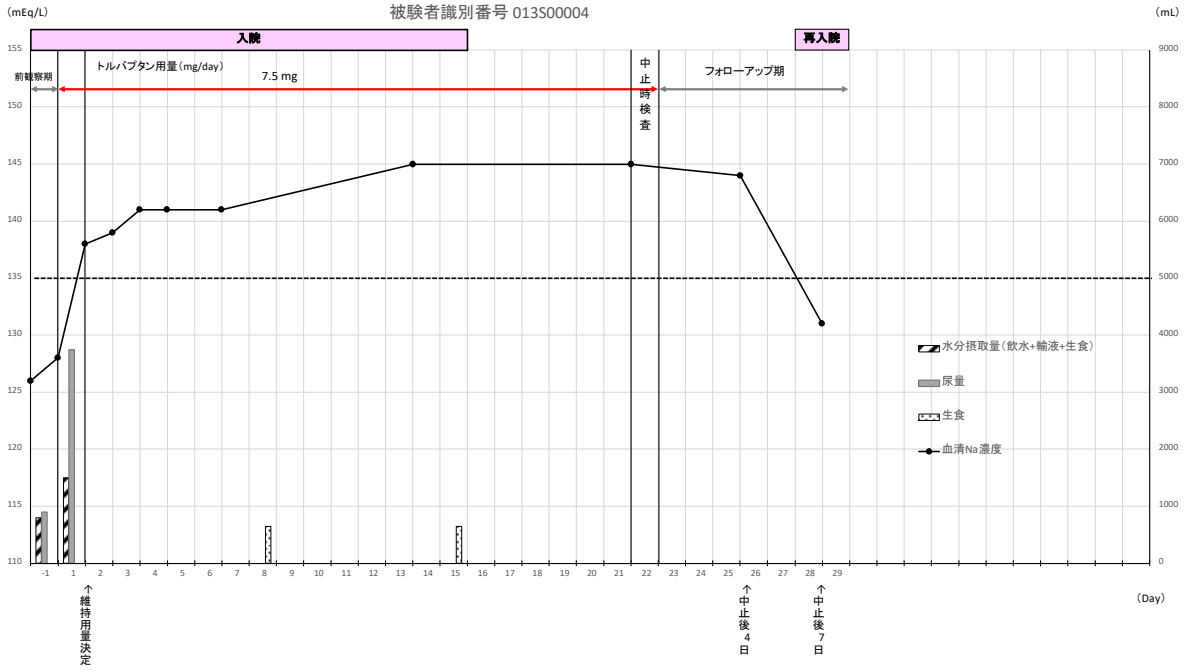
SIADH の原疾患：肺小細胞癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：7[redacted] 歳

身長・体重：[redacted] cm・[redacted] kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：135 mEq/L，126 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日，投与期間：22 日



注1) 血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。
注2) 維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

図 2.7.3.3.3.1-15　血清 Na 濃度の個別推移（国内第 III 相試験）－中止例 4

トルバプタン 7.5 mg/日で投与開始後，2 日目に血清 Na 濃度が正常化したことから維持用量は 7.5 mg/日に決定された。その後，16 日目に外来移行し，投与継続していたが，14 日目より血中クレアチニン増加（有害事象）が認められており，治験責任医師の判断で 21 日目の投与までで治験中止となった。なお，血中クレアチニン増加の程度は軽度で，投与中止後に回復した。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前の 800 mL 及び 900 mL に対し，1 日目が 1500 mL 及び 3750 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 128 mEq/L から 2 日目に 138 mEq/L まで上昇し，2 日目以降 21 日目の中止時検査まで 138～145 mEq/L で推移した。なお，中止時検査時の血清 Na 濃度測定は当日の治験薬服薬後の測定であった。投与中止後のフォローアップ検査では，中止後 4 日が 144 mEq/L，中止後 7 日が 131 mEq/L と低下した。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，試験期間を通して認められなかった。

血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-16 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-16　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤－中止例 4

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
013S00004	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	3	g	Before - Day 2
	Sodium chloride	Chemotherapy	650	mL	Day 1
	Sodium chloride	Chemotherapy	650	mL	Day 8
	Sodium chloride	Chemotherapy	650	mL	Day 15

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

(e)　中止例 5：被験者番号 015S00005［有害事象発現（死亡）による中止］

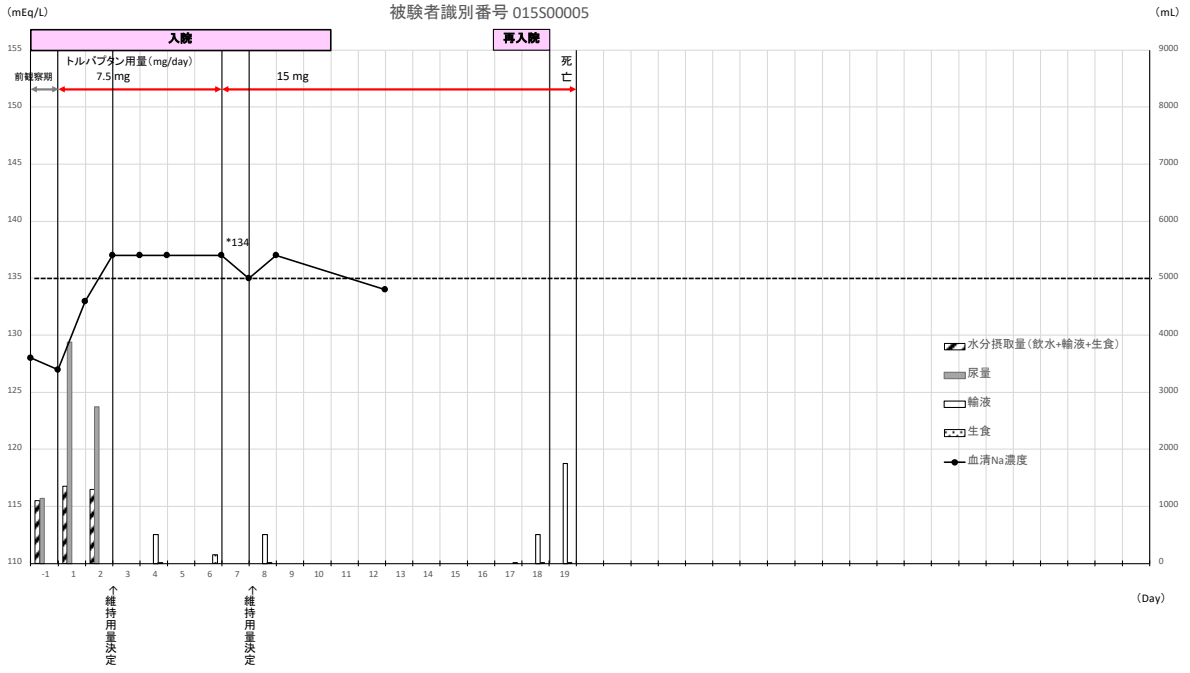
SIADH の原疾患：右肺腺癌（異所性 ADH 産生腫瘍）

性別：[redacted]性，年齢：6[redacted] 歳

身長・体重：[redacted]cm・[redacted]kg

水分摂取制限下（スクリーニング期，前観察期）の血清 Na 濃度：128 mEq/L，128 mEq/L

トルバプタンの維持用量/最終用量：7.5 mg/日/ 15 mg/日，投与期間：19 日



注1）血清Na濃度の推移図は集中測定値で示した。*付き数字：増量判定に用いた血清Na濃度の院内測定値

注2）維持用量決定までの水分摂取量には，輸液及び生理食塩水が含まれる。

Visit	スクリーニング期	前観察期	1 日目	3 日目	5 日目	7 日目	14 日目
食欲不振	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 2	Grade 2
嘔吐	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
頭痛	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
意識障害	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
倦怠感	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 2	Grade 2

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-2.1 より抜粋＞

図 2.7.3.3.3.1-16　血清 Na 濃度及び低 Na 血症に伴う臨床症状の個別推移（国内第 III 相試験）－中止例 5

トルバプタン 7.5 mg/日より投与開始後，3 日目に血清 Na 濃度が正常化したことから，維持用量は一旦 7.5 mg/日に決定された。しかしながら，7 日目の血清 Na 濃度（院内測定値）が 134 mEq/L であったため，15 mg/日に増量された（集中測定では 137 mEq/L）。8 日目に，血清 Na 濃度が 135 mEq/L に達し，また維持用量の決定基準（安全性の懸念から更なる増量が不適切と考えられる場合）に該当すると判断されたことから，維持用量は最終的に 15 mg/日となった。11 日目に外来へ移行したが，17 日目に腰痛のため再入院となり，19 日目に原疾患（右肺腺癌）進行により死亡した。19 日目まで 15 mg/日が投与された。

1 日あたり水分摂取量及び 1 日尿量は，投与開始前日の 1100 mL 及び 1140 mL に対し，1 日目が 1350 mL 及び 3880 mL，2 日目が 1300 mL 及び 2740 mL であった。

血清 Na 濃度の推移は，1 日目治験薬投与前の 127 mEq/L から，投与後 8 - 12 時間で 130 mEq/L，2 日目に 133 mEq/L，3 日目には 137 mEq/L まで上昇した。その後も 14 日目までの期間は安定した推移（134～137 mEq/L）が認められた。

低 Na 血症に伴う臨床症状は，前観察期（ベースライン）に，食欲不振及び倦怠感がいずれも Grade 1 で認められた。7 日目及び 14 日目に，食欲不振及び倦怠感がいずれも Grade 2 となった。血清 Na 濃度に影響する可能性のある薬剤を表 2.7.3.3.3.1-17 に示す。

表 2.7.3.3.3.1-17　血清 Na 濃度に影響する可能性がある薬剤－中止例 5

Subject ID	Preferred name	Indication	Dose	Unit	Duration (Study days)
015S00005	Sodium chloride	Hyponatremia in SIADH	1	g	Day 1
	Sodium chloride	For keeping route	5	mL	Day 4
	Calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	For contrast CT	500	mL	Day 4
	Sodium chloride	For dilution	100	mL	Day 6
	Sodium chloride	Flush for the route	50	mL	Day 6
	Sodium chloride	For keeping route	5	mL	Day 6
	Sodium chloride	For keeping route	10	mL	Day 8
	Calcium chloride dihydrate; glucose; potassium chloride; sodium acetate; sodium chloride	Replenishment of external solution	500	mL	Day 8
	Sodium chloride	For keeping route	10	mL	Day 17 - 18
	Calcium chloride dihydrate; glucose; potassium chloride; sodium acetate; sodium chloride	Worsening of anorexia	500	mL	Day 18 - 19
	Sodium chloride	For keeping route	5	mL	Day 19
	Calcium chloride dihydrate; potassium chloride; sodium chloride; sodium lactate	Death due to progression of underlying disease (lung adenocarcinoma)	1000	mL	Day 19
	Sodium bicarbonate	Improvement of acidosis	250	mL	Day 19

CT: Computed (computerized) tomography

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-4.8 より抜粋＞

2.7.3.3.3.2　考察

(1)　中止例の血清 Na 濃度について

トルバプタンが投与された 16 例の SIADH 患者のうち，完了例（30 日未満での投与終了例，再投与例を含む）は 11 例，中止例は 5 例であった。完了例の 11 例は，いずれの被験者も投与後より血清 Na 濃度の上昇が認められ，維持用量決定以降も安定した推移が認められ，全例で最終投与翌日に血清 Na 濃度の正常化（136～142 mEq/L）が認められた。また治験薬投与期間中は適切な飲水指導のもと飲水制限の解除又は緩和（表 2.7.3.3.3.2-1 参照），抗がん剤治療による輸液の使用も認めたが，これらによる血清 Na 濃度への大きな影響も認められなかった。

中止例の 5 例のうち，AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上上昇のため中止した 1 例（被験者

番号 001S00001）及び医師の判断により中止した 1 例（被験者番号 013S00004）は，いずれも投与期間中に維持用量が 7.5 mg に決定され，中止時検査まで血清 Na 濃度の正常化が認められた。残りの 3 例は，最終投与翌日に血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の被験者であった。

開始用量の 7.5 mg 投与後に急速な Na 補正（治験薬投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 上昇）により中止した 1 例（被験者番号 003S00001）は，重症の低 Na 血症（前観察期の血清 Na 濃度 117 mEq/L）患者であった。当該被験者は維持用量が決定される前の血清 Na 濃度上昇過程で投与中止となったため，正常化の定義である 135 mEq/L には達していないが，トルバプタン投与による血清 Na 濃度上昇は認められている。

有害事象発現のため中止した 1 例（被験者番号 004S00002）は，肺腺癌の悪化により中止され，中止時検査で血清 Na 濃度は 134 mEq/L であった。中止前日には 135 mEq/L を超えて維持用量が 15 mg に決定されており，トルバプタン投与後の血清 Na 濃度上昇は認められている。

原疾患（右肺腺癌）進行による死亡のため中止した 1 例（被験者番号 015S00005）は，19 日間の投与期間中に，1 日目投与開始前の 127 mEq/L から，投与 3 日目に 137 mEq/L まで上昇し，血清 Na 濃度の正常化が認められた。最終測定時点（14 日目：死亡の 5 日前）の血清 Na 濃度は 134 mEq/L であったが，原疾患の進行に伴い全身状態がさらに低下した状況であったことを考慮すると，Na の摂取不足のために，トルバプタン投与により上昇した血清 Na 濃度の保持ができなかったことが考えられる。

なお，国内第 III 試験（156-14-003）では，トルバプタン投与によって血清 Na 濃度の正常化が認められた被験者においても，投与終了後 7～9 日のフォローアップ検査時には血清 Na 濃度が投与開始前のベースライン値まで低下していた。ベースライン値よりも低値を認めた被験者もみられた。また，ベースライン血清 Na 濃度が 125 mEq/L 以下の被験者では，投与終了後に 12 mEq/L 以上の血清 Na 濃度の低下が認められた。トルバプタン投与期間中に低 Na 血症の原疾患が治癒せず，トルバプタン投与終了に伴う水利尿作用の消失等に伴って，血清 Na 濃度が低下したと考えられる。また，トルバプタン投与終了後 4 日から行った輸液及び化学療法による体液量増加のため，急激に血清 Na 濃度が低下して一過性の意識消失を発現した被験者も認められた。

(2)　トルバプタン投与中の水分摂取制限について

国内第Ⅲ相試験における水分摂取制限に関する規定を表 2.7.3.3.3.2-1 に，被験者ごとのトルバプタン投与 1 日目の飲水量，体重あたりの飲水量，尿量，有効性（血清 Na 濃度）を表 2.7.3.3.3.2-2 に示す。SIADH の手引きでは，SIADH の治療法として 1 日の総水分摂取量を体重 1 kg あたり 15～20 mL に制限することが推奨されているが，本試験では，トルバプタンによる急激な血清 Na 濃度の上昇を防ぐため，投与 1 日目の水分摂取制限は実施しないこととした。その結果，トルバプタン投与 1 日目の体重当たりの飲水量は，全例で SIADH の手引きの推奨量の上限（20 mL/kg）を超え，このうち 8 例は上限の 2 倍（40 mL/kg）を超えていた。

過度の水分摂取は低 Na 血症を誘発するため，水分摂取制限を実施しないことでトルバプタン投与開始後の水分摂取量が増加し，トルバプタンの有効性評価が影響を受ける（過小評価される）可能性がある。しかしながら，投与 2 日目の血清 Na 濃度は全例でベースラインと比較して 3～11 mEq/L の上昇がみられていることから，本試験では飲水制限の規定（水分摂取制限を実施しない規定）をしたうえでも本薬の有効性は適切に評価されたと考えられる。

表 2.7.3.3.3.2-1　国内第Ⅲ相試験での水分摂取制限に関する規定

(1)　同意取得後から前観察期（治験薬投与開始前日）まで 水分摂取制限（1 日の総水分摂取量を体重 1 kg あたり 20 mL 以下）を実施する。 (2)　投与期 1 日目の治験薬投与後 24 時間以内 水分摂取制限を実施しない。 (3)　投与期 2 日目の治験薬投与より治験薬最終投与の翌日まで 投与期 1 日目の治験薬投与直前から投与期 2 日目の治験薬投与直前までの飲水量を 1 日あたり飲水量の上限として被験者に飲水指導する。飲水量は，飲料（ジュース，牛乳，お茶など），水及び輸液などの摂取量合計とし，固形食由来の水分摂取量は含めないこととする。 ただし，過度な尿量増加や急激な血清 Na 濃度の上昇に注意し，口渇や脱水などの症状があらわれた場合には被験者の安全性を優先し，治験責任医師等は上限値にかかわらず水分補給を行うよう指導する。 治験責任又は分担医師は，被験者が水分摂取制限を遵守したかについて被験者から聴取し，調査期間（開始日及び終了日）及び調査結果を原資料及び症例報告書に記録する。 (4)　治験薬最終投与翌日の検査終了後よりフォローアップ検査終了まで 水分摂取制限（1 日の総水分摂取量を体重 1 kg あたり 20 mL 以下）を実施する。

表 2.7.3.3.3.2-2　国内第Ⅲ相試験での被験者ごとの投与 1 日目の飲水量，体重あたりの飲水量，尿量，有効性（血清 Na 濃度）

被験者番号	体重（kg）	飲水量（mL）[a]		尿量（mL）	血清 Na 濃度（mEq/L）				
	ベースライン	1 日目 [b]	体重あたりの飲水量（mL/kg）[c]	1 日目 [b]	ベースライン	2 日目 [d]		最終投与翌日	
						値	変化量	値	変化量
001S00001	[redacted]	2930	[redacted]	3000	126	136	10	135	9
001S00002	[redacted]	4065	[redacted]	4200	123	131	8	136	13
001S00003	[redacted]	1120	[redacted]	1400	130	133	3	139	9
003S00001	[redacted]	950	[redacted]	2690	119	130	11	130	11
004S00001	[redacted]	6616	[redacted]	8102	122	132	10	139	17
004S00002	[redacted]	3082	[redacted]	2950	126	133	7	134	8
005S00001	[redacted]	2100	[redacted]	3160	128	132	4	139	11
008S00002	[redacted]	1990	[redacted]	2940	131	136	5	137	6
008S00003	[redacted]	3105	[redacted]	5290	120	129	9	141	21
008S00005	[redacted]	3032	[redacted]	3280	131	136	5	142	11
010S00001	[redacted]	1600	[redacted]	2180	133	137	4	141	8
013S00004	[redacted]	1500	[redacted]	3750	128	138	10	145	17
015S00005	[redacted]	1350	[redacted]	3880	127	133	6	134	7
027S00001	[redacted]	1045	[redacted]	2930	125	133	8	138	13
029S00001	[redacted]	1650	[redacted]	1640	130	135	5	139	9
029S00002	[redacted]	2225	[redacted]	2700	131	136	5	137	6

[a] 飲料（ジュース，牛乳，お茶など），水及び輸液などの摂取量合計

[b, d] 治験薬投与後 24 時間

[c] 投与期 1 日目の飲水量／ベースラインの体重

＜資料番号 5.3.5.2-01：PDATA-5，PDATA-11，EFF-1.1 より作成＞

2.7.3.3.4　部分集団における結果の比較

国内第 III 相試験（156-14-003）では，SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者，それ以外の原因による SIADH 患者），及びベースライン（投与 1 日目の治験薬投与前）の血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別に，有効性評価項目に対するサブグループ解析を行った。血清 Na 濃度の正常化割合及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量におけるサブグループ解析の結果を以下に示す。

SALT 試験では，ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別に，有効性評価項目に対するサブグループ解析を行った。また当該試験では，SIADH 患者の原疾患のデータを収集していないため，SIADH の原疾患によるトルバプタンの有効性の違いは不明であるが，Gralla RJ ら[2]は SALT 試験の統合データを用いて事後解析を行い，SIADH 患者（'investigator-diagnosed' SIADH）の中で，癌疾患を併発していた被験者に対するトルバプタンの作用について検討した。参考データとして，SIADH 患者（'investigator-diagnosed' SIADH）のうち癌を併発していた被験者での血清 Na 濃度の正常化割合及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量についての結果を示す。

2.7.3.3.4.1　SIADH の原疾患による有効性の比較

(1)　血清 Na 濃度の正常化割合

(a)　SIADH の国内試験

主要評価項目の最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合に対して，SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍，それ以外の原因）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3.4.1-1 に示す。原疾患別の最終投与翌日の正常化割合は，異所性 ADH 産生腫瘍 90.0%，それ以外の原因 66.7%であり，いずれの部分集団においても，全体での結果と同様に閾値（44.3%）を超えていた。なお，維持用量決定時での正常化割合も同様の結果であり，「異所性 ADH 産生腫瘍」と「それ以外の原因」の被験者で，血清 Na 濃度の正常化割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3.4.1-1　SIADH の原疾患別血清 Na 濃度の正常化割合（国内第 III 相試験）

Underlying disease	Timepoint[c]	N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
Ectopic	At fixing of maintenance dose[c]	10	8	(80.0)	44.4	97.5
	Day after final IMP administration [c]	10	9	(90.0)	55.5	99.7
Other	At fixing of maintenance dose[c]	5	4	(80.0)	28.4	99.5
	Day after final IMP administration[c]	6	4	(66.7)	22.3	95.7

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on Day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.3＞

(b)　SIADH 患者のサブグループ解析－'investigator-diagnosed' SIADH グループ（参考）

SALT 試験統合のデータを用いて事後解析を行った Gralla RJ らの報告[2]における'investigator-diagnosed' SIADH のうち癌を併発していた被験者での血清 Na 濃度の正常化割合の結果を以下に示す。

SALT-1 試験（156-02-235）及び SALT-2 試験（156-03-238）では，計 28 例が SIADH と癌疾患を併発していた。このうち 12 例がトルバプタン群，16 例がプラセボ群であった。特に多かった癌疾患は，肺癌（29%），頭頸部癌（25%），乳癌（11%），及び腎癌（11%）であった。28 例中 1 例を除く 27 例を有効性解析に含めた。

トルバプタン群の血清 Na 濃度の正常化割合は，投与期間中のいずれの時点もプラセボ群と比較して有意に高く，投与後 8 時間で 33.3% vs 0%（p = 0.0261），Day 4 で 50.0% vs 0%（p = 0.0017），Day　30 で 66.6% vs 12.5%（p＝0.0037）であった。これらの結果は，癌併発を問わない'investigator-diagnosed' SIADH 全体で認められた結果と一致していた（図 2.7.3.3.4.1-1）。

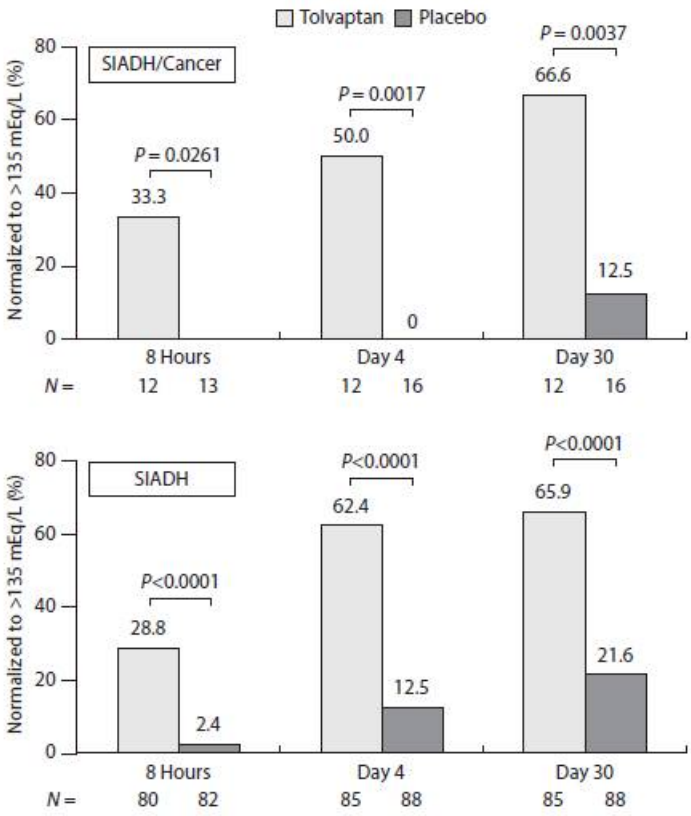


図 2.7.3.3.4.1-1　SIADH/Cancer グループ及び SIADH グループの血清 Na 濃度の正常化割合（'investigator-diagnosed' SIADH グループ）

注）無作為割付後に，ベースライン後の血清 Na 濃度が得られたすべての被験者を解析に含めた。欠測データは，LOCF 法により補完した。

＜資料番号 5.4-32：Figure 4＞

(2) 血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

(a) SIADH の国内試験

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量について，SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍，それ以外の原因）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3.4.1-2 に示す。

原疾患別の最終投与翌日の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均±標準偏差（最小値～最大値）は，異所性 ADH 産生腫瘍 12.1±4.9 mEq/L（6～21 mEq/L），それ以外の原因 9.2±2.5 mEq/L（6～13 mEq/L）であった。いずれの原疾患の結果も全集団での結果（11.0±4.3 mEq/L）と同様であり，「異所性 ADH 産生腫瘍」と「それ以外の原因」の被験者で，血清 Na 濃度のベースラインからの変化量に大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3.4.1-2　SIADH の原疾患別血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（国内第 III 相試験）

Underlying disease	Timepoint[c]				Change from baseline						
		n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD	Min	Max	95%CI Lower	95%CI Upper
Ectopic	Baseline	10	126.6	3.8							
	At fixing of maintenance dose[c]	10	135.6	2.1	10	9.0	4.6	3	15	5.7	12.3
	Day after final IMP administration[c]	10	138.7	3.4	10	12.1	4.9	6	21	8.6	15.6
Other	Baseline	6	127.3	5.1							
	At fixing of maintenance dose[c]	5	136.6	2.1	5	7.6	3.5	4	12	3.2	12.0
	Day after final IMP administration[c]	6	136.5	3.9	6	9.2	2.5	6	13	6.6	11.8

[a] Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.
[b] Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.
[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.3 より抜粋＞

(b) SIADH 患者のサブグループ解析－'investigator-diagnosed' SIADH グループ（参考）

SALT 試験統合のデータを用いて事後解析を行った Gralla RJ らの報告[2]における'investigator-diagnosed' SIADH のうち癌を併発していた被験者での血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の結果（SALT-1 及び SALT-2 試験の統合解析）を以下に示す。

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，投与後 8 時間及びその後のすべての時点で，トルバプタン群の方がプラセボ群と比較して有意に高かった。また，両群における結果は，癌併発を問わない'investigator-diagnosed' SIADH 全体で認められた結果と同程度であった（図 2.7.3.3.4.1-2 参照）。

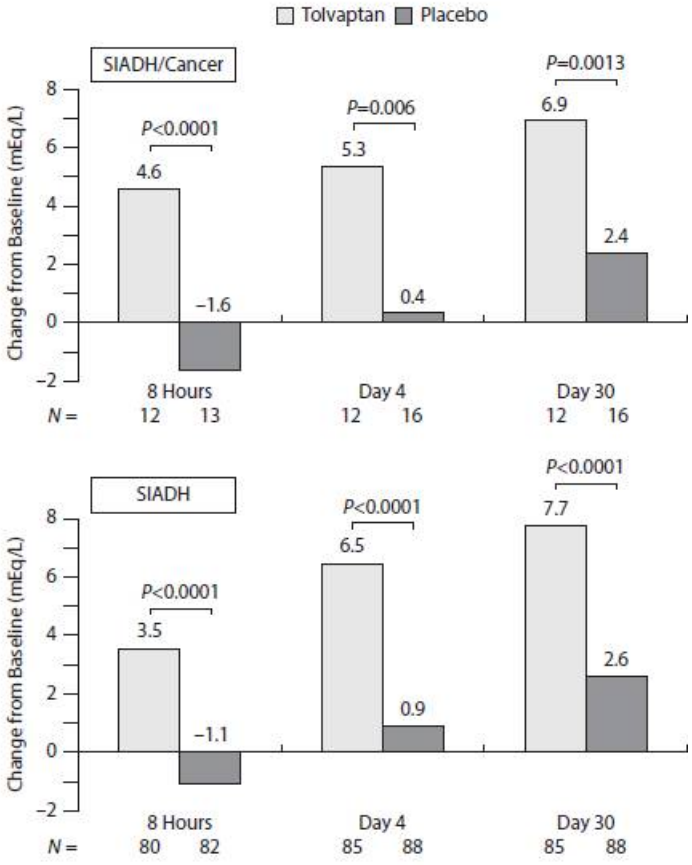


図 2.7.3.3.4.1-2　SIADH/Cancer グループ及び SIADH グループの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（'investigator-diagnosed' SIADH グループ）

注) SALT 試験の SIADH/Cancer サブグループ（上図）及び'investigator-diagnosed' SIADH グループ（下図）における時期別の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値。欠測データは，LOCF 法により補完した。
＜資料番号 5.4-32：Figure 3＞

(3)　被験者ごとの血清 Na 濃度の推移

(a)　SIADH の国内試験

SIADH の原疾患別の血清 Na 濃度の個別推移図を図 2.7.3.3.4.1-3 に示す。「異所性 ADH 産生腫瘍」の被験者と「それ以外の原因」の被験者では，いずれの被験者においてもトルバプタン投与後速やかに血清 Na 濃度が上昇し，投与中は高値を維持し，投与終了後には多くの被験者で血清 Na 濃度が低下した。

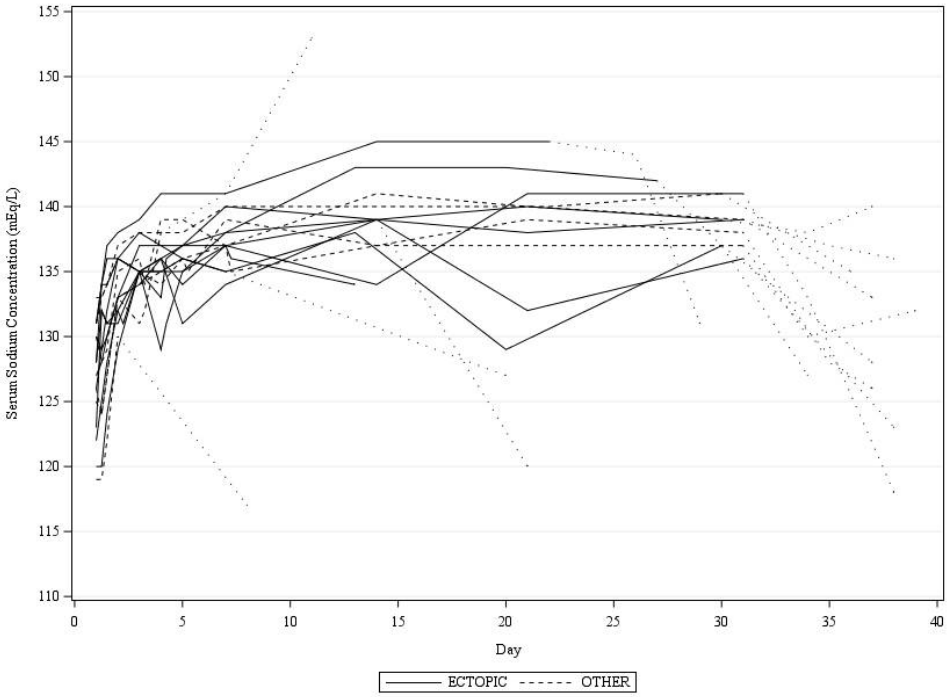


図 2.7.3.3.4.1-3　SIADH の原疾患別血清 Na 濃度の個別推移図（国内第 III 相試験）

薄い点線（…）：最終投与翌日以降の血清 Na 濃度
＜資料番号 5.3.5.2-01：CF-1.3＞

(4)　低 Na 血症に伴う臨床症状の推移

(a)　SIADH の国内試験

SIADH の原疾患別の低 Na 血症に伴う臨床症状の推移（食欲不振，嘔吐，頭痛，倦怠感）を表 2.7.3.3.4.1-3 に，低 Na 血症に伴う臨床症状の推移（意識障害 上位カテゴリ）を表 2.7.3.3.4.1-4 に示す。ベースライン時に低 Na 血症に伴う臨床症状が 1 つ以上認められた被験者 6 例の原疾患の内訳は，「異所性 ADH 産生腫瘍」が 3 例（倦怠感が 3 例，食欲不振が 3 例，嘔吐が 1 例），「それ以外の原因」が 3 例（倦怠感が 3 例，食欲不振が 1 例，意識障害が 1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.4 参照）。最終投与翌日に，臨床症状が悪化した被験者は，「異所性 ADH 産生腫瘍」と「それ以外の原因」の被験者各 1 例で，いずれも死亡例であった。死亡例のうち「異所性 ADH 産生腫瘍」の被験者（被験者番号 015S00005）は，投与 7 日目及び 14 日目に倦怠感及び食欲不振のベースラインからの悪化（Grade 1→Grade 2）が認められ，19 日目に原疾患（右肺腺癌）の進行のため死亡した。死亡例のうち「それ以外の原因」の被験者（被験者番号 004S00002）は，投与 5 日目に原疾患（肺腺癌）の進行のため投与中止となったが，同日「カテゴリⅢ」の意識障害が認められ，その後原疾患の進行により死亡した。これら 2 例以外では，「異所性 ADH 産生腫瘍」の被験者では，食欲不振，嘔吐，倦怠感の改善（いずれも Grade 1→なし）が各 1 例で，その他は変化なしであった。「それ以外の原因」の被験者では，倦怠感の改善（Grade 1→なし）が 1 例で，その他は変化なしであった（資料番号 5.3.5.2-01：EFF-2.1

参照）。

表 2.7.3.3.4.1-3　SIADH の原疾患別低 Na 血症に伴う臨床症状の推移；食欲不振，嘔吐，頭痛，倦怠感（国内第 III 相試験）

			At fixing of maintenance dose (A)[b]					Day after final IMP administration (A)[b]				
			Grade					Grade				
Parameter	Underlying disease	Baseline[a]	Nothing	1	2	3	Unknown	Nothing	1	2	3	Unknown
Loss of appetite	Ectopic	Nothing	7	0	0	0	0	7	0	0	0	0
		Grade 1	1	2	0	0	0	1	1	1	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	Nothing	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	Ectopic	Nothing	9	0	0	0	0	9	0	0	0	0
		Grade 1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	Nothing	5	0	0	0	0	5	0	0	0	1
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	Ectopic	Nothing	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	Nothing	5	0	0	0	0	5	0	0	0	1
		Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Grade 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.3.3.4.1-3　SIADH の原疾患別低 Na 血症に伴う臨床症状の推移；食欲不振，嘔吐，頭痛，倦怠感（続き）

			At fixing of maintenance dose (A)[b]					Day after final IMP administration (A)[b]				
			Grade					Grade				
Parameter	Underlying disease	Baseline[a]	Nothing	1	2	3	Unknown	Nothing	1	2	3	Unknown
Malaise	Ectopic	Nothing	7	0	0		0	7	0	0		0
		Grade 1	1	2	0		0	1	1	1		0
		Grade 2	0	0	0		0	0	0	0		0
		Unknown	0	0	0		0	0	0	0		0
	Other	Nothing	3	0	0		0	3	0	0		0
		Grade 1	1	1	0		0	1	1	0		1
		Grade 2	0	0	0		0	0	0	0		0
		Unknown	0	0	0		0	0	0	0		0

[a] Note: Baseline = Pretreatment observation period.

[b] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.2.3＞

表 2.7.3.3.4.1-4　SIADH の原疾患別低 Na 血症に伴う臨床症状の推移；意識障害 上位カテゴリ（国内第 III 相試験）

			At fixing of maintenance dose (A)[b]				Day after final IMP administration (A)[b]			
Parameter	Underlying disease	Baseline[a]	Nothing	I	II	III	Nothing	I	II	III
Consciousness disorder (mainscale)	Ectopic	Nothing	10	0	0	0	10	0	0	0
		I	0	0	0	0	0	0	0	0
		II	0	0	0	0	0	0	0	0
		III	0	0	0	0	0	0	0	0
	Other	Nothing	5	0	0	0	4	0	0	1
		I	0	0	0	0	0	1	0	0
		II	0	0	0	0	0	0	0	0
		III	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Note: Baseline = Pretreatment observation period.

[b] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.3.3＞

2.7.3.3.4.2　ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）による有効性の比較

(1)　血清 Na 濃度の正常化割合

(a)　SIADH の国内試験

主要評価項目の最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合に対して，ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3.4.2-1 に示す。

ベースラインの血清 Na 濃度別の最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満では 70.0%，130 mEq/L 以上では 100.0%であり，いずれの部分集団においても

全体での結果と同様に閾値（44.3%）を超えていた。なお，維持用量決定時での正常化割合も，同様の結果であった。

表 2.7.3.3.4.2-1　ベースライン血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別の血清 Na 濃度の正常化割合（国内第 III 相試験）

Baseline Sodium Level	Timepoint[c]	N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
<130 mEq/L	At fixing of maintenance dose[c]	9	7	(77.8)	40.0	97.2
	Day after final IMP administration[c]	10	7	(70.0)	34.8	93.3
≥130 mEq/L	At fixing of maintenance dose[c]	6	5	(83.3)	35.9	99.6
	Day after final IMP administration[c]	6	6	(100.0)	54.1	100.0

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on Day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.5＞

(b)　SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ

血清 Na 濃度の正常化割合に対して，ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3.4.2-2 及び表 2.7.3.3.4.2-3 に示す。

SALT 試験統合の「SIADH/other」グループで Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度>135 mEq/L）は, ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満ではトルバプタン群 69.7%, プラセボ群 14.3%であり , 130 mEq/L 以上ではトルバプタン群 68.6%, プラセボ群 35.3%であり , いずれの部分集団においてもプラセボ群に対してトルバプタン群の正常化割合が高かった。

表 2.7.3.3.4.2-2　ベースライン血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満のサブグループの血清 Na 濃度の正常化割合（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）［ITT Dataset (OC)］

Visit	Treatment Group	Normalized (>135 mEq/L) n (%)	Improved (≥130 - ≤135 mEq/L) n (%)	Unchanged (<130 mEq/L) n (%)	P-value[a]
156-02-235					
Day 4	Tolvaptan	11 (55.0)	9 (45.0)	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	1 (5.3)	7 (36.8)	11 (57.9)	
Day 30	Tolvaptan	9 (60.0)	5 (33.3)	1 (6.7)	0.0016
	Placebo	2 (11.1)	8 (44.4)	8 (44.4)	
7-day Follow-up	Tolvaptan	2 (14.3)	9 (64.3)	3 (21.4)	0.4579
	Placebo	2 (11.8)	9 (52.9)	6 (35.3)	
156-03-238					
Day 4	Tolvaptan	9 (45.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	< 0.0001
	Placebo	1 (4.2)	5 (20.8)	18 (75.0)	
Day 30	Tolvaptan	14 (77.8)	4 (22.2)	0 (0.0)	0.0001
	Placebo	3 (17.6)	6 (35.3)	8 (47.1)	
7-day Follow-up	Tolvaptan	5 (27.8)	9 (50.0)	4 (22.2)	0.4703
	Placebo	3 (17.6)	9 (52.9)	5 (29.4)	
Pooled[b]					
Day 4	Tolvaptan	20 (50.0)	18 (45.0)	2 (5.0)	< 0.0001
	Placebo	2 (4.7)	12 (27.9)	29 (67.4)	
Day 30	Tolvaptan	23 (69.7)	9 (27.3)	1 (3.0)	< 0.0001
	Placebo	5 (14.3)	14 (40.0)	16 (45.7)	
7-day Follow-up	Tolvaptan	7 (21.9)	18 (56.3)	7 (21.9)	0.3014
	Placebo	5 (14.7)	18 (52.9)	11 (32.4)	

[a] P-values derived from the Van Elteren test, stratified by baseline disease severity.

[b] An additional stratification factor of protocol was added to the Van Elteren test in footnote a for the pooled data.

＜資料番号 5.3.5.3-01: Table 2.7.3.3.2.1.5.1-2＞

表 2.7.3.3.4.2-3　ベースライン血清 Na 濃度 130 mEq/L 以上のサブグループの血清 Na 濃度の正常化割合（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ）［ITT Dataset (OC)］

Visit	Treatment Group	Normalized (>135 mEq/L) n (%)	Unchanged (≥130 - ≤135 mEq/L) n (%)	Worsened (<130 mEq/L) n (%)	P-value[a]
156-02-235					
Day 4	Tolvaptan	11 (61.1)	7 (38.9)	0 (0.0)	0.0043
	Placebo	4 (20.0)	12 (60.0)	4 (20.0)	
Day 30	Tolvaptan	9 (60.0)	6 (40.0)	0 (0.0)	0.2178
	Placebo	6 (37.5)	10 (62.5)	0 (0.0)	
7-day Follow-up	Tolvaptan	2 (13.3)	7 (46.7)	6 (40.0)	0.0961
	Placebo	6 (40.0)	6 (40.0)	3 (20.0)	
156-03-238					
Day 4	Tolvaptan	21 (80.8)	5 (19.2)	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	5 (23.8)	14 (66.7)	2 (9.5)	
Day 30	Tolvaptan	15 (75.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	0.0064
	Placebo	6 (33.3)	9 (50.0)	3 (16.7)	
Day 37	Tolvaptan	9 (42.9)	9 (42.9)	3 (14.3)	0.5057
	Placebo	6 (35.3)	7 (41.2)	4 (23.5)	
Pooled[b]					
Day 4	Tolvaptan	32 (72.7)	12 (27.3)	0 (0.0)	< 0.0001
	Placebo	9 (22.0)	26 (63.4)	6 (14.6)	
Day 30	Tolvaptan	24 (68.6)	11 (31.4)	0 (0.0)	0.0042
	Placebo	12 (35.3)	19 (55.9)	3 (8.8)	
7-day Follow-up	Tolvaptan	11 (30.6)	16 (44.4)	9 (25.0)	0.5372
	Placebo	12 (37.5)	13 (40.6)	7 (21.9)	

[a] P-values derived from the Van Elteren test, stratified by baseline disease severity.

[b] An additional stratification factor of protocol was added to the Van Elteren test in footnote a for the pooled data.

＜資料番号 5.3.5.3-01: Table 2.7.3.3.2.1.5.1-3＞

(2)　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

(a)　SIADH の国内試験

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量に対して，ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.3.3.4.2-4 に示す。

ベースラインの血清 Na 濃度別の最終投与翌日の血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量は，血清 Na 濃度「130 mEq/L 未満」の方が 12.7 mEq/L で「130 mEq/L 以上」の 8.2 mEq/L より大きかった。また維持用量決定時での血清 Na 濃度のベースラインからの平均変化量も同様に，血清 Na 濃度「130 mEq/L 未満」の方が 10.9 mEq/L で「130 mEq/L 以上」の 5.0 mEq/L より大きかった。

表 2.7.3.3.4.2-4　ベースライン血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（国内第 III 相試験）

Baseline		Change from baseline				
Sodium Level	Timepoint[b]	n[a]	Mean	SD	95%CI Lower	95%CI Upper
<130 mEq/L	At fixing of maintenance dose[b]	9	10.9	3.6	8.1	13.7
	Day after final IMP administration[b]	10	12.7	4.5	9.5	15.9
≥130 mEq/L	At fixing of maintenance dose[b]	6	5.0	2.0	2.9	7.1
	Day after final IMP administration[b]	6	8.2	1.9	6.1	10.2

[a] Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

[b] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.5 より抜粋＞

2.7.3.3.5　用量別による有効性の比較

国内第 III 相試験（156-14-003）における，治験実施計画書に基づく維持用量別での主要評価項目の結果を表 2.7.3.3.5-1 に示す。

維持用量別の最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，7.5 mg が 90.9%（10/11 例），15 mg が 75.0%（3/4 例）であり，いずれも全体の結果と同様に閾値（44.3%）を超えていた。

表 2.7.3.3.5-1　トルバプタン維持用量別の主要評価項目の結果（国内第 III 相試験ー維持用量決定集団）

維持用量	Timepoint[c]	N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
7.5 mg	Day after final IMP administration[c]	11	10	(90.9)	58.7	99.8
15 mg	Day after final IMP administration[c]	4	3	(75.0)	19.4	99.4

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.7＞

維持用量決定後に増量又は減量した被験者が認められたため，最終用量別にも同様の解析を行うこととした。最終用量別での主要評価項目の結果を表 2.7.3.3.5-2 に示す。

7.5 mg が最終用量となった 8 例では，全例（100.0%）で血清 Na 濃度の正常化が認められ，15 mg が最終用量となった 6 例では，4 例（66.7%）で血清 Na 濃度の正常化が認められた。60 mg まで増量した 1 例も，血清 Na 濃度は正常化した。

表 2.7.3.3.5-2　トルバプタン最終用量別の主要評価項目の結果（国内第 III 相試験ー維持用量決定集団）

最終用量	Timepoint[c]	N[a]	n[b]	(%)	95%CI Lower	95%CI Upper
7.5 mg	Day after final IMP administration[c]	8	8	(100.0)	63.1	100.0
15 mg	Day after final IMP administration[c]	6	4	(66.7)	22.3	95.7
60 mg	Day after final IMP administration[c]	1	1	(100.0)	2.5	100.0

[a] Total number of treated subjects with serum sodium concentration at pre-dose on day 1 of the treatment period is <135 mEq/L.

[b] The number of subjects with normalized serum sodium concentration as ≥135 mEq/L.

[c] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.8＞

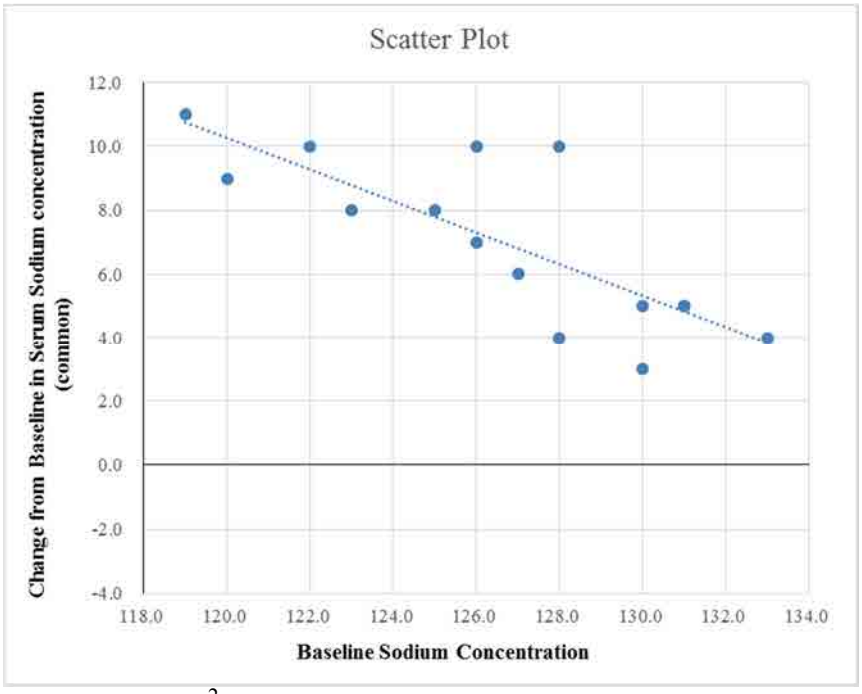
2.7.3.3.6　投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量に関連する可能性のある被験者背景の検討

国内第 III 相試験（156-14-003）のデータ及び SALT 試験（156-02-235，156-03-238）の統合データを用いて，投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量に関連する可能性のある各被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）を検討した。

(a)　国内第 III 相試験

各被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図を図 2.7.3.3.6-1～図 2.7.3.3.6-4 に示す。各被験者背景を横軸（説明変数），治験薬投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量を縦軸（応答変数）とした散布図を作成し，R^2 値，回帰直線を求めた。腎機能は日本腎臓学会により作成された「日本人の GFR 推算式」[8]により算出した eGFR 値を用いた。

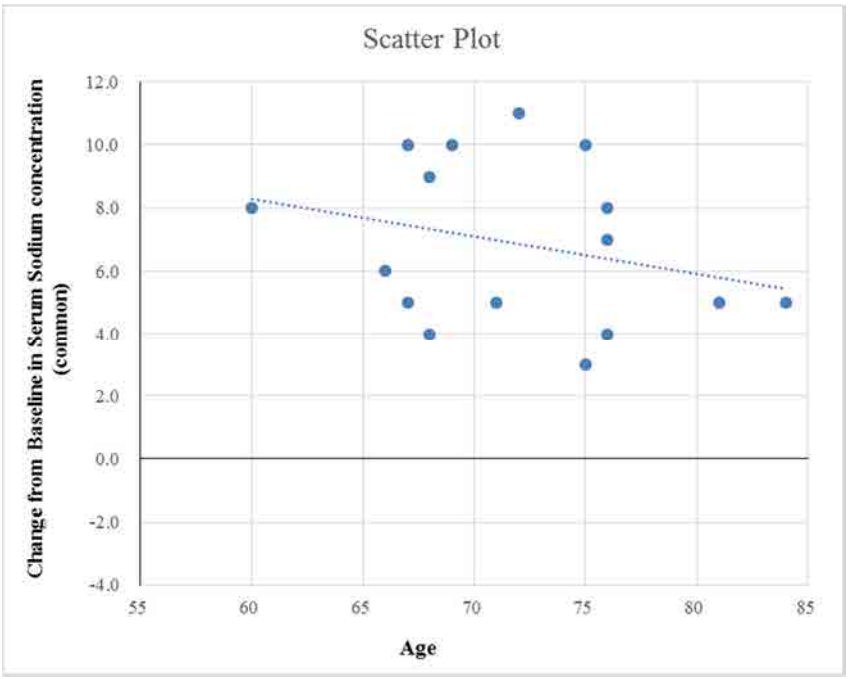
ベースラインの血清 Na 濃度が低いほど，投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量が大きい傾向が見られた（傾き ＝−0.4938，R^2＝0.6448）。その他の被験者背景（年齢，体重，腎機能）と血清 Na 濃度の変化量には，明確な関連性は認められなかった。



傾き ＝−0.4938，切片 ＝69.5308，R^2 =0.6448

図 2.7.3.3.6-1　　ベースライン血清 Na 濃度と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（国内第 III 相試験）

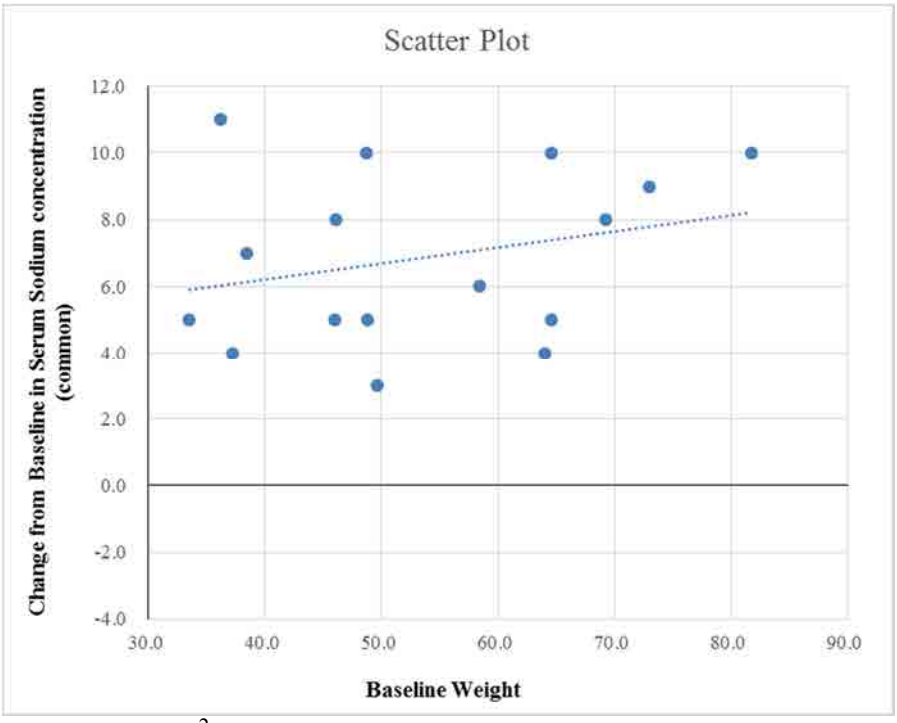
＜資料番号 5.3.5.3-05：国内試験 Figure B-3＞



傾き ＝−0.1192，切片 ＝15.4529，R^2 = 0.0802

図 2.7.3.3.6-2　　年齢と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（国内第 III 相試験）

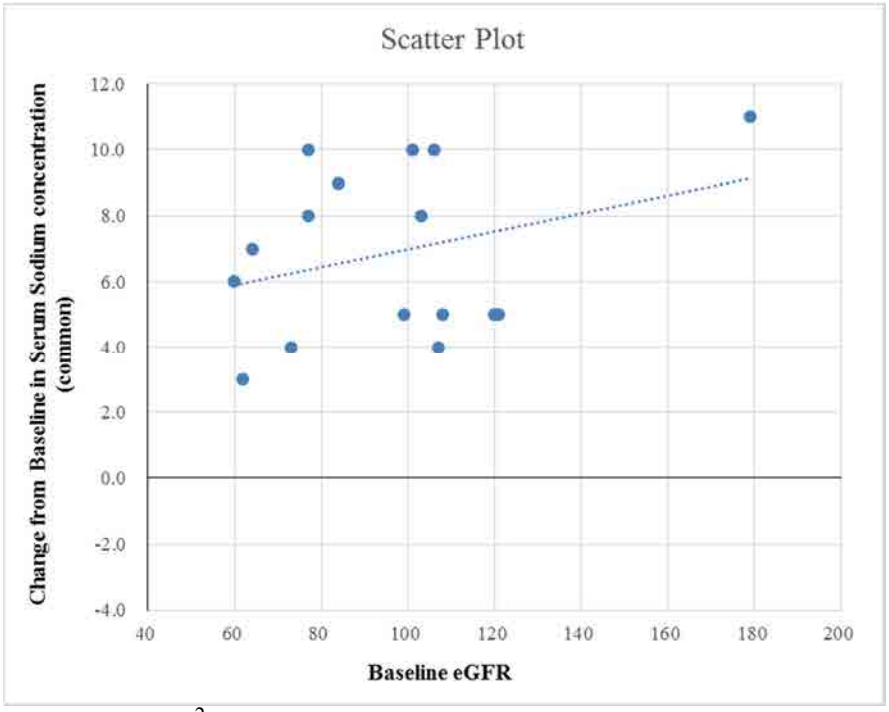
＜資料番号 5.3.5.3-05：国内試験 Figure B-6＞



傾き ＝0.0481，切片 ＝4.2866，R^2 = 0.0737

図 2.7.3.3.6-3　ベースラインの体重と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（国内第 III 相試験）

＜資料番号 5.3.5.3-05：国内試験 Figure B-9＞



傾き ＝0.0272，切片 ＝4.2557，R^2 = 0.0994

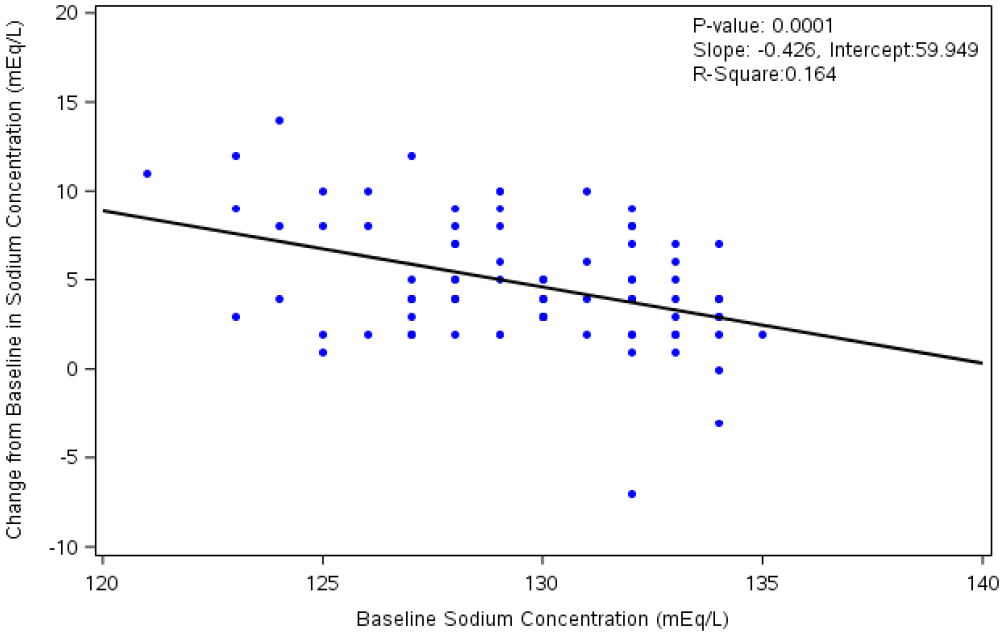
図 2.7.3.3.6-4　ベースラインの腎機能と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（国内第 III 相試験）

＜資料番号 5.3.5.3-05：国内試験 Figure B-12＞

(b)　SALT 試験統合

SALT 試験では，開始用量が 15 mg であり，国内第 III 相試験の倍量であることに留意する必要があるが，国内第Ⅲ相試験より多くの被験者のデータを用いることができることから，SALT 試験の統合データを用いて，各被験者背景と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量との関連性を検討した。各被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図を図 2.7.3.3.6-5～図 2.7.3.3.6-8 に示す。腎機能は CKD-EPI 式[9]により算出した eGFR 値を用いた。

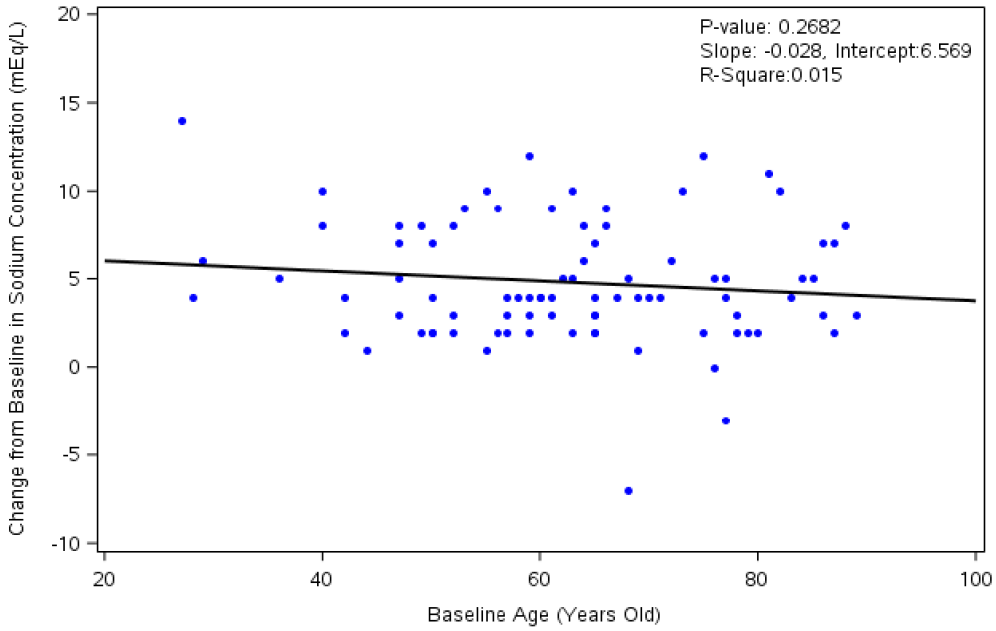
ベースラインの血清 Na 濃度が低いほど，投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量が大きい傾向が見られた（傾き ＝−0.426，R^2 = 0.164）。その他の被験者背景（年齢，体重，腎機能）と血清 Na 濃度の変化量には，明確な関連性は認められなかった。



傾き ＝−0.426，切片 ＝59.949，R^2 = 0.164

図 2.7.3.3.6-5　　ベースラインの血清 Na 濃度と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（SALT 試験統合）

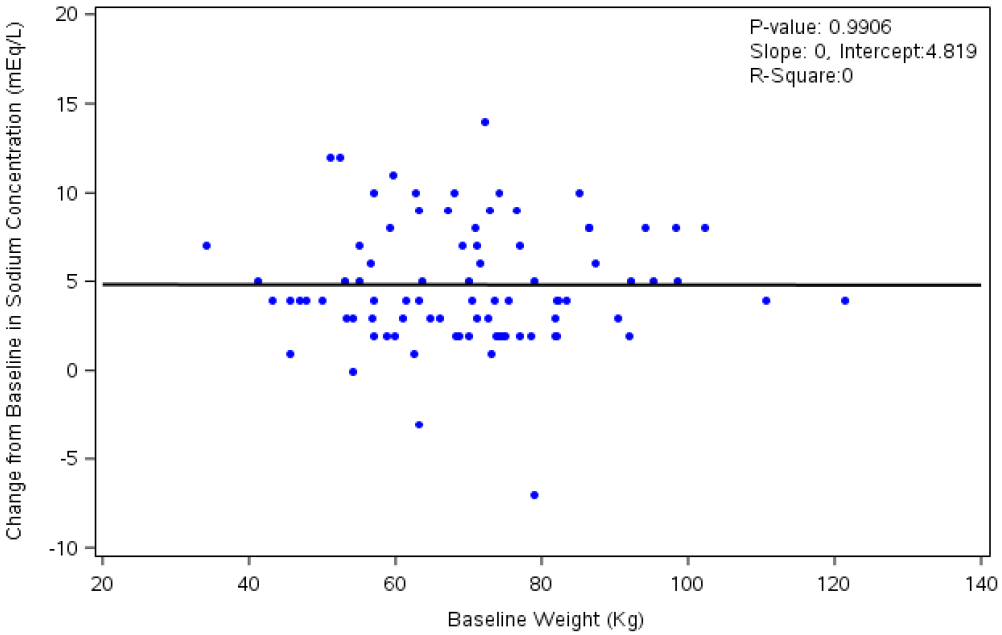
＜資料番号 5.3.5.3-05：SALT 試験統合 Figure B-2＞



傾き ＝−0.028，切片 ＝6.569，$R^2 = 0.015$

図 2.7.3.3.6-6　　年齢と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（SALT 試験統合）

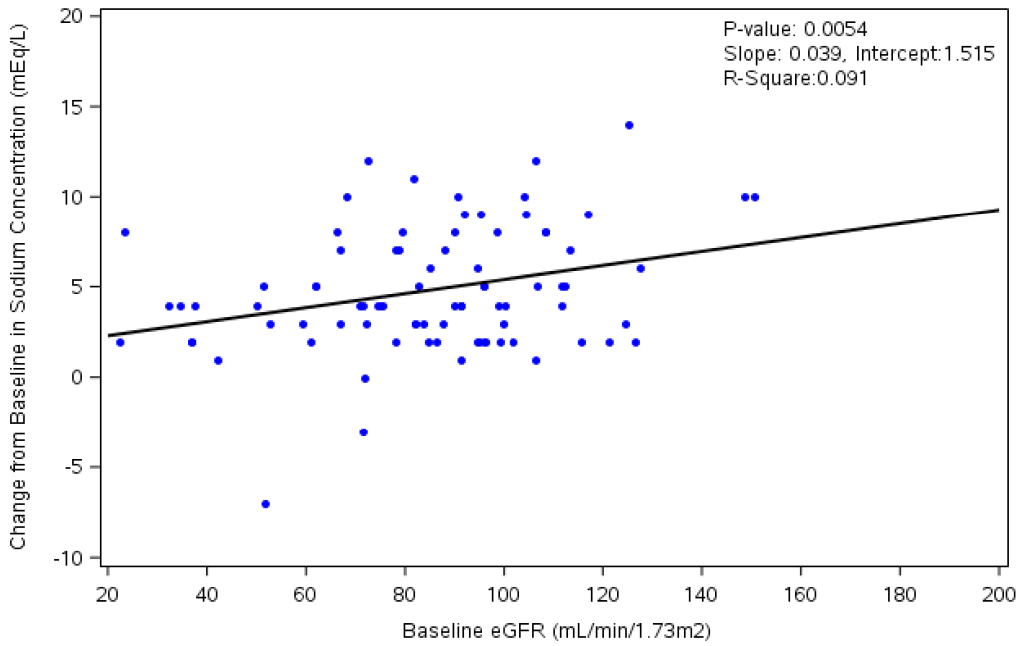
＜資料番号 5.3.5.3-05：SALT 試験統合 Figure B-4＞



傾き ＝0，切片 ＝4.819，$R^2 = 0$

図 2.7.3.3.6-7　　ベースラインの体重と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（SALT 試験統合）

＜資料番号 5.3.5.3-05：SALT 試験統合 Figure B-6＞



傾き ＝0.039，切片 ＝1.515，R^2＝0.091

図 2.7.3.3.6-8　　ベースラインの腎機能と投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量の散布図（SALT 試験統合）

＜資料番号 5.3.5.3-05：SALT 試験統合 Figure B-8＞

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

SIADH における低 Na 血症患者に対する本薬の推奨用法・用量は，安全性の確保，すなわち血清 Na 濃度の急速補正による浸透圧性脱髄症候群（ODS）を避けるために，緩徐な血清 Na 濃度の補正（<12 mEq/L/24 時間）を行うことを考慮して設定する必要がある。国内第 III 相試験（156-14-003）では，SIADH 患者 16 例に対して，安全性を考慮して，欧米で承認された開始用量の半量である 7.5 mg を開始用量とし，増量基準に従って 15 mg，30 mg，60 mg と増量しながら被験者ごとに維持用量を決定し，1 日 1 回最大 30 日間反復経口投与した。

2.7.3.4.1　開始用量

国内第 III 相試験では，ベースラインの血清 Na 濃度が 119 mEq/L と低値であった被験者 1 例において，投与開始 24 時間後に「低ナトリウム血症の急速補正」が認められ，治験中止となった。「低ナトリウム血症の急速補正」の重症度は軽度で，新たな臨床症状も認められなかった（2.7.3.3.3.1(2)(b) 参照）。その他の被験者においては，7.5 mg から投与を開始することで忍容性に問題はなかった。また，一部の被験者では 7.5 mg で血清 Na 濃度の正常化が得られた（表 2.7.3.3.5-1，表 2.7.3.3.5-2）。これらのことから，7.5 mg を開始用量とすることは，忍容性及び有効性の観点から適切と考えられた。

本薬投与開始 24 時間後の血清 Na 濃度の変化量について，被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）との関連性について検討したところ，ベースラインの血清 Na 濃度が低いほど，血清 Na 濃度の変化量が大きい傾向が見られたが，その他の被験者背景については，関連性は認められなかった。（国内第 III 相試験及び SALT 試験統合，「2.7.3.3.6 投与開始 24 時間後の血清 Na 濃

度の変化量に関連する可能性のある被験者背景の検討」参照）。また，水利尿作用に起因すると考えられる有害事象発現と被験者背景との関連については，年齢及びベースラインの体重については明確な関連性が見られず，ベースラインの血清 Na 濃度（125 mEq/L 未満，以上）及び腎機能（30 mL/min/1.73m^2 未満，以上）については不明であった（2.7.4.5.1.5 参照）。この結果から，低 Na 血症の急速補正のリスクについては，ベースラインの血清 Na 濃度が低値の患者集団では，高値の患者集団と比べて高いことが示唆された。

SIADH 患者を対象として海外で実施した臨床薬理試験（156-12-203 試験）の結果から，本薬 3.75 mg の投与では，7.5 mg や 15 mg の投与と比べて，血清 Na 濃度の増加量や増加する被験者の割合は低いものの，本薬投与後に血清 Na 濃度が増加する被験者が存在することが示された（2.7.2.2.1 参照）。

以上の結果から，通常は本薬 7.5 mg から投与を開始するが，ベースラインの血清 Na 濃度が低値等，低 Na 血症の急速補正のリスクが高いと考えられる患者集団に対しては，より低用量（3.75 mg）からの投与開始を考慮することが必要と考える（1.8.2.1.4.3 参照）。

2.7.3.4.2　維持用量及び最終用量

国内第 III 相試験では，7.5 mg を開始用量として投与開始後，増量基準に従って 15 mg，30 mg，60 mg と増量しながら被験者ごとに維持用量を決定し，1 日 1 回，最大 30 日間反復経口投与された。治験実施計画書に準じて維持用量が決定されたが，維持用量決定日に 80.0%（12/15）の被験者で血清 Na 濃度が正常化しており，維持用量は適切に選択されていた（「表 2.7.3.3.2.1-1」参照）。維持用量決定後に，用量調整が必要になった被験者が 6 例（増量 5 例，減量 1 例）みられ，維持用量が決定した被験者 15 例の最終用量は，7.5 mg が 8 例（50.0%），15 mg が 6 例（37.5%），60 mg が 1 例（6.3%）であった。7.5 mg が最終用量となった 8 例では全例，15 mg が最終用量となった 6 例では 4 例で，最終投与翌日に血清 Na 濃度が正常化し，60 mg まで増量した 1 例でも血清 Na 濃度は正常化した（表 2.7.3.3.5-2 参照）。したがって，投与期間を通じて，被験者個々に調整された本薬の用量は，有効性の観点から適切であったと考えられた。

国内第 III 相試験で，高頻度に発現した有害事象又は副作用は口渇（軽度）であった（表 2.7.4.2.1.1-4，表 2.7.4.2.1.1-5 参照）。重篤な有害事象が 5 例認められた。治験薬との関連性がある重篤な有害事象は，上室性期外収縮と心室性期外収縮の 2 件が 1 例で認められたが，その他の重篤な有害事象のほとんどは SIADH の原疾患に対する治療や原疾患の状態及び進行に関連し，いずれも治験薬との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。60 mg まで増量した 1 例では，投与 8 日目より最大投与期間の 30 日まで 60 mg が投与されたが，投与期間中に特に問題となるような有害事象や変動は認められなかった（2.7.4.2.1.1(4)参照）。これらの結果から，国内第 III 相試験では，血清 Na 濃度の推移や臨床症状の変化を確認しながら状況に応じて段階的な増量又は減量を行うことにより，各被験者に適した本薬の用量が設定されたと考えられる。

本薬 60 mg が投与された被験者は 16 例中 1 例のみであり，実際の臨床現場においても 7.5 mg 又は 15 mg が使用される頻度が高いと考えられるが，国内臨床試験の規模による限界を考慮すると，本薬 30 mg 又は 60 mg を必要とする患者が一定数いることが示唆された。このことから，国内第 III 相試験より多くの被験者のデータを有する SALT 試験の統合データを用いて，本薬の各用量の投与状況を検討した。SALT 試験における，本薬の各用量の投与日数を表 2.7.3.4.2-1 に示す。

表 2.7.3.4.2-1　　トルバプタン群での各用量の投与日数（SALT 試験統合）

		Tolvaptan			
	Duration (Days)	15 mg	30 mg	60 mg	Total
Pooled (N=223)	1～7	153	116	18	
	8～14	8	21	20	
	15～21	8	7	14	
	22～28	11	16	59	
	29～34	43	8	15	
	Total	223	168	126	
	15 ~ 34	62 (34.3%)	31 (17.1%)	88 (48.6%)	181 (100.0%)

＜資料番号 5.3.5.3-05：CT-1＞

本薬 15 mg を 1 回でも投与された被験者 223 例のうち投与日数が 1～7 日の被験者が 153 例，30 mg を 1 回でも投与された被験者 168 例のうち投与日数が 1～7 日の被験者が 116 例であったことから，15 mg から投与を開始した被験者の多くが，1 週間以内に 30 mg，さらに 1 週間以内に 60 mg まで増量されたと考えられる。また，投与期間の半分以上（15 日以上）投与した用量を最頻用量として，その評価を行ったところ，1 つの用量が 15 日以上投与された被験者は 181 例で，その内訳は 15 mg，30 mg，60 mg でそれぞれ，34.3%（62/181 例），17.1%（31/181 例），48.6%（88/181 例）であり，血清 Na 濃度及び安全性に基づいて用量調整された結果，最頻用量が 60 mg となった被験者が多かったと考えられる。この結果から，SIADH 患者に対する本薬 30 mg 及び 60 mg の必要性が示唆された。

これらのことから，本薬の SIADH 患者における低 Na 血症に対する推奨される用法・用量は，①7.5 mg を開始用量として 1 日 1 回の経口投与を開始する，②血清 Na 濃度の推移や臨床症状の変化を確認しながら，必要に応じて，望ましい血清 Na 濃度に達するまで段階的に増量可能とし，最高用量は 1 日 60 mg までとすることと考える。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

トルバプタンの長期投与による効果の可能性は，海外の第 III 相プラセボ対照試験（SALT-1，SALT-2）の非盲検の継続試験（SALT-WATER）の結果から示された。SALT-WATER 試験に移行した被験者 111 例（SALT-1 試験 38 例，SALT-2 試験 73 例）の 52.3%に SIADH/other が含まれていた。111 例（先行試験での投与群の内訳：トルバプタン群 56 例，プラセボ群 55 例）のうち 94 例は，先行試験（SALT-1，SALT-2）の治験薬投与終了後，標準治療に戻った後 7 日以内には血清 Na 濃度が低下（135 mEq/L 未満）していた。トルバプタンを漸増用量（1 日 1 回 15 mg，30 mg，60 mg）で，214 週間まで長期投与し，その後 1 週間のフォローアップを実施した。

先行試験から SALT-WATER 試験までの血清 Na 濃度の平均値の推移［SIADH/other グループ（OC）］を図 2.7.3.5-1 に示す。先行試験でプラセボを投与された被験者の血清 Na 濃度は，いずれの試験（SALT-1，SALT-2，SALT-WATER）のベースライン値と比較しても先行試験のトルバプタン群と同様に統計学的に有意に上昇していた（SIADH/other グループ，LOCF：資料番号 5.3.5.3-02：CT-5.4.5，CT-5.4.7，OC：資料番号 5.3.5.3-02：CT-5.4.6，CT-5.4.8 参照）。SALT-WATER 試

験での血清 Na 濃度の上昇は，トルバプタン投与後 24 時間以内に認められ，Week 214 まで持続した。なお，トルバプタン投与を終了/中止すると，先行試験と同様に血清 Na 濃度は低下した。

本薬の長期投与により効果が持続することが示され，耐薬性は認められないと考えられた。

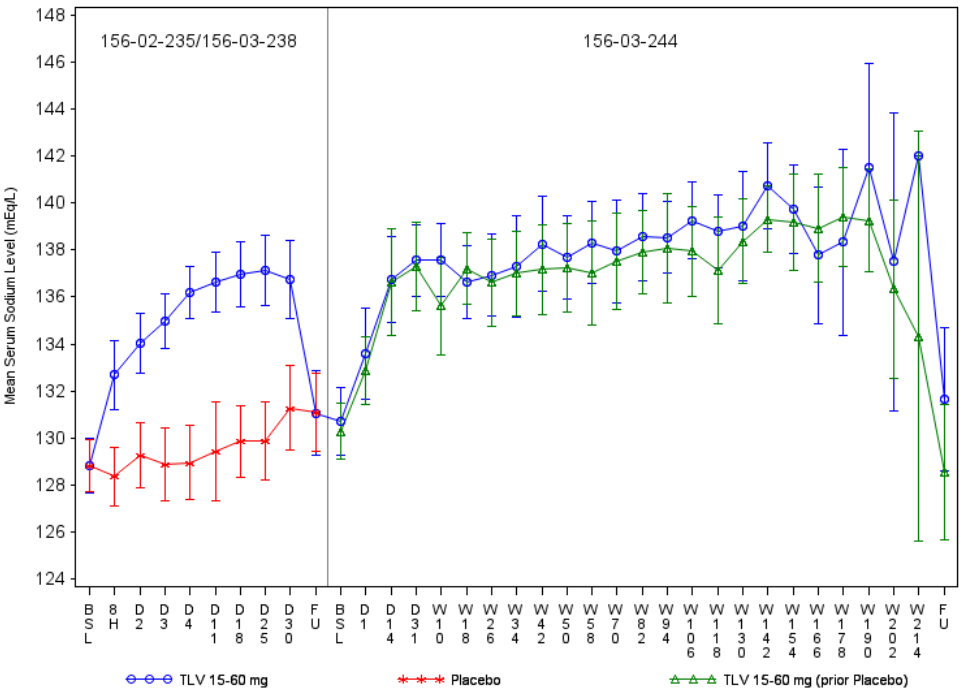


図 2.7.3.5-1　　血清 Na 濃度の平均値の推移：先行試験（SALT-1, SALT-2）から継続試験（SALT-WATER）までの期間[SIADH/other グループ（OC）]

＜資料番号 5.3.5.3-01：Figure 2.7.3.3.2.1.2.2-1＞

2.7.3.6　付録

2.7.3.6.1　臨床試験一覧表

表 2.7.3.6-1　　有効性評価に用いた臨床試験の概略

【国内】

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （資料の取扱い）	対象	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間	有効性解析 対象例数	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 試験期間
156-14-003 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	SIADH 患者	有効性及び安全性	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増	トルバプタン 7.5 mg（15，30 及び 60 mg まで漸増）を 1 日 1 回	最大 30 日間	有効性解析対象集団：16 維持用量決定集団：15	16	完了 2017.03.02 ～ 2019.03.19

表 2.7.3.6-1　　有効性評価に用いた臨床試験の概略（続き）

【海外】

Protocol # Trial Location Trial Phase # Sites[a]	Indication	Start Date[b] Status, Completed Date[b] Enrollment[c] Analysis Dataset[d]	Trial Objective Trial Duration	Trial Design and Choice of Control	Trial Drug Dose, Route, and Regimen	# Subjects By Arm Randomized/ Completed	Gender (%) Race (%) Mean Age (Range) (years)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary Endpoint(s)
156-02-235 (SALT-1) United States Phase 3 42 sites	Hyponatremia (nonhypovolemic hyponatremia underlying disease conditions including SIADH/other, CHF, and cirrhosis)	11 Apr 2003 Completed, 20 Dec 2005 205/220 ITT Dataset: 184/80	Efficacy, safety and PK 30 days	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg start dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (titrated)	97/75 93/62	56.3% male; 43.7% female 72.6% Caucasian; 12.6% Black; 11.6% Hispanic; 1.6% Asian; 1.6% Other 61 (18-90)	Serum Na^+ concentration < 135 mEq/L. ~ 50% of subjects w/ serum Na^+ concentration < 130 mEq/L at baseline.	Two primary endpoints: AUC of change from baseline in serum Na^+ concentrations up to Days 4 and 30.
156-03-238 (SALT-2) Multinational Phase 3 72 sites	Hyponatremia (nonhypovolemic hyponatremia underlying disease conditions including SIADH/other, CHF, and cirrhosis)	20 Nov 2003 Completed 06 Jul 2005 243/240 ITT Dataset: 232/93	Efficacy, safety, and PK 30 days	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (titrated)	119/89 115/85	61.5% male; 38.5% female 93.2% Caucasian; 1.7% Black; 3.8% Hispanic; 0.4% Asian 0.9% Other 63 (27-100)	Serum Na^+ concentration < 135 mEq/L. ~ 50% of subjects w/ serum Na^+ concentration < 130 mEq/L at baseline.	Two primary endpoints: AUC of change from baseline in serum Na^+ concentrations up to Days 4 and 30.

表 2.7.3.6-1　　有効性評価に用いた臨床試験の概略（続き）

【海外】

Protocol # Trial Location Trial Phase # Sites[a]	Indication	Start Date[b] Status, Completed Date[b] Enrollment[c] Analysis Dataset[d]	Trial Objective Trial Duration	Trial Design and Choice of Control	Trial Drug Dose, Route, and Regimen	# Subjects By Arm Randomized/ Completed	Gender (%) Race (%) Mean Age (Range) (years)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary Endpoint(s)
156-03-244 (SALT-WATER) Multinational Phase 3 33 sites	Hyponatremia (nonhypovolemic hyponatremia underlying disease conditions including SIADH/other, CHF, and cirrhosis)	26 May 2004 Completed 27 Oct 2009 111/200 The Enrolled Subject Dataset: 111/58	Safety, info of long-term tolvaptan therapy; and underlying disease states. Up to 214 weeks	Open-label extension trial for 156-02-235 and 156-03-238	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg)	111 Enrolled 47 Completed	49.5% male; 50.5% female; 93.7% Caucasian 5.4% Black 0.9% Hispanic 65 (27-92)	Successful participation in a Phase 3 hyponatremia trial w/continued need or desire for therapy.	Serum sodium concentrations

Na+ = sodium; PK = pharmacokinetic; PO = by mouth; QD = Once daily; w/ = with.

a Number of sites with subject enrollment.

b For completed trials, trial start date reflects date of first signed informed consent form and trial status (completed) date reflects date of last subject's final observation, inclusive of the trial's follow-up period.

c *Actual/Expected* Enrollment.

d *All/"SIADH/other"subgroup* Number of subjects.

2.7.3.6.2　　血清 Na 濃度一覧表

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
001S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 10:30	124	mEq/L	L
			Unscheduled				20[redacted] 09:00	124	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 09:00	123	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:30	126	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 14:05	129	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:15	132	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:31	136	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:30	138	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:30	138	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:40	137	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:30	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 07:45	135	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 07:45	135	mEq/L	L
			At discontinuation				20[redacted] 09:40	135	mEq/L	L
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 09:25	127	mEq/L	L
001S00002	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 09:30	125	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:28	124	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:35	123	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:04	132	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:07	131	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:27	131	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:30	135	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:30	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:45	136	mEq/L	

CRF: Case report form

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
001S00002	Sodium	136 - 147	Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:32	137	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 07:43	138	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 10:35	139	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21	Pre-dose	20[redacted] 09:13	132	mEq/L	L
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 09:00	136	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 09:00	136	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 09:00	123	mEq/L	L
001S00003	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 09:00	127	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:40	129	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:40	130	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:05	129	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:01	130	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:30	133	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:28	134	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:28	134	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:30	136	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:10	134	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 07:30	137	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 07:30	139	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 07:45	140	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 07:30	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 07:30	139	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 05:40	138	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 06:50	140	mEq/L	

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
003S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 14:20	117	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 07:30	117	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 06:00	119	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:20	119	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 16:40	122	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 05:40	130	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 05:40	130	mEq/L	L
			At discontinuation				20[redacted] 11:30	128	mEq/L	L
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 06:40	117	mEq/L	L
004S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 10:30	123	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 07:45	121	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:00	122	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:05	125	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:20	128	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:10	132	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:00	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:10	133	mEq/L	L
			Day 4	At 4-6 h postdose	Day 4	4-6 h	20[redacted] 13:15	136	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:06	137	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:06	137	mEq/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:45	137	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 07:05	140	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 08:00	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:00	139	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 06:00	120	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
004S00001	Sodium	136 - 147	Pre-observation period (Day -1)_resumption of IMP				20[redacted] 06:00	120	mEq/L	L
			Day 1_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:45	119	mEq/L	L
			Day 1_resumption of IMP	At 4-6 h postdose			20[redacted] 13:25	119	mEq/L	L
			Day 1_resumption of IMP	At 8-12 h postdose			20[redacted] 17:25	125	mEq/L	L
			Day 2_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:45	127	mEq/L	L
			Day 3_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:37	133	mEq/L	L
			Day 4_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:20	133	mEq/L	L
			Day 5_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:10	134	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:30	133	mEq/L	L
			Day 7_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:10	133	mEq/L	L
			Next day of final IMP_resumption of IMP				20[redacted] 08:32	137	mEq/L	
			Follow-up_resumption of IMP				20[redacted] 07:00	121	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
004S00002	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 10:00	122	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:00	124	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:00	126	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:43	124	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:10	127	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:05	133	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:38	131	mEq/L	L
			Day 3	At 4-6 h postdose	Day 3	4-6 h	20[redacted] 13:40	132	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:05	138	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:05	138	mEq/L	
			At discontinuation		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 07:05	134	mEq/L	L
			At discontinuation				20[redacted] 07:05	134	mEq/L	L
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 06:30	141	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 05:45	153	mEq/L	H
005S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 11:40	131	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:25	127	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 08:30	128	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 14:40	132	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 18:30	131	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 08:30	132	mEq/L	L
			Day 2	At 4-6 h postdose	Day 2	4-6 h	20[redacted] 14:08	131	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 08:40	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 08:40	136	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 08:30	131	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 08:30	131	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
005S00001	Sodium	136 - 147	Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:28	133	mEq/L	L
			Unscheduled	At 4-6 h postdose			20[redacted] 14:22	135	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 08:30	134	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:30	132	mEq/L	L
			Unscheduled	At 4-6 h postdose			20[redacted] 14:28	134	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:39	133	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:30	132	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 08:38	139	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 08:39	138	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 09:31	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 09:31	139	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 08:38	133	mEq/L	L
008S00002	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 09:03	135	mEq/L	
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 10:00	131	mEq/L	
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 08:06	131	mEq/L	
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 14:00	134	mEq/L	
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 18:00	134	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 08:16	136	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 08:16	136	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 08:19	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 08:36	135	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 08:13	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 08:13	135	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 08:17	138	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 09:40	129	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
008S00002	Sodium	136 - 147	Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 09:51	135	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 09:11	135	mEq/L	L
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 09:00	137	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 09:00	137	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 09:36	128	mEq/L	L
008S00003	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 08:00	117	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:00	123	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 08:02	120	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:55	120	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:50	124	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 08:00	129	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:55	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 08:04	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 08:04	135	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:20	135	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 08:00	137	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 08:05	134	mEq/L	L
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 10:10	141	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 08:50	141	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:50	141	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:46	133	mEq/L	L
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 07:19	118	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
008S00005	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 10:43	134	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 10:10	132	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 08:04	131	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 14:28	134	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 18:08	136	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 08:03	136	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 08:03	135	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 08:03	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 08:01	129	mEq/L	L
			Day 4	At 4-6 h postdose	Day 4	4-6 h	20[redacted] 14:00	131	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 08:03	135	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:03	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 08:02	138	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 09:12	143	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 09:10	143	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 09:29	142	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 09:29	142	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 08:48	137	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 11:29	127	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
010S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 08:58	129	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 07:50	131	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 06:30	133	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:00	133	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 16:40	134	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 06:30	137	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 06:30	137	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 06:30	138	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 06:30	138	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 06:30	138	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 06:30	140	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 09:00	140	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 09:20	140	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 08:55	141	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:55	141	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 09:08	135	mEq/L	L
013S00004	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 10:39	135	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 09:10	126	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:43	128	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 14:08	134	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 18:15	137	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:41	138	mEq/L	
			Day 2	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:41	138	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:40	139	mEq/L	

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
013S00004	Sodium	136 - 147	Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:35	141	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:55	141	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 09:20	141	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 09:55	145	mEq/L	
			Day 21		Day 21		20[redacted] 10:01	145	mEq/L	
			Day 21		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 10:01	145	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:50	144	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 10:31	131	mEq/L	L
015S00005	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 08:02	128	mEq/L	
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 08:03	128	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 08:04	127	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:50	128	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:55	130	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:55	133	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 08:00	137	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 08:00	137	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 08:05	137	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 08:05	137	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 08:02	137	mEq/L	
			Day 7	At 4-6 h postdose	Day 7	4-6 h	20[redacted] 14:08	136	mEq/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:03	135	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 08:05	137	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 08:50	134	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:50	134	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
027S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 07:40	125	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 07:35	124	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:40	125	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 13:42	124	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 17:38	127	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:35	133	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:33	134	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:33	134	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:30	135	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:35	136	mEq/L	
			Day 5	At 4-6 h postdose	Day 5	4-6 h	20[redacted] 13:50	135	mEq/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:30	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 07:40	139	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 07:35	137	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 07:40	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 08:30	138	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:30	138	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 08:33	128	mEq/L	L
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 08:26	126	mEq/L	L
029S00001	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 08:50	131	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 06:50	131	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 06:40	130	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 12:00	128	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 16:00	129	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
029S00001	Sodium	136 - 147	Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 06:30	135	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:00	136	mEq/L	
			Day 3	At 4-6 h postdose	Day 3	4-6 h	20[redacted] 12:40	134	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 06:00	139	mEq/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 06:00	139	mEq/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 05:30	139	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 06:25	137	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 07:00	141	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 07:30	140	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 08:40	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 08:40	139	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:00	137	mEq/L	
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 09:00	136	mEq/L	
029S00002	Sodium	136 - 147	Screening				20[redacted] 06:50	131	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)				20[redacted] 06:41	132	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	Baseline	Pre-dose	20[redacted] 07:25	131	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	Day 1	4-6 h	20[redacted] 12:30	133	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	Day 1	8-12 h	20[redacted] 16:30	134	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	Day 2	Pre-dose	20[redacted] 07:43	136	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	Day 3	Pre-dose	20[redacted] 07:40	135	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	At fixing of maintenance dose[a]		20[redacted] 07:40	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	Day 4	Pre-dose	20[redacted] 07:40	134	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	Day 5	Pre-dose	20[redacted] 07:22	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	Day 7	Pre-dose	20[redacted] 06:40	137	mEq/L	
			Day 7	At 4-6 h postdose	Day 7	4-6 h	20[redacted] 13:40	135	mEq/L	L

表 2.7.3.6-2　　被験者ごとの血清 Na 濃度（集中測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

			Timepoint							
Subject ID	Test name	Reference range	CRF visit	CRF timepoint	Analysis visit[a]	Analysis timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
029S00002	Sodium	136 - 147	Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:21	137	mEq/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration			20[redacted] 07:54	139	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	Day 14	Pre-dose	20[redacted] 07:00	137	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	Day 21		20[redacted] 07:20	137	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration		20[redacted] 10:10	137	mEq/L	
			Next day of final IMP		Day after final IMP administration[a]		20[redacted] 10:10	137	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		3-5 days after final IMP		20[redacted] 11:00	130	mEq/L	L
			Follow-up		Follow-up		20[redacted] 10:20	132	mEq/L	L

Note: Letters after the result indicate that the result is outside the reference range: H = high, L = low.

[a] Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-1.1＞

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
001S00001	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 10:30	122.9	mmol/L	L
			Unscheduled		20[redacted] 09:00	123.6	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 09:00	122.3	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	123.1	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:31	132.8	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	136.9	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	134.5	mmol/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	133.7	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	132.1	mmol/L	L
			At discontinuation		20[redacted] 09:40	131.6	mmol/L	L
			Follow-up		20[redacted] 09:25	129.3	mmol/L	L
001S00002	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 09:30	122.4	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:28	121.0	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:35	122.0	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:04	129.3	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:07	130.4	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:27	129.1	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	132.3	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	133.5	mmol/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:32	133.8	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:43	134.4	mmol/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 10:35	137.6	mmol/L	L
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:13	131.6	mmol/L	L
			Unscheduled		20[redacted] 09:10	135.6	mmol/L	L
			Next day of final IMP		20[redacted] 09:00	135.4	mmol/L	L
			Unscheduled		20[redacted] 08:50	120.4	mmol/L	L
			Follow-up		20[redacted] 09:00	120.1	mmol/L	L

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
001S00003	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 09:00	125.1	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:40	127.6	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	128.1	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:05	127.7	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:01	126.7	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	132.2	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:28	132.4	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	134.0	mmol/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:10	132.7	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	135.5	mmol/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	137.7	mmol/L	L
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	137.0	mmol/L	L
			Next day of final IMP		20[redacted] 07:30	136.5	mmol/L	L
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 05:40	134.8	mmol/L	L
			Follow-up		20[redacted] 06:50	137.1	mmol/L	L
003S00001	Sodium	132 - 147	Screening		20[redacted] 14:20	114	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 07:30	117	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:00	117	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:20	119	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 16:40	123	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 05:40	129	mEq/L	L
			At discontinuation		20[redacted] 11:30	127	mEq/L	L
			Follow-up		20[redacted] 06:40	117	mEq/L	L
004S00001	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 10:30	122	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 07:45	120	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	123	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:05	126	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:20	128	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:10	131	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	133	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:10	131	mmol/L	L
			Day 4	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:15	134	mmol/L	L

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
004S00001	Sodium	138 - 145	Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:06	136	mmol/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	137	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:05	138	mmol/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 08:00	138	mmol/L	
			Unscheduled		20[redacted]	110	mmol/L	L
			Follow-up		20[redacted] 06:00	121	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)_ resumption of IMP		20[redacted] 06:00	121	mmol/L	L
			Day 1_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	117	mmol/L	L
			Day 1_resumption of IMP	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:25	118	mmol/L	L
			Day 1_resumption of IMP	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:25	125	mmol/L	L
			Day 2_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:45	125	mmol/L	L
			Day 3_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:37	131	mmol/L	L
			Day 4_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:20	132	mmol/L	L
			Day 5_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:10	132	mmol/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	132	mmol/L	L
			Day 7_resumption of IMP	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:10	131	mmol/L	L
			Next day of final IMP_resumption of IMP		20[redacted] 08:32	136	mmol/L	L
			Follow-up_resumption of IMP		20[redacted] 07:00	120	mmol/L	L
004S00002	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 10:00	121	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:00	123	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	125	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:43	125	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:10	126	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:05	131	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:38	131	mmol/L	L
			Day 3	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:40	133	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:05	135	mmol/L	L
			At discontinuation		20[redacted] 07:05	134	mmol/L	L
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 06:30	140	mmol/L	
			Follow-up		20[redacted] 05:45	150	mmol/L	H

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
005S00001	Sodium	136 - 148	Screening		20[redacted] 08:53	129	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:25	127	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	126	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:40	130	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 18:30	130	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	129	mEq/L	L
			Day 2	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:08	130	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:40	134	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:40	134	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	130	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:28	131	mEq/L	L
			Unscheduled	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:22	132	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	134	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	133	mEq/L	L
			Unscheduled	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:28	133	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:39	131	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:30	131	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:38	137	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:39	138	mEq/L	
008S00002	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 09:03	133	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 10:00	128	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:06	132	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:00	133	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 18:00	135	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:16	138	mEq/L	
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:19	136	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:36	136	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:13	137	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:13	135	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:17	138	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:40	130	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:51	137	mEq/L	L

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
008S00002	Sodium	138 - 145	Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:11	135	mEq/L	L
			Next day of final IMP		20[redacted] 09:00	136	mEq/L	L
008S00003	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 12:47	124	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:00	122	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:02	121	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:55	119	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:50	126	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:00	130	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:55	134	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:04	135	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:20	135	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:00	138	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:05	134	mEq/L	L
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 10:10	136	mEq/L	L
			Next day of final IMP		20[redacted] 08:50	139	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:46	133	mEq/L	L
			Follow-up		20[redacted] 07:19	117	mEq/L	L
008S00005	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 10:43	134	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 10:10	129	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:04	130	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:28	135	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 18:08	135	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:03	134	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:03	136	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:01	130	mEq/L	L
			Day 4	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:00	131	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:03	136	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:03	134	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:02	138	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:12	143	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:10	141	mEq/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 09:29	144	mEq/L	

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
008S00005	Sodium	138 - 145	3-5 days after final IMP		20[redacted] 08:48	138	mEq/L	
			Follow-up		20[redacted] 11:29	127	mEq/L	L
010S00001	Sodium	138 - 146	Screening		20[redacted] 08:58	129	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 07:50	132	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	133	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:00	133	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 16:40	134	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	136	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	136	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	137	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	137	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	138	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:00	137	mEq/L	L
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:20	139	mEq/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 08:55	140	mEq/L	
			Follow-up		20[redacted] 09:08	135	mEq/L	L
013S00004	Sodium	138 - 145	Screening		20[redacted] 10:39	133	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 09:10	125	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:43	128	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:08	133	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 18:15	135	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:41	135	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	138	mmol/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:35	140	mmol/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:55	139	mmol/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:20	140	mmol/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 09:55	141	mmol/L	
			Day 21		20[redacted] 10:01	143	mmol/L	
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:50	140	mmol/L	
			Follow-up		20[redacted] 10:31	128	mmol/L	L

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
015S00005	Sodium	138 - 146	Screening		20[redacted] 08:02	128	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 08:03	127	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:04	125	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:50	128	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:55	131	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:55	132	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:00	135	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:05	135	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:05	135	mEq/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:02	134	mEq/L	L
			Day 7	At 4-6 h postdose	20[redacted] 14:08	135	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:03	134	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:05	135	mEq/L	L
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 08:50	134	mEq/L	L
027S00001	Sodium	135 - 145	Screening		20[redacted] 07:40	124	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 07:35	123	mEq/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	124	mEq/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:42	124	mEq/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 17:38	125	mEq/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:35	132	mEq/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:33	129	mEq/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	133	mEq/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:35	132	mEq/L	L
			Day 5	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:50	132	mEq/L	L
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	136	mEq/L	
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	136	mEq/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:35	135	mEq/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	136	mEq/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 08:30	137	mEq/L	
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 08:33	127	mEq/L	L
			Follow-up		20[redacted] 08:26	125	mEq/L	L

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
029S00001	Sodium	135 - 145	Screening		20[redacted] 08:50	130	mEq/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 06:50	127	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:40	129	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 12:00	128	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 16:00	129	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:30	132	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	132	mmol/L	L
			Day 3	At 4-6 h postdose	20[redacted] 12:40	133	mmol/L	L
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:00	137	mmol/L	
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 05:30	137	mmol/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 05:16	134	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:25	136	mmol/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	140	mmol/L	
			Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:30	136	mmol/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 08:40	139	mmol/L	
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 09:00	136	mmol/L	
			Follow-up		20[redacted] 09:00	134	mmol/L	L
029S00002	Sodium	135 - 145	Screening		20[redacted] 06:50	129	mmol/L	L
			Pre-observation period (Day -1)		20[redacted] 06:41	129	mmol/L	L
			Day 1	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:25	131	mmol/L	L
			Day 1	At 4-6 h postdose	20[redacted] 12:30	134	mmol/L	L
			Day 1	At 8-12 h postdose	20[redacted] 16:30	133	mmol/L	L
			Day 2	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:43	133	mmol/L	L
			Day 3	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	135	mmol/L	
			Day 4	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:40	132	mmol/L	L
			Day 5	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:22	134	mmol/L	L
			Day 7	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 06:40	133	mmol/L	L
			Day 7	At 4-6 h postdose	20[redacted] 13:40	135	mmol/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:21	136	mmol/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:54	137	mmol/L	
			Unscheduled	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:43	135	mmol/L	
			Day 14	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:00	135	mmol/L	

表 2.7.3.6-3　　被験者ごとの血清 Na 濃度（院内測定）一覧表（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Test name	Reference range	Visit	Timepoint	Collection datetime	Result	Unit	
029S00002	Sodium	135 - 145	Day 21	Prior to start of IMP administration	20[redacted] 07:20	137	mmol/L	
			Next day of final IMP		20[redacted] 10:10	133	mmol/L	L
			3-5 days after final IMP		20[redacted] 11:00	130	mmol/L	L
			Follow-up		20[redacted] 10:20	130	mmol/L	L

Note: Letters after the result indicate that the result is outside the reference range: H = high, L = low.

＜資料番号 5.3.5.2-01：EFF-1.2＞

2.7.3.6.3　SALT-WATER 試験の結果

表 2.7.3.6-4　被験者の内訳（SALT-WATER 試験）

	Previous Treatment		
Number of Subjects	Tolvaptan 15 - 60 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Enrolled	56 (100)	55 (100)	111 (100)
Completed	26 (46.4)	21 (38.2)	47 (42.3)
Discontinued	30 (53.6)	34 (61.8)	64 (57.7)
Lost to follow-up	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Subject withdrew consent	6 (10.7)	7 (12.7)	13 (11.7)
Adverse experience	17 (30.4)	13 (23.6)	30 (27.0)
Sponsor discontinued Study	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
Investigator withdrew subject	2 (3.6)	7 (12.7)	9 (8.1)

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.6.1.1-1＞

表 2.7.3.6-5　　被験者背景（SALT-WATER 試験）

		Previous Treatment		
		Tolvaptan 15-60 mg	Placebo	Total
Enrolled N (%)		56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
Age (years)	Mean	65	64	65
	SD	15	15	15
	Median	64	67	65
	Min	27	31	27
	Max	92	89	92
	<65 years N (%)	29 (51.8)	26 (47.3)	55 (49.5)
	≥65 years N (%)	27 (48.2)	29 (52.7)	56 (50.5)
Sex N (%)	Male	28 (50.0)	27 (49.1)	55 (49.5)
	Female	28 (50.0)	28 (50.9)	56 (50.5)
Race N (%)	Caucasian	52 (92.9)	52 (94.5)	104 (93.7)
	Black	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
	Hispanic	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
Smoking Status N (%)	Never smoked	23 (41.1)	28 (50.9)	51 (45.9)
	Smoker	14 (25.0)	15 (27.3)	29 (26.1)
	Ex-smoker	19 (33.9)	12 (21.8)	31 (27.9)
Alcohol Use N (%)	Never drink	17 (30.4)	13 (23.6)	30 (27.0)
	Drinker	17 (30.4)	18 (32.7)	35 (31.5)
	Ex-drinker	22 (39.3)	24 (43.6)	46 (41.4)
Baseline Serum Sodium[a]				
Parent Study N (%)	Severe (<130 mEq/L)	29 (51.8)	30 (54.5)	59 (53.2)
	Mild (≥130 mEq/L)	27 (48.2)	25 (45.5)	52 (46.8)
Current Study N (%)	Severe (<130 mEq/L)	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
	Mild (≥130 mEq/L)	40 (71.4)	36 (65.5)	76 (68.5)
Disease Origin[b]	Cirrhosis	11 (19.6)	9 (16.4)	20 (18.0)
	CHF	17 (30.4)	16 (29.1)	33 (29.7)
	SIADH/other	28 (50.0)	30 (54.5)	58 (52.3)
Hyponatremia State N (%)	Euvolemic	35 (62.5)	33 (60.0)	68 (61.3)
	Hypervolemic	20 (35.7)	22 (40.0)	42 (37.8)

Note: Sex, race, smoking status, alcohol use and disease origin are obtained from parent studies.

[a] Subjects with missing baseline serum sodium result were grouped based on their randomization strata (<130 or ≥130 mEq/L).

[b] Subjects with missing values in hyponatremia history panel and randomized to CHF strata were considered as CHF origin, randomized to non-CHF strata were considered as SIADH/other origin. Cirrhosis includes subjects with cirrhosis disease origin, CHF - subjects with CHF but not cirrhosis, and SIADH/other - subjects with SIADH or other disease origin but not cirrhosis or CHF.

＜資料番号 5.3.5.3-02：CT-5.2＞

表 2.7.3.6-6　　治験薬の曝露状況（SALT-WATER 試験）

	Previous treatment		
Duration[a]	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56) n (%)	Placebo (N = 55) n (%)	Total (N = 111) n (%)
1 - 14 Days	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
15 - 31 Days	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
32 Days - 10 Weeks	5 (8.9)	4 (7.3)	9 (8.1)
>10 Weeks	2 (3.6)	2 (3.6)	4 (3.6)
>18 Weeks	1 (1.8)	3 (5.5)	4 (3.6)
>26 Weeks	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
>34 Weeks	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.8)
>42 Weeks	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
>50 Weeks	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
>58 Weeks	4 (7.1)	8 (14.5)	12 (10.8)
>66 Weeks	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
>74 Weeks	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
>82 Weeks	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
>90 Weeks	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
>98 Weeks	2 (3.6)	4 (7.3)	6 (5.4)
>106 Weeks	25 (44.6)	22 (40.0)	47 (42.3)
Any Exposure	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)

[a] Duration of exposure = date of last dose - date of first dose + 1.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.6.1.1-3＞

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Baseline-Parent Trials	N	28	-	-	-	N	30	-	-	-
	Mean (SD)	128.8 (3.0)	-			Mean (SD)	128.8 (3.0)	-		
	Median (Range)	129.0 (123.0 - 134.0)	-			Median (Range)	129.0 (122.0 - 133.0)	-		
Baseline-Current Trial	N	28	28	0.17 - 3.59	0.0326	N	30	30	−0.17 - 3.06	0.0767
	Mean (SD)	130.7 (3.7)	1.9 (4.4)			Mean (SD)	130.3 (3.2)	1.4 (4.3)		
	Median (Range)	131.5 (122.5 - 137.0)	2.0 (−7.0 - 10.0)			Median (Range)	130.0 (122.0 - 135.0)	2.0 (−6.2 - 11.0)		
Day 1 Post-dose	N	27	27	2.63 - 7.09	0.0001	N	27	27	2.40 - 5.73	0.0000
	Mean (SD)	133.6 (4.9)	4.9 (5.6)			Mean (SD)	132.9 (3.6)	4.1 (4.2)		
	Median (Range)	134.0 (123.4 - 143.0)	6.0 (−7.0 - 17.0)			Median (Range)	133.0 (124.0 - 138.0)	4.0 (−4.0 - 14.0)		
Day 14	N	27	27	5.75 - 10.32	0.0000	N	30	30	5.59 - 10.06	0.0000
	Mean (SD)	136.7 (4.7)	8.0 (5.8)			Mean (SD)	136.7 (6.1)	7.8 (6.0)		
	Median (Range)	136.0 (127.0 - 150.0)	7.0 (−3.0 - 27.0)			Median (Range)	139.0 (118.0 -144.0)	7.5 (−8.0 - 18.0)		
Day 31	N	28	28	7.06 - 10.43	0.0000	N	29	29	6.68 - 10.17	0.0000
	Mean (SD)	137.6 (3.9)	8.7 (4.3)			Mean (SD)	137.3 (5.0)	8.4 (4.6)		
	Median (Range)	138.2 (127.0 - 145.0)	10.0 (0.0 - 16.0)			Median (Range)	138.8 (120.0 - 145.0)	8.0 (−6.0 - 18.0)		
Week 10	N	26	26	6.69 - 10.89	0.0000	N	27	27	4.71 - 9.04	0.0000
	Mean (SD)	137.6 (3.8)	8.8 (5.2)			Mean (SD)	135.6 (5.2)	6.9 (5.5)		
	Median (Range)	137.1 (129.0 - 145.0)	9.1 (−3.0 - 19.0)			Median (Range)	136.0 (121.0 - 143.0)	7.0 (−5.0 - 18.0)		

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）（続き）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Week 18	N	26	26	5.90 - 9.81	0.0000	N	26	26	6.68 - 10.35	0.0000
	Mean (SD)	136.6 (3.8)	7.9 (4.8)			Mean (SD)	137.2 (3.8)	8.5 (4.5)		
	Median (Range)	137.0 (128.0 - 143.0)	8.0 (−4.0 - 17.0)			Median (Range)	137.5 (129.0 - 145.0)	7.5 (−2.0 - 17.0)		
Week 26	N	26	26	6.17 - 10.16	0.0000	N	27	27	5.67 - 9.93	0.0000
	Mean (SD)	136.9 (4.4)	8.2 (4.9)			Mean (SD)	136.6 (4.7)	7.8 (5.4)		
	Median (Range)	137.5 (127.0 - 144.0)	8.5 (−5.0 - 19.0)			Median (Range)	138.0 (128.0 - 144.0)	8.0 (−4.0 - 18.0)		
Week 34	N	26	26	6.19 - 10.91	0.0000	N	27	27	6.39 - 9.99	0.0000
	Mean (SD)	137.3 (5.3)	8.6 (5.8)			Mean (SD)	137.0 (4.5)	8.2 (4.5)		
	Median (Range)	138.5 (122.6 - 145.0)	9.1 (−5.4 - 17.0)			Median (Range)	137.0 (125.0 - 143.0)	9.0 (−3.0 - 15.0)		
Week 42	N	25	25	7.09 - 11.89	0.0000	N	26	26	6.31 - 10.65	0.0000
	Mean (SD)	138.3 (4.9)	9.5 (5.8)			Mean (SD)	137.2 (4.8)	8.5 (5.4)		
	Median (Range)	139.0 (127.3 - 146.0)	10.1 (−6.7 - 20.0)			Median (Range)	139.0 (124.0 - 143.0)	9.5 (−2.0 - 17.0)		
Week 50	N	25	25	6.89 - 11.37	0.0000	N	27	27	6.56 - 10.28	0.0000
	Mean (SD)	137.7 (4.3)	9.1 (5.4)			Mean (SD)	137.2 (4.7)	8.4 (4.7)		
	Median (Range)	138.0 (130.0 - 145.0)	8.0 (0.0 - 20.0)			Median (Range)	138.0 (121.0 - 143.0)	10.0 (−5.0 - 18.0)		

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）（続き）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Week 58	N	24	24	7.49 - 11.64	0.0000	N	24	24	5.35 - 10.62	0.0000
	Mean (SD)	138.3 (4.1)	9.6 (4.9)			Mean (SD)	137.0 (5.2)	8.0 (6.2)		
	Median (Range)	140.0 (127.0 - 144.0)	10.0 (0.0 - 19.0)			Median (Range)	138.0 (122.0 - 144.0)	8.0 (−4.2 - 18.0)		
Week 70	N	18	18	6.84 - 11.84	0.0000	N	18	18	5.54 - 10.87	0.0000
	Mean (SD)	138.0 (4.4)	9.3 (5.0)			Mean (SD)	137.5 (4.1)	8.2 (5.4)		
	Median (Range)	138.1 (126.0 - 143.0)	8.0 (0.0 - 20.0)			Median (Range)	137.5 (131.0 - 144.0)	8.0 (−1.0 - 19.0)		
Week 82	N	18	18	7.78 - 12.22	0.0000	N	19	19	6.26 - 11.27	0.0000
	Mean (SD)	138.6 (3.7)	10.0 (4.5)			Mean (SD)	137.9 (3.7)	8.8 (5.2)		
	Median (Range)	139.0 (130.0 - 144.0)	11.0 (3.0 - 20.0)			Median (Range)	139.0 (132.0 - 144.0)	9.0 (1.0 - 19.0)		
Week 94	N	17	17	7.24 - 11.81	0.0000	N	18	18	5.77 - 11.91	0.0000
	Mean (SD)	138.5 (3.0)	9.5 (4.4)			Mean (SD)	138.1 (4.7)	8.8 (6.2)		
	Median (Range)	138.0 (135.0 - 145.0)	8.0 (4.0 - 22.0)			Median (Range)	138.0 (132.0 - 150.0)	7.0 (0.0 - 21.0)		
Week 106	N	17	17	7.97 - 12.52	0.0000	N	16	16	5.68 - 10.96	0.0000
	Mean (SD)	139.2 (3.2)	10.2 (4.4)			Mean (SD)	137.9 (3.5)	8.3 (4.9)		
	Median (Range)	139.0 (134.0 - 144.0)	11.0 (2.0 - 20.0)			Median (Range)	139.0 (129.0 - 143.0)	8.0 (−3.0 - 20.0)		
Week 118	N	14	14	6.95 - 11.91	0.0000	N	15	15	4.86 - 10.34	0.0000
	Mean (SD)	138.8 (2.7)	9.4 (4.3)			Mean (SD)	137.1 (4.1)	7.6 (4.9)		
	Median (Range)	138.0 (133.0 - 144.0)	9.5 (3.0 - 21.0)			Median (Range)	139.0 (129.0 - 140.0)	8.0 (−2.0 - 16.0)		

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）（続き）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Week 130	N	14	14	6.75 - 12.82	0.0000	N	14	14	7.21 - 10.36	0.0000
	Mean (SD)	139.0 (4.0)	9.8 (5.3)			Mean (SD)	138.4 (3.1)	8.8 (2.7)		
	Median (Range)	139.5 (133.0 - 146.0)	8.5 (3.0 - 22.0)			Median (Range)	138.5 (132.0 - 143.0)	8.5 (5.0 - 14.0)		
Week 142	N	14	14	9.14 - 14.01	0.0000	N	13	13	7.66 - 12.34	0.0000
	Mean (SD)	140.7 (3.2)	11.6 (4.2)			Mean (SD)	139.3 (2.3)	10.0 (3.9)		
	Median (Range)	141.5 (136.0 - 146.0)	11.5 (4.0 - 20.0)			Median (Range)	139.0 (135.0 - 143.0)	11.0 (5.0 - 19.0)		
Week 154	N	12	12	7.76 - 13.58	0.0000	N	12	12	6.84 - 12.82	0.0000
	Mean (SD)	139.8 (3.0)	10.7 (4.6)			Mean (SD)	139.2 (3.2)	9.8 (4.7)		
	Median (Range)	140.5 (134.0 - 143.0)	11.0 (4.0 - 20.0)			Median (Range)	139.5 (133.0 - 143.0)	9.5 (3.0 - 19.0)		
Week 166	N	9	9	4.37 - 11.19	0.0008	N	11	11	7.21 - 11.88	0.0000
	Mean (SD)	137.8 (3.8)	7.8 (4.4)			Mean (SD)	138.9 (3.4)	9.5 (3.5)		
	Median (Range)	138.0 (131.0 - 144.0)	8.0 (1.0 - 16.0)			Median (Range)	139.0 (134.0 - 144.0)	10.0 (5.0 - 14.0)		
Week 178	N	6	6	3.09 - 13.24	0.0090	N	5	5	5.19 - 14.81	0.0045
	Mean (SD)	138.3 (3.8)	8.2 (4.8)			Mean (SD)	139.4 (1.7)	10.0 (3.9)		
	Median (Range)	139.5 (131.0 - 141.0)	9.0 (−1.0 - 12.0)			Median (Range)	139.0 (137.0 - 141.0)	9.0 (6.0 - 15.0)		
Week 190	N	8	8	6.52 - 17.23	0.0012	N	8	8	6.51 - 14.74	0.0005
	Mean (SD)	141.5 (5.3)	11.9 (6.4)			Mean (SD)	139.3 (2.6)	10.6 (4.9)		
	Median (Range)	141.5 (131.0 - 149.0)	11.5 (−1.0 - 20.0)			Median (Range)	139.0 (135.0 - 144.0)	9.5 (6.0 - 21.0)		

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）（続き）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Week 202	N	2	2	-	-	N	3	3	6.52 - 11.48	0.0041
	Mean (SD)	137.5 (0.7)	9.0 (0.0)			Mean (SD)	136.3 (1.5)	9.0 (1.0)		
	Median (Range)	137.5 (137.0 - 138.0)	9.0 (9.0 - 9.0)			Median (Range)	136.0 (135.0 - 138.0)	9.0 (8.0 - 10.0)		
Week 214	N	1	1	-	-	N	3	3	2.70 - 11.30	0.0198
	Mean (SD)	142.0 -	13.0 -			Mean (SD)	134.3 (3.5)	7.0 (1.7)		
	Median (Range)	142.0 (142.0 - 142.0)	13.0 (13.0 - 13.0)			Median (Range)	134.0 (131.0 - 138.0)	8.0 (5.0 - 8.0)		
Follow-up	N	21	21	−0.50 - 5.53	0.0971	N	23	23	−3.19 - 2.72	0.8706
	Mean (SD)	131.7 (6.7)	2.5 (6.6)			Mean (SD)	128.5 (6.7)	-0.2 (6.8)		
	Median (Range)	133.0 (117.0 - 142.0)	5.0 (−11.0 - 13.0)			Median (Range)	130.0 (117.0 - 139.0)	1.0 (−13.0 - 15.0)		
Extension Screening	N	4	4	−3.15 - 23.65	0.0930	N	3	3	−0.97 - 8.97	0.0742
	Mean (SD)	137.5 (6.1)	10.3 (8.4)			Mean (SD)	131.7 (2.1)	4.0 (2.0)		
	Median (Range)	137.5 (130.0 - 145.0)	8.5 (2.0 - 22.0)			Median (Range)	131.0 (130.0 - 134.0)	4.0 (2.0 - 6.0)		
Extension Day 1 Predose	N	1	1	-	-	N	2	2	−7.71 - 17.71	0.1257
	Mean (SD)	130.0 -	2.0 -			Mean (SD)	132.0 (2.8)	5.0 (1.4)		
	Median (Range)	130.0 (130.0 - 130.0)	2.0 (2.0 - 2.0)			Median (Range)	132.0 (130.0 - 134.0)	5.0 (4.0 - 6.0)		
Extension Day 1 Postdose	N	3	3	4.43 - 17.57	0.0187	N	3	3	−1.26 - 13.92	0.0696
	Mean (SD)	138.0 (4.6)	11.0 (2.6)			Mean (SD)	134.0 (2.6)	6.3 (3.1)		
	Median (Range)	139.0 (133.0 - 142.0)	10.0 (9.0 - 14.0)			Median (Range)	133.0 (132.0 - 137.0)	7.0 (3.0 - 9.0)		

表 2.7.3.6-7　　血清 Na 濃度のベースライン（先行試験）からの平均変化量（SALT-WATER 試験－「SIADH/other」グループ，OC）（続き）

	Prior Tolvaptan Group					Prior Placebo Group				
Visit	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]	Value		Change from Baseline	95% CI	P-value[a]
Week 216	N	4	4	4.57 - 24.93	0.0192	N	3	3	3.55 - 18.45	0.0239
	Mean (SD)	142.0 (4.9)	14.8 (6.4)			Mean (SD)	138.7 (3.8)	11.0 (3.0)		
	Median (Range)	143.0 (136.0 - 146.0)	14.0 (8.0 - 23.0)			Median (Range)	137.0 (136.0 - 143.0)	11.0 (8.0 - 14.0)		
Week 232	N	4	4	8.56 - 15.44	0.0016	N	3	3	6.80 - 12.54	0.0047
	Mean (SD)	139.3 (3.5)	12.0 (2.2)			Mean (SD)	137.3 (2.1)	9.7 (1.2)		
	Median (Range)	139.5 (135.0 - 143.0)	11.5 (10.0 - 15.0)			Median (Range)	138.0 (135.0 - 139.0)	9.0 (9.0 - 11.0)		
Week 248	N	1	1	-	-	N	1	1	-	-
	Mean (SD)	137.0 -	9.0 -			Mean (SD)	137.0 -	11.0 -		
	Median (Range)	137.0 (137.0 - 137.0)	9.0 (9.0 - 9.0)			Median (Range)	137.0 (137.0 - 137.0)	11.0 (11.0 - 11.0)		
Week 264	N	4	4	4.27 - 22.73	0.0187	N	3	3	11.23 - 14.10	0.0007
	Mean (SD)	140.8 (3.6)	13.5 (5.8)			Mean (SD)	140.3 (1.2)	12.7 (0.6)		
	Median (Range)	141.5 (136.0 - 144.0)	12.5 (8.0 - 21.0)			Median (Range)	141.0 (139.0 - 141.0)	13.0 (12.0 - 13.0)		
Extension Follow-up	N	4	4	−0.42 - 18.92	0.0557	N	3	3	2.43 - 15.57	0.0276
	Mean (SD)	136.5 (3.7)	9.3 (6.1)			Mean (SD)	136.7 (1.2)	9.0 (2.6)		
	Median (Range)	136.5 (132.0 - 141.0)	7.5 (4.0 - 18.0)			Median (Range)	136.0 (136.0 - 138.0)	8.0 (7.0 - 12.0)		

Current study refers to the extension study 156-03-244.

[a] P-values were derived from Student t-tests.

＜資料番号 5.3.5.3-01：Table 2.7.3.3.2.1.2.2-1＞

2.7.3.7　引用文献

1 Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol. 2011;164(5):725-32.（資料番号 5.4-32）

2 Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, et al, Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. Cancer Med. 2017;6(4):723-9.（資料番号 5.4-33）

3 庄司 優，太田 耕造，木村 時久．SIADH の治療．ホルモンと臨床．1995；43（10）：1021-8．（資料番号 5.4-17）

4 中尾 一和 編．2 章，抗利尿ホルモン不適切分泌症候群（SIADH）と低ナトリウム血症，5 章，酸塩基平衡と水・電解質代謝総論．最新内分泌代謝学．診断と治療社：2013．p.143-6, p.295-8．（資料番号 5.4-16）

5 有馬 寛．下垂体後葉－低 Na 血症のアプローチ．日本内科学会雑誌；2014；103（4）：849-54.（資料番号 5.4-01）

6 Miller M. Fluid and electrolyte balance in the elderly. Geriatrics. 1987;42(11):65-76.

7 Anderson RJ, Chung HM, Kluge R,et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med.1985;102(2):164-8.

8 Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92.

9 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.

サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.7.4 臨床的安全性 5

2.7.4.1 医薬品への曝露 5

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 5

2.7.4.1.1.2 安全性の評価 10

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15

2.7.4.1.2.1 治験を中止した被験者の内訳 15

2.7.4.1.2.2 曝露状況 19

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24

2.7.4.2 有害事象 30

2.7.4.2.1 有害事象の解析 30

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 30

2.7.4.2.1.2 死亡 44

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 50

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 68

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 74

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 80

2.7.4.3 臨床検査値の評価 81

2.7.4.3.1 国内試験 81

2.7.4.3.2 海外試験 81

2.7.4.3.2.1 海外第 III 相試験統合 81

2.7.4.3.2.2 長期非盲検試験 84

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 86

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び体重 86

2.7.4.4.1.1 国内試験 86

2.7.4.4.1.2 海外試験 86

2.7.4.4.2 12 誘導心電図 88

2.7.4.4.2.1 国内試験 88

2.7.4.4.2.2 海外試験 88

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 92

2.7.4.5.1 内因性要因 92
2.7.4.5.1.1 SIADH 原疾患 92
2.7.4.5.1.2 SIADH 重症度 92
2.7.4.5.1.3 年齢 92
2.7.4.5.1.4 性別 93
2.7.4.5.1.5 過度の利尿作用と関連する可能性のある被験者背景 94
2.7.4.5.2 外因性要因 94
2.7.4.5.3 薬物相互作用 95
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 95
2.7.4.5.5 過量投与 97
2.7.4.5.6 薬物乱用 98
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 98
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 98
2.7.4.6 市販後データ 98
2.7.4.6.1 販売状況 98
2.7.4.6.2 推定曝露患者数 99
2.7.4.6.3 国内及び海外で報告された重篤な副作用 99
2.7.4.7 付録 124
2.7.4.7.1 Criteria（Adverse Events of Special Interests） 124
2.7.4.7.2 Criteria（Laboratory Test, Vital signs, ECG Parameter） 140
2.7.4.7.3 国内試験の表 143
2.7.4.7.4 海外試験の表 150
2.7.4.8 文献 208

略号一覧

略号	省略していない表現
ACE	Angiotensin-converting enzyme　アンジオテンシン変換酵素
ADH	Antidiuretic hormone　抗利尿ホルモン
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease　常染色体優性多発性嚢胞腎
ALP	Alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	Angiotensin receptor blocker　アンジオテンシン受容体拮抗薬
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body mass index　肥満指数
BT	Bilirubin, total　総ビリルビン
BUN	Blood urea nitrogen　尿素窒素
CHF	Congestive heart failure　うっ血性心不全
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J　ICH 国際医薬用語集日本語版
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula　Fridericia 式による補正 QT
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
ULN	Upper limits of normal　基準値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

本薬の安全性の評価に用いた試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。

臨床的安全性の概要（以下，本概要）では，抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低 Na 血症患者（以降，SIADH 患者）を対象に国内で実施した 1 試験（156-14-003 試験）を，安全性の評価資料とした。156-14-003 試験は，トルバプタン（7.5～60 mg の用量範囲で漸増）を 1 日 1 回，最大 30 日間経口投与した，多施設共同，非対照，非盲検試験である。16 例にトルバプタンが投与された。そのほかに，SIADH 患者を対象に，海外で実施されたトルバプタンの低用量（3.75 mg，7.5 mg，15 mg）投与時の薬物動態及び薬力学的作用を検討した臨床薬理試験（156-12-203）を参考資料として，安全性成績を評価した。

表 2.7.4.1.1.1-1　SIADH における低 Na 血症の安全性評価に用いた試験の一覧

相又は種類	治験計画番号 （資料番号）	試験内容（試験略名）
国内試験（評価資料）		
第 III 相非盲検試験	156-14-003 （5.3.5.2-01）	SIADH 患者を対象とした，多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験（国内第 III 相試験）
海外試験（参考資料）		
第 Ib 相臨床薬理試験	156-12-203 （5.3.4.2-01）	SIADH 患者を対象とした低用量（3.75 mg，7.5 mg，15 mg）検討試験（臨床薬理試験）

また，海外で実施した試験については，SIADH の承認申請のためスイスで MAA に提出した Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety［以下，スイスの CTD「2.7.4 臨床的安全性」（資料番号 5.3.5.3-03）］から，低 Na 血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH などを含む）を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 4 試験（156-02-235，156-03-238，156-04-246，156-08-275）を統合解析した安全性成績（以下，海外第 III 相試験統合）を，参考データとして，安全性の評価を行った（表 2.7.4.1.1.1-2）。SALT-1（156-02-235）及び SALT-2（156-03-238）試験を含むこれら 4 試験は，いずれもトルバプタン 15～60 mg の用量漸増，米国/国際共同，多施設共同，プラセボ対照試験であることから，4 試験のデータを統合解析した。なお，海外第 III 相試験統合の「SIADH とその他原疾患（SIADH/other）」の部分集団（サブグループ）で発現した有害事象についても評価した（表 2.7.4.1.1.2-1 参照）。さらに，長期投与時の安全性評価の参考として，SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験である SALT-WATER 試験（156-03-244）単独での成績も評価した。

表 2.7.4.1.1.1-2　本申請で提示したスイス CTD「2.7.4 臨床的安全性」（資料番号 5.3.5.3-03）から使用した低 Na 血症に対する海外試験（参考）

相又は種類	治験計画番号	試験内容（試験略名）
【安全性の統合解析に用いた海外試験】		
第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験	156-02-235	低 Na 血症患者，多施設共同（米国），無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験（SALT-1 試験）
	156-03-238	低 Na 血症患者，多施設共同（国際共同[a]），無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験（SALT-2 試験）
	156-04-246	高齢（50 歳以上）の慢性又は無症候性の低 Na 血症患者，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，用量漸増試験
	156-08-275	希釈性低 Na 血症患者，多施設共同，無作為化，プラセボ対照，並行群間，単盲検，用量漸増試験
【その他の海外試験】		
第 III 相長期非盲検試験	156-03-244	SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験（SALT-WATER 試験）

[a] 国際共同治験（米国，カナダ，ベルギー，ドイツ，イタリア，ポーランド，チェコ共和国，スペイン，ハンガリー）で実施

(a)　国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）は，SIADH（異所性 ADH 産生腫瘍とそれ以外の原因による SIADH 患者を含む）と確定診断された，投与開始前の血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満の 20～85 歳の患者 16 例を対象とした多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験である。試験期間は 1～13 日間のスクリーニング期，前観察期 1 日間，最大 30 日間の投与期，7～10 日間のフォローアップ期の 4 期で構成された。投与期では，トルバプタン 7.5 mg を開始用量として増量基準に基づいて用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定した。維持用量決定後，7.5 mg，15 mg，30 mg，又は 60 mg のいずれかを 1 日 1 回投与し，必要に応じて 1 日ごとに 1 段階の減量を行った。国内第 III 相試験の概観を表 2.7.4.1.1.1-3 に示す。

(b)　海外試験

海外で実施した低 Na 血症患者を対象とした第 III 相プラセボ対照試験 4 試験（SALT-1, SALT-2，156-04-246，156-08-275），SALT-1 及び SALT-2 試験からの継続試験である SALT-WATER 試験，及び SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）の計 6 試験の海外試験の概観を表 2.7.4.1.1.1-4 に示す。

表 2.7.4.1.1.1-3　安全性評価に用いた国内試験の概観

試験番号 （実施国） （資料の取扱い）	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法	登録例数	対象	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の 進行状況
156-14-003 （日本） （評価資料）	有効性及び 安全性	多施設共同， 非対照， 非盲検， 用量漸増試験	トルバプタン錠を 1 日 1 回経口投与 （開始用量 7.5 mg，15，30，及び 60 mg まで漸増）	16 例	SIADH 患者	最大 30 日 間	16 例	完了

表 2.7.4.1.1.1-4　安全性評価に用いた海外試験の概観

Protocol Number Trial Phase Location (Number of Study Centers)	Study Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Treatment Duration	Study Status
Hyponatremia:　Placebo Controlled Clinical Studies							
156-02-235 Phase 3 United States (42 centers)	Efficacy, safety and PK	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel arms	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (titrated)	102 103	Subjects with hyponatremia	30 days	Completed
156-03-238 Phase 3 Multinational (72 centers)	Efficacy, safety and PK	Randomized, international, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel arms	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (titrated)	123 120	Subjects with hyponatremia	30 days	Completed

表 2.7.4.1.1.1-4　安全性評価に用いた海外試験の概観（続き）

Protocol Number Trial Phase Location (Number of Study Centers)	Study Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Treatment Duration	Study Status
156-08-275 Phase 3b United States (81 centers)	Efficacy, safety	Randomized, multicenter, single-blind, placebo-controlled, parallel-group	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (with Fluid Restriction) (titrated)	66 58	Subjects with mild to moderate symptomatic dilutional hypervolemic or euvolemic hyponatremia	Up to 7 days	Terminated
156-04-246 Phase 3b United States (16 centers)	Efficacy, safety	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, pilot	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg) Placebo QD (titrated)	29 28	Elderly subjects with chronic, otherwise asymptomatic hyponatremia	30 days	Completed
Hyponatremia:　Uncontrolled Clinical Studies							
156-03-244 Phase 3 Multinational (33 centers)	Safety, info of long-term tolvaptan therapy; and underlying disease states	International, multicenter, open-label extension of 156-02-235 and 156-03-238	Tolvaptan Tablets PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed, among 15, 30, or 60 mg)	111	Subjects with hyponatremia in euvolemic and hypervolemic states	Up to 214 weeks	Completed

表 2.7.4.1.1.1-4　安全性評価に用いた海外試験の概観（続き）

Protocol Number Trial Phase Location (Number of Study Centers)	Study Objective(s)	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Enrolled	Diagnosis of Subjects	Treatment Duration	Study Status
Patient Pharmacodynamic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamics							
156-12-203 Phase 1b Multinational (14 centers)	PD, PK/PD, safety	Randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, pilot	Single dose Tolvaptan PO 3.75 mg tablet 7.5 mg tablet 15 mg tablet	 10 11 9	Subjects with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Single dose	Completed

PO: Oral route of administration, QD: Once daily, PD: Pharmacodynamic, PK: Pharmacokinetic

2.7.4.1.1.2　安全性の評価

(1)　国内試験

(a)　安全性のデータセット

安全性評価のための主要な試験である，国内の SIADH 患者を対象とした第 III 相試験（156-14-003）は，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。安全性解析対象集団は，治験に参加した 16 例全例が含まれた。

(b)　安全性の評価方法

国内第 III 相試験（156-14-003）で用いられた，主な安全性評価項目及び方法の概略を示した。

i)　有害事象

同意取得以降に発現又は悪化した事象を有害事象とした。重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。治験薬投与開始後に発現した有害事象と治験薬との関連性を，「関連性はある（Related）」，「関連性はない（Not Related）」の 2 分類で判断した。「関連性はある」と判断された有害事象を，副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）とした。

治験責任医師などにより報告された有害事象名は MedDRA/J version 21.1 を用いて読替えた。

集計には，治験薬投与後に発現した有害事象を用いた。治験薬投与開始後に発現した有害事象，重症度別有害事象，死亡に至った有害事象，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について，全事象，器官別大分類別，及び基本語別に発現割合を求めた。なお，同一被験者で同一期に，同一事象が複数回発現した場合は重症度の高い方を用いることとした。また，治験薬との関連性が否定できない有害事象についても同様に集計した。

内因性要因の検討として，SIADH の原疾患別（異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者，それ以外の原因による SIADH 患者），及びベースラインの血清 Na 濃度別（130 mEq/L 未満，以上）でサブグループ解析を行った。

ii)　臨床検査

臨床検査は，中央臨床検査機関で集中測定した。

臨床検査の各項目（尿定性検査除く）について，測定機関の基準値を用いて「基準範囲内」「基準範囲未満」「基準範囲を超える」に分類し，ベースラインに対する最終投与日翌日及び各時期のシフトテーブルを作成した。尿定性検査項目は，ベースラインに対する最終投与日翌日及び各時期のシフトテーブルを作成した。

iii)　肝機能検査

治験薬投与後の値について，薬物性肝障害に関連する臨床検査値の変動が認められた被験者（治験薬投与後，1 回でも血清総ビリルビン値が基準値の 2 倍以上，かつ AST 又は ALT について基準値の 3 倍以上となった被験者）の割合を求めた。

iv)　体重及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）

体重，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数を測定した。

最終投与日翌日及び各時期における実測値，ベースライン（投与期 1 日目の治験薬投与前）からの変化量の記述統計量を求めた。

v)　心電図

各実施医療機関で適切に保守点検された心電計を用いて，12 誘導心電図検査を実施した。各心電図パラメータ及び QTcF について，最終投与日翌日及び各時期における実測値，ベースライン（前観察期）からの変化量の記述統計量を求めた。QTcF について，治験薬投与後から最終投与日翌日までの実測値が一回でも「>450 msec」，「>480 msec」，「>500 msec」となった例数とその割合を求めた。また，治験薬投与後から最終投与日翌日までのベースラインからの変化量が 1 回でも「>30 msec」，「>60 msec」となった例数とその割合を求めた。正異判定について，ベースラインから各時期及び最終投与翌日までの投与前後のシフトテーブルを作成した。

(2)　海外試験

本概要で提示する海外試験での主な解析項目は，スイス CTD の海外第 III 相試験統合（SALT-1，SALT-2，156-04-246，156-08-275）での項目を中心に示した。スイス CTD「2.7.4 臨床的安全性」の安全性の統計解析で用いた統計手法，データ解析方法などを記載した統計解析計画書は，資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 Statistical Analysis Plan に添付した。

(a)　安全性のデータセット

本概要で提示した海外の安全性成績は，スイス CTD 及び SIADH 患者の臨床薬理試験の治験総括報告書から解析結果を提示した。スイス CTD「2.7.4 臨床的安全性」で用いた試験のデータセットのうち，本概要で示した解析データセットの構成を i)及び ii)に示す。なお，安全性解析の中心となるデータセット「Safety Sample」は，治験薬（トルバプタン又はプラセボ）を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。臨床薬理試験の解析データセットは iii)に示す。

i)　低 Na 血症の海外第 III 相試験統合（スイス CTD）

このデータセットには，トルバプタン 15～60 mg の漸増用量の治療レジメンを用いて実施した，米国/国際共同，多施設，プラセボ対照試験 4 試験（SALT-1，SALT-2，156-04-246，156-08-275）が含まれた。これらのプラセボ対照試験は，プラセボと比較して低 Na 血症でのトルバプタンの短期間の安全性を特徴付けるために用いられた。SALT-1 試験及び SALT-2 試験は，それぞれ 205 例及び 243 例のうっ血性心不全（CHF），肝硬変（Cirrhosis），SIADH，及びその他原疾患（SIADH/other）を有する低 Na 血症患者をトルバプタン又はプラセボに無作為割付け後，それぞれ 30 日間投与した「海外第 III 相試験統合」データセットの核となる試験である。156-04-246 試験は，体液正常型又は体液貯留型における無症候性の慢性低 Na 血症を有する高齢者を対象とした二重盲検試験である。無作為化された 57 例にトルバプタン又はプラセボを 3 週間投与した。156-08-275 試験は，軽度から中等度の症状を有する，希釈性の体液貯留

型又は体液正常型の低 Na 血症と診断された被験者を対象とした単盲検試験である。トルバプタンを水分制限なしで最大 7 日間投与するか，又は水分制限あり（500～1500 mL/日）でプラセボを投与した。本試験は，約 400 例の無作為化例を対象とする予定であったが，主要評価項目である入院期間の無益性解析により試験途中で中止された。合計 124 例を無作為化した。

ii)　低 Na 血症の長期非盲検試験（スイス CTD）

このデータセットには，SALT-WATER 試験から得られた安全性データが含まれた。この長期非盲検試験は，低 Na 血症患者を対象にトルバプタン 15～60 mg を漸増投与された SALT 試験 2 試験（SALT-1，SALT-2）からの継続試験である。

iii)　SIADH の臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）から得られた安全性データも含めた。安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与された被験者集団と定義し，29 例が含まれた。有害事象はすべて MedDRA/J version 20.0 の器官別大分類，基本語で読替えた。

(b)　安全性の評価方法

安全性評価のための主要な試験を含む「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」で用いられた，主な安全性評価項目及び方法の概略を示した。

「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」でのトルバプタンの安全性データの要約を表 2.7.4.1.1.2-1 に示す。「海外第 III 相試験統合」で示した投与群は，トルバプタン 15～60 mg 及びプラセボである。「長期非盲検試験」の投与群は，トルバプタン 15～60 mg である。本概要では，原疾患別の部分集団として「SIADH/other」グループを用いた解析結果も記載した。

なお，SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）単独で用いた安全性評価項目及び方法は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書に記載した。

表 2.7.4.1.1.2-1　低 Na 血症の「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」でのトルバプタンの安全性データの要約

Domain	Grouping			
	Hyponatremia			
	Phase 3 Placebo-controlled Trials		Long-term, Open-label Trial	
Categories	Hyponatremia (All)	by Etiology (SIADH/other)	Hyponatremia (All)	by Etiology (SIADH/other)
Disposition/Demographics				
Subject Disposition	X	X	X	X
Demographics	X	X	X	X
Baseline Characteristics	X	X	X	X
Exposure				
Subject Exposure	X	X	X	X
Dosing Summary	X	X	X	X
Adverse Events				
By SOC and PT	X	X	X	X
By Severity	X		X	
By Causality	X		X	
Leading to Discontinuation of IMP	X	X	X	X
SAEs	X	X	X	X
Deaths	X	X	X	X
Safety Topics of Interest[a]	X		X	
Laboratory Assessments				
Serum Chemistry				
Summary Statistics	X		X	
Incidence of PCR Values	X		X	
Hematology				
Summary Statistics	X		X	
Incidence of PCR Values	X		X	
Vital Signs				
Summary Statistics	X		X	
Incidence of PCR Values	X		X	
ECGs				
Summary Statistics	X		X	
Incidence of PCR Abnormalities	X		X	

PT: Preferred term, SOC: System organ class, IMP: Investigational medicinal product, SAE: Serious adverse event,
PCR: Potentially clinically relevant, ECG: Electrocardiogram
Etiology subgroups: CHF, Cirrhosis, SIADH/other

[a] Safety topics of interest include effects on volume depletion and dehydration, renal dysfunction associated with dehydration, rapid rise in serum sodium and neurologic sequelae, hyperglycemia, hypoglycemia, new onset diabetes mellitus, hyperuricemia, uric acid/gout, liver injury, anaphylaxis, acute urinary retention in patients with urinary outflow obstruction, allergic skin reactions, raised intraocular pressure, glaucoma, cardiac arrhythmias secondary to electrolyte shifts in patients with underlying heart failure, hypernatremia in heart failure, possible electrolyte shifts in heart failure, and hypercoagulability.

＜資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 Statistical Analysis Plan (SAP) Table 4.1 より抜粋＞

i)　有害事象

治験薬投与開始後に発現した事象，又はベースラインから継続していて，重篤化，悪化，治験薬との関連性が認められた，又は死亡に至った事象，治験薬の中止，中断又は減量に至った事象を有害事象とした。有害事象はいずれも各試験における治験薬投与開始後に発現したもの

とした。重症度は，軽度，中等度，高度の 3 段階で判定した。有害事象と治験薬との関連性は「関連性は明らかにある（Definite/Related）」，「関連性は多分ある（Probable）」，「関連性はあるかもしれない（Possible）」，「関連性はありそうにない（Not likely）」，「関連性はない（Not Related/Unrelated）」の 5 分類で判断した。このうち，「明らかにある」，「多分ある」，「あるかもしれない」と判断された有害事象を，副作用（治験薬との関連性が否定できない有害事象）とした。

同一被験者で，先行試験及び継続試験の両方で発現した有害事象については，すべての試験の中で最も重症度の高い方を用いた。同一被験者で，同一事象が複数回発現した場合は 1 回のみカウントした。重症度別の発現割合については，有害事象を最も高い重症度でカウントした。

有害事象は MedDRA/J version 19.0 を用いて読替えた。「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」では，内因性要因（性別，年齢別，低 Na 血症の原疾患別）及び注目すべき有害事象を検討した。注目すべき有害事象として，以下の事象を定義し，集計した。定義は表 2.7.4.7-1 に示した。

- 脱水及び体液量減少関連の有害事象
- 脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象
- 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象
- 高血糖/低血糖及び糖尿病の新規発現関連の有害事象
- 高尿酸血症/痛風関連の有害事象
- 肝障害関連の有害事象
- アナフィラキシー関連の有害事象
- 尿流出路が閉塞した被験者における急性尿閉関連の有害事象
- 皮膚アレルギー反応関連の有害事象
- 眼圧上昇関連の有害事象
- 緑内障関連の有害事象
- 心不全患者における電解質変化に伴う不整脈関連の有害事象
- 心不全における高ナトリウム血症関連の有害事象
- 心不全における電解質異常関連の有害事象
- 凝固性亢進関連の有害事象

ii) 臨床検査

治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた。臨床的に重要な臨床検査値の変動の基準を表 2.7.4.7.2-1 に示す。

iii) 肝障害関連検査

ALT 又は AST が基準値上限（又はベースライン）の 3 倍以上に上昇した被験者では，総ビリルビン値を測定した。治験薬投与後の値について，以下の基準のいずれか又は両方ともに合

致した，肝障害に関連する臨床検査値異常［初期の胆汁うっ滞（serum ALP activity >2 × ULN）を含まない］が認められた被験者の割合を求めた。

ALT or AST >3 × ULN

総ビリルビン >2 × ULN

iv) バイタルサイン

治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた。臨床的に重要なバイタルサインの変動の基準を表 2.7.4.7.2-2 に示す。

v) 心電図

治験薬投与後の値について，臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた。臨床的に重要な心電図の変動の基準を表 2.7.4.7.2-3 に示す。また，QT/QTc パラメータについて，カテゴリカル解析を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 治験を中止した被験者の内訳

(1) 国内試験

国内第 III 相試験（156-14-003）で，治験薬投与例 16 例のうち中止例の割合は 31.3%（5/16 例）であった（表 2.7.4.1.2.1-1）。中止理由は，投与継続困難な有害事象の発現（2 例），AST（GOT）又は ALT（GPT）が基準値上限の 3 倍以上（1 例），治験薬投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇（1 例）など，有害事象に関連した理由が多かった（表 2.7.4.1.2.1-2）。

表 2.7.4.1.2.1-1 被験者の内訳（国内第 III 相試験）

Subjects:	Total N (%)[a]
IMP administered	16
Completed	11 (68.8)
Readministration	1 (6.3)
Completed	1 (6.3)
Discontinued	0 (0.0)
Discontinued	5 (31.3)

[a] Percentages are based on the number of IMP administered subjects.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-1.1＞

表 2.7.4.1.2.1-2　被験者の中止理由（国内第 III 相試験）

Subjects:	Total (N=16) n (%)
Discontinued	5 (31.3)
Continuation of treatment becomes difficult due to occurrence of an adverse event	2 (12.5)
AST (GOT) or ALT (GPT) increases to ≥3 times the upper limit of normal for the reference range at the trial site or central laboratory	1 (6.3)
Serum sodium concentration increases by 12 mEq/L or more from the value immediately before IMP administration within 24 hours after IMP administration	1 (6.3)
The investigator or subinvestigator judges that withdrawal of the subject is necessary for any reason other than the above	1 (6.3)

Note: Percentages are based on the number of IMP administered subjects.

AST (GOT): aspartate aminotransferase, ALT (GPT): Alanine aminotransferase

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-2＞

(2)　海外試験

(a)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-3 に，中止理由を表 2.7.4.1.2.1-4 に示す。

各群に無作為割付けされた被験者の内訳は，トルバプタン群及びプラセボ群で均衡が取れており，治験の完了及び中止の割合に関して特に問題となる群間差は認められなかった。中止例の割合は，トルバプタン群 21.3%（68/320 例），プラセボ群 23.9%（74/309 例）であり，主な中止理由は有害事象（トルバプタン群 10.3%，プラセボ群 9.4%）及び同意撤回（トルバプタン群 5.0%，プラセボ群 6.8%）であった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループでの中止理由を表 2.7.4.1.2.1-5 に示す。

「SIADH/other」グループでは，無作為化例はトルバプタン群 160 例，プラセボ群 166 例であった。中止例の割合は，トルバプタン群 15.6%（25/160 例），プラセボ群 18.1%（30/166 例）であり，主な中止理由は有害事象（トルバプタン群 5.0%，プラセボ群 7.8%）であった。

表 2.7.4.1.2.1-3　被験者の内訳（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Number of Subjects	Tolvaptan 15-60 mg (N = 320) n (%)	Placebo (N = 309) n (%)
Randomized	320	309
Treated[a]	318 (99.4)	303 (98.1)
Completed	250 (78.1)	229 (74.1)
Discontinued	68 (21.3)	74 (23.9)

[a] Subjects were analyzed for safety if they received at least one dose of study medication.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.3.1-1＞

表 2.7.4.1.2.1-4　被験者の中止理由（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Number of Subjects	Tolvaptan 15-60 mg (N = 320) n (%)	Placebo (N = 309) n (%)
Discontinued	68 (21.3)	74 (23.9)
Lost to follow up	3 (0.9)	7 (2.3)
Adverse experience	33 (10.3)	29 (9.4)
Subject met withdrawal criteria	3 (0.9)	1 (0.3)
Investigator withdrew subject	9 (2.8)	14 (4.5)
Subject withdrew consent	16 (5.0)	21 (6.8)
Protocol deviation	4 (1.3)	2 (0.6)

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.3.1-2＞

表 2.7.4.1.2.1-5　被験者の中止理由（海外第 III 相試験統合－「SIADH/other」）

Number of Subjects	Tolvaptan 15-60 mg (N = 160) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)
Discontinued	25 (15.6)	30 (18.1)
Lost to follow up	2 (1.3)	2 (1.2)
Adverse experience	8 (5.0)	13 (7.8)
Investigator withdrew subject	7 (4.4)	6 (3.6)
Subject withdrew consent	5 (3.1)	9 (5.4)
Protocol deviation	3 (1.9)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-2.4＞

(b)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-6 に，中止理由を表 2.7.4.1.2.1-7 に示す。

試験には合計 111 例が登録された（先行試験のトルバプタン群 56 例及びプラセボ群 55 例）。移行した被験者のうち，47/111 例が治験を完了し，64/111 例（57.7%）が治験を中止した。完了した 47 例のうち，6 例（5.4%）は Week 58 で，3 例（2.7%）は Week 106 で，38 例（34.2%）は Week 216 まで治験を完了した。また，Week 216 まで完了した 38 例のうち，10 例（9.0%）は Extention phase へ移行し，Week 264 及び投与終了後 7 日の追跡調査まで完了した。

中止例の割合は，先行試験（SALT-1 及び SALT-2 試験）のトルバプタン群が 53.6%（30/56 例），プラセボ群が 61.8%（34/55 例）と同程度であった。主な中止理由は有害事象で 27.0%（30/111 例）［先行試験のトルバプタン群 30.4%（17/56 例），プラセボ群 23.6%（13/55 例）］であった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループでの被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-8 に，中止理由を表 2.7.4.1.2.1-9 に示す。

先行試験の「SIADH/other」グループのうち，58 例（先行試験のトルバプタン群 28 例，プラセボ群 30 例）が SALT-WATER 試験に移行した。このうち 23 例（39.7%）［先行試験のトルバプタン群 9 例（32.1%），プラセボ群 14 例（46.7%）］が治験を中止した。主な中止理由は同意

撤回が 13.8%（8/58 例），有害事象が 10.3%（6/58 例）であった。

表 2.7.4.1.2.1-6　被験者の内訳（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment		
	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56)	Placebo (N = 55)	Total (N = 111)
Number of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Enrolled	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
Treated[a]	56 (100.0)	55 (100.0)	111 (100.0)
Completed	26 (46.4)	21 (38.2)	47 (42.3)
Discontinued	30 (53.6)	34 (61.8)	64 (57.7)
Enrolled in extension	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
Completed extension	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)

[a] Subjects were analyzed for safety if they received at least one dose of study medication.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.3.4-1＞

表 2.7.4.1.2.1-7　被験者の中止理由（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment		
	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56)	Placebo (N = 55)	Total (N = 111)
Number of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Discontinued	30 (53.6)	34 (61.8)	64 (57.7)
Lost to follow up	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (1.8)
Subject withdrew consent	6 (10.7)	7 (12.7)	13 (11.7)
Adverse experience	17 (30.4)	13 (23.6)	30 (27.0)
Sponsor discontinued study	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (2.7)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
Investigator withdrew subject	2 (3.6)	7 (12.7)	9 (8.1)

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.3.4-2＞

表 2.7.4.1.2.1-8　被験者の内訳（長期非盲検試験－「SIADH/other」）

	Previous Treatment		
	Tolvaptan 15-60 mg (N = 28)	Placebo (N = 30)	Total (N = 58)
Number of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Enrolled	28 (100.0)	30 (100.0)	58 (100.0)
Treated[a]	28 (100.0)	30 (100.0)	58 (100.0)
Completed	19 (67.9)	16 (53.3)	35 (60.3)
Discontinued	9 (32.1)	14 (46.7)	23 (39.7)
Enrolled in extension	4 (14.3)	3 (10.0)	7 (12.1)
Completed extension	4 (14.3)	3 (10.0)	7 (12.1)

[a] Subjects were analyzed for safety if they received at least one dose of study medication.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-1.4＞

表 2.7.4.1.2.1-9　被験者の中止理由（長期非盲検試験－「SIADH/other」）

	Previous Treatment		
	Tolvaptan 15-60 mg (N = 28)	Placebo (N = 30)	Total (N = 58)
Number of Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Discontinued	9 (32.1)	14 (46.7)	23 (39.7)
Lost to follow up	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.7)
Subject withdrew consent	4 (14.3)	4 (13.3)	8 (13.8)
Adverse experience	3 (10.7)	3 (10.0)	6 (10.3)
Sponsor discontinued study	1 (3.6)	2 (6.7)	3 (5.2)
Protocol deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject met withdrawal criteria	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.7)
Investigator withdrew subject	1 (3.6)	3 (10.0)	4 (6.9)

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-2.4＞

(c)　SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験（156-12-203）では，29 例（トルバプタン 3.75 mg 群 10 例，7.5 mg 群 10 例，15 mg 群 9 例）にトルバプタンが単回投与された。投与期間中の中止例はなかった（表 2.7.6.2.1-2 参照）。

2.7.4.1.2.2　曝露状況

(1)　国内試験

国内第 III 相試験での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-1 に示す。

トルバプタンの平均曝露期間は 22.6 日（中央値は 29.0 日）であった。曝露期間別の被験者の割合は，「30 日間」が 37.5%（6/16 例）と最も多く，次いで「22～29 日間」が 31.3%（5/16 例）であった。

治験実施計画書に基づく維持用量決定時の用量別では，トルバプタンの維持用量（維持用量を再設定した被験者については初回維持用量）は 7.5 mg が 68.8%（11/16 例）と最も多く，次いで

15 mg が 25.0%（4/16 例）であり，残り 1 例は中止したため維持用量が決定されなかった。維持用量が 30 mg 及び 60 mg の被験者は認められなかった。

なお，国内第 III 相試験（156-14-003）では，7.5 mg を開始用量とし，増量基準に従って被験者ごとに維持用量を決定したが，維持用量決定後に減量が必要となり，減量した被験者が 1 例認められた。治験実施計画書で計画された維持用量別集計では，最初に治験薬の維持用量を決定した日（再投与時は，再投与後最初に維持用量を決定した日）での集計であり，維持用量別の集計を補足するために，最終用量（維持用量が決定した被験者の最終投与時の用量）での集計を統計解析計画書（資料番号 5.3.5.2-01：16.1.9 参照）にて追加した。

統計解析計画書に基づく最終用量別では，トルバプタンの最終用量の内訳は 7.5 mg が 8 例，15 mg が 6 例，60 mg が 1 例であった。

維持用量決定後に 7.5 mg から 15 mg に増量した被験者が 4 例，15 mg から 60 mg まで増量した被験者が 1 例，15 mg から 7.5 mg に減量した被験者が 1 例認められた（2.7.3.3.3.1 参照）。

表 2.7.4.1.2.2-1　治験薬の曝露状況（国内第 III 相試験）

Extent of Exposure		Adminisitration (N = 16)	Readministration (N = 1)
Duration of Exposure [n (%)]	1 - 7 days	2 (12.5%)	0 (0.0%)
	8 - 14 days	2 (12.5%)	1 (100.0%)
	15 - 21 days	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	22 - 29 days	5 (31.3%)	0 (0.0%)
	= 30 days	6 (37.5%)	0 (0.0%)
Duration of IMP Exposure (Days)	N	16	1
	Mean	22.6	9.0
	Median	29.0	9.0
	SD	10.1	-
	Min, Max	1.0, 30.0	9.0, 9.0
Maintenance dose [n (%)]	7.5 mg	11 (68.8%)	1 (100.0%)
	15 mg	4 (25.0%)	0 (0.0%)
	30 mg	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60 mg	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Not determined	1 (6.3%)	0 (0.0%)
Final dose [n (%)][a]	7.5 mg	8 (50.0%)	1 (100.0%)
	15 mg	6 (37.5%)	0 (0.0%)
	30 mg	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	60 mg	1 (6.3%)	0 (0.0%)
	Not applicable	1 (6.3%)	0 (0.0%)

[a] Final dose is defined for subjects with maintenance dose.

SD: Standard deviation

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-7.1＞

(2)　海外試験

(a)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-2 に，平均曝露量を表 2.7.4.1.2.2-3 に示す。

トルバプタンの曝露期間は，全体で 318 例にトルバプタンが投与され，このうち 66 例は 31～60 日間投与された。治験薬曝露期間は試験期間を通じてトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。曝露期間別の被験者の割合は，「1～30 日間」がトルバプタン群 79.2%（252/318 例），プラセボ群 78.9%（239/303 例）であり，「31～60 日間」がトルバプタン群 20.8%（66/318 例），プラセボ群 21.1%（64/303 例）であった。試験期間中のトルバプタンの平均（標準偏差）投与量は 34.5（17.2）mg であった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループでの治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-4 に，平均曝露量を表 2.7.4.1.2.2-5 に示す。

「SIADH/other」グループでのトルバプタンの曝露期間は, 159 例にトルバプタンが投与され，このうち 27 例は 31～60 日間投与された。治験薬曝露期間は試験期間を通じてトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。曝露期間別の被験者の割合は，「1～30 日間」がトルバプタン群 83.0%（132/159 例），プラセボ群 83.5%（137/164 例），「31～60 日間」がトルバプタン群 17.0%（27/159 例），プラセボ群 16.5%（27/164 例）であった。試験期間中のトルバプタンの平均（標準偏差）投与量は 32（17）mg であった。

表 2.7.4.1.2.2-2　治験薬の曝露期間（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

	Tolvaptan 15-60 mg (N = 318)		Placebo (N = 303)	
Number of Subjects		Cumulative[a]		Cumulative[a]
Exposed for	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1 - 30 days	252 (79.2)	318 (100.0)	239 (78.9)	303 (100.0)
31 - 60 days	66 (20.8)	66 (20.8)	64 (21.1)	64 (21.1)

[a] Cumulative includes all subjects exposed for the specified time period.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.2.1-1＞

表 2.7.4.1.2.2-3　治験薬の平均曝露量（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Statistics Mean Dose (mg)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318)
N	318
Mean (SD)	34.5 (17.2)
Min，Max	7.7, 57.8

Subject average daily dose is calculated including days of missed dose.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.2.1-2＞

表 2.7.4.1.2.2-4　治験薬の曝露期間（海外第 III 相試験統合－「SIADH/other」）

		Tolvaptan 15-60 mg (N = 159)		Placebo (N = 164)	
	Number of Subjects		Cumulative[a]		Cumulative[a]
Etiology	Exposed for	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SIADH/other	1 - 30 days	132 (83.0)	159 (100.0)	137 (83.5)	164 (100.0)
	31 - 60 days	27 (17.0)	27 (17.0)	27 (16.5)	27 (16.5)

[a] Cumulative includes all subjects exposed for the specified time period.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-4.1.6 より抜粋＞

表 2.7.4.1.2.2-5　治験薬の平均曝露量（海外第 III 相試験統合－「SIADH/other」）

Etiology		Tolvaptan 15-60 mg (N = 159)
SIADH/other	N	159
	Mean	32
	SD	17
	Median	28.6
	Min	9
	Max	57.8

Subject average daily dose is calculated including days of missed dose.
＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-4.2.6 より抜粋＞

(b)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での治験薬の曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-6 に, 平均曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-7 に示す。

トルバプタンの曝露期間は全体で 79165 人・日であった。試験に登録された 111 例のトルバプタンの曝露期間は，大部分（79/111 例，71.2%）が 56～58 週間以上であり，約半数（55/111 例, 49.5%）が 98～106 週間以上であった。SALT-WATER 試験でのトルバプタンの曝露期間は，先行試験の投与群間（トルバプタン群又はプラセボ群）で同程度であった。

試験期間中のトルバプタンの平均（標準偏差）曝露期間は, 先行試験のトルバプタン群が 753.6（560.8）日，プラセボ群が 717.8（543.1）日であった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループの治験薬の平均曝露期間を表 2.7.4.1.2.2-8 に示す。

「SIADH/other」グループでの試験期間中のトルバプタンの平均（標準偏差）曝露期間は, 892.3（503.3）日であり, 先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 924（508）日, プラセボ群が 862.7（505.7）日であった。

表 2.7.4.1.2.2-6　治験薬の曝露期間（長期非盲検試験－低 Na 血症）

Number of Subjects Exposed for	Previous Treatment					
	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56)		Placebo (N = 55)		Total (N = 111)	
	n (%)	Average Daily Dose (mg)[a]	(%)	Average Daily Dose (mg)[a]	n (%)	Average Daily Dose (mg)[a]
1 Day - 2 Weeks	56 (100.0)	21.73	55 (100.0)	21.67	111 (100.0)	21.70
>2 - 4 Weeks	55 (98.2)	28.13	53 (96.4)	26.42	108 (97.3)	27.29
>4 - 8 Weeks	53 (94.6)	29.61	53 (96.4)	27.26	106 (95.5)	28.44
>8 - 12 Weeks	48 (85.7)	31.03	51 (92.7)	28.49	99 (89.2)	29.72
>12 - 16 Weeks	47 (83.9)	31.47	48 (87.3)	29.29	95 (85.6)	30.37
>16 - 20 Weeks	46 (82.1)	31.79	46 (83.6)	31.21	92 (82.9)	31.50
>20 - 24 Weeks	44 (78.6)	33.09	45 (81.8)	32.68	89 (80.2)	32.88
>24 - 28 Weeks	44 (78.6)	34.30	43 (78.2)	31.94	87 (78.4)	33.13
>28 - 32 Weeks	44 (78.6)	35.11	42 (76.4)	30.66	86 (77.5)	32.94
>32 - 36 Weeks	44 (78.6)	34.85	41 (74.5)	30.00	85 (76.6)	32.51
>36 - 40 Weeks	42 (75.0)	35.51	41 (74.5)	30.81	83 (74.8)	33.19
>40 - 44 Weeks	41 (73.2)	33.80	41 (74.5)	31.44	82 (73.9)	32.62
>44 - 48 Weeks	41 (73.2)	33.83	41 (74.5)	32.64	82 (73.9)	33.23
>48 - 52 Weeks	41 (73.2)	34.42	40 (72.7)	33.19	81 (73.0)	33.81
>52 - 56 Weeks	40 (71.4)	35.34	40 (72.7)	33.17	80 (72.1)	34.26
>56 - 58 Weeks	39 (69.6)	34.04	40 (72.7)	32.71	79 (71.2)	33.36
>58 - 66 Weeks	38 (67.9)	34.07	38 (69.1)	32.76	76 (68.5)	33.42
>66 - 74 Weeks	34 (60.7)	33.09	30 (54.5)	31.40	64 (57.7)	32.30
>74 - 82 Weeks	33 (58.9)	33.43	28 (50.9)	32.10	61 (55.0)	32.81
>82 - 90 Weeks	30 (53.6)	34.63	28 (50.9)	33.44	58 (52.3)	34.05
>90 - 98 Weeks	30 (53.6)	34.75	27 (49.1)	33.39	57 (51.4)	34.11
>98 - 106 Weeks	28 (50.0)	33.95	27 (49.1)	32.35	55 (49.5)	33.17
>106 - 118 Weeks	26 (46.4)	31.90	23 (41.8)	32.24	49 (44.1)	32.06
>118 - 130 Weeks	24 (42.9)	32.81	21 (38.2)	32.10	45 (40.5)	32.48
>130 - 142 Weeks	24 (42.9)	32.40	20 (36.4)	30.71	44 (39.6)	31.63
>142 - 154 Weeks	21 (37.5)	31.07	18 (32.7)	29.98	39 (35.1)	30.57
>154 - 166 Weeks	20 (35.7)	30.69	17 (30.9)	30.24	37 (33.3)	30.48
>166 - 178 Weeks	18 (32.1)	30.69	15 (27.3)	32.00	33 (29.7)	31.29
>178 - 190 Weeks	16 (28.6)	31.08	12 (21.8)	28.99	28 (25.2)	30.18
>190 - 202 Weeks	12 (21.4)	29.30	10 (18.2)	32.91	22 (19.8)	30.94
>202 - 214 Weeks	9 (16.1)	27.14	8 (14.5)	25.92	17 (15.3)	26.57
>214 Weeks	6 (10.7)	22.42	5 (9.1)	20.47	11 (9.9)	21.53
Any exposure	56 (100.0)	32.89	55 (100.0)	31.58	111 (100.0)	32.24

[a] Subject average daily dose is calculated including days of missed dose and extension treatment.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.2.4-1＞

表 2.7.4.1.2.2-7　治験薬の平均曝露期間（日）（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment		
Mean Exposure	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56)	Placebo (N = 55)	Total (N = 111)
n	56	55	111
Mean (SD)	753.6 (560.8)	717.8 (543.1)	735.8 (549.9)
Range	14.0, 1873.0	3.0, 1885.0	3.0, 1885.0

Duration of exposure in extension treatment period is included.
＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.2.4-2＞

表 2.7.4.1.2.2-8　治験薬の平均曝露期間（日）（長期非盲検試験－「SIADH/other」）

		Previous Treatment		
Etiology	Exposure	Tolvaptan 15-60 mg (N = 28)	Placebo (N = 30)	Total (N = 58)
SIADH/other	N	28	30	58
	Mean	924	862.7	892.3
	SD	508	505.7	503.3
	Median	950	834	937.5
	Min	33	29	29
	Max	1711	1885	1885

Duration of exposure in extension treatment period is included.
＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-4.2.6 より抜粋＞

(c)　SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験は単回投与試験であり, 29 例にトルバプタンが投与された（表 2.7.6.2.1-6 参照）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1)　国内試験

国内第 III 相試験での人口統計学的特性は，平均年齢（標準偏差）が 71.9（6.1）歳であり，65 歳以上の被験者が 93.8%（15/16 例）であった。性別は過半数が男性（81.3%）であった（表 2.7.4.1.3-1 参照）。ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者は 62.5%（10/16 例）であった（表 2.7.4.1.3-2 参照）。

表 2.7.4.1.3-1　　人口統計学的特性及びその他の特性（国内第 III 相試験）

Characteristics		Tolvaptan (N=16)
Sex [n (%)]	Male	13 (81.3%)
	Female	3 (18.8%)
Ethnicity [n (%)]	Not hispanic or latino	16 (100.0%)
Age (years)	N	16
	Mean	71.9
	Median	71.5
	SD	6.1
	Min, Max	60, 84
Age group [n (%)]	<65	1 (6.3%)
	≥65	15 (93.8%)
Weight (kg)[a]	N	16
	Mean	54.0
	Median	49.7
	SD	14.3
	Min, Max	33.5, 81.5
Height (cm)	N	16
	Mean	159.8
	Median	161.6
	SD	8.8
	Min, Max	140.0, 170.8
Body mass index (kg/m^2)	N	16
	Mean	21.0
	Median	19.6
	SD	4.7
	Min, Max	14.5, 27.9
Medical history [n (%)]	No	9 (56.3%)
	Yes	7 (43.8%)
Complications [n (%)]	No	0 (0.0%)
	Yes	16 (100.0%)
Underlying disease [n (%)]	Ectopic	10 (62.5%)
	Other	6 (37.5%)
Duration of SIADH (days)[b]	N	16
	Mean	77.4
	Median	12.5
	SD	144.0
	Min, Max	0.0, 553.0

[a] Weight at screening.

[b] Number of days from the date on which the latest diagnosis of SIADH was made (or the date on which hyponatremia requiring treatment was diagnosed) to the date of acquisition of informed consent.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.1.1 より抜粋＞

表 2.7.4.1.3-2　　ベースラインの疾患特性（国内第 III 相試験）

Characteristics		Tolvaptan (N=16)
Serum sodium concentration (mEq/L)	N	16
	Mean	126.9
	Median	127.5
	SD	4.2
	Min, Max	119.0, 133.0
Serum sodium concentration [n (%)]	<130 mEq/L	10 (62.5%)
	≥130 mEq/L	6 (37.5%)
Loss of appetite [n (%)]	Nothing	12 (75.0%)
	Grade 1	3 (18.8%)
	Grade 2	0 (0.0%)
	Grade 3	1 (6.3%)
Vomiting [n (%)]	Nothing	15 (93.8%)
	Grade 1	1 (6.3%)
Headache [n (%)]	Nothing	16 (100.0%)
Consiousness disorder [n (%)]	Nothing	15 (93.8%)
	I-1	1 (6.3%)
Malaise [n (%)]	Nothing	10 (62.5%)
	Grade 1	6 (37.5%)

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-3.2.1 より抜粋＞

(2)　海外試験

(a)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-3 に示す。

人口統計学的特性は投与群間で同様であった。平均年齢（標準偏差）はトルバプタン群が 63.2（14.8）歳，プラセボ群が 63.9（14.4）歳であり，65 歳未満の被験者はそれぞれ 54.4%（174/320 例）及び 51.1%（158/309 例）であった。性別は過半数が男性（トルバプタン群 55.6%，プラセボ群 54.4%）であり，ほとんどの被験者が白人（トルバプタン群 81.9%，プラセボ群 81.6%）であった。

ベースラインの特性は投与群間で同程度であった。ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者は，トルバプタン群が 54.1%（173/320 例），プラセボ群が 55.0%（170/309 例）であった。低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」の被験者は，トルバプタン群が 50.0%（160/320 例），プラセボ群が 53.7%（166/309 例）であった。体液正常型の低ナトリム血症は，トルバプタン群が 59.7%，プラセボ群が 62.8%であった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループでの人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-4 に示す。

「SIADH/other」グループの人口統計学的特性は投与群間で同様であった。年齢平均（標準偏差），トルバプタン群が 64.4（14.2）歳，プラセボ群が 65.9（15）歳であり，65 歳以上の被験者はそれぞれ 52.5%（84/160 例）及び 55.4%（92/166 例）であった。性別は過半数が女性（トルバプタン群 55.6%, プラセボ群 54.2%）であり, ほとんどの被験者が白人（トルバプタン群 83.8%, プラセボ群 84.9%）であった。

ベースラインの特性は投与群間で同程度であった。ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者は，トルバプタン群 51.9%（83/160 例），プラセボ群 56.6%（94/166 例）であった。ほとんどの被験者（トルバプタン群 93.1%，プラセボ群 95.8%）が体液正常型の低ナトリム血症であった。

表 2.7.4.1.3-3　人口統計学的特性及びその他の特性（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Demographic Characteristics	Tolvaptan 15-60 mg (N = 320)	Placebo (N = 309)
Age (years)		
n (%)	320 (100.0)	309 (100.0)
Mean (SD)	63.2 (14.8)	63.9 (14.4)
Range	18.0, 97.0	26.0, 100.0
<65 years [n (%)]	174 (54.4)	158 (51.1)
≥65 years [n (%)]	146 (45.6)	151 (48.9)
Sex [n (%)]		
Male	178 (55.6)	168 (54.4)
Female	142 (44.4)	141 (45.6)
Race [n (%)]		
Caucasian	262 (81.9)	252 (81.6)
Black	25 (7.8)	33 (10.7)
Hispanic	16 (5.0)	15 (4.9)
Asian	7 (2.2)	4 (1.3)
Other	10 (3.1)	4 (1.3)
Not available	0 (0.0)	1 (0.3)
Baseline serum sodium [n (%)]		
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)
<130 mEq/L	173 (54.1)	170 (55.0)
≥130 mEq/L	146 (45.6)	139 (45.0)
Disease origin [n (%)]		
Cirrhosis	71 (22.2)	64 (20.7)
CHF	89 (27.8)	79 (25.6)
SIADH/other	160 (50.0)	166 (53.7)
Hyponatremia state [n (%)]		
Euvolemic	191 (59.7)	194 (62.8)
Hypervolemic	129 (40.3)	115 (37.2)

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.4.1-1＞

表 2.7.4.1.3-4　　人口統計学的特性及びその他の特性（海外第 III 相試験統合－「SIADH/other」グループ）

Demographic Characteristics	Tolvaptan 15-60 mg (N = 160)	Placebo (N = 166)
Age (years)		
n (%)	160 (100.0)	166 (100.0)
Mean (SD)	64.4 (14.2)	65.9 (15.0)
Min, Max	27, 92	26, 100
<65 years [n (%)]	76 (47.5)	74 (44.6)
≥65 years [n (%)]	84 (52.5)	92 (55.4)
Sex [n (%)]		
Male	71 (44.4)	76 (45.8)
Female	89 (55.6)	90 (54.2)
Race [n (%)]		
Caucasian	134 (83.8)	141 (84.9)
Black	12 (7.5)	16 (9.6)
Hispanic	6 (3.8)	5 (3.0)
Asian	4 (2.5)	3 (1.8)
Other	4 (2.5)	0 (0.0)
Not available	0 (0.0)	1 (0.6)
Baseline serum sodium [n (%)]		
<130 mEq/L	83 (51.9)	94 (56.6)
≥130 mEq/L	77 (48.1)	72 (43.4)
Disease origin [n (%)]		
SIADH/other	160 (100.0)	166 (100.0)
Hyponatremia state [n (%)]		
Euvolemic	149 (93.1)	159 (95.8)
Hypervolemic	11 (6.9)	7 (4.2)

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-3.6＞

(b)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-5 に示す。

試験に登録された 111 例の性別は，男性が 49.5%（55 例），女性が 50.5%（56 例）であった。人種はほとんどが白人であった（93.7%）。平均年齢は 65.0 歳（範囲：27～92 歳）であった。人口統計学的特性及びその他の特性は先行試験の投与群間で大きな差はなかった。

また，低 Na 血症の原疾患が「SIADH/other」に分類されたグループの人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-6 に示す。

「SIADH/other」グループでの人口統計学的特性は，先行試験の投与群間で同様であった。

表 2.7.4.1.3-5　　人口統計学的特性及びその他の特性（長期非盲検試験－低 Na 血症）

Demographic Characteristics	Tolvaptan 15-60 mg (N = 56)	Placebo (N = 55)	Total (N = 111)
Age (years)			
n (%)	56 (100.0)	309 (100.0)	111 (100.0)
Mean (SD)	65 (15.0)	64.0 (15.0)	65.0 (15.0)
Range	27.0, 92.0	31.0, 89.0	27.0, 92.0
<65 years [n (%)]	29 (51.8)	26 (47.3)	55 (49.5)
≥65 years [n (%)]	27 (48.2)	29 (52.7)	56 (50.5)
Sex [n (%)]			
Male	28 (50.0)	27 (49.1)	55 (49.5)
Female	28 (50.0)	28 (50.9)	56 (50.5)
Race [n (%)]			
Caucasian	52 (92.9)	52 (94.5)	104 (93.7)
Black	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
Hispanic	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
Baseline serum sodium [n (%)]			
<130 mEq/L	16 (28.6)	19 (34.5)	35 (31.5)
≥130 mEq/L	40 (71.4)	36 (65.5)	76 (68.5)
Disease origin [n (%)]			
Cirrhosis	11 (19.6)	9 (16.4)	20 (18.0)
CHF	17 (30.4)	16 (29.1)	33 (29.7)
SIADH/other	28 (50.0)	30 (54.5)	58 (52.3)
Hyponatremia state [n (%)]			
Euvolemic	35 (62.5)	33 (60.0)	68 (61.3)
Hypervolemic	20 (35.7)	22 (40.0)	42 (37.8)
N/A	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

N/A: Not available.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.1.4.4-1＞

表 2.7.4.1.3-6　人口統計学的特性及びその他の特性（長期非盲検試験－「SIADH/other」グループ）

Demographic Characteristics	Tolvaptan 15-60 mg (N = 28)	Placebo (N = 30)	Total (N = 58)
Age (years)			
n (%)	28 (100.0)	30 (100.0)	58 (100.0)
Mean (SD)	65 (14.0)	65.0 (15.0)	65.0 (14.0)
Range	27.0, 86.0	31.0, 89.0	27.0, 89.0
<65 years [n (%)]	13 (46.4)	14 (46.7)	25 (43.1)
≥65 years [n (%)]	15 (53.6)	16 (53.3)	33 (56.9)
Sex [n (%)]			
Male	11 (39.3)	14 (46.7)	55 (49.5)
Female	17 (60.7)	16 (53.3)	56 (50.5)
Race [n (%)]			
Caucasian	25 (89.3)	28 (93.3)	53 (91.4)
Black	3 (10.7)	1 (3.3)	4 (6.9)
Hispanic	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.7)
Baseline serum sodium [n (%)]			
<130 mEq/L	10 (35.7)	12 (40.0)	22 (37.9)
≥130 mEq/L	18 (64.3)	18 (60.0)	36 (62.1)
Disease origin [n (%)]			
SIADH/other	28 (100.0)	30 (100.0)	58 (100.0)
Hyponatremia state [n (%)]			
Euvolemic	25 (89.3)	29 (96.7)	54 (93.1)
Hypervolemic	3 (10.7)	1 (3.3)	4 (6.9)

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-3.6 より抜粋＞

(c)　SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験では，平均年齢は 66.34 歳，平均体重は 63.68 kg，平均 BMI は 22.99 kg/m^2 であり，全例が白人であった（表 2.7.6.2.1-3 参照）。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　有害事象の要約

(a)　国内試験

国内第 III 相試験での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

有害事象の発現割合は 93.8%（15/16 例），副作用の発現割合は 62.5%（10/16 例）であった。試験期間中の死亡が 1 例に認められ，重篤な有害事象が 31.3%（5/16 例），治験薬投与中止に至った有害事象が 31.3%（5/16 例）に発現した。

表 2.7.4.2.1.1-1　有害事象の要約（国内第 III 相試験）

Number of	Tolvaptan (N=16) n (%)[a]
Subjects with TEAEs	15 (93.8)
Subjects with IMP-related TEAEs	10 (62.5)
Deaths	1 (6.3)
Subjects with serious TEAEs	5 (31.3)
Subjects with IMP-related serious TEAEs	1 (6.3)
Subjects with severe TEAEs	2 (12.5)
Subjects with IMP-related severe TEAEs	0 (0.0)
Subjects with TEAEs leading to discontinuation	5 (31.3)
Subjects with IMP-related TEAEs leading to discontinuation	2 (12.5)

[a] Percentages are based on the number of subjects in safety analysis set.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.1 より抜粋＞

(b)　海外試験

i)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-2 に示す。

有害事象は，トルバプタン群 80.5%（256/318 例），プラセボ群 74.6%（226/303 例）に発現し，発現割合は投与群間で同程度であった。副作用の発現割合は，トルバプタン群（33.6%）の方がプラセボ群（23.1%）よりも高かったが，この差の多くはトルバプタンの薬理作用として予測された有害事象（口渇，口内乾燥，多尿，及び頻尿）によるものであった。

有害事象，重篤な有害事象，高度の有害事象，治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の発現割合に投与群間で差は認められなかった。また，有害事象又は死亡により治験薬投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合にも，投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.1-2　有害事象の要約（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Number of	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n (%)	Placebo (N=303) n (%)
Subjects with TEAEs	256 (80.5)	226 (74.6)
Subjects with potentially drug-related TEAEs	107 (33.6)	70 (23.1)
Subjects with serious TEAEs	84 (26.4)	75 (24.8)
Subjects with severe TEAEs	77 (24.2)	64 (21.1)
Subjects discontinued study medication due to adverse events	30 (9.4)	29 (9.6)
Subjects discontinued study medication due to adverse events or death	34 (10.7)	30 (9.9)

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.2.1-1＞

ii)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

有害事象の発現割合は 94.6%（105/111 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 92.9%（52/56 例）及びプラセボ群 96.4%（53/55 例）であった。副作用の発現割合は 48.6%（54/111 例）であった。重篤な有害事象が 68.5%（76/111 例），高度な有害事象が 65.8%（73/111 例），有害事象により治験薬投与の中止に至った有害事象が 17.1%（19/111 例）に発現した。有害事象又は死亡により投与中止に至った被験者は 25.2%（28/111 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 28.6%（16/56 例）及びプラセボ群 21.8%（12/55 例）であった。試験期間中に認められた死亡は 19 例［先行試験のトルバプタン群 21.4%（12/56 例）及びプラセボ群 12.7%（7/55 例）］であった（表 2.7.4.2.1.2-2 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-3　有害事象の要約（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment		
	Tolvaptan 15-60 mg (N=56)	Placebo (N=55)	Total (N=111)
Number of	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects treated	56	55	111
Subject days of drug exposure[a]	40656	38509	79165
Subject years of drug exposure	111.3	105.4	216.7
Subjects with TEAEs	52 (92.9)	53 (96.4)	105 (94.6)
Subjects with potentially drug-related TEAEs	27 (48.2)	27 (49.1)	54 (48.6)
Subjects with serious TEAEs	37 (66.1)	39 (70.9)	76 (68.5)
Subjects with severe TEAEs	37 (66.1)	36 (65.5)	73 (65.8)
Subjects discontinued study medication due to adverse events	9 (16.1)	10 (18.2)	19 (17.1)
Subjects discontinued study medication due to adverse events or death	16 (28.6)	12 (21.8)	28 (25.2)

[a] Subject days of drug exposure duration is computed based on the actual number of days of medication use (excluding days when dose was missed).

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.2.4-1＞

iii)　SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験での有害事象は 13.8%（4/29 例）に発現した。副作用は多尿 1 例，死亡は小細胞肺癌 1 例が認められた。その他の重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.6.2.1-7，表 2.7.6.2.1-8，表 2.7.6.2.1-9 参照）。

(2)　基本語別有害事象

(a)　国内試験

国内第 III 相試験で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

有害事象は 93.8%（15/16 例）に発現し，最も多く認められた有害事象は，口渇及び食欲減退［各 18.8%（3/16 例）］であった。悪心，便秘，嘔吐，発熱，歯肉炎，好中球減少症，しゃっくり，転倒，肺腺癌，血小板数減少，血中クレアチニン増加，及び体重減少が，いずれも 2 例（12.5%）に認められた。

表 2.7.4.2.1.1-4　2 例以上に発現した有害事象（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subject with any TEAE[a]	15 (93.8)
胃腸障害	
悪心	2 (12.5)
便秘	2 (12.5)
嘔吐	2 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	3 (18.8)
発熱	2 (12.5)
感染症および寄生虫症	
歯肉炎	2 (12.5)
血液およびリンパ系障害	
好中球減少症	2 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
しゃっくり	2 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	
転倒	2 (12.5)
代謝および栄養障害	
食欲減退	3 (18.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
肺腺癌	2 (12.5)
臨床検査	
血小板数減少	2 (12.5)
血中クレアチニン増加	2 (12.5)
体重減少	2 (12.5)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.1.1，CT-8.2.1.2 より作成＞

国内第 III 相試験で発現した副作用を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。

副作用は 62.5%（10/16 例）に発現し，最も多く認められた副作用は口渇 3 例（18.8%）で，次いで血中クレアチニン増加及び体重減少がいずれも 2 例（12.5%）に認められた。

表 2.7.4.2.1.1-5　副作用（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subject with any TEAE[a]	10 (62.5)
胃腸障害	
口内乾燥	1 (6.3)
便秘	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	
口渇	3 (18.8)
発熱	1 (6.3)
外科および内科処置	
低ナトリウム血症の急速補正	1 (6.3)
血管障害	
低血圧	1 (6.3)
心臓障害	
上室性期外収縮	1 (6.3)
心室性期外収縮	1 (6.3)
神経系障害	
頭痛	1 (6.3)
腎および尿路障害	
頻尿	1 (6.3)
代謝および栄養障害	
脱水	1 (6.3)
臨床検査	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
血中クレアチニン増加	2 (12.5)
体重減少	2 (12.5)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects were counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.3.1 より抜粋＞

(b)　海外試験

i)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合で，トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-6 に示す。

有害事象は，全体でトルバプタン群 80.5%（256/318 例），プラセボ群 74.6%（226/303 例）に発現した。有害事象の発現割合はトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は，末梢性浮腫［トルバプタン群 11.0%（35/318 例），プラセボ群 10.6%（32/303 例），以下同順］及び口渇［11.9%（38/318 例），4.0%（12/303 例）］であった。発現割合がプラセボ群よりも顕著に（3%以上）高かったトルバプタン群の有害事象は，口渇（11.9%，4.0%），口内乾燥（9.4%，3.0%），便秘（8.5%，3.6%），無力症（6.3%，3.3%），及び頻尿（6.0%，3.0%）であった。いずれもトルバプタンの薬理作用や他の患者集団でみられた事象と一致していた。その他の有害事象の発現割合は 2 群間で同程度であった。

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合で発現した副作用を表 2.7.4.7.4-4 に示す。

副作用は，トルバプタン群 33.6%（107/318 例），プラセボ群 23.1%（70/303 例）に発現した。トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで 10%以上に発現した副作用は，口渇［11.9%（38/318 例），4.0%（12/303 例）］のみであった。発現割合がプラセボ群よりも顕著に（3%以上）高かったトルバプタン群の副作用は，口渇（11.9%，4.0%），口内乾燥（8.5%，3.0%），及び頻尿（6.0%，3.0%）であった。

低 Na 血症の原疾患別有害事象を表 2.7.4.7.4-5 に示す。

原疾患別のうち「SIADH/other」グループの有害事象の発現割合は，トルバプタン群 70.4%（112/159 例），プラセボ群 70.1%（115/164 例）と同程度であった。トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 10%以上であった有害事象は，口渇［トルバプタン群 10.7%（17/159 例），プラセボ群 4.3%（7/164 例），以下同順］，口内乾燥［10.7%（17/159 例），2.4%（4/164 例）］，及び便秘［10.1%（16/159 例），4.3%（7/164 例）］であった。発現割合がプラセボ群よりも顕著に（4%以上）高かったトルバプタン群の有害事象は，便秘（10.1%，4.3%），口内乾燥（10.7%，2.4%），口渇（10.7%，4.3%），及び頻尿（8.2%，3.7%）であった。

表 2.7.4.2.1.1-6　トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan 15-60 mg (N=318)	Placebo (N=303)
Any TEAE		
Subjects with any adverse event[a]	256 (80.5)	226 (74.6)
胃腸障害		
腹水	16 (5.0)	13 (4.3)
便秘	27 (8.5)	11 (3.6)
下痢	17 (5.3)	19 (6.3)
口内乾燥	30 (9.4)	9 (3.0)
悪心	25 (7.9)	20 (6.6)
嘔吐	10 (3.1)	22 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	20 (6.3)	10 (3.3)
疲労	20 (6.3)	19 (6.3)
末梢性浮腫	35 (11.0)	32 (10.6)
口渇	38 (11.9)	12 (4.0)
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	15 (4.7)	15 (5.0)
低カリウム血症	16 (5.0)	13 (4.3)
神経系障害		
浮動性めまい	19 (6.0)	15 (5.0)
頭痛	19 (6.0)	22 (7.3)
腎および尿路障害		
頻尿	19 (6.0)	9 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	10 (3.1)	21 (6.9)

表 2.7.4.2.1.1-6　トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上であった有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan 15-60 mg (N=318)	Placebo (N=303)
血管障害		
高血圧	4 (1.3)	15 (5.0)
低血圧	24 (7.5)	21 (6.9)

MedDRA version 19.0

A treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.3.1-1 より抜粋＞

ii)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験で，先行試験のトルバプタン群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-7 に示す。

全体で 10%以上に発現した有害事象は，低ナトリウム血症［22.5%（25/111 例）］，末梢性浮腫［19.8%（22/111 例）］，貧血及び下痢［各 18.0%（20/111 例）］，悪心及び尿路感染［各 17.1%（19/111 例）］，疲労［13.5%（15/111 例）］，口渇，肺炎，頭痛，及び低カリウム血症［各 12.6%（14/111 例）］，腹水，浮動性めまい，及び低血圧［各 11.7%（13/111 例）］，及びうっ血性心不全，背部痛，及び頻尿［各 10.8%（12/111 例）］であった。低ナトリウム血症を発現した 25 例中 13 例は，投与中断時，投与終了後のフォローアップ期などトルバプタンを投与していない時期の発現であった。

先行試験の投与群別の有害事象の発現割合について，トルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が 3%以上高かった事象は，肺炎［トルバプタン群 19.6%（11/56 例），プラセボ群 5.5%（3/55 例），以下同順］，頭痛［16.1%（9/56 例），9.1%（5/55 例）］，気管支炎［12.5%（7/56 例），3.6%（2/55 例）］，筋骨格痛［10.7%（6/56 例），7.3%（4/55 例）］，うつ病［10.7%（6/56 例），3.6%（2/55 例）］，浮腫及び関節痛［8.9%（5/56 例），5.5%（3/55 例）］，慢性閉塞性肺疾患，鼻出血及び高血圧［8.9%（5/56 例），1.8%（1/55 例）］，発疹［8.9%（5/56 例），0.0%（0/55 例）］，甲状腺機能低下症，消化不良，胃腸出血，上気道感染及び嗜眠［7.1%（4/56 例），3.6%（2/55 例）］，上腹部痛，口内乾燥，帯状疱疹及び副鼻腔炎［7.1%（4/56 例），1.8%（1/55 例）］，蜂巣炎，国際標準比増加，高脂血症，高ナトリウム血症及び多尿［5.4%（3/56 例），1.8%（1/55 例）］，心房頻脈，回転性めまい，筋力低下，精神状態変化及び皮膚乾燥［5.4%（3/56 例），0.0%（0/55 例）］であった。

また，低 Na 血症の原疾患別有害事象を表 2.7.4.7.4-7 に示す。

原疾患別のうち「SIADH/other」グループの有害事象発現割合は 91.4%（53/58 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 89.3%（25/28 例）及びプラセボ群が 93.3%（28/30 例）であった。「SIADH/other」グループで発現割合が 10%以上であった有害事象は，低ナト

リウム血症 29.3%（17/58 例），末梢性浮腫 20.7%（12/58 例），貧血 15.5%（9/58 例），下痢，口渇，及び低カリウム血症が各 13.8%（8/58 例），筋骨格痛及び頭痛が各 12.1%（7/58 例），疲労，尿路感染，挫傷，関節痛，背部痛，浮動性めまい，咳嗽，及び高血圧が各 10.3%（6/58 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1-7　先行試験のトルバプタン群で発現割合が 5%以上であった有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment		
System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan 15-60 mg (N=56)	Placebo (N=55)	Total (N=111)
Any TEAE			
Subjects with any adverse event[a]	46 (82.1)	46 (83.6)	92 (82.9)
血液およびリンパ系障害			
貧血	8 (14.3)	12 (21.8)	20 (18.0)
心臓障害			
心房細動	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
心房頻脈	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
心不全	4 (7.1)	5 (9.1)	9 (8.1)
うっ血性心不全	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
耳および迷路障害			
回転性めまい	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
内分泌障害			
甲状腺機能低下症	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
胃腸障害			
腹痛	4 (7.1)	4 (7.3)	8 (7.2)
上腹部痛	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
腹水	7 (12.5)	6 (10.9)	13 (11.7)
下痢	10 (17.9)	10 (18.2)	20 (18.0)
口内乾燥	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
消化不良	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
胃炎	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
胃腸出血	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
悪心	8 (14.3)	11 (20.0)	19 (17.1)
嘔吐	3 (5.4)	8 (14.5)	11 (9.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
胸痛	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
疲労	7 (12.5)	8 (14.5)	15 (13.5)
浮腫	5 (8.9)	3 (5.5)	8 (7.2)
末梢性浮腫	11 (19.6)	11 (20.0)	22 (19.8)
口渇	5 (8.9)	9 (16.4)	14 (12.6)
感染症および寄生虫症			
気管支炎	7 (12.5)	2 (3.6)	9 (8.1)
蜂巣炎	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
帯状疱疹	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
鼻咽頭炎	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
肺炎	11 (19.6)	3 (5.5)	14 (12.6)
副鼻腔炎	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (4.5)
上気道感染	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
尿路感染	8 (14.3)	11 (20.0)	19 (17.1)

表 2.7.4.2.1.1-7　先行試験のトルバプタン群で発現割合が 5%以上であった有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

	Previous Treatment		
System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan 15-60 mg (N=56)	Placebo (N=55)	Total (N=111)
傷害、中毒および処置合併症			
挫傷	4 (7.1)	3 (5.5)	7 (6.3)
転倒	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
裂傷	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
臨床検査			
国際標準比増加	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
体重増加	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
代謝および栄養障害			
食欲減退	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)
糖尿病	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
高血糖	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
高カリウム血症	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
高脂血症	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
高ナトリウム血症	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
低血糖	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
低カリウム血症	5 (8.9)	9 (16.4)	14 (12.6)
低ナトリウム血症	12 (21.4)	13 (23.6)	25 (22.5)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	5 (8.9)	3 (5.5)	8 (7.2)
背部痛	5 (8.9)	7 (12.7)	12 (10.8)
筋力低下	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
筋骨格痛	6 (10.7)	4 (7.3)	10 (9.0)
神経系障害			
浮動性めまい	7 (12.5)	6 (10.9)	13 (11.7)
脳症	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
頭痛	9 (16.1)	5 (9.1)	14 (12.6)
嗜眠	4 (7.1)	2 (3.6)	6 (5.4)
精神障害			
うつ病	6 (10.7)	2 (3.6)	8 (7.2)
不眠症	4 (7.1)	5 (9.1)	9 (8.1)
精神状態変化	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
睡眠障害	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (4.5)
腎および尿路障害			
頻尿	4 (7.1)	8 (14.5)	12 (10.8)
多尿	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (3.6)
腎不全	4 (7.1)	7 (12.7)	11 (9.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
慢性閉塞性肺疾患	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (5.4)
呼吸困難	5 (8.9)	6 (10.9)	11 (9.9)
労作性呼吸困難	4 (7.1)	3 (5.5)	7 (6.3)
鼻出血	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (5.4)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	3 (5.4)	0 (0.0)	3 (2.7)
発疹	5 (8.9)	0 (0.0)	5 (4.5)

表 2.7.4.2.1.1-7　先行試験のトルバプタン群で発現割合が 5%以上であった有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

	Previous Treatment		
System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan 15-60 mg (N=56)	Placebo (N=55)	Total (N=111)
血管障害			
高血圧	5 (8.9)	1 (1.8)	6 (5.4)
低血圧	7 (12.5)	6 (10.9)	13 (11.7)
末梢動脈閉塞性疾患	3 (5.4)	3 (5.5)	6 (5.4)

MedDRA version 19.0

A treatment-emergent adverse event is defined as an adverse event that started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy. Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.3.4-1 より抜粋＞

iii)　SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験で，有害事象は 13.8%（4/29 例）に発現した（表 2.7.6.2.1-7 参照）。トルバプタン 7.5 mg 群の 1 例に浮動性めまい，15 mg 群の 3 例にそれぞれ小細胞肺癌，不眠症，多尿が認められた。なお，トルバプタン 3.75 mg 群では有害事象が発現しなかった。

(3)　重症度別有害事象

(a)　国内試験

国内第 III 相試験で発現した高度の有害事象を表 2.7.4.2.1.1-8 に示す（重症度別有害事象は表 2.7.6.3.1-34 参照）。

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，高度の有害事象の発現割合は 12.5%（2/16 例）であった。高度の有害事象が認められた 2 例は，肺腺癌及び循環虚脱を発現した 1 例（同一被験者）と肺腺癌及び背部痛を発現した 1 例（同一被験者）であった（2.7.4.2.1.3(1)参照）。

表 2.7.4.2.1.1-8　高度の有害事象（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	1 (6.3)
血管障害	
循環虚脱	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
肺腺癌	2 (12.5)
Total[a]	2 (12.5)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.4.1 より抜粋＞

(b) 海外試験

i) 海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合で発現した高度の有害事象を表 2.7.4.7.4-2 に示す。

有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，重症度別有害事象の発現割合は群間で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.2.2.1）。トルバプタン群で 2%以上に発現した中等度の有害事象は，腹水（2.5%），口内乾燥（2.2%），無力症（2.8%），浮動性めまい（2.5%），疲労（2.8%），末梢性浮腫（3.8%），口渇（3.1%），頭痛（2.2%），及び低血圧（3.5%）であった。このうち，トルバプタン群の方がプラセボ群よりも高頻度に認められた中等度の有害事象は，腹水（2.5%，2.0%），口内乾燥（2.2%，0.7%），無力症（2.8%，2.0%），末梢性浮腫（3.8%，1.3%），口渇（3.1%，0.3%），浮動性めまい（2.5%，1.7%），及び低血圧（3.5%，1.7%）であった。

高度の有害事象の発現割合も群間で同程度であり，トルバプタン群 24.2%（77/318 例），プラセボ群 21.1%（64/303 例）であった。いずれの群も 2%以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。

ii) 長期非盲検試験

SALT-WATER 試験で発現した高度の有害事象を表 2.7.4.7.4-3 に示す。

全体で 5%以上に発現した高度の有害事象は，低ナトリウム血症及び肺炎（各 8.1%，9/111 例），心不全，及びうっ血性心不全（各 6.3%，7/111 例）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.2.3 参照）。

iii) SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験で，トルバプタン 15 mg 群の 1 例に発現した小細胞肺癌が重篤な有害事象であり，重症度は高度であった（表 2.7.6.2.1-7，表 2.7.6.2.1-9 参照）。

(4) 用量別有害事象

国内第 III 相試験では，トルバプタン維持用量決定時（最初に維持用量を決定した日）の用量別及び最終用量（維持用量が決定した被験者の最終投与時の用量）別にも有害事象を集計した（表 2.7.4.2.1.1-9 及び表 2.7.4.2.1.1-10）。

維持用量別の有害事象発現割合は，7.5 mg が 90.9%（10/11 例）及び 15 mg が 100.0%（4/4 例）であった。最も多く認められた有害事象のうち口渇 3 例は，いずれも維持用量が 15 mg の被験者で認められ，食欲減退 3 例は，7.5 mg が 2 例，15 mg が 1 例の被験者で認められた。最終用量別の有害事象発現割合は，7.5 mg が 87.5%（7/8 例），15 mg が 100.0%（6/6 例），60 mg が 100.0%（1/1 例）であった。最終用量が 60 mg の被験者 1 例で認められた有害事象は，中等度の体重減少，軽度の便秘，口渇，発熱，歯肉炎，意識消失，及び血小板数減少であった。。

表 2.7.4.2.1.1-9　維持用量別の有害事象（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	7.5 mg (N=11) n (%)	15 mg (N=4) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	10 (90.9)	4 (100.0)
胃腸障害		
悪心	2 (18.2)	0 (0.0)
下痢	1 (9.1)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (9.1)	0 (0.0)
便秘	1 (9.1)	1 (25.0)
嘔吐	1 (9.1)	1 (25.0)
肛門直腸障害	1 (9.1)	0 (0.0)
齲歯	1 (9.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
倦怠感	0 (0.0)	1 (25.0)
口渇	0 (0.0)	3 (75.0)
発熱	0 (0.0)	2 (50.0)
感染症および寄生虫症		
菌血症	1 (9.1)	0 (0.0)
歯周炎	1 (9.1)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (9.1)	1 (25.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (25.0)
肝胆道系障害		
肝機能異常	1 (9.1)	0 (0.0)
眼障害		
白内障	1 (9.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		
筋骨格痛	1 (9.1)	0 (0.0)
背部痛	1 (9.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害		
血小板減少症	1 (9.1)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (18.2)	0 (0.0)
貧血	1 (9.1)	0 (0.0)
血管障害		
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (25.0)
出血	1 (9.1)	0 (0.0)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (25.0)
低血圧	1 (9.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
しゃっくり	1 (9.1)	1 (25.0)
湿性咳嗽	1 (9.1)	0 (0.0)
鼻出血	1 (9.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害		
耳垢栓塞	1 (9.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症		
脊椎圧迫骨折	1 (9.1)	0 (0.0)
創傷	1 (9.1)	0 (0.0)
転倒	1 (9.1)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.1-9　維持用量別の有害事象（国内第 III 相試験）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	7.5 mg (N=11) n (%)	15 mg (N=4) n (%)
心臓障害		
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (25.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (25.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (25.0)
神経系障害		
意識消失	0 (0.0)	1 (25.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (25.0)
反回神経麻痺	1 (9.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害		
頻尿	0 (0.0)	1 (25.0)
膀胱障害	1 (9.1)	0 (0.0)
精神障害		
不眠症	1 (9.1)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (25.0)
代謝および栄養障害		
食欲減退	2 (18.2)	1 (25.0)
脱水	1 (9.1)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (9.1)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
肺腺癌	1 (9.1)	1 (25.0)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (9.1)	1 (25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (18.2)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (25.0)
好中球数減少	1 (9.1)	0 (0.0)
体重減少	1 (9.1)	1 (25.0)
白血球数減少	1 (9.1)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (25.0)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.4 より抜粋＞

表 2.7.4.2.1.1-10　最終用量別の有害事象（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	7.5 mg (N=8) n (%)	15 mg (N=6) n (%)	60 mg (N=1) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	7 (87.5)	6 (100.0)	1 (100.0)
胃腸障害			
悪心	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
便秘	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (100.0)
嘔吐	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
肛門直腸障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
倦怠感	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (100.0)
発熱	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (100.0)
感染症および寄生虫症			
菌血症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (100.0)
皮膚細菌感染	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
肝胆道系障害			
肝機能異常	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害			
白内障	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害			
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害			
血小板減少症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
貧血	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害			
起立性低血圧	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
しゃっくり	1 (12.5)	1 (16.7)	0 (0.0)
湿性咳嗽	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害			
耳垢栓塞	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症			
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
心臓障害			
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.1-10　最終用量別の有害事象（国内第 III 相試験）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	7.5 mg (N=8) n (%)	15 mg (N=6) n (%)	60 mg (N=1) n (%)
神経系障害			
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
反回神経麻痺	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害			
頻尿	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱障害	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害			
不眠症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害			
食欲減退	1 (12.5)	2 (33.3)	0 (0.0)
脱水	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
肺腺癌	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (100.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (100.0)
白血球数減少	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.5 より抜粋＞

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　国内試験

(a)　死亡に至った有害事象

国内第 III 相試験での死亡例は 2 例であり，死因はいずれも肺腺癌（原疾患の進行）であった。死亡時期は治験薬投与期間中が 1 例（被験者番号 015S00005，治験薬の初回投与後 19 日目），治験終了後のフォローアップ期間中が 1 例（被験者番号 004S00002，治験薬の最終投与から 30 日以内）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。

(2)　海外試験

(a)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-1 に示す。

死亡に至った有害事象は，全体でトルバプタン群 7.2%（23/318 例），プラセボ群 5.0%（15/303 例）に発現した。いずれかの群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は，心不全，死亡，敗血症，敗血症性ショック，及び呼吸不全であり，このうちトルバプタン群で 2 例以上に発現した事象は，心不全，敗血症性ショック，及び呼吸不全（いずれも 2 例）であった。いずれの有害事象も 1%未満の発現割合であった。個々の有害事象による死亡の発現割合に特に問題となる群間差は認められず，死亡に至った有害事象全体での発現割合がトルバプタン群の方がプラセボ群よりもわずかに高かったものの，特定の事象の発現割合による差ではなかった。

また，原疾患別のうち「SIADH/other」グループの死亡に至った有害事象の発現割合は，トルバプタン群が 3.1%（5/159 例），プラセボ群が 3.0%（5/164 例）と同程度であった。死亡に至った有害事象はいずれも各 1 例の発現であった。

なお, 海外第 III 相試験統合のうち SALT-1, SALT-2 試験の 2 試験で認められた「SIADH/other」グループでの死亡例は，トルバプタン群 1 例（肺の悪性新生物），プラセボ群 4 例であった（表 2.7.4.7.4-1）。

表 2.7.4.2.1.2-1　ー原疾患別の死亡に至った有害事象（海外第 III 相試験統合ー低 Na 血症）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
心臓障害	急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心停止	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	腸管虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
および投与部位	全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
の状態	心突然死	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	慢性肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および	敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
寄生虫症	敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	中枢神経系結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および	頚椎骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症									
良性、悪性および	遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
詳細不明の新生物	肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
（嚢胞および	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ポリープを含む）	非ホジキンリンパ腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	進展型小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.2.1.2-1　－原疾患別の死亡に至った有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
神経系障害	脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	脳虚血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝性脳症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	急性腎障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および	肺塞栓症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔障害	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	呼吸不全	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOTAL[a]		11 (12.5)	7 (9.9)	5 (3.1)	23 (7.2)	6 (7.9)	4 (6.3)	5 (3.0)	15 (5.0)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.5.3 より抜粋＞

(b) 長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.2-2 に示す。

19 例が死亡した。死因のほとんどは原疾患によるものであった。発現例数が 2 例以上の死亡は，心不全（4.5%，5/111 例）及び腎不全（1.8%，2/111 例）であった。肝腎症候群による死亡が 1 例認められ，治験薬との関連性は否定されなかった。ただし，当該被験者には門脈高血圧症及び腹水の病歴があり，これらが交絡因子となった可能性がある。その他に認められた死亡はいずれも治験薬との関連性がおそらくない又は関連なしと判断された。

また，原疾患別のうち「SIADH/other」グループの死亡に至った有害事象の発現割合は 1.7%（1/58 例）であり，先行試験のトルバプタン群の 1 例に認められた尿路性敗血症であった。

表 2.7.4.2.1.2-2　原疾患別の死亡に至った有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
心臓障害	心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心不全	2 (11.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (12.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	心肺停止	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	肝硬変	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝腎症候群	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	肺炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	脳出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	出血性梗塞	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
TOTAL[a]		6 (35.3)	5 (45.5)	1 (3.6)	12 (21.4)	5 (31.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	7 (12.7)	11 (33.3)	7 (35.0)	1 (1.7)	19 (17.1)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.5.3 より抜粋＞

(c) SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験では，小細胞肺癌（原疾患の進行）により 1 例が治験期間中に死亡した（表 2.7.6.2.1-9 参照）。小細胞肺癌と治験薬との関連はないと判断された。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

(1) 国内試験

国内第 III 相試験での重篤な有害事象は 5 例（31.3%）に発現した（表 2.7.4.2.1.1-1 参照）。

重篤な有害事象（死亡例含む）の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1 に示す。重篤な有害事象に関する叙述は 156-14-003 試験の治験総括報告書 14.3.2 項（資料番号 5.3.5.2-01）に示した（2.7.4.2.2 及び 2.7.6.3.1.3 (7) (d)参照）。

被験者番号 015S00005 は，Day 19 に肺腺癌（原疾患の進行）により死亡した被験者であり，Day 14 には背部痛（重篤な有害事象）を発現しており，治験薬との関連性は否定された。

被験者番号 004S00002 は，治験終了後に肺腺癌（原疾患の進行）により死亡した被験者であり，Day 5 に肺腺癌（原疾患）の悪化とそれに伴う循環虚脱（いずれも重篤な有害事象として報告）を発現して投与中止となった。いずれも治験薬との関連性は否定された。

被験者番号 005S00001 は，治験薬投与終了後 4 日からの輸液及び化学療法による体液量増加のため血清 Na 濃度が低下した。治療目的のため再入院となり，Day 36（投与終了後 6 日）に軽度の一過性の意識消失（重篤な有害事象として報告）が発現したとされ，治験薬との関連性は否定された（血清 Na 濃度推移の詳細は 2.7.3.3.3.1(1)(d)参照）。

被験者番号 008S00002 は，Day 23 に菌血症を発現し，治療のため入院期間の延長となり，重篤な有害事象として報告された。Day 29 には歯周炎と齲歯に対する治療（抜歯）により出血（重篤な有害事象）が認められた。Day 30 には肺神経内分泌腫瘍（原疾患）の進行に伴う反回神経麻痺（重篤な有害事象）が認められた。

被験者番号 029S00001 は，Day 8 に頻尿が認められており，Day 13 にホルター心電図検査及び経過観察のため入院したところ，上室性期外収縮及び心室性期外収縮が確認され，重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象（死亡例含む）の一覧（国内第 III 相試験）

Subject ID	Age Sex	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	Start/End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome	Have any measures been taken?
004S00002	7[redacted]	***肺腺癌/Worsening of lung adenocarcinoma**	20[redacted] 10:00 ongoing	5		Y(4)	Not Related	Severe	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved	Y
		***循環虚脱/Acute circulatory failure**	20[redacted] 15:21/ ongoing	5		Y(4)	Not Related	Severe	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y
		*抑うつ症状/ Depressive symptom	20[redacted] 13:30/ ongoing	1		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		*口渇/Thirst	20[redacted]/ ongoing	2		N	Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*発熱/Fever	20[redacted] 18:00/ 同年*-[redacted]	4	3	N	Not Related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved with sequelae	Y
		*うっ血性心不全/ Congestive heart failure	20[redacted] 11:24/ ongoing	8		N	Not Related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y
		*血中ナトリウム増加/ Sodium high	20[redacted] 05:45/ ongoing	11		N	Not Related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	N
005S00001	7[redacted]	***意識消失/Transient loss of consciousness**	20[redacted]/ ongoing	36		Y(4)	Not Related	Mild	Not applicable	Recovering/ Resolving	Y
		*便秘/Constipation	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	4	3	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*口渇/Thirst	20[redacted]/ ongoing	6		N	Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*体重減少/Weight decreased	20[redacted]/ ongoing	6		N	Related	Moderate	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*血小板数減少/Platelet count decreased	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	8	14	N	Not Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*便秘/Constipation	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	9	2	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*発熱/Fever	20[redacted] 14:42/ 同年*-[redacted]	9	2	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*発熱/Fever	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	14	8	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象（死亡例含む）の一覧（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Age Sex	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	Start/End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome	Have any measures been taken?
005S00001	7[redacted]	*歯肉炎/Gingivitis	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	16	12	N	Not Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*便秘/Constipation	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	27	5	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*血小板数減少/Platelet count decreased	20[redacted]/ ongoing	31		N	Not Related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	N
008S00002	7[redacted]	***菌血症/Bacteremia**	20[redacted]/ ongoing	23		Y(4)	Not Related	Moderate	Dose not changed	Recovering/ Resolving	Y
		***出血/Bleeding**	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	29	1	Y(6)	Not Related	Moderate	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		***反回神経麻痺/Recurrent nerve paralysis**	20[redacted]/ ongoing	30		Y(3)	Not Related	Moderate	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	N
		水疱/Blister	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	−6	6	N	Not Related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved	Y
		*肛門直腸障害/Deterioration of rectal disorder	20[redacted]/ ongoing	6		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		*膀胱障害/Deterioration of bladder disorder	20[redacted]/ ongoing	6		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*湿性咳嗽/Increase of phlegm	20[redacted]/ ongoing	12		N	Not Related	Moderate	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		*好中球減少症/Neutropenia	20[redacted]/ ongoing	27		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*歯周炎/Periodontitis	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	28	1	N	Not Related	Moderate	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*齲歯/Dental caries	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	28	1	N	Not Related	Moderate	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*血小板減少症/ Thrombocytopenia	20[redacted]/ ongoing	30		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*貧血/Anemia	20[redacted]/ ongoing	30		N	Not Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象（死亡例含む）の一覧（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Age Sex	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	Start/End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome	Have any measures been taken?
015S00005	6[redacted]	***背部痛/Lower back pain**	20[redacted]/ ongoing	14		Y(4)	Not Related	Severe	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		***肺腺癌/Death due to progression of underlying disease (lung adenocarcinoma)**	20[redacted] 23:45/ 同年*-[redacted]	19	1	Y(1)	Not Related	Severe	Drug withdrawn	Fatal	Y
		不眠症/Insomnia	20[redacted]/ ongoing	−1		N	Not Related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y
		*口内乾燥/Dry mouth	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	1	4	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*体重減少/Weight loss	20[redacted]/ ongoing	2		N	Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*筋骨格痛/Left shoulder pain	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	5	1	N	Not Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*転倒/Fall	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	8	1	N	Not Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*食欲減退/Worsening of anorexia	20[redacted]/ ongoing	17		N	Not Related	Moderate	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
029S00001	8[redacted]	***上室性期外収縮/ Supraventricular extrasystoles**	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	13	9	Y(4)	Related	Moderate	Dose reduced	Recovered/ Resolved	Y
		***心室性期外収縮/ Ventricular extrasystoles**	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	13	9	Y(4)	Related	Moderate	Dose reduced	Recovered/ Resolved	Y
		*頻尿/Frequent urination	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	8	24	N	Related	Moderate	Dose reduced	Recovered/ Resolved	Y
		*起立性低血圧/Orthostatic hypotension	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	32	7	N	Not Related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved	Y

[a] Adverse events coded in MedDRA version 21.1. Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events.

[b] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[c] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = persistent or significant disability/incapacity, 4 = hospitalization, 5 = congenital anomaly or birth defect, 6 = medically significant condition.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.14 より抜粋＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(2) 海外試験

(a) 海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であり，全体でトルバプタン群 26.4%（84/318 例），プラセボ群 24.8%（75/303 例）であった。トルバプタン群又はプラセボ群のいずれかで 2%以上に発現した重篤な有害事象は，うっ血性心不全（トルバプタン群 2.5%，プラセボ群 2.0%，以下同順），低ナトリウム血症（0.9%，2.3%），及び急性腎障害（2.2%，1.7%）であった。その他の重篤な有害事象の発現割合はいずれも 2%未満であり，各事象の発現割合について投与群間で差は認められなかった。

また，原疾患別のうち「SIADH/other」グループの重篤な有害事象の発現割合は，トルバプタン群が 13.2%（21/159 例）及びプラセボ群が 18.9%（31/164 例）であり，プラセボ群の方がトルバプタン群よりも高かった。重篤な有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも 2%未満であり，各事象の発現割合に特に問題となる群間差は認められなかった。

なお，海外第 III 相試験統合のうち SALT-1 及び SALT-2 試験の 2 試験で認められた「SIADH/other」グループの重篤な有害事象はトルバプタン群 12 例，プラセボ群 25 例であった（表 2.7.4.7.4-1）。

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
血液および	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
リンパ系障害	巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	心停止	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	6 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	急性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	うっ血性心不全	8 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.5)	6 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)
	心原性ショック	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心肺不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	右室不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	上室性頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
胃腸障害	腹部癒着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹水	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
胃腸障害	糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	吐血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下部消化管出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化性潰瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臍ヘルニア穿孔	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上部消化管出血	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
一般・全身障害	無力症	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
および投与部位	胸痛	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
の状態	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	心突然死	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	慢性肝不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝不全	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
感染症および寄生虫症	胆道性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	感染性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸球菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	切開部位感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性腹膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.0)
	敗血症	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
	敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	中枢神経系結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	頚椎骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	異物誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	創離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ナトリウム増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	白血球数増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	悪液質	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	脱水	1 (1.1)	1 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	低カリウム血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (4.8)	3 (1.8)	7 (2.3)
	無機質欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非ホジキンリンパ腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	進展型小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
神経系障害	運動失調	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	脳虚血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	脳症	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肝性脳症	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (6.3)	0 (0.0)	4 (1.3)
	頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	てんかん重積状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一過性脳虚血発作	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	錯乱状態	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	精神状態変化	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	急性腎障害	5 (5.7)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (2.2)	2 (2.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	5 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	誤嚥性肺炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.3-2　原疾患別の重篤な有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	呼吸不全	1 (1.1)	2 (2.8)	1 (0.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
外科および内科処置	心臓移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低血圧	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (3.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.3)
	末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
TOTAL[a]		36 (40.9)	27 (38.0)	21 (13.2)	84 (26.4)	27 (35.5)	17 (27.0)	31 (18.9)	75 (24.8)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.6.3 より抜粋＞

(b) 長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-3 に示す。

重篤な有害事象発現割合は，全体で 68.5%（76/111 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 66.1%（37/56 例）及びプラセボ群が 70.9%（39/55 例）であった。

全体で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は, 肺炎及び低ナトリウム血症（各 9.0%, 10/111 例），並びに心不全及びうっ血性心不全（各 6.3%，7/111 例）であった。重篤な有害事象の多くが治験薬と関連性がおそらくない又は関連性がないと判断された。

また，原疾患別のうち「SIADH/other」グループの重篤な有害事象発現割合は全体で 55.2%（32/58 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 46.4%（13/28 例）及びプラセボ群が 63.3%（19/30 例）であった。グループ全体で発現割合が 5%以上であった重篤な有害事象は，低ナトリウム血症 15.5%（9/58 例）及び冠動脈疾患 5.2%（3/58 例）であった。

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	CHF (N=17) n %	Cirrhosis (N=11) n %	SIADH/other (N=28) n %	Total (N=56) n %	CHF (N=16) n %	Cirrhosis (N=9) n %	SIADH/other (N=30) n %	Total (N=55) n %	CHF (N=33) n %	Cirrhosis (N=20) n %	SIADH/other (N=58) n %	Total (N=111) n %
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (6.7)	3 (5.5)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
心臓障害	急性冠動脈症候群	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	心房細動	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	心房粗動	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心房頻脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心不全	2 (11.8)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (5.4)	4 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.3)	6 (18.2)	1 (5.0)	0 (0.0)	7 (6.3)
	急性心不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	うっ血性心不全	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (7.3)	6 (18.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	7 (6.3)
	心タンポナーデ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心肺停止	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	冠動脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	左室不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	洞性頻脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
内分泌障害	甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
眼障害	失明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
胃腸障害	腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	上腹部痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腹水	0 (0.0)	3 (27.3)	1 (3.6)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (20.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
胃腸障害	憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃炎	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	びらん性胃炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸出血	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	4 (12.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	単径ヘルニア	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	直腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	亜イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	臍ヘルニア穿孔	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腸の軸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (5.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	末梢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	潰瘍性出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肝硬変	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝腎症候群	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	気管支炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	蜂巣炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	膀胱炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	医療機器関連感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	糖尿病性壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	限局性感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	細菌性腹膜炎	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	肺炎	6 (35.3)	1 (9.1)	2 (7.1)	9 (16.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	7 (21.2)	1 (5.0)	2 (3.4)	10 (9.0)
	敗血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	敗血症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	尿路感染	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	圧迫骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	上腕骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
傷害、中毒および処置合併症	腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肋骨骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	硬膜下血腫	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	各種物質毒性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	移植血管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
臨床検査	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血圧上昇	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	国際標準比増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	トロポニン増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	水分過負荷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	血液量増加症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低血糖	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (10.7)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.0)	6 (10.9)	0 (0.0)	1 (5.0)	9 (15.5)	10 (9.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	結腸癌	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	肺の悪性新生物	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
神経系障害	意識変容状態	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	失語症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	浮動性めまい	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肝性脳症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	神経学的症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	多発ニューロパチー	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	失神	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	一過性脳虚血発作	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
精神障害	アルコール症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	うつ病	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	精神状態変化	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	パニック障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.2.1.3-3　原疾患別の重篤な有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
腎および尿路障害	急性腎障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	膀胱頚部硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	誤嚥性肺炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	呼吸不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
血管障害	血腫	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	出血性梗塞	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低血圧	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	リンパ嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	末梢性虚血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢血管障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	側頭動脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血行不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
TOTAL[a]		14 (82.4)	10 (90.9)	13 (46.4)	37 (66.1)	13 (81.3)	7 (77.8)	19 (63.3)	39 (70.9)	27 (81.8)	17 (85.0)	32 (55.2)	76 (68.5)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.6.3 より抜粋＞

(c) SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験で，死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった（2.7.6.2.1.3 (6) (d) ii) 参照）。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

(1) 国内試験

国内第 III 相試験で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-1 に，中止例の一覧表を表 2.7.4.7.3-1 に示す。

投与中止に至った有害事象は 31.3%（5/16 例）に発現した。肺腺癌による中止が 2 例（12.5%）であった。その他はいずれも 1 例の発現で，低ナトリウム血症の急速補正，肝機能異常，及び血中クレアチニン増加が認められた。このうち治験薬と関連性がある投与中止に至った有害事象は，低ナトリウム血症の急速補正及び血中クレアチニン増加であった。

表 2.7.4.2.1.4-1 投与中止に至った有害事象（国内第 III 相試験）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	5 (31.3)
外科および内科処置	
低ナトリウム血症の急速補正	1 (6.3)
肝胆道系障害	
肝機能異常	1 (6.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
肺腺癌	2 (12.5)
臨床検査	
血中クレアチニン増加	1 (6.3)

Note: Adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.5.1 より抜粋＞

(2) 海外試験

(a) 海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-2 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合はトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であり，全体でトルバプタン群 9.4%（30/318 例），プラセボ群 9.6%（29/303 例）であった。トルバプタン群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，急性腎障害（3 例，0.9%），肺の悪性新生物及び心不全（各 2 例，0.6%）であった。投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

また，原疾患別のうち「SIADH/other」グループの投与中止に至った有害事象の発現割合は，トルバプタン群が 6.3%（10/159 例），プラセボ群が 7.9%（13/164 例）と同程度であった。トルバプタン群に認められた投与中止に至った有害事象は，いずれも 1 例の発現であった。

表 2.7.4.2.1.4-2　原疾患別の投与中止に至った有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
心臓障害	心停止	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心不全	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	うっ血性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心原性ショック	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	下痢	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	吐血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
肝胆道系障害	肝不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	感染性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肺炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	中枢神経系結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	無機質欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2.1.4-2　原疾患別の投与中止に至った有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=88) n %	(N=71) n %	(N=159) n %	(N=318) n %	(N=76) n %	(N=63) n %	(N=164) n %	(N=303) n %
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝性脳症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	錯乱状態	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	急性腎障害	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (1.3)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (1.3)
	夜間頻尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	心臓移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	深部静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TOTAL[a]		11 (12.5)	9 (12.7)	10 (6.3)	30 (9.4)	7 (9.2)	9 (14.3)	13 (7.9)	29 (9.6)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.7.3 より抜粋＞

(b) 長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での投与中止に至った有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.4-3 に示す。

投与中止に至った有害事象発現割合は，全体で 17.1%（19/111 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 16.1%（9/56 例）及びプラセボ群が 18.2%（10/55 例）であった。全体で発現例数が 2 例以上であった投与中止に至った有害事象は，心不全（1.8%，2/111 例）のみであり，その他の発現例数はいずれも 1 例であった。

原疾患別のうち「SIADH/other」グループでの投与中止に至った有害事象発現割合は 10.3%（6/58 例）であり，先行試験の投与群別ではトルバプタン群が 7.1%（2/28 例）及びプラセボ群が 13.3%（4/30 例）であった。

表 2.7.4.2.1.4-3　原疾患別の投与中止に至った有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
心臓障害	心不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
胃腸障害	胃腸出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
肝胆道系障害	肝硬変	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ナトリウム増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	失語症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	易刺激性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
腎および尿路障害	腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
血管障害	出血性梗塞	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
TOTAL[a]		4 (23.5)	3 (27.3)	2 (7.1)	9 (16.1)	4 (25.0)	2 (22.2)	4 (13.3)	10 (18.2)	8 (24.2)	5 (25.0)	6 (10.3)	19 (17.1)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.7.3 より抜粋＞

(c) SIADH 臨床薬理試験

SIADH 患者を対象とした臨床薬理試験は，単回投与試験のため該当せず。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 国内試験

国内第 III 相試験では，治験実施計画書及び統計解析計画書で注目すべき有害事象を規定しなかったが，本試験で認められた有害事象についても，スイスの SIADH の CTD「2.7.4 臨床的安全性」で用いられた基準（表 2.7.4.7-1）を基に，注目すべき有害事象を抽出した。本項では，トルバプタンの薬理作用及びこれまでに他の患者集団でみられた有害事象に基づき，トルバプタンとの関連性が考えられる有害事象として，「脱水及び体液量減少関連の有害事象」「脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象」「低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象」「肝障害関連の有害事象」「高ナトリウム血症関連の有害事象」を以下に記載した。

(a) 脱水及び体液量減少関連の有害事象

脱水及び体液量減少関連の有害事象は，口渇 3 例，脱水，口内乾燥，及び起立性低血圧が各 1 例であり，いずれも軽度であった。

(b) 脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象

脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象は，血中クレアチニン増加 2 例であり，いずれも軽度であった。投与中止に至った 1 例は，中止後，回復した。

(c) 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象

低ナトリウム血症の急速補正関連の有害事象は，低ナトリウム血症の急速補正 1 例［2.7.3.3.3.1(2)(b)参照］及び意識消失 1 例［2.7.3.3.3.1(1)(d)参照］であった。低ナトリウム血症の急速補正を発現した被験者（被験者番号 003S00001）は，トルバプタン 7.5 mg を投与開始後，血清 Na 濃度（院内測定値）がベースライン 117 mEq/L から 2 日目投与前に 129 mEq/L まで上昇して，中止基準（治験薬投与後，24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇する）に合致したため，2 日目に治験中止となった。当該被験者は重症（投与前の血清 Na 濃度 120 mEq/L 未満）の低 Na 血症の患者であった。治験薬との関連性は否定できないと判断されたが，新たな臨床症状の発現もなく投与中止にて回復した（表 2.7.4.7.3-1 参照）。

(d) 肝障害関連の有害事象

肝障害関連の有害事象は，肝機能異常 1 例［2.7.3.3.3.1(2)(a)参照］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例，血中アルカリホスファターゼ増加 1 例であり，いずれも軽度であった。肝機能異常を発現した被験者（被験者番号 001S00001）は，トルバプタン 7.5 mg 投与 7 日目の臨床検査値が中止基準［臨床検査値 AST（GOT）又は ALT（GPT）が各治験実施医療機関又は集中測定の基準値上限の 3 倍以上となる］に合致したため，12 日目に治験中止となった。当該被験者は抗癌剤治療を行っており，化学療法に伴う肝機能異常として治験薬との関連性は否定された。

(e)　高ナトリウム血症関連の有害事象

高ナトリウム血症関連の有害事象は，軽度の血中ナトリウム増加 1 例であった。

(2)　海外試験

スイス CTD の「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」では，トルバプタンを投与する際に留意が必要な有害事象として，以下を「注目すべき有害事象」とし，集計した。使用した定義は表 2.7.4.7-1 に示す。

- 脱水及び体液量減少関連の有害事象
- 脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象
- 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象
- 高血糖/低血糖及び糖尿病の新規発現関連の有害事象
- 高尿酸血症/痛風関連の有害事象
- 肝障害関連の有害事象
- アナフィラキシー関連の有害事象
- 尿流出路が閉塞した被験者における急性尿閉関連の有害事象
- 皮膚アレルギー反応関連の有害事象
- 眼圧上昇関連の有害事象
- 緑内障関連の有害事象
- 心不全患者における電解質変化に伴う不整脈関連の有害事象
- 心不全における高ナトリウム血症関連の有害事象
- 心不全における電解質異常関連の有害事象
- 凝固性亢進関連の有害事象

(a)　脱水及び体液量減少関連の有害事象

i)　海外第 III 相試験統合

トルバプタンの薬理作用から予測される，脱水及び体液量減少関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［20.1%（64/318 例）］の方がプラセボ群［5.9%（18/303 例）］より高かった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.1.1 参照）。高頻度に認められた脱水及び体液量減少関連有害事象は，口渇（トルバプタン群 11.9%，プラセボ群 4.0%）及び口内乾燥（9.4%，3.0%）であった。いずれの事象もトルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が高く，トルバプタンの水利尿作用によるものと考えられる。その他の脱水及び体液量減少関連の有害事象ごとの発現割合は，いずれも 2%未満であり，投与群間で差は認められなかった。なお，体位性めまいの発現割合で若干の差（1%未満）はあったものの，臨床的に重要ではないと判断された。

ii)　長期非盲検試験

脱水及び体液量減少関連有害事象全体での発現割合は，26.1%（29/111 例）で，先行試験の

投与群別ではトルバプタン群 23.2%（13/56 例）及びプラセボ群 29.1%（16/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.1.1 参照）。発現割合の高かった発現割合の高かった脱水及び体液量減少関連の有害事象は口渇及び口内乾燥であった。いずれの事象もトルバプタンの水利尿作用と一致していた。

(b) 脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

脱水に伴う腎機能障害関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［3.5%（11/318 例）］，プラセボ群［3.0%（9/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.2.1 参照）。高頻度に認められた脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象は血中クレアチニン増加であり，各群 5 例に発現した。その他の事象は，いずれも 1%未満の発現であった。脱水に伴う腎機能障害関連有害事象の発現割合に投与群間で差は認められなかった。

ii) 長期非盲検試験

脱水に伴う腎機能障害関連有害事象全体での発現割合は，15.3%（17/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 8.9%（5/56 例），プラセボ群 21.8%（12/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.2.1 参照）。発現割合の高かった脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象は腎不全であり，先行試験のトルバプタン群 7.1%及びプラセボ群 12.7%に発現した。その他に発現した脱水に伴う腎機能障害関連有害事象は血中クレアチニン増加，尿量減少，及び腎機能障害であった。

(c) 低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［3.1%（10/318 例）］，プラセボ群［1.0%（3/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.3.1 参照）。高頻度に認められた低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象は脳症であり，トルバプタン群 6 例（1.9%），プラセボ群 2 例（0.7%）に発現した。その他の事象は，いずれも 1%未満の発現であった。低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象ごとの発現割合は，低ナトリウム血症の急速補正（トルバプタン群 0.6%及びプラセボ群 0.0%）を含め，投与群間で差は認められなかった。なお，痙攣発作及びその他の四肢の症状は低ナトリウム血症やその治療と関連する場合があるが，これらの発現割合は低かった。橋中心又は末梢性の髄鞘崩壊は報告されなかった。

ii) 長期非盲検試験

低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連有害事象全体での発現割合は，7.2%（8/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 5.4%（3/56 例），プラセボ群 9.1%（5/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.3.1 参照）。高頻度に認められた低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象は脳症であり，先行試験のトルバプタ

ン群の 3 例及びプラセボ群の 4 例に発現した。低ナトリウム血症の急速補正は先行試験のプラセボ群の 1 例にのみ発現し，トルバプタン群では認められなかった。

(d) 高血糖/低血糖及び糖尿病の新規発現関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

高血糖/低血糖及び糖尿病の新規発現関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［22.6%（72/318 例）］の方がプラセボ群［9.6%（29/303 例）］よりも高かった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.4.1 参照）。高頻度に認められた有害事象は口渇（トルバプタン群 11.9%，プラセボ群 4.0%）及び高血糖（3.8%，0.7%）であった。その他の事象はいずれも 2%未満の発現であり，発現割合に投与群間で差は認められなかった。

ii) 長期非盲検試験

高血糖/低血糖及び糖尿病の新規発現関連有害事象全体での発現割合は，36.0%（40/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 33.9%（19/56 例），プラセボ群 38.2%（21/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.4.1 参照）。高頻度に認められた有害事象は口渇であり，12.6%（14/111 例）に認められた。。その他の事象の発現割合は，いずれも 6%未満であった。

(e) 高尿酸血症/痛風関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

高尿酸血症/痛風関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［3.1%（10/318 例）］，プラセボ群［3.0%（9/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.5.1 参照）。高尿酸血症/痛風関連有害事象は，四肢痛（トルバプタン群 1.9%，プラセボ群 2.3%），血中尿酸増加（0.6%，1.0%），及び痛風（0.6%，0.0%）のみであった。

ii) 長期非盲検試験

高尿酸血症/痛風関連有害事象全体での発現割合は，7.2%（8/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 7.1%(4/56 例)，プラセボ群 7.3%(4/55 例)であった(資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.5.1 参照)。高尿酸血症/痛風関連有害事象は，四肢痛(先行試験のトルバプタン群 3.6%，プラセボ群 7.3%）及び痛風（3.6%，0.0%）が認められた。

(f) 肝障害関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

肝障害関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［11.6%（37/318 例）］，プラセボ群［8.6%（26/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.8.1 参照）。高頻度に認められた肝障害関連有害事象は，腹水（トルバプタン群 5.0%，プラセボ群 4.3%）であった。その他の事象はいずれも 2%未満の発現であった。

ii)　長期非盲検試験

肝障害関連有害事象全体での発現割合は，21.6%（24/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群［26.8%（15/56 例）］，プラセボ群［16.4%（9/55 例）］であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.8.1 参照）。なお，長期非盲検試験に登録した被験者のうち，原疾患が肝硬変の被験者は 18.0%（20/111 例）であり（表 2.7.4.1.3-5），肝障害関連有害事象の発現はこのサブグループの被験者の基礎疾患の病状と一致していた。高頻度に認められた肝障害関連有害事象は腹水（先行試験のトルバプタン群 12.5%，プラセボ群 10.9%）であった。その他に，先行試験のトルバプタン群で 3 例以上に発現した有害事象はなかった。

(g)　アナフィラキシー関連の有害事象

i)　海外第 III 相試験統合

アナフィラキシー関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.9.1 参照）。

ii)　長期非盲検試験

アナフィラキシー関連有害事象として，先行試験のプラセボ群の 1.8%（1/55 例）に循環虚脱が認められた（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.9.1 参照）。

(h)　尿流出路が閉塞した被験者における急性尿閉関連の有害事象

i)　海外第 III 相試験統合

尿流出路閉塞被験者における急性尿閉関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［0.3%（1/318 例）］，プラセボ群［2.0%（6/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.10.1 参照）。トルバプタン群に発現した急性尿閉関連有害事象は尿閉のみであり，尿閉はトルバプタン群 1 例（0.3%）及びプラセボ群 3 例（1.0%）に認められた。急性尿閉関連の有害事象ごとの発現割合に，投与群間で差は認められなかった。

ii)　長期非盲検試験

尿流出路閉塞被験者における急性尿閉関連有害事象全体での発現割合は，3.6%（4/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 1.8%（1/56 例），プラセボ群 5.5%（3/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.10.1 参照）。高頻度に認められた急性尿閉関連有害事象は尿量減少であった。

(i)　皮膚アレルギー反応関連の有害事象

i)　海外第 III 相試験統合

皮膚アレルギー反応関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［3.8%（12/318 例）］，プラセボ群［4.3%（13/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.11.1 参照）。高頻度に認められた皮膚アレルギー反応関連有害事象は発疹（トルバプタン群 2.5%，プラセボ群 2.6%）であった。その他の事象は，いずれも 1%未満の発現であった。皮膚アレルギー反

応関連の有害事象ごとの発現割合に，投与群間で差は認められなかった。

ii)　長期非盲検試験

皮膚アレルギー反応関連有害事象全体での発現割合は，8.1%（9/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 14.3%（8/56 例），プラセボ群 1.8%（1/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.11.1 参照）。高頻度に認められた事象は発疹で，トルバプタン群の 8.9%（5/56 例）に認められたが，治験責任医師により治験薬との関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.11.2 参照）。プラセボ群では発疹は発現しなかった。その他の事象の発現はいずれも各群で 1 例であった。

(j)　眼圧上昇関連の有害事象

「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」，いずれも眼圧上昇関連有害事象は認められなかった（プラセボ対照試験：資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.12.1，長期非盲検試験：資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.12.1 参照）。

(k)　緑内障関連の有害事象

「海外第 III 相試験統合」及び「長期非盲検試験」，いずれも緑内障関連有害事象は認められなかった（海外第 III 相試験統合：資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.12.1，長期非盲検試験：資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.12.1 参照）。

(l)　心不全患者における電解質変化に伴う不整脈関連の有害事象

i)　海外第 III 相試験統合

電解質変化に伴う不整脈関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群 3.8%（12/318 例），プラセボ群 2.6%（8/303 例）であり，群間で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.13.1 参照）。高頻度に発現した電解質変化に伴う不整脈関連で一般的な有害事象は心房細動であり，トルバプタン群の 1.3%（4/318 例），プラセボ群の 0.3%（1/303 例）で報告された。トルバプタン群の心房細動の発現割合はプラセボ群よりもわずかに高いが，これは心房細動が基礎疾患の過程や経路の多様性に関連しているため，解釈が難しく偶発的なものと思われる。その他の事象は，いずれも 1%未満であった。電解質変化に伴う不整脈関連の有害事象ごとの発現割合に，投与群間で差は認められなかった。

ii)　長期非盲検試験

電解質変化に伴う不整脈関連有害事象全体での発現割合は 11.7%（13/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 12.5%（7/56 例），プラセボ群 10.9%（6/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-6.13.1 参照）。心房細動の発現割合は 5.4%（6/111 例），心房頻脈が 2.7%（3/111 例）であった。

(m) 心不全における高ナトリウム血症関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

高ナトリウム血症関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群 0.6%（2/318 例），プラセボ群 0.0%（0/303 例）であり，同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-6.6.1 参照）。心不全における高ナトリウム血症関連有害事象として，血液浸透圧上昇（トルバプタン群 1 例）と血中ナトリウム増加（トルバプタン群 1 例）のみ報告された。

ii) 長期非盲検試験

高ナトリウム血症関連有害事象は，血中ナトリウム増加が 0.9%（1/111 例）のみであった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-LT-6.6.1 参照）。

(n) 心不全における電解質異常関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

電解質異常関連有害事象は血中カリウム増加のみで，トルバプタン群の 0.3%（1/318 例）及びプラセボ群の 0.7%（2/303 例）で報告された（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-6.7.1 参照）。

ii) 長期非盲検試験

電解質異常関連有害事象の発現割合は，3.6%（4/111 例）であり，先行試験の投与群別では血中カリウム増加が各群 2 例（3.6%）で報告された（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-LT-6.7.1 参照）。

(o) 凝固性亢進関連の有害事象

i) 海外第 III 相試験統合

凝固性亢進関連有害事象全体での発現割合は，トルバプタン群［0.9%（3/318 例）］，プラセボ群［0.3%（1/303 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-6.17.1 参照）。凝固性亢進関連有害事象はいずれも 1 例にのみ発現し，発現割合は 1%未満であった。凝固性亢進関連の有害事象ごとの発現割合に，投与群間で差は認められなかった。

ii) 長期非盲検試験

凝固性亢進関連有害事象全体での発現割合は，7.2%（8/111 例）で，先行試験の投与群別ではトルバプタン群 8.9%（5/56 例），プラセボ群 5.5%（3/55 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-LT-6.17.1 参照）。高頻度に認められた凝固性亢進関連有害事象は末梢動脈閉塞性疾患及び一過性脳虚血発作であった。その他に凝固性亢進関連有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料である国内第 III 相試験で認められた死亡及び重篤な有害事象に関する叙述は，2.7.6.3.1.3 (7) (d)及び 156-14-003 試験の治験総括報告書 14.3.1 及び 14.3.2 項（資料番号 5.3.5.2-01 参照）に示した。

国内第 III 相試験での死亡 2 例（被験者番号 004S00002，015S00005）はいずれも SIADH の原疾

患である肺腺癌の進行による死亡であり，治験薬との関連性は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象 3 例のうち，被験者番号 005S00001 に認められた一過性の意識消失は，治験薬投与終了後 4 日からの輸液及び化学療法による体液量増加のため血清 Na 濃度が低下したことに伴って発現したものであり，治験薬との関連性は否定された。被験者番号 008S00002 に発現した菌血症・出血・反回神経麻痺は，感染症，齲歯治療時の出血，及び肺神経内分泌腫瘍（原疾患）の状態や進行に関連して発現したものであり，いずれも治験薬との関連性は否定された。被験者番号 029S00001 は高齢（8[redacted] 歳）の患者で，維持用量 15 mg に決定された後，外来移行となったが，翌日に頻尿が発現し，その後，外来受診にて動悸と倦怠感を訴えたため，ホルター心電図検査でモニタリングを行うために入院した。ホルター心電図の解析により中等度の上室性・心室性期外収縮（単発）が確認された。排尿頻度の上昇が被験者の負担となり，これらの事象が発現したとされ，治験薬との関連性が否定されなかった。トルバプタン 15 mg から 7.5 mg に減量後，回復した。

海外の SALT-1，SALT-2 試験での死亡及びその他の重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-01：16.1 及び 16.2，資料番号 5.3.5.4-02：16.1 及び 16.2 参照）に示した。原疾患別のうち「SIADH/Other」グループに分類された被験者で死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者番号と事象名の一覧を表 2.7.4.7.4-1 に添付した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国内試験

国内第 III 相試験で，ベースライン値が基準範囲内であり，最終投与翌日に基準範囲外であった臨床検査値のうち，増加方向に変化した被験者が 3 例以上認められた項目は，血糖（7/12 例），クレアチニン（4/8 例），BUN（4/13 例），白血球分画（単球）（4/12 例），白血球分画（好中球）（3/10 例），コレステロール（3/13 例）であった。減少方向に変化した被験者が 3 例以上認められた項目は，赤血球（絶対数）（3/7 例），白血球（絶対数）（3/13 例），及びトランスフェリン（3/13 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-10.2.1，CT-10.3.1.1，CT-10.3.1.2，CT-10.3.1.3 参照）。

血清 Na 濃度の変動に関して，ベースライン値（Day 1）から Day 2 までに 11 mEq/L 上昇した被験者が 1 例認められ，低ナトリウム血症の急速補正の有害事象として報告された。また，最終投与翌日の血清 Na 濃度は 12 例が正常（低値異常 4 例）であったが，フォローアップ検査までに多くの被験者でベースライン値と同レベルまで低下（低値異常 12 例）していた。

薬物性肝障害に関連する臨床検査値異常は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-13.1 参照）。

2.7.4.3.2 海外試験

2.7.4.3.2.1 海外第 III 相試験統合

(1) 臨床的に重要な臨床検査値異常

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での臨床的に重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3.2.1-1 に示す。

高頻度に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常（トルバプタン群の 10%以上に発現）は，血糖（22.3%），尿素窒素（18.6%），及び尿酸（12.3%）の上昇，アルブミン（16.9%），血清ナトリウム（16.7%），及びヘモグロビン（15.9%）の低下であり，これら異常が認められた被験者の多くはベースライン値も高値又は低値であり，臨床的に問題となるものではなかった。発現割合の群間差> 3%であった臨床的に重要な臨床検査値異常は，トルバプタン群の方が高かったのは尿素窒素増加，尿酸増加，リンパ球（絶対数）減少，プラセボ群の方が高かったのは好中球（絶対数）減少，及び血清ナトリウム低下であった。

特記すべき事項として，血清ナトリウム低下がトルバプタン群（16.7%）よりもプラセボ群（38.5%）で高い発現割合で，臨床的に重要な検査値異常として報告された。また，血清ナトリウム上昇はトルバプタン群の 1 例（0.5%）のみに発現し，プラセボ群では認められなかった。トルバプタン群 9.1%，プラセボ群 6.8%に，臨床的に重要な血清クレアチニン上昇が認められた。尿酸増加は，トルバプタン群（12.3%）の方がプラセボ群（8.0%）よりも高い発現割合で，臨床的に重要な検査値異常として報告された。尿酸増加は長期投与時に認められる典型的な事象であり，ADPKD の長期試験（1～3 年間）でも尿酸増加が認められた。なお，痛風がトルバプタン群の 2 例（0.6%）に認められ，プラセボ群では発現しなかった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.5.1 参照）。トルバプタン群の 2 例に発現した痛風は，いずれも治験責任医師により治験薬との関連性は否定できる，又は関連性はないと判断された（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-6.5.2 参照）。その他に臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合に，投与群間で差はなかった。

表 2.7.4.3.2.1-1　臨床的に重要な臨床検査値異常（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

Test	Abnormality	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo	
		Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
Hematology					
Activated partial thromboplastin time (sec)	Increased	230	5 (2.2)	215	5 (2.3)
Eosinophils, absolute (thous/uL)	Increased	29	0 (0.0)	26	0 (0.0)
Hemoglobin (g/dL)	Decreased	227	36 (15.9)	222	37 (16.7)
Hemoglobin (g/dL)	Increased	227	0 (0.0)	222	0 (0.0)
Lymphocytes, absolute (thous/uL)	Decreased	29	2 (6.9)	26	1 (3.8)
Neutrophils, absolute (thous/uL)	Decreased	29	0 (0.0)	26	2 (7.7)
Platelet count (thous /uL)	Decreased	268	13 (4.9)	260	12 (4.6)
Prothrombin time INR	Increased	77	1 (1.3)	74	1 (1.4)
White blood count (thous/uL)	Decreased	227	4 (1.8)	222	8 (3.6)
White blood count (thous/uL)	Increased	227	9 (4.0)	222	14 (6.3)
Serum chemistry					
ALT (SGPT) (IU/L)	Increased	290	7 (2.4)	276	15 (5.4)
AST (SGOT) (IU/L)	Increased	288	17 (5.9)	269	12 (4.5)
Albumin (g/dL)	Decreased	243	41 (16.9)	232	36 (15.5)
Alkaline phosphatase (IU/L)	Increased	293	10 (3.4)	283	6 (2.1)
Bilirubin, total (mg/dL)	Increased	287	22 (7.7)	268	19 (7.1)
Calcium (mg/dL)	Decreased	244	17 (7.0)	239	14 (5.9)
Calcium (mg/dL)	Increased	244	7 (2.9)	239	0 (0.0)
Cholesterol, total (mg/dL)	Increased	244	5 (2.0)	239	5 (2.1)
Creatinine (mg/dL)	Increased	307	28 (9.1)	294	20 (6.8)
Glucose (mg/dL)	Decreased	305	8 (2.6)	287	9 (3.1)
Glucose (mg/dL)	Increased	305	68 (22.3)	287	61 (21.3)
Glutamyl transferase (IU/L)	Increased	243	18 (7.4)	237	23 (9.7)
Potassium (mEq/L)	Decreased	303	6 (2.0)	291	6 (2.1)
Potassium (mEq/L)	Increased	303	18 (5.9)	291	18 (6.2)
Protein, total serum (g/dL)	Decreased	293	29 (9.9)	282	31 (11.0)
Sodium (mEq/L)	Decreased	222	37 (16.7)	218	84 (38.5)
Sodium (mEq/L)	Increased	222	1 (0.5)	218	0 (0.0)
Urea nitrogen (mg/dL)	Increased	307	57 (18.6)	293	43 (14.7)
Uric acid (mg/dL)	Increased	285	35 (12.3)	274	22 (8.0)

INR: International normalized ratio

[a] Ne is the total number of subjects with baseline and at least one postbaseline result for the test.

[b] n is the number of subjects meeting the criteria for potential clinical significance.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.3.1.2-1＞

(2)　肝障害関連の臨床検査値異常

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合で，肝障害関連の臨床検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3.2.1-2 に示す。

肝障害関連臨床検査値異常の発現割合は，投与群間で同程度であった。プラセボ群よりも発現割合が高かったトルバプタン群の肝障害関連臨床検査値異常は，「ALT >5 × ULN」（トルバプタン群 2.0%，プラセボ群 1.0%），「ALT > 20 × ULN」（0.3%，0.0%）及び「総ビリルビン > 2 × ULN」

（15.7%，15.4%）であった。その他の肝障害関連臨床検査値異常の発現割合は，プラセボ群の方が高かった。

表 2.7.4.3.2.1-2　肝障害関連の臨床検査値異常（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo	
Abnormality	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
ALT>3 × ULN	305	15 (4.9)	287	15 (5.2)
ALT>5 × ULN	305	6 (2.0)	287	3 (1.0)
ALT>10 × ULN	305	2 (0.7)	287	2 (0.7)
ALT>20 × ULN	305	1 (0.3)	287	0 (0.0)
AST>3 × ULN	306	26 (8.5)	287	28 (9.8)
AST>5 × ULN	306	7 (2.3)	287	7 (2.4)
AST>10 × ULN	306	0 (0.0)	287	2 (0.7)
AST>20 × ULN	306	0 (0.0)	287	0 (0.0)
ALT>3 × ULN or AST>3 × ULN	306	30 (9.8)	287	31 (10.8)
BT>2 × ULN	305	48 (15.7)	285	44 (15.4)
ALT>3 × ULN and BT>2 × ULN	304	2 (0.7)	285	5 (1.8)
AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	305	11 (3.6)	285	17 (6.0)
ALT or AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	305	13 (4.3)	285	17 (6.0)
ALT>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP ≤2 × ULN	302	2 (0.7)	284	5 (1.8)
AST>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP ≤2 × ULN	303	9 (3.0)	284	16 (5.6)
ALT or AST >3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP ≤2 × ULN	303	11 (3.6)	284	16 (5.6)
ALT>3 × ULN and AST>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP≤2 × ULN	302	0 (0.0)	284	4 (1.4)

ALP: alkaline phosphatase, BT: Bilirubin total, ULN: Uppuer limits of normal

[a] Ne is the total number of subjects at least one postbaseline result for the test(s).

[b] n is the number of subjects meeting the criteria.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.7.1.9-1＞

2.7.4.3.2.2　長期非盲検試験

(1)　臨床的に重要な臨床検査値異常

SALT-WATER 試験での臨床的に重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3.2.2-1 に示す。

高頻度に認められた臨床的に重要な血液生化学検査値異常（先行試験のトルバプタン群の臨床検査値異常発現割合 >15%）は，増加が総ビリルビン（16.7%），クレアチニン（23.5%），血糖（32.7%），カリウム（15.7%），及び尿素窒素（45.1%），減少がナトリウム（30.9%）であった。これらの異常値が認められた被験者の多くは，ベースライン値も高値又は低値であり，臨床的に問題となるものではなかった。臨床的に重要な血糖及びカリウムの異常増加が先行試験のトルバプタン群でプラセボ群よりも若干高かったものの，発現割合の差は 6%未満であった。臨床的に重要な血液生化学検査値異常の発現割合に，先行試験の投与群間で差は認められなかった。なお，臨床的に重要なナトリウム減少の発現割合は，先行試験のプラセボ群（36.4%）の方がトルバプタン群（30.9%）よりも高かった。先行試験のトルバプタン群で臨床的に重要なナトリウム増加

が認められた被験者はいなかった。

高頻度に認められた臨床的に重要な血液学的検査値異常（先行試験のトルバプタン群の臨床検査値異常発現割合 >15%）は，ヘモグロビン減少（22.0%）のみであった。臨床的に重要な血液学的検査値異常のうち，先行試験のトルバプタン群での発現割合がプラセボ群よりも高かった項目は，ヘモグロビン減少及び白血球数増加であったが，いずれも差は 4%未満であった。臨床的に重要なヘマトクリット異常は認められなかった。臨床的に重要な血液学的検査値異常が認められた被験者の割合に，先行試験の投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.4.3.2.2-1　臨床的に重要な臨床検査値異常（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment					
		Tolvaptan 15-60 mg		Placebo		Total	
Test	Abnormality	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
Hematology							
Activated partial thromboplastin time (sec)	Increased	37	2 (5.4)	35	5 (14.3)	72	7 (9.7)
Eosinophils, absolute (thous/uL)	Increased	8	0 (0.0)	9	0 (0.0)	17	0 (0.0)
Hemoglobin (g/dL)	Decreased	50	11 (22.0)	46	10 (21.7)	96	21 (21.9)
Hemoglobin (g/dL)	Increased	50	0 (0.0)	46	0 (0.0)	96	0 (0.0)
Lymphocytes, absolute (thous/uL)	Decreased	8	0 (0.0)	8	1 (12.5)	16	1 (6.3)
Neutrophils, absolute (thous/uL)	Decreased	10	0 (0.0)	9	0 (0.0)	19	0 (0.0)
Platelet count (thous/uL)	Decreased	50	2 (4.0)	46	3 (6.5)	96	5 (5.2)
Prothrombin time INR	Increased	8	1 (12.5)	8	1 (12.5)	16	2 (12.5)
Prothrombin time INR (%)	Increased	8	0 (0.0)	6	0 (0.0)	14	0 (0.0)
White blood count (thous/uL)	Decreased	50	2 (4.0)	46	3 (6.5)	96	5 (5.2)
White blood count (thous/uL)	Increased	50	3 (6.0)	46	1 (2.2)	96	4 (4.2)
Serum chemistry							
ALT (SGPT) (IU/L)	Increased	49	3 (6.1)	45	2 (4.4)	94	5 (5.3)
AST (SGOT) (IU/L)	Increased	49	7 (14.3)	45	4 (8.9)	94	11 (11.7)
Bilirubin, total (mg/dL)	Increased	48	8 (16.7)	45	6 (13.3)	93	14 (15.1)
Creatinine (mg/dL)	Increased	51	12 (23.5)	52	9 (17.3)	103	21 (20.4)
Glucose (mg/dL)	Decreased	49	3 (6.1)	48	3 (6.3)	97	6 (6.2)
Glucose (mg/dL)	Increased	49	16 (32.7)	48	15 (31.3)	97	31 (32.0)
Potassium (mEq/L)	Decreased	51	1 (2.0)	51	4 (7.8)	102	5 (4.9)
Potassium (mEq/L)	Increased	51	8 (15.7)	51	5 (9.8)	102	13 (12.7)
Sodium (mEq/L)	Decreased	55	17 (30.9)	55	20 (36.4)	110	37 (33.6)
Sodium (mEq/L)	Increased	55	0 (0.0)	55	0 (0.0)	110	0 (0.0)
Urea nitrogen (mg/dL)	Increased	51	23 (45.1)	49	20 (40.8)	100	43 (43.0)

[a] Ne is the total number of subjects with baseline and at least one post-baseline result for the test.

[b] n is the number of subjects meeting the criteria for potential clinical significance.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.3.4.2-1＞

(2)　肝障害関連の臨床検査値異常

SALT-WATER 試験で，肝障害関連の臨床検 査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.3.2.2-2 に示す。

肝障害関連の臨床検査値異常の発現割合は，先行試験の投与群間で同程度であった。先行試験のトルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった（群間差 >5%）肝障害関連の臨床検査値異常は，「AST >3 × ULN」，「総ビリルビン >2 × ULN」，「AST >3 × ULN 及び総ビリルビン >2 × ULN」，及び「ALT 又は AST >3 × ULN 及び総ビリルビン >2 × ULN」であった。

表 2.7.4.3.2.2-2　肝障害関連の臨床検査値異常（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment					
	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo		Total	
Abnormality	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
ALT>3 × ULN	55	2 (3.6)	53	2 (3.8)	108	4 (3.7)
ALT>5 × ULN	55	0 (0.0)	53	1 (1.9)	108	1 (0.9)
ALT>10 × ULN	55	0 (0.0)	53	1 (1.9)	108	1 (0.9)
ALT>20 × ULN	55	0 (0.0)	53	0 (0.0)	108	0 (0.0)
AST>3 × ULN	55	5 (9.1)	53	2 (3.8)	108	7 (6.5)
AST>5 × ULN	55	1 (1.8)	53	2 (3.8)	108	3 (2.8)
AST>10 × ULN	55	0 (0.0)	53	0 (0.0)	108	0 (0.0)
AST>20 × ULN	55	0 (0.0)	53	0 (0.0)	108	0 (0.0)
ALT>3 × ULN or AST>3 × ULN	55	5 (9.1)	53	4 (7.5)	108	9 (8.3)
BT>2 × ULN	55	8 (14.5)	52	4 (7.7)	107	12 (11.2)
ALT>3 × ULN and BT>2 × ULN	55	2 (3.6)	52	0 (0.0)	107	2 (1.9)
AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	55	5 (9.1)	52	2 (3.8)	107	7 (6.5)
ALT or AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	55	5 (9.1)	52	2 (3.8)	107	7 (6.5)

[a] Ne is the total number of subjects at least one postbaseline result for the test(s).

[b] n is the number of subjects meeting the criteria.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.2.1.7.4.9-1＞

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン及び体重

2.7.4.4.1.1　国内試験

バイタルサインの各項目で，トルバプタン投与前後で特に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：：Table 12.5.2-1 参照）。なお，体重のベースラインから最終投与翌日までの平均変化量（標準偏差）は，−1.67（2.27）kg であった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-11.1 参照）。

2.7.4.4.1.2　海外試験

(1)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.4.1.2-1 に示す。

バイタルサイン及び体重のベースラインから最終投与時までの平均変化量において，群間で臨床的に意味のある差は認められず（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-8.2.1 参照），トルバプタン投与はバイタルサイン及び体重に対して悪影響を及ぼさないことが示された。トルバプタン群の 10%を超える被験者に認められた臨床的に重要なバイタルサインの変動は，「体重増加 7%以上」（12.4%），「仰臥位の拡張期血圧 50 mmHg 以下で，かつ 15 mmHg 以上低下」（11.0%），及び

「仰臥位の収縮期血圧 90 mmHg 以下で，かつ 20 mmHg 以上低下」（10.7%）であったが，これらの変動が認められた被験者の多くはベースライン値も高値又は低値であり，プラセボ群も同様の結果であった。プラセボ群よりトルバプタン群の発現割合が高く，群間差が 3%を超えた臨床的に重要なバイタルサインの変動は，「仰臥位の収縮期血圧 90 mmHg 以下で，かつ 20 mmHg 以上低下」のみであった。臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合に，投与群間で差はなかった。

表 2.7.4.4.1.2-1　臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo	
Test Criteria	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
Weight (kg)				
Increase of ≥7% in Body Weight	251	31 (12.4)	241	31 (12.9)
Temperature (°C)				
Increase of ≥1.1 to ≥38.3	315	13 (4.1)	299	4 (1.3)
Supine Diastolic BP (mmHg)				
≤50 mmHg + Decrease of ≥15 mmHg	318	35 (11.0)	303	29 (9.6)
≥105 mmHg + Increase of ≥15 mmHg	318	7 (2.2)	303	3 (1.0)
Supine Systolic BP (mmHg)				
≤90 mmHg + Decrease of ≥20 mmHg	318	34 (10.7)	303	17 (5.6)
≥180 mmHg + Increase of ≥20 mmHg	318	14 (4.4)	303	12 (4.0)
Supine Heart Rate (beats/min)				
≤50 bpm + Decrease of ≥15 bpm	318	5 (1.6)	303	6 (2.0)
≥120 bpm + Increase of ≥15 bpm	318	11 (3.5)	303	7 (2.3)

bpm: beats per minute，BP: blood pressure

[a] Ne is the total number of subjects with a postbaseline weight result at the visit.

[b] n is the number of subjects meeting the criteria for potential clinical relevance.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.4.1.1-1＞

(2)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での臨床的に重要なバイタルサインの変動を表 2.7.4.4.1.2-2 に示す。

臨床的に重要なバイタルサインの変動の発現割合は，「仰臥位の脈拍数」以外は先行試験のトルバプタン群及びプラセボ群で同程度であった。臨床的に重要な「仰臥位の脈拍数の減少（50 bpm 以下かつ 15 bpm 以上の減少）」が，先行試験のトルバプタン群の 10.7%（6/56 例）に認められ，プラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.4.4.1.2-2　臨床的に重要なバイタルサインの変動（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment					
	Tolvaptan 15-60mg		Placebo		Total	
Test Criteria	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]	Ne[a]	n (%)[b]
Weight (kg)						
Increase of ≥7% in Body Weight	56	23 (41.1)	53	22 (41.5)	109	45 (41.3)
Supine Diastolic BP (mmHg)						
≤50 mmHg + Decrease of ≥15 mmHg	56	5 (8.9)	53	6 (11.3)	109	11 (10.1)
≥105 mmHg + Increase of ≥15 mmHg	56	2 (3.6)	53	1 (1.9)	109	3 (2.8)
Supine Systolic BP (mmHg)						
≤90 mmHg + Decrease of ≥20 mmHg	56	7 (12.5)	53	6 (11.3)	109	13 (11.9)
≥180 mmHg + Increase of ≥20 mmHg	56	3 (5.4)	53	3 (5.7)	109	6 (5.5)
Supine Heart Rate (beats/min)						
≤50 bpm + Decrease of ≥15 bpm	56	6 (10.7)	53	0 (0.0)	109	6 (5.5)
≥120 bpm + Increase of ≥15 bpm	56	1 (1.8)	53	2 (3.8)	109	3 (2.8)

[a] Ne is the total number of subjects with baseline and at least one postbaseline result for the test.

[b] n is the number of subjects meeting the criteria for potential clinical significance.

＜資料番号 5.3.5.3-03：Table 2.7.4.4.1.4-1＞

2.7.4.4.2　12 誘導心電図

2.7.4.4.2.1　国内試験

トルバプタン投与後の QTc 間隔（QTcF）に関して，治験薬投与後から最終投与翌日までに 1 回でも「>450 msec」となった被験者は 1 例（6.3%）で，「>480 msec」となった被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：CT-12.3.1 参照）。また，最終投与翌日までのベースラインからの変化量が 1 回でも「>30 msec」となった被験者は 2 例（12.5%）で，「>60 msec」となった被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.5.3-2 参照）。

2.7.4.4.2.2　海外試験

海外第 III 相試験統合及び長期非盲検試験では，心電図間隔の解析を実施した。これらの試験の QT/QTc パラメータのカテゴリカル解析の基準を表 2.7.4.4.2.2-1 に示す。

表 2.7.4.4.2.2-1　QT/QTc パラメータのカテゴリカル解析の基準

Parameter	Category	Criteria
Heart Rate	Decrease	25% decrease from baseline with heart rate <50 bpm
	Increase	25% increase from baseline with heart rate >100 bpm
PR Interval	Increase	≥25% change from baseline with PR interval >200 msec
QRS Interval	Increase	≥25% change from baseline with QRS interval >100 msec
QT, QTcB, QTcF	New Onset (>500 msec)	New onset (>500 msec) in QT/QTc means a subject who has a value >500 msec during treatment period but not at baseline
QTcB, QTcF	Increase 30 - 60 msec	Change from baseline value increased by >30 and ≤60 msec in QTc
	Increase >60 msec	Change from baseline value increased by >60 msec in QTc

QTcB: QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula，QTcF: QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula

Note: QTc categorical change criteria apply to QTcB and QTcF.

＜資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 SAP Table 7.5-1＞

(1)　海外第 III 相試験統合

低 Na 血症の海外第 III 相試験統合での臨床的に重要な心電図の変動を表 2.7.4.4.2.2-2 に示す。

最終投与時の心拍数の平均増加量はトルバプタン群（12.43 回/分）の方がプラセボ群（8.85 回/分）よりも高かったが（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-9.1.1 参照），その他の心電図パラメータの平均変化量にトルバプタン群とプラセボ群で大きな差はなかった。

トルバプタン群で多く認められた（発現割合>10%）臨床的に重要な心電図の変動は，QTcB 間隔 30～60 msec 延長（28.3%），QTcF 間隔 30～60 msec 延長（22.1%），新たな不整脈の発現（15.0%），及び問題となる心室性異常の変動（12.1%）であった。プラセボ群と比較してトルバプタン群で多く認められた（群間差 >3%）臨床的に重要な心電図の変動は，問題となる心室性異常の変動，QTcB 間隔 30～60 msec 延長，及び新たな異常調律の発現であった。その他に臨床的に重要な心電図の変動が認められた被験者の割合に，投与群間で差はなかった。

表 2.7.4.4.2.2-2　臨床的に重要な心電図の変動（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo	
Category	Ne[e]	n (%)[f]	Ne[e]	n (%)[f]
VENT Outliers				
Notable Changes[a]	240	29 (12.1)	237	18 (7.6)
PR Outliers				
Notable Changes[b]	207	1 (0.5)	197	7 (3.6)
QRS Outliers				
Notable Changes[c]	240	14 (5.8)	237	16 (6.8)
QT				
New Onset (>500 msec)[d]	240	4 (1.7)	237	6 (2.5)
QTcB				
New Onset (>500 msec)[d]	240	17 (7.1)	237	16 (6.8)
30 - 60 msec	240	68 (28.3)	237	55 (23.2)
>60 msec	240	21 (8.8)	237	14 (5.9)
QTcF				
New Onset (>500 msec)[d]	240	12 (5.0)	237	9 (3.8)
30 - 60 msec	240	53 (22.1)	237	52 (21.9)
>60 msec	240	12 (5.0)	237	9 (3.8)
U Waves				
New Abnormal U Waves	240	0 (0.0)	237	0 (0.0)
ST Segment				
New ST Segment Changes	240	11 (4.6)	237	10 (4.2)
T Waves				
New T Wave Changes	240	8 (3.3)	237	16 (6.8)
Rhythm				
New Abnormal Rhythm	240	13 (5.4)	237	4 (1.7)
RBBB, LBBB, MI				
New RBBB, LBBB, MI	240	6 (2.5)	237	7 (3.0)
Arrhythmia				
New Arrhythmia	240	36 (15.0)	237	31 (13.1)

LBBB: left bundle branch block, MI: myocardial infarction, RBBB: right bundle branch block, VENT: ventricular

[a] 25% decrease from baseline and VENT <50 bpm or 25% increase from baseline and VENT >100 bpm.

[b] ≥25% change from baseline when PR >200 msec.

[c] ≥25% change from baseline when QRS >100 msec.

[d] New onset (>500 msec) in QT, QTcB, or QTcF means a subject who has a value >500 msec during the treatment period but not at a baseline visit.

[e] Ne = # of patients in the safety population with at least one postbaseline observation.

[f] n = # of patients who met the criteria in at least one of the postbaseline observation.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-9.2.1＞

(2)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での臨床的に重要な心電図の変動を表 2.7.4.4.2.2-3 に示す。

心電図パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB 間隔，及び QTcF 間隔）は，試験期間を通してベースラインからの臨床的に重要な変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-9.1 参照）。

臨床的に重要な心電図異常の発現割合は低く，QTcF 間隔延長（30～60 msec 及び 60 msec 超），QTcB 間隔延長（60 msec 超）の発現割合が先行試験の投与群間で 5%以上差があった以外は，先行試験の投与群間で差は認められなかった。QTcF 間隔延長（30～60 msec）の発現割合は，先行試験のトルバプタン群（11.5%，6/52 例）の方がプラセボ群（6.0%，3/50 例）よりも高かった。より臨床的に重要な指標である QTcB 及び QTcF 間隔の延長（60 msec 超）の発現割合は，先行試験のプラセボ群の方がトルバプタン群よりも高かった［QTcB 間隔延長（60 msec 超）：先行試験のトルバプタン群 9.6%（5/52 例），プラセボ群 18.0%（9/50 例），QTcF 間隔延長（60 msec 超）：先行試験のトルバプタン群 7.7%（4/52 例），プラセボ群 16.0%（8/50 例）］。心電図パラメータのカテゴリカル解析の結果，全体的に臨床的に重要な変動は認められなかった。

表 2.7.4.4.2.2-3　臨床的に重要な心電図の変動（長期非盲検試験－低 Na 血症）

	Previous Treatment					
	Tolvaptan 15-60 mg		Placebo		Total	
Category	Ne[e]	n (%)[f]	Ne[e]	n (%)[f]	Ne[e]	n (%)[f]
VENT Outliers						
Notable Changes[a]	52	5 (9.6)	51	3 (5.9)	103	8 (7.8)
PR Outliers						
Notable Changes[b]	46	3 (6.5)	43	3 (7.0)	89	6 (6.7)
QRS Outliers						
Notable Changes[c]	52	5 (9.6)	50	3 (6.0)	102	8 (7.8)
QT						
New Onset (>500 msec)[d]	52	2 (3.9)	50	2 (4.0)	102	4 (3.9)
QTcB						
New Onset (>500 msec)[d]	52	2 (3.9)	50	2 (4.0)	102	4 (3.9)
30 - 60 msec	52	8 (15.4)	50	7 (14.0)	102	15 (14.7)
>60 msec	52	5 (9.6)	50	9 (18.0)	102	14 (13.7)
QTcF						
New Onset (>500 msec)[d]	52	0 (0.0)	50	2 (4.0)	102	12 (2.0)
30 - 60 msec	52	6 (11.5)	50	3 (6.0)	102	9 (8.8)
>60 msec	52	4 (7.7)	50	8 (16.0)	102	12 (11.8)

[a] 25% decrease from baseline and VENT <50 bpm or 25% increase from baseline and VENT >100 bpm.

[b] ≥25% change from baseline when PR >200 msec.

[c] ≥25% change from baseline when QRS >100 msec.

[d] New onset (>500 msec) in QT, QTcB, or QTcF means a subject who has a value >500 msec during the treatment period but not at a baseline visit.

[e] Ne = # of patients in the safety population with at least one postbaseline observation.

[f] n = # of patients who met the criteria in at least one of the postbaseline observation.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-9.2.1＞

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　SIADH 原疾患

国内第 III 相試験での SIADH の原疾患別の有害事象を表 2.7.4.7.3-2 に示す。

原疾患グループ別の有害事象発現割合は，「異所性 ADH 産生腫瘍」が 100.0%（10/10 例），「それ以外」が 83.3%（5/6 例）であった。発現例数に 3 例以上差があった有害事象は食欲減退で「異所性 ADH 産生腫瘍」30.0%（3/10 例），「それ以外」0.0%（0/6 例）であった。「異所性 ADH 産生腫瘍」の被験者で発現した食欲減退は，いずれも治験薬の関連性が否定された。

2.7.4.5.1.2　SIADH 重症度

国内第 III 相試験でのベースラインの血清 Na 濃度別の有害事象を表 2.7.4.7.3-3 に示す。

ベースラインの血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別の有害事象発現割合は，「130 mEq/L 未満」が 100.0%（10/10 例），「130 mEq/L 以上」が 83.3%（5/6 例）であった。発現例数に 3 例以上差があった有害事象は，口渇及び食欲減退で，いずれも「130 mEq/L 未満」30.0%（3/10 例），「130 mEq/L 以上」0.0%（0/6 例）であった。

2.7.4.5.1.3　年齢

(1)　海外第 III 相試験統合

海外第 III 相試験統合での，ベースラインの年齢別の有害事象発現割合は，トルバプタン群「65 歳未満」82.7%（143/173 例），「65 歳以上」77.9%（113/145 例），プラセボ群「65 歳未満」74.0%（114/154 例），「65 歳以上」75.2%（112/149 例）であり，全体の発現割合と比べて差はなかった（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.8.3 参照）。トルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は，「65 歳未満」が口内乾燥（トルバプタン群 12.7%，プラセボ群 2.6%，以下同順），便秘（8.7%，3.2%），末梢性浮腫（13.3%，9.1%），口喝（15.0%，5.2%），及び頻尿（6.4%，1.9%），「65 歳以上」が尿路感染（9.0%，2.7%），胸痛（4.1%，0.0%），腹部膨満（4.1%，0.7%），口喝（8.3%，2.7%），便秘（8.3%，4.0%），及び悪心（8.3%，4.7%）であった。トルバプタン群で認められた「65 歳未満」の発現割合が「65 歳以上」よりも顕著に高かった有害事象は，口内乾燥（65 歳未満 12.7%，65 歳以上 5.5%，以下同順），腹水（7.5%，2.1%），末梢性浮腫（13.3%，8.3%），口喝（15.0%，8.3%），高カリウム血症（6.9%，2.1%），及び腹痛（6.9%，0.7%）であり，「65 歳以上」の発現割合が「65 歳未満」よりも高かった有害事象は，頭痛（4.6%，7.6%）及び尿路感染（1.2%，9.0%）であった。その他の有害事象では，各投与群の発現割合に年齢区分による差は認められなかった。

(2)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での，ベースラインの年齢別の有害事象発現割合は，全体では「65 歳未満」94.5%（52/55 例），「65 歳以上」94.6%（53/56 例）であり，年齢区分による差は認められなかった。先行試験のトルバプタン群「65 歳未満」93.1%（27/29 例），「65 歳以上」92.6%（25/27

例），プラセボ群「65 歳未満」96.2%（25/26 例），「65 歳以上」96.6%（28/29 例）であった（資料番号 5.3.5.3-04，CT-LT-5.8.3 参照）。

2.7.4.5.1.4　性別

(1)　海外第 III 相試験統合

海外第 III 相試験統合での，性別の有害事象発現割合は，トルバプタン群では男性 80.8%（143/177 例），女性 80.1%（113/141 例），プラセボ群では男性 76.1%（124/163 例），女性 72.9%（102/140 例）であり，全体の発現割合と一致していた（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-5.8.1 参照）。トルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は，男性が口渇（トルバプタン群 11.9%，プラセボ群 3.1%，以下同順），口内乾燥（7.9%，1.8%），頻尿（6.2%，1.2%），心不全（4.5%，1.2%），腹部膨満（5.1%，1.8%），発熱（4.5%，1.2%），そう痒症（4.5%，1.2%），及び浮動性めまい（5.6%，2.5%），女性が口渇（12.1%，5.0%），口内乾燥（11.3%，4.3%），便秘（11.3%，4.3%），無力症（7.1%，1.4%），及び疲労（8.5%，4.3%）であった。トルバプタン群で男性の発現割合が女性よりも高かった有害事象は，高カリウム血症（男性 6.2%，女性 2.8%，以下同順），貧血（4.0%，1.4%），心不全（4.5%，0.7%），腹痛（5.6%，2.1%），筋痙縮（4.0%，0.0%），鼻出血（4.0%，0.7%），そう痒症（4.5%，1.4%），腹水（6.2%，3.5%），急性腎障害（5.1%，0.7%），及びうっ血性心不全（4.0%，1.4%）であり，女性の発現割合が男性よりも高かった有害事象は，疲労（4.5%，8.5%）及び便秘（6.2%，11.3%）であった。その他の有害事象では，各投与群の発現割合に性別による差は認められなかった。

(2)　長期非盲検試験

SALT-WATER 試験での，性別の有害事象発現割合は，先行試験のトルバプタン群では男性 92.9%（26/28 例），女性 92.9%（26/28 例），プラセボ群では男性 96.3%（26/27 例），女性 96.4%（27/28 例）であり，全体の発現割合と比べて差はなかった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-LT-5.8.1 参照）。先行試験のトルバプタン群の方がプラセボ群よりも発現割合が高かった有害事象は，男性が肺炎（先行試験のトルバプタン群 28.6%，プラセボ群 0.0%，以下同順），末梢性浮腫（25.0%，7.4%），並びに慢性閉塞性肺疾患，鼻出血，及び気管支炎（各 14.3%，3.7%），女性が下痢（28.6%，17.9%），悪心（21.4%，10.7%），頭痛（17.9%，7.1%），並びにうつ病及び浮腫（各 14.3%，3.6%）であった。先行試験のトルバプタン群の男性の発現割合が女性よりも顕著に高かった有害事象は，肺炎（男性 28.6%，女性 10.7%，以下同順），腹水（17.9%，7.1%），胸痛，慢性閉塞性肺疾患，及び鼻出血（各 14.3%，3.6%），並びに末梢性浮腫（25.0%，14.3%）であり，女性の発現割合が男性よりも高かった有害事象は下痢（7.1%，28.6%），悪心（7.1%，21.4%），背部痛（3.6%，14.3%），及び尿路感染（7.1%，21.4%）であった。その他の有害事象では，先行試験の各投与群の発現割合に性別による差は認められなかった。

2.7.4.5.1.5　過度の利尿作用と関連する可能性のある被験者背景

過度の利尿作用と関連する可能性のある被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）について，「水利尿作用に起因する可能性がある有害事象」の発現との関連性を検討した。

「水利尿作用に起因すると考えられる有害事象」は，「2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析」で用いた「注目すべき有害事象」のうち，水利尿作用に起因すると考えられる 3 つのカテゴリー「脱水及び体液量減少関連の有害事象」「脱水に伴う腎機能障害関連の有害事象」「低ナトリウム血症の急速補正及び神経学的後遺症関連の有害事象」に該当する有害事象を 1 つでも発現した被験者数を集計した。

国内第 III 相試験のデータを用いた検討は，例数が少ないために困難であったことから，SALT 試験統合データ（「SIADH/other」グループ，トルバプタン群）を用いて関連性の検討を行った（資料番号 5.3.5.3-05 参照）。

各被験者背景（血清 Na 濃度，年齢，体重，腎機能）のサブグループ別に，SALT 試験統合データの「SIADH/other」グループ（トルバプタン群）での「水利尿作用に起因すると考えられる有害事象」の発現例数を表 2.7.4.5.1.5-1 に示す。「年齢」又は「体重」については，「水利尿作用に起因すると考えられる有害事象」の発現との関連性はなかった。「血清 Na 濃度」と「腎機能」については，一方のサブグループが少数例又は 0 例であったため，「水利尿作用に起因すると考えられる有害事象」の発現との関連については不明であった。

表 2.7.4.5.1.5-1　各被験者背景別の水利尿作用に起因すると考えられる有害事象発現割合（SALT 試験統合－「SIADH/other」グループ，トルバプタン群）

被験者背景	N	有害事象 例数（発現割合）
ベースラインの血清 Na 濃度		
125 mEq/L 未満	7	1 (14.3 %)
125 mEq/L 以上	79	22 (27.8 %)
年齢		
65 歳未満	46	14 (30.4 %)
65 歳以上	40	9 (22.5 %)
ベースラインの体重		
70 kg 未満	41	9 (22.0 %)
70 kg 以上	45	14 (31.1 %)
ベースラインの腎機能（eGFR）		
30 mL/min/1.73m^2 未満	2	0 (0.0 %)
30 mL/min/1.73m^2 以上	82	23 (28.0 %)

＜資料番号 5.3.5.3-05：SALT 試験統合 A-2.1，A-2.2，A-2.3，A-2.4＞

2.7.4.5.2　外因性要因

軽度又は無症候性の低 Na 血症の患者に対する基本治療には，利尿薬，基礎疾患の原因の是正，及び水分摂取制限が含まれる。基礎疾患の症状及び徴候をコントロールするため，β ブロッカー，利尿薬，ACE 阻害薬などの併用薬を用いることもある。海外で実施された低 Na 血症の第 III 相プ

ラセボ対照試験の安全性統合解析において，併用薬使用により有害事象の発現に影響があるか探索的に検討した。対象とした併用薬には，β ブロッカー，ACE 阻害薬，ARB，カリウム保持性利尿薬，ワルファリン，ジゴキシン，糖尿病薬，CYP3A4 酵素阻害薬及び誘導薬，ナトリウムを含むサプリメント，カリウムを含むサプリメントが含まれた。有害事象発現例で併用薬を使用したトルバプタン 15～60 mg 投与例とプラセボ投与例を比較した。

併用薬を使用した被験者のうち，カリウム保持性利尿薬（トルバプタン群 90.7%，プラセボ群 78.1%，以下同順），ワルファリン（94.7%，84.1%），ジゴキシン（100.0%，84.2%），CYP3A4 酵素誘導薬（93.5%，69.0%），及びカリウムを含むサプリメント（94.7%，85.1%）を使用した被験者において，プラセボ群よりトルバプタン群で有害事象が多く（群間差 >3%）報告された（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-5.8.9，CT-PC-5.8.10，CT-PC-5.8.11，CT-PC-5.8.14，CT-PC-5.8.16 参照）。しかしながら，プラセボ群よりトルバプタン群で多く認められた有害事象は，口渇，口内乾燥，疲労などトルバプタンの薬理作用に関連した事象であり，これらの事象以外の有害事象発現割合は，いずれの部分集団でもプラセボ群とトルバプタン群で同様であった。β ブロッカー，ACE 阻害薬，ARB，糖尿病薬，CYP3A4 酵素阻害薬，及びナトリウムを含むサプリメントを併用した部分集団では，投与群間で臨床的に意味のある有害事象の発現割合の差は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-04 : CT-PC-5.8.6，CT-PC-5.8.7，CT-PC-5.8.8，CT-PC-5.8.12，CT-PC-5.8.13，CT-PC-5.8.15 参照）。

なお，国内第 III 相試験では，外因性要因に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

CYP3A4 はトルバプタンの主要代謝酵素である[1,2]。トルバプタンが他の CYP3A4 基質の薬物動態に与える影響は認められていない[3,4,5]。クリアランスの低下により，トルバプタンの曝露量が増加することから，CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用は注意が必要である[6,7,8]。

CYP3A4 誘導薬との使用は，トルバプタンの効果を減弱する可能性があるため注意が必要である。トルバプタンは P-糖蛋白の基質であるが，臨床的に重要な阻害作用は示さない[9]。V_2-受容体拮抗薬であるトルバプタンは，フォンウィルブランド病，軽症の血友病，慢性腎臓病で認められる出血の予防又は治療に用いられるバソプレシンの合成類似化合物であるデスモプレシンの V_2-受容体の活性化を妨げる可能性がある。軽症のフォンウィルブランド病を有する男性患者に，トルバプタンの経口投与後約 2 時間に，デスモプレシンの点滴静注を行ったところ，フォンウィルブランド因子抗原又は第 VIII 因子は予測される活性上昇を示さなかった[10]。このため，トルバプタンと V_2-受容体作動薬との併用は推奨しない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

胚・胎児発生試験として，トルバプタンを，妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期に経口投与した。ラットでは，1000 mg/kg で胎児体重の減少及び骨化の遅延，100 mg/kg 以上で母動物毒性（体重増加の抑制及び摂餌量の減少）が認められた。ウサギでは 100 mg/kg 以上で体重増加の抑制，摂餌量の減少，300 mg/kg 以上で流産の増加，1000 mg/kg で胚・胎児死亡の増加，催奇形性（胎児における小眼球，眼瞼開存，口蓋裂，短肢，及び骨格奇形）が認められた。300 mg/kg では，催奇形性への影響は認められなかった。

国内第 III 相試験（156-14-003）では，妊婦，授乳中の女性，妊娠している可能性のある女性は，除外基準に設定した。また，試験期間中に被験者の妊娠の報告はなかった。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日時点で，トルバプタンを投与された被験者 21 例とトルバプタンを投与された被験者のパートナー8 例に妊娠が報告されている。トルバプタンを投与された被験者 21 例のうち 7 例は生児出産となった。生児出産であった母親のうち 2 例には，妊娠高血圧が報告された。日本における 1 例（156-10-003 試験，ADPKD 患者対象）では，出生児に新生児黄疸が認められたが回復した。新生児黄疸は新生児で高頻度に発現するため，治験薬との関連性は，治験責任医師により否定された。この出生児には両側腎嚢胞も認められた。トルバプタンを投与された被験者における残りの妊娠 14 件のうち，5 件は選択的妊娠中絶，4 件は自然流産，2 例は子宮外妊娠，1 例は死産，1 例は稽留流産（156-08-271 試験の 1 例における初回妊娠；本被験者はその後，2 回目の妊娠で妊娠高血圧を発現したが，生児出産となった）となり，1 例の転帰は報告されなかった。パートナーの妊娠 6 例は生児出産となり，既知の異常はなかった。1 例は自然流産となった。1 例の被験者のパートナーの妊娠については，転帰が報告されなかった。

トルバプタンの試験で報告された，トルバプタンを投与された被験者及びその被験者のパートナーの妊娠の一覧を表 2.7.4.5.4-1 に示す。

表 2.7.4.5.4-1　　トルバプタンを投与された被験者及びその被験者のパートナーの妊娠の一覧

治験番号	被験者 ID	事象	転帰
156-[redacted]-003	[redacted]003-SS0246-001	妊娠	子宮外妊娠
	[redacted]003-SS0136-020	妊娠	不明[a]
156-04-251	[redacted]	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	妊娠	選択的妊娠中絶
	[redacted]	妊娠	選択的妊娠中絶
	[redacted]	妊娠	選択的妊娠中絶
	[redacted]	妊娠	自然流産
	[redacted]	妊娠	選択的妊娠中絶
156-08-271	[redacted]	妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted][b]	妊娠	稽留流産
		妊娠高血圧	回復，生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	妊娠	生児出産，既知の異常なし
	[redacted]	妊娠	子宮外妊娠
	[redacted]	妊娠	死産

表 2.7.4.5.4-1　　トルバプタンを投与された被験者及びその被験者のパートナーの妊娠の一覧（続き）

治験番号	被験者 ID	事象	転帰
156-10-003	2907	妊娠 妊娠高血圧	生児出産，既知の異常なし
	2902	妊娠	生児出産。新生児黄疸が認められたが回復した。新生児黄疸は新生児で高頻度に発現するため，治験薬との関連性は治験責任医師によって否定された。新生児には両側腎嚢胞の異常が認められた。
	2722	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
	2742	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
	2724	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
	2624	パートナーの妊娠	生児出産，既知の異常なし
156-09-290	[redacted]	妊娠	自然流産
	[redacted]	妊娠	自然流産
156-13-210	[redacted]	妊娠	自然流産
	[redacted]	妊娠	選択的妊娠中絶
	[redacted]	パートナーの妊娠	自然流産
156-13-211[c]	[redacted]	パートナーの妊娠	不明[a]

[a] 国際医学団体協議会（CIOMS）フォームにおいて，妊娠転帰に関する情報は報告されなかった。

[b] 被験者 [redacted] は試験期間中に 2 回妊娠した。1 回目は稽留流産となり，2 回目は妊娠高血圧を発現したが，生児出産となった。

[c] 試験は現在進行中である。

2.7.4.5.5　　過量投与

国内第 III 相試験（156-14-003）では，試験期間中に過量投与の報告はなかった。

健康成人で 480 mg までの単回経口投与及び 300 mg までの 1 日 1 回 5 日間反復経口投与において，良好な忍容性が認められた。トルバプタン中毒に対する特定の解毒剤はない。急性過量投与時の徴候及び症状として，薬理作用（血清 Na 濃度上昇，多尿，口渇，脱水，血液量減少症）の過剰反応が予想される。急速な血清 Na 増加の発現割合及び重症度が上昇する可能性がある。ラット及びイヌでトルバプタン経口投与の場合，50%致死量（LD_{50}）の中央値 >2000 mg/kg である。ラット又はイヌにトルバプタン 2000 mg/kg（投与可能最大量）を単回経口投与した場合の死亡は認められていない。トルバプタン 2000 mg/kg の単回経口投与は，マウスにとって致死量であり，死亡例では自発運動の低下，よろめき歩行，振戦，及び低体温などの毒性症状が認められた。

過量投与した場合，まず毒性の程度を見極めることが重要である。過量投与の詳細な経緯と内容を入手し，生理学的検査を実施すること。複数の薬剤が関与している可能性も考慮すること。治療としては，呼吸，心電図，血圧をモニターしながら，対症療法及び補助療法を行い，必要に応じて水分及び電解質を補給する。強力で長期にわたる水利尿作用が予想され，水分の経口摂取で対応できない場合に，電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら，低張液を静脈内投与すること。心電図のモニターを直ちに開始し，検査値が正常範囲に戻るまで継続する。トルバプタンは，ヒトの血漿蛋白との結合率が高く（98%を超える），透析はトルバプタンの除去には効果

的でない。過量投与された患者が回復するまで，医療上の管理及び観察を継続すること。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

本概要に含まれた臨床試験のいずれにも，トルバプタンの依存性や乱用の可能性を示す結果は認められなかった。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

国内第 III 相試験では，投与終了後 7～10 日間のフォローアップ期ではトルバプタンの離脱症状及び反跳現象に関連した有害事象は認められなかった。

トルバプタンの離脱症状及び反跳現象の可能性を評価するために，海外で実施した低 Na 血症の第 III 相プラセボ対照試験（資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.9 参照）及び長期非盲検試験（資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.9 参照）において，トルバプタンとプラセボの有害事象発現割合を比較した。各データセットの被験者で，投与終了後 7 日間のフォローアップ期の有害事象の発現割合を比較した。

これらのデータ解析に基づくと，低 Na 血症患者においてトルバプタンの離脱と関連する有害反応は特に認められなかった。

トルバプタンを投与した被験者とプラセボを投与した被験者間で，投与終了/中止後 7 日以内に発現した有害事象の発現割合に大きな不均衡は認められなかった。この期間に発現した有害事象は，原疾患や合併症の特徴と概ね一致していた。

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

トルバプタンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について観察する目的の試験は実施していない。低 Na 血症の第 III 相プラセボ対照試験では，トルバプタンを投与した被験者で浮動性めまいがやや高かった（トルバプタン群 6.0%，プラセボ群 5.0%）が，精神障害の発現割合はプラセボ投与と比べてトルバプタン投与で同様であった。脱水や血液量減少に伴う症状（失神寸前の状態，失神，動悸，意識消失など）はトルバプタン群で発現する割合が高かった。トルバプタン投与中にめまいなどがあらわれた際には，転倒に注意が必要である。また，高所作業，自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際にも注意が必要である。

2.7.4.6　　市販後データ

市販後データは，2019 年 1 月 18 日に発行された PSUR 第 16 版（集積期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）から，全世界の市販後の安全性情報を示した。

2.7.4.6.1　　販売状況

トルバプタンは 2009 年 5 月 19 日（国際誕生日）に米国で，心不全，肝硬変，及び SIADH 患者を含む，臨床的に問題となる体液貯留型及び体液正常型の低 Na 血症の治療薬として，販売承認を取得した（2013 年 4 月に肝硬変患者は削除された）。さらに米国では，2018 年 4 月 23 日に「常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）が急速に進行するリスクを有する成人における腎機能低下の抑制」に対する効能・効果で販売承認を取得した。

また，欧州では 2009 年 8 月 3 日に「成人での SIADH による低 Na 血症の治療」及び 2015 年 5 月 27 日に「慢性腎不全のステージ 1 から 3 で進行が速い ADPKD の進行抑制」に対して販売承認を取得した。

日本では，商品名「サムスカ®錠」として，2010 年 10 月 27 日に「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，2013 年 9 月 13 日に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」を，2014 年 3 月 24 日に「腎容積が既に増大しており，かつ，腎容積の増大速度が速い ADPKD の進行抑制」を，それぞれ効能・効果として承認され販売されている。

2.7.4.6.2　推定曝露患者数

20[redacted]年[redacted]月現在，トルバプタンは世界 46 の国又は地域で登録又は承認されている。累積で 15705 人がトルバプタンの臨床試験プログラムに組入れられ，このうち 9732 人の被験者にトルバプタンが投与された。市販後データから，トルバプタンによる全世界の推定累積曝露量及び推定曝露期間は，それぞれ約 319542 人・年及び 60494 人・年であった。

2.7.4.6.3　国内及び海外で報告された重篤な副作用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された市販後の重篤な副作用を表 2.7.4.6.3-1 に示した。

重篤な副作用は，自発報告では 3576 件，市販後の非介入試験からの報告では 3612 件であった。

このうち，報告が多かった重篤な副作用は，自発報告では低ナトリウム血症の急速補正 298 件，高ナトリウム血症 227 件，死亡 212 件，肝機能異常 131 件，入院 104 件，市販後の非介入試験からの報告では低ナトリウム血症の急速補正 159 件，血中尿素増加 142 件，腎機能障害 106 件，死亡 105 件であった。

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
Total	3576	3612
感染症および寄生虫症	122	314
腹部感染	0	1
虫垂炎	0	4
アスペルギルス感染	1	1
異型肺炎	0	1
菌血症	1	4
細菌感染	0	2
胆道感染	0	1
細気管支炎	0	1
気管支炎	2	1
細菌性気管支炎	0	1
気管支肺アスペルギルス症	1	0
カンジダ感染	1	1
蜂巣炎	2	6
中枢神経系感染	0	1
クロストリジウム性大腸炎	0	1
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1	1
結膜炎	1	0
膀胱炎	1	1
医療機器関連敗血症	0	2
憩室炎	2	6
耳感染	1	0
気腫性腎盂腎炎	1	0
脳炎	2	0
ウイルス性脳炎	0	1
心内膜炎	2	0
感染性腸炎	0	1
細菌性腸炎	0	1
精巣上体炎	0	2
丹毒	1	0
大腸菌感染	0	2
大腸菌性敗血症	1	1
真菌感染	2	0
胃腸炎	1	3
歯肉炎	1	0
ＨＩＶ感染	1	0
肝嚢胞感染	0	11
帯状疱疹	0	1
感染性嚢腫	3	5
感染	5	14
伝染性単核症	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
インフルエンザ	1	3
腎感染	0	4
クレブシエラ性菌血症	0	1
下気道感染	1	1
肺感染	1	2
リンパ節結核	0	2
髄膜炎	0	1
クリプトコッカス性髄膜炎	0	1
真菌性髄膜炎	1	0
結核性髄膜炎	0	1
脊髄炎	1	0
上咽頭炎	1	4
好中球減少性感染	0	1
好中球減少性敗血症	1	1
食道カンジダ症	1	0
精巣炎	0	2
中咽頭カンジダ症	0	1
病原体耐性	0	1
直腸周囲膿瘍	0	1
腹膜炎	1	9
細菌性腹膜炎	1	9
扁桃周囲炎	0	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1
肺炎	41	59
細菌性肺炎	1	0
真菌性肺炎	1	0
ブドウ球菌性肺炎	2	0
偽膜性大腸炎	0	3
腎盂腎炎	3	12
急性腎盂腎炎	0	2
腎嚢胞感染	3	29
気道感染	0	4
敗血症	13	35
敗血症性ショック	8	7
真菌性副鼻腔炎	0	1
ブドウ球菌感染	2	0
ブドウ球菌性敗血症	0	2
レンサ球菌感染	0	1
上気道感染	1	2
尿路感染	3	24
泌尿生殖器細菌感染	0	1
尿路性敗血症	0	5
ウイルス感染	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20■ 年 ■月 ■日～20■ 年 ■ 月 ■ 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	98	199
腺癌	0	1
結腸腺癌	0	1
副腎癌	1	0
副腎新生物	0	1
血管肉腫	0	1
基底細胞癌	1	2
遠隔転移を伴う胆道癌	0	1
膀胱癌	0	1
脳新生物	2	0
乳癌	0	2
遠隔転移を伴う乳癌	0	1
気管支癌	15	2
癌疼痛	1	3
脳血管腫	0	1
子宮頚部癌	1	2
慢性骨髄単球性白血病	0	1
結腸癌	0	2
頭蓋咽頭腫	0	1
胃癌	2	4
神経膠芽細胞腫	1	0
多形性神経膠芽細胞腫	1	0
肝癌	4	11
遠隔転移を伴う肝癌	0	1
再発肝癌	0	1
肝新生物	1	0
肝細胞癌	4	33
浸潤性乳管癌	0	1
白血病	2	0
肝癌破裂	1	7
肺腺癌	0	2
遠隔転移を伴う肺癌	1	1
再発肺癌、細胞タイプ不明	0	1
肺癌第４期、細胞タイプ不明	1	0
肺新生物	0	1
肺の悪性新生物	13	19
癌性リンパ管症	1	0
リンパ腫	3	1
腎盂の悪性新生物	0	1
原発巣不明の悪性新生物	0	2
悪性新生物進行	6	15
悪性胸水	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
悪性中皮腫	0	1
骨転移	0	4
中枢神経系転移	0	1
肝転移	2	1
肺転移	1	0
膵転移	0	1
遠隔転移を伴う新生物	1	3
骨髄異形成症候群	1	1
骨髄線維症	0	1
悪性新生物	8	9
新生物進行	3	8
神経芽腫	0	1
神経内分泌癌	0	1
非小細胞肺癌第４期	1	0
遠隔転移を伴う食道癌	1	0
食道癌	0	4
腫瘍合併症	1	0
中咽頭癌	1	0
再発卵巣癌	0	1
膵癌	1	8
遠隔転移を伴う膵癌	1	0
悪性心嚢液貯留	0	1
形質細胞性骨髄腫	1	0
胸膜新生物	0	1
真性多血症	0	1
前立腺癌	0	3
直腸癌	0	2
再発癌	1	0
皮膚癌	0	1
小細胞癌	1	2
小細胞肺癌	10	9
進展型小細胞肺癌	0	5
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	0	1
移行上皮癌	0	1
腫瘍疼痛	0	2
ワルデンストローム・マクログロブリン血症	1	0
血液およびリンパ系障害	59	63
無顆粒球症	5	0
貧血	11	20
巨赤芽球性貧血	1	0
骨髄機能不全	0	2
凝血異常	0	1
播種性血管内凝固	15	8

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
好酸球増加症	1	0
発熱性好中球減少症	0	3
溶血性貧血	2	0
ヘパリン起因性血小板減少症	0	1
免疫性血小板減少性紫斑病	1	0
鉄欠乏性貧血	0	2
白血球増加症	0	1
白血球減少症	1	5
腎性貧血	1	2
好中球減少症	2	6
汎血球減少症	15	6
血小板減少症	4	6
免疫系障害	8	3
アミロイドーシス	1	1
アナフィラキシー反応	0	1
アナフィラキシーショック	1	0
アナフィラキシー様反応	1	0
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1	0
血球貪食性リンパ組織球症	1	0
過敏症	2	1
移植拒絶反応	1	0
内分泌障害	10	8
自己免疫性甲状腺炎	0	1
クッシング症候群	1	0
尿崩症	4	1
甲状腺機能亢進症	0	1
甲状腺機能低下症	1	3
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	2
甲状腺腫瘤	1	0
亜急性甲状腺炎	1	0
甲状腺中毒クリーゼ	1	0
代謝および栄養障害	430	215
アシドーシス	1	1
悪液質	0	1
食欲減退	8	10
脱水	54	26
糖尿病	4	4
脂質異常症	0	1
電解質失調	2	1
成長障害	1	2
栄養補給障害	0	1
体液平衡失調	0	1
水分摂取量減少	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
水分過負荷	3	1
体液貯留	2	1
痛風	0	3
高アンモニア血症	6	0
高クロール血症	0	1
高クレアチニン血症	0	1
高血糖	9	4
高カリウム血症	24	33
高脂血症	1	0
高ナトリウム血症	227	36
高アルカリホスファターゼ血症	0	1
高トリグリセリド血症	0	1
高尿酸血症	3	9
血液量増加症	0	2
低アルブミン血症	2	4
低カルシウム血症	1	0
低クロール血症	2	0
低血糖	6	2
低カリウム血症	8	13
低マグネシウム血症	1	0
低ナトリウム血症	54	44
過小食	3	2
血液量減少症	1	2
食欲亢進	1	0
乳酸アシドーシス	2	0
マラスムス	2	1
代謝性アシドーシス	1	1
代謝性アルカローシス	1	0
多飲症	0	4
精神障害	71	48
異常行動	1	0
攻撃性	0	1
激越	0	1
アルコール離脱症候群	0	1
不安	3	2
無感情	0	1
精神緩慢	1	0
自殺既遂	2	0
錯乱状態	25	8
譫妄	9	8
振戦譫妄	0	1
妄想	2	0
抑うつ気分	1	0

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature — Serious — Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources — Serious — Cumulative
うつ病	1	6
失見当識	5	3
情動障害	0	1
遂行機能障害	1	0
恐怖	0	1
幻覚	3	0
幻視	1	0
不眠症	1	3
精神障害	1	0
精神疲労	0	1
精神状態変化	10	2
無言症	1	0
パニック反応	0	1
落ち着きのなさ	1	1
統合失調症	0	1
睡眠障害	0	3
身体症状症	0	1
自殺念慮	1	0
自殺企図	0	1
思考異常	1	0
神経系障害	344	203
意識変容状態	42	5
健忘	0	1
無嗅覚	1	0
失語症	2	1
失声症	0	1
反射消失	0	1
平衡障害	2	1
運動緩慢	1	0
脳損傷	2	1
脳浮腫	5	0
脳幹出血	1	0
脳幹梗塞	2	0
灼熱感	1	0
頚動脈瘤	0	1
頚動脈狭窄	0	1
馬尾症候群	0	1
中枢痛症候群	1	0
小脳梗塞	0	2
大脳動脈塞栓症	4	2
大脳萎縮	0	1
大脳障害	3	1
脳出血	3	8

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
脳梗塞	20	10
脳血管発作	5	8
間代性痙攣	1	0
認知障害	1	0
昏睡	6	0
肝性昏睡	1	3
協調運動異常	1	0
認知症	2	4
アルツハイマー型認知症	0	1
脱髄	5	0
意識レベルの低下	17	6
糖尿病性高浸透圧性昏睡	1	0
注意力障害	2	0
浮動性めまい	6	8
構語障害	5	0
ジスキネジア	3	0
ジストニア	1	0
塞栓性脳梗塞	1	0
塞栓性脳卒中	3	1
脳症	3	3
てんかん	1	6
顔面麻痺	0	1
全身性強直性間代性発作	1	1
ギラン・バレー症候群	1	0
頭蓋内出血	1	0
出血性脳梗塞	0	1
出血性卒中	0	1
頭痛	5	9
片麻痺	2	0
肝性脳症	49	42
水頭症	1	0
高圧性水頭症	0	1
筋緊張亢進	1	0
感覚鈍麻	1	1
運動低下	1	0
低ナトリウム血性脳症	1	0
頭蓋内動脈瘤	0	5
ラクナ梗塞	0	1
嗜眠	2	3
意識消失	14	9
記憶障害	0	1
代謝性脳症	2	1
片頭痛	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature — Serious — Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources — Serious — Cumulative
不全単麻痺	0	1
運動障害	1	0
ミオクローヌス	1	0
神経系障害	1	0
神経学的症状	1	0
浸透圧性脱髄症候群	31	0
錯感覚	1	0
麻痺	2	0
不全対麻痺	1	0
パーキンソン病	1	1
パーキンソニズム	2	0
部分発作	1	2
末梢性運動ニューロパチー	0	1
多発ニューロパチー	1	0
失神寸前の状態	0	1
精神運動亢進	2	0
被殻出血	0	1
四肢麻痺	2	0
回復性虚血性神経脱落症候	1	0
破裂性脳動脈瘤	2	0
痙攣発作	28	11
傾眠	8	6
会話障害	2	0
てんかん重積状態	0	2
くも膜下出血	3	8
失神	6	6
視床出血	0	1
血栓性脳梗塞	0	1
中毒性脳症	0	1
一過性脳虚血発作	4	3
振戦	2	0
刺激無反応	2	0
椎骨動脈解離	0	1
視野欠損	1	0
眼障害	10	11
黒内障	0	1
眼瞼痙攣	0	1
失明	3	0
片側失明	1	0
白内障	0	3
複視	0	1
眼出血	0	1
黄斑線維症	1	0

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
散瞳	1	0
網膜変性	0	1
網膜剥離	1	1
視力低下	0	2
視力障害	3	0
耳および迷路障害	5	6
難聴	0	1
耳不快感	1	0
突発性難聴	3	0
回転性めまい	1	4
頭位性回転性めまい	0	1
心臓障害	175	285
急性心筋梗塞	0	3
狭心症	1	4
不安定狭心症	0	1
大動脈弁疾患	0	1
大動脈弁閉鎖不全症	0	1
大動脈弁狭窄	0	2
不整脈	0	11
心房細動	9	12
心房粗動	0	1
心房頻脈	0	1
心房血栓症	1	1
完全房室ブロック	1	1
徐脈	2	3
心アミロイドーシス	1	0
心停止	9	9
心障害	3	0
心不全	76	99
急性心不全	3	12
慢性心不全	4	5
うっ血性心不全	20	24
心細動	0	1
心臓弁膜疾患	0	2
心肺停止	6	11
心原性ショック	3	2
心筋症	2	0
心腎症候群	1	1
心血管不全	0	1
慢性左室不全	0	1
伝導障害	1	0
うっ血性心筋症	0	1
冠動脈疾患	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
冠動脈狭窄	0	1
チアノーゼ	0	1
心室内伝導障害	1	0
虚血性心筋症	0	1
左室機能不全	0	1
左室不全	0	1
低心拍出量症候群	3	4
心筋梗塞	8	9
心筋虚血	0	1
動悸	1	1
心嚢液貯留	1	1
心膜炎	0	3
洞性徐脈	0	1
洞結節機能不全	0	1
上室性頻脈	2	6
頻脈性不整脈	0	2
頻脈	0	2
トルサード　ド　ポアント	0	1
三尖弁閉鎖不全症	0	1
心室性不整脈	0	3
心室性期外収縮	1	2
心室細動	7	8
心室性頻脈性不整脈	0	2
心室性頻脈	8	20
血管障害	54	78
動脈瘤	0	1
動脈瘤破裂	1	0
血管異形成	0	1
大動脈瘤	1	2
大動脈瘤破裂	0	1
大動脈解離	1	4
大動脈狭窄	0	1
動脈閉塞性疾患	1	0
出血性静脈瘤	2	0
循環虚脱	2	6
深部静脈血栓症	7	5
拡張期高血圧	0	1
塞栓症	1	0
出血	1	2
ほてり	0	2
高血圧	6	10
高血圧クリーゼ	0	1
低血圧	10	19

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
血液量減少性ショック	1	1
虚血	0	1
リンパ浮腫	0	1
起立性低血圧	2	0
蒼白	1	1
末梢動脈閉塞	0	1
末梢動脈血栓症	1	0
末梢血管塞栓症	0	1
末梢性虚血	0	1
末梢静脈疾患	0	1
末梢循環不良	1	0
レイノー現象	1	0
ショック	8	6
出血性ショック	3	1
上大静脈狭窄	0	1
血栓性静脈炎	0	1
血栓症	2	2
静脈瘤	0	1
静脈瘤破裂	0	2
血管炎	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	126	147
急性肺水腫	1	0
急性呼吸窮迫症候群	0	2
急性呼吸不全	2	9
胞隔炎	1	0
アレルギー性胞隔炎	1	0
誤嚥	2	5
喘息	1	1
無気肺	0	1
息詰まり	0	1
慢性閉塞性肺疾患	6	7
咳嗽	0	3
発声障害	1	0
呼吸困難	18	26
安静時呼吸困難	1	0
労作性呼吸困難	1	1
肺気腫	0	1
鼻出血	3	1
喀血	0	2
血胸	0	2
肝性胸水	0	1
高炭酸ガス血症	2	4
低換気	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
低酸素症	3	6
間質性肺疾患	18	4
肺障害	1	1
口腔咽頭痛	1	0
咽頭出血	0	1
胸水	8	13
胸膜痛	1	0
誤嚥性肺炎	11	15
肺臓炎	1	3
肺胞出血	1	0
肺動脈性肺高血圧症	2	0
肺動脈狭窄	0	1
肺うっ血	1	0
肺塞栓症	7	5
肺線維症	2	0
肺高血圧症	3	0
肺腫瘤	1	1
肺水腫	5	6
呼吸停止	4	1
呼吸障害	1	0
呼吸不全	13	21
上気道の炎症	0	1
喘鳴	2	0
胃腸障害	106	182
腹部不快感	1	2
腹部膨満	1	5
腹部ヘルニア	1	1
腹部腫瘤	0	1
腹痛	5	9
上腹部痛	3	6
痔瘻	1	0
肛門出血	1	0
肛門失禁	1	0
腹水	3	20
虚血性大腸炎	1	0
潰瘍性大腸炎	1	0
便秘	1	3
齲歯	0	1
下痢	6	8
口内乾燥	2	1
十二指腸潰瘍	2	4
出血性十二指腸潰瘍	0	2
消化不良	1	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
嚥下障害	6	1
腸炎	0	3
腹膜垂炎	1	0
おくび	1	0
糞塊	1	0
食中毒	0	1
機能性胃腸障害	0	1
胃潰瘍	1	0
出血性胃潰瘍	0	1
胃腸障害	0	1
胃腸出血	10	15
消化管穿孔	2	0
胃食道逆流性疾患	0	1
舌痛	1	0
吐血	2	3
痔出血	0	2
イレウス	3	0
麻痺性イレウス	1	0
胃排出不全	1	0
鼠径ヘルニア	0	1
腸管虚血	4	0
腸閉塞	3	1
腸管穿孔	1	2
腹腔内出血	0	1
大腸穿孔	0	2
大腸ポリープ	0	2
下部消化管出血	0	2
マロリー・ワイス症候群	0	1
メレナ	1	1
悪心	8	15
嚥下痛	1	0
食道潰瘍	0	1
食道静脈瘤出血	6	20
食道炎	0	1
口腔粘膜水疱形成	1	0
口腔内痛	1	0
膵炎	4	4
急性膵炎	1	2
壊死性膵炎	0	1
口の錯感覚	0	1
ひだ舌	1	0
直腸出血	0	1
レッチング	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
小腸閉塞	0	1
口内炎	0	1
亜イレウス	1	0
舌腫脹	1	1
舌変色	1	0
舌潰瘍	0	1
歯の障害	0	1
臍ヘルニア	0	2
上部消化管出血	3	4
食道静脈瘤	0	2
嘔吐	7	16
肝胆道系障害	277	280
急性肝不全	6	2
慢性肝不全の急性増悪	0	1
胆管閉塞	1	0
胆管結石	1	1
胆管瘻	0	1
胆管炎	1	1
急性胆管炎	0	1
胆嚢炎	6	2
急性胆嚢炎	0	1
胆石症	1	0
胆汁うっ滞	0	3
慢性肝不全	1	0
アルコール性肝硬変	0	2
薬物性肝障害	11	3
胆嚢破裂	1	0
肝硬変	16	26
肝臓うっ血	1	2
肝嚢胞	0	3
肝嚢胞破裂	0	1
肝不全	19	52
肝機能異常	131	94
肝臓痛	0	1
脂肪肝	2	1
肝炎	7	0
急性肝炎	6	1
劇症肝炎	6	1
肝胆道系疾患	1	0
肝細胞損傷	3	0
肝腫大	0	4
肝腎不全	0	7
肝腎症候群	7	10

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
肝毒性	2	2
高ビリルビン血症	0	3
高トランスアミナーゼ血症	1	0
虚血性肝炎	4	1
黄疸	5	6
胆汁うっ滞性黄疸	0	1
肝障害	30	33
肝損傷	2	11
肝圧痛	2	0
門脈血栓症	2	1
原発性胆汁性胆管炎	1	1
皮膚および皮下組織障害	49	18
血管浮腫	4	4
皮膚炎	1	0
アレルギー性皮膚炎	1	0
水疱性皮膚炎	1	0
全身性剥脱性皮膚炎	0	1
薬疹	5	2
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1
皮膚乾燥	1	0
紅斑	3	0
多形紅斑	1	1
全身紅斑	2	0
皮下出血	0	1
皮膚疼痛	1	0
類天疱瘡	1	1
そう痒症	2	1
全身性そう痒症	1	0
紫斑	1	0
発疹	2	2
全身性皮疹	4	0
斑状皮疹	1	0
そう痒性皮疹	1	1
小水疱性皮疹	1	0
強皮症関連指潰瘍	0	1
皮膚変色	1	0
皮膚びらん	1	0
皮膚剥脱	2	0
皮膚亀裂	1	0
皮膚潰瘍	3	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	4	0
顔面腫脹	0	1
中毒性表皮壊死融解症	1	0

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
中毒性皮疹	2	1
筋骨格系および結合組織障害	20	34
関節痛	0	2
関節障害	1	1
背部痛	3	8
骨病変	0	1
指炎	1	0
側腹部痛	0	7
関節滲出液	0	1
筋萎縮	0	1
筋痙縮	1	2
筋力低下	1	1
筋骨格不快感	0	1
筋骨格痛	0	3
筋骨格硬直	1	0
筋肉痛	1	0
頚部痛	0	1
四肢痛	1	2
横紋筋融解症	7	2
脊椎すべり症	1	0
全身性強皮症	1	0
腱痛	1	0
弾発指	0	1
腎および尿路障害	182	297
急性腎障害	35	25
無尿	7	1
高窒素血症	3	5
膀胱閉塞	1	0
着色尿	0	1
慢性腎臓病	1	17
排尿困難	0	1
末期腎疾患	1	7
血尿	2	12
水腎症	0	1
腎腫大	0	1
腎性尿崩症	2	0
腎結石症	1	2
ネフローゼ症候群	0	1
夜間頻尿	0	5
乏尿	3	2
頻尿	4	5
多尿	23	2
腎後性腎不全	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
腎前性腎不全	2	3
蛋白尿	1	0
腎嚢胞	0	1
腎嚢胞出血	1	24
腎嚢胞破裂	2	9
腎障害	5	4
腎不全	29	40
腎出血	0	1
腎機能障害	53	106
腎臓痛	0	6
尿細管間質性腎炎	3	1
尿管結石症	0	6
膀胱出血	1	0
尿失禁	0	1
尿閉	2	5
尿路閉塞	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0	2
流産	0	1
異所性妊娠	0	1
生殖系および乳房障害	1	12
亀頭包皮炎	0	1
月経困難症	0	1
女性水瘤	0	1
月経過多	0	3
卵巣嚢胞	0	1
会陰痛	0	1
前立腺炎	0	3
子宮痛	0	1
腟出血	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	3
左室流出路閉塞	0	1
多嚢胞性肝疾患	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	374	275
有害事象	8	1
仮死	1	0
無力症	10	12
心臓死	1	0
胸部不快感	1	1
胸痛	4	4
悪寒	0	1
随伴疾患進行	1	0
状態悪化	13	17
重篤疾患	1	0

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
泣き	0	1
嚢胞	0	1
嚢胞破裂	1	4
死亡	212	105
活動性低下	0	1
不快感	1	1
疾患進行	5	17
疾患再発	0	1
廃用症候群	0	1
溺死	1	0
薬効変動	1	0
薬効欠如	5	0
薬物相互作用	10	0
粘膜疹	3	0
疲労	2	2
異常感	2	2
冷感	0	2
びくびく感	1	0
歩行障害	2	0
全身健康状態悪化	8	15
全身性浮腫	1	4
出血性嚢胞	0	4
高熱	1	0
低体温	0	1
埋込み部位出血	0	1
インフルエンザ様疾患	0	1
抑制的薬物相互作用	1	0
倦怠感	14	12
粘膜の炎症	0	1
多臓器障害	0	1
多臓器機能不全症候群	18	11
浮腫	6	4
肝疾患による浮腫	0	1
末梢性浮腫	3	6
臓器不全	1	1
疼痛	2	7
末梢腫脹	1	0
ファントムショック	0	1
体調不良	1	0
先行疾患の改善	1	0
発熱	14	18
心突然死	0	2
突然死	3	3

表 2.7.4.6.3-1　20■ 年 ■月 ■ 日～20■ 年 ■ 月 ■ 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
腫脹	2	2
圧痛	0	1
終末期状態	0	1
予想外の治療反応	1	0
口渇	7	2
評価不能の事象	2	1
血管ステント血栓症	1	0
臨床検査	575	569
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34	20
アンモニア増加	4	0
アミラーゼ増加	2	1
抗血小板抗体陽性	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30	19
血中アルブミン異常	0	1
血中アルブミン減少	2	2
血中アルカリホスファターゼ増加	9	2
血中抗利尿ホルモン増加	1	0
血中ビリルビン増加	23	9
血中カルシウム減少	0	1
血中カルシウム増加	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	17
血中クレアチニン異常	0	1
血中クレアチニン増加	36	51
血中電解質異常	1	0
血中ブドウ糖減少	8	0
血中ブドウ糖増加	12	8
血中乳酸脱水素酵素増加	3	0
血中マグネシウム減少	0	1
血中カリウム異常	1	0
血中カリウム減少	12	5
血中カリウム増加	27	11
血圧異常	1	1
血圧低下	22	12
拡張期血圧上昇	0	7
血圧上昇	1	12
収縮期血圧低下	0	1
収縮期血圧上昇	0	4
血中ナトリウム異常	2	0
血中ナトリウム減少	77	37
血中ナトリウム増加	43	9

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
血中トリグリセリド増加	0	7
血中尿素異常	0	1
血中尿素増加	49	142
血中尿酸増加	3	3
尿中血陽性	1	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	0
Ｃ－反応性蛋白増加	4	6
ＣＤ４リンパ球増加	1	0
ＣＤ８リンパ球増加	1	0
心拍出量低下	1	0
胸部Ｘ線異常	1	0
凝固検査異常	1	0
昏睡尺度異常	1	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	1
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	0
薬物濃度増加	2	0
駆出率減少	0	1
心電図ＱＴ延長	0	1
心電図ＳＴ部分下降	0	1
好酸球数増加	9	1
大腸菌検査陽性	1	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	8
糸球体濾過率減少	10	81
グリコヘモグロビン増加	1	0
ヘモグロビン減少	3	13
心拍数増加	2	0
肝酵素異常	1	1
肝酵素上昇	12	9
ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性	0	1
国際標準比減少	1	0
国際標準比増加	6	2
眼圧上昇	0	1
肝機能検査異常	12	1
肝機能検査値上昇	8	2
リンパ球数減少	0	5
好中球数減少	2	0
好中球数増加	0	1
栄養状態異常	0	1
酸素飽和度低下	2	0
炭酸ガス分圧上昇	2	0
血小板数減少	34	15
血小板数増加	1	0

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
尿中蛋白陽性	1	1
プロトロンビン時間延長	2	1
赤血球数減少	2	3
腎機能検査異常	1	0
トランスアミナーゼ異常	1	0
トランスアミナーゼ上昇	7	0
尿細胞診異常	0	1
尿量減少	2	3
尿量増加	5	0
生体機能異常	1	0
体重減少	0	7
体重増加	2	3
白血球数減少	9	4
白血球数増加	0	8
傷害、中毒および処置合併症	48	75
事故	1	0
寛骨臼骨折	0	1
足関節部骨折	1	1
動静脈グラフト部位狭窄	0	1
脳挫傷	0	1
気管支損傷	1	0
鎖骨骨折	0	1
圧迫骨折	1	0
歯科修復不成功	1	0
規定量以上の投与	1	0
転倒	14	18
大腿骨頚部骨折	0	3
大腿骨骨折	3	1
腓骨骨折	1	2
足骨折	0	1
骨折	3	1
仙骨骨折	0	1
頭部損傷	2	2
股関節部骨折	0	3
瘢痕ヘルニア	0	3
誤った投与期間	1	0
誤った剤形の投与	0	1
関節脱臼	0	1
靭帯捻挫	0	1
下肢骨折	0	2
妊娠時の母体の曝露	0	1
半月板損傷	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) / Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature — Serious — Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources — Serious — Cumulative
筋断裂	0	1
開放骨折	0	1
過量投与	1	0
膝蓋骨骨折	2	1
処置合併症	1	0
処置による気胸	0	1
処置による嘔吐	0	1
製品使用過誤および問題 [a]	1	0
投薬欠落	0	2
未承認の適応に対する製品使用	1	0
製品使用の問題	1	0
放射線肺線維症	0	1
放射線性肺臓炎	1	1
橈骨骨折	0	1
肋骨骨折	0	3
交通事故	0	2
皮膚裂傷	0	1
脊椎圧迫骨折	0	1
脊椎骨折	1	0
硬膜下血腫	5	5
硬膜下出血	0	1
脛骨骨折	0	2
各種物質毒性	1	1
移植片機能不全	0	1
過少量投与	1	0
上肢骨折	1	1
血管損傷	1	0
外科および内科処置	429	281
膿瘍ドレナージ	0	1
血管形成	0	1
足関節手術	0	1
動脈修復	0	1
心臓手術	1	2
心臓ペースメーカー挿入	0	1
カテーテル管理	0	1
化学療法	0	2
胆嚢切除	0	2
冠動脈ステント挿入	1	0
透析	1	1
気管内挿管	2	2
胃腸管挿入	1	0
心臓移植	0	1

表 2.7.4.6.3-1　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日に報告された市販後の重篤な副作用（続き）

MedDRA System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Spontaneous, Including Regulatory Authority and Literature Serious Cumulative	Non-interventional Post-marketing Study and Reports from Other Solicited Sources Serious Cumulative
心臓弁手術	0	1
ヘルニア修復	1	0
ホスピスケア	7	3
入院	104	77
子宮摘出	0	1
回腸瘻造設	1	0
集中治療	1	1
下肢切断	0	1
生命維持	1	0
靭帯手術	1	0
肝移植	1	1
機械的換気	1	0
腎摘除	0	1
経皮的冠インターベンション	0	1
脱修復	0	1
前立腺摘除	0	1
低ナトリウム血症の急速補正	298	159
腎移植	0	3
脊椎手術	0	1
外科手術	5	5
治療中断	1	4
胸部手術	0	1
足指切断	0	1
抜歯	0	1
輸血	1	0
移植	0	1
社会環境	2	4
障害者	1	0
家庭内ストレス	0	1
運転能力障害者	0	1
施設での生活	1	0
日常活動における個人の自立の喪失	0	1
患者による治療拒否	0	1
製品の問題	1	0
医療機器機能不良	1	0

MedDRA version 21.1

[a] 「Product administration error」を「Product administration errors and issues」に置き換えて MedDRA version 21.1 HLT で読み替えた。

＜資料番号 5.3.6-02：PSUR Appendix 21.3 より抜粋＞

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　Criteria（Adverse Events of Special Interests）

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）

AE Category	AE Preferred Term
Volume depletion and dehydration	Dehydration Dizziness postural Dry mouth Orthostatic hypotension Syncope Thirst Hypovolemia Hypovolemic shock
Renal dysfunction associated with dehydration	Blood creatinine increased Creatinine renal clearance decreased Hypercreatininemia Renal impairment Renal failure acute Renal failure Oliguria Anuria Urine output decreased
Rapid rise in serum sodium and neurologic sequelae	Rapid correction of hyponatraemia Coma Encephalopathy Loss of consciousness Depressed level of consciousness Osmotic demyelination syndrome
Hyperglycemia/Hypoglycemia and new onset diabetes mellitus	Hyperglycaemia New onset diabetes mellitus Blood glucose decreased Blood glucose increased Diencephalic syndrome of infancy Hyperinsulinaemia Hyperinsulinaemic hypoglycaemia Hyperinsulinism Hyperinsulinism syndrome Hypoglycaemia Hypoglycaemia neonatal Hypoglycaemia unawareness Hypoglycaemic coma Hypoglycaemic encephalopathy Hypoglycaemic seizure Hypoglycaemic unconsciousness Neuroglycopenia Pseudohypoglycaemia Shock hypoglycaemic Acquired lipoatrophic diabetes Blood 1,5-anhydroglucitol decreased Diabetes complicating pregnancy Diabetes mellitus Diabetes mellitus inadequate control Diabetes with hyperosmolarity Diabetic arteritis Diabetic coma Diabetic hepatopathy Diabetic hyperglycaemic coma

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Hyperglycemia/Hypoglycemia and new onset diabetes mellitus	Diabetic hyperosmolar coma
	Diabetic ketoacidosis
	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma
	Diabetic metabolic decompensation
	Fructosamine increased
	Fulminant type 1 diabetes mellitus
	Gestational diabetes
	Glucose tolerance impaired
	Glucose tolerance impaired in pregnancy
	Glucose urine present
	Glycosuria
	Glycosuria during pregnancy
	Glycosylated haemoglobin increased
	Hyperglycaemic seizure
	Hyperglycaemic unconsciousness
	Hyperosmolar hyperglycaemic state
	Impaired fasting glucose
	Insulin resistance
	Insulin resistance syndrome
	Insulin resistant diabetes
	Insulin-requiring type 2 diabetes mellitus
	Ketoacidosis
	Ketonuria
	Ketosis
	Latent autoimmune diabetes in adults
	Metabolic syndrome
	Monogenic diabetes
	Neonatal diabetes mellitus
	Pancreatogenous diabetes
	Type 1 diabetes mellitus
	Type 2 diabetes mellitus
	Type 3 diabetes mellitus
	Urine ketone body present
	Abnormal loss of weight
	Abnormal weight gain
	Acidosis
	Altered state of consciousness
	Anti-GAD antibody positive
	Anti-IA2 antibody positive
	Anti-insulin antibody increased
	Anti-insulin antibody positive
	Anti-insulin receptor antibody increased
	Anti-insulin receptor antibody positive
	Anti-islet cell antibody positive
	Anti-zinc transporter 8 antibody positive
	Blood cholesterol increased
	Blood glucose abnormal
	Blood glucose fluctuation
	Blood insulin abnormal
	Blood insulin decreased
	Blood lactic acid increased
	Blood osmolarity increased

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Hyperglycemia/Hypoglycemia and new onset diabetes mellitus	Blood triglycerides increased
	Body mass index decreased
	Body mass index increased
	Central obesity
	Coma
	Dehydration
	Depressed level of consciousness
	Glucose tolerance decreased
	Glucose tolerance test abnormal
	Hunger
	Hypercholesterolaemia
	Hyperlactacidaemia
	Hyperlipidaemia
	Hyperosmolar state
	Hyperphagia
	Hypertriglyceridaemia
	Hypoglycaemia
	Hypoinsulinaemia
	Impaired insulin secretion
	Increased appetite
	Increased insulin requirement
	Insulin autoimmune syndrome
	Insulin tolerance test abnormal
	Lactic acidosis
	Lipids increased
	Loss of consciousness
	Metabolic acidosis
	Obesity
	Overweight
	Polydipsia
	Polyuria
	Slow response to stimuli
	Thirst
	Underweight
	Unresponsive to stimuli
	Weight decreased
	Weight increased
Hyperurecemia/gout	Hyperuricemia
	Gout
	Blood uric acid increased
	Pain in the extremity
Hypernatreamia in heart failure	Blood osmolarity increased
	Blood sodium increased
	Hypernatremia
Possible electrolyte shifts in heart failure	Blood potassium increased
	Hyperkalemia
Liver injury	Bilirubin excretion disorder
	Cholaemia
	Cholestasis
	Cholestatic liver injury
	Cholestatic pruritus
	Drug-induced liver injury

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Liver injury	Hepatitis cholestatic
	Hyperbilirubinaemia
	Icterus index increased
	Jaundice
	Jaundice cholestatic
	Jaundice hepatocellular
	Mixed liver injury
	Ocular icterus
	Parenteral nutrition associated liver disease
	Acute hepatic failure
	Acute on chronic liver failure
	Acute yellow liver atrophy
	Ascites
	Asterixis
	Bacterascites
	Biliary cirrhosis
	Biliary cirrhosis primary
	Biliary fibrosis
	Cholestatic liver injury
	Chronic hepatic failure
	Coma hepatic
	Cryptogenic cirrhosis
	Diabetic hepatopathy
	Drug-induced liver injury
	Duodenal varices
	Gallbladder varices
	Gastric variceal injection
	Gastric variceal ligation
	Gastric varices
	Gastric varices haemorrhage
	Hepatectomy
	Hepatic atrophy
	Hepatic calcification
	Hepatic cirrhosis
	Hepatic encephalopathy
	Hepatic encephalopathy prophylaxis
	Hepatic failure
	Hepatic fibrosis
	Hepatic hydrothorax
	Hepatic infiltration eosinophilic
	Hepatic lesion
	Hepatic necrosis
	Hepatic steato-fibrosis
	Hepatic steatosis
	Hepatitis fulminant
	Hepatobiliary disease
	Hepatocellular foamy cell syndrome
	Hepatocellular injury
	Hepatopulmonary syndrome
	Hepatorenal failure
	Hepatorenal syndrome
	Hepatotoxicity

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Liver injury	Intestinal varices
	Intestinal varices haemorrhage
	Liver and small intestine transplant
	Liver dialysis
	Liver disorder
	Liver injury
	Liver operation
	Liver transplant
	Lupoid hepatic cirrhosis
	Minimal hepatic encephalopathy
	Mixed liver injury
	Nodular regenerative hyperplasia
	Non-alcoholic fatty liver
	Non-alcoholic steatohepatitis
	Non-cirrhotic portal hypertension
	Oedema due to hepatic disease
	Oesophageal varices haemorrhage
	Peripancreatic varices
	Portal fibrosis
	Portal hypertension
	Portal hypertensive enteropathy
	Portal hypertensive gastropathy
	Portal vein cavernous transformation
	Portal vein dilatation
	Portopulmonary hypertension
	Renal and liver transplant
	Retrograde portal vein flow
	Reye's syndrome
	Reynold's syndrome
	Splenic varices
	Splenic varices haemorrhage
	Steatohepatitis
	Subacute hepatic failure
	Varices oesophageal
	Varicose veins of abdominal wall
	Alanine aminotransferase abnormal
	Alanine aminotransferase increased
	Ammonia abnormal
	Ammonia increased
	Ascites
	Aspartate aminotransferase abnormal
	Aspartate aminotransferase increased
	Bacterascites
	Bile output abnormal
	Bile output decreased
	Biliary ascites
	Bilirubin conjugated abnormal
	Bilirubin conjugated increased
	Bilirubin urine present
	Biopsy liver abnormal
	Blood bilirubin abnormal
	Blood bilirubin increased

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Liver injury	Blood bilirubin unconjugated increased
	Bromosulphthalein test abnormal
	Child-Pugh-Turcotte score abnormal
	Child-Pugh-Turcotte score increased
	Computerised tomogram liver
	Foetor hepaticus
	Galactose elimination capacity test abnormal
	Galactose elimination capacity test decreased
	Gamma-glutamyltransferase abnormal
	Gamma-glutamyltransferase increased
	Guanase increased
	Hepaplastin abnormal
	Hepaplastin decreased
	Hepatic artery flow decreased
	Hepatic congestion
	Hepatic enzyme abnormal
	Hepatic enzyme decreased
	Hepatic enzyme increased
	Hepatic function abnormal
	Hepatic hydrothorax
	Hepatic hypertrophy
	Hepatic mass
	Hepatic pain
	Hepatic sequestration
	Hepatic vascular resistance increased
	Hepatobiliary scan abnormal
	Hepatomegaly
	Hepatosplenomegaly
	Hyperammonaemia
	Hyperbilirubinaemia
	Hypercholia
	Hypertransaminasaemia
	Kayser-Fleischer ring
	Liver function test abnormal
	Liver induration
	Liver palpable
	Liver scan abnormal
	Liver tenderness
	Mitochondrial aspartate aminotransferase increased
	Molar ratio of total branched-chain amino acid to tyrosine
	Oedema due to hepatic disease
	Perihepatic discomfort
	Retrograde portal vein flow
	Total bile acids increased
	Transaminases abnormal
	Transaminases increased
	Ultrasound liver abnormal
	Urine bilirubin increased
	X-ray hepatobiliary abnormal
	5'nucleotidase increased

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Liver injury	Blood alkaline phosphatase abnormal
	Blood alkaline phosphatase increased
	Blood cholinesterase abnormal
	Blood cholinesterase decreased
	Deficiency of bile secretion
	Glutamate dehydrogenase increased
	Haemorrhagic ascites
	Hepatic fibrosis marker abnormal
	Hepatic fibrosis marker increased
	Hypoalbuminaemia
	Leucine aminopeptidase increased
	Liver function test decreased
	Liver function test increased
	Liver iron concentration abnormal
	Liver iron concentration increased
	Model for end stage liver disease score abnormal
	Model for end stage liver disease score increased
	Periportal oedema
	Peritoneal fluid protein abnormal
	Peritoneal fluid protein decreased
	Peritoneal fluid protein increased
	Pneumobilia
	Portal vein flow decreased
	Portal vein pressure increased
	Retinol binding protein decreased
	Urobilinogen urine decreased
	Urobilinogen urine increased
	Acute graft versus host disease in liver
	Allergic hepatitis
	Autoimmune hepatitis
	Chronic graft versus host disease in liver
	Chronic hepatitis
	Graft versus host disease in liver
	Hepatitis
	Hepatitis acute
	Hepatitis cholestatic
	Hepatitis chronic active
	Hepatitis chronic persistent
	Hepatitis fulminant
	Hepatitis toxic
	Ischaemic hepatitis
	Lupus hepatitis
	Non-alcoholic fatty liver
	Non-alcoholic steatohepatitis
	Radiation hepatitis
	Steatohepatitis
Anaphylaxis	Anaphylactic reaction
	Anaphylactic shock
	Anaphylactic transfusion reaction
	Anaphylactoid reaction
	Anaphylactoid shock

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Anaphylaxis	Circulatory collapse
	Dialysis membrane reaction
	Kounis syndrome
	Shock
	Shock symptom
	Type I hypersensitivity
Acute urinary retention in patients with urinary outflow obstruction	Urine flow decreased
	Urine output decreased
	Urinary retention
	Obstructive uropathy
	Hydronephrosis
Allergic skin reactions	Acute generalised exanthematous pustulosis
	Cutaneous vasculitis
	Dermatitis
	Dermatitis acneiform
	Dermatitis allergic
	Dermatitis atopic
	Dermatitis bullous
	Dermatitis contact
	Dermatitis exfoliative
	Dermatitis exfoliative generalized
	Dermatitis herpetiformis
	Dermatitis infected
	Dermatitis psoriasiform
	Drug eruption
	Drug reaction with eosinophilia and systemic
	Symptoms
	Eczema
	Eczema infantile
	Eczema nummular
	Eczema vaccinatum
	Eczema vesicular
	Eczema weeping
	Epidermal necrosis
	Epidermolysis
	Epidermolysis bullosa
	Erythema multiform
	Erythema nodosum
	Exfoliative rash
	Rash
	Rash erythematous
	Rash follicular
	Rash generalized
	Rash macular
	Rash maculopapular
	Rash maculovesicular
	Rash morbilliform
	Rash papulosquamous
	Rash pruritic
	Rash pustular
	Rash rubelliform

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Allergic skin reactions	Rash
	Scarlatiniform
	Rash vesicular
	Skin necrosis
	Skin reaction
	Stevens-Johnson syndrome
	Toxic epidermal necrolysis
	Toxic skin eruption
	Urticarial
	Urticaria cholinergic
	Urticaria chronic
	Urticaria contact
	Urticaria popular
	Urticaria physical
	Urticaria pigmentosa
	Urticaria vesiculosa
	Haemorrhagic urticarial
	Hand dermatitis
	Henoch-Schonlein purpura
	Interstitial granulomatous dermatitis
	Kaposi’s varicelliform eruption
	Mucocutaneous rash
	Nikolsky's sign
	Palisaded neutrophilic granulomatous
	Dermatitis
	Palpable purpura
	Pruritus allergic
	Red man syndrome or vasculitic rash
Raised intraocular pressure and Glaucoma	Angle closure glaucoma
	Borderline glaucoma
	Glaucoma
	Glaucoma drug therapy
	Glaucoma surgery
	Glaucomatous optic disc atrophy
	Intraocular pressure increased
	Intraocular pressure test abnormal
	Iridotomy
	Normal tension glaucoma
	Ocular hypertension
	Open angle glaucoma
	Phacotrabeculectomy
	Trabeculectomy
	Trabeculoplasty
Cardiac arrhythmias secondary to electrolyte shifts in patients with underlying heart failure	Blood potassium increased
	Hyperkalemia
	Arrhythmia supraventricular
	Atrial fibrillation
	Atrial flutter
	Supraventricular tachycardia
	Atrial tachycardia
	Supraventricular extrasystoles

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Cardiac arrhythmias secondary to electrolyte shifts in patients with underlying heart failure	Ventricular tachycardia
	Ventricular extrasystoles
	Ventricular fibrillation
	Ventricular arrhythmia
	Ventricular flutter
	Ventricular tachyarrhythmia
Gastrointestinal bleeding in patients with hyponatremia with liver cirrhosis	Anal haemorrhage
	Anal ulcer haemorrhage
	Anastomotic haemorrhage
	Anastomotic ulcer haemorrhage
	Anorectal varices haemorrhage
	Chronic gastrointestinal bleeding
	Colonic haematoma
	Diarrhoea haemorrhagic
	Diverticulitis intestinal haemorrhagic
	Diverticulum intestinal haemorrhagic
	Duodenal operation
	Duodenal ulcer haemorrhage
	Duodenal vascular ectasia
	Duodenitis haemorrhagic
	Enterocolitis haemorrhagic
	Gastric antral vascular ectasia
	Gastric haemangioma
	Gastric haemorrhage
	Gastric occult blood positive
	Gastric operation
	Gastric ulcer haemorrhage
	Gastric ulcer haemorrhage, obstructive
	Gastric varices haemorrhage
	Gastritis alcoholic haemorrhagic
	Gastritis haemorrhagic
	Gastroduodenal haemorrhage
	Gastroduodenitis haemorrhagic
	Gastrointestinal anastomotic leak
	Gastrointestinal angiodysplasia haemorrhagic
	Gastrointestinal haemorrhage
	Gastrointestinal polyp haemorrhage
	Gastrointestinal ulcer haemorrhage
	Haematemesis
	Haematochezia
	Haemorrhagic erosive gastritis
	Haemorrhoidal haemorrhage
	Intestinal haematoma
	Intestinal haemorrhage
	Intestinal varices haemorrhage
	Intra-abdominal haematoma
	Large intestinal haemorrhage
	Large intestinal ulcer haemorrhage
	Lower gastrointestinal haemorrhage
	Mallory-Weiss syndrome
	Melaena
	Melaena neonatal

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Gastrointestinal bleeding in patients with hyponatremia with liver cirrhosis	Mesenteric haemorrhage
	Mouth haemorrhage
	Neonatal gastrointestinal haemorrhage
	Occult blood positive
	Oesophageal haemorrhage
	Oesophageal intramural haematoma
	Oesophageal ulcer haemorrhage
	Oesophageal varices haemorrhage
	Oesophagitis haemorrhagic
	Oesophagoscopy abnormal
	Peptic ulcer haemorrhage
	Proctitis haemorrhagic
	Rectal haemorrhage
	Rectal ulcer haemorrhage
	Small intestinal haemorrhage
	Small intestinal ulcer haemorrhage
	Stomatitis haemorrhagic
	Ulcer haemorrhage
	Upper gastrointestinal haemorrhage
Post-treatment myocardial ischemia in worsening heart failure	Acute coronary syndrome
	Acute myocardial infarction
	Angina unstable
	Blood creatine phosphokinase MB abnormal
	Blood creatine phosphokinase MB increased
	Coronary artery embolism
	Coronary artery occlusion
	Coronary artery reocclusion
	Coronary artery thrombosis
	Coronary bypass thrombosis
	Coronary vascular graft occlusion
	Kounis syndrome
	Myocardial infarction
	Myocardial necrosis
	Myocardial reperfusion injury
	Myocardial stunning
	Papillary muscle infarction
	Post procedural myocardial infarction
	Postinfarction angina
	Silent myocardial infarction
	Troponin I increased
	Troponin increased
	Troponin T increased
	Angina pectoris
	Angina unstable
	Anginal equivalent
	Arteriosclerosis coronary artery
	Arteriospasm coronary
	Coronary angioplasty
	Coronary arterial stent insertion
	Coronary artery bypass
	Coronary artery disease
	Coronary artery dissection

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Post-treatment myocardial ischemia in worsening heart failure	Coronary artery insufficiency
	Coronary artery restenosis
	Coronary artery stenosis
	Coronary brachytherapy
	Coronary bypass stenosis
	Coronary endarterectomy
	Coronary no-reflow phenomenon
	Coronary ostial stenosis
	Coronary revascularisation
	Coronary vascular graft stenosis
	Dissecting coronary artery aneurysm
	ECG signs of myocardial ischaemia
	External counterpulsation
	Haemorrhage coronary artery
	Ischaemic cardiomyopathy
	Ischaemic mitral regurgitation
	Microvascular coronary artery disease
	Myocardial ischaemia
	Percutaneous coronary intervention
	Prinzmetal angina
	Stress cardiomyopathy
	Subclavian coronary steal syndrome
	Subendocardial ischaemia
Dyspnoea in heart failure	Dyspnoea
	Acute respiratory distress syndrome
	Dyspnoea at rest
	Dyspnoea exertional
	Dyspnoea paroxysmal nocturnal
	Hypoxia
	Orthopnoea
	Respiratory distress
	Respiratory failure
Hypercoagulability	Acute aortic syndrome
	Acute myocardial infarction
	Amaurosis
	Amaurosis fugax
	Angioplasty
	Aortic bypass
	Aortic embolus
	Aortic surgery
	Aortic thrombosis
	Aortogram abnormal
	Arterectomy
	Arterectomy with graft replacement
	Arterial bypass occlusion
	Arterial bypass operation
	Arterial bypass thrombosis
	Arterial graft
	Arterial occlusive disease
	Arterial stent insertion
	Arterial therapeutic procedure

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Hypercoagulability	Arterial thrombosis
	Arteriogram abnormal
	Arteriogram carotid abnormal
	Atherectomy
	Atherosclerotic plaque rupture
	Basal ganglia infarction
	Basilar artery occlusion
	Basilar artery thrombosis
	Blindness transient
	Brachiocephalic artery occlusion
	Capsular warning syndrome
	Carotid angioplasty
	Carotid arterial embolus
	Carotid artery bypass
	Carotid artery occlusion
	Carotid artery stent insertion
	Carotid artery thrombosis
	Carotid endarterectomy
	Cerebellar artery occlusion
	Cerebellar artery thrombosis
	Cerebellar embolism
	Cerebral artery embolism
	Cerebral artery occlusion
	Cerebral artery thrombosis
	Cerebral hypoperfusion
	Cerebral vascular occlusion
	Cerebrovascular insufficiency
	Cerebrovascular stenosis
	Coeliac artery occlusion
	Coronary angioplasty
	Coronary arterial stent insertion
	Coronary artery bypass
	Coronary artery embolism
	Coronary artery occlusion
	Coronary artery reocclusion
	Coronary artery thrombosis
	Coronary endarterectomy
	Coronary revascularisation
	Coronary vascular graft occlusion
	Embolia cutis medicamentosa
	Embolism
	Embolism arterial
	Endarterectomy
	Femoral artery embolism
	Hepatic artery embolism
	Hepatic artery occlusion
	Hepatic artery thrombosis
	Hypothenar hammer syndrome
	Iliac artery embolism
	Iliac artery occlusion
	Intra-aortic balloon placement

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Hypercoagulability	Intraoperative cerebral artery occlusion
	Ischaemic cerebral infarction
	Ischaemic stroke
	Lacunar infarction
	Left atrial appendage occlusion
	Leriche syndrome
	Mesenteric arterial occlusion
	Mesenteric arteriosclerosis
	Mesenteric artery embolism
	Mesenteric artery stenosis
	Mesenteric artery stent insertion
	Mesenteric artery thrombosis
	Myocardial infarction
	Myocardial necrosis
	Papillary muscle infarction
	Penile artery occlusion
	Percutaneous coronary intervention
	Peripheral arterial occlusive disease
	Peripheral arterial reocclusion
	Peripheral artery angioplasty
	Peripheral artery bypass
	Peripheral artery occlusion
	Peripheral artery stent insertion
	Peripheral artery thrombosis
	Peripheral embolism
	Peripheral endarterectomy
	Popliteal artery entrapment syndrome
	Post procedural myocardial infarction
	Postinfarction angina
	Precerebral artery occlusion
	Precerebral artery thrombosis
	Pulmonary artery therapeutic procedure
	Pulmonary artery thrombosis
	Pulmonary endarterectomy
	Renal artery angioplasty
	Renal artery occlusion
	Renal artery thrombosis
	Renal embolism
	Retinal artery embolism
	Retinal artery occlusion
	Retinal artery thrombosis
	Silent myocardial infarction
	Spinal artery embolism
	Spinal artery thrombosis
	Splenic artery thrombosis
	Splenic embolism
	Stress cardiomyopathy
	Stroke in evolution
	Subclavian artery embolism
	Subclavian artery occlusion
	Subclavian artery thrombosis

表 2.7.4.7-1　　Search Criteria for Adverse Events of Special Interests）（続き）

AE Category	AE Preferred Term
Hypercoagulability	Superior mesenteric artery syndrome
	Thromboembolectomy
	Thrombotic microangiopathy
	Thrombotic thrombocytopenic purpura
	Transient ischaemic attack
	Truncus coeliacus thrombosis
	Vertebral artery occlusion
	Vertebral artery thrombosis
	Visual acuity reduced transiently

The Searching Criteria are based on MedDRA version 19.0.
＜資料番号 5.3.5.3-04：SAP Appendix 4＞

2.7.4.7.2 Criteria（Laboratory Test，Vital signs，ECG Parameter）

表 2.7.4.7.2-1　　臨床的に重要な臨床検査値の変動の基準：海外試験

1)　Laboratory Test Abnormalities due to Test Value Increase

Test	Abnormality	Test Result Grade				
		0	1	2	3	4
APTT (sec)	Increase	ULN	>ULN - 1.5×ULN	>1.5×ULN - 2×ULN	>2×ULN	
Alkaline Phosphatase (IU/L)	Increase	ULN	>ULN - 2.5×ULN	>2.5 - 5×ULN	5 - 20×ULN	>20×ULN
ALT (SGPT) (IU/L)	Increase	ULN	>ULN - 2.5×ULN	>2.5×ULN - 5×ULN	>5×ULN - 20×ULN	>20×ULN
AST (SGOT) (IU/L)	Increase	ULN	>ULN - 2.5×ULN	>2.5×ULN - 5×ULN	>5×ULN - 20×ULN	>20×ULN
Bilirubin, Total (mg/dL)	Increase	ULN	>ULN - 1.5×ULN	>1.5×ULN - 3×ULN	>3×ULN - 10×ULN	>10×ULN
Calcium (mg/dL)	Increased	≤10.4	>10.4-11	>11-11.5	>11.5-12	>12
Cholesterol, total (mg/dL)	Increased	ULN	>ULN-300	>300-400	>400-500	>500
Creatimine (mg/dL)	Increase	ULN	>ULN - 1.5×ULN	>1.5×ULN - 3×ULN	>3×ULN - 6×ULN	>6xULN
Eosinophils, Absolute (Thous/µL)	Increase	≤0.65	>0.65-1.5	>1.5-5	>5	
Glucose (mg/dL)	Increase	≤115	>115-160	>160-250	>250-500	>500
Glucose Fasting (mg/dL)	Increase	ULN	>ULN-160	>160-250	>250-500	>500
Glutamyl Transferase (IU/L)	Increased	ULN	>ULN- 2.5×ULN	>2.5×ULN- 5×ULN	>5×ULN- 20×ULN	>20×ULN
Hemoglobin (g/dL)	Increase	ULN	>ULN-20	>20-21	>21-22.5	>22.5
Potassium (mEq/L)	Increase	ULN	>ULN-5.5	>5.5-6	>6-7	>7
INR	Increase	ULN	>ULN 1.5×ULN	>1.5×ULN - 2×ULN	>2×ULN	
Sodium (mEq/L)	Increase	≤145	>145-150	>150-157	>157-165	>165
Urea Nitrogen (mg/dL)	Increase	≤22	>22-26	>26-31	>31	
Uric Acid (mg/dL)	Increased	≤7.499	7.499-10	>10-12	>12-15	>15
White Blood Count (Thous/µL)	Increase	≤10.799	>10.799-15	>15-20	>20-25	>25

2)　Laboratory Test Abnormalities due to Test Value Decrease

Test	Abnormality	Test Result Grade				
		-4	-3	-2	-1	0
Albumin (g/dL)	Decreased		<2	2-<3	3-<LLN	LLN
Calcium (mg/dL)	Decreased	<7	7-7.5	7.5-8	8-<8.5	≥8.5
Glucose (mg/dL)	Decrease	<30	30-<40	40-<55	55-<65	≥65
Glucose Fasting, Serum (mg/dL)	Decrease	<30	30-<40	40-<55	55-LLN	LLN
Hemoglobin (g/dL)	Decrease	<6.5	6.5-<8	8-<10	10-<LLN	LLN
Lymphocytes, Absolute (Thous/µL)	Decrease	<0.2	0.2-<0.5	0.5-<0.8	0.8-<LLN	LLN
Neutrophils, Absolute (Thous/µL)	Decrease	<0.5	0.5-<1	1-<1.5	1.5-<LLN	LLN
Platelet Count (Thous/µL)	Decrease	<25	25-<50	50-<75	75-<LLN	LLN
Potassium (mEq/L)	Decrease	<2.5	2.5-<3		3-<LLN	LLN
Protain, total Serum (g/dL)	Decreased		<5	5-5.5	5.5-6.01	≥6.01
Sodium (mEq/L)	Decrease	<116	116-<123	123-<130	130-<136	≥136
White Blood Count (Thous/µL)	Decrease	<1	1-<1.5	1.5-<2.5	2.5-<3.501	≥3.501

＜資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 SAP Appendix 1＞

表 2.7.4.7.2-2　　臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動の基準：海外試験

Test Type	Test Parameters	Unit	Sex	Criteria (meet both)	
				Limit	Change from baseline
Vital signs	SBP, sitting	mmHg	Male/Female	≥180	≥20
Vital signs	SBP, sitting	mmHg	Male/Female	≤90	≤−20
Vital signs	SBP, supine	mmHg	Male/Female	≥180	≥20
Vital signs	SBP, supine	mmHg	Male/Female	≤90	≤−20
Vital signs	DBP, sitting	mmHg	Male/Female	≥105	≥15
Vital signs	DBP, sitting	mmHg	Male/Female	≤50	≤−15
Vital signs	DBP, supine	mmHg	Male/Female	≥105	≥15
Vital signs	DBP, supine	mmHg	Male/Female	≤50	≤−15
Vital signs	Heart rate	bpm	Male/Female	≥120	≥15
Vital signs	Heart rate	bpm	Male/Female	≤50	≤−15
Vital signs	Weight	kg	Male/Female		≥7 percent

DBP: diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure

＜資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 SAP Appendix 2＞

表 2.7.4.7.2-3　　臨床的に重要な心電図の変動の基準：海外試験

ECG Parameter	ECG Event	Sex	Event Definition
Brad Outliers	Notable Changes	Male/Female	25% decrease from baseline and HR<50 bpm
Tach Outliers	Notable Changes	Male/Female	25% increase from baseline and HR>100 bpm
PR Outliers	Notable Changes	Male/Female	≥25% change from baseline when PR>200 msec
QRS Outliers	Notable Changes	Male/Female	≥25% change from baseline when QRS >100 msec
QT	New Onset	Male/Female	>500 mesc
QTcB	New Onset	Male/Female	>500 mesc
QTcB	30 - 60 msec	Male/Female	30 - 60 msec change from baseline
QTcB	>60 msec	Male/Female	>60 msec change from baseline
QTcF	New Onset	Male/Female	>500 mesc
QTcF	30 - 60 msec	Male/Female	30 - 60 msec change from baseline
QTcF	>60 msec	Male/Female	>60 msec change from baseline
U Waves	New Abnormal U Waves	Male/Female	All new abnormal U waves
T Waves	New T Wave Changes	Male/Female	New inverted T waves
ST Segment	New Depression of ST Segment	Male/Female	New depressed ST segment
ST Segment	New Elevation of ST Segment	Male/Female	New elevated ST segment
Arrhythmia	New Arrhythmia	Male/Female	All new arrhythmia
Rhythm	New Abnormal Rhythm	Male/Female	All new abnormal rhythm
RBBB	New RBBB	Male/Female	New LBBB
LBBB	New LBBB	Male/Female	New LBBB
MI	New MI	Male/Female	New MI

LBBB: left bundle branch block, MI: myocardial infarction, RBBB: right bundle branch block

＜資料番号 5.3.5.3-04：Appendix 1 SAP Appendix 3＞

2.7.4.7.3　国内試験の表

表 2.7.4.7.3-1　　投与中止に至った有害事象の一覧（国内第 III 相試験）

Subject ID	Age Sex	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	Start/ End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome	Have any measures been taken?
001S00001	6[redacted]	*食欲減退/Appetite impaired	20[redacted] 08:00/ 同年*-[redacted]	4	9	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*便秘/Constipation	20[redacted] 08:00/ 同年*-[redacted]	5	4	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*悪心/Feeling queasy	20[redacted] 17:00/ 同年*-[redacted]	6	6	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*嘔吐/Vomiting	20[redacted] 17:30/ 同年*-[redacted]	6	6	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		***肝機能異常/Hepatic function disorder**	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	7	14	N	Not related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/ Resolved	N
		*不眠症/Sleep loss	20[redacted] 21:00/ 同年*-[redacted]	7	14	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
003S00001	7[redacted]	***低ナトリウム血症の急速補正/Rapid correction of hyponatraemia**	20[redacted] 07:50/ 同年*-[redacted]	2	1	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/ Resolved	N
		*誤嚥/Aspiration	20[redacted] 19:40/ 同年*-[redacted]	2	1	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved	Y
		*転倒/Fall	20[redacted] 22:30/ 同年*-[redacted]	5	1	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved	N
004S00002	7[redacted]	*抑うつ症状/Depressive symptom	20[redacted] 13:30/ ongoing	1		N	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		*口渇/Thrist	20[redacted]/ ongoing	2		N	Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*発熱/Fever	20[redacted] 18:00/ 同年*-[redacted]	4	3	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved with sequelae	Y
		***肺腺癌/Worsening of lung adenocarcinoma**	20[redacted] 10:00/ ongoing	5		Y(4)	Not related	Severe	Drug withdrawn	Not recovered/ Not resolved	Y
		*循環虚脱/Acute circulatory failure	20[redacted] 15:21/ ongoing	5		Y(4)	Not related	Severe	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7.3-1　　投与中止に至った有害事象の一覧（国内第 III 相試験）（続き）

Subject ID	Age Sex	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim term)	Start/ End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome	Have any measures been taken?
004S00002	7[redacted]	*うっ血性心不全	20[redacted] 11:24/ ongoing	8		N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y
		*血中ナトリウム増加 /Sodium high	20[redacted] 05:45/ ongoing	11		N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	N
013S00004	7[redacted]	***血中クレアチニン増加 /Creatinine increases**	20[redacted] 10:06/ 同年*-[redacted]	14	13	N	Related	Mild	Drug withdrawn	Recovered/ Resolved	N
015S00005	6[redacted]	不眠症/Insomnia	20[redacted]/ ongoing	−1		N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved	Y
		*口内乾燥/Dry mouth	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	1	4	N	Related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*体重減少/Weight loss	20[redacted]/ ongoing	2		N	Related	Mild	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	N
		*筋骨格痛/Left shoulder pain	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	5	1	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	Y
		*転倒/Fall	20[redacted]/ 同年*-[redacted]	8	1	N	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered/ Resolved	N
		*背部痛/Lower back pain	20[redacted]/ ongoing	14		Y(4)	Not related	Severe	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		*食欲減退/Worsening of anorexia	20[redacted]/ ongoing	17		N	Not related	Moderate	Dose not changed	Not recovered/ Not resolved	Y
		***肺腺癌/Death due to progression of underlying disease (lung adenocarcinoma)**	20[redacted] 23:45/ 同年*-[redacted]	19		Y(1)	Not related	Severe	Drug withdrawn	Fatal	Y

[a] Adverse events coded in MedDRA version 21.1. Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events.

[b] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[c] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = persistent or significant disability/incapacity, 4 = hospitalization, 5 = congenital anomaly or birth defect, 6 = medically significant condition.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-9.15 より抜粋＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7.3-2　　SIADH の原疾患別の有害事象（国内第 III 相試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ectopic (N = 10) n (%)	Other (N = 6) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	10 (100.0)	5 (83.3)
胃腸障害	6 (60.0)	1 (16.7)
悪心	2 (20.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (16.7)
口内乾燥	1(10.0)	0 (0.0)
便秘	2 (20.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (20.0)	0 (0.0)
肛門直腸障害	1(10.0)	0 (0.0)
齲歯	1(10.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (20.0)	1 (16.7)
倦怠感	1(10.0)	0 (0.0)
口渇	2 (20.0)	1 (16.7)
発熱	1(10.0)	1 (16.7)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (16.7)
低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	1 (16.7)
感染症および寄生虫症	3 (30.0)	1 (16.7)
菌血症	1(10.0)	0 (0.0)
歯周炎	1(10.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1(10.0)	1 (16.7)
皮膚細菌感染	1(10.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1(10.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1(10.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (16.7)
白内障	0 (0.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1(10.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1(10.0)	0 (0.0)
背部痛	1(10.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (20.0)	0 (0.0)
血小板減少症	1(10.0)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (20.0)	0 (0.0)
貧血	1(10.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (20.0)	2 (33.3)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)
出血	1(10.0)	0 (0.0)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (16.7)
低血圧	1(10.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30.0)	2 (33.3)
しゃっくり	2 (20.0)	0 (0.0)
誤嚥	0 (0.0)	1 (16.7)
湿性咳嗽	1(10.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (16.7)
耳および迷路障害	1(10.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	1(10.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(10.0)	3 (50.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (16.7)
創傷	0 (0.0)	1 (16.7)
転倒	1(10.0)	1 (16.7)

表 2.7.4.7.3-2　　SIADH の原疾患別の有害事象（国内第 III 相試験）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Ectopic (N = 10) n (%)	Other (N = 6) n (%)
心臓障害	0 (0.0)	2 (33.3)
うっ血性心不全	0 (0.0)	1 (16.7)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (16.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (16.7)
神経系障害	3 (30.0)	0 (0.0)
意識消失	1(10.0)	0 (0.0)
頭痛	1(10.0)	0 (0.0)
反回神経麻痺	1(10.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1(10.0)	1 (16.7)
頻尿	0 (0.0)	1 (16.7)
膀胱障害	1(10.0)	0 (0.0)
精神障害	1(10.0)	1 (16.7)
不眠症	1(10.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	1 (16.7)
代謝および栄養障害	5 (50.0)	0 (0.0)
食欲減退	3 (30.0)	0 (0.0)
脱水	1(10.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1(10.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(10.0)	1 (16.7)
肺腺癌	1(10.0)	1 (16.7)
臨床検査	7 (70.0)	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(10.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (20.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	2 (20.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (16.7)
好中球数減少	1(10.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (20.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1(10.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1(10.0)	0 (0.0)

Note: adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.2＞

表 2.7.4.7.3-3　　ベースライン血清 Na 濃度別の有害事象（国内第 III 相試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	<130 mEq/L (N = 10) n (%)	≥130 mEq/L (N = 6) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	10 (100.0)	5 (83.3)
胃腸障害	6 (60.0)	1 (16.7)
悪心	2 (20.0)	0 (0.0)
下痢	1 (10.0)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (10.0)	0 (0.0)
便秘	2 (20.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (20.0)	0 (0.0)
肛門直腸障害	0 (0.0)	1 (16.7)
齲歯	0 (0.0)	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (10.0)	0 (0.0)
口渇	3 (30.0)	0 (0.0)
発熱	2 (20.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	1 (10.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1 (10.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (20.0)	2 (33.3)
菌血症	0 (0.0)	1 (16.7)
歯周炎	0 (0.0)	1 (16.7)
歯肉炎	1 (10.0)	1 (16.7)
皮膚細菌感染	1 (10.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (10.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (10.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (10.0)	0 (0.0)
白内障	1 (10.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (10.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (10.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (33.3)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (16.7)
好中球減少症	0 (0.0)	2 (33.3)
貧血	0 (0.0)	1 (16.7)
血管障害	1 (10.0)	3 (50.0)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)
出血	0 (0.0)	1 (16.7)
循環虚脱	1 (10.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	1 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (40.0)	1 (16.7)
しゃっくり	2 (20.0)	0 (0.0)
誤嚥	1 (10.0)	0 (0.0)
湿性咳嗽	0 (0.0)	1 (16.7)
鼻出血	1 (10.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (10.0)	0 (0.0)
耳垢栓塞	1 (10.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.3-3　　ベースライン血清 Na 濃度別の有害事象（国内第 III 相試験）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	<130 mEq/L (N = 10) n (%)	≥130 mEq/L (N = 6) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (30.0)	1 (16.7)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (16.7)
創傷	1 (10.0)	0 (0.0)
転倒	2 (20.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (10.0)	1 (16.7)
うっ血性心不全	1 (10.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (16.7)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (16.7)
神経系障害	2 (20.0)	1 (16.7)
意識消失	1 (10.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (10.0)	0 (0.0)
反回神経麻痺	0 (0.0)	1 (16.7)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (33.3)
頻尿	0 (0.0)	1 (16.7)
膀胱障害	0 (0.0)	1 (16.7)
精神障害	2 (20.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (10.0)	0 (0.0)
抑うつ症状	1 (10.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (30.0)	2 (33.3)
食欲減退	3 (30.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (16.7)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (16.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (20.0)	0 (0.0)
肺腺癌	2 (20.0)	0 (0.0)
臨床検査	7 (70.0)	2 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (20.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (16.7)
血中クレアチニン増加	1 (10.0)	1 (16.7)
血中ナトリウム増加	1 (10.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (10.0)	0 (0.0)
体重減少	2 (20.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (10.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (10.0)	0 (0.0)

Note: adverse events are coded in MedDRA version 21.1.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-8.2.3>

2.7.4.7.4　　海外試験の表

表 2.7.4.7.4-1　　SALT-1 及び SALT-2 試験（「SIADH/Other」グループ）で死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者リスト

Subject ID	Group	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim Term)	Serious	Outcome
15602235-004-S0001-0042024	Placebo	発疹/ Rash on her scalp	Y	Recovering/ Resolving
15602235-007-S0001-0072028	Tolvaptan	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎/ Clostridium difficile colitis	Y	Recovered/ Resolved
15602235-007-S0004-0072060	Tolvaptan	脱水/ Dehydration	Y	Recovered/ Resolved
15602235-007-S0004-0072060	Tolvaptan	糖尿病/ Worsening diabetes	Y	Recovered/ Resolved
15602235-007-S0004-0072060	Tolvaptan	高血糖/ Worsening hyperglycemia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-016-S0003-0162001	Placebo	末梢血管障害/ Worsening peripheral vascular disease	Y	Recovered/ Resolved
15602235-016-S0007-0164006	Placebo	呼吸窮迫/ Extreme respiratory distress	Y	Fatal
15602235-016-S0011-0164019	Placebo	脱水/ Dehydration	Y	Recovered/ Resolved
15602235-016-S0011-0164019	Placebo	肺炎/ Pneumonia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-016-S0016-0162046	Tolvaptan	肺気腫/ End stage emphysema	Y	Not Recovered/ Not Resolved
15602235-035-S0012-0354037	Tolvaptan	脱水 /Dehydration	Y	Recovered/ Resolved
15602235-035-S0012-0354037	Tolvaptan	低血圧/ Low blood pressure	Y	Recovered/ Resolved
15602235-037-S0005-0374043	Placebo	大葉性肺炎[b]/ Right lower lobe pneumonia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-039-S0003-0394012	Placebo	鎮静/ Oversedation	Y	Recovered/ Resolved
15602235-039-S0004-0392020	Tolvaptan	肺炎/ Pneumonia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-039-S0004-0392020	Tolvaptan	肺炎/ Recurrent pneumonia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-039-S0005-0392022	Placebo	低ナトリウム血症/ Worsening hyponatremia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-039-S0017-0394053	Placebo	遠隔転移を伴う肺腺癌/ Worsening of adenocarcinoma of a lung, metastatic to right orbit and brain resulting in death.	Y	Fatal
15602235-039-S0017-0394053	Placebo	発熱/ Fever	Y	Recovered/ Resolved
15602235-041-S0005-0414028	Placebo	異物誤嚥/ Aspiration of a foreign body	Y	Recovered/ Resolved
15602235-041-S0009-0412063	Placebo	発疹/ Rash arms and wrist	Y	Recovered/ Resolved
15602235-041-S0012-0412071	Placebo	低ナトリウム血症/ Worsening hyponatremia	Y	Recovered/ Resolved

表 2.7.4.7.4-1　　SALT-1 及び SALT-2 試験（「SIADH/Other」グループ）で死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者リスト (続き)

Subject ID	Group	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim Term)	Serious	Outcome
15602235-041-S0014-0412074	Placebo	創離開/ Incisional dehiscence right knee	Y	Recovered/ Resolved
15602235-043-S0001-0432008	Tolvaptan	呼吸性アシドーシス/ Hypercapnic respiratory acidosis	Y	Recovered/ Resolved
15602235-045-S0005-0452035	Placebo	嘔吐/ Intractable vomiting	Y	Recovered/ Resolved
15602235-060-S0019-0602052	Tolvaptan	高カリウム血症/ Hyperkalemia	Y	Recovered/ Resolved
15602235-068-S0002-0684030	Tolvaptan	低ナトリウム血症/ Worsening hyponatremia	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Tolvaptan	失神/ Fainting spell	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	浮動性めまい/ Worsening dizziness	Y	Recovering/ Resolving
[redacted]	Placebo	頭痛/ Worsening headache	Y	Recovering/ Resolving
[redacted]	Placebo	低ナトリウム血症/ Worsening of hyponatremia	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	貧血/ Worsening of anemia	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	血中クレアチニン増加/ Creatinine increased	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	ヘマトクリット減少/ Lower hematocrit	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	ヘモグロビン減少/ Lower hemoglobin	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	脳出血/ Massive brain bleeding	Y	Fatal
[redacted]	Placebo	高血圧クリーゼ/ Hypertensive crisis	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	頭蓋内圧上昇/ Elevated brain pressure	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	激越/ Agitation	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	高血圧/ Uncontrolled hypertension	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	四肢痛/ Pain in the left upper arm	Y	Not recovered/ Not resolved
[redacted]	Placebo	錯感覚/ Paresthesia in the left arm	Y	Recovering/ Resolving
[redacted]	Placebo	死亡/ Death	Y	Fatal
[redacted]	Placebo	消化不良/ Dyspepsia	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	壊疽/ Gall bladder gangrene	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Tolvaptan	巨赤芽球性貧血/ Megaloblastic anemia	Y	Recovered/ Resolved

表 2.7.4.7.4-1　　SALT-1 及び SALT-2 試験（「SIADH/Other」グループ）で死亡又は重篤な有害事象を発現した被験者リスト（続き)

Subject ID	Group	AE (MedDRA PT[a]/ Verbatim Term)	Serious	Outcome
[redacted]	Placebo	アレルギー性皮膚炎/ Allergic skin rash	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	無機質代謝障害/ Mineral dysbalance	Y	Not recovered/ Not resolved
[redacted]	Tolvaptan	肺の悪性新生物/ Pulmonary cancer, death	Y	Fatal
[redacted]	Tolvaptan	腹痛/ Abdominal pain	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Tolvaptan	小腸炎/ Enteritis	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Tolvaptan	血便排泄/ Blood in feces	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	貧血/ Anaemia	Y	Recovering/ Resolving
[redacted]	Placebo	胸痛/ Chest pain	Y	Recovering/ Resolving
[redacted]	Placebo	心筋虚血/ Myocardial ischaemia	Y	Recovered/ Resolved
[redacted]	Placebo	てんかん重積状態/ Status epilepticus	Y	Recovered/ Resolved with sequelae

[a] Adverse events coded in MedDRA version 19.0.

[b] MedDRA version 19.0 LLT で読替えた。

表 2.7.4.7.4-2　　高度の有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (0.3)	1 (0.3)
	血小板減少症	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	急性心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
	心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)
	心停止	2 (0.6)	0 (0.0)
	心不全	5 (1.6)	2 (0.7)
	急性心不全	1 (0.3)	0 (0.0)
	慢性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
	うっ血性心不全	6 (1.9)	4 (1.3)
	心原性ショック	1 (0.3)	0 (0.0)
	心肺不全	1 (0.3)	0 (0.0)
	チアノーゼ	0 (0.0)	1 (0.3)
	心筋梗塞	1 (0.3)	0 (0.0)
	心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.3)
	洞結節機能不全	0 (0.0)	1 (0.3)
	上室性頻脈	1 (0.3)	0 (0.0)
	心室性期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)
	心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	腹部癒着	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹痛	3 (0.9)	0 (0.0)
	腹水	4 (1.3)	1 (0.3)
	小腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼓腸	1 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸出血	2 (0.6)	1 (0.3)
	吐血	1 (0.3)	0 (0.0)
	血便排泄	1 (0.3)	0 (0.0)
	腸管虚血	0 (0.0)	1 (0.3)
	大腸閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)
	悪心	2 (0.6)	1 (0.3)
	臍ヘルニア穿孔	2 (0.6)	0 (0.0)
	上部消化管出血	2 (0.6)	1 (0.3)
	腸の軸捻転	1 (0.3)	0 (0.0)
	嘔吐	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (0.3)	0 (0.0)
	胸痛	2 (0.6)	3 (1.0)
	死亡	0 (0.0)	2 (0.7)
	疲労	1 (0.3)	1 (0.3)
	全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.3)
	全身性浮腫	2 (0.6)	0 (0.0)
	倦怠感	0 (0.0)	1 (0.3)
	浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)
	発熱	0 (0.0)	1 (0.3)
	心突然死	1 (0.3)	0 (0.0)
肝胆道系障害	慢性肝不全	1 (0.3)	1 (0.3)
	アルコール性肝硬変	1 (0.3)	0 (0.0)
	肝不全	2 (0.6)	0 (0.0)
	肝腎症候群	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	過敏症	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-2　高度の有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
感染症および寄生虫症	胆道性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	蜂巣炎	1 (0.3)	1 (0.3)
	感染性胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)
	腸球菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)
	大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	壊疽	0 (0.0)	1 (0.3)
	HIV感染	1 (0.3)	0 (0.0)
	切開部位感染	1 (0.3)	0 (0.0)
	細菌性腹膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)
	肺炎	0 (0.0)	2 (0.7)
	敗血症	2 (0.6)	2 (0.7)
	敗血症性ショック	2 (0.6)	0 (0.0)
	ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (0.3)
	結核	1 (0.3)	0 (0.0)
	中枢神経系結核	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	頚椎骨折	1 (0.3)	0 (0.0)
	異物誤嚥	0 (0.0)	1 (0.3)
	股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置後出血	1 (0.3)	0 (0.0)
	橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
	創離開	0 (0.0)	1 (0.3)
	手首関節骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	血中ビリルビン増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中ナトリウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図PR延長	1 (0.3)	0 (0.0)
	心電図QRS群延長	1 (0.3)	0 (0.0)
	心拍数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿浸透圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)
	白血球数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	悪液質	0 (0.0)	1 (0.3)
	脱水	2 (0.6)	0 (0.0)
	糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血糖	1 (0.3)	0 (0.0)
	高カリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)
	血液量増加症	1 (0.3)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	低カリウム血症	2 (0.6)	0 (0.0)
	低ナトリウム血症	2 (0.6)	5 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1 (0.3)	1 (0.3)
	筋痙縮	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋力低下	1 (0.3)	0 (0.0)
	四肢痛	1 (0.3)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺の悪性新生物	2 (0.6)	0 (0.0)
	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (0.3)	0 (0.0)
	非ホジキンリンパ腫	1 (0.3)	0 (0.0)
	進展型小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-2　高度の有害事象（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
神経系障害	脳出血	0 (0.0)	1 (0.3)
	脳虚血	1 (0.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (0.3)	0 (0.0)
	脳症	2 (0.6)	0 (0.0)
	頭痛	0 (0.0)	3 (1.0)
	肝性脳症	2 (0.6)	4 (1.3)
	頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	1 (0.3)
	片頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)
	神経学的症状	1 (0.3)	0 (0.0)
	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (0.3)
	不全対麻痺	0 (0.0)	1 (0.3)
	多発ニューロパチー	1 (0.3)	0 (0.0)
	鎮静	0 (0.0)	1 (0.3)
	傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)
	てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	閉所恐怖症	1 (0.3)	0 (0.0)
	精神状態変化	2 (0.6)	1 (0.3)
	思考異常	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	急性腎障害	6 (1.9)	4 (1.3)
	慢性腎臓病	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿意切迫	1 (0.3)	0 (0.0)
	多尿	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支痙攣	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	0 (0.0)
	呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺気腫	1 (0.3)	0 (0.0)
	鼻出血	1 (0.3)	0 (0.0)
	誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)
	肺塞栓症	1 (0.3)	1 (0.3)
	肺出血	1 (0.3)	0 (0.0)
	呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸不全	5 (1.6)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	全身性皮疹	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	心臓移植	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	血腫	1 (0.3)	0 (0.0)
	高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	1 (0.3)
	低血圧	0 (0.0)	4 (1.3)
	末梢血管障害	0 (0.0)	1 (0.3)
TOTAL[a]		77 (24.2)	64 (21.1)

MedDRA version 19.0

Note: All adverse events which started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, Study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.2.2.2＞

表 2.7.4.7.4-3　　全体で 5%以上に発現した高度の有害事象（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment		
		Tolvaptan 15-60 mg	Placebo	Total
	Adverse Event	(N=56)	(N=55)	(N=111)
System Organ Class	MedDRA Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	心不全	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
	うっ血性心不全	3 (5.4)	4 (7.3)	7 (6.3)
感染症および寄生虫症	肺炎	8 (14.3)	1 (1.8)	9 (8.1)
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	3 (5.4)	6 (10.9)	9 (8.1)

MedDRA version 19.0

Note: All adverse events which started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.2.3 より抜粋＞

表 2.7.4.7.4-4　副作用の発現割合（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
血液およびリンパ系障害	貧血	0 (0.0)	2 (0.7)
	好酸球増加症	0 (0.0)	1 (0.3)
	高プロトロンビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	低プロトロンビン血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.3)
	血小板減少症	2 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	心房細動	1 (0.3)	0 (0.0)
	徐脈	0 (0.0)	1 (0.3)
	心不全	1 (0.3)	1 (0.3)
	上室性期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)
	頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
	心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.3)
耳および迷路障害	回転性めまい	1 (0.3)	2 (0.7)
眼障害	眼乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)
	霧視	1 (0.3)	1 (0.3)
	視力低下	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部不快感	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹痛	0 (0.0)	1 (0.3)
	上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹部圧痛	1 (0.3)	0 (0.0)
	腹水	3 (0.9)	2 (0.7)
	便秘	5 (1.6)	1 (0.3)
	下痢	6 (1.9)	3 (1.0)
	口内乾燥	27 (8.5)	9 (3.0)
	消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)
	排便回数増加	0 (0.0)	1 (0.3)
	口唇乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)
	悪心	3 (0.9)	5 (1.7)
	嚥下痛	1 (0.3)	0 (0.0)
	レッチング	1 (0.3)	0 (0.0)
	舌乾燥	1 (0.3)	2 (0.7)
	嘔吐	4 (1.3)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	8 (2.5)	3 (1.0)
	胸痛	0 (0.0)	2 (0.7)
	悪寒	0 (0.0)	1 (0.3)
	捻髪音	1 (0.3)	0 (0.0)
	疲労	6 (1.9)	2 (0.7)
	冷感	1 (0.3)	0 (0.0)
	熱感	1 (0.3)	1 (0.3)
	浮腫	2 (0.6)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	6 (1.9)	5 (1.7)
	発熱	3 (0.9)	0 (0.0)
	口渇	38 (11.9)	12 (4.0)
	口渇感減少	1 (0.3)	0 (0.0)
	評価不能の事象	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-4　副作用の発現割合（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
感染症および寄生虫症	膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)
	大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿路感染	2 (0.6)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	橈骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)
	引っかき傷	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	血中クレアチニン増加	2 (0.6)	1 (0.3)
	血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	血液浸透圧上昇	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中ナトリウム増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中尿素増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	血中尿酸増加	1 (0.3)	1 (0.3)
	心電図ST－T変化	1 (0.3)	0 (0.0)
	ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.3)
	心拍数増加	1 (0.3)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)
	プロトロンビン時間延長	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿浸透圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿量増加	5 (1.6)	1 (0.3)
	体重減少	4 (1.3)	0 (0.0)
	尿中白血球陽性	1 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	3 (0.9)	0 (0.0)
	脱水	3 (0.9)	0 (0.0)
	体液貯留	1 (0.3)	0 (0.0)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (0.3)
	高カリウム血症	3 (0.9)	2 (0.7)
	高ナトリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	高尿酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	低カルシウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)
	低カリウム血症	3 (0.9)	1 (0.3)
	低マグネシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)
	血液量減少症	1 (0.3)	2 (0.7)
	多飲症	4 (1.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1 (0.3)	3 (1.0)
	筋力低下	1 (0.3)	1 (0.3)
	筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)
	四肢痛	1 (0.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-4　副作用の発現割合（海外第 III 相試験統合－低 Na 血症）（続き）

System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Tolvaptan 15-60 mg (N=318) n %	Placebo (N=303) n %
神経系障害	運動失調	1 (0.3)	0 (0.0)
	浮動性めまい	8 (2.5)	6 (2.0)
	体位性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)
	構語障害	1 (0.3)	0 (0.0)
	味覚異常	1 (0.3)	1 (0.3)
	頭痛	6 (1.9)	15 (5.0)
	肝性脳症	1 (0.3)	1 (0.3)
	嗜眠	2 (0.6)	0 (0.0)
	記憶障害	1 (0.3)	0 (0.0)
	傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)
	失神	1 (0.3)	0 (0.0)
	振戦	1 (0.3)	2 (0.7)
	上位運動ニューロンの病変	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	うつ病	0 (0.0)	1 (0.3)
	不眠症	3 (0.9)	1 (0.3)
	落ち着きのなさ	1 (0.3)	1 (0.3)
	思考異常	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	急性腎障害	2 (0.6)	3 (1.0)
	高窒素血症	1 (0.3)	1 (0.3)
	膀胱痛	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性腎臓病	1 (0.3)	0 (0.0)
	排尿困難	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿意切迫	2 (0.6)	0 (0.0)
	夜間頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)
	頻尿	19 (6.0)	9 (3.0)
	多尿	4 (1.3)	1 (0.3)
	腎機能障害	1 (0.3)	0 (0.0)
	切迫性尿失禁	1 (0.3)	0 (0.0)
	尿閉	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	0 (0.0)	3 (1.0)
	呼吸不全	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)
	湿疹	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔のやせ	1 (0.3)	0 (0.0)
	多汗症	1 (0.3)	2 (0.7)
	寝汗	1 (0.3)	0 (0.0)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (0.3)
	全身性そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)
	乾癬	1 (0.3)	0 (0.0)
	発疹	4 (1.3)	2 (0.7)
	紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.3)
	全身性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
	そう痒性皮疹	1 (0.3)	1 (0.3)
	くも状母斑	1 (0.3)	0 (0.0)
外科および内科処置	低ナトリウム血症の急速補正	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	高血圧	0 (0.0)	1 (0.3)
	低血圧	9 (2.8)	7 (2.3)
	起立性低血圧	1 (0.3)	0 (0.0)
TOTAL[a]		107 (33.6)	70 (23.1)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.4＞

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
血液および	貧血	3 (3.4)	3 (4.2)	3 (1.9)	9 (2.8)	3 (3.9)	2 (3.2)	5 (3.0)	10 (3.3)
リンパ系障害	巨赤芽球性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	凝血異常	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	好酸球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	高プロトロンビン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低プロトロンビン血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	白血球増加症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	脾静脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脾腫	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板減少症	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (0.6)	3 (0.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	血小板増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	急性心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心房細動	2 (2.3)	1 (1.4)	1 (0.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心房粗動	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心房頻脈	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.0)
	心停止	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	心不全	9 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.8)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
心臓障害	急性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	うっ血性心不全	9 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.8)	7 (9.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	8 (2.6)
	心原性ショック	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心肺不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	チアノーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	拡張機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	心筋梗塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	動悸	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	右室不全	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上室性頻脈	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (2.5)	5 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	心室性期外収縮	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	心室性頻脈	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	魚鱗癬	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	耳痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (1.0)
内分泌障害	副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
眼障害	結膜障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	結膜蒼白	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	複視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	外眼筋不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	眼出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球浮腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)
	眼充血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	黄疸眼	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.0)
	羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	瞳孔障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	視力低下	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	硝子体浮遊物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	腹部癒着	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	1 (1.1)	1 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.0)
	腹部膨満	3 (3.4)	5 (7.0)	5 (3.1)	13 (4.1)	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.4)	5 (1.7)
	腹痛	0 (0.0)	6 (8.5)	7 (4.4)	13 (4.1)	4 (5.3)	1 (1.6)	4 (2.4)	9 (3.0)
	上腹部痛	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	腹部圧痛	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (1.3)	5 (1.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	肛門失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腹水	1 (1.1)	13 (18.3)	2 (1.3)	16 (5.0)	0 (0.0)	13 (20.6)	0 (0.0)	13 (4.3)
	口唇のひび割れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
胃腸障害	便秘	5 (5.7)	6 (8.5)	16 (10.1)	27 (8.5)	4 (5.3)	0 (0.0)	7 (4.3)	11 (3.6)
	齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	糖尿病性胃不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	9 (10.2)	4 (5.6)	4 (2.5)	17 (5.3)	5 (6.6)	6 (9.5)	8 (4.9)	19 (6.3)
	口内乾燥	5 (5.7)	8 (11.3)	17 (10.7)	30 (9.4)	4 (5.3)	1 (1.6)	4 (2.4)	9 (3.0)
	消化不良	4 (4.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	4 (1.3)
	嚥下障害	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	小腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	変色便	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	出血性胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	胃炎	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸出血	1 (1.1)	2 (2.8)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)
	胃腸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	歯肉痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	吐血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	痔核	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	イレウス	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸管虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
胃腸障害	大腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下部消化管出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結腸メラノーシス	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	9 (10.2)	7 (9.9)	9 (5.7)	25 (7.9)	8 (10.5)	5 (7.9)	7 (4.3)	20 (6.6)
	嚥下痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食道炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	口腔粘膜水疱形成	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膵炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化性潰瘍	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸壁気腫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸出血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	直腸ポリープ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レッチング	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	唾液腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯の知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	舌乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	臍ヘルニア穿孔	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上部消化管出血	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	食道静脈瘤	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸の軸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	3 (3.4)	3 (4.2)	4 (2.5)	10 (3.1)	6 (7.9)	7 (11.1)	9 (5.5)	22 (7.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
一般・全身障害および	無力症	11 (12.5)	4 (5.6)	5 (3.1)	20 (6.3)	4 (5.3)	5 (7.9)	1 (0.6)	10 (3.3)
投与部位の状態	カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	カテーテル留置部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	カテーテル留置部位疼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.0)
	胸部不快感	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	5 (5.7)	2 (2.8)	4 (2.5)	11 (3.5)	4 (5.3)	2 (3.2)	1 (0.6)	7 (2.3)
	悪寒	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.7)
	捻髪音	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	疲労	6 (6.8)	5 (7.0)	9 (5.7)	20 (6.3)	4 (5.3)	9 (14.3)	6 (3.7)	19 (6.3)
	冷感	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	全身性浮腫	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高熱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	埋込み部位疼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	埋込み部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	注入部位血管外漏出	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	注入部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	注入部位静脈炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	粘膜乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
一般・全身障害および	浮腫	3 (3.4)	2 (2.8)	4 (2.5)	9 (2.8)	2 (2.6)	2 (3.2)	1 (0.6)	5 (1.7)
投与部位の状態	末梢性浮腫	11 (12.5)	13 (18.3)	11 (6.9)	35 (11.0)	8 (10.5)	10 (15.9)	14 (8.5)	32 (10.6)
	疼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	末梢腫脹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.0)
	発熱	3 (3.4)	4 (5.6)	5 (3.1)	12 (3.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (1.8)	5 (1.7)
	心突然死	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口渇	10 (11.4)	11 (15.5)	17 (10.7)	38 (11.9)	2 (2.6)	3 (4.8)	7 (4.3)	12 (4.0)
	口渇感減少	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	評価不能の事象	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管穿刺部位内出血	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾燥症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	胆管結石	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆石症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性肝不全	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	アルコール性肝硬変	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝性口臭	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胆嚢障害	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝不全	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝腫大	3 (3.4)	2 (2.8)	0 (0.0)	5 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	肝腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	黄疸	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.7)
	門脈圧亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	門脈血栓症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
感染症および寄生虫症	菌血症	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胆道性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	2 (2.3)	1 (1.4)	2 (1.3)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)	3 (1.0)
	カンジダ感染	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	カンジダ尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	カテーテル留置部位感染	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (1.3)	5 (1.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.0)
	感染性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	サイトメガロウイルス血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	耳感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	心内膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腸球菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	真菌感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	Ｂ型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
感染症および寄生虫症	ＨＩＶ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	切開部位感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	鼻咽頭炎	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	6 (3.7)	7 (2.3)
	口腔カンジダ症	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (1.9)	5 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	骨髄炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹膜炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性腹膜炎	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.9)	5 (1.6)	4 (5.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	7 (2.3)
	シュードモナス菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	気道感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	敗血症	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)
	敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ブドウ球菌感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中枢神経系結核	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	10 (11.4)	0 (0.0)	5 (3.1)	15 (4.7)	2 (2.6)	3 (4.8)	6 (3.7)	11 (3.6)
	ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰腟真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	創傷感染	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
傷害、中毒および	術後貧血	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置合併症	頚椎骨折	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	眼挫傷	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	転倒	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.9)	2 (2.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)
	大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	異物誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	切開部位痛	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	4 (1.3)
	肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	処置後出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置による疼痛	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	橈骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	引っかき傷	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚擦過傷	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	硬膜下血腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	創離開	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
臨床検査	腹部ブルイ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	大動脈雑音	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血中アルブミン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中ビリルビン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中カルシウム増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中コルチゾール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血球数異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中クレアチニン増加	4 (4.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.6)	2 (2.6)	2 (3.2)	1 (0.6)	5 (1.7)
	血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	血中鉄減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (1.0)
	血液浸透圧上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中リン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中リン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	血中カリウム増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
臨床検査	血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	血中ナトリウム増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中尿素増加	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
	尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	呼吸音異常	1 (1.1)	3 (4.2)	1 (0.6)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一酸化炭素拡散能減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心雑音	2 (2.3)	1 (1.4)	1 (0.6)	4 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	頚動脈雑音	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿中クレアチン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿培養陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＰＲ延長	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＲＳ群延長	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心電図ＱＴ延長	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	心電図ＳＴ－Ｔ変化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	波動触診	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ヘマトクリット減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	ヘモグロビン減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	心拍数増加	2 (2.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	6 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	心拍数不整	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
臨床検査	心音異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	肝機能検査異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝機能検査値上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	モノクローナル免疫グロブリン陽性	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足脈拍減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	打診異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血小板数減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血小板数増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	総蛋白増加	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脈拍欠損	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	赤血球数減少	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	残尿量増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ロンベルグ試験陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	血清フェリチン増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚ツルゴール低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	レンサ球菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	総肺気量減少	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿検査異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿浸透圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
臨床検査	尿量増加	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (2.5)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	尿中ナトリウム減少	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	静脈雑音	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚静脈圧上昇	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ウエスト周囲径増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.0)
	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	体重増加	1 (1.1)	2 (2.8)	2 (1.3)	5 (1.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	3 (1.0)
	白血球数増加	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	悪液質	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	食欲減退	3 (3.4)	3 (4.2)	3 (1.9)	9 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	脱水	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (1.9)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	糖尿病	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	水分過負荷	1 (1.1)	2 (2.8)	1 (0.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (0.7)
	体液貯留	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	痛風	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高アンモニア血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	高血糖	3 (3.4)	5 (7.0)	4 (2.5)	12 (3.8)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	高カリウム血症	1 (1.1)	9 (12.7)	5 (3.1)	15 (4.7)	6 (7.9)	4 (6.3)	5 (3.0)	15 (5.0)
	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高リン酸塩血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	高尿酸血症	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血液量増加症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低アルブミン血症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
代謝および栄養障害	低カルシウム血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低血糖	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.9)	1 (1.3)	1 (1.6)	2 (1.2)	4 (1.3)
	低カリウム血症	6 (6.8)	1 (1.4)	9 (5.7)	16 (5.0)	2 (2.6)	4 (6.3)	7 (4.3)	13 (4.3)
	低マグネシウム血症	2 (2.3)	2 (2.8)	1 (0.6)	5 (1.6)	2 (2.6)	2 (3.2)	2 (1.2)	6 (2.0)
	低ナトリウム血症	2 (2.3)	1 (1.4)	1 (0.6)	4 (1.3)	3 (3.9)	3 (4.8)	5 (3.0)	11 (3.6)
	血液量減少症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	食欲亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	代謝性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	代謝性アルカローシス	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	無機質欠乏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ビタミンD欠乏	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	3 (3.4)	0 (0.0)	5 (3.1)	8 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	関節炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	4 (4.5)	1 (1.4)	5 (3.1)	10 (3.1)	2 (2.6)	1 (1.6)	2 (1.2)	5 (1.7)
	側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	鼡径部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	出血性関節症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脊柱後弯症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	筋痙縮	1 (1.1)	3 (4.2)	3 (1.9)	7 (2.2)	4 (5.3)	4 (6.3)	2 (1.2)	10 (3.3)
	筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
筋骨格系および	筋力低下	3 (3.4)	1 (1.4)	2 (1.3)	6 (1.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.3)
結合組織障害	筋骨格痛	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.8)	4 (1.3)
	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.0)
	ミオパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	頚部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	骨減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨粗鬆症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	2 (2.3)	3 (4.2)	1 (0.6)	6 (1.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	5 (3.0)	7 (2.3)
	横紋筋融解症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および	遠隔転移を伴う肺腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
詳細不明の新生物	遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
（嚢胞および	肺の悪性新生物	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ポリープを含む）	マントル細胞リンパ腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非ホジキンリンパ腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	皮膚癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	進展型小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	扁平上皮癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	味覚消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	反射消失	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	固定姿勢保持困難	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.7)
	運動失調	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (1.3)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	平衡障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	手根管症候群	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脳出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
神経系障害	脳虚血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯車様固縮	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	アルツハイマー型認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	意識レベルの低下	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	浮動性めまい	9 (10.2)	4 (5.6)	6 (3.8)	19 (6.0)	6 (7.9)	3 (4.8)	6 (3.7)	15 (5.0)
	体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	構語障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	脳症	0 (0.0)	6 (8.5)	0 (0.0)	6 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.7)
	頭痛	3 (3.4)	3 (4.2)	13 (8.2)	19 (6.0)	6 (7.9)	4 (6.3)	12 (7.3)	22 (7.3)
	肝性脳症	0 (0.0)	6 (8.5)	0 (0.0)	6 (1.9)	0 (0.0)	5 (7.9)	0 (0.0)	5 (1.7)
	反射亢進	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	反射減弱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.6)	1 (1.6)	1 (0.6)	4 (1.3)
	企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭蓋内圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	嗜眠	1 (1.1)	1 (1.4)	1 (0.6)	3 (0.9)	3 (3.9)	3 (4.8)	0 (0.0)	6 (2.0)
	記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	神経学的症状	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	不全対麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	多発ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
神経系障害	睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	安静時振戦	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鎮静	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	刺激反応遅滞	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	3 (3.9)	1 (1.6)	1 (0.6)	5 (1.7)
	てんかん重積状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	失神	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	一過性脳虚血発作	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	振戦	1 (1.1)	1 (1.4)	4 (2.5)	6 (1.9)	3 (3.9)	1 (1.6)	2 (1.2)	6 (2.0)
	三叉神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	刺激無反応	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上位運動ニューロンの病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
製品の問題	医療機器不具合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	リードの位置ずれ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	異常行動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	感情障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	激越	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (2.6)	1 (1.6)	2 (1.2)	5 (1.7)
	不安	4 (4.5)	2 (2.8)	2 (1.3)	8 (2.5)	2 (2.6)	0 (0.0)	4 (2.4)	6 (2.0)
	閉所恐怖症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯乱状態	2 (2.3)	3 (4.2)	0 (0.0)	5 (1.6)	2 (2.6)	2 (3.2)	4 (2.4)	8 (2.6)
	振戦譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	うつ病	3 (3.4)	1 (1.4)	1 (0.6)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	失見当識	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欲求不満耐性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
精神障害	不眠症	7 (8.0)	2 (2.8)	6 (3.8)	15 (4.7)	3 (3.9)	4 (6.3)	5 (3.0)	12 (4.0)
	易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	リビドー減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	精神状態変化	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (1.3)	2 (3.2)	1 (0.6)	4 (1.3)
	気分動揺	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪夢	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	パニック発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	落ち着きのなさ	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	統合失調症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	睡眠障害	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ストレス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	思考異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	急性腎障害	6 (6.8)	4 (5.6)	0 (0.0)	10 (3.1)	3 (3.9)	3 (4.8)	2 (1.2)	8 (2.6)
	急性腎前性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	無尿	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高窒素血症	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	膀胱拡大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	着色尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (1.8)	4 (1.3)
	血尿	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
腎および尿路障害	尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	夜間頻尿	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乏尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	頻尿	2 (2.3)	4 (5.6)	13 (8.2)	19 (6.0)	3 (3.9)	0 (0.0)	6 (3.7)	9 (3.0)
	多尿	0 (0.0)	3 (4.2)	2 (1.3)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺腎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	腎嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	腎不全	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	切迫性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	尿臭異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	陰茎浮腫	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰嚢刺激症状	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陰嚢浮腫	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	陰嚢腫脹	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および	喘息	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
縦隔障害	無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	咳嗽	3 (3.4)	1 (1.4)	2 (1.3)	6 (1.9)	2 (2.6)	1 (1.6)	6 (3.7)	9 (3.0)
	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
呼吸器、胸郭および	呼吸困難	3 (3.4)	4 (5.6)	3 (1.9)	10 (3.1)	10 (13.2)	5 (7.9)	6 (3.7)	21 (6.9)
縦隔障害	労作性呼吸困難	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	4 (4.5)	3 (4.2)	1 (0.6)	8 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)
	しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.0)
	過換気	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低酸素症	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支分泌増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	鼻閉	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (2.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)
	鼻乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	4 (1.3)
	起坐呼吸	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
	咽頭紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胸膜障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	胸水	1 (1.1)	3 (4.2)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	誤嚥性肺炎	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	気胸	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	湿性咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	肺塞栓症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	肺出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	ラ音	5 (5.7)	2 (2.8)	1 (0.6)	8 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)	3 (1.0)
	呼吸異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
呼吸器、胸郭および	呼吸性アシドーシス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
縦隔障害	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	呼吸不全	3 (3.4)	2 (2.8)	1 (0.6)	6 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	呼吸器振盪音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	気道うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	鼻漏	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低音性連続性ラ音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	副鼻腔うっ血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道うっ血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘鳴	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (2.4)	7 (2.3)
	褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (0.7)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	接触性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	斑状出血	2 (2.3)	4 (5.6)	1 (0.6)	7 (2.2)	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.2)	5 (1.7)
	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.7)
	顔のやせ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.7)
	間擦疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	寝汗	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	手掌紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ポードレンジ	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
皮膚および皮下組織	点状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
障害	そう痒症	1 (1.1)	4 (5.6)	5 (3.1)	10 (3.1)	1 (1.3)	2 (3.2)	1 (0.6)	4 (1.3)
	全身性そう痒症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	紫斑	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	発疹	4 (4.5)	3 (4.2)	1 (0.6)	8 (2.5)	4 (5.3)	2 (3.2)	2 (1.2)	8 (2.6)
	紅斑性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	そう痒性皮疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚色素過剰	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	皮膚潰瘍	1 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
	くも状母斑	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うっ滞性皮膚炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毛細血管拡張症	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	心臓移植	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	門脈シャント術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	臍ヘルニア修復	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血圧変動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	深部静脈血栓症	2 (2.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	血腫	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)

表 2.7.4.7.4-5　　原疾患別の有害事象発現割合（海外第 III 相試験統合）（続き）

		Tolvaptan 15-60 mg (N=318)				Placebo (N=303)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ	Adverse Event	(N=88)	(N=71)	(N=159)	(N=318)	(N=76)	(N=63)	(N=164)	(N=303)
Class	(MedDRA Preferred Term)	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
血管障害	高血圧	1 (1.1)	1 (1.4)	2 (1.3)	4 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.6)	12 (7.3)	15 (5.0)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	低血圧	12 (13.6)	4 (5.6)	8 (5.0)	24 (7.5)	9 (11.8)	4 (6.3)	8 (4.9)	21 (6.9)
	間欠性跛行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚静脈拡張	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	起立性低血圧	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蒼白	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	末梢静脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
	静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
	鎖骨下静脈血栓症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
TOTAL[a]		78 (88.6)	66 (93.0)	112 (70.4)	256 (80.5)	61 (80.3)	50 (79.4)	115 (70.1)	226 (74.6)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-PC-5.8.5＞

表 2.7.4.7.4-6　　副作用の発現割合（長期非盲検試験－低 Na 血症）

		Previous Treatment					
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56 PeyY=111.3)		Placebo (N=55 Pey=105.4)		Total (N=111 Pey=216.7)	
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey
血液およびリンパ系障害	貧血	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	大赤血球症	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
心臓障害	心室性頻脈	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
耳および迷路障害	頭位性回転性めまい	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
眼障害	霧視	2 (3.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	0.9
胃腸障害	腹部不快感	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	上腹部痛	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	便秘	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	1.9	2 (1.8)	0.9
	口内乾燥	3 (5.4)	2.7	1 (1.8)	0.9	4 (3.6)	1.8
	悪心	1 (1.8)	0.9	2 (3.6)	1.9	3 (2.7)	1.4
	嘔吐	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	2.8	3 (2.7)	1.4
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	2.8	3 (2.7)	1.4
	疲労	3 (5.4)	2.7	3 (5.5)	2.8	6 (5.4)	2.8
	嵌頓ヘルニア	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	末梢性浮腫	2 (3.6)	1.8	2 (3.6)	1.9	4 (3.6)	1.8
	疼痛	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	末梢腫脹	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	口渇	4 (7.1)	3.6	7 (12.7)	6.6	11 (9.9)	5.1
肝胆道系障害	肝腎症候群	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	尿路感染	1 (1.8)	0.9	1 (1.8)	0.9	2 (1.8)	0.9
傷害、中毒および処置合併症	各種物質毒性	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	1.9	2 (1.8)	0.9
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	2.8	3 (2.7)	1.4
	血中カリウム増加	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	血中ナトリウム増加	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	尿量減少	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5

表 2.7.4.7.4-6　　副作用の発現割合（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment					
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56 PeyY=111.3)		Placebo (N=55 Pey=105.4)		Total (N=111 Pey=216.7)	
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey
代謝および栄養障害	食欲減退	0 (0.0)	0.0	2 (3.6)	1.9	2 (1.8)	0.9
	脱水	0 (0.0)	0.0	3 (5.5)	2.8	3 (2.7)	1.4
	高脂血症	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	高ナトリウム血症	3 (5.4)	2.7	1 (1.8)	0.9	4 (3.6)	1.8
	低血糖	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	低カリウム血症	1 (1.8)	0.9	1 (1.8)	0.9	2 (1.8)	0.9
	低ナトリウム血症	1 (1.8)	0.9	2 (3.6)	1.9	3 (2.7)	1.4
	血液量減少症	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	多飲症	1 (1.8)	0.9	3 (5.5)	2.8	4 (3.6)	1.8
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	筋痙縮	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	筋肉痛	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
神経系障害	失語症	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	認知障害	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	浮動性めまい	2 (3.6)	1.8	2 (3.6)	1.9	4 (3.6)	1.8
	味覚異常	2 (3.6)	1.8	1 (1.8)	0.9	3 (2.7)	1.4
	頭部不快感	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	頭痛	3 (5.4)	2.7	0 (0.0)	0.0	3 (2.7)	1.4
	嗜眠	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	睡眠の質低下	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	痙攣発作	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	振戦	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
精神障害	異常な夢	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	錯乱状態	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	不眠症	1 (1.8)	0.9	1 (1.8)	0.9	2 (1.8)	0.9
	易刺激性	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	悪夢	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	落ち着きのなさ	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5

表 2.7.4.7.4-6　　副作用の発現割合（長期非盲検試験－低 Na 血症）（続き）

		Previous Treatment					
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56 PeyY=111.3)		Placebo (N=55 Pey=105.4)		Total (N=111 Pey=216.7)	
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey	n %	n Per 100 Pey
腎および尿路障害	急性腎障害	2 (3.6)	1.8	2 (3.6)	1.9	4 (3.6)	1.8
	高窒素血症	1 (1.8)	0.9	1 (1.8)	0.9	2 (1.8)	0.9
	膀胱不快感	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	排尿困難	1 (1.8)	0.9	1 (1.8)	0.9	2 (1.8)	0.9
	尿意切迫	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	夜間頻尿	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	頻尿	4 (7.1)	3.6	8 14.5)	7.6	12 (10.8)	5.5
	多尿	3 (5.4)	2.7	1 (1.8)	0.9	4 (3.6)	1.8
	腎不全	2 (3.6)	1.8	0 (0.0)	0.0	2 (1.8)	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	鼻出血	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
皮膚および皮下組織障害	多汗症	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
	そう痒症	1 (1.8)	0.9	0 (0.0)	0.0	1 (0.9)	0.5
外科および内科処置	低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
血管障害	循環虚脱	0 (0.0)	0.0	1 (1.8)	0.9	1 (0.9)	0.5
	低血圧	1 (1.8)	0.9	3 (5.5)	2.8	4 (3.6)	1.8
TOTAL[a]		27 (48.2)	24.3	27 (49.1)	25.6	54 (48.6)	24.9

MedDRA version 19.0

Note: All adverse events which started after start of study drug treatment; or if the event was continuous from baseline and was serious, study drug related, or resulted in death, discontinuation, interruption or reduction of study therapy.

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

Potentially drug-related adverse events include those classified as definitely, possibly or probably related.

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.4＞

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
血液およびリンパ系障害	貧血	4 (23.5)	0 (0.0)	4 (14.3)	8 (14.3)	5 (31.3)	2 (22.2)	5 (16.7)	12 (21.8)	9 (27.3)	2 (10.0)	9 (15.5)	20 (18.0)
	ヘパリン起因性血小板減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低トロンビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	白血球増加症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	大赤血球症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	悪性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	脾肉芽腫	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血小板減少症	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
心臓障害	急性冠動脈症候群	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	心房細動	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (5.4)	1 (6.3)	1 (11.1)	1 (3.3)	3 (5.5)	3 (9.1)	1 (5.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	心房粗動	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心房頻脈	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	心房血栓症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	第一度房室ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	左脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心不全	3 (17.6)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (7.1)	4 (25.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (9.1)	7 (21.2)	1 (5.0)	1 (1.7)	9 (8.1)
	急性心不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	うっ血性心不全	5 (29.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.9)	4 (25.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	7 (12.7)	9 (27.3)	0 (0.0)	3 (5.2)	12 (10.8)
	心タンポナーデ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心肺停止	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	冠動脈疾患	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	4 (3.6)
	左室不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
心臓障害	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	洞性頻脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	頻脈性不整脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻脈	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
	心室性不整脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心室性頻脈	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
耳および迷路障害	耳垢栓塞	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	耳鳴	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	頭位性回転性めまい	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
内分泌障害	クッシング様症状	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	甲状腺腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	甲状腺機能亢進症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	甲状腺機能低下症	2 (11.8)	1 (9.1)	1 (3.6)	4 (7.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (12.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	6 (5.4)
眼障害	失明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	片側失明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	複視	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	黄斑円孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	散瞳	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	瞳孔不同	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	霧視	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
胃腸障害	腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	腹部膨満	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
	腹部ヘルニア	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	腹痛	2 (11.8)	1 (9.1)	1 (3.6)	4 (7.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (7.3)	4 (12.1)	1 (5.0)	3 (5.2)	8 (7.2)
	上腹部痛	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (4.5)
	腹部硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腹部圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アフタ性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	腹水	0 (0.0)	6 (54.5)	1 (3.6)	7 (12.5)	0 (0.0)	5 (55.6)	1 (3.3)	6 (10.9)	0 (0.0)	11 (55.0)	2 (3.4)	13 (11.7)
	バレット食道	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	虚血性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	便秘	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (18.8)	1 (11.1)	3 (10.0)	7 (12.7)	4 (12.1)	1 (5.0)	3 (5.2)	8 (7.2)
	下痢	6 (35.3)	1 (9.1)	3 (10.7)	10 (17.9)	2 (12.5)	3 (33.3)	5 (16.7)	10 (18.2)	8 (24.2)	4 (20.0)	8 (13.8)	20 (18.0)
	憩室	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
	腸憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	口内乾燥	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (10.7)	4 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	5 (4.5)
	十二指腸炎	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	消化不良	1 (5.9)	1 (9.1)	2 (7.1)	4 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.2)	6 (5.4)
	嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心窩部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	鼓腸	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	胃炎	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (6.9)	5 (4.5)
	びらん性胃炎	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸出血	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.1)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	4 (12.1)	2 (10.0)	0 (0.0)	6 (5.4)
	胃腸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	血便排泄	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
胃腸障害	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	痔核	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	過敏性腸症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	悪心	4 (23.5)	2 (18.2)	2 (7.1)	8 (14.3)	3 (18.8)	5 (55.6)	3 (10.0)	11 (20.0)	7 (21.2)	7 (35.0)	5 (8.6)	19 (17.1)
	食道潰瘍	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	急性膵炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	門脈圧亢進性胃障害	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	直腸出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	亜イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	舌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	臍ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	臍ヘルニア穿孔	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腸の軸捻転	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	嘔吐	1 (5.9)	2 (18.2)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (12.5)	3 (33.3)	3 (10.0)	8 (14.5)	3 (9.1)	5 (25.0)	3 (5.2)	11 (9.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (10.0)	5 (9.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	6 (5.4)
	カテーテル留置部位疼痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	カテーテル留置部位腫脹	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胸部不快感	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	胸痛	3 (17.6)	1 (9.1)	1 (3.6)	5 (8.9)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	6 (10.9)	6 (18.2)	1 (5.0)	4 (6.9)	11 (9.9)
	不快感	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	早期満腹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	疲労	3 (17.6)	1 (9.1)	3 (10.7)	7 (12.5)	5 (31.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	8 (14.5)	8 (24.2)	1 (5.0)	6 (10.3)	15 (13.5)
	歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)

表 2.7.4.7.4-7　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
一般・全身障害および投与部位の状態	埋込み部位刺激感	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	埋込み部位疼痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	埋込み部位反応	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	嵌頓ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	注入部位発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	倦怠感	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	多臓器機能不全症候群	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	浮腫	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (7.1)	5 (8.9)	2 (12.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (5.5)	5 (15.2)	1 (5.0)	2 (3.4)	8 (7.2)
	末梢性浮腫	3 (17.6)	2 (18.2)	6 (21.4)	11 (19.6)	2 (12.5)	3 (33.3)	6 (20.0)	11 (20.0)	5 (15.2)	5 (25.0)	12 (20.7)	22 (19.8)
	疼痛	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (5.5)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	5 (4.5)
	末梢腫脹	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (6.7)	3 (5.5)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
	発熱	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (3.3)	4 (7.3)	4 (12.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	6 (5.4)
	温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口渇	1 (5.9)	1 (9.1)	3 (10.7)	5 (8.9)	3 (18.8)	1 (11.1)	5 (16.7)	9 (16.4)	4 (12.1)	2 (10.0)	8 (13.8)	14 (12.6)
	潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	潰瘍性出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	評価不能の事象	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	胆石症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	肉芽腫性肝疾患	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝硬変	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝腫大	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
	肝腎症候群	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	肝障害	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
免疫系障害	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	季節性アレルギー	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
感染症および寄生虫症	膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	感染性関節炎	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	気管支炎	3 (17.6)	1 (9.1)	3 (10.7)	7 (12.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	4 (12.1)	1 (5.0)	4 (6.9)	9 (8.1)
	カンジダ感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	蜂巣炎	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	膀胱炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	皮膚糸状菌症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	医療機器関連感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	糖尿病性壊疽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	耳感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	丹毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	眼感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	せつ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	壊疽	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胃腸炎	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (12.5)	1 (11.1)	3 (10.0)	6 (10.9)	3 (9.1)	2 (10.0)	3 (5.2)	8 (7.2)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
感染症および寄生虫症	ヘリコバクター性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	帯状疱疹	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (7.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (9.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (3.3)	3 (5.5)	0 (0.0)	2 (10.0)	3 (5.2)	5 (4.5)
	限局性感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	鼻咽頭炎	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (6.9)	6 (5.4)
	食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	口腔カンジダ症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	中咽頭カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	腹膜炎	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	細菌性腹膜炎	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	咽頭炎	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	肺炎	7 (41.2)	1 (9.1)	3 (10.7)	11 (19.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (5.5)	9 (27.3)	1 (5.0)	4 (6.9)	14 (12.6)
	シュードモナス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	敗血症	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	2 (10.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	敗血症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	副鼻腔炎	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (4.5)
	皮膚カンジダ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	ブドウ球菌感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	レンサ球菌感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	足部白癬	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
感染症および寄生虫症	気管気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	上気道感染	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	4 (12.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	尿路感染	4 (23.5)	1 (9.1)	3 (10.7)	8 (14.3)	6 (37.5)	2 (22.2)	3 (10.0)	11 (20.0)	10 (30.3)	3 (15.0)	6 (10.3)	19 (17.1)
	尿路性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	外陰腟真菌感染	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	偶発的製品曝露	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	術後貧血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	骨挫傷	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	鎖骨骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	圧迫骨折	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	挫傷	1 (5.9)	0 (0.0)	3 (10.7)	4 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (5.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	6 (10.3)	7 (6.3)
	角膜擦過傷	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	顔面骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	転倒	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	1 (6.3)	1 (11.1)	2 (6.7)	4 (7.3)	2 (6.1)	1 (5.0)	4 (6.9)	7 (6.3)
	性器損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	歯肉損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	手骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	股関節部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	上腕骨骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	関節脱臼	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	関節損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)	5 (4.5)
	靱帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	腰椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	骨盤骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置後合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
傷害、中毒および処置合併症	術後発熱	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置による出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置による低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	処置による疼痛	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.3)	1 (11.1)	1 (3.3)	3 (5.5)	3 (9.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	肋骨骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	交通事故	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	脊椎圧迫骨折	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	脊椎骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	硬膜下血腫	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	熱傷	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	歯牙破折	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	各種物質毒性	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	尺骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	上肢骨折	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	移植血管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	創傷	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アンモニア増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	気管支吸引	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	細菌検査陽性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	出血時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中カルシウム減少	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中コレステロール異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
臨床検査	血中コレステロール増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	血中コルチコトロピン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	1 (11.1)	1 (3.3)	3 (5.5)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
	血中ブドウ糖減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ブドウ糖増加	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中カリウム減少	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	血中カリウム増加	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	血圧上昇	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	起立血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中ナトリウム増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	血中尿素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	体温上昇	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	呼吸音異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	中心静脈圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	クロストリジウム検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	凝固時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	心電図ＳＴ部分下降	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	握力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	心音異常	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肝酵素上昇	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	国際標準比増加	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (3.6)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	便潜血陽性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
臨床検査	酸素飽和度低下	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	プロトロンビン時間延長	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ブドウ球菌検査陽性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	トロポニン増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (5.5)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	静脈圧上昇	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ウエスト周囲径増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	体重増加	2 (11.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (4.5)
	白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	白血球数増加	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
代謝および栄養障害	異常体重減少	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	食欲減退	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	脱水	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (7.3)	3 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.4)	5 (4.5)
	糖尿病	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (6.9)	5 (4.5)
	電解質失調	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	成長障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	水分過負荷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	痛風	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (5.4)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	3 (5.2)	5 (4.5)
	高カリウム血症	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (3.6)	3 (5.4)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (7.3)	3 (9.1)	2 (10.0)	2 (3.4)	7 (6.3)
	高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.7)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (3.6)
	高ナトリウム血症	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	4 (3.6)
	高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	血液量増加症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
代謝および栄養障害	低血糖	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (3.6)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	1 (5.0)	2 (3.4)	5 (4.5)
	低カリウム血症	0 (0.0)	2 (18.2)	3 (10.7)	5 (8.9)	2 (12.5)	2 (22.2)	5 (16.7)	9 (16.4)	2 (6.1)	4 (20.0)	8 (13.8)	14 (12.6)
	低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	低ナトリウム血症	4 (23.5)	2 (18.2)	6 (21.4)	12 (21.4)	1 (6.3)	1 (11.1)	11 (36.7)	13 (23.6)	5 (15.2)	3 (15.0)	17 (29.3)	25 (22.5)
	低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血液量減少症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鉄欠乏	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多飲症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	2 (6.7)	3 (5.5)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (5.2)	4 (3.6)
	２型糖尿病	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (14.3)	5 (8.9)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	2 (6.1)	0 (0.0)	6 (10.3)	8 (7.2)
	関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	背部痛	2 (11.8)	0 (0.0)	3 (10.7)	5 (8.9)	3 (18.8)	1 (11.1)	3 (10.0)	7 (12.7)	5 (15.2)	1 (5.0)	6 (10.3)	12 (10.8)
	外骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	関節可動域低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	関節腫脹	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	運動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	筋拘縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	筋痙縮	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	2 (22.2)	1 (3.3)	4 (7.3)	1 (3.0)	3 (15.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	筋緊張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	筋攣縮	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	筋力低下	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	筋骨格痛	1 (5.9)	1 (9.1)	4 (14.3)	6 (10.7)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (7.3)	2 (6.1)	1 (5.0)	7 (12.1)	10 (9.0)
	筋肉痛	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	頚部痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
筋骨格系および結合組織障害	神経障害性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	変形性関節症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	骨粗鬆症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	四肢痛	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (6.3)	1 (11.1)	2 (6.7)	4 (7.3)	3 (9.1)	1 (5.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	顎痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	リウマチ性多発筋痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多発性筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	横紋筋融解症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	感覚神経芽腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	基底細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	膀胱癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	結腸癌	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	脂肪腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肺の悪性新生物	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	非ホジキンリンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	再発前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	脂漏性角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	小細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
神経系障害	意識変容状態	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	失語症	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	反射消失	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	運動失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	平衡障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
神経系障害	手根管症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	脳出血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	脳血管発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	認知症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	浮動性めまい	4 (23.5)	0 (0.0)	3 (10.7)	7 (12.5)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	6 (10.9)	7 (21.2)	0 (0.0)	6 (10.3)	13 (11.7)
	体位性めまい	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	異常感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	味覚異常	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	脳症	0 (0.0)	3 (27.3)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	7 (6.3)
	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	顔面麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	頭部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	頭痛	4 (23.5)	1 (9.1)	4 (14.3)	9 (16.1)	1 (6.3)	1 (11.1)	3 (10.0)	5 (9.1)	5 (15.2)	2 (10.0)	7 (12.1)	14 (12.6)
	肝性脳症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	水頭症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	感覚鈍麻	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	筋緊張低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	企図振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	嗜眠	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (7.1)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (15.2)	0 (0.0)	1 (1.7)	6 (5.4)
	片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	神経学的症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	眼振	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	多発ニューロパチー	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	睡眠の質低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	下肢静止不能症候群	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	坐骨神経痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
神経系障害	痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	感覚消失	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	会話障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	失神	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	一過性脳虚血発作	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (5.2)	4 (3.6)
	血管性認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
製品の問題	医療機器閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	医療機器内血栓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	異常な夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	適応障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	アルコール症	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	双極性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	錯乱状態	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	4 (3.6)
	うつ病	3 (17.6)	0 (0.0)	3 (10.7)	6 (10.7)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	4 (12.1)	0 (0.0)	4 (6.9)	8 (7.2)
	失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	幻覚	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	不眠症	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (7.1)	1 (6.3)	1 (11.1)	3 (10.0)	5 (9.1)	3 (9.1)	1 (5.0)	5 (8.6)	9 (8.1)
	易刺激性	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	精神状態変化	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	パニック障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	落ち着きのなさ	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	睡眠障害	3 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (15.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	思考異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
腎および尿路障害	急性腎障害	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	3 (9.1)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (3.6)
	高窒素血症	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	膀胱不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	膀胱頚部硬化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	膀胱痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	排尿困難	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	血尿	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	尿意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	頻尿	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (7.1)	5 (31.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	8 (14.5)	7 (21.2)	0 (0.0)	5 (8.6)	12 (10.8)
	多尿	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (3.6)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	4 (3.6)
	腎嚢胞	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	腎不全	2 (11.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	4 (7.1)	3 (18.8)	1 (11.1)	3 (10.0)	7 (12.7)	5 (15.2)	1 (5.0)	5 (8.6)	11 (9.9)
	腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (2.7)
	尿閉	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	乳房圧痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	子宮頚管ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	不正子宮出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	陰茎痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	前立腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	陰嚢腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	精巣痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	子宮障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	無気肺	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	息詰まり感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	慢性閉塞性肺疾患	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (7.1)	5 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	6 (5.4)
	咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (3.6)	2 (12.5)	1 (11.1)	4 (13.3)	7 (12.7)	2 (6.1)	1 (5.0)	6 (10.3)	9 (8.1)
	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	呼吸困難	3 (17.6)	1 (9.1)	1 (3.6)	5 (8.9)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	6 (10.9)	6 (18.2)	1 (5.0)	4 (6.9)	11 (9.9)
	労作性呼吸困難	3 (17.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	4 (7.1)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	3 (5.2)	7 (6.3)
	発作性夜間呼吸困難	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	肺気腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	鼻出血	1 (5.9)	1 (9.1)	3 (10.7)	5 (8.9)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.2)	6 (5.4)
	肺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肺浸潤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	鼻閉	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	2 (12.5)	1 (11.1)	1 (3.3)	4 (7.3)	3 (9.1)	1 (5.0)	2 (3.4)	6 (5.4)
	口腔咽頭痛	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	起坐呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	副鼻腔分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	胸水	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	誤嚥性肺炎	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	湿性咳嗽	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肺腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ラ音	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	呼吸窮迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	呼吸不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	気道うっ血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	3 (2.7)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	低音性連続性ラ音	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	副鼻腔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	くしゃみ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	声帯障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	喘鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	水疱	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	褥瘡性潰瘍	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	2 (12.5)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (5.5)	3 (9.1)	1 (5.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	皮膚乾燥	1 (5.9)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	斑状出血	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (3.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (13.3)	5 (9.1)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (8.6)	7 (6.3)
	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (1.8)
	紅斑	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	2 (10.0)	1 (1.7)	4 (3.6)
	多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	過角化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	嵌入爪	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	寝汗	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	前癌性皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.3)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (3.4)	3 (2.7)
	乾癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	紫斑	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	発疹	4 (23.5)	0 (0.0)	1 (3.6)	5 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (12.1)	0 (0.0)	1 (1.7)	5 (4.5)
	斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	痂皮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
皮膚および皮下組織障害	皮膚変色	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	皮膚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	皮膚出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	1 (6.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (3.0)	1 (5.0)	1 (1.7)	3 (2.7)
	皮膚潰瘍	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (1.8)
	蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
社会環境	身体的暴行	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
外科および内科処置	低ナトリウム血症の急速補正	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血管障害	大動脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	大動脈硬化症	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	大動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (3.6)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (1.8)
	循環虚脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	血腫	1 (5.9)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (2.7)
	出血性梗塞	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	ほてり	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.9)	5 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.3)	6 (5.4)
	高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	低血圧	4 (23.5)	2 (18.2)	1 (3.6)	7 (12.5)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	6 (10.9)	7 (21.2)	2 (10.0)	4 (6.9)	13 (11.7)
	頚静脈拡張	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	リンパ嚢腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	起立性低血圧	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	蒼白	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢動脈閉塞性疾患	1 (5.9)	1 (9.1)	1 (3.6)	3 (5.4)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (5.5)	2 (6.1)	1 (5.0)	3 (5.2)	6 (5.4)
	末梢性虚血	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢血管障害	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	末梢静脈疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)

表 2.7.4.7.4-7　　原疾患別の有害事象発現割合（長期非盲検試験）（続き）

		Previous Treatment											
		Tolvaptan 15-60 mg (N=56)				Placebo (N=55)				Total (N=111)			
		CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total	CHF	Cirrhosis	SIADH/other	Total
System Organ Class	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	(N=17) n %	(N=11) n %	(N=28) n %	(N=56) n %	(N=16) n %	(N=9) n %	(N=30) n %	(N=55) n %	(N=33) n %	(N=20) n %	(N=58) n %	(N=111) n %
血管障害	側頭動脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)
	表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	血行不全	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Total[a]		17 (100.0)	10 (90.9)	25 (89.3)	52 (92.9)	16 (100.0)	9 (100.0)	28 (93.3)	53 (96.4)	33 (100.0)	19 (95.0)	53 (91.4)	105 (94.6)

MedDRA version 19.0

[a] Subjects with adverse events in multiple system organ classes were counted only once.

＜資料番号 5.3.5.3-04：CT-LT-5.8.5＞

2.7.4.8 文献

1 Kudo S. In vitro study of metabolism of OPC-41061 enantiomers using microsomes derived from human AHH-1TK+/- cells expressing human cytochrome P450s in livers. Otsuka Report No. 010760, 1997.

2 Kudo S. Study of metabolism of OPC-41061 using microsomes derived from human livers. Otsuka Report No. 011240, 1997.

3 Bramer S. A study to determine the effects of single dose administration of OPC-41061 on the single dose pharmacokinetic profile of lovastatin in healthy male and female subjects. Otsuka Clinical Study Report 156-01-223, issued 18 Sep 2002.

4 Bramer S. An open label, randomized, placebo controlled and cross over study of the potential drug interaction between tolvaptan (OPC-41061) and warfarin in healthy male and female subjects. Otsuka Clinical Study Report 156-01-225, issued 24 Jan 2003.

5 Bramer S. An open-label, single arm, sequential design study to evaluate the effects of tolvaptan (OPC-41061) on the pharmacokinetics of oral maintenance amiodarone therapy in patients with cardiac arrhythmias. Otsuka Clinical Study Report 156-01-226, issued 02 Jan 2003.

6 Bramer S. A randomized double-blind study to assess the safety and pharmacokinetics of concomitant administration of orally administered OPC-41061 tablets and ketoconazole in healthy adult male and female volunteers. Otsuka Clinical Study Report 156-98-201, issued 07 Dec 2000, amended 15 Feb 2001.

7 Bricmont P, Zimmer C. An open-label, randomized, two-period crossover study of the pharmacokinetic interaction between tolvaptan and grapefruit juice following single oral dose administration of 60 mg tolvaptan tablets to healthy men and women. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-03-240, issued 14 Jun 2005.

8 Zimmer C. An open-label, sequential study of the effects of rifampin administration on tolvaptan pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal, healthy volunteers. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-03-239, issued 20 Jun 2006.

9 Shoaf SE, Ohzone Y, Ninomiya S, et al. In vitro P-glycoprotein interactions and steady-state pharmacokinetic interactions between tolvaptan and digoxin in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2011:51:761-9.

10 Blumenfeld JD, Tepler J, Mauer A, et al. Tolvaptan inhibition of desmopressin effects on coagulation factors in a patient with decreased von Willebrand factor and polycystic kidney disease. Blood. 2011;118:474-6.

サムスカ錠 7.5 mg
サムスカ錠 15 mg
サムスカ錠 30 mg
サムスカ OD 錠 7.5 mg
サムスカ OD 錠 15 mg
サムスカ OD 錠 30 mg
サムスカ顆粒 1%

第 2 部(モジュール 2)：CTD の概要(サマリー)

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5　参考文献

2.7.5.1　2.7.1 章の参考文献

なし

2.7.5.2　2.7.2 章の参考文献

なし

2.7.5.3　2.7.3 章の参考文献

1) Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol. 2011;164(5):725-32.
2) Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, et al, Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. Cancer Med. 2017;6(4):723-）
3) 庄司 優，太田 耕造，木村 時久．SIADH の治療．ホルモンと臨床．1995 ; 43（10）: 1021-8.
4) 中尾 一和 編．2 章，抗利尿ホルモン不適切分泌症候群（SIADH）と低ナトリウム血症，5 章，酸塩基平衡と水・電解質代謝総論．最新内分泌代謝学．診断と治療社 : 2013．p.143-6, p.295-8.
5) 有馬 寛．下垂体後葉－低 Na 血症のアプローチ．日本内科学会雑誌 ; 2014 ; 103（4）: 849-54.
6) Miller M. Fluid and electrolyte balance in the elderly. Geriatrics. 1987;42(11):65-76.
7) Anderson RJ, Chung HM, Kluge R,et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. Ann Intern Med.1985;102(2):164-8.
8) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-92.
9) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.

2.7.5.4　2.7.4 章の参考文献

1) Kudo S. In vitro study of metabolism of OPC-41061 enantiomers using microsomes derived from human AHH-1TK+/- cells expressing human cytochrome P450s in livers. Otsuka Report No. 010760, 1997.
2) Kudo S. Study of metabolism of OPC-41061 using microsomes derived from human livers. Otsuka Report No. 011240, 1997.
3) Bramer S. A study to determine the effects of single dose administration of OPC-41061 on the single dose pharmacokinetic profile of lovastatin in healthy male and female subjects. Otsuka Clinical Study Report 156-01-223, issued 18 Sep 2002.
4) Bramer S. An open label, randomized, placebo controlled and cross over study of the potential drug interaction between tolvaptan (OPC-41061) and warfarin in healthy male and female subjects. Otsuka Clinical Study Report 156-01-225, issued 24 Jan 2003.

5) Bramer S. An open-label, single arm, sequential design study to evaluate the effects of tolvaptan (OPC-41061) on the pharmacokinetics of oral maintenance amiodarone therapy in patients with cardiac arrhythmias. Otsuka Clinical Study Report 156-01-226, issued 02 Jan 2003.
6) Bramer S. A randomized double-blind study to assess the safety and pharmacokinetics of concomitant administration of orally administered OPC-41061 tablets and ketoconazole in healthy adult male and female volunteers. Otsuka Clinical Study Report 156-98-201, issued 07 Dec 2000, amended 15 Feb 2001.
7) Bricmont P, Zimmer C. An open-label, randomized, two-period crossover study of the pharmacokinetic interaction between tolvaptan and grapefruit juice following single oral dose administration of 60 mg tolvaptan tablets to healthy men and women. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-03-240, issued 14 Jun 2005.
8) Zimmer C. An open-label, sequential study of the effects of rifampin administration on tolvaptan pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal, healthy volunteers. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-03-239, issued 20 Jun 2006.
9) Shoaf SE, Ohzone Y, Ninomiya S, et al. In vitro P-glycoprotein interactions and steady-state pharmacokinetic interactions between tolvaptan and digoxin in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2011:51:761-9.
10) Blumenfeld JD, Tepler J, Mauer A, et al. Tolvaptan inhibition of desmopressin effects on coagulation factors in a patient with decreased von Willebrand factor and polycystic kidney disease. Blood. 2011;118:474-6.