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）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.7.6 個々の試験のまとめ 5

2.7.6.1 国内と海外の試験の有害事象について 7

2.7.6.2 臨床薬力学試験 8

2.7.6.2.1 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］【参考資料】 8

2.7.6.3 有効性及び安全性試験 28

2.7.6.3.1 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）【評価資料】 28

2.7.6.3.2 海外の第 III 相プラセボ対照試験-1（外国人：156-02-235 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】 73

2.7.6.3.3 海外の第 III 相プラセボ対照試験-2（外国人：156-03-238 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【参考資料】 119

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
AE	Adverse event　有害事象
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
AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　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
AUC_t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time 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
AVP	Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン
BMI	Body mass index　肥満指数
CI	Confidence interval　信頼区間
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration　慢性腎臓病疫学共同研究
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration　血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) plasma concentration of the drug　最高血漿中濃度
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクロム P450 3A4
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography　心電図検査
ET	Early termination　早期中止
HBsAg	Hepatitis B surface antigen　B 型肝炎表面抗原
HCV Ab	Hepatitis C virus antibodies　C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
ITT	Intent to treat
KVO	Keep vein open　静脈開放維持
LLT	Lowest Level Terms　下層語
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
Max	Maximum　最大値
MCS	Mental Component Summary　精神的側面サマリー
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
Min	Minimum　最小値
NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
OC	Observed cases　欠測値を他の値で補完することなく、実測値のみを用いる解析方法
ODS	Osmotic demyelination syndrome　浸透圧性脱髄症候群
PT	Preferred term　基本語
PCS	Physical Component Summary　身体的側面サマリー
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula

	Fridericia 式による補正 QT
Rsq	決定係数
SD	Standard deviation　標準偏差
SF-12	12-item short-form health survey　健康関連 QOL 評価尺度
SIADH	Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone　抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
$t_{1/2,z}$	Terminal-phase elimination half-life　最終相の血漿中消失半減期
t_{max}	Time to maximum (peak) plasma concentration　最高血漿中濃度到達時間
TLV	Tolvaptan　トルバプタン

2.7.6　個々の試験のまとめ

申請データパッケージに含めた臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。いずれの試験も既に終了し，個々の治験総括報告書が存在する。なお，試験の目的，対象，評価項目を含む本項の記載について，できるだけ試験間で統一した表現としたことから，個々の治験総括報告書の表現と異なる場合がある。

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 （実施国） （資料の取扱い）	対象	試験の略名	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	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 試験期間
臨床薬力学試験								
156-12-203 5.3.4.2-01 （チェコ共和国，デンマーク，ドイツなど 7 ヵ国） （参考資料）	SIADH 患者	海外の低用量（3.75，7.5，15 mg）検討試験	薬力学的作用，薬物動態及び安全性	多施設共同，無作為化，二重盲検，並行群間比較	トルバプタン 3.75, 7.5, 15 mg	単回	計：29 例 3.75 mg：10 例 7.5 mg：10 例 15 mg：9 例	完了 2013.11.11 ～ 2015.06.17
有効性及び安全性試験								
156-14-003 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	SIADH 患者	国内の有効性及び安全性試験	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 の 1 日 1 回から開始し，必要であれば，15，30 及び 60 mg の 1 日 1 回へ漸増	最大 30 日間	16 例	完了 2017.03.02 ～ 2019.03.19
156-02-235 5.3.5.4-01 （米国） （参考資料）	低ナトリウム血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等を含む）	海外の第 III 相プラセボ対照試験-1	有効性及び安全性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	トルバプタン 15 mg（30 及び 60 mg まで漸増）又はプラセボを 1 日 1 回	30 日間	計：201 例 トルバプタン：100 例 プラセボ：101 例	完了 2003.04.11 ～ 2005.12.20
156-03-238 5.3.5.4-02 （米国，カナダ，ドイツなど 9 ヵ国） （参考資料）	低ナトリウム血症患者（うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等を含む）	海外の第 III 相プラセボ対照試験-2	有効性及び安全性	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	トルバプタン 15 mg（30 及び 60 mg まで漸増）又はプラセボを 1 日 1 回	30 日間	計：242 例 トルバプタン：123 例 プラセボ：119 例	完了 2003.11.20 ～ 2005.07.06

2.7.6.1　国内と海外の試験の有害事象について

国内と海外で実施した臨床試験（表 2.7.6-1）の有害事象の重症度，治験薬との関連性について，以下に示した。また，有害事象は治験薬投与後に発現した有害事象について記載している。

(1)　重症度

(a)　国内臨床試験

国内臨床試験では，「軽度（Mild）」，「中等度（Moderate）」，「高度（Severe）」の 3 段階で判定された。

(b)　海外臨床試験

海外臨床試験では，「Mild」，「Moderate」，「Severe」の 3 段階で判定された。

(2)　治験薬との関連性

(a)　国内臨床試験

国内臨床試験では，治験薬との関連性は「関連性はある（Related）」，「関連性はない（Not related）」の 2 分類で判定された。「関連性はある（Related）」と判定された有害事象を副作用とした。

(b)　海外臨床試験

海外臨床試験では，治験薬との関連性は下記に示すように試験ごとに 4 分類又は 5 分類で判定された。

i)　4 分類で判定

156-12-203 試験では，治験薬との関連性は「Related」，「Possibly Related」，「Unlikely Related」，「Not Related」の 4 分類で判定された。「Related」，「Possibly Related」と判定された有害事象を副作用とした。

ii)　5 分類で判定

156-02-235 試験及び 156-03-238 試験では，「Definite」，「Probable」，「Possible」，「Not Likely」，「Unrelated」の 5 分類で判定された。「Definite」，「Probable」，「Possible」と判定された有害事象を副作用とした。

2.7.6.2　臨床薬力学試験

2.7.6.2.1　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］【参考資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	**主要目的** • 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検討する。 **副次的目的** • 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トルバプタンの薬物動態を検討する。 • 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尿量及び水分収支の経時的変化を検討する。
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
対象	SIADH 患者
選択基準	1) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女 2) BMI が 32.0 kg/m^2 以下の患者 3) 無作為化前に SIADH と診断された患者 4) 以下に示す 3 回の時点の血清 Na 濃度が 120～133 mmol/L である持続性の体液正常型低 Na 血症の患者 • 1 回目：スクリーニング時 • 2 回目：投与前日（Day −1）の入院時 • 3 回目：ベースライン時（Day 0 の投与開始前 12～24 時間） 5) 腎機能が正常又は軽度低下に該当する患者（CKD-EPI 式による推算糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73m^2 以上） 6) 治験開始までに文書による同意が得られ，治験実施手順を遵守できると治験責任医師が判断した患者 7) 男性の場合，治験期間中及び治験薬投与後 30 日間に高い効果のある避妊法を使用する又は禁欲状態を維持することのできる患者。女性で妊娠可能な場合，治験期間中及び治験薬投与後 30 日間に高い効果のある避妊法を使用する又は禁欲状態を維持できる患者，あるいは妊娠が不可能［避妊手術又は閉経後（最終月経から 1 年以上経過）］な患者。避妊を行う場合は，高い効果（失敗率 1%未満）のある以下の避妊法の中から 1 種類を選択すること。精管切除，卵管結紮，ホルモン付加子宮内避妊器具，経口避

項目	内容
	妊薬，ホルモン剤の埋込み，又はホルモン注射剤。
除外基準	1) スクリーニング検査又は無作為化前 14 日以内に利尿薬を毎日使用した患者，又は理由を問わず持続的な利尿剤の使用が必要な患者 2) 循環体液量が減少状態であると判断された患者 3) 口渇に対応できない患者 4) 口渇を感じない患者 5) 無尿症の患者 6) 緊急で血清 Na 濃度を急速に上昇させる必要のある患者 7) 排尿障害を有する患者。ただし，治験期間中にカテーテルを挿入された又は挿入される可能性がある患者は除く 8) Child-Pugh 分類が C（スコアが 10 以上）の高度の肝障害を有する患者 9) 血清 Na 濃度を評価している間に，血清 Na 濃度を上昇させることを目的として，下記の薬剤を該当する時期に投与された患者。ただし，治験依頼者に相談して最終的に判断する。 • 高張食塩水（等張食塩水負荷試験を含む）：スクリーニング時の血清 Na 濃度検査前 8 時間以内 • 尿素，リチウム，デメクロサイクリン，コニバプタン，又はトルバプタン：スクリーニング時の血清 Na 濃度検査前 4 日以内 • ループ利尿薬（フロセミド，ブメタニド，トラセミドなど）：スクリーニング時の血清 Na 濃度検査前 48 時間以内 • 血清 Na 濃度を上昇させることを目的としたその他の治療（等張食塩水，Na を含む経口サプリメントなど）：スクリーニング時の血清 Na 濃度検査前 24 時間以内 10) 薬剤誘発性 SIADH 患者で，3 ヵ月間治療が安定していない患者 11) CYP3A4 酵素阻害剤を治験薬投与日から遡ってその半減期の 5 倍の期間以内に使用した患者，又は CYP3A4 酵素阻害剤を治験薬投与前 96 時間以内に使用した患者。ただし，治験依頼者に相談して最終的に判断する。 12) 治験薬投与日から遡って CYP3A4 酵素誘導物質の半減期の 5 倍の期間に 72 時間を加えた期間以内に CYP3A4 酵素誘導物質（リファンピシン，セントジョーンズワートなど）を使用した患者 13) 化学療法剤を治験薬投与前 7 日以内に使用した患者，又は化学療法剤を治験薬投与日から遡ってその半減期の 5 倍の期間以内に使用した患者 14) 治験責任医師又は治験依頼者の判断によって，既往歴又はスクリ

項目	内容
	ーニング時の身体所見で，患者が危険な状態になる可能性がある，又は薬剤の吸収，分布，代謝，及び排出を含む評価項目に影響する臨床的に重要な異常が認められた患者。これらには心臓，肝臓，腎臓，神経，内分泌，消化管，呼吸器，血液，及び免疫疾患を含めるが，これらに限らない。 15) スクリーニング検査前6ヵ月以内に薬物又はアルコール乱用経験を有する患者 16) 肝炎又は後天性免疫不全症候群の既往又は現症を有する患者，又はHBsAg，HCV Ab，又はHIVAbのいずれかが陽性と判定された患者 17) 臨床的に重要な薬物アレルギーを有する患者 18) スクリーニング時又は医療機関への入院時のアルコール又は薬物乱用の検査で陽性と判定された患者 19) 治験組入れ前30日以内に治験薬を使用した患者 20) 大量出血の経験のある患者又は出血しやすい患者 21) 献血の際，採血が困難であった経験を有する患者 22) 治験薬投与前30日以内に献血又は血漿献血をした患者 23) 治験薬投与前 72 時間以内にアルコール，メチルキサンチン類を含む飲食物，ポメロフルーツ，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース，セビリアオレンジ又はセビリアオレンジジュースを摂取した患者 24) スクリーニング検査前 30 日以内に肝ミクロソーム酵素を誘導することが知られている物質に曝露された患者（殺虫剤，有機溶剤への職業上の曝露など） 25) スクリーニング時の肝機能検査値が基準値上限の3倍を超える患者 26) 原発性多飲症を有する患者 27) 経口薬の摂取が困難な患者 28) 3 分間以上安静後，仰臥位で収縮期血圧が 90～140 mmHg の範囲外又は拡張期血圧が 50～100 mmHg の範囲外の患者。ただし，範囲外であっても臨床的に重要ではないと考えられる場合は，治験依頼者は例外を認めることができる 29) 3 分間以上安静後，仰臥位での脈拍数が 40～90 bpm の範囲外である患者。ただし，範囲外であっても臨床的に重要ではないと考えられる場合は，治験依頼者は例外を認めることができる 30) 重篤な精神疾患を有し，治験責任医師が治験参加に不適当と判断した患者

項目	内容
	31) 治験責任医師が治験参加に不適当と判断した患者 32) 妊婦又は授乳中の患者。妊娠可能な女性の場合，無作為化前の血清妊娠検査が陰性でなければならない 33) 1 型糖尿病を有する患者
使用薬剤， ロット番号	トルバプタン 15 mg スプレードライ錠（ロット番号 [redacted]）， 7.5 mg スプレードライ錠（ロット番号 [redacted]，[redacted]）， 3.75 mg スプレードライ錠（ロット番号 [redacted]，[redacted]）
用量及び投与方法	トルバプタン 3.75，7.5，又は 15 mg のいずれかを単回経口投与
投与期間	単回投与
目標被験者数	30 例（トルバプタン 3.75 mg 群，7.5 mg 群，又は 15 mg 群が各 10 例）
目標被験者数の 設定根拠	本治験はパイロット試験のため，被験者数の設定根拠はない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** • CYP3A4 に対して中等度又は強力な阻害作用及び誘導作用を有する薬剤及び食品は禁止とした。尿素，リチウム，デメクロサイクリン，又はコニバプタンの使用も禁止とした。利尿薬の使用はスクリーニング検査前及び無作為化時に禁止とした。治験薬投与時の高張食塩水の併用は禁止とした。血清 Na 濃度を上昇させることを目的とした薬剤やその他の治療（経口食塩水又は Na を含む経口サプリメントなど）も使用を禁止とした。治験薬投与後から退院又は早期中止まで化学療法剤の使用は禁止とした。 **併用制限薬/療法** • 薬剤により SIADH を発症し，3 ヵ月間治療が安定しており，通常，薬剤を朝に使用している被験者は，空腹時に使用可能であれば，治験薬投与の 1 時間前に通常の用量で使用することとした。薬剤を朝より遅い時間に使用している被験者には，制限は設けなかった。 • 治験薬投与前に水分摂取制限を受けていた被験者は，治験薬投与時まで水分摂取制限を継続することとした。治験薬投与後は，すべての治験手順が完了し，被験者が退院するまで水分摂取制限は中断した。被験者が治験を早期中止する場合も，少なくとも治験薬投与後 24 時間は水分摂取制限を中断することとした。
評価項目	**主要評価項目**： **薬力学的作用** トルバプタン投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの最大増加量及び最大増加量到達時間

項目	内容
	副次的評価項目： **薬力学的作用** • 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 • 投与後 0～6 時間，0～12 時間，及び 0～24 時間の飲水量及び水分収支（飲水量－尿量），及びそれぞれのベースラインからの変化量 • 投与後 0～6 時間，0～12 時間，及び 0～24 時間の尿量及び尿量のベースラインからの変化量 **薬物動態** 血漿中トルバプタン濃度の C_{max}，t_{max}，AUC_{∞} **安全性** 有害事象，バイタルサイン，臨床検査値
解析方法	**薬力学的作用**： 血清及び尿に関連した評価項目の実測値及び各項目のベースラインからの変化量は記述統計量（SAS, version 9.4）を用いて要約した。血清 Na 濃度のベースラインは治験薬投与日（Day 1）の投与前の値とした。飲水量，尿中濃度，尿量，及び尿に関連したパラメータのベースラインは治験薬投与日の測定間隔に対応する治験薬投与前日の測定間隔の値とした。 **薬物動態**： 血漿中トルバプタン濃度の記述統計量は用量及び時点ごとに求めた。トルバプタンの薬物動態パラメータの記述統計量は用量ごとに求めた。記述統計量の算出には Phoenix WinNonlin ®（Pharsight Corporation, version 6.4）を用いた。用量及び各パラメータの対数回帰の算出には Sigma Plot（Systat Software, version 12.5）を用いた。
治験依頼者	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
治験実施医療機関	7 ヵ国（チェコ共和国，デンマーク，ドイツ，ハンガリー，スペイン，スウェーデン，及び英国）の 14 施設
治験期間	2013 年 11 月 11 日～2015 年 6 月 17 日

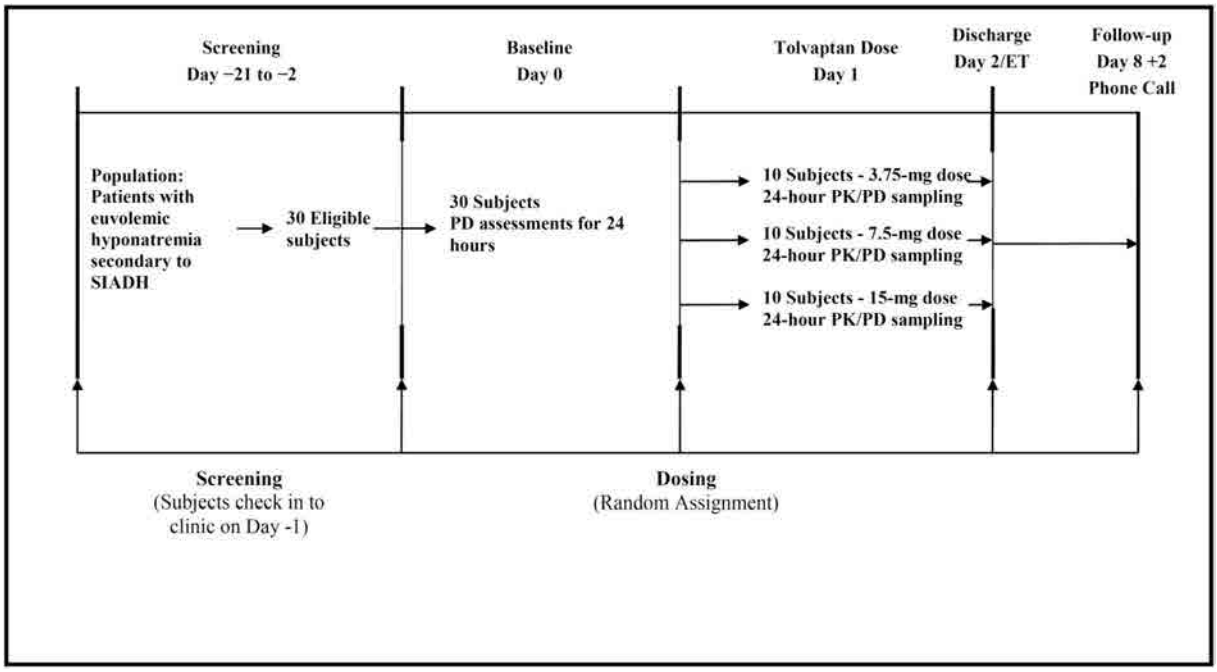


図 2.7.6.2.1-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 9.1-1＞

2.7.6.2.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール

Assessment	Screening	Check-in	Baseline	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up Phone Call
	Days −21 to −2	Day −1	Day 0	Day 1	Day 2/ET	Day 8 (+ 2) Phone Call[a]
Informed consent	X					
Inclusion/exclusion criteria	X	X				
Demographic information	X					
Medical history	X					
Hepatitis and HIV screen	X					
Alcohol and drug screen	X	X				
Urine pregnancy test[b]	X	X			X	
Trial residency:						
Check-in		X				
Meals		Dinner and evening snack	Lunch, dinner, and evening snack	Lunch (approximately 4 hours postdose), dinner, and evening snack	Breakfast (to be offered)	
Discharge from clinic					X	
Trial drug administration:						
Randomization			X			
Trial drug dosing			240 mL of water at 0 hours.	One 3.75-, 7.5, or 15-mg tablet		
Safety and tolerability:						
Record AEs	<----------Ongoing---------->					
Record concomitant medications	<----------Ongoing---------->					
Height and weight	X	Weight only			Weight only	
Physical examination[c]	X	X			X	
Vital signs[d]	X	X	X		X	
12-lead ECG[e]	X	X				

表 2.7.6.2.1-1　　治験スケジュール（続き）

Assessment	Screening	Check-in	Baseline	Treatment	Discharge/ ET	Follow-up Phone Call
	Days −21 to −2	Day −1	Day 0	Day 1	Day 2/ET	Day 8 (+ 2) Phone Call[a]
Hematology, serum chemistry, and urinalysis	X	Urinalysis only		Predose	X	
Serum sodium (local lab)	X	X	X			
AVP			Time equal to planned Day 1 predose and 4-hour postdose timepoint	Predose and 4 hours postdose		
Pharmacogenomics sample (optional)				Predose		
Pharmacokinetics:						
PK blood samples				Predose and 1, 2, 3, 4, 6, 8, and 12 hours postdose	X[f]	
Pharmacodynamics:						
Fluid intake			X[g]	0 to 6, 6 to 12, and 12 to 24 hours postdose	X	
Serum osmolality, sodium, potassium, and creatinine			Time equal to planned Day 1 predose and 12-hour postdose timepoint	Predose and 2, 4, 6, 8, and 12 hours postdose	24 hours postdose	
Urine volume collection[h]			X[i]	0 to 2, 2 to 4, 4 to 6, 6 to 8, 8 to 12, and 12 to 24 hours postdose	X	
Urine osmolality, sodium, potassium, and creatinine			X[i]	0 to 2, 2 to 4, 4 to 6, 6 to 8, 8 to 12, and 12 to 24 hours postdose	X	

[a]Phone call will be 7 (+ 2) days after last dose of trial medication is administered.
[b]Female subjects only; a serum pregnancy sample will be collected if the urine pregnancy result is positive.
[c]Full physical examination will be performed at Screening, and a directed physical examination performed at Check-in and Discharge/ET. The physical examination at Screening will include an assessment of ascites and hepatic encephalopathy (for Child-Pugh score).
[d]Blood pressure and heart rate will be taken with the subject in the supine position after remaining supine for ≥ 3 minutes. Temperature and respiratory rate will be taken with the subject in the supine position.
[e]Standard 12-lead ECGs will be performed after the subject has been supine and at rest for ≥ 10 minutes prior to the ECG.
[f]Sixteen and 24 hours postdose/early termination only.
[g]Intervals of 0 to 6, 6 to 12, and 12 to 24 hours corresponding with Day 1 dosing time.
[h]Volume to be measured prior to samples being taken for urine osmolality, sodium, potassium, and creatinine assessments.
[i]Intervals of 0 to 2, 2 to 4, 4 to 6, 6 to 8, 8 to 12, and 12 to 24 hours (at times equal to those for the planned Day 1 times).
＜資料番号 5.3.4.2-01：Section 16.1.1, Table 3.7-1＞

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

30 例が治験に登録され，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）が治験薬を投与され治験を完了した。1 例は中止基準に合致し，治験薬投与前に治験を中止した。

表 2.7.6.2.1-2　　被験者の内訳

Subjects	Tolvaptan 3.75 mg N (%)	Tolvaptan 7.5 mg N (%)	Tolvaptan 15 mg N (%)	Total N (%)
Randomized	10 (100)	11 (100)	9 (100)	30 (100)
Treated	10 (100)	10 (90.9)	9 (100)	29 (96.7)
Completed	10 (100)	10 (90.9)	9 (100)	29 (96.7)
Discontinued	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.3)
Subject Met Withdrawal Criteria	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.3)
Analyzed for Safety[a]	10 (100)	10 (90.9)	9 (100)	29 (96.7)

[a]Subjects who received at least 1 dose of investigational medicinal product were included in the safety analyses.
＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

薬物動態解析対象は 28 例，薬力学解析対象及び安全性解析対象は 29 例であった（表 2.7.6.2.1-2，資料番号 5.3.4.2-01：Table 11.5.2.3.2-1，Section 11.1，CT-6.1 参照）。なお，薬力学的作用の評価に際しては，薬力学解析対象 29 例のうち，全時点で測定可能な血中濃度が得られなかった 1 例を除外した解析も行った（資料番号 5.3.4.2-01：Section 11.5.3.2 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.1-3 に示した。
全例が白人，平均 BMI は 22.99 kg/m^2，平均年齢は 66.34 歳，平均体重は 63.68 kg であった。

表 2.7.6.2.1-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Parameter	Statistic	Tolvaptan 3.75 mg (N = 10)	Tolvaptan 7.5 mg (N = 10)	Tolvaptan 15 mg (N = 9)	Total (N = 29)
Race, n (%)	Caucasian (White)	10 (100)	10 (100)	9 (100)	29 (100)
Age (yr)	Mean (SD)	68.50 (8.66)	70.20 (9.90)	59.67 (15.43)	66.34 (12.04)
	Min, Max	54.00, 80.00	53.00, 89.00	27.00, 82.00	27.00, 89.00
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	23.74 (5.29)	22.45 (4.04)	22.74 (5.06)	22.99 (4.68)
	Min, Max	15.70, 31.90	14.30, 28.30	16.20, 31.20	14.30, 31.90
Weight (kg)	Mean (SD)	66.85 (20.46)	60.75 (13.84)	63.41 (16.11)	63.68 (16.64)
	Min, Max	40.90, 94.00	37.00, 85.90	43.00, 96.00	37.00, 96.00
Height (cm)	Mean (SD)	165.60 (11.43)	164.40 (7.35)	167.22 (7.79)	165.69 (8.84)
	Min, Max	145.00, 180.00	155.00, 178.00	157.00, 182.00	145.00, 182.00

＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 11.2-1＞

(4) 薬力学的作用

(a) 主要評価項目

トルバプタン投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの最大増加量及び最大増加量到達時間を表 2.7.6.2.1-4 に示した。

表 2.7.6.2.1-4 トルバプタン投与後の血清 Na 濃度（mmol/L）のベースラインから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

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 2.7.6.2.1-2 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 2.7.6.2.1-3 に，血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（中央値）を図 2.7.6.2.1-4 に，水分収支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 2.7.6.2.1-5 及び図 2.7.6.2.1-6 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 2.7.6.2.1-7 及び図 2.7.6.2.1-8 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，ST-2.7，ST-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）。

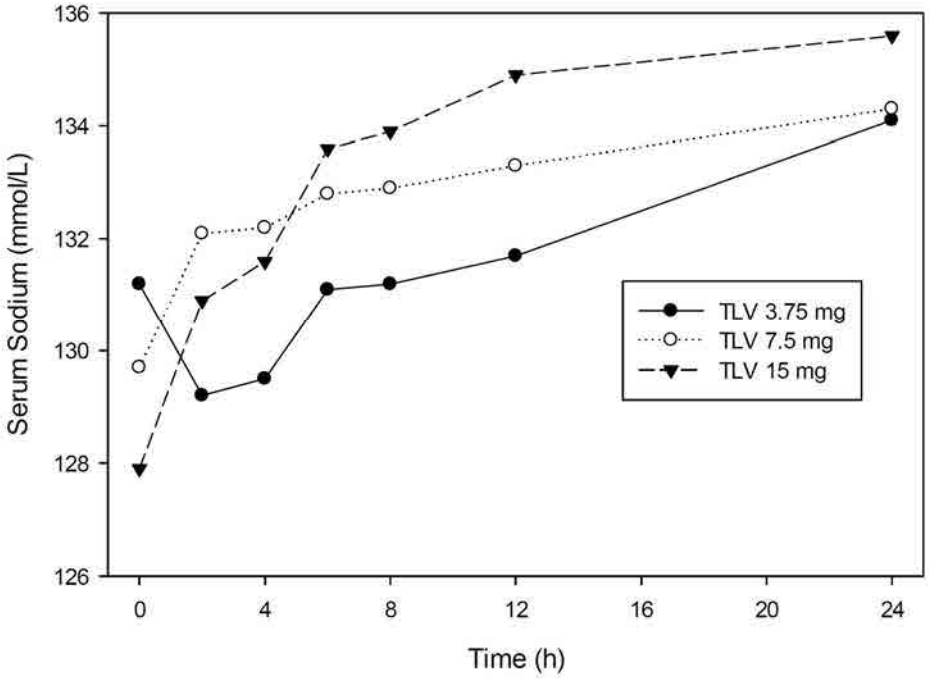
血清 Na 濃度の最大増加量は水分収支と負の相関が認められたが，尿量とは正の相関が認められ，Rsq は約 0.4 であった（資料番号 5.3.4.2-01：PKF-12 及び PKF-13 参照）。また，尿量と水分収支には強い負の相関が認められ，特に治験薬投与後 6 時間での Rsq は 0.7 を超えていた（資料番号 5.3.4.2-01：PKF-14 参照）。

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 時間以内で 12 mmol/L 以上の変化）が認められた被験者では，投与後 6 時間の水分収支が −920 mL～−2570 mL となり，大きく減少した（資料番号 5.3.4.2-01：Section 13.1 参照）。

3.75 mg 群の 4 例に効果不十分の基準を満たす臨床的に重要な血清 Na 濃度の減少（投与後 24 時間以内に−4 mmol/L 以下の変化）が認められた（資料番号 5.3.4.2-01：CT-13.2 参照）。

トルバプタンに対する反応が被験者により大きく異なるため，血清 Na 濃度の最大増加量，尿量，及び水分収支は，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞} と相関は認められなかった。

A)



B)

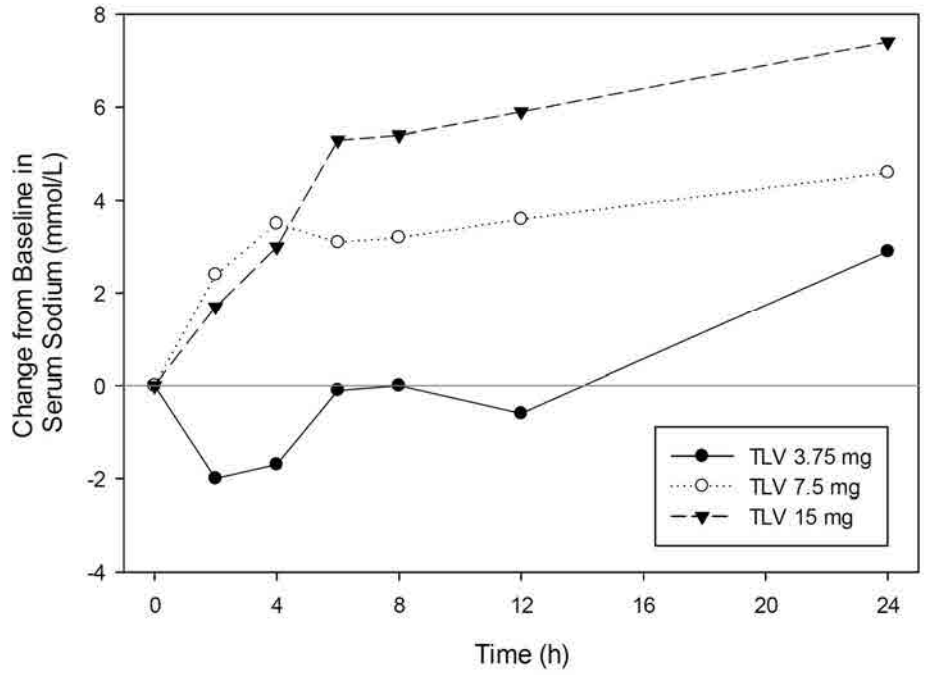


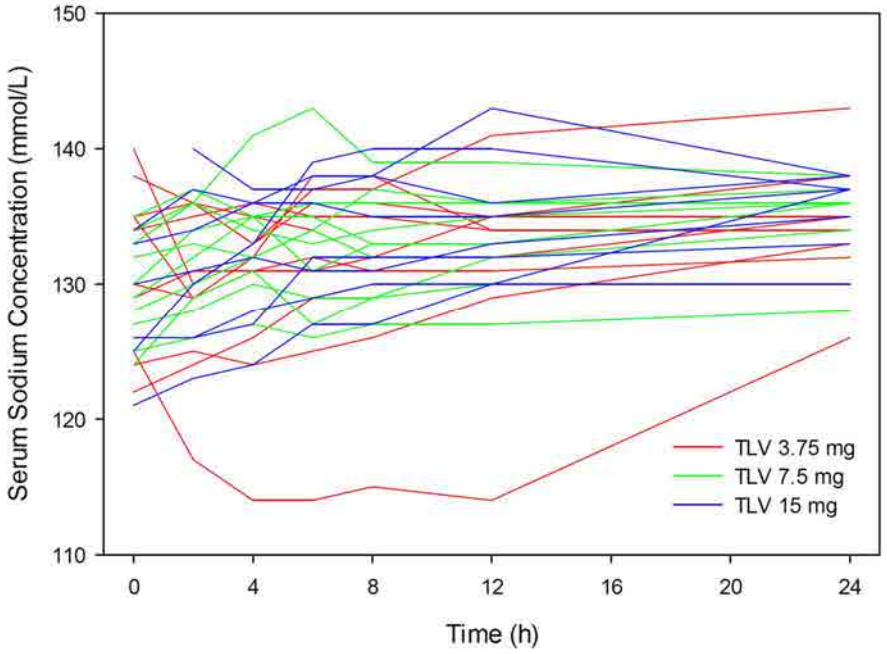
図 2.7.6.2.1-2　　時点ごとの血清 Na 濃度の実測値（A）及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（B）（平均値）

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)

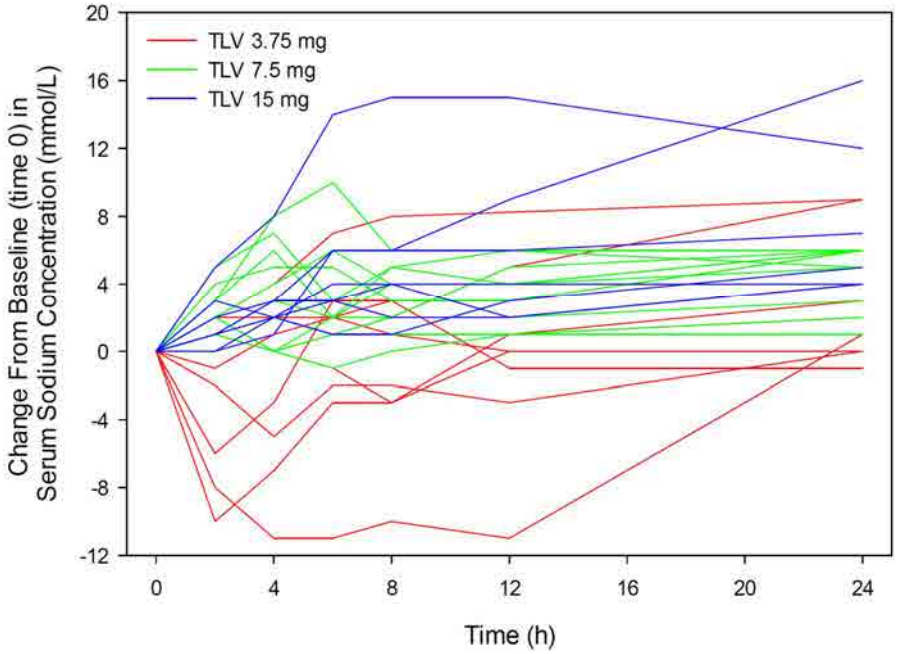


図 2.7.6.2.1-3　　個々の被験者での血清 Na 濃度の実測値（A）及び個々の被験者での血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（B）

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＞

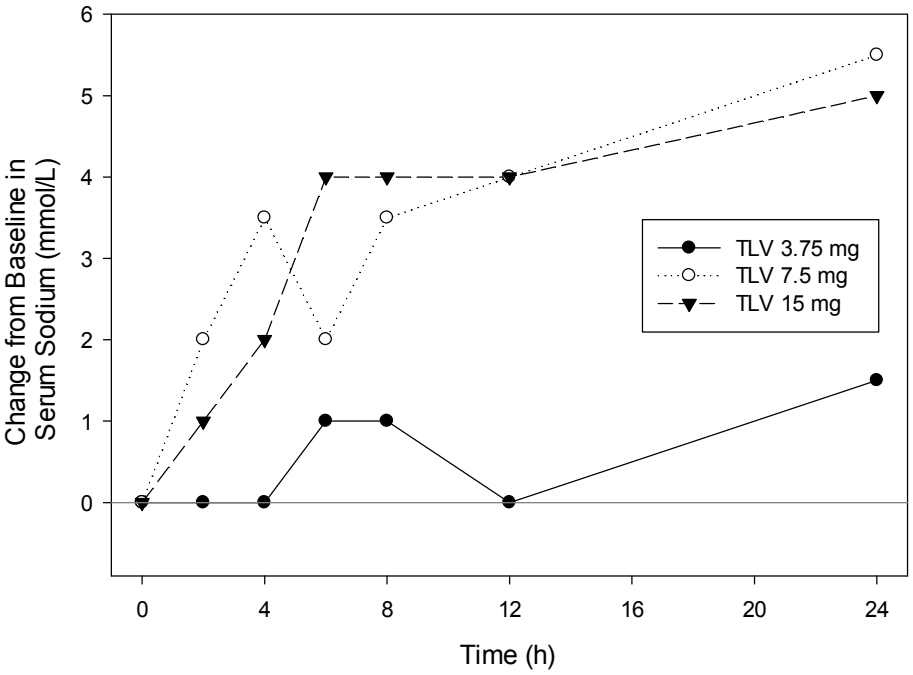


図 2.7.6.2.1-4　　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（中央値）

TLV：トルバプタン

Note: N = 10, 10, and 7 subjects for 3.75, 7.5, and 15 mg doses, respectively.

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

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.3.3.1.2-3＞

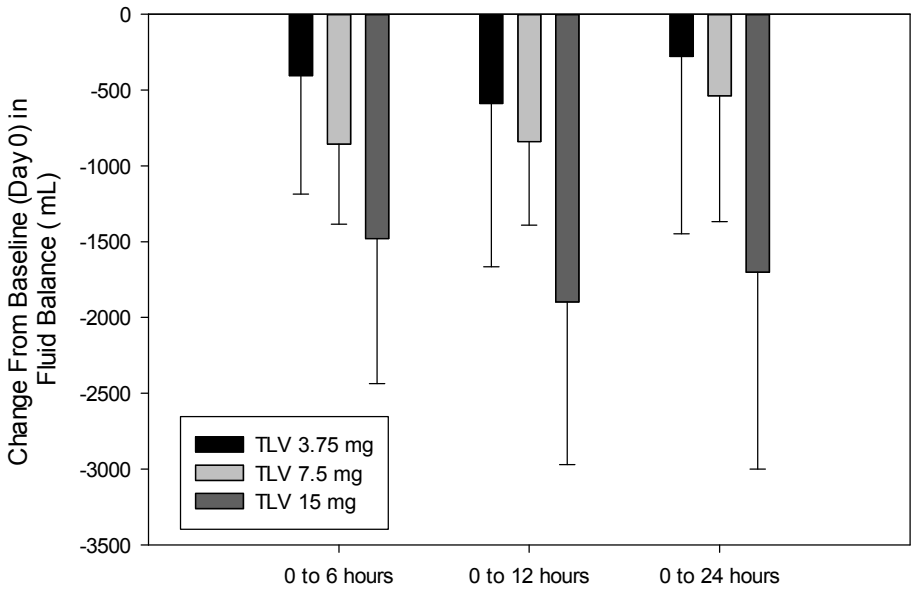


図 2.7.6.2.1-5　　水分収支のベースラインからの変化量［平均値（標準偏差）］

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＞

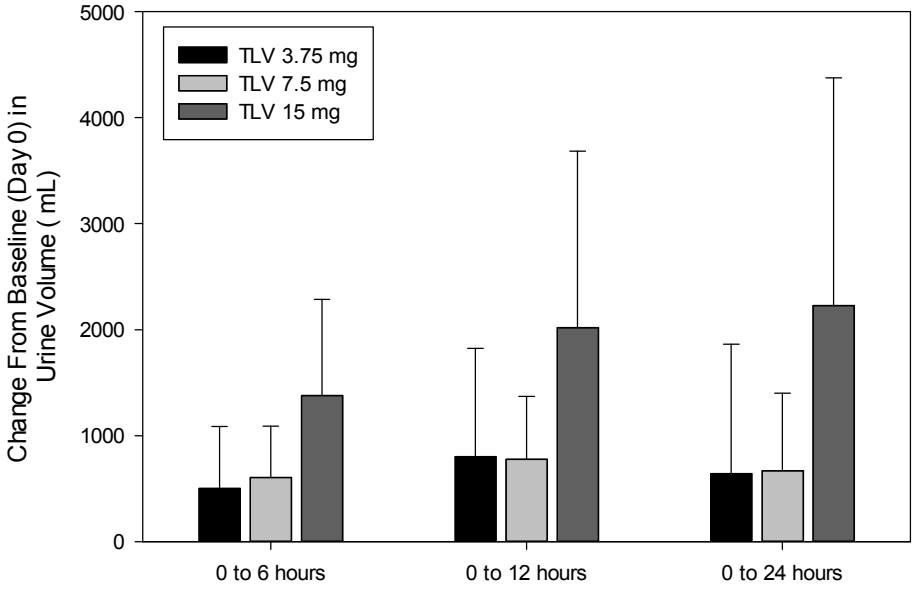


図 2.7.6.2.1-6　　蓄積尿量のベースラインからの変化量［平均値（標準偏差）］

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＞

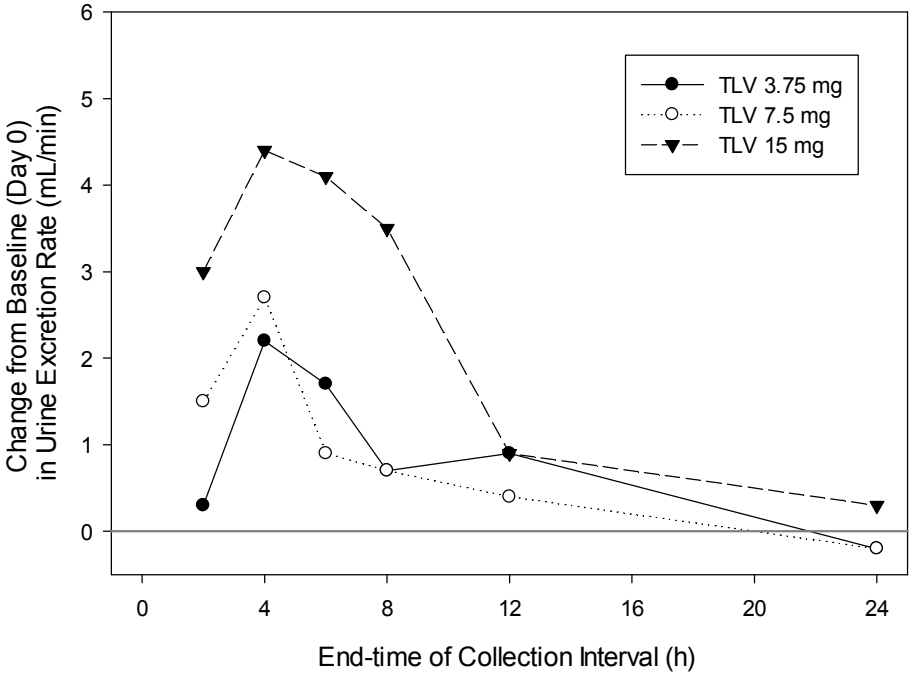


図 2.7.6.2.1-7　　尿排泄速度のベースラインからの変化量（平均値）

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＞

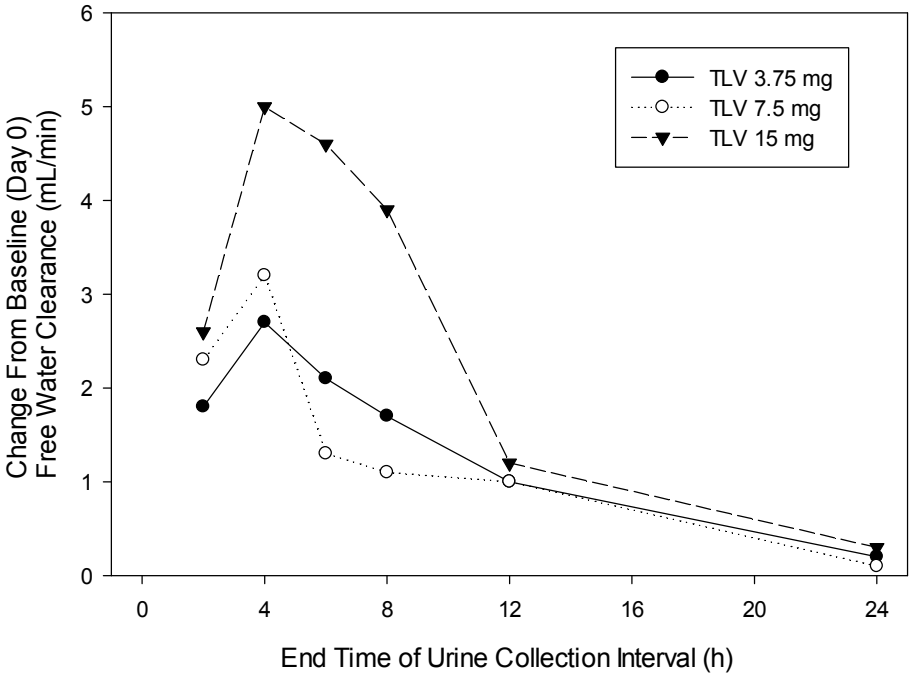


図 2.7.6.2.1-8　　自由水クリアランスのベースラインからの変化量（平均値）

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＞

(5)　薬物動態

(a)　副次的評価項目

トルバプタン投与後の血漿中トルバプタン濃度推移を図 2.7.6.2.1-9，トルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-5 に示した。

トルバプタン 3.75～15 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）。被験者ごとのプロットの傾き（95%信頼区間）は，対数用量・対数 C_{max} 比が 1.02（0.689 - 1.35），対数用量・対数 AUC_{∞}比が 1.02（0.627 - 1.42）であった（資料番号 5.3.4.2-01：PKF-2 参照）。

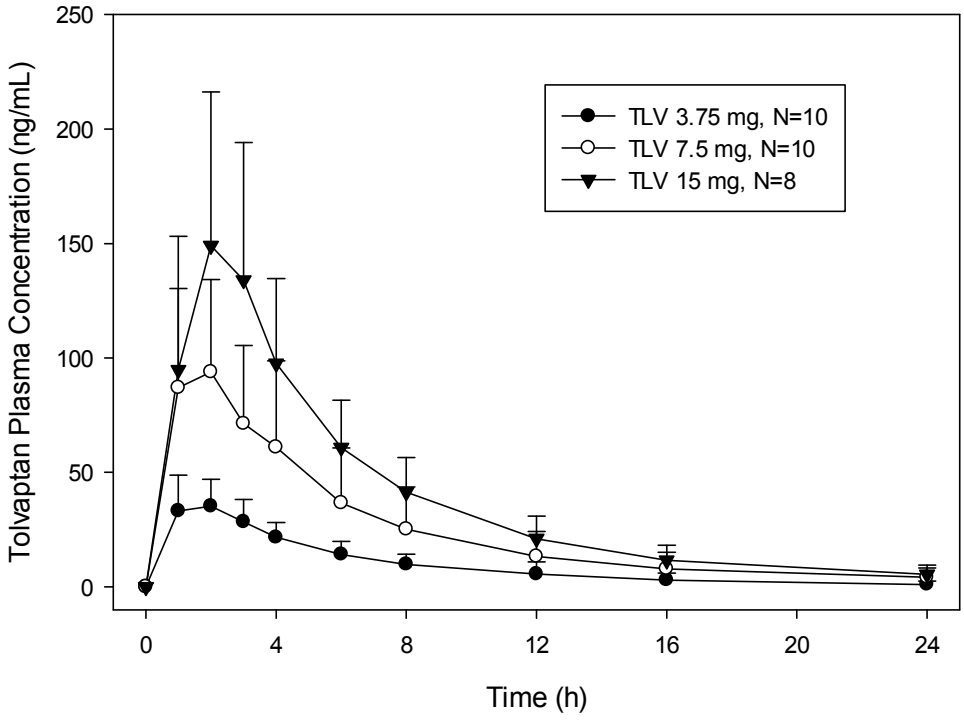


図 2.7.6.2.1-9　　血漿中トルバプタン濃度推移［平均値（標準偏差）］

TLV：トルバプタン

＜資料番号 5.3.4.2-01：Figure 11.5.2.3.1-1＞

表 2.7.6.2.1-5　　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).

＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 11.5.2.3.2-1＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2.1-6 に示した。

29 例が治験薬を単回経口投与された。

表 2.7.6.2.1-6　　治験薬の曝露状況

Time	Tolvaptan 3.75 mg (N = 10)	Tolvaptan 7.5 mg (N = 11)	Tolvaptan 15 mg (N = 9)	Total (N = 30)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 1	10 (100)	10 (90.9)	9 (100)	29 (96.7)

＜資料番号 5.3.4.2-01：Table 12.1-1 より作成＞

(b)　有害事象

重症度別有害事象を表 2.7.6.2.1-7 に示した。

有害事象は 29 例中 4 例（13.8%）に発現した。トルバプタン 7.5 mg 群で浮動性めまい 1 例，15 mg 群で小細胞肺癌 1 例，不眠症 1 例，多尿 1 例であった。3.75 mg 群で有害事象は発現しなかった。重症度が高度の有害事象は小細胞肺癌であり，そのほかの有害事象は軽度であった。

表 2.7.6.2.1-7　　重症度別有害事象

	Tolvaptan 3.75 mg (n=10)				Tolvaptan 7.5 mg (n=10)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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）								
小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
精神障害								
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害								
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Tolvaptan 15 mg (n=9)				Total (n=29)			
System organ class	Mild	Moderate	Severe	Total	Mild	Moderate	Severe	Total
Preferred term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	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）								
小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害								
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
精神障害								
不眠症	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
腎および尿路障害								
多尿	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

MedDRA version 18.0

NOTE: All adverse events which started after start of study drug at 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 5.3.4.2-01：CT-8.2.3＞

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

重症度別副作用を表 2.7.6.2.1-8 に示した。

副作用はトルバプタン 15 mg 群の多尿 1 例であり，重症度は軽度であった。

表 2.7.6.2.1-8　　重症度別副作用

	Tolvaptan 3.75 mg (N=10)				Tolvaptan 7.5 mg (N=10)			
System organ class Preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
腎および尿路障害								
多尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	Tolvaptan 15 mg (N=9)				Total (N=29)			
System organ class Preferred term	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Total n (%)
腎および尿路障害								
多尿	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

MedDRA version18.0

Note: All adverse events which started after start of study drug at 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 5.3.4.2-01：CT-8.3.3＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡例一覧を表 2.7.6.2.1-9 に示した。

本治験では，小細胞肺癌（原疾患の進行）により 1 例が死亡した。小細胞肺癌は Day 2 に発現した。治験責任医師は小細胞肺癌の治験薬との関連性を「Not related」と判断した。

表 2.7.6.2.1-9　　死亡例一覧

Subject ID[a]	Treatment group	Age/Sex/Race	AE（MedDRA PT[b]/ Verbatim term）	System organ class	Start	End	Study[c] day	Study drug causality	Serious[d]	Severity	Action regarding study drug	outcome
[redacted]	Tolvaptan 15 mg	6[redacted]	小細胞肺癌(ABF) / Worsening small cell lung Cancer	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）	20[redacted]/01/30 22:30	20[redacted]/01/30 22:30	2	Not related	Y(1)	Severe	Not applicable	Fatal
			上室性頻脈 / Supraventricular tachykardia	心臓障害	20[redacted]/01/27 12:00	20[redacted]/01/27 13:45	−2	Not related	N	Mild	Not applicable	Recovered / resolved
			胸水 / Pleural exudate	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/1/28 11:30	20[redacted]/1/28 11:30	−1	Not related	N	Mild	Not applicable	Recovered / resolved
			不眠症 / Insomnia	精神障害	20[redacted]/1/28 22:00	20[redacted]/01/28 22:00	−1	Not related	N	Mild	Not applicable	Recovered / resolved

[a] [redacted]

[b] Adverse events coded in MedDRA version 18.0.　Letters in parentheses after the MedDRA term indicate it is counted in these subjects of treatment-emergent adverse events: A=All, B=serious, C=Potentially drug-related, D=Serious and potentially drug-related, E=Study medication discontinuation, F=Death.

[c] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

[d] Numbers in parentheses indicate the serious criteria met : 1=death, 2=life-threatening conditions, 3=persistent or significant disability/incapacity, 4=hospitalization, 5=congenital anomaly or birth defect, 6=medically significant condition

＜資料番号 5.3.4.2-01：CT-9.1，AE-1 より作成＞

ii) その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

(e) 投与中止に至った有害事象

単回投与試験のため，該当せず。

(f) 臨床検査

薬物性肝障害の可能性がある臨床検査値異常は認められなかった。また，臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン

有害事象と判断されるバイタルサインの異常は認められなかった。

(h) 心電図検査

臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

(7) 結論

- 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 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。
- トルバプタン 3.75 mg 群の 4 例に，臨床的に重要な血清 Na 濃度の減少（投与後 24 時間以内に−4 mmol/L 以下の変化）が認められた。
- トルバプタンに対する反応が被験者により大きく異なるため，血清 Na 濃度の最大増加量，尿量，及び水分収支は，トルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞}と相関は認められなかった。
- トルバプタンの安全性プロファイルは，これまでに行われた臨床試験の結果から予測されたものであり，新たな安全性の問題は認められなかった。

2.7.6.3　有効性及び安全性試験

2.7.6.3.1　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）【評価資料】

2.7.6.3.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	SIADH における低 Na 血症を有する日本人患者を対象に，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。
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照，用量漸増
対象	SIADH における低 Na 血症患者
選択基準	1) 「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）」（資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 Appendix 1 参照）を参考に，SIADH と確定診断された患者 2) 同意取得時に 7 日間以上連続して水分摂取制限（1 日の総水分摂取量を体重 1 kg 当たり 20 mL 以下）を実施しており，かつスクリーニング検査時に低 Na 血症（血清 Na 濃度 ＜135 mEq/L）が改善していない患者 3) 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）及び投与期 1 日目の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 4) 同意取得時に 20 歳以上 85 歳以下の日本人患者（男女） 5) 本治験の開始前に，文書による同意取得が得られた患者
除外基準	1) 薬剤が原因で一過性に低 Na 血症を呈する患者 2) 脱水の所見を認める患者 3) 低 Na 血症が，心不全，肝硬変の腹水貯留，ネフローゼ症候群に起因する患者 4) SIADH の原疾患が不明である患者 5) 腎性 Na 喪失，下痢，嘔吐などによる Na 漏出が著明な患者 6) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 7) 意識障害（昏睡，昏迷など）のある患者 8) スクリーニング検査時の AST（GOT）又は ALT（GPT）の値が基準値上限の 3 倍を超える患者 9) 同意取得日の 30 日以内に心筋梗塞の既往歴がある患者 10) 同意取得日の 30 日以内に，植え込み型自動除細動器を装着しているにもかかわらず，持続性心室頻拍あるいは心室細動の既往歴

項目	内容
	がある患者 11) 安静狭心症あるいは軽度の労作時でも発作が起こる労作性狭心症及び/又は不安定狭心症などの重症狭心症患者 12) 同意取得日の 30 日以内に脳血管障害の既往歴がある患者 13) 重度の精神疾患を有する患者 14) スクリーニング検査時又は前観察期（治験薬投与開始前日）において，収縮期血圧 ＜90 mmHg の患者 15) ベンザゼピン又はベンザゼピン誘導体（ベナゼプリルなど）に対し過敏症及び/又は特異体質反応の既往歴のある患者 16) 同意取得日の 1 年以内に薬物乱用の既往歴がある，又は現在アルコール依存症がある患者 17) 空腹時血糖値 ＞300 mg/dL であることにより定義されるコントロール不良の糖尿病患者 18) 尿路閉塞症のある患者 19) 同意取得日の 30 日以内に他の治験に参加した患者 20) トルバプタンの他の臨床試験に参加した患者，又は過去にトルバプタンを投与された患者 21) 末期疾患あるいは瀕死状態にあり，同意取得日以降余命が 3 ヵ月以上見込めないと治験責任又は分担医師により判断された患者 22) 無感情，錯乱，発作などの神経学的障害を伴う血清 Na 濃度＜120 mEq/L の患者 23) 多発性硬化症などの進行性又は散発性の神経疾患を有する患者あるいは，多発性の脳卒中の既往歴がある患者 24) 頭部外傷又は術後状態に起因する急性かつ一過性の低 Na 血症を呈する患者 25) 静脈内輸液を，KVO（予定量の輸液終了後，血栓形成防止のための最低輸液流量）以上の設定流量にて投与されている患者 26) 臨床検査上のアーチファクト（例：血糖値 ＞300 mg/dL）に起因する低 Na 血症の患者 27) 疾患治療のために AVP 又はそのアナログ投与を受けている患者 28) 治験薬投与開始前 7 日以内に，低 Na 血症の他の治療薬，デメクロサイクリン，炭酸リチウム又は尿素の投与を受けている患者 29) 同意取得前 7 日間に，血清 Na 濃度の補正を目的として高張食塩水が水分摂取制限と併用して使用された患者，又は，治験薬投与期間中に，症候性あるいは無症候性の重症低 Na 血症補正のために高張食塩水の静脈内投与が必要となる可能性が高いと予測される患者

項目	内容
	30) 重症肺高血圧症の患者 : 体液量及び血圧の突然の変動に伴って病態が増悪することが予測される患者 31) 治験薬の投与前に授乳中である，又はスクリーニング検査時の妊娠検査結果から治験責任又は分担医師が妊娠を疑うと判断した女性患者 32) 性的活動を行っている男性，又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** トルバプタン 7.5 mg 錠 : [redacted], [redacted] トルバプタン 15 mg 錠 : [redacted], [redacted] トルバプタン 30 mg 錠 : [redacted], [redacted]
用量及び投与方法	トルバプタン 7.5 mg（7.5 mg 錠を 1 錠），15 mg（15 mg 錠を 1 錠），30 mg（30 mg 錠を 1 錠），又は 60 mg（30 mg 錠を 2 錠）のいずれかを，朝食後に 1 日 1 回，最大 30 日間経口投与した。なお，7.5 mg を開始用量として用量漸増を行い，被験者ごとに維持用量を決定した。
投与期間	最大 30 日間
目標被験者数	16 例
目標被験者数の 設定根拠	海外第Ⅲ相試験 2 試験（156-02-235 試験，156-03-238 試験）の基礎疾患に SIADH を持つサブグループの正常化割合（30 日目，Last Observation Carried Forward）は，トルバプタン群で 64.6%（31/48 例），プラセボ群で 30.2%（16/53 例）であった。閾値を 44.3%（プラセボ群の正確な 95%信頼区間の上限）とし，64.6%（トルバプタン群の点推定値）をパラメータとした二項分布を用いて確率を計算した結果，8 例以上の被験者数であれば閾値を超える確率が常に 80%を超えた。 次に，SIADH の原疾患は種々あるため，SIADH のすべての原疾患ごとに有効性を検討することは困難であることから，異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH 患者とそれ以外の原因による SIADH 患者に分類して検討することとした。上記の 2 分類では同程度の割合と想定されるため，本試験の被験者数の総数として，上記で検討した 8 例の 2 倍の症例数が得られれば，原疾患ごとの評価が可能と考えた。 更に，本試験では 7.5，15，30，60 mg/日の 4 用量を設定しているため，各維持用量に 1 例以上の被験者が得られる確率が 80%以上になる被験者数を，多項分布を用いて算出した。本試験で想定される，各維持用量で得られる症例の割合は不明であるため，均等に被験者が分布すると仮定し，多項分布のパラメータを各維持用量一律 25%として検討を行った。その結果，各維持用量に 1 例以上得られる確率が 80%以上にな

項目	内容
	る被験者数は 11 例以上となった。 以上を満たす例数として，16 例を必要な被験者数とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 前治療禁止薬及び併用禁止薬を表 2.7.6.3.1-31 及び 表 2.7.6.3.1-32 に示した。
評価項目	有効性 主要評価項目：最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合 副次的評価項目： • 血清 Na 濃度の変化量 • 血清 Na 濃度の推移 • 低 Na 血症に伴う臨床症状の推移 薬力学的作用 • 1 日尿量 • 1 日飲水量 • 1 日水分収支 • 血清浸透圧 • 尿浸透圧 • 1 日尿中 Na 排泄量 • 血漿中 AVP 濃度 薬物動態 トルバプタン及びその代謝物（DM-4103 及び DM-4107）の血漿中濃度 安全性 • 有害事象 • 臨床検査 • 体重及びバイタルサイン • 12 誘導心電図検査 • 肝機能検査
解析方法	主要評価項目：最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合 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（投与期 1 日目の治験薬投与前）に 135 mEq/L 未満であった被験者に対し，最終投与翌日に正常値となった被験者の割合とした。維持用量決定日，最終投与翌日に血清 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での例数，割合も算出した。有効性解析対象集団について解析を行った。また，適切な維持用量

項目	内容
	に達した集団での評価を行うために，維持用量決定集団についても同様の解析を行った。サブグループ解析として，SIADH の原疾患（異所性 ADH 産生腫瘍，それ以外の原因）別，投与期 1 日目の治験薬投与前の血清 Na 濃度（130 mEq/L 未満，以上）別にも同様の解析を行った。維持用量決定集団については，維持用量決定時の用量（維持用量；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った。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 13 施設
治験期間	2017 年 3 月 2 日～2019 年 3 月 19 日

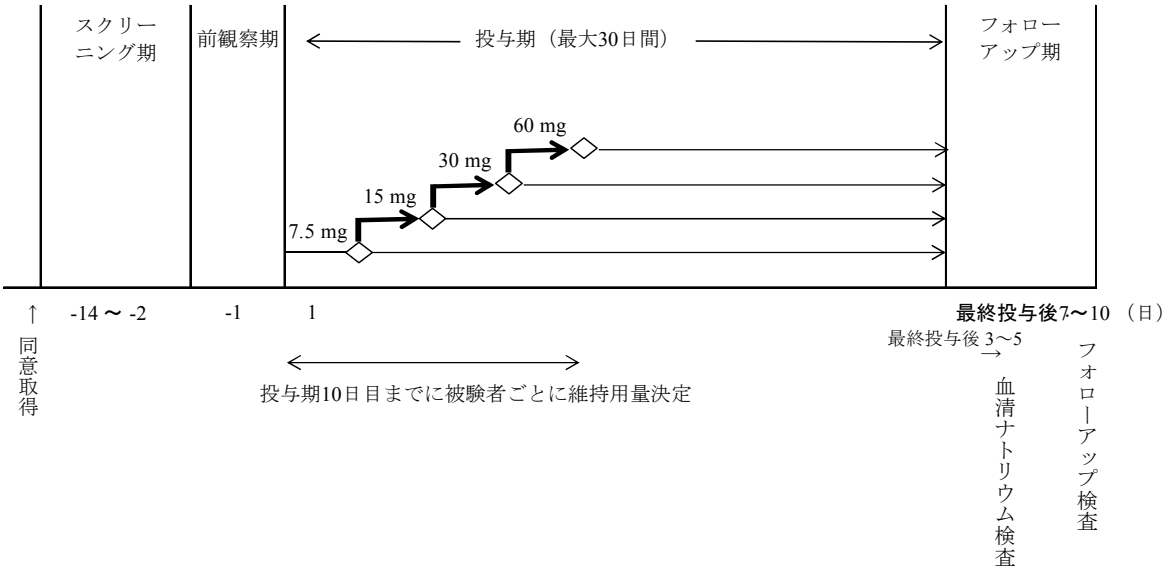


図 2.7.6.3.1-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 9.1-1＞

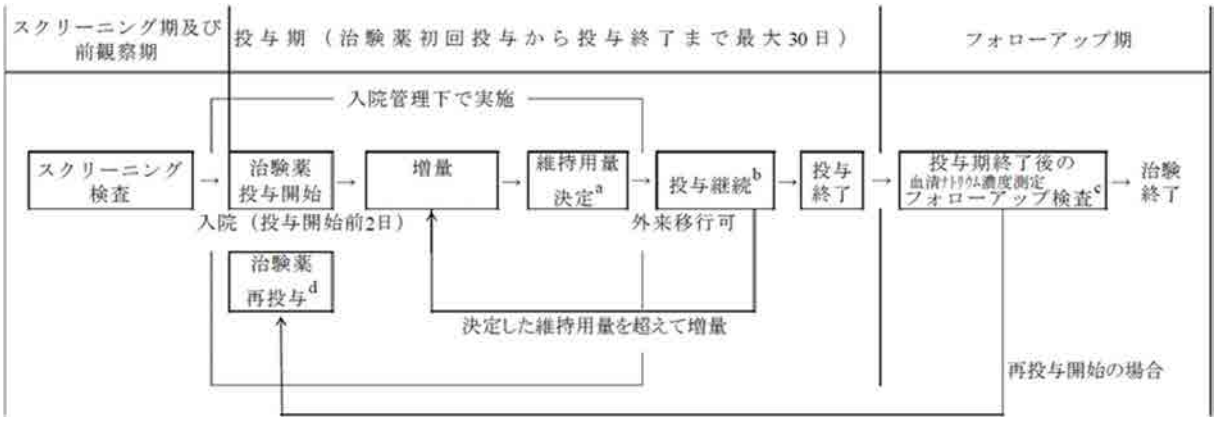


図 2.7.6.3.1-2　　治験の実施フロー

[a] 投与期 10 日目までに増量を終了し，維持用量を決定した。

[b] 外来又は入院下で実施した。

[c] 治験薬再投与開始の可能性があるとき，治験責任又は分担医師が必要と判断した場合は，投与期終了後のフォローアップ検査実施後に被験者を来院させ，フォローアップ検査を実施することを可能とした。

[d] 治験薬初回投与から 30 日が経過するまでの期間内で可能とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 9.1-2＞

2.7.6.3.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1　　治験スケジュール

	スクリーニング期		前観察期	投与期				
	－14～－2 日目	－2 日目	－1 日目	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
同意取得	●								
入院 [a,b]		●							
被験者背景	●								
適格性判定	●		●	●[c]					
治験薬の投与 [d]				←					→
併用薬・併用療法の確認	●	●	●	●		●	●	●	●
低 Na 血症に伴う臨床症状	●		●	●			●		●
水分摂取制限（20 mL/kg/日以下）	←		→						
水分摂取制限 [e]						←			→
治験薬服用状況				●		●	●	●	●
	－14～－2 日目	－2 日目	－1 日目	1 日目		2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
				投与前	投与後	投与前 [f]	投与前 [f]	投与前 [f]	投与前 [f]
血清 Na 濃度 [g]	●		●	●	●	●	●	●	●
体重	●		●	●		●	●	●	●
1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支及び尿中 Na 排泄量 [h]	●		←						→
尿浸透圧 [i]	●								
血清浸透圧	●			●		●	●	●	●
血漿中薬物濃度（採血）									
臨床検査（採血・採尿）	●			●					●
肝機能検査（採血）[j]	●			●			●		●
バイタルサイン [k]	●		●	●		●	●	●	●
12 誘導心電図検査	●		●						
血清コルチゾール	●								
血漿中 AVP 濃度	●[l]			●					
妊娠検査 [m]	●								
有害事象	←								→

表 2.7.6.3.1-1　　治験スケジュール（続き）

	投与期							治験薬最終投与翌日	投与期終了後のフォローアップ検査	
	7 日目（+ 1 日）[n]	14 日目（± 1 日）[o]	21 日目（± 1 日）[o]	維持用量決定まで	維持用量決定時	外来移行判定時	中止時		血清 Na 検査 3～5 日後	フォローアップ検査 7～10 日後
同意取得										
入院										
被験者背景										
適格性判定										
治験薬の投与	p	p	p							
併用薬・併用療法の確認	●	●	●				●	●		●
低 Na 血症に伴う臨床症状	●	●	●		●		●	●	●	●
水分摂取制限（20 mL/kg/日以下）								←	→	→
水分摂取制限[e]	←	→	→	→	→	→	→	→		
治験薬服用状況	●	●	●				●	●		
血清 Na 濃度[q]	●	●	●	●[r]		●	●	●	●	●
体重	●	●	●				●	●		●
1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支及び尿中 Na 排泄量[h]				●						
尿浸透圧[i]				●						
血清浸透圧[q]	●	●	●				●	●		●
血漿中薬物濃度（採血）[q]			●				●	●		
臨床検査（採血・採尿）[q]	●	●	●				●	●		●
肝機能検査（採血）[q]	●	●	●				●	●		●
バイタルサイン	●	●	●				●	●		●
12 誘導心電図検査	●						●	●		●
血清コルチゾール										
血漿中 AVP 濃度[q]	●	●	●				●	●		●
妊娠検査										●
有害事象	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→

[a] 入院：治験薬投与開始 2 日前の夕食前から必須とした。外来移行は，治験薬の維持用量決定の翌日に，治験実施計画書の規定に従って外来移行可否を判定した。

[b] 入院：治験実施計画書の規定に従って，外来移行後，効果不十分などの理由により，一旦決定した維持用量を超えて増量の必要がある場合は被験者を再度入院させた。また，治験薬の投与終了後に再投与を開始する場合も被験者を再度入院させた。

[c] 適格性判定：投与期 1 日目は，治験薬投与前に判断した。

[d] 治験薬の投与：投与期 1 日目から 1 日 1 回朝食後にトルバプタン錠を服用した。投与終了時期は治験実施計画書の規定に従って被験者ごとに決定された。投与期間は最大 30 日間とした。

[e] 投与期 2 日目から治験薬最終投与翌日の検査終了後まで：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 日当たりの上限とした。ただし，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，上限値にかかわらず水分補給を行うよう指導した。

[f] 投与期 2～5 日目：治験薬投与前の検査及び評価は，前日の治験薬投与後 21～24 時間に実施した。

[g] 血清 Na 濃度

・前観察期（治験薬投与開始前日）：治験薬初回投与予定時刻の約 24 時間前に採血した。

・投与期 1 日目：治験薬投与前，投与後 4～6 時間，及び投与後 8～12 時間にそれぞれ採血した。

・投与期 2～5 日目：維持用量が決定されるまでの期間中，治験薬増量当日の治験薬投与後 4～6 時間にも採血した。

[h] 1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支及び尿中 Na 排泄量

・スクリーニング期（－14～－2 日目）：尿中 Na 濃度のみ測定した。

・前観察期（治験薬投与開始前日）：朝食後に完全排尿させた後，投与期 1 日目の治験薬投与直前の完全排尿まで蓄尿及び飲水量の測定を行った。

・投与期：投与期 1 日目の朝食後に完全排尿させた後，蓄尿及び飲水量の測定を開始した。翌日の治験薬投与直前の完全排尿までを 1 区間として，治験薬の維持用量が決定される日まで区間ごとに 1 日尿量及び 1 日飲水量の測定を継続した。

[i] 尿浸透圧：前観察期及び投与期では，蓄尿した尿から検体を分取した。

[j] 肝機能検査（採血）： AST（GOT），ALT（GPT）及び血清総ビリルビン

[k] バイタルサイン：血圧，脈拍数及び体温

[l] 血漿中 AVP 濃度：被験者が選択基準に合致するかの判定の際，血漿中 AVP 濃度は，原則としてスクリーニング検査時の測定値を参照した。ただし，治験参加前の診療で既に血漿中 AVP 濃度が測定されている場合，スクリーニング検査時に血漿中 AVP 濃度は測定せず，治験参加前の診療での測定値（ただし，治験薬投与開始前 30 日以内に採取された検体を用いて測定された結果とした）をもとに判定することを可能とした。

[m] 妊娠検査：妊娠の可能性のある女性被験者のみ行った。

[n] 投与期 7 日目：既に外来移行した被験者がやむを得ない事情で規定の日に来院することが困難である場合，実施日のずれ（+1 日を許容範囲とした）を許容した。

[o] 投与期 14 日目及び 21 日目：既に外来移行した被験者が規定の日に来院することが困難であるなど，やむを得ない事情がある場合，実施日のずれ（±1 日を許容範囲とした）を許容した。

[p] 治験薬投与：投与期 7 日目，14 日目及び 21 日目に，被験者を来院させて検査を行う場合は，採血実施後の午前中に治験薬を服用させた。

[q] 血清 Na 濃度，血清浸透圧，血漿中薬物濃度（採血），臨床検査（採血・採尿），肝機能検査（採血）及び血漿中 AVP 濃度：各検査は，投与期 21 日目及び治験薬最終投与翌日は前日の治験薬投与後 22～24 時間に採血し，それ以外の時期は前日の治験薬投与後 21～24 時間とした。被験者を来院させて実施する場合など前日の治験薬投与後 22～24 時間に実施することが困難な場合，午前中に（治験薬最終投与翌日以外の時期は，治験薬投与前の午前中に）実施した。

・血清 Na 濃度：投与期 7 日目，14 日目，21 日目，治験薬最終投与翌日及び投与期終了 3～5 日目
・血清浸透圧：投与期 7 日目，14 日目，21 日目及び治験薬最終投与翌日
・血漿中薬物濃度（採血）：投与期 21 日目及び治験薬最終投与翌日
・臨床検査（採血・採尿）：投与期 7 日目，14 日目，21 日目及び治験薬最終投与翌日
・肝機能検査（採血）：投与期 7 日目，14 日目，21 日目及び治験薬最終投与翌日
・血漿中 AVP 濃度：投与期 7 日目，14 日目，21 日目及び治験薬最終投与翌日

[r] 血清 Na 濃度は，治験薬の維持用量が決定されるまでの期間中は毎日治験薬投与前に採血した。更に治験薬増量当日の治験薬投与後 4～6 時間にも採血した。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 9.5.1.1-1，Table 9.5.1.1-2＞

2.7.6.3.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.3.1-3 に示した。

31 例がスクリーニング検査を受け，16 例に治験薬が投与された。このうち 11 例（68.8%）が治験を完了した。完了例 11 例のうち 1 例に，治験薬の再投与が行われた。中止例は 5 例（31.3%）であった。最も多かった中止理由は，投与継続困難な有害事象（「肺腺癌の悪化」及び「肺腺癌の進行による死亡」）の発現（2 例，12.5%）であった。

表 2.7.6.3.1-2　　被験者の内訳

Subjects	Total N (%)[a]
Screened	31
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：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.3.1-3　　中止例の内訳

Subjects	Total n (%)
IMP administered	16
Completed	11 (68.8)
Discontinued	5 (31.3)
Subject requested withdrawal from the trial	0 (0.0)
Violation of inclusion or exclusion criteria	0 (0.0)
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 from the value immediately before IMP administration within 24 hours after IMP administration	1 (6.3)
Serum sodium concentration increased to ≥ 145 mEq/L during the trial period	0 (0.0)
Notable noncompliance with IMP treatment, such as noncompliance for 7 consecutive days, is confirmed	0 (0.0)
Female subject became pregnant or was suspected of having become pregnant during the trial period	0 (0.0)
The investigator or subinvestigator judges that withdrawal of the subject is necessary for any reason other than the above: Creatinine increased	1 (6.3)

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 10.1-2，DREAS-1＞

(2)　解析したデータセット

治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の血清 Na 濃度のデータが得られた被験者を有効性解析対象とし，こ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とした。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。治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の薬物濃度データが得られた被験者を薬物動態解析対象とした。治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の薬力学データが得られた被験者を薬力学解析対象とした。

有効性解析対象，安全性解析対象，及び薬力学解析対象は各 16 例，維持用量決定集団は 15 例（治験薬投与開始後 24 時間以内に血清 Na 濃度が 12 mEq/L 上昇したために治験が中止され，維持用量が決定できなかった 1 例を除外），薬物動態解析対象は 14 例（投与期 19 日目に死亡した 1 例及び投与期 21 日目採血前に治験薬投与され，その後，医師の判断により中止した 1 例を除外）であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.1-4 に，ベースライン時の疾患特性を表 2.7.6.3.1-5 に示した。

被験者の多くは男性［13 例（81.3%）］であり，年齢（平均値 ± 標準偏差）は 71.9±6.1 歳であった。SIADH の原疾患は，異所性 ADH 産生腫瘍が 10 例（62.5%），それ以外の原因が 6 例（37.5%）であった。

ベースラインの血清 Na 濃度（平均値 ± 標準偏差）は 126.9 ± 4.2 mEq/L であった。ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満であった被験者は 10 例（62.5%）であった。

表 2.7.6.3.1-4　　人口統計学的及び他の基準値の特性（有効性解析対象集団）

Parameter	Statistic	Tolvaptan (N = 16)
Sex	n (%)	
Male		13 (81.3)
Female		3 (18.8)
Ethnicity	n (%)	16 (100.0)
Not Hispanic or Latino		
Age (yr)	Mean (SD)	71.9 (6.1)
	Min, Max	60, 84
Weight (kg)	Mean (SD)	54.0 (14.3)
	Min, Max	33.5, 81.5
Height (cm)	Mean (SD)	159.8 (8.8)
	Min, Max	140.0, 170.8
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	21.0 (4.7)
	Min, Max	14.5, 27.9
Underlying Disease	n (%)	
Ectopic		10 (62.5)
Other		6 (37.5)

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.3.1-5　　ベースライン時の疾患特性（有効性解析対象集団）

Characteristics	Statistic	Tolvaptan (N = 16)
Serum Sodium Concentration (mEq/L)	N	16
	Mean (SD)	126.9 (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)
Unknown		0 (0.0)
Vomiting	n (%)	
Nothing		15 (93.8)
Grade 1		1 (6.3)
Grade 2		0 (0.0)
Grade 3		0 (0.0)
Unknown		0 (0.0)
Headache	n (%)	
Nothing		16 (100.0)
Grade 1		0 (0.0)
Grade 2		0 (0.0)
Grade 3		0 (0.0)
Unknown		0 (0.0)
Consciousness Disorder	n (%)	
Nothing		15 (93.8)
1		1 (6.3)
2		0 (0.0)
3		0 (0.0)
10		0 (0.0)
20		0 (0.0)
30		0 (0.0)
100		0 (0.0)
200		0 (0.0)
300		0 (0.0)
Unknown		0 (0.0)
Malaise	n (%)	
Nothing		10 (62.5)
Grade 1		6 (37.5)
Grade 2		0 (0.0)
Unknown		0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

i) 最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合

血清 Na 濃度の正常化割合（血清 Na 濃度 ≥135 mEq/L）を表 2.7.6.3.1-6（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-7（維持用量決定集団）に示した。

有効性解析対象集団での最終投与翌日（Day after final IMP administration）の血清 Na 濃度の正常化割合は，81.3%（13/16 例）であった。この正常化割合は，本試験の目標被験者数の算出で設定した閾値（44.3%）より高かった。投与 3 日目に血清 Na 濃度の正常化割合が 80.0%となり，以降も治験薬投与中は高い値が維持されていた。本試験では，規定された増量規定に準じて維持用量が決定されたが，その維持用量決定日に 80.0%（12/15 例）の被験者で血清ナトリウム濃度が正常化していた。

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 2.7.6.3.1-6　血清 Na 濃度の正常化割合（有効性解析対象集団）

Time Point[c]		N[a]	n[b]	%	95%CI Lower	95%CI Upper
Day 1	4-6 h	16	0	0.0	-	-
	8-12 h	16	2	12.5	-	-
Day 2	Predose	16	7	43.8	-	-
	4-6 h	1	0	0.0	-	-
Day 3	Predose	15	12	80.0	-	-
	4-6 h	2	0	0.0	-	-
Day 4	Predose	15	12	80.0	-	-
	4-6 h	2	1	50.0	-	-
Day 5	Predose	14	12	85.7	-	-
	4-6 h	1	1	100.0	-	-
Day 7	Predose	14	13	92.9	-	-
	4-6 h	2	2	100.0	-	-
Day 14	Predose	12	10	83.3	-	-
Day 21	-	11	9	81.8	-	-
At fixing of maintenance dose (A)	-	15	12	80.0	51.9	95.7
Day after final IMP administration (A)	-	16	13	81.3	54.4	96.0
3-5 days after final IMP	-	8	5	62.5	-	-
Follow-up	-	15	4	26.7	-	-

Note: At 4 to 6 hours other than Day 1, serum sodium concentration was measured when increasing.

[a] N = Total number of treated subjects with serum sodium concentration at predose on Day 1 of the treatment period < 135 mEq/L.

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.1-1 より抜粋＞

表 2.7.6.3.1-7　　血清 Na 濃度の正常化割合（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)		
	4-6 h	1	0	(0.0)		
Day 3	Pre-dose	15	12	(80.0)		
	4-6 h	2	0	(0.0)		
Day 4	Pre-dose	15	12	(80.0)		
	4-6 h	2	1	(50.0)		
Day 5	Pre-dose	14	12	(85.7)		
	4-6 h	1	1	(100.0)		
Day 7	Pre-dose	14	13	(92.9)		
	4-6 h	2	2	(100.0)		
Day 14	Pre-dose	12	10	(83.3)		
Day 21		11	9	(81.8)		
At fixing of maintenance dose(A)		15	12	(80.0)	51.9	95.7
Day after final IMP administration(A)		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] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.2 より抜粋＞

a)　SIADH の原疾患別サブグループ解析

血清 Na 濃度の正常化割合について，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した結果を表 2.7.6.3.1-8（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-9（維持用量決定集団）に示した。

有効性解析対象集団での最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，異所性 ADH 産生腫瘍（Ectopic）及びそれ以外の原因（other）の，いずれのサブグループでも全体での結果と同様に高かった。

なお，維持用量決定集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3.1-8　　血清 Na 濃度の正常化割合；SIADH の原疾患別サブグループ解析（有効性解析対象集団）

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

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

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.2.8.1-1＞

表 2.7.6.3.1-9　　血清 Na 濃度の正常化割合；SIADH の原疾患別サブグループ解析（維持用量決定集団）

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

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

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.4＞

b)　ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析

血清 Na 濃度の正常化割合について，ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別にサブグループ解析した結果を表 2.7.6.3.1-10（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-11（維持用量決定集団）に示した。

有効性解析対象集団での最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満及び 130 mEq/L 以上の被験者の，いずれのサブグループでも全体での結果と同様に高かった。

なお，維持用量決定集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3.1-10　血清 Na 濃度の正常化割合；ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析（有効性解析対象集団）

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

[a] N = Total number of treated subjects with serum sodium concentration at predose on Day 1 of the treatment period < 135 mEq/L.

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.2.8.1-2＞

表 2.7.6.3.1-11　血清 Na 濃度の正常化割合；ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析（維持用量決定集団）

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

[a] N = Total number of treated subjects with serum sodium concentration at predose on Day 1 of the treatment period < 135 mEq/L.

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-5.6＞

c)　用量別における有効性の比較

維持用量決定集団での維持用量別及び最終用量別の主要評価項目の結果を表 2.7.6.3.1-12 及び表 2.7.6.3.1-13 に示した。

維持用量決定後，被験者の血清 Na 濃度の低下や有害事象の発現のためトルバプタンの用量は増減されたが，決定された維持用量ごとの最終投与翌日の正常化割合は，維持用量 7.5 mg の被験者で 90.0%（10/11 例），維持用量 15 mg の被験者で 75.0%（3/4 例）であり，いずれの被験者も高い割合であった。また，最終用量ごとの正常化割合でも，最終用量 7.5 mg の被験者で 100.0%（8/8 例），最終用量 15 mg の被験者で 66.7%（4/6 例）と高い割合であり，60 mg まで増量した 1 例でも血清ナトリウム濃度は正常化した。

最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合は，維持用量（7.5 mg, 15 mg）及び最終用量（7.5 mg, 15 mg，60 mg）の，いずれの用量でも全体での結果と同様に高かった。

表 2.7.6.3.1-12　血清 Na 濃度の正常化割合；維持用量別解析（維持用量決定集団）

Maintenance Dose	Time Point[c]	N[a]	n[b]	%	95%CI Lower	95%CI Upper
7.5 mg	At fixing of maintenance dose (A)	11	9	81.8	48.2	97.7
	Day after final IMP administration (A)	11	10	90.0	58.7	99.8
15 mg	At fixing of maintenance dose (A)	4	3	75.0	19.4	99.4
	Day after final IMP administration (A)	4	3	75.0	19.4	99.4

[a] N = Total number of treated subjects with serum sodium concentration at predose on Day 1 of the treatment period < 135 mEq/L.

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.1-2＞

表 2.7.6.3.1-13　最終投与翌日の血清 Na 濃度の正常化割合；最終用量別解析（維持用量決定集団）

Final Dose	N[a]	n[b]	%	95%CI Lower	95%CI Upper
7.5 mg	8	8	100.0	63.1	100.0
15 mg	6	4	66.7	22.3	95.7
60 mg	1	1	100.0	2.5	100.0

[a] N = Total number of treated subjects with serum sodium concentration at predose on Day 1 of the treatment period < 135 mEq/L.

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.1-3 より抜粋＞

(b)　副次的評価項目

i)　血清 Na 濃度の変化量

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-14（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-15（維持用量決定集団）に示した。

有効性解析対象集団での血清 Na 濃度の平均値は，投与開始翌日（投与期 2 日目の投与前）にはベースラインから 6.9 mEq/L 上昇し，投与期 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変化量（平均値 ± 標準偏差）は，11.0 ± 4.3 mEq/L であった。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変化量（平均値 ± 標準偏差）は 2.9 ± 7.7 mEq/L であった。

なお，維持用量決定集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3.1-14　　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

Time Point[c]		N[a]	Mean (mEq/L)	SD	Change from Baseline				
					n[b]	Mean	SD	95%CI Lower	95%CI Upper
Baseline		16	126.9	4.2	-	-	-	-	-
Day 1	4-6 h	16	128.6	5.0	16	1.8	3.0	-	-
	8-12 h	16	130.4	4.2	16	3.5	2.8	-	-
Day 2	Predose	16	133.8	2.6	16	6.9	2.6	-	-
	4-6 h	1	131.0	-	1	3.0	-	-	-
Day 3	Predose	15	135.5	2.0	15	8.1	3.8	-	-
	4-6 h	2	133.0	1.4	2	5.0	1.4	-	-
Day 4	Predose	15	135.9	2.8	15	8.5	4.6	-	-
	4-6 h	2	133.5	3.5	2	7.0	9.9	-	-
Day 5	Predose	14	136.3	2.3	14	8.8	4.4	-	-
	4-6 h	1	135.0	-	1	10.0	-	-	-
Day 7	Predose	14	137.5	2.0	14	10.0	4.5	-	-
	4-6 h	2	135.5	0.7	2	6.5	3.5	-	-
Day 14	Predose	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 dose (A)	-	15	135.9	2.1	15	8.5	4.2	6.2	10.9
Day after final IMP administration (A)	-	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	-	-

Note: At 4 to 6 hours other than Day 1, serum sodium concentration was measured when increasing.

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

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.1-1 より抜粋＞

表 2.7.6.3.1-15　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（維持用量決定集団）

Time Point[c]		N[a]	Mean (mEq/L)	SD	Change from Baseline				
					n[b]	Mean	SD	95%CI Lower	95%CI Upper
Baseline		15	127.4	3.8	-	-	-	-	-
Day 1	4-6 h	15	129.3	4.4	15	1.9	3.1	-	-
	8-12 h	15	130.9	3.6	15	3.5	2.9	-	-
Day 2	Predose	15	134.0	2.5	15	6.6	2.4	-	-
	4-6 h	1	131.0	-	1	3.0	-	-	-
Day 3	Predose	15	135.5	2.0	15	8.1	3.8	-	-
	4-6 h	2	133.0	1.4	2	5.0	1.4	-	-
Day 4	Predose	15	135.9	2.8	15	8.5	4.6	-	-
	4-6 h	2	133.5	3.5	2	7.0	9.9	-	-
Day 5	Predose	14	136.3	2.3	14	8.8	4.4	-	-
	4-6 h	1	135.0	-	1	10.0	-	-	-
Day 7	Predose	14	137.5	2.0	14	10.0	4.5	-	-
	4-6 h	2	135.5	0.7	2	6.5	3.5	-	-
Day 14	Predose	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 dose (A)	-	15	135.9	2.1	15	8.5	4.2	6.2	10.9
Day after final IMP administration (A)	-	15	138.4	3.1	15	11.0	4.4	8.5	13.5
3-5 days after final IMP	-	8	136.0	5.4	8	8.4	6.0	-	-
Follow-up	-	14	130.6	8.9	14	3.2	7.8	-	-

Note: At 4 to 6 hours other than Day 1, serum sodium concentration was measured when increasing.

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

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

[c] (A): Derived analysis visit.

＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.2 より抜粋＞

a)　SIADH の原疾患別サブグループ解析

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を，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した結果を表 2.7.6.3.1-16（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-17（維持用量決定集団）に示した。

有効性解析対象集団で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は，異所性 ADH 産生腫瘍（Ectopic）及びそれ以外の原因（other）の，いずれのサブグループでも全体での結果と同様であった。また，異所性 ADH 産生腫瘍（Ectopic）とそれ以外の原因（other）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。

なお，維持用量決定集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3.1-16　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量；SIADH の原疾患別サブグループ解析（有効性解析対象集団）

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

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.
[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.
[c] (A): Derived analysis visit.
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.2.8.2-1＞

表 2.7.6.3.1-17　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量；SIADH の原疾患別サブグループ解析（維持用量決定集団）

Underlying disease	Timepoint[c]	n[a]	Mean	SD	Change from baseline n[b]	Mean	SD	Min	Max	95%CI Lower	95%CI Upper
Ectopic	Baseline	10	126.6	3.8							
	At fixing of maintenance dose (A)	10	135.6	2.1	10	9.0	4.6	3	15	5.7	12.3
	Day after final IMP administration (A)	10	138.7	3.4	10	12.1	4.9	6	21	8.6	15.6
Other	Baseline	5	129.0	3.4							
	At fixing of maintenance dose (A)	5	136.6	2.1	5	7.6	3.5	4	12	3.2	12.0
	Day after final IMP administration (A)	5	137.8	2.6	5	8.8	2.6	6	13	5.6	12.0

[a] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.
[b] n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.
[c] (A): Derived analysis visit.
＜資料番号 5.3.5.2-01：CT-6.1.4 より抜粋＞

b)　ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析

血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を，ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別にサブグループ解析した結果を表 2.7.6.3.1-18（有効性解析対象集団）及び表 2.7.6.3.1-19（維持用量決定集団）に示した。

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は，ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者のサブグループの方が 130 mEq/L 以上の被験者より大きかった。

なお，維持用量決定集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6.3.1-18　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量；ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析（有効性解析対象集団）

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：Table 11.4.2.8.2-2＞

表 2.7.6.3.1-19　血清 Na 濃度のベースラインからの変化量；ベースラインの血清 Na 濃度（< 130 mEq/L，≥ 130 mEq/L）別サブグループ解析（維持用量決定集団）

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]	9	12.9	4.7	9.3	16.5
≥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-6.1.6 より抜粋＞

ii)　血清 Na 濃度の推移

血清 Na 濃度の個別推移図を図 2.7.6.3.1-3 に示した。

治験薬投与後，全ての被験者で血清 Na 濃度が速やかに上昇した。中止例の 5 例を除いて，治験薬投与期間中は，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。治験薬投与終了後，血清 Na 濃度は低下する傾向が認められた。

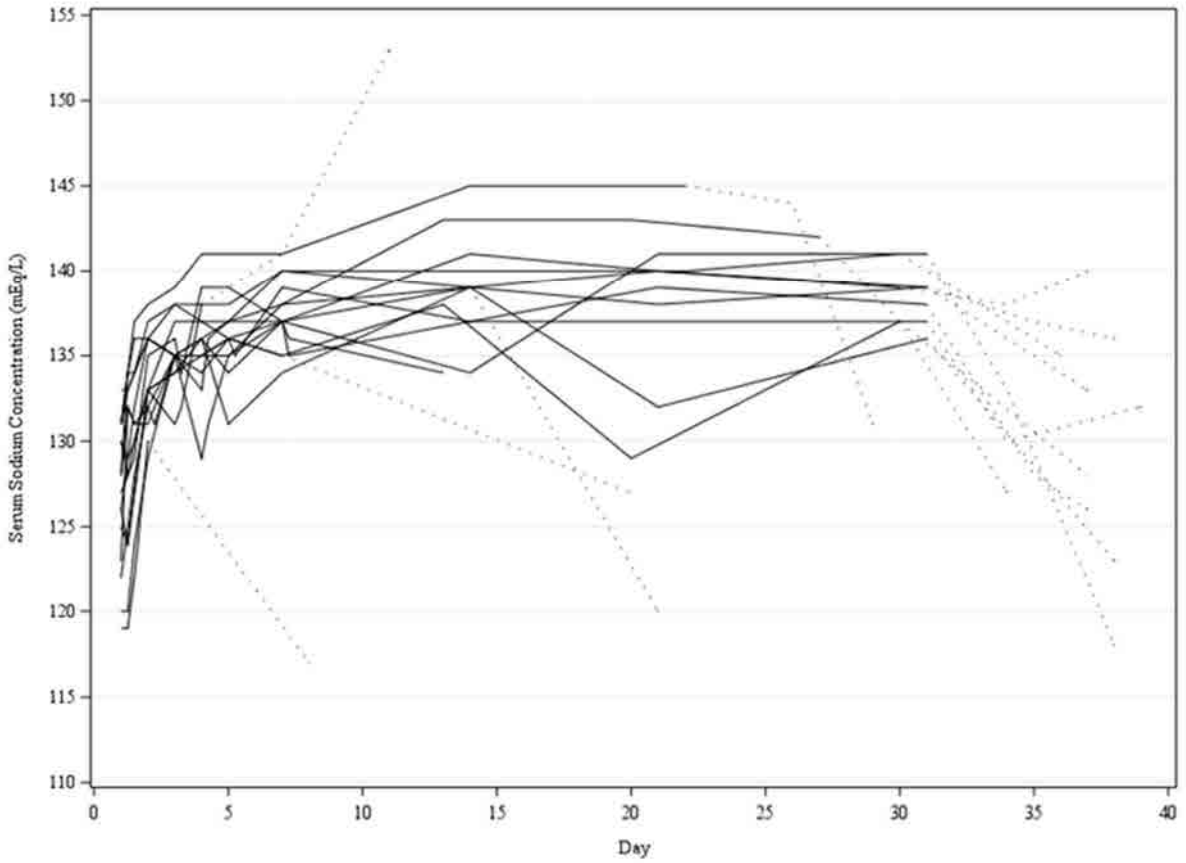


図 2.7.6.3.1-3　　血清 Na 濃度の個別推移図（有効性解析対象集団）

Note: The dotted line represents the time course of serum sodium concentration since the day after the final IMP administration.
＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 11.4.1.2.2-1＞

iii)　低 Na 血症に伴う臨床症状の推移

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いずれも，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）。

(5)　薬力学的作用

(a)　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

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, 及び 1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-20 に示した。

治験薬投与後に 1 日尿量及び 1 日飲水量の増加，1 日水分収支の減少が認められた。治験薬投与後に尿浸透圧の低下が認められた。1 日尿中 Na 排泄量の変化量には明確な傾向は認められ

なかった。

表 2.7.6.3.1-20　1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支，尿浸透圧，及び 1 日尿中 Na 排泄量のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）

Time Point	n	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
Daily 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

n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

(b)　血清浸透圧

血清浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-21 に示した。

治験薬投与後に血清浸透圧の上昇が認められ，投与終了後には低下傾向が認められた。

表 2.7.6.3.1-21　血清浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.2-1＞

(c)　血漿中 AVP 濃度

血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-22 に示した。

治験薬投与後に血漿中 AVP 濃度の上昇が認められ，投与終了後には低下傾向が認められた。

表 2.7.6.3.1-22　血漿中 AVP 濃度（ng/L）のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）

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

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.3-1＞

(6)　薬物動態

薬物動態解析対象集団 14 例のうち，3 例（被験者番号 001S00001, 003S00001, 004S00002）は投与期 21 日目より前に治験を中止したため，投与期 21 日目，最終投与翌日の血漿中濃度が得られなかった。11 例のうち，1 例（被験者番号 004S00001）は再投与例であり，投与期 21 日目の血漿中濃度が得られなかった。さらに，1 例（被験者番号 001S00002）が併用禁止薬投与による影響を否定できないため，投与期 21 日目の血漿中濃度を集計から除外した。

以上から，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 日目から最終投与日までに用量が変更された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いずれでも，トルバプタン，DM-4103，及び DM-4107 のいずれの血漿中濃度においても，被験者間でばらつきが認められた。投与期 21 日目に，1 例の血漿中トルバプタン濃度が 11.2 ng/mL/mg であり，他の被験者（0.246～2.95 ng/mL/mg，定量下限未満を除く）より高かった（資料番号 5.3.5.2-01：PKT-1.1.4.1，PKT-1.1.4.2，PKT-1.1.4.3 参照）。

(7) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.1-23 に示した。

治験薬の平均曝露期間は 22.6 ± 10.1 日（中央値は 29.0 日）であった。曝露期間が 22～30 日であった被験者の割合は 68.8%（11/16 例）であった。

維持用量（ただし維持用量を再決定した被験者については最初の維持用量，以降同様）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。1 例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。

維持用量決定後に，5 例の被験者で用量が増量され，1 例で用量が減量された。維持用量決定後の各被験者での用量増減及び最終用量は，下記のとおりであった。

7.5 mg が維持用量となった 11 例のうち，7 例は維持用量の 7.5 mg が最終用量となったが，4 例は投与期間中に効果不十分となったため 15 mg まで増量され，4 例とも 15 mg が新たな維持用量及び最終用量となった。

15 mg が維持用量となった 4 例のうち，2 例は維持用量の 15 mg が最終用量となったが，1 例は，投与期間中に効果不十分となったため 30 mg まで増量され，30 mg を投与しても血清ナトリウム濃度が正常化しなかったため最高用量の 60 mg まで増量されて，治験実施計画書の規定により 60 mg が新たな維持用量となり最終用量となった。残りの 1 例は，投与期間中に有害事象（頻尿，上室性期外収縮及び心室性期外収縮）が発現したため 15 mg から 7.5 mg に減量し，7.5 mg が最終用量となった（資料番号 5.3.5.2-01：SMED-1 参照）。

表 2.7.6.3.1-23　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Extent of Exposure	Administration (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)		
Mean (SD)	22.6 (10.1)	9.0
Median	29.0	9.0
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)
Maximum Dose n (%)		
7.5 mg	8 (50.0)	1 (100.0)
15 mg	7 (43.8)	0 (0.0)
30 mg	0 (0.0)	0 (0.0)
60 mg	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.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.3.1-24 に示した。また，すべての有害事象を表 2.7.6.3.1-33 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.3.1-34 に示した。

有害事象は 93.8%（15/16 例）に発現した。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。重症度が高度の有害事象は 12.5%（2/16 例）に認められ，肺腺癌及び循環虚脱が各 1 例（同一被験者），肺腺癌及び背部痛が各 1 例（同一被験者）であった。中等度の有害事象は 31.3%（5/16 例）に認められ，齲歯，菌血症，歯周炎，出血，低血圧，湿性咳嗽，脊椎圧迫骨折，上室性期外収縮，心室性期外収縮，反回神経麻痺，頻尿，食欲減退，低カルシウム血症，体重減少であった。軽度の有害事象は 50.0%（8/16 例）に認められた。

表 2.7.6.3.1-24　　2 例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[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 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：Table 12.2.2.1-1，CT-8.2.1.1，CT-8.2.1.2 より作成＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用を表 2.7.6.3.1-25 に示した。また，重症度別副作用を表 2.7.6.3.1-35 に示した。

副作用は 62.5%（10/16 例）に発現した。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［各 2 例（12.5%）］であった。重症度が高度の副作用は認められなかった。中等度の副作用は 18.8%（3/16 例）に認められ，低血圧，上室性期外収縮，心室性期外収縮，頻尿，体重減少であった。軽度の副作用は 43.8%（7/16 例）に認められた。

表 2.7.6.3.1-25　副作用（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	10 (62.5)
胃腸障害	2 (12.5)
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	3 (18.8)
口渇	3 (18.8)
発熱	1 (6.3)
外科および内科処置	1 (6.3)
低ナトリウム血症の急速補正	1 (6.3)
血管障害	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)
心臓障害	1 (6.3)
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	1 (6.3)
頭痛	1 (6.3)
腎および尿路障害	1 (6.3)
頻尿	1 (6.3)
代謝および栄養障害	1 (6.3)
脱水	1 (6.3)
臨床検査	5 (31.3)
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 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-8.3.1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治験期間中の死亡例一覧表を表 2.7.6.3.1-26 に示した。死亡例の叙述は 156-14-003 試験の総括報告書 14.3.1 項に示した。

本治験で治験期間中に 1 例の死亡が報告された（被験者番号 015S00005）。死亡に至った有害事象は肺腺癌（原疾患の進行）であった。死亡時期は治験薬の投与期 19 日目であった。治験責任医師は肺腺癌と治験薬との関連性を「Not related」と判断した。本被験者は投与期 14 日目に重篤な有害事象である背部痛を発現していた。治験責任医師は，背部痛は肺腺癌（原疾患の進行）に関連するものであり，治験薬との関連性は「Not related」と判断した。

表 2.7.6.3.1-26　治験期間中の死亡例一覧（安全性解析対象集団）

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

[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-9.13，CT-9.14 より作成＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ii)　その他の重篤な有害事象

本治験で認められたすべての重篤な有害事象を表 2.7.6.3.1-27 に示した。また，重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.3.1-28 に示した。重篤な有害事象の叙述は 156-14-003 試験の総括報告書 14.3.2 項に示した。

重篤な有害事象は 5 例（31.3%）に発現した。治験期間中の死亡例（被験者番号 015S00005）以外の被験者で認められた重篤な有害事象を以下に示す。

被験者番号 004S00002 は，投与期 5 日目に肺腺癌（原疾患の進行）及び循環虚脱を発現し，治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与は投与期 4 日目であった。治験終了日（投与中止後 7 日）の転帰は未回復であったが，本被験者は治験終了後（投与中止後 22 日）に肺腺癌（原疾患の進行）により死亡した。治験責任医師は，投与期 5 日目に胸部 CT で右肺を中心に癌性リンパ管症を疑う所見が認められたため，これらの事象は癌性リンパ管症による換気障害によって引き起こされた急性循環不全によるもので，治験薬との関連性をいずれも「Not related」と判断した。

被験者番号 005S00001 は，治験薬投与終了後 6 日に意識消失を発現した。発現 1 分後に意識を回復したが，冷汗があり 2 度嘔吐したため，治療のため入院した。治験薬投与終了後 8 日には症状は軽快し，被験者は退院した。その後，意識消失が認められなかったため，治験薬投与終了後 14 日に回復と判断された。治験責任医師は，本事象は治験薬投与終了に伴い処方した塩化 Na（経口摂取）の効果不十分及び治験薬投与終了後 4 日から実施した輸液及び化学療法による体液量の増加により血清 Na 濃度が低下したことによる低 Na 血症に伴う一過性意識消失と考えた。治験責任医師は，治験薬の投与が投与期 30 日目に完了しており，時間的相関関係に基づき，意識消失と治験薬との関連性を「Not related」と判断した。

被験者番号 008S00002 は，投与期 23 日目に菌血症，投与期 29 日目に出血，投与期 30 日目に反回神経麻痺を発現した。投与期 23 日目より発熱が認められ，菌血症の治療のため，入院期間が延長された。投与期 27 日目に軽快と判断された。菌血症は感染症であるため，治験責任医師は治験薬との関連性を「Not related」と判断した。出血は化学療法に伴う貧血状態での抜歯後に発現し，治療として赤血球輸血などが行われ，同日に回復した。出血は抜歯後に生じたものであるため，治験責任医師は治験薬との関連性を「Not related」と判断した。反回神経麻痺は肺神経内分泌腫瘍の進行に伴うものであるため，治験責任医師は治験薬との関連性を「Not related」と判断した。

被験者番号 029S00001 は，夜間に頻繁な排尿があり，倦怠感と呼吸困難のため投与期 8 日目に外来受診した。投与期 8 日目より頻尿（中等度）が認められた。投与期 13 日目に動悸と倦怠感のため再度外来受診し，ホルター心電図でモニタリングを行うために入院した。投与期 14 日目にホルター心電図の解析により上室性期外収縮及び心室性期外収縮（単発）が確認された。投与期 14 日目の血清 Na 濃度が 140 mEq/L（院内測定値）であった。治験責任医師は，排尿頻度の上昇が被験者の負担となり，上室性期外収縮及び心室性期外収縮を認めたと判断し，同日治験薬を 15 mg から 7.5 mg に減量した。減量後翌日には排尿頻度は低下し，動悸は認められず，倦怠感も軽度となった。被験者の経過は良好で，投与期 21 日目に退院となり，上室性期外収縮及び心室性期外収縮は回復と判断された。治験責任医師は，これらの事象と治験薬との

関連性をいずれも「Related」と判断した。

表 2.7.6.3.1-27　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N=16) n (%)
Subjects with any treatment emergent adverse events[a]	5 (31.3)
心臓障害	1 (6.3)
上室性期外収縮	1 (6.3)
心室性期外収縮	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)
菌血症	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)
背部痛	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）	2 (12.5)
肺腺癌	2 (12.5)
神経系障害	2 (12.5)
意識消失	1 (6.3)
反回神経麻痺	1 (6.3)
血管障害	2 (12.5)
循環虚脱	1 (6.3)
出血	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 PT.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.3.1.2-1，CT-9.3.1＞

表 2.7.6.3.1-28　　重篤な有害事象一覧表

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 2.7.6.3.1-28　重篤な有害事象一覧表（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 2.7.6.3.1-28　重篤な有害事象一覧表（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 より作成＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.1-29 に示した。投与中止に至った有害事象一覧表は 156-14-003 試験の総括報告書 CT-9.15 に示した。

投与中止に至った有害事象は 5 例（31.3%）に発現した。肺腺癌が 2 例，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各 1 例であった。このうち，治験薬との関連性があると判断された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 2.7.6.3.1-29　　投与中止に至った有害事象

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	1 (6.3)
低ナトリウム血症の急速補正	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (6.3)
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）	2 (12.5)
肺腺癌	2 (12.5)
臨床検査	1 (6.3)
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＞

(f)　特に注目すべき有害事象

被験者番号 003S00001 は，投与期 2 日目に低ナトリウム血症の急速補正（非重篤，重症度：軽度）を発現した。血清 Na 濃度の上昇が中止基準（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，治験薬の投与を中止した。本事象は同日に回復した。本事象により ODS は発生しなかった。治験責任医師は治験薬との関連性を「Related」と判断した。

被験者番号 001S00001 は，投与期 7 日目に肝機能異常（非重篤，重症度：軽度）を発現した。肝機能検査値が中止基準［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，治験薬の投与を中止した。本事象は投与期 21 日目に回復した。治験責任医師は治験薬との関連性を「Not related」と判断した。

(g)　臨床検査

i)　治験期間を通しての臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの変化量で，臨床的に重要な変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.4.2.1.1-1，Table 12.4.2.1.2-1，Table 12.4.2.1.3-1 参照）。

ii)　個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な臨床検査値の異常は，治験責任医師により有害事象として報告された。全体で，以下の 8 件の有害事象が報告された（資料番号 5.3.5.2-01：AE-1 参照）。

- 1 例に血小板数減少，好中球数減少及び白血球数減少が発現し，有害事象として報告された。いずれも軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Not related」と判断された。
- 1 例に血小板数減少が発現し，有害事象として報告された。軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Not related」と判断された。
- 1 例に白血球数増加が発現し，有害事象として報告された。軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Not related」と判断された。
- 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現し，有害事象として報告された。軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Related」と判断された。
- 1 例に血中クレアチニン増加が発現し，有害事象として報告された。軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Related」と判断された。治験責任医師の判断で本事象により治験薬の投与は中止されたが，中止後，回復した。
- 1 例に血中アルカリホスファターゼ増加が発現し，有害事象として報告された。軽度，非重篤な事象であり，治験薬との関連性は「Not related」と判断された。

(h)　バイタルサイン及び体重

i)　バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量で, 臨床的に重要な変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.5.2-1 参照）。

1 例に投与期 5 日目に低血圧が発現し，中等度，非重篤な有害事象として報告された。治験薬投与に対する処置はなかった。投与期 7 日目に回復し，治験薬との関連性は「Related」と判断された。1 例に投与期 33 日目に起立性低血圧が発現し，軽度，非重篤な有害事象として報告された。投与期 39 日目に回復した。治験薬との関連性は「Not related」と判断された（資料番号 5.3.5.2-01：AE-1 参照）。

ii)　体重

体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-30 に示した。

2 例に体重減少が発現した。いずれも非重篤な有害事象として報告された。1 例は軽度，残りの 1 例は中等度と判断された。いずれの事象も未回復であり，治験薬との関連性は「Related」と判断された（資料番号 5.3.5.2-01：AE-1 参照）。

表 2.7.6.3.1-30　体重のベースラインからの変化量

Parameter (Units)	Visit	n[a]	Mean Change from Baseline (SD)
Weight (kg)	Day 2	16	−1.18 (0.81)
	Day 3	15	−0.99 (1.02)
	Day 4	15	−1.25 (0.99)
	Day 5	14	−1.84 (0.96)
	Day 7	14	−2.36 (1.70)
	Day 14	12	−1.65 (1.22)
	Day 21	11	−1.49 (1.26)
	Day after final IMP administration	11	−1.43 (1.66)
	Day after final IMP administration (A)	16	−1.67 (2.27)
	Follow-up	15	−0.67 (1.80)

(A) = derived analysis visit

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.5.2-1 より抜粋＞

(i)　心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの変化量で，臨床的に重要な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.5.3-1 参照）。

治験薬投与後の QTc 間隔（QTcF）に関して，ベースラインから最終投与翌日までの実測値が 1 回でも「>450」となった被験者は 1 例（6.3%）で，「>480」となった被験者は認められなかった。また，ベースラインから最終投与翌日までの変化量が 1 回でも「> 30」となった被験者は 2 例（12.5%）で，「> 60」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）。

(8)　結論

- トルバプタンは日本人の SIADH 患者に対して，血清 Na 濃度を正常化させ，高い有効性を示した。
- トルバプタンの有効性は SIADH の原疾患や投与前の血清 Na 濃度に関わらず確認された。
- 安全性に問題はなかった。

2.7.6.3.1.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.3.1-31　　前治療禁止薬及び併用禁止薬

- デメクロサイクリン
- 炭酸リチウム
- 尿素
- 血清 Na 濃度の補正を目的として使用される以下の薬剤
  - 静注用生理食塩水
  - 高張食塩水
- CYP3A4 に対して強力な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（表 2.7.6.3.1-32 参照）
- 本治験で使用する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
- 日本国内における未承認薬

＜資料番号 5.3.5.2-01：Section 16.1.1 Table 4.1-1＞

表 2.7.6.3.1-32　CYP3A4 に対して強力な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

分類	薬剤の種類
1) CYP3A4 酵素阻害薬（外用剤を除く）	
抗菌薬	クラリスロマイシン，エリスロマイシン，フルコナゾール，イトラコナゾール，ミコナゾール，ノルフロキサシン，クロラムフェニコール，ボリコナゾール，テリスロマイシン，シプロフロキサシン，ホスフルコナゾール
Ca 拮抗薬	ジルチアゼム，ベラパミル
糖尿病用薬	グリベンクラミド
免疫抑制薬	シクロスポリン
抗癌薬	イマチニブ，クリゾチニブ
抗 HIV 薬	インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，デラビルジン，アタザナビル，ホスアンプレナビル，ロピナビル，ダルナビル，テラプレビル，コビシスタット
自律神経調整薬	トフィソパム
アデノシン A2A 受容体拮抗薬	イストラデフィリン
制吐薬	アプレピタント
下垂体 ACTH[a] 分泌機能検査用薬	メチラポン
2) CYP3A4 酵素誘導薬（外用剤を除く）	
バルビツール酸誘導体	フェノバルビタール，アモバルビタール，ペントバルビタール，バルビタール，セコバルビタール
抗てんかん薬	カルバマゼピン，フェニトイン
抗結核薬	リファンピシン，リファブチン
精神刺激薬	モダフィニル
抗 HIV 薬	エファビレンツ，ネビラピン，エトラビリン
エンドセリン受容体拮抗剤	ボセンタン
3) CYP3A4 酵素阻害物質含有食品	グレープフルーツ，セビリアオレンジ，スターフルーツ又はその加工品
4) CYP3A4 酵素誘導物質含有食品	セントジョーンズワート含有食品

[a] 副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone：ACTH）

＜資料番号 5.3.5.2-01：Section 16.1.1 Table 4.1-2＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.3.1-33　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N = 16) n (%)
Subject with any treatment emergent adverse events[a]	15 (93.8)
胃腸障害	7 (43.8)
悪心	2 (12.5)
下痢	1 (6.3)
口内乾燥	1 (6.3)
便秘	2 (12.5)
嘔吐	2 (12.5)
肛門直腸障害	1 (6.3)
齲歯	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8)
倦怠感	1 (6.3)
口渇	3 (18.8)
発熱	2 (12.5)
外科および内科処置	1 (6.3)
低ナトリウム血症の急速補正	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	4 (25.0)
菌血症	1 (6.3)
歯周炎	1 (6.3)
歯肉炎	2 (12.5)
皮膚細菌感染	1 (6.3)
肝胆道系障害	1 (6.3)
肝機能異常	1 (6.3)
眼障害	1 (6.3)
白内障	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)
筋骨格痛	1 (6.3)
背部痛	1 (6.3)
血液およびリンパ系障害	2 (12.5)
血小板減少症	1 (6.3)
好中球減少症	2 (12.5)
貧血	1 (6.3)
血管障害	4 (25.0)
起立性低血圧	1 (6.3)
出血	1 (6.3)
循環虚脱	1 (6.3)
低血圧	1 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (31.3)
しゃっくり	2 (12.5)
誤嚥	1 (6.3)
湿性咳嗽	1 (6.3)
鼻出血	1 (6.3)

表 2.7.6.3.1-33　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class MedDRA preferred term	Tolvaptan (N = 16) n (%)
耳および迷路障害	1 (6.3)
耳垢栓塞	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0)
脊椎圧迫骨折	1 (6.3)
創傷	1 (6.3)
転倒	2 (12.5)
心臓障害	2 (12.5)
うっ血性心不全	1 (6.3)
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	3 (18.8)
意識消失	1 (6.3)
頭痛	1 (6.3)
反回神経麻痺	1 (6.3)
腎および尿路障害	2 (12.5)
頻尿	1 (6.3)
膀胱障害	1 (6.3)
精神障害	2 (12.5)
不眠症	1 (6.3)
抑うつ症状	1 (6.3)
代謝および栄養障害	5 (31.3)
食欲減退	3 (18.8)
脱水	1 (6.3)
低カルシウム血症	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）	2 (12.5)
肺腺癌	2 (12.5)
臨床検査	9 (56.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)
血小板数減少	2 (12.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (6.3)
血中クレアチニン増加	2 (12.5)
血中ナトリウム増加	1 (6.3)
好中球数減少	1 (6.3)
体重減少	2 (12.5)
白血球数減少	1 (6.3)
白血球数増加	1 (6.3)

NOTE: adverse events are coded in MedDRA v21.1.

[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-8.2.1.1＞

(3) 重症度別有害事象

表 2.7.6.3.1-34　重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

	Tolvaptan (N = 16)							
System organ class	Mild		Moderate		Severe		Total	
MedDRA preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	8	(50.0)	5	(31.3)	2	(12.5)	15	(93.8)
胃腸障害	6	(37.5)	1	(6.3)	0	(0.0)	7	(43.8)
悪心	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
下痢	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
口内乾燥	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
便秘	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
嘔吐	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
肛門直腸障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
齲歯	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)
倦怠感	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
口渇	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)
発熱	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
外科および内科処置	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
感染症および寄生虫症	3	(18.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	4	(25.0)
菌血症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
歯周炎	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
歯肉炎	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
皮膚細菌感染	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
肝胆道系障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
肝機能異常	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
眼障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
白内障	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)
筋骨格痛	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)
血液およびリンパ系障害	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
血小板減少症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
好中球減少症	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
貧血	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
血管障害	1	(6.3)	2	(12.5)	1	(6.3)	4	(25.0)
起立性低血圧	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
出血	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
循環虚脱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)	1	(6.3)
低血圧	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	5	(31.3)
しゃっくり	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
誤嚥	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
湿性咳嗽	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
鼻出血	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)

表 2.7.6.3.1-34　重症度別有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	Tolvaptan (N = 16)							
System organ class	Mild		Moderate		Severe		Total	
MedDRA preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
耳垢栓塞	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(18.8)	1	(6.3)	0	(0.0)	4	(25.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
創傷	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
転倒	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
心臓障害	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)
うっ血性心不全	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
神経系障害	2	(12.5)	1	(6.3)	0	(0.0)	3	(18.8)
意識消失	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
頭痛	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
反回神経麻痺	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
腎および尿路障害	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)
頻尿	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
膀胱障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
精神障害	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
不眠症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
抑うつ症状	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
代謝および栄養障害	3	(18.8)	2	(12.5)	0	(0.0)	5	(31.3)
食欲減退	2	(12.5)	1	(6.3)	0	(0.0)	3	(18.8)
脱水	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
低カルシウム血症	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)
肺腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)	2	(12.5)
臨床検査	8	(50.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	9	(56.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
血小板数減少	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
血中クレアチニン増加	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
血中ナトリウム増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
好中球数減少	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
体重減少	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)
白血球数減少	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
白血球数増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)

NOTE: Adverse events are coded in MedDRA v21.1.

[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＞

(4) 重症度別副作用

表 2.7.6.3.1-35　重症度別副作用（安全性解析対象集団）

	Tolvaptan (N = 16)							
System organ class	Mild		Moderate		Severe		Total	
MedDRA preferred term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Total[a]	7	(43.8)	3	(18.8)	0	(0.0)	10	(62.5)
胃腸障害	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
口内乾燥	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
便秘	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)
口渇	3	(18.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(18.8)
発熱	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
外科および内科処置	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
血管障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
低血圧	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
心臓障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
上室性期外収縮	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
神経系障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
頭痛	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
頻尿	0	(0.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	1	(6.3)
代謝および栄養障害	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
脱水	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
臨床検査	4	(25.0)	1	(6.3)	0	(0.0)	5	(31.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.3)
血中クレアチニン増加	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(12.5)
体重減少	1	(6.3)	1	(6.3)	0	(0.0)	2	(12.5)

NOTE: Adverse events are coded in MedDRA v21.1.

[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-8.5.1＞

2.7.6.3.2　海外の第 III 相プラセボ対照試験-1（外国人：156-02-235 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01）【参考資料】

2.7.6.3.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	多様な原因疾患で生じた低 Na 血症（体液量減少状態を除く）の治療における血清 Na 濃度の上昇及び維持において，トルバプタンが安全で効果があり有用な薬剤であることを証明する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量漸増
対象	体液正常型又は体液貯留型の非急性低 Na 血症患者（原因疾患として，うっ血性心不全，肝硬変，SIADH 等が含まれる）
選択基準	1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 無作為化時に血清 Na 濃度が 135 mEq/L 未満と定義された体液正常型又は体液貯留型の低 Na 血症の患者。体液貯留状態は浮腫又は腹水に伴い発現する細胞外液量の過剰と定義し，体液量正常状態は臨床的及び過去に細胞外液量の減少又は滞留の徴候がなく，浮腫及び腹水も認められないことと定義した。 3) 文書で同意する能力のある患者
除外基準	1) 授乳している女性及び許容された避妊法（バリア避妊法又は失敗率が 1%未満の避妊法など）を使用していない妊娠可能な女性。妊娠可能なすべての女性は治験薬投与前に尿妊娠検査結果が陰性でなければならなかった。妊娠可能なすべての女性は 2 種類の避妊法を用いるか又は禁欲を維持しなければならなかった。妊娠の可能性がないことは，閉経後（月経が連続 12 ヵ月間認められない）であるか又は避妊手術を受けたかで定義した。卵管結紮は許容される避妊手術とはみなされず，他の避妊法も使用しなくてはならなかった。 2) 体液量減少性の低 Na 血症の患者。体液量減少性の低 Na 血症は臨床的又は過去の細胞外液量低下の徴候が認められた低 Na 血症と定義した。体液量減少性の低 Na 血症の臨床例には，血漿量を回復することで血漿 Na 濃度が補正及び維持される状況又は中心静脈圧（5 cmH_2O 未満）又は肺毛細血管楔入圧（5 mmHg 未満）がきわめて低い状態が含まれた。しかし，水分過負荷（腹水又はそれに伴う浮腫など）の徴候があるうっ血性心不全又は肝硬変のような状態は，認められた血管内容積の低下に対するホメオスタシス反応が不適切であるにもかかわらず体液量減少性の低 Na 血症の臨床例には含まれなかった。

項目	内容
	3) 頭部外傷を伴う又は術後の急性及び一過性低 Na 血症の患者 4) 管理されていない甲状腺機能低下症又は管理されていない副腎機能不全による低 Na 血症の患者 5) 治験登録 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンションを除く心臓手術を受けた患者 6) 治験登録 30 日以内に心筋梗塞の病歴を有する患者 7) 30 日以内に持続性心室性頻脈又は心室細動の病歴を有する患者。ただし自動植込み型心臓除細動器を装着していない場合 8) 安静狭心症又は軽度労作性狭心症を含む重度の狭心症, 及び/又は不安定狭心症の患者 9) 過去 30 日以内に脳血管発作の病歴を有する患者 10) 心因性多飲症の患者（他の心因性疾患を有する患者は登録可能） 11) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者 12) benzazepine 又は benzazepine 誘導体（benazepril など）に対する過敏症及び/又は特異体質反応の病歴を有する患者 13) 過去 1 年以内に薬物又は薬剤乱用の病歴又はアルコール乱用の現症を有する患者 14) 空腹時血糖値が 300 mg/dL 超で定義される管理されていない糖尿病の患者 15) 非閉塞性の良性前立腺肥大症を除く尿路閉塞の患者 16) 体重が 159 kg 又は 350 ポンド（又は BMI が 40）を超える病的肥満の患者。注：除外基準 16 は改訂版 2 で削除 17) 過去 30 日以内に治験薬を用いる他の治験に参加した患者［安全性又は有効性に影響がないと予想される場合（すでに承認されている治療薬の非盲検試験など），治験責任医師はメディカルモニターに組入れの可能性を電話で協議してよいこととした。］ 18) 過去に本治験又は他のトルバプタンの治験に参加した患者 19) 短期間生存の見込みしかない病状末期又は瀕死状態の患者 20) 治験登録前 30 日以内に全血又は血漿を献血した患者。注：除外基準 20 は改訂版 1 で削除 21) 血清カリウム濃度が 3.4 mg/dL 未満の患者。注：除外基準 21 は改訂版 1 で削除 22) 血清クレアチニン値が 3.5 mg/dL を超える患者 23) ヘモグロビン値が 9 mg/dL 未満の患者。注：除外基準 23 は改訂版 2 で削除 24) 無感情，錯乱，痙攣発作などの神経障害を伴う血清 Na 濃度が 120 mEq/L 未満の患者

項目	内容
	25) 多発性硬化症などの進行性又は反復性神経疾患を有する患者，又は多発性脳卒中の病歴を有する患者 26) Child-Pugh スコアが 10 を超える患者（詳細は治験実施計画書付録 5 参照）。スコアが高い患者は 30 日間安定していれば登録可能。治験責任医師はメディカルモニターに連絡して承認されることとした。 27) ステージ 2 以上の肝性脳症患者。注：除外基準 27 は改訂版 2 で削除 28) 静脈内溶液を“keep vein open”より速い速度で投与されている患者 29) 臨床検査値のアーティファクトによる低 Na 血症（血糖値が 300 mg/dL を超える場合など）。前回の検査で Na 濃度が正常及び境界領域であった患者は無作為化の前に確認しなければならなかった。糖尿病患者は高血糖を補正した後に Na 濃度測定用採血を実施しなければならなかった。 30) 何らかの状態の治療で AVP 又はその類縁物質を投与された患者 31) 無作為化前 7 日以内に低 Na 血症の治療に他の薬剤，すなわち demeclocycline，炭酸リチウム又は尿素を投与された患者 32) 治験中に顕性又は無症候性の重度の低 Na 血症の治療に静脈内生理食塩水を投与される可能性がある患者又は投与されている患者 33) 重度の肺動脈性肺高血圧症の患者（すなわち，体液量及び体液圧の急激な変化で患者の状態が悪化することが予想される） 34) 安全に中止できる何らかの薬物治療による低 Na 血症の患者［ほとんど中止することのない薬剤の例は抗痙攣剤（カルバマゼピンなど）及び抗精神病剤（ハロペリドールなど）］ 糖尿病の病歴を有する又は糖尿病が疑われる患者で，血糖値測定器又は血清/血漿グルコースが 150 mg/dL を超えるなどの高血糖は除外されることとした。血清 Na 濃度が組入れ基準の閾値近傍（132 mEq/L など）で高血糖（299 mg/dL など）の患者は，血清 Na 濃度を組入れ基準内の値に補正しなければならなかった。高血糖の患者での Na 濃度補正に以下の関係式を用いた。 真の Na 濃度 = グルコースが基準値範囲上限から 100 mg/dL 上昇するごとに Na 濃度の測定値に 1.6 mEq/L を加える。
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** トルバプタン 15 mg 錠，ロット番号 [redacted] 及び [redacted] トルバプタン 30 mg 錠，ロット番号 [redacted] 及び [redacted]

項目	内容
	トルバプタン 60 mg 錠，ロット番号 [redacted] **対照薬** プラセボ錠，ロット番号 [redacted]
用量及び投与方法	治験薬は午前 9 時頃（7～11 時）に 30 日間経口投与された。治験薬投与期間中，被験者は現行の治療を継続した。治験薬は被験者の血清 Na 濃度に応じて漸増した。トルバプタン 15 mg 群に無作為化された被験者は，当日のトルバプタン投与前（前日投与後 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の血清 Na 濃度上昇が 5 mEq/L 未満の場合，トルバプタンの用量は 30 mg その後 60 mg に漸増された。被験者の血清 Na 濃度が 135 mEq/L を超えた場合又は前日の測定値からの増加量が 5 mEq/L 以上の場合，次の漸増は実施しなかった。血清 Na 濃度の上昇が速すぎる場合（1 日目に 24 時間で 12 mEq/L 又は 8 時間で 8 mEq/L を超えた場合，又は基準値範囲上限の 145 mEq/L を超えた場合），治験責任医師は血清 Na 濃度を再測定して結果を確認し，確認後メディカルモニターに連絡し相談することとした。30 日間の投与期間では，治験責任医師の判断により用量の減量も可能とした。 試験デザインを図 2.7.6.3.2-1 に，用量漸増方法を図 2.7.6.3.2-2 に示した。
投与期間	30 日間
目標被験者数	約 220 例
目標被験者数の設定根拠	Day 4 又は Day 30 に特定の治療効果が得られるようなサンプルサイズを設定した。Day 4 の治療効果を，Day 4 の 1 日当たりの平均 AUC についてのトルバプタン群とプラセボ群間の差と定義した。Day 30 の治療効果についても，同様の定義を適用した。サンプルサイズの設定では，Hochberg の手順を用いて，試験全体の名目有意水準 0.05 に対応して 2 つの比較分析（Day 4 と Day 30）を調整し，少なくとも 1 つの比較分析において，治療効果を得るための十分な検出力を保持するために，有意水準を 0.025 に設定した。予測される治療効果とその標準偏差の推定値を，完了した第Ⅱ相試験から算出した。 無作為割付けされた全患者の主要な患者母集団（すなわち，ベースライン血清 Na 濃度に基づいた制限がない ITT 母集団）については，1 群当たり患者 100 例，有意水準 0.025（両側）に設定した場合，2 標本 t 検定を用いて，Day 4 に治療効果 1.99 を検出するための検出力は 90%以上と推定された（標準偏差 2.7）。さらに Day 30 の比較検定において，1 群当たり患者 100 例ならば，有意水準 0.025（両側），標準偏差 3.28 で治療効果 3 を検出するための検出力は 90%以上と推定された。 サンプルサイズは，重症低 Na 血症患者（ベースライン血清 Na 濃度

項目	内容
	130 mEq/L 未満）の母集団についても推定した。しかしこの部分集団の解析は副次的解析であったことから，名目有意水準 0.05 の調整は行わなかった。 1 群当たり 50 例，有意水準 0.05（両側）に設定した場合，2 標本 t 検定を用いて，Day 4 に治療効果 1.99 を検出するための検出力は 90%以上と推定される（標準偏差 3.06）。さらに Day 30 の比較検定において，1 群当たり患者 50 例ならば，有意水準 0.05（両側），標準偏差 3.63 で治療効果 3 を検出するための検出力は 90%以上と推定される。要約すると，1 群当たり患者 100 例，うち 50 例はベースライン血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の患者とした場合に，治療効果を検出するための適切な検出力が得られると推定される。主要有効性測定項目は，個々の患者の血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量であることから，血清 Na のベースライン測定値と，ベースライン後の少なくとも 2 日分の測定値が得られている患者のみを本解析対象にすることに留意する必要がある。したがって，本治験の評価可能患者となるためには，患者は，適格性基準を満たすベースライン血清 Na 測定値（Day 1，投与前）を有して本治験に組み入れられ，治験薬投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後の 2 日間において（うち 1 日は，Day 2，Day 3 又は Day 4）血清 Na 濃度が測定されている必要がある。したがって，本試験に登録される実際の患者数は，解析対象となる適格性がない患者を見越して，220 例を超えると予測される。 **サンプルサイズの再設定**：前述のサンプルサイズの設定に用いる標準偏差の推定値は，血清 Na 濃度の測定を各施設内臨床検査室で行った小規模な第 II 相試験で得られた少量のデータに基づいて算出したものである。したがって，このような標準偏差推定値は正確性に欠ける。標準偏差が過度に過小評価されることがないように，標準偏差を，登録患者の約 50%が試験を完了した時点の盲検化データに基づいて推定した。このような推定値が，サンプルサイズの設定に用いた推定値より遥かに大きい場合，サンプルサイズを，盲検性を維持した状態で再設定する。この二重盲検下でのサンプルサイズの再設定では，有意水準のペナルティ（有意水準を厳しくすること）は発生しない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験薬投与期間中，被験者は現行の薬物治療を継続し，臨床的に提示されている低 Na 血症の標準治療を受けた。治験前 7 日間及び治験期間中の使用が禁止されている薬剤を表 2.7.6.3.2-27 に示した。 トルバプタンの代謝はケトコナゾールの併用で阻害されることから，他の CYP3A4 阻害剤もまたトルバプタンの代謝を阻害することが予想さ

項目	内容
	れた。本治験は，慢性低 Na 血症患者の Na 濃度を正常に向けて補正するためにトルバプタンの用量を漸増することをめざし，トルバプタンの濃度や影響を考慮する意図は除外されていなかった。したがって，CYP3A4 阻害剤を投与されている被験者の組入れは臨床状態で慎重に判断され，投与された場合，被験者は綿密に観察された。被験者が治験中に CYP3A4 阻害剤を必要とした場合，治験薬を減量，中断又は中止する判断を要した。CYP3A4 阻害剤のリストの一部を表 2.7.6.3.2-28 に示した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量 副次的評価項目： 1) 重度の低 Na 血症の被験者（ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者）のベースラインから Day 4 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量 2) 重度の低 Na 血症の被験者（ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者）のベースラインから Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量 3) Day 4 での血清 Na 濃度の正常化割合 4) Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合 5) 血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間 6) 血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 までの変化量 7) 血清 Na 濃度のベースラインから Day 30 までの変化量 8) 治験薬投与期間中に水分制限が必要になった被験者の割合 9) Day 1 の尿量 10) 体液貯留状態の被験者の体重のベースラインから Day 1 までの変化量 11) 体液貯留状態の被験者の Day 1 の水分収支［尿量 −（経口又は静脈内投与による）水分摂取量］ 12) SF-12 の PCS 及び MCS スコアのベースラインから Week 1 及び Day 30 までの変化量 13) ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満である被験者の Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のカテゴリー変化 14) ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 以上である被験者の Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のカテゴリー変化 15) 水分制限の有無にかかわらず，静注用生理食塩水が必要となった

項目	内容
	ことにより，投与対象外と判断された被験者の割合 補足的評価項目： 血清 Na 濃度，水分摂取，体重，神経学的検査 **薬物動態** トルバプタン及び DM-4103 の血漿中濃度（別途報告する母集団薬物動態解析のため） **安全性** 有害事象，臨床検査，身体的検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査
解析方法	主要評価項目の解析は，Restricted ITT データセットを用いて実施した。Restricted ITT データセットは，無作為化され，治験薬が投与され，血清 Na 濃度がベースライン時及び治験薬投与期間中（ベースライン以降から最終投与 1 日後までに少なくとも 1 回以上）に測定されたすべての被験者からのデータで構成された。Restricted ITT データセットの部分集団には，ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満のすべての Restricted ITT 被験者（Restricted ITT データセットの重度の低 Na 血症の被験者）が含まれた。有効性主要評価項目の解析では，投与群，ベースライン時の重症度及び原因疾患を因子とし，ベースラインの血清 Na 濃度を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いた。主要な群間比較は，（1）Day 1～Day 4 の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量のトルバプタン群とプラセボ群との比較，（2）Day 1～Day 30 の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量のトルバプタン群とプラセボ群との比較とした。投与群間の比較には SAS のタイプⅢ解析を用いた。これらの 2 つの比較検定で全体の名義的有意水準を 0.05 に保つために Hochberg 法を適用した。特に，両方の p 値が 0.05 未満であった場合，両方の比較に関して有意差を明言できることとした。大きい方の p 値が 0.05 以上で小さい方の p 値が 0.025 未満であった場合，p 値が小さい方の比較に関して有意差を明言できることとした。
治験依頼者	大塚メリーランド研究所
治験実施医療機関	米国 64 施設
治験期間	2003 年 4 月 11 日～2005 年 12 月 20 日

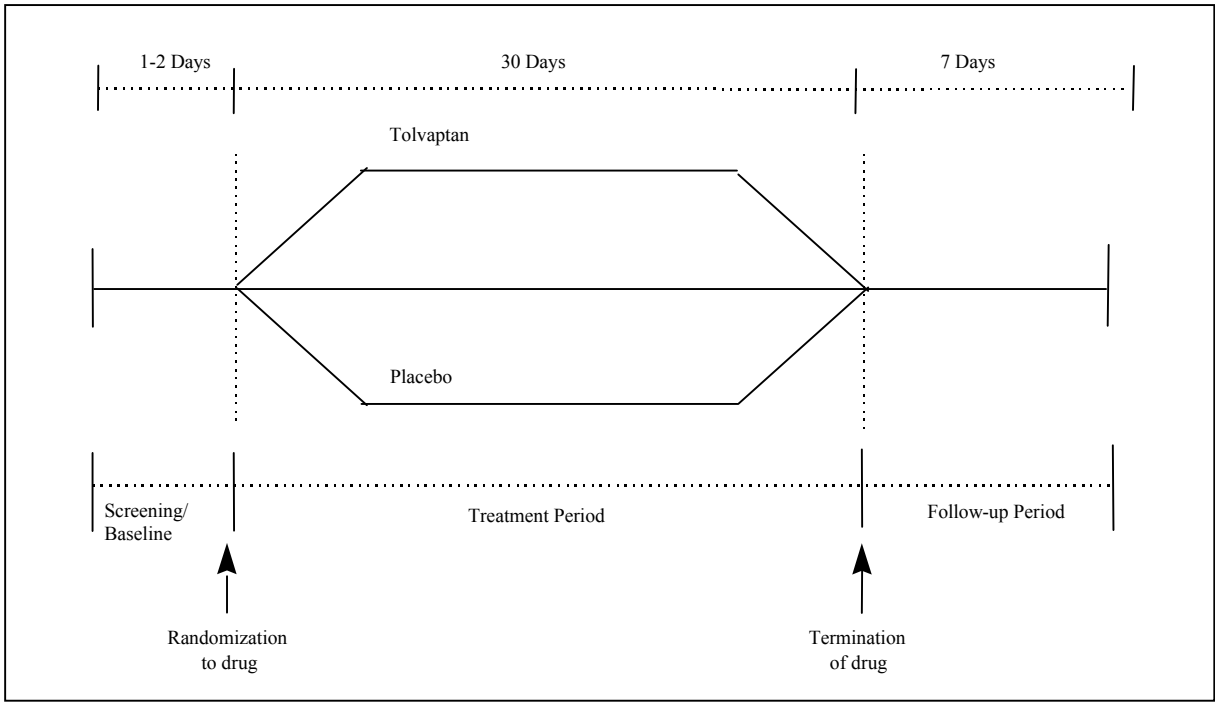


図 2.7.6.3.2-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 5.1-1＞

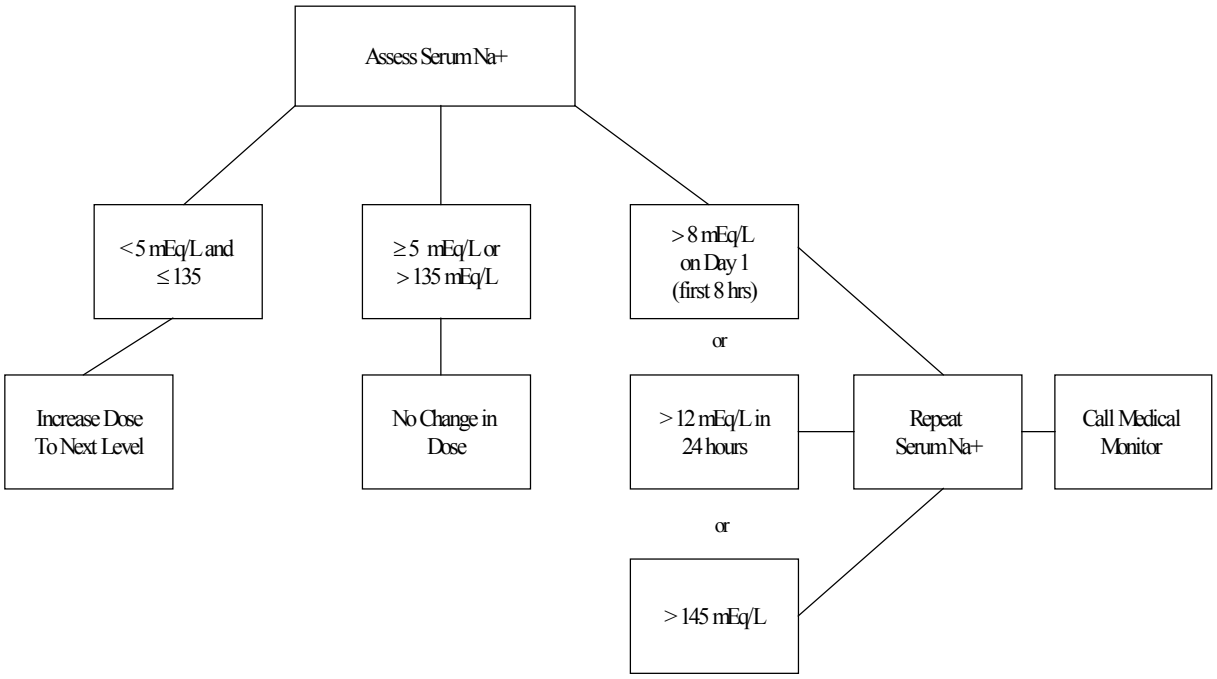


図 2.7.6.3.2-2　　用量漸増方法

Na+ = sodium.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 5.1-2＞

2.7.6.3.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.2-1 に示した。

表 2.7.6.3.2-1　　治験スケジュール

Procedures[a]	Screening Day (-2, -1 or Inpatient Day 1)	Inpatient Day 1	Days 2-4	Discharge Day	Weeks 1, 2, and 3	Day 30/ET	Follow-up Visit
Inclusion/exclusion	X	X					
Informed consent	X						
Medical history	X						
Previous medications	X						
Urine pregnancy test (females only)	X				X	X	
Physical examination	X	X	X[b]	X	X	X	X
Cardiovascular assessments	X	X	X[b]	X	X	X	X
Vital signs	X	X[c]	X[b,c]	X[c]	X[c]	X[d]	X
Body weight[e]	X	X	X[b]	X	X	X	X
Neurological examination		X		X	X	X	X
12-lead ECG	X	X[c]	X[b,c]	X[c]	X[c]	X[d]	X
SF-12 health survey		X			X[f]	X	
Serum sodium (local laboratory)[g]	X	X[h]	X[b]	X	X	X	X
24-hour urine volume and fluid intake[i]		X	X[b]				
Urine sodium, creatinine and osmolality from 24-hour urine total[i] and serum osmolality			X[b]				
Morning spot urine urea nitrogen and spot urine creatinine		X	X[j]			X	X
Safety laboratory tests (central laboratory)		X	X[b]	X	X	X	X

表 2.7.6.3.2-1　　治験スケジュール（続き）

Procedures[a]	Screening Day (-2, -1 or Inpatient Day 1)	Inpatient Day 1	Days 2-4	Discharge Day	Weeks 1, 2, and 3	Day 30/ET	Follow-up Visit
TSH and serum cortisol[k]		X					
AVP		X				X	
Tolvaptan PK plasma samples					X[c]	X[d]	
Study drug dosing (0900 hours)		X	X[b]	X	X	X	
Concomitant medications		←---------	----------	----------	----------	----------	----------→
Adverse events	←----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------→

TSH: thyroid stimulating hormone, PK: pharmacokinetics, ET: early termination

[a] All assessments were conducted predose unless otherwise specified.

[b] Assessments were done daily until discharge.

[c] Assessments were done at predose and 2 to 4 hours postdose.

[d] On Day 30, the assessment was done at predose and 2 to 4 hours postdose. At the ET visit, the assessment was done only once.

[e] Assessment was done postvoid.

[f] Assessment was done at Week 1 only.

[g] Hyperglycemia was ruled out for subjects with history of or suspected diabetes, eg, glucometer or serum/plasma glucose > 150 mg/dL (> 8.3 mmol/L).

[h] Assessments were done at predose and 8 hours postdose.

[i] Assessments were done on inpatient days only.

[j] Assessments were done on Day 4 only.

[k] TSH and serum cortisol were measured using the blood chemistry sample.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 5.6-1＞

2.7.6.3.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の内訳を表 2.7.6.3.2-2 に示した。

205 例が無作為化され，トルバプタン群に 102 例，プラセボ群に 103 例が割付けられた。このうち 201 例（トルバプタン群 100 例，プラセボ群 101 例）に治験薬が投与された。トルバプタン群の 79/102 例（77.5%）及びプラセボ群の 65/103 例（63.1%）が 30 日間の治験を完了した。治験薬を 28 日以上投与され完了した被験者は，トルバプタン群 72/102 例（70.6%）及びプラセボ群 56/103 例（54.4%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-1.3 参照）。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象及び同意撤回であった。

表 2.7.6.3.2-2　　被験者の内訳及び中止例の内訳

Subjects	Tolvaptan N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened	--	--	244
Randomized	102 (100.0)	103 (100.0)	205 (100.0)
Treated	100 (98.0)	101 (98.1)	201 (98.0)
Completers[a]	79 (77.5)	65 (63.1)	144 (70.2)
Discontinued:	23 (22.5)	38 (36.9)	61 (29.8)
Adverse experience	9 (8.8)	17 (16.5)	26 (12.7)
Withdrew consent	9 (8.8)	10 (9.7)	19 (9.3)
Lost to follow up	2 (2.0)	6 (5.8)	8 (3.9)
Withdrawn by investigator	2 (2.0)	4 (3.9)	6 (2.9)
Met withdrawal criteria	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
Protocol deviation	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

Note: Subjects from Centers 004 and 006 were excluded from efficacy and primary endpoint analyses due to GCP violations.

[a] Subjects who were evaluated at the last scheduled visit during the treatment period (Day 30) were defined as study completers.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 8.1-1＞

(2)　解析したデータセット

無作為化例のうち，データの信頼性に問題があった治験実施医療機関（施設番号 004 及び 006）からの被験者を除いた集団を ITT 集団とした。このうち，治験薬が投与され，血清 Na 濃度がベースライン時及び治験薬投与期間中（ベースライン以降から最終投与 1 日後までに少なくとも 1 回以上）に測定された集団を Restricted ITT 集団とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

有効性主要評価項目の解析対象は Restricted ITT 集団である 184 例（トルバプタン群 95 例，プラセボ群 89 例）であった。副次的評価項目の解析対象は ITT 集団である 190 例（トルバプタン群 97 例，プラセボ群 93 例）であった。安全性の解析対象は，無作為化された 205 例のうち，治験薬の投与に至らなかったトルバプタン群の 2 例及びプラセボ群の 2 例を除く 201 例（トルバプ

タン群 100 例，プラセボ群 101 例）であった（資料番号 5.3.5.4-01：Table 8.1-1 参照）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.2-3 に，体液正常型及び体液貯留型の低 Na 血症の原因疾患を表 2.7.6.3.2-4 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの心血管疾患の特性はトルバプタン群とプラセボ群で類似していた。被験者の半数以上は男性（55.6%）及び白人（71.7%）であり，平均年齢は 60 歳（18～90 歳）であった。全体の 58/205 例（28.3%）は喫煙者で，86/205 例（42.0%）は元喫煙者であった。全体の 187/205 例（91.2%）は NYHA 分類 I～IV 度の心不全であり，これらの被験者の半数以上（109/205 例，53.2%）は NYHA 分類 I 度であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 8.2-2 参照）。

全般的に病歴の特性は投与群間で類似していた。肝疾患の病歴の有無にかかわらないすべての被験者の多くは，Child-Pugh 分類で正常（89/205 例，43.4%），肝性脳症グレードで 0（190/205 例，92.7%）と分類された（資料番号 5.3.5.4-01，Table 8.3-1 参照）。体液正常型の被験者は全体で 128/205 例（62.4%）で，原因疾患は SIADH/other が 90/205 例（43.9%），うっ血性心不全が 30/205 例（14.6%），肝硬変が 16/205 例（7.8%）であった。体液正常型の被験者の肝硬変の一次病因は飲酒（12/16 例，75.0%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-3.3 参照）。体液貯留型の被験者は計 75/205 例（36.6%）で，原因疾患は SIADH/other が 8/205 例（3.9%），うっ血性心不全が 44/205 例（21.5%），肝硬変が 30/205 例（14.6%）であった。体液貯留型の被験者の肝硬変の一次病因は飲酒（16/30 例，53.3%）及び C 型肝炎（10/30 例，33.3%）であった。

表 2.7.6.3.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化例）

Parameter	Statistic	Tolvaptan (N = 102)	Placebo (N = 103)	Total (N = 205)
Age (years)	N	102	103	205
	Mean (SD)	60 (14)	60 (13)	60 (13)
	Range	18 - 86	35 - 90	18 - 90
Height (cm)	N	100	102	202
	Mean (SD)	167 (10)	170 (11)	168 (10)
	Range	142 - 188	144 - 196	142 - 196
Weight (kg)	N	101	101	202
	Mean (SD)	78 (23)	75 (22)	77 (22)
	Range	45 - 162	37 - 153	37 - 162
Gender	Male, n (%)	52 (50.9)	62 (60.2)	114 (55.6)
	Female, n (%)	50 (49.0)	41 (39.8)	91 (44.4)
Race	n (%)			
Caucasian		71 (69.6)	76 (73.8)	147 (71.7)
Black		13 (12.7)	17 (16.5)	30 (14.6)
Hispanic		13 (12.7)	9 (8.7)	22 (10.7)
Asian		3 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.5)
Other		2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Smoking Classification	Never smoked, n (%)	33 (32.4)	27 (26.2)	60 (29.3)
	Smoker, n (%)	24 (23.5)	34 (33.0)	58 (28.3)
	Ex-smoker, n (%)	45 (44.1)	41 (39.8)	86 (42.0)
	Not done, n (%)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 8.2-1＞

表 2.7.6.3.2-4　　体液正常型及び体液貯留型の低 Na 血症の原因疾患（無作為化例）

Characteristic	Tolvaptan (N = 102) n (%)	Placebo (N = 103) n (%)	Total (N = 205) n (%)
Euvolemic	61 (59.8)	67 (65.0)	128 (62.4)
SIADH	22 (21.6)	22 (21.4)	44 (21.5)
CHF	15 (14.7)	15 (14.6)	30 (14.6)
Liver cirrhosis	8 (7.8)	8 (7.8)	16 (7.8)
Other[a]	18 (17.6)	28 (27.2)	46 (22.4)
Hypervolemic	41 (40.2)	34 (33.0)	75 (36.6)
SIADH	5 (4.9)	3 (2.9)	8 (3.9)
CHF	23 (22.5)	21 (20.4)	44 (21.5)
Liver cirrhosis	17 (16.7)	13 (12.6)	30 (14.6)
Other[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Other includes subjects who could not be allocated to any of the 3 primary hyponatremia etiology groups (SIADH, CHF, or cirrhosis).

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 8.3-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

Restricted ITT 集団でのベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量を表 2.7.6.3.2-5 に，低 Na 血症の原因疾患別の部分集団である「SIADH/other」グループ（以下，「SIADH/other」グループ）でのベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量を表 2.7.6.3.2-6 及び表 2.7.6.3.2-7 に示した。

Restricted ITT 集団及び「SIADH/other」グループのいずれでも，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3.2-5　ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量（Restricted ITT）

Visits Up To:	Treatment Group	N	LS Mean[a] (SD)	p-value[b]	Estimated Treatment Effect	95% CI	Significant[c]
Day 4	Tolvaptan	95	3.52 (2.68)	< 0.0001	3.41	2.75 - 4.07	Yes
	Placebo	89	0.11 (2.08)				
Day 30	Tolvaptan	95	6.00 (4.10)	< 0.0001	4.57	3.64 - 5.50	Yes
	Placebo	89	1.43 (3.59)				

LS = least squares.

Note: Restricted ITT was defined as all subjects who were randomized, treated, and had baseline and postbaseline serum sodium levels in the treatment period (excluding subjects from Centers 004 and 006).

Serum sodium levels were reported by local laboratories.

[a] LS mean based on the ANCOVA model used for the analysis.

[b] P-values were derived from an ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline serum sodium level as covariate.

[c] Significance was determined by the Hochberg procedure.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 9.3.1-1＞

表 2.7.6.3.2-6　ベースラインから Day 4 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量:「SIADH/other」グループ（Restricted ITT）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	SD	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	38	4.66	2.62	4.44	3.42	5.46	<.0001
		PLACEBO	42	0.25	2.32				

Note: Restricted ITT is defined as all subjects randomized, treated, had baseline serum sodium and postbaseline serum sodium in treatment period.

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.1.1.1＞

表 2.7.6.3.2-7　　ベースラインから Day 30 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量：「SIADH/other」グループ（Restricted ITT）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	SD	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	38	7.26	3.96	5.95	4.59	7.32	<.0001
		PLACEBO	42	1.48	3.16				

Note: Restricted ITT is defined as all subjects randomized, treated, had baseline serum sodium and postbaseline serum sodium in treatment period.

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.1.2.1＞

(b)　副次的評価項目

i)　Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合

ITT 集団での Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.2-8 に，「SIADH/other」グループでの Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.2-9 及び表 2.7.6.3.2-10 に，時点ごとの血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.2-11 に示した。

ITT 集団での Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で有意に高かった[Day 4：トルバプタン群 40.0%，プラセボ群 13.4%（$p < 0.0001$），Day 30：トルバプタン群 52.6%，プラセボ群 24.7%（$p < 0.0001$）]。

「SIADH/other」グループでも，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0004$）。

トルバプタン群で投与期間中に血清 Na 濃度が正常化した被験者の割合が，トルバプタンの投与中止後に低下したことが示された。7 日後の追跡調査で血清 Na 濃度が正常化した被験者の割合は，トルバプタン群 24.0%，プラセボ群 24.2%であり，投与群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3.2-8　　Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合（ITT，LOCF）

Visit	Tolvaptan		Placebo		P-value[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
ITT Population					
Day 4	95	38 (40.0)	89	12 (13.4)	< 0.0001
Day 30	95	50 (52.6)	89	22 (24.7)	< 0.0001

Note: All randomized subjects with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis (excluding subjects from Centers 004 and 006). Normalized serum sodium level was defined as serum sodium > 135 mEq/L.

[a] P-values for the ITT population were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline disease severity and origin. P-values for the hyponatremia subgroups were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline disease origin.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 9.4.2-1＞

表 2.7.6.3.2-9　　Day 4 での血清 Na 濃度の正常化割合：「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

		OPC41061			Placebo			P-value[a]
	Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)	
Etiology	SIADH/OTHER	38	22	(57.8)	42	5	(11.9)	<.0001

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by the baseline disease severity and origin

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.2.1.1＞

表 2.7.6.3.2-10　　Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合：「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

		OPC41061			Placebo			P-value[a]
	Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)	
Etiology	SIADH/OTHER	38	23	(60.5)	42	9	(21.4)	0.0004

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by the baseline disease severity and origin.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.2.2.1＞

表 2.7.6.3.2-11　　時点ごとの血清 Na 濃度の正常化割合（ITT，OC）

	OPC41061			Placebo			P-value[a]
Visit	N	n	(%)	N	n	(%)	
Day 1 Hour 8	89	11	(12.3)	81	3	(3.7)	0.0148
Day 2	94	25	(26.5)	87	6	(6.8)	<.0001
Day 3	92	24	(26.0)	83	6	(7.2)	0.0004
Day 4	91	36	(39.5)	80	9	(11.2)	<.0001
Week 1	88	45	(51.1)	75	12	(16.0)	<.0001
Week 2	84	46	(54.7)	69	15	(21.7)	<.0001
Week 3	71	39	(54.9)	62	11	(17.7)	<.0001
Day 30	75	41	(54.6)	63	15	(23.8)	0.0002
7 Day Follow-up	75	18	(24.0)	66	16	(24.2)	0.9161

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by baseline disease severity and origin.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-5.2.3.2＞

ii)　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間

ITT 集団での血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間を表 2.7.6.3.2-12 に，「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間を表 2.7.6.3.2-13 に示した。

ITT 集団での血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間では，プラセボ群と比較してト

ルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（p＜0.0001）。血清 Na 濃度がいずれかの時点で正常化した被験者の割合の相対リスクが 3.014 であり，トルバプタン群はプラセボ群に対して血清 Na 濃度を正常化する可能性が約 3 倍高かった。

「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間では，プラセボ群に比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

表 2.7.6.3.2-12　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間（ITT）

Treatment	N	n	(%)	Relative Risk[a]	95% CI for Relative Risk	P-value[b]
OPC41061	95	76	(80.0)	3.014	(2.024, 4.488)	<.0001
PLACEBO	89	37	(41.5)			

[a] A term used in survival analysis. Here a relative risk > 1 is favorable toward tolvaptan.

[b] P-value was derived from log-rank test. Subjects not reaching normalization were censored at their last on therapy serum sodium measurement.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-5.3.1＞

表 2.7.6.3.2-13　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間：「SIADH/other」グループ（ITT）

	Subgroup	Treatment	N	n	(%)	Relative Risk[a]	95% CI for Relative Risk	P-value[b]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	38	34	(89.4)	5.303	(2.797, 10.05)	<.0001
		PLACEBO	42	15	(35.7)			

[a] A term used in survival analysis. Here a relative risk > 1 is favorable toward tolvaptan.

[b] P-value was derived from log-rank test. Subjects without reaching normalization were censored at their last on therapy serum sodium measurement.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.3.1＞

iii)　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量

ITT 集団での血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量を表 2.7.6.3.2-14 に，「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量を表 2.7.6.3.2-15 及び表 2.7.6.3.2-16 に示した。

ITT 集団での血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 までの変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計的に有意な上昇が認められた（いずれも p＜0.0001）。トルバプタン群の血清 Na 濃度はプラセボ群と比較して Day 4 では 4.45 mEq/L 高く，Day 30 では 4.86 mEq/L 高かった。

「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p＜0.0001）。

表 2.7.6.3.2-14　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量（ITT，LOCF）

Visit	Treatment Group	N	LS Mean (SD)	Estimated Treatment Effect	95% CI	P-value[a]
ITT Population						
Day 4	Tolvaptan	95	5.19 (4.40)	4.45	3.34 - 5.56	< 0.0001
	Placebo	89	0.74 (3.70)			
Day 30	Tolvaptan	95	6.94 (5.44)	4.86	3.42 - 6.30	< 0.0001
	Placebo	89	2.08 (5.63)			

LS = least squares.

[a] P-values for the ITT population were derived from ANCOVA model with terms of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline serum sodium level as covariate. P-values for the hyponatremia subgroups were derived from ANCOVA model with terms of treatment, baseline disease origin, and baseline serum sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 9.4.4-1＞

表 2.7.6.3.2-15　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 の変化量:「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	LSMean	Med	SD	Min	Max	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	38	6.53	6.58	6.00	3.90	-2.00	16.00	5.70	4.12	7.29	<.0001
		PLACEBO	42	0.95	0.87	1.00	4.05	-8.00	10.00				

Estd Trt Effect: Estimated Treatment Effect

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.4.1.1＞

表 2.7.6.3.2-16　血清 Na 濃度のベースラインから Day 30 の変化量:「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	LSMean	Med	SD	Min	Max	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	38	7.05	7.11	7.00	4.84	-2.00	19.00	4.80	2.83	6.77	<.0001
		PLACEBO	42	2.38	2.31	2.50	4.45	-6.00	13.00				

Estd Trt Effect: Estimated Treatment Effect

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-6.4.2.1＞

(c)　補足的評価項目

i)　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

ITT 集団での時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-17（LOCF）

及び図 2.7.6.3.2-3（OC）に示した。

ITT 集団の LOCF データセットを用いた解析では，時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量は，投与開始後 8 時間以内にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$）。この改善は投与期間中のすべての時点で持続し，トルバプタン群の変化量は，プラセボ群よりも 2.90～5.14 mEq/L 高かった。

OC データセットを用いた解析でも同様の結果が得られた。トルバプタン群では投与中止後に血清 Na 濃度の低下が認められたが，このことは投与期間中に認められたトルバプタン群の統計学的に有意な血清 Na 濃度の改善が 7 日後の追跡調査時点では消失していることを示している。ITT 集団では，トルバプタン群の平均血清 Na 濃度は，Day 30 で 135.84 mEq/L であったが，7 日後の追跡調査ではプラセボ群（132.06 mEq/L）と同様の 131.83 mEq/L へと 4.01 mEq/L 低下した（資料番号 5.3.5.4-01，CT-5.4.1.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.2-17　　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（ITT, LOCF）

		Original Value			Changes from Baseline				Estd Trt	95% CI Lower	95% CI upper
Visit	Treatment Group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	P-value[a]	Effect	Limit	Limit
Baseline	OPC41061	95	128.54	4.51							
	Placebo	91	128.70	4.07							
Day 1 Hour 8	OPC41061	89	130.57	5.00	89	2.13	3.18	<.0001	2.90	2.07	3.73
	Placebo	81	128.04	4.52	81	-0.75	2.37				
Day 2 Predose	OPC41061	95	132.37	5.03	95	3.83	3.17	<.0001	3.56	2.73	4.40
	Placebo	89	129.06	4.57	89	0.30	2.55				
Day 3 Predose	OPC41061	95	132.53	4.89	95	3.99	3.44	<.0001	3.48	2.58	4.37
	Placebo	89	129.33	4.57	89	0.57	2.93				
Day 4 Predose	OPC41061	95	133.86	4.83	95	5.33	4.40	<.0001	4.45	3.34	5.56
	Placebo	89	129.66	4.86	89	0.91	3.70				
Week 1 Predose	OPC41061	95	135.23	4.51	95	6.69	5.12	<.0001	4.85	3.59	6.12
	Placebo	89	130.65	5.19	89	1.90	5.20				
Week 2 Predose	OPC41061	95	135.68	4.29	95	7.15	5.33	<.0001	5.14	3.81	6.48
	Placebo	89	130.67	5.65	89	1.92	5.34				
Week 3 Predose	OPC41061	95	135.89	5.02	95	7.36	5.69	<.0001	4.93	3.53	6.33
	Placebo	89	131.17	5.64	89	2.42	5.37				
Day 30 Predose	OPC41061	95	135.68	4.60	95	7.15	5.44	<.0001	4.86	3.42	6.30
	Placebo	89	131.01	6.15	89	2.26	5.63				

Estd Trt Effect: Estimated Treatment Effect

[a] P-values were derived from ANCOVA model with treatment and baseline disease severity and origin as factors and baseline serum sodium as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-5.4.1.1.2＞

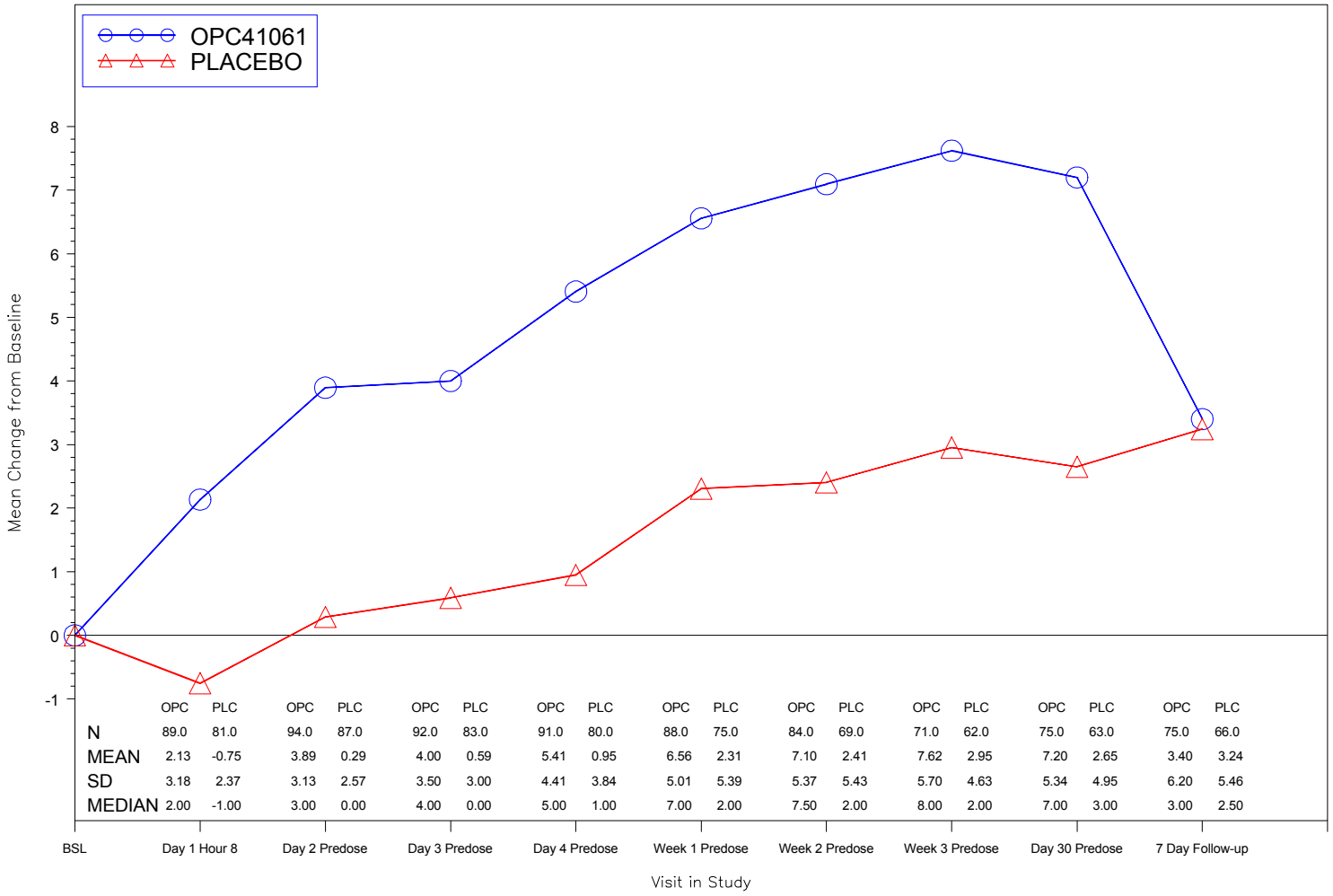


図 2.7.6.3.2-3　　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（ITT，OC）

OPC = tolvaptan; PLC = placebo.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Figure 9.5.2-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.2-18 に，用量ごとのトルバプタンの曝露状況を表 2.7.6.3.2-19 に示した。

100 例にトルバプタンを 1 日 1 回 15 mg から開始し，血清 Na 濃度に応じて 1 日 1 回 30 mg, 1 日 1 回 60 mg までの用量で 30 日間漸増投与, 101 例にプラセボを 1 日 1 回 30 日間投与した。トルバプタン群では，100/100 例（100%）に 15 mg，75/100 例（75%）に 30 mg，57/100 例（57%）に 60 mg が投与された。

表 2.7.6.3.2-18　治験薬の曝露状況

Duration (Days)[a]	Tolvaptan (N = 102)[b] n (%)	Placebo (N = 103)[c] n (%)	Total (N = 205)[d] n (%)
0	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
1	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (2.0)
2	0 (0.0)	8 (7.8)	8 (3.9)
3	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.4)
4	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.0)
5 – 7	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)
8 – 14	7 (6.9)	5 (4.9)	12 (5.9)
15 – 21	6 (5.9)	6 (5.8)	12 (5.9)
22 – 28	8 (7.8)	5 (4.9)	13 (6.3)
29 – 36	76 (74.5)	64 (62.1)	140 (68.3)

[a] Drug exposure days = study medication end date - study medication start date +1.

[b] A total of 102 subjects were randomized to tolvaptan; however, only 100 of these subjects received at least one dose of tolvaptan and were included in the safety analysis.

[c] A total of 103 subjects were randomized to placebo; however, only 101 of these subjects received at least one dose of placebo and were included in the safety analysis.

[d] A total of 205 subjects were randomized; however only 201 of these subjects received at least one dose of study medication and were included in the safety analysis.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.1-1＞

表 2.7.6.3.2-19　用量ごとのトルバプタンの曝露状況

Days of Exposure	Tolvaptan (N = 100)		
	15 mg n	30 mg n	60 mg n
1-7	68	49	7
8-14	3	13	12
15-21	4	4	7
22-28	4	5	23
29-34	21	4	8

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.1-2＞

(b)　有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.3.2-20，「SIADH/other」グループでのいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.3.2-21 に示した。

有害事象の発現割合は 85.1%（171/201 例）であり，内訳はトルバプタン群 88.0%（88/100 例），プラセボ群 82.2%（83/101 例）であった。重症度が高度の有害事象の発現割合はトルバプタン群で 27.0%及びプラセボ群で 31.7%であり，トルバプタン群とプラセボ群で同程度であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 11.2-1 参照）。

いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象は，トルバプタン群の口渇（21.0%），口内乾燥（16.0%），便秘（14.0%），脱力（12.0%），浮動性めまい（11.0%），嘔気（10.0%）及びプラセボ群の嘔吐（11.9%）であった。

「SIADH/other」グループでの有害事象の発現割合は 76.1%（67/88 例）であり，内訳はトルバプタン群 78.0%（32/41 例），プラセボ群 74.5%（35/47 例）であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-8.8.3 参照）。いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象は，トルバプタン群の口内乾燥（19.5%），口渇（17.1%），頭痛（14.6%），便秘（14.6%）及び頻尿（14.6%），プラセボ群の末梢性浮腫（12.8%）及び嘔吐（10.6%）であった。

なお，すべての有害事象，重症度別有害事象及び「SIADH/other」グループでのすべての有害事象は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-01）CT-8.2.2，CT-8.2.3 及び CT-8.8.3 に示した。

表 2.7.6.3.2-20　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
心臓障害			
心不全増悪	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.5)
うっ血性心不全増悪	6 (6.0)	6 (5.9)	12 (6.0)
末梢性浮腫	6 (6.0)	5 (5.0)	11 (5.5)
胃腸障害			
腹部膨満[a]	6 (6.0)	6 (5.9)	12 (6.0)
腹痛ＮＯＳ	4 (4.0)	5 (5.0)	9 (4.5)
腹水	6 (6.0)	2 (2.0)	8 (4.0)
便秘	14 (14.0)	4 (4.0)	18 (9.0)
下痢ＮＯＳ	7 (7.0)	6 (5.9)	13 (6.5)
口内乾燥	16 (16.0)	5 (5.0)	21 (10.4)
嘔気	10 (10.0)	8 (7.9)	18 (9.0)
嘔吐ＮＯＳ	4 (4.0)	12 (11.9)	16 (8.0)
全身障害および投与局所様態			
末梢性浮腫	6 (6.0)	7 (6.9)	13 (6.5)
胸痛	4 (4.0)	5 (5.0)	9 (4.5)
疲労	9 (9.0)	7 (6.9)	16 (8.0)
発熱	6 (6.0)	3 (3.0)	9 (4.5)
口渇	21 (21.0)	5 (5.0)	26 (12.9)
脱力	12 (12.0)	5 (5.0)	17 (8.5)
感染症および寄生虫症			
尿路感染ＮＯＳ	8 (8.0)	5 (5.0)	13 (6.5)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	5 (5.0)	3 (3.0)	8 (4.0)
代謝および栄養障害[b]			
高血糖ＮＯＳ	5 (5.0)	2 (2.0)	7 (3.5)
高カリウム血症	8 (8.0)	5 (5.0)	13 (6.5)
低カリウム血症	7 (7.0)	5 (5.0)	12 (6.0)
低ナトリウム血症増悪[c]	1 (1.0)	6 (5.9)	7 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	5 (5.0)	0 (0.0)	5 (2.5)
神経系障害			
浮動性めまい	11 (11.0)	6 (5.9)	17 (8.5)
頭痛ＮＯＳ	9 (9.0)	6 (5.9)	15 (7.5)
精神障害			
不眠症	6 (6.0)	4 (4.0)	10 (5.0)
腎および尿路障害			
急性腎不全	3 (3.0)	6 (5.9)	9 (4.5)
頻尿	8 (8.0)	4 (4.0)	12 (6.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難ＮＯＳ	2 (2.0)	9 (8.9)	11 (5.5)
鼻出血	5 (5.0)	1 (1.0)	6 (3.0)
喘鳴音	3 (3.0)	5 (5.0)	8 (4.0)

表 2.7.6.3.2-20　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象（続き）

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
皮膚および皮下組織障害			
斑状出血	5 (5.0)	4 (4.0)	9 (4.5)
そう痒症ＮＯＳ[d]	6 (6.0)	1 (1.0)	7 (3.5)
皮疹ＮＯＳ	6 (6.0)	4 (4.0)	10 (5.0)
血管障害			
低血圧ＮＯＳ	7 (7.0)	8 (7.9)	15 (7.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Abdominal distention」を「Abdominal distension」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[b] 「Metabolism and Nutritional Disorders」を「Metabolism and nutrition disorders」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[c] MedDRA Version 5.0 LLT で読み替えた。

[d] 「Pruritis NOS」を「Pruritus NOS」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.3-1＞

表 2.7.6.3.2-21　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象:「SIADH/other」グループ

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 41) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)	Total (N = 88) n (%)
胃腸障害			
腹部膨満[a]	2 (4.9)	3 (6.4)	5 (5.7)
腹痛ＮＯＳ	3 (7.3)	1 (2.1)	4 (4.5)
便秘	6 (14.6)	2 (4.3)	8 (9.1)
下痢ＮＯＳ	3 (7.3)	2 (4.3)	5 (5.7)
口内乾燥	8 (19.5)	2 (4.3)	10 (11.4)
嘔気	4 (9.8)	4 (8.5)	8 (9.1)
嘔吐ＮＯＳ	2 (4.9)	5 (10.6)	7 (8.0)
全身障害および投与局所様態			
末梢性浮腫	4 (9.8)	6 (12.8)	10 (11.4)
疲労	4 (9.8)	3 (6.4)	7 (8.0)
口渇	7 (17.1)	2 (4.3)	9 (10.2)
脱力	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (3.4)
感染症および寄生虫症			
尿路感染ＮＯＳ	4 (9.8)	3 (6.4)	7 (8.0)
代謝および栄養障害			
脱水	3 (7.3)	1 (2.1)	4 (4.5)
高カリウム血症	4 (9.8)	1 (2.1)	5 (5.7)
低カリウム血症	4 (9.8)	3 (6.4)	7 (8.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	4 (9.8)	0 (0.0)	4 (4.5)
神経系障害			
浮動性めまい	3 (7.3)	2 (4.3)	5 (5.7)
頭痛ＮＯＳ	6 (14.6)	2 (4.3)	8 (9.1)
振戦	3 (7.3)	2 (4.3)	5 (5.7)
精神障害			
不眠症[b]	3 (7.3)	1 (2.1)	4 (4.5)
腎および尿路障害			
頻尿	6 (14.6)	3 (6.4)	9 (10.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	0 (0.0)	3 (6.4)	3 (3.4)
呼吸困難ＮＯＳ[c]	0 (0.0)	4 (8.5)	4 (4.5)
喘鳴音	1 (2.4)	3 (6.4)	4 (4.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Abdominal distention」を「Abdominal distension」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[b] 「Insromnia」を「Insomnia」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[c] 「Dsypnoea NOS」を「Dyspnoea NOS」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.8.3-3＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用を表 2.7.6.3.2-22 に示した。

副作用の発現割合は，トルバプタン群 50.0%（50/100 例），プラセボ群 33.7%（34/101 例）で

あった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-8.3.1 参照）。いずれかの投与群の発現割合が 3%以上の副作用は，トルバプタン群の口渇（21.0%），口内乾燥（13.0%），頻尿（8.0%），疲労（4.0%），浮動性めまい（4.0%），低血圧（4.0%），便秘（3.0%），嘔吐（3.0%），脱力（3.0%），多尿（3.0%）及びプラセボ群の頭痛（5.0%），口渇（5.0%），口内乾燥（5.0%），頻尿（4.0%），嘔気（3.0%），嘔吐（3.0%），浮動性めまい（3.0%），低血圧（3.0%）であった。

なお，すべての副作用及び重症度別副作用は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-01）CT-8.3.2 及び CT-8.3.3 に示した。

表 2.7.6.3.2-22　いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
胃腸障害			
便秘	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
口内乾燥	13 (13.0)	5 (5.0)	18 (9.0)
嘔気	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)
嘔吐ＮＯＳ	3 (3.0)	3 (3.0)	6 (3.0)
全身障害および投与局所様態			
疲労	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
口渇	21 (21.0)	5 (5.0)	26 (12.9)
脱力	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
神経系障害			
浮動性めまい	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.5)
頭痛ＮＯＳ	1 (1.0)	5 (5.0)	6 (3.0)
腎および尿路障害			
多尿	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
頻尿	8 (8.0)	4 (4.0)	12 (6.0)
血管障害			
低血圧ＮＯＳ	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Potentially drug-related AEs included those classified as definitely, possibly, or probably related.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.4-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例を表 2.7.6.3.2-23，死亡例一覧を表 2.7.6.3.2-24 に示した。

全体で 13/201 例(6.5%)が有害事象により死亡した。内訳はトルバプタン群 4/100 例(4.0%)，プラセボ群 9/101 例（8.9%）であった。死亡例 13 例のうちの 8 例は 7 日間の追跡調査以前に発現した有害事象によるものであり，トルバプタン群で非ホジキンリンパ腫，肝性脳症が各 1 例，プラセボ群で慢性心不全，腸管虚血，転移性肺癌，呼吸窮迫が各 1 例，敗血症が 2 例であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-8.4.2.1.1 参照）。残りの 5 例は 7 日間の追跡調査以降に発現し

た有害事象によるものであり，トルバプタン群で心停止，脳虚血が各 1 例，プラセボ群で原因不明の突然死，肝不全，敗血症性ショックが各 1 例であった（表 2.7.6.3.2-23 の注釈 a 参照）。

死亡例 13 例の低 Na 血症の原因疾患は，肝硬変が 4/46 例（8.7%）［トルバプタン群 2/25 例（8.0%），プラセボ群 2/21 例（9.5%）］，うっ血性心不全が 7/67 例（10.4%）［トルバプタン群 2/34 例（5.9%），プラセボ群 5/33 例（15.2%）］，SIADH/other が 2/88 例（2.3%）［トルバプタン群 0/41 例(0.0%)，プラセボ群 2/47 例(4.3%)］であった(資料番号 5.3.5.4-01, CT-8.4.2.2.2 参照）。

表 2.7.6.3.2-23　　死亡例

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
心臓障害			
心停止[a]	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害			
腸管虚血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態			
原因不明の突然死[a]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肝胆道系障害			
肝不全[a]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症			
敗血症ＮＯＳ	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
敗血症性ショック[a]	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
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）[b]			
転移性肺癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
非ホジキンリンパ腫[c]	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害			
脳虚血[a]	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝性脳症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
TOTAL[d]	4 (4.0)	9 (8.9)	13 (6.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] Death was due to a TEAEs which started after the 7-day follow-up period.

[b] 「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps) 」を「Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[c] MedDRA Version 5.0 LLT で読み替えた。

[d] Subjects with AEs in multiple system organ classes were counted only once toward the total.

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.5-1＞

表 2.7.6.3.2-24　死亡例一覧

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0061023	4[redacted]/[redacted]/[redacted]	脳虚血 (ABF)/ GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1201	[redacted]同年*	1415	16	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	0153022	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	心停止 (F)/ CARDIAC ARREST	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	1730	24	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	0341013	7[redacted]/[redacted]/[redacted]	非ホジキンリンパ腫ＮＯＳ (ABF)/ NON HODGEKIN LYMPHOMA	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）	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	1100	29	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	FATAL
	0412073	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	肝性脳症 (ABEF)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0400	[redacted]同年*	2037	11	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
PLACEBO	0053019	8[redacted]/[redacted]/[redacted]	原因不明の突然死 (ABF)/ DEATH OF UNKNOWN ETIOLOGY	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	0061005	4[redacted]/[redacted]/[redacted]	慢性心不全 (ABEF)/ END STAGE CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0214	[redacted]同年*	0120	8	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0164006	6[redacted]/[redacted]/[redacted]	呼吸窮迫 (ABEF)/ EXTREME RESPIRATORY DISTRESS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1035	[redacted]同年*	2039	4	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0261010	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	敗血症ＮＯＳ (ABF)/ SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	1927	10	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	0314004	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	敗血症ＮＯＳ (ABEF)/ SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1050	[redacted]同年*	2057	4	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0392047	5[redacted]/[redacted]/[redacted]	腸管虚血 (ABF)/ BOWEL ISCHEMIA	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	1819	14	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-24　死亡例一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	0394053	5[redacted]/ [redacted]	転移性肺癌 (ABF)/ WORSENING OF ADENOCARCINOMA OF A LUNG, METASTATIC TO RIGHT ORBIT AND BRAIN RESULTING IN DEATH.	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）	[redacted]20[redacted]	1005	[redacted]同年*	1030	14	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	0772067	4[redacted]/ [redacted]	肝不全 (ABF)/ WORSENING END STAGE LIVER DISEASE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	21	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	0774039	4[redacted]/ [redacted]	敗血症性ショック (ABF)/ SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	0810	17	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL

MedDRA Version 5.0

[a] Subject ID = center number + subject number.

[b] Adverse events coded in MedDRA (version 5.0). letters in parentheses after the MedDRA term indicate that it is counted in one of these subsets of treatment-emergent adverse experiences: A = all TEAE's, B = serious TEAE 's, C = potentially drug-related TEAE 's, D = serious and potentially drug-related TEAE 's, E = TEAE 's that caused discontinuation of study medication, F = death.

[c] Letters in parentheses after the date/time indicate that part of the date/time was estimated: time: H=hour, M=minute.

d Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-9.1＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.2-25，死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3.2-29 に示した。

66/201 例（32.8%）で重篤な有害事象が発現した。内訳はトルバプタン群 31/100 例（31.0%），プラセボ群 35/101 例（34.7%）であり，発現割合はトルバプタン群とプラセボ群で同程度であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 11.2-1 参照）。

2 例以上に発現した重篤な有害事象は，トルバプタン群ではうっ血性心不全増悪（5 例），脱水（3 例），脱力（3 例），心停止（2 例），心不全増悪（2 例），胸痛（2 例），高カリウム血症（2 例），急性腎不全（2 例），低血圧（2 例），プラセボ群ではうっ血性心不全増悪（6 例），低ナトリウム血症増悪（4 例），急性腎不全（4 例），敗血症（3 例），皮疹（2 例），胸痛（2 例）であった。

表 2.7.6.3.2-25　重篤な有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
心臓障害			
心房細動	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心停止	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
心不全増悪	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
心原性ショック	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心肺不全	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全増悪	5 (5.0)	6 (5.9)	11 (5.5)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
右室不全	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性期外収縮	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害			
腹痛ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹水	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腸管虚血	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
嘔吐ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態			
胸痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
発熱	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
原因不明の突然死	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
脱力	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (1.5)
肝胆道系障害			
肝不全	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

表 2.7.6.3.2-25　重篤な有害事象（続き）

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
感染症および寄生虫症			
蜂巣炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
偽膜性大腸炎	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
大葉性肺炎ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肺炎ＮＯＳ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
敗血症ＮＯＳ	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (2.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症[a]			
創し開	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心電図ＰＲ間隔延長	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害			
脱水	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
糖尿病増悪	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高血糖ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高カリウム血症	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
低カリウム血症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低ナトリウム血症増悪	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (2.5)
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）[b]			
転移性肺癌	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
非ホジキンリンパ腫ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害			
失調	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
脳虚血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝性脳症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
多発ニューロパシーＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神障害			
不安増悪	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
錯乱増悪	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
精神状態変化	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害			
急性腎不全	2 (2.0)	4 (4.0)	6 (3.0)

表 2.7.6.3.2-25　重篤な有害事象（続き）

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
慢性気管支炎の急性増悪ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管支痙攣ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
慢性閉塞性気道疾患増悪	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肺気腫	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
鼻出血	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
異物誤嚥	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸不全	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
皮疹ＮＯＳ	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
外科および内科処置			
心臓移植	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害			
深部静脈血栓症ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
壊疽ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血腫ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
低血圧ＮＯＳ	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
末梢血管障害ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Injury, Poisoning, and Procedural Complications」を「Injury, poisoning and procedural complications」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[b] 「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps) 」を「Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.6-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.2-26 に示した。

26/201 例（12.9%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。内訳はトルバプタン群 9/100 例（9.0%），プラセボ群 17/101 例（16.8%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 11.2-1 参照）。投与中止に至った有害事象は，トルバプタン群の心停止，心原性ショック，うっ血性心不全増悪，味覚異常，肝性脳症，夜間頻尿，全身性皮疹，そう痒性皮疹，深部静脈血栓症（各 1 例），プラセボ群の急性腎不全（4 例），嘔吐，低ナトリウム血症増悪，皮疹（各 2 例），慢性心不全，うっ血性心不全増悪，静脈閉塞性肝疾患，敗血症，血中ナトリウム減少，呼吸窮迫，心臓移植（各 1 例）であった。

表 2.7.6.3.2-26　投与中止に至った有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 100) n (%)	Placebo (N = 101) n (%)	Total (N = 201) n (%)
心臓障害			
心停止	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
慢性心不全	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
心原性ショック	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全増悪	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
胃腸障害			
嘔吐ＮＯＳ	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
肝胆道系障害			
静脈閉塞性肝疾患	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症			
敗血症ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査			
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害			
低ナトリウム血症増悪	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
神経系障害			
味覚異常	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝性脳症	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害			
夜間頻尿	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
急性腎不全	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害			
全身性皮疹[a]	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮疹ＮＯＳ	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.0)
そう痒性皮疹	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
外科および内科処置			
心臓移植	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
血管障害			
深部静脈血栓症ＮＯＳ	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Rash generalized」を「Rash generalised」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 11.7-1＞

(f)　臨床検査

臨床検査値に関して，低 Na 血症の被験者の全対象集団でトルバプタン投与による臨床的に重要な傾向は認められなかった。

i)　生化学検査

臨床的に重要なグルコースの上昇がプラセボ群と比較してトルバプタン群でわずかであるが認められた（トルバプタン群：3/100 例, 3.0%, プラセボ群：0/97 例, 0%）（資料番号 5.3.5.4-01,

Table 11.10.5-1 参照）。また，グルコースがベースラインで正常で投与期間中に高値に上昇した被験者数はプラセボ群よりトルバプタン群で多かった。ベースラインで正常で Day 30 に高値に上昇した被験者数は，トルバプタン群で 15 例，プラセボ群で 5 例であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-13.3.1 参照）。これらの変動は，プラセボ群ではベースライン値へ回復する傾向が認められ，トルバプタン群では持続する傾向が認められた。

トルバプタン群で，特定の臨床検査項目にわずかではあるが，重要かつ予測された変化が認められたが，これは自由水クリアランスを増加させるトルバプタンの作用機序と関連する可能性が高いと考えられる。クロールのベースラインからの平均変化量は，トルバプタン群でプラセボ群より一貫して大きかった。投与期間中のクロールのベースラインからの平均変化量は，トルバプタン群で 3.11～7.55 mEq/L であり，プラセボ群で−0.85～2.54 mEq/L であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-13.1.1 参照）。クロールがベースラインで低値で投与期間中に正常に変動した被験者数は，トルバプタン群（Day 30 で 25 例）でプラセボ群（Day 30 で 16 例）よりも多かった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-13.3.1 参照）。

血清 Na 濃度の上昇速度を評価した。トルバプタン群で，Day 1 の投与後 8 時間で血清 Na 濃度の上昇が 8 mEq/L 以上であった被験者は 5/100 例（5.0%），投与後 24 時間で血清 Na 濃度の上昇が 12 mEq/L 超であった被験者は 2/100 例（2.0%），血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上となった被験者は 5/100 例（5.0%）であった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-10.6 参照）。プラセボ群で血清 Na 濃度の急激な上昇が認められた被験者又は血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上となった被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-10.6 参照）。

ii) 血液学的検査

血液学的検査でベースラインからの平均変化量に臨床的に重要な変化は認められなかった。（資料番号 5.3.5.4-01，CT-13.1.2 参照）。

iii) 尿検査

トルバプタンの作用機序から予測されたように，尿比重のベースラインからの減少がトルバプタン群でプラセボ群より大きかったことを除き，全般的に尿検査値のベースラインからの平均変化量で臨床的に重要な変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-13.1.3 参照）。

(g) バイタルサイン

バイタルサインでベースラインからの平均変化量で顕著な変動は認められなかった（資料番号 5.3.5.4-01，CT-14.1 参照）。臨床的に重要なバイタルサイン異常の発現割合は，トルバプタン群とプラセボ群間で同様（トルバプタン群で収縮期血圧低下と体温上昇が若干高かった点を除く）であった（資料番号 5.3.5.4-01，Table 11.12-1 参照）。

(h) 心電図検査

被験者の疾患の重症度を考慮すれば，臨床的に重要な心電図の変化の発現割合は低く，トルバプタン群とプラセボ群の差は少数のカテゴリーで認められた（資料番号 5.3.5.4-01，CT-15.2 参照）。

(6) 結論

- 本試験の結果から，トルバプタンは体液正常型及び体液貯留型の低 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，重症の低 Na 血症患者（ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満のサブグループ）においても血清 Na 濃度を正常化させたことは特筆すべきことであった。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 日当たりの平均 AUC の変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた。この有効性は低 Na 血症の一般的な病型（体液正常型又は体液貯留型）及び重症度にかかわらず，低 Na 血症の原因疾患別の部分集団である「SIADH/other」グループでも確認された。
- 副次的評価項目である Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合，血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間，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等で，全般的にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた。
- 来院時期ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量で，投与開始後 8 時間以内にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な血清 Na 濃度の改善が認められ，この改善作用は投与期間を通して持続した。投与中止後の有効性の消失はトルバプタン群のみに認められ，投与期間中に認められたトルバプタン群でのプラセボ群を上回る血清 Na 濃度の改善は，7 日後の追跡調査では認められなかった。
- その他の副次的評価項目（水分制限を必要とした被験者の割合，Day 1 の尿量，体重，水分収支，及び SF-12 の MCS スコア等）で，全般的にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な反応が認められた。これは低 Na 血症患者全体で，重症度を問わず，認められており，部分集団（疾患の成因別，年齢別，性別等）の多くでも，同様の結果がみられた。
- 本治験の低 Na 血症の被験者集団で，トルバプタンの 1 日 1 回 15 mg から 1 日 1 回 30 mg 又は 60 mg への漸増投与は，全般的に安全で忍容性が良好であった。高頻度に発現した有害事象は，口内乾燥及び口渇であり，過去のデータ及び治験薬の作用機序と一致していた。
- トルバプタン群では血清 Na 濃度の緩徐な上昇により，血清 Na 濃度の急速補正が認められた被験者は比較的少なかった。トルバプタン群で血清 Na 濃度が Day 1 の投与後 8 時間で 8 mEq/L 以上増加した被験者は 5.0%，投与後 24 時間で 12 mEq/L を超えて増加した被験者は 2.0%，145 mEq/L 以上となった被験者は 5.0%であった。プラセボ群では血清 Na 濃度の急激な上昇が認められた被験者又は血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上となった被験者は認められなかった。いずれの投与群でも高 Na 血症の有害事象は認められなかった。
- 本治験では有害事象による死亡が 13 例報告され，その内訳はトルバプタン群 4 例（4.0%），プラセボ群 9 例（8.9%）であった。すべての死亡例は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。
- 低 Na 血症の被験者集団で，バイタルサイン，心電図，臨床検査データにトルバプタン投与による臨床的に重要な傾向は認められなかった。グルコースの異常な高値を示す例がトル

バプタン群でわずかに認められたが，その意義は明らかでない。トルバプタン群で特定の臨床検査項目（クロール，尿酸，血清浸透圧，尿浸透圧及び尿比重）に，わずかではあるが重要かつ予測された変化が認められたが，これは自由水クリアランスを増加させるトルバプタンの作用機序に関連する可能性が高いと考えられた。

2.7.6.3.2.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.3.2-27　　治験前 7 日間及び治験期間中の使用が禁止されている薬剤

1.	Demeclocycline
2.	Lithium carbonate
3.	Urea
4.	IV saline.　(Only during the study)

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 5.4.6-1＞

表 2.7.6.3.2-28　　CYP3A4 を阻害する薬剤（リストの一部）

amiodarone	fluconazole	nelfinavir
amprenavir	fluvoxamine	quinine
cimetidine	indinavir	quinupristin/dalfopristin
clarithromycin	isoniazid	ritonavir
clotrimazole (oral)	itraconazole	saquinavir
danazol	josamycin	troleandomycin
delavirdine	ketoconazole	verapamil
diltiazem	methylphenidate	zileuton
erythromycin	nefazodone	

＜資料番号 5.3.5.4-01：Table 5.4.6-2＞

(2) 有害事象

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0051009	8[redacted]/ [redacted]	脱力 (B)/ WEAKNESS	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1005	[redacted]同年*	2359(HM)	14	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0061023	4[redacted]/ [redacted]	心停止 (AB)/ CARDIAC ARREST	心臓障害	[redacted]20[redacted]	2100	[redacted]同年*	2105	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心原性ショック (ABE)/ CARDIOGENIC SHOCK	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1201	[redacted]同年*	2359(HM)	2	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			脳虚血 (ABF)/ GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1201	[redacted]同年*	1415	16	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
			うっ血性心不全増悪 (AB)/ WORSENING CHF REQUIRING LVAD PLACEMENT	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0800	[redacted]同年*	0030	9	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	0072028	6[redacted]/ [redacted]	偽膜性大腸炎 (AB)/ CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1140	[redacted]同年*	2359(HM)	21	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0072060	6[redacted]/ [redacted]	脱水 (AB)/ DEHYDRATION	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	2031	[redacted]同年*	1515	26	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			糖尿病増悪 (AB)/ WORSENING DIABETES	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1319	[redacted]同年*	1708	17	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			高血糖ＮＯＳ (AB)/ WORSENING HYPERGLYCEMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	2300	[redacted]同年*	1723	12	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	心房細動 (AB)/ ATRIAL FIBRILLATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1011	[redacted]同年*	1145	18	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	失調 (AB)/ WORSENING ATAXIA	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1012	[redacted]同年*	2359(HM)	12	MODERATE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
			錯乱増悪 (AB)/ WORSENING CONFUSION	精神障害	[redacted]20[redacted]	1012	[redacted]同年*	2359(HM)	12	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0153022	5[redacted]/[redacted]	心停止 (ABE)/ CARDIAC ARREST	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			心停止 (F)/ CARDIAC ARREST	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	1730	24	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
			心肺不全 (AB)/ ACUTE CARDIOPULMONARY DECOMPENSATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			呼吸不全 (AB)/ RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0162046	7[redacted]/[redacted]	肺気腫 (AB)/ END STAGE EMPHYSEMA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1200	CONTINUING		21	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	0183007	5[redacted]/[redacted]	心電図ＰＲ間隔延長 (AB)/ PROLONGED PR INTERVAL	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1138	[redacted]同年*	0844	31	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心室性期外収縮 (AB)/ PREMATURE VENTRICULAR CONTRACTIONS	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1138	[redacted]同年*	0844	31	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0261004	1[redacted]/[redacted]	うっ血性心不全増悪 (ABE)/ WORSENING CHF	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1600	[redacted]同年*	1139	2	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			敗血症ＮＯＳ (AB)/ SEPTICEMIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1045	[redacted]同年*	1139	2	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0313011	7[redacted]/[redacted]	心不全増悪 (AB)/ HEART FAILURE EXACERBATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	14	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			うっ血性心不全増悪 (AB)/ WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1900	[redacted]同年*	1430	2	MILD	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			一過性脳虚血発作 (AB)/ TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK	神経系障害	[redacted]20[redacted]	2017	[redacted]同年*	2359(HM)	16	MILD	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0313014	3[redacted]/[redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ CHF EXACERBATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	12	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			低血圧ＮＯＳ (AB)/ HYPOTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	1430	[redacted]同年*	1300	7	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0332023	5[redacted]/[redacted]	肝不全 (AB)/ WORSENING END STAGE LIVER DISEASE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1130	[redacted]翌年*	2359(HM)	14	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肝不全/ WORSENING OF END STAGE LIVER DISEASE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1130	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0341013	7[redacted]/[redacted]	脱水 (AB)/ DEHYDRATION	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0400	[redacted]同年*	0800	11	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			精神状態変化 (AB)/ ALTERED MENTAL STATUS	精神障害	[redacted]20[redacted]	1600	[redacted]同年*	1100	29	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			非ホジキンリンパ腫ＮＯＳ (ABF)/ NON HODGEKIN LYMPHOMA	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）	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	1100	29	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	FATAL
			急性腎不全 (AB)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	0615	11	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0343017	7[redacted]/[redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE.	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1900	[redacted]同年*	0800	5	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0354037	4[redacted]/[redacted]	脱水 (ABCD)/ DEHYDRATION	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	1900	22	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			低血圧ＮＯＳ (ABCD)/ LOW BLOOD PRESSURE	血管障害	[redacted]20[redacted]	0930	[redacted]同年*	1900	22	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0372009	6[redacted]/[redacted]	蜂巣炎 (AB)/ CELLULITIS RIGHT LOWER EXTREMITY	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1250	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0392020	5[redacted]/[redacted]	肺炎ＮＯＳ (AB)/ PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1335	[redacted]同年*	2359(HM)	13	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肺炎ＮＯＳ/ RECURRENT PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1335	[redacted]同年*	2359(HM)	30	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0411002	6[redacted]/[redacted]	鼻出血 (AB)/ NOSE BLEED	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	0745	[redacted]同年*	1348	6	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0412073	5[redacted]/[redacted]	腹痛ＮＯＳ (AB)/ WORSENING ABDOMINAL CRAMPS	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1025	[redacted]同年*	2037	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肝性脳症 (ABEF)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0400	[redacted]同年*	2037	11	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0432008	8[redacted]/[redacted]	呼吸性アシドーシス (AB)/ HYPERCAPNIC RESPIRATORY ACIDOSIS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1130	[redacted]同年*	2359(HM)	5	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0461029	4[redacted]/[redacted]	心不全増悪 (AB)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1355	[redacted]同年*	1722	12	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心不全増悪/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1824	[redacted]同年*	1723	31	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0602052	6[redacted]/[redacted]	高カリウム血症 (AB)/ HYPERKALEMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1145	[redacted]同年*	0600	4	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0603030	8[redacted]/[redacted]	慢性気管支炎の急性増悪ＮＯＳ (AB)/ CHRONIC BRONCHITIS WITH ACUTE EXACERBATION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	13	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			血中クレアチニン増加 (ABCD)/ ELEVATED CREATININE LEVEL	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	2	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	20	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0684030	4[redacted]/[redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	2210	[redacted]同年*	2359(HM)	18	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0722062	4[redacted]/[redacted]	急性腎不全 (AB)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1145	[redacted]同年*	2359(HM)	23	SEVERE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
			白血球数増加 (AB)/ PERSISTENT ELEVATION OF WHITE BLOOD CELLS	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1145	[redacted]同年*	2359(HM)	-2	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
	0722065	4[redacted]/[redacted]	深部静脈血栓症ＮＯＳ (ABE)/ DVT LEFT LOWER LEG	血管障害	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	18	MODERATE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
	0752036	4[redacted]/[redacted]	腹水 (AB)/ WORSENING ASCITES	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	0800	[redacted]同年*	2359(HM)	8	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			多発ニューロパシーＮＯＳ (AB)/ SENSORIMOTOR POLYNEUROPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0800	[redacted]同年*	2359(HM)	27	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
	0772050	4[redacted]/[redacted]	高カリウム血症 (AB)/ HYPERKALEMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	10	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date[c]	Start Time	End Date[c]	End Time	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	0774058	5[redacted]/ [redacted]	血腫ＮＯＳ (AB)/ HEMATOMA	血管障害	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	2359(HM)	2	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染 (AB)/ RECURRENT METHICILLIN-RESISTANT STAPH INFECTION	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	2359(HM)	2	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			脱力 (AB)/ LOWER EXTREMITY WEAKNESS WORSENING	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	2359(HM)	2	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
	0831031	5[redacted]/ [redacted]	胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1305	[redacted]同年*	1050	29	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			低カリウム血症 (AB)/ SEVERE HYPOKALEMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0724	[redacted]同年*	1611	40	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			上室性頻脈 (AB)/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0301	[redacted]同年*	2359(HM)	25	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			脱力 (AB)/ GENERALIZED WEAKNESS	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1305	[redacted]同年*	1050	29	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	0042024	5[redacted]/ [redacted]	皮疹ＮＯＳ (ABCDE)/ RASH ON HER SCALP	皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted]	1800	CONTINUING		2	MILD	YES	POSSIBLE	DISCONTINUED	RECOVERING/ RESOLVING
	0053019	8[redacted]/ [redacted]	急性腎不全 (ABCDE)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	1700	21	SEVERE	YES	POSSIBLE	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			原因不明の突然死 (ABF)/ DEATH OF UNKNOWN ETIOLOGY	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	0061005	4[redacted]/ [redacted]	慢性心不全 (ABEF)/ END STAGE CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0214	[redacted]同年*	0120	8	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0063008	5[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ CONGESTIVE HEART FAILURE EXACERBATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1731	[redacted]同年*	1527	29	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0063024	4[redacted]/ [redacted]	心臓移植 (ABE)/ HEART TRANSPLANT	外科および内科処置	[redacted]20[redacted]	0600	[redacted]同年*	2359(HM)	16	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	0122025	5[redacted]/ [redacted]	低血圧ＮＯＳ (AB)/ HYPOTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	1218	[redacted]同年*	2031	30	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	0162001	6[redacted]/[redacted]	末梢血管障害ＮＯＳ (AB)/ WORSENING PERIPHERAL VASCULAR DISEASE	血管障害	[redacted]20[redacted]	1400	[redacted]同年*	0936	13	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0163003	7[redacted]/[redacted]	壊疽ＮＯＳ (AB)/ GANGRENE OF RIGHT 4TH AND 5TH TOES	血管障害	[redacted]20[redacted]	1143	[redacted]同年*	1113	25	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0163028	5[redacted]/[redacted]	気管支痙攣ＮＯＳ (AB)/ ACUTE BRONCHOSPASM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1420	[redacted]同年*	2359(HM)	27	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肺塞栓症 (AB)/ PULMONARY EMBOLI	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	27	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0164006	6[redacted]/[redacted]	呼吸窮迫 (ABEF)/ EXTREME RESPIRATORY DISTRESS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1035	[redacted]同年*	2039	4	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0164019	9[redacted]/[redacted]	脱水 (AB)/ DEHYDRATION	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1330	[redacted]翌年*	1015	9	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肺炎ＮＯＳ (AB)/ PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1330	[redacted]翌年*	1015	9	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0183013	4[redacted]/[redacted]	不安増悪 (AB)/ WORSENING ANXIETY	精神障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	4	ND	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0201012	6[redacted]/[redacted]	慢性閉塞性気道疾患増悪 (AB)/ EXACERBATION COPD	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1145	[redacted]同年*	2359(HM)	4	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			うっ血性心不全増悪 (AB)/ WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1145	[redacted]同年*	2359(HM)	4	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0221025	7[redacted]/[redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ CHF EXACERBATION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0955	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	0261003	5[redacted]/[redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ WORSENING CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1310	[redacted]同年*	1130	36	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE
			敗血症ＮＯＳ (AB)/ SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1310	[redacted]同年*	2359(HM)	17	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心室性頻脈 (AB)/ VENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1310	[redacted]同年*	1130	36	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	0261010	5[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全増悪 (ABE)/ WORSENING CHF	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0135	[redacted]同年*	1700	8	MODERATE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			心嚢液貯留 (AB)/ PERICARDIAL EFFUSION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	2359(HM)	20	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			右室不全 (AB)/ RIGHT VENTRICULAR FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	2359(HM)	20	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			敗血症ＮＯＳ (ABF)/ SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	1927	10	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	0314004	5[redacted]/ [redacted]	敗血症ＮＯＳ (ABEF)/ SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1050	[redacted]同年*	2057	4	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	0363021	6[redacted]/ [redacted]	心不全増悪 (ABCD)/ EXACERBATION OF HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1207	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心不全増悪 / EXACERBATION OF HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1207	[redacted]同年*	2359(HM)	38	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0374043	7[redacted]/ [redacted]	大葉性肺炎ＮＯＳ (AB)/ RIGHT LOWER LOBE PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1020	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	0391024	5[redacted]/ [redacted]	急性腎不全 (ABCDE)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1140	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	POSSIBLE	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	0392022	5[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1900	[redacted]同年*	2359(HM)	20	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0392047	5[redacted]/ [redacted]	腸管虚血 (ABF)/ BOWEL ISCHEMIA	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	1819	14	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
			急性腎不全 (ABE)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	1819	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	0394012	4[redacted]/ [redacted]	鎮静 (AB)/ OVERSEDATION	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0300	[redacted]同年*	2359(HM)	8	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	0394053	5[redacted]/ [redacted]	転移性肺癌 (ABF)/ WORSENING OF ADENOCARCINOMA OF A LUNG, METASTATIC TO RIGHT ORBIT AND BRAIN RESULTING IN DEATH.	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）	[redacted]20[redacted]	1005	[redacted]同年*	1030	14	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
			発熱 (AB)/ FEVER	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	2050	[redacted]同年*	0307	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0412063	7[redacted]/ [redacted]	皮疹ＮＯＳ (ABCDE)/ RASH ARMS AND WRIST	皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted]	0845	[redacted]同年*	2359(HM)	18	MILD	YES	POSSIBLE	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	0412071	4[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0920	[redacted]同年*	0641	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0412074	7[redacted]/ [redacted]	創し開 (AB)/ INCISIONAL DEHISCENCE RIGHT KNEE	傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	2359(HM)	5	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0414028	6[redacted]/ [redacted]	異物誤嚥 (AB)/ ASPIRATION OF A FOREIGN BODY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1405	[redacted]同年*	1100	11	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0452035	5[redacted]/ [redacted]	嘔吐ＮＯＳ (ABCDE)/ INTRACTABLE VOMITING	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	0100	[redacted]同年*	1900	2	SEVERE	YES	POSSIBLE	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	0473025	7[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	1100	20	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			うっ血性心不全増悪 / EXACERBATION OF CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1500	[redacted]同年*	0900	42	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0604032	4[redacted]/ [redacted]	胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	2359(HM)	14	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0681020	5[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENED HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0720	[redacted]同年*	0200	16	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	0722066	5[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (ABE)/ WORSENING OF HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1600	[redacted]同年*	2359(HM)	4	MODERATE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.2-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	0772067	4[redacted]/ [redacted]	肝性脳症 (AB)/ HEPTIC ENCEPHALOPTHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	21	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肝不全 (ABF)/ WORSENING END STAGE LIVER DISEASE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	21	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
			急性腎不全 (ABE)/ ACUTE RENAL FAILURE WORSENING	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	14	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	0774039	4[redacted]/ [redacted]	胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	7	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			敗血症性ショック (ABF)/ SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	0810	17	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
			ブドウ球菌性敗血症 (AB)/ STAPHYLOCOCCAL SEPTICEMIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1050	CONTINUING		15	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

MedDRA Version 5.0

[a] Subject ID = center number + subject number.

[b] Adverse events coded in MedDRA (version 5.0). letters in parentheses after the MedDRA term indicate that it is counted in one of these subsets of treatment-emergent adverse experiences: A = all TEAE's, B = serious TEAE's, C = potentially drug-related TEAE's, D = serious and potentially drug-related TEAE's, E = TEAE's that caused discontinuation of study medication, F = death.

[c] Letters in parentheses after the date/time indicate that part of the date/time was estimated: time: H=hour, M=minute.

[d] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

＜資料番号 5.3.5.4-01：CT-9.2＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.3　海外の第 III 相プラセボ対照試験-2（外国人：156-03-238 試験，添付資料番号 5.3.5.4-02）【参考資料】

2.7.6.3.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	多様な原因疾患で生じた低 Na 血症（体液量減少状態を除く）の治療における血清 Na 濃度の上昇及び維持において，トルバプタンが安全で効果があり有用な薬剤であることを証明する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量漸増
対象	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，SIADH 等が含まれる）
選択基準	1) 年齢が 18 歳以上の患者 2) 無作為化時に血清 Na 濃度が 135 mEq/L（mmol/L）未満と定義された体液正常型又は体液貯留型の低 Na 血症の患者。体液貯留状態は浮腫又は腹水に伴い発現する細胞外液量の過剰と定義し，体液量正常状態は臨床的及び過去に細胞外液量の減少又は滞留の徴候がなく，浮腫及び腹水も認められないことと定義した。 3) 文書で同意する能力のある患者
除外基準	1) 授乳している女性及び許容された避妊法（バリア避妊法又は失敗率が 1%未満の避妊法など）を使用していない妊娠可能な女性。妊娠可能なすべての女性は治験薬投与前に尿妊娠検査結果が陰性でなければならなかった。妊娠可能なすべての女性は 2 種類の避妊法を用いるか又は禁欲を維持しなければならなかった。妊娠の可能性がないことは，閉経後（月経が連続 12 ヵ月間認められない）であるか又は避妊手術を受けたかで定義した。卵管結紮は許容される避妊手術とはみなされず，他の避妊法も使用しなくてはならなかった。 2) 体液量減少性の低 Na 血症の患者。体液量減少状態の低 Na 血症は臨床的又は過去の細胞外液量低下の徴候が認められた低 Na 血症と定義した。体液量減少性の低 Na 血症の臨床例には，血漿量を回復することで血漿 Na 濃度が補正及び維持される状況又は中心静脈圧（5 cmH_2O 未満）又は肺毛細血管楔入圧（5 mmHg 未満）がきわめて低い状態が含まれた。しかし，水分過負荷（腹水又はそれに伴う浮腫など）の徴候があるうっ血性心不全又は肝硬変のような状態は，認められた血管内容積の低下に対するホメオスタシス反応が不適切であるにもかかわらず体液量減少性の低 Na 血症の臨床例には含まれなかった。

項目	内容
	3) 頭部外傷を伴う又は術後の急性及び一過性低 Na 血症の患者 4) 管理されていない甲状腺機能低下症又は管理されていない副腎機能不全による低 Na 血症の患者 5) 治験登録 30 日以内に経皮的冠動脈インターベンションを除く心臓手術を受けた患者 6) 治験登録 30 日以内に心筋梗塞の病歴を有する患者 7) 30 日以内に持続性心室性頻脈又は心室細動の病歴を有する患者。ただし自動植込み型心臓除細動器を装着していない場合 8) 安静狭心症又は軽度労作性狭心症を含む重度の狭心症, 及び/又は不安定狭心症の患者 9) 過去 30 日以内に脳血管発作の病歴を有する患者 10) 心因性多飲症の患者（他の心因性疾患を有する患者は登録可能） 11) 収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者 12) benzazepine 又は benzazepine 誘導体（benazepril など）に対する過敏症及び/又は特異体質反応の病歴を有する患者 13) 過去 1 年以内に薬物又は薬剤乱用の病歴又はアルコール乱用の現症を有する患者 14) 空腹時血糖値が 300 mg/dL（16.7 mmol/L）超で定義される管理されていない糖尿病の患者 15) 非閉塞性の良性前立腺肥大症を除く尿路閉塞の患者 16) 体重が 159 kg 又は 350 ポンド（又は BMI が 40）を超える病的肥満の患者。注：除外基準 16 は改訂版 2 で削除 17) 過去 30 日以内に治験薬を用いる他の治験に参加した患者［安全性又は有効性に影響がないと予想される場合（すでに承認されている治療薬の非盲検試験など），治験責任医師はメディカルモニターに組入れの可能性を電話で協議してよいこととした。］ 18) 過去に本治験又は他のトルバプタンの治験に参加した患者 19) 短期間生存の見込みしかない病状末期又は瀕死状態の患者 20) 重度の肺動脈性肺高血圧症の患者：体液量及び体液圧の急激な変化で患者の状態が悪化することが予想される。 21) 安全に中止できる何らかの薬物治療による低 Na 血症の患者［ほとんど中止することのない薬剤の例は抗痙攣剤（カルバマゼピンなど）及び抗精神病剤（ハロペリドールなど）］ 22) 血清クレアチニン値が 3.5 mg/dL（310 μmol/L）を超える患者 23) ヘモグロビン値が 9 mg/dL（5.6 mmol/L）未満の患者。注：除外基準 23 は改訂版 2 で削除 24) 無感情，錯乱，痙攣発作などの神経障害を伴う血清 Na 濃度が

項目	内容
	120 mEq/L 未満の患者 25) 多発性硬化症などの進行性又は反復性神経疾患を有する患者，又は多発性脳卒中の病歴を有する患者 26) Child-Pugh スコアが 10 を超える患者（詳細は治験実施計画書付録 5 参照）。スコアが高い患者は 30 日間安定していれば登録可能。治験責任医師はメディカルモニターに連絡して承認されることとした。 27) ステージ 2 以上の肝性脳症患者。注：除外基準 27 は改訂版 2 で削除 28) 静脈内溶液を“keep vein open”より速い速度で投与されている患者 29) 臨床検査値のアーティファクトによる低 Na 血症（高血糖など）。前回の検査で Na 濃度が正常及び境界領域であった患者は無作為化の前に確認しなければならなかった。糖尿病の患者は血糖値の上昇を補正した後に Na 濃度測定用採血を実施しなければならなかった。 30) 何らかの状態の治療で AVP 又はその類縁物質を投与された患者 31) 無作為化前 7 日以内に低 Na 血症の治療に他の薬剤を投与された患者。具体的には，demeclocycline，炭酸リチウム，尿素又は静注用生理食塩液（静注用生理食塩液はスクリーニング期までは低Na血症の早期治療に使用してもよいこととした。） 32) 治験中に顕性又は無症候性の重度の低 Na 血症の治療に静脈内生理食塩水を投与される可能性がある患者又は投与されている患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** トルバプタン 15 mg 錠，ロット番号 [redacted] トルバプタン 30 mg 錠，ロット番号 [redacted] トルバプタン 60 mg 錠，ロット番号 [redacted] **対照薬** プラセボ錠，ロット番号 [redacted]
用量及び投与方法	治験薬は午前 9 時頃（7～11 時）に 30 日間経口投与された。治験薬投与期間中，被験者は現行の治療を継続し，臨床的に提示されている低 Na 血症の標準的治療を受けてもよいこととした。治験薬は被験者の血清 Na 濃度に応じて漸増した。トルバプタン 15 mg 群に無作為化された被験者は，当日のトルバプタン投与前（前日投与後 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の血清 Na 濃度上昇が 5 mEq/L 未満の場合，トルバプタンの用量は 30 mg その後 60 mg に

項目	内容
	漸増された。被験者の血清 Na 濃度が 135 mEq/L を超えた場合又は前日の測定値からの増加量が 5 mEq/L 以上の場合，次の漸増は実施しなかった。30 日間の投与期間では，治験責任医師の判断により用量の減量も可能とした。ただし，利尿薬を投与されている被験者には，まず利尿薬の減量を考慮することとした。 試験デザインを図 2.7.6.3.3-1 に，用量漸増方法を図 2.7.6.3.3-2 に示した。
投与期間	30 日間
目標被験者数	約 240 例
目標被験者数の設定根拠	Day 4 又は Day 30 に特定の治療効果が得られるようなサンプルサイズを設定した。Day 4 の治療効果を，Day 4 の 1 日当たりの平均 AUC についてのトルバプタン群とプラセボ群間の差と定義した。Day 30 の治療効果についても，同様の定義を適用した。サンプルサイズの設定では，Hochberg の手順を用いて，試験全体の名目有意水準 0.05 に対応して 2 つの比較分析（Day 4 と Day 30）を調整し，少なくとも 1 つの比較分析において，治療効果を得るための十分な検出力を保持するために，有意水準を 0.025 に設定した。予測される治療効果とその標準偏差の推定値を，完了した第Ⅱ相試験から算出した。 無作為割付けされた全患者の主要な患者母集団（すなわち，ベースライン血清 Na 濃度に基づいた制限がない ITT 母集団）については，1 群当たり患者 100 例，有意水準 0.025（両側）に設定した場合，2 標本 t 検定を用いて，Day 4 に治療効果 1.99 を検出するための検出力は 90%以上と推定された（標準偏差 2.7）。さらに Day 30 の比較検定において，1 群当たり患者 100 例ならば，有意水準 0.025（両側），標準偏差 3.28 で治療効果 3 を検出するための検出力は 90%以上と推定された。 サンプルサイズは，重症低 Na 血症患者（ベースライン血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満）の母集団についても推定した。しかしこの部分集団の解析は副次的解析であったことから，名目有意水準 0.05 の調整は行わなかった。 1 群当たり 50 例，有意水準 0.05（両側）に設定した場合，2 標本 t 検定を用いて，Day 4 に治療効果 1.99 を検出するための検出力は 90%以上と推定される（標準偏差 3.06）。さらに Day 30 の比較検定において，1 群当たり患者 50 例ならば，有意水準 0.05（両側），標準偏差 3.63 で治療効果 3 を検出するための検出力は 90%以上と推定される。要約すると，1 群当たり患者 100 例，うち 50 例はベースライン血清 Na 濃度 130 mEq/L 未満の患者とした場合に，治療効果を検出するための適切な検出力が得られると推定される。主要有効性測定項目は，個々の患者の

項目	内容
	血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量であることから，血清 Na 測定値と，ベースライン後の少なくとも 2 日分の測定値が得られている患者のみを本解析対象にすることに留意する必要がある。したがって，本治験の評価可能患者となるためには，患者は，適格性基準を満たすベースライン血清 Na 測定値（Day 1，投与前）を有して本治験に組み入れられ，治験薬投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後の 2 日間において（うち 1 日は，Day 2，Day 3 又は Day 4）血清 Na 濃度が測定されている必要がある。したがって本試験に登録される実際の患者数は，解析対象となる適格性がない患者を見越して，220 例を超えると予測される。 **サンプルサイズの再設定**：前述のサンプルサイズの設定に用いる標準偏差の推定値は，血清 Na 濃度の測定を各施設内臨床検査室で行った小規模な第 II 相試験で得られた少量のデータに基づいて算出したものである。したがって，このような標準偏差推定値は正確性に欠ける。標準偏差が過度に過小評価されることがないように，標準偏差を，登録患者の約 50%が試験を完了した時点の盲検化データに基づいて推定した。このような推定値が，サンプルサイズの設定に用いた推定値より遥かに大きい場合，サンプルサイズを，盲検性を維持した状態で再設定する。この二重盲検下でのサンプルサイズの再設定では，有意水準のペナルティ（有意水準を厳しくすること）は発生しない。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験薬投与期間中，被験者は現行の薬物治療を継続し，臨床的に提示されている低 Na 血症の標準治療を受けた。治験前 7 日間及び治験期間中の使用が禁止されている薬剤を表 2.7.6.3.3-27 に示した。 トルバプタンの代謝はケトコナゾールの併用で阻害されることから，他の CYP3A4 阻害剤もまたトルバプタンの代謝を阻害することが予想された。本治験は，慢性低 Na 血症患者の Na 濃度を正常に向けて補正するためにトルバプタンの用量を漸増することをめざし，トルバプタンの濃度や影響を考慮する意図は除外されていなかった。したがって，CYP3A4 阻害剤を投与されている被験者の組入れは臨床状態で慎重に判断され，投与された場合，被験者は綿密に観察された。被験者が治験中に CYP3A4 阻害剤を必要とした場合，治験薬を減量，中断又は中止する判断を要した。CYP3A4 阻害剤のリストの一部を表 2.7.6.3.3-28 に示した。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たり

項目	内容
	の平均 AUC の変化量 副次的評価項目： 1) 重度の低 Na 血症の被験者（ベースライン血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者）の，ベースラインから Day 4 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量 2) 重度の低 Na 血症の被験者（ベースライン血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満の被験者）の，ベースラインから Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量 3) Day 4 での血清 Na 濃度の正常化割合 4) Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合 5) 血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間 6) 血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 の変化量 7) 血清 Na 濃度のベースラインから Day 30 の変化量 8) 治験中に水分制限が必要になった被験者の割合 9) Day 1 の尿量 10) 体液貯留状態の被験者の体重のベースラインから Day 1 までの変化量 11) 体液貯留状態の被験者の Day 1 の水分収支［尿量 −（経口又は静脈内投与による）水分摂取量］ 12) SF-12（健康調査）の PCS 及び MCS スコアのベースラインから Week 2 及び Day 30 の変化量 13) ベースライン時の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満である被験者の，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のカテゴリー変化 14) ベースライン時の血清 Na 濃度が 130 mEq/L 以上である被験者の，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度のカテゴリー変化 15) 水分制限の有無にかかわらず，静注用生理食塩水が必要となったことにより，投与対象外と判断された被験者の割合 補足的評価項目： 血清 Na 濃度，水分摂取，体重，神経学的検査，Hyponatremia Disease-specific Survey **薬物動態** トルバプタン及び DM-4103 の血漿中濃度（別途報告する母集団薬物動態解析のため） **安全性** 有害事象，バイタルサイン，身体的検査，臨床検査，12 誘導心電図検査
解析方法	主要評価項目の解析は，Restricted ITT データセットを用いて実施した。Restricted ITT データセットは，無作為化され，治験薬が投与され，血清

項目	内容
	Na 濃度がベースライン時及び治験薬投与期間中（ベースライン以降から最終投与 1 日後までに少なくとも 1 回以上）に測定されたすべての被験者からのデータで構成された。Restricted ITT データセットの部分集団には，ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満のすべての Restricted ITT 被験者（Restricted ITT データセットの重度の低 Na 血症の被験者）が含まれた。有効性主要評価項目の解析では，投与群，ベースライン時の重症度及び原因疾患を因子とし，ベースラインの血清 Na 濃度を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いた。主要な群間比較は，（1）Day 1～Day 4 の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量のトルバプタン群とプラセボ群との比較，（2）Day 1～Day 30 の 1 日当たりの平均 AUC のベースラインからの変化量のトルバプタン群とプラセボ群との比較とした。投与群間の比較には SAS のタイプⅢ解析を用いた。これらの 2 つの比較検定で全体の名義的有意水準を 0.05 に保つために Hochberg 法を適用した。特に，両方の p 値が 0.05 未満であった場合，両方の比較に関して有意差を明言できることとした。大きい方の p 値が 0.05 以上で小さい方の p 値が 0.025 未満であった場合，p 値が小さい方の比較に関して有意差を明言できることとした。
治験依頼者	大塚メリーランド研究所
治験実施医療機関	米国，カナダ，ドイツ，ベルギー，チェコ共和国，スペイン，ポーランド，ハンガリー及びイタリアの 72 施設
治験期間	2003 年 11 月 20 日～2005 年 7 月 6 日

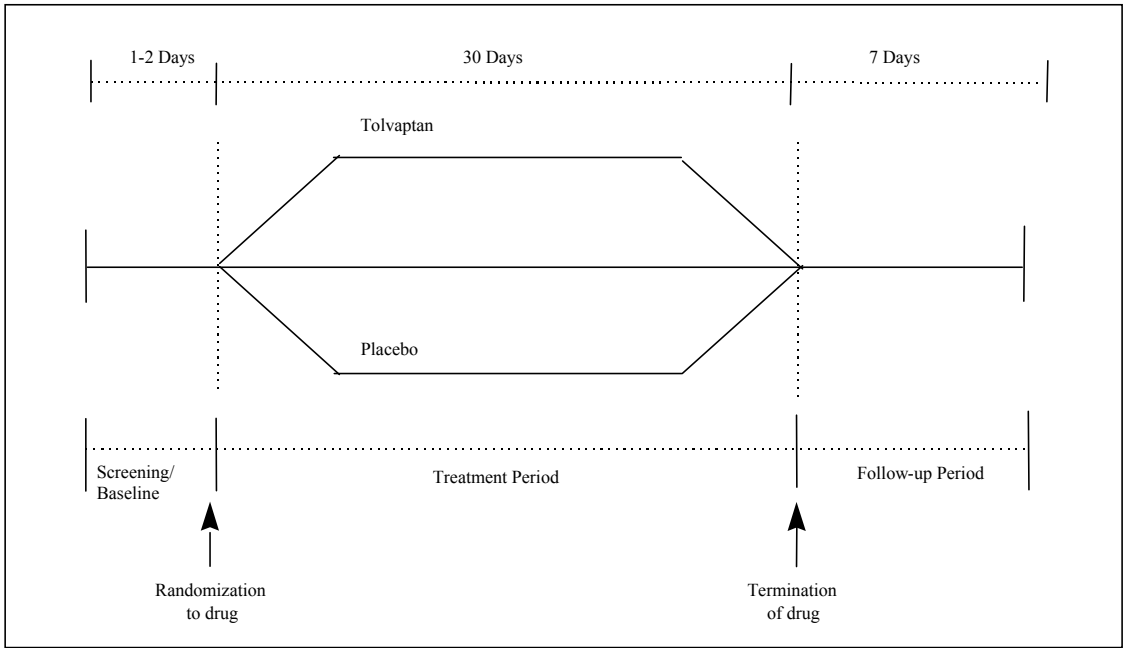


図 2.7.6.3.3-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.4-02：Figure 5.1-1＞

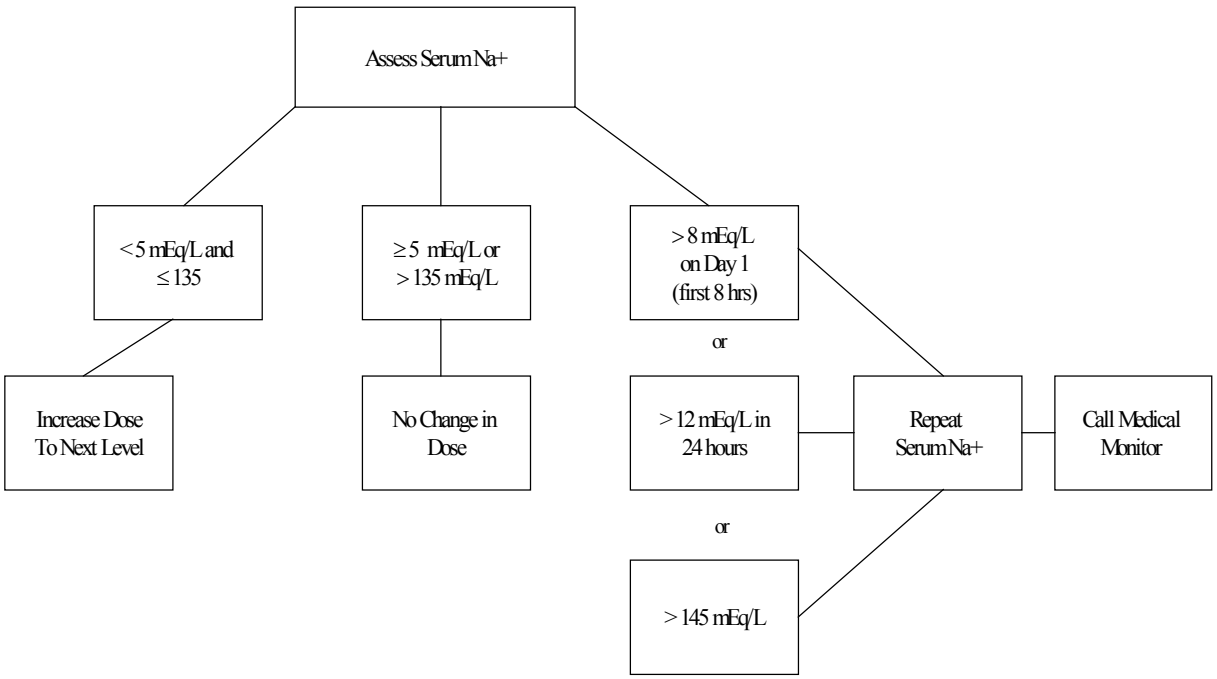


図 2.7.6.3.3-2　　用量漸増方法

Na+ = sodium.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Figure 5.1-2＞

2.7.6.3.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.3-1 に示した。

表 2.7.6.3.3-1　　治験スケジュール

Procedures	Screening Day (-2, -1 or 1)	Inpatient Day 1	Days 2-4	Weeks 1, 2, & 3	Day 30 or ET	Follow Up Visit
Inclusion/exclusion	X	X				
Informed consent	X					
Medical history	X	E				
Previous medications	X	E				
Urine pregnancy (women)	X			X[a]	X	
Physical examination	X	E	X[b]	X[b]	X	X[b]
Cardiovascular assessments[c]	X	E	E	E	E	X
Vital signs	X	E & L	E & L	E & L	E & L	X
Body weight[d]	X	E	E	E	E	X
Neurological examination		E	E[e]	X[a]	X	X
12-lead ECG	X	E[f] & L	L[e]	L[a]	L	X
SF-12 health survey		E		X[a]	X	X
Hyponatremia Disease-specific Survey		E		X[a]	X	X
Serum sodium (local lab)[g]	X	E & X[h]	X	X	X	X
TSH and AM serum cortisol		E[i]				
24-hr urine volume & fluid intake[j]		X	X			
Urine sodium, creatinine & osmolality, (24-hr urine)		X[k]	X[k]		X[k]	X[k]
Serum osmolality		E				
Spot urine urea nitrogen & spot urine creatinine		X	X[e]		X	X
Safety laboratory tests		E	E	E	E	X
AVP		E			E	
PK plasma samples		E		E or L[l]	L[l]	
Study drug dose 9 AM		X	X	X	X	
Concomitant medications	←----------	----------	----------	----------	----------	------→
Adverse events	←----------	----------	--------	----------	----------	------→

E = Early (predose); ET = early termination; L = Late (2-4 hours postdose); TSH = thyroid stimulating hormone, PK: pharmacokinetics

[a] Week 2 only.

[b] Directed physical examination as indicated by clinical condition.

[c] Required only for subjects with CHF or heart disease, otherwise abnormal changes in the standard physical examination were noted.

[d] Post-void weight.

[e] Day 4 only.

[f] A total of 3 baseline ECGs were required.

[g] Hyperglycemia was ruled out for subjects with history of or suspected diabetes, eg, glucometer and serum/plasma glucose if > 150mg/dL (> 8.3 mmol/L).

[h] Predose and 8 hours post-dose.

[i] TSH AM serum cortisol were performed at the central laboratory; results were not required for randomization.

[j] Subjects began after voiding immediately predose, and continued for a full 24 hours, inpatient days only up to Day 4

[k] Spot urine creatinine was collected with spot urine urea nitrogen (pre-first dose on Day 1 and if not collected as part of the

24 hour urine)

[l] Between Week 1 and 4, a total of 4 post-Day 1 samples were collected, ideally these would include at least 2 predose (trough) and 2 postdose (rising, peak or declining) samples. A single ET visit sample was collected. Time of last dose must be recorded on laboratory slip.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 5.6-1＞

2.7.6.3.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止例の内訳を表 2.7.6.3.3-2 に示した。

243 例が無作為化され，トルバプタン群に 123 例，プラセボ群に 120 例が割付けられた。地域別では米国が 87 例，カナダが 16 例，欧州が 140 例であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 4-1 参照）。

トルバプタン群の 92/123 例（74.8%）及びプラセボ群の 89/120 例（74.2%）が 30 日間の治験を完了した。治験薬を 28 日以上投与され完了した被験者は，トルバプタン群の約 80%（99/123 例）及びプラセボ群の約 75%（91/120 例）であった（資料番号 5.3.5.4-02，CT-1.3 参照）。最も多かった中止理由はいずれの投与群でも有害事象及び同意撤回であった。

表 2.7.6.3.3-2　　被験者の内訳及び中止例の内訳

Subjects	Tolvaptan N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Screened	--	--	304
Randomized	123 (100.0)	120 (100.0)	243 (100.0)
Treated	123 (100.0)	119 (99.2)	242 (99.6)
Completers[a]	92 (74.8)	89 (74.2)	181 (74.5)
Discontinued:	31 (25.2)	31 (25.8)	62 (25.5)
Adverse experience	18 (14.6)	10 (8.3)	28 (11.5)
Withdrew consent	5 (4.1)	12 (10.0)	17 (7.0)
Protocol deviation	4 (3.3)	1 (0.8)	5 (2.1)
Met withdrawal criteria	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Withdrawn by investigator	1 (0.8)	6 (5.0)	7 (2.9)
Lost to follow up	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)

Note: Subjects from Center 237 were excluded from efficacy and primary endpoint analysis due to GCP violations.

[a] Subjects who were evaluated at the last scheduled visit during the treatment period (Day 30) were defined as study completers.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 8.1-1＞

(2)　解析したデータセット

無作為化例のうち，データの信頼性に問題があった治験実施医療機関（施設番号 237）からの被験者を除いた集団を ITT 集団とした。このうち，治験薬が投与され，血清 Na 濃度がベースライン時及び治験薬投与期間中（ベースライン以降から最終投与 1 日後までに少なくとも 1 回以

上）に測定された集団を Restricted ITT 集団とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。

有効性主要評価項目の解析対象は Restricted ITT 集団である 232 例（トルバプタン群 118 例，プラセボ群 114 例）であった。副次的評価項目の解析対象は多くは ITT 集団である 243 例（トルバプタン群 123 例，プラセボ群 120 例）であった。安全性の解析対象は 242 例（トルバプタン群 123 例，プラセボ群 119 例）であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-3 に，体液正常型及び体液貯留型の低 Na 血症の原因疾患を表 2.7.6.3.3-4 に示した。

人口統計学的特性及びベースラインの心血管疾患の特性はトルバプタン群とプラセボ群で類似していた。被験者の多くは男性（60.9%）及び白人（93.4%）であり，平均年齢は 63 歳（範囲：27～100 歳）であった。喫煙者は 64/243 例（26.3%），元喫煙者は 86/243 例（35.4%）であった。心疾患を有する被験者のみ NYHA の心不全分類で評価された。全体で 91/243 例（37.4%）が NYHA 分類 I～IV 度の心不全であり，これらの被験者の大部分（36/243 例，14.8%）は NYHA 分類 III 度であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 8.2-2 参照）。

全般的に病歴の特性は投与群間で類似していた。肝疾患の病歴の有無にかかわらないすべての被験者の多くは，Child-Pugh 分類で正常（136/243 例，56.0%），肝性脳症グレードで 0（209/243 例，86.0%）と分類された（資料番号 5.3.5.4-02，Table 8.3-1 参照）。体液正常型の被験者は全体で 123/243 例（50.6%）で，原因疾患は SIADH/other が 98/243 例（40.3%），うっ血性心不全が 19/243 例（7.8%），肝硬変が 12/243 例（4.9%）であった。体液正常型の被験者の肝硬変の一次病因は飲酒及びC型肝炎（各 5/12 例，41.7%）であった（資料番号 5.3.5.4-02，CT-3.3 参照）。体液貯留型の被験者は計 118/243 例（48.6%）で，原因疾患は肝硬変が 62/243 例（25.5%），うっ血性心不全が 55/243 例（22.6%），SIADH/other が 10/243 例（4.1%）であった。体液貯留型の被験者の肝硬変の一次病因は C 型肝炎（17/62 例，27.4%）であった。

表 2.7.6.3.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化例）

Parameter	Statistic	Tolvaptan (N = 123)	Placebo (N = 120)	Total (N = 243)
Age (years)	N	123	120	243
	Mean (SD)	62 (15)	63 (14)	63 (15)
	Range	27-92	28-100	27-100
Height (cm)	N	123	120	243
	Mean (SD)	168 (11)	167 (9)	168 (10)
	Range	142-198	138-188	138-198
Weight (kg)	N	123	120	243
	Mean (SD)	73 (19)	75 (21)	74 (20)
	Range	34-146	36-149	34-149
Gender	Male, n (%)	75 (61.0)	73 (60.8)	148 (60.9)
	Female, n (%)	48 (39.0)	47 (39.2)	95 (39.1)
Race	n (%)			
Caucasian		118 (95.9)	109 (90.8)	227 (93.4)
Hispanic		3 (2.4)	6 (5.0)	9 (3.7)
Black		1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)
Asian		0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
Other		1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Smoking Classification	Never smoked, n (%)	41 (33.3)	52 (43.3)	93 (38.3)
	Smoker, n (%)	36 (29.3)	28 (23.3)	64 (26.3)
	Ex-smoker, n (%)	46 (37.4)	40 (33.3)	86 (35.4)

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 8.2-1＞

表 2.7.6.3.3-4　　体液正常型及び体液貯留型の低 Na 血症の原因疾患（無作為化例）

Characteristic	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 120) n (%)	Total (N = 243) n (%)
Euvolemic	63 (51.2)	60 (50.0)	123 (50.6)
SIADH	23 (18.7)	30 (25.0)	53 (21.8)
CHF	11 (8.9)	8 (6.7)	19 (7.8)
Liver cirrhosis	8 (6.5)	4 (3.3)	12 (4.9)
Other	23 (18.7)	22 (18.3)	45 (18.5)
Hypervolemic	58 (47.2)	60 (50.0)	118 (48.6)
SIADH	2 (1.6)	3 (2.5)	5 (2.1)
CHF	26 (21.1)	29 (24.2)	55 (22.6)
Liver cirrhosis	30 (24.4)	32 (26.7)	62 (25.5)
Other	3 (2.4)	2 (1.7)	5 (2.1)

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 8.3-1＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

Restricted ITT 集団でのベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量を表 2.7.6.3.3-5, 低 Na 血症の原因疾患別の部分集団である「SIADH/other」グループ（以下，「SIADH/other」グループ）でのベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量を表 2.7.6.3.3-6 及び表 2.7.6.3.3-7 に示した。

Restricted ITT 集団及び「SIADH/other」グループのいずれでも，ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度の 1 日当たりの平均 AUC の変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

表 2.7.6.3.3-5　ベースラインから Day 4 及び Day 30 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量（Restricted ITT）

Visits Up To:	Treatment Group	N	LS Mean[a] (SD)	p-value[b]	Estimated Treatment Effect	95% CI	Significant[c]
Day 4	Tolvaptan	118	4.39 (2.87)	< 0.0001	4.04	3.36-4.73	Yes
	Placebo	114	0.35 (2.56)				
Day 30	Tolvaptan	118	6.26 (3.92)	< 0.0001	4.54	3.60-5.47	Yes
	Placebo	114	1.72 (3.83)				

LS = least squares.

Note: Restricted ITT was defined as all subjects who were randomized, treated, and had baseline and postbaseline serum sodium levels in the treatment period (excluding Center 237). Serum sodium levels as reported by local laboratories.

[a] LS mean based on the ANCOVA model used for the analysis.

[b] P-values were derived from an ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline serum sodium level as covariate.

[c] Significance was determined by the Hochberg procedure.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 9.3.1-1＞

表 2.7.6.3.3-6　ベースラインから Day 4 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量:「SIADH/other」グループ（Restricted ITT）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	SD	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	47	4.85	2.97	4.90	3.75	6.06	<.0001
		PLACEBO	46	0.13	2.89				

Note: Restricted ITT is defined as all subjects randomized, treated, had baseline serum sodium and postbaseline serum sodium in treatment period.

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.1.1.1＞

表 2.7.6.3.3-7　ベースラインから Day 30 までの血清 Na 濃度（mEq/L）の 1 日当たりの平均 AUC の変化量：「SIADH/other」グループ（Restricted ITT）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	SD	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	47	7.55	3.62	6.31	4.94	7.69	<.0001
		PLACEBO	46	1.57	3.90				

Note: Restricted ITT is defined as all subjects randomized, treated, had baseline serum sodium and postbaseline serum sodium in treatment period.

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease origin and severity, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.1.2.1＞

(b)　副次的評価項目

i)　Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合

ITT 集団での Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.3-8,「SIADH/other」グループでの Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.3-9 及び表 2.7.6.3.3-10，時点ごとの血清 Na 濃度の正常化割合を表 2.7.6.3.3-11 示した。

ITT 集団での Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で有意に高かった［Day 4：トルバプタン群 55%，プラセボ群 11%，Day 30：トルバプタン群 58%，プラセボ群 25%，いずれも $p < 0.0001$）］。

「SIADH/other」グループでも，Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。

ITT 集団の OC 解析でも同様な結果が認められ，トルバプタン群で投与期間中に血清 Na 濃度が正常化した被験者の割合が，トルバプタンの投与中止後に低下したことが示された。7 日後の追跡調査で血清 Na 濃度が正常化した被験者の割合は，トルバプタン群 29%，プラセボ群 28%であり，投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-8　Day 4 及び Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合（ITT，LOCF）

Visit	Tolvaptan		Placebo		P-value[a]
	N	n (%)	N	n (%)	
ITT Population					
Day 4	118	65 (55)	114	12 (11)	< 0.0001
Day 30	118	69 (58)	114	28 (25)	< 0.0001

Note: All randomized subjects with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis (excluding Center 237). Normalized serum sodium was defined as serum sodium level > 135 mEq/L.

[a] P-values for the ITT population were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline disease severity and origin. P-values for the hyponatremia subgroups were derived from the Cochran-Mantel-Haenszel test, stratified by baseline disease origin.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 9.4.2-1＞

表 2.7.6.3.3-9　　Day 4 での血清 Na 濃度の正常化割合：「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

		OPC41061			Placebo			P-value[a]
	Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)	
Etiology	SIADH/OTHER	47	31	66	46	6	13	<.0001

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by the baseline disease severity and origin.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.2.1.1＞

表 2.7.6.3.3-10　　Day 30 での血清 Na 濃度の正常化割合：「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

		OPC41061			Placebo			P-value[a]
	Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)	
Etiology	SIADH/OTHER	47	33	70	46	10	22	<.0001

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by the baseline disease severity and origin.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.2.2.1＞

表 2.7.6.3.3-11　　時点ごとの血清 Na 濃度の正常化割合（ITT，OC）

	OPC41061			Placebo			P-value[a]
Visit	N	n	(%)	N	n	(%)	
Day 1 Hour 8	112	29	26	107	5	5	<.0001
Day 2	117	45	38	113	6	5	<.0001
Day 3	116	42	36	108	9	8	<.0001
Day 4	115	64	56	108	12	11	<.0001
Week 1	109	63	58	98	22	22	<.0001
Week 2	101	61	60	95	26	27	<.0001
Week 3	97	65	67	90	24	27	<.0001
Day 30	92	59	64	84	24	29	<.0001
7 Day Follow-up	94	27	29	85	24	28	0.9380

Note: All randomized patients with postbaseline serum sodium observations at relevant time points were included in the analysis.

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

[a] P-values were derived from the Cochran-Mantel-Haenscel test, stratified by baseline disease severity and origin.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-5.2.3.2＞

ii)　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間

ITT 集団での血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間を表 2.7.6.3.3-12 に，「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間を表 2.7.6.3.3-13 に示した。

ITT 集団での血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間では，プラセボ群と比較してト

ルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（p＜0.0001）。血清 Na 濃度がいずれかの時点で正常化した被験者の割合の相対リスクが 3.454 であり，トルバプタン群はプラセボ群に対して血清 Na 濃度を正常化する可能性が約 3.5 倍高かった。

「SIADH/other」グループでも，血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

表 2.7.6.3.3-12　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間（ITT）

Treatment	N	n	(%)	Relative Risk[a]	95% CI for Relative Risk	P-value[b]
OPC41061	118	102	86	3.454	(2.462, 4.846)	<.0001
PLACEBO	114	55	48			

[a] A term used in survival analysis. Here a relative risk > 1 is favorable toward tolvaptan.

[b] P-value was derived from log-rank test. Subjects not reaching normalization were censored at their last on therapy serum sodium measurement.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-5.3.1＞

表 2.7.6.3.3-13　血清 Na 濃度が初めて正常値（>135 mEq/L）になるまでの時間：「SIADH/other」グループ（ITT）

	Subgroup	Treatment	N	n	(%)	Relative Risk[a]	95% CI for Relative Risk	P-value[b]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	47	47	100	5.807	(3.271, 10.31)	<.0001
		PLACEBO	46	22	48			

[a] A term used in survival analysis. Here a relative risk > 1 is favorable toward tolvaptan.

[b] P-value was derived from log-rank test. Subjects without reaching normalization were censorred at their last on therapy serum sodium measurement.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.3.1＞

iii)　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量

ITT 集団での血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量を表 2.7.6.3.3-14，「SIADH/other」グループでの血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量を表 2.7.6.3.3-15 及び表 2.7.6.3.3-16 に示した。

ITT 集団での血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 までの変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計的に有意な上昇が認められた（いずれも p＜0.0001）。トルバプタン群の血清 Na 濃度はプラセボ群と比較して Day 4 では 5.37 mEq/L 高く，Day 30 では 4.29 mEq/L 高かった。

「SIADH/other」グループでも，血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 までの変化量は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p＜0.0001）。

表 2.7.6.3.3-14　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 及び Day 30 の変化量（ITT，LOCF）

Visit	Treatment Group	N	LS Mean (SD)	Estimated Treatment Effect	95% CI	P-value[a]
ITT Population						
Day 4	Tolvaptan	118	6.01 (4.37)	5.37	4.35-6.38	< 0.0001
	Placebo	114	0.64 (3.77)			
Day 30	Tolvaptan	118	6.65 (5.81)	4.29	2.92-5.65	< 0.0001
	Placebo	114	2.37 (5.30)			

LS = least squares.

[a] P-values for the ITT population were derived from ANCOVA model with terms of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline serum sodium level as covariate. P-values for the hyponatremia subgroups were derived from ANCOVA model with terms of treatment, baseline disease origin, and baseline serum sodium level as covariate

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 9.4.4-1＞

表 2.7.6.3.3-15　血清 Na 濃度のベースラインから Day 4 の変化量「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	LSMean	Med	SD	Min	Max	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	47	6.43	6.55	6.00	3.92	0.00	17.00	5.85	4.29	7.40	<.0001
		PLACEBO	46	0.83	0.70	1.50	4.00	-9.00	10.00				

Estd Trt Effect: Estimated Treatment Effect

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.4.1.1＞

表 2.7.6.3.3-16　血清 Na 濃度のベースラインから Day 30 の変化量「SIADH/other」グループ（ITT，LOCF）

	Subgroup	Treatment Group	N	Mean	LSMean	Med	SD	Min	Max	Estd Trt Effect	95% CI Lower Limit	95% CI upper Limit	P-value[a]
Etiology	SIADH/Other	OPC41061	47	8.30	8.51	7.00	5.54	-1.00	26.00	6.00	4.10	7.89	<.0001
		PLACEBO	46	2.78	2.51	2.00	4.97	-10.0	14.00				

Estd Trt Effect: Estimated Treatment Effect

[a] P-values were derived from ANCOVA model with factors of treatment, baseline disease severity and origin, and baseline sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-6.4.2.1＞

(c)　補足的評価項目

i)　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量

ITT 集団での時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.3-17（LOCF）及び図 2.7.6.3.3-3（OC）に示した。

ITT 集団の LOCF データセットを用いた解析では，時点ごとの血清 Na 濃度のベースライン

からの変化量は，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p < 0.0001$）。この改善は投与期間中のすべての時点で認められ，トルバプタン群の変化量はプラセボ群よりも 3.18～5.37 mEq/L 高かった。

OC データセットを用いた解析でも同様の結果が得られた。トルバプタン群では投与中止後に血清 Na 濃度の低下が認められたが，このことは投与期間中に認められたトルバプタン群の統計学的に有意な血清 Na 濃度の改善が 7 日後の追跡調査時点では消失していることを示している。ITT 集団では，トルバプタン群の平均血清 Na 濃度は，Day 30 で 136.77 mEq/L であったが，7 日後の追跡調査ではプラセボ群（132.67 mEq/L）と同様の 132.38 mEq/L へと 4.39 mEq/L 低下した（資料番号 5.3.5.4-02，CT-5.4.1.4 参照）。

表 2.7.6.3.3-17　　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（ITT, LOCF）

	Treatment	Original Value			Changes from Baseline				Estd Trt	95% CI Lower	95% CI upper
Visit	Group	N	Mean	SD	N	Mean	SD	P-value[a]	Effect	Limit	Limit
Baseline	OPC41061	119	129.41	3.50							
	Placebo	115	128.91	4.46							
Day 1 Hour 8	OPC41061	112	132.13	4.67	112	2.73	3.43	<.0001	3.18	2.32	4.04
	Placebo	107	128.29	5.25	107	-0.36	2.92				
Day 2 Predose	OPC41061	118	133.60	4.30	118	4.25	3.53	<.0001	4.04	3.20	4.88
	Placebo	114	129.21	5.10	114	0.34	2.93				
Day 3 Predose	OPC41061	118	134.60	3.60	118	5.25	3.69	<.0001	4.66	3.77	5.55
	Placebo	114	129.61	5.17	114	0.75	3.44				
Day 4 Predose	OPC41061	118	135.27	4.00	118	5.92	4.37	<.0001	5.37	4.35	6.38
	Placebo	114	129.63	5.36	114	0.76	3.77				
Week 1 Predose	OPC41061	118	135.57	4.83	118	6.21	4.76	<.0001	4.24	3.05	5.43
	Placebo	114	131.01	5.70	114	2.14	4.81				
Week 2 Predose	OPC41061	118	135.95	4.96	118	6.59	5.05	<.0001	3.84	2.58	5.1
	Placebo	114	131.81	5.95	114	2.94	5.20				
Week 3 Predose	OPC41061	118	135.91	5.49	118	6.55	5.62	<.0001	4.56	3.20	5.92
	Placebo	114	131.13	5.97	114	2.26	5.34				
Day 30 Predose	OPC41061	118	135.94	5.93	118	6.58	5.81	<.0001	4.29	2.92	5.65
	Placebo	114	131.45	5.72	114	2.58	5.30				

[a] P-values were derived from ANCOVA model with treatment and baseline disease severity and origin as factors and baseline serum sodium level as covariate.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-5.4.1.2＞

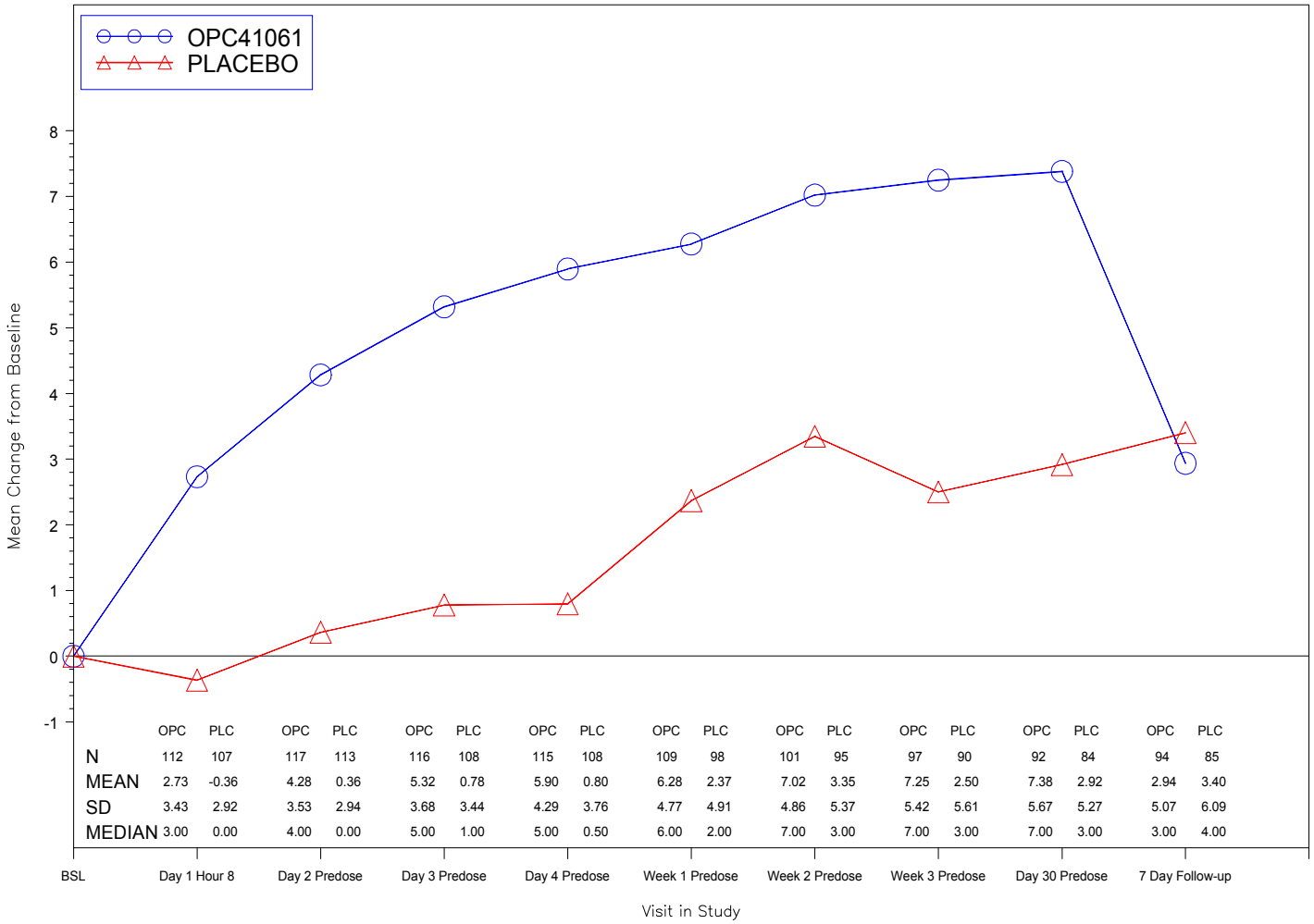


図 2.7.6.3.3-3　　時点ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量（ITT，OC）

OPC = tolvaptan; PLC = placebo

＜資料番号 5.3.5.4-02：Figure 9.5.2-1＞

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.3.3-18 に，用量ごとのトルバプタンの曝露状況を表 2.7.6.3.3-19 に示した。

123 例にトルバプタンを 1 日 1 回 15 mg から開始し，血清 Na 濃度に応じて 1 日 1 回 30 mg，1 日 1 回 60 mg までの用量で 30 日間漸増投与し，119 例にプラセボを 1 日 1 回 30 日間投与した。トルバプタン群では，123/123 例（100.0%）に 15 mg，93/123 例（75.6%）に 30 mg，69/123 例（56.1%）に 60 mg が投与された。

表 2.7.6.3.3-18　治験薬の曝露状況

Duration (Days)	Tolvaptan (N=123) n (%)	Placebo (N=120) n (%)	Total (N=243) n (%)
0	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
1	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.6)
2	2 (1.6)	2 (1.7)	4 (1.6)
3	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
4	2 (1.6)	2 (1.7)	4 (1.6)
5-7	4 (3.3)	4 (3.3)	8 (3.3)
8-14	7 (5.7)	7 (5.8)	14 (5.8)
15-21	4 (3.3)	5 (4.2)	9 (3.7)
22-28	8 (6.5)	5 (4.2)	13 (5.3)
29-36	94 (76.4)	90 (75.0)	184 (75.7)

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.1-1＞

表 2.7.6.3.3-19　用量ごとのトルバプタンの曝露状況

Days of Exposure	Tolvaptan (N=123)		
	15 mg n	30 mg n	60 mg n
1-7	85	67	11
8-14	5	8	8
15-21	4	3	7
22-28	7	11	36
29-34	22	4	7

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.1-2＞

(b) 有害事象

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.3.3-20，「SIADH/other」グループのいずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象を表 2.7.6.3.3-21 に示した。

有害事象の発現割合は 72.7%（176/242 例）であった。内訳はトルバプタン群 74.0%（91/123 例），プラセボ群 71.4%（85/119 例）であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11.2-1 参照）。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象は，トルバプタン群の口内乾燥（9.8%），口渇（8.9%），末梢性浮腫（8.1%），脱力（7.3%），嘔気（6.5%），低血圧（6.5%），腹水（6.5%），頻尿（5.7%）及び高血糖（5.7%），プラセボ群の腹水（9.2%），頭痛（7.6%），末梢性浮腫（6.7%），嘔吐（5.9%），下痢（5.0%），高カリウム血症（5.0%），呼吸困難（5.0%）及び低血圧（5.0%）であった。

「SIADH/other」グループでの有害事象の発現割合は 61.6%（61/99 例）であり，内訳はトルバプタン群 59.2%（29/49 例），プラセボ群 64.0%（32/50 例）であった。いずれかの投与群での発現割合が 5%以上の有害事象は，トルバプタン群の口内乾燥（14.3%），口渇（8.2%），頭痛（8.2%），脱力（6.1%），高血糖（6.1%）及び頻尿（6.1%），プラセボ群の鼻咽頭炎（8.0%），頭痛（8.0%），口渇（6.0%）及び高血圧増悪（6.0%）であった。

なお，すべての有害事象，重症度別有害事象及び「SIADH/other」グループでのすべての有害事象は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-02）CT-8.2.2，CT-8.2.3 及び CT-8.8.3 に示した。

表 2.7.6.3.3-20　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
胃腸障害			
腹水	8 (6.5)	11 (9.2)	19 (7.9)
下痢ＮＯＳ	5 (4.1)	6 (5.0)	11 (4.5)
口内乾燥	12 (9.8)	4 (3.4)	16 (6.6)
嘔気	8 (6.5)	5 (4.2)	13 (5.4)
嘔吐ＮＯＳ	3 (2.4)	7 (5.9)	10 (4.1)
全身障害および投与局所様態			
末梢性浮腫	10 (8.1)	8 (6.7)	18 (7.4)
口渇	11 (8.9)	5 (4.2)	16 (6.6)
脱力	9 (7.3)	5 (4.2)	14 (5.8)
代謝および栄養障害[a]			
高血糖ＮＯＳ	7 (5.7)	0 (0.0)	7 (2.9)
高カリウム血症	4 (3.3)	6 (5.0)	10 (4.1)
神経系障害			
頭痛ＮＯＳ	6 (4.9)	9 (7.6)	15 (6.2)
腎および尿路障害			
頻尿	7 (5.7)	2 (1.7)	9 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難ＮＯＳ	3 (2.4)	6 (5.0)	9 (3.7)
血管障害			
低血圧ＮＯＳ	8 (6.5)	6 (5.0)	14 (5.8)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Metabolism and Nutritional Disorders」を「Metabolism and nutrition disorders」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.3-1＞

表 2.7.6.3.3-21　いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象:「SIADH/other」グループ

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 49) n (%)	Placebo (N = 50) n (%)	Total (N = 99) n (%)
胃腸障害			
口内乾燥	7 (14.3)	2 (4.0)	9 (9.1)
全身障害および投与局所様態			
口渇	4 (8.2)	3 (6.0)	7 (7.1)
脱力	3 (6.1)	1 (2.0)	4 (4.0)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (4.0)
代謝および栄養障害			
高血糖ＮＯＳ	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
神経系障害			
頭痛ＮＯＳ	4 (8.2)	4 (8.0)	8 (8.1)
腎および尿路障害			
頻尿	3 (6.1)	0 (0.0)	3 (3.0)
血管障害			
高血圧増悪	1 (2.0)	3 (6.0)	4 (4.0)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.8.3-3＞

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用を表 2.7.6.3.3-22 に示した。

副作用の発現割合は，トルバプタン群 34.1%（42/123 例），プラセボ群の 24.4%（29/119 例）であった。いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用は，トルバプタン群の口内乾燥（8.9%），口渇（8.9%），頻尿（5.7%），頭痛（4.1%），浮動性めまい（3.3%）及び低血圧（3.3%），プラセボ群の頭痛（5.9%），口渇（4.2%）及び口内乾燥（3.4%）であった。

なお，すべての副作用及び重症度別副作用は治験総括報告書（資料番号 5.3.5.4-02）CT-8.3.2 及び CT-8.3.3 に示した。

表 2.7.6.3.3-22　いずれかの投与群で発現割合が 3%以上の副作用

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
胃腸障害			
口内乾燥	11 (8.9)	4 (3.4)	15 (6.2)
全身障害および投与局所様態			
口渇	11 (8.9)	5 (4.2)	16 (6.6)
神経系障害			
浮動性めまい	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (2.9)
頭痛ＮＯＳ	5 (4.1)	7 (5.9)	12 (5.0)
腎および尿路障害			
頻尿	7 (5.7)	2 (1.7)	9 (3.7)
血管障害			
低血圧ＮＯＳ	4 (3.3)	3 (2.5)	7 (2.9)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term. Potentially drug-related AEs included those classified as definitely, possibly, or probably related.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.4-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡例を表 2.7.6.3.3-23，死亡例一覧を表 2.7.6.3.3-24 に示した。

全体で 14/242 例（5.8%）が有害事象により死亡した。内訳は，トルバプタン群 10/123 例（8.1%），プラセボ群 4/119 例（3.4%）であった。死亡例 14 例のうちの 12 例は 7 日間の追跡調査の前に発現した有害事象によるものであり，トルバプタン群で心不全増悪，慢性心不全，心突然死，肝不全，頚椎骨折，肺癌病期不明，脳症，急性腎不全及び呼吸不全が各 1 例，プラセボ群で死亡，肝腎症候群及び脳出血が各 1 例であった。残りの 2 例は 7 日間の追跡調査以降に発現した有害事象によるものであり，トルバプタン群で肺塞栓症が 1 例，プラセボ群で全身健康状態低下が 1 例であった（表 2.7.6.3.3-23 の注釈 a 参照）。

死亡例 14 例の低 Na 血症の原因疾患は，肝硬変が 5/74 例（6.8%）［トルバプタン群 3/37 例（7.9%），プラセボ群 2/36 例（5.6%）］，うっ血性心不全が 6/69 例（8.7%）［トルバプタン群 6/36 例（16.7%），プラセボ群 0/33 例（0.0%）］，SIADH/other が 3/99 例（3.0%）［トルバプタン群 1/49 例(2.0%)，プラセボ群 2/50 例(4.0%)］であった(資料番号 5.3.5.4-02, CT-8.4.2.2.2 参照）。

急性腎不全で死亡したトルバプタン群の被験者 1027 は，低 Na 血症の原因疾患がうっ血性心不全であり，薬物動態の Week 1，2 及び 3/中止時の血漿中トルバプタン濃度が高く，代謝物の DM-4103 濃度が低かった。このことはクラリスロマイシンの併用投与によりトルバプタンの代謝が阻害されることと整合していた（資料番号 5.3.5.4-02，Section 11.5 参照）。

表 2.7.6.3.3-23　死亡例

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
心臓障害			
心不全増悪	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
慢性心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態			
死亡ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身健康状態低下[a]	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心突然死	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害			
肝不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝腎症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症			
頚椎骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）[b]			
肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く）[c]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害			
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脳症ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害			
急性腎不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
肺塞栓症[a]	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
TOTAL[d]	10 (8.1)	4 (3.4)	14 (5.8)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] Death was due to a TEAEs which started after the 7-day follow-up period.

[b] 「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)」を「Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[c] 「Lung cancer stage unspecified (excluding metastatic tumours to lung)」を「Lung cancer stage unspecified (excl metastatic tumours to lung)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[d] Subjects with AEs in multiple system organ classes were counted only once toward the total.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.5-1＞

表 2.7.6.3.3-24　死亡例一覧

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	[redacted]	5[redacted]	脳症ＮＯＳ (ABEF)/ ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1335	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	3[redacted]	心不全増悪 (ABEF)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	7[redacted]	肺塞栓症 (ABF)/ PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	20	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]	頚椎骨折 (ABF)/ ACUTE CERVICAL VERTEBRAL FRACTURES	傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	8[redacted]	慢性心不全 (ABF)/ END STAGE CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]	呼吸不全 (ABCDF)/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	0415	14	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	FATAL
	[redacted]	5[redacted]	肝不全 (ABEF)/ LIVER FAILURE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	1300	6	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	5[redacted]	肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く）(ABEF)/ PULMONARY CANCER, DEATH	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）	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	0615	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	4[redacted]	心突然死 (ABF)/ SUDDEN CARDIAC DEATH	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	2300	[redacted]同年*	0530	4	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]	急性腎不全 (ABEF)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	0930	[redacted]同年*	1200	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-24　死亡例一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	[redacted]	4[redacted]/[redacted]	肝腎症候群 (ABEF)/ HEPATORENAL SYNDROME	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	7	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]	脳出血 (ABEF)/ MASSIVE BRAIN BLEEDING	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	1350	19	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/[redacted]	死亡ＮＯＳ (ABF)/ DEATH	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1320	[redacted]同年*	1320	8	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/[redacted]	全身健康状態低下 (ABF)/ HOSPITALIZATION FOR WORSENING OF GENERAL HEALTH STATE	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	2359(HM)	49	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL

MedDRA Version 5.0

a [redacted].

b Adverse events coded in MedDRA (version 5.0). Letters in parentheses after the MedDRA term indicate that it is counted in one of these subsets of Treatment-Emergent Adverse Experiences: A = all TEAE's, B = serious TEAE 's, C = potentially drug-related TEAE 's, D = serious and potentially drug-related TEAE 's, E = TEAE 's that caused discontinuation of study medication, F = death.

c Letters in parentheses after the date/time indicate that part of the date/time was estimated: time: H=hour, M=minute.

d Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-9.1＞

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.3.3-25，死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3.3-29 に示した。

63/242 例（26.0%）で重篤な有害事象が発現した。内訳はトルバプタン群 33/123 例（26.8%），プラセボ群 30/119 例（25.2%）であり，発現割合はトルバプタン群とプラセボ群で同程度であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11.2-1 参照）。

2 例以上に発現した重篤な有害事象は，トルバプタン群で心不全増悪（3 例)，脳症（3 例），うっ血性心不全増悪（2 例），腹痛（2 例），腹水（2 例），上部消化管出血（2 例），肺癌病期不明（2 例），急性腎不全（2 例）及び呼吸不全（2 例），プラセボ群で低ナトリウム血症増悪（3 例），肝性脳症（3 例），低血圧（3 例），血中クレアチニン増加（2 例）及び呼吸困難（2 例）であった。

うっ血性心不全が原因疾患であるトルバプタン群の 1 例が高度で重篤な有害事象である血中ナトリウム増加を発現した。治験責任医師は血中ナトリウム増加と治験薬との関連性を「Probably related」と判断した。血中ナトリウム増加の発現により治験薬の投与は中断されたが，被験者は 3 日後に慢性心不全のために死亡した。被験者の死亡前に，血清 Na 濃度の急速補正を示す徴候又は症状は認められなかった。

表 2.7.6.3.3-25　重篤な有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
血液およびリンパ系障害			
貧血ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
貧血ＮＯＳ増悪	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
巨赤芽球性貧血ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害			
徐脈ＮＯＳ[a]	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心不全増悪	3 (2.4)	1 (0.8)	4 (1.7)
慢性心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
うっ血性心不全増悪	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
心筋梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
洞不全症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸障害			
腹痛ＮＯＳ	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
腹水	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
消化不良	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
小腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸出血ＮＯＳ	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
吐血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
嘔気	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化性潰瘍増悪	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臍ヘルニアＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上部消化管出血	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
全身障害および投与局所様態			
胸痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
死亡ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
心突然死	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害			
肝不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝腎症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症			
気管支肺炎ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
蜂巣炎増悪	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
大腸菌性敗血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性腹膜炎ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎増悪	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
処置後創部感染	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症[b]			
頚椎骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
手首関節骨折	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.3.3-25　重篤な有害事象（続き）

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
臨床検査			
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血便	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図ＱＲＳ延長	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
代謝および栄養障害			
悪液質	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脱水	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
低ナトリウム血症増悪	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.2)
無機質代謝異常ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢痛	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
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）[c]			
肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く）[d]	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
神経系障害			
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
めまい増悪	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脳症ＮＯＳ	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (1.2)
頭痛ＮＯＳ増悪	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
肝性脳症	1 (0.8)	3 (2.5)	4 (1.7)
頭蓋内圧亢進ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
錯感覚	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
失神	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害			
激越	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
精神状態変化	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害			
急性腎不全	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難ＮＯＳ	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
嚥下性肺臓炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺塞栓症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺出血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸不全	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
皮膚および皮下組織障害			
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

表 2.7.6.3.3-25　重篤な有害事象（続き）

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
血管障害			
壊疽ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
高血圧ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
高血圧性クリーゼ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
低血圧ＮＯＳ	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (1.2)
Total[e]	33 (26.8)	30 (25.2)	63 (26.0)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Bradycardia」を「Bradycardia NOC」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[b] 「Injury, Poisoning and Procedural Complication」を「Injury, poisoning and procedural complications」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[c] 「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)」を「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[d] 「Lung cancer stage unspecified (excluding metastatic tumours to lung)」を「Lung cancer stage unspecified (excl metastatic tumours to lung)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[e] Subjects with SAEs in multiple system organ classes were counted only once toward the total.

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.6-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.3.3-26 に示した。

23/242 例（9.5%）が有害事象により治験薬の投与を中止した。内訳は，トルバプタン群 14/123 例（11.4%），プラセボ群 9/119 例（7.6%）であった（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11.2-1 参照）。2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，トルバプタン群の心不全増悪（2/123 例，1.6%）及び肺癌病期不明（2/123 例，1.6%），プラセボ群の血中クレアチニン増加（2/119 例，1.7%）であった。

肝硬変を原因疾患とするトルバプタン群の 1 例が，中等度の有害事象である高ナトリウム血症のために治験薬の投与を Day 6 で中止した。治験責任医師は高ナトリウム血症と治験薬との関連性を「Related」と判断した。高ナトリウム血症発現の 2 日前に被験者は中等度の有害事象である失見当識及び軽度の有害事象である体液貯留を発現した。治験責任医師は失見当識及び体液貯留の治験薬との関連性を「Not likely related」及び「Unrelated」と判断した。

表 2.7.6.3.3-26　投与中止に至った有害事象

System Organ Class and MedDRA Preferred Term	Tolvaptan (N = 123) n (%)	Placebo (N = 119) n (%)	Total (N = 242) n (%)
心臓障害			
心不全増悪	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
心室性頻脈	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸障害			
下痢ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
吐血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝胆道系障害			
肝不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝腎症候群	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症			
気管支肺炎ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査			
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.8)
代謝および栄養障害			
高ナトリウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
無機質代謝異常ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害			
筋脱力ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）[a]			
肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く）[b]	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.8)
神経系障害			
脳出血	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
脳症ＮＯＳ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害			
急性腎不全	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頻尿	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害			
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)
発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害			
壊疽ＮＯＳ	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.4)

MedDRA Version 5.0

Note: Subjects were counted once per term for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

[a] 「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Including Cysts and Polyps)」を「Neoplasms Benign, Malignant and Unspecified (Incl Cysts and Polyps)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

[b] 「Lung cancer stage unspecified (excluding metastatic tumours to lung)」を「Lung cancer stage unspecified (excl metastatic tumours to lung)」に置き換えて MedDRA Version 5.0 で読み替えた。

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 11.7-1＞

(f)　臨床検査

臨床検査値に関して，低 Na 血症の被験者の全対象集団でトルバプタン投与による臨床的に重要な傾向は認められなかった。

i)　生化学検査

全般的に，生化学検査値のベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかったが，トルバプタン群でプラセボ群と比較してわずかであるが予測された増加がクロール，尿酸，BUN，クレアチニン及び血清浸透圧で認められた。クロールのベースラインからの投与期間中の平均変化量は，トルバプタン群で 3.43～6.37 mEq/L，プラセボ群で 0.00～2.62 mEq/L であった（資料番号 5.3.5.4-02，CT-13.1.1 参照）。尿酸のベースラインからの投与期間中の平均変化量は，トルバプタン群で 0.33～1.31 mg/dL，プラセボ群で-0.05～0.34 mg/dL であった。BUN のベースラインからの投与期間中の平均変化量は，トルバプタン群で 0.24～1.36 mg/dL，プラセボ群で-3.20～1.25 mg/dL であった。クレアチニンのベースラインからの投与期間中の平均変化量は，トルバプタン群で 0.04～0.12 mg/dL，プラセボ群で-0.03～0.02 mg/dL であった。血清浸透圧のベースラインからの投与期間中の平均変化量は，トルバプタン群で 7.23～12.59 mOsm/kg，プラセボ群で 0.11～20.3 mOsm/kg であった（血清浸透圧は Day 2 から Day 4 にかけて評価された）。

さらに，グルコースのベースラインからの平均変化量は，Week 2 から Day 30 にかけてトルバプタン群でプラセボ群と比較してわずかに増加した。Day 30 のグルコースのベースラインからの変化量は，トルバプタン群で 14.93 mg/dL，プラセボ群で 4.70 mg/dL であった。

クロールがベースラインで低値で投与期間中に正常に変化した例数は，トルバプタン群（Day 30 で 27 例）でプラセボ群（Day 30 で 12 例）と比較して多く認められた（資料番号 5.3.5.4-02，CT-13.3.1 参照）。さらに，尿酸がベースラインで正常で投与期間中に高値に変化した例数は，トルバプタン群（Day 30 で 15 例）でプラセボ群（Day 30 で 4 例）と比較して多かった。血清浸透圧がベースラインで低値で Day 4 で正常に変化した例数は，プラセボ群の 17 例と比較してトルバプタン群では 30 例であり，ベースラインで正常で Day 4 で高値に変化した例数は，プラセボ群で 3 例のみであったのに比較してトルバプタン群では 16 例であった。グルコースがベースラインで正常で投与期間中に高値に変化した例数は，プラセボ群（Day 30 で 5 例）と比較してトルバプタン群（Day 30 で 15 例）で多かった。グルコースの変化は，プラセボ群ではベースラインに回復する傾向にあったが，トルバプタン群では継続する傾向にあった。

血清 Na 濃度の上昇速度を評価した。Day 1 の投与後 8 時間で血清 Na 濃度の上昇が 8 mEq/L 以上であった被験者は，トルバプタン群で 10/123 例（8.1%），プラセボ群で 1/119 例（0.8%）であった（資料番号 5.3.5.4-02，CT-10.6 参照）。投与後 24 時間以内に血清 Na 濃度の上昇が 12 mEq/L を超えた被験者は，トルバプタン群で 4/123 例（3.3%），プラセボ群では認められなかった。さらに，血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上を示した被験者は，トルバプタン群で 8/123 例（6.5%），プラセボ群で 2/119 例（1.7%）であった。これらの被験者のなかで，トルバプタン群の 1 例（被験者 1006）は異なる 2 時点の評価で血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上であった。

ii)　血液学的検査

血液学的検査値のベースラインからの平均変化量で臨床的に重要な変化は認められなかったが，血小板数及びプロトロンビン時間（PT）の平均変化量の低下が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。トルバプタン群及びプラセボ群の投与期間中のベースラインからの平均変化量は，血小板数でそれぞれ-25.12 × 1000～11.45 × 1000/μL 及び 4.00 × 1000～22.83 × 1000/μL, PT でそれぞれ-0.61～0.15 秒及び 0.02～0.70 秒であった（資料番号 5.3.5.4-02, CT-13.1.2 参照）。

iii) 尿検査

全般的に，尿検査値のベースラインからの平均変化量で臨床的に意味のある変化は認められなかった。ただし，トルバプタンの作用機序から予測されるように，尿比重のベースラインからの低下量がトルバプタン群（-0.0017～-0.0037）でプラセボ群（-0.0007～-0.0019）と比較してより大きかった（資料番号 5.3.5.4-02，CT-13.1.3 参照）。

iv) バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサイン異常の発現割合は，トルバプタン群とプラセボ群で同程度であったが，例外として仰臥位での収縮期血圧及び拡張期血圧で注目すべき変化を示した被験者の割合がトルバプタン群でプラセボ群の 2 倍以上であった（収縮期血圧異常の発現割合：トルバプタン群 19.5%，プラセボ群 8.4%，拡張期血圧異常の発現割合：トルバプタン群 14.6%，プラセボ群 5.9%）（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11.12-1 参照）。これらの被験者の多くで，両群ともに収縮期血圧又は拡張期血圧で臨床的に重要なベースラインからの低下が認められた（資料番号 5.3.5.4-02，CT-11.1 参照）が，他の傾向は認められなかった。

(g) 心電図検査

被験者の疾患の重症度を考慮すれば，臨床的に重要な心電図変化の発現割合は低く，トルバプタン群とプラセボ群の差は少数のカテゴリーで認められた（資料番号 5.3.5.4-02，Table 11.13-1 参照）。

(6) 結論

- 本試験の結果から，トルバプタンは体液正常型及び体液貯留型の低 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，重症の低 Na 血症患者（ベースラインの血清 Na 濃度が 130 mEq/L 未満のサブグループ）においても血清 Na 濃度を正常化させたことは特筆すべきことであった。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 日当たりの平均 AUC の変化量では，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた。この有効性は低 Na 血症の一般的な病型（体液正常型又は体液貯留型）及び重症度にかかわらず，低 Na 血症の原因疾患別の部分集団である「SIADH/other」グループでも確認された。
- 副次的評価項目である Day 4 及び Day 30 の血清 Na 濃度の正常化割合，血清 Na 濃度が初めて正常値になるまでの時間，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等で，全般的にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善が認められた。この有効性は低 Na 血症の原因疾患別の部分集団である「SIADH/other」グループでも確認された。

- 来院時期ごとの血清 Na 濃度のベースラインからの変化量で，投与開始後 8 時間以内にプラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な血清 Na 濃度の改善が認められ，この改善作用は投与期間を通して持続した。投与中止後の有効性の消失はトルバプタン群のみに認められ，投与期間中に認められたトルバプタン群でのプラセボ群を上回る血清 Na 濃度の改善は，7 日後の追跡調査では認められなかった。
- その他の副次的評価項目（Day 1 の尿量，水分収支等）で，全般的にプラセボ群と比較してトルバプタン群で顕著に統計学的に有意な反応が認められた。これは低 Na 血症患者全体で，重症度を問わず，認められており，すべての部分集団（疾患の成因別，年齢別，性別等）でも，同様の結果がみられた。
- その他の副次的評価項目のうち「試験期間のいずれの時点でも水分制限が必要となった被験者の割合」及び「SF-12 の PCS スコア」において，「SIADH/other」グループで，プラセボ群と比較してトルバプタン群で統計学的に有意な改善がみられた。また，重度の低 Na 血症の被験者では，SF-12 の MSC スコアで統計学的に有意な差がみられた。また「無症候性低 Na 血症」で発現する神経学的症状に焦点を置いた「低 Na 血症特定健康質問表」でも，重度の低 Na 血症の被験者で，複数の測定時点で有意な改善がみられた。全般的な健康の自己評価においても，全被験者集団及び特に重度の低 Na 血症の被験者集団において，プラセボ群と比較して，トルバプタン群では口渇の顕著な増加もなく改善が認められた。
- 本治験の低 Na 血症の被験者集団で，トルバプタンの 1 日 1 回 15 mg から 1 日 1 回 30 mg 又は 60 mg への漸増投与は全般的に安全で忍容性が良好であった。高頻度に発現した有害事象は，口内乾燥及び口渇であり，過去のデータ及び治験薬の作用機序と一致していた。
- トルバプタン群では血清 Na 濃度の緩徐な上昇により，血清 Na 濃度の急速補正が認められた被験者は比較的少なかった。血清 Na 濃度が Day 1 の投与後 8 時間で 8 mEq/L 以上増加した被験者はトルバプタン群で 8.1%及びプラセボ群で 0.8%，24 時間で 12 mEq/L を超えて増加した被験者はトルバプタン群で 3.3%及びプラセボ群で 0%，血清 Na 濃度が 145 mEq/L 以上となった被験者はトルバプタン群で 6.5%及びプラセボ群で 1.7%であった。トルバプタン群の 2 例が高 Na 血症に関連する有害事象を発現した。
- 本治験では有害事象による死亡が 14 例報告され，その内訳はトルバプタン群 10 例（8.1%），プラセボ群 4 例（3.4%）であった。トルバプタン群の 1 例を除いて，すべての死亡は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。
- 低 Na 血症の被験者集団全体で，バイタルサイン，心電図，臨床検査データにトルバプタン投与による臨床的に重要な傾向は認められなかった。グルコースの異常な高値を示す例がトルバプタン群でわずかに認められたが，その意義は明らかでない。トルバプタン群で特定の臨床検査項目（クロール，尿酸，血清クレアチニン，BUN，血清浸透圧，尿浸透圧及び尿比重）に，わずかではあるが重要かつ予測された変化が認められたが，これは自由水クリアランスを増加させるトルバプタンの作用機序に関連する可能性が高いと考えられた。

2.7.6.3.3.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.3.3-27　　治験前 7 日間及び治験期間中の使用が禁止されている薬剤

1.	Demeclocycline
2.	Lithium carbonate
3.	Urea
4.	IV saline.　(At the investigator’s discretion, IV saline was permitted for early management of hyponatremia up to screening; if likely to be used post-randomization, the subject was excluded; if used post-randomization, the subject was to be withdrawn.)

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 5.4.6-1＞

表 2.7.6.3.3-28　　CYP3A4 を阻害する薬剤（リストの一部）

amiodarone	fluconazole	nelfinavir
amprenavir	fluvoxamine	quinine
cimetidine	indinavir	quinupristin/dalfopristin
clarithromycin	isoniazid	ritonavir
clotrimazole (oral)	itraconazole	saquinavir
danazol	josamycin	troleandomycin
delavirdine	ketoconazole	verapamil
diltiazem	methylphenidate	zileuton
erythromycin	nefazodone	

＜資料番号 5.3.5.4-02：Table 5.4.6-2＞

(2) その他の重篤な有害事象

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	腹痛ＮＯＳ (AB)/ ABDOMINAL CRAMPS	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1113	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			腹水 (AB)/ WORSENING ASCITES	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1113	[redacted]同年*	2359(HM)	4	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			腹水/ WORSENING ASCITES	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1113	[redacted]同年*	2359(HM)	22	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1113	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			精神状態変化 (AB)/ MENTAL STATUS CHANGE	精神障害	[redacted]20[redacted]	1113	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	脳症ＮＯＳ (AB)/ WORSENING ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く） (ABE)/ PRIMARY LUNG CANCER	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）	[redacted]20[redacted]	1530	CONTINUING		3	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	脳症ＮＯＳ (ABEF)/ ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1335	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
			上部消化管出血 (AB)/ UPPER GI BLEED	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1335	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	8[redacted]/ [redacted]	嚥下性肺臓炎 (AB)/ ASPIRATION PNEUMONIA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1150	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			肺出血 (AB)/ PULMONARY PARENCHYMAL BLEED	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1150	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	8[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全 (AB)/ CONGESTIVE HEART FALURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1415	[redacted]同年*	2359(HM)	22	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			消化性潰瘍増悪 (AB)/ WORSENING PEPTIC ULCER DISEASE	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1545	[redacted]同年*	2359(HM)	22	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	脱水 (ABCD)/ DEHYDRATION	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	0900	25	SEVERE	YES	POSSIBLE	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			浮動性めまい (ABCD)/ DIZZINESS	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	0900	25	SEVERE	YES	POSSIBLE	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	脳症ＮＯＳ (AB)/ ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	36	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			胃腸出血ＮＯＳ (AB)/ GASTRO-INTESTINAL BLEEDING	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	8	SEVERE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	心不全増悪 (AB)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	12	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心不全増悪 / DECOMPENSATED HEART FAILURE DUE TO NON COMPLANCE WITH MEDICATIONS	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1050	[redacted]同年*	2359(HM)	25	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]/ [redacted]	心不全増悪 (ABEF)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
			急性腎不全 (ABCD)/ ACUTE REANAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	心不全増悪 (ABE)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1310	CONTINUING		17	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	UNKNOWN
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	心電図ＱＲＳ延長 (AB)/ WIDE QRS COMPLEX	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1210	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	処置後創部感染 (AB)/ INFECTED SURGICAL INCISION	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	2359(HM)	22	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ EXACERBATION CHF	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心筋梗塞 (AB)/ MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0650	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肺塞栓症 (ABF)/ PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1115	[redacted]同年*	2359(HM)	20	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	うっ血性心不全増悪 (AB)/ EXACERBATION OF CHF	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1150	CONTINUING		22	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	失神 (ABCD)/ FAINTING SPELL	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0620	[redacted]同年*	0700	5	MILD	YES	PROBABLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	8[redacted]/ [redacted]	敗血症ＮＯＳ (AB)/ BILIARY SEPSIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	13	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	血中ブドウ糖増加 (AB)/ ELEVATED BLOOD SUGAR	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1207	[redacted]同年*	2359(HM)	8	SEVERE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			嘔気 (AB)/ NAUSEA	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1207	[redacted]同年*	2359(HM)	21	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	頚椎骨折 (ABF)/ ACUTE CERVICAL VERTEBRAL FRACTURES	傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	腹水 (ABCD)/ WORSENING ASCITES	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1105	CONTINUING		24	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	UNKNOWN
	[redacted]	8[redacted]/ [redacted]	血中ナトリウム増加 (ABCD)/ SODIUM RISE 13 POINTS IN 24 HOURS	臨床検査	[redacted]20[redacted]	0516	[redacted]同年*	0625	3	SEVERE	YES	PROBABLE	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			慢性心不全 (ABF)/ END STAGE CONGESTIVE HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2359(HM)	6	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	巨赤芽球性貧血ＮＯＳ (AB)/ MEGALOBLASTIC ANEMIA	血液およびリンパ系障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	15	MILD	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	上部消化管出血 (AB)/ UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1730	[redacted]同年*	2359(HM)	15	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	背部痛 (AB)/ LOW BACKACHE	筋骨格系および結合組織障害	[redacted]20[redacted]	1500	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			大腸菌性敗血症 (ABCD)/ SEPSIS BY ESCHERICHIA COLI	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	0415	[redacted]同年*	0415	14	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			肝性脳症 (AB)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY GRADE I	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1900	[redacted]同年*	2359(HM)	10	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			呼吸不全 (ABCDF)/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	0000	[redacted]同年*	0415	14	SEVERE	YES	POSSIBLE	NONE	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	肝不全 (ABEF)/ LIVER FAILURE	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1300	[redacted]同年*	1300	6	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	気管支肺炎ＮＯＳ (ABE)/ BRONCHOPNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1110	[redacted]同年*	2359(HM)	25	MODERATE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			消化不良 (AB)/ DYSPEPSIAS	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1110	CONTINUING		19	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
OPC41061	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	吐血 (ABE)/ HAEMATEMESIS	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	0400	[redacted]同年*	2359(HM)	25	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	肺癌、病期不明（他臓器からの転移を除く） (ABEF)/ PULMONARY CANCER, DEATH	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）	[redacted]20[redacted]	0730	[redacted]同年*	0615	11	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	腹痛ＮＯＳ (AB)/ ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1055	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			血便 (AB)/ BLOOD IN FECES	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1055	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			小腸炎 (AB)/ ENTERITIS	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1055	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	心突然死 (ABF)/ SUDDEN CARDIAC DEATH	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	2300	[redacted]同年*	0530	4	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	血中ビリルビン増加 (AB)/ BILIRUBIN INCREASE	臨床検査	[redacted]20[redacted]	0930	[redacted]同年*	1200	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			急性腎不全 (ABEF)/ ACUTE RENAL FAILURE	腎および尿路障害	[redacted]20[redacted]	0930	[redacted]同年*	1200	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
			呼吸不全 (AB)/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	0930	[redacted]同年*	1200	28	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	細菌性腹膜炎ＮＯＳ (AB)/ SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	0100	CONTINUING		31	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	臍ヘルニアＮＯＳ (AB)/ UMBILICAL HERNIA RUPTURE	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1005	[redacted]同年*	2359(HM)	34	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
PLACEBO	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	血中クレアチニン増加 (ABE)/ INCREASED CREATININE	臨床検査	[redacted]20[redacted]	1102	[redacted]同年*	0735	24	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1257	[redacted]同年*	2359(HM)	5	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	0907	[redacted]同年*	2359(HM)	30	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	胃腸出血ＮＯＳ (AB)/ GI BLEED	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	2	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			胃腸出血ＮＯＳ/ GI BLEED	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1245	[redacted]同年*	2359(HM)	16	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date[c]	Start Time	End Date[c]	End Time	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	肝性脳症 (ABCD)/ WORSENING HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1130	[redacted]同年*	2359(HM)	7	SEVERE	YES	POSSIBLE	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	9[redacted]/ [redacted]	徐脈ＮＯＳ (AB)/ BRADYCARDIA	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0850	[redacted]同年*	2359(HM)	11	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			低血圧ＮＯＳ (B)/ HYPOTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	0850	[redacted]同年*	2359(HM)	11	MODERATE	YES	NOT LIKELY	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	肝性脳症 (AB)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肝性脳症 (E)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0230	[redacted]同年*	1100	27	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	腹水 (AB)/ WORSENING ASCITES	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	8	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			悪液質 (AB)/ CACHEXIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	2359(HM)	38	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	肝腎症候群 (ABEF)/ HEPATORENAL SYNDROME	肝胆道系障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	7	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	FATAL
			呼吸不全 (AB)/ PULMONARY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	7	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	呼吸困難ＮＯＳ (AB)/ SHORTNESS OF BREATH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1140	[redacted]同年*	2359(HM)	17	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			呼吸困難ＮＯＳ/ DYSPNEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1140	CONTINUING		40	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	高カリウム血症 (AB)/ HYPERKALEMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1515	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			低血圧ＮＯＳ (AB)/ HYPOTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	0100	[redacted]同年*	0819	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			洞不全症候群 (AB)/ BRADY TACHY SYNDROME	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0830	[redacted]同年*	2359(HM)	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			心室性頻脈 (ABE)/ RUNS OF VENTRICULAR TACHYCARDIA	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1230	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	UNRELATED	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	低血圧ＮＯＳ (AB)/ HYPOTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	1912	[redacted]同年*	0844	9	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			肺炎増悪 (AB)/ WORSENING OF PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1250	[redacted]同年*	2359(HM)	2	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	蜂巣炎増悪 (AB)/ WORSENING BILATERAL LEG CELLULITIS	感染症および寄生虫症	[redacted]20[redacted]	1120	CONTINUING		28	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	めまい増悪 (AB)/ WORSENING DIZZINESS	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0800	CONTINUING		12	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
			頭痛ＮＯＳ増悪 (AB)/ WORSENING HEADACHE	神経系障害	[redacted]20[redacted]	0800	CONTINUING		12	MODERATE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	8[redacted]/ [redacted]	股関節部骨折 (AB)/ FRACTURED HIP	傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted]	1030	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
			手首関節骨折 (AB)/ FRACTURED RIGHT WRIST	傷害、中毒および処置合併症	[redacted]20[redacted]	1030	[redacted]同年*	2359(HM)	11	SEVERE	YES	UNRELATED	INTERRUPTED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	脳出血 (ABEF)/ MASSIVE BRAIN BLEEDING	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	1350	19	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	FATAL
			高血圧性クリーゼ (AB)/ HYPERTENSIVE CRISIS	血管障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	1350	19	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			頭蓋内圧亢進ＮＯＳ (AB)/ ELEVATED BRAIN PRESSURE	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1200	[redacted]同年*	1350	19	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	激越 (AB)/ AGITATION	精神障害	[redacted]20[redacted]	1050	[redacted]同年*	2359(HM)	16	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			高血圧ＮＯＳ (B)/ UNCONTROLLED HYPERTENSION	血管障害	[redacted]20[redacted]	1100	[redacted]同年*	2000	16	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	四肢痛 (AB)/ PAIN IN THE LEFT UPPER ARM	筋骨格系および結合組織障害	[redacted]20[redacted]	1100	CONTINUING		16	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			錯感覚 (AB)/ PARESTHESIA IN THE LEFT ARM	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1050	CONTINUING		16	MODERATE	YES	NOT LIKELY	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	死亡ＮＯＳ (ABF)/ DEATH	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1320	[redacted]同年*	1320	8	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	呼吸困難ＮＯＳ (ABCD)/ ACUTE DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]20[redacted]	1230	CONTINUING		35	MODERATE	YES	PROBABLE	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
			末梢性浮腫 (ABCD)/ MASSIVE EDEMAS OF BOTH LOWER LEGS	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	1230	CONTINUING		35	SEVERE	YES	PROBABLE	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	低ナトリウム血症増悪 (AB)/ WORSENING OF HYPONATREMIA	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	1118	34	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.3.3-29　死亡以外の重篤な有害事象一覧（続き）

Treatment Group	Subject ID[a]	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[b]/ Verbatim Term)	System Organ Class	Start Date	Start Time	End Date	End Time[c]	Study Day[d]	Severity	Serious	Study Drug Causality	Action Regarding Study Drug	Outcome
PLACEBO	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	貧血ＮＯＳ増悪 (ABCD)/ WORSENING OF ANEMIA	血液およびリンパ系障害	[redacted]20[redacted]	0815	[redacted]同年*	0934	10	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			血中クレアチニン増加 (ABCDE)/ CREATININE INCREASED	臨床検査	[redacted]20[redacted]	0852	[redacted]同年*	0854	2	MODERATE	YES	PROBABLE	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
			ヘマトクリット減少 (ABCD)/ LOWER HEMATOCRIT	臨床検査	[redacted]20[redacted]	0815	[redacted]同年*	0934	10	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
			ヘモグロビン減少 (ABCD)/ LOWER HEMOGLOBIN	臨床検査	[redacted]20[redacted]	0815	[redacted]同年*	0934	10	MODERATE	YES	POSSIBLE	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	消化不良 (ABCD)/ DYSPEPSIA	胃腸障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	16	MODERATE	YES	POSSIBLE	DOSE REDUCED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	壊疽ＮＯＳ (ABE)/ GALL BLADDER GANGRENE	血管障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	3	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	肝性脳症 (AB)/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1030	[redacted]同年*	2359(HM)	28	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	7[redacted]/ [redacted]	心不全増悪 (AB)/ WORSENING HEART FAILURE	心臓障害	[redacted]20[redacted]	0940	[redacted]同年*	2359(HM)	25	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	9[redacted]/ [redacted]	アレルギー性皮膚炎 (ABE)/ ALLERGIC SKIN RASH	皮膚および皮下組織障害	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	0900	3	SEVERE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	4[redacted]/ [redacted]	無機質代謝異常ＮＯＳ (ABE)/ MINERAL DYSBALANCE	代謝および栄養障害	[redacted]20[redacted]	1130	CONTINUING		24	MODERATE	YES	NOT LIKELY	DISCONTINUED	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	6[redacted]/ [redacted]	全身健康状態低下 (ABF)/ HOSPITALIZATION FOR WORSENING OF GENERAL HEALTH STATE	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	0900	[redacted]同年*	2359(HM)	49	SEVERE	YES	NOT LIKELY	NONE	FATAL
	[redacted]	5[redacted]/ [redacted]	貧血ＮＯＳ (AB)/ ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	[redacted]20[redacted]	0900	CONTINUING		33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
			胸痛 (AB)/ CHEST PAIN	全身障害および投与局所様態	[redacted]20[redacted]	0900	CONTINUING		33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERING/ RESOLVING
			心筋虚血 (AB)/ MYOCARDIAL ISCHAEMIA	心臓障害	[redacted]20[redacted]	1000	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	3[redacted]/ [redacted]	てんかん重積状態 (AB)/ STATUS EPILEPTICUS	神経系障害	[redacted]20[redacted]	1157	[redacted]同年*	2359(HM)	33	SEVERE	YES	UNRELATED	NONE	RECOVERED RESOLVED/ WITH SEQUELAE

MedDRA Version 5.0

a [redacted]

b Adverse events coded in MedDRA (version 5.0). letters in parentheses after the MedDRA term indicate that it is counted in one of these subsets of treatment-emergent adverse experiences: a = all TE AE's, b = serious TE AE's, c = potentially drug-related TE AE's, d = serious and potentially drug-related TE AE's, e = TE AE's that caused discontinuation of study medication, f = death.

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[c] Letters in parentheses after the date/time indicate that part of the date/time was estimated: time: H=hour, M=minute.

[d] Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

＜資料番号 5.3.5.4-02：CT-9.2＞