# サムタス点滴静注用 8 mg
# サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部(モジュール 2)：CTD の概要(サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 5
薬物動態パラメーター一覧表 ..... 6
2.5 臨床に関する概括評価 ..... 7
2.5.1 製品開発の根拠 ..... 7
2.5.1.1 心不全における体液貯留の概要 ..... 7
2.5.1.1.1 心性浮腫の臨床像 ..... 7
2.5.1.1.2 心性浮腫の発症機序 ..... 9
2.5.1.1.3 心不全の疫学 ..... 9
2.5.1.2 心性浮腫に対する標準的な治療 ..... 11
2.5.1.2.1 経口投与可能な水利尿薬（トルバプタン）による治療 ..... 11
2.5.1.2.2 静脈内投与可能な利尿薬による治療 ..... 12
2.5.1.3 本剤の開発を支持する科学的根拠 ..... 12
2.5.1.4 臨床試験計画 ..... 13
2.5.1.5 規制当局による助言 ..... 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ..... 16
2.5.3.1 薬物動態 ..... 17
2.5.3.1.1 分布・代謝・排泄 ..... 17
2.5.3.1.2 用量比例性 ..... 20
2.5.3.1.3 健康成人と心性浮腫患者の薬物動態比較 ..... 20
2.5.3.1.4 OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態比較 ..... 20
2.5.3.1.5 内因性要因の影響 ..... 21
2.5.3.1.6 外因性要因の影響 ..... 22
2.5.3.2 薬力学的作用 ..... 25
2.5.3.2.1 健康成人及び心性浮腫患者の薬力学的作用 ..... 25
2.5.3.2.2 QTc 間隔に対する影響 ..... 30
2.5.4 有効性の概括評価 ..... 31
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験及び有効性成績 ..... 31
2.5.4.2 試験デザイン ..... 31
2.5.4.3 対象集団 ..... 32

2.5.4.4 主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析方法.....33
2.5.4.5 解析対象集団.....33
2.5.4.6 被験者の内訳.....33
2.5.4.7 人口統計学的特性及び他の基準値の特性.....33
2.5.4.8 有効性成績.....34
2.5.4.8.1 第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）.....34
2.5.4.8.2 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）.....35
2.5.4.8.3 特別な集団での有効性.....35
2.5.4.9 用法及び用量の設定根拠.....35
2.5.4.9.1 用量.....35
2.5.4.9.2 用法.....36
2.5.5 安全性の概括評価.....38
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績.....38
2.5.5.2 曝露状況及び人口統計学的特性.....38
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象.....39
2.5.5.4 死亡及び重篤な有害事象.....39
2.5.5.5 投与中止に至った有害事象.....40
2.5.5.6 注目すべき有害事象.....40
2.5.5.7 臨床検査値.....42
2.5.5.8 バイタルサイン及び心電図.....43
2.5.5.9 安全性に対する内因性要因の影響.....43
2.5.5.9.1 性別の影響.....43
2.5.5.9.2 年齢の影響.....43
2.5.5.9.3 肝機能及び腎機能低下の影響.....44
2.5.5.9.4 ベースライン時の血清ナトリウム濃度の影響.....44
2.5.5.9.5 体重の影響.....44
2.5.5.10 薬物相互作用.....44
2.5.5.11 有害事象の予防，軽減，管理方法.....45
2.5.5.12 経口摂取が困難又は不可能な患者における安全性.....45
2.5.5.13 過量投与，依存性，乱用及び反跳現象.....45
2.5.5.14 特殊集団における安全性.....45
2.5.5.14.1 妊娠及び授乳時の使用.....45
2.5.5.14.2 合併症のある心性浮腫患者における特別な注意.....46
2.5.5.15 製造販売後の使用経験.....46

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 47
2.5.6.1 ベネフィット ..... 47
2.5.6.2 リスク ..... 50
2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価 ..... 52
2.5.6.4 補遺 ..... 52
2.5.7 参考文献 ..... 53

# 略号一覧

| 略号 | 省略していない表現 |
|---|---|
| AVP | Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン |
| BCRP | Breast cancer resistance protein　乳癌耐性蛋白質 |
| BNP | Brain natriuretic peptide　脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| BSEP | Bile salt export pump　胆汁酸排泄ポンプ |
| CKD | Chronic kidney disease　慢性腎臓病 |
| CrCL | Creatinine clearance　クレアチニンクリアランス |
| CYP | Cytochrome P450　チトクローム P450 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate　推算糸球体濾過量 |
| FAS | Full-analysis set　最大解析対象集団 |
| HFpEF | Heart failure with preserved ejection fraction　左室駆出率の保たれた心不全 |
| HFrEF | Heart failure with reduced ejection fraction　左室駆出率の低下した心不全 |
| ICH | The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議 |
| K | Potassium　カリウム |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction　左室駆出率 |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion |
| MDR1 | Multidrug resistance protein 1　多剤耐性蛋白質 1 |
| mRNA | Messenger ribonucleic acid　メッセンジャーリボ核酸 |
| Na | Sodium　ナトリウム |
| NCI-ODWG | National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group |
| NPPV | Noninvasive positive pressure ventilation　非侵襲的陽圧換気 |
| NT-proBNP | N-terminal pro-brain natriuretic peptide　N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド |
| NYHA | New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会 |
| OAT | Organic anion transporter　有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide　有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter　有機カチオントランスポーター |
| ODS | Osmotic demyelination syndrome　浸透圧性脱髄症候群 |
| PBPK | Physiologically-based pharmacokinetics　生理学的薬物速度論 |
| QT | QT interval　QT 間隔 |
| 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 |
| S9 | 9000 × g supernatant　9000 × g 上清画分 |

# 薬物動態パラメーター一覧表

| 略号及び用語 | 単位 | 省略しない表現又は定義 |
|---|---|---|
| AUC | ng·h/mL | 濃度 - 時間曲線下面積 |
| $AUC_{24h}$ | ng·h/mL | 投与後 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| $AUC_{\infty}$ | ng·h/mL | 投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| $AUC_t$ | ng·h/mL | 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度 - 時間曲線下面積 |
| CL | L/h | 全身クリアランス |
| CL1 | L/h | OPC-61815 フリー体の全身クリアランス |
| CL5 | L/h | トルバプタンの全身クリアランス |
| $C_{max}$ | ng/mL | 最高濃度 |
| $EC_{50}$ | μmol/L | 最大効果の 50%の効果が得られる濃度 |
| $E_{max}$ | fold | 最大効果 |
| Q3 | L/h | トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス |
| $t_{max}$ | h | 最高濃度到達時間 |
| V5 | L | トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積 |
| V6 | L | トルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積 |

※本項で使用された自由水クリアランスとは，溶質を含まない水の排泄速度であり，以下の式で算出される。

自由水クリアランス＝尿排泄速度 ×（血清浸透圧－尿浸透圧）÷ 血清浸透圧

## 2.5　臨床に関する概括評価

### 2.5.1　　製品開発の根拠

アルギニンバソプレシン（AVP）［ADH（抗利尿ホルモン）とも呼ばれる］は，視床下部の神経細胞核にある細胞内で生成され，下垂体後葉から血中に放出される神経ペプチドホルモンである。AVP 分泌は，圧受容体及び浸透圧受容体により調節されるが，薬物の使用，中枢神経系異常，感染，心肺疾患，及び内分泌疾患などの影響を受ける。AVP の血中濃度は血圧低下や血漿浸透圧の上昇により顕著に上昇する。AVP は $V_{1a}$-受容体を介して血管を収縮させ，$V_2$-受容体を介して腎臓での水再吸収を促進する。これらの受容体はどちらも膜貫通型の G 蛋白質共役型受容体であり，$V_2$-受容体は主として AVP の抗利尿作用に関与する。

心不全患者では，AVP の分泌亢進により体液貯留状態に陥っている場合や，水分排泄が適切に行われていない場合があり，病因が明らかではない電解質バランス異常，特に低ナトリウム血症がしばしば発現する。これらの患者に体液貯留状態の改善を目的として従来の利尿薬を使用すると，電解質の過剰排泄により電解質バランス異常がさらに悪化し，神経系及び循環器系の合併症が生じる [1,2]。例えば，利尿薬投与により誘発された低ナトリウム血症により，昏迷，昏睡，及び死亡が，また低カリウム血症により致命的な不整脈が引き起こされる可能性がある。このため電解質バランスを損なわず自由水の排泄を促進する薬剤が，低ナトリウム血症及び体液貯留を伴う疾患の治療に対して臨床的に有用であると考えられる。こうした性質を持つ薬剤は「水利尿薬」と呼ばれ，バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬としてトルバプタンが知られている。

大塚製薬株式会社では，静脈内投与可能な水利尿薬としてトルバプタンリン酸エステルナトリウム（以下，OPC-61815）を新たに合成した。OPC-61815 は，バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬であるトルバプタンのベンゾアゼピン環の水酸基をリン酸エステル化することで水溶性を向上させた化合物であり，生体内においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され，トルバプタンが生成される。「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」（心性浮腫）に対する治療薬として，本邦にて開発中である。

#### 2.5.1.1　　心不全における体液貯留の概要

##### 2.5.1.1.1　　心性浮腫の臨床像

浮腫とは細胞外液（特に細胞間液）が増加した状態と定義され，臨床的には間質液量が増加し，皮下組織が腫脹した状態を指す。浮腫は日常診療においてしばしば遭遇する所見の 1 つであり，心不全，肝硬変，ネフローゼ症候群など，その原因となる疾患は多い。このうち心疾患が原因で浮腫をきたした場合を一般に心性浮腫といい，多くは心不全により生じる。心不全患者では，下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血などの過剰な体液貯留による症状が出現する [3]。心不全での体液貯留による体重増加は通常数 kg に達し，3 日以内に 2 kg 以上の体重増加を認める場合には利尿薬の増量が必要と考えられている [4]。心不全での体液貯留に伴う所見と NYHA 心機能分類について，以下に示す。

### (1)　心不全での体液貯留に伴う所見（うっ血性所見）

#### (a)　下肢浮腫

浮腫は重力の影響を受ける下肢が好発部位である。夕方に増加し，朝方には軽減する傾向がある。臥床している患者では背部，仙骨部に貯留する場合がある。右心不全が有意な場合，全身を循環した血液が静脈系に滞留することから，浮腫が生じることが多い[5]。

#### (b)　頚静脈怒張

首の左右を走行する静脈の流れの指標で，右心不全により静脈内血液が滞留し，静脈圧が上昇すれば頚静脈が怒張する。高度な頚静脈怒張は右心不全で認められる[6]。

#### (c)　肝腫大

肝臓の大きさが腫瘍形成によらず増大する現象を一般に肝腫大という。その原因はさまざまであるが，心不全患者では，右心不全により肝臓から出る血液が肝臓に貯留し肝腫大が生じる。

#### (d)　呼吸困難（夜間発作性呼吸困難，起座呼吸）

左心不全から肺うっ血をきたすと，夜間発作性呼吸困難や起座呼吸などの呼吸困難が生じる。夜間，就寝時臥床にて静脈還流が急激に増加した際に起こりやすく，就寝後 2〜3 時間に突然息苦しくなる症状が出ることを夜間発作性呼吸困難という。起座呼吸は，夜間発作性呼吸困難よりも重症で，臥位では呼吸困難が増強するため座位を取らざるを得ない状態を指す。

#### (e)　肺うっ血

肺胞毛細血管領域で血液量が増加した状態を肺うっ血という。さらに血管内水分が血管外組織（間質）に漏出し，肺血管外水分量が異常に増加した状態を肺水腫という。肺うっ血及び肺水腫は呼吸困難の原因となる。呼吸困難は就寝時に発現することが多く，これは昼間立位のときは下肢に体液が貯留するが，就寝後，体液の再分布が生じ，肺への循環量が増すためである。左心不全が有意な場合，肺からの血液が肺静脈に滞留し，肺うっ血を生じることが多い[5]。

#### (f)　肺ラ音

肺うっ血をきたすと湿性の肺ラ音が聴取される。肺ラ音は肺胞への水分の漏出の結果生じ，肺静脈圧の中等度以上の上昇を示唆する。座位をとっている患者では，通常，下肺野に聞かれる。肺ラ音の聞こえる範囲は重要で，座位でも上肺野に聴取されるときは，肺野全域がうっ血状態であることを示す[6]。

#### (g)　III 音

III 音は，心室充満のうち急速充満期に，拡張しきった心室壁から発生すると考えられている。III 音は，心不全の拡張障害を反映しており，心不全が改善し，左室拡張末期圧が低下してくると消失することが多い[6]。

### (2) NYHA 心機能分類

NYHA 心機能分類は，自覚症状を基に「総合的心機能」又は「心血管予備能（安静時の心血管機能ではなく，労作にどこまで追随できるのかを示す機能）」を評価する指標として広く用いられている（表 2.5.1.1.1-1）[4]。NYHA 心機能分類は生命予後と密接に関連している[6]。

表 2.5.1.1.1-1　　NYHA 心機能分類

| | |
|---|---|
| I | 心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。 |
| II | 軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生ずる。 |
| III | 高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労，動悸，呼吸困難あるいは狭心痛を生ずる。 |
| IV | 心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。 |

### 2.5.1.1.2　　心性浮腫の発症機序

心性浮腫は神経・体液性因子活性化，腎の体液調節機構破綻による循環血液量の増加，動静脈循環バランスの破綻や骨格筋ポンプ作用の減弱による静脈圧の上昇などにより生ずる。心機能が低下しても，生体は恒常性を維持すべく，体液を貯留して循環血液量を増やしたり，血圧を保つため血管を収縮したり，心拍出量を上げる代償機能が働く[7]。代償機能がバランスよく働いているときは無症状で経過するが，心機能のさらなる低下やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系，AVP 系，交感神経系が活性化され，代償機能が破綻すると，腎での水・ナトリウム再吸収を増加させて過剰な体液貯留が生じ，静脈圧が上昇する。骨格筋ポンプ作用の減弱も加わって静脈圧が上昇すると，毛細血管圧も上昇し，毛細血管内水分の毛細血管外への漏出が起こる。その結果，浮腫が生じる[8]。

### 2.5.1.1.3　　心不全の疫学

本邦における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが，循環器疾患診療実態調査報告書（2019 年度実施・公表[9]）によると，2019 年度の循環器専門施設・研修関連施設・その他の施設における心不全による入院患者数は 28 万 9599 人（うち約半数の 13 万 4564 人が慢性心不全患者）で，年に約 1 万人ずつ増加している。また，心不全の外来患者数は推計で 2005 年に約 100 万人，2020 年に約 120 万人，2030 年に約 130 万人に達するとされている[10]。慢性心不全は高齢者に多い疾患であり，高齢化社会を迎える本邦では今後ますます患者数は増えると予想される。

国内で行われた急性・慢性心不全に関する大規模登録研究の結果を表 2.5.1.1.3-1 に示した。いずれの調査でも平均年齢は約 70 歳と登録患者の多くが高齢であった。慢性心不全では，基礎心疾患は虚血性心疾患が最も多くを占め，合併症の有病率は研究により数値にばらつきがあるものの高血圧，糖尿病，慢性腎臓病（CKD）及び心房細動が高率に認められた。急性心不全では，高血圧，糖尿病，脂質異常症，心房細動の合併が多く，急性心不全の原因は虚血性心疾患が最も多かった。また，起座呼吸を呈する患者が 63.3%であった。薬物治療は，急性，慢性心不全ともにル

ープ利尿薬が最も多かった。

**表 2.5.1.1.3-1　　本邦における心不全患者を対象とした大規模登録研究**

| 研究名 | JCARE-CARD[11] | CHART-1（Stage C/D）[12] | CHART-2（Stage C/D）[12] | ATTEND（急性心不全）[13] |
|---|---|---|---|---|
| 登録期間 | 2004-2005 | 2000-2004 | 2006-2010 | 2007-2011 |
| 登録症例数 | 2,675 | 1,078 | 4,735 | 4,842 |
| 平均年齢[a] | 71.0 ± 13.4 | 68.7 ± 13.4 | 68.9 ± 12.3 | 73.0 ± 13.8 |
| 男性（%） | 59.7 | 64.5 | 68.4 | 58.0 |
| 基礎心疾患（%） | | | | |
| 虚血性心疾患 | 32.0 | 26.4 | 47.1 | 31.1 |
| 高血圧性心疾患 | 24.6 | 17.7 | 9.9 | 17.7 |
| 弁膜症 | 27.7 | 23.8 | 23.8 | 19.4 |
| 心筋症 | 18.2 | - | - | 12.7 |
| 合併症（%） | | | | |
| 高血圧 | 52.9 | 47.4 | 74.3 | 69.4 |
| 糖尿病 | 29.9 | 19.5 | 23.3 | 33.8 |
| 心房細動 | 35.2 | 42.3 | 31.0 | 39.6 |
| CKD | - | 49.5 | 47.3 | - |
| 心室頻拍 | 6.2 | 20.1 | 6.8 | 10.4 |
| 脂質異常症 | 24.8 | - | - | 36.6 |
| 慢性肺疾患 | 6.7 | - | - | 9.5 |
| LVEF（左室駆出率）[a]（%） | 42.2 ± 17.6 | 50.9 ± 16.0 | 56.9 ± 15.5 | 53.4（≤ 40%）[b] |
| 入院時現症（%） | | | | |
| 心拍数（拍/秒）[a] | - | 74.7 ± 14.3 | 72.4 ± 14.9 | 98.6 ± 29.1 |
| 収縮期血圧（mmHg）[a] | - | 126.3 ± 19.1 | 126.3 ± 19.2 | 145.5 ± 36.7 |
| 起座呼吸 | - | - | - | 63.3 |
| 発作性夜間呼吸困難（%） | - | - | | 53.0 |
| ラ音（%） | - | - | - | 71.2 |
| 末梢性浮腫（%） | - | - | - | 66.9 |
| 薬物治療（%） | | | | |
| ACE 阻害薬 | 37.4 | 57.4 | 44.6 | 14.8/16.7[c] |
| アンジオテンシン受容体拮抗薬 | 44.4 | 13.1 | 31.8 | 41.7/41.2[c] |
| β 遮断薬 | 48.6 | 27.9 | 49.0 | 36.6/39.7[c] |
| ループ利尿薬 | 79.1 | 76.3 | 50.9 | 47.0/52.9[c] |
| ジギタリス製剤 | 30.9 | 48.1 | 23.5 | - |
| 硝酸薬 | 23.3 | 16.8 | 26.3 | - |
| カルシウム拮抗剤 | 25.2 | - | - | 33.6/35.0[c] |
| 入院中の静注投与（%） | | | | |
| 利尿薬 | 88.2 | - | - | 73.5/78.4[c] |
| 血管拡張薬 | - | - | - | 75.3/82.8[c] |
| 強心薬 | - | - | - | 15.3/18.4[c] |

[a] 平均 ± 標準偏差，[b] LVEF≤ 40%の割合，[c] 合併症（高血圧/糖尿病）別での集計

#### 2.5.1.2　心性浮腫に対する標準的な治療

うっ血に基づく心不全症状を有する患者，すなわち心性浮腫患者に対して症状の改善を目的に使用される利尿薬は，①ループ利尿薬，②サイアザイド系利尿薬，③抗アルドステロン薬，④バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬の 4 種類がある。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[4]では，HFrEF（LVEF の低下した心不全）の治療薬として①～③の利尿薬が推奨クラス I（治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している）に，④はクラス II a（エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い）に分類されており，HFpEF（LVEF の保たれた心不全）の治療薬としても「うっ血に伴う自覚症状軽減目的での利尿薬投与」が推奨クラス I に，「急性心不全入院中に導入されたトルバプタンを，うっ血コントロールを目的として退院後も継続投与」がクラス II a に分類されている。ループ利尿薬は，これらの利尿薬の中で最も強力で，心性浮腫治療の第一選択薬とされている。うっ血性心不全など急性期の浮腫に対してはループ利尿薬が最も効果が認められるが，ループ利尿薬単剤では，遠位曲尿細管や集合管での $Na^+$再吸収が亢進し，次第に抵抗性を生じるようになる。サイアザイド系利尿薬は，降圧効果が強いが利尿作用が弱いため，高血圧合併例や軽症例に用いられる。また，ループ利尿薬と相加作用があるため，ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合には，併用投与が考慮される。抗アルドステロン薬は，利尿作用は弱いが，カリウムやマグネシウムの喪失を防ぐことから，血清電解質低下が問題となる場合に選択される。バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬（トルバプタン）は，他の利尿薬を投与しても効果不十分な場合に使用されている。

##### 2.5.1.2.1　経口投与可能な水利尿薬（トルバプタン）による治療

バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬であるトルバプタンは，腎集合管に存在する $V_2$-受容体に対する AVP の結合を特異的に阻害して，電解質の排泄に影響を与えず水排泄の増加（水利尿）をもたらす。従来から第一選択薬として広く使用されているループ利尿薬は，尿中への電解質排泄量を増加させることによって利尿作用を示す薬剤であったため，血清電解質濃度が低下した患者には使いづらく，また腎機能を悪化させる可能性もあることから[14]，効果不十分であっても増量ができないなどの問題があった。一方，トルバプタンは，作用機序が従来の利尿薬と異なるために効果の上乗せが期待できるとともに，血清電解質濃度を低下させず，腎機能に及ぼす影響も少ないことから[15,16]，従来の利尿薬の増量や投与継続が困難な患者に対しても投与できるという特長を有している。

本邦では，商品名「サムスカ®錠」として，2010 年に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」，2013 年に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」，2014 年に「腎容積が既に増大しており，かつ，腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」，及び 2020 年に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症」の治療薬として承認されている。2021 年現在，普通錠に加えて，口腔内崩壊錠及び顆粒剤についても剤形追加の承認が得られており，臨床使用されている。

#### 2.5.1.2.2　静脈内投与可能な利尿薬による治療

急性心不全患者において，急性心原性肺水腫を呈する場合には，起座呼吸を示し $SpO_2$（経皮的動脈血酸素飽和度）が 90%未満であることが多く，呼吸管理と血管拡張による迅速な肺うっ血の解除が必要とされる。呼吸困難症状の軽減のため NPPV（非侵襲的陽圧換気）を使用している場合や，酸素化不良により意識レベルが低下している場合には，経口剤の使用が困難であり，体液貯留が認められる場合には静脈内投与可能な利尿薬が用いられる。急性・慢性心不全診療ガイドラインでも，救急搬送後 10 分以内にトリアージを行い，60 分以内に NPPV や利尿薬を使用することが推奨されている [4]。また本邦における多施設コホートによる観察研究では，救急搬送から 60 分未満にフロセミドが投与された早期治療症例は院内死亡率が低値であったことが報告されている [17]。

さらに，慢性心不全患者においても，心不全に起因する中心静脈圧上昇に伴う腸管浮腫の影響により，腸管における吸収障害が生じている場合 [18,19]や，加齢，脳血管障害，神経変性疾患などで嚥下機能が低下している場合，胃瘻や腸瘻を使用している場合には静脈内投与可能な利尿薬を用いた治療が有効である。

現在国内では，心性浮腫に対して使用される静脈内投与可能な利尿薬は，ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の 2 種類のみである。経口剤と同様，ループ利尿薬が第一選択薬であり，ループ利尿薬に対して抵抗性が認められる場合や血清カリウムなどの電解質濃度低下が問題となる場合に抗アルドステロン薬が併用投与される。しかしながら，前述のとおり，これらの既存の静脈内投与可能な利尿薬だけでは十分な効果が得られない場合や，血清ナトリウムなどの電解質濃度低下が問題となり利尿薬を増量できない場合もある。

### 2.5.1.3　本剤の開発を支持する科学的根拠

OPC-61815 はトルバプタンのプロドラッグであり，静脈内投与が可能である。OPC-61815 は静脈内投与後に生体内で加水分解され，活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。トルバプタンは，既存の塩類排泄型利尿薬と作用機序が異なり，腎集合管にて AVP による水の再吸収を阻害し，電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿）を示す。そのため，OPC-61815 を既存の利尿薬に追加投与すると，トルバプタンと同様に，塩類排泄型利尿薬に認められる血清電解質低下などの副作用発現のリスクを増加させることなく，自由水排泄による利尿効果が期待される。また，既存の利尿薬の効果が減弱し，利尿効果が不十分な場合でも，本剤は既存の利尿薬とは作用機序が異なることから，追加投与することでさらなる利尿効果が期待される。

さらに，OPC-61815 は静脈内投与可能な水利尿薬（バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬）であるため，経口剤の投与が困難な心不全患者や経口剤の吸収性に問題のある心不全患者など，新たな場面での臨床的有用性が期待される。また，OPC-61815 静脈内投与においてはトルバプタン経口投与より早く血中のトルバプタンが $t_{max}$ に達することから，水利尿作用が早く発現することも期待される。

以上のことから，本剤は，本邦においてトルバプタンと同様に，ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留の治療に対して，有益な治療手段になり得ると考えられ，

本剤の臨床使用が可能となれば，静脈内投与による利尿薬の選択肢が広がるものと期待される。

### 2.5.1.4　臨床試験計画

20[redacted] 年から 20[redacted] 年にかけて，第 I 相試験として，健康成人を対象に単回投与試験（263-[redacted]-001）及び反復投与試験（263-[redacted]-001）を実施した。反復投与試験（263-[redacted]-001）において，OPC-61815 を 1 分間かけて静脈内投与した際に，5 分間かけて静脈内投与した単回投与試験（263-[redacted]-001）やトルバプタンの健康成人を対象とした臨床試験成績では認められなかった有害事象（異常感，そう痒症，全身性そう痒症，紅斑）が高頻度に発現した。投与速度がこれらの有害事象発現の要因である可能性が考えられたため，さらに健康成人を対象に OPC-61815 静脈内投与速度（2 時間，5 分間，1 分間）による影響を検討する投与速度検討試験（263-[redacted]-005）を実施し，それ以降の試験は 1 時間投与で実施した。

2017 年より心性浮腫患者を対象とした 3 つの臨床試験を実施し，OPC-61815 の有効性及び安全性を評価した。トルバプタンが心性浮腫患者に対する唯一の水利尿薬であることを踏まえ，第 III 相試験に先立ち，トルバプタン錠 15 mg と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 の用量を探索することを目的とした第 II 相試験（263-102-00001）を実施した。2019 年より，第 II 相試験で特定した OPC-61815 の予定推奨用量（16 mg）を用いて，トルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証する第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）を実施した。さらに，OPC-61815 は既承認の利尿薬の注射剤と同様に経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に対しても使用が想定される。そこで，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象に，OPC-61815 8 mg 又は 16 mg を用いて，OPC-61815 の安全性及び有効性を確認することを目的とした，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）を実施した。

OPC-61815 の申請に際して，健康成人及び心性浮腫患者を対象とする第 I 相，II 相及び III 相臨床試験成績を評価資料とした。評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5.1.4-1 に示す。

**表 2.5.1.4-1　評価に用いた臨床試験の概要**

| | 相 | 試験種類 | 試験番号 | 試験内容（OPC-61815 の用量） |
|---|---|---|---|---|
| 国内 | I | PK | 263-[redacted]-001 | 単回投与時の薬物動態試験（0.3～30 mg） |
| | | PK | 263-[redacted]-001 | 7 日間反復投与時の薬物動態試験（1.25 mg，5 mg，20 mg） |
| | | PK | 263-[redacted]-005 | 単回投与時の投与速度検討試験（7.5 mg，15 mg） |
| | | PD | 263-102-00005 | QT/QTc 評価試験（16 mg，32 mg） |
| | | PK | 263-102-00008 | OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（4 mg） |
| | II | PK | 263-102-00001 | 心性浮腫患者を対象とした第 II 相試験（2 mg，4 mg，8 mg，16 mg） |
| | III | 有効性<br>安全性 | 263-102-00003 | 心性浮腫患者を対象とした非劣性検証試験（16 mg） |
| | | | 263-102-00004 | 経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（8 mg，16 mg） |
| 海外 | I | PK | 263-102-00006 | $^{14}$C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（16 mg） |

PK：薬物動態，PD：薬力学

### 2.5.1.5　規制当局による助言

心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験の実施に先立ち，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に対面助言［[redacted]相談（オーファン以外）］を行い，[redacted]（[redacted]試験）について相談した。また，[redacted]相談を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した。医薬品医療機器総合機構より，[redacted]における本剤[redacted]と[redacted]の[redacted]を検討した上で，[redacted]試験における[redacted]を設定する必要があること，[redacted]本剤の[redacted]が[redacted]する必要があること，その際に[redacted]及び[redacted]に関する規定は[redacted]である等の助言を得た（受付番号：[redacted]，資料番号 1.13.2-01 参照：[redacted]相談議事録，受付番号：[redacted]，資料番号 1.13.2-03 参照：[redacted]相談結果要旨）。これらの助言を踏まえ，臨床データパッケージに，心性浮腫患者における本剤の静脈内投与時とトルバプタン錠経口投与時の用量－曝露量の関係等を検討する第 II 相試験（263-102-00001），体重を有効性の主要評価項目として，トルバプタン錠 15 mg に相当する本剤の予定推奨用量に対するトルバプタン錠 15 mg との非劣性を検証する第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003），及び経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）を含めることとした。また，263-102-00004 試験の実施に先立ち，医薬品医療機器総合機構との対面助言［[redacted]相談（オーファン以外）］を，書面により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 月[redacted] 日に実施し，[redacted]，及び本剤の[redacted]について相談した。臨床で本剤[redacted]が想定される場合を考慮し，[redacted] 試験で[redacted]した上で，本剤を[redacted]したときの[redacted]しておくことを勧めるなどの助言を得た（受付番号：[redacted]，資料番号 1.13.2-02 参照：[redacted]相談議事録）。

### 2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は静脈内投与製剤であるため，*in vitro* 溶出性及び生物薬剤学に関する試験は実施していない。市販予定製剤と治験用製剤の相違，各臨床試験で使用した製剤については 2.7.1.1.1 に示した。

## 2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料試験として蛋白結合，代謝及び薬物相互作用を検討する *in vitro* 試験を実施した。その内訳を表 2.5.3-1 に示した。

表 2.5.3-1　　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

| 分類 | 報告書番号 | 資料番号 | 主要目的 |
|---|---|---|---|
| 蛋白結合 | 020665 | 4.2.2.3-04 | OPC-61815 の蛋白結合率の算出 |
| | 033443 | 5.3.2.1-01 | OPC-61815 の結合蛋白の同定 |
| | 033655 | 5.3.2.1-02 | OPC-61815 のアルブミン分子上の結合サイト |
| 加水分解 | 020688 | 4.2.2.4-01 | 血清，S9，ホスファターゼによる OPC-61815 の加水分解 |
| 代謝プロファイル | 022006 | 4.2.2.4-02 | OPC-61815 の代謝プロファイル（肝臓 S9） |
| | 034015 | 4.2.2.4-03 | OPC-61815 の代謝プロファイル（肝細胞） |
| CYP 阻害作用 | 023353 | 5.3.2.2-01 | OPC-61815 の CYP 阻害作用 |
| | 031530 | 5.3.2.2-02 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 の CYP2B6 阻害作用 |
| CYP 誘導作用 | 028056 | 5.3.2.2-03 | OPC-61815 の CYP 誘導作用 |
| | 032472 | 5.3.2.2-04 | |
| | 033145 | 5.3.2.2-05 | OPC-61815 の CYP 誘導パラメータ算出 |
| | 031597 | 5.3.2.2-06 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 の CYP 誘導作用 |
| トランスポーター基質特性 | 024314 | 5.3.2.2-07 | OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）基質認識性 |
| | 033348 | 5.3.2.2-08 | |
| | 033365 | 5.3.2.2-09 | OPC-61815 のトランスポーター（BCRP）基質認識性 |
| | 033939 | 5.3.2.2-10 | OPC-61815 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）基質認識性 |
| トランスポーター阻害作用 | 024314 | 5.3.2.2-07 | OPC-61815 のトランスポーター（MDR1）阻害作用 |
| | 033365 | 5.3.2.2-09 | OPC-61815 のトランスポーター（BCRP）阻害作用 |
| | 033939 | 5.3.2.2-10 | OPC-61815 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3）阻害作用 |
| | 033255 | 5.3.2.2-11 | OPC-61815 のトランスポーター（OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）阻害作用 |
| | 033693 | 5.3.2.2-12 | OPC-61815 のトランスポーター（MATE1，MATE2-K）阻害作用 |
| | 033156 | 5.3.2.2-13 | OPC-61815 のトランスポーター（BSEP）阻害作用 |
| | 030998 | 5.3.2.2-14 | DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（MDR1）阻害作用 |
| | 030515 | 5.3.2.2-15 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（BCRP）阻害作用 |
| | 030703 | 5.3.2.2-16 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2）阻害作用 |
| | 030654 | 5.3.2.2-17 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（MATE1，MATE2-K）阻害作用 |
| | 030785 | 5.3.2.2-18 | トルバプタン，DM-4103，DM-4107 のトランスポーター（BSEP）阻害作用 |

OPC-61815 の臨床薬理試験として計 7 試験を実施した。有効性及び安全性試験として実施した第Ⅲ相非劣性検証試験（263-102-00003）でも，薬物動態（母集団薬物動態解析用のスパースサンプリング）及び薬力学的作用の検討を行った。第Ⅲ相非盲検試験（263-102-00004）でも薬力学的

作用を検討したが，併用される他の利尿薬の用法用量は変更可能な条件下で行った。また，母集団薬物動態解析及び生理学的薬物速度論（PBPK）解析をそれぞれ実施した。
その内訳を表 2.5.3-2，表 2.5.3-3 及び表 2.5.3-4 に示した。

表 2.5.3-2　　臨床薬理試験の一覧

| 分類 | 試験番号 | 資料番号 | 試験名略称 | 対象被験者 | 実施国 |
|---|---|---|---|---|---|
| 健康成人における薬物動態及び薬力学的作用試験 | 263-[redacted]-001 | 5.3.3.1-01 | 単回投与時の薬物動態試験 | 健康成人 | 日本 |
| | 263-[redacted]-001 | 5.3.3.1-02 | 7 日間反復投与時の薬物動態試験 | 健康成人 | 日本 |
| | 263-[redacted]-005 | 5.3.3.1-03 | 単回投与時の投与速度検討試験 | 健康成人 | 日本 |
| | 263-102-00006 | 5.3.3.1-04<br>5.3.3.1-05 | $^{14}$C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験 | 健康成人 | 英国 [a] |
| | 263-102-00005 | 5.3.4.1-01 | QT/QTc 評価試験 | 健康成人 | 日本 |
| 患者における薬物動態及び薬力学的作用試験 | 263-102-00001 | 5.3.3.2-01 | 第Ⅱ相試験 | 心性浮腫患者 | 日本 |
| 外因性要因の影響を検討した薬物動態試験 | 263-102-00008 | 5.3.3.4-01 | OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験 | 健康成人 | 日本 |

[a]　実施国は英国であったが，日本人を対象に実施。

表 2.5.3-3　　薬物動態又は薬力学評価を行った第Ⅲ相試験一覧

| 分類 | 試験番号 | 資料番号 | 試験名略称 | 対象被験者 | 実施国 |
|---|---|---|---|---|---|
| 有効性及び安全性試験 | 263-102-00003 | 5.3.5.1-01 | 第Ⅲ相非劣性検証試験 | 心性浮腫患者 | 日本 |
| | 263-102-00004 | 5.3.5.2-01 | 第Ⅲ相非盲検試験 | 心性浮腫患者のうち，経口摂取が困難又は不可能な患者 | 日本 |

表 2.5.3-4　　母集団薬物動態解析等の一覧表

| 分類 | 試験番号 | 資料番号 | 試験名略称 | 対象データ |
|---|---|---|---|---|
| 母集団薬物動態解析等 | 263-102-0002J | 5.3.3.5-01 | 母集団薬物動態解析 | 心性浮腫患者 |
| | 263-102-0001J | 5.3.3.5-02 | 生理学的薬物速度論解析 | 物理化学的データ，非臨床及び臨床試験成績（健康成人） |

## 2.5.3.1　薬物動態

### 2.5.3.1.1　分布・代謝・排泄

#### 2.5.3.1.1.1　分布

ヒト血清における $^{14}$C-OPC-61815（0.25～25 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 97.9%以上（97.9%～98.3%）であり，ヒト血清蛋白に対する結合率は高かった。OPC-61815 はヒト血清中では主にア

ルブミンに結合した。また，ヒト血清アルブミンにおける OPC-61815 の蛋白結合サイトには，ワルファリン結合サイト（サイト I）が関与していると考えられた（2.7.2.2.1.1 参照）。ヒト血漿における $^{14}$C-トルバプタン（0.1～10 μg/mL）の *in vitro* 蛋白結合率は 98.0%以上（98.0%～98.5%）であった。$^{14}$C-トルバプタンはヒト血漿中では主として血清アルブミンとα1-酸性糖蛋白に結合した（2.7.2.2.1.1 参照）。

#### 2.5.3.1.1.2　代謝

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果，OPC-61815 は血清中では加水分解されなかったが，肝臓，腎臓，肺及び小腸 S9 中では加水分解された。また，腎臓 S9 にホスファターゼ阻害剤カクテルを添加すると完全に加水分解が抑えられたことから，OPC-61815 の加水分解はホスファターゼにより行われると考えられ，さらに，ヒト由来アルカリホスファターゼ及びヒト由来酸性ホスファターゼが関与することが示された。OPC-61815 をヒト肝臓 S9 と反応させた結果，代謝物としてトルバプタン，DM-4104，DM-4110，及び DM-4119 が検出された。検出された代謝物はすべてトルバプタン及びトルバプタンを代謝させたときにみられる代謝物であり，リン酸エステル部位を有した代謝物は検出されなかった（2.7.2.2.1.2 参照）。

ヒト肝臓ミクロゾーム及び発現系ヒト CYP を用いた *in vitro* 試験の結果から，トルバプタンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された（2.7.2.2.1.2 参照）。

健康成人を対象とした $^{14}$C-OPC-61815（16 mg）を用いたマスバランス試験（263-102-00006）の結果，血漿中の代謝物は DM-4103（総曝露量の 31.8%）が最も多く，次いで OPC-61815 フリー体（12.3%），トルバプタン（5.11%），DM-4107（2.99%）の順であった。その他，DM-4104，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4128，DM-4129 が同定された。血漿中の未同定代謝物（いずれも 1%未満）はいずれも OPC-61815 フリー体及び既知代謝物のグルクロン酸抱合体と推定された。

ヒトにおける OPC-61815 の推定代謝経路及び代謝酵素を図 2.5.3-1 に示した。

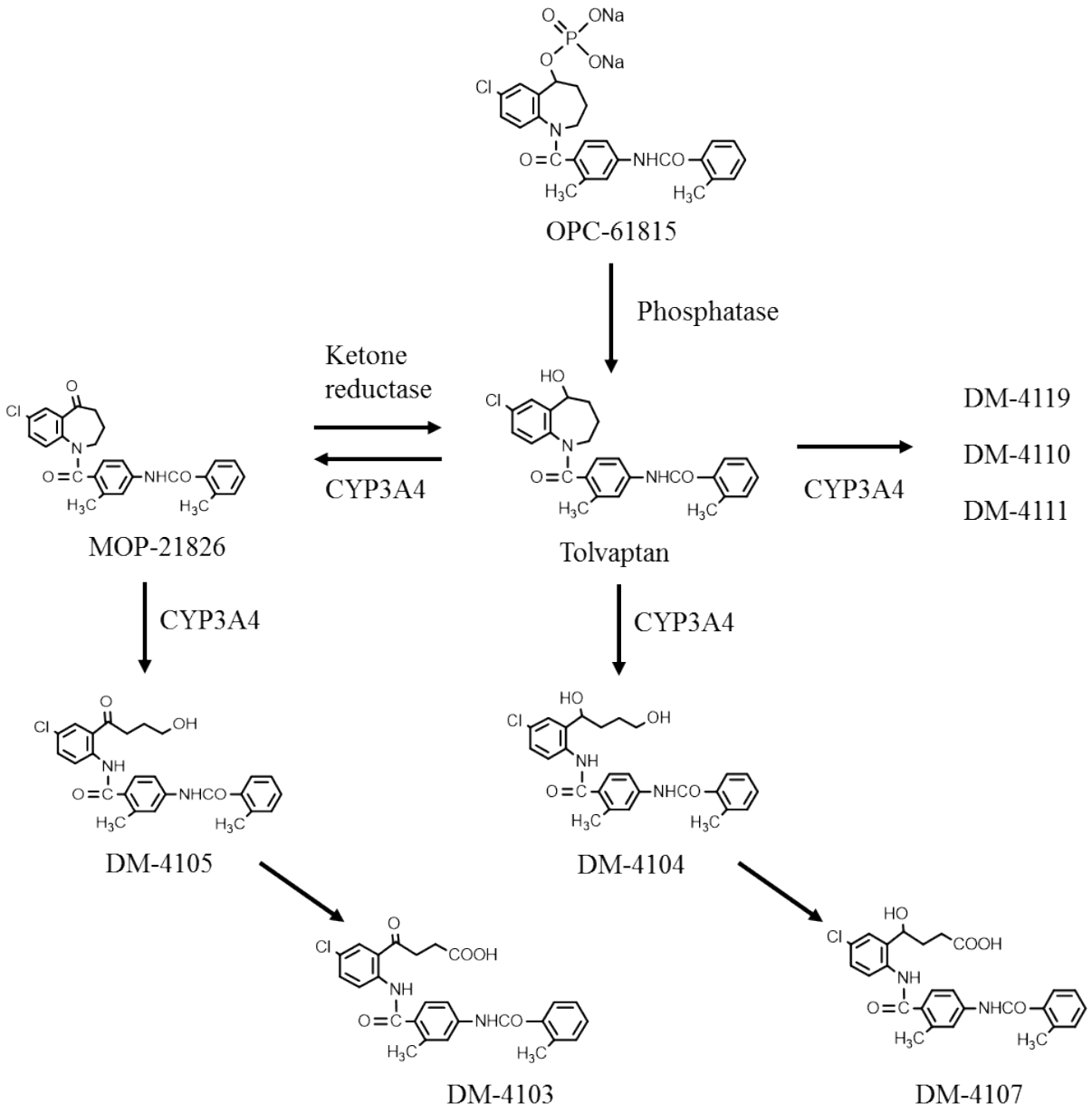



**図 2.5.3-1　　ヒトにおける OPC-61815 の推定代謝経路及び代謝酵素**

＜既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.2.2-01～06，資料番号 4.2.2.4-01 より作成＞

### 2.5.3.1.1.3　排泄

健康成人を対象に $^{14}$C-OPC-61815（16 mg）を用いたマスバランス試験（263-102-00006）の結果，投与開始後 168 時間までに，投与した放射能の 54.30%が尿中から，40.80%が糞中から回収された。尿中及び糞中からは OPC-61815 フリー体は検出されなかった。尿中及び糞中に最も多く排泄された代謝物は DM-4107 であり，投与した放射能の 14.14%及び 7.82%を占めた。尿中及び糞中ではそれ以外にトルバプタン，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4128，DM-4129，DM-4131，DM-4132 が同定され，糞中ではさらに DM-4103，DM-4104 も同定された。未同定代謝物を含む DM-4107 以外の各代謝物の尿中，糞中排泄率は，それぞれ投与量の 5%未満であった

（尿及び糞中排泄率の合計は 10%未満）。

#### 2.5.3.1.2　用量比例性

健康成人に OPC-61815 単回及び反復投与後の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC 及び $C_{max}$ について，パワーモデルにて用量比例性の検討を行った。

##### 2.5.3.1.2.1　OPC-61815 フリー体

0.3～30 mg 単回投与後の $AUC_{\infty}$については用量比例性が認められたが，1.25～20 mg 反復投与後の $AUC_{24h}$ については用量比例性が認められなかった。0.3～30 mg 単回投与後の $C_{max}$ については用量比例性が認められなかったが，1.25～20 mg 反復投与後の $C_{max}$ については，用量比例性が認められた。

##### 2.5.3.1.2.2　トルバプタン

0.3～30 mg 単回投与後の $AUC_{\infty}$及び 1.25～20 mg 反復投与後の $AUC_{24h}$ については，用量比例性が認められた。0.3～30 mg 単回投与後の $C_{max}$ については用量比例性が認められなかったが，1.25～20 mg 反復投与後の $C_{max}$ については用量比例性が認められた。

OPC-61815 フリー体，トルバプタンともに，用量比例性が認められなかったパラメータはあったものの，いずれも傾き（β）の値はおおよそ 1 であり（2.7.2.3.1.2 参照），臨床上，大きな問題とはならないと考えられた。

#### 2.5.3.1.3　健康成人と心性浮腫患者の薬物動態比較

OPC-61815 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの曝露量について，健康成人と心性浮腫患者間の比較を行った（2.7.2.3.1.3 参照）。比較データとしては，いずれも OPC-61815 16　mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した試験成績を用いた。

OPC-61815 フリー体の $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，健康成人に対して心性浮腫患者でそれぞれ 1.05 倍及び 1.36 倍であり大きな差はなかった。トルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$ は，健康成人に対して心性浮腫患者でそれぞれ 1.35 倍及び 2.00 倍であり，$C_{max}$ は健康成人と心性浮腫患者で大きく異ならなかったが，$AUC_{24h}$ は健康成人と比べて心性浮腫患者で高かった。

#### 2.5.3.1.4　OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態比較

健康成人，心性浮腫患者それぞれで，OPC-61815 静脈内投与時とトルバプタン経口投与時のトルバプタンの薬物動態について，投与経路間比較を行った。比較データとしては，いずれも OPC-61815 を 1 時間かけて単回静脈内投与又はトルバプタンを単回経口投与したデータを用いた。

##### 2.5.3.1.4.1　健康成人

OPC-61815 の静脈内投与では，トルバプタン経口投与の約半量の用量で，ほぼ同程度のトルバプタン曝露量が得られることが示された（表 2.7.2.3-3 参照）。また，OPC-61815 の投与時間の延長に伴いトルバプタンの $t_{max}$ は遅くなる傾向が認められたが，トルバプタンの $C_{max}$ が大きく低下

する傾向は認められなかった。OPC-61815（16 mg）を 1 時間かけて投与した場合のトルバプタンの $t_{max}$ は約 1.5 時間であり，トルバプタン（30 mg）経口投与時の $t_{max}$（2.0 時間）と比べて約 30 分早かったが，トルバプタンの $C_{max}$（OPC-61815 静脈内投与時：209 ± 45.5 ng/mL，トルバプタン経口投与時：213.37 ± 75.75 ng/mL）は同程度であった（表 2.7.2.3-4 参照）。

#### 2.5.3.1.4.2　心性浮腫患者

OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン 15 mg 経口投与時のトルバプタン曝露量と同程度であることが示された（図 2.7.2.3-1，表 2.7.2.3-5 参照）。また，OPC-61815（16 mg）を 1 時間かけて投与した場合のトルバプタンの $t_{max}$ の中央値は 2 時間（投与開始後 2 時間）であり，トルバプタン（15 mg）経口投与時のトルバプタンの $t_{max}$ の中央値（4.0 時間）と比べて 2 時間早かったが，トルバプタンの $C_{max}$（OPC-61815 静脈内投与時：312 ± 123 ng/mL，トルバプタン経口投与時：260 ± 161 ng/mL）は同程度であった（表 2.7.2.3-5 参照）。

### 2.5.3.1.5　内因性要因の影響

#### 2.5.3.1.5.1　体重による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて共変量探索を行ったところ，体重が OPC-61815 フリー体の全身クリアランス（CL1）に対して統計的に有意な影響を与えた。また，過去に実施した心性浮腫患者を対象としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析（156-[redacted]-003）において，体重はトルバプタンのクリアランス及び分布容積に対して統計的に有意な影響を与える共変量として検出されたことから，本解析でもトルバプタンの全身クリアランス（CL5），トルバプタンの中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス（Q3），トルバプタンの中央コンパートメントの分布容積（V5）及びトルバプタンの末梢コンパートメントの分布容積（V6）に対して体重を共変量として組込んだ。

最終モデルを用いて，OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時（1 時間）の OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{24h}$）をシミュレーションし，体重別に比較したところ，体重の増加に応じて OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの曝露量が低下することが示された。体重 60 kg の被験者と比較して体重 30 kg 及び 90 kg の被験者では OPC-61815 の $C_{max}$ がそれぞれ 1.1 倍及び 0.95 倍，OPC-61815 の $AUC_{24h}$ がそれぞれ 1.3 倍及び 0.88 倍になると推定された。体重 60 kg の被験者と比較して体重 30 kg 及び 90 kg の被験者ではトルバプタンの $C_{max}$ がそれぞれ 1.6 倍及び 0.73 倍，トルバプタンの $AUC_{24h}$ がそれぞれ 1.5 倍及び 0.76 倍になると推定された（2.7.2.3.1.5(1)参照）。

#### 2.5.3.1.5.2　年齢及び性別による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）での共変量探索の結果，年齢及び性別による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した健康成人（外国人）にトルバプタン 60 mg を単回又は反復経口投与した試験結果から，年齢及び性別によるトルバプタンの薬物動態への影響は認められていない（156-[redacted]-202）。過去に実施した心性浮腫患者を対象

としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析（156-[redacted]-003）においても年齢及び性別によるトルバプタンの薬物動態への影響は認められなかった（2.7.2.3.1.5(2)参照）。

#### 2.5.3.1.5.3　腎機能低下による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて腎機能分類（eGFR に基づく，詳細は表 2.7.2.3-8 参照）について共変量探索を行った結果，腎機能分類による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した程度の異なる腎機能障害を有する患者（CrCL < 30 mL/min，CrCL = 30～60 mL/min，CrCL > 60 mL/min）にトルバプタン 60 mg を単回経口投与した結果，トルバプタンの $AUC_{\infty}$はそれぞれ 7360 ng·h/mL，6980 ng·h/mL 及び 3890 ng·h/mL であった（156-[redacted]-282）。健康成人にトルバプタン 60 mg を単回経口投与したときのトルバプタンの $AUC_{\infty}$（3414 ng·h/mL，156-[redacted]-233）と比べて，CrCL < 30 mL/min，CrCL = 30～60 mL/min 及び CrCL > 60mL/min でそれぞれ 2.2 倍，2.0 倍及び 1.1 倍であった（2.7.2.3.1.5(3)参照）。

#### 2.5.3.1.5.4　肝機能低下による影響

本申請用に実施した心性浮腫患者での母集団薬物動態解析（263-102-0002J）にて肝機能分類（NCI-ODWG に基づく，詳細は表 2.7.2.3-8 参照）について共変量探索を行った結果，肝機能分類による OPC-61815 フリー体の薬物動態への影響は認められなかった。

また，トルバプタンの薬物動態に対する影響については，過去に実施した肝性浮腫患者を対象としたトルバプタン経口投与時の母集団薬物動態解析（156-[redacted]-004）でトルバプタン 15 mg を経口投与したときのトルバプタンの $AUC_{\infty}$は，中等度肝障害（Child-pugh 分類 A 又は B）の患者で 1618 ng·h/mL，重度肝障害（Child-pugh 分類 C）の患者で 2172 ng·h/mL であった。健康成人にトルバプタン 15 mg を経口投与したときのトルバプタンの $AUC_{\infty}$（698 ng·h/mL，156-[redacted]-001）と比べて，中等度肝障害では 2.3 倍，重度肝障害では 3.1 倍であった（2.7.2.3.1.5(4)参照）。

### 2.5.3.1.6　外因性要因の影響

#### 2.5.3.1.6.1　薬物相互作用

##### (1)　OPC-61815 が他剤に与える影響

###### (a)　CYP 阻害

心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの，9 種類の CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4）に対する OPC-61815 の阻害能を薬物相互作用ガイドライン［「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号）］に従って評価した（表 2.7.2.5-1 参照）。いずれの分子種でも想定される臨床用量において OPC-61815 が阻害作用を示す可能性は低く，いずれの CYP 分子種の基質とも相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

(b)　CYP 誘導

OPC-61815 による CYP1A2，2B6，2C9 及び 3A4 の誘導作用を検討した結果，CYP1A2 に対する誘導作用は認められなかったが，CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対してはいずれも濃度依存的に mRNA を増加させ，誘導作用が認められた。そこで，OPC-61815 の CYP2B6，CYP2C9 及び CYP3A4 に対する誘導パラメータを算出し，心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの OPC-61815 の誘導能を薬物相互作用ガイドラインに従って評価した（表 2.7.2.5-2 参照）。

OPC-61815 は，CYP2B6 に対して臨床で誘導作用を示す可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の PBPK モデルを用いて，OPC-61815 の CYP2B6 の誘導作用の強度について検討した。現時点では CYP2B6 の特異的な基質はない（薬物相互作用ガイドラインの「表 1-4．P450 の in vivo 基質（指標薬）の代表例」参照）ため，指標薬には CYP2B6 の寄与率が約 20%であるブプロピオンを用いた。その結果，ブプロピオンの AUC 比（OPC-61815 併用時の $AUC_{\infty}$/非併用時の $AUC_{\infty}$）は 1.00 であり，影響は認められなかった。また，誘導能を *in vitro* 誘導試験の 100 倍強い条件（$E_{max}$ を 10 倍及び $EC_{50}$ を 1/10）とした感度分析の結果でもブプロピオンの AUC 比は 0.94 であった。したがって，想定される臨床用量（16 mg）において，OPC-61815 は一部 CYP2B6 により代謝される薬剤と併用した場合でも，その薬物動態に与える影響は小さいと考えられた（2.7.2.3.1.8(3)(c)参照）。

OPC-61815 は，CYP2C9 に対して臨床で誘導作用を示す可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の PBPK モデルを用いて，CYP2C9 の特異的基質である S-ワルファリンの薬物動態に及ぼす OPC-61815 の影響を検討した。その結果，S-ワルファリンの AUC 比（OPC-61815 併用時の $AUC_{\infty}$/非併用時の $AUC_{\infty}$）は 1.00 であり，影響は認められなかった。また，誘導能を *in vitro* 誘導試験の 100 倍強い条件（$E_{max}$ を 10 倍及び $EC_{50}$ を 1/10）とした感度分析の結果でも，S-ワルファリンの AUC 比は 0.91 であった。したがって，想定される臨床用量（16 mg）において，OPC-61815 は CYP2C9 の基質と併用した場合でも，その薬物動態に与える影響は小さいと考えられた（2.7.2.3.1.8(3)(d)参照）。

OPC-61815 は，CYP3A4 に対して臨床で誘導作用を示す可能性が示唆された。そこで，OPC-61815 の臨床での CYP3A4 誘導の影響については，OPC-61815 の活性本体として生成するトルバプタンが CYP3A4 の特異的基質であることから，臨床試験において OPC-61815 を反復投与したときのトルバプタンの薬物動態の変動の有無に基づき，考察した。7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）において，OPC-61815 を健康成人に 20 mg の用量で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき，反復投与時のトルバプタン曝露量の実測値は，$AUC_{24h}$ が 1384 ng·h/mL，$C_{max}$ が 261.0 ng/mL であった。一方，単回投与時の結果に基づく反復投与時の曝露量の予測値は，$AUC_{24h}$ が 1402 ng·h/mL，$C_{max}$ が 264.3 ng/mL で，実測値と同程度であったことから，OPC-61815 反復投与による CYP3A4 誘導の影響は認められなかった。なお，反復投与時の曝露量の予測値は，単回投与時のトルバプタンの予測累積係数（平均値：1.048）を単回投与時の曝露量の実測値（$AUC_{24h}$：1338 ng·h/mL，$C_{max}$：252.2 ng/mL）に乗じて求めた（表 2.7.2.3-7 参照）。また，心性浮腫患者における OPC-61815 の曝露量は健康成人と大きく異ならなかった（2.7.2.3.1.3(1)参照）。したがって，想定される臨床用量において OPC-61815 は

CYP3A4 を誘導する可能性は低く，CYP3A4 基質との相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

### (c)　トランスポーター阻害

心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの，各種トランスポーター（OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K）に対する OPC-61815 の阻害能を薬物相互作用ガイドラインに従って評価した（表 2.7.2.5-3 ）。いずれのトランスポーターでも，想定される臨床用量において OPC-61815 が阻害作用を示す可能性は低く，いずれのトランスポーター基質とも相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

### (d)　蛋白結合置換

OPC-61815 はヒト血清中では主にアルブミンに結合していると考えられる（2.7.2.2.1.1 参照）。心性浮腫患者における OPC-61815 16 mg 1 時間静脈内投与時の定常状態の $C_{max}$ は約 4 μM であり，血清中アルブミン濃度（400～600 μM）[20]と比べて 1/100 程度と非常に低く，OPC-61815 が血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

## (2)　他剤が OPC-61815 に与える影響

### (a)　CYP 基質

OPC-61815 はホスファターゼによって加水分解されるため，CYP 分子種を阻害又は誘導するような他剤と併用しても，OPC-61815 の薬物動態は影響を受けないと考えられる。活性本体であるトルバプタンは主に CYP3A4 で代謝される（2.7.2.2.1.2 参照）。ケトコナゾール 200 mg との併用によってトルバプタン 30 mg 経口投与時のトルバプタン $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になり，また，リファンピシン 600 mg との併用によってトルバプタン 240 mg 経口投与時のトルバプタン $C_{max}$及び $AUC_t$はそれぞれ 83%及び 87%低下することが示されている（156-[redacted]-201，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.4-01 及び 156-[redacted]-239，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.4-03）。CYP3A4 は消化管及び肝臓に存在し，その初回通過効果に寄与していると考えられる。静脈内投与時には消化管及び肝臓での初回通過効果はないため，静脈内投与時の薬物動態への CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の影響は，経口投与時よりも小さいと考えられる。

Simcyp（V19）による OPC-61815 及びトルバプタンの PBPK モデルを用いて，ケトコナゾール 200 mg 又はリファンピシン 600 mg との併用による OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタン曝露量への影響の程度を推定し，トルバプタン経口投与時のトルバプタン曝露量への影響の程度と比較した。なお，比較対象のトルバプタン経口投与時の影響についても，トルバプタンの PBPK モデルを用いて求めた。ケトコナゾール 200 mg との併用により，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$はそれぞれ 1.6 倍及び 3.3 倍になると推定された。トルバプタン経口投与時のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$はそれぞれ 2.5 倍及び 5.1 倍になると推定されたことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$に対するケトコナゾールの影響が小さくなることが示唆された（2.7.2.3.1.8(3)(a)参照）。

リファンピシン 600 mg との併用により，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$はそれぞれ 41%低下及び 69%低下すると推定された。トルバプタン経口投与時のトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$は 79%低下及び 88%低下であったことから，経口投与時と比べて静脈内投与時にはトルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$に対するリファンピシンの影響が小さくなることが示唆された（2.7.2.3.1.8(3)(b)参照）。

#### (b)　トランスポーター基質

*In vitro* 試験より，OPC-61815 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であることが示されている（2.7.2.2.1.4 参照）。OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤であるリファンピシン 600 mg との併用によって，OPC-61815 4 mg 静脈内投与時の OPC-61815 フリー体の $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$は幾何平均の比でそれぞれ 1.3 倍及び 1.9 倍に上昇したが，トルバプタンの $C_{max}$ 及び $AUC_{\infty}$は幾何平均の比でそれぞれ 0.9 倍及び 1.0 倍と大きく変わらなかった（2.7.2.3.1.6(1)(b)(ii)参照）。

#### (c)　蛋白結合置換

OPC-61815 の蛋白結合率は 97.9%～98.3%で 99%未満のため，薬物相互作用ガイドラインに基づくと，OPC-61815 が併用薬により影響を受ける可能性は低いと考えられる（2.7.2.3.1.6(1)(b)iii)参照）。

### 2.5.3.2　　薬力学的作用

OPC-61815 はバソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬であるトルバプタンのベンゾアゼピン環の水酸基をリン酸エステル化し，水溶性を高めた化合物であり，生体内ではこのリン酸エステル部位が加水分解され，トルバプタンが生成されて薬理作用を示すと考えられる。OPC-61815 はヒトバソプレシン $V_2$-受容体に親和性を示したが，その親和性はトルバプタンの約 1/14 であった（2.6.2.1.1.1 参照）。これを踏まえ，AUC（モル換算）に基づく総活性に占める OPC-61815 の活性寄与率を算出すると 10%前後であったことから，OPC-61815 の静脈内投与で期待される有効性は，主にトルバプタンの水利尿作用に起因しており，本剤の活性本体はトルバプタンと考えられる（2.7.2.3.2 参照）。

#### 2.5.3.2.1　　健康成人及び心性浮腫患者の薬力学的作用

##### 2.5.3.2.1.1　尿量，尿排泄速度・区間尿量，水分収支（飲水量－尿量）

###### (1)　1 日尿量（投与後 24 時間の累積尿量）

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均 1 日尿量は 3 mg 群以上で用量依存的に増加し，最高用量 30 mg 群ではプラセボ群の 2.7 倍であった（263-[redacted]-001）。過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg）では，平均 1 日尿量は 15 mg 以上で用量依存的に増加し，60 mg 群ではプラセボ群の 3.4 倍であった（156-[redacted]-001，既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 5.3.3.1-01）。OPC-61815 の単回投与時（263-[redacted]-001）及びトルバプタンの単回投与時（156-[redacted]-001）の 1 日尿量の比較から，健康成人では経口トルバプタンの約半量の OPC-61815 で同程度の 1 日尿量が得られると考えられた（表 2.7.2.3-

14 参照）。健康成人では，平均 1 日尿量は投与速度（1 分，5 分又は 2 時間）によって大きく異ならなかった（263-[redacted]-005）。健康成人に OPC-61815 を 7 日間反復静脈内投与したとき，単回投与後の尿量の増加は 7 日間反復投与によって増強されることはなかった。OPC-61815 20 mg 群では，単回投与後から 7 日間反復投与後まで一貫して明確な利尿作用を示した（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後，1 日尿量の平均値は治療期を通してベースラインから増加した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の 1 日尿量及び 1 日尿量のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時及びトルバプタン 15 mg 経口投与時ともに，1 日尿量のベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目に最大となり，約 1000～1300 mL であった（263-102-00003）。

### (2) 尿排泄速度（時間当たりの尿量）・区間尿量

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均尿排泄速度は投与開始後 0～2 時間（30 mg 群では投与開始後 2～4 時間）で最大となった。最高用量 30 mg 群での平均尿排泄速度の最大値は約 600 mL/h であった（263-[redacted]-001）。過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg）では，平均尿排泄速度は投与後 0～2 時間でプラセボ群に比べ増加が認められ，投与後 2～4 時間で最大となった。60 mg 群での平均尿排泄速度の最大値は約 700 mL/h であった（156-[redacted]-001）。健康成人に OPC-61815 を 7 日間反復静脈内投与したとき，7 日間反復静脈内投与後の平均尿排泄速度の最大値は 5 及び 20 mg 群ともに単回投与後より低値を示した（263-[redacted]-001）。健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度で単回静脈内投与したとき，トルバプタンの $t_{max}$ の中央値は，ボーラス（1 分又は 5 分）投与時と比べて，2 時間投与時で 1.5～2 時間程度遅く，平均尿排泄速度の上昇もボーラス投与時と比べて，2 時間投与時で 1.5～2 時間遅かった。平均尿排泄速度の最大値は投与速度によって大きく異ならなかった（263-[redacted]-005）。

心性浮腫患者において OPC-61815 の 1 時間静脈内投与時には，トルバプタン経口投与時よりトルバプタンの $t_{max}$ が約 2.0 時間早いため（263-102-0002J），OPC-61815 の 1 時間投与時にはトルバプタン経口投与時と比較して早期の尿排泄速度の上昇が予想される。

心性浮腫患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者において，OPC-61815 8 mg で投与開始し，投与 2 又は 3 日目に増量基準に準じて 16 mg に増量又は 8 mg を継続して 1 時間かけて静脈内投与したときの 1 時間当たりの尿量は，ベースラインと比べて，投与 1 日目の投与開始後 0～1 時間には上昇し始め，投与開始後 1～2 時間には最大となった。

### (3) 1 日水分収支（投与後 24 時間の累積水分収支，水分収支 = 飲水量－尿量）

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均 1 日水分収支は 3 mg 群以上で用量依存的に負の値を示した（263-[redacted]-001）。過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg）では，平均 1 日水分収支は 15 mg 群以上でほぼ用量依存的に負の値を示した（156-[redacted]-001）。健康成人に OPC-61815 を 7 日間反復静脈内投与したとき，平均 1 日水分収支の推移は反復投与 2 日目以降，プラセボ群と同様であった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 静脈内投与により 1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は治療期を通して負の値を示した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の 1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった。

OPC-61815 16 mg 静脈内投与時及びトルバプタン 15 mg 経口投与時ともに，1 日水分収支のベースラインからの変化量の平均値は投与 1 日目に最大となり，約−800 ～−600 mL であった（263-102-00003）。

#### 2.5.3.2.1.2　血清電解質濃度，血清浸透圧

##### (1)　血清 Na 濃度

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均血清 Na 濃度は 3 mg 群以上で投与終了後から上昇し，投与終了後 2～8 時間で最大濃度に達したが，投与終了後 24 時間にはほぼベースラインに戻った。投与終了後 24 時間以内の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値は 3 mg 群以上で概ね用量依存的に上昇しており，その最大値は 30　mg 群で 4.0 mEq/L であった（263-[redacted]-001）。これらの血清 Na 濃度の変動は，過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg，156-[redacted]-001）と比べて，トルバプタン曝露量が相当する用量範囲（OPC-61815 静脈内投与：7.5～30 mg，トルバプタン経口投与：15～60 mg）でほぼ同様であった。

健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度[a]（5 分，1 時間又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの平均血清 Na 濃度及び血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の平均値が最大値に達するまでの時間は，ともに 7.5 mg では 2 時間投与時より 5 分投与時の方が早かったが，15 mg では投与速度による注目すべき違いは認められず，いずれの用量でも最大値そのものには投与速度による注目すべき違いは認められなかった（図 2.7.2.3-11 及び図 2.7.2.3-12 参照）。健康成人において OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた血清 Na 濃度の上昇は，単回投与後よりも小さかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 静脈内投与時の血清 Na 濃度は，投与 1 日目の投与開始後には明らかな変動は認められなかったが，投与 2 日目の投与開始前にはベースラインと比べて上昇し，治療期を通してその上昇した値を維持した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の血清 Na 濃度の平均値はトルバプタン 15 mg 経口投与時と同様であった。また，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の血清 Na 濃度のベースラインから 24 時間以内の変化量の平均値はトルバプタン 15　mg 経口投与時と同程度であった（263-102-00003）。

##### (2)　血清 K 濃度

健康成人に OPC-61815 を単回投与（0.3～30 mg）又は 7 日間反復静脈内投与（1.25～20 mg）したとき，いずれの用量でも平均血清 K 濃度に明らかな変化は認められなかった（263-[redacted]-001，263-[redacted]-001）。これは過去に実施したトルバプタン単回経口投与時（15～60 mg）と同様であった（156-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の血清 K 濃度は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

---

[a]　比較可能な用量かつ投与初期の血清Na濃度データを持つ投与速度のみで比較検討した。1 分投与時には 7.5 mg，15 又は 16 mg かつ投与初期の血清 Na 濃度データがないため，1 分投与時については比較対象外とした。

### (3)　血清浸透圧

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均血清浸透圧は 3 mg 群以上で用量依存的な上昇が認められた。平均血清浸透圧は，投与終了後 2～4 時間で最大に達し，高用量ほど上昇が持続した。血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値も 3　mg 群以上で用量依存的な上昇が認められた（263-[redacted]-001）。これらの血清浸透圧の変動は過去に実施したトルバプタン単回経口投与時（15～60 mg，156-[redacted]-001）とほぼ同様で，トルバプタン曝露量が相当する用量範囲（OPC-61815 静脈内投与：7.5～30 mg，トルバプタン経口投与：15～60 mg）でともに用量依存的な上昇であった。平均血清浸透圧が最大に達するまでの時間はトルバプタン経口投与時（投与後 6 時間）より OPC-61815 静脈内投与で早かった。

健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度[b]（5 分又は 2 時間）で単回静脈内投与したときの血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値が最大値に達するまでの時間は，いずれの用量でも 2 時間投与時と比較して 5 分投与時の方が早かったが，最大値そのものは投与速度によって大きく異ならなかった（図 2.7.2.3-13 参照）。健康成人では OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた平均血清浸透圧の上昇は，単回投与後より小さかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血清浸透圧は，ベースラインと比べて上昇した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血清浸透圧のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（263-102-00003）。

## 2.5.3.2.1.3　尿中電解質排泄量

### (1)　1 日尿中 Na 排泄量

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均 1 日尿中 Na 排泄量は OPC-61815 30 mg 群でプラセボ群よりわずかに増加したが，OPC-61815 15 mg 群以下ではプラセボ群と大きく変わらなかった（263-[redacted]-001）。これらの 1 日尿中 Na 排泄量の変動は，過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg，156-[redacted]-001）と比べて，トルバプタン曝露量が相当する用量範囲（OPC-61815 静脈内投与：7.5～30 mg，トルバプタン経口投与：15～60 mg）で同様であった。健康成人に OPC-61815 を 7 日間反復静脈内投与したときの平均 1 日尿中 Na 排泄量は，いずれの OPC-61815 群（1.25～20 mg）でもプラセボ群と同様で，変化は認められなかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の 1 日尿中 Na 排泄量は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

### (2)　1 日尿中 K 排泄量

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均 1 日尿中 K

[b]　比較可能な用量かつ投与初期の血清浸透圧データを持つ投与速度のみで比較検討した。1 分及び 1 時間投与時には 7.5 mg，15 又は 16 mg かつ投与初期の血清浸透圧データがないため，1 分及び 1 時間投与時については比較対象外とした。

排泄量は OPC-61815 30 mg 群でプラセボ群よりわずかに増加したが，OPC-61815 15 mg 群以下ではプラセボ群と大きく変わらなかった（263-[redacted]-001）。過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg）では，平均 1 日尿中 K 排泄量はいずれの用量群でもプラセボ群より多かった（156-[redacted]-001）。健康成人に OPC-61815 を 7 日間反復静脈内投与したときの平均 1 日尿中 K 排泄量は OPC-61815 5 mg 群以上でプラセボ群より多かったが，その差は 7 日間反復投与後に小さくなった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者においても，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の 1 日尿中 K 排泄量は，治療期を通してベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15　mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

#### 2.5.3.2.1.4　尿浸透圧，自由水クリアランス

##### (1)　尿浸透圧

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，0.3 mg 群以上で平均尿浸透圧は投与開始後 0～2 時間から低下し，低張尿の排泄が認められた。高用量ほど低張尿の排泄が持続した（263-[redacted]-001）。これらの尿浸透圧の変動は，過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg，156-[redacted]-001）と比べて，トルバプタン曝露量が相当する用量範囲（OPC-61815 静脈内投与：7.5～30 mg，トルバプタン経口投与：15～60 mg）で同様であった。

健康成人に OPC-61815 を異なる投与速度で単回静脈内投与したとき，平均尿浸透圧の低下時期はボーラス（1 分又は 5 分）投与時と比べて，2 時間投与時で遅かったが，2 時間投与時でも投与開始後 1～1.5 時間までには低下した（263-[redacted]-005）。健康成人では OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた平均尿浸透圧の低下は，単回投与後と同程度であった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与後の尿浸透圧は治療期を通してベースラインと比べて低下した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の尿浸透圧のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（OPC-61815 群−148.4～−90.4 mOsm/kg，トルバプタン群−139.3～−99.3 mOsm/kg）（263-102-00003）。

##### (2)　自由水クリアランス

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，低張尿の排泄に伴い，平均自由水クリアランスはすべての用量群で投与後に正の値を示し，用量依存的に高値を示した（263-[redacted]-001）。この挙動は，過去に実施したトルバプタン単回経口投与時（15～60 mg）と同様であった（156-[redacted]-001）。健康成人において OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後に 5 mg 群以上で認められた平均自由水クリアランスの増加は，単回投与後よりも小さかった（263-[redacted]-001）。

#### 2.5.3.2.1.5　バイオマーカー

##### (1)　血漿中 AVP 濃度

健康成人では，OPC-61815 単回静脈内投与（0.3～30 mg，5 分投与）により，平均血漿中 AVP

濃度は 7.5 mg 群以上で投与終了後早期に上昇し，投与終了後 24 時間でもプラセボ群より高値を示したが，投与終了後 96 時間にはほぼベースラインに戻った（263-[redacted]-001）。過去に実施したトルバプタン単回経口投与（15～60 mg）での挙動もほぼ同様で，投与後より上昇し，投与後 24 時間でもプラセボ群より高値を示したのち，低下傾向を示した（156-[redacted]-001）。健康成人では OPC-61815 の 7 日間反復静脈内投与後の平均血漿中 AVP 濃度は，いずれの用量群（1.25～20 mg）でも明らかな変化は認められなかった（263-[redacted]-001）。

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中 AVP 濃度はベースラインと比べてわずかに上昇した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（263-102-00003）。

#### (2) 血漿中 BNP 濃度，血清中 NT-proBNP 濃度

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中 BNP 濃度及び血清中 NT-proBNP 濃度はベースラインと比べて低下した。OPC-61815 16 mg 静脈内投与時の投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中 BNP 濃度及び血清中 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量の平均値は，トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度であった（263-102-00003）。

#### (3) 血清中トロポニン濃度

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中トロポニン濃度はベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

#### (4) 血漿中レニン活性

心性浮腫患者において，OPC-61815 16 mg 静脈内投与時には，投与 5 日目の投与開始後 24 時間の血漿中レニン活性はベースラインと比較して注目すべき変化は認められなかった。トルバプタン 15 mg 経口投与時でも同様であった（263-102-00003）。

### 2.5.3.2.2 QTc 間隔に対する影響

ICH Guideline E14 に準じ，健康成人において OPC-61815 16 及び 32 mg 静脈内投与後に QTcF 延長が認められないことが示された（2.7.2.2.3.5(2)(c)参照）。

## 2.5.4　有効性の概括評価

### 2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験及び有効性成績

有効性の概括評価では，有効性評価に用いた国内臨床試験のうち，バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても体液貯留を有する心不全（心性浮腫）患者を対象とした第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）及び経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の成績に基づいて有効性を評価した。これらの試験一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。

表 2.5.4.1-1　　有効性の概括評価に用いた臨床試験一覧

| 評価/参考資料番号 | 対象患者 | 試験略名（試験番号） | 用量<br>投与方法 | 投与期間 | 有効性解析対象例数 |
|---|---|---|---|---|---|
| 評価資料<br>5.3.5.1-01 | 心性浮腫患者 | 第III相非劣性検証試験<br>（263-102-00003） | OPC-61815：16 mg<br>1 日 1 回静脈内（1 時間）投与<br><br>トルバプタン錠：15 mg<br>1 日 1 回経口投与 | 5 日間 | 294 例<br>OPC-61815：<br>149 例<br>トルバプタン：<br>145 例 |
| 評価資料<br>5.3.5.2-01 | 経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者 | 第III相非盲検試験<br>（263-102-00004） | OPC-61815：開始用量<br>8 mg（増量基準に準じて Day 2 又は Day 3 に<br>16 mg へ増量）<br>1 日 1 回静脈内（1 時間）投与 | 最長 5 日間 | 45 例 |

### 2.5.4.2　試験デザイン

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）は，心性浮腫患者に対する OPC-61815 16 mg の有効性及び安全性を検討した，多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（トルバプタン錠），ダブルダミー，並行群間試験である。主要な目的は体重変化量について OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証することである。OPC-61815 の活性本体はトルバプタンであり，OPC-61815 はトルバプタンの注射剤の位置付けとして開発された。トルバプタンは，既に有効性の評価が確立し，安全性プロファイルも明らかになっていることから，トルバプタンと有効性及び安全性を比較検討することにより OPC-61815 の臨床的位置付けの確認が可能と判断した。また，本邦ではループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対してトルバプタンが標準的な治療になっていることから，OPC-61815 の有効性を検証する第 III 相試験ではプラセボを対照薬に設定することは倫理的に困難と考えた。これらのことから，対照薬としてトルバプタン錠 15 mg を選択した。本試験では，被験者を OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群に無作為に割付け（割付け比 1：1），OPC-61815 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与又はトルバプタン錠 15 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期間は 5 日間とした。主要評価項目は最終投与時の体重のベースラインからの変化量，副次的評価項目はうっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比），NYHA 心機能分類とした。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）は，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に対する OPC-61815 の安全性及び有効性を検討した，多施設共同，非盲検，非対照試験である。主要な目的は安全性の評価であるが，有効性評価項目として体重なども評価した。本試験では，トルバプタンの添付文書で禁忌とされる口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者が対象となることからトルバプタン錠を対照薬とすることは不可能であること，また，本試験では早急にうっ血症状を改善する必要がある急性心不全患者が含まれ，かつ既存の利尿薬を投与しても効果不十分と判断された患者を対象とするため，プラセボを対照薬に設定することは倫理的に問題があると考えられたことから，対照薬を設定しなかった。本試験では，飲水のみで水分管理ができない患者が対象となることから，投与開始直後の水利尿作用による高ナトリウム血症や脱水などのリスクを考慮し，OPC-61815 8 mg から投与を開始し，増量基準に準じて 16 mg へ増量，又は 8 mg を継続して投与することとした。16 mg 投与後に減量が必要と判断された場合は，8 mg へ減量することとし，減量後の 16 mg への再増量は不可とした。用法は，第 III 相非劣性検証試験と同様に 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与とした。投与期間は最長 5 日間としたが，うっ血性所見がすべて消失し，体液貯留のさらなる改善が必要ない，又は飲水のみで水分管理が可能と判断された場合には，投与期間が 5 日未満でも投与を終了可能とした。有効性評価項目は体重，うっ血性所見［下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，呼吸困難（呼吸数，夜間発作性呼吸困難，起座呼吸，患者による呼吸困難の評価），肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比］，NYHA 心機能分類とした。

#### 2.5.4.3　対象集団

バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても体液貯留を有し，下肢浮腫，肺うっ血又は頚静脈怒張が認められる 20 歳以上 85 歳以下の心不全患者を対象とした。第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では，対象患者のうち経口投与可能な患者を対象とし，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，対象患者のうち経口摂取が困難又は不可能な患者を対象とした。第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では，口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者及び急性心不全患者は除外したが，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，これらの患者の組入れは可能とした（2.7.3.1.3 参照）。

医療現場では，既存の利尿薬を投与しても体液貯留を有する心不全患者（高ナトリウム血症を除く）のうち経口投与が可能な患者に対しては，トルバプタンが経口水利尿薬として既に広く使用されている [4]。急性心不全患者においては呼吸困難症状の軽減のため NPPV を使用している場合，酸素化不良により意識レベルが低下している場合，慢性心不全患者においては心不全に起因する中心静脈圧上昇に伴う腸管浮腫の影響により，腸管での吸収障害が生じている場合 [18,19]，加齢，脳血管障害，神経変性疾患などで嚥下機能が低下している場合，胃瘻や腸瘻を使用している場合など経口摂取が困難又は不可能な場合には，利尿薬の注射剤（ループ利尿薬及び抗アルドステロン薬）が使用されている。トルバプタンの添付文書では，口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者は禁忌とされているが，OPC-61815 は，既承認利尿薬の注射剤と同様に経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に対しても使用できることが期待されるため，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，これらの患者を対象とした。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の対象患者で併用された既存の利尿薬は臨床現場において一般的に使用されているものであったことから，今回臨床試験の対象とした集団と市販後に OPC-61815 を投与されると予想される集団間に

大きな相違はないと考えられた。

#### 2.5.4.4　主要評価項目及び重要な副次的評価項目の解析方法

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の主要評価項目は，最終投与時の体重のベースラインからの変化量とし，OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証した。主たる解析として，主要評価項目について投与群を固定効果，体重のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の差とその両側 95%信頼区間を算出し，信頼区間の上限が 0.48 を上回らないとき，トルバプタン 15 mg に対する OPC-61815 16　mg の非劣性が証明されることとした。非劣性マージンの設定根拠は 2.7.3.1.7.4(1)に示した。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，有効性評価項目として最終投与時の体重の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量及び両側 95%信頼区間を求めた。

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では副次的評価項目として，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では有効性評価項目として，うっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比）及び NYHA 心機能分類を評価した。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，さらにうっ血性所見として呼吸困難（呼吸数，夜間発作性呼吸困難，起座呼吸，患者による呼吸困難の評価）も評価した。うっ血性所見及び NYHA 心機能分類の解析方法は，2.7.3.1.7.4 に示した。

#### 2.5.4.5　解析対象集団

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では FAS（治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた被験者の集団）を有効性の解析対象とした。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，有効性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の有効性データが得られた被験者の集団）を有効性の解析対象とした。

#### 2.5.4.6　被験者の内訳

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では，治験薬を投与された 294 例のうち 270 例（91.8%）が試験を完了した。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，治験薬を投与された 45 例のうち 41 例（91.1%）が試験を完了した［早期完了例 34 例（75.6%）］。最も多かった中止理由は，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では有害事象の発現，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では治験責任又は分担医師の判断であった。

#### 2.5.4.7　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）に組入れられた被験者の男性の割合は 71.4%で女性より多かった。平均年齢は 74.7 歳，平均体重は 62.1 kg であった。ベースライン時の NYHA 心機能分類は，クラス II（66.7%）が最も多く，次いでクラス III（20.4%）であった。下肢浮腫の程度は，なし 20.7%，軽度 61.6%，中等度 12.9%，高度 4.8%であった。頚静脈怒張の測定値がある被験者は 37.8%で，測定値（平均値 ± 標準偏差）は 4.2 ± 3.3 cm であった。肺うっ血の程度は，なし 17.0%，軽度 66.3%，中等度 16.3%，高度 0.3%であった。肺ラ音が認められた被験者は 18.4%，III 音が認められた被験者は 28.2%であった。心胸郭比の測定値（平均値 ± 標準偏差）は，59.1 ±

7.5%であった。併用利尿薬については，ループ利尿薬のみが 36.4%，ループ利尿薬とそれ以外の利尿薬の併用ありが 63.6%で，併用した利尿薬の種類は，ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の 2 剤を併用していた被験者（53.1%）が最も多かった。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）に組入れられた被験者の男女比率は同程度（51.1% vs 48.9%）であった。平均年齢は 73.7 歳，平均体重は 64.5 kg であった。ベースライン時の NYHA 心機能分類は，クラス IV［64.4%（29/45 例）］が最も多く，次いでクラス III［26.7%（12/45 例）］であり，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）に比べて心不全状態がより進行した被験者が多かった。ベースライン時の下肢浮腫の程度は，中等度 26.7%，高度 13.3%，肺うっ血の程度は，中等度 51.1%，高度 28.9%であり，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）と比べて中等度及び高度の割合が高かった。肺ラ音が認められた被験者は 80.0%，III 音が認められた被験者は 40.0%であり，いずれも第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）より高かった。頚静脈怒張及び心胸郭比の測定値は，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）に比べて大きかった。ベースライン時の呼吸数（平均値 ± 標準偏差）は 21.2 ± 5.0 回/分，ベースライン時に夜間発作性呼吸困難が認められた被験者は 64.4%（29/45 例），起座呼吸が認められた被験者は 73.3%（33/45 例），患者による呼吸困難の評価で症状が認められた被験者は 80.0%（36/45 例）であった。

### 2.5.4.8　有効性成績

#### 2.5.4.8.1　第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）

##### 2.5.4.8.1.1　主要評価項目

最終投与時の体重のベースラインからの変化量［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は，OPC-61815 16 mg 群−1.67 kg（−1.93，−1.41），トルバプタン 15 mg 群−1.36 kg（−1.62，−1.10）であり，OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差（95%信頼区間）は−0.31 kg（−0.68，0.06）であった。95%信頼区間の上限が 0.48 以下であったことから，OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性が検証された。また，体重のベースラインからの変化量の推移は OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同様であり，体重は治療期を通して経時的に減少した。1 日当たりの体重減少量は，投与開始翌日が最も大きかった。

##### 2.5.4.8.1.2　副次的評価項目

うっ血性所見及び NYHA 心機能分類は，最終投与時に OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度の改善及び消失が認められた。OPC-61815 16 mg 群で，下肢浮腫は 68.9%の被験者で改善し，59.8%の被験者で消失した。頚静脈怒張はベースラインと比較して 2.89 cm 減少した。肺うっ血は 56.1%の被験者で改善し，肺ラ音は 74.3%，III 音は 31.7%の被験者で消失した。心胸郭比はベースラインと比較して 2.06%減少した。NYHA 心機能分類は 44.9%の被験者でベースラインから 1 段階以上改善した。

##### 2.5.4.8.1.3　まとめ

最終投与時の体重のベースラインからの変化量で OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性が検証された。トルバプタン 15 mg 群での最終投与時の体重のベースラインからの変

化量は，過去のトルバプタンのプラセボに対する優越性が検証されたトルバプタン国内第 III 相試験（156-06-002）[21]と同程度であったことから，トルバプタンは対照薬として十分な有効性を示したと考えた（2.7.3.3.2.1(1)参照）。また，うっ血性所見及び NYHA 心機能分類でも，最終投与時に OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度の改善及び消失が認められた。このことから，OPC-61815 16 mg の心性浮腫患者に対する有効性が確認された。

#### 2.5.4.8.2　第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

##### 2.5.4.8.2.1　有効性評価項目

経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に OPC-61815 8 mg 又は 16 mg（開始用量 8 mg とし増量基準に準じて増量）を最長 5 日間投与したところ，最終投与時の体重のベースラインからの変化量（平均値）は−3.01 kg であった。体重変化量が第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）よりも大きかったのは，ベースライン時の NYHA 心機能分類及びうっ血性所見の結果から，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）よりも第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で心不全状態が進行した被験者の割合が高く，投与前の体液貯留が多かったことが一因と考えられる。

うっ血性所見では，最終投与時に下肢浮腫は 73.7%の被験者で改善し，頚静脈怒張はベースラインと比較して 4.06 cm 減少した。呼吸数はベースラインと比較して 3.24 回/分減少し，夜間発作性呼吸困難は 93.1%，起座呼吸は 84.8%の被験者で消失，患者による呼吸困難の評価では 97.2%の被験者で改善が認められた。肺うっ血は 81.8%の被験者で改善し，肺ラ音及び III 音はいずれも 72.2%の被験者で消失した。心胸郭比はベースラインと比較して 2.29%減少した。また，NYHA 心機能分類は，最終投与時に 70.7%の被験者でベースラインから 1 段階以上改善した。下肢浮腫が改善した被験者の割合，頚静脈怒張及び心胸郭比の変化量，肺ラ音が消失した被験者の割合は，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の OPC-61815 16 mg 群と同程度であった。肺うっ血が改善した被験者の割合，III 音が消失した被験者の割合及び NYHA 心機能分類が改善した被験者の割合は第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の OPC-61815 16 mg 群よりも高かった。

##### 2.5.4.8.2.2　まとめ

経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者でも OPC-61815 投与後にベースラインと比較して体重が減少し，うっ血性所見及び NYHA 心機能分類の改善が認められた。

#### 2.5.4.8.3　特別な集団での有効性

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の結果を用いて，主要評価項目をサブグループ解析した結果，OPC-61815 16 mg 群の体重変化量がトルバプタン 15 mg 群と比較して小さくなるサブグループはなかった。

併用している利尿薬の種類と用量は，OPC-61815 16 mg 群の体重減少量に影響しなかった。

### 2.5.4.9　用法及び用量の設定根拠

#### 2.5.4.9.1　用量

OPC-61815 の推奨用量は，トルバプタンの心性浮腫の承認用量である 15 mg と同様の有効性及

び安全性が認められた用量とすることとした。

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では，心性浮腫患者 149 例に対して OPC-61815 16 mg を投与した。有効性の結果は 2.5.4.8 に記載したとおり，主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量で，OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性が検証された。副次的評価項目であるうっ血性所見の下肢浮腫及び頚静脈怒張では，OPC-61815 16 mg 群でトルバプタン 15 mg 群と同程度の改善又は減少が認められた。

安全性は第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）を併合解析した結果から評価した。有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であり，重症度は多くは軽度又は中等度であった。OPC-61815 16 mg 群で 5%以上に発現し，トルバプタン 15 mg 群よりも発現割合が高かった有害事象は，脱水及び高カリウム血症であった。一方，トルバプタン 15 mg 群で 5%以上に発現し，OPC-61815 16 mg 群よりも発現割合が高かった有害事象は，口渇及び口内乾燥であった（2.7.4.2.1.1 参照）。OPC-61815 16 mg はトルバプタン 15 mg と同様に安全性に大きな問題もなく，忍容性が良好であることが示された。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者 45 例に対して，OPC-61815 8 mg から投与を開始し，増量基準に準じて，患者個々に 16 mg に増量又は 8 mg を継続して投与した。その結果，8 mg の投与期間中に重篤な有害事象の「心室性頻脈」が 1 例認められ，治験薬の投与中止後に回復した。それ以外に投与期間中に重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり，安全性に大きな問題はなかった。また，16 mg 増量例に特定の有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。このことから，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に OPC-61815 を 8 mg から投与を開始することで，投与開始直後の過剰な利尿による高ナトリウム血症や脱水のリスクを軽減して安全に使用でき，忍容性は良好であることが示された。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の有効性の結果は 2.5.4.8 に記載したとおり，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者で，ベースラインからの体重減少，うっ血性所見の改善及び NYHA 心機能分類の改善が認められた。また，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例のいずれでも同様の有効性評価項目で改善が認められた（2.7.6.4.2.3(4)参照）。

以上から，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）で，トルバプタンの心性浮腫の承認用量である 15 mg と同様の有効性及び安全性が認められた「OPC-61815 16 mg」を推奨用量として設定した。また，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に対しては，開始用量を OPC-61815 8 mg とし，忍容性に問題がなく効果不十分な場合は翌日以降に増量すること，1 日量は 16 mg を超えないこととすることが妥当と考えた。

#### 2.5.4.9.2　　用法

OPC-61815 の推奨用法は，トルバプタンの心性浮腫の承認用量である 15 mg と同様の有効性及び安全性が認められ，トルバプタン錠の経口投与よりも水利尿作用が早く発現する可能性が期待できる用法とすることとした。

健康成人を対象とした反復投与試験（263-[redacted]-001）で，OPC-61815 を 1 分間かけて静脈内投与した結果，健康成人を対象としたトルバプタンの経口投与試験では発現しなかった異常感，そう痒症，全身性そう痒症，紅斑が高頻度に認められた。健康成人を対象とした投与速度検討試験

（263-[redacted]-005）で，OPC-61815 を 1 分間，5 分間又は 2 時間かけて静脈内投与した結果，これらの有害事象はボーラス（1 分間又は 5 分間）投与では認められたが，2 時間投与では認められなかった。そのため，これらの事象の発現には投与速度が影響しており，投与時間を長くすることにより，発現リスクを低減できると考えた。

投与速度検討試験（263-[redacted]-005）で，平均 1 日尿量及び平均尿排泄速度の最大値は投与時間（1 分間，5 分間，2 時間）によって大きく異ならなかったが，トルバプタンの $t_{max}$ は投与時間が長くなると遅くなった。OPC-61815 を 2 時間かけて投与したときの血漿中トルバプタンの $t_{max}$ は 2.3 時間であり，健康成人にトルバプタン錠 15 mg を投与したときの $t_{max}$（2 時間）よりも遅かった。また，患者負担をできるだけ軽減するためにより短い投与時間が望ましいと考えた。そのため，$t_{max}$ が経口剤よりも遅くならず，より短い投与時間を検討するため，第 I 相 3 試験（263-[redacted]-001，263-[redacted]-001，263-[redacted]-005）の成績より，健康成人に OPC-61815 を投与したときのトルバプタンの薬物動態パラメータをシミュレーションした。その結果，OPC-61815 のボーラス（1 分又は 5 分）投与，1 時間投与，2 時間投与時のトルバプタンの曝露量（$AUC_{24h}$ 及び $C_{max}$）はいずれの投与時間でも同様であり，トルバプタンの $t_{max}$ はそれぞれ 1，1.5，2.25 時間であった。このことから，OPC-61815 の 1 時間投与であれば，トルバプタン錠の経口投与よりも $t_{max}$ に早く達し，水利尿作用が早く発現する可能性が示唆された。

OPC-61815 を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与する用法により，第 II 相試験（263-102-00001）の結果に基づいて立案された第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では OPC-61815 の有効性及び安全性が確認され，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者でも安全に使用できることが確認された。

以上から，OPC-61815 の投与速度に関連したリスクを低減しつつ，トルバプタン錠の経口投与よりも早い水利尿作用の発現が期待できる「1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与」を推奨用法として設定した。

## 2.5.5　安全性の概括評価

### 2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験及び安全性成績

OPC-61815 の安全性評価は，心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（263-102-00001，263-102-00003，263-102-00004：評価資料）及び日本人健康成人を対象に国内外で実施した臨床試験 6 試験（263-[redacted]-001，263-[redacted]-001，263-[redacted]-005，263-102-00005，263-102-00006，263-102-00008：評価資料）に基づき，実施した（表 2.7.4.1.1.1-1 参照）。心性浮腫患者を対象とした第 II 相試験（263-102-00001）と第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の 2 試験は，いずれもトルバプタン錠 15 mg を対照薬として OPC-61815 を 1 日 1 回 5 日間投与した二重盲検比較試験であることから，この 2 試験の併合解析を実施（以下，実薬対照試験併合）した。なお，心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に OPC-61815 を 1 日 1 回最長 5 日間静脈内投与した際の忍容性を検討した。

表 2.5.5.1-1　　心性浮腫患者を対象とした国内臨床試験

| 治験計画番号 | 相又は種類 | 試験デザイン | 安全性解析対象<br>例数 |
|---|---|---|---|
| 263-102-00001 | 第 II 相試験 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（トルバプタン錠），ダブルダミー，並行群間，用量探索 | 【実薬対照試験併合】<br>計 354 例<br>OPC-61815 群全体：197 例（うち 16 mg 群：160 例），<br>トルバプタン 15 mg 群：157 例 |
| 263-102-00003 | 第 III 相実薬対照二重盲検試験 | 多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（トルバプタン錠），ダブルダミー，並行群間，非劣性検証 | |
| 263-102-00004 | 第 III 相非盲検試験 | 多施設共同，非盲検，非対照 | 45 例 |

### 2.5.5.2　曝露状況及び人口統計学的特性

OPC-61815 又はトルバプタンを 1 回以上投与された被験者の集団を安全性解析対象集団と定義し，OPC-61815 の安全性を評価した。心性浮腫患者における安全性解析対象例数は，実薬対照試験併合（263-102-00001，263-102-00003 併合）で 354 例（OPC-61815 投与例：197 例，トルバプタン投与例：157 例）及び経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験で 45 例であり，OPC-61815 が投与された総被験者数は 242 例であった。

第 II 相試験（263-102-00001）は，OPC-61815 2，4，8 又は 16 mg，又はトルバプタン 15 mg を 5 日間投与，第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）は，OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 5 日間投与で実施された。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）は，OPC-61815 8 mg 又は 16 mg（開始用量 8 mg とし増量基準に準じて増量）を最長 5 日間投与で実施された。心性浮腫の実薬対照試験併合で OPC-61815 の 16 mg を投与された被験者は OPC-61815 投与例全体の約 80%（160/197 例）であった。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で 16 mg に増量した被験者は OPC-61815 投与例全体の約 15%（7/45 例）であった。

治験薬の投与期間は，心性浮腫の実薬対照試験併合では 93.2%（330/354 例）の被験者が 5 日間投与された。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，OPC-61815 の平均投与期間は 2.4 日（中

央値は 2.0 日）であり，5 日間投与された被験者は 15.6%（7/45 例）であった。

心性浮腫の実薬対照試験併合において，全体の 86.7%（307/354 例）の被験者が 65 歳以上であり，各投与群の平均年齢は約 72～75 歳であった。また，男女比は男性の占める割合が全体の 70.9%（251/354 例）と高かった。NYHA 心機能分類は Class II の被験者が最も多く（66.7%），合併症については，不整脈は 82.8%，高血圧症は 73.4%，腎機能障害は 54.0%，糖尿病は 42.9%の被験者が有していた。併用利尿薬については，ループ利尿薬単独より複数の利尿薬（ループ利尿薬とそれ以外の利尿薬）を併用する被験者が多く（64.1%），ループ利尿薬以外の利尿薬では抗アルドステロン薬との併用が多かった。いずれの人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間の偏りは認められず，完了例/中止例の割合も OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の間に大きな違いは認められなかった。

経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，男性の割合は全体の 51.1%（23/45 例），平均年齢は 73.7 歳で，合併症の疾患別にみると，高血圧症は 80.0%，不整脈は 66.7%，腎機能障害は 31.1%，糖尿病は 26.7%の被験者が有していた。また，本試験では NYHA 心機能分類が Class III 及び IV の被験者が約 90%であり，ベースライン時に呼吸困難の症状を有する被験者や呼吸困難症状の軽減のため NPPV を使用している被験者も過半数にみられた。

### 2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

心性浮腫の実薬対照試験併合において，OPC-61815 群全体の有害事象発現割合は 55.3%（109/197 例），副作用発現割合は 25.9%（51/197 例）であった。有害事象の多くは軽度又は中等度であり，2 例以上に発現した高度の有害事象は認められなかった。

群間比較において，対照薬であるトルバプタン 15 mg 群の発現割合は有害事象が 60.5%（95/157 例），副作用が 31.2%（49/157 例）であり，OPC-61815 16 mg 群の有害事象及び副作用の発現割合 56.9%（91/160 例）及び 29.4%（47/160 例）とほぼ同様であった。OPC-61815 16 mg 群でよくみられた有害事象として，脱水（9.4%）が最も多く，次いで口渇，高カリウム血症，及び便秘が 5%以上の頻度で発現し，いずれもトルバプタン 15 mg 群でも認められている水利尿作用に関する事象であった。トルバプタン 15 mg 群でよくみられた有害事象は，口渇（10.2%）が最も多く，次いで便秘及び口内乾燥が 5%以上の頻度で発現した。なお，口渇及び口内乾燥はトルバプタン 15 mg 群の発現割合の方が高く，脱水及び高カリウム血症は OPC-61815 16 mg 群の方が高かった。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）での有害事象発現割合は，77.8%（35/45 例），副作用発現割合は 13.3%（6/45 例）であった。よくみられた有害事象は，便秘［26.7%（12/45 例）］及び肝機能異常［11.1%（5/45 例）］であった。これらの有害事象はいずれも軽度であった（表 2.7.6.4.2-32 参照）。

### 2.5.5.4　死亡及び重篤な有害事象

国内で実施した臨床試験で死亡例はなかった。重篤な有害事象は，心性浮腫患者を対象とした 3 試験で 14 例（OPC-61815 群 9 例，トルバプタン 15 mg 群 5 例）に発現した。

心性浮腫の実薬対照試験併合で OPC-61815 群全体での重篤な有害事象は，3.6%（7/197 例）の発現であった。OPC-61815 群全体で報告された重篤な有害事象 7 例の内訳は，器官別大分類の心

臓障害の有害事象が多く 7 例中 4 例（心房細動 2 例，心不全，急性心不全）であり，トルバプタン 15 mg 群でも 5 例中 3 例（心室性頻脈，冠動脈狭窄，洞結節機能不全）が心臓障害の有害事象であった。トルバプタン 15 mg 群との比較では，重篤な有害事象発現割合は OPC-61815 16 mg 群 3.8%（6/160 例），トルバプタン 15 mg 群 3.2%（5/157 例）であり，群間で同程度であった。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，重篤な有害事象は 4.4%（2/45 例）に発現し，心室性頻脈及び胸水が各 1 例であった。

いずれの試験でも，発現した有害事象は，投与終了又は中止以降に心不全の基礎疾患や合併症に起因した事象や偶発的に起こった事象が多かった。OPC-61815 投与との関連性が否定できなかった 3 事象のうち，心房細動及び心室性頻脈は，投与中止後，回復した。高カリウム血症は，ベースラインの血清 K 濃度が高値で低体重の被験者（5.5 mEq/L，体重 35.7 kg）で，投与 3 日目以降に高度の血清カリウム濃度上昇が認められたが，投与終了後には回復した。

### 2.5.5.5　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，心性浮腫の実薬対照試験併合の OPC-61815 群全体で 5.1%（10/197 例）の発現であり，このうち脱水［1.5%（3/197 例）］が最も多く認められた。

トルバプタン 15 mg 群との比較では，OPC-61815 16 mg 群が 5.0%（8/160 例），トルバプタン 15 mg 群が 3.8%（6/157 例）であった。脱水 3 例，血中ナトリウム増加 2 例，低ナトリウム血症の急速補正 1 例，及び血中クレアチニン増加 1 例はすべて OPC-61815 16 mg 群で発現し，トルバプタン 15 mg 群では発現しなかった。トルバプタン 15 mg 群では 2 例以上に発現した投与中止に至った事象はなかった。

OPC-61815 16 mg 群で最も多かった脱水による中止例 3 例は，81～83 歳の高齢者で発現し，このうち中等度と判定された 2 例は高ナトリウム血症又は血中クレアチニン増加を併発していた。軽度と判定された 1 例は，投与開始前より異常高熱及び尿路感染，脱水の発現前日には低ナトリウム血症を発現しており，治験薬との関連性は否定されている（資料番号 5.3.5.1-01：16.2.7 AE-1 参照）。血中ナトリウム増加 2 例及び低ナトリウム血症の急速補正 1 例は，いずれも血清 Na 濃度が中止基準（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）に合致したことによる中止例で，濃度上昇に伴う臨床症状もなく重症度は軽度と判定され，被験者の安全性にも問題はなかった。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で投与中止に至った有害事象は 1 例（重篤な有害事象：心室性頻脈）であった。

### 2.5.5.6　注目すべき有害事象

OPC-61815 の薬理作用及びこれまでにトルバプタンで認められた有害事象に基づき，注目すべき有害事象について評価した。これらの事象には，高ナトリウム血症，急激な血清ナトリウム濃度上昇，水利尿作用，高カリウム血症，肝機能障害，腎機能障害，血栓・凝固能亢進状態，心室細動・心室頻拍に関連する有害事象を含めた。また，注射剤投与との関連性が考えられる有害事象として，注入反応に関連する有害事象も評価した（2.7.4.2.1.5 参照）。

心性浮腫の実薬対照試験併合の被験者を対象に OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の群間比較を行ったが，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）でも同様に注目すべき有害事象の発現割合を検討した。第 III 相非盲検試験

（263-102-00004）では，急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象及び血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象は認められなかった。

### (1) 高ナトリウム血症

心性浮腫の実薬対照試験併合での高ナトリウム血症に関連する有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で同程度であった（OPC-61815 群 3.8%，トルバプタン群 2.5%）。有害事象の内訳は，高ナトリウム血症（2.5%，2.5%）及び血中ナトリウム増加（1.3%，0.0%）であり，いずれも軽度又は中等度であった。なお，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，軽度の高ナトリウム血症が 1 例（2.2%）であった。

### (2) 急激な血清ナトリウム濃度上昇

心性浮腫の実薬対照試験併合での急激な血清ナトリウム濃度上昇に関連する有害事象は，OPC-61815 16 mg 群で軽度の低ナトリウム血症の急速補正が 0.6%（1/160 例）に認められ，投与中止した後，回復した。

### (3) 水利尿作用

心性浮腫の実薬対照試験併合での水利尿作用に関連する有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で同程度であった（OPC-61815 群 21.3%，トルバプタン群 24.8%，以下同順）。口渇（8.1%，10.2%）及び口内乾燥（2.5%，5.1%）はトルバプタン 15 mg 群の方が多く，脱水（9.4%，3.8%）については OPC-61815 16 mg 群の方が多かった。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。浮動性めまい及び失神は OPC-61815 16 mg 群の 1%未満（各 1 例）に認められ，いずれも軽度であった。意識消失はいずれの投与群も認められなかった。なお，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，軽度の口渇及び口内乾燥（1 例及び 2 例）が認められたのみであり，脱水，浮動性めまい，失神，及び意識消失は認められなかった。

### (4) 高カリウム血症

心性浮腫の実薬対照試験併合での高カリウム血症に関連する有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群の方がトルバプタン 15 mg 群より高かった（OPC-61815 群 8.8%，トルバプタン群 2.5%，以下同順）。OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症 1 例（重篤な有害事象）が高度であったが，投与終了後に回復した。その他は，いずれも軽度又は中等度であった。なお，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，軽度の高カリウム血症が 1 例（2.2%）であった。

### (5) 肝機能障害

心性浮腫の実薬対照試験併合での肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群，トルバプタン 15 mg 群のいずれも低く，発現割合に群間で特に大きな違いはなかった（OPC-61815 群 2.5%，トルバプタン群 3.8%）。なお，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，軽度の肝機能異常が 11.1%（5/45 例）に認められたが，いずれも治験薬投与終了後の発現で治験薬との関連性は否定されている。

### (6) 腎機能障害

心性浮腫の実薬対照試験併合における腎機能障害に関連する有害事象の発現割合はOPC-61815 16 mg 群，トルバプタン 15 mg 群のいずれも低く，発現割合に群間で特に大きな違いもなかった（OPC-61815 群 3.8%，トルバプタン群 4.5%）。なお，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，軽度の腎機能障害が 1 例（2.2%）であった。

### (7) 血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象

心性浮腫の実薬対照試験併合における血栓・凝固能亢進状態に関連する有害事象は，OPC-61815 16 mg 群では認められず，トルバプタン 15 mg 群の脳梗塞（重篤な有害事象）1 例（0.6%）であった。

### (8) 心室細動・心室頻拍

心性浮腫の実薬対照試験併合における心室細動・心室頻拍に関連する有害事象の発現割合はOPC-61815 16 mg 群，トルバプタン 15 mg 群のいずれも低く，1.9%（3/160 例，3/157 例）で同じであった。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，心室性頻脈が 6.7%（3/45 例）で発現し，このうち 1 例は重篤な有害事象であった。

### (9) 注入反応

心性浮腫の実薬対照試験併合における注入反応に関連する有害事象の発現割合は，トルバプタン 15 mg 群（プラセボ静脈内投与）の 7.0%（11/157 例）に対し，OPC-61815 16 mg 群（OPC-61815 静脈内投与）は 8.8%（14/160 例）で，群間で大きな違いはなかった。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で，投与継続可能であった。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，注入反応関連の有害事象の発現割合は 13.3%（6/45 例）で，発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，治験薬との関連性も否定された。

### (10) まとめ

OPC-61815 投与により，トルバプタン投与と同様に，血清ナトリウム濃度が上昇する可能性があると考えられ，特に，低ナトリウム血症を有する患者では投与初期に低ナトリウム血症の急速補正が発現する可能性があるため，投与開始時に注意が必要であると考えられた。水利尿作用に関連する有害事象はトルバプタン投与時と同様，OPC-61815 投与でも高頻度で発現した。OPC-61815 投与時にトルバプタン投与時と比べて高頻度に発現した有害事象として，高カリウム血症に関連する有害事象及び脱水が発現したが，多くは投与継続可能であり，投与中止に至った場合でも被験者の安全性に問題はなかった。また，経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で，実薬対照試験併合での発現割合より高い薬理作用に関連する有害事象はなかった。

## 2.5.5.7 臨床検査値

心性浮腫の実薬対照試験併合の対象集団で，臨床的に重要な臨床検査値異常を認めた被験者の発現割合について群間で比較した（基準は 5.3.5.3-01，表 7.2-1 ，表 7.2-2 参照）。OPC-61815 16 mg

群とトルバプタン 15 mg 群のいずれの投与群においても発現割合が 10%以上の臨床検査値異常がいくつか認められたが，発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。カリウムの上昇（OPC-61815 16 mg 群 13.1%，トルバプタン 15 mg 群 9.6%）を除き，これらの異常が認められた被験者の多くは，ベースライン値も異常値であり，臨床的に問題となる異常ではなかった。また，薬物性肝障害に関連する臨床検査値異常（基準は 5.3.5.3-01，表 7.3-1 参照）を認めた被験者の発現割合は，いずれの異常も 3%未満の発現であり，群間で特に違いもなかった。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で，OPC-61815 投与により臨床的に問題となる臨床検査値の変動はなかった。

### 2.5.5.8　バイタルサイン及び心電図

心性浮腫の実薬対照試験併合の対象集団で，臨床的に重要なバイタルサイン及び心電図異常を認めた被験者の発現割合について群間で比較した（基準は 5.3.5.3-01，表 7.4-1，表 7.5-1 参照）。OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群とで，臨床的に重要なバイタルサイン異常の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。基礎疾患の心不全に関連してベースライン時に QTc 間隔（QTcF）が「> 450 msec」であった被験者が多く，臨床的に重要な心電図異常を認めた被験者がいずれの投与群も認められたが，臨床的に重要な心電図パラメータ異常の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。

薬剤による心室再分極への影響を評価した QT/QTc 評価試験（263-102-00005）の結果から，健康成人において OPC-61815 16 及び 32 mg 静脈内投与後に QTcF 延長が認められないことが示されている。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で，OPC-61815 投与により臨床的に問題となるバイタルサイン及び心電図の変動はなかった。

### 2.5.5.9　安全性に対する内因性要因の影響

内因性要因として，性別，年齢，腎機能，肝機能，ベースライン時の血清 Na 濃度，及び低体重について有害事象の発現割合を分析した（2.7.4.5.1 参照）。

#### 2.5.5.9.1　性別の影響

心性浮腫の実薬対照試験併合の安全性解析対象例のうち，OPC-61815 16 mg 群の性別は男性 75.0%（120/160 例），女性 25.0%（40/160 例）で，有害事象の発現割合は男性 51.7%，女性 72.5%であった。トルバプタン 15 mg 群での性別の有害事象の発現割合は，男性 58.3%（63/108 例），女性 65.3%（32/49 例）であった。有害事象の発現割合に性別による顕著な違いは特に認められなかった。

#### 2.5.5.9.2　年齢の影響

心性浮腫の実薬対照試験併合の結果からは，有害事象の発現割合に年齢区分（65 歳未満，以上）による顕著な違いは特に認められなかった。しかしながら，高齢者は一般的に脱水症状を起こしやすいとされているため，患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。さらに，心性浮腫患者の場合，過剰な水利尿により高ナトリウム血症発現の可能性があるので，高齢者は低用

量から開始することが望ましい。

#### 2.5.5.9.3　肝機能及び腎機能低下の影響

心性浮腫の実薬対照試験併合の結果からは，有害事象の発現割合に肝機能分類（ベースライン時の血清アルブミン濃度 3 g/dL 未満，以上）及び腎機能分類（ベースライン時の血清クレアチニン濃度 2 mg/dL 未満，以上）による顕著な違いは特に認められなかった。

トルバプタンで投与初期から重篤な肝機能障害があらわれることが報告されているため，肝機能が低下している患者に OPC-61815 を投与する場合は，患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。心性浮腫患者を対象とした臨床試験（263-102-00001，263-102-00003，263-102-00004）で，重篤な腎機能障害の有害事象は認められていない。しかしながら，重篤な腎障害のある患者では，利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能がさらに悪化する可能性があることから，腎機能が著しく低下した心性浮腫患者への本剤投与は，慎重に行う必要がある。

#### 2.5.5.9.4　ベースライン時の血清ナトリウム濃度の影響

心性浮腫の実薬対照試験併合の結果から，低ナトリウム血症の急速補正はベースライン時の血清 Na 濃度が低値（135 mEq/L 未満）の被験者で 1 例（OPC-61815 16 mg 群）認められた。低ナトリウム血症を有する患者では，浸透圧性脱髄症候群（ODS）などの合併症のリスクを軽減するために，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

#### 2.5.5.9.5　体重の影響

心性浮腫患者を対象とした各試験（263-102-00001，263-102-00003，263-102-00004）におけるベースライン時の体重が 40 kg 以下の被験者の結果からは，該当する被験者数も少なく，有害事象の発現状況に一定の傾向は認められなかった。しかしながら，体重の軽い患者では，循環血漿量が少ないため，OPC-61815 を投与した際に水利尿作用に伴う体液量減少による安全性への影響が大きいことが懸念されており，また脱水症状も起こしやすいと報告されているため，低体重の心性浮腫患者に OPC-61815 を投与する際は患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

### 2.5.5.10　薬物相互作用

OPC-61815 が臨床用量で CYP 分子種又はトランスポーターを阻害又は誘導する可能性は低く，血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性や他剤からの影響を受ける可能性も低いと考えられる。また, OPC-61815 はホスファターゼによって加水分解されるため，CYP 分子種を介した他剤からの影響も受けないと考えられる（2.5.3.1.6.1 参照）。

OPC-61815 の活性本体であるトルバプタンに関して，その水利尿作用により循環血漿量の減少をきたし，相対的に血清 K 濃度が上昇する恐れがあるため，OPC-61815 とカリウム製剤との併用は推奨しない。またトルバプタンは，腎における水利尿作用に加え，内皮細胞からの凝固因子（von Willebrand 因子など）の放出に関与する腎外血管のバソプレシン $V_2$-受容体を阻害する作用もある。そのため，OPC-61815 との併用時に出血の予防又は管理を目的としてデスモプレシン酢酸塩のようなバソプレシンアナログ（$V_2$-受容体作動薬）を使用している患者では，作用が減弱する可能性がある。このため，OPC-61815 と $V_2$-受容体作動薬との併用は推奨しない。

また，CYP3A4 はトルバプタンの主要代謝酵素である。リファンピシン，ケトコナゾールなどの CYP3A4 誘導剤又は CYP3A4 を強く阻害する薬剤と併用する場合は，活性本体であるトルバプタンの薬物動態が影響を受けるため注意が必要である。

#### 2.5.5.11　有害事象の予防，軽減，管理方法

OPC-61815 の水利尿作用に関する有害事象（脱水や高ナトリウム血症，低ナトリウム血症の急速補正など）の多くは，投与初期に発現する。これら有害事象の発現割合や程度を軽減するため，本剤の投与期間中は，口渇感などの患者の状態を観察し，適切な水分補給を行うことを添付文書で注意喚起する。なお，血清ナトリウム濃度の急上昇のリスク回避のため，投与期間中は血清 Na 濃度などを観察しながら，適切な水分補給を行う必要がある。

#### 2.5.5.12　経口摂取が困難又は不可能な患者における安全性

経口水分摂取による水分管理が困難な患者集団では，患者自身の飲水による適切な水分補給が困難であり，水利尿作用に基づく副作用の発生リスクの高まることが懸念されるため，より低用量からの投与開始を考慮する必要がある。本剤を投与する際は，過剰な利尿に伴う脱水，高ナトリウム血症などの副作用が発現する可能性があるため，尿量と水分摂取量を観察し，水分収支に応じて輸液量を調節する必要がある。

#### 2.5.5.13　過量投与，依存性，乱用及び反跳現象

心性浮腫患者を対象とした臨床試験（263-102-00001，263-102-00003，263-102-00004）で，OPC-61815 の過量投与は 1 例（263-102-00003）に報告された。2 倍量（32 mg）が投与されたが，特に有害事象は認められなかった。急性過量投与時に発現する徴候及び症状として，過剰な薬理作用による脱水，血液濃縮，体液量の減少及び血中電解質濃度の変化が予想される。OPC-61815 を過量投与した場合は，電解質及び体液バランスを注意深く観察しながら，必要に応じて水分及び電解質を補給する。水分の経口摂取で対応できない場合には低張液の静脈内投与にて治療を行うことが必要である。OPC-61815 及びその活性本体であるトルバプタンは，ヒト血漿蛋白との結合率が高い（97.9%以上）ことから，本剤の除去に血液透析は有効ではないと考えられる。

OPC-61815 は安全性薬理試験及び毒性試験から特筆すべき中枢作用を示さなかったこと，及び心性浮腫の体液貯留改善を目的とした薬剤であることから，依存性及び乱用を誘発する可能性はないと考える。また，OPC-61815 の離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした試験は実施していないが，投与終了後に発現割合が高くなる有害事象，又は新たに発現する OPC-61815 との関連性が否定されなかった重篤な有害事象のいずれも確認されていない。

#### 2.5.5.14　特殊集団における安全性

##### 2.5.5.14.1　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中及び授乳時の OPC-61815 の投与は推奨されない。非臨床試験では，OPC-61815 投与による催奇形性は認められなかったが，胚･胎児死亡（ラット，ウサギ），胚又は胎児移行（ラット），及び乳汁中への移行（ラット）が報告されている。トルバプタンに関しては，動物実験で，催奇形性及び胚・胎児死亡（ウサギ），並びに胚又は胎児移行（ウサギ，ラット）が報告されている。

### 2.5.5.14.2　合併症のある心性浮腫患者における特別な注意

OPC-61815 の臨床試験では，合併症と有害事象の発現との関係が明確ではなかったが，OPC-61815 の活性本体がバソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬のトルバプタンであることを考慮し，トルバプタン同様，以下の素因のある患者又は合併症を有する患者では，慎重に投与する必要がある。

#### (1)　血清 Na 濃度 125 mEq/L 未満の患者

投与開始前の血清 Na 濃度が低値（125 mEq/L 未満）の患者集団では，急激な血清 Na 濃度の上昇により，ODS をきたすおそれがあるため，投与開始後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える上昇が認められた場合には，投与を中止すべきである。当該患者では，ODS のリスク軽減のため，より低用量からの投与開始を考慮する必要がある。

#### (2)　急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者，血清 Na 濃度が正常域内で高値の患者

高ナトリウム血症及び脱水のリスク軽減のため，より低用量からの投与開始を考慮する必要がある。

#### (3)　重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者

急激な利尿があらわれた場合，急速な循環血漿量減少，血液濃縮をきたし，血栓塞栓症を誘発するおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

#### (4)　高カリウム血症の患者

本剤の水利尿作用により高カリウム血症が増悪するおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

#### (5)　腎機能障害患者

利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能がさらに悪化するおそれがあるため，患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

### 2.5.5.15　製造販売後の使用経験

OPC-61815 は未発売（2021 年 2 月現在）のため，市販後データはない。

## 2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1　ベネフィット

利尿薬は，心性浮腫患者の体液貯留による症状の改善に有効である。国内の急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[4] では，HFrEF，HFpEF のいずれの薬物治療でも，うっ血に基づく症状の改善に対する利尿薬投与は，多くの薬剤が推奨クラス I に分類されている。

経口剤の利尿薬投与が困難で静脈内投与可能な利尿薬が必要な場合として，急性心不全患者で，呼吸困難症状の軽減のため NPPV を使用している場合や酸素化不良により意識レベルが低下している場合，慢性心不全患者でも，加齢，脳血管障害，神経変性疾患などで嚥下機能が低下している場合や胃瘻や腸瘻を使用している場合がある。また，心不全に起因する中心静脈圧上昇に伴う腸管浮腫の影響により腸管からの吸収障害が生じている場合には，経口剤の利尿薬投与では十分な効果が得られにくいと考えられる。このような経口剤の利尿薬投与が困難な心不全患者や経口剤の吸収性に問題のある心不全患者に対して，静脈内投与可能な利尿薬は有用である。

現在国内で汎用されている静脈内投与可能な利尿薬はループ利尿薬，特にフロセミドである。ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合や血清カリウムなどの電解質濃度低下が問題となる場合には，抗アルドステロン薬の併用が推奨されている。しかしながら，これらの既存の静脈内投与可能な利尿薬だけでは十分な効果が得られない場合や電解質低下などの副作用により既存の静脈内投与可能な利尿薬を増量できない場合がある。また，病態の進行に伴う心拍出量の低下，腎機能の悪化などにより，利尿薬の効果が減弱する場合もある。

OPC-61815 はバソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬であるトルバプタンのプロドラッグであり，静脈内投与が可能である。本剤は静脈内投与後にトルバプタンに加水分解され，トルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。トルバプタンは，既存の塩類排泄型利尿薬と作用機序が異なり，腎集合管にて AVP による水の再吸収を阻害し，電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿）を示す。そのため，既存の静脈内投与可能な利尿薬と異なる作用機序を有する本剤は，既存の利尿薬で効果不十分な場合でも，追加投与することで，さらなる利尿効果が期待される。また，本剤は，塩類排泄型利尿薬で問題となる血清電解質低下などの副作用発現のリスクを増加させることなく，自由水排泄による利尿効果が期待できる。

以下に，心性浮腫を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験を含む臨床試験成績に基づき，本剤のベネフィットを記載した。

#### (1)　他の利尿薬で効果不十分な心性浮腫患者に対する体重減少及びうっ血性所見の改善

既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全患者に，本剤 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を二重盲検法で 1 日 1 回 5 日間追加投与し，トルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証した（263-102-00003）。主要評価項目を体重の変化量，副次的評価項目をうっ血性所見（頚静脈怒張，肝腫大，下肢浮腫，肺うっ血，心胸郭比，肺ラ音，III 音）及び NYHA 心機能分類とした。本剤 16 mg 群の体重は，トルバプタン 15 mg 群と同様に投与開始後翌日から減少し，最終投与時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，−1.67 kg であった。本剤 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の群間差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］は−0.31 kg（−0.68，0.06）で 95%

信頼区間の上限は非劣性マージン 0.48 を上回らなかったことから，主要評価項目の体重変化量について本剤 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する非劣性が検証され，本剤の有効性が確認された。急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）によると，体液貯留に伴う体重増加は通常数 kg に達し，3 日以内に 2 kg 以上の体重増加を認める場合には利尿薬の増量が必要と考えられるとされている[4]。既存の利尿薬を使用しても，なお体液貯留状態にある患者に，本剤を追加投与することにより，トルバプタン 15 mg 群と同様，体重を減少させたことの意義は大きいと考える。副次的評価項目についても，トルバプタン 15 mg 群と同様，本剤 16 mg の追加投与で，うっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肺うっ血など）が減少/改善し，肺ラ音，III 音も改善/消失する傾向にあった。

### (2) NYHA 心機能分類の改善

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）において，NYHA 心機能分類の改善率（ベースライン時にクラス II 以上と判定された被験者で最終投与時に 1 段階以上改善した被験者の割合）は，本剤 16 mg 群が 44.9%，トルバプタン 15 mg 群が 42.5%と同様の値を示しており，うっ血性所見の改善/消失に伴い，心不全症状（NYHA 心機能分類）の改善が認められた。

### (3) 併用する利尿薬の種類/用量に影響されない有効性

体重変化量のサブグループ解析では，ループ利尿薬を単独で併用している被験者とループ利尿薬と他の利尿薬（サイアザイド系利尿薬又は抗アルドステロン薬）を併用している被験者の体重変化量には大きな違いはなかった。また，併用しているループ利尿薬の用量は，本剤の体重変化量に影響しなかった。これらのことから，併用している利尿薬の種類と用量は，本剤の有効性に影響しないと考えられる。したがって，有効性の面から，被験者の併用する利尿薬の種類/用量により本剤の用量を調節する必要はないと考えられる。

### (4) 既存の利尿薬に特徴的な副作用（血清電解質濃度低下）が認められない

ループ利尿薬など塩類排泄型利尿薬では，低カリウム血症及び低ナトリウム血症などの副作用を引き起こす血清電解質濃度低下が問題となる場合がある。本剤は，尿中への電解質の排泄を増加させず自由水の排泄を増加させた。その結果，血清 Na 濃度及び血清 K 濃度などの電解質濃度を低下させることはなかった。本剤は，既存の利尿薬投与により血清電解質濃度が低下している患者に対して，血清電解質濃度のさらなる低下を懸念することなく投与できるものと考える。

### (5) 血圧，心拍数，腎機能に影響を与えない

他の利尿薬には降圧作用が認められるが，本剤は血圧や心拍数に影響を与えなかった。また，本剤 16 mg 5 日間の静脈内投与では，腎機能への影響は特に認められなかった。トルバプタンは，腎血流量を保ちながら利尿効果を発揮するため，尿量の低下が認められる腎不全患者でもループ利尿薬など既存の利尿薬と比べて腎機能を悪化させることなく尿量を増加させることが報告されており[22,23,24]，本剤においても，腎機能障害を有する心性浮腫患者に対して，さらなる腎機能障害を懸念することなく尿量の増加が期待できる。

### (6)　経口剤の投与が困難な心不全患者にも投与可能な水利尿薬

本剤は静脈内投与可能な水利尿薬（バソプレシン $V_2$-受容体拮抗薬）であるため，経口剤の投与が困難な心不全患者にも投与可能であり，これらの患者集団に対しても臨床的有用性が期待される。なお，トルバプタン経口剤の投与では，水利尿作用に伴う血清浸透圧の上昇により誘導される生理的な飲水によって水分管理が行われるが，経口剤の投与が困難な心不全患者では，飲水による水分管理が不完全になるため，被験者の安全性確保の観点から，より低用量からの投与開始を考慮する必要がある。第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では，経口剤の投与が困難又は不可能な心不全患者 45 例に対して本剤 8 mg から投与を開始し，増量基準に準じて 16 mg へ増量又は 8 mg を継続投与して安全性に留意しながら最長 5 日間投与した結果，許容できない安全性上の問題もなく，忍容性が確認できた。また，ベースラインと比較して体重減少，尿量増加，うっ血性所見（下肢浮腫，頚静脈怒張，肺うっ血など）の減少/改善，及び NYHA 心機能分類の改善が認められた。呼吸困難の評価（夜間発作性呼吸困難，起座呼吸，患者による呼吸困難の評価）についても，最終投与時にいずれも 80%以上の被験者で改善/消失が認められた。治験薬投与期間中は，血圧・脈拍，体重，血清 Na 濃度，血清 K 濃度，尿量及び水分摂取量を基に輸液などによる水分管理を行うことで，経口水分摂取が困難な患者であっても安全性に問題なく使用可能であった。

以上のことから，本剤を低用量から投与開始し，慎重に患者の状態を観察することで，他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる経口剤の投与が困難な心不全患者に対しても，本剤のベネフィットは認められると考える。

### (7)　消化管での吸収障害による影響を受けない

心不全による浮腫では，心不全に起因する中心静脈圧上昇に伴う消化管うっ血によって腸管浮腫も生じる場合が多い。心不全に起因する腸管浮腫は，消化管内腔から上皮細胞への薬物の透過と消化管上皮細胞から門脈血流への薬物の輸送を妨げる可能性があり，経口投与された薬物の吸収に影響を及ぼす可能性が示唆されている [25,26]。腸管浮腫により吸収障害が生じている心不全患者は，トルバプタン経口剤による効果が十分に得られにくいと考えられる。一方，本剤は静脈内投与可能な水利尿薬であり，消化管からの吸収障害による影響を受けないため，当該患者集団に対しても臨床的有用性が期待される。

### (8)　早い水利尿作用発現

OPC-61815 静脈内投与時において，トルバプタンの $t_{max}$ はトルバプタン経口投与時より 2 時間早かったことから（2.5.3.1.4.2 参照），水利尿作用が早く発現することが期待できる。

以上より，既存の利尿薬を増量しても十分な効果が得られない又は血清電解質濃度低下などの副作用により増量できない患者，及び経口剤の投与が困難な患者や経口吸収性が低下している患者に対して，新たな治療手段を提供することとなり，心性浮腫患者に与えるベネフィットは大きいと考えられた。

### 2.5.6.2　リスク

既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全を有する日本人患者において，本剤 1 日 1 回 16 mg 投与は概して忍容性が高く，本剤の主要なリスクは低用量からの投与開始や投与中止によって管理可能であった。また投与期間中は電解質濃度や脱水症状などを観察して水分収支を調節することで安全性に問題なく投与継続可能であった。既に臨床使用されているトルバプタンにおける安全性プロファイルと大きな違いはなく，安全性上大きな懸念はないと考えられた。

#### (1)　発現割合の高い有害事象

心性浮腫患者を対象とした実薬対照試験併合での有害事象の発現割合は，本剤 16 mg 群 56.9%（91/160 例），トルバプタン 15 mg 群 60.5%（95/157 例）であり，投与群間で同程度であった。最も発現割合の高かった有害事象は，本剤 16 mg 群が脱水（9.4%），トルバプタン 15 mg 群が口渇（10.2%）であった。本剤 16 mg 群でその他に高頻度（発現割合 5%以上）に認められた有害事象は，口渇，高カリウム血症，及び便秘であり，いずれも本剤の薬理作用に起因した事象及びトルバプタン 15 mg 群でも認められている事象であった。なお，口渇はトルバプタン 15 mg 群の発現割合の方が高く，脱水及び高カリウム血症は，本剤 16 mg 群の方が高かった。これらの有害事象の多くは軽度又は中等度であり，本剤の中止によっていずれも管理可能であった。経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）での有害事象発現割合は 77.8%（35/45 例）で，便秘及び肝機能異常が高頻度に認められたが，肝機能異常はすべて治験薬投与終了後に発現し，治験薬との関連性は否定された。経口摂取が困難又は不可能な被験者での有害事象の発現割合は実薬対照試験併合と比べて高いが，対象患者の約 90%が NYHA 心機能分類 Class III 及び IV であり，心不全の基礎疾患や合併症に起因した事象が多かった。副作用の発現割合は第 III 相非盲検試験（263-102-00004）が 13.3%（6/45 例）で，実薬対照試験併合の 29.4%（47/160 例）より低かった。

本剤の水利尿作用による有害事象のうち，口渇は重大な障害又は死亡につながるものではないが，生活に支障をきたす症状であり，また，口渇が脱水，高ナトリウム血症や血栓症などの前駆症状である場合もあるため，添付文書で注意喚起する。

#### (2)　重篤な有害事象

心性浮腫患者を対象とした臨床試験で，死亡例の報告はなく，重篤な有害事象が 14 例（本剤群 9 例，トルバプタン群 5 例）に認められた。発現した重篤な有害事象は，投与終了又は中止以降に基礎疾患の心不全や合併症に起因した事象，又は偶発的に起こった事象が多かった。OPC-61815 との関連性が否定されなかった重篤な有害事象は「心房細動」，「高カリウム血症」，及び「心室性頻脈」（各 1 例）であり，いずれも投与中止又は終了後に回復した。

#### (3)　注目すべき有害事象（薬理作用から重要と考えられる有害事象）

その他に本剤の薬理作用による注目すべき有害事象として以下の事例が認められた。

心性浮腫の実薬対照試験併合の本剤 16 mg 群で，低ナトリウム血症の急速補正が 0.6%（1/160 例）に認められたが，投与中止により回復した。一般的に，高度な低ナトリウム血症患者（血清 Na 濃度が 125 mEq/L 未満）では，急激な血清ナトリウム濃度の上昇は ODS を引き起こす可能性

がある。そのため，低ナトリウム血症の急速補正や急激な血清ナトリウム濃度の上昇による ODS を避けるため，新たに投与を開始又は再開するときには，血清 Na 濃度を入院下で頻繁に測定し，投与期間中も血清 Na 濃度，尿量，及び水分摂取量の観察を十分に行う必要がある。また，本剤投与開始後に急激な血清ナトリウム濃度の上昇が認められた場合は，速やかに本剤の投与を中止すべきである。

心性浮腫の実薬対照試験併合の本剤 16 mg 群で，脱水が 9.4%（15/160 例），高ナトリウム血症が 2.5%（4/160 例），及び血中ナトリウム増加が 1.3%（2/160 例）に認められた。発現した事象はいずれも軽度又は中等度で，その多くは投与継続可能であり，被験者の安全性に問題となるものはなかった。脱水の発現時に水分補給などの適切な対応が行われない場合，さらに脱水が進行し，高ナトリウム血症，血栓症などの重篤な転帰を辿るリスクがある。また，第 III 相非盲検試験（263-102-00004）で脱水は認められなかったが，嚥下機能が低下している患者又は意識レベルの低下している患者では飲水による適切な水分管理が困難であることが予測され，経口飲水に問題がない患者と比較して，高ナトリウム血症などのリスクが高まることが懸念される。本剤の投与期間中に口渇や脱水などの症状があらわれた場合には，適切な水分補給（輸液量の調節を含む）を行うとともに，脱水，口渇などの水利尿作用に基づく副作用が持続する場合には本剤の減量についても考慮する必要がある。

心性浮腫の実薬対照試験併合の本剤 16 mg 群で，高カリウム血症が 5.6%（9/160 例）及び血中カリウム増加が 1.9%（3/160 例）に認められた。このうち重篤と判断された高カリウム血症が 1 例認められたが，投与終了後に回復した。高カリウム血症では，心筋の異常として不整脈，伝導障害，心停止などが起こることがある。カリウム保持性利尿薬（抗アルドステロン薬）など高カリウム血症を誘発しやすい薬剤との併用時や血清 K 濃度が比較的高値で推移している患者に投与する際には，血清 K 濃度が上昇するおそれがあるため，添付文書で注意喚起する。

### (4) OPC-61815 単独投与

心性浮腫患者を対象とした臨床試験では，トルバプタン又は OPC-61815 を既存の利尿薬治療に追加投与して有効性と安全性を評価した。したがって，本剤単独投与時の有効性及び安全性は確立していないため，本剤は，他の利尿薬と併用して使用する旨を添付文書に記載する。

### (5) 水分制限

本剤の心性浮腫に対する臨床試験は，水分制限を設けず，自由飲水又は輸液などによる水分管理下で投与を行っており，市販後でも本剤は自由飲水又は輸液などによる水分管理下で投与する必要がある。心性浮腫患者に本剤を水分制限下で投与した試験は実施していないが，水分制限を行った場合には，高ナトリウム血症や脱水などのリスクが増大する可能性がある。

以上より，OPC-61815 投与に伴う主要なリスクが対照薬（トルバプタン）を上回る可能性は低く，本剤投与中に想定される主要なリスクはいずれも管理可能であると判断した。

#### 2.5.6.3　ベネフィット・リスク評価

トルバプタンは経口水利尿薬として既に医療現場で使用され，既存の利尿薬で体液貯留が残る心不全患者に対する有用な治療手段となっている。しかしながら，心不全患者では酸素吸入で経口剤が使用しにくい場合，高齢者で嚥下機能が低下している場合，心不全の悪化に伴い一過性の軽度の意識レベルが低下を呈し経口剤の投与が困難な場合，腸管浮腫によって経口吸収性が低下している場合などがあり，これらの心不全患者では，経口剤のトルバプタンと同様の作用を有する，静脈内投与可能な水利尿薬が医療現場で求められている。

本剤は，心性浮腫患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを示し，ループ利尿薬等の他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全患者に対して，体重を減少させ，うっ血性所見及びNYHA心機能分類を改善させることが可能であり，経口剤の投与が困難な心不全患者においても同様の結果が認められた。また，本剤の投与により，安全性に大きな問題は認められず，新たなリスクも確認されなかった。想定されるリスクは添付文書で注意喚起することで軽減又は回避することができると考えられた。

以上のことから，本邦のループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心性浮腫の治療に関して，トルバプタンと同じ経口投与可能な心不全患者に加え，経口剤の投与が困難な心不全患者や腸管浮腫に伴う吸収障害のある心不全患者も含めた他の既存治療で効果不十分な心性浮腫の治療に，本剤を用いることは妥当と考える。本剤は未だ満たされていない医療上のニーズに応え，心性浮腫患者に対する新たな治療選択肢の1つとなり得る。

#### 2.5.6.4　補遺

該当なし。

### 2.5.7　参考文献


1 Rivera-Santos A, Star RA. Sodium: volume depletion and hyponatremia. In: Seldin D, Giebisch G, editors. Diuretic agents – clinical physiology and pharmacology. San Diego, Calif: Academic Press Inc; 1997. p.559-69.（資料番号 5.4-01）

2 Palmer BF. Potassium disturbances associated with the use of diuretics. In: Seldin D, Giebisch G, editors. Diuretic agents – clinical physiology and pharmacology. San Diego, Calif: Academic Press Inc; 1997. p.571-83.（資料番号 5.4-02）

3 岡本 洋．浮腫の診断と治療 心疾患における浮腫．診断と治療．2007；95（5）：701-6.（資料番号 5.4-03）

4 筒井 裕之（班長）．日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）[internet]．一般社団法人 日本循環器学会；2018 年 3 月 23 日［2018 年 6 月 25 日更新］．接続先：https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（資料番号 5.4-04）

5 荒木 淳一，片岡 則之，梶谷 文彦，高橋 聡，菱田 明，要 伸也ほか．Ⅰ．総論 1．成因・病態，2．診断，3．治療，Ⅱ．各論 1．心性浮腫．In：北畠 顕，島本 和明，編．浮腫．大阪：医薬ジャーナル社；2002．p.16-53，100-48，188-208．（資料番号 5.4-05）

6 和泉 徹，青山 直善，大草 知子，松崎 益徳，吉川 勉，小玉 誠ほか．In：和泉 徹，筒井 裕之，監修．猪又 孝元，東條 美奈子，眞茅 みゆき，編．心不全を予防する 発症させない 再発させないための診療ストラテジー．東京：中山書店；2006．p.1-120．（資料番号 5.4-06）

7 中野 敦，北風 政史．慢性心不全の病理・病態生理．In：堀 正二，編．新しい診断と治療の ABC 33/循環器 5 慢性心不全．大阪：最新医学社；2005．p.38-51．（資料番号 5.4-07）

8 荒木 淳一，片岡 則之，梶谷 文彦，高橋 聡，菱田 明，要 伸也ほか．II．各論．1．心性浮腫．In：北畠 顕，島本 和明，編，浮腫．大阪：医薬ジャーナル社；2002．p.188-93.（資料番号 5.4-08）

9 小室 一成．循環器疾患診療実態調査報告書（2019 年度実施・公表）[internet]．一般社団法人 日本循環器学会；2020 年 3 月 31 日．接続先：http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2018web.pdf（資料番号 5.4-9）

10 Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. Circ J. 2008;72(3):489-91.（資料番号 5.4-10）

11 Hamaguchi S, Kinugawa S, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yokota T, Yamada S, et al. Predictors of long-term adverse outcomes in elderly patients over 80 years hospitalized with heart failure. - A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)-. Circ J. 2011;75(10):2403-10.（資料番号 5.4-11）

12 Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan-first report from the CHART-2 study-. Circ J. 2011;75(4):823-33.（資料番号 5.4-12）

13 Sato N, Kajimoto K, Keida T, Mizuno M, Minami Y, Yumino D, et al. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). Circ J. 2013;77(4):944-51.（資料番号 5.4-13）

[14] Damman K, Kjekshus J, Wikstrand J, Cleland JG, Komajda M, Wedel H, et al. Loop diuretics, renal function and clinical outcome in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2016;18(3):328-36.（資料番号 5.4-14）

[15] Tamaki S, Sato Y, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure and preserved left ventricular ejection fraction - prospective randomized controlled study. Circ J. 2017;81(5):740-7.（資料番号 5.4-15）

[16] Kimura K, Momose T, Hasegawa T, Morita T, Misawa T, Motoki H, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. J Cardiol. 2016;67(5):399-405.（資料番号 5.4-16）

[17] Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiyama N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. J Am Coll Cardiol. 2017;69(25):3042-51.（資料番号 5.4-17）

[18] Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. Heart Vessels. 2018;33(7):740-51.（資料番号 5.4-18）

[19] Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2008;125(2):240-5.（資料番号 5.4-19）

[20] 花野 学，梅村 甲子郎，伊賀 立二 編．蛋白結合実験法．医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法．東京：ソフトサイエンス社；1985．p.337．（資料番号 5.4-20）

[21] Matsuzaki M, Hori M, Izumi T, Fukunami M. Efficacy and safety of tolvaptan in heart failure patients with volume overload despite the standard treatment with conventional diuretics: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (QUEST study). Cardiovasc Drugs Ther. 2011;25 Suppl 1:33-45.（資料番号 5.4-21）

[22] Matsue Y, Suzuki M, Torii S, Yamaguchi S, Fukamizu S, Ono Y, et al. Clinical effectiveness of tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction. J Card Fail. 2016;22(6):423-32.（資料番号 5.4-22）

[23] Inomata T, Ikeda Y, Kida K, Sibagaki Y, Sato N, Kumagai Y, et al. Effects of additive tolvaptan vs. increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment - results from the K-STAR study. Circ J. 2018;82(1):159-67.（資料番号 5.4-23）

[24] Mori T, Oba I, Koizumi K, Kodama M, Shimanuki M, Tanno M, et al. Beneficial role of tolvaptan in the control of body fluids without reductions in residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 2013;29:33-7.（資料番号 5.4-24）

[25] Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 2, drugs administered orally). Clin Pharmacokinet. 2014; 53(12):1083-114.（資料番号 5.4-25）

[26] Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). Clin Pharmacokinet. 2013; 52(3):169-85.（資料番号 5.4-26）