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)

2.7.6 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 8
2.7.6.2 臨床薬物動態試験 9
2.7.6.2.1 単回投与時の薬物動態試験（日本人：263-[redacted]-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】 9
2.7.6.2.2 7 日間反復投与時の薬物動態試験（日本人：263-[redacted]-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【評価資料】 36
2.7.6.2.3 単回投与時の投与速度検討試験（日本人：263-[redacted]-005 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【評価資料】 76
2.7.6.2.4 ^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（日本人：263-102-00006 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【評価資料】 118
2.7.6.2.5 うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験（日本人：263-102-00001 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【評価資料】 136
2.7.6.2.6 OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（日本人：263-102-00008 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【評価資料】 187
2.7.6.3 臨床薬力学試験 200
2.7.6.3.1 QT/QTc 評価試験（日本人：263-102-00005 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【評価資料】 200
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 219
2.7.6.4.1 うっ血性心不全患者を対象とした非劣性検証試験（日本人：263-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】 219
2.7.6.4.2 経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者を対象とした安全性試験（日本人：263-102-00004 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 309

略号一覧

略号	省略していない表現
AE	Adverse event　有害事象
$Ae_{,Xh}$	Cumulative amount of drug excreted into the urine to x hours　投与後 0 時間から x 時間までの累積尿中排泄量
ALT	Alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{inf}, AUC_{∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity　投与後 0 時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{∞}/D	AUC_{∞} normalized by dose　用量あたりの AUC_{∞}
AUC_{24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours　投与後 0 時間から 24 時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24h}/D	AUC_{24h} normalized by dose　用量あたりの AUC_{24h}
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濃度 - 時間曲線下面積
AUC_t/D	AUC_t normalized by dose　用量あたりの AUC_t
AUC_%Extrap	Percentage of AUC due to extrapolation from t_{last} to infinity [$(AUC_{\infty} - AUC_t) / AUC_{\infty} \times 100$]　AUC_{∞}に対する t_{last} から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積の比率
AVP	Arginine vasopressin　アルギニンバソプレシン
BMI	Body mass index　肥満指数
BNP	Brain natriuretic peptide　脳性ナトリウム利尿ペプチド
C_{24h}	Concentration of drug at 24 hours　投与後 24 時間の濃度
CI	Confidence interval　信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences　国際医学団体協議会
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
CL	Total body clearance of drug　全身クリアランス
CL/BW	CL normalized in body weight　単位体重あたりの全身クリアランス
CL_r	Renal clearance of drug　腎クリアランス
CL_r/BW	CL_r normalized in body weight　単位体重あたりの腎クリアランス
C_{max}	Maximum (peak) concentration of the drug　最高濃度
C_{max}/D	C_{max} normalized by dose　用量あたりの C_{max}
C_{min}	Minimum (trough) drug concentration during a dosage interval　最低濃度
CRP	C-reactive protein　C 反応性蛋白
CT	Computed tomography　コンピューター断層撮影
CV	Coefficient of variation　変動係数
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクローム P450 3A4
DNA	Deoxyribonucleic acid　デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram　心電図
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
$fe_{,xh}$	Fraction of the systemically available drug excreted into the urine to x hours　投与後 0 時間から x 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率
HBsAg	Hepatitis B surface antigen　B 型肝炎表面抗原
HCV	Hepatitis C virus　C 型肝炎ウイルス

HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
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
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
IUD	Intrauterine device　子宮内避妊器具
IWRS	Interactive web response system　ウェブ自動応答システム
LDH	Lactate dehydrogenase　乳酸脱水素酵素
LS mean	Least square mean　最小二乗平均
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J　ICH 国際医薬用語集日本語版
MRI	Magnetic resonance imaging　磁気共鳴画像法
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 BNP
NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
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
PD	Pharmacodynamic　薬力学
PK	Pharmacokinetic　薬物動態
PT	Preferred term　基本語
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
$R_{7,ac}(x)$	Accumulation ratio of 7th dose to first dose at regular administration for x　7 回目投与時と初回投与時の x の比
R_{pred}	Accumulation index　予測累積係数
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
$t_{1/2,z}$	Terminal-phase elimination half-life　最終相の消失半減期
t_{last}	Time of last measurable (positive) concentration　最終測定可能時間
t_{max}	Time to maximum (peak) concentration　最高濃度到達時間
ULN	Upper limits of normal　基準値上限
V_z	Apparent volume of distribution during the terminal (λ_z) phase　最終相の分布容積
V_z/BW	V_z normalized in body weight　単位体重あたりの最終相の分布容積
λ_z	Apparent terminal-phase disposition rate constant (first-order)　最終相の消失速度定数

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注射剤， 括弧内は静脈内投与の投与時間）	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 試験期間
臨床薬物動態試験								
263-[redacted]-001 5.3.3.1-01 （日本） （評価資料）	健康成人男性	単回投与時の薬物動態試験	安全性，薬物動態，薬力学的作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	OPC-61815 ： 0.3 mg ， 1mg ， 3 mg ，7.5 mg，15 mg，30 mg プラセボ 静脈内（5 分間）投与	単回投与	54 例 0.3 mg：6 例 1 mg：6 例 3 mg：6 例 7.5 mg：6 例 15 mg：6 例 30 mg：6 例 プラセボ：18 例	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
263-[redacted]-001 5.3.3.1-02 （日本） （評価資料）	健康成人男性	7 日間反復投与時の薬物動態試験	安全性，薬物動態，薬力学的作用	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照	OPC-61815：1.25 mg，5 mg，20 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内（1 分間）投与	単回投与後 1 日休薬し，7 日間	36 例 1.25 mg：9 例 5 mg：9 例 20 mg：9 例 プラセボ：9 例	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
263-[redacted]-005 5.3.3.1-03 （日本） （評価資料）	健康成人男性	単回投与時の投与速度検討試験	安全性，薬物動態，薬力学的作用，投与方法検討	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，交叉法（2 用量，3 用法 3 期）	OPC-61815：7.5 mg，15 mg プラセボ 静脈内（I 期 2 時間，II 期 5 分間，III 期 1 分間）投与	各期に単回投与 各期の間は 2 日間休薬（計 3 回投与）	18 例 7.5 mg：6 例 15 mg：6 例 プラセボ：6 例	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
263-102-00006 5.3.3.1-04 （英国） （評価資料）	健康成人男性（日本人）	^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験	薬物動態（マスバランス），安全性	単施設，非盲検	^{14}C-OPC-61815：16 mg 静脈内（1 時間）投与	単回投与	8 例	完了 2019.11.25 ～ 2019.12.20
263-102-00001 5.3.3.2-01 （日本） （評価資料）	心性浮腫患者	うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験	用量探索，有効性，薬物動態，薬力学的作用，安全性	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	OPC-61815：2 mg，4 mg，8 mg，16 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内（1 時間）投与 トルバプタン錠：15 mg プラセボ錠 1 日 1 回経口投与	5 日間	60 例 OPC-61815 2 mg ：13 例 4 mg ：12 例 8 mg ：12 例 16 mg ：11 例 トルバプタン：12 例	完了 2017.11.06 ～ 2018.04.24

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注射剤， 括弧内は静脈内投与の投与時間）	投与期間	安全性解析 対象例数	試験の進行状況 試験期間
263-102-00008 5.3.3.4-01 （日本） （評価資料）	健康成人男性	OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験	薬物相互作用，安全性	単施設，非盲検，上乗せ	OPC-61815：4 mg 1 日 1 回静脈内（1 時間）投与 リファンシピンカプセル：600 mg 1 日 1 回経口投与	各期に単回投与 各期の間は 2 日間以上休薬（計 2 回投与）	14 例	完了 20[redacted] ～ 20[redacted]
臨床薬力学試験								
263-102-00005 5.3.4.1-01 （日本） （評価資料）	健康成人男性	QT/QTc 評価試験	QT/QTc 評価	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照及びモキシフロキサシン陽性対照，4 期クロスオーバー	OPC-61815：16 mg，32 mg プラセボ 静脈内（1 時間）投与 モキシフロキサシン錠：400 mg 経口投与	各期に単回投与 各期の間は 6 日間以上休薬（計 4 回投与）	48 例	完了 2018.04.18 ～ 2018.07.05
有効性及び安全性試験								
263-102-00003 5.3.5.1-01 （日本） （評価資料）	心性浮腫患者	うっ血性心不全患者を対象とした非劣性検証試験	有効性，安全性，薬力学的作用，薬物動態	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	OPC-61815：16 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内（1 時間）投与 トルバプタン錠：15 mg プラセボ錠 1 日 1 回経口投与	5 日間	294 例 OPC-61815：149 例 トルバプタン：145 例	完了 2019.01.16 ～ 2020.07.29
263-102-00004 5.3.5.2-01 （日本） （評価資料）	経口摂取困難又は不可能な心性浮腫患者	経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者を対象とした安全性試験	安全性，有効性，薬力学的作用	多施設共同，非盲検，非対照	OPC-61815：開始用量 8 mg（増量基準を基に Day 2 又は Day 3 に 16 mg へ増量） 1 日 1 回静脈内（1 時間）投与	最長 5 日間	45 例	完了 2019.06.17 ～ 2020.06.30

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。

有害事象名の和訳には，同じ MedDRA version の日本語版を使用した。

(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 2 分類で判定された。

i)　263-[redacted]-001 試験，263-[redacted]-001 試験

「Related（関連性は否定できない）」又は「Unrelated（関連性は否定できる）」の 2 分類で判定された。「Related（関連性は否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。

ii)　263-[redacted]-005 試験

「Related（関連性は否定できない）」又は「Not related（関連性は否定できる）」の 2 分類で判定された。「Related（関連性は否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。

iii)　上記 3 試験以外の国内臨床試験

「Related（関連性はある）」又は「Not Related（関連性はない）」の 2 分類で判定された。「Related（関連性はある）」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，「Related」，「Not Related」で判定された。「Related」と判定された有害事象を副作用とした。

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

2.7.6.2.1　単回投与時の薬物動態試験（日本人：263-[redacted]-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-01）【評価資料】

2.7.6.2.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象とし，プラセボを対照に二重盲検無作為化下で OPC-61815 を 0.3 mg，1 mg，3 mg，7.5 mg，15 mg，30 mg 単回静脈内投与した時の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 性別：男 2) 年齢：20 歳以上 40 歳以下（同意取得時点） 3) BMI［体重（kg）÷ 身長（m）^{2}］が 18.5 以上，25.0 未満の範囲内の者 4) 非喫煙者（治験薬投与前 2 ヵ月間以上喫煙していない者） 5) 日本人（アジア系） 6) スクリーニング検査の結果，治験責任又は分担医師により治験実施医療機関の検査基準値をもとに健康であると医学的に判断された者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 薬物（処方薬，市販薬のすべて）に対する過敏症がある者（既往も含む） 2) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者 3) 腎，肝，心血管系，代謝性，呼吸器系疾患の既往がある者（罹患時に当該疾患に対して治療が必要であり，当時の程度及び治療後の経過時間を考慮して，治験責任又は分担医師が不適当と判断した者） 4) スクリーニング検査の感染症検査又は尿中薬物検査で陽性とされた者 5) スクリーニング検査で，3 分以上安静後の座位での脈拍数が 40 拍/分未満又は 90 拍/分を超える者 6) スクリーニング検査で，3 分以上安静後の座位での収縮期血圧が 100～140 mmHg の範囲外の者及び拡張期血圧が 50～90 mmHg の範囲外の者 7) 以下の薬剤又は食品を以下に規定する期間に服薬又は摂取した

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>者
• 処方薬：治験薬投与前 4 週以内
• 市販薬又はセント･ジョーンズ･ワート含有食品:治験薬投与前 2 週以内
• 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：治験薬投与前 1 週以内
8) 治験薬投与前 16 週以内に他の治験に参加した者（前治験の最終投薬日から計算）
9) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL, 12 週以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血等）を受けた者
10) 体重が 50 kg 未満の者
11) 治験期間中に他院への受診予定がある者
12) その他，治験責任又は分担医師が本治験を安全に実施するのに不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤,
ロット番号</td><td>被験薬
1 バイアル中に OPC-61815 を 25 mg 含む凍結乾燥製剤（[redacted]）
対照薬
OPC-61815 25 mg バイアルと外観上識別不能なプラセボ（[redacted]）</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>空腹下，約 240 mL を飲水させた後に，OPC-61815 0.3 mg，1 mg，3 mg，7.5 mg，15 mg，30 mg 又はプラセボを 5 分間かけて単回静脈内投与した。各投与液量を以下に示す。

<table>
<tr><th>ステップ</th><th>OPC-61815
投与量</th><th>投与液量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>0.3 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 50 倍希釈溶液 3 mL</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 50 倍希釈溶液 10 mL</td></tr>
<tr><td>3</td><td>3 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 5 倍希釈溶液 3 mL</td></tr>
<tr><td>4</td><td>7.5 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 5 倍希釈溶液 7.5 mL</td></tr>
<tr><td>5</td><td>15 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**3 mL</td></tr>
<tr><td>6</td><td>30 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**6 mL</td></tr>
</table>
*：OPC-61815 25 mg バイアルに日本薬局方注射用水を 5.0 mL 注入し調製した溶液
**：プラセボバイアルに日本薬局方注射用水を 5.0 mL 注入し調製した溶液

各用量群（各ステップ）は OPC-61815 群 6 例とプラセボ群 3 例の 9 例から構成された。治験責任医師，医学専門家及び治験依頼者が，盲検性</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>を維持したままで，各用量（ステップ）での安全性，並びに血漿中薬物濃度を確認した上で次の用量（ステップ）へ移行し，安全性が確保できない場合，もしくは血漿中薬物濃度に関する中止基準に抵触した場合は次の用量へ移行せず，治験を終了することとした。また，本治験はヒトに対する初めての試験であることから，1 用量群 9 例の検討を，前期 3 例（実薬 : 2 例，プラセボ : 1 例），後期 6 例（実薬 : 4 例，プラセボ : 2 例）に分けて実施した。前期の各ステップでは，3 例の投与 2 日目までの安全性データを検討し，治験責任医師が安全性に問題なしと判断した場合は，後期の 6 例の投薬を行うこととした。

<table>
<tr><td rowspan="2">ステップ</td><td rowspan="2">OPC-61815
投与量</td><td colspan="2">前期</td><td colspan="2">後期</td></tr>
<tr><td>OPC-61815
群</td><td>プラセボ
群</td><td>OPC-61815
群</td><td>プラセボ
群</td></tr>
<tr><td>1</td><td>0.3 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>2</td><td>1 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>3</td><td>3 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>4</td><td>7.5 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>5</td><td>15 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
<tr><td>6</td><td>30 mg</td><td>2 例</td><td>1 例</td><td>4 例</td><td>2 例</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>54 例［各ステップ 9 例（OPC-61815 群 6 例，プラセボ群 3 例）× 6 用量群］</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の
設定根拠</td><td>本治験では，1 ステップごとに 9 例（OPC-61815 群 6 例，プラセボ群 3 例）とした。各ステップの OPC-61815 群 6 例は，一般的な安全性の試験の症例数を参考にし，安全性及び薬物動態を十分に検討できる例数と考えた。</td></tr>
<tr><td>主な併用薬の規定</td><td>併用禁止薬/療法
1) 使用を禁止する薬剤
• 処方薬：治験薬投与前 4 週間～終了時検査まで
• 市販薬：治験薬投与前 2 週間～終了時検査まで
2) 使用を禁止する食品等
• セント・ジョーンズ・ワート含有食品 : 治験薬投与前 2 週間～終了時検査まで
• グレープフルーツ，セビリアオレンジ，スターフルーツ及びその加工品：治験薬投与前 1 週間～終了時検査まで
• アルコール，カフェイン：入所時～終了時検査まで
3) 喫煙：治験薬投与前 2 ヵ月～終了時検査まで</td></tr>
</table>

項目	内容
評価項目	**薬物動態**： • OPC-61815 フリー体及び代謝物（トルバプタン，DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119, DM-4128#, DM-4129#, DM-4130#, DM-4131#, DM-4132#, DM-4133#，SFO-41028#）の血漿中濃度 • OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，AUC_%Extrap，CL，CL/BW，V_z，V_z/BW，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{∞}/D，AUC_t/D，$Ae_{,Xh}$，$fe_{,Xh}$，CL_r，CL_r/BW • 各代謝物の薬物動態パラメータ C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，AUC_%Extrap，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{∞}/D，AUC_t/D，$Ae_{,Xh}$*，$fe_{,Xh}$*，CL_r*，CL_r/BW*（*：代謝物#を除く） • OPC-61815 フリー体，トルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t の用量比例性 **薬力学的作用**： • 血清浸透圧，血清電解質（Na，K）濃度，血漿中 AVP 濃度 • 尿量，尿浸透圧，尿中電解質（Na，K）排泄量，自由水クリアランス • 飲水量，水分収支（飲水量 － 尿量） **安全性**： 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，心電図
解析方法	**薬物動態**： 血漿中又は尿中薬物濃度が測定された被験者を薬物動態の解析対象とした。薬物動態の項目について，記述統計量を用量/化合物ごとに算出した。OPC-61815 及びトルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t の用量比例性は，用量の対数値に対して C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t の対数値をプロットするとともに，傾き（β）の推定値及び 95%信頼区間を用いて評価した。代謝物の網羅的検索は，各用量群において被験者の評価時点の等量混合サンプルを用いて代謝物の検索を行うとともに，各用量群における代謝物の時間的増減を評価した。また，最高用量群において被験者ごとの評価時点における代謝物の検索を行うとともに，被験者ごとに代謝物の時間的増減を評価した。 **薬力学的作用**： 薬力学的作用の評価項目が測定された被験者を解析対象とした。各評価項目について，各評価時点の測定値及び投与前値からの変化量の記述統

項目	内容
	計量を OPC-61815 群は用量ごとに，プラセボ群は全体で算出した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

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

項目	日数	来所	入所																				退所	来所	中止時	来所
				1日目														2日目		3日目	4日目		5日目	8日目		
	投与後時間[a]	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査（21日以内）	投与前日	投与前	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	72	96	終了時		
同意／再同意		□[c]	□																							終了後調査（15～21日目）
被験者背景		□																								
治験薬投与					◎																					
血液検査																										
薬物濃度測定用採血				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			□	
薬力学的作用測定用採血				●				●		●		●			●		●	●		●		●			□	
臨床検査用採血		□[d]	□	●														●				●			□	
尿検査																										
薬物濃度測定用蓄尿				●[e]	◄					►◄		►◄		►◄	►◄		►◄	►◄	►◄	►◄	►◄	►				
薬力学的作用測定用蓄尿																										
臨床検査用採尿		□[d]	□															●[f]				●[f]			□	
その他																										
身体的徴候及び症状		□	□	●						●		●			●		●	●		●	●	●	□		□	
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ	血圧，脈拍数	□	□	●			●	●		●		●			●		●	●		●	●	●	□		□	
	体温	□	□	●						●		●			●		●	●		●	●	●	□		□	
体重		□	□	●														●		●	●	●	□		□	
心電図検査[b]		□	□	●				●		●		●			●		●	●		●	●	●	□		□	
有害事象		◄			►	◄																			►	◄┈┈►
食事			昼・夕									昼				夕		朝・昼・夕		朝・昼・夕	朝・昼・夕	朝				
飲水量					◄					►◄		►◄		►◄	►◄		►◄	►◄	►◄	►◄	►◄	►				

●：規定の時間，□：可能な時刻に実施，スクリーニング検査：治験薬投与開始 21 日前から 2 日前の間に実施

[a] 静脈内投与（5 分間）終了後からの時間

[b] 12 誘導心電図検査に加えて，スクリーニング時には翌日朝まで（約 24 時間）ホルター心電図を，入所後から投与後 24 時間まではモニター心電図を実施した。

[c] 21 日以前の取得でも可

[d] 感染症検査，尿中薬物検査も実施した。

[e] 投与直前に被験者に完全排尿させ，一部を薬物濃度測定用，薬力学的作用測定用及び臨床検査用とした。

[f] 蓄尿期間最後に被験者に完全排尿させ，一部を臨床検査用とした。

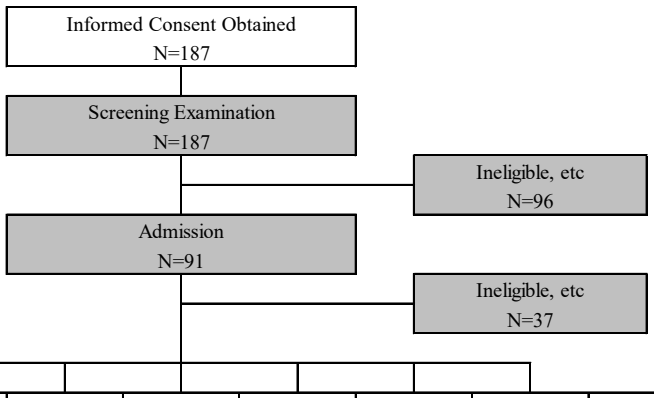
＜資料番号 5.3.3.1-01：16.1.1 表 7.1-1＞

2.7.6.2.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.1-1 に示した。

本治験では 54 例に治験薬が投与され，53 例が治験を完了した。プラセボ群の 1 例はステップ 3 の治験薬投与時に注射液漏出のため治験を中止した。



		Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5	Step 6	Total
Administration of IMP	PLACEBO	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	N=18
	OPC	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	N=36
Discontinuations	PLACEBO	n=0	n=0	n=1	n=0	n=0	n=0	N=1
	OPC	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	n=0	N=0
Completed Subjects	PLACEBO	n=3	n=3	n=2	n=3	n=3	n=3	N=17
	OPC	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	n=6	N=36

図 2.7.6.2.1-1　　被験者の内訳

OPC：OPC-61815

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.1-2 に示した。

治験薬を投与された 54 例のうち，54 例全例を安全性解析対象，OPC-61815 群 36 例及びプラセボ群のうち中止例 1 例を除く 17 例を薬力学的作用解析対象，プラセボ群を除く 36 例を薬物動態解析対象とした。

表 2.7.6.2.1-2　　解析対象集団の内訳

		Safety		Pharmacological Actions		Pharmacokinetic
Dose	Step	Placebo	OPC-61815	Placebo	OPC-61815	OPC-61815
OPC-61815_0.3_MG	STEP 1	3	6	3	6	6
OPC-61815_1_MG	STEP 2	3	6	3	6	6
OPC-61815_3_MG	STEP 3	3	6	2	6	6
OPC-61815_7.5_MG	STEP 4	3	6	3	6	6
OPC-61815_15_MG	STEP 5	3	6	3	6	6
OPC-61815_30_MG	STEP 6	3	6	3	6	6
	TOTAL	18	36	17	36	36

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.1-1＞

(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。

OPC-61815 を投与された被験者全体の各特性の平均値 ± 標準偏差（範囲）は，年齢が 28.4 ± 5.1 歳（20～39 歳），身長が 170.28 ± 5.21 cm（160.0～182.5 cm），体重が 62.00 ± 6.61 kg（50.5～79.7 kg）であった。用量群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.2.1-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

		Pharmacokinetic						
		OPC-61815						
	/Dose	0.3_MG	1_MG	3_MG	7.5_MG	15_MG	30_MG	
Characteristics	Statistics							Total
SEX	MALE	6	6	6	6	6	6	36
AGE	N	6	6	6	6	6	6	36
	MEAN	29.5	28.8	26.3	29.7	26.7	29.5	28.4
	SD	3.6	5.8	6.3	5.9	5.4	4.4	5.1
	MINIMUM	26	22	20	24	20	24	20
	MEDIAN	29.0	28.5	25.5	27.5	26.0	29.0	28.0
	MAXIMUM	34	39	36	38	36	35	39
HEIGHT (cm)	N	6	6	6	6	6	6	36
	MEAN	170.25	169.58	170.47	169.83	169.73	171.83	170.28
	SD	8.11	4.54	5.10	3.15	6.15	5.08	5.21
	MINIMUM	160.2	162.0	164.5	164.7	160.0	165.9	160.0
	MEDIAN	168.20	170.60	171.00	170.55	171.65	171.05	170.45
	MAXIMUM	182.5	175.0	176.0	174.0	175.2	179.8	182.5
BODY WEIGHT (kg)	N	6	6	6	6	6	6	36
	MEAN	64.78	62.38	63.15	61.57	58.20	61.93	62.00
	SD	7.66	3.92	6.87	4.57	5.53	10.22	6.61
	MINIMUM	53.9	56.3	55.6	53.5	50.5	52.3	50.5
	MEDIAN	65.05	63.00	62.00	62.55	59.15	60.15	61.90
	MAXIMUM	74.9	66.5	75.4	66.2	64.9	79.7	79.7
MEDICAL HISTORY	N	6	6	6	6	6	6	36
	PRESENT (%)	0(0.0)	0(0.0)	2(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)
	ABSENT (%)	6(100.0)	6(100.0)	4(66.7)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	34(94.4)
CURRENT DISEASE	N	6	6	6	6	6	6	36
	PRESENT (%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	ABSENT (%)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	6(100.0)	36(100.0)

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.2-1＞

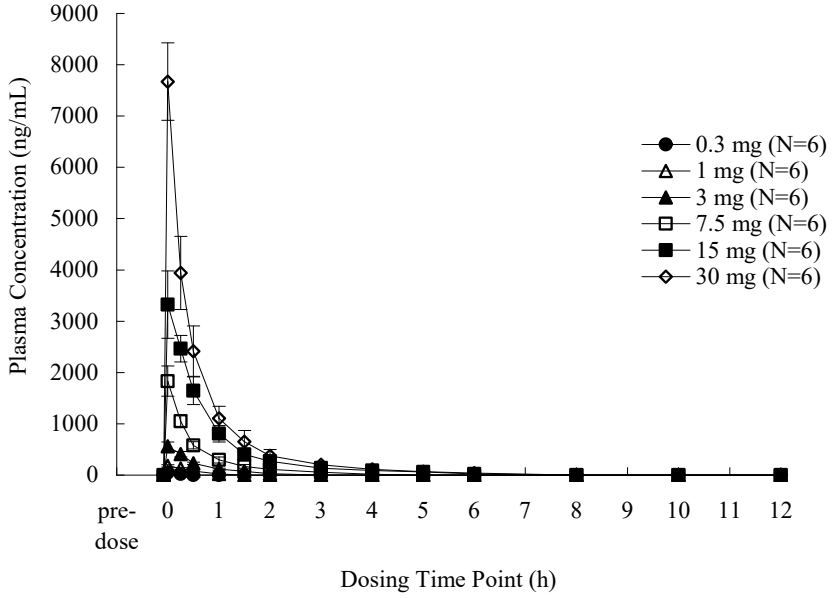
(4) 薬物動態

(a) 血漿中薬物濃度

i) OPC-61815

OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.1-2，OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-4 に示した。

OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t はすべて用量依存的に増加し，平均値はそれぞれ 53.02～7670 ng/mL，175.0～4882 ng·h/mL（1～30 mg）及び 7.803～4727 ng·h/mL であった。



Time profiles to 12 hours post-dose

図 2.7.6.2.1-2　　OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.
平均値± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-1 より作成＞

表 2.7.6.2.1-4　　OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

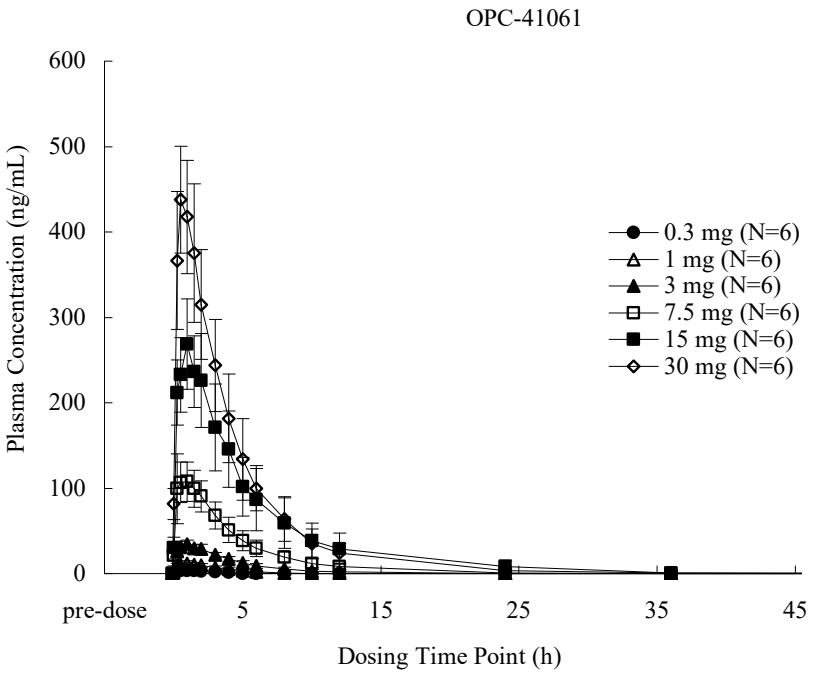
Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6	5	0	0
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	53.02	-	7.803	0.020	-	-
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	29.28	-	8.170	0 - 0.25	-	-
1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	1	6	6	1	1
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	182.2	175.0	85.90	0.000	0.7170	5.280
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	21.72	-	21.91	0 - 0.25	-	-
3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	559.5	427.2	374.3	0.000	0.6335	6.610
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	85.52	61.14	52.91	0 - 0.02	0.1065	1.051
7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	1832	1242	1144	0	1.172	5.675
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	294.0	182.2	171.1	0 - 0	0.2819	0.8755
15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3348	3008	2868	0.000	1.730	4.648
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	637.7	416.6	362.3	0 - 0.25	0.3279	0.5539
30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6	6	6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	7670	4882	4727	0	1.683	5.820
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	755.3	817.9	838.9	0 - 0	0.4837	1.032

* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, $t_{1/2,z}$, and CL are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).
The time “0” indicates at the completion of the 5-minute infusion.
＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-1＞

ii)　トルバプタン

OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.1-3，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。

OPC-61815 単回投与終了後，速やかに加水分解され，トルバプタンは 0.5 時間以内に検出された。トルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t はすべて用量依存的に増加し，平均値はそれぞれ 3.843～442.5 ng/mL，24.80～2010 ng·h/mL 及び 9.920～1980 ng·h/mL であった。



Time profiles up to 36 hours post-dose

図 2.7.6.2.1-3　　トルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-2 より抜粋＞

表 2.7.6.2.1-5　　トルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	5	6		6	5
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3.843	24.80	9.920		0.750	4.158
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0.6681	8.680	3.508	0.50	1.50	2.127
1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	11.98	51.55	42.23		1.000	2.207
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	3.212	15.90	14.50	0.25	1.00	0.6038
3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	34.58	172.2	155.0		1.000	3.743
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	5.420	29.24	29.76	0.50	1.03	1.713
7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	116.7	557.3	527.5		0.500	3.320
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	30.23	139.4	134.2	0.25	1.50	0.6282
15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	268.8	1638	1598		1.000	5.685
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	52.66	592.2	586.6	1.00	1.00	0.9334
30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
	ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	442.5	2010	1980		0.500	3.960
	STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	64.87	523.4	535.8	0.50	1.00	1.273

* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, and $t_{1/2,z}$ are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-2＞

iii)　その他の代謝物

OPC-61815 単回静脈内投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.1-4, DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.1-6 に示した。

DM-4103 の C_{max}, AUC_∞及び AUC_t の平均値はそれぞれ 0～141.0 ng/mL, 1262～27680 ng·h/mL（1～30 mg）及び 0～10660 ng·h/mL であり, 血漿中代謝物の中で最も高い値を示した。DM-4107 の C_{max}，AUC_∞及び AUC_t の平均値はそれぞれ 0～74.58 ng/mL，85.87～1098 ng·h/mL（3～30 mg）及び 0～1030 ng·h/mL であった。

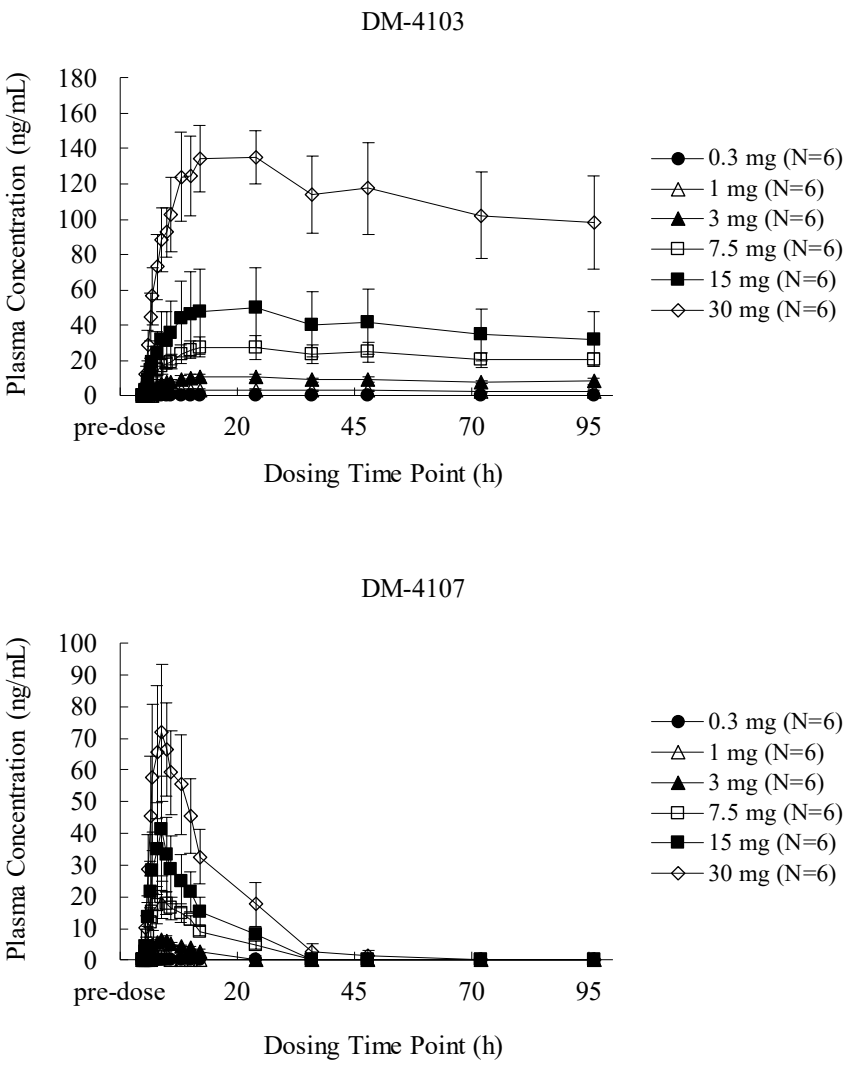


図 2.7.6.2.1-4　　DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移

Note: Plasma concentrations below the lower limit of quantification were treated as 0 ng/mL on normal plots and null on semilogarithmic plots.

平均値± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 14.2-1 より抜粋＞

表 2.7.6.2.1-6　　DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Analyte	Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4103	0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		0	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	0	-	0		-	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0	-	0	-	-	-
	1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	3.537	1262	248.8		24.000	297.7
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0.3708	337.4	41.35	10.00	24.02	117.9
	3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	5	6		6	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	11.02	9802	830.2		12.000	748.9
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1.531	10210	122.0	10.00	24.00	793.7
	7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	28.32	8742	2170		12.000	226.0
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	6.289	2211	459.0	12.00	24.00	69.96
	15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	50.73	10970	3726		24.000	139.0
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	23.33	7018	1693	10.00	24.00	59.58
	30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	4	6		6	4
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	141.0	27680	10660		24.000	151.8
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	17.80	5432	2024	8.00	48.00	39.59

Analyte	Dose	Descriptive Statistics	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)		$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4107	0.3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		0	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	0	-	0		-	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	0	-	0	-	-	-
	1_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	0	6		5	0
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	2.183	-	4.232		4.000	-
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1.086	-	3.524	4.00	4.00	-
	3_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	6.695	85.87	56.82		4.000	7.565
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	1.245	26.22	10.86	4.00	5.00	4.578
	7.5_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	20.68	332.2	250.5		4.000	11.16
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	6.022	71.87	51.16	4.00	5.00	2.218
	15_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	41.57	578.0	442.7		4.000	11.79
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	16.61	127.4	137.3	4.00	5.00	4.859
	30_MG	NUMBER OF SUBJECTS	6	6	6		6	6
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN*	74.58	1098	1030		4.020	8.190
		STANDARD DEVIATION / MINIMUM-MAXIMUM*	21.25	271.4	290.0	4.00	5.00	1.586

* C_{max}, AUC_{inf}, AUC_t, and $t_{1/2,z}$ are indicated as the mean ± SD, and t_{max} is reported as the median and range (minimum - maximum).

The time “0” indicates at the completion of the 5-minute infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-3 より作成＞

(b)　用量比例性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.6.2.1-7 に示した。

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t はすべて用量依存的に増加した。統計学的解析の結果から，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_{∞}の用量比例性が認められた。C_{max} 及び AUC_t については用量比例性が認められなかった。

表 2.7.6.2.1-7　　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性

	OPC-61815		
	Parameter		
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4.98	4.09	5.28
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1.06	1.40	1.06
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)			
(UPPER LIMT)	1.136	1.510	1.098
(LOWER LIMIT)	0.9787	1.284	1.018

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$
X : Dose
Y : Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max})

	OPC-41061		
	Parameter		
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4.16	3.72	2.52
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1.05	1.21	1.07
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)			
(UPPER LIMT)	1.131	1.291	1.118
(LOWER LIMIT)	0.9698	1.139	1.019

1) $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$
X : Dose
Y : Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max})

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 11.4-4＞

(c)　尿中排泄

OPC-61815 フリー体は尿中に排泄されず，トルバプタンの尿中排泄率は 1%未満であった（資料番号 5.3.3.1-01，Table 14.2-10 参照）。

(5)　薬力学的作用

(a)　血清浸透圧

OPC-61815 単回静脈内投与後の血清浸透圧の推移を図 2.7.6.2.1-5 に示した。

3～30 mg 群で投与後から用量依存的に血清浸透圧の上昇が認められた。投与後 2～4 時間で最大に達し，用量依存的に上昇が持続した。

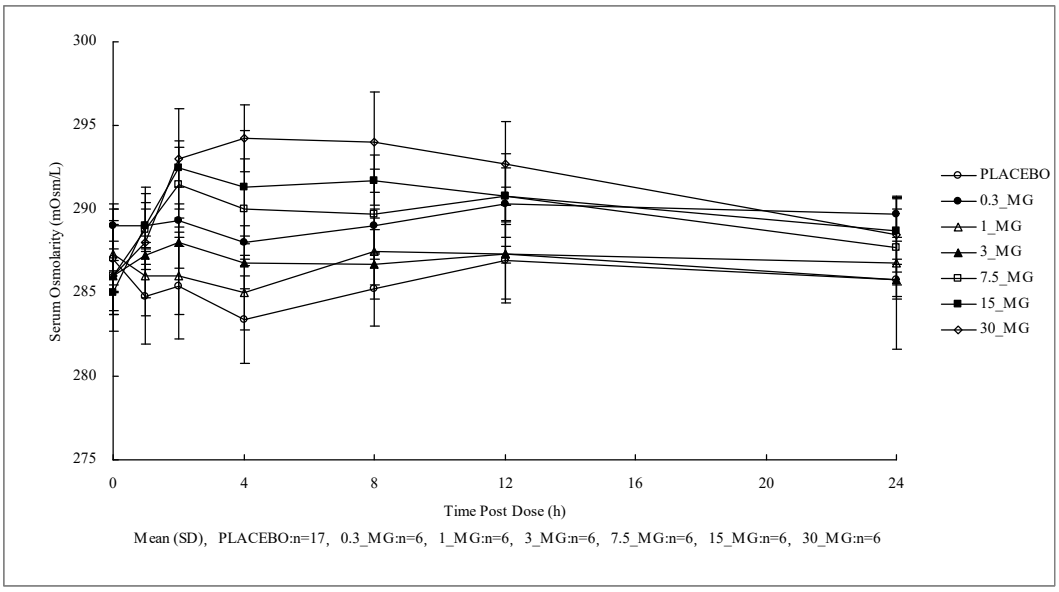


図 2.7.6.2.1-5　　血清浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-5＞

(b)　血清電解質（Na，K）濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の血清 Na 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-6，血清 K 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-7 に示した。

血清 Na 濃度は，3～30 mg 群で投与後から上昇し，投与後 2～8 時間で最大濃度に達し，投与後 24 時間にはほぼベースラインに戻った。血清 K 濃度に，明らかな変化は認められなかった。

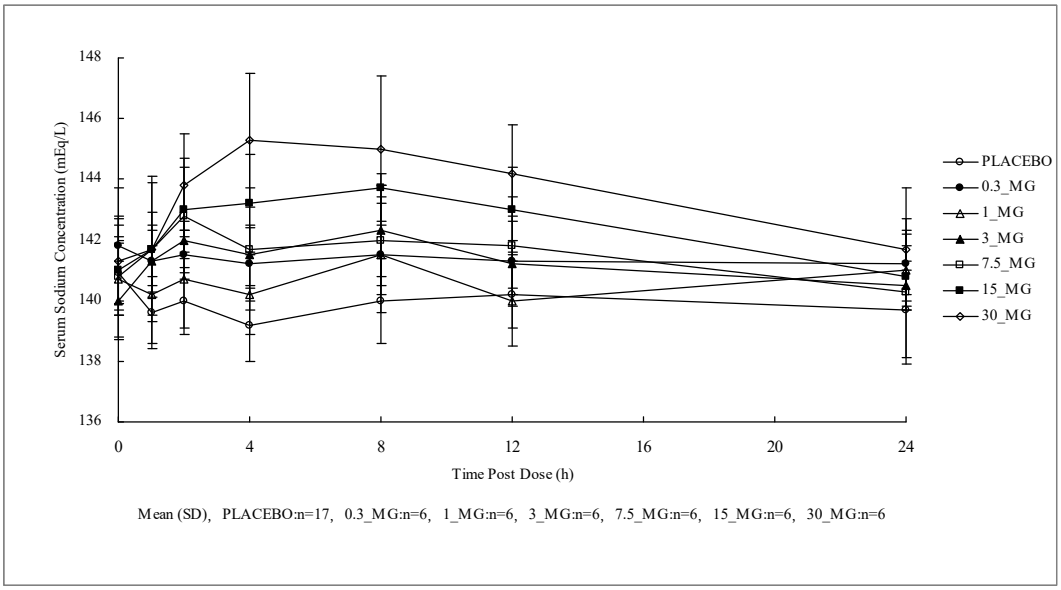


図 2.7.6.2.1-6　　血清 Na 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-6＞

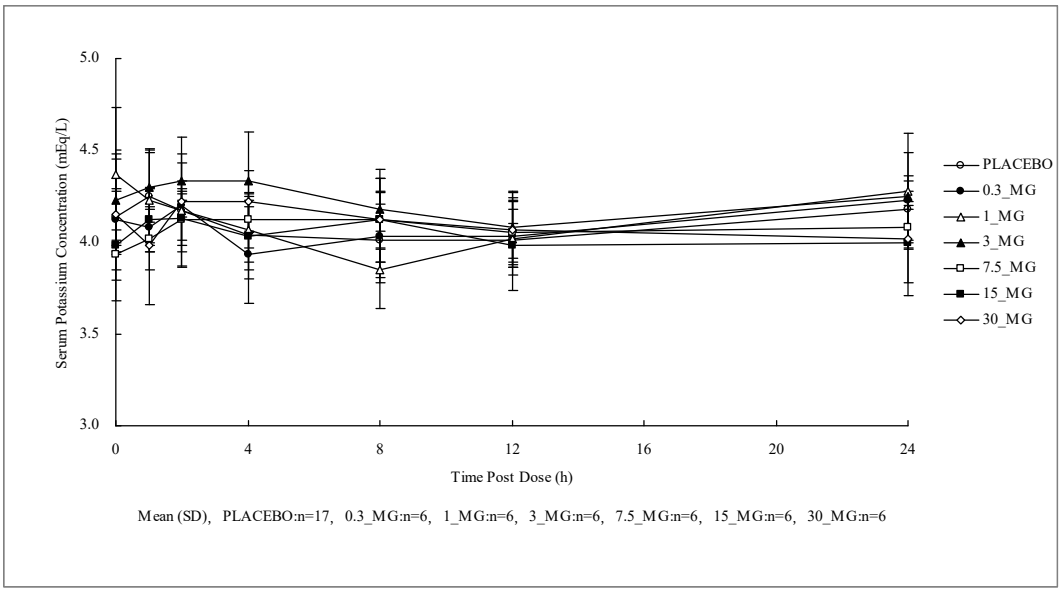


図 2.7.6.2.1-7　　血清 K 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-7＞

(c)　血漿中 AVP 濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中 AVP 濃度の推移を図 2.7.6.2.1-8 に示した。

血漿中 AVP 濃度は，7.5～30 mg 群で投与後 4 時間で上昇し，投与後 96 時間にはほぼベースラインに戻った。

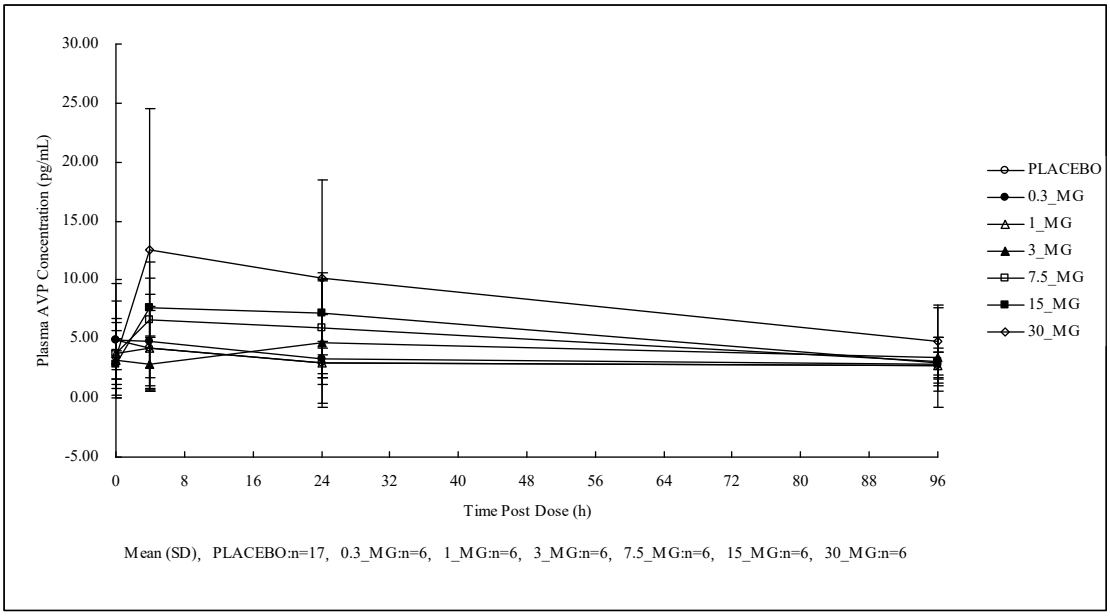


図 2.7.6.2.1-8　　血漿中 AVP 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-8＞

(d)　尿量

OPC-61815 単回静脈内投与後の 24 時間累積尿量の推移を図 2.7.6.2.1-9，尿排泄速度の推移を図 2.7.6.2.1-10 に示した。

最初の 24 時間での累積尿量は 3 mg 群から顕著な増加が認められ（プラセボ群：2687.8 mL，3 mg 群：3752.3 mL），3～30 mg で用量依存的に増加した。最高用量の 30 mg 投与時の平均累積尿量は 7173.7 mL で，プラセボ群の 2.7 倍であった（資料番号 5.3.3.1-01, Table 14.2-15 参照）。

時間当たりの尿量（尿排泄速度）は投与後 0～2 時間（30 mg 群では投与後 2～4 時間）で最大となった。尿排泄速度はその後経時的に減少し，最高用量の 30 mg 群でも投与後 24 時間までにプラセボ群のレベルにまで戻った。

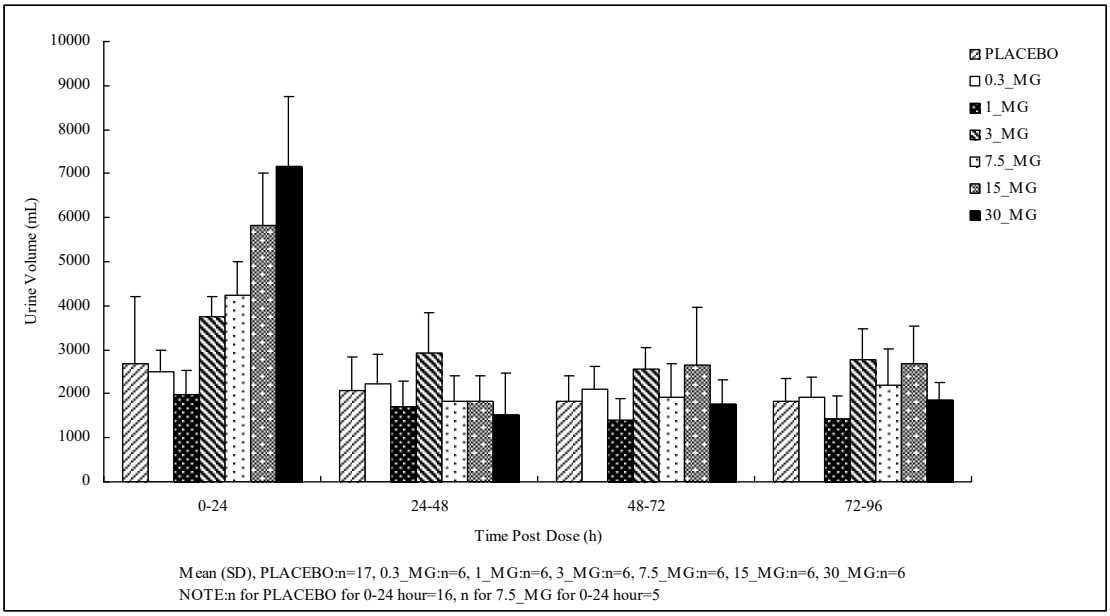


図 2.7.6.2.1-9　　24 時間累積尿量の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-9＞

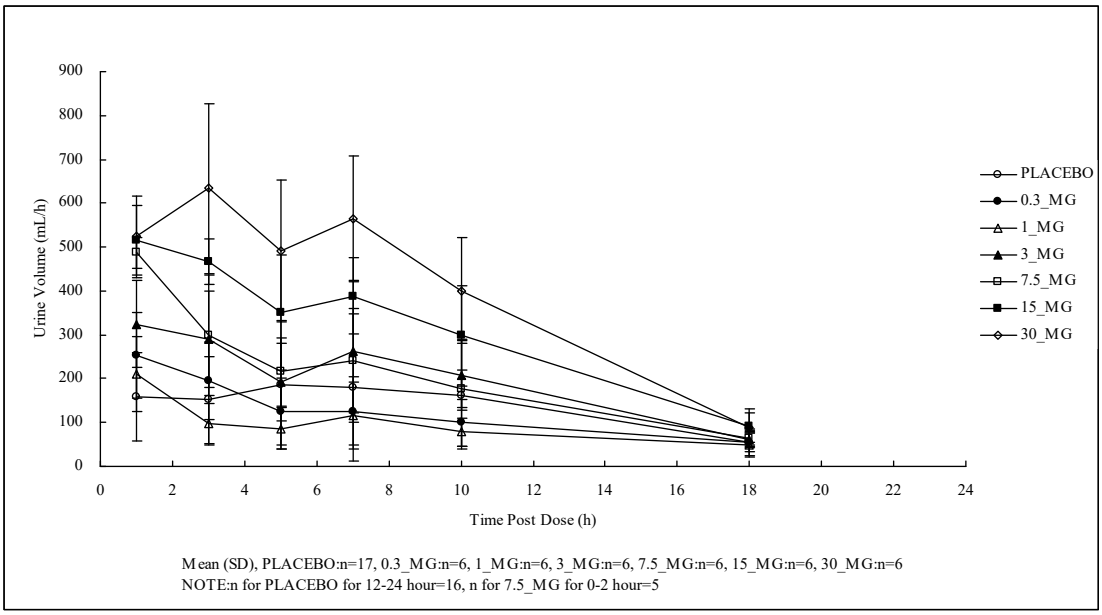


図 2.7.6.2.1-10　　尿排泄速度の推移

平均値± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-10＞

(e)　尿浸透圧

尿浸透圧の推移を図 2.7.6.2.1-11 に示した。

尿浸透圧は，投与後 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維持された。

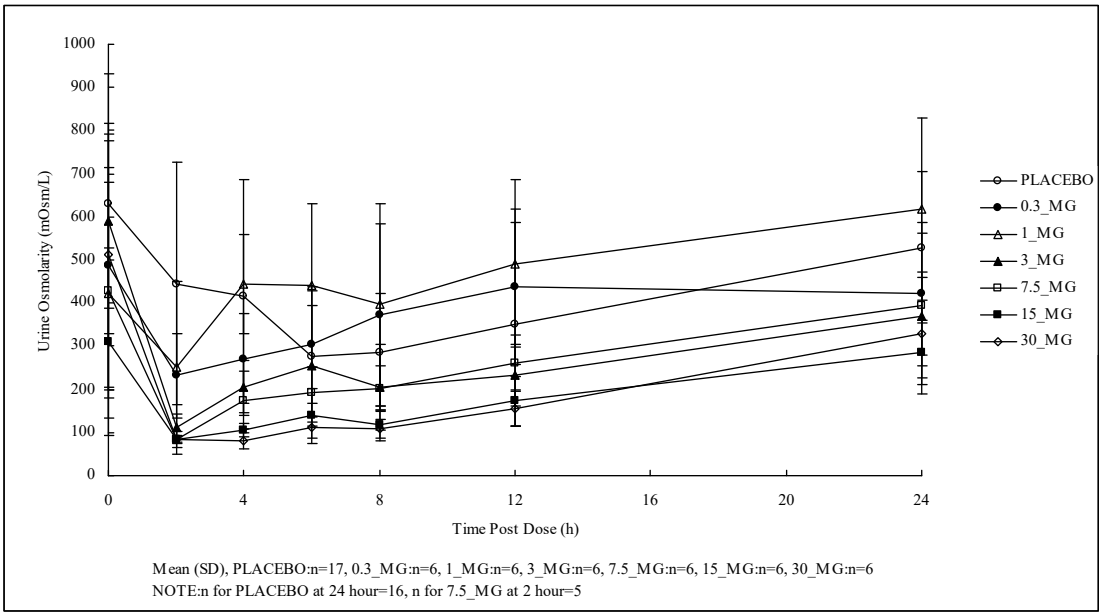


図 2.7.6.2.1-11　　尿浸透圧の推移

平均値± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-11＞

(f)　尿中電解質（Na，K）排泄量

OPC-61815 単回静脈内投与後の累積尿中 Na 排泄量の推移を図 2.7.6.2.1-12，累積尿中 K 排泄量の推移を図 2.7.6.2.1-13 に示した。

尿中への Na，K の排泄量は，30 mg 群でプラセボ群よりわずかに増加したが，その他の OPC-61815 群はプラセボ群と大きく変わらなかった。

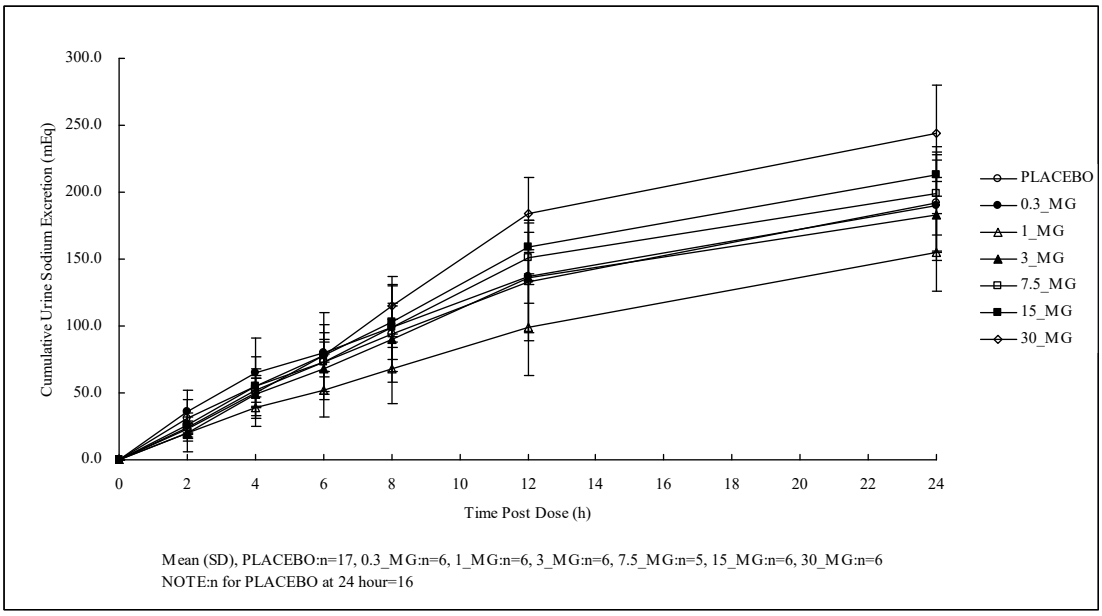


図 2.7.6.2.1-12　　累積尿中 Na 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-12＞

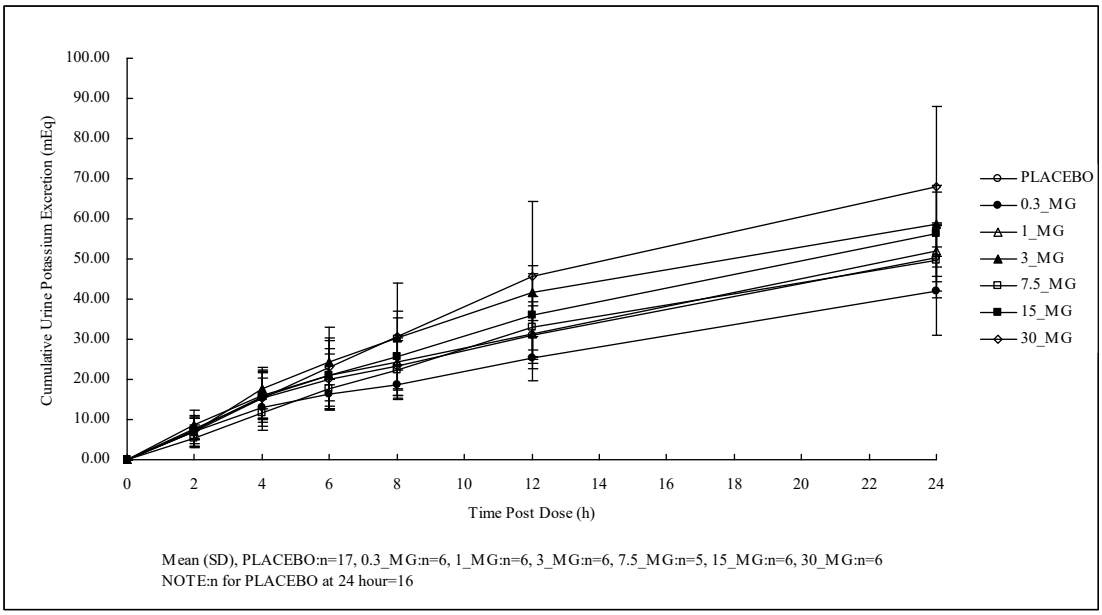


図 2.7.6.2.1-13　　累積尿中 K 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-13＞

(g)　自由水クリアランス

OPC-61815 単回静脈内投与後の自由水クリアランスの推移を図 2.7.6.2.1-14 に示した。

自由水クリアランスは，低張尿の排泄に伴い，投与後に正の値を示し，用量依存的に高値を示した。3～30 mg 群では，投与後 12 時間までは正の値が持続した。

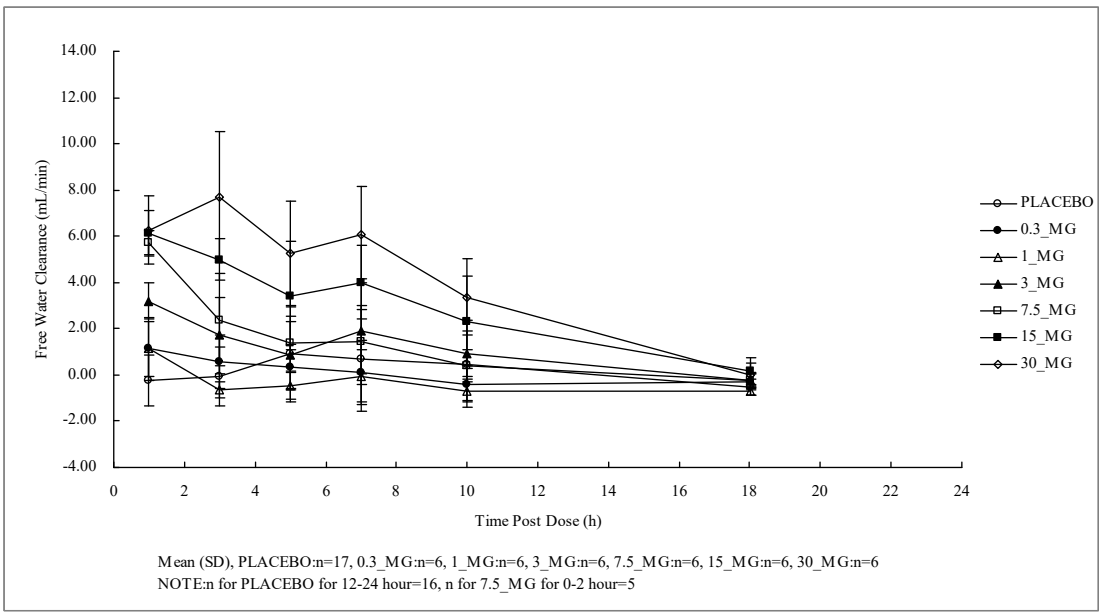


図 2.7.6.2.1-14　　自由水クリアランスの推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-14＞

(h)　水分収支

OPC-61815 単回静脈内投与後の水分収支の推移を図 2.7.6.2.1-15 に示した。

水分収支は，3～30 mg 群では投与後 0～24 時間で用量依存的に負の値を示し，投与後 24～48 時間で正の値となり，48 時間以降はプラセボ群と同程度であった。

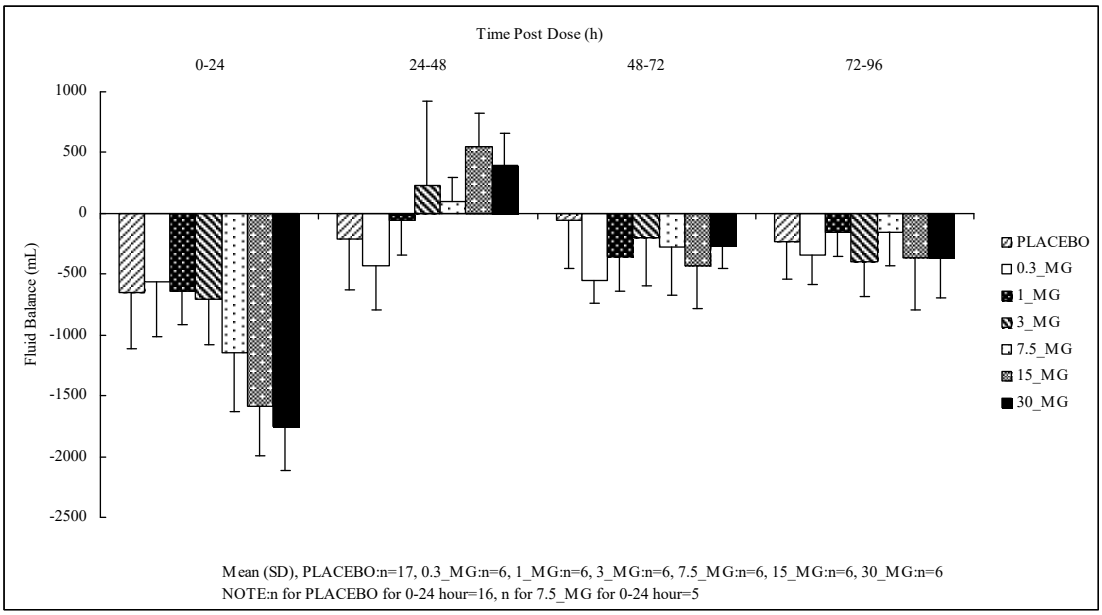


図 2.7.6.2.1-15　　水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-01：Figure 11.4-15＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

用量別の被験者数を表 2.7.6.2.1-8 に示した。

54 例に OPC-61815（36 例）又はプラセボ（18 例）が投与された。

表 2.7.6.2.1-8　　用量別被験者数（安全性解析対象集団）

Dose	Step	OPC-61815
PLACEBO	—	18
OPC-61815_0.3_MG	STEP 1	6
OPC-61815_1_MG	STEP 2	6
OPC-61815_3_MG	STEP 3	6
OPC-61815_7.5_MG	STEP 4	6
OPC-61815_15_MG	STEP 5	6
OPC-61815_30_MG	STEP 6	6
	TOTAL	54

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2.1-9 に示した。重症度別有害事象は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-01，Table 12.2-2 参照）。

有害事象は，OPC-61815 群全体の 36.1%（13/36 例），プラセボ群の 27.8%（5/18 例）に発現した。すべての有害事象の重症度は軽度であった。2 例以上に認められた有害事象は，OPC-61815 群全体で，心室性期外収縮，腹痛，及び血中コレステロール増加が各 2 例であり，プラセボ群ではなかった。3 mg 群の関節捻挫及び 15 mg 群の咽頭炎の 2 件を除くすべての有害事象は無処置で回復した。関節捻挫及び咽頭炎はそれぞれ包帯及び薬物治療で回復した（資料番号 5.3.3.1-01，12.2.3 参照）。

表 2.7.6.2.1-9　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

				OPC-61815																			
/用量	プラセボ			0.3 mg			1 mg			3 mg			7.5 mg			15 mg			30 mg			計		
器官別大分類 /対象例数	18			6			6			6			6			6			6			36		
事象名(MedDRA基本語)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
胃腸障害	2	(11.1)	5	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2	1	(16.7)	1	5	(13.9)	5
腹部不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
腹痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	2	(5.6)	2
下痢	1	(5.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
硬便	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口内炎	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
全身障害および投与局所様態	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	2
熱感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
発熱	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
咽頭炎	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
関節捻挫	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
臨床検査	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(33.3)	4	1	(16.7)	1	2	(33.3)	2	5	(13.9)	7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
体温上昇	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球百分率数異常	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
心拍数増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
四肢不快感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
精神障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
不眠症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1

表 2.7.6.2.1-9　　すべての有害事象（続き）

					OPC-61815																			
	/用量	プラセボ			0.3 mg			1 mg			3 mg			7.5 mg			15 mg			30 mg			計		
器官別大分類	/対象例数	18			6			6			6			6			6			6			36		
事象名(MedDRA基本語)		例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
腎および尿路障害		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	2
膀胱炎様症状		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
残尿		0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(5.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻出血		1	(5.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害		1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
多汗症		1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害		1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢冷感		1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
計		5	(27.8)	12	1	(16.7)	1	1	(16.7)	4	2	(33.3)	2	3	(50.0)	8	2	(33.3)	4	4	(66.7)	5	13	(36.1)	24

MedDRA/J Version 12.0

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.3-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.2.1-10 に示した。重症度別副作用は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-01，Table 14.3-3 参照）。

副作用は，OPC-61815 群全体の 27.8%（10/36 例），プラセボ群の 27.8%（5/18 例）に発現した。2 例以上に認められた副作用は，OPC-61815 群全体で心室性期外収縮，血中コレステロール増加が各 2 例であり，プラセボ群ではなかった。

表 2.7.6.2.1-10　すべての副作用（安全性解析対象集団）

				OPC-61815																			
/用量	プラセボ			0.3 mg			1 mg			3 mg			7.5 mg			15 mg			30 mg			計		
器官別大分類 /対象例数	18			6			6			6			6			6			6			36		
事象名(MedDRA基本語)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
胃腸障害	2	(11.1)	5	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1	3	(8 3)	3
腹部不快感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
腹痛	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
下痢	1	(5.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
硬便	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
全身障害および投与局所様態	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	2
熱感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
倦怠感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
発熱	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
臨床検査	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(33.3)	4	0	(0.0)	0	2	(33.3)	2	4	(11.1)	6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
血中コレステロール増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
体温上昇	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球百分率数異常	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
心拍数増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢不快感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	2	(5.6)	2
頭痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.8)	1
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(2.8)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
多汗症	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢冷感	1	(5.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
計	5	(27.8)	10	0	(0.0)	0	1	(16.7)	1	1	(16.7)	1	3	(50.0)	7	1	(16.7)	1	4	(66.7)	5	10	(27.8)	15

MedDRA/J Version 12.0

＜資料番号 5.3.3.1-01：Table 14.3-2 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他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

中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

有害事象として報告されたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中トリグリセリド増加，及び白血球百分率数異常を除き，プラセボ群と比較して顕著な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

有害事象として報告された体温上昇及び心拍数増加を除き，プラセボ群と比較して臨床的に顕著な血圧，脈拍数及び体温の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

いずれの被験者でも 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

(7) 結論

OPC-61815 は単回静脈内投与後，速やかに加水分解され，0.5 時間以内に血漿中にトルバプタンが検出された。

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t はすべて用量依存的に増加した。統計解析結果を基に，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_{∞}の用量比例性が認められたが，AUC_t 及び C_{max} については用量比例性が認められなかった。

OPC-61815 フリー体は尿から排泄されず，トルバプタンの尿中排泄率は 1%未満であった。

OPC-61815 3～30 mg の単回静脈内投与後，持続的で用量依存的な尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められた。OPC-61815 は尿中電解質排泄にはほとんど影響を及ぼさなかった。

これらの結果から OPC-61815 の水利尿作用が確認された。この水利尿作用は血清 Na 濃度及び血清浸透圧を増加させたが，血清 K 濃度に顕著な変化は認められなかった。

OPC-61815 の単回静脈内投与は 0.3，1，3，7.5，15 及び 30 mg の用量で良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.2　7 日間反復投与時の薬物動態試験（日本人：263-[redacted]-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-02）【評価資料】

2.7.6.2.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象とし，プラセボを対照に二重盲検無作為化下で OPC-61815 を 1.25 mg，5 mg，20 mg 反復静脈内投与した時の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を検討する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，プラセボ対照
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 性別：男 2) 年齢：20 歳以上 40 歳以下（同意取得時点） 3) BMI［体重（kg）÷ 身長（m）^{2}］が 18.5 以上，25.0 未満の範囲内の者 4) 非喫煙者（治験薬投与前 2 ヵ月間以上喫煙していない者） 5) 日本人（アジア系） 6) スクリーニング検査の結果，治験責任又は分担医師により治験実施医療機関の検査基準値をもとに，医学的に健康であると判断された者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 薬物（処方薬，市販薬のすべて）に対する過敏症がある者（既往も含む） 2) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者 3) 腎，肝，心血管系，代謝性，呼吸器系疾患の既往がある者（罹患時に当該疾患に対して治療が必要であり，当時の程度及び治療後の経過時間を考慮して，治験責任又は分担医師が不適当と判断した者） 4) スクリーニング検査の感染症検査又は尿中薬物検査で陽性とされた者 5) スクリーニング検査で，3 分以上安静後の座位での脈拍数が 40 拍/分未満又は 90 拍/分を超える者 6) スクリーニング検査で，3 分以上安静後の座位での収縮期血圧が 100～140 mmHg の範囲外の者又は拡張期血圧が 50～90 mmHg の範囲外の者 7) 以下の薬剤又は食品を以下に規定する期間に服薬又は摂取した者 • 処方薬：治験薬投与前 4 週以内

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>

市販薬又はセント・ジョーンズ・ワート含有食品 : 治験薬投与前 2 週以内
グレープフルーツ，セビリアオレンジ，スターフルーツ及びその加工品：治験薬投与前 1 週以内

8) 治験薬投与前 16 週以内に他の治験に参加した者（前治験の最終投薬日から計算）
9) 治験薬投与前 4 週以内に 200 mL, 12 週以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血等）を受けた者
10) 体重が 50 kg 未満の者
11) 治験期間中に他院への受診予定がある者
12) その他，治験責任又は分担医師が本治験を安全に実施するのに不適当と判断した者
</td></tr>
<tr><td>使用薬剤,
ロット番号</td><td>被験薬
1 バイアル中に OPC-61815 を 25 mg 含む凍結乾燥製剤（[redacted]）
対照薬
OPC-61815 25 mg バイアルと外観上識別不能なプラセボ（[redacted]）</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>OPC-61815 1.25 mg，5 mg，20 mg 又はプラセボを，1 日目及び 3～9 日目の空腹時に，1 日 1 回 1 分間かけて静脈内投与した。ただし，1 日目及び 9 日目は，治験薬の投与直前に約 240 mL を飲水させた。各投与液量を以下に示す。
<table>
<tr><th>ステップ</th><th>OPC-61815
投与量</th><th>投与液量</th></tr>
<tr><td>1</td><td>1.25 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 16 倍希釈溶液 4 mL</td></tr>
<tr><td>2</td><td>5 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**を生食にて 4 倍希釈溶液 4 mL</td></tr>
<tr><td>3</td><td>20 mg</td><td>OPC-61815 溶液*又はプラセボ溶液**4 mL</td></tr>
</table>
*：OPC-61815 25 mg バイアルに日本薬局方注射用水を 5.0 mL 注入し調製した溶液
**：プラセボバイアルに日本薬局方注射用水を 5.0 mL 注入し調製した溶液

各用量群（各ステップ）は，OPC-61815 群 9 例とプラセボ群 3 例の 12 例から構成された。治験責任医師及び治験依頼者（必要に応じて医学専門家の助言を受ける）が，盲検性を維持したままで各用量（ステップ）での安全性を確認した上で次の用量（ステップ）へ移行し，安全性が確保できない場合は次の用量へ移行せず，治験を終了することとした。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与 + 7 日間反復投与</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>1 ステップ 12 例（OPC-61815 群 9 例，プラセボ群 3 例）× 3 用量群，計 36 例</td></tr>
</table>

項目	内容
目標被験者数の 設定根拠	反復投与の安全性, 薬物動態及び薬力学的作用を十分に検討できる例数として，中止・脱落の可能性も考慮し，1 用量群（ステップ）12 例（OPC-61815 群 9 例，プラセボ群 3 例）× 3 用量群，計 36 例と設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) 使用を禁止する薬剤 • 処方薬：治験薬投与前 4 週間～終了時検査まで • 市販薬：治験薬投与前 2 週間～終了時検査まで 2) 使用を禁止する食品等 • セント・ジョーンズ・ワート含有食品 : 治験薬投与前 2 週間～終了時検査まで • グレープフルーツ, セビリアオレンジ, スターフルーツ及びその加工品：治験薬投与前 1 週間～終了時検査まで • アルコール，カフェイン：入所時～終了時検査まで 3) 喫煙：治験薬投与前 2 ヵ月～終了時検査まで
評価項目	**薬物動態** 1) 1 日目及び 9 日目の OPC-61815 フリー体及び代謝物（トルバプタン， DM-4103， DM-4104， DM-4105， DM-4107， DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4128#，DM-4129#）の血漿中濃度 2) OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ • 1 日目の C_{max}，C_{24h}，AUC_{∞}，AUC_t，AUC_{24h}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，AUC_%Extrap，CL，CL/BW，V_z，V_z/BW，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{∞}/D，AUC_t/D，AUC_{24h}/D，$fe_{,Xh}$，CL_r，CL_r/BW • 8 日目及び 9 日目の C_{min}（治験薬投与前の血漿中濃度） • 9 日目の C_{max}，C_{24h}，AUC_t，AUC_{24h}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL，CL/BW，V_z，V_z/BW，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{24h}/D，$fe_{,Xh}$，CL_r，CL_r/BW 3) 各代謝物の薬物動態パラメータ • 1 日目の C_{max}，C_{24h}，AUC_{∞}，AUC_t，AUC_{24h}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，AUC_%Extrap，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{∞}/D，AUC_t/D，AUC_{24h}/D，$fe_{,Xh}$*，CL_r*，CL_r/BW*（*：代謝物#を除く） • 8 日目及び 9 日目の C_{min}（治験薬投与前の血漿中濃度） • 9 日目の C_{max}，C_{24h}，AUC_t，AUC_{24h}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，t_{last}，C_{max}/D，AUC_{24h}/D，$fe_{,Xh}$*，CL_r*，CL_r/BW*（* :代謝物#を除く） 4) OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの用量比例性 • 1 日目の C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t

項目	内容
	• 9 日目の C_{max}，AUC_{24h} 5) OPC-61815 フリー体及び代謝物の蓄積性 • C_{min}（治験薬投与前の血漿中濃度）及び C_{24h} • 9 日目の $R_{7,ac}$ (AUC_{24h})，$R_{7,ac}$ (C_{max})，$R_{7,ac}$ (C_{24h}) • 予測累積係数（R_{pred}） 6) 血漿中 OPC-61815 フリー体のエナンチオマー比率（%） • (R)-OPC-61815 フリー体 / （(R)-OPC-61815 フリー体 + (S)-OPC-61815 フリー体） • (S)-OPC-61815 フリー体 / （(R)-OPC-61815 フリー体 + (S)-OPC-61815 フリー体） **薬力学的作用** • 血清浸透圧，血清電解質（Na，K）濃度，血漿中 AVP 濃度 • 尿量，尿浸透圧，尿中電解質（Na，K）排泄量，自由水クリアランス • 飲水量，水分収支（飲水量 － 尿量） **安全性** 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重，心電図
解析方法	**薬物動態** 血漿中又は尿中薬物濃度が測定された被験者を解析対象とした。 1) 「評価項目」の薬物動態 4）以外の項目について，用量/化合物ごとに記述統計量［例数，算術平均値（平均値），標準偏差，変動係数，幾何平均値，最小値，中央値，最大値］を求めた。 2) 「評価項目」の薬物動態 4）の項目における OPC-61815 フリー体，トルバプタンの用量比例性は，（I）式より求めた β の推定値及び 95%信頼区間を用いて評価した（用量比例性を示す場合，β は 1 となる）。その際，用量に対するパラメータの両対数プロットも評価の対象とした。 $\ln Y = \alpha + \beta \cdot \ln X$ ・・・(I) X : 用量，Y : パラメータ（C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t 及び AUC_{24h}） **薬力学的作用** 薬力学的作用の評価項目が測定された被験者を解析対象とした。 各評価項目について，各時点の測定値及び投与前値からの変化量の記述統計量を OPC-61815 群は各用量で，プラセボ群は全体で求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.2.2-1　　治験スケジュール

項目		来所		入所																							
日数		ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査（21日以内）	−2日	−1日	1日目															2日目		3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
投与後時間[a]					投与前	0	1 min	3 min	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48					
同意／再同意		□[c]	□																								
被験者背景		□																									
治験薬投与						◎																◎	◎	◎	◎	◎	◎
血液検査																											
薬物濃度測定用採血					●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●				●
薬力学的作用測定用採血					●						●		●		●			●		●	●		●			●	
臨床検査用採血		□[d]	□		●																●					●	
尿検査																											
薬物濃度測定用蓄尿					←●	←	←	←	←	←●	←●	←●	←●	←●	←	←●	←	←●	←●	←●	←●	←	→					
薬力学的作用測定用蓄尿				←	●[e]	←	←	←	←	←●	←●	←●	←●	←●	←	←●	←	←●	←●	←●	←●	←	→	→	→	→	→	→
臨床検査用採尿		□[d]	□																		●[f]					●[f]	
その他																											
身体的徴候及び症状		□	□	□	●								●		●			●		●	●		●	●	●	●	●	●
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ	血圧，脈拍数	□	□	□	●					●	●		●		●			●		●	●		●	●	●	●	●	●
	体温	□	□	□	●								●		●			●		●	●		●	●	●	●	●	●
体重		□	□	□	●																●		●	●	●	●	●	●
心電図検査[b]		□	□	□	●						●		●		●			●		●	●		●	●	●	●	●	●
有害事象		←			→	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←
食事			昼・夕	朝・昼・夕											昼				夕		朝・昼・夕		朝・昼・夕	朝・昼・夕	朝・昼・夕	朝・昼・夕	朝・昼・夕	朝・昼・夕
飲水量				←	→←	←	←	←	←	←	←	←	→←	←	→←	←	→←	→←	←	→←	←	←	←	→←	←	→←	←	→←	←

表 2.7.6.2.2-1　　治験スケジュール（続き）

項目	日数	入所																	退所	来所	中止時	来所
		9日目																10日目	11日目	16日目		
	投与後時間[a]	投与前	0	1 min	3 min	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	24	36	48	終了時	
同意／再同意																						終了後調査（23～29日目）
被験者背景																						
治験薬投与			◎																			
血液検査																						
薬物濃度測定用採血		●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		□
薬力学的作用測定用採血		●						●		●		●			●		●	●		●		□
臨床検査用採血																		●				□
尿検査																						
薬物濃度測定用蓄尿		←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	→|		
薬力学的作用測定用蓄尿		←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	→|		
臨床検査用採尿																		●[f]				□
その他																						
身体的徴候及び症状		●								●		●			●		●	●		●	□	□
ﾊﾞｲﾀﾙｻｲﾝ	血圧，脈拍数	●					●	●		●		●			●		●	●		●	□	□
	体温	●								●		●			●		●	●		●	□	□
体重		●																●		●	□	□
心電図検査[b]		●						●		●		●			●		●	●		●	□	□
有害事象		←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	→|	←→
食事												昼				夕		朝・昼・夕		朝			
飲水量		←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→			

●：規定の時間，□：可能な時刻に実施

[a] 静脈内投与（1 分間）開始時からの時間（h）

[b] 12 誘導心電図検査に加えて，スクリーニング時には翌日朝まで（約 24 時間）ホルター心電図を，−1 日目（投与前 24 時間）から 1 日目投与開始後 24 時間まではモニター心電図を実施した。

[c] スクリーニング検査の前に同意を取得した。

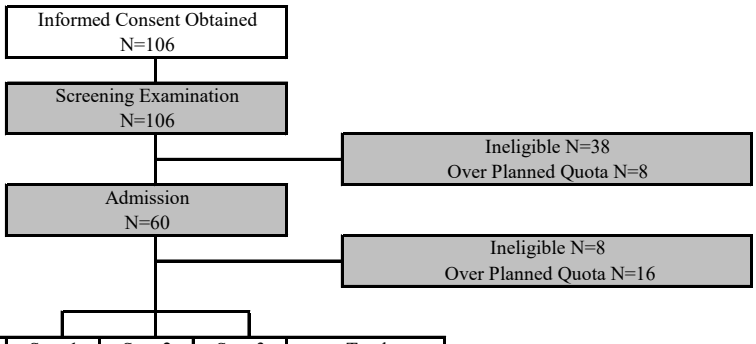
[d] 感染症検査，尿中薬物検査も実施した。
[e] 投与直前に被験者に完全排尿させ，一部を薬物濃度測定用，薬力学的作用測定用及び臨床検査用とした。
[f] 蓄尿期間最後に被験者に完全排尿させ，一部を臨床検査用とした。
＜資料番号 5.3.3.1-02：16.1.1 表 7.1-1＞

2.7.6.2.2.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示した。

36 例に治験薬を投与し，35 例が治験を完了した。ステップ 2（5 mg 群）の 1 例は有害事象のため治験を中止した。



		Step 1	Step 2	Step 3	Total
Administration of IMP	PLACEBO	n=3	n=3	n=3	N=9
	OPC	n=9	n=9	n=9	N=27
Discontinuations	PLACEBO	n=0	n=0	n=0	N=0
	OPC	n=0	n=1	n=0	N=1
Completed Subjects	PLACEBO	n=3	n=3	n=3	N=9
	OPC	n=9	n=8	n=9	N=26

図 2.7.6.2.2-1　　被験者の内訳

OPC：OPC-61815

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.2-2 に示した。

治験薬を投与された 36 例のうち，36 例全例（OPC-61815 群 27 例及びプラセボ群 9 例）を安全性解析対象，OPC-61815 群の中止例 1 例を除く OPC-61815 群 26 例及びプラセボ群 9 例を薬力学的作用解析対象，OPC-61815 群の中止例 1 例及びプラセボ群を除く OPC-61815 群 26 例を薬物動態解析対象とした。

表 2.7.6.2.2-2　　解析対象集団の内訳

		Safety Analysis		Pharmacodynamic Analysis		Pharmacokinetic Analysis
Treatment Group	Step	Placebo	OPC-61815	Placebo	OPC-61815	OPC-61815
OPC-61815_1 25_MG	STEP 1	3	9	3	9	9
OPC-61815_5_MG	STEP 2	3	9	3	8	8
OPC-61815_20_MG	STEP 3	3	9	3	9	9
	TOTAL	9	27	9	26	26

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.1-1＞

(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 2.7.6.2.2-3 に示した。

OPC-61815 1.25 mg，5 mg 及び 20 mg 群の平均年齢は 26.6～30.4 歳，平均身長は 168.39～176.29 cm，平均体重は 61.94～67.80 kg であった。プラセボ群の平均年齢は 29.7 歳，平均身長は 169.31 cm，平均体重は 60.69 kg であった。これらの特性は投与群間に大きな違いは認められなかった。1 例が花粉症の既往歴を有していたが，臨床的に問題はないと判断された。他の被験者で既往歴又は現症を有する者は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

		Safety Analysis				
		Placebo	OPC-61815			
Characteristics	/Treatment Group Statistics		1.25_MG	5_MG	20_MG	Total
SEX	MALE	9	9	9	9	27
AGE	N	9	9	9	9	27
	MEAN	29.7	30.4	29.1	26.6	28.7
	SD	5.4	7.4	5.6	5.5	6.2
	MINIMUM	22	21	22	20	20
	MEDIAN	31.0	30.0	27.0	28.0	28.0
	MAXIMUM	36	39	40	36	40
HEIGHT (cm)	N	9	9	9	9	27
	MEAN	169.31	168.39	170.06	176.29	171.58
	SD	4.44	5.86	6.67	8.38	7.61
	MINIMUM	160.8	159.1	162.2	161.7	159.1
	MEDIAN	170.40	167.10	168.10	178.50	170.50
	MAXIMUM	175.5	177.8	181.2	186.5	186.5
BODY WEIGHT (kg)[a]	N	9	9	9	9	27
	MEAN	60.69	64.41	61.94	67.80	64.72
	SD	2.43	7.09	6.53	9.00	7.71
	MINIMUM	56.3	53.9	52.1	56.2	52.1
	MEDIAN	60.60	65.90	60.30	69.20	65.90
	MAXIMUM	65.2	76.9	70.3	81.1	81.1
MEDICAL HISTORY	N	9	9	9	9	27
	PRESENT (%)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(3.7)
	ABSENT (%)	9(100.0)	9(100.0)	8(88.9)	9(100.0)	26(96.3)
CURRENT DISEASE	N	9	9	9	9	27
	PRESENT (%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	ABSENT (%)	9(100.0)	9(100.0)	9(100.0)	9(100.0)	27(100.0)

[a] the result of the screening examination

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.2-1＞

(4) 薬物動態

(a) 血漿中薬物濃度

i) OPC-61815

単回投与後（1 日目）及び 7 日間反復投与後（9 日目）の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.2-2 及び図 2.7.6.2.2-3，OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-4 及び表 2.7.6.2.2-5 に示した。

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の血漿中濃度は投与後 3 分で最大に達し，その後速やかに低下して，投与後 10 時間までに定量下限未満となった。

OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

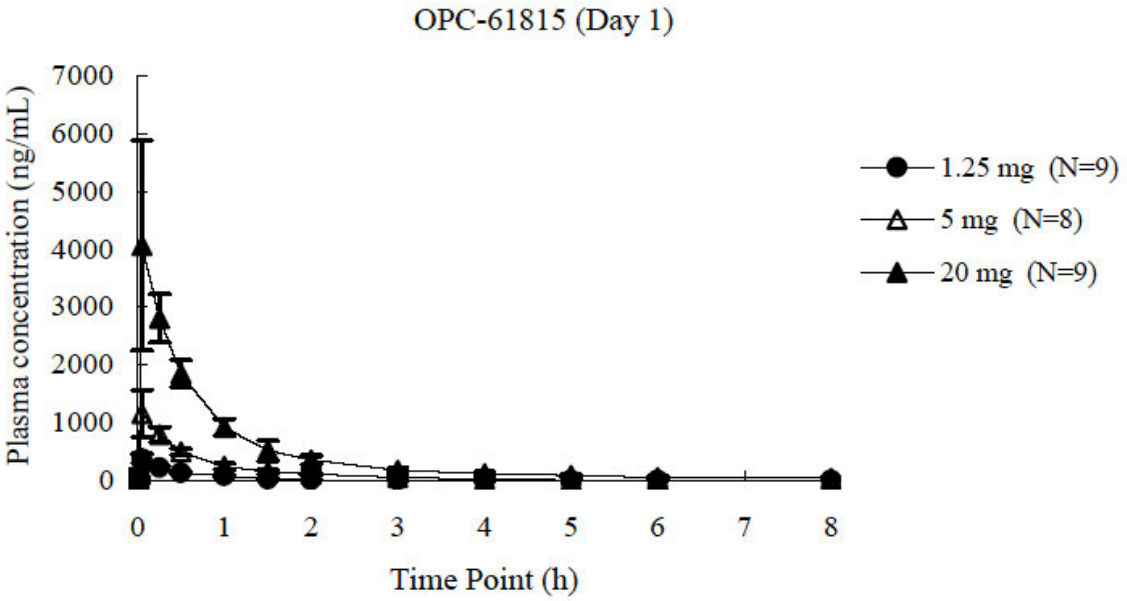


図 2.7.6.2.2-2　　単回投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-1＞

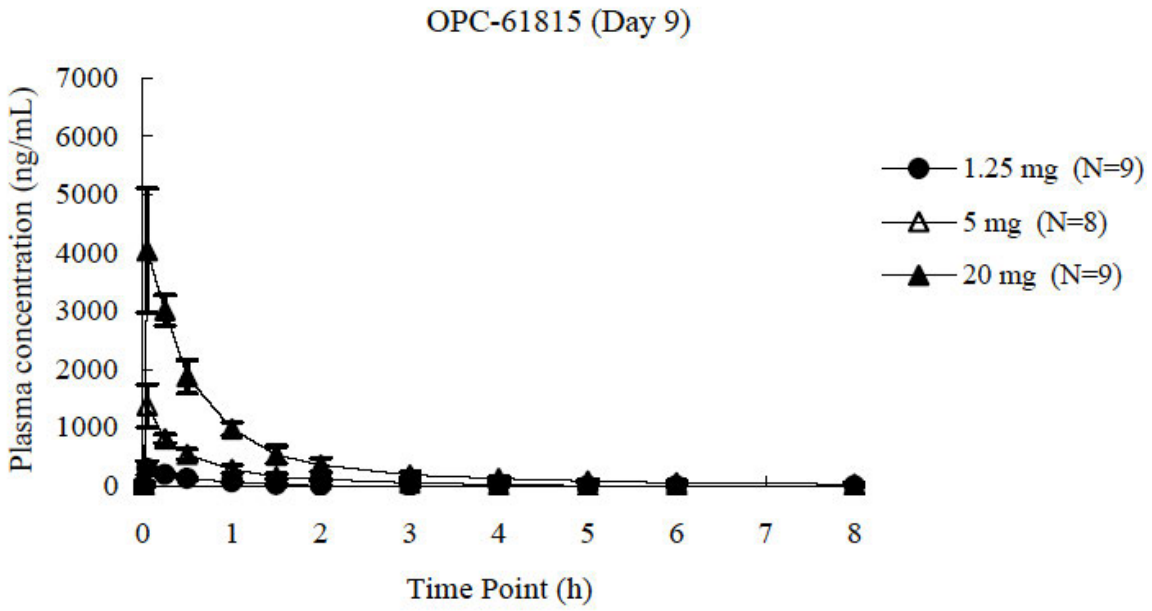


図 2.7.6.2.2-3　　7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-3＞

表 2.7.6.2.2-4　　単回投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1.25_MG	N[#]	8	8	8	8	9	8
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	371.8	211.8	167.3	3.0	0.5308	5.540
	SD[##]	78.15	32.11	32.55	0.0	0.1074	0.8344
	CV (%)[###]	21.0	15.2	19.5	0.0	20.2	15.1
	GEOMETRIC MEAN	364.5	209.6	164.5	3.0	0.5218	5.485
	MINIMUM	265	174	129	3	0.421	4.52
	MEDIAN	376.5	214.5	169.5	3.0	0.5010	5.360
	MAXIMUM	477	255	217	3	0.707	6.60
5_MG	N[#]	8	7	7	8	8	7
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	1165	886.7	784.0	4.5	1.193	5.321
	SD[##]	394.4	140.8	150.2	4.2	0.3741	0.8341
	CV (%)[###]	33.8	15.9	19.2	94.3	31.4	15.7
	GEOMETRIC MEAN	1105	877.3	772.3	3.7	1.134	5.266
	MINIMUM	668	681	597	3	0.564	4.09
	MEDIAN	1120	851.0	766.0	3.0	1.275	5.430
	MAXIMUM	1630	1130	1050	15	1.81	6.78
20_MG	N[#]	9	8	8	9	9	8
		(0)		(0)			
	ARITHMETIC MEAN	4351	3379	3178	7.1	2.510	5.574
	SD[##]	1496	492.8	400.1	5.9	1.927	0.7725
	CV (%)[###]	34.4	14.6	12.6	83.3	76.8	13.9
	GEOMETRIC MEAN	4140	3348	3156	5.3	2.113	5.525
	MINIMUM	2550	2790	2680	3	1.22	4.41
	MEDIAN	3710	3230	3100	3.0	1.950	5.735
	MAXIMUM	6920	4190	3960	15	7.38	6.63

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)

Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters calculated as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-1＞

表 2.7.6.2.2-5　　7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1.25_MG	N[#]	9	9	9	8	9
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	320.0	169.0	5.7	0.5748	7.042
	SD[##]	89.42	33.05	5.3	0.1549	1.406
	CV (%)[###]	27.9	19.6	93.4	27.0	20.0
	GEOMETRIC MEAN	307.5	166.1	4.3	0.5577	6.921
	MINIMUM	172	118	3	0.412	5.30
	MEDIAN	321.0	164.0	3.0	0.5275	7.030
	MAXIMUM	441	217	15	0.835	9.71
5_MG	N[#]	8	8	8	8	8
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	1375	924.8	3.0	1.329	5.091
	SD[##]	368.4	136.9	0.0	0.4530	0.7657
	CV (%)[###]	26.8	14.8	0.0	34.1	15.0
	GEOMETRIC MEAN	1336	915.9	3.0	1.257	5.042
	MINIMUM	1050	721	3	0.679	3.97
	MEDIAN	1245	911.0	3.0	1.265	5.070
	MAXIMUM	2050	1160	3	2.03	6.41
20_MG	N[#]	9	9	9	9	9
		(0)	(0)			
	ARITHMETIC MEAN	4137	3416	5.7	2.419	5.467
	SD[##]	955.7	344.7	5.3	1.145	0.5627
	CV (%)[###]	23.1	10.1	93.4	47.3	10.3
	GEOMETRIC MEAN	4056	3400	4.3	2.208	5.441
	MINIMUM	3410	3020	3	1.24	4.85
	MEDIAN	3930	3610	3.0	1.890	5.120
	MAXIMUM	6460	3810	15	4.42	6.13

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.
[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)
Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters calculated as 0.
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-4＞

ii)　トルバプタン

単回投与後及び 7 日間反復投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.2-4 及び図 2.7.6.2.2-5，トルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-6 及び表 2.7.6.2.2-7 に示した。

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，主な活性代謝物であるトルバプタンは OPC-61815 投与後 3 分以内に血漿中に認められた。トルバプタンの血漿中濃度は投与後 1 時間で最大に達し，投与後 48 時間までに定量下限未満となった。

OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，トルバプタンの C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。

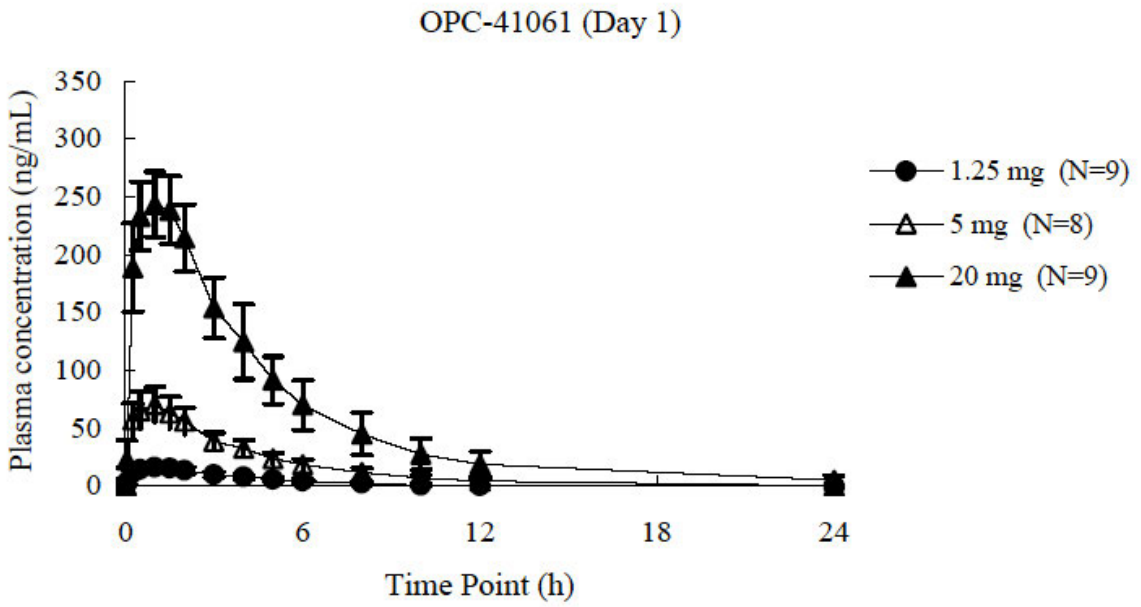


図 2.7.6.2.2-4　　単回投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
OPC-41061 = トルバプタン
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-2＞

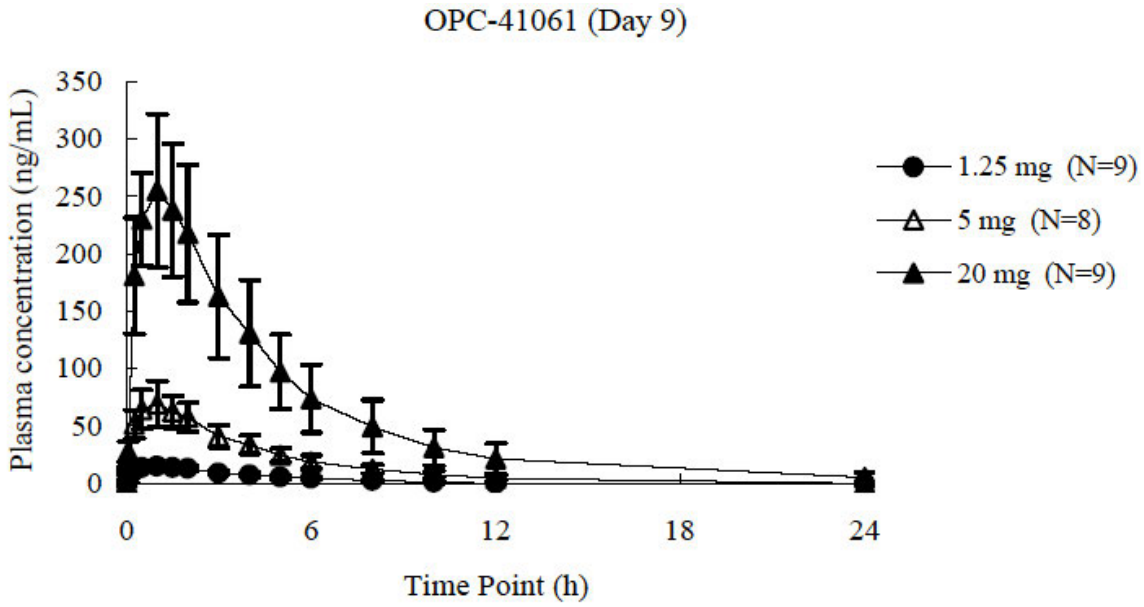


図 2.7.6.2.2-5　　7 日間反復投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差
OPC-41061 = トルバプタン
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-4＞

表 2.7.6.2.2-6　　単回投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1.25_MG	N[#]	9	8	8	9	9
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	16.37	72.74	62.08	0.94	2.803
	SD[##]	3.463	17.24	14.64	0.30	0.8142
	CV (%)[###]	21.2	23.7	23.6	31.8	29.0
	GEOMETRIC MEAN	16.05	70.83	60.51	0.90	2.696
	MINIMUM	12.3	48.9	42.1	0.5	1.60
	MEDIAN	16.00	76.60	63.25	1.00	2.720
	MAXIMUM	22.4	94.2	83.5	1.5	4.24
5_MG	N[#]	8	7	7	8	8
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	70.25	330.6	312.1	0.94	2.811
	SD[##]	15.61	80.52	73.41	0.18	0.4467
	CV (%)[###]	22.2	24.4	23.5	18.9	15.9
	GEOMETRIC MEAN	68.59	320.5	303.2	0.92	2.780
	MINIMUM	45.4	181	173	0.5	2.27
	MEDIAN	74.15	333.0	314.0	1.00	2.850
	MAXIMUM	87.8	426	391	1.0	3.48
20_MG	N[#]	9	8	8	9	9
		(0)		(0)		
	ARITHMETIC MEAN	252.2	1385	1351	0.89	5.159
	SD[##]	23.15	341.3	330.3	0.33	1.344
	CV (%)[###]	9.2	24.6	24.4	37.5	26.1
	GEOMETRIC MEAN	251.3	1351	1319	0.83	4.934
	MINIMUM	227	1060	1030	0.5	2.04
	MEDIAN	243.0	1295	1265	1.00	5.350
	MAXIMUM	294	1920	1880	1.5	6.68

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.

[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)

Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters calculated as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-2＞

表 2.7.6.2.2-7　　7 日間反復投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Dose		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1.25_MG	N[#]	9	9	9	9
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	15.42	68.44	1.17	3.012
	SD[##]	1.910	13.74	0.43	0.4045
	CV (%)[###]	12.4	20.1	37.1	13.4
	GEOMETRIC MEAN	15.32	67.15	1.09	2.987
	MINIMUM	13.4	46.3	0.5	2.47
	MEDIAN	15.10	73.20	1.00	3.140
	MAXIMUM	19.3	86.7	2.0	3.48
5_MG	N[#]	8	8	8	8
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	69.78	346.0	0.88	2.894
	SD[##]	19.15	92.71	0.23	0.4030
	CV (%)[###]	27.5	26.8	26.5	13.9
	GEOMETRIC MEAN	67.31	332.7	0.84	2.870
	MINIMUM	41.4	169	0.5	2.33
	MEDIAN	73.25	359.5	1.00	2.825
	MAXIMUM	95.5	454	1.0	3.63
20_MG	N[#]	9	9	9	9
		(0)	(0)		
	ARITHMETIC MEAN	261.0	1384	0.89	5.228
	SD[##]	64.12	453.4	0.33	0.6134
	CV (%)[###]	24.6	32.7	37.5	11.7
	GEOMETRIC MEAN	254.7	1327	0.83	5.196
	MINIMUM	180	969	0.5	4.46
	MEDIAN	259.0	1250	1.00	5.140
	MAXIMUM	403	2240	1.5	6.25

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.
[#]N: NUMBER OF SUBJECTS　[##]SD: STANDARD DEVIATION　[###]CV (%): COEFFICIENT OF VARIATION (%)
Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters calculated as 0.
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-5＞

iii)　その他の代謝物

単回投与後及び 7 日間反復投与後のトルバプタンの主要代謝物である DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.2-6，DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-8 及び表 2.7.6.2.2-9 に示した。

OPC-61815 の静脈内投与後，トルバプタンの他に血漿中に高濃度で定量された代謝物は，DM-4103 及び DM-4107 であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 11.4-3 及び Table 11.4-6 参照）。

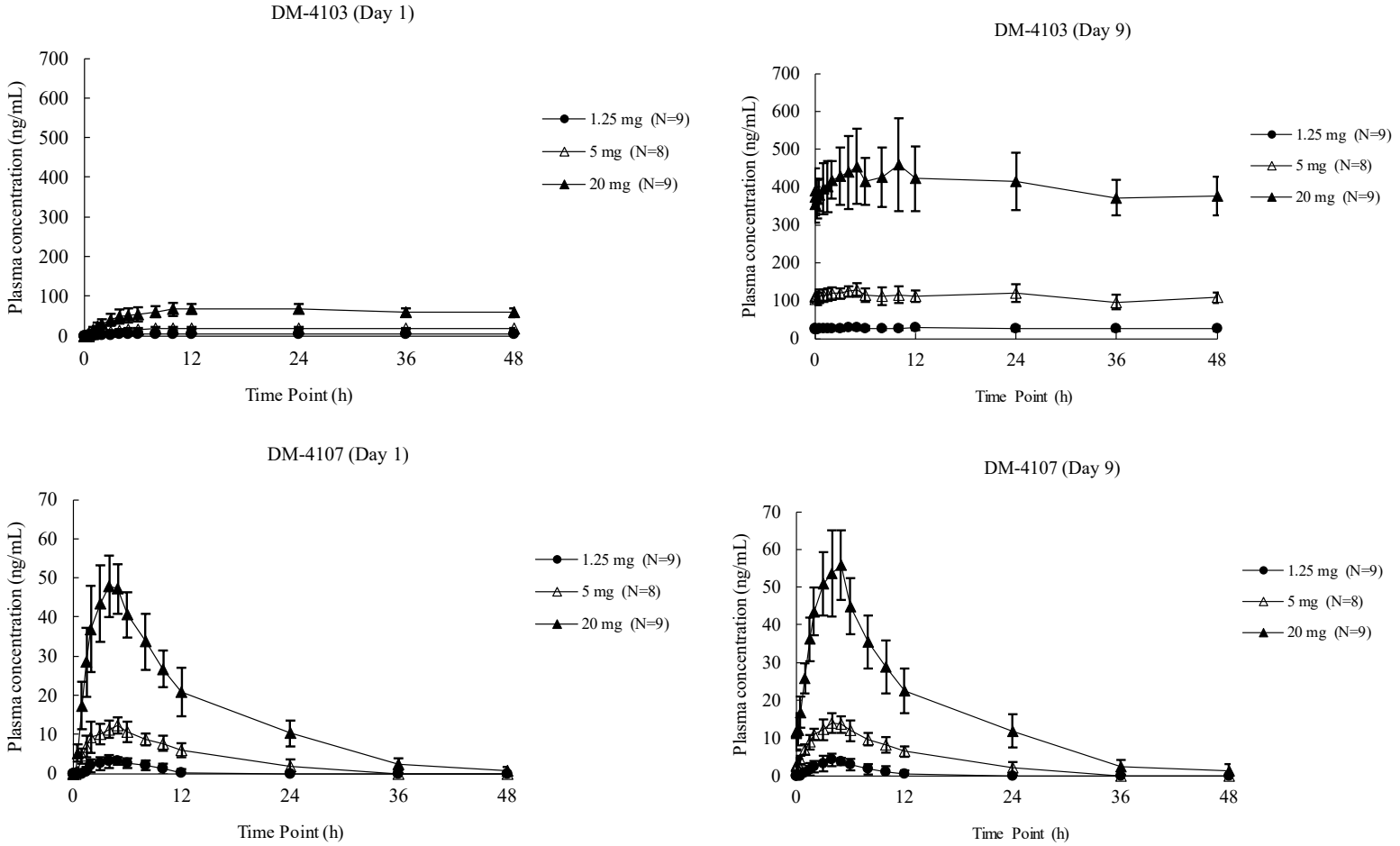


図 2.7.6.2.2-6　　単回投与後及び 7 日間反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

Note : Plasma concentrations below the lower limit of quantification were treated as 0 ng/mL on normal plots and null on semilogarithmic plots.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 14.2-1 より抜粋＞

表 2.7.6.2.2-8　　単回投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Metabolites	Dose of OPC-61815		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	AUC_t (ng･h/mL)	$t_{max}^{###}$ (h)	$t_{1/2\ z}$ (h)
DM-4103	1.25_MG	N#	9	4	8	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	5.106	2678	200.4	12.00	333.4
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	0.8558	4244	16.79	10.0 - 47.8	552.5
	5_MG	N#	8	4	7	8	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	20.76	7215	806.3	11.00	185.9
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	2.567	6539	108.7	8 0 - 24.0	171.7
	20_MG	N#	9	3	8	9	4
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	71.23	25600	2770	24.00	195.5
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	13.04	19730	514.8	10.0 - 24.0	168.0
DM-4107	1.25_MG	N#	9	5	8	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	3.546	63.42	20.77	5.00	10.75
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	1.232	7.528	12.45	4.0 - 6.0	3.945
	5_MG	N#	8	7	7	8	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	12.89	176.4	135.3	5.00	8.434
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	2.632	61.80	47.58	2.0 - 6.0	3.623
	20_MG	N#	9	8	8	9	9
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	48.94	674.6	630.8	4.00	8.368
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	7.040	104.4	106.7	3.0 - 5.0	1.421

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.

#N: NUMBER OF SUBJECTS, ##SD: STANDARD DEVIATION,

###: t_{max} values mean median and between minimum and maximum.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11 4 3 より抜粋＞

表 2.7.6.2.2-9　　7 日間反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータ

Metabolites	Dose of OPC-61815		C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng･h/mL)	$t_{max}^{###}$ (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
DM-4103	1.25_MG	N#	9	9	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	30.87	651.9	4.00	237.0
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	6.066	122.7	0.5 - 12.0	86.84
	5_MG	N#	8	8	8	4
		ARITHMETIC MEAN MEDIAN	136.	2789	3 50	167.3
		SD MINIMUM MAXIMUM	15.47	376.5	2 0 5 0	79.95
	20 MG	N#	9	9	9	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	496.7	10150	5.00	581 4
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	113.1	1760	2.0 - 24.0	1047
DM-4107	1.25_MG	N#	9	9	9	5
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	4.396	26.57	5.00	9.282
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	1.634	16.97	4.0 - 5.0	3.271
	5_MG	N#	8	8	8	8
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	14.28	169.4	4.50	8.486
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	2.374	32.98	4.0 - 5.0	2.357
	20_MG	N#	9	9	9	9
		ARITHMETIC MEAN/MEDIAN	58.48	658.4	5.00	9.466
		SD##/MINIMUM - MAXIMUM	10.93	121.1	3.0 - 5.0	1.853

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were calculated as 0 ng/mL.

#N: NUMBER OF SUBJECTS　##SD: STANDARD DEVIATION

###: t_{max} values mean median and between minimum and maximum.

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11 4-6 より抜粋＞

(b) 用量比例性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性を表 2.7.6.2.2-10 に示した。

単回投与後では OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC_{∞}並びにトルバプタンの C_{max}，7 日間反復投与後では OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの C_{max} 並びにトルバプタンの AUC_{24h} に用量比例性が認められた。

表 2.7.6.2.2-10　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態パラメータの用量比例性

	OPC-61815				
	DAY 1			DAY 9	
	Parameter			Parameter	
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}	AUC_{24h}	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	5 14	4 89	5 67	4 93	5 58
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	0 999	1 07	0 878	1 09	0 930
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)					
(UPPER LIMIT)	1 055	1 129	0 9881	1 152	1 024
(LOWER LIMIT)	0 9438	1 002	0 7677	1 026	0 8364

[1] $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$

X: Dose

Y: Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max}, and AUC_{24h})

	OPC-41061				
	DAY 1			DAY 9	
	Parameter			Parameter	
	AUC_{inf}	AUC_t	C_{max}	AUC_{24h}	C_{max}
INTERCEPT OF REGRESSION LINE[1] (α)	4 03	3 88	2 58	4 00	2 53
SLOPE OF REGRESSION LINE (β)	1 06	1 11	0 992	1 08	1 01
95% CONFIDENCE INTERVAL OF THE SLOPE (β)					
(UPPER LIMIT)	1 157	1 204	1 058	1 174	1 091
(LOWER LIMIT)	0 9697	1 019	0 9262	0 9786	0 9363

[1] $\ln(Y) = \alpha+\beta\cdot\ln(X)$

X: Dose

Y: Parameter (AUC_{inf}, AUC_t, C_{max}, and AUC_{24h})

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-7＞

(c) 累積性

OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの累積係数を表 2.7.6.2.2-11，DM-4103 及び DM-4107 の累積係数を表 2.7.6.2.2-12 に示した。

OPC-61815 の 7 日間反復投与後に OPC-61815 フリー体及びトルバプタンは累積しなかった。

表 2.7.6.2.2-11　　OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの累積係数

Dose			Accumulation Parameters							
			Number of Subjects	Arithmetic Mean	Standard Deviation	Coefficient of Variation (%)	Geometric Mean	Minimum	Median	Maximum
1.25_MG	OPC-61815	R_{pred}	9	1.000	0	0.0	1.000	1.00	1.000	1.00
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	0.9333	0.1072	11.5	0.9278	0.765	0.9440	1.09
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	0.8656	0.2164	25.0	0.8388	0.545	0.9595	1.10
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	9	1.004	0.007265	0.7	1.004	1.00	1.000	1.02
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.059	0.2009	19.0	1.041	0.755	1.085	1.27
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	0.9681	0.1611	16.6	0.9555	0.688	0.9720	1.17
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
5_MG	OPC-61815	R_{pred}	8	1.000	0	0.0	1.000	1.00	1.000	1.00
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.140	0.04243	3.7	1.139	1.08	1 150	1.19
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	1.247	0.2901	23.3	1.210	0.652	1 270	1.59
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	8	1.003	0.004629	0.5	1.002	1.00	1.000	1.01
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.030	0.07154	6.9	1.028	0.918	1.030	1.12
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	0.9841	0.07819	7.9	0.9815	0.912	0.9490	1.09
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
20_MG	OPC-61815	R_{pred}	9	1.013	0.04000	3.9	1.013	1.00	1.000	1.12
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.078	0.09781	9.1	1.074	0.916	1.085	1.25
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.027	0.3159	30.8	0.9796	0.499	1.020	1.60
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
	OPC-41061	R_{pred}	9	1.048	0.02682	2.6	1.047	1.00	1.050	1.09
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.026	0.1561	15.2	1.014	0.744	1.060	1.23
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.030	0.1909	18.5	1.014	0.792	1.050	1.37
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	8	1.003	0.2281	22.7	0.9784	0.610	1.020	1.36

- : Not calculated

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-8＞

表 2.7.6.2.2-12　　DM-4103 及び DM-4107 の累積係数

Dose			Accumulation Parameters							
			Number of Subjects	Arithmetic Mean	Standard Deviation	Coefficient of Variation (%)	Geometric Mean	Minimum	Median	Maximum
1.25_MG	DM-4103	R_{pred}	5	20.53	33.13	161.4	9.201	2.93	6.840	79.7
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	7.203	0.9417	13.1	7.149	5.71	7.235	8.92
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	6.068	0.8890	14.7	6.008	4.47	5.930	7.40
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	5.849	0.7666	13.1	5.805	4.67	5.770	7.42
	DM-4107	R_{pred}	5	1.286	0.1813	14.1	1.275	1.04	1.340	1.50
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.333	0.6085	45.7	1.228	0.769	1.080	2.38
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.238	0.1775	14.3	1.227	0.986	1.230	1.55
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	0	-	-	-	-	-	-	-
5_MG	DM-4103	R_{pred}	5	11.70	10.34	88.4	8.995	3.55	9.640	29.6
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	7.487	1.004	13.4	7.431	6.50	6.960	8.87
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	6.646	1.060	15.9	6.574	5.46	6.310	8.17
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	8	6.449	1.233	19.1	6.351	5.03	6.210	8.62
	DM-4107	R_{pred}	8	1.181	0.1551	13.1	1.173	1.03	1.160	1.43
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	7	1.145	0.1207	10.5	1.140	0.986	1.150	1.36
		$R_{7,ac}(C_{max})$	8	1.127	0.2105	18.7	1.110	0.890	1.140	1.47
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	5	0.8172	0.4729	57.9	1.014	0	1.030	1.16
20_MG	DM-4103	R_{pred}	4	12.26	10.09	82.3	9.546	4.53	9.055	26.4
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	7.514	1.249	16.6	7.419	5.61	7.515	9.05
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	7.007	1.085	15.5	6.930	5.31	7.130	8.76
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	6.127	0.9759	15.9	6.059	5.01	6.140	7.80
	DM-4107	R_{pred}	9	1.160	0.06083	5.2	1.159	1.07	1.170	1.23
		$R_{7,ac}(AUC_{24h})$	8	1.140	0.09510	8.3	1.137	0.993	1.130	1.31
		$R_{7,ac}(C_{max})$	9	1.199	0.1796	15.0	1.187	0.967	1.200	1.51
		$R_{7,ac}(C_{24h})$	9	1.149	0.1077	9.4	1.144	0.924	1.190	1.25

- : Not calculated
＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-9 より抜粋＞

(d)　エナンチオマー比

20 mg 投与時の単回投与後及び 7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体のエナンチオマー比を表 2.7.6.2.2-13 に示した。

OPC-61815 の単回投与後 15 分から，(S)-体の比率が高くなり，投与後 1 時間で 91.9%に達した。その後は投与後 6 時間まで約 95%で一定して推移した。また，7 日間反復投与後でも同様の推移が認められた。

表 2.7.6.2.2-13　20 mg 投与時の単回投与後及び 7 日間反復投与後の OPC-61815 フリー体のエナンチオマー比

Dose	Time Point	(min[#]/h)	Number of Subjects	(R)-OPC-61815 (%) Geometric Mean	(S)-OPC-61815 (%) Geometric Mean
20_MG	DAY 1	1[#]	8	52.6	47.4
		3[#]	9	50.2	49.8
		15[#]	9	26.4	73.2
		0.5	9	13.7	85.8
		1	9	7.9	91.9
		2	9	5.8	94.0
		4	7	4.8	95.1
		6	7	4.5	95.5
	DAY 9	1[#]	9	49.1	50.8
		3[#]	9	50.8	49.2
		15[#]	9	27.0	72.7
		0.5	9	14.4	85.3
		1	9	7.6	92.3
		2	9	5.4	94.6
		4	6	4.7	95.2
		6	5	4.0	96.0

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 11.4-10＞

(e)　尿中排泄

単回投与後及び 7 日間反復投与後のいずれでも，OPC-61815 フリー体の尿中排泄は認められず，トルバプタンの尿中排泄率は 0.5%未満で極めて低かった（資料番号 5.3.3.1-02, Figure 14.2-7 及び Figure 14.2-8 参照）。

(5)　薬力学的作用

(a)　血清浸透圧

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.2.2-7 及び図 2.7.6.2.2-8 に示した。

OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で，単回投与後 2 時間に血清浸透圧の上昇が認められた。5 mg 群及び 20 mg 群の血清浸透圧のベースラインからの変化量は投与後 8 時間で最大に達し，それぞれ 3.6 mOsm/L 及び 7.4 mOsm/L であった。また，投与後 24～48 時間までにベースラインに戻った。

7 日間反復投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群の血清浸透圧の上昇は単回投与後よりも小さかった。

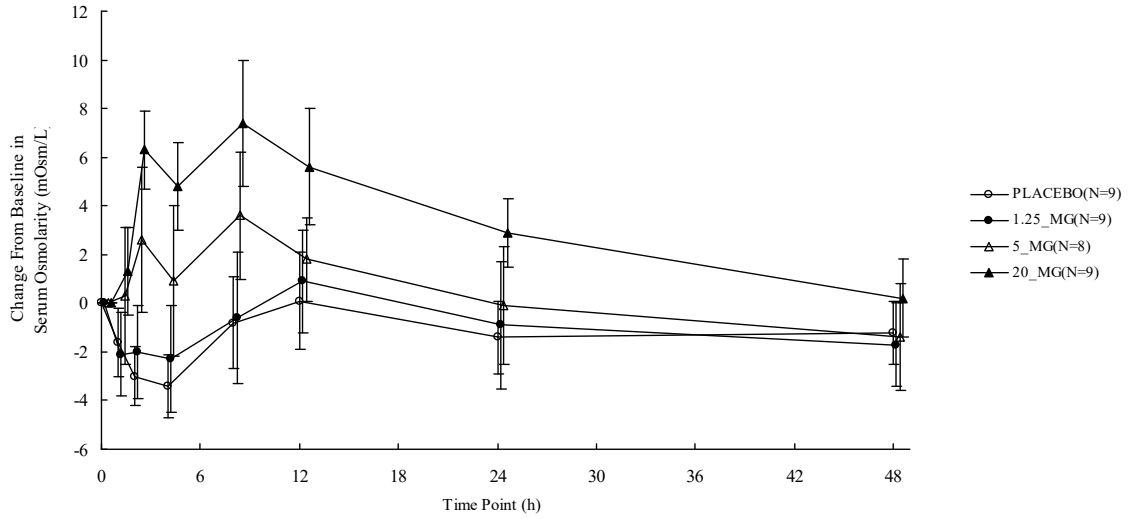


図 2.7.6.2.2-7　　単回投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-7＞

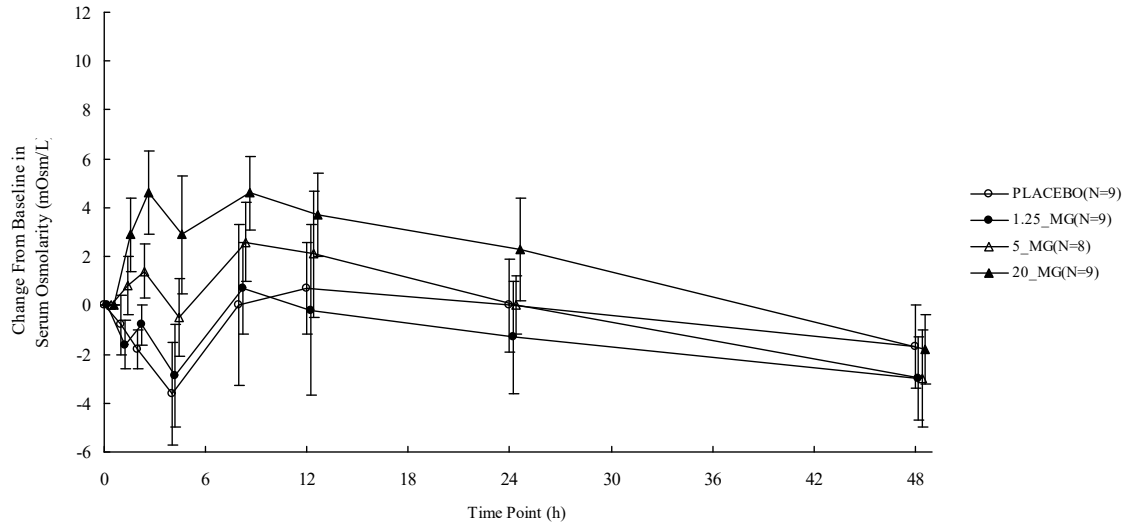


図 2.7.6.2.2-8　　7 日間反復投与後の血清浸透圧のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-8＞

(b)　血清電解質（Na，K）濃度

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.2.2-9 及び図 2.7.6.2.2-10 に示した。

単回投与後の OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群での血清 Na 濃度の上昇は緩やかであり，投与後 8 時間の血清 Na 濃度の変化量はそれぞれ 2.9 mEq/L 及び 3.3 mEq/L であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.2-18 参照）。7 日間反復投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群での血清 Na 濃度の上昇は，単回投与後よりも小さかった。

血清 K 濃度の明らかな変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.1-02，Figure 11.4-11 及び Figure 11.4-12 参照）。

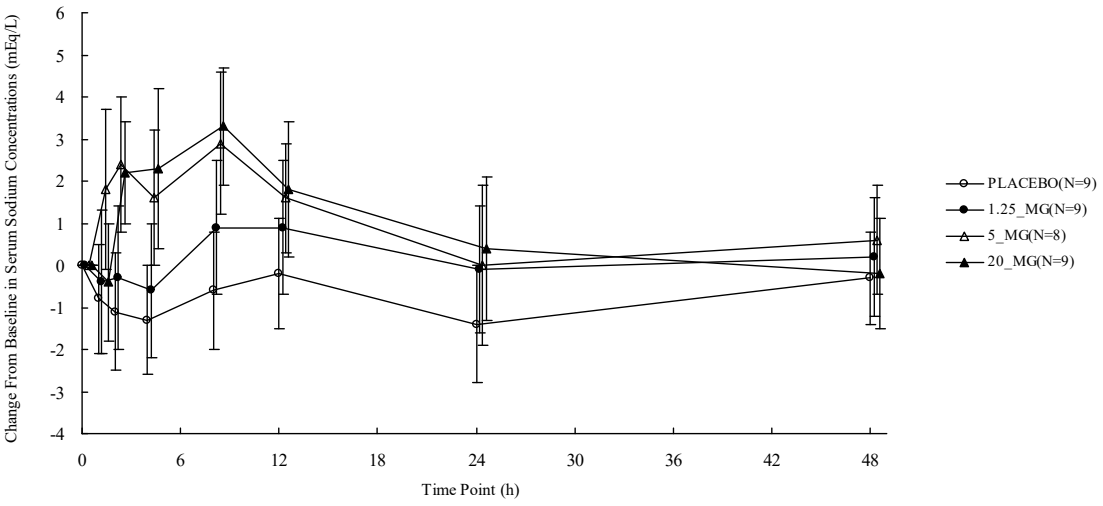


図 2.7.6.2.2-9　　単回投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-9＞

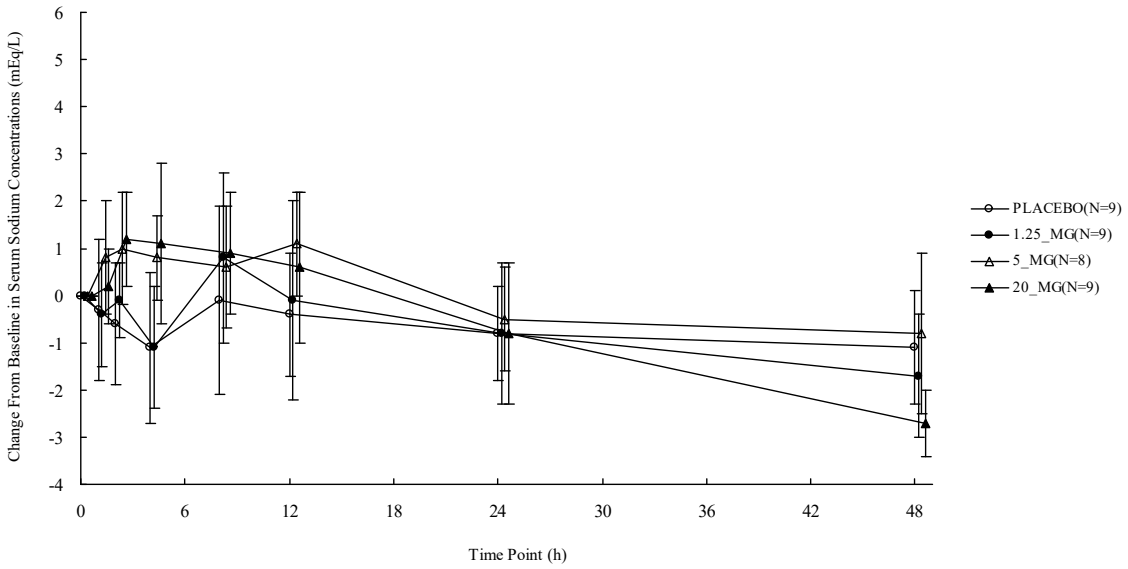


図 2.7.6.2.2-10　　7 日間反復投与後の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-10＞

(c)　血漿中 AVP 濃度

単回投与後及び 7 日間反復投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.2.2-11 及び図 2.7.6.2.2-12 に示した。

7 日間反復投与後には，血漿中 AVP 濃度の明らかな変化は認められなかった。

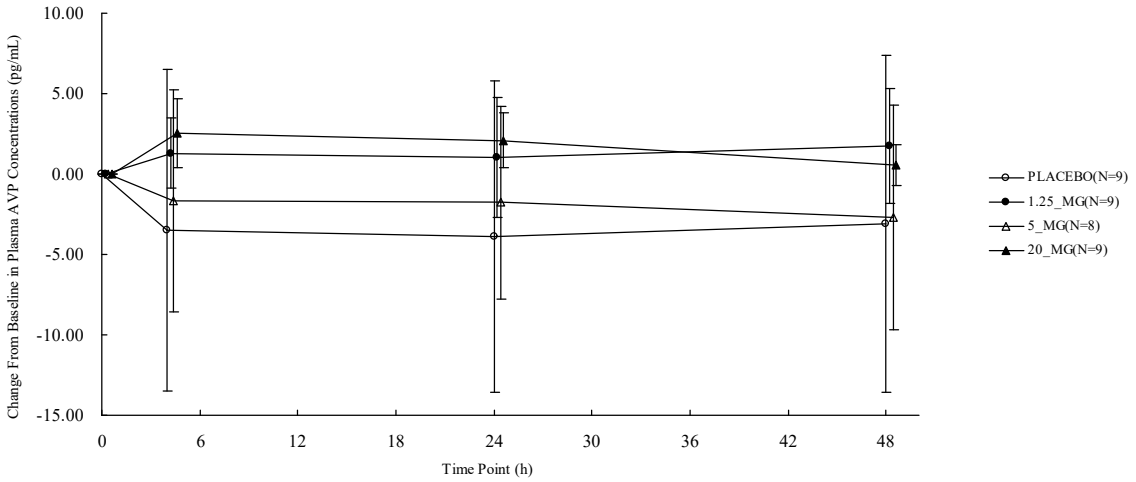


図 2.7.6.2.2-11　　単回投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-13＞

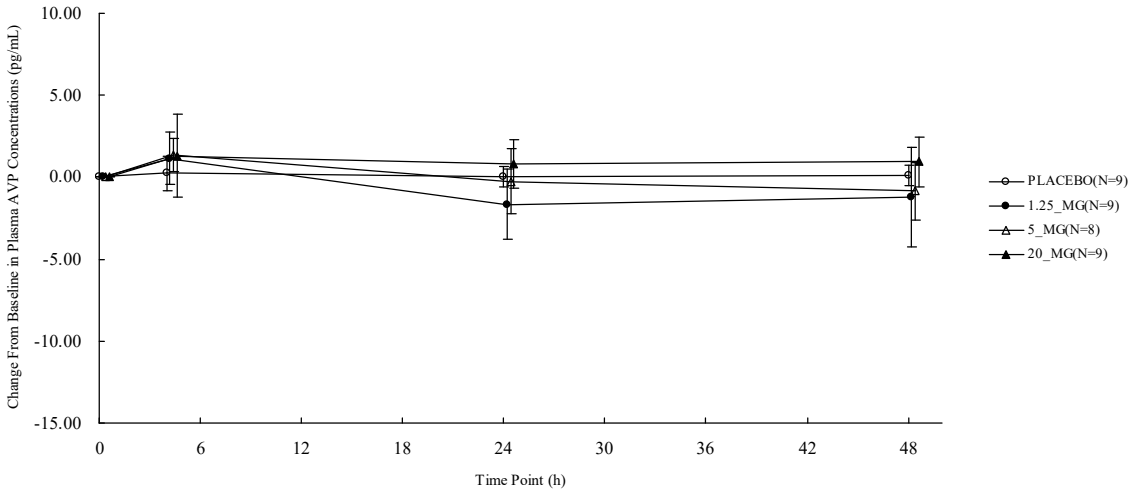


図 2.7.6.2.2-12　　7 日間反復投与後の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-14＞

(d)　尿量

24 時間累積尿量の推移を図 2.7.6.2.2-13, 単回投与後及び 7 日間反復投与後の尿排泄速度の推移を図 2.7.6.2.2-14 及び図 2.7.6.2.2-15 に示した。

OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で単回投与後に尿量の増加が認められた。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。

単回投与後の 5 mg 群及び 20 mg 群で尿排泄速度が投与後に増加し，0.5～1.0 時間の採尿区間で最高値を示し，それぞれ 536.0 ± 151.4 mL/h 及び 673.3 ± 118.1 mL/h であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.2-23 参照）。7 日間反復投与後の尿排泄速度も単回投与後と同様に 5 mg 群及び 20 mg 群でプラセボ群と比較して投与後速やかに増加し，0.5～1.0 時間の採尿区間で最高値を示し，それぞれ 387.0 ± 80.4 mL/h 及び 604.9 ± 131.2 mL/h であった（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.2-23 参照）。尿排泄速度は 5 mg 群及び 20 mg 群ともに単回投与後より 7 日間反復投与後で遅かった。1.25 mg 群では尿排泄速度の増加は認められなかった。

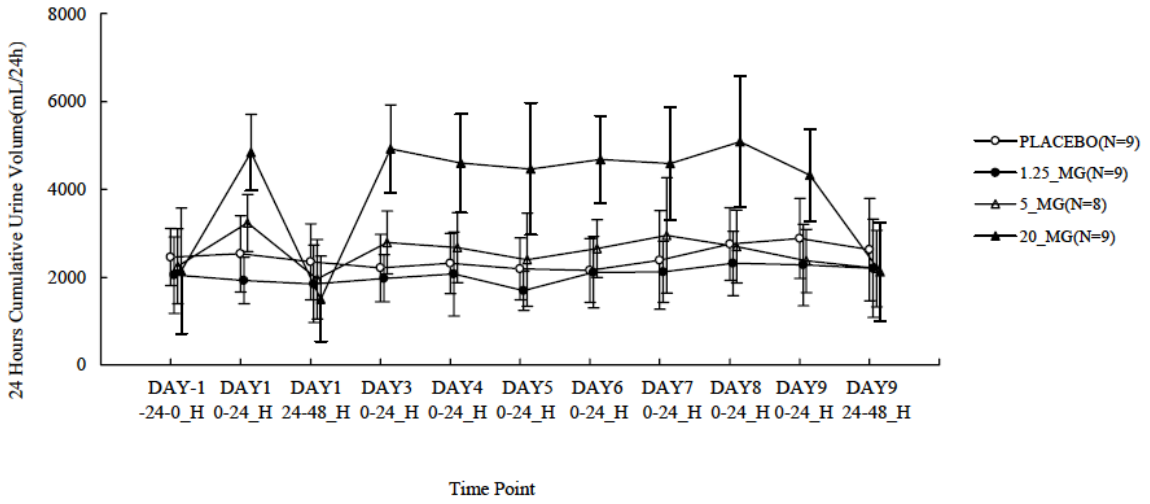


図 2.7.6.2.2-13　　24 時間累積尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-15＞

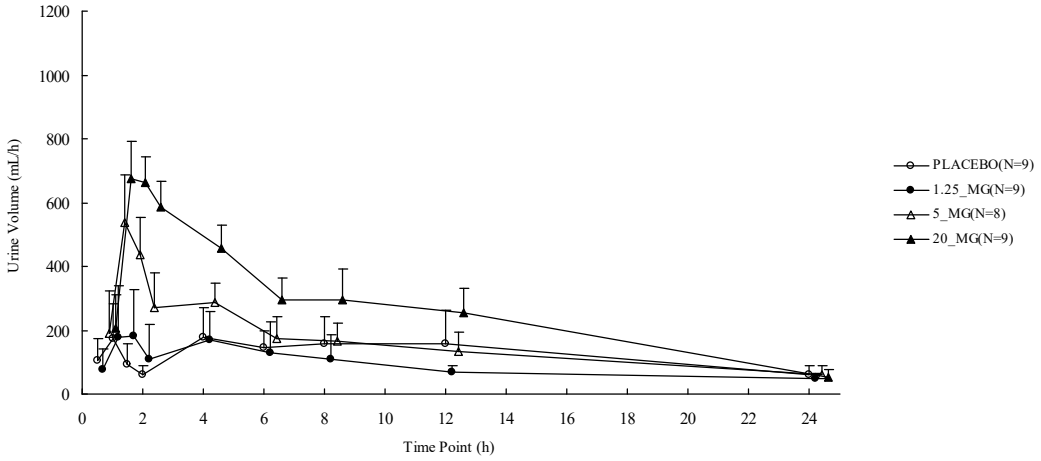


図 2.7.6.2.2-14　　単回投与後の尿排泄速度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-16＞

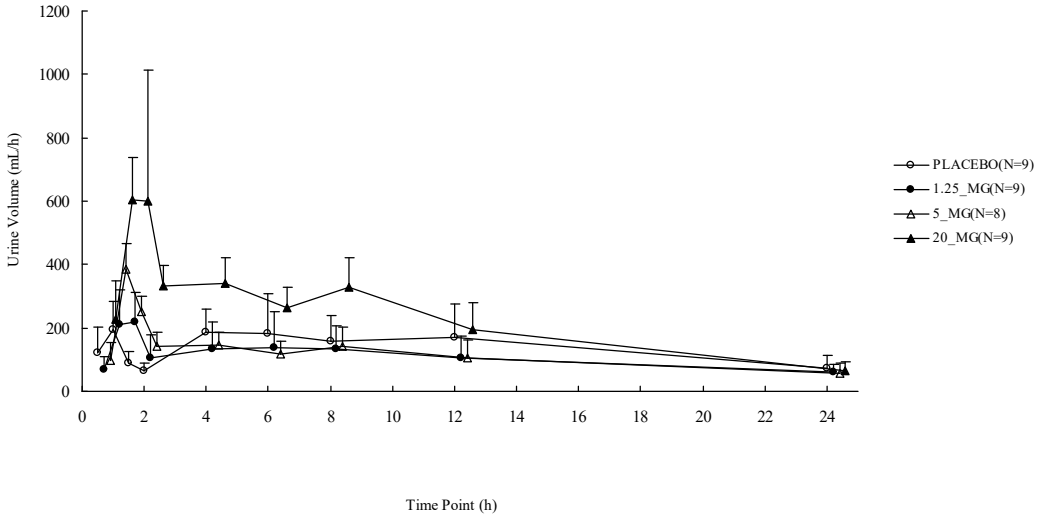


図 2.7.6.2.2-15　　7 日間反復投与後の尿排泄速度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-17＞

(e)　尿浸透圧

単回投与後及び 7 日間反復投与後の尿浸透圧の推移を図 2.7.6.2.2-16 及び図 2.7.6.2.2-17 に示した。

OPC-61815 群及びプラセボ群で治験薬投与後に尿浸透圧は低下したが，5 mg 群及び 20 mg 群ではプラセボ群に比較してより大きな低下が認められた。5 mg 群及び 20 mg 群では単回投与後

と 7 日間反復投与後で尿浸透圧の低下の程度に差は認められなかったが，5 mg 群では単回投与後よりも 7 日間反復投与後で尿浸透圧がより速やかにベースラインに戻る傾向にあった。

利尿作用発現中，5 mg 群及び 20 mg 群では尿浸透圧が血清浸透圧を下回った（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.2-17 及び Table 14.2-24 参照）。

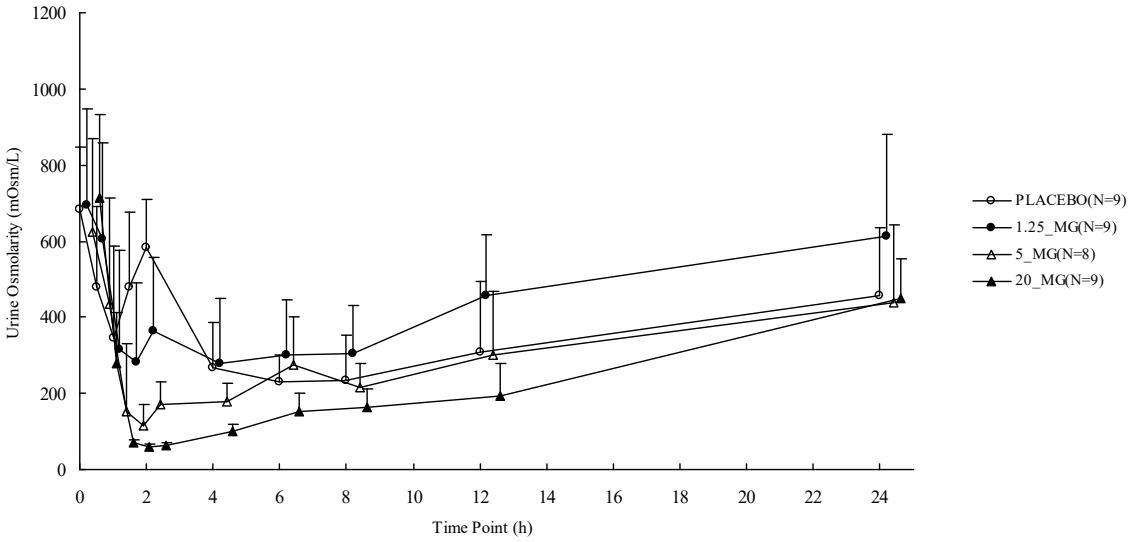


図 2.7.6.2.2-16　　単回投与後の尿浸透圧の推移

NOTE: n for 1.25_MG at 0.5-1 h=8, n for 1.25_MG at 1.5-2 h=8
平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-18＞

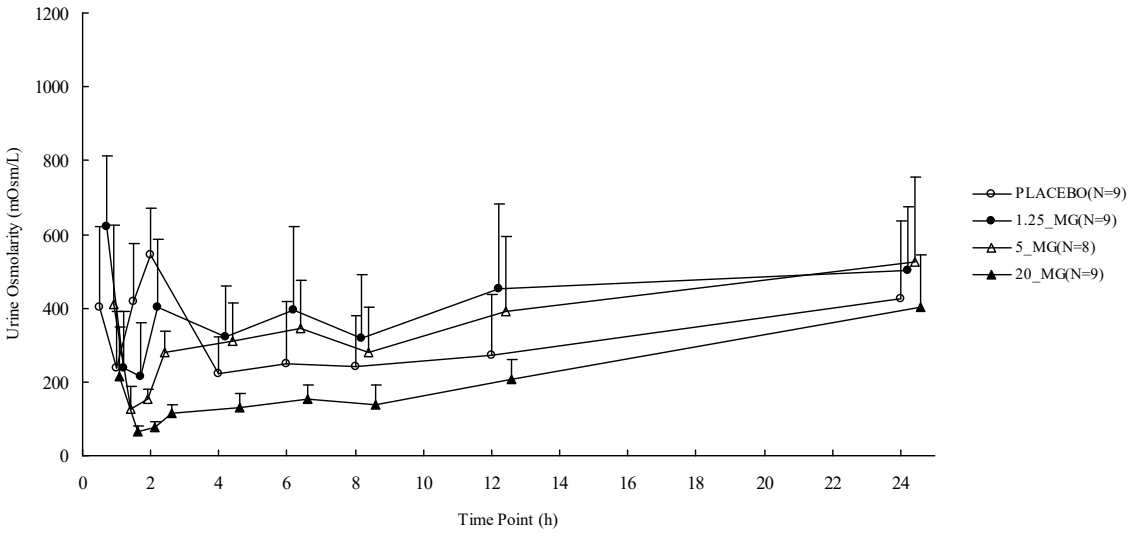


図 2.7.6.2.2-17　　7 日間反復投与後の尿浸透圧の推移

NOTE: n for 5_MG at 0-0.5 h=7
平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-19＞

(f)　尿中電解質（Na，K）排泄量

24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量の推移を図 2.7.6.2.2-18，累積尿中 K 排泄量の推移を図 2.7.6.2.2-19 に示した。

24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量は，OPC-61815 群及びプラセボ群で大きな変化は認められなかった。24 時間ごとの累積尿中 K 排泄量は，OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 群でプラセボ群より多かった。5 mg 群及び 20 mg 群でプラセボ群との差は，7 日間反復投与後に小さくなった。

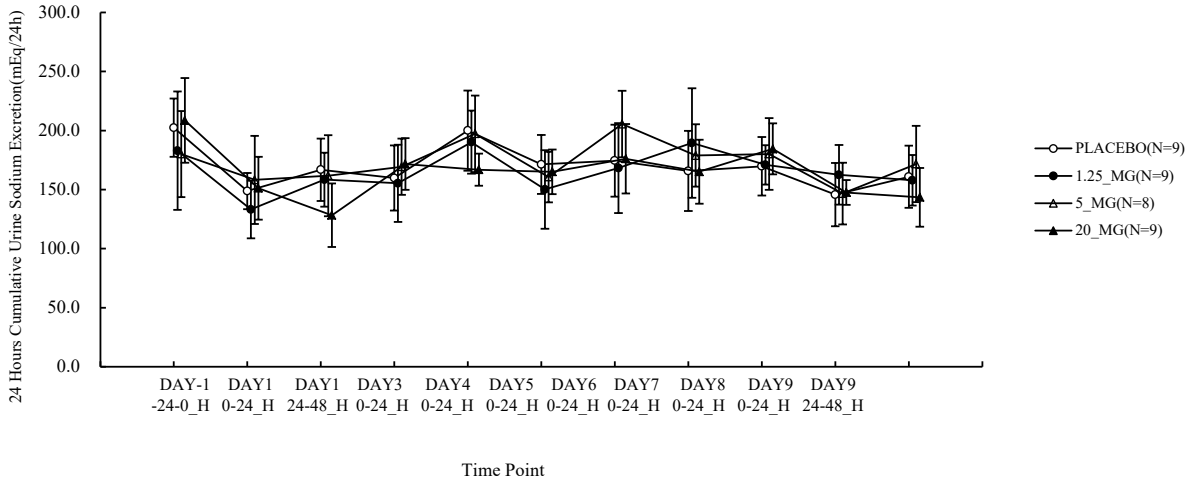


図 2.7.6.2.2-18　　24 時間ごとの累積尿中 Na 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-20＞

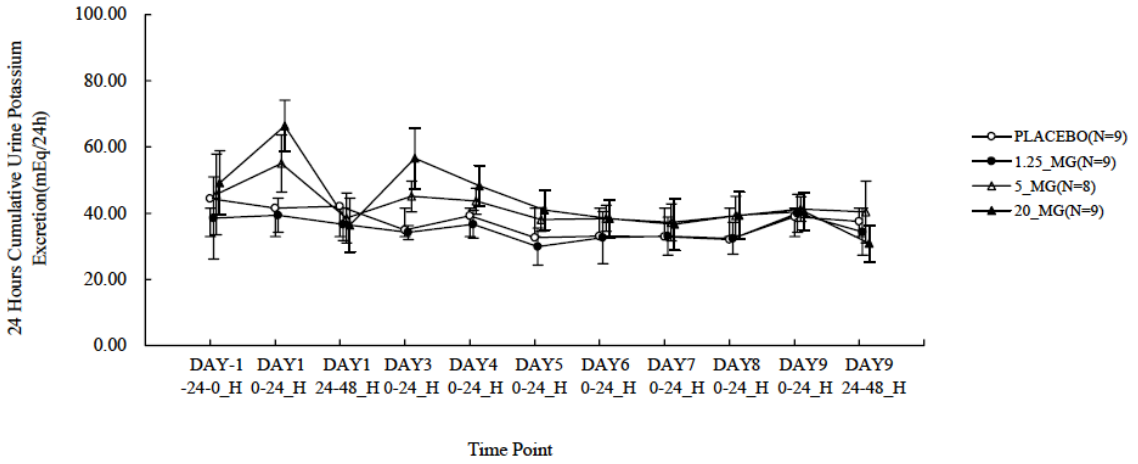


図 2.7.6.2.2-19　　24 時間ごとの累積尿中 K 排泄量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-21＞

(g)　自由水クリアランス

単回投与後及び 7 日間反復投与後の自由水クリアランスの推移を図 2.7.6.2.2-20 及び図 2.7.6.2.2-21 に示した。

自由水クリアランスは，OPC-61815 5 mg 群及び 20 mg 群で治験薬投与後に正の値を示し，投与後 1～1.5 時間の蓄尿区間で最大に達した。5 mg 群及び 20 mg 群での 7 日間反復投与後の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。

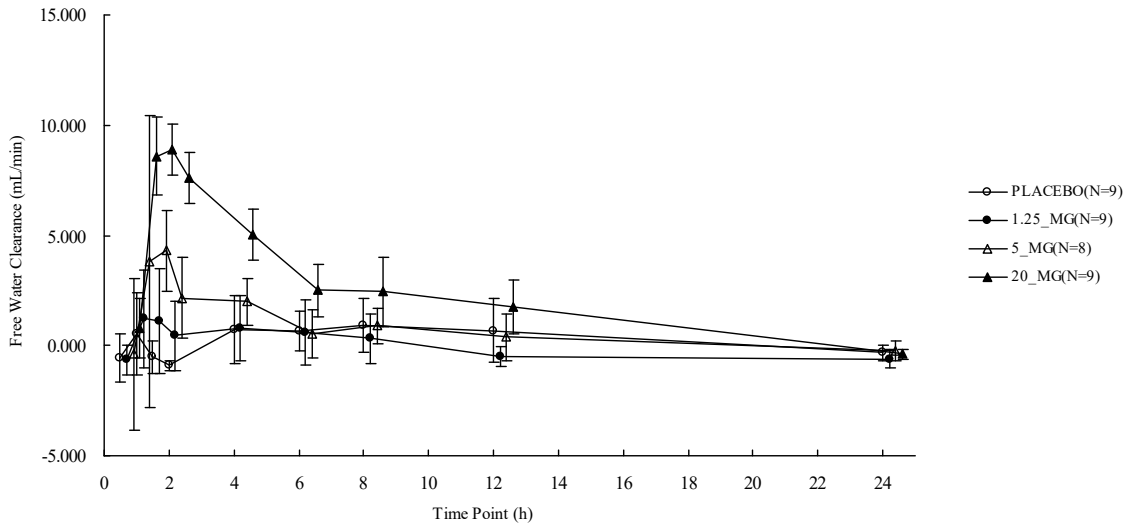


図 2.7.6.2.2-20　　単回投与後の自由水クリアランスの推移

NOTE: n for 1.25_MG at 0.5-1 h, 1.5-2 h=8
平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-22＞

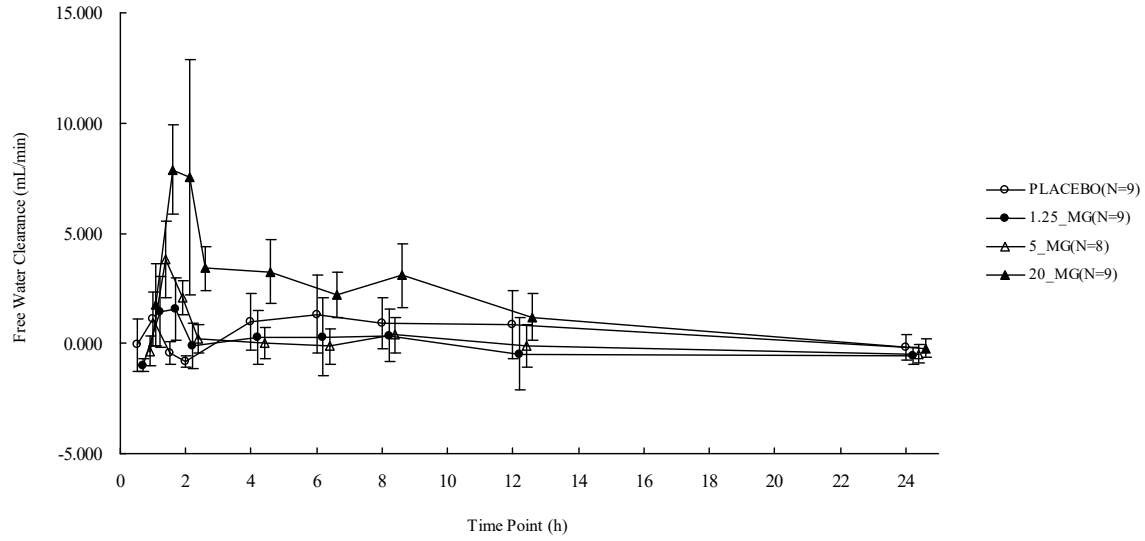


図 2.7.6.2.2-21　　7 日間反復投与後の自由水クリアランスの推移

NOTE: n for 5_MG at 0-0.5 h=7
平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-23＞

(h)　水分収支

24 時間累積水分収支の推移を図 2.7.6.2.2-22 に示した。

24 時間累積水分収支は, OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 群で単回投与後に負の方向に変動したが, 7 日間反復投与の間はプラセボ群と同様の推移であった。

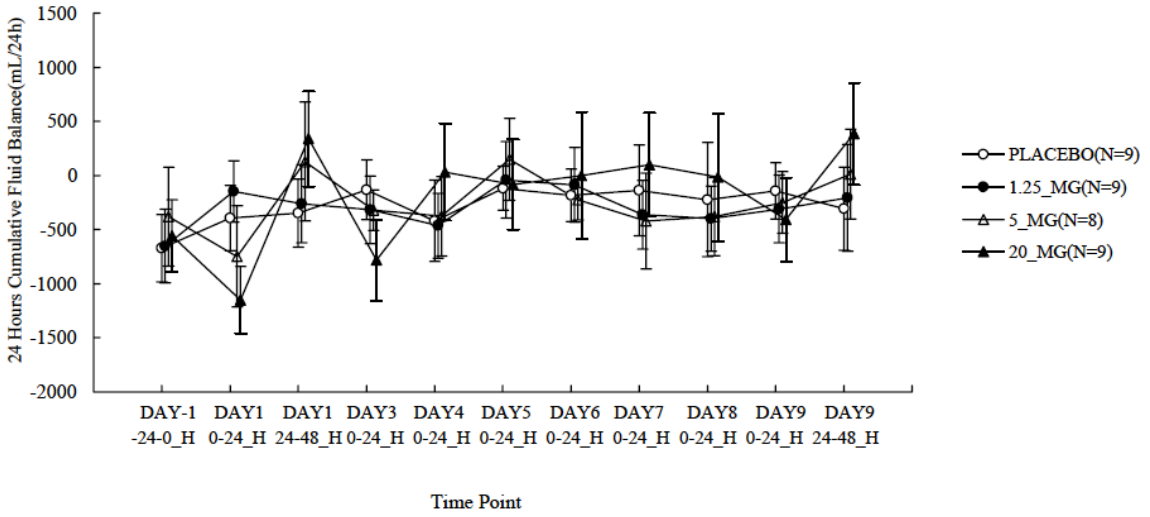


図 2.7.6.2.2-22　　24 時間累積水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-02：Figure 11.4-24＞

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

用量別の被験者数を表 2.7.6.2.2-14 に示した。

36 例に治験薬が 1 回以上投与された。そのうち，26 例は OPC-61815 を単回投与，その 2 日後に 7 日間反復投与された。1 例（被験者番号：[redacted]）はステップ 2 で OPC-61815 が単回投与され，反復投与はされなかった。残りの 9 例はプラセボを投与された。

表 2.7.6.2.2-14　用量別被験者数（安全性解析対象集団）

		Safety Analysis	
Treatment Group	Step	Placebo	OPC-61815
OPC-61815_1.25_MG	STEP 1	3	9
OPC-61815_5_MG	STEP 2	3	9
OPC-61815_20_MG	STEP 3	3	9
	TOTAL	9	27

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2.2-15 に示した。重症度別有害事象は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.3-1 参照）。

有害事象は，OPC-61815 群全体の 88.9%（24/27 例），プラセボ群の 44.4%（4/9 例）に発現した。用量別では，1.25 mg 群の 9 例中 7 例，5 mg 群の 9 例中 8 例，20 mg 群の全 9 例に有害事象が発現した。OPC-61815 群全体で 3 例以上に発現した有害事象は，異常感 9 例（1.25 mg 群 1 例，5 mg 群 7 例，20 mg 群 1 例），そう痒症 5 例（いずれも 20 mg 群），血中尿酸増加 5 例（5 mg 群 3 例，20 mg 群 2 例），下痢 4 例（1.25 mg 群 2 例，5 mg 群 1 例，20 mg 群 1 例），全身性そう痒症 3 例（いずれも 20 mg 群），紅斑 3 例（いずれも 20 mg 群），及び徐脈 3 例（1.25 mg 群 1 例，20 mg 群 2 例）であった。

上記以外の有害事象で 1 又は 2 例に 5 件以上発現した有害事象は，感覚鈍麻 2 例（いずれも 20 mg 群），悪心 2 例（5 mg 群 1 例，20 mg 群 1 例），及び陰部そう痒症 1 例（20 mg 群）であった。

OPC-61815 群で認められた有害事象の発現割合は用量依存的に増加したが，有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であり，これらの有害事象は無処置で回復した。プラセボ群で認められた口内炎は薬物治療により回復した。

表 2.7.6.2.2-15　すべての有害事象

					OPC-61815										
/用量	プラセボ			1.25 mg			5 mg			20 mg			計		
器官別大分類 /対象例数	9			9			9			9			27		
事象名(MedDRA基本語)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
心臓障害	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	3	(33.3)	4	5	(18.5)	6
徐脈	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	2	(22.2)	3	3	(11.1)	4
右脚ブロック	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
動悸	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
眼障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
眼充血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
胃腸障害	3	(33.3)	3	3	(33.3)	6	2	(22.2)	6	2	(22.2)	6	7	(25.9)	18
腹部不快感	0	(0.0)	0	1	(11.1)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	4
腹痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
下痢	2	(22.2)	2	2	(22.2)	2	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	4	(14.8)	4
悪心	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	4	1	(11.1)	5	2	(7.4)	9
口内炎	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	7	(77.8)	37	1	(11.1)	1	9	(33.3)	39
異常感	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	7	(77.8)	37	1	(11.1)	1	9	(33.3)	39
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	2	(22.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(7.4)	2
鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	2	(22.2)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(7.4)	2
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
擦過傷	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
臨床検査	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	3	(33.3)	3	3	(33.3)	3	7	(25.9)	7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	3	2	(22.2)	2	5	(18.5)	5
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	2	(22.2)	4	0	(0.0)	0	2	(22.2)	16	4	(14.8)	20
頭痛	0	(0.0)	0	2	(22.2)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(7.4)	3
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(22.2)	16	2	(7.4)	16
振戦	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1

表 2.7.6.2.2-15　すべての有害事象（続き）

					OPC-61815										
/用量	プラセボ			1.25 mg			5 mg			20 mg			計		
器官別大分類 /対象例数	9			9			9			9			27		
事象名(MedDRA基本語)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
精神障害	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
不快気分	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
排尿困難	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	7	1	(3.7)	7
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	7	1	(3.7)	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
咳嗽	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	7	(77.8)	63	8	(29.6)	64
接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
紅斑	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	8	3	(11.1)	8
皮下出血	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	5	(55.6)	31	5	(18.5)	31
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	24	3	(11.1)	24
計	4	(44.4)	5	7	(77.8)	19	8	(88.9)	47	9	(100.0)	102	24	(88.9)	168

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 12.2-2 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.2.2-16 に示した。重症度別副作用は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-02，Table 14.3-2 参照）。

副作用は，OPC-61815 群の 74.1%（20/27 例），プラセボ群の 22.2%（2/9 例）に発現した。用量別では, 1.25 mg 群の 3 例, 5 mg 群の 8 例, 20 mg 群の全 9 例に副作用が発現した。OPC-61815 群全体で 3 例以上に発現した有害事象及びそれ以外の有害事象で 1 又は 2 例に 5 件以上発現した有害事象のうち，副作用は異常感 8 例（5 mg 群 7 例，20 mg 群 1 例），血中尿酸増加 5 例（5 mg 群 3 例，20 mg 群 2 例），そう痒症 4 例（いずれも 20 mg 群），全身性そう痒症 3 例（いずれも 20 mg 群），紅斑 3 例（いずれも 20 mg 群），感覚鈍麻 2 例（いずれも 20 mg 群），下痢 2 例（1.25 mg 群 1 例，5 mg 群 1 例），悪心 2 例（5 mg 群 1 例，20 mg 群 1 例），及び陰部そう痒症 1 例（20 mg 群）であった。

表 2.7.6.2.2-16　すべての副作用

					OPC-61815										
/用量	プラセボ			1.25 mg			5 mg			20 mg			計		
器官別大分類 /対象例数	9			9			9			9			27		
事象名(MedDRA基本語)	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
心臓障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
動悸	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
眼障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
眼充血	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
胃腸障害	1	(11.1)	1	2	(22.2)	5	2	(22.2)	6	1	(11.1)	5	5	(18.5)	16
腹部不快感	0	(0.0)	0	1	(11.1)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	4
腹痛	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
下痢	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	2	(7.4)	2
悪心	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	4	1	(11.1)	5	2	(7.4)	9
口内炎	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(77.8)	37	1	(11.1)	1	8	(29.6)	38
異常感	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(77.8)	37	1	(11.1)	1	8	(29.6)	38
臨床検査	1	(11.1)	1	1	(11.1)	1	3	(33.3)	3	2	(22.2)	2	6	(22.2)	6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(3.7)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	3	2	(22.2)	2	5	(18.5)	5
神経系障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(22.2)	16	2	(7.4)	16
感覚鈍麻	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(22.2)	16	2	(7.4)	16
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
排尿困難	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	1	1	(3.7)	1
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	7	1	(3.7)	7
陰部そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(11.1)	7	1	(3.7)	7
皮膚および皮下組織障害	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(77.8)	62	7	(25.9)	62
紅斑	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	8	3	(11.1)	8
皮下出血	1	(11.1)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(44.4)	30	4	(14.8)	30
全身性そう痒症	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(33.3)	24	3	(11.1)	24
計	2	(22.2)	3	3	(33.3)	6	8	(88.9)	46	9	(100.0)	96	20	(74.1)	148

MedDRA/J Version 13.0

＜資料番号 5.3.3.1-02：Table 12.2-3 より作成＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他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

OPC-61815 5 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で，治験薬単回投与直後に有害事象（異常感：中等度）を発現した。異常感は 5 分間継続し，無処置で回復した。2 日目に治験責任医師は被験者の安全性を考慮し，治験を中止した（資料番号 5.3.3.1-02，12.3.2 参照）。

(f) 臨床検査

有害事象と判断されたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿酸増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加を除いて，プラセボ群と比較して顕著な臨床検査値の変動は認められなかった。

(g) バイタルサイン及び体重

プラセボ群と比較して顕著なバイタルサイン及び体重の変動は認められなかった。

(h) 心電図検査

有害事象と判断された徐脈，右脚ブロック，及び心電図 QT 延長を除き，顕著な心電図パラメータの変動は認められなかった。

(7) 結論

- OPC-61815 1.25～20 mg の 7 日間反復静脈内投与後に OPC-61815 及びトルバプタンは累積しなかった。
- OPC-61815 の単回投与後及び 7 日間反復静脈内投与後，OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの AUC 及び C_{max} は用量依存的に増加した。
- OPC-61815 フリー体の(S)-エナンチオマー比率は，OPC-61815 単回投与後 15 分から増加し，投与後 1 時間には 91.9%に達し，投与後 6 時間まで約 95%を維持した。7 日間反復静脈内投与後も同様の推移が認められた。
- OPC-61815 5 mg 及び 20 mg 7 日間反復静脈内投与期間を通して，電解質排泄の増加を伴わない OPC-61815 の水利尿作用が認められた。
- 死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。
- OPC-61815 群で認められたすべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，これらの有害事象は無処置で回復した。

- OPC-61815 は健康成人男性で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与において 20 mg の用量まで良好な忍容性を示した。

2.7.6.2.3　単回投与時の投与速度検討試験（日本人：263-[redacted]-005 試験，添付資料番号 5.3.3.1-03）【評価資料】

2.7.6.2.3.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象に，OPC-61815 7.5 mg，15 mg を投与時間ごと（1 分間，5 分間，2 時間）に静脈内投与した際の安全性，薬物動態及び薬力学的作用を確認し，副作用の発現を抑える投与方法を検討する。さらに，副作用の原因について探索する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，2 用量 3 用法 3 期，プラセボ対照
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 性別：男性 2) 年齢：20 歳以上 40 歳未満（同意取得時） 3) BMI［体重（kg） ÷ 身長（m）^{2}］が 18.5 以上，25.0 未満の範囲内の者 4) 非喫煙者（治験薬投与開始前 8 週以内） 5) 日本人（アジア系） 6) スクリーニング検査の結果，治験責任又は分担医師により治験実施医療機関の検査基準値をもとに健康であると医学的に判断された者 7) 治験薬投与終了後 12 週まで，被験者本人及びパートナーの避妊が実施できる者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 薬物（処方薬，市販薬のすべて）に対する過敏症がある者（既往も含む） 2) アルコール依存者，薬物依存者又は乱用の経験がある者 3) 腎，肝，心血管系，代謝性，呼吸器系疾患の既往がある者（罹患時に当該疾患に対して治療が必要であり，当時の程度及び治療後の経過時間を考慮して，治験責任又は分担医師が不適当と判断した者） 4) 感染症検査又は尿中薬物検査で陽性とされた者 5) 3 分以上安静後の座位での脈拍数が 40 拍/分未満又は 90 拍/分を超える者 6) 3 分以上安静後の座位での収縮期血圧が 100～140 mmHg の範囲外の者又は拡張期血圧が 50～90 mmHg の範囲外の者 7) 以下の薬剤又は食品を以下に規定する期間に服薬又は摂取した者

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>

処方薬:治験期間又は治験薬投与開始前 4 週以内のいずれか長い期間
市販薬:治験期間又は治験薬投与開始前 2 週以内のいずれか長い期間
セント・ジョーンズ・ワート含有食品 : 治験薬投与開始前 2 週以内
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：治験薬投与開始前 1 週以内

8) 過去に OPC-61815 又はトルバプタンの投与を受けた者
9) 治験薬投与開始前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた者
10) 治験薬投与開始前 4 週以内に 200 mL, 12 週以内に 400 mL 又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血等）を受けた者
11) 体重が 50 kg 未満の者
12) 治験期間中に他科・他院への受診予定がある者
13) その他，治験責任又は分担医師が本治験を安全に実施するため，不適当と判断した者
</td></tr>
<tr><td>使用薬剤,
ロット番号</td><td>
被験薬
1バイアル中に OPC-61815 を 25 mg 含有する凍結乾燥製剤（[redacted]）
対照薬
OPC-61815 25 mg バイアルと外観上識別不能なプラセボ（[redacted]）
</td></tr>
<tr><td>用量及び投与方法</td><td>
1 名の被験者に対して異なる用法で 3 回の投与を行った。このうち 2 回は OPC-61815，1 回はプラセボとなるように A 群から F 群を定めた。治験薬投与直前に 240 mL を飲水させた後，OPC-61815 7.5 mg，15 mg 又はプラセボを 1 期では 2 時間，2 期では 5 分間，3 期では 1 分間かけ，各期の 1 日目にシリンジポンプを用いて静脈内投与した。2 期投与開始は 1 期投与開始後 72 時間，3 期投与開始は 1 期投与開始後 144 時間とした。投与開始前 10 時間から投与開始後 4 時間までは絶食とし，投与開始前 2 時間から投与開始後 2 時間までは規定以外の飲水を禁止した。
<table>
<tr><td>群（例数）/
期（用法）</td><td>1 期
（2 時間投与）</td><td>2 期
（5 分間投与）</td><td>3 期
（1 分間投与）</td></tr>
<tr><td>A 群（3 例）</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>B 群（3 例）</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td><td>プラセボ</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td></tr>
<tr><td>C 群（3 例）</td><td>プラセボ</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td><td>OPC-61815 7.5 mg</td></tr>
<tr><td>D 群（3 例）</td><td>OPC-61815 15 mg</td><td>OPC-61815 15 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>E 群（3 例）</td><td>OPC-61815 15 mg</td><td>プラセボ</td><td>OPC-61815 15 mg</td></tr>
<tr><td>F 群（3 例）</td><td>プラセボ</td><td>OPC-61815 15 mg</td><td>OPC-61815 15 mg</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>目標被験者数</td><td>計 18 例（6 群，各 3 例，ただし，同一の用量及び用法群は各 6 例）</td></tr>
<tr><td>目標被験者数の</td><td>安全性，薬物動態及び薬力学的作用を探索的に検討できる例数として，</td></tr>
</table>

項目	内容
設定根拠	一般的な安全性試験の例数を参考にし, 同一の用量及び用法群で 6 例となるよう設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) 使用を禁止する薬剤 • 処方薬:同意取得日又は治験薬投与開始前 4 週のいずれか早い時点から 3 期 3 日目まで禁止 • 市販薬:同意取得日又は治験薬投与開始前 2 週のいずれか早い時点から 3 期 3 日目まで禁止 2) 使用を禁止する食品等 • セント・ジョーンズ・ワート含有食品 : 治験薬投与開始前 2 週から 3 期 3 日目まで禁止 • グレープフルーツ, セビリアオレンジ, スターフルーツ及びそのジュースなどの加工品:治験薬投与開始前 1 週から 3 期 3 日目まで禁止 • カフェインを含む食物及び飲料:投与前日から 3 期 3 日目まで禁止 • アルコール : 投与前日から 3 期 3 日目まで禁止 3) 喫煙 : 治験薬投与開始前 8 週から 3 期 3 日目まで禁煙
評価項目	**薬物動態** 1) OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中濃度 2) OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ • 1 期 : C_{max}, AUC_t, AUC_{24h}, AUC_∞, t_{max}, λ_z, $t_{1/2,z}$, AUC_%Extrap, CL, CL/BW, V_z, V_z/BW, t_{last} • 2 及び 3 期 : C_{max}, t_{max} 3) トルバプタンの薬物動態パラメータ • 1 期 : C_{max}, AUC_∞, AUC_t, AUC_{24h}, t_{max}, λ_z, $t_{1/2,z}$, AUC_%Extrap, t_{last} • 2 及び 3 期 : C_{max}, t_{max} **薬力学的作用** 血清浸透圧, 血清電解質（Na, K）濃度, 血漿中 AVP 濃度, 尿量, 尿浸透圧, 尿中電解質（Na, K）排泄量, 自由水クリアランス, 飲水量, 水分収支（飲水量 － 尿量） **安全性** 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン（血圧, 脈拍数, 体温）, 体重, 12 誘導心電図検査, モニター心電図検査, ヒスタミン濃度

項目	内容
解析方法	**薬物動態** 薬物動態の解析対象集団は，血漿中薬物濃度が測定された被験者を解析対象とした。各パラメータの記述統計量（被験者数，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，最小値，中央値及び最大値）を投与群ごとに算出した。血漿中薬物濃度と有害事象の関係を図で示した。 **薬力学的作用** 薬力学的作用の解析対象集団は，治験薬が 1 回以上投与され，治験薬投与後の薬力学的作用に関するデータが得られた被験者を対象とした。OPC-61815 を同じ用量及び用法で投与された各被験者群及びプラセボ群全体で各時点の測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。被験者ごとに OPC-61815 投与後の尿量，尿中電解質排泄量，飲水量及び水分収支の測定値からプラセボ投与後の測定値を引いた差を算出し，各投与群の記述統計量を求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.2.3.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1 に示した。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール

項目		来所	来所	入所																						
		同意取得	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ検査	投与前日	Ⅰ期(2時間投与)																					
	日数	－	-28～2日	-1日	1日目																				2日目	3日目
	投与開始からの時間				投与前	0	1min	3min	5min	15min	30min	1h	1.5h	2h	2.25h	2.5h	3h	3.5h	4h	5h	6h	8h	10h	12h	24h	
説明・同意		□																								
被験者背景		□	□																							
治験薬投与[a]						←	―	―	―	―	―	―	―	→												
薬物動態																										
血漿中薬物濃度							●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
薬力学的作用																										
血清浸透圧，血清電解質					▲						●	●		●					●			●		●	●	
血漿中AVP濃度					▲														●						●	
尿浸透圧，尿中電解質											●	●	●	●		●	●	●	●		●	●		●	●	
尿量・飲水量						←	―	―	―	―	→◄	→◄	→◄	→◄	→◄	→◄	→◄	→◄	→◄		→◄	→◄		→◄	→◄	
安全性																										
身体所見			□	□	▲	←	―	―	―	―	→	●	●	●		●	●								●	□
ヒスタミン					▲		●		●	●	●	●		●		●	●								●	
臨床検査	血液学，生化学		□		▲						●			●											●	
	尿		□		▲																				●	
尿中薬物検査			□																							
感染症検査			□																							
バイタルサイン	血圧，脈拍数		□	□	▲							●		●					●						○	○
	体温		□	□	●																				○	○
体重			□	□	▲																				●	○
12誘導心電図検査			□	□								●		●					●							
モニター心電図検査						←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→	
ホルター心電図検査			□																							
有害事象		←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
食事[b]				夕	昼夕																				朝昼夕	朝昼夕

Ⅰ期：1 期，●：規定の時間，▲：治験薬投与前 2 時間以内，○：朝食前，□：可能な時間に実施

[a] 治験薬投与直前に 240 mL を飲水させた後，治験薬を投与した。治験薬投与前 10 時間より絶食とし，投与前 2 時間より規定以外の飲水を禁止した。

[b] 各期の 1 日目は朝食を摂取しないこととした。また，検査と重なる場合は，検査終了後に食事を摂らせた。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール（続き）

項　目		入所																		
		Ⅱ期(5分間投与)																		
項　目	日数	1日目																	2日目	3日目
	投与開始からの時間	投与前	0	1min	3min	5min	15min	30min	1h	1.5h	2h	2.5h	3h	3.5h	4h	6h	8h	12h	24h	
説明・同意																				
被験者背景																				
治験薬投与[a]			←	—	—	→														
薬物動態																				
血漿中薬物濃度		▲		●	●	●	●	●	●	●	●				●					
薬力学的作用																				
血清浸透圧，血清電解質		▲						●			●								●	
血漿中AVP濃度																				
尿浸透圧，尿中電解質								●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
尿量・飲水量			←	—	—	—	—	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	←	→	
安全性																				
身体所見		▲	←	—	—	—	—	→	●		●								●	□
ヒスタミン		▲		●		●	●	●	●		●								●	
臨床検査	血液学，生化学	▲						●			●								●	
	尿	▲																	●	
尿中薬物検査																				
感染症検査																				
バイタルサイン	血圧，脈拍数	▲							●		●				●				○	○
	体温	●																	○	○
体重		▲																	●	○
12誘導心電図検査									●		●				●					
モニター心電図検査			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
ホルター心電図検査																				
有害事象		←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
食事[b]		昼夕																	朝昼夕	朝昼夕

II 期：2 期，●：規定の時間，▲：治験薬投与前 2 時間以内，○：朝食前，□：可能な時間に実施

[a] 治験薬投与直前に 240 mL を飲水させた後，治験薬を投与した。治験薬投与前 10 時間より絶食とし，投与前 2 時間より規定以外の飲水を禁止した。

[b] 各期の 1 日目は朝食を摂取しないこととした。また，検査と重なる場合は，検査終了後に食事を摂らせた。

表 2.7.6.2.3-1　　治験スケジュール（続き）

項目	日数	入所																		－	来所
		Ⅲ期（1分間投与）																		中止時検査	治験終了時検査
		1日目																2日目	3日目	－	最終投与後7～13日目
	投与開始からの時間	投与前	0	1min	3min	5min	15min	30min	1h	1.5h	2h	2.5h	3h	3.5h	4h	6h	8h	12h	24h		
説明・同意																					
被験者背景																					
治験薬投与[a]			←→																		
薬物動態																					
血漿中薬物濃度		▲		●	●	●	●	●	●	●	●				●						
薬力学的作用																					
血清浸透圧，血清電解質		▲						●			●								●		
血漿中AVP濃度																					
尿浸透圧，尿中電解質								●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
尿量・飲水量			←					→←	→←	→←	→←	→←	→←	→←	→←	→←	→←	→←	→		
安全性																					
身体所見		▲	←					→	●		●								●	□	□	□
ヒスタミン		▲		●		●	●	●	●		●								●		□[c]	
臨床検査	血液学，生化学	▲						●			●								●		□[c]	□
	尿	▲																	●		□[c]	□
尿中薬物検査																						
感染症検査																						
バイタルサイン	血圧，脈拍数	▲							●		●				●				○	○	□	□
	体温	●																	○	○	□	□
体重		▲																	●	○	□[c]	
12誘導心電図検査									●		●				●						□	□
モニター心電図検査			←																→			
ホルター心電図検査																						
有害事象		←																				→
食事[b]		昼夕																	朝昼夕	朝		

III 期：3 期，●：規定の時間，▲：治験薬投与前 2 時間以内，○：朝食前，□：可能な時間に実施

[a] 治験薬投与直前に 240 mL を飲水させた後，治験薬を投与した。治験薬投与前 10 時間より絶食とし，投与前 2 時間より規定以外の飲水を禁止した。

[b] 各期の 1 日目は朝食を摂取しないこととした。また，検査と重なる場合は，検査終了後に食事を摂らせた。

[c] 治験薬投与前に中止した場合，及び各期の 2 日目の検査を実施している場合は実施しなかった。

＜資料番号 5.3.3.1-03：16.1.1 表 7.1-1＞

2.7.6.2.3.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.3-1 に示した。

18 例に治験薬を投与し，17 例が治験を完了した。1 例は 2 期（5 分間投与）の治験薬投与終了後に同意を撤回した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.1-1 参照）。

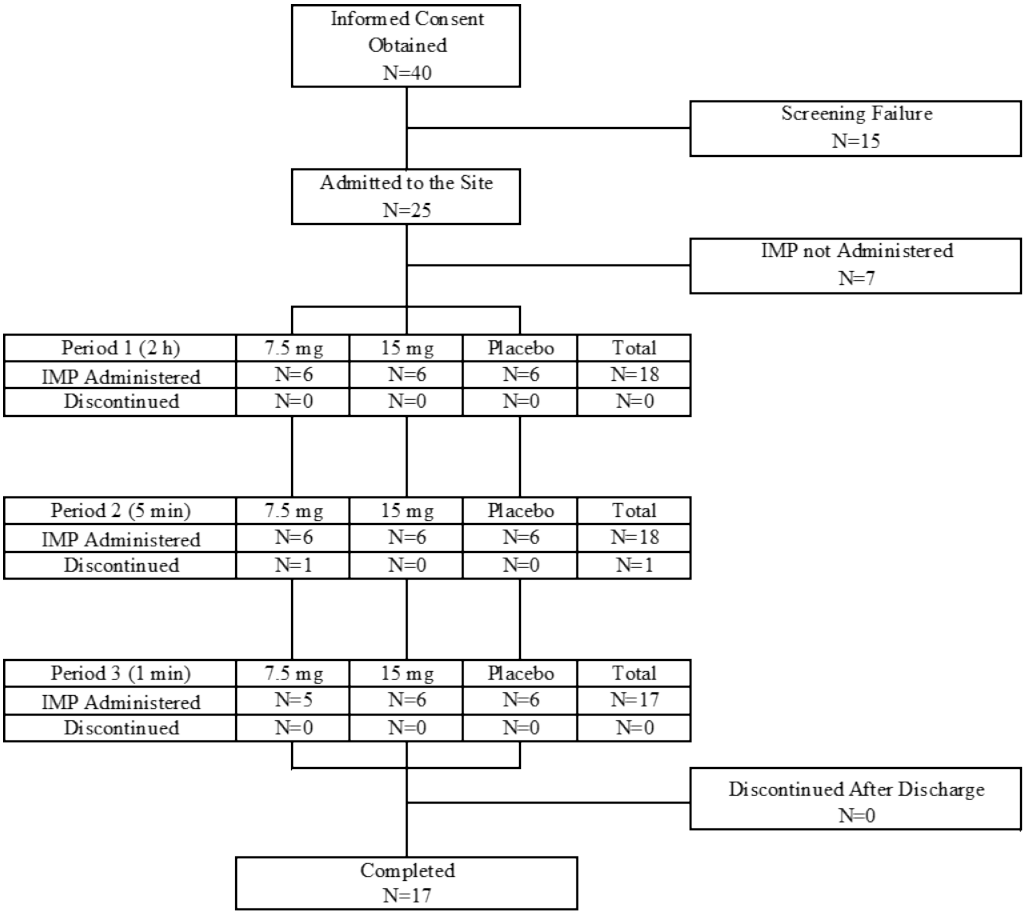


図 2.7.6.2.3-1　　被験者の内訳

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

薬物動態の解析対象は 1 期（2 時間投与）12 例，2 期（5 分間投与）の 12 例，及び 3 期（1 分間投与）11 例であった。安全性解析対象及び薬力学的作用の解析対象は 1 期 18 例，2 期 18 例，及び 3 期 17 例であった。

表 2.7.6.2.3-2　　解析対象集団の内訳

Analysis Population	Period	7.5 mg N	15 mg N	Placebo N
Pharmacokinetic Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	0
	Period 2 (5 min)	6	6	0
	Period 3 (1 min)	5	6	0
Safety Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	6
	Period 2 (5 min)	6	6	6
	Period 3 (1 min)	5	6	6
Pharmacodynamic Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	6
	Period 2 (5 min)	6	6	6
	Period 3 (1 min)	5	6	6

N = Number of subjects
＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.1-1＞

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

投与期ごとの人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

性別はすべて男性，各投与群の年齢の平均値は 25.5～33.5 歳，身長の平均値は 168.0～174.0 cm，体重の平均値は 60.07～67.50 kg，BMI の平均値は 20.27～23.47 であり，人口統計学的及び他の基準値の特性は投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Dose Characteristics		Period 1 (2 h)			Period 2 (5 min)			Period 3 (1 min)		
		7.5 mg (Group A, B)	15 mg (Group D, E)	Placebo (Group C, F)	7.5 mg (Group A, C)	15 mg (Group D, F)	Placebo (Group B, E)	7.5 mg (Group B, C)	15 mg (Group E, F)	Placebo (Group A, D)
Sex	Male (%)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)
Age	N	6	6	6	6	6	6	5	6	6
	Mean	29.0	28.3	33.5	32.7	32.7	25.5	27.2	32.3	31.8
	SD	7.3	2.9	6.2	6.0	4.7	4.5	7.4	5.6	4.2
	Minimum	20	25	24	24	27	20	20	25	27
	Median	29.0	28.0	35.5	34.0	32.5	25.5	27.0	34.0	30.5
	Maximum	37	33	39	39	39	33	39	39	37
Height (cm)[a]	N	6	6	6	6	6	6	5	6	6
	Mean	169.5	169.3	174.0	168.5	173.5	170.8	171.0	173.5	168.0
	SD	4.9	7.4	7.3	3.2	9.4	5.9	4.0	8.8	6.3
	Minimum	163	161	169	163	161	162	167	162	161
	Median	168.5	168.5	171.5	169.0	172.5	171.0	169.0	172.5	168.0
	Maximum	177	179	188	173	188	177	177	188	179
Body Weight (kg)[a]	N	6	6	6	6	6	6	5	6	6
	Mean	67.50	60.07	63.73	64.65	62.73	63.92	66.82	61.17	63.65
	SD	4.61	9.30	5.90	2.40	10.07	8.15	5.32	7.80	8.63
	Minimum	62.0	51.1	57.1	62.0	53.6	51.1	62.8	51.1	53.6
	Median	67.50	57.55	63.05	64.05	58.55	64.10	64.00	60.10	64.55
	Maximum	75.4	76.4	74.4	67.9	76.4	75.4	75.4	74.4	76.4
BMI[a]	N	6	6	6	6	6	6	5	6	6
	Mean	23.47	20.85	21.07	22.80	20.75	21.83	22.82	20.27	22.48
	SD	0.51	1.69	1.12	0.94	1.73	1.74	0.82	0.73	1.98
	Minimum	22.9	19.0	19.6	21.7	19.0	19.5	22.0	19.5	19.0
	Median	23.55	20.80	21.40	22.75	20.45	22.00	22.90	20.15	23.55
	Maximum	24.1	23.8	22.2	23.8	23.8	24.1	24.1	21.1	23.8
Medical History	Present (%)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (20.0)	2 (33.3)	1 (16.7)
	Absent (%)	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	4 (66.7)	4 (80.0)	4 (66.7)	5 (83.3)
Current Disease	Present (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Absent (%)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)

N = Number of subjects

[a] Results of screening examination

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.2-1＞

(4) 薬物動態

(a) OPC-61815 フリー体

OPC-61815 単回静脈内投与後の投与期ごとの OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.3-2，1 期（2 時間投与）の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-4，2 期（5 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.6.2.3-5，3 期（1 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.6.2.3-6 に示した。

1 期の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC_{∞}の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は，7.5 mg 群で 105.0 分，15 mg 群で 120.0 分であった。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.5 mg 群で 1.034 時間，15 mg 群で 1.306 時間であった。

OPC-61815 フリー体の C_{max} の平均値は 1 期で最も低く，2 期及び 3 期より約 70%低かった。2 期と 3 期の C_{max} の平均値は類似していた。

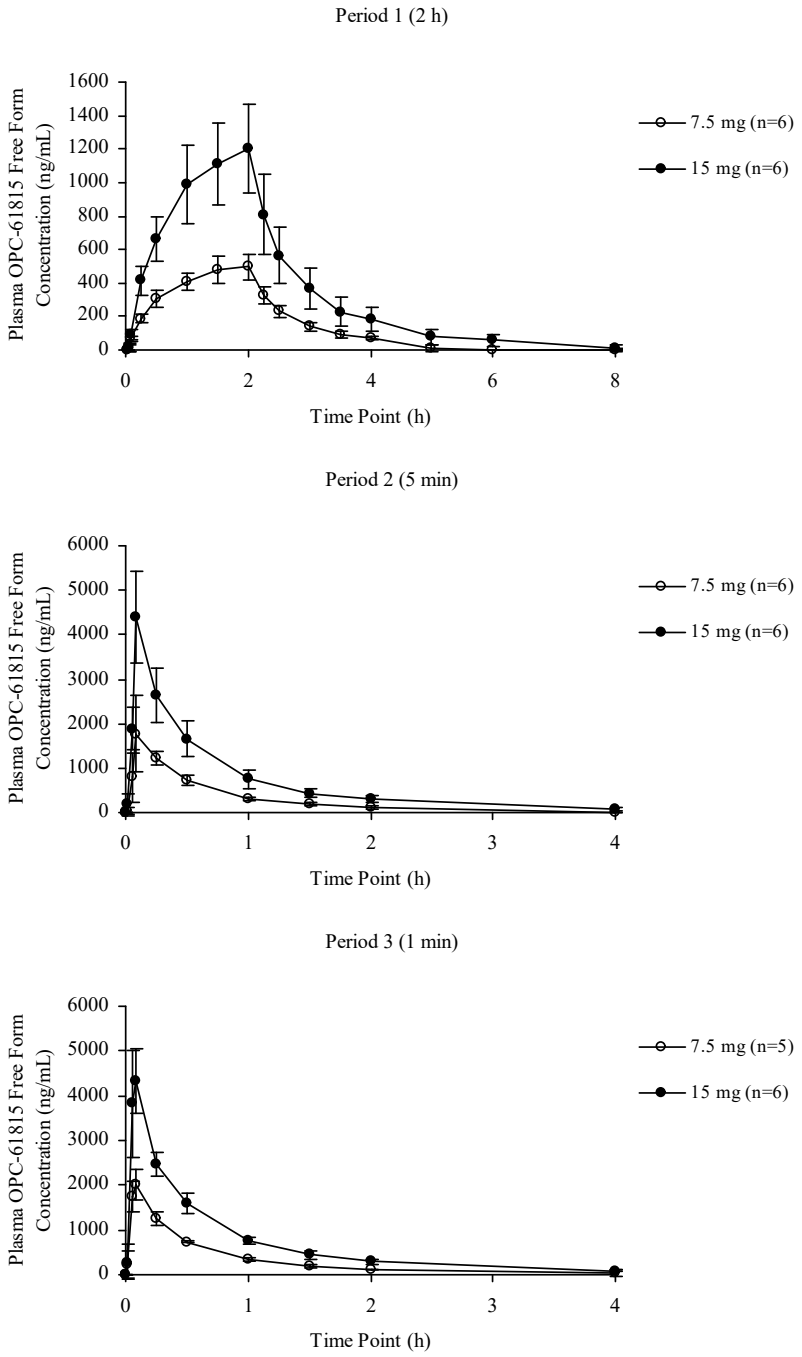


図 2.7.6.2.3-2　　投与期ごとの OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-1＞

表 2.7.6.2.3-4　　1 期（2 時間投与）の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (min)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL (L/h)
1	N[a]	6	5	5	5	6	6	5
2 h		(0)		(0)	(0)			
7.5 mg	Arithmetic Mean	511.0	1232	1136	1166	105.0	1.034	5.718
0.0625 mg/min	SD	74.25	186.3	175.0	174.6	16.4	0.2184	0.7965
0.333 mL/min	CV (%)	14.5	15.1	15.4	15.0	15.6	21.1	13.9
	Geometric Mean	506.8	1221	1126	1156	103.9	1.015	5.671
	Minimum	443	1060	978	1010	90	0.786	4.51
	Median	486.5	1150	1060	1090	105.0	1.001	6.040
	Maximum	640	1530	1420	1450	120	1.39	6.55
1	N[a]	6	6	6	6	6	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)			
15 mg	Arithmetic Mean	1206	2932	2822	2877	120.0	1.306	5.017
0.125 mg/min	SD	265.3	780.5	760.0	765.7	0.0	0.6365	1.427
0.333 mL/min	CV (%)	22.0	26.6	26.9	26.6	0.0	48.7	28.4
	Geometric Mean	1181	2841	2732	2787	120.0	1.198	4.854
	Minimum	878	1930	1840	1890	120	0.694	3.73
	Median	1215	3015	2915	2970	120.0	1.070	4.695
	Maximum	1480	3700	3590	3660	120	2.46	7.14

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

A value of "0" was taken as the pre-dose value in Period 1.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-1＞

表 2.7.6.2.3-5　　2 期（5 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	1860	8.3
1.5 mg/min	SD	733.8	5.2
3 mL/min	CV (%)	39.5	62.0
	Geometric Mean	1731	7.2
	Minimum	997	5
	Median	1855	5.0
	Maximum	2770	15
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	4392	5.0
3 mg/min	SD	1028	0.0
3 mL/min	CV (%)	23.4	0.0
	Geometric Mean	4286	5.0
	Minimum	3080	5
	Median	4505	5.0
	Maximum	5520	5

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-2＞

表 2.7.6.2.3-6　　3 期（1 分間投与）の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (min)
3	N[a]	4	4
1 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	2130	4.5
7.5 mg/min	SD	335.8	1.0
3 mL/min	CV (%)	15.8	22.2
	Geometric Mean	2108	4.4
	Minimum	1640	3
	Median	2245	5.0
	Maximum	2390	5
3	N[a]	6	6
1 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	4405	4.3
15 mg/min	SD	804.0	1.0
3 mL/min	CV (%)	18.3	23.8
	Geometric Mean	4342	4.2
	Minimum	3340	3
	Median	4410	5.0
	Maximum	5320	5

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-3＞

(b)　トルバプタン

OPC-61815 単回静脈内投与後の投与期ごとのトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.3-3，1 期（2 時間投与）のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.3-7，2 期（5 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.6.2.3-8，3 期（1 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量を表 2.7.6.2.3-9 に示した。

1 期のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は 7.5 mg 群及び 15 mg 群でいずれも 2.30 時間であった。トルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.5 mg 群で 4.585 時間，15 mg 群で 3.922 時間であった。

トルバプタンの C_{max} の平均値は 1，2 及び 3 期で類似していた。

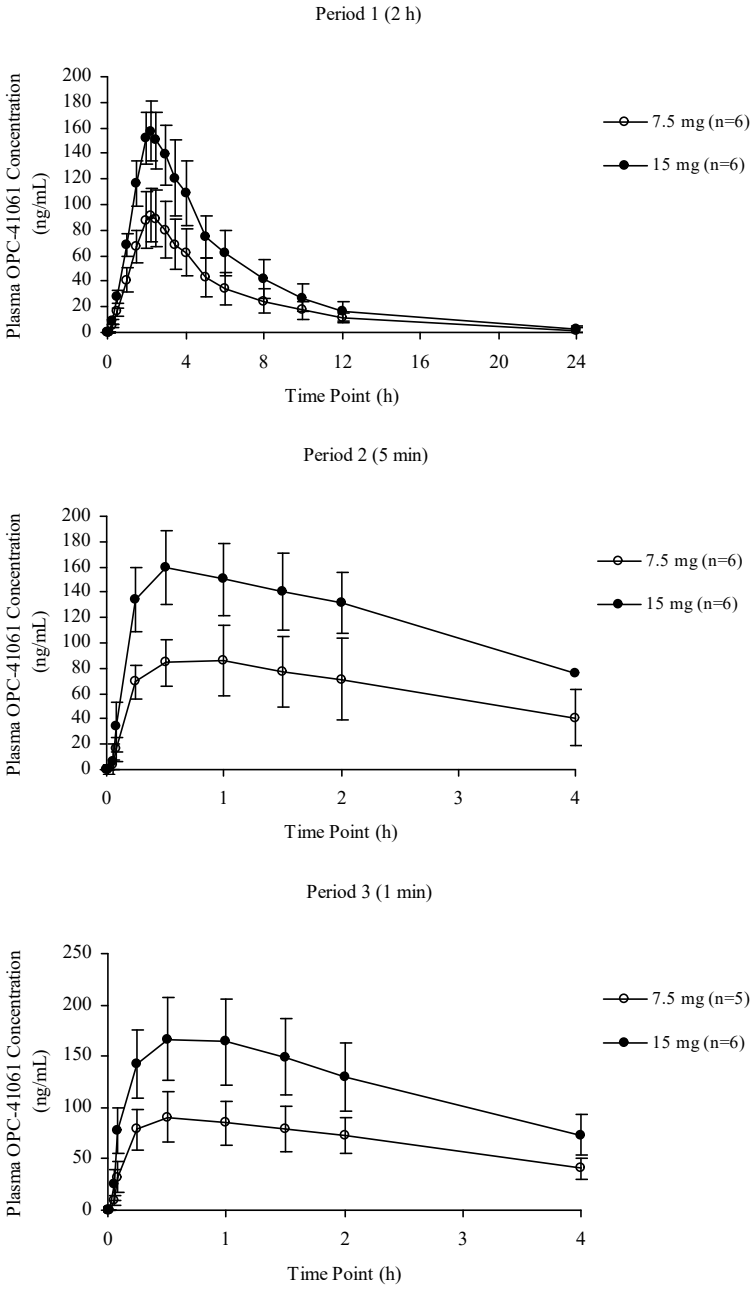


図 2.7.6.2.3-3　　投与期ごとのトルバプタンの血漿中濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-2＞

表 2.7.6.2.3-7　　1 期（2 時間投与）のトルバプタンの薬物動態パラメータ

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2,z}$ (h)
1	N[a]	6	5	5	5	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)		
7.5 mg	Arithmetic Mean	92.47	580.8	538.8	563.6	2.25	4.585
0.0625 mg/min	SD	20.81	184.3	194.3	174.9	0.12	0.8663
0.333 mL/min	CV (%)	22.5	31.7	36.1	31.0	5.4	18.9
	Geometric Mean	90.56	558.5	512.3	542.9	2.25	4.512
	Minimum	71.1	396	347	396	2.0	3.21
	Median	88.80	529.0	440.0	515.0	2.30	4.780
	Maximum	121	842	809	809	2.3	5.76
1	N[a]	6	6	6	6	6	6
2 h		(0)		(0)	(0)		
15 mg	Arithmetic Mean	157.7	912.7	880.2	904.3	2.28	3.922
0.125 mg/min	SD	23.98	244.9	251.9	222.6	0.16	0.7246
0.333 mL/min	CV (%)	15.2	26.8	28.6	24.6	7.0	18.5
	Geometric Mean	156.0	886.2	850.3	882.5	2.28	3.862
	Minimum	127	623	583	642	2.0	2.85
	Median	169.5	921.0	908.5	908.5	2.30	4.065
	Maximum	178	1320	1280	1280	2.5	4.69

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

A value of "0" was taken as the pre-dose value in Period 1.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-4＞

表 2.7.6.2.3-8　　2 期（5 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	91.43	0.83
1.5 mg/min	SD	26.39	0.26
3 mL/min	CV (%)	28.9	31.0
	Geometric Mean	88.43	0.79
	Minimum	57.7	0.5
	Median	88.00	1.00
	Maximum	138	1.0
2	N[a]	6	6
5 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	161.0	0.75
3 mg/min	SD	26.12	0.42
3 mL/min	CV (%)	16.2	55.8
	Geometric Mean	159.2	0.67
	Minimum	135	0.5
	Median	158.5	0.50
	Maximum	193	1.5

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-5＞

表 2.7.6.2.3-9　　3 期（1 分間投与）のトルバプタンの C_{max} 及び t_{max} の記述統計量

Period Duration of infusion Dose Infusion rate (mg/min) Infusion rate (mL/min)		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
3	N[a]	4	4
1 min		(0)	
7.5 mg	Arithmetic Mean	99.60	0.63
7.5 mg/min	SD	19.03	0.25
3 mL/min	CV (%)	19.1	40.0
	Geometric Mean	98.11	0.59
	Minimum	73.4	0.5
	Median	103.0	0.50
	Maximum	119	1.0
3	N[a]	6	6
1 min		(0)	
15 mg	Arithmetic Mean	168.8	0.75
15 mg/min	SD	41.25	0.27
3 mL/min	CV (%)	24.4	36.5
	Geometric Mean	164.7	0.71
	Minimum	132	0.5
	Median	159.0	0.75
	Maximum	224	1.0

N = number of subjects

Plasma concentrations below the lower limit of quantification were regarded as 0 ng/mL.

[a] Numbers in parentheses indicate the number of subjects with parameters regarded as 0.

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.4-6＞

(5)　薬力学的作用

(a)　血清浸透圧

1 期（2 時間投与）のベースラインから投与後 24 時間までの血清浸透圧の推移を図 2.7.6.2.3-4 に示した。

血清浸透圧はすべての投与期で OPC-61815 投与後にわずかに増加し，投与後 24 時間までにベースラインに戻った（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 14.2-1 参照）。

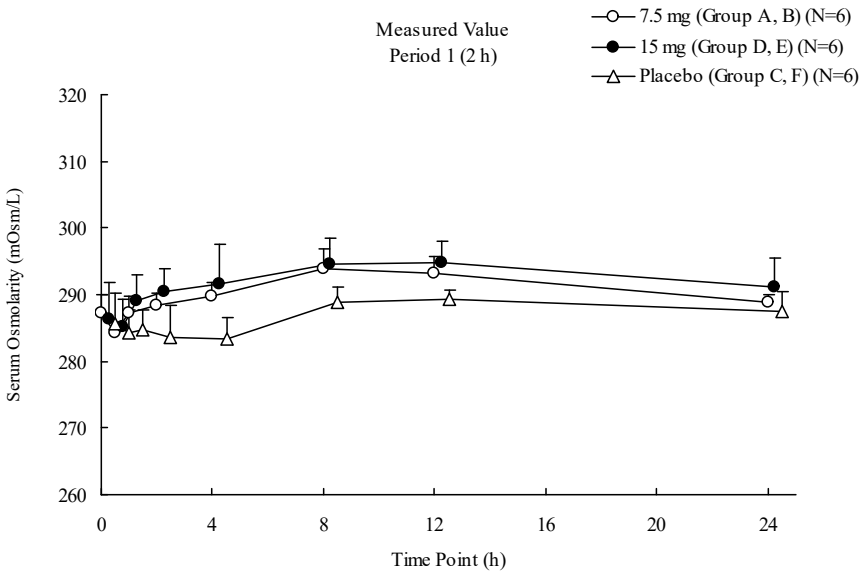


図 2.7.6.2.3-4　　1 期（2 時間投与）のベースラインから投与後 24 時間までの血清浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-28＞

(b)　血清電解質（Na，K）濃度

1 期（2 時間投与）のベースラインから投与後 24 時間までの血清 Na 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-5，1 期のベースラインから投与後 24 時間までの血清 K 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-6 に示した。

血清 Na 濃度はすべての投与期で OPC-61815 投与後にわずかに増加した。血清 K 濃度の平均値は各投与期で注目すべき変化は認められず，投与群間でも大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 14.2-3 参照）。

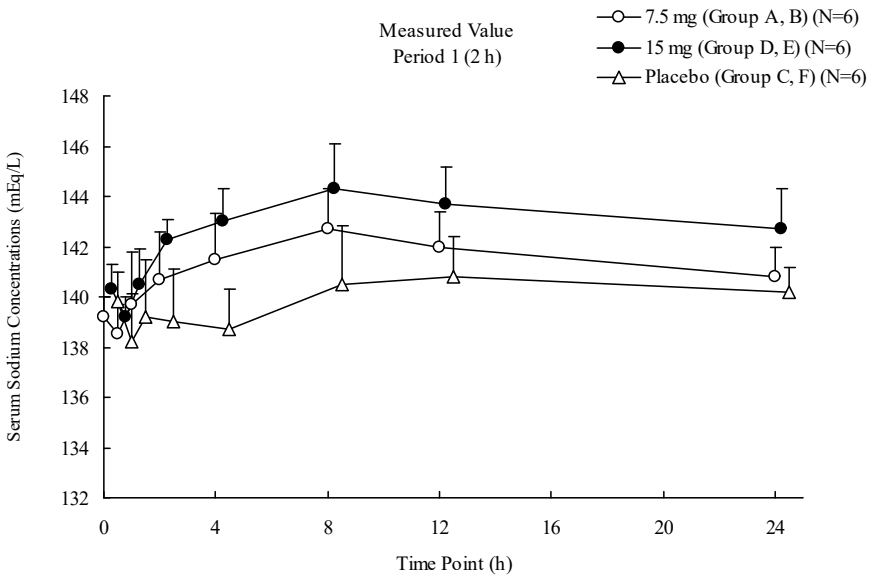


図 2.7.6.2.3-5　　1 期(2 時間投与)のベースラインから投与後 24 時間までの血清 Na 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-29＞

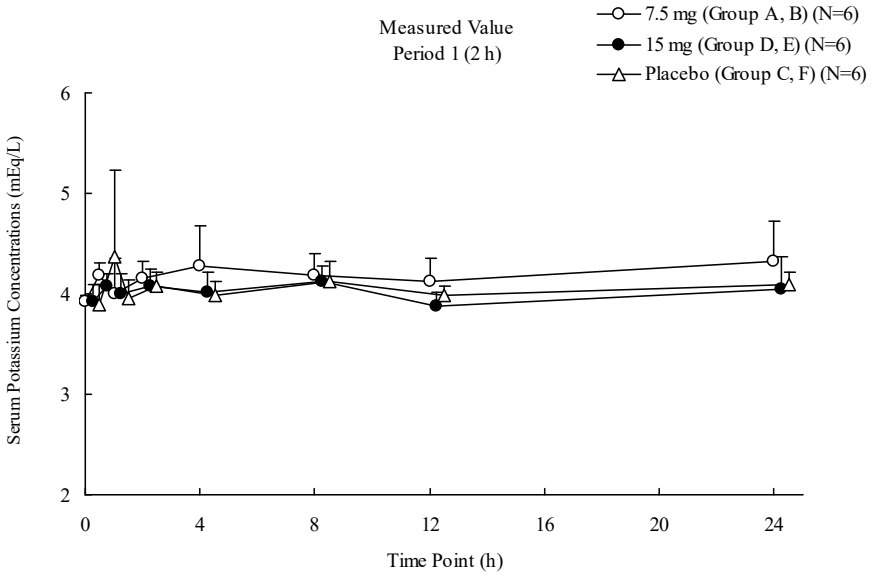


図 2.7.6.2.3-6　　1 期 (2 時間投与) のベースラインから投与後 24 時間までの血清 K 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-30＞

(c)　血漿中 AVP 濃度

1 期（2 時間投与）のベースラインから投与後 24 時間までの血漿中 AVP 濃度の推移を図 2.7.6.2.3-7 に示した。

血漿中 AVP 濃度は 1 期の OPC-61815 投与後に増加し，投与後 4 時間でピークに達した。

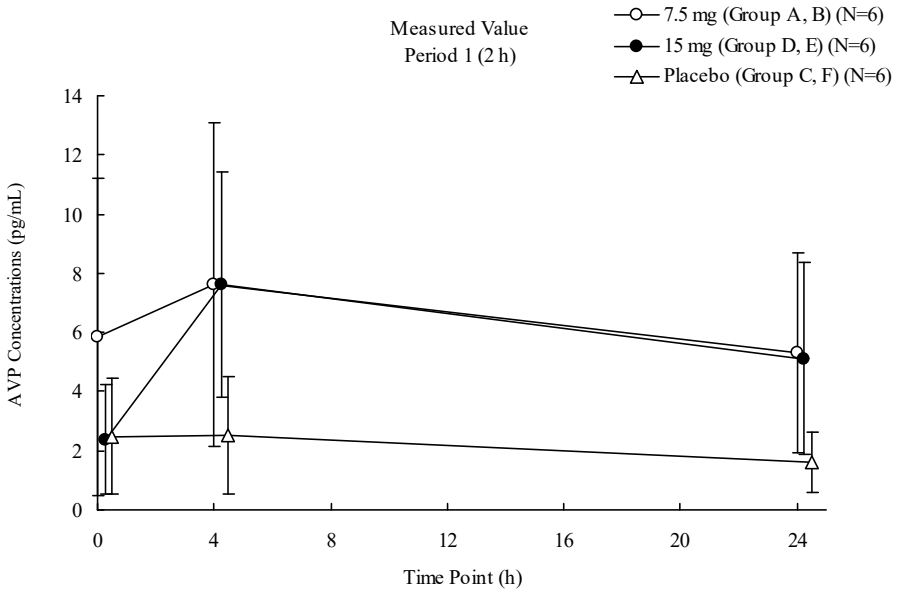


図 2.7.6.2.3-7　　1 期（2 時間投与）のベースラインから投与後 24 時間までの血漿中 AVP 濃度の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-31＞

(d)　尿量

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与後 2 時間までの尿量の推移を図 2.7.6.2.3-8，図 2.7.6.2.3-9 及び図 2.7.6.2.3-10，1 期，2 期及び 3 期の投与後 24 時間までの 1 時間あたりの尿量の推移を図 2.7.6.2.3-11，図 2.7.6.2.3-12 及び図 2.7.6.2.3-13，投与後 24 時間累積尿量を図 2.7.6.2.3-14 に示した。

すべての投与期で平均尿量がプラセボ群と比べて OPC-61815 投与群で増加し，15 mg 群の平均尿量は 7.5 mg 群より多かった。1 期の OPC-61815 投与後の 1 時間あたりの尿量（尿排泄速度）の上昇は，2 期及び 3 期より遅かった。OPC-61815 群の投与後平均 24 時間累積尿量はプラセボ群より多く，15 mg 群は 7.5 mg 群よりすべての投与期で多かった。

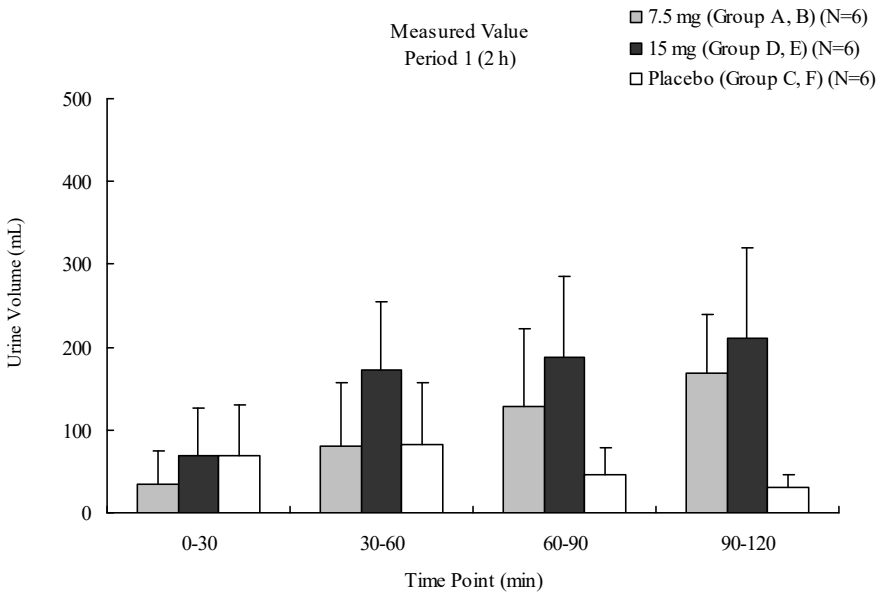


図 2.7.6.2.3-8　　1 期（2 時間投与）の投与後 2 時間までの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-3＞

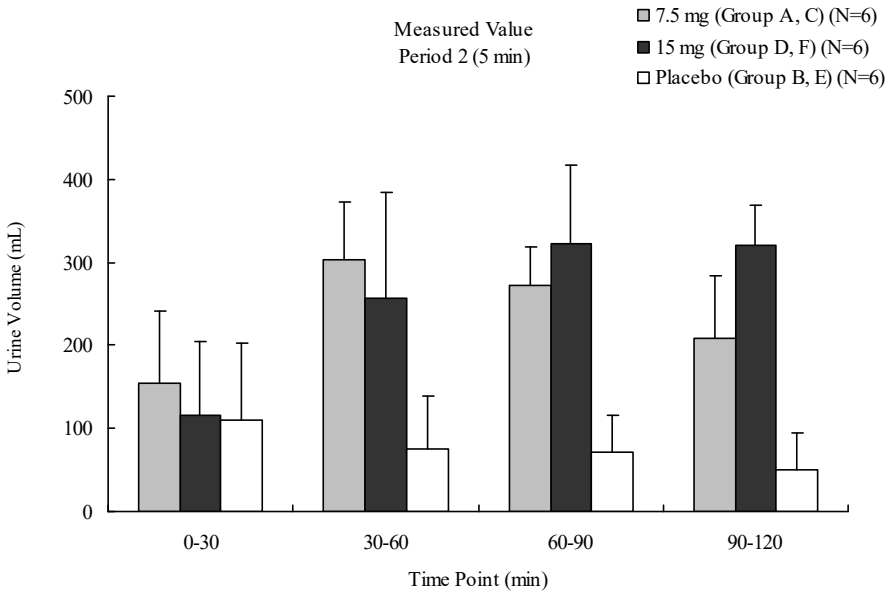


図 2.7.6.2.3-9　　2 期（5 分間投与）の投与後 2 時間までの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-4＞

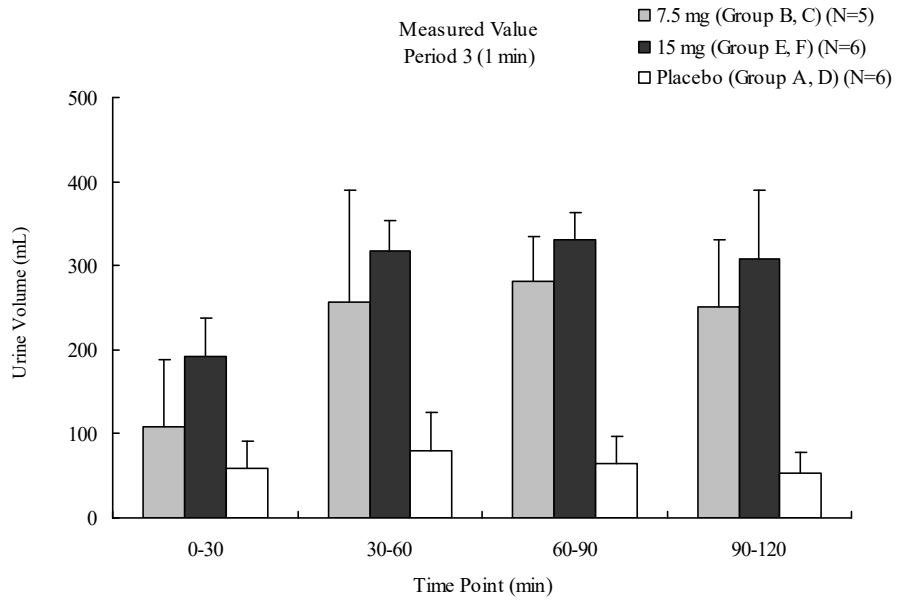


図 2.7.6.2.3-10　　3 期（1 分間投与）の投与後 2 時間までの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-5＞

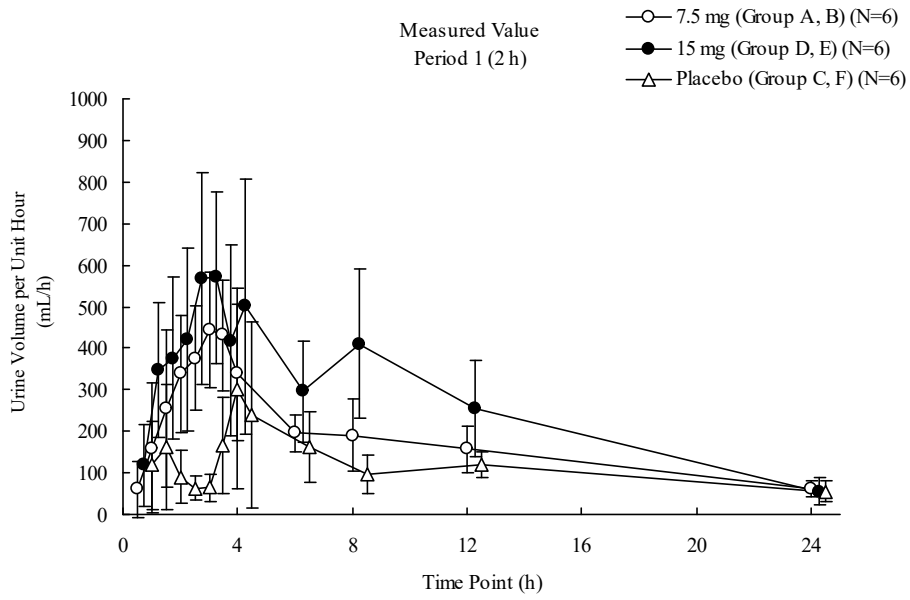


図 2.7.6.2.3-11　　1 期（2 時間投与）の投与後 24 時間までの 1 時間あたりの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-6＞

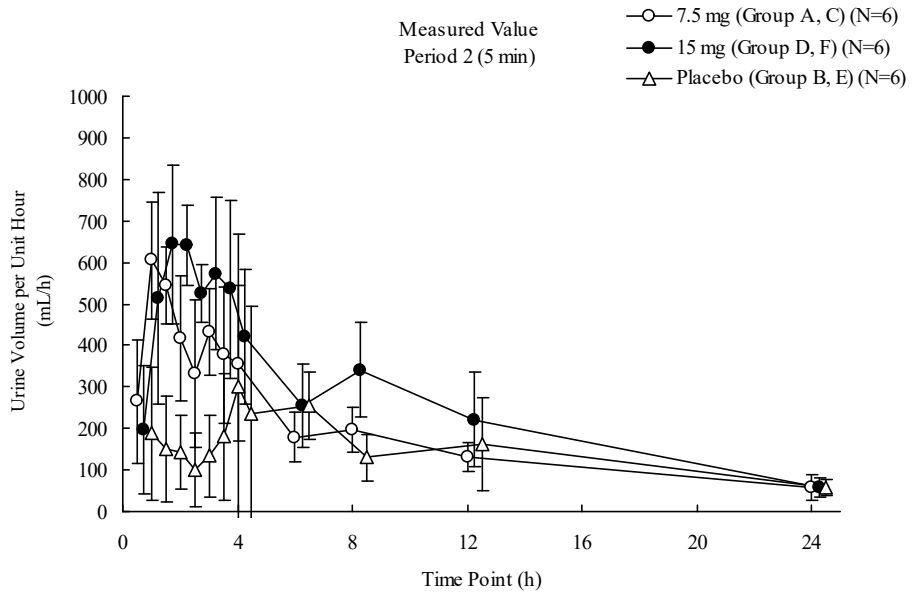


図 2.7.6.2.3-12　2 期（5 分間投与）の投与後 24 時間までの 1 時間あたりの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-7＞

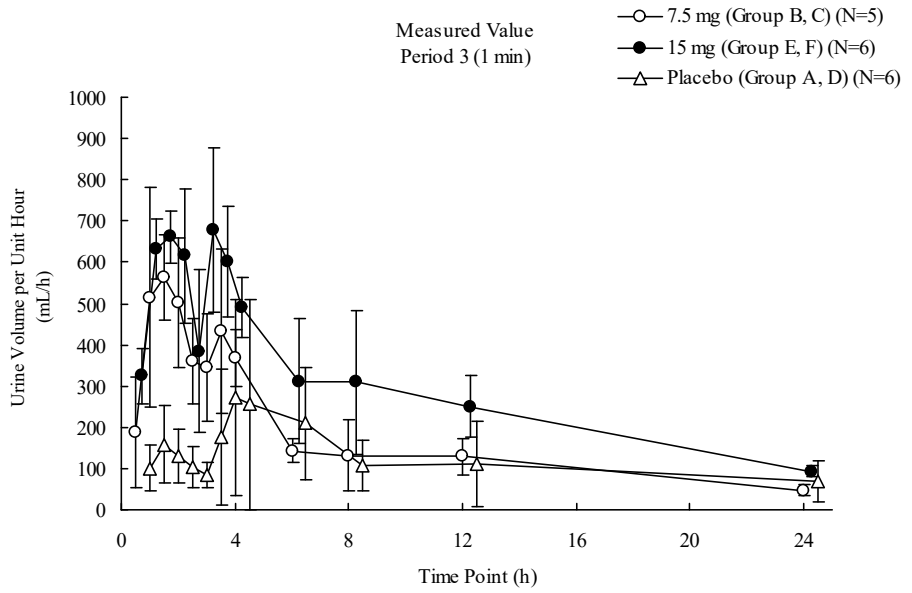


図 2.7.6.2.3-13　3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの 1 時間あたりの尿量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-8＞

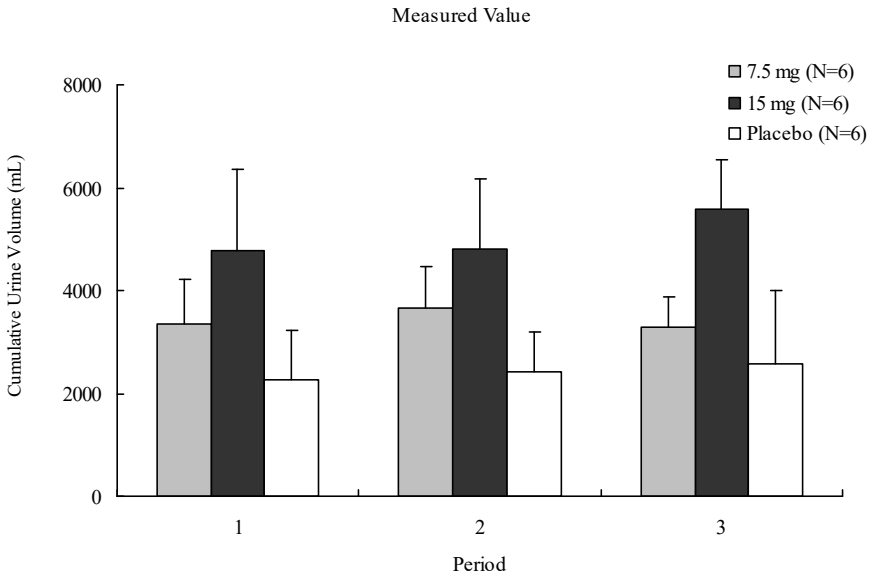


図 2.7.6.2.3-14　　投与後 24 時間累積尿量

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-9＞

(e)　尿浸透圧

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの尿浸透圧の推移を図 2.7.6.2.3-15，図 2.7.6.2.3-16 及び図 2.7.6.2.3-17 に示した。

尿浸透圧の低下を伴う低張尿がすべての投与期で OPC-61815 投与後に認められた。

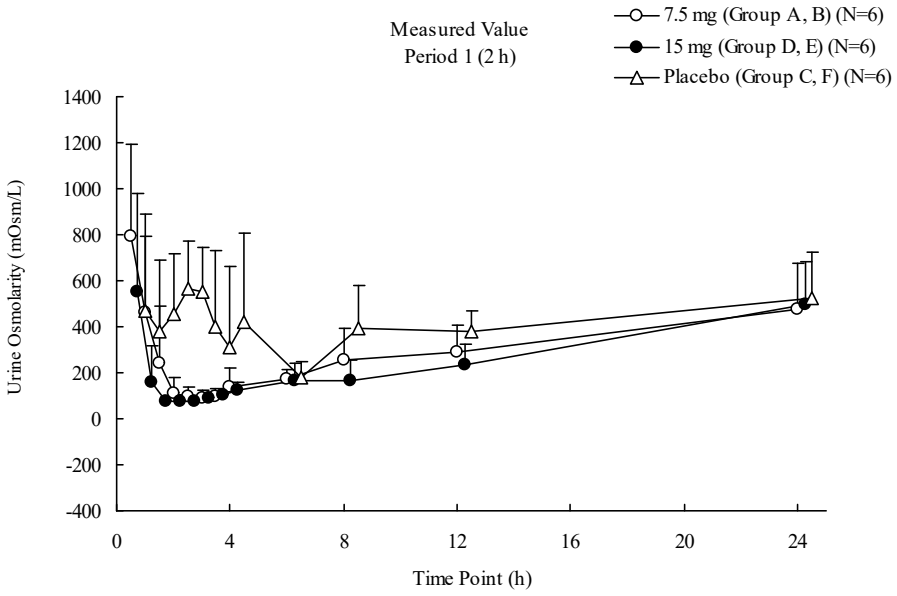


図 2.7.6.2.3-15　　1 期（2 時間投与）の投与後 24 時間までの尿浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-16＞

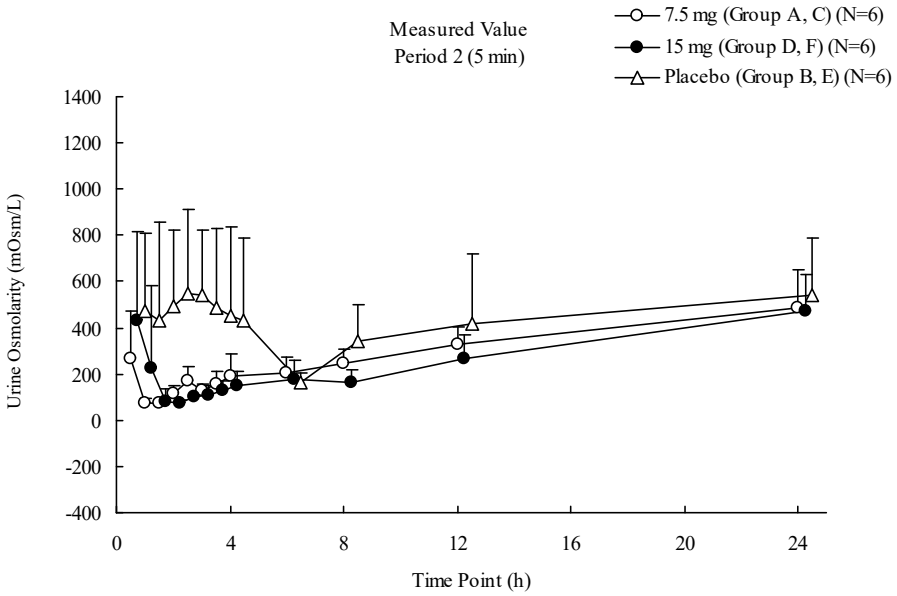


図 2.7.6.2.3-16　　2 期（5 分間投与）の投与後 24 時間までの尿浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-17＞

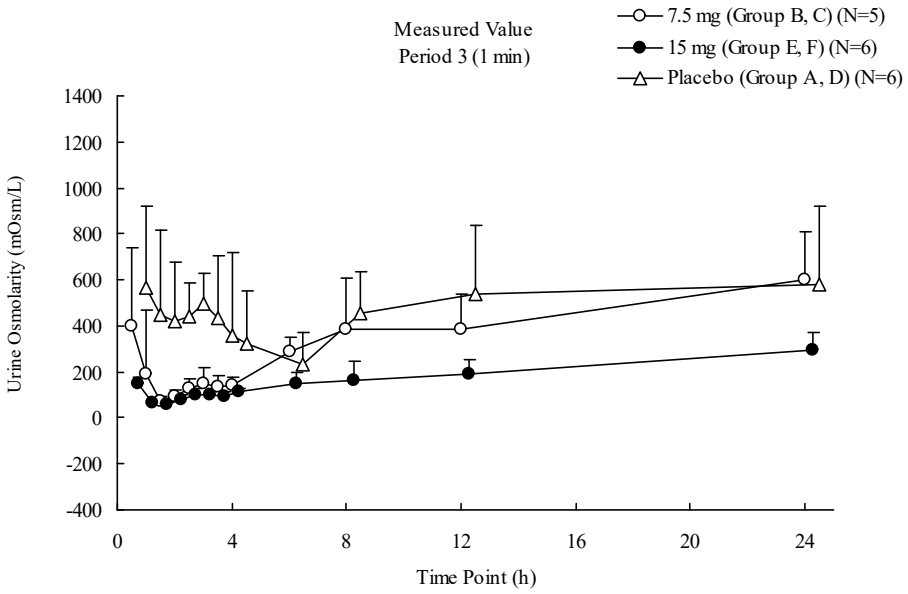


図 2.7.6.2.3-17　　3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの尿浸透圧の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-18＞

(f)　尿中電解質（Na，K）排泄量

尿中 Na 及び K 排泄量はすべての投与期で OPC-61815 投与後に変化しなかった（資料番号 5.3.3.1-03，Figure 11.4-19，Figure 14.2-19，Figure 11.4-21，Figure 11.4-22，Figure 11.4-23 及び Figure 11.4-24 参照）。

(g)　自由水クリアランス

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの自由水クリアランスの推移を図 2.7.6.2.3-18，図 2.7.6.2.3-19 及び図 2.7.6.2.3-20 に示した。

すべての投与期で OPC-61815 投与後の自由水クリアランスが正の値を示した。15 mg 群の正の値は 7.5 mg 群より大きく，より長く続いた。

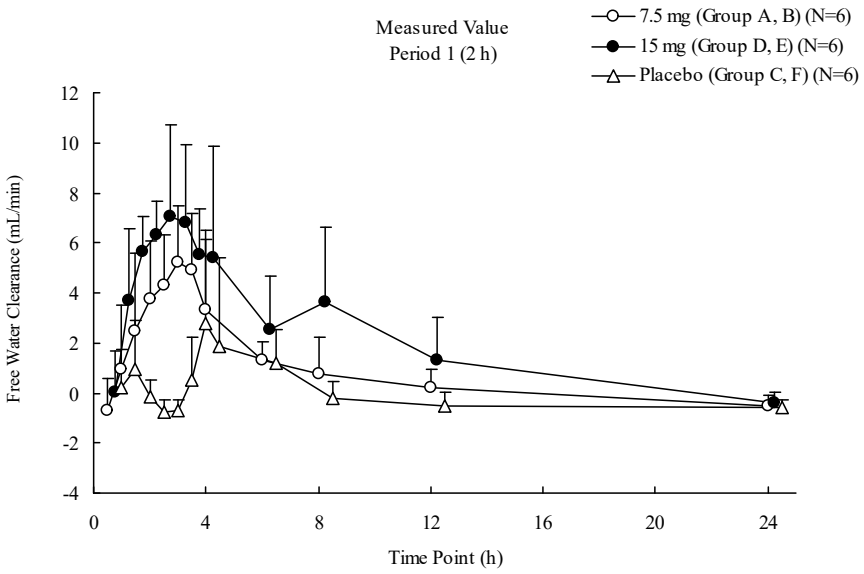


図 2.7.6.2.3-18　1 期（2 時間投与）の投与後 24 時間までの自由水クリアランスの推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-25＞

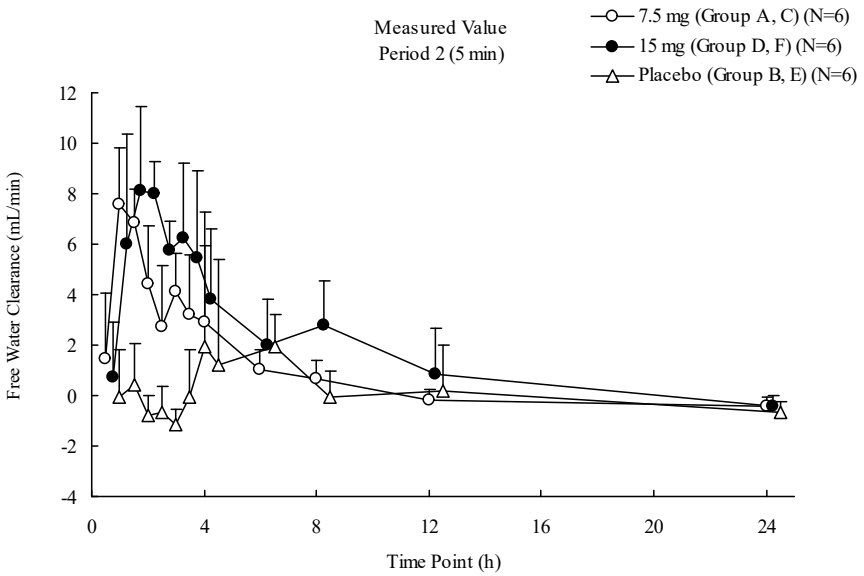


図 2.7.6.2.3-19　2 期（5 分間投与）の投与後 24 時間までの自由水クリアランスの推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-26＞

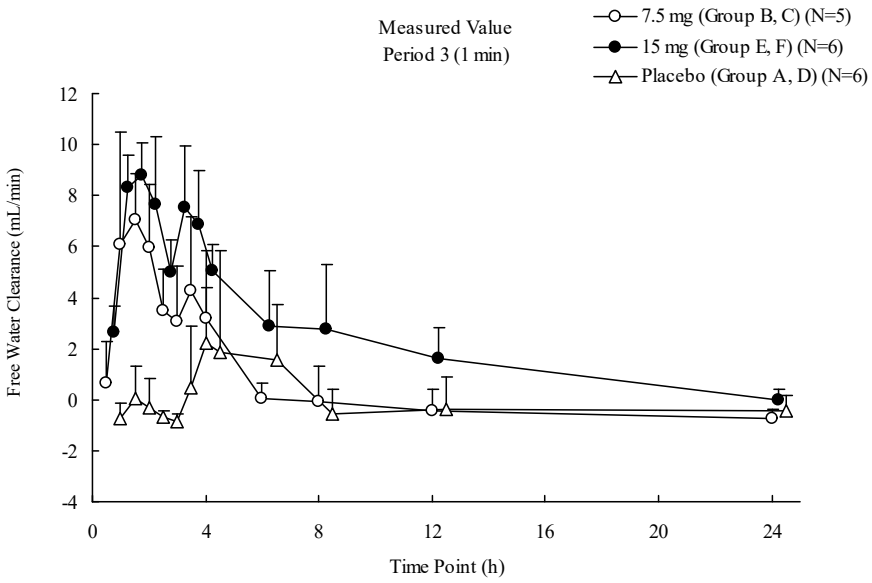


図 2.7.6.2.3-20　　3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの自由水クリアランスの推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-27＞

(h)　飲水量

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの累積飲水量の推移を図 2.7.6.2.3-21，図 2.7.6.2.3-22 及び図 2.7.6.2.3-23 に示した。

すべての投与期で飲水量は OPC-61815 投与後に増加し，15 mg 群の飲水量は 7.5 mg 群より多かった。

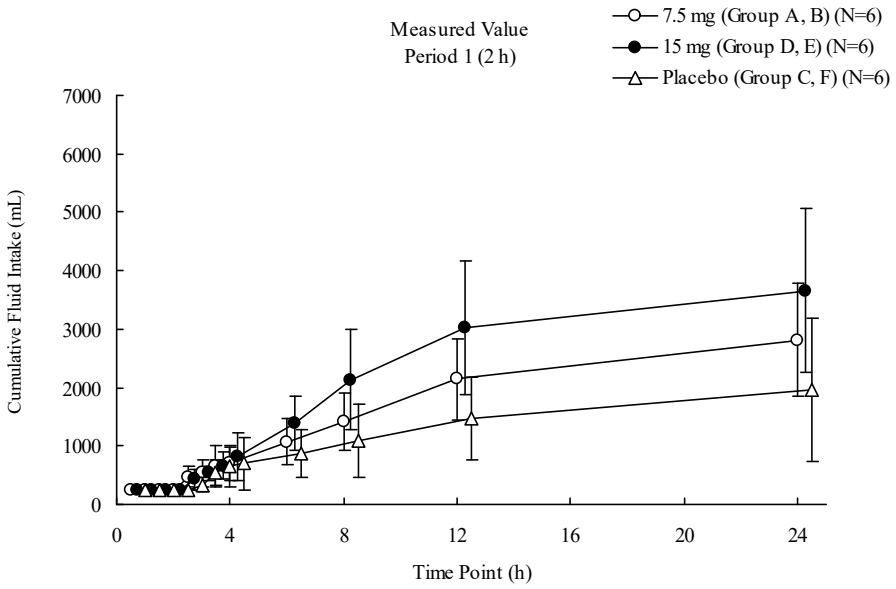


図 2.7.6.2.3-21　　1 期（2 時間投与）の投与後 24 時間までの累積飲水量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-10＞

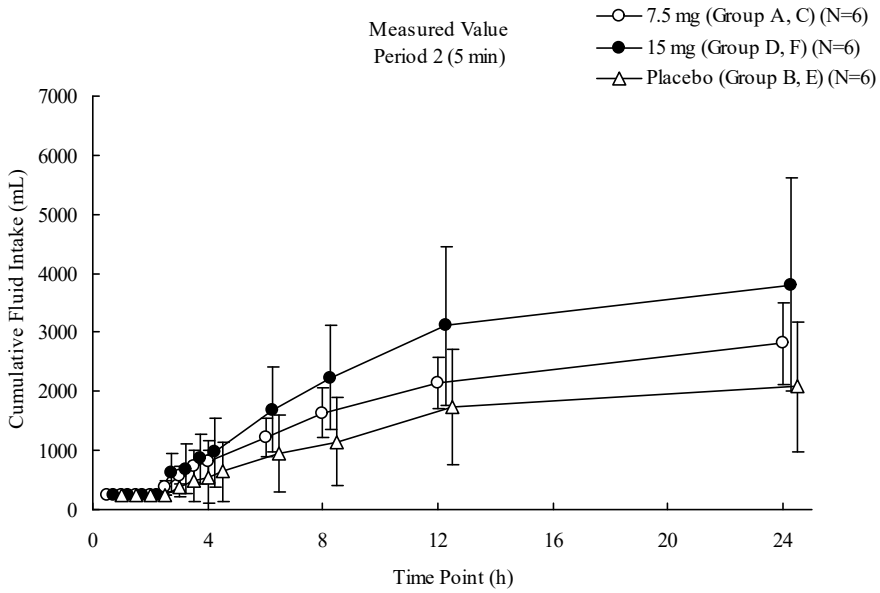


図 2.7.6.2.3-22　　2 期（5 分間投与）の投与後 24 時間までの累積飲水量の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-11＞

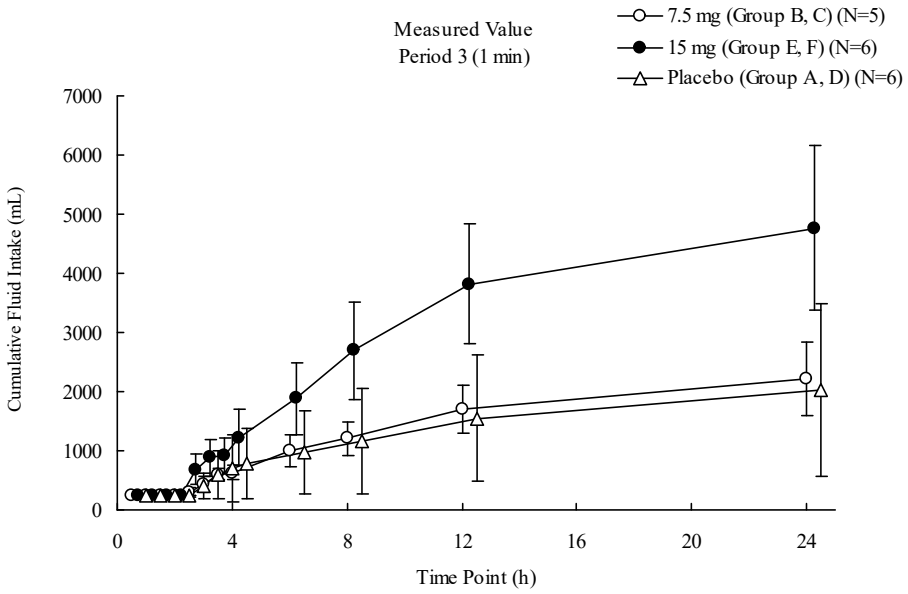


図 2.7.6.2.3-23　　3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの累積飲水量の推移

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-12＞

(i)　水分収支

1 期（2 時間投与），2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの累積水分収支の推移を図 2.7.6.2.3-24，図 2.7.6.2.3-25 及び図 2.7.6.2.3-26 に示した。

OPC-61815 投与後の水分収支はプラセボ投与後より低かった。OPC-61815 投与後 4 時間までの水分収支は，2 期（5 分間投与）及び 3 期（1 分間投与）よりも 1 期（2 時間投与）でより緩やかに低下した。

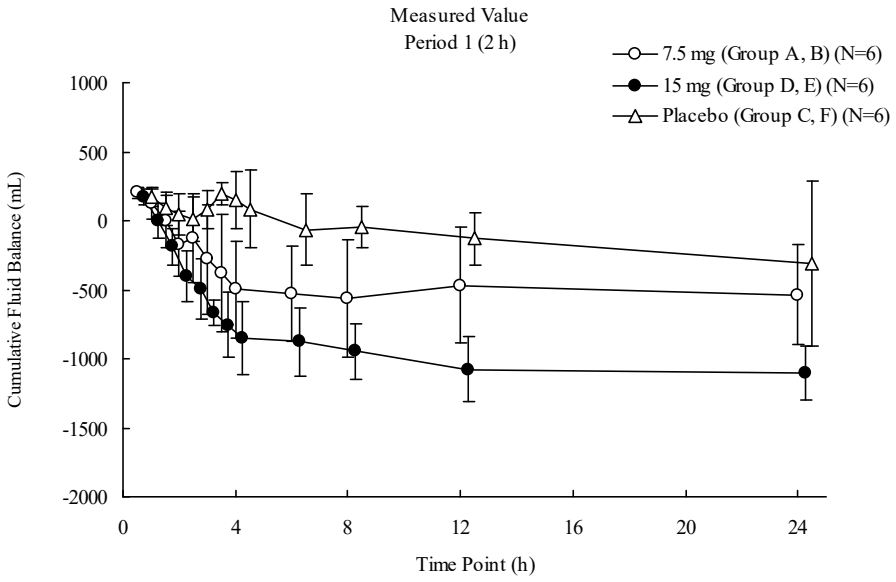


図 2.7.6.2.3-24　　1 期（2 時間投与）の投与後 24 時間までの累積水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-13＞

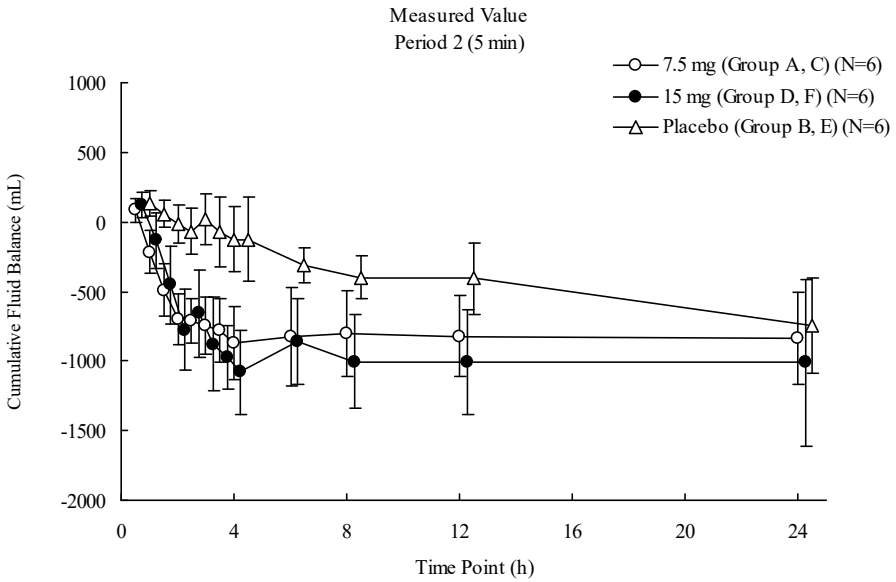


図 2.7.6.2.3-25　　2 期（5 分間投与）の投与後 24 時間までの累積水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-14＞

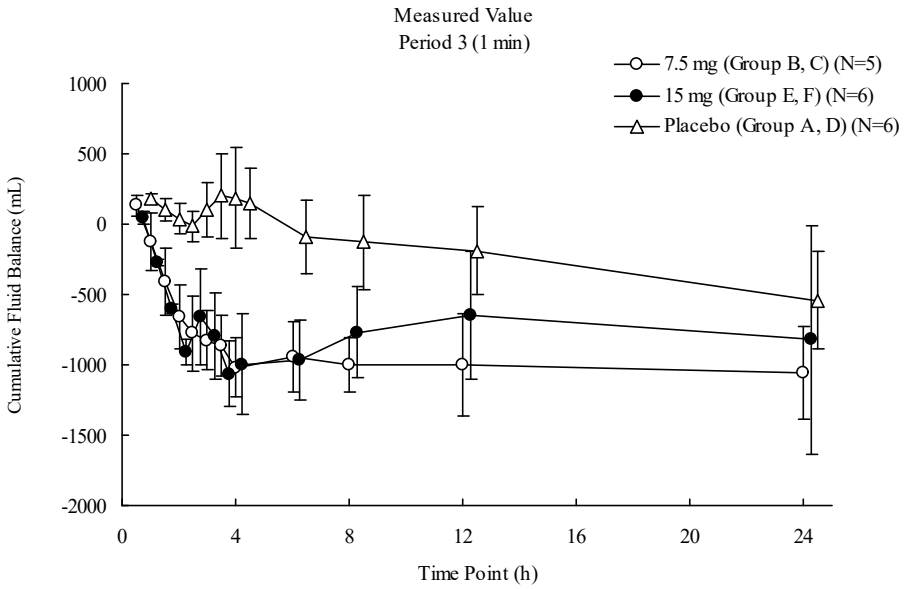


図 2.7.6.2.3-26　　3 期（1 分間投与）の投与後 24 時間までの累積水分収支の推移

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.1-03：Figure 11.4-15＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

用量別の被験者数を表 2.7.6.2.3-10 に示した。

1 期では OPC-61815 7.5 mg，15 mg 又はプラセボが各 6 例に 2 時間で単回静脈内投与された。2 期では 7.5 mg，15 mg 又はプラセボが各 6 例に 5 分間で単回静脈内投与された。3 期では 7.5 mg が 5 例，15 mg が 6 例及びプラセボが 6 例に 1 分間で単回静脈内投与された。

表 2.7.6.2.3-10　　用量別被験者数（安全性解析対象集団）

		7.5 mg	15 mg	Placebo
Analysis Population	Period	N	N	N
Pharmacokinetic Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	0
	Period 2 (5 min)	6	6	0
	Period 3 (1 min)	5	6	0
Safety Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	6
	Period 2 (5 min)	6	6	6
	Period 3 (1 min)	5	6	6
Pharmacodynamic Analysis Set	Period 1 (2 h)	6	6	6
	Period 2 (5 min)	6	6	6
	Period 3 (1 min)	5	6	6

N = Number of subjects

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 11.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2.3-11 に示した。重症度別有害事象は総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.3-1 参照）。

有害事象は，1 期（2 時間投与）では 7.5 mg 群の 4 例，15 mg 群の 2 例及びプラセボ群の 5 例に発現した。2 期（5 分間投与）では 7.5 mg 群の 5 例，15 mg 群の 5 例及びプラセボ群の 3 例に発現した。3 期（1 分間投与）では 7.5 mg 群の 5 例，15 mg 群の 5 例及びプラセボ群の 4 例に発現した。中等度の有害事象は，1 期での 7.5 mg 群の失神 1 例，3 期での 15 mg 群のそう痒症 1 例及び異常感 1 例（同一被験者）であった。これら 3 事象以外は，すべて軽度の有害事象であった。

2 例以上に発現した有害事象は，1 期では 7.5 mg 群の活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例のみであった。2 期では，7.5 mg 群の紅斑 3 例，そう痒症 3 例，多汗症 2 例，熱感 2 例，15 mg 群の紅斑 4 例，そう痒症 4 例，異常感 4 例，多汗症 2 例，プラセボ群の紅斑 2 例であった。3 期では，7.5 mg 群の紅斑 5 例，そう痒症 4 例，異常感 3 例，熱感 2 例，15 mg 群の紅斑 5 例，異常感 5 例，そう痒症 4 例，多汗症 2 例，プラセボ群の紅斑 3 例であった。

表 2.7.6.2.3-11　すべての有害事象

	Period 1 (2 h)			Period 2 (5 min)			Period 3 (1 min)			Total
	7.5 mg	15 mg	Placebo	7.5 mg	15 mg	Placebo	7.5 mg	15 mg	Placebo	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=5)	(N=6)	(N=6)	(N=18)
Event (MedDRA PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Who Experienced TEAEs	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	12 (66.7)
神経系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (11.1)
右脚ブロック	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)
結節性調律	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (16.7)	0	0
便秘	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
硬便	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	9 (50.0)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (5.6)
紅斑	0	0	0	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (27.8)
多汗症	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (5.6)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	0	4 (80.0)	4 (66.7)	0	1 (5.6)
発疹	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
蕁麻疹	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

表 2.7.6.2.3-11　すべての有害事象（続き）

	Period 1 (2 h)						Period 2 (5 min)						Period 3 (1 min)						Total	
	7.5 mg		15 mg		Placebo		7.5 mg		15 mg		Placebo		7.5 mg		15 mg		Placebo		Placebo	
System Organ Class	(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=5)		(N=6)		(N=6)		(N=18)	
Event (MedDRA PT)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Number of Subjects Who Experienced TEAEs	4	(66.7)	2	(33.3)	5	(83.3)	5	(83.3)	5	(83.3)	3	(50.0)	5	(100.0)	5	(83.3)	4	(66.7)	12	(66.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0		1	(16.7)	2	(33.3)	4	(66.7)	1	(16.7)	4	(80.0)	5	(83.3)	1	(16.7)	3	(16.7)
異常感	0		0		1	(16.7)	1	(16.7)	4	(66.7)	0		3	(60.0)	5	(83.3)	0		1	(5.6)
熱感	0		0		0		2	(33.3)	0		1	(16.7)	2	(40.0)	0		1	(16.7)	2	(11.1)
臨床検査	3	(50.0)	0		2	(33.3)	0		1	(16.7)	0		2	(40.0)	2	(33.3)	1	(16.7)	3	(16.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(33.3)	0		1	(16.7)	0		0		0		0		0		0		1	(5.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0		0		1	(20.0)	0		0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		0		0		1	(20.0)	0		0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	1	(5.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		0		0		1	(20.0)	0		1	(16.7)	1	(5.6)
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	0		0	
血中ブドウ糖増加	0		0		0		0		1	(16.7)	0		0		0		0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		0		0		0		0		1	(20.0)	0		0		0	
血圧低下	0		0		1	(16.7)	0		0		0		0		0		0		1	(5.6)
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0		0		0		1	(20.0)	0		0		0	
ヘマトクリット減少	0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	0		0	
好中球数増加	1	(16.7)	0		1	(16.7)	0		0		0		0		0		0		1	(5.6)
赤血球数減少	0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		0		0		0		0		0		1	(16.7)	1	(5.6)

MedDRA/J Version 14.0

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 12.2-2 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.2.3-12 に示した。重症度別副作用は総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.1-03，Table 14.3-2 参照）。

副作用は，1 期（2 時間投与）では 7.5 mg 群の 2 例，15 mg 群の 1 例，プラセボ群の 4 例に発現した。2 期（5 分間投与）では 7.5 mg 群の 4 例，15 mg 群の 5 例及びプラセボ群の 2 例に発現した。3 期（1 分間投与）では 7.5 mg 群の 5 例，15 mg 群の 5 例及びプラセボ群の 4 例に発現した。

2 例以上に発現した副作用は, 1 期では 7.5 mg 群の活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例のみであった。2 期では，7.5 mg 群の紅斑 3 例，そう痒症 3 例，多汗症 2 例，熱感 2 例，15 mg 群の紅斑 4 例，そう痒症 4 例，異常感 4 例，多汗症 2 例，プラセボ群の紅斑 2 例であった。3 期では，7.5 mg 群の紅斑 5 例，そう痒症 4 例，異常感 3 例，熱感 2 例，15 mg 群の紅斑 5 例，異常感 5 例，そう痒症 4 例，多汗症 2 例，プラセボ群の紅斑 3 例であった。

表 2.7.6.2.3-12　すべての副作用

	Period 1 (2 h)			Period 2 (5 min)			Period 3 (1 min)			Total
	7.5 mg	15 mg	Placebo	7.5 mg	15 mg	Placebo	7.5 mg	15 mg	Placebo	Placebo
System Organ Class	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=5)	(N=6)	(N=6)	(N=18)
Event (MedDRA PT)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects Who Experienced Potentially Drug-Related TEAEs	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (66.7)	10 (55.6)
神経系障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
心室性期外収縮	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (40.0)	1 (16.7)	0	0
下痢	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	5 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	6 (33.3)
紅斑	0	0	0	3 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	5 (100.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	5 (27.8)
多汗症	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (5.6)
そう痒症	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	0	4 (80.0)	4 (66.7)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	2 (33.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	4 (80.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	2 (11.1)
異常感	0	0	0	1 (16.7)	4 (66.7)	0	3 (60.0)	5 (83.3)	0	0
熱感	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	2 (40.0)	0	1 (16.7)	2 (11.1)
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
血圧低下	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

MedDRA/J Version 14.0

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 12.2-3 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

その他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

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f)　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象を表 2.7.6.2.3-13 に示した。

特に注目すべき有害事象として呼吸困難，悪心，心窩部不快感，紅斑，多汗症，そう痒症，発疹，蕁麻疹，異常感及び熱感を抽出して検討した。これらの事象は，健康成人男性を対象とした 7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）で高頻度に報告された異常感，そう痒症，紅斑などに類似した有害事象から選択した。

1 期（2 時間投与）では，15 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 3 例に特に注目すべき有害事象が発現した。15 mg 群の 1 例は発疹を発現し，治験薬との関連性は否定された。7.5 mg 群では発現しなかった。

2 期（5 分間投与）では，7.5 mg 群の 4 例，15 mg 群の 5 例，プラセボ群の 2 例に特に注目すべき有害事象が発現した。これらすべてが治験薬との関連性は否定できないと判断された。

3 期（1 分間投与）では，7.5 mg 群の 5 例，15 mg 群の 5 例，プラセボ群の 4 例に特に注目すべき有害事象が発現した。15 mg 群で発現した紅斑 1 例を除き，すべてが治験薬との関連性は否定できないと判断された。

治験薬との関連性が否定できない特に注目すべき有害事象は，すべて治験薬の投与中又は投与終了直後に発現し，これらの有害事象のほとんどは治験薬投与開始後 10 分以内に無処置で回復した。

表 2.7.6.2.3-13　特に注目すべき有害事象

Items	Period 1 (2 h)								
	7.5 mg (Group A, B) (N=6)			15 mg (Group D, E) (N=6)			Placebo (Group C, F) (N=6)		
Event (MedDRA PT)	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes
Notable Treatment-emergent Adverse Events	0			1	(16.7)	1	3	(50.0)	3
呼吸困難	0			0			0		
悪心	0			0			0		
心窩部不快感	0			0			0		
紅斑	0			0			0		
多汗症	0			0			0		
そう痒症	0			0			1	(16.7)	1
発疹	0			1	(16.7)	1	0		
蕁麻疹	0			0			1	(16.7)	1
異常感	0			0			1	(16.7)	1
熱感	0			0			0		

表 2.7.6.2.3-13　特に注目すべき有害事象（続き）

Items	Period 2 (5 min)								
	7.5 mg (Group A, C) (N=6)			15 mg (Group D, F) (N=6)			Placebo (Group B, E) (N=6)		
Event (MedDRA PT)	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes
Notable Treatment-emergent Adverse Events	4	(66.7)	11	5	(83.3)	16	2	(33.3)	3
呼吸困難	0			1	(16.7)	1	0		
悪心	0			0			0		
心窩部不快感	0			0			0		
紅斑	3	(50.0)	3	4	(66.7)	4	2	(33.3)	2
多汗症	2	(33.3)	2	2	(33.3)	2	0		
そう痒症	3	(50.0)	3	4	(66.7)	4	0		
発疹	0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0		
異常感	1	(16.7)	1	4	(66.7)	5	0		
熱感	2	(33.3)	2	0			1	(16.7)	1

表 2.7.6.2.3-13　特に注目すべき有害事象（続き）

Items	Period 3 (1 min)									Total		
	7.5 mg (Group B, C) (N=5)			15 mg (Group E, F) (N=6)			Placebo (Group A, D) (N=6)			Placebo (N=18)		
Event (MedDRA PT)	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes	n	(%)	Number of Episodes
Notable Treatment-emergent Adverse Events	5	(100.0)	17	5	(83.3)	18	4	(66.7)	5	9	(50.0)	11
呼吸困難	0			0			0			0		
悪心	1	(20.0)	1	0			0			0		
心窩部不快感	1	(20.0)	1	0			0			0		
紅斑	5	(100.0)	5	5	(83.3)	6	3	(50.0)	3	5	(27.8)	5
多汗症	0			2	(33.3)	2	1	(16.7)	1	1	(5.6)	1
そう痒症	4	(80.0)	4	4	(66.7)	4	0			1	(5.6)	1
発疹	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0			1	(5.6)	1
異常感	3	(60.0)	4	5	(83.3)	6	0			1	(5.6)	1
熱感	2	(40.0)	2	0			1	(16.7)	1	2	(11.1)	2

MedDRA/J Version 14.0

N = number of subjects

＜資料番号 5.3.3.1-03：Table 12.2-4 より作成＞

(g) 臨床検査

各臨床検査項目の平均値の推移でプラセボ群と比較して顕著な変動は認められなかった。

有害事象として報告された活性化部分トロンボプラスチン時間延長，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，血中ブドウ糖増加，血中乳酸脱水素酵素増加，血圧低下，血中トリグリセリド増加，ヘマトクリット減少，ヘモグロビン減少，好中球数増加，赤血球数減少，尿中蛋白陽性を除き，各臨床検査項目の被験者ごとの時間的変動で臨床的に重要な異常は認められなかった。

(h) バイタルサイン及び体重

バイタルサイン及び体重の平均値にプラセボ群と比較して顕著な変動は認められなかった。

(i) 心電図検査

12 誘導心電図で QTc 間隔が 450 msec 超及びベースラインからの QTc 変化が 30 msec 以上を示した被験者は認められなかった。有害事象として報告された変化を除いて，顕著な心電図パラメータの変化は認められなかった。

(j) ヒスタミン濃度

臨床的に顕著な血漿中ヒスタミン濃度の変化は認められなかった。

(7) 結論

- OPC-61815 フリー体の C_{max} は，投与速度を遅くするほど低下したが，トルバプタンの C_{max} は投与速度にほとんど影響されなかった。
- OPC-61815 7.5 mg 及び 15 mg の 2 時間投与で，1 分間及び 5 分間投与でも観察された水利尿作用が認められた。
- OPC-61815 7.5 mg 及び 15 mg の 2 時間投与では，治験薬との関連性が否定できない特に注目すべき有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4　^{14}C-OPC-61815 を用いたマスバランス試験（日本人：263-102-00006 試験，添付資料番号 5.3.3.1-04）【評価資料】

2.7.6.2.4.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	主要目的 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能のマスバランスを検討する。 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の排泄経路及び排泄率を検討する。 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中及び全血中総放射能の薬物動態を評価する。 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの薬物動態を評価する。 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中，尿中及び糞中代謝物を同定及び特徴を明らかにする。 副次的目的 • ^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	単施設，非盲検
対象	健康成人男性
選択基準	指定がない限りはスクリーニング時に，以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1)　35 歳以上，55 歳以下の男性 2)　日本で生まれ，被験者自身，被験者の実親及びすべての実祖父母が純粋な日系であり，有効な日本国パスポートを有する海外生活が 5 年を超えていない日系一世 3)　BMI が 18.5 kg/m^2 以上，28.0 kg/m^2 以下で，体重が 50 kg 以上，100 kg 以下の者 4)　スクリーニング時及び入所時に，既往歴，身体所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査［先天性非溶血性高ビリルビン血症（総ビリルビン値及び直接ビリルビン値に基づくジルベール症候群の疑いなど）は許容されない］の結果から臨床的に重要な所見を有しないと治験責任医師（又は指名された者）が判断する良好な健康状態にある者 5)　適切な避妊法を使用することに同意した者（資料番号 5.3.3.1-04，16.1.1，10.4 参照） 6)　説明文書を理解し同意文書に署名する意志があり，治験の各種規

項目	内容
	定を遵守することができる者 7) 少なくとも 1 日 1 回の便通がある者
除外基準	指定がない限りはスクリーニング時に, 以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 何らかの代謝，アレルギー，皮膚，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，消化管，神経，呼吸器，内分泌又は精神の障害の重要な既往歴又は臨床徴候を有すると，治験責任医師（又は指名された者）が判断した者 2) 何らかの薬剤，食品又は他の物質に対する重要な過敏症，不耐性又はアレルギーの既往歴を有する者。ただし，治験責任医師（又は指名された者）が許容されると判断した場合を除く。 3) 潜在的に吸収及び/又は排泄に影響するかもしれない胃又は腸の手術又は切除（胆嚢切除，合併症を伴わない虫垂切除及びヘルニア修復などは許容）の既往歴を有する者 4) スクリーニング時又は入所時，以下に示す臨床検査値異常が繰り返し確認された者 • ALT が ULN の 1.5 倍超 • AST が ULN の 1.5 倍超 • 総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超 5) 入所前 2 年以内にアルコール症又は薬物/化学物質乱用の既往歴を有する者 6) アルコールの摂取量が 1 週間に 14 ユニットを超えた者。アルコール 1 ユニットは，ビール又はラガー1/2 pint（285 mL），ワイン 1 glass（125 mL）又はスピリッツ 1/6 gill（25 mL）に相当する。 7) スクリーニング時又は入所時，呼気アルコール検査又は尿中薬物検査が陽性（繰り返し確認）の者 8) スクリーニング時又は入所時，肝炎パネル検査及び/又は HIV 検査が陽性の者 9) 投与前の 90 日間又は他の治験薬（新規化合物及び/又は OPC-61815）の半減期の 5 倍の期間に治験薬を投与する臨床試験に参加した者 10) 入所前 30 日以内に薬物の吸収，代謝又は消失過程に影響することが報告されているセント・ジョーンズ・ワートを含む何らかの薬剤/加工品を使用した又は使用予定の者。ただし，治験責任医師（又は指名された者）が許容されると判断した場合を除く。 11) 入所前 30 日以内に何らかの処方薬/加工品を使用した又は使用予定の者。ただし，治験責任医師（又は指名された者）が許容され

項目	内容
	ると判断した場合を除く。 12) 入所前 30 日以内でも影響があると考えられる徐放性製剤/加工品を使用した又は使用予定の者。ただし，治験責任医師（又は指名された者）が許容されると判断した場合を除く。 13) 入所前 14 日以内にビタミン，ミネラル及び植物療法/ハーブ/植物由来調剤を含む何らかの非処方薬/加工品を使用した又は使用予定の者。ただし，治験責任医師（又は指名された者）が許容されると判断した場合を除く。 14) 入所前 3 ヵ月以内にたばこ又はニコチン含有加工品を使用した者，又はスクリーニング時又は入所時にコチニン検査陽性の者 15) 入所前 2 ヵ月以内に血液製剤を投与された者 16) スクリーニング前の 3 ヵ月間に全血を提供した者，又はスクリーニング前の 2 週間に血漿を提供した者, 又はスクリーニング前の 6 週間に血小板を提供した者，又は治験完了後 2 ヵ月以内に献血予定の者 17) 末梢静脈からの採血が困難な者 18) 重要な放射線診断又は放射線療法（例えば，一連の X 線撮影，コンピューター断層撮影，バリウムミール）を受けた者，又は入所前 12 ヵ月以内に放射線曝露モニタリングを要する職に就いている者 19) 入所前 12 ヵ月以内に放射能標識された治験薬を用いる何らかの臨床試験に参加した者 20) 本治験に参加すべきでないと治験責任医師（又は指名された者）が判断した者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** ^{14}C-OPC-61815［約 75.1 μCi（2.78 MBq）/16 mg］, ロット番号:[redacted] **対照薬** 該当なし
用量及び投与方法	Day 1 にすべての被験者に約 75.1 μCi（2.78 MBq）の放射能を含む ^{14}C-OPC-61815 16 mg を空腹時に 60 分間（55～65 分間）かけて単回静脈内投与した。
投与期間	単回投与
目標被験者数	6 例（完了例）
目標被験者数の 設定根拠	被験者数設定のために正式な統計学的評価は実施しなかった。本治験で採用した目標被験者数は, ヒトにおける放射能標識試験で一般的なものであり，本治験の目的を達成するのに十分であると考えられた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法**

項目	内容
	入所前の各時点ですべての処方薬及び/又は非処方薬/加工品（ビタミン，ミネラル及び植物療法/ハーブ/植物由来調剤；薬物の吸収，代謝又は消失過程に影響することが報告されている薬剤/加工品；入所前 30 日以内でも影響があると考えられる徐放性製剤/加工品を含む）の使用を禁止した。 治験責任医師（又は指名された者）及び/又は治験依頼者の事前の同意があった場合を除いて，本治験薬以外の下記の薬剤は，下記に記載された治験期間を通して使用を禁止した。 • 薬物の吸収，代謝又は消失過程に影響することが知られているセント・ジョーンズ・ワートを含むすべての薬剤/加工品は，入所前 30 日以内から治験終了まで使用を禁止した。 • すべての処方薬/加工品は，入所前 30 日以内から治験終了まで使用を禁止した。 • 効果が持続すると考えられるすべての徐放性製剤/加工品は，入所前 30 日以内から治験終了まで使用を禁止した。 • ビタミン，ミネラル及び植物療法/ハーブ/植物由来調剤を含む非処方薬/加工品は，入所前 14 日以内から治験終了まで使用を禁止した。 トルバプタン及びその代謝物が主に CYP3A4 で代謝されるため，グレープフルーツ，セビリアオレンジ又はスターフルーツを含む加工品，食品及び飲料の摂取制限/禁止については，治験実施計画書（資料番号 5.3.3.1-04，16.1.1，5.3.1 参照）に詳細を示した。 有害事象の処置に必要と考えられる場合を除き，治験責任医師（又は指名された者）の事前の同意がない場合，治験期間中の他のすべての併用薬の投与を禁止した。 **他の制限事項** **食事** 治験実施医療機関に入所している期間，被験者は標準的な高繊維食を他の治験手順と競合しない規定の時刻に摂取した。プルーンジュースは，正常な腸機能を補助するため適宜摂取できることとし，併用治療とはみなされなかった。被験者は臨床検査用採血の前に一晩（8 時間以上）絶食した。 ポピーシード，グレープフルーツ，スターフルーツ又はセビリアオレンジを含む食品及び飲料は，入所前 7 日から治験終了時まで摂取を禁止した。 カフェイン含有食品及び飲料は，入所前 36 時間から治験終了時まで摂取を禁止した。

項目	内容
	喫煙 たばこ又はニコチン含有加工品は入所前 3 ヵ月から治験終了時まで摂取を禁止した。 **アルコール** アルコールは，入所前 36 時間から治験終了時まで摂取を禁止した。 **運動** 被験者は入所前 7 日から治験終了時まで激しい運動を控えるようにした。又はこの期間，身体的活動量を通常レベルに維持することとした（すなわち，新しい運動プログラムを始めない，又は，異常に激しい身体運動にも参加しない）。
評価項目	主要評価項目： • 以下の薬物動態パラメータ 血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン 全血中, 血漿中, 尿中及び糞中総放射能（資料番号 5.3.3.1-04, Table 2，Table 3，Table 4 及び Table 5 参照） • ^{14}C-OPC-61815 の代謝プロファイル及び血漿中の薬物関連総曝露量（AUC）の 10%を超える放射性代謝物の同定 副次的評価項目： 有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数），体重及び 12 誘導心電図パラメータ
解析方法	^{14}C-OPC-61815 を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。^{14}C-OPC-61815 を投与され（55～65 分以内に全用量を投与），評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者を薬物動態解析対象集団とした。 投与後の時点ごとの血漿中濃度の要約表，平均値（標準偏差）の図，被験者ごとに重ね合わせた図及び被験者ごとの図を示した。すべての図は線形目盛及び片対数目盛で示した。標準偏差を示す縦線は線形目盛でのみ示した。 回帰分析に関連する薬物動態パラメータ以外, すべての薬物動態パラメータは要約表で示した。 推計統計学的解析は計画しなかった。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	英国 1 施設
治験期間	2019 年 11 月 25 日～2019 年 12 月 19 日

2.7.6.2.4.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.4-1 に示した。

表 2.7.6.2.4-1　　治験スケジュール

Period	Screening Day -28 to Day -2	Check-in Day -1	Days 1 to 8	Discharge[a] Days 9 to 10	Outpatient Visits[b] Days 11 to 12
ENTRANCE/HISTORY					
Informed consent	X				
Demographics	X				
Inclusion/exclusion criteria	X	X			
Medical history	X	X[c]			
Urine drug screen	X	X			
Alcohol breath test	X	X			
Serology	X				
Height and body weight	X[d]	X[e]	24 and 48 hours after the start of infusion[e]		
INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT ADMINISTRATION					
^{14}C-OPC-61815			Day 1 (0 hours)		
PHARMACOKINETICS					
Blood sampling for OPC‑61815 free form and OPC‑41061 concentration (plasma)			Predose and 1 hour (end of infusion), and 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, and 48 hours after the start of infusion		
Blood sampling for total radioactivity (whole blood and plasma)			Predose and 1 hour (end of infusion), and 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours after the start of infusion	X[a]	
Blood sampling for metabolite profiling and identification (plasma)			Predose and 1 hour (end of infusion), and 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, and 168 hours after the start of infusion		

Period	Screening Day -28 to Day -2	Check-in Day -1	Days 1 to 8	Discharge[a] Days 9 to 10	Outpatient Visits[b] Days 11 to 12
Urine collection for total radioactivity and metabolite profiling and identification			Predose (from Check-in to 0 hours) and 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, 72 to 96, 96 to 120, 120 to 144, and 144 to 168 hours after the start of infusion	X[a]	X[b]
Feces collection for total radioactivity and metabolite profiling and identification			Predose (from Check-in to 0 hours) and 0 to 24, 24 to 48, 48 to 72, 72 to 96, 96 to 120, 120 to 144, and 144 to 168 hours after the start of infusion	X[a]	X[b]
SAFETY					
Adverse event recording	X	X	Ongoing	X	X
Prior/concomitant medication monitoring	X	X	Ongoing	X	X
Clinical laboratory evaluations	X	X	1.5[i], 24, and 48 hours after start of infusion	X[g]	
Physical examination	X	X[f]	1.5, 24, and 48 hours after start of infusion[f]	X[f, h]	
Supine blood pressure and pulse rate	X	X	1.5, 24, and 48 hours after the start of infusion	X[h]	
Oral body temperature	X				
12-lead electrocardiogram	X	X	24 and 48 hours after the start of infusion	X[g]	

OPC-41061 = トルバプタン

[a] Subjects were discharged on Day 9 if the following discharge criteria were met: ≥ 90% mass balance recovery and/or < 1% of the total radioactive dose was recovered in combined excreta (urine and feces) in 2 consecutive 24-hour periods. If the discharge criteria were not met, subjects were asked to remain resident at the trial site and additional 24-hour collection (blood, urine, and feces) for total radioactivity continued until these criteria were met, up to a maximum of Day 10.

[b] Up to 2 additional 24-hour nonresidential collections (urine and feces) for total radioactivity occurred if discharge criteria had not been met by Day 10. Subjects were to collect excreta samples at home for the 24-hour period prior to the clinic visit and deliver them to the trial site at the end of the collection interval, within 24 hours.

[c] Interim medical history.

[d] Height was measured at Screening only.

[e] Weight only.

[f] Symptom directed physical examination.

[g] Day 9.

[h] Only on day of Discharge.

[i] At this time point only blood samples were taken for clinical laboratory evaluation.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 1＞

2.7.6.2.4.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

計 8 例が本治験に登録され，^{14}C-OPC-61815 を静脈内投与された。投与された 8 例（100%）全例が治験を完了した（資料番号 5.3.3.1-04，Table 7 参照）。

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は ^{14}C-OPC-61815 を投与されたすべての被験者とした。薬物動態解析対象集団は ^{14}C-OPC-61815 を既定の時間内（55～65 分以内）で全量投与され，評価可能な薬物動態データを有するすべての被験者とした。

すべての被験者が薬物動態及び安全性の解析対象となった。

(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 2.7.6.2.4-2 に示した。

すべての被験者は日本人男性であり，平均年齢は 43 歳，範囲は 37～52 歳（資料番号 5.3.3.1-04，Table 14.1-2 参照）であった。

表 2.7.6.2.4-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性

Demographic		(^{14}C)-OPC-61815 (N = 8)
Age (years)	Mean	43
	(SD)	(5.8)
Sex		
Male	n (%)	8 (100%)
Height (cm)	Mean	170.6
	(SD)	(4.84)
Body Weight (kg)	Mean	67.2
	(SD)	(7.69)
Body Mass Index (kg/m^2)	Mean	23.0
	(SD)	(2.06)

n = number of subjects with valid observations; N = number of subjects

Body mass index (kg/m^2) = body weight (kg) / height (m)^2

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 8 より作成＞

(4) 薬物動態

(a) 血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン並びに血漿中及び全血中総放射能の薬物動態

血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値の推移（線形目盛及び片対数目盛）を図 2.7.6.2.4-1（0～192 時間）及び図 2.7.6.2.4-2（0～48 時間）に，薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.4-3 に示した。

OPC-61815 フリー体の最大血漿中濃度は，すべての被験者で 1 時間の投与の終了時に認められ（t_{max} の中央値は 1.02 時間），トルバプタンの最大血漿中濃度は投与終了後まもなく認められた（t_{max} の中央値は 1.50 時間）。血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの $t_{1/2,z}$ は，血漿中及び全血中総放射能の $t_{1/2,z}$（それぞれ 128 及び 149 時間）と比較して短く，それぞれ 3.61 及び 5.27 時間であった。血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中総放射能に対する AUC の比は低く，血漿中に長時間残存する他の代謝物の存在が示された。総放射能の AUC_{∞} の全血/血漿比の平均値が 0.526 であることから，放射能の赤血球への移行性が低いことが示された。

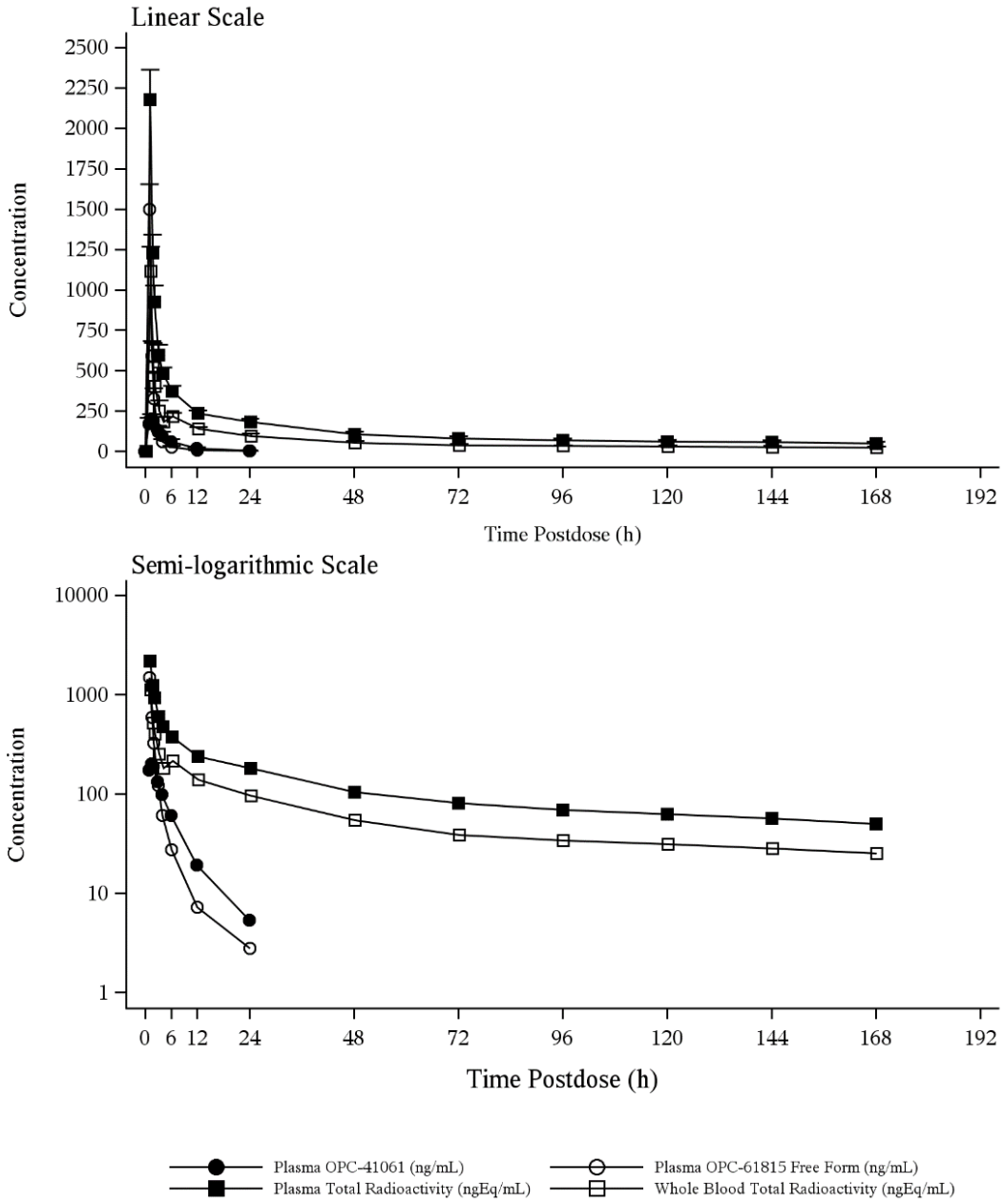


図 2.7.6.2.4-1　　血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値の推移（線形目盛及び片対数目盛） - 0～192 時間

OPC-41061 = トルバプタン

Time postdose is defined as time after the start of the infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 2＞

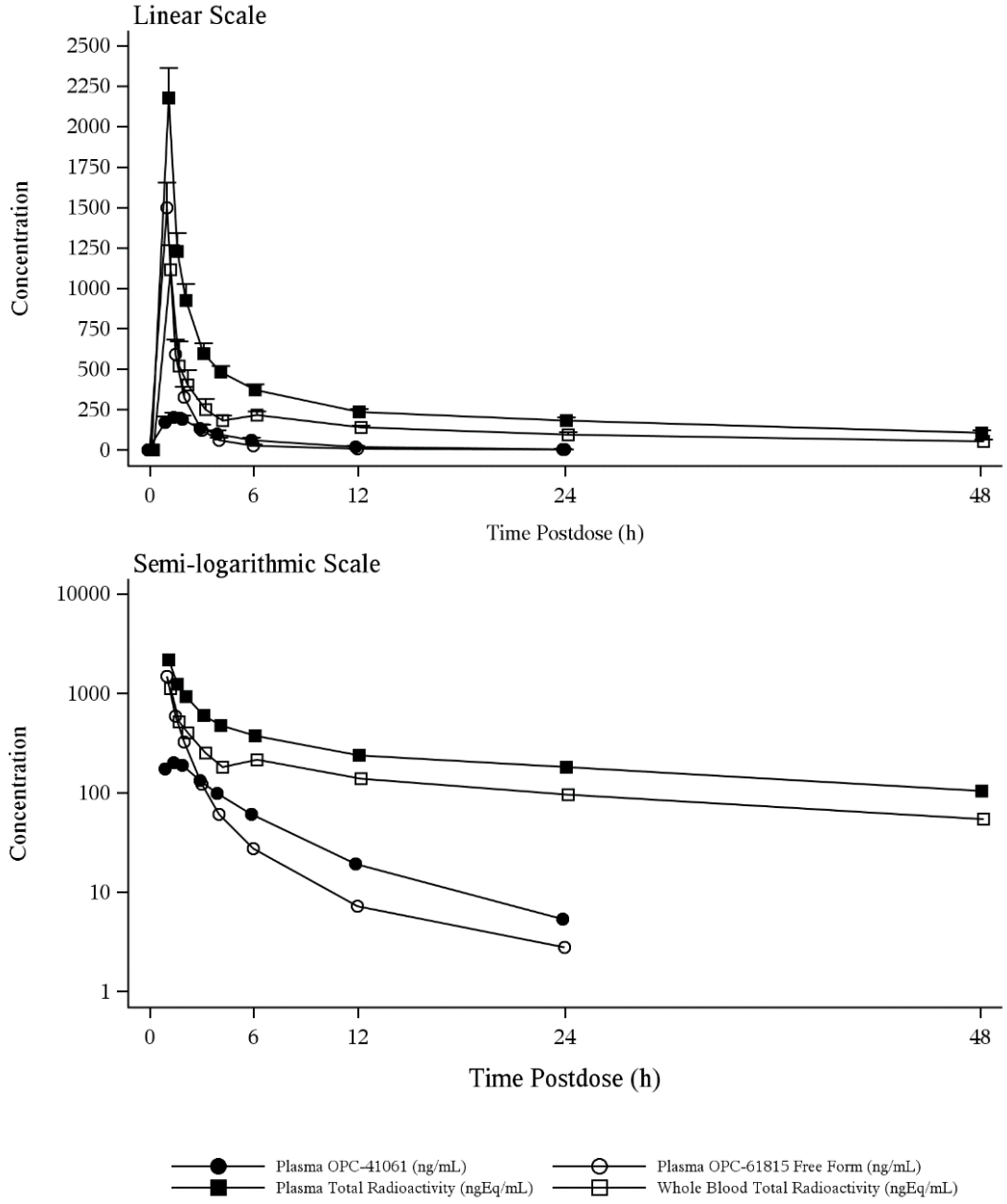


図 2.7.6.2.4-2　　血漿中 OPC-61815 フリー体及びトルバプタン濃度並びに血漿中及び全血中総放射能濃度の算術平均値の推移（線形目盛及び片対数目盛）　- 0～48 時間

OPC-41061 = トルバプタン

Time postdose is defined as time after the start of the infusion.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 3＞

表 2.7.6.2.4-3　　薬物動態パラメータの要約

	Plasma OPC-61815 Free Form (N = 8)	Plasma OPC-41061 (N = 8)	Plasma Total Radioactivity (N = 8)	Whole Blood Total Radioactivity (N = 8)
AUC_t (h*ng/mL)[a]	2040 (304)[8]	1110 (219)[8]	20800 (2280)[8]	10500 (1520)[8]
AUC_∞ (h*ng/mL)[a]	2060 (305)[8]	1150 (230)[8]	30300 (4850)[8]	15700 (2730)[7]
$\%AUC_{extrap}$ (%)	1.11 (0.298)[8]	3.65 (1.86)[8]	30.6 (8.42)[8]	32.8 (10.9)[7]
C_{max} (ng/mL)[a]	1500 (156)[8]	204 (27.9)[8]	2180 (188)[8]	1110 (153)[8]
t_{max} (h)	1.02 (1.00-1.02)[8]	1.50 (1.50-2.00)[8]	1.00 (1.00-1.02)[8]	1.00 (1.00-1.00)[8]
t_{last} (h)	12.02 (12.00-24.13)[8]	24.02 (24.02-24.13)[8]	168.00 (168.00-168.05)[8]	168.00 (168.00-168.03)[8]
$t_{1/2,z}$ (h)	3.61 (1.34)[8]	5.27 (0.826)[8]	128 (33.1)[8]	149 (55.5)[7]
CL (L/h)	6.90 (0.913)[8]	NC	NC	NC
AUC_t Blood/Plasma Ratio	NA	NA	NA	0.506 (0.0257)[8]
AUC_∞ Blood/Plasma Ratio	NA	NA	NA	0.526 (0.0317)[7]

AUC_∞ Blood/Plasma Ratio = AUC_∞ of total radioactivity in whole blood relative to AUC_∞ of total radioactivity in plasma; AUC_t Blood/Plasma Ratio = AUC_t of total radioactivity in whole blood relative to AUC_t of total radioactivity in plasma; N = number of subjects; NA = not applicable; NC = not calculated; $\%AUC_{extrap}$ = percentage of AUC that is due to extrapolation from the last measurable concentration to infinity.

Arithmetic mean (SD) [n] statics presented; for t_{max}, and t_{last} median (min-max) [n] statics presented.

OPC-41061 = トルバプタン

[a] For the total radioactivity AUCs and C_{max} the units are (h*ngEq/mL) and (ngEq/mL) respectively.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 9＞

(b)　総放射能の尿中及び糞中排泄

^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中累積回収率の算術平均値（± 標準偏差）を図 2.7.6.2.4-3 に，^{14}C-OPC-61815 投与開始後 168 時間以内の総放射能の尿糞中回収率の要約を表 2.7.6.2.4-4 に示した。

放射能の尿糞中平均回収率は，投与開始後 168 時間で 95.11%であり，尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 54.30%及び 40.80%であった。すべての被験者で 90%以上のマスバランス回収率が投与開始後 168 時間までに達成されていたため，8 例すべてが Day 9（投与開始後約 192 時間）に退所した。

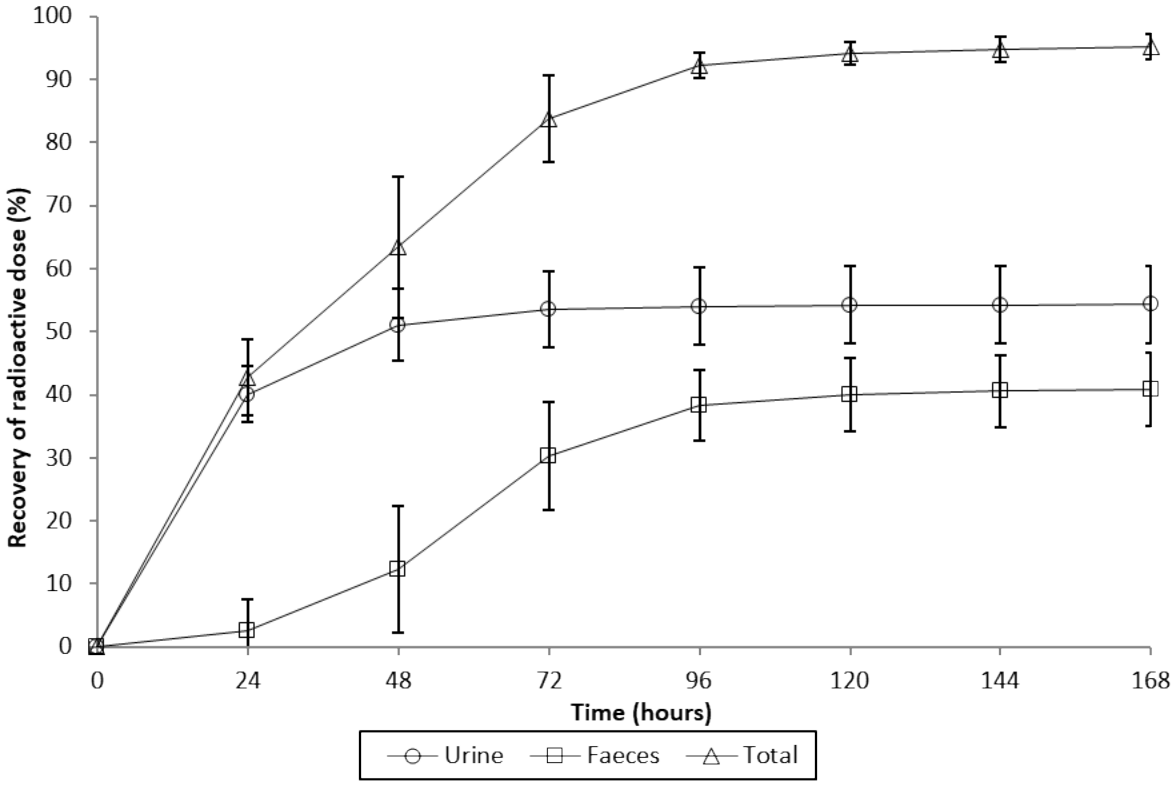


図 2.7.6.2.4-3　　^{14}C-OPC-61815 単回静脈内投与後の総放射能の尿糞中累積回収率の算術平均値（±標準偏差）

＜資料番号 5.3.3.1-04：Figure 4＞

表 2.7.6.2.4-4　　^{14}C-OPC-61815 投与開始後 168 時間以内の総放射能の尿中及び糞中回収率の要約

Analyte (Matrix)	Cumulative Ae (µg equivalents)	Cumulative fe (%)
Total Radioactivity (Urine)	8254.27 (929.03)	54.30 (6.11)
Total Radioactivity (Feces)	6201.79 (883.15)	40.80 (5.81)
Total Radioactivity (Total Excreta)	14456.05 (306.54)	95.11 (2.02)

Ae = amount excreted; fe = percent of drug dose excreted.

Arithmetic mean (SD) data are presented.

＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 10＞

(c)　血漿中，尿中及び糞中代謝物検索

OPC-61815 フリー体及び各代謝物の血漿中推定相対曝露量を表 2.7.6.2.4-5 に示した。

試料を分析し，^{14}C-OPC-61815 及びその放射性代謝物の特徴を明らかにした。OPC-61815 フリー体が血漿中の主な成分であり，薬物関連総曝露量の 12.3%を占めた。12 種の代謝物が血漿中で検出され，そのうちの 9 種は既知の代謝物であった。最も多い血漿中代謝物は DM-4103 であり，総曝露量の 31.8%を占めた。血漿中に検出された他の代謝物は，すべて薬物関連総曝露量の 10%未満であった。

OPC-61815 フリー体は尿又は糞には検出されなかった。計 25 種の代謝物が尿中に認められ，そのうちの 9 種は既知の代謝物であった。計 29 種の代謝物が糞中に認められ，そのうちの 11 種は既知の代謝物であった。尿中及び糞中の両方で最も多い代謝物は DM-4107 であり，それぞれ全投与量の 14.14%及び 7.82%（平均値）であった。他の代謝物の回収率は，尿中及び糞中のいずれにおいてもすべて全投与量の 5%未満であった（資料番号 5.3.3.1-04，16.2.5.4 Metabolite Profiling Report Table 6 及び Table 8 参照）。

表 2.7.6.2.4-5　　OPC-61815 フリー体及び各代謝物の血漿中推定相対曝露量

Region	Identity	Approx RT (min)	Estimated Relative Exposure (%) AUC(0-t)
P1	-	13.30	0.614
P2	-	14.82	0.0506
P3	DM-4129	15.45	NC
P4	-	17.71	0.288
P5	**OPC-61815 (free form)**	**18.24**	**12.3**
P6	DM-4128	23.18	NC
P7	DM-4111	28.07	1.44
P8	DM-4107	28.60	2.99
P9	DM-4119	30.59	NC
P10	DM-4110	31.60	0.158
P11	DM-4104	35.18	0.846
P12	OPC-41061	41.71	5.11
P13	**DM-4103**	**41.94**	**31.8**

NC= not calculated due to in-sufficient data points; RT= retention time.
OPC-41061 = トルバプタン
Peaks in **bold** account for > 10% of the total drug related exposure (based on mean values)
＜資料番号 5.3.3.1-04：Table 11＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

本治験では，8 例全例が ^{14}C-OPC-61815 を 60 分かけて単回静脈内投与された。

^{14}C-OPC-61815 の実際の投与量は 15.2 mg（2.60 MBq）であり，これは許容基準の範囲内（±15%）であった。

(b)　有害事象

有害事象は 1 例（発疹）に発現した。当該被験者は，静脈内投与開始後 9 時間 20 分に左前腕及び胸部に斑状丘疹状紅斑性皮疹を伴う発疹を発現した。2 件の発疹はいずれも重症度は軽度で，治験薬との関連性はあると判断された。両発疹は約 6 日後（Day 8）に無処置にて回復した。

(c)　治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

「2.7.6.2.4.3(5)(b)有害事象」参照

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他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

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 臨床検査

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) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の変動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パラメータの変動は認められなかった。

(6) 結論

- 15.2 mg の ^{14}C-OPC-61815 静脈内投与後の放射能の尿中及び糞中の平均回収率は合計で約 95%であり，尿中及び糞中排泄率はそれぞれ約 54%及び約 41%であった。
- 血漿中 OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は 1.02 時間（静脈内投与終了時）であった。
- 血漿中トルバプタンの t_{max} の中央値は 1.50 時間であった。
- 血漿中及び全血中総放射能の t_{max} の中央値はいずれも 1.00 時間（静脈内投与終了時）であった。
- 血漿中放射能の多くは，未変化体及びトルバプタン以外の代謝物に由来するものであった。血漿中総放射能に対する OPC-61815 フリー体の AUC_t 比及び AUC_∞ 比の平均値はそれぞれ 0.098 及び 0.068 であり，血漿中総放射能に対するトルバプタンの AUC_t 比及び AUC_∞ 比の平均値はそれぞれ 0.053 及び 0.038 であった。
- 総放射能レベルは血漿中と比較して全血中で約 50%低く，赤血球への移行性が低いことが示された。
- ヒト血漿中放射能プロファイルで OPC-61815 フリー体が主な成分であり，薬物関連総曝露量の約 12%を占めた。12 種の代謝物が血漿中に検出され，そのうちの 9 種は既知の代謝物であった。最も多い血漿中代謝物は DM-4103 であり，総曝露量の約 32%を示した。血漿中に検出された他の代謝物はすべて薬物関連総曝露量の 10%未満であった。
- 尿中及び糞中の代謝物プロファイルは被験者間で類似していた。DM-4107 は尿糞中で最も多い代謝物であり，測定期間で全投与量の約 22%（尿及び糞の合計）を占めた。他のすべての代謝物は，いずれも全投与量の 10%未満（尿及び糞の合計）であった。
- 日本人の健康成人男性において，^{14}C-OPC-61815 15.2 mg の単回静脈内投与は，安全で忍容性は良好であると考えられた。

2.7.6.2.5　うっ血性心不全患者を対象とした臨床薬理試験（日本人：263-102-00001 試験，添付資料番号 5.3.3.2-01）【評価資料】

2.7.6.2.5.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	**主目的** バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者に，OPC-61815 注 2 mg，4 mg，8 mg，16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間静脈内投与又はトルバプタン錠 15 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し，トルバプタン錠 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索する。 **副次目的** バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者に，OPC-61815 注 2 mg，4 mg，8 mg，16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間静脈内投与又はトルバプタン錠 15 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与して，トルバプタン錠を対照として OPC-61815 の有効性，薬物動態及び薬力学的作用，安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間
対象	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 以下のいずれかの利尿薬治療（経口剤）を実施している患者（導入期より開始予定の患者も含む） • フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 • ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬（類似薬含む）との併用（用量は問わない） • ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用（用量は問わない） 注）併用する利尿薬の種類，用量に関する規定は以下のとおりとした。 • フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 ブメタニド錠 : 1 mg，アゾセミド錠 : 60 mg，トラセミド錠 : 8 mg • サイアザイド系利尿薬（類似薬含む） ヒドロクロロチアジド錠，トリクロルメチアジド錠，ベンチルヒドロクロロチアジド錠，メフルシド錠 • 抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬 スピロノラクトン錠/細粒，トリアムテレンカプセル

項目	内容
	2) 過剰な体液貯留により，下肢浮腫，肺うっ血又は頚静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者。肺うっ血については,同意取得前 14 日以内に胸部X線撮影で，肺うっ血があることを確認できれば，組み入れてもよいこととした。 3) 20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点） 4) 入院患者又は導入期前日（Day −4）から治療期終了まで入院可能な患者 5) 経口剤の服用可能な患者 6) 同意能力のある患者 **導入期の選択基準（治療期への移行基準）** 薬剤の適切な有効性評価を行うために,以下の治療期への移行基準を満たし,治療期への移行が妥当と治験責任又は分担医師が判断した被験者を治療期へ移行させた。 1) 下肢浮腫，頚静脈怒張（導入期 Day −1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者 2) 導入期に利尿薬の用法･用量を変更することなく投与された患者 3) 治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day −2 と Day −1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 急性心不全患者 2) 主因が非心原性のうっ血症状を有する患者 3) 補助循環装置を装着している患者 4) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • 循環血液量の減少が疑われる患者 • 肥大型心筋症（拡張相を除く） • 弁狭窄が有意な弁膜疾患 • 適切な水分補給が困難な肝性脳症 5) 急性心筋梗塞がスクリーニング検査前 30 日以内にみられた患者 6) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症 7) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • コントロール不良の糖尿病 • 無尿 • 尿路の狭窄，結石，腫瘍などによる尿排泄障害 8) 以下の既往症を有する患者 • 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前 30 日以内の持続性心室性頻脈又は心室細動の既往

項目	内容
	• スクリーニング検査前 6 ヵ月以内の脳血管障害の既往（無症候性の脳梗塞を除く） • 本剤の成分又はトルバプタンに対し過敏症の既往歴のある患者 • ベンザゼピン系薬物（モザバプタン塩酸塩, ベナゼプリル塩酸塩）に対する過敏症又は特異反応の既往 9) BMI［体重（kg）÷ 身長（m）^{2}］が 35 kg/m^2 を超える病的な肥満の患者 10) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者 11) 以下のいずれかの臨床検査異常値が認められる患者 総ビリルビン > 3.0 mg/dL，血清クレアチニン > 3.0 mg/dL，血清 Na > 147 mEq/L，血清 K > 5.5 mEq/L 12) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む） 13) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 14) 治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性 15) 生殖可能で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，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者 16) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者 17) 上記以外で，治験責任又は分担医師が不適当と判断した患者
使用薬剤, ロット番号	**被験薬** OPC-61815 凍結乾燥バイアル 2 mg（[redacted]），4 mg（[redacted]），8 mg（[redacted]），16 mg（[redacted]）及びプラセボ凍結乾燥バイアル（[redacted]） **対照薬** トルバプタン錠 15 mg（[redacted]）及びプラセボ錠（[redacted]）
用量及び投与方法	本治験では盲検性を維持するためダブルダミー法を使用し, 被験者には OPC-61815 注及びプラセボ錠，又はプラセボ注及びトルバプタン錠 15 mg のいずれかの組合わせの治験薬が投与された。トルバプタン錠 15 mg 又はプラセボ錠を経口投与後，直ちに OPC-61815 注 2 mg，4 mg，8 mg，16 mg，プラセボ注のいずれかを 1 時間かけて静脈内投与した。いずれも 1 日 1 回 5 日間投与した。
投与期間	5 日間
目標被験者数	各投与群（OPC-61815 2 mg，4 mg，8 mg，16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群）11 例の計 55 例

項目	内容
目標被験者数の設定根拠	本治験の主目的は，OPC-61815 の第 III 相検証試験実施にあたり，必要なトルバプタン錠 15 mg に相当する OPC-61815 静脈内投与の用量を探索するためにトルバプタン曝露量を評価することである。このために必要な例数として，Day 1 の治験薬投与後 24 時間までの血漿中薬物濃度測定用採血完了例が少なくとも 1 群あたり 10 例（合計 50 例）と判断した。なお，Day 1 の治験薬投与後 24 時間までに中止脱落する例数を考慮し，治験薬投与開始例数の目安は 1 群あたり 11 例（合計 55 例）とした。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 導入期から終了時・中止時検査までの間，以下に示す薬剤の使用を禁止した。 1) バソプレシン拮抗薬 2) 以下の心不全治療薬（注射剤） • ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤 • フォスフォジエステラーゼ III 阻害薬 • カテコールアミン製剤 • コルホルシン製剤 3) 利尿薬（注射剤） 4) CYP3A4 に対して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 2.7.6.2.5-33） 5) OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤 **併用制限薬/療法** 導入期から投与終了・中止時検査までの間，以下の条件で OPC-61815 及びトルバプタン以外の薬剤及び治療法を併用可能とした。 1) バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬は導入期開始から投与終了（中止）時検査までの間，用法・用量を変更しない。 2) 体液貯留状態，基礎疾患の病態に影響すると考えられる以下に示す薬剤の用法・用量を変更しない。 • 輸液（他の薬剤の溶剤として使用する場合はこの限りでない） • カリウムを補充する目的の薬剤 • キサンチン系薬剤 • 非ステロイド系抗炎症薬（頓用及び局所作用を目的としたものは除く） • 降圧薬 • 併用禁止薬以外の心不全治療薬 3) 食事療法（塩分制限）をしている場合は，食事中の塩分量を変更

項目	内容
	しない。
評価項目	**主要評価項目** トルバプタン曝露量（治療期 Day 1 の C_{max}，AUC_{24h}） **副次的評価項目** • **薬物動態**： OPC-61815 フリー体，トルバプタン，DM-4103，DM-4107 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ • **薬力学的作用**： 血清電解質（Na，K）濃度，血清浸透圧，バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度，血漿中 BNP 濃度，血漿中レニン活性，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン濃度），1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支（飲水量 － 尿量），1 日尿中 Na 排泄量，1 日尿中 K 排泄量，尿浸透圧 • **有効性**： 体重，うっ血性所見［下肢浮腫，その他の浮腫，頚静脈怒張，肺うっ血（胸部 X 線所見），肺ラ音，III 音，肝腫大］，心胸郭比，NYHA 心機能分類 **安全性** 有害事象，臨床検査（妊娠検査を含む），身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温を含む），12 誘導心電図
解析方法	治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与開始後に 1 点以上の有効な血漿中薬物濃度が測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。主要評価項目であるトルバプタン曝露量は，薬物動態解析対象集団のうち主要評価項目が 1 つでも得られた被験者集団を対象に解析を行った。トルバプタン曝露量はそれぞれのパラメータについて，投与群ごとに記述統計量を算出した。トルバプタン曝露量について対数変換値（自然対数）を用いて，平均値の差（OPC-61815 注各投与群 － トルバプタン錠 15 mg 群）及び差の 95%信頼区間を求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 41 施設
治験期間	2017 年 11 月 6 日～2018 年 4 月 24 日

2.7.6.2.5.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.5-1 に示した。

表 2.7.6.2.5-1　　治験スケジュール

時期 / 項目	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ		導入期			治療期						ﾌｫﾛｰｱｯﾌﾟ
	Day−7〜−4	Day−4	Day−3	Day−2	Day−1	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5/投与終了	終了時/中止時（最終投与翌日）	Day12〜15/最終投与後7〜10日
同意取得	■											
DNA保存の同意取得（任意参加）			○									
被験者背景	■											
選択/除外基準	■				●							
併用薬・併用療法の確認	←											→
被験者登録，割付[a]	■					●■	●				●	
入院		←									→	
治験薬投与						■	■	■	■	■		
治験薬投与状況の確認						←				→		
利尿薬投与（用量固定）			■	■	■	■	■	■	■	■	■	
血漿中薬物濃度（表3 7-2参照）						●■	●	●	●	●	●	
薬力学												
血清Na濃度，K濃度[b]	■					●■	●	●	●	●	●	■
血清浸透圧，バイオマーカー[c]						●					●	
1日尿量, 1日飲水量, 尿中Na,K濃度, 尿浸透圧			←	><	><	><	><	><	><	><	→	
有効性												
体重	■		●	●	●	●	●	●	●	●	●	■
うっ血性所見[g]	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
胸部X線撮影[h]	■		■[j]								■	
NYHA心機能分類			■[j]								■	
安全性												
有害事象	←											→
臨床検査	■					●					●	■
身体所見	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
バイタルサイン[d]	■		●	●	●	●	●	●	●	●	●	■
12誘導心電図[e]			■[j]			■		■			■	
妊娠検査[f]	■											■
ファーマコゲノミクス												
DNA保存[i]						○						

●：必須項目［朝食前かつ治験薬投与前（治験薬を投与しない日は朝食前）］，■：必須項目（規定の時期）

○：任意項目（事前に DNA 保存を合意した医療機関で，DNA 保存の文書同意を得た被験者を対象に実施した）

[a] 被験者登録，割付け：
IWRS にて，スクリーニング，Day 1 に被験者の登録，割付けをそれぞれ行った。すべての選択基準に合致し，除外基準に抵触しない被験者に治験薬を割付けた。割付けは原則として Day 1（やむを得ない場合 Day −1 も可とし，選択基準 8 を満たしていることを Day 1 に再確認する）に行った。また，初回投与完了（Day 1），Day 1 の治験薬投与開始後 24 時間までの血漿中薬物濃度測定用採血の完了（Day 2）及び治験終了又は中止（終了時/中止時）の情報を IWRS に登録した。

[b] 血清 Na 濃度，血清 K 濃度の Day 1 採血時期：
治験薬投与前（朝食前），治験薬投与開始後 4〜6 時間，及び 8〜12 時間に採血した。なお，治療期の血清 Na 濃度測定については，集中測定とともに治験実施医療機関でも実施した。

[c] バイオマーカー：
血漿中 AVP 濃度，血漿中 BNP 濃度，血漿中レニン活性，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン濃度を測定した。

[d] バイタルサイン：血圧，脈拍，体温を測定した。

[e] 12 誘導心電図の測定時期：Day 1 及び Day 3 は治験薬投与開始後 1〜2 時間，その他は可能な時刻に測定した。

[f] 妊娠検査：妊娠の可能性のある女性被験者のみ実施した。
[g] うっ血性所見：下肢浮腫，その他の浮腫，頚静脈怒張，肺ラ音，III 音，肝腫大を評価した。
[h] 胸部 X 線撮影：心胸郭比，肺うっ血を評価した。
治験参加前の診察で胸部 X 線撮影が実施されている場合，スクリーニング検査時に胸部 X 線撮影を実施せず，治験参加前の診察時の撮像（ただし，同意取得前 14 日以内とする）を基に心胸郭比及び肺うっ血を評価することを可能とした。
[i] DNA 保存：原則として投与初日（Day 1）の投与前に採血を行った。
採血できなかった場合，治験期間中の可能な時期に再採血を実施した。
[j] 12 誘導心電図，胸部 X 線撮影，及び NYHA 心機能分類は，導入期中にそれぞれ 1 回実施又は評価した。
＜資料番号 5.3.3.2-01：16.1.1 表 3.7-1＞

2.7.6.2.5.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.5-2 に，中止例の内訳を表 2.7.6.2.5-3 に示した。

61 例が無作為化され，60 例（OPC-61815 2 mg 群 13 例，4 mg 群 12 例，8 mg 群 12 例，16 mg 群 11 例，トルバプタン 15 mg 群 12 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与されなかった 1 例は 16 mg 群に割付けられたが，治験薬投与前に脱水のため治験を中止した。治験薬が投与された 60 例のうち，55 例（2 mg 群 13 例，4 mg 群 10 例，8 mg 群 12 例，16 mg 群 11 例，トルバプタン 15 mg 群 9 例）が治験を完了した。4 mg 群の 2 例及びトルバプタン 15 mg 群の 3 例が治験を中止した。

最も多かった中止理由は有害事象の発現であり，OPC-61815 4 mg 群 2 例，16 mg 群 1 例及びトルバプタン 15 mg 群 1 例の計 4 例に認められた。その他の中止理由は，AST 又は ALT の上昇であり，トルバプタン 15 mg 群 2 例に認められた。

表 2.7.6.2.5-2 被験者の内訳

Subjects	OPC-61815										Tolvaptan		Total	
	2 mg		4 mg		8 mg		16 mg		Total		15 mg			
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Screened													74	
Screen failure													13	
Randomized	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	49	(100.0)	12	(100.0)	61	(100.0)
IMP administered	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	11	(91.7)	48	(98.0)	12	(100.0)	60	(98.4)
Completed	13	(100.0)	10	(83.3)	12	(100.0)	11	(91.7)	46	(93.9)	9	(75.0)	55	(90.2)
Discontinued	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(6.1)	3	(25.0)	6	(9.8)

[a] Percentages are based on the number of randomized subjects.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.2-1＞

表 2.7.6.2.5-3　　中止例の内訳

Subjects	OPC-61815										Tolvaptan		Total	
	2 mg (N=13)		4 mg (N=12)		8 mg (N=12)		16 mg (N=12)		Total (N=49)		15 mg (N=12)		(N=61)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	49	(100.0)	12	(100.0)	61	(100.0)
Completed	13	(100.0)	10	(83.3)	12	(100.0)	11	(91.7)	46	(93.9)	9	(75.0)	55	(90.2)
Discontinued	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(6.1)	3	(25.0)	6	(9.8)
Withdrawal by subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protocol deviation	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Adverse event	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(6.1)	1	(8.3)	4	(6.6)
AST/ALT is increased to 3 times ULN or higher	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	2	(3.3)
Serum sodium increased by 12 mEq/L or more within 24 h after start of IMP administration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serum sodium increased to 155 mEq/L or higher	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Lost to follow-up	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Trial terminated by sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.2-2＞

(2) 解析したデータセット

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2.5-4 に示した。

有効性解析対象集団，薬力学的作用解析対象集団及び安全性解析対象集団は各 60 例，薬物動態解析対象集団は 59 例であった。

表 2.7.6.2.5-4　　解析対象集団の内訳

Subjects	OPC-61815										Tolvaptan		Total	
	2 mg		4 mg		8 mg		16 mg		Total		15 mg			
	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Analyzed for safety[b]	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	11	(91.7)	48	(98.0)	12	(100.0)	60	(98.4)
Analyzed for efficacy[c]	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	11	(91.7)	48	(98.0)	12	(100.0)	60	(98.4)
Analyzed for PK analysis[d]	12	(92.3)	12	(100.0)	12	(100.0)	11	(91.7)	47	(95.9)	12	(100.0)	59	(96.7)
Analyzed for PD analysis[e]	13	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)	11	(91.7)	48	(98.0)	12	(100.0)	60	(98.4)

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

[b] Subjects who received at least 1 dose of IMP were included in the safety analysis.

[c] Subjects who received at least 1 dose of IMP and have at least 1 postbaseline weight measurement were included in the efficacy analysis.

[d] Subjects who received at least 1 dose of IMP and have at least 1 postbaseline evaluable PK measurement were included in the PK analysis.

[e] Subjects who received at least 1 dose of IMP and have at least 1 postbaseline PD measurement were included in the PD analysis.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.2-1＞

(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 2.7.6.2.5-5，ベースラインの病態の評価を表 2.7.6.2.5-6 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，5 つの投与群間で類似していた。被験者の 68.3%が男性であり，88.3%が 65 歳以上であった。平均年齢は 74.6 歳，平均 BMI は 23.6 kg/m^2，平均身長は 158.8 cm，平均体重は 59.9 kg であった。ベースラインの病態は各投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2.5-5　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristics		OPC-61815					Tolvaptan	Total
		2 mg (N=13)	4 mg (N=12)	8 mg (N=12)	16 mg (N=11)	Total (N=48)	15 mg (N=12)	(N=60)
Age (years)	n	13	12	12	11	48	12	60
	Mean	73.7	74.5	72.2	77.9	74.5	74.8	74.6
	Median	77.0	76.5	73.0	78.0	77.0	77.0	77.0
	SD	9.5	11.9	9.9	3.8	9.3	8.9	9.1
	Min,Max	54,85	44,85	48,83	70,84	44,85	54,84	44,85
Age Group 1 [n (%)]	20-29	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	30-39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	40-49	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
	50-59	2 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (8.3%)	3 (5.0%)
	60-69	1 (7.7%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)	3 (25.0%)	7 (11.7%)
	70-79	6 (46.2%)	6 (50.0%)	6 (50.0%)	7 (63.6%)	25 (52.1%)	2 (16.7%)	27 (45.0%)
	80-85	4 (30.8%)	4 (33.3%)	3 (25.0%)	4 (36.4%)	15 (31.3%)	6 (50.0%)	21 (35.0%)
Age Group 2 [n (%)]	<65	2 (15.4%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	6 (12.5%)	1 (8.3%)	7 (11.7%)
	≥65	11 (84.6%)	10 (83.3%)	10 (83.3%)	11 (100.0%)	42 (87.5%)	11 (91.7%)	53 (88.3%)
Sex [n (%)]	Male	8 (61.5%)	8 (66.7%)	7 (58.3%)	8 (72.7%)	31 (64.6%)	10 (83.3%)	41 (68.3%)
	Female	5 (38.5%)	4 (33.3%)	5 (41.7%)	3 (27.3%)	17 (35.4%)	2 (16.7%)	19 (31.7%)
Height (cm)	n	13	12	12	11	48	12	60
	Mean	157.6	154.8	162.2	160.3	158.7	159.4	158.8
	Median	160.5	153.7	164.9	161.3	159.6	156.8	159.2
	SD	9.2	8.6	10.9	7.0	9.2	9.4	9.2
	Min,Max	140.2, 169.4	139.4, 172.6	142.5, 180.6	143.6, 167.8	139.4, 180.6	145.0, 179.3	139.4, 180.6
Weight (kg)	n	13	12	12	11	48	12	60
	Mean	57.6	53.2	66.9	61.2	59.6	61.0	59.9
	Median	53.4	51.8	67.0	63.0	59.8	59.1	59.8
	SD	12.7	10.4	11.0	14.5	12.8	16.0	13.4
	Min,Max	44.6,88.5	37.9,72.2	44.2,83.0	36.5,82.5	36.5,88.5	33.3,85.4	33.3,88.5
Body Mass Index (kg/m^2)	n	13	12	12	11	48	12	60
	Mean	23.0	22.1	25.5	23.7	23.5	23.7	23.6
	Median	22.7	21.7	26.0	24.0	23.2	22.6	23.1
	SD	3.4	3.2	4.0	4.6	3.9	4.6	4.0
	Min,Max	17.7,32.4	17.3,28.2	19.7,32.7	14.7,29.3	14.7,32.7	13.9,30.4	13.9,32.7

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.2.5-6　　ベースラインの病態の評価（安全性解析対象集団）

Baseline Disease		OPC-61815					Tolvaptan	Total
		2 mg (N=13)	4 mg (N=12)	8 mg (N=12)	16 mg (N=11)	Total (N=48)	15 mg (N=12)	(N=60)
Cardiothoracic ratio (%)	n	13	12	12	11	48	12	60
	Mean	61.1	57.7	62.9	58.9	60.2	59.3	60.0
	Median	58.0	57.5	60.5	57.4	58.9	60.0	59.1
	SD	8.8	6.0	7.3	9.8	8.1	5.9	7.7
	Min, Max	52.0,79.3	46.0,67.0	54.7,82.0	48.0,83.2	46.0,83.2	49.5,69.1	46.0,83.2
New York Heart Association class	Class I	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)	2 (18.2%)	4 (8.3%)	0 (0.0%)	4 (6.7%)
	Class II	9 (69.2%)	9 (75.0%)	6 (50.0%)	8 (72.7%)	32 (66.7%)	8 (66.7%)	40 (66.7%)
	Class III	4 (30.8%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)	1 (9.1%)	12 (25.0%)	4 (33.3%)	16 (26.7%)
	Class IV	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Lower limb edema	Mild	8 (61.5%)	7 (58.3%)	8 (66.7%)	6 (54.5%)	29 (60.4%)	7 (58.3%)	36 (60.0%)
	Moderate	1 (7.7%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	3 (27.3%)	6 (12.5%)	1 (8.3%)	7 (11.7%)
	Severe	1 (7.7%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)	1 (8.3%)	5 (8.3%)
	None	3 (23.1%)	4 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (18.2%)	9 (18.8%)	3 (25.0%)	12 (20.0%)
Pulmonary congestion	Mild	8 (61.5%)	10 (83.3%)	6 (50.0%)	6 (54.5%)	30 (62.5%)	10 (83.3%)	40 (66.7%)
	Moderate	1 (7.7%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	5 (10.4%)	1 (8.3%)	6 (10.0%)
	Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	None	4 (30.8%)	0 (0.0%)	4 (33.3%)	5 (45.5%)	13 (27.1%)	1 (8.3%)	14 (23.3%)
Jugular venous distention	Y	7 (53.8%)	8 (66.7%)	6 (50.0%)	5 (45.5%)	26 (54.2%)	5 (41.7%)	31 (51.7%)
	N	6 (46.2%)	4 (33.3%)	6 (50.0%)	6 (54.5%)	22 (45.8%)	7 (58.3%)	29 (48.3%)
Jugular venous distention(height) (cm)	n	7	8	6	5	26	5	31
	Mean	6.2	5.2	5.5	4.7	5.4	8.2	5.9
	Median	5.0	3.2	4.8	5.0	4.8	6.5	5.5
	SD	3.0	5.8	4.2	2.9	4.1	3.5	4.1
	Min, Max	3.0,12.0	0.3,18.0	0.5,12.0	1.5,7.8	0.3,18.0	5.5,14.0	0.3,18.0

表 2.7.6.2.5-6　　ベースラインの病態の評価（安全性解析対象集団）（続き）

Baseline Disease		OPC-61815					Tolvaptan	Total
		2 mg (N=13)	4 mg (N=12)	8 mg (N=12)	16 mg (N=11)	Total (N=48)	15 mg (N=12)	(N=60)
Hepatomegaly	Y	1 (7.7%)	1 (8.3%)	2 (16.7%)	1 (9.1%)	5 (10.4%)	1 (8.3%)	6 (10.0%)
	N	12 (92.3%)	11 (91.7%)	10 (83.3%)	10 (90.9%)	43 (89.6%)	11 (91.7%)	54 (90.0%)
Pulmonary rales	Y	4 (30.8%)	3 (25.0%)	3 (25.0%)	1 (9.1%)	11 (22.9%)	5 (41.7%)	16 (26.7%)
	N	9 (69.2%)	9 (75.0%)	9 (75.0%)	10 (90.9%)	37 (77.1%)	7 (58.3%)	44 (73.3%)
Third cardiac sound	Y	4 (30.8%)	2 (16.7%)	6 (50.0%)	1 (9.1%)	13 (27.1%)	2 (16.7%)	15 (25.0%)
	N	9 (69.2%)	10 (83.3%)	6 (50.0%)	10 (90.9%)	35 (72.9%)	10 (83.3%)	45 (75.0%)
Daily urine volume	<1500 mL	7 (53.8%)	8 (66.7%)	6 (50.0%)	5 (45.5%)	26 (54.2%)	7 (58.3%)	33 (55.0%)
	≥1500 mL	6 (46.2%)	4 (33.3%)	6 (50.0%)	6 (54.5%)	22 (45.8%)	5 (41.7%)	27 (45.0%)
Creatinine	<2 mg/dL	13 (100.0%)	8 (66.7%)	8 (66.7%)	10 (90.9%)	39 (81.3%)	9 (75.0%)	48 (80.0%)
	≥2 mg/dL	0 (0.0%)	4 (33.3%)	4 (33.3%)	1 (9.1%)	9 (18.8%)	3 (25.0%)	12 (20.0%)
AVP	<3.1 pg/mL	10 (76.9%)	4 (33.3%)	9 (75.0%)	5 (45.5%)	28 (58.3%)	6 (50.0%)	34 (56.7%)
	≥3.1 pg/mL	3 (23.1%)	7 (58.3%)	3 (25.0%)	6 (54.5%)	19 (39.6%)	6 (50.0%)	25 (41.7%)
	Not done	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
Albumin	<3 g/dL	0 (0.0%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (18.2%)	5 (10.4%)	2 (16.7%)	7 (11.7%)
	≥3 g/dL	13 (100.0%)	10 (83.3%)	11 (91.7%)	9 (81.8%)	43 (89.6%)	10 (83.3%)	53 (88.3%)

Note: Baseline is defined as run-in period for congestive symptoms.

Note: Baseline is defined as Day 1 for daily urine volume, creatinine, AVP, and albumin.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 体重

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-7，体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.2.5-1 に示した。

最終投与時の体重のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は OPC-61815 2 mg 群で−0.6 ± 0.6 kg, OPC-61815 4 mg 群で−1.1 ± 0.8 kg, OPC-61815 8 mg 群で−1.5 ± 1.1 kg, OPC-61815 16 mg 群で−2.1 ± 1.8 kg，トルバプタン 15 mg 群で−1.7 ± 1.2 kg であり，OPC-61815 群及びトルバプタン群で最終投与時の体重はいずれもベースラインと比べて減少した。Day 2（治験薬投与開始後 1 日）の体重のベースラインからの変化量は，OPC-61815 16 mg 群で−1.0 kg，トルバプタン 15 mg 群で−0.7 kg であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-5.2 参照）。

表 2.7.6.2.5-7　最終投与時の体重のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint[a]	n[b]	Mean	SD	n[c]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	56.4	12.9			
	Last visit	13	55.8	12.9	13	-0.6	0.6
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	51.7	9.4			
	Last visit	12	50.5	9.1	12	-1.1	0.8
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	65.6	11.3			
	Last visit	12	64.1	11.4	12	-1.5	1.1
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	59.6	13.9			
	Last visit	11	57.5	12.7	11	-2.1	1.8
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	59.6	15.9			
	Last visit	12	57.9	15.2	12	-1.7	1.2

[a] Baseline is defined as Day 1 before IMP administration; last visit is defined as day after final IMP administration.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.1.1.1-1＞

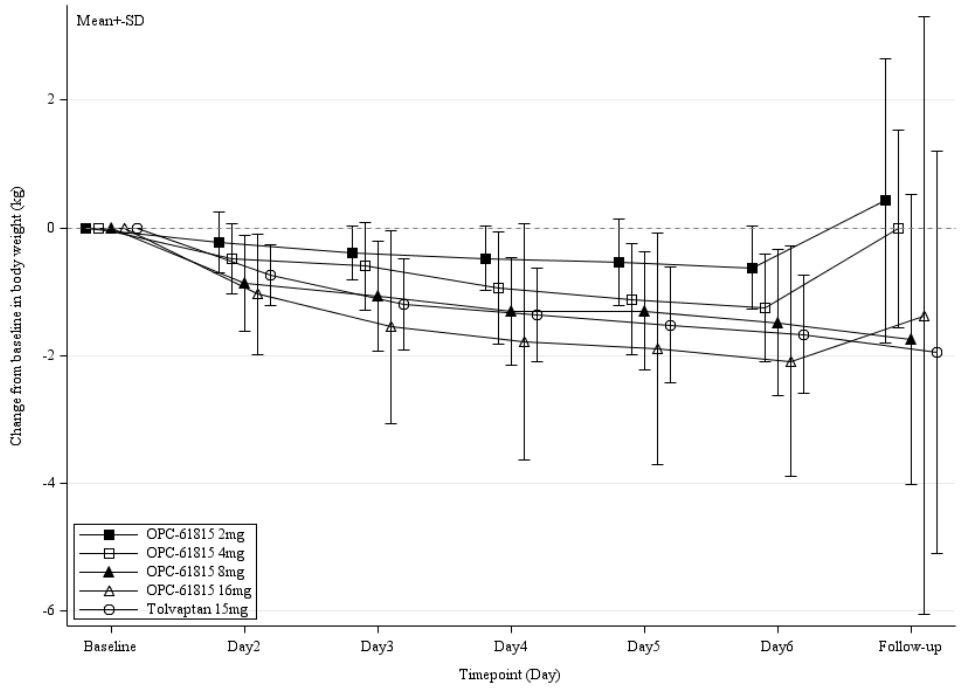


図 2.7.6.2.5-1　　体重のベースラインからの変化量の推移（有効性解析対象集団）

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 10.1.1.1-2＞

(b)　うっ血性所見

i)　下肢浮腫，肺うっ血

最終投与時の下肢浮腫及び肺うっ血の改善率を表 2.7.6.2.5-8 に示した。

ベースライン時に下肢浮腫を有する被験者での最終投与時の下肢浮腫の改善率は，OPC-61815 2 mg 群で 80.0%（8/10 例），OPC-61815 4 mg 群で 62.5%（5/8 例），OPC-61815 8 mg 群で 83.3%（10/12 例），OPC-61815 16 mg 群で 88.9%（8/9 例）であり，トルバプタン 15 mg 群 44.4%（4/9 例）より高かった。

表 2.7.6.2.5-8　　最終投与時の下肢浮腫及び肺うっ血の改善率（有効性解析対象集団）

			Improved		Not Improved		Difference (%)		
Parameter	Treatment Group	N[a]	N	(%)	N	(%)	Estimate	Lower CI	Upper CI
Lower limb edema	OPC-61815 2 mg	10	8	(80.0)	2	(20.0)	35.6	-11.1	72.4
	OPC-61815 4 mg	8	5	(62.5)	3	(37.5)	18.1	-32.0	62.1
	OPC-61815 8 mg	12	10	(83.3)	2	(16.7)	38.9	-6.6	73.6
	OPC-61815 16 mg	9	8	(88.9)	1	(11.1)	44.4	-1.3	79.1
	Tolvaptan 15 mg	9	4	(44.4)	5	(55.6)			
Pulmonary congestion	OPC-61815 2 mg	9	5	(55.6)	4	(44.4)	10.1	-34.9	52.3
	OPC-61815 4 mg	12	6	(50.0)	6	(50.0)	4.5	-37.3	45.4
	OPC-61815 8 mg	8	2	(25.0)	6	(75.0)	-20.5	-60.1	26.3
	OPC-61815 16 mg	6	1	(16.7)	5	(83.3)	-28.8	-66.3	24.2
	Tolvaptan 15 mg	11	5	(45.5)	6	(54.5)			

[a] Number of subjects with baseline symptom.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.1.1.2-1＞

ii)　頚静脈怒張

最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-9 に示した。

ベースライン時に頚静脈怒張を有する被験者での最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，OPC-61815 2 mg 群で−0.80 ± 1.15 cm，OPC-61815 4 mg 群で−1.66 ± 3.05 cm, OPC-61815 8 mg 群で−2.10 ± 3.05 cm, OPC-61815 16 mg 群で−1.10 ± 1.19 cm, トルバプタン 15 mg 群で−2.50 ± 2.24 cm であった。

表 2.7.6.2.5-9　　最終投与時の頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint[a]	n[b]	Mean	SD	n[c]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	7	6.16	3.01			
	Last visit	7	5.36	2.32	7	-0.80	1.15
OPC-61815 4 mg	Baseline	8	5.20	5.80			
	Last visit	8	3.54	3.03	8	-1.66	3.05
OPC-61815 8 mg	Baseline	6	5.53	4.18			
	Last visit	6	3.43	2.34	6	-2.10	3.05
OPC-61815 16 mg	Baseline	5	4.66	2.85			
	Last visit	5	3.56	2.10	5	-1.10	1.19
Tolvaptan 15 mg	Baseline	5	8.20	3.51			
	Last visit	5	5.70	1.57	5	-2.50	2.24

[a] Baseline is defined as run-in period; last visit is defined as day after final IMP administration.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.1.1.3-1＞

iii) 心胸郭比

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-10 に示した。

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，OPC-61815 2 mg 群で−1.72 ± 2.63%, OPC-61815 4 mg 群で−2.40 ± 2.23%, OPC-61815 8 mg 群で−1.91 ± 3.21%, OPC-61815 16 mg 群で−2.81 ± 4.49%，トルバプタン 15 mg 群で−1.50 ± 4.35%であった。

表 2.7.6.2.5-10　最終投与時の心胸郭比（%）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint[a]	n[b]	Mean	SD	n[c]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	61.11	8.77			
	Last visit	13	59.38	9.29	13	-1.72	2.63
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	57.68	6.03			
	Last visit	12	55.28	7.28	12	-2.40	2.23
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	62.89	7.31			
	Last visit	12	60.98	5.79	12	-1.91	3.21
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	58.89	9.81			
	Last visit	11	56.08	7.83	11	-2.81	4.49
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	59.33	5.90			
	Last visit	12	57.83	5.54	12	-1.50	4.35

[a] Baseline is defined as run-in period; last visit is defined as day after final IMP administration.

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

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

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 10.1.1.4-1＞

iv) 肺ラ音，III 音

ベースライン時に肺ラ音を有する被験者は，OPC-61815 2 mg 群で 4 例，4 mg 群で 3 例，8 mg 群で 3 例，16 mg 群で 1 例，トルバプタン 15 mg 群で 5 例であった。そのうち，最終投与時に肺ラ音が消失した被験者は，2 mg 群で 1 例（25.0%），4 mg 群で 2 例（66.7%），8 mg 群で 1 例（33.3%），16 mg 群で 1 例（100.0%），トルバプタン 15 mg 群で 3 例（60.0%）であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.8 参照）。

ベースライン時に III 音を有する被験者は，2 mg 群で 4 例，4 mg 群で 2 例，8 mg 群で 6 例，16 mg 群で 1 例，トルバプタン 15 mg 群で 2 例であった。このうち，最終投与時に III 音が消失した被験者は，OPC-61815 2 mg 群で 2 例（50.0%），8 mg 群で 1 例（16.7%）であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-6.8 参照）。

(c) NYHA 心機能分類

最終投与時の NYHA 心機能分類がベースラインより改善した被験者は，OPC-61815 2 mg 群で 13 例中 4 例, OPC-61815 4 mg 群で 12 例中 2 例, OPC-61815 8 mg 群で 12 例中 4 例, OPC-61815 16 mg 群で 11 例中 7 例，トルバプタン 15 mg 群で 12 例中 5 例であった。OPC-61815 群及びト

ルバプタン群でも NYHA 心機能分類が悪化した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01，Table 10.1.1.6-1 参照）。

(d) 肝腫大

評価可能な被験者が少なかったため解析しなかった。

(5) 薬物動態

(a) OPC-61815 フリー体

OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.5-2，OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.6.2.5-3，OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.5-11，OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.5-12 に示した。

OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は 1.03 及び 1.04 時間であった。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値は 1.8～3.8 時間であった。OPC-61815 フリー体の CL 及び V_z の平均値はそれぞれ 4.29～5.50 L/h 及び 10.5～24.7 L であった。また，OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg の 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与により OPC-61815 フリー体は累積しなかった。

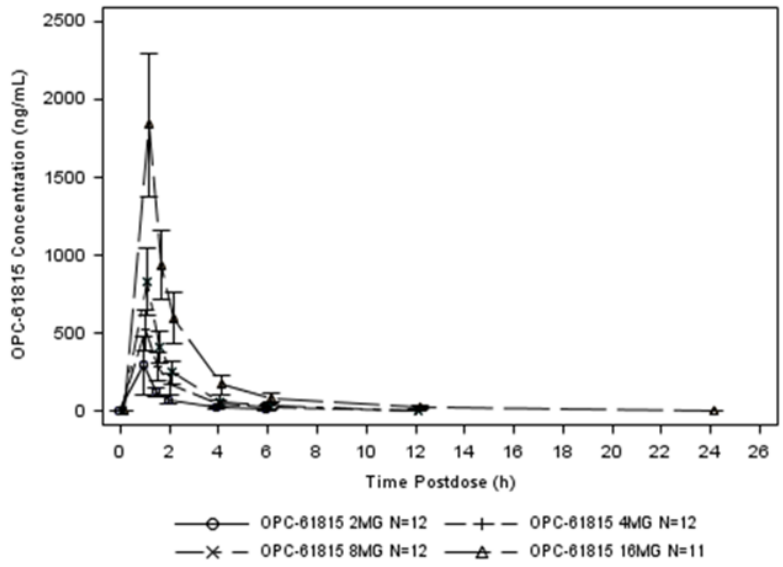


図 2.7.6.2.5-2　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form. The lower limit of quantification for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.
Error bars indicate standard deviation (SD).
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.1-1＞

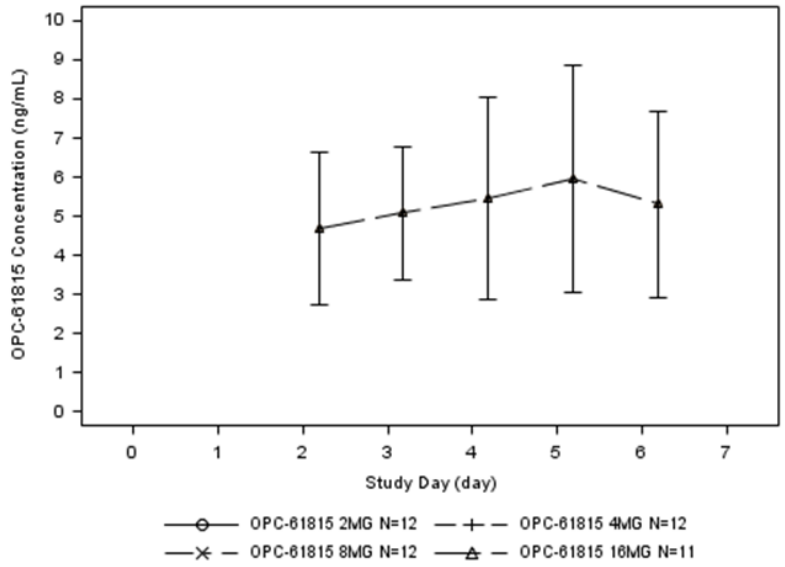


図 2.7.6.2.5-3　　OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中トラフ濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form. The lower limit of quantification for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.
Error bars indicate standard deviation (SD).
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.1-1＞

表 2.7.6.2.5-11　　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous			
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	11	12	12	11
C_{max} (ng/mL)	296 ± 186	524 ± 130	831 ± 215	1840 ± 457[b]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	454 ± 182	980 ± 384	1440 ± 429	3400 ± 735
AUC_t (ng·h/mL)	443 ± 180	964 ± 385	1420 ± 432	3400 ± 736
AUC_∞ (ng·h/mL)	455 ± 182	986 ± 393	1440 ± 437	3430 ± 742
t_{max}[a] (h)	1.03 (1.00 - 1.08)	1.04 (1.00 - 1.08)	1.03 (0.98 - 1.10)	1.03[b] (1.00 - 1.05)
$t_{1/2,z}$ (h)	1.8 ± 0.7	2.8 ± 1.1	2.5 ± 0.9	3.8 ± 0.6
CL (L/h)	4.59 ± 1.54	4.29 ± 1.64	5.50 ± 1.45	4.50 ± 0.953
V_z (L)	10.5 ± 2.96	15.7 ± 4.66	18.4 ± 4.09	24.7 ± 5.90

[a] Median (minimum - maximum)
[b] n = 10

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.1-1＞

表 2.7.6.2.5-12　OPC-61815 反復静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Route	Intravenous			
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	0	1	2	10
$R_{ac}(C_{trough})$	ND	ND	ND	1.14 ± 0.216

ND = not determined; $R_{ac}(C_{trough})$ = accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for C_{trough}.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.1-1＞

(b)　トルバプタン

OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.2.5-4，OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後のトルバプタンの血漿中トラフ濃度の推移を図 2.7.6.2.5-5，OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.5-13，OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2.5-14 に示した。また，トルバプタン錠 15 mg 経口投与に対する OPC-61815 静脈内投与における Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）の対数変換値の平均値の差及び差の 95%信頼区間を表 2.7.6.2.5-15 に示した。

OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後のトルバプタンの C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は 1.48～1.76 時間であった。トルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値は 7.4～8.6 時間であった。OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体に対するトルバプタンの AUC_{24h} 比，AUC_t 比及び AUC_∞ 比はそれぞれ 0.846～1.42，0.847～1.45 及び 0.989～1.77 であった。また，OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg の 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与後によりトルバプタンは約 1.2～1.4 倍程度に累積した。トルバプタン錠 15 mg の 1 日 1 回 5 日間反復投与によりトルバプタンは約 1.3 倍累積し，OPC-61815 16 mg の 1 日 1 回 5 日間の反復静脈内投与時と類似していた。

主要評価項目であるトルバプタン曝露量（治療期 Day 1 の C_{max} 及び AUC_{24h}）は，OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン錠 15 mg 単回投与時のトルバプタン曝露量に最も近く，両者は同程度であった。

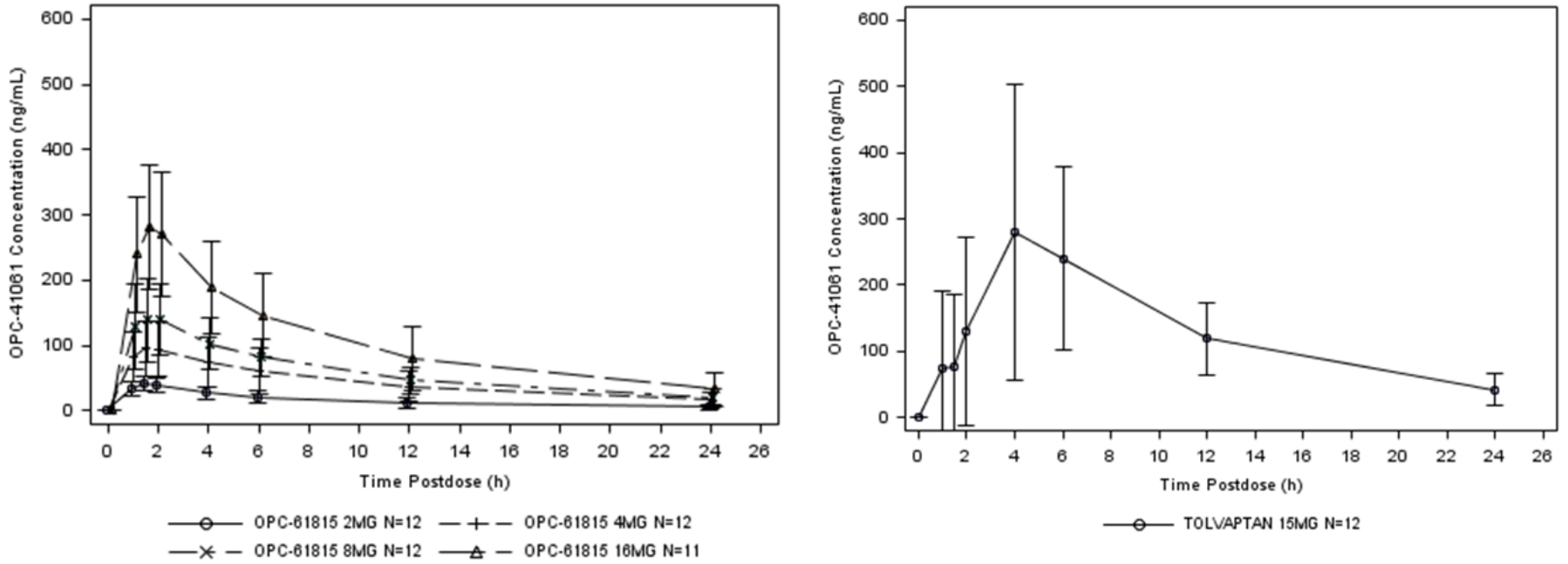


図 2.7.6.2.5-4　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与（右）後のトルバプタンの血漿中濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.2-1＞

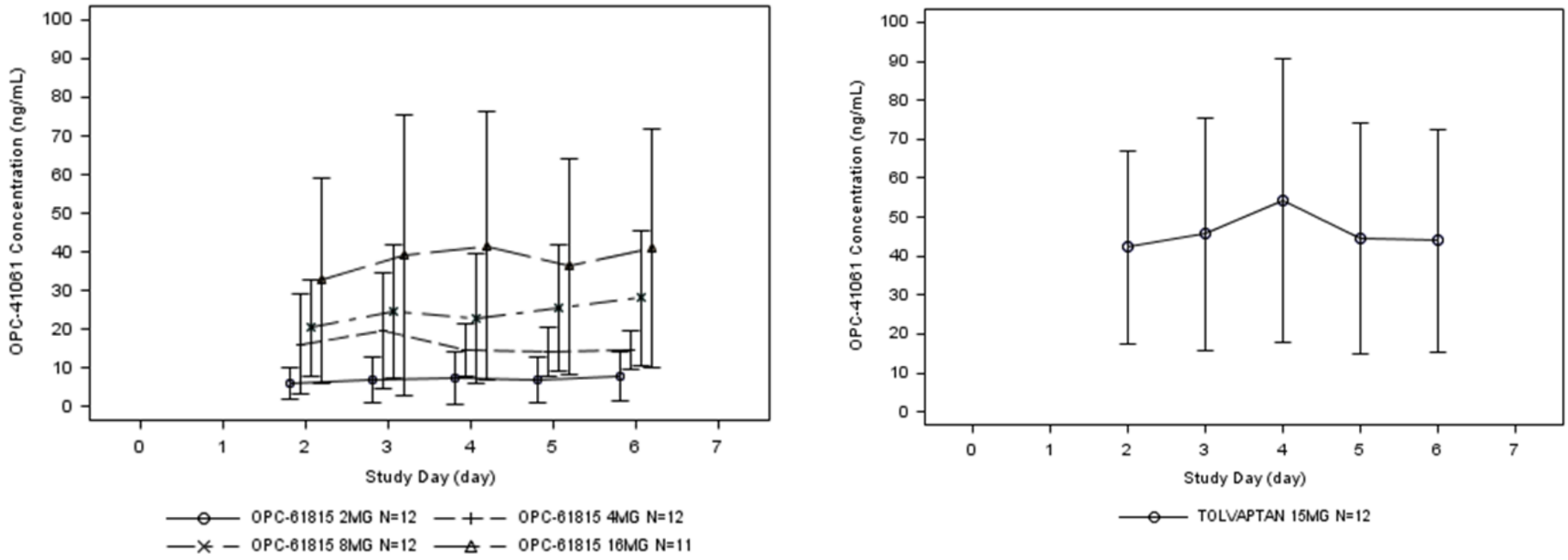


図 2.7.6.2.5-5　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与（右）後のトルバプタンの血漿中トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.2-1＞

表 2.7.6.2.5-13　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	12	12	11	12
C_{max} (ng/mL)	41.4 ± 11.4	98.6 ± 43.7	149 ± 61.7	282 ± 96.0	325 ± 194
AUC_{24h} (ng·h/mL)	356 ± 157	983 ± 563	1340 ± 522	2400 ± 1030	2850 ± 1580
AUC_t (ng·h/mL)	353 ± 161	983 ± 563	1340 ± 522	2400 ± 1030	2850 ± 1580
AUC_∞ (ng·h/mL)	453 ± 250[b]	1210 ± 778	1630 ± 700	2830 ± 1400	4010 ± 1760[c]
t_{max}[a] (h)	1.48 (1.42 - 2.00)	1.73 (1.08 - 2.03)	1.76 (1.02 - 4.00)	1.52 (1.42 - 1.95)	4.07 (1.07 - 6.00)
$t_{1/2,z}$ (h)	8.1 ± 2.7[b]	8.6 ± 2.2	8.5 ± 3.1	7.4 ± 2.5	7.4 ± 2.0[c]
CL/F (L/h)	NA	NA	NA	NA	5.01 ± 3.47[c]
AUC_{24h} Ratio	0.999 ± 0.514	1.42 ± 1.27	1.25 ± 0.815	0.846 ± 0.383	NA
AUC_t Ratio	1.02 ± 0.536	1.45 ± 1.29	1.26 ± 0.825	0.847 ± 0.384	NA
AUC_∞ Ratio	1.23 ± 0.696[b]	1.77 ± 1.77	1.52 ± 0.997	0.989 ± 0.515	NA

[a] Median (minimum - maximum)

[b] n = 10

[c] n = 8

NA = not applicable.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.2-1＞

表 2.7.6.2.5-14　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	9	10	11	11	9
$R_{ac}(C_{trough})$	1.35 ± 0.558	1.24 ± 0.387	1.23 ± 0.238	1.41 ± 0.659	1.28 ± 0.612

$R_{ac}(C_{trough})$ = accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for C_{trough}.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.2-1＞

表 2.7.6.2.5-15　トルバプタン錠 15 mg 経口投与に対する OPC-61815 静脈内投与における Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）の対数変換値の平均値の差及び差の 95%信頼区間

Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg
n	11	12	12	11
C_{max} (ng/mL)	-1.940 (-2.281, -1.598)	-1.114 (-1.447, -0.780)	-0.691 (-1.025, -0.357)	-0.050 (-0.392, 0.291)
AUC_{24h} (ng·h/mL)	-2.003 (-2.408, -1.597)	-1.035 (-1.432, -0.639)	-0.664 (-1.060, -0.267)	-0.125 (-0.530, 0.281)

Difference from tolvaptan 15-mg tablet for OPC-61815 injection at each dose. Analysis of variance with dose group as a factor. Calculation was conducted after the logarithmic transformation.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.4.1-1＞

(c)　DM-4103 及び DM-4107

OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.5-6 及び図 2.7.6.2.5-7，OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の血漿中トラフ濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.2.5-8 及び図 2.7.6.2.5-9，OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.2.5-16 及び表 2.7.6.2.5-17, OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 2.7.6.2.5-18 及び表 2.7.6.2.5-19 に示した。

OPC-61815 16 mg 単回及び反復静脈内投与後の DM-4103 及び DM-4107 の薬物動態パラメータはトルバプタン錠 15 mg 単回及び反復投与後の薬物動態パラメータと類似していた。

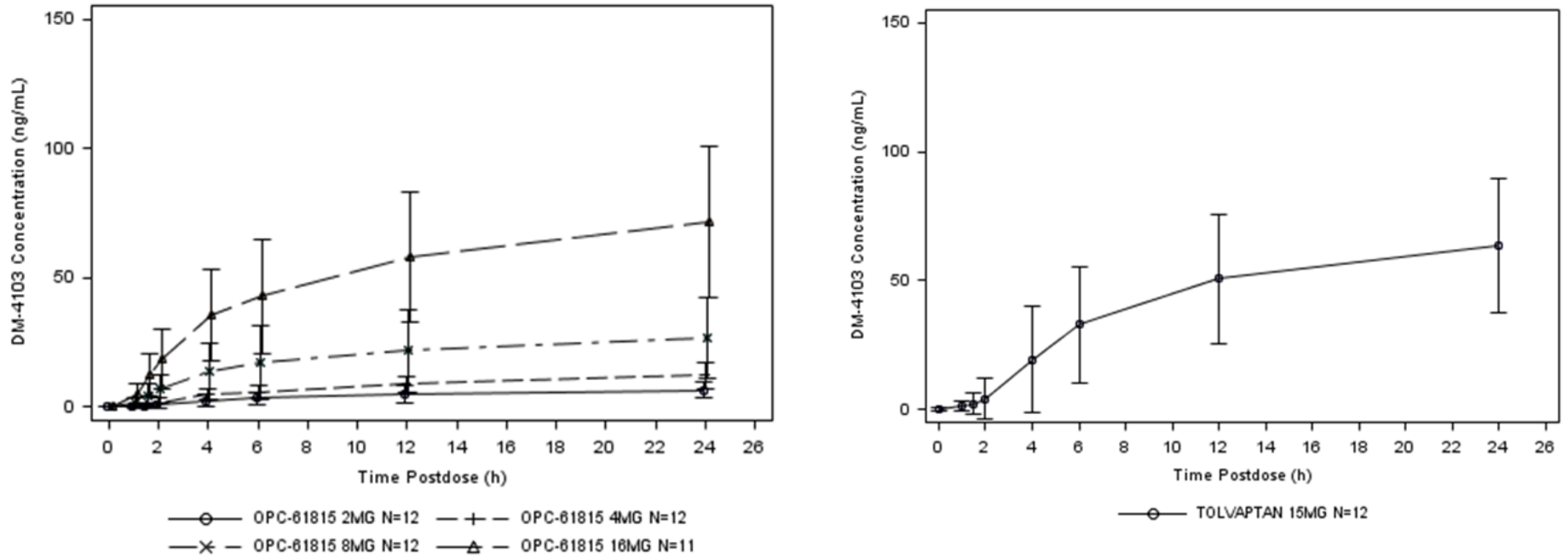


図 2.7.6.2.5-6　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与（右）後の DM-4103 の血漿中濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for DM-4103 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.3-1＞

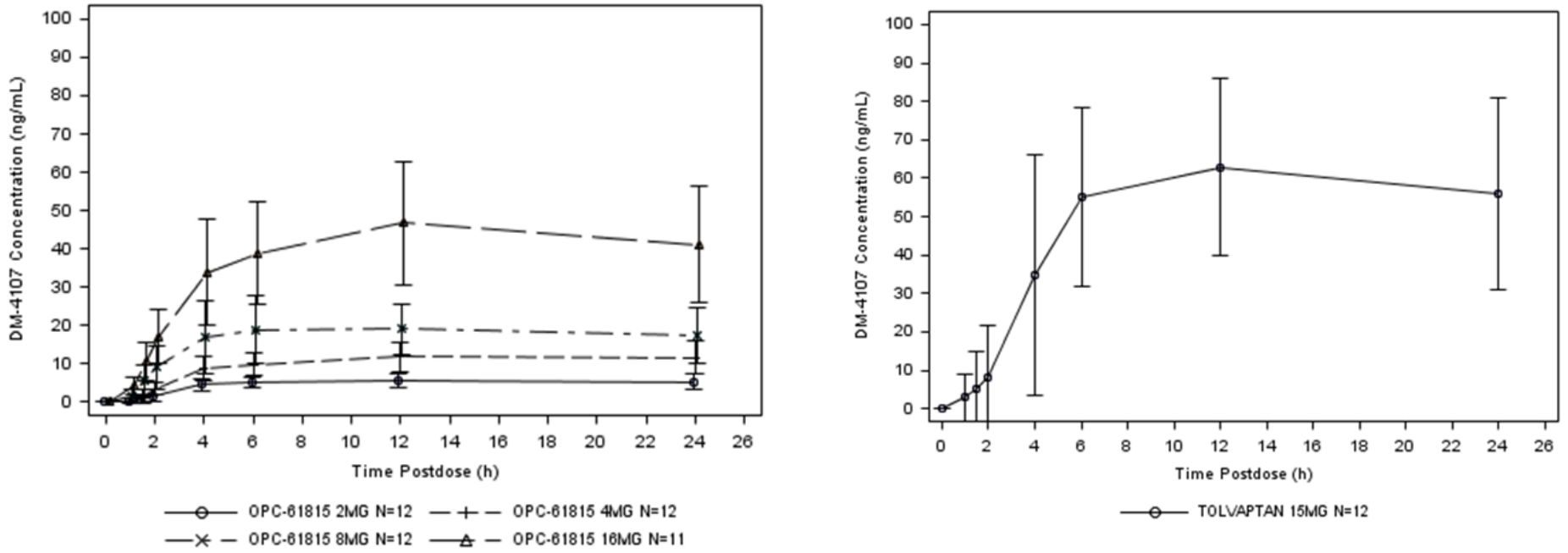


図 2.7.6.2.5-7　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与（右）後の血漿中 DM-4107 濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for DM-4107 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.1.4-1＞

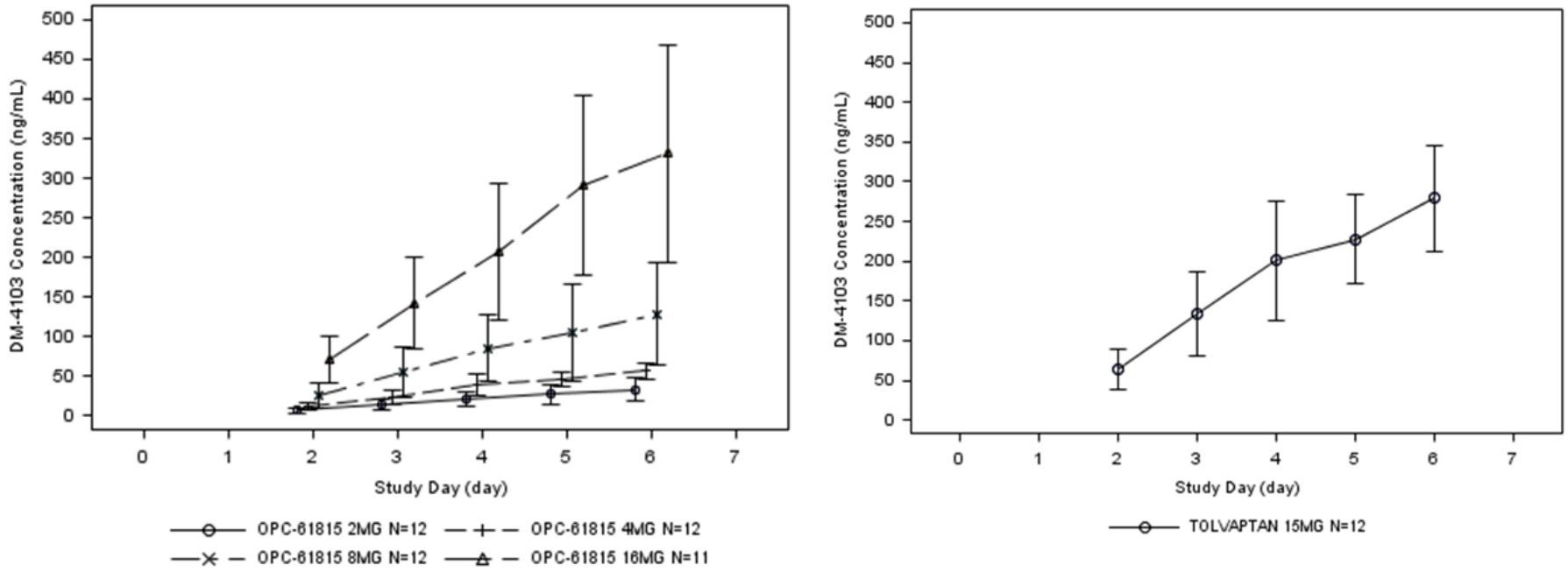


図 2.7.6.2.5-8　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与（右）後の DM-4103 トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for DM-4103 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.3-1＞

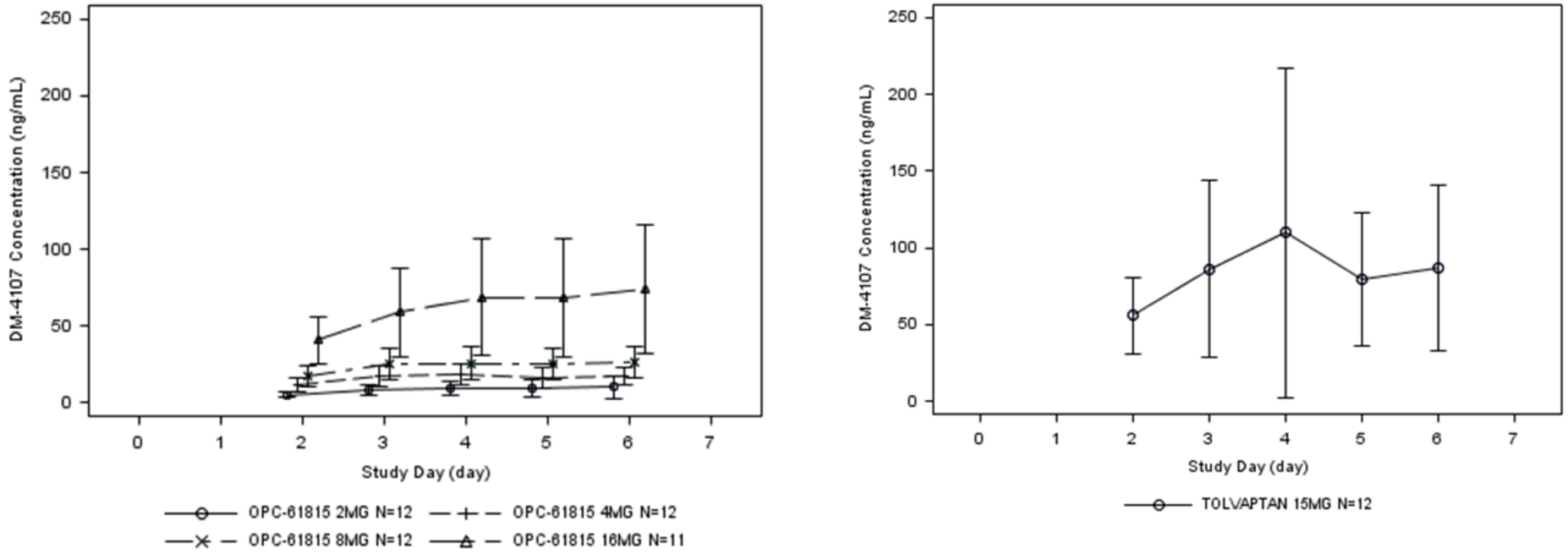


図 2.7.6.2.5-9　　OPC-61815 反復静脈内投与（左）及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与（右）後の DM-4107 トラフ濃度の推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for DM-4107 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.2.3.3.4-1＞

表 2.7.6.2.5-16　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後の DM-4103 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	10	11	11	9	11
C_{max} (ng/mL)	6.42 ± 3.36	12.1 ± 5.37	26.6 ± 15.8	71.5 ± 29.3	64.1 ± 26.2
AUC_{24h} (ng·h/mL)	93.6 ± 61.8	174 ± 74.4	429 ± 307	1160 ± 506	942 ± 472
AUC_t (ng·h/mL)	93.6 ± 61.8	174 ± 74.4	429 ± 307	1160 ± 506	942 ± 472
AUC_∞ (ng·h/mL)	ND	ND	ND	ND	ND
t_{max}[a] (h)	22.45 (22.17 - 23.53)	22.40 (22.03 - 23.00)	22.33 (22.00 - 23.25)	22.82 (22.03 - 23.08)	22.22 (11.00 - 23.57)
$t_{1/2,z}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND
AUC_{24h} Ratio	0.242 ± 0.159	0.214 ± 0.0816	0.342 ± 0.215	0.372 ± 0.189	NA
AUC_t Ratio	0.249 ± 0.164	0.218 ± 0.0835	0.346 ± 0.217	0.372 ± 0.190	NA
AUC_∞ Ratio	ND	ND	ND	ND	NA

[a] Median (minimum - maximum)

NA = not applicable; ND = not determined.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.3-1＞

表 2.7.6.2.5-17　OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 単回投与後の DM-4107 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	12	12	11	11
C_{max} (ng/mL)	6.14 ± 1.90	12.9 ± 3.84	21.4 ± 8.74	47.9 ± 16.3	66.2 ± 20.6
AUC_{24h} (ng·h/mL)	106 ± 33.3	220 ± 67.2	372 ± 138	860 ± 288	1120 ± 470
AUC_t (ng·h/mL)	106 ± 33.3	220 ± 67.2	372 ± 138	860 ± 288	1120 ± 470
AUC_∞ (ng·h/mL)	ND	ND	ND	ND	ND
t_{max}[a] (h)	11.18 (4.03 - 23.17)	22.03 (4.17 - 23.00)	11.82 (3.75 - 23.25)	11.35 (5.50 - 22.72)	11.30 (3.98 - 22.08)
$t_{1/2,z}$ (h)	ND	ND	ND	ND	ND
AUC_{24h} Ratio	0.286 ± 0.120	0.272 ± 0.113	0.296 ± 0.115	0.280 ± 0.0754	NA
AUC_t Ratio	0.294 ± 0.123	0.277 ± 0.116	0.299 ± 0.116	0.280 ± 0.0757	NA
AUC_∞ Ratio	ND	ND	ND	ND	NA

[a] Median (minimum - maximum)

NA = not applicable; ND = not determined.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.2.4-1＞

表 2.7.6.2.5-18　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後の DM-4103 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	10	9	11	9	8
$R_{ac}(C_{trough})$	5.46 ± 1.12	5.20 ± 0.751	5.14 ± 1.12	4.82 ± 1.21	5.02 ± 0.966

$R_{ac}(C_{trough})$ = accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for C_{trough}.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.3-1＞

表 2.7.6.2.5-19　OPC-61815 反復静脈内投与及びトルバプタン錠 15 mg 反復投与後の DM-4107 の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD ）

Route	Intravenous				Oral
Dose	OPC-61815 2 mg	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 8 mg	OPC-61815 16 mg	Tolvaptan 15 mg
n	11	10	12	11	8
$R_{ac}(C_{trough})$	1.74 ± 0.618	1.62 ± 0.360	1.54 ± 0.371	1.72 ± 0.401	1.69 ± 0.632

$R_{ac}(C_{trough})$ = accumulation ratio of multiple dose to first dose at regular administration for C_{trough}.
＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.2.3.4.4-1＞

(6)　薬力学的作用

(a)　血清電解質（Na，K）濃度

各時期の血清 Na 濃度（mEq/L）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-20 に示した。

血清 Na 濃度は，OPC-61815 8 mg 群，16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で Day 2 にベースラインからわずかに上昇し，治験期間を通じてその濃度付近を維持した。

血清 K 濃度は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で治験期間を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01，Table 11.4.3.1-2 参照）。

表 2.7.6.2.5-20　各時期の血清 Na 濃度（mEq/L）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

						Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint		n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	Pre-dose	13	138.1	3.1			
	Day 2		13	137.5	3.6	13	-0.6	1.7
	Day 3		13	138.2	3.4	13	0.1	2.1
	Day 4		13	137.5	3.9	13	-0.6	2.7
	Day 5		13	137.6	4.2	13	-0.5	2.8
	Day 6		13	137.8	4.1	13	-0.3	3.0
OPC-61815 4 mg	Baseline	Pre-dose	12	136.7	2.2			
	Day 2		12	136.8	2.7	12	0.1	1.7
	Day 3		12	137.3	3.0	12	0.6	2.6
	Day 4		10	137.5	2.8	10	0.5	2.6
	Day 5		10	137.1	3.3	10	0.1	2.4
	Day 6		10	137.3	3.3	10	0.3	2.1
OPC-61815 8 mg	Baseline	Pre-dose	12	140.4	3.3			
	Day 2		12	143.1	2.9	12	2.7	1.8
	Day 3		12	143.0	3.5	12	2.6	2.1
	Day 4		12	142.4	3.9	12	2.0	2.5
	Day 5		12	142.2	3.7	12	1.8	3.3
	Day 6		12	142.8	2.6	12	2.4	2.5
OPC-61815 16 mg	Baseline	Pre-dose	11	138.5	2.2			
	Day 2		11	141.1	2.4	11	2.6	2.4
	Day 3		11	140.9	4.5	11	2.5	3.6
	Day 4		11	141.2	5.4	11	2.7	5.3
	Day 5		11	141.5	5.4	11	3.0	4.8
	Day 6		11	140.8	4.4	11	2.4	3.8
Tolvaptan 15 mg	Baseline	Pre-dose	12	139.2	3.6			
	Day 2		10	141.8	6.1	10	1.5	4.5
	Day 3		10	141.9	4.0	10	1.6	2.2
	Day 4		9	143.2	3.3	9	2.6	1.6
	Day 5		9	141.9	4.0	9	1.2	2.8
	Day 6		9	141.4	3.7	9	0.8	2.3

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.1-1＞

(b)　血清浸透圧

Day 6 の血清浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-21 に示した。

Day 6 の血清浸透圧は，OPC-61815 群及びトルバプタン群でベースラインから上昇した。

表 2.7.6.2.5-21　Day 6 の血清浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	285.2	6.9			
	Day 6	13	286.8	11.5	13	1.6	7.4
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	289.3	6.7			
	Day 6	10	293.5	9.2	10	3.6	6.7
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	292.8	10.4			
	Day 6	12	297.3	12.0	12	4.4	3.5
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	287.4	9.6			
	Day 6	11	295.4	11.3	11	8.0	5.3
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	288.3	8.6			
	Day 6	9	294.2	5.1	9	6.4	6.6

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.1-3＞

(c)　バイオマーカー

i)　血漿中 AVP 濃度

Day 6 の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-22 に示した。

Day 6 の血漿中 AVP 濃度は，OPC-61815 群及びトルバプタン群でベースラインから上昇した。

表 2.7.6.2.5-22　Day 6 の血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	2.60	2.05			
	Day 6	13	3.54	2.68	13	0.94	1.16
OPC-61815 4 mg	Baseline	11	3.83	3.71			
	Day 6	10	5.71	5.09	9	1.50	1.94
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	2.89	1.42			
	Day 6	11	6.21	3.01	11	3.28	3.16
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	3.74	2.52			
	Day 6	11	5.66	2.19	11	1.93	2.57
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	3.61	1.89			
	Day 6	9	4.64	1.42	9	1.11	1.66

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.2-1＞

ii)　血漿中 BNP 濃度

Day 6 の血漿中 BNP 濃度は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で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（資料番号 5.3.3.2-01，PDT-4 参照）。

iii)　血漿中レニン活性

Day 6 の血漿中レニン活性のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-23 に示した。

Day 6 の血漿中レニン活性は，OPC-61815 群及びトルバプタン群でベースラインから上昇した。

表 2.7.6.2.5-23　Day 6 の血漿中レニン活性のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	8.28	8.10			
	Day 6	13	10.91	12.47	13	2.62	9.95
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	9.99	14.39			
	Day 6	10	20.79	26.09	10	9.27	11.63
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	9.35	12.11			
	Day 6	12	9.63	9.16	12	0.28	5.05
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	4.74	3.75			
	Day 6	11	11.25	11.07	11	6.52	7.82
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	6.40	11.37			
	Day 6	9	9.51	13.64	9	3.22	2.49

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.2-2＞

iv)　血清 NT-proBNP 濃度

Day 6 の血清 NT-proBNP 濃度は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01，PDT-5 参照）。

v)　血清トロポニン濃度

Day 6 の血清トロポニン濃度は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01，PDT-6 参照）。

(d)　1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支

Day −2～6 の 1 日尿量の推移を図 2.7.6.2.5-10，各時期の 1 日尿量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-24，各時期の 1 日飲水量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-25，各時期の 1 日水分収支のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-26 に示した。

1 日尿量は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で治験期間を通してベースラインから増加し

た。1 日尿量の増加は，1 日飲水量の増加より大きく，1 日水分収支（飲水量 − 尿量）のベースラインからの変化量は治験期間を通してすべての投与群のほとんどの時点で負の値を示した。

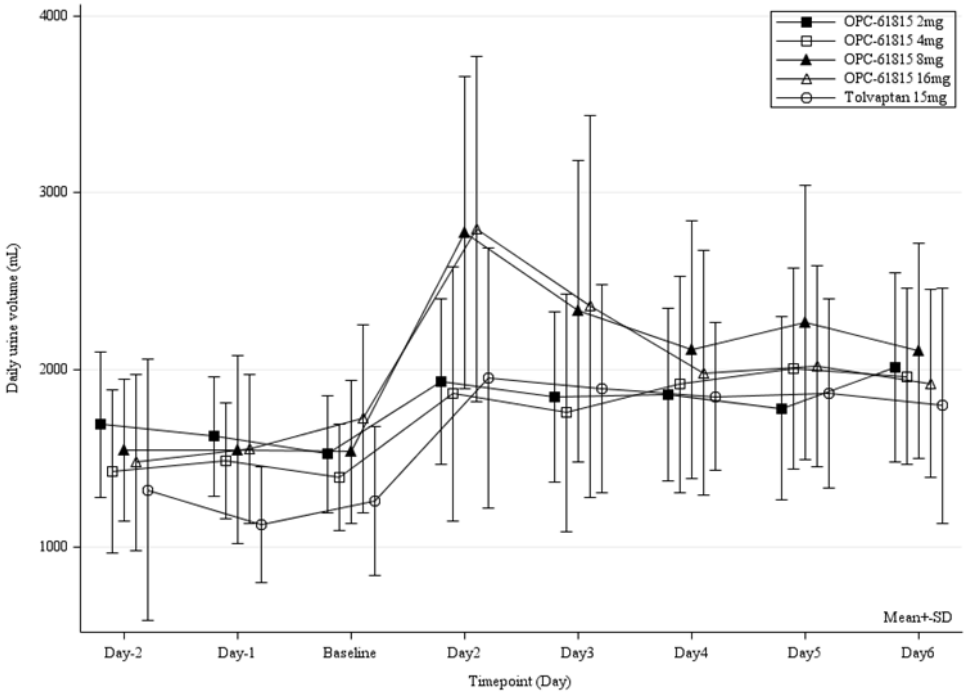


図 2.7.6.2.5-10　　Day −2〜6 の 1 日尿量の推移（薬力学的作用解析対象集団）

Error bars indicate standard deviation (SD).
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.4.3.3-1＞

表 2.7.6.2.5-24　各時期の 1 日尿量のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	1522.7	329.2			
	Day 2	13	1932.1	468.0	13	409.4	479.4
	Day 3	13	1846.2	483.7	13	323.5	405.2
	Day 4	13	1858.5	489.8	13	335.8	477.0
	Day 5	13	1782.3	519.6	13	259.6	477.4
	Day 6	13	2015.2	535.1	13	492.5	553.0
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	1391.3	301.5			
	Day 2	12	1863.3	717.4	12	472.1	560.1
	Day 3	12	1758.3	671.4	12	367.1	492.9
	Day 4	9	1916.7	611.2	9	452.2	488.6
	Day 5	10	2007.0	570.0	10	554.0	458.9
	Day 6	10	1963.0	497.9	10	510.0	505.5
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	1536.9	403.5			
	Day 2	12	2775.8	882.6	12	1238.8	681.9
	Day 3	12	2333.0	851.8	12	796.1	588.2
	Day 4	12	2116.3	729.8	12	579.3	495.2
	Day 5	12	2266.8	775.9	12	729.8	672.8
	Day 6	12	2106.5	607.2	12	569.6	449.3
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	1725.5	531.6			
	Day 2	11	2793.9	976.1	11	1068.5	892.4
	Day 3	11	2359.0	1080.6	11	633.5	1000.4
	Day 4	10	1983.0	694.0	10	270.0	739.3
	Day 5	11	2021.2	568.4	11	295.7	556.4
	Day 6	11	1923.0	529.1	11	122.5	509.2
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	1259.2	421.6			
	Day 2	10	1955.8	736.3	10	674.6	437.9
	Day 3	10	1893.8	590.8	10	612.6	473.5
	Day 4	9	1849.6	420.0	9	501.6	496.1
	Day 5	9	1866.6	534.2	9	518.6	392.9
	Day 6	9	1796.6	663.2	9	448.6	440.0

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.3-1＞

表 2.7.6.2.5-25　各時期の 1 日飲水量のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	1296.8	520.0			
	Day 2	13	1411.9	487.7	13	115.2	350.5
	Day 3	13	1639.7	399.5	13	342.9	357.0
	Day 4	13	1500.6	498.7	13	203.8	350.8
	Day 5	13	1564.8	545.1	13	268.0	324.9
	Day 6	13	1523.8	342.7	13	227.1	466.9
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	1135.0	353.5			
	Day 2	12	1242.4	425.6	12	107.4	399.5
	Day 3	12	1392.1	565.8	12	257.1	568.6
	Day 4	10	1367.5	547.7	10	298.0	617.4
	Day 5	10	1406.0	590.7	10	336.5	464.7
	Day 6	10	1533.0	665.9	10	463.5	703.3
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	1221.9	594.6			
	Day 2	12	1556.8	633.2	12	334.8	283.3
	Day 3	12	1717.8	780.9	12	495.9	418.2
	Day 4	12	1611.5	806.4	12	389.6	323.2
	Day 5	12	1718.1	774.1	12	496.2	369.4
	Day 6	12	1670.3	808.3	12	448.4	343.3
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	1294.0	446.3			
	Day 2	11	1681.5	768.3	11	387.5	692.1
	Day 3	11	1788.0	627.0	11	494.0	598.8
	Day 4	11	1693.7	544.9	11	399.7	431.5
	Day 5	11	1554.0	503.3	11	260.0	409.7
	Day 6	11	1486.8	718.6	11	192.8	576.8
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	1205.6	538.6			
	Day 2	10	1379.7	515.6	10	114.7	263.0
	Day 3	10	1265.2	606.6	10	0.2	326.8
	Day 4	9	1204.7	383.8	9	-123.1	335.7
	Day 5	9	1373.3	564.3	9	45.6	214.4
	Day 6	9	1525.0	777.6	9	197.2	389.3

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.3-2＞

表 2.7.6.2.5-26　各時期の 1 日水分収支のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	-225.9	484.5			
	Day 2	13	-520.2	431.5	13	-294.2	586.3
	Day 3	13	-206.5	515.7	13	19.5	581.6
	Day 4	13	-357.9	413.0	13	-132.0	508.5
	Day 5	13	-217.5	553.0	13	8.4	642.2
	Day 6	13	-491.3	645.3	13	-265.4	725.6
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	-256.3	483.9			
	Day 2	12	-620.9	659.0	12	-364.7	543.4
	Day 3	12	-366.3	313.9	12	-110.0	481.4
	Day 4	9	-568.3	435.5	9	-168.9	591.6
	Day 5	10	-601.0	364.1	10	-217.5	332.0
	Day 6	10	-430.0	565.4	10	-46.5	738.0
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	-315.0	441.3			
	Day 2	12	-1219.0	682.8	12	-904.0	748.0
	Day 3	12	-615.2	348.2	12	-300.2	540.8
	Day 4	12	-504.8	429.2	12	-189.8	487.2
	Day 5	12	-548.7	725.4	12	-233.7	780.1
	Day 6	12	-436.2	469.8	12	-121.2	512.3
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	-431.5	400.3			
	Day 2	11	-1112.4	1092.1	11	-680.9	1058.6
	Day 3	11	-571.0	1169.4	11	-139.5	1110.5
	Day 4	10	-218.9	537.3	10	175.7	686.6
	Day 5	11	-467.2	582.3	11	-35.7	752.4
	Day 6	10	-402.5	653.0	10	66.6	820.3
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	-53.6	367.3			
	Day 2	10	-576.1	645.2	10	-559.9	475.8
	Day 3	10	-628.6	453.5	10	-612.4	493.3
	Day 4	9	-644.9	389.9	9	-624.7	556.5
	Day 5	9	-493.2	425.2	9	-473.0	406.2
	Day 6	9	-271.6	572.5	9	-251.3	528.8

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.3-3＞

(e)　1 日尿中 Na 排泄量，1 日尿中 K 排泄量

1 日尿中 Na 排泄量及び 1 日尿中 K 排泄量は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で治験期間を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.3.2-01, PDT-12 及び PDT-13 参照）。

(f)　尿浸透圧

各時期の尿浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.5-27 に示した。

尿浸透圧は，OPC-61815 群及びトルバプタン群で治験期間を通してベースラインから低下した。

表 2.7.6.2.5-27　各時期の尿浸透圧のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

					Change From Baseline		
Treatment Group	Timepoint	n[a]	Mean	SD	n[b]	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	357.9	90.3			
	Day 2	12	305.0	89.0	12	-52.6	82.7
	Day 3	12	289.2	55.8	12	-74.9	74.0
	Day 4	13	288.6	66.8	13	-69.3	66.0
	Day 5	13	299.5	72.3	13	-58.5	75.9
	Day 6	12	281.7	61.4	12	-75.9	67.7
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	304.6	67.8			
	Day 2	11	250.0	54.8	11	-52.5	59.0
	Day 3	12	263.9	76.6	12	-40.7	74.0
	Day 4	9	269.4	74.9	9	-41.6	87.1
	Day 5	10	265.9	66.8	10	-39.2	76.7
	Day 6	10	252.6	48.7	10	-52.5	65.5
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	344.7	72.9			
	Day 2	12	237.8	64.6	12	-106.9	40.9
	Day 3	12	261.2	72.4	12	-83.5	52.5
	Day 4	12	268.8	75.9	12	-75.9	51.0
	Day 5	12	265.3	79.0	12	-79.4	48.8
	Day 6	12	282.0	76.8	12	-62.7	57.3
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	334.9	55.4			
	Day 2	11	212.5	52.9	11	-122.5	50.5
	Day 3	11	237.7	60.8	11	-97.2	69.2
	Day 4	10	262.6	83.8	10	-65.2	80.4
	Day 5	11	258.4	54.1	11	-76.5	54.2
	Day 6	10	275.5	58.4	10	-61.8	58.9
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	398.8	119.8			
	Day 2	10	234.4	65.7	10	-152.6	67.6
	Day 3	10	244.5	53.4	10	-142.5	102.9
	Day 4	9	244.7	58.6	9	-138.3	97.5
	Day 5	9	266.0	75.7	9	-117.0	74.3
	Day 6	9	264.9	83.8	9	-118.1	78.9

Baseline is defined as Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.4.3.4-1＞

(7) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.2.5-28 に示した。

治験薬の平均投与期間は，OPC-61815 群で 4.7～5.0 日，トルバプタン 15 mg 群で 4.2 日であり，各投与群間で類似していた。

表 2.7.6.2.5-28　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

Extent of Exposure (Days)	OPC-61815					Tolvaptan	Total
	2 mg (N=13)	4 mg (N=12)	8 mg (N=12)	16 mg (N=11)	Total (N=48)	15 mg (N=12)	(N=60)
n	13	12	12	11	48	12	60
Mean	5.0	4.7	5.0	5.0	4.9	4.2	4.8
Median	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
SD	0.0	0.8	0.0	0.0	0.4	1.6	0.8
Min, Max	5.0,5.0	3.0,5.0	5.0,5.0	5.0,5.0	3.0,5.0	1.0,5.0	1.0,5.0
1 day	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	2 (3.3%)
2 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
3 days	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (8.3%)	3 (5.0%)
4 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
5 days	13 (100.0%)	10 (83.3%)	12 (100.0%)	11 (100.0%)	46 (95.8%)	9 (75.0%)	55 (91.7%)
Any exposure	13 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)	11 (100.0%)	48 (100.0%)	12 (100.0%)	60 (100.0%)

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.2.5-29 に示した。重症度別有害事象は総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-8.4 参照）。

有害事象の発現割合は，OPC-61815 2 mg 群で 53.8%（7/13 例），4 mg 群で 58.3%（7/12 例），8 mg 群で 33.3%（4/12 例），16 mg 群で 72.7%（8/11 例），トルバプタン 15 mg 群で 83.3%（10/12 例）であった。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-8.4 参照）。

OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg を投与された被験者で 2 例以上に発現した有害事象は，発熱，口渇，血管穿刺部位反応，血中クレアチニン増加，血中尿素増加，及び頭痛が各 2 例であった。

表 2.7.6.2.5-29　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 2 mg (N=13) n (%)	OPC-61815 4 mg (N=12) n (%)	OPC-61815 8 mg (N=12) n (%)	OPC-61815 16 mg (N=11) n (%)	OPC-61815 Total (N=48) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N=12) n (%)
Subject With any TEAEs[a]	7 (53.8)	7 (58.3)	4 (33.3)	8 (72.7)	26 (54.2)	10 (83.3)
心臓障害	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (6.3)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.3)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
嘔吐	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	7 (14.6)	2 (16.7)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
発熱	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
血管穿刺部位反応	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	2 (16.7)
肝臓うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (6.3)	1 (8.3)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
心内膜炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
尿路感染	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (9.1)	3 (6.3)	0 (0.0)
挫傷	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
血管確保部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	4 (8.3)	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (9.1)	2 (4.2)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (9.1)	2 (4.2)	1 (8.3)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
心電図ＱＴ延長	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	3 (6.3)	4 (33.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

表 2.7.6.2.5-29　すべての有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

	OPC-61815					Tolvaptan
System Organ Class (MedDRA Preferred Term)	2 mg (N=13) n (%)	4 mg (N=12) n (%)	8 mg (N=12) n (%)	16 mg (N=11) n (%)	Total (N=48) n (%)	15 mg (N=12) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (9.1)	3 (6.3)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
神経系障害	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (6.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.2)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.3)	1 (8.3)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
神経因性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (27.3)	4 (8.3)	1 (8.3)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
点状出血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
血管障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
頚静脈拡張	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.0

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.2.5-30 に示した。重症度別副作用は総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.2-01，CT-8.5 参照）。

副作用の発現割合は，OPC-61815 2，4，8 及び 16 mg を投与された被験者で 12.5%（6/48 例）であり，トルバプタン 15 mg を投与された被験者の 41.7%（5/12 例）より低かった。副作用は，2 mg 群の 2 例，4 mg 群の 2 例，16 mg 群の 2 例，トルバプタン 15 mg 群の 5 例に発現した。OPC-61815 群及びトルバプタン群で 3 例以上に発現した副作用はなかった。OPC-61815 群で発現した副作用の重症度は，4 mg 群の心房細動及び急性腎障害が中等度で，その他は軽度であった（資料番号 5.3.3.2-01，CT-8.5 参照）。

表 2.7.6.2.5-30　すべての副作用（安全性解析対象集団）

	OPC-61815					Tolvaptan
	2 mg	4 mg	8 mg	16 mg	Total	15 mg
System Organ Class	(N=13)	(N=12)	(N=12)	(N=11)	(N=48)	(N=12)
(MedDRA Preferred Term)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject With any Potentially drug-related TEAEs[a]	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	6 (12.5)	5 (41.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
臨床検査	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (4.2)	1 (8.3)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	1 (8.3)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
心電図ＱＴ延長	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (8.3)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
点状出血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

MedDRA/J Version 21.0

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.2.5-31，死亡以外の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.2.5.5 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は，OPC-61815 4mg 群の心房細動及び心内膜炎（各 1 例，同一被験者）であった。心房細動は治験薬との関連性は否定できないと判断された。

表 2.7.6.2.5-31　死亡以外の重篤な有害事象一覧表（無作為割付された被験者）

Subject ID	Treatment Group	Age/Sex/ Race	AE(MedDRA PT[a]/@Verbatim Term (AE #))	System Organ Class	Start/ End[b]	Study Day[c]	Dura -tion (Days)	Serious[d]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome
[redacted]	OPC-61815 4MG	8[redacted]/F/ASIAN	発熱 / FEVER (#6)	一般・全身障害および投与部位の状態	20[redacted] 18:18/ 20[redacted] 20:40	-3	1	N	NOT RELATED	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED
			*点状出血 / PETECHIAL HEMORRHAGIC LESION (#1)	皮膚および皮下組織障害	20[redacted] / ONGOING	1		N	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
			*上腹部痛 / EPIGASTRALGIA (#2)	胃腸障害	20[redacted] 17:30/ 20[redacted]	2	2	N	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/ RESOLVED
			*急性腎障害 / ACUTE KIDNEY INJURY (#5)	腎および尿路障害	20[redacted] / ONGOING	4		N	RELATED	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
			*心房細動 / ATRIAL FIBRILLATION (#3)	心臓障害	20[redacted] 04:12/ 20[redacted]	4	2	Y(6)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/ RESOLVED
			*心内膜炎 / INFECTIVE ENDOCARDITIS (#4)	感染症および寄生虫症	[redacted] / ONGOING	4		Y(6)	NOT RELATED	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
			*四肢痛 / DORSAL FOOT PAIN (#7)	筋骨格系および結合組織障害	[redacted] / ONGOING	4		N	NOT RELATED	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED / NOT RESOLVED
			*悪心 / NAUSEA (#8)	胃腸障害	20[redacted] 15:30/ 20[redacted] 18:00	11	1	N	NOT RELATED	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA/J Version 21.0

[a] Adverse Events coded in MedDRA v21.0. Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent Adverse Events.

[b] Letters in parentheses after the date or time indicate that part of the date or time was estimated: D=Day, M=Month, Y=Year, H=Hour, M=Minutes.

[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 condition, 3=Persistent or Significant disability/incapacity, 4=Hospitalization, 5=Congenital anomaly or Birth defect, 6=Medically significant condition.

＜資料番号 5.3.3.2-01：CT-9.8＞

(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 2.7.6.2.5-32 に示した。

投与中止に至った有害事象は，OPC-61815 4 mg 群の 2 例（16.7%）及びトルバプタン 15 mg 群の 3 例（25.0%）に発現した。OPC-61815 4 mg 群では心房細動及び腎機能障害（各 1 例），トルバプタン 15 mg 群では肝臓うっ血, 肝障害及び腎機能障害（各 1 例）が発現した。OPC-61815 4 mg 群での心房細動，腎機能障害，トルバプタン 15 mg 群での肝障害及び腎機能障害は，治験薬との関連性は否定できないと判断された（資料番号 5.3.3.2-01，CT-9.6 参照）。

表 2.7.6.2.5-32　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

	OPC-61815					Tolvaptan
System Organ Class (MedDRA Preferred Term)	2 mg (N=13) n (%)	4 mg (N=12) n (%)	8 mg (N=12) n (%)	16 mg (N=11) n (%)	Total (N=48) n (%)	15 mg (N=12) n (%)
Subject With any TEAEs[a]	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (25.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
心房細動	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)
肝臓うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)
腎機能障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (8.3)

MedDRA/J Version 21.0

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）で高頻度に報告された有害事象から選択した特に注目すべき有害事象（2.7.6.2.3.3(6)(f)）を抽出して検討した。

本治験では治験薬との関連性が否定できない特に注目すべき有害事象は報告されなかった。

(g)　臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(h)　バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

(i)　心電図検査

臨床的に重要な心電図パラメータの変動は認められなかった。

(8) 結論

OPC-61815 単回静脈内投与後の Day 1 のトルバプタン曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は，16 mg の用量でトルバプタン錠 15 mg 単回投与後のトルバプタン曝露量に最も近かった。

OPC-61815 16 mg とトルバプタン錠 15 mg で忍容性に差はなく，臨床的に重要な問題も認められなかった。

2.7.6.2.5.4　付録

表 2.7.6.2.5-33　　CYP3A4 の阻害作用又は誘導作用を有する薬剤及び食品

分類	薬剤及び食品の種類
(1) CYP3A4 阻害剤（外用剤除く）	
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，シプロフロキサシン
抗 HIV 薬	アタザナビル，インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，ロピナビル，テラプレビル，ホスアンプレナビル，コビシスタット，ダルナビル，エルビテグラビル
ウイルス性肝疾患薬	オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル
Ca 拮抗薬	ジルチアゼム，ベラパミル
抗うつ薬	フルボキサミン
消化性潰瘍治療薬	シメチジン
抗癌薬	イマチニブ，クリゾチニブ
免疫抑制剤	シクロスポリン
制吐剤	アプレピタント
その他	トフィソパム，イストラデフィリン，クロトリマゾール
食品	グレープフルーツ，スターフルーツ，セビリアオレンジ及びそのジュースなどの加工品
(2) CYP3A4 誘導剤（外用剤除く）	
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，プリミドン
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン，ヒドロコルチゾン，プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，トリアムシノロン，デキサメタゾン，ベタメタゾン，パラメタゾン，フルドロコルチゾン
高血圧治療薬	ボセンタン
抗 HIV 薬	エファビレンツ，エトラビリン，ネビラピン
抗てんかん薬	カルバマゼピン，フェニトイン，オクスカルバゼピン
抗結核薬	リファンピシン，リファブチン
抗癌薬	エンザルタミド，ミトタン
その他	モダフィニル
食品	セント・ジョーンズ・ワート含有食品

＜資料番号 5.3.3.2-01：16.1.1 表 4.1-2＞

2.7.6.2.5.5　死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

Protocol No 263-102-00001								
Subject [redacted]	Arm OPC-61815 4MG INJECTION				Category of Event Non-Fatal SAE, AE Leading to Discontinuation			
Age 8[redacted]	Sex Female		Race ASIAN		Ethnicity NOT HISPANIC OR LATINO			
Treatment	**Dose at Enrollment**	**Treatment Start Date (Trial Day)**			**Treatment Stop Date (Trial Day)**			**Reason for Drug Interruption**
PLACEBO TABLET	0 mg	[redacted]20[redacted]09:24 (Trial Day 1)			[redacted]20[redacted]09:22 (Trial Day 3)			-
OPC-61815 INJECTION	4 mg	[redacted]20[redacted]09:25 (Trial Day 1)			[redacted]20[redacted]10:23 (Trial Day 3)			-
Adverse Event								
Reported Term / Preferred Term	**Serious**	**Withdrawn from Trial**	**Start Date (Trial Day)**	**End Date (Trial Day)**	**Causality**	**Severity**	**Action to Investigational Medicinal Product**	**Outcome**
PETECHIAL HEMORRHAGIC LESION / PETECHIAE 点状出血	No	No	[redacted]20[redacted] (Trial Day 1)	Continuing	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
EPIGASTRALGIA / ABDOMINAL PAIN UPPER 上腹部痛	No	No	[redacted]20[redacted]17:30 (Trial Day 2)	[redacted]20[redacted] (Trial Day 3)	RELATED	MILD	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED /RESOLVED
ATRIAL FIBRILLATION / ATRIAL FIBRILLATION 心房細動	Yes	Yes	[redacted]20[redacted]04:12 (Trial Day 4)	[redacted]20[redacted] (Trial Day 5)	RELATED	MODERATE	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED /RESOLVED
INFECTIVE ENDOCARDITIS / ENDOCARDITIS 心内膜炎	Yes	No	[redacted]20[redacted] (Trial Day 4)	Continuing	NOT RELATED	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
ACUTE KIDNEY INJURY / ACUTE KIDNEY INJURY 急性腎障害	No	No	[redacted]20[redacted] (Trial Day 4)	Continuing	RELATED	MODERATE	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
DORSAL FOOT PAIN / PAIN IN EXTREMITY 四肢痛	No	No	[redacted]20[redacted] (Trial Day 4)	Continuing	NOT RELATED	MILD	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
NAUSEA / NAUSEA 悪心	No	No	[redacted]20[redacted]15:30 (Trial Day 11)	[redacted]20[redacted]18:00 (Trial Day 11)	NOT RELATED	MILD	NOT APPLICABLE	RECOVERED /RESOLVED

Relevant Medical History (Preferred Term)	Ongoing at Time of Event
ACUTE CHOLANGITIS (CHOLANGITIS ACUTE)	No
BI-VENTRICULAR FAILURE (CARDIAC FAILURE CONGESTIVE)	Underlying disease
CHRONIC KIDNEY DISEASE (CHRONIC KIDNEY DISEASE)	Yes
CHRONIC LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION (LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION)	Yes
ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (ENDOSCOPIC RETROGRADE	No
HEADACHE (HEADACHE)	Yes
HEMOLYTIC ANEMIA (HAEMOLYTIC ANAEMIA)	Yes
HYPERTENSION (HYPERTENSION)	Yes
HYPERURICEMIA (HYPERURICAEMIA)	Yes
INSOMNIA (INSOMNIA)	Yes
MITRAL REGURGITATION (MITRAL VALVE INCOMPETENCE)	Yes
NASAL INFLAMMATION (NASAL INFLAMMATION)	Yes
OSTEOPOROSIS (OSTEOPOROSIS)	Yes
PANCREATITIS AFTER ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY (PANCREATITIS)	No
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION (PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION)	No
SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA (MYOCARDIAL ISCHAEMIA)	Yes
Concomitant Medications (Preferred Name) taken within 14 days prior to the onset of the event	
MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE (MOXIFLOXACIN HYDROCHLORIDE)	
FUROSEMIDE (FUROSEMIDE)	
L-CARBOCISTEINE (CARBOCISTEINE)	
ACETAMINOPHEN (PARACETAMOL)	
FEBUXOSTAT (FEBUXOSTAT)	
MOMETASONE FUROATE HYDRATE (MOMETASONE FUROATE MONOHYDRATE)	
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM HYDRATE (ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM)	
RED BLOOD CELLS (RED BLOOD CELLS)	

MedDRA Ver. 21.0

表内データは臨床データベースから引用（臨床データベースの固定日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

被験者 [redacted]：うっ血性心不全（両心不全）と診断された 8[redacted] 歳のアジア人女性

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3）に被験者から治験参加の同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1～3）に OPC-61815 を 4 mg の用量で静脈内投与した。治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）であった。

治験期間中，以下の重篤な有害事象が 2 件発現した。

- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に心房細動が発現
- 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）に感染性心内膜炎が発現

＜心房細動＞

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）：140～150/分の頻拍が認められ，心電図では心房細動の所見であった。心房細動の重篤な有害事象が発現したため，ジルチアゼム塩酸塩の持続点滴による治療を開始した。ジルチアゼム塩酸塩は併用禁止薬であり，中止基準に該当したため，治験薬投与を中止した。ヘルベッサーR（ジルチアゼム塩酸塩）の経口投与を開始したことから，ジルチアゼム塩酸塩の持続点滴を中止した。心電図で洞調律が確認された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）：洞調律が持続しており，心房細動の転帰を「回復」とした。

治験薬の投与開始後に心房細動が発現したことから，治験責任医師は本事象を中等度，治験薬との関連性ありと判断した。

治験依頼者は本事象を治験薬との関連性ありと判断した。トルバプタン投与中に本事象が発現したこと，同薬の水利尿作用による血管内体液量の減少が心房細動を引き起こした可能性があるため，この心房細動はトルバプタンに関連する事象と考えられた。ただし，感染性心内膜炎，全身性炎症反応，心不全，僧帽弁逆流などの心房細動を引き起こす他の要因もある。

＜感染性心内膜炎＞

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3）：CRP は 4.08 mg/dL であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）：倦怠感あり。心窩部痛が認められたため，ネキシウムカプセル（エソメプラゾールマグネシウム水和物）の経口投与を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）：溶血性貧血及び CRP 高値の検査のため血液培養用検体を採取した。感染性心内膜炎の重篤な有害事象が発現した。本事象に対する処置は行わなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 5）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に採取した血液検体の培養結果はグラム陽性球菌陽性であり，セフトリアキソンナトリウム 1 g の 1 日 1 回投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に採取した血液検体の培養結果により，原因菌として *Enterococcus casseliflavus* が同定された。セフトリアキソンナトリウム水和物に加え，ビクシリン（アンピシリン水和物）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）：感染性心内膜炎による塞栓性症状のスクリーニングとして，頭部 MRI 及び眼科検査を実施した。頭部 MRI により急性多発性脳梗塞の所見が認められた。眼科検査の結果では特に異常は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）：フォローアップとして 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）に採取した血液検体の培養結果はグラム陽性球菌陽性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）：感染性心内膜炎の原因究明のため歯科検査を実施したが，特に異常は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）：フォローアップとして 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）に採取した血液検体の培養結果は陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）：他院で縦隔炎が発現［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）に転院］した。感染性心内膜炎の治療としてセフトリアキソンナトリウム水和物及びアンピシリン水和物の投与を継続中であったが，感染の管理可能との判断により，縦隔炎治療のため，抗生物質をテイコプラニン及びリファンピシンに切り替えた。感染性心内膜炎の転帰は「回復」であった。縦隔炎については，治験薬投与中止から 1 ヵ月以上経過後に発現したことから，治験責任医師は有害事象とみなさず，治験薬との関連性なしと判断した。

20[redacted]年[redacted]月より溶血性貧血及び CRP 高値が持続していたことから，溶血性貧血は感染性心内膜炎に起因すると考えられた。本事象は治験薬投与開始以前から存在していたと推測される。治験責任医師は本事象を中等度，治験薬との関連性なしと判断した。治験依頼者も本事象は治験薬との関連性なしと判断した。

以下の心エコー結果が報告された。

日付（Day）	所見
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）	僧帽弁前尖の疣腫の疑い
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）	僧帽弁前尖の疣腫［大きさ：約 1.4 cm × 1.2 cm，位置：前側中央部（A2）］
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）	僧帽弁前尖の疣腫の増大傾向（大きさ：約 1.7 cm × 1.2 cm，位置：A2） 僧帽弁の感染性心内膜炎，高度の僧帽弁逆流，軽度の大動脈狭窄

2.7.6.2.6　OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験（日本人 : 263-102-00008 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）【評価資料】

2.7.6.2.6.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	健康成人男性を対象に，OATP1B1 及び OATP1B3 阻害薬であるリファンピシンの単回経口投与が，OPC-61815 単回静脈内投与時の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響について検討すること
試験デザイン	単施設，非盲検，上乗せ試験
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 20 歳以上 45 歳以下の日本人男性 2) BMI：18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満 3) OATP1B1 の遺伝子検査の結果，*SLCO1B1* 521T/T の遺伝子型を有すると判定された者 4) 治験に関連する手順の開始に先立って同意書を提出する能力があり，また，本治験のすべての要件を満たすことができると治験責任又は分担医師が判断する者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 臨床的に意味のある異常の既往歴を有するか，又はスクリーニング時の身体所見で臨床的に意味のある異常が認められ，それにより被験者を危険にさらす可能性がある，又は薬剤の吸収，分布，代謝，排泄等の評価項目に影響を及ぼす可能性があると治験責任又は分担医師，又は治験依頼者が判断した者。これら異常には心臓，肝臓，腎臓，神経，内分泌，胃腸，呼吸器，血液，免疫の疾患/障害（現症又は既往）を含むが，この限りではない。 2) スクリーニング前 2 年以内に薬物又はアルコールの乱用歴がある者 3) 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者，又は免疫学的検査で HBsAg，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体，梅毒のうち，いずれかが陽性の者 4) 重大な薬物アレルギー又は以下の薬剤に対し過敏症などの既往を有する者 • 本剤の成分又はトルバプタン • ベンザゼピン系薬物（モザバプタン塩酸塩，塩酸ベナゼプリル） • リファンピシン又は製剤中に含まれる成分 5) スクリーニング検査時及び入所日（Day −1）のアルコール検査，

項目	内容
	薬物乱用に関する尿中薬物検査が陽性の者 6) 採血が困難であった経験を有する者 7) 3 分以上安静後の血圧が，施設基準値から逸脱する者 8) 3 分以上安静後の脈拍数が，施設基準値から逸脱する者 9) 重大な出血・出血傾向の既往を有する者 10) 性的活動を行っている男性で，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間 2 種類の避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者。避妊を実施する場合，以下の方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，IUD，経口避妊薬，コンドーム（いずれも日本で承認又は認証されている方法） 11) I 期の治験薬投与前 120 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 12) I 期の治験薬投与前 30 日以内に 200 mL，90 日以内に 400 mL を超える採血（献血等）を受けた者，又は 1 年間に 1200 mL を超える採血（献血等）を受けた者 13) I 期の治験薬投与前 14 日以内にセント・ジョーンズ・ワート（St. John's Wort，セイヨウオトギリソウ）含有品を摂取した者 14) I 期の治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ，セビリアオレンジ，スターフルーツ又はその加工品を摂取した者 15) I 期の治験薬投与前 14 日以内に処方薬，市販薬，漢方薬，又はビタミン剤を使用した者，又は I 期の治験薬投与前 30 日以内に抗生物質を使用した者 16) I 期の治験薬投与前 60 日以内にたばこ製品，ニコチン置換療法，電子たばこを使用したか，又は日常的に副流煙に曝露している，又はスクリーニング検査の尿中コチニン検査が陽性の者 17) I 期の治験薬投与前 30 日以内に，肝ミクロソーム酵素の産生を刺激することが知られている物質に曝露した者（例えば，殺虫剤や有機溶剤への職業上の曝露） 18) 重篤な精神疾患の既往を有する者 19) 他院又は他科で受診中の者，又は治験期間中に他院又は他科へ受診予定が判明している者 20) 治験責任又は分担医師が本治験を実施するのに不適当と判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** 1 バイアル中に OPC-61815 を 8 mg 含む注射剤（[redacted]） **対照薬** 本治験では使用しなかった。 **必須併用薬**

項目	内容
	リファンピシン 150 mg カプセル（リファジン®）
用量及び投与方法	本治験は OPC-61815 を単独で投与する I 期とリファンピシンの単回経口投与直後に OPC-61815 を投与する II 期から構成された。 I 期及び II 期の Day 1 に, OPC-61815 4 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。II 期の Day 1 に, リファンピシン 600 mg（150 mg × 4 カプセル）を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。II 期はリファンピシンの投与時刻と OPC-61815 の投与開始時刻は同時刻とし，リファンピシン投与直後に OPC-61815 の投与を開始した。 OPC-61815 及びリファンピシンの投与は，ともに 10 時間以上の絶食後に行い，投与開始後 4 時間まで食物の摂取を禁止した。投与前 1 時間から投与開始後 1 時間まで, リファンピシンを服用する水以外の飲水を控えた。
投与期間	I 期及び II 期で各 1 日
目標被験者数	14 例
目標被験者数の設定根拠	症例数は，統計学的な考察に基づくものではない。リファンピシン併用時における OPC-61815 の薬物動態に及ぼす影響を評価できる例数として 14 例（治験薬投与例）と設定した。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 治験中, 治験薬及び必須併用薬以外の薬剤を投与してはならないこととした。I 期の治験薬投与前 14 日以内の処方薬，市販薬，漢方薬，ビタミン剤の使用，又は I 期の治験薬投与前 30 日以内の抗生物質の使用を禁止した。ただし，その投与が薬物動態の結果に影響を及ぼす可能性が低いと治験依頼者が判断した場合のみ，例外として認めることとした。 入所期間中，すべての療法は禁止した。 入所期間中, 治験実施医療機関から提供される食事及び飲料以外の摂取は禁止した。食事の時間が検査・評価又は採血と重なる場合，検査・評価又は採血終了後に食事をとらせることとした。 摂取禁止とする食品等及びカフェイン, アルコール及びたばこに関する規定は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.3.4-01，Table 9.4.7.1-1 及び Table 9.4.7.2-2 参照）。 スクリーニング検査実施後から II 期の退所まで，激しい運動，暴飲暴食，夜更かしなどの不規則な生活は避けることとした。
評価項目	**薬物動態** 主要薬物動態評価項目： OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，$t_{1/2,z}$ 及び CL 副次的薬物動態評価項目： 1) OPC-61815 フリー体の t_{max}，λ_z，AUC_%Extrap，t_{last} 及び CL/BW

項目	内容
	2) トルバプタンの C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，$t_{1/2,z}$，t_{max}，λ_z，AUC_%Extrap 及び t_{last} 3) OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞}，AUC_t，$t_{1/2,z}$ 及び CL について単独投与時の値に対する併用投与時の値の比 4) OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中濃度推移 **安全性** 有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（体温，血圧及び脈拍数），体重，12 誘導心電図検査
解析方法	主要薬物動態評価項目について，薬物相互作用解析対象集団を対象に以下の解析を実施した。 1) それぞれのパラメータについて処置ごとに記述統計量を算出した。算出する記述統計量は，例数，算術平均値，標準偏差，変動係数，幾何平均値，最小値，中央値，最大値とした。 2) 対数変換値を用いて，処置を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いた解析を行った。なお，対数変換には自然対数を用いた。 3) 併用投与時及び単独投与時の間の対数変換値の平均値の差（併用投与時 － 単独投与時）の逆対数値及びその 90%信頼区間を求めた。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	日本 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.6.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.2.6-1 に示した。

表 2.7.6.2.6-1　　治験スケジュール

期間	スクリーニング	入所	I 期/II 期														中止時
Day/	Day −28～ −7	Day −1	Day 1											Day 2		Day 3[b]	
投与開始からの時間(hr)			投与前	0h	1h	1.5h	3h	6h	8h	10h	12h	16h	20h	24h	36h	48h	
組入れ/病歴																	
同意取得	X																
被験者背景	X																
遺伝子検査（OATP1B1）	X																
呼気アルコール検査 尿中薬物検査 尿中コチニン検査	X	X[c]															
免疫学的検査	X																
身長・体重	X[a]		X											X		X	X
治験薬/必須併用薬投与				X[d]													
血漿中薬物動態評価用採血			X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
安全性																	
身体所見	X	X	X			X								X		X	X
バイタルサイン	X	X	X			X								X		X	X
臨床検査[e]	X		X					X			X			X		X	X
12誘導心電図検査	X		X											X		X	X
有害事象	◄																►
併用薬・併用療法	◄																►
その他																	
DNA保存用採血			X[f]														

[a] 身長測定はスクリーニング期のみ実施

[b] II 期のみ検査終了後退所

[c] I 期のみ

[d] I 期：治験薬（OPC-61815）を約 1 時間かけて単回静脈内投与。II 期：必須併用薬（リファンピシン）を単回経口投与直後に治験薬（OPC-61815）を I 期同様に投与
[e] 治験薬投与 6，12 時間後は，生化学的検査の Na，K のみ実施
[f] 同意が得られた被験者について，原則として I 期の投与前，採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は，治験期間中の可能な時期に実施
＜資料番号 5.3.3.4-01：16.1.1 表 1.3-1＞

2.7.6.2.6.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

治験参加の同意が得られた 53 例のうち，14 例に治験薬が投与され，14 例すべてが治験を完了した（資料番号 5.3.3.4-01，Table 10.1-1 参照）。

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。薬物相互作用解析対象集団は，I 期及び II 期の両期で主要薬物動態評価項目が 1 つでも得られたすべての被験者とした。

治験を完了した 14 例全例が安全性及び薬物相互作用の解析対象とされた（資料番号 5.3.3.4-01，Table 10.1-1 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 2.7.6.2.6-2 に示した。

すべての被験者は男性であった。平均年齢は 27.2 歳（範囲：20～39 歳），平均 BMI は 20.84 kg/m^2（範囲：18.8～24.4 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.2.6-2　　人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物相互作用解析対象集団）

Parameter	Treated Subjects (N = 14)
Gender [n (%)]	
Male	14 (100.0)
Race [n (%)]	
Asian	14 (100.0)
Ethnicity [n (%)]	
Japanese	14 (100.0)
Age (year)	
N	14
Mean	27.2
Median	24.0
SD	7.3
Min, max	20, 39
Weight (kg)[a]	
N	14
Mean	59.85
Median	59.40
SD	6.12
Min, max	52.0, 72.5
Height (cm)	
N	14
Mean	169.24
Median	167.85
SD	6.91
Min, max	158.0, 178.7
BMI (kg/m^2)	
N	14
Mean	20.84
Median	20.45
SD	1.79
Min, max	18.8, 24.4

[a] Weight at screening.

Note: drug-drug interaction analysis set.

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.2-1＞

(4)　薬物動態

(a)　OPC-61815 フリー体

OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.6-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-3 に示した。

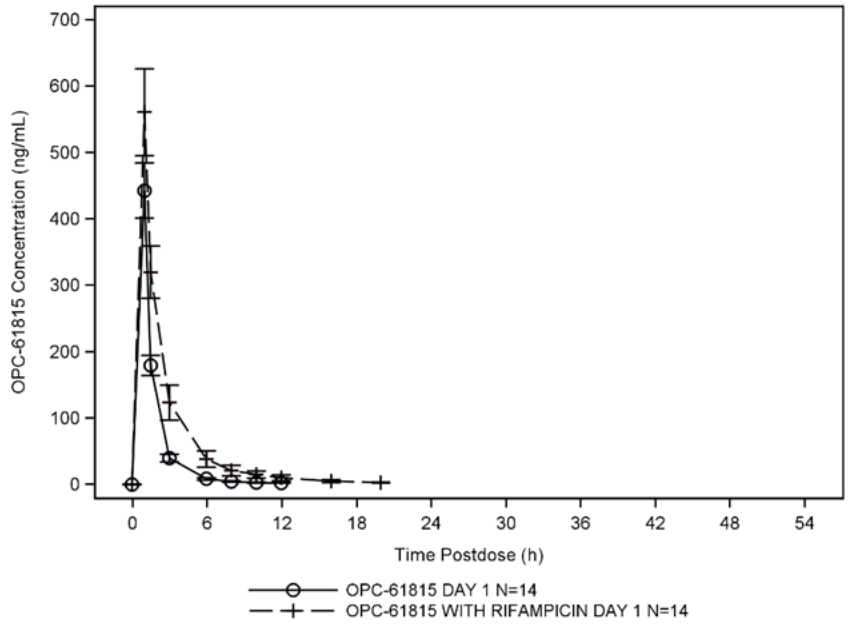


図 2.7.6.2.6-1　　OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.

The lower limit of quantification for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate the SD.

＜資料番号 5.3.3.4-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

表 2.7.6.2.6-3　　OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Treatment	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 4 mg With Rifampicin 600 mg
n	14	14
C_{max} (ng/mL)	443 ± 41.7	561 ± 65.4
AUC_{∞} (h·ng/mL)	650 ± 57.3	1260 ± 208
AUC_t (h·ng/mL)	638 ± 55.9	1240 ± 208
t_{max}[a] (h)	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	3.1 ± 0.7	4.1 ± 0.2
CL (L/h)	5.73 ± 0.475	3.01 ± 0.453
CL/BW ([L/h]/kg)	0.0961 ± 0.0106	0.0504 ± 0.00919

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.2.1-1＞

(b)　トルバプタン

OPC-61815 単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.6-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.6-4 に示した。

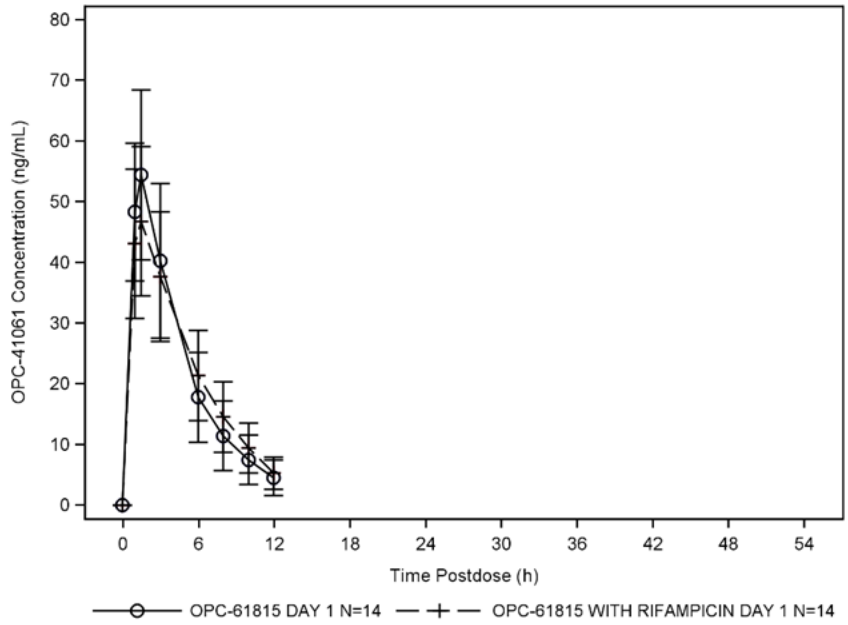


図 2.7.6.2.6-2　　OPC-61815単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: The lower limit of quantification for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate the SD.

＜資料番号 5.3.3.4-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

表 2.7.6.2.6-4　　OPC-61815単独投与後及びリファンピシン単回併用投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値 ± SD）

Treatment	OPC-61815 4 mg	OPC-61815 4 mg With Rifampicin 600 mg
n	14	14
C_{max} (ng/mL)	54.6 ± 14.0	47.0 ± 12.3
AUC_{∞} (h·ng/mL)	294 ± 112	294 ± 92.9
AUC_t (h·ng/mL)	281 ± 108	281 ± 93.5
t_{max}[a] (h)	1.50 (1.00 - 1.50)	1.50 (1.00 - 1.50)
$t_{1/2,z}$ (h)	3.5 ± 1.6	2.8 ± 0.4

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.2.2-1＞

(c) 主要評価項目

OPC-61815 単独投与時とリファンピシン単回併用投与時の OPC-6815 フリー体の幾何平均値の比及び 90%信頼区間（併用投与時－ 単独投与時）（主要薬物動態評価項目）を表 2.7.6.2.6-5 に示した。

健康成人男性において，OPC-61815 フリー体の C_{max}，AUC_{∞}及び AUC_t は，OPC-61815 単独投与後と比較して OPC-61815 とリファンピシンの併用投与後でそれぞれ約 1.3 倍，1.9 倍及び 1.9 倍に増加した。OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ は，OPC-61815 単独投与後と比較して OPC-61815 とリファンピシンの併用投与後で約 1.4 倍に増加し，CL は約 0.5 倍に低下した。

表 2.7.6.2.6-5　OPC-61815 単独投与時とリファンピシン単回併用投与時の OPC-6815 フリー体の幾何平均値の比及び 90%信頼区間（併用投与時－ 単独投与時）（主要薬物動態評価項目）

	Difference Between Mean Values	90% CI for Difference Between Mean Values
C_{max}	ln (1.2636)	ln (1.2254), ln (1.3029)
AUC_{∞}	ln (1.9226)	ln (1.8368), ln (2.0123)
AUC_t	ln (1.9322)	ln (1.8438), ln (2.0249)
$t_{1/2,z}$	ln (1.3727)	ln (1.2345), ln (1.5263)
CL	ln (0.5199)	ln (0.4969), ln (0.5440)

＜資料番号 5.3.3.4-01：Table 11.5.2.3.3.1-1＞

(d) 遺伝子検査

本治験では，OATP1B1 の輸送活性が遺伝的に低下していない被験者のみ組入れるため，スクリーニング時に OATP1B1 をコードする *SLCO1B1* 遺伝子の 521T＞C の一塩基多型を検査した。遺伝子検査を受けた 44 例の遺伝子型の内訳は，T/T 型が 31 例，C/T 型が 13 例であり，C/C 型は認められなかった。投薬例 14 例はいずれも T/T 型であった。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

14 例すべての被験者が，I 期及び II 期に OPC-61815 4 mg を単回静脈内投与され，II 期にリファンピシン 600 mg を単回経口投与された（資料番号 5.3.3.4-01，CT-7.1 参照）。

(b) 有害事象

有害事象は認められなかった。

(c) 治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）

副作用は認められなかった。

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他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

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は認められなかった。

(g) 臨床検査

臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(h) バイタルサイン及び体重

臨床的に重要なバイタルサイン又は体重の変動は認められなかった。

(i) 心電図検査

臨床的に重要な心電図パラメータの変動は認められなかった。

(6) 結論

リファンピシン 600 mgの単回併用投与は OPC-61815フリー体の曝露量を増加させたことから，OPC-61815 フリー体はトランスポーターである OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。

健康成人男性に OPC-61815 4 mg を単独投与及びリファンピシンと単回併用投与したときの忍容性は良好であった。また，OPC-61815 を単独及びリファンピシンとの併用で投与された場合，新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.3　臨床薬力学試験

2.7.6.3.1　QT/QTc 評価試験（日本人：263-102-00005 試験，添付資料番号 5.3.4.1-01）【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	健康成人男性を対象とし，OPC-61815 16 mg 又は 32 mg を 1 時間かけて静脈内投与したときの各用量における QT/QTc 間隔への影響を評価する。
試験デザイン	単施設，無作為化，二重盲検，陽性対照（モキシフロキサシン），プラセボ対照，4 期クロスオーバー
対象	健康成人男性
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) 同意取得時に 20 歳以上，45 歳以下の日本人男性 2) スクリーニング検査の結果，BMI［体重（kg） ÷ 身長（m）^{2}］が 18.5 kg/m^2 以上，25.0 kg/m^2 未満の者 3) 治験に関連するあらゆる手順の開始前に書面による同意が得られ，本治験のすべての要件を遵守できると治験責任又は分担医師が判断した者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 痙攣性疾患，QT 延長症候群（家族歴も含む），又は，水泳中に失神発作を起こした経験あるいは何らかの失神又は原因不明の意識消失の既往歴がある者 2) 血清電解質異常（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症など）を有する者 3) 突然死の家族歴を有する者 4) 高血圧症，アテローム性動脈硬化症，心不全，徐脈，脳卒中などの心疾患の既往歴がある者，又は心臓ペースメーカーを使用している者 5) スクリーニング検査又は第 1 期投与の前日（Day −1）に 12 誘導心電図検査を 3 回実施し，そのうち 2 回以上に以下の異常所見が認められた場合には，1 時間後に再検査を実施し，再検査でも 2 回以上に以下の異常所見が認められた者 • PR 間隔 > 220 msec • QRS 間隔 > 120 msec • QTcF < 320 msec 又は QTcF > 450 msec • 心房細動，心房粗動

項目	内容
	• その他，懸念される心臓所見 6) 第 1 期治験薬投与前 120 日以内に他の治験の治験薬を投与された者（前治験の投薬日から計算） 7) 第 1 期治験薬投与前 30 日以内に 200 mL，90 日以内に 400 mL，又は 1 年以内に 1200 mL を超える採血（献血など）を受けた者 8) 第 1 期治験薬投与前の規定期間内に以下の飲食物を摂取した者 • セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ）含有品：第 1 期治験薬投与前 14 日以内 • 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：第 1 期治験薬投与前 7 日以内 • アルコール，カフェイン含有の飲食物：第 1 期治験薬投与前日 9) 第 1 期治験薬投与前 14 日以内に処方薬，市販薬，漢方薬又はビタミン剤を使用した者，又は治験薬の第 1 期治験薬投与前 30 日以内に抗生物質を使用した者 10) 第 1 期治験薬投与前 30 日以内に，肝ミクロソーム酵素の産生を刺激することが知られている物質に曝露した者（例えば，殺虫剤や有機溶剤への職業上の曝露） 11) 第 1 期治験薬投与前 60 日以内にたばこ製品，ニコチン置換療法，電子たばこを使用したか，又は日常的に副流煙に曝露している，又はスクリーニング検査の尿中コチニン検査が陽性の者 12) 性的活動を行っている男性で，以下に該当する者 • 本治験中及び治験薬の最終投与から 30 日間，2 種類の承認されている避妊法を実施又は禁欲状態を維持できない，又はその意思がない者 • 避妊法を実施する場合，以下の承認されている方法のうち 2 種類を使わなければならない：精管切除，卵管結紮，子宮内避妊具，経口避妊薬，殺精子剤入りコンドーム，殺精子剤入り閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸部キャップ） • 治験薬の最終投与 30 日後までに精子の提供を予定している者 13) 臨床的に意味のある異常の既往歴を有するか，又はスクリーニング時の身体所見で臨床的に意味のある異常が認められ，それにより被験者を危険にさらす可能性がある，又は薬剤の吸収，分布，代謝，排泄などの評価項目に影響を及ぼす可能性があると治験責任又は分担医師，又は治験依頼者が判断した者。これら異常には心臓，肝臓，腎臓，神経，内分泌，胃腸，呼吸器，血液，免疫の疾患/障害（現症又は既往歴）を含むが，この限りではない。

項目	内容
	14) 臨床的に意味のある薬物乱用歴又はアルコール乱用歴を有する者 15) 肝炎又は後天性免疫不全症候群の既往歴又は合併症を有する者，又は感染症検査で B 型肝炎表面抗原，抗 C 型肝炎ウイルス抗体，ヒト免疫不全ウイルス抗原・抗体，梅毒のうち，いずれかが陽性の者 16) 重大な薬物アレルギー及び以下の薬剤に対し過敏症などの既往歴を有する者 • 本剤の成分又はトルバプタン • ベンザゼピン系薬物（モザバプタン塩酸塩，ベナゼプリル塩酸塩） • モキシフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬 17) スクリーニング検査又は第 1 期投与の前日（Day −1）の呼気アルコール検査，又は乱用物質の尿中薬物検査の結果が陽性の者 18) 重大な出血又は出血傾向の既往歴を有する者 19) 採血が困難な者 20) スクリーニング検査又は第 1 期投与の前日（Day −1）の臥位安静時の収縮期血圧が 140 mmHg を超える又は 90 mmHg 未満，又は拡張期血圧が 80 mmHg を超える又は 40 mmHg 未満の者 21) スクリーニング検査又は第 1 期投与の前日（Day −1）の臥位安静時の脈拍数が 90 拍/分を超える又は 45 拍/分未満である者 22) クラス IA（キニジン，プロカインアミド等）又はクラス III（アミオダロン，ソタロール等）の抗不整脈薬を投与中の者 23) 重篤な精神疾患歴を有し，治験への参加が適切でないと治験責任又は分担医師が判断した者 24) 治験に参加すべきでないと治験責任又は分担医師が判断した者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPC-61815 凍結乾燥バイアル 16 mg（[redacted]），プラセボ凍結乾燥バイアル（[redacted]） **対照薬** モキシフロキサシン 400 mg 錠（Avelox®，[redacted]）
用量及び投与方法	4 処置（OPC-61815 16 mg，OPC-61815 32 mg，プラセボ，モキシフロキサシン）の投与順序（シークエンス）を複数設定し，無作為に割付けられたシークエンスに従って，各被験者に治験薬を絶食下で単回投与した。OPC-61815 16 mg，32 mg 又はプラセボは，1 時間かけて静脈内投与した。なお，OPC-61815 32 mg は OPC-61815 16 mg のバイアル瓶 2 本を使用した。モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠は，240 mL の水とともに経口投与した。同一の被験者においては，ほぼ同じ時刻に各期の治験薬の

項目	内容
	投与を開始した。OPC-61815 16 mg，32 mg 又はプラセボの静脈内投与時間は, 1 時間 −1 〜+5 分とした。治験薬を投与する日は合計 4 日であった。治験薬投与後 Day 2 まで観察を行い，Day 2 から次の期の投与開始までの休薬期間を 6 日間以上とした。 治験薬投与のシークエンスを表 2.7.6.3.1-1 に示した。
投与期間	初回投与後，6 日間以上の休薬期間をおいて計 4 回投与
目標被験者数	計 48 例
目標被験者数の設定根拠	主要評価項目である QTcF の中心傾向の解析に対して必要な被験者数を算出した。被験薬である OPC-61815 の各用量（16 及び 32 mg）投与後の各時点のうち，いずれの時点においても，QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの平均値の差の両側 90%信頼区間（片側 95%）の上限が 10 msec を下回る確率が 90%以上，かつ陽性対照であるモキシフロキサシン投与後の各時点のうち, 分析感度の評価対象とする 5 時点（1，1.5，2，3，4 時間）のいずれかの時点において，QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの平均値の差の両側 98%信頼区間（片側 99%）の下限が 0 msec を上回る確率が 90%以上となる被験者数を算出した。分析感度の信頼区間については, 複数時点の多重性による第一種の過誤の増大を Bonferroni の方法により調整した。 過去の試験（ブレクスピプラゾールの統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした QT/QTc 評価試験：331-10-242）結果を基に，同一被験者内の標準偏差を 7.86, モキシフロキサシンのエフェクトサイズ（ベースラインからの変化量のプラセボとの差）を 9.6 msec，OPC-61815 のエフェクトサイズは参考となるデータがないため 3.0 msec，時点間は独立と想定すると，OPC-61815 各用量に必要な被験者数は 45 例，モキシフロキサシンに必要な被験者数は 21 例となり，中止率を 5%と見積もると，48 例の被験者数が必要と考えられた。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 1) 併用禁止薬 下記の期間，治験薬以外の薬剤の使用を禁止した。 • 処方薬，市販薬，漢方薬，ビタミン剤：第 1 期治験薬投与前 14 日〜治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで • 抗生物質：第 1 期治験薬投与前 30 日〜治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで 2) 食品及び飲料の制限 下記の期間，下記の食品及び飲水の摂取を禁止した。 • セント・ジョーンズ・ワート含有品：第 1 期治験薬投与前 14 日

項目	内容
	から治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで • 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:第 1 期治験薬投与前 7 日から治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで • アルコール含有の飲食物:第 1 期の治験薬投与前日から治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで • カフェイン含有の飲食物:各期の治験薬投与前日から退所するまで • すべての食品：治験薬投与開始 10 時間以上前から投与開始 4 時間後まで（絶食） • 糖分を含む飲料：各期の治験薬投与前日から退所するまで 3) 喫煙，献血，行動制限 スクリーニング検査実施後から治験薬投与終了後のフォローアップが終了するまで以下の事項を禁止した。 • 喫煙 • 献血 • 激しい運動
評価項目	**薬力学的作用** **主要評価項目**： OPC-61815 投与時の 12 誘導ホルター心電図 QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの差 **副次的評価項目**： 12 誘導ホルター心電図パラメータ（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF 間隔）及び波形パターン **薬物動態** OPC-61815 フリー体及びトルバプタンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ **安全性** 有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重，12 誘導心電図
解析方法	治験薬が 1 回以上投与され，治験薬投与後に安全性評価項目に関するデータが得られた被験者を安全性解析対象集団とし，安全性解析対象集団のうち，血漿中薬物濃度が測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後 1 時点以上の QT データが測定された被験者を薬力学的作用解析対象集団とし，薬力学的作用解析対象集団のうち，4 処置すべてで治験薬投与を完了し，

項目	内容
	治験薬投与前後の QT データが存在する被験者を対象に OPC-61815 についての中心傾向解析を行った。 OPC-61815 の各用量について, 投与開始後の各時点のいずれの時点においても，QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの最小二乗平均値の差の両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を下回るかをそれぞれ評価した。 各期の QTcF のベースラインを共変量とし，処置，シークエンス，投与期，時点及び処置と時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの最小二乗平均値の差の点推定値及び両側 90%信頼区間を算出した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	[redacted]
治験期間	2018 年 4 月 18 日～2018 年 7 月 5 日

表 2.7.6.3.1-1　　治験薬投与のシークエンス

Sequence	Period 1	Period 2	Period 3	Period 4
1	A	B	D	C
2	D	A	C	B
3	B	C	A	D
4	C	D	B	A
5	A	B	C	D
6	C	A	D	B
7	B	D	A	C
8	D	C	B	A

A = OPC-61815 16 mg
B = OPC-61815 32 mg
C = placebo
D = moxifloxacin (active-controlled)
＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 9.1-1＞

2.7.6.3.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.3.1-2 に示した。

表 2.7.6.3.1-2　　治験スケジュール

	来所	入所												中止時	来所
	Screening	投与前日	**第 1 期，第 2 期，第 3 期，第 4 期（休薬期間：6 日間以上）**												投与後フォローアップ
Day	**−28〜−2**	**−1**	**1**										**2**		
投与開始からの時間（hr）			投与開始前	**0** 投与開始	**0.5**	**1** 投与終了	**1.5**	**2**	**3**	**4**	**6**	**12**	**24**		
同意取得	X														
被験者背景	X														
尿中薬物検査 尿中コチニン検査 呼気アルコール検査	X	X													
感染症検査	X														
無作為割付 [a]			X												
治験薬投与				X											
治験の評価															
12 誘導ホルター心電図			X[d]			X	X	X	X	X	X	X	X		
血漿中薬物濃度測定用採血			X			X	X	X	X	X	X	X	X	X[e]	
臨床検査 [b]	X		X			X					X	X	X	X	X
身体所見	X	X	X			X		X		X			X	X	X
バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温)[c]	X	X	X		X	X		X		X	X		X	X	X
体重	X		X										X	X	X
12 誘導心電図	X	X	X			X		X		X	X		X	X	X
有害事象	←														→
併用薬・併用療法の確認	←														→

注：本表は評価の実施時期を示すものであり，評価時点と内容を時期別・日別に要約した評価スケジュールと併せて使用した（資料番号 5.3.4.1-01，16.1.1，3.7.3 参照）。

[a] 第 1 期 Day 1 のみ実施した。

[b] 治験薬投与 6，12 時間後は，生化学的検査の Na，K のみ実施した。

[c] 治験薬投与 30 分，1，2，4，6 時間後は，血圧，脈拍数のみ測定した。

[d] 治験薬投与 1 時間前，30 分前，15 分前に実施した。

[e] 入所中に中止した場合のみ実施した。

＜資料番号 5.3.4.1-01：16.1.1 表 3.7-1＞

2.7.6.3.1.3　試験結果

(1)　被験者の内訳

48 例に治験薬が投与された（資料番号 5.3.4.1-01，Table 10.1-1 参照）。シークエンス 2 の 1 例が第 1 期（モキシフロキサシン投与期）完了後に本治験を中止した。中止理由は有害事象ではなく個人的理由であった（資料番号 5.3.4.1-01，Table 10.1-2 参照）。

(2)　解析したデータセット

治験薬が 1 回以上投与され，治験薬投与後に安全性評価項目に関するデータが得られた被験者を安全性解析対象集団とし，安全性解析対象集団のうち，血漿中薬物濃度が測定された被験者を薬物動態解析対象集団とした。ただし，プラセボ及びモキシフロキサシン投与時の血漿中薬物濃度は測定しなかった。治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与後 1 時点以上の QT データが測定された被験者を薬力学的作用解析対象集団とした。薬力学的作用解析対象集団のうち，4 処置（OPC-61815 16 mg，OPC-61815 32 mg，プラセボ，モキシフロキサシン）すべてで治験薬投与を適切に完了（注射剤に関して「用量及び投与方法」に規定された投与時間の範囲内で治験薬投与を完了かつ投与開始 30 分以降に中断がない）し，治験薬投与前後の QT データが存在する被験者を中心傾向解析の対象とした。

安全性解析対象集団及び薬力学的作用解析対象集団から除外された被験者はいなかったが，1 例が薬物動態解析対象集団及び中心傾向解析から除外された（資料番号 5.3.4.1-01，Table 10.1-1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

健康男性被験者の年齢は 20～45 歳であり，全体の中央値は 27.0 歳であった。平均 BMI は 21.5 kg/m^2（各シークエンス群の平均値は 20.2～22.7 kg/m^2），平均身長は 170.1 cm（各シークエンス群の平均値は 167.6～172.4 cm），平均体重は 62.3 kg（各シークエンス群の平均値は 57.2～66.4 kg）であった（資料番号 5.3.4.1-01，Table 11.2-1 参照）。48 例（薬力学的作用解析対象集団及び安全性解析対象集団）のうち 7 例（14.6%）が既往歴を有しており，現症を有している被験者は認められなかった。

(4)　薬物動態

(a)　OPC-61815 フリー体

OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中 OPC-61815 フリー体濃度推移を図 2.7.6.3.1-1 に，OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-3 に示した。

OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。OPC-61815 フリー体の t_{max} の中央値は，OPC-61815 16 及び 32 mg のいずれの用量でも 1.02 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 2.9 及び 4.2 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後の OPC-61815 フリー体の CL の平均値は，それぞれ 6.04 及び 5.80 L/h，V_z の平均値はそれぞれ 24.7 及び 35.2 L で

あった。

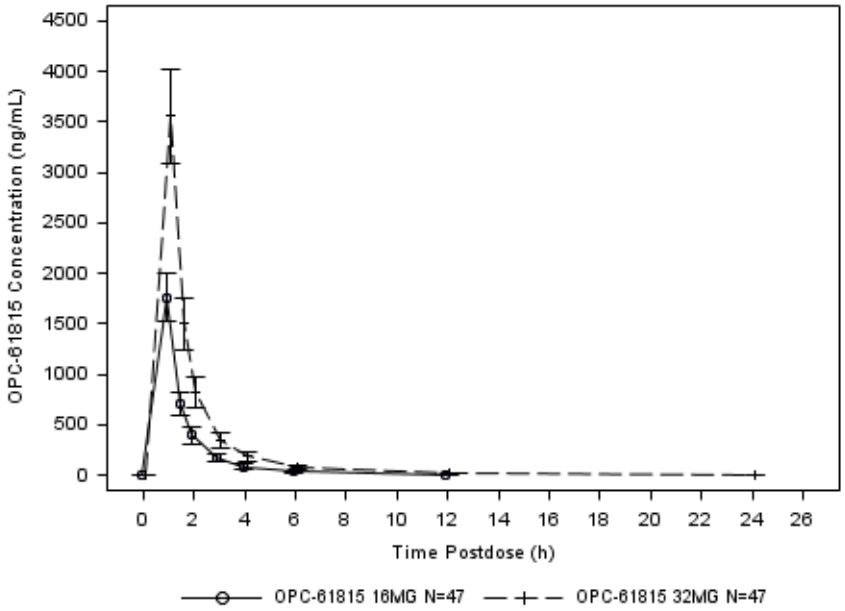


図 2.7.6.3.1-1　　OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中 OPC-61815 フリー体濃度推移（平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.

The lower limit of quantification for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate standard deviation (SD).

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

表 2.7.6.3.1-3　　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の薬物動態パラメータ（平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）

Route	Intravenous	
Dose	OPC-61815 16 mg	OPC-61815 32 mg
n	47	47
C_{max} (ng/mL)	1760 ± 240	3560 ± 460
AUC_{24h} (ng·h/mL)	2500 ± 415	5180 ± 800
AUC_t (ng·h/mL)	2480 ± 421	5180 ± 801
AUC_∞ (ng·h/mL)	2510 ± 421	5200 ± 804
t_{max}[a] (h)	1.02 (1.02 - 1.02)	1.02 (1.02 - 1.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	2.9 ± 0.8	4.2 ± 0.4
CL (L/h)	6.04 ± 0.919	5.80 ± 0.846
V_z (L)	24.7 ± 5.14	35.2 ± 6.20

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.2.3.2.1-1＞

(b)　トルバプタン

OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度推移を図 2.7.6.3.1-2 に，OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.1-4 に示した。

OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のトルバプタンの C_{max} 及び AUC の平均値は用量依存的に増加した。トルバプタンの t_{max} の中央値は，OPC-61815 16 及び 32 mg のいずれの用量でも 1.52 時間であった。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のトルバプタンの $t_{1/2,z}$ の平均値はそれぞれ 4.1 及び 4.4 時間であった。

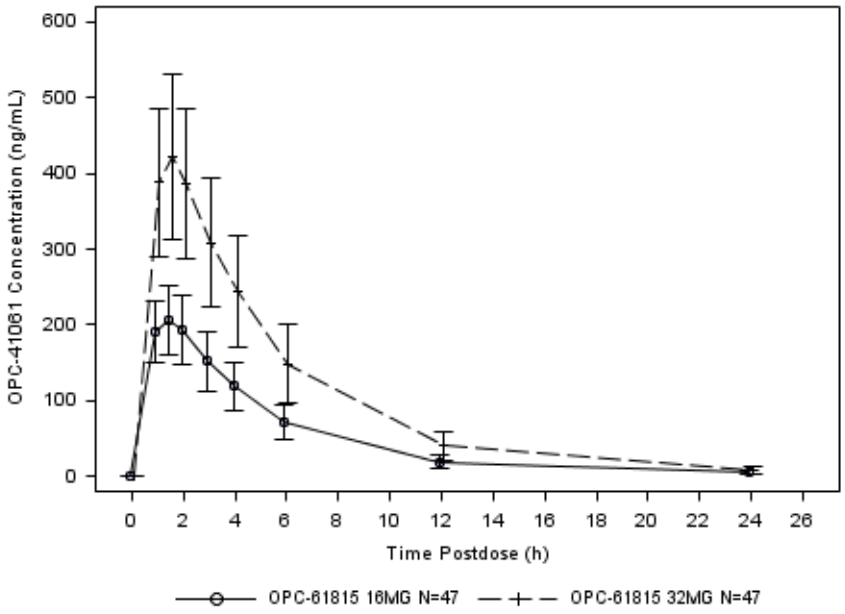


図 2.7.6.3.1-2　　OPC-61815 単回静脈内投与後の血漿中トルバプタン濃度推移（平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）

Note: The lower limit of quantification for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below the lower limit of quantification were considered as zero when occurring prior to the first measurable concentration and as missing when occurring after the first measurable concentration.

Error bars indicate SD.

OPC-41061 = トルバプタン

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

表 2.7.6.3.1-4　　OPC-61815 単回静脈内投与後のトルバプタンの薬物動態パラメータ（平均値±SD）（薬物動態解析対象集団）

Route	Intravenous	
Dose	OPC-61815 16 mg	OPC-61815 32 mg
n	47	47
C_{max} (ng/mL)	209 ± 45.5	424 ± 108
AUC_{24h} (ng·h/mL)	1200 ± 362	2480 ± 758
AUC_t (ng·h/mL)	1200 ± 368	2480 ± 758
AUC_∞ (ng·h/mL)	1230 ± 384	2540 ± 790
t_{max}[a] (h)	1.52 (1.02 - 2.02)	1.52 (1.02 - 2.02)
$t_{1/2,z}$ (h)	4.1 ± 1.0	4.4 ± 0.6

[a] Median (minimum - maximum)

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.2.3.2.2-1＞

(5) 薬力学的作用

(a) 主要評価項目

主要評価項目である OPC-61815 投与時の 12 誘導ホルター心電図 QTcF のベースラインからの変化量の時間を一致させたプラセボとの差（中心傾向解析結果）を表 2.7.6.3.1-5 に示した。OPC-61815 投与後の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の時間を一致させたプラセボとの差の両側 90%信頼区間（片側 95%信頼区間）の上限は，16 及び 32 mg 投与後の 8 時点すべてで 10 msec 未満であった。QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の時間を一致させたプラセボとの差は−5.1～2.7 msec であった。

モキシフロキサシン投与後の QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の時間を一致させたプラセボとの差の両側 98%信頼区間（片側 99%信頼区間）の下限は，5 時点（プロトコールで規定した投与後 1，1.5，2，3，4 時間）のうちの少なくとも 1 時点で 0 msec を上回った。QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の時間を一致させたプラセボとの差は 7.0～11.5 msec であった。

表 2.7.6.3.1-5　12 誘導ホルター心電図 QTcF（msec）のベースラインからの変化量の時間を一致させた OPC-61815 とプラセボとの差（薬力学的作用解析対象集団）

Time Point	OPC-61815 16 mg		OPC-61815 32 mg		Moxifloxacin 400 mg	
	LS Mean (SE)	90% CI	LS Mean (SE)	90% CI	LS Mean (SE)	98% CI
1 h postdose	1.8 (1.4)	[-0.4, 4.1]	0.9 (1.4)	[-1.4, 3.1]	10.8 (1.4)	[7.6, 14.0]
1.5 h postdose	2.7 (1.4)	[0.4, 4.9]	2.0 (1.4)	[-0.2, 4.2]	10.2 (1.4)	[7.0, 13.4]
2 h postdose	2.1 (1.4)	[-0.1, 4.4]	0.9 (1.4)	[-1.4, 3.1]	11.2 (1.4)	[8.0, 14.4]
3 h postdose	-0.5 (1.4)	[-2.8, 1.7]	-1.6 (1.4)	[-3.8, 0.7]	11.5 (1.4)	[8.3, 14.7]
4 h postdose	-4.1 (1.4)	[-6.3, -1.8]	-3.7 (1.4)	[-5.9, -1.5]	9.7 (1.4)	[6.5, 12.8]
6 h postdose	-3.5 (1.4)	[-5.7, -1.2]	-2.3 (1.4)	[-4.6, -0.1]	10.4 (1.4)	[7.2, 13.5]
12 h postdose	-4.9 (1.4)	[-7.1, -2.6]	-5.1 (1.4)	[-7.3, -2.8]	7.3 (1.4)	[4.1, 10.4]
24 h postdose	-0.9 (1.4)	[-3.1, 1.4]	-0.2 (1.4)	[-2.4, 2.1]	7.0 (1.4)	[3.8, 10.2]

Central tendency analysis is performed for subjects in the PD analysis set who appropriately completed all IMP treatments and for whom predose and postdose QT data are available for all 4 treatment periods.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

(b) QTcF のカテゴリー変化（副次的評価項目）

12 誘導ホルター心電図の QTcF のカテゴリー変化の発現割合（> 450 msec）を表 2.7.6.3.1-6 に，12 誘導ホルター心電図の QTcF 変化量のカテゴリー変化の発現割合（> 30 msec）を表 2.7.6.3.1-7 に示した。

絶対値で 450 msec を超える QTcF 間隔延長が投与後の 1 時点以上で認められた例数は，OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボ投与時にそれぞれ 1/47 例（2.1%），1/47 例（2.1%）及び 1/47 例（2.1%）であった。モキシフロキサシン 400 mg 投与時では 450 msec を超える QTcF

間隔延長が投与後に 1 時点以上で認められた例数は 6/48 例（12.5%）であった。1 例がすべての治験薬（OPC-61815 16 mg，32 mg，プラセボ及びモキシフロキサシン）投与後に 450 msec を超える QTcF 間隔延長を示した。480 及び 500 msec を超える QTcF 間隔延長を示した被験者は，いずれの治験薬投与後のいずれの時点でも認められなかった（資料番号 5.3.4.1-01，Table 11.5.3.3.2.1-2 及び Table 11.5.3.3.2.1-3 参照）。

ベースラインからの変化量が 30 msec を超える QTcF 間隔を示した被験者は，OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボ投与時のいずれにおいても認められなかった。モキシフロキサシン 400 mg 投与時に 1 例がベースラインからの変化量が 30 msec を超える QTcF 間隔を示した。60 msec を超える QTcF 間隔を示した被験者は，いずれの治験薬投与後においても認められなかった（資料番号 5.3.4.1-01，Table 11.5.3.3.2.2-2 参照）。

表 2.7.6.3.1-6　　12 誘導ホルター心電図の QTcF のカテゴリー変化の発現割合（>450 msec）（薬力学的作用解析対象集団）

Measurement Value >450 ms		OPC-61815 16 mg			OPC-61815 32 mg			Placebo			Moxifloxacin 400 mg		
Time Point		Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)
Overall (Postdose)		47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	6	(12.5)
Day 1	1 h predose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	30 min predose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	3	(6.4)	48	1	(2.1)
	15 min predose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	1 h postdose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	3	(6.3)
	1.5 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	48	3	(6.3)
	2 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	1	(2.1)
	3 h postdose	47	1	(2.1)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	5	(10.4)
	4 h postdose	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	47	1	(2.1)	48	2	(4.2)
	6 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	12 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
Day 2	24 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)

[a] Ne is number of subjects with numeric result for the given ECG parameter.

[b] n is the number of subjects with ECG of potential clinical relevance.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.2.1-1＞

表 2.7.6.3.1-7　　12 誘導ホルター心電図の QTcF 変化量のカテゴリー変化の発現割合（>30 msec）（薬力学的作用解析対象集団）

Change From Baseline >30 ms		OPC-61815 16 mg			OPC-61815 32 mg			Placebo			Moxifloxacin 400 mg		
Time Point		Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)	Ne[a]	n[b]	(%)
Overall (Postdose)		47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
Day 1	1 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	1.5 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	2 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	3 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	4 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	1	(2.1)
	6 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
	12 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)
Day 2	24 h postdose	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	47	0	(0.0)	48	0	(0.0)

[a] Ne is number of subjects with numeric result for the given ECG parameter.

[b] n is the number of subjects with ECG of potential clinical relevance.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.3.2.2-1＞

(c)　心電図の波形パターン（副次的評価項目）

OPC-61815 32 mg，プラセボ及びモキシフロキサシン投与後に数例で心電図パターンの変化（第一度ＡＶブロック，非特異的心室内伝導遅延，早期再分極及びＵ波異常）が認められたが，いずれも臨床的に重要な変化とは判断されず，いずれの心電図パターンの異常も有害事象として報告されなかった。

(d)　血漿中 OPC-61815 フリー体濃度と QTcF 変化量の関係（副次的評価項目）

線形混合効果モデルによる血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.1-8 に，血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量の散布図を図 2.7.6.3.1-3 に示した。

線形混合効果モデルでの血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する時間を一致させてプラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量の傾きは 0.00155（95%信頼区間:0.00088～0.00221）と正の値であったが，想定される臨床用量範囲では臨床的に重要な影響はないことが示唆された。

表 2.7.6.3.1-8　　線形混合効果モデルによる血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量（薬物動態解析対象集団）

Effect	Estimate (SE)	Degrees of Freedom	t-value	p-value	95% CI	
					Lower	Upper
Intercept	-1.81514 (1.11239)	46	-1.63	0.1096	-4.05426	0.42399
Concentration (ng/mL)	0.00155 (0.00033)	46	4.69	0.0000	0.00088	0.00221

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 11.5.3.4-1＞

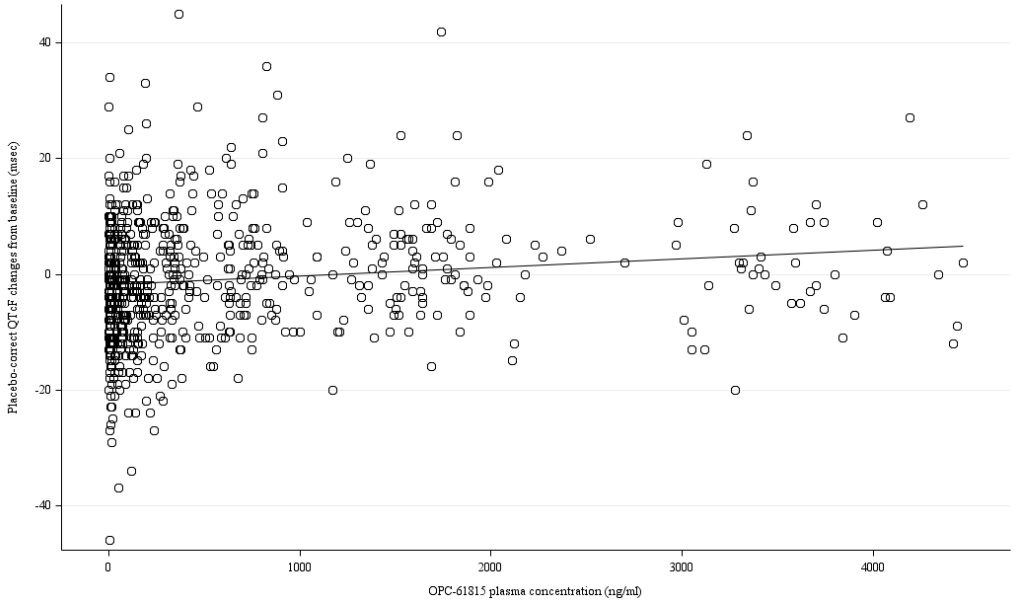


図 2.7.6.3.1-3　　血漿中 OPC-61815 フリー体濃度に対する QTcF のプラセボ補正したベースラインからの変化量の散布図（薬物動態解析対象集団）

＜資料番号 5.3.4.1-01：Figure 11.5.3.4-1＞

(6)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボが各 47/48 例（97.9%）に静脈内投与された。モキシフロキサシン錠 400 mg は 48/48 例（100.0%）に経口投与された（資料番号 5.3.4.1-01，Table 12.1-1 参照）。

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.3.1-9 に示した。重症度別有害事象は総括報告書に示した（資料番号 5.3.4.1-01，CT-8.4 参照）。

有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 投与後で 6.4%（3/47 例），OPC-61815 32 mg 投与後で 10.6%（5/47 例），プラセボ投与後で 4.3%（2/47 例）及びモキシフロキサシン 400 mg 投与後で 2.1%（1/48 例）であった。すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.4.1-01，CT-8.4 参照）。

表 2.7.6.3.1-9　　すべての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 16 mg (N = 47) n (%)	OPC-61815 32 mg (N = 47) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 48) n (%)
Subject with any TEAEs[a]	3 (6.4)	5 (10.6)	2 (4.3)	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血管穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	0 (0.0)
毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.1)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.0

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.3.1-10 に示した。重症度別副作用は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.4.1-01，CT-8.5 参照）。

発現した副作用はそう痒症のみであった。そう痒症の発現割合は，OPC-61815 32 mg 投与後で 8.5%（4/47 例），OPC-61815 16 mg 投与後で 2.1%（1/47 例）であった。1 例が OPC-61815 16 及び 32 mg の両投与期の投与後にそう痒症を発現した。すべてのそう痒症の重症度は軽度であった。プラセボ及びモキシフロキサシン投与後の副作用は報告されなかった。

表 2.7.6.3.1-10　　すべての副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 16 mg (N = 47) n (%)	OPC-61815 32 mg (N = 47) n (%)	Placebo (N = 47) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (N = 48) n (%)
Subject with any TEAEs[a]	1 (2.1)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (2.1)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.0

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.4.1-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii) その他の重篤な有害事象

その他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

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(f) 特に注目すべき有害事象

7 日間反復投与時の薬物動態試験（263-[redacted]-001）で高頻度に報告された有害事象から選択した特に注目すべき有害事象（2.7.6.2.3.3(6)(f)）を抽出して検討した。

本治験では，特に注目すべき有害事象のうちそう痒症のみが OPC-61815 16 mg 投与後の 1/47 例（2.1%）及び OPC-61815 32 mg 投与後の 4/47 例（8.5%）に発現した（表 2.7.6.3.1-9）。1 例が OPC-61815 16 及び 32 mg の両投与期の投与後にそう痒症を発現した。すべてのそう痒症の重症度は軽度であり，OPC-61815 との関連はありと判断された（資料番号 5.3.4.1-01，CT-8.5 参照）。

OPC-61815 16 mg，32 mg 及びプラセボ投与後にそう痒症を発現した被験者を対象にプリックテストを実施した。そう痒症を発現したすべての被験者でプリックテストの結果は陰性であった（資料番号 5.3.4.1-01，16.4 PDATA-13 参照）。

(g) 臨床検査

臨床検査値のベースラインからの平均変化量は，いずれのパラメータにおいても治験薬投与間で臨床的に重要な変動は認められなかった。

(h) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は，いずれのパラメータにおいても治験薬投与間で臨床的に重要な変動は認められなかった。

(i) 心電図検査

心電図のいずれのパラメータにおいてもベースラインからの変化が臨床的に重要な変動を示した被験者は認められなかった。心電図所見に関連した有害事象はいずれの被験者でも報告されなかった。

(7) 結論

- OPC-61815 について，時間を一致させ，プラセボ補正した QTcF のベースラインからの変化量を算出した。OPC-61815 16 及び 32 mg 投与後のすべての時点で，QTcF のベースラインからの変化量の点推定値は 5 msec を上回ることなく，両側 90%の信頼区間の上限はベースラインから 10 msec を上回ることはなかった。これらの結果から，ICH Guideline E14 に準じ，OPC-61815 投与後に QTcF 延長が認められないことが示された。
- OPC-61815 16 及び 32 mg の 1 時間をかけた静脈内投与の忍容性は良好であることが示された。

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

2.7.6.4.1　うっ血性心不全患者を対象とした非劣性検証試験（日本人：263-102-00003 試験，添付資料番号 5.3.5.1-01）【評価資料】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者を対象に，OPC-61815 注 16 mg の 5 日間静脈内投与又はトルバプタン錠 15 mg の 5 日間経口投与後の体重変化量を主要評価項目として，OPC-61815 注 16 mg のトルバプタン錠 15 mg に対する非劣性を検証すること また，OPC-61815 注 16 mg のその他の有効性，安全性，薬力学的作用，及び薬物動態をトルバプタン錠 15 mg と比較検討すること
試験デザイン	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間，非劣性検証
対象	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす患者を組入れた。 **スクリーニング期** 1) 以下のいずれかの利尿薬治療（経口剤）を実施している患者（導入期より開始予定の患者も含む） • フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 • ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬（類似薬含む）との併用（用量は問わない） • ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用（用量は問わない） 注）併用する利尿薬の種類，用量に関する規定は以下のとおりとした。 a) フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 ブメタニド錠：1 mg，アゾセミド錠：60 mg，トラセミド錠：8 mg b) サイアザイド系利尿薬（類似薬含む） ヒドロクロロチアジド錠，トリクロルメチアジド錠，ベンチルヒドロクロロチアジド錠，メフルシド錠 c) 抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬 スピロノラクトン錠/細粒，トリアムテレンカプセル 2) 過剰な体液貯留により，下肢浮腫，肺うっ血又は頚静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者。肺うっ血については，同意取得前

項目	内容
	14 日以内に胸部 X 線撮影を実施しており，肺うっ血があることを確認できれば，組み入れてもよいこととした。 3) 20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点） 4) 入院患者又は導入期前日（Day −4）から治療期終了まで入院可能な患者 5) 経口剤の服用可能な患者 6) 同意能力のある患者 **導入期** 薬剤の適切な有効性評価を行うために，下記の選択基準（導入期）を満たし，治療期への移行が妥当と治験責任又は分担医師が判断した被験者を治療期へ移行させた。 7) 下肢浮腫，頚静脈怒張（導入期 Day −1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者 8) 導入期に利尿薬の用法･用量を変更することなく投与された患者 9) 治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day −2 と Day −1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する患者は除外した。 1) 急性心不全患者 2) 主因が非心原性のうっ血症状を有する患者 3) 補助循環装置を装着している患者 4) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • 循環血液量の減少が疑われる患者 • 肥大型心筋症（拡張相を除く） • 弁狭窄が有意な弁膜疾患 • 適切な水分補給が困難な肝性脳症 5) 急性心筋梗塞がスクリーニング検査前 30 日以内にみられた患者 6) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症 7) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • コントロール不良の糖尿病 • 無尿 • 尿路の狭窄，結石，腫瘍などによる尿排泄障害 8) 以下の既往症を有する患者 • 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前 30 日以内の持続性心室頻拍又は心室細動の既往 • スクリーニング検査前 6 ヵ月以内の脳血管障害の既往（無症候性の脳梗塞を除く）

項目	内容
	• ベンザゼピン系薬物（本剤の成分，トルバプタン，モザバプタン塩酸塩，塩酸ベナゼプリル）に対する過敏症又は特異反応の既往 9) BMI［体重 (kg) ÷ 身長 $(m)^2$］が 35 kg/m^2 を超える病的な肥満の患者 10) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者 11) 以下のいずれかの臨床検査異常値が認められる患者 総ビリルビン > 3.0 mg/dL，血清クレアチニン > 3.0 mg/dL，血清 Na < 125 mEq/L，血清 Na > 147 mEq/L，血清 K > 5.5 mEq/L 12) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む） 13) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者 14) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性 15) 生殖可能で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，治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者 16) スクリーニング検査前 28 日以内にトルバプタンの投与を受けた患者 17) 過去に OPC-61815 の臨床試験に参加し，OPC-61815（実薬）の投与を受けたことのある患者 18) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 19) 上記以外で，治験責任又は分担医師が不適当と判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPC-61815 凍結乾燥バイアル 16 mg（[redacted]） プラセボ凍結乾燥バイアル（[redacted]） **対照薬** トルバプタン錠 15 mg（[redacted]） プラセボ錠（[redacted]）
用量及び投与方法	本治験では盲検性を維持するためダブルダミー法を使用した。被験者には OPC-61815 注 16 mg 及びプラセボ錠，又はプラセボ注及びトルバプタン錠 15 mg のいずれかの組み合わせの治験薬が投与された。トルバプタン錠 15 mg 又はそのプラセボ錠のいずれか 1 日 1 回 1 錠を経口投与後，直ちに OPC-61815 注 16 mg 又はそのプラセボのいずれかを 1 時間かけて 1 日 1 回静脈内投与した。投与期間は 5 日間とした。
投与期間	5 日間
目標被験者数	288 例（各群 144 例）

項目	内容
目標被験者数の設定根拠	主要評価項目である最終投与時（治験薬最終投与翌日）の体重のベースライン（Day 1 治験薬投与前）からの変化量において，トルバプタン錠 15 mg に対する OPC-61815 注 16 mg の非劣性を検証するために必要な被験者数を検討した。 トルバプタン心性浮腫の臨床開発において，プラセボ対照でトルバプタン錠 15 mg 群を設定した試験は 2 試験実施された。トルバプタン第 II 相試験（治験実施計画書番号 156-03-001）及びトルバプタン第 III 相試験（治験実施計画書番号 156-06-002）において，Day 5 翌朝までの最終投与時の体重変化量（kg）について投与前の体重（kg）を共変量とした共分散分析を行ったところ，トルバプタン錠 15 mg 群とプラセボ群との差（群間差）の最小二乗平均はそれぞれ，−0.99（95%信頼区間：−1.57～−0.42）及び−0.96（95%信頼区間：−1.37～−0.55）であった。これらの信頼区間上限を参考に，95%の確率で確実に期待できるトルバプタン錠 15 mg 群とプラセボ群との体重減少量の差の最小値（体重変化量としては最大値）は 0.42～0.55 の範囲にあると考え，トルバプタンの第 III 相試験におけるトルバプタン錠 15 mg 群とプラセボ群の群間差 0.96 の半分に相当する 0.48 を非劣性マージンとした。 非劣性マージンを 0.48 とし，検出力を 90%，有意水準を 5%，トルバプタンの第 III 相試験のトルバプタン錠 15 mg 群の Day 5 翌朝までの値を用い，トルバプタン錠 15 mg 群（以下，トルバプタン 15 mg 群）及び OPC-61815 注 16 mg 群（以下，OPC-61815 16 mg 群）における最終投与時の体重のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差をともに −1.30 ± 1.25 とすると，必要な被験者数は 288 例（各群 144 例）となった。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 各規定時期から Day 6 終了時・中止時検査までの間，表 2.7.6.4.1-31 に示す薬剤の使用を禁止した。 **併用制限薬/療法** 導入期から投与終了（中止）時検査までの間，以下の条件で OPC-61815 及びトルバプタン以外の薬剤及び治療法を併用可能とした。 1) バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬及び SGLT2 阻害薬は，導入期開始から投与終了（中止）時検査までの間，用法･用量を変更しないこととした。 2) 体液貯留状態，基礎疾患の病態に影響すると考えられる表 2.7.6.4.1-33 に示した薬剤は，用法・用量を変更しないこととした。 3) 食事療法（塩分制限）をしている場合は，食事中の塩分量を変更

項目	内容
	しないこととした。
評価項目	**有効性** 主要評価項目： 最終投与時（治験薬最終投与翌日）の体重のベースライン（Day 1 治験薬投与前）からの変化量 副次的評価項目： うっ血性所見（下肢浮腫，肺うっ血，頚静脈怒張，肝腫大，心胸郭比，肺ラ音，III 音），NYHA 心機能分類 **薬物動態** OPC-61815（フリー体），トルバプタン（OPC-41061）の血漿中薬物濃度 **薬力学的作用** 1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支，血清 Na 濃度，血清 K 濃度，血清浸透圧，バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度，血漿中 BNP 濃度，血漿中レニン活性，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン I 濃度），1 日尿中 Na 排泄量，1 日尿中 K 排泄量，尿浸透圧 **安全性** 有害事象，臨床検査（妊娠検査を含む），身体所見，バイタルサイン（血圧，脈拍，体温），12 誘導心電図
解析方法	最大の解析対象集団は，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を対象とした。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 群の群間の最小二乗平均の差と両側 95%信頼区間を求め，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。 各時期について，投与群ごとに実測値及びベースラインからの体重の変化量及び変化率の記述統計量を算出した。
治験依頼者	大塚製薬株式会社
治験実施医療機関	国内 72 施設
治験期間	2019 年 1 月 16 日～2020 年 7 月 29 日

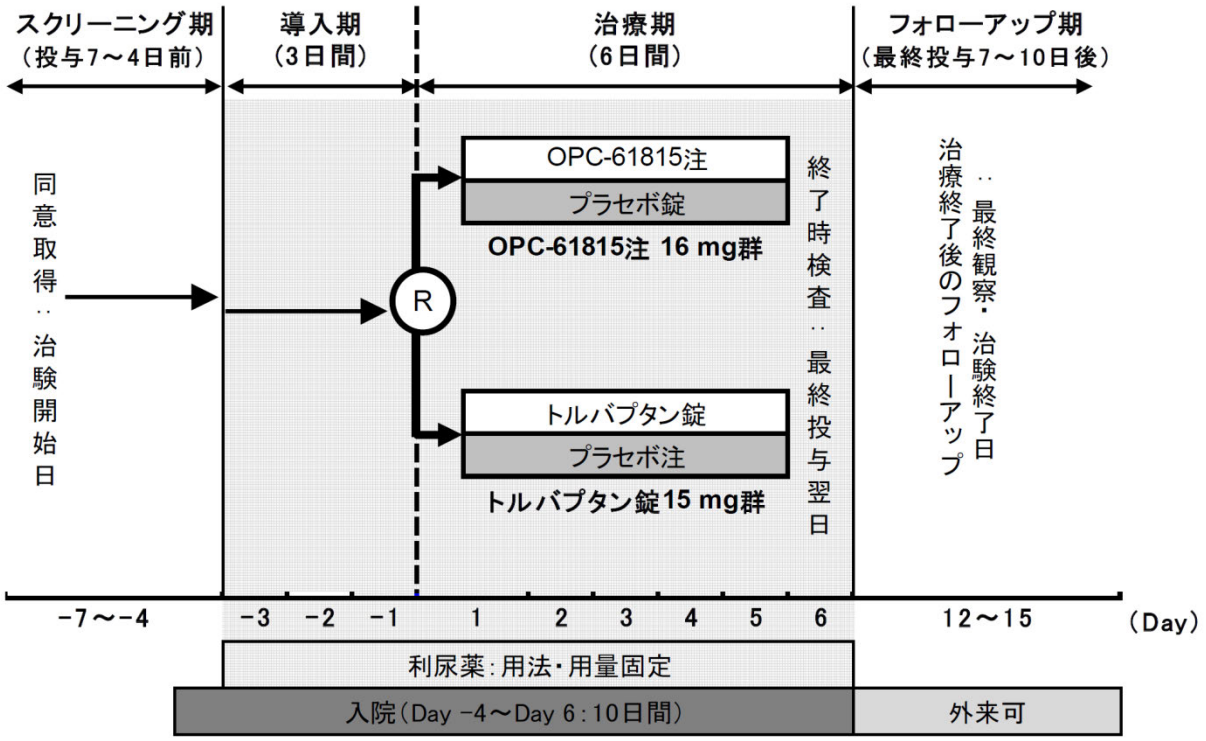


図 2.7.6.4.1-1　　試験デザイン

R：無作為割付け

注）何らかの理由により 5 日未満で治験薬の投与を中止した場合も，可能な限り治験薬最終投与翌日に Day 6 の終了時検査と同様の検査を実施し，治験薬最終投与後 7～10 日の間にフォローアップを行うこととした。

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 図 3.1-1 より作成＞

2.7.6.4.1.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1　　治験スケジュール

時期（Day）／項目	Screening		導入期			治療期						Follow-up
	−7〜−4	−4	−3	−2	−1	1	2	3	4	5	Day 6 /中止時 (最終投与翌日)	Day12〜15 /最終投与後 7〜10 日
同意取得	◆											
DNA 保存の同意取得	○（任意参加）											
被験者背景	◆											
選択/除外基準	◆				◆							
併用薬/併用療法の確認	←											→
被験者登録，割付 [a]	◆					●					◆	
入院		←										→
治験薬投与						◎	◎	◎	◎	◎		
治験薬投与状況の確認						←				→		
血漿中薬物濃度						■	●				(◆)[h]	
1 日尿量，1 日飲水量，尿中 Na，K 濃度，尿浸透圧			←	←	←	←	←	←	←	→		
血清 Na 濃度 [b]，K 濃度 [b]	◆					●■	●	●	●	●	●	◆
血清浸透圧，バイオマーカー[c]						●					●	
体重	◆		●	●	●	●	●	●	●	●	●	◆
うっ血性所見 [d]	◆		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
胸部 X 線撮影 [e]（心胸郭比，肺うっ血）	◆		◆ 導入期中に 1 回								◆	
NYHA 心機能分類			◆ 導入期中に 1 回								◆	
有害事象	←											→
臨床検査	◆					●					●	◆
身体所見	◆		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
バイタルサイン（血圧，脈拍，体温）	◆		●	●	●	●	●	●	●	●	●	◆
12 誘導心電図 [f]	◆					●■		◆			◆	
尿妊娠検査（可能性のある女性被験者のみ）	◆											◆
DNA 保存 [g]						○						

●：朝食前，◎：朝食後，■：Day 1 治験薬投与後の規定の時刻（16.1.1 表 3.7-2 参照），◆：可能な時刻

○：任意項目（事前に DNA 保存を合意した医療機関で，DNA 保存の文書同意を得た被験者を対象に実施した。）

[a] 被験者登録，割付け：
IWRS にて，スクリーニング，Day 1 に被験者の登録，割付けをそれぞれ行った。すべての選択基準に合致し，除外基準に抵触しない被験者に治験薬を割付けた。割付けは原則として Day 1（やむを得ない場合 Day −1 も可とし，Day −1 に割付けを行った場合は併用利尿薬に係る選択基準を満たしていることを Day 1 に再確認することとした）に行った。また，治験薬投与，治験終了又は中止（終了時/中止時）の情報も IWRS に登録した。

[b] 治療期の血清 Na 及び K 濃度測定については，集中測定とともに治験実施医療機関でも実施した。各治験実施

医療機関で治療期の血清 Na 及び K 濃度の測定が困難な場合には血漿 Na 及び K 濃度を測定した。同一被験者では，Na 及び K 濃度の測定に用いる検体を血清又は血漿のいずれかに統一した。ただし，各治験実施医療機関で血漿 Na 及び K 濃度を測定する場合も集中測定では血清 Na 及び K 濃度を測定した。

[c] バイオマーカー：血漿中 AVP，BNP 濃度，血漿中レニン活性，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン I 濃度

[d] うっ血性所見：下肢浮腫，頚静脈怒張，肝腫大，肺ラ音，III 音

[e] 胸部 X 線撮影：心胸郭比，肺うっ血
治験参加前の診察で胸部 X 線撮影が実施されている場合，スクリーニング検査時に実施せず，治験参加前の診察時の撮像（ただし，同意取得前 14 日以内とする）を基に心胸郭比及び肺うっ血を評価することを可能とすることとした。

[f] 12 誘導心電図の測定時期：Day 1 は朝食前及び投与開始後 1～2 時間，その他は可能な時刻に測定した。また，治療期の 12 誘導心電図の規定の測定がない時期に，各治験実施医療機関又は集中測定の血清 K 濃度が 5.5 mEq/L を超えたことを確認した場合は，規定外検査として追加で 12 誘導心電図を測定することとした。

[g] DNA 保存：原則として投与初日（Day 1）の投与前に採血を行った。同意は DNA 保存用採血までに取得した。採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は，治験期間中の可能な時期に再採血を実施することとした。

[h] 血漿中薬物濃度の測定を中止時のみ可能な時刻に実施した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 表 3.7-1 より作成＞

2.7.6.4.1.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.6.4.1-2 に示した。

294 例が無作為化され，294 例（OPC-61815 16 mg 群 149 例，トルバプタン 15 mg 群 145 例）に治験薬が投与された。OPC-61815 16 mg 群の 90.6%（135/149 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 93.1%（135/145 例）が治験薬の投与を完了した。OPC-61815 16 mg 群の 9.4%（14/149 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 6.9%（10/145 例）が治験薬の投与を中止した。最も多かった中止理由は OPC-61815 16 mg 群では有害事象（5.4%，8 例），トルバプタン 15 mg 群では有害事象及び治験責任又は分担医師の判断（いずれも 2.1%，3 例）であった。

表 2.7.6.4.1-2　　被験者の内訳及び中止理由

Subjects	OPC-61815 16 mg N (%)[a]	Tolvaptan 15 mg N (%)[a]	Total N (%)[a]
Screened	-	-	362
Randomized	149	145	294
IMP administered	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)
Completed	135 (90.6)	135 (93.1)	270 (91.8)
Discontinued	14 (9.4)	10 (6.9)	24 (8.2)
Adverse event	8 (5.4)	3 (2.1)	11 (3.7)
AST/ALT was increased to 3 times ULN or higher	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
Serum or plasma sodium increased by 12 mEq/L or more within 24 hours after start of IMP administration	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.4)
Serum or plasma sodium increased to	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)

Subjects	OPC-61815 16 mg N (%)[a]	Tolvaptan 15 mg N (%)[a]	Total N (%)[a]
155 mEq/L or higher			
Other	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)
Protocol deviation	4 (2.7)	2 (1.4)	6 (2.0)
Physician decision	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)
Safety analysis set[b]	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)
Full analysis set[c]	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)
PK analysis set[d]	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)
PD analysis set[e]	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)

[a] Percentages were based on the number of randomized subjects.

b Subjects who received at least one dose of IMP were included in the safety analysis.

c Subjects who received at least one dose of IMP and had at least one postbaseline weight measurement were included in the full analysis.

d Of the subjects in the safety analysis set, those in whom plasma drug concentration was measured were included in the PK analysis.

e Subjects who received at least one dose of IMP and had at least one postbaseline PD measurement were included in the PD analysis.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 10.1-1＞

(2) 解析したデータセット

安全性解析対象集団，最大の解析対象集団（FAS），薬物動態解析対象集団，薬力学解析対象集団には，いずれも 294 例全例（OPC-61815 16 mg 群 149 例，トルバプタン 15 mg 群 145 例）が採用された（表 2.7.6.4.1-2）。

(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 2.7.6.4.1-3，ベースラインの病態の評価を表 2.7.6.4.1-4 に示した。

被験者の男性の割合は OPC-61815 16 mg 群で 75.2%，トルバプタン 15 mg 群で 67.6%であった。平均年齢は OPC-61815 16 mg 群で 74.0 歳（範囲：40～85 歳）であり，トルバプタン 15 mg 群で 75.4 歳（範囲：47～85 歳）であった。平均体重は OPC-61815 16 mg 群で 63.3 kg であり，トルバプタン 15 mg 群で 61.0 kg であった。人口統計学的及び他の基準値の特性は，投与群間で類似していた。

表 2.7.6.4.1-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Characteristics		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)
Sex (n [%])	Male	112 (75.2%)	98 (67.6%)	210 (71.4%)
	Female	37 (24.8%)	47 (32.4%)	84 (28.6%)
Age (years)	Mean (SD)	74.0 (10.2)	75.4 (8.2)	74.7 (9.3)
	Median	78.0	78.0	78.0
	Range (min - max)	40 - 85	47 - 85	40 - 85
Age group 1 (n [%])	20 - 29	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	30 - 39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	40 - 49	8 (5.4%)	1 (0.7%)	9 (3.1%)
	50 - 59	6 (4.0%)	10 (6.9%)	16 (5.4%)
	60 - 69	24 (16.1%)	12 (8.3%)	36 (12.2%)
	70 - 79	53 (35.6%)	72 (49.7%)	125 (42.5%)
	80 - 85	58 (38.9%)	50 (34.5%)	108 (36.7%)
Age group 2 (n [%])	< 65	26 (17.4%)	14 (9.7%)	40 (13.6%)
	≥ 65	123 (82.6%)	131 (90.3%)	254 (86.4%)
Weight (kg)[a]	Mean (SD)	63.3 (14.6)	61.0 (13.3)	62.1 (14.0)
	Median	61.9	60.2	61.3
	Range (min - max)	37.5 - 106.6	35.2 - 91.4	35.2 - 106.6
Height (cm)	Mean (SD)	160.5 (10.1)	159.1 (9.7)	159.8 (9.9)
	Median	162.0	160.5	160.9
	Range (min - max)	136.0 - 183.4	137.0 - 181.6	136.0 - 183.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.3 (4.0)	24.0 (4.0)	24.2 (4.0)
	Median	24.2	23.8	24.2
	Range (min - max)	14.6 - 34.8	16.2 - 34.0	14.6 - 34.8

[a] Weight at screening.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2-1＞

ベースラインの病態は投与群間で類似していた。NYHA 心機能分類では，クラス II の被験者が最も多く OPC-61815 16 mg 群で 67.8%，トルバプタン 15 mg 群で 65.5%，次いでクラス III の被験者が OPC-61815 16 mg 群で 22.8%，トルバプタン 15 mg 群で 17.9%であった。下肢浮腫の程度は，軽度が最も多く OPC-61815 16 mg 群で 65.1%，トルバプタン 15 mg 群で 57.9%，次いで中等度が OPC-61815 16 mg 群で 12.8%，トルバプタン 15 mg 群で 13.1%であった。下肢浮腫が認められなかった被験者は，OPC-61815 16 mg 群で 18.1%，トルバプタン 15 mg 群で 23.4%であった。頚静脈怒張の症状が認められた被験者は OPC-61815 16 mg 群で 35.6%，トルバプタン 15 mg 群で 40.7%であった。頚静脈怒張の測定値がある被験者は OPC-61815 16 mg 群で 34.9%であり，測定値（平均値 ± SD）は 4.0 ± 3.0 cm であった。トルバプタン 15 mg 群では，40.7%で，測定値（平均値 ± SD）は 4.4 ± 3.6 cm であった。肝腫大の症状が認められた被験者は OPC-61815 16 mg 群で 8.1%，トルバプタン 15 mg 群で 6.9%であった。いずれの群も症状が認められた全例から測定値が得られ，測定値（平均値 ± SD ）は OPC-61815 16 mg 群で 2.1 ± 0.8 cm，トルバプタン 15 mg 群では，1.5 ± 0.7 cm であった。肺うっ血の程度は軽度が最も多く OPC-61815 16 mg 群で 65.1%，

トルバプタン 15 mg 群で 67.6%，次いで中等度が OPC-61815 16 mg 群で 16.8%，トルバプタン 15 mg 群で 15.9%であった。肺うっ血が認められなかった被験者は，OPC-61815 16 mg 群で 17.4%，トルバプタン 15 mg 群で 16.6%であった。肺ラ音及び III 音が認められた被験者は OPC-61815 16 mg 群で 23.5%及び 27.5%，トルバプタン 15 mg 群で 13.1%及び 29.0%であった。心胸郭比の測定値（平均値 ± SD ）は両群ともに 59.1 ± 7.5%であった。

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が最も多かった（OPC-61815 16 mg 群 : 55.7%，トルバプタン 15 mg 群 : 50.3%）。併用した心不全治療薬では，β 遮断薬を併用していた被験者が最も多く（OPC-61815 16 mg 群 : 74.5%，トルバプタン 15 mg 群：72.4%），次いでアンジオテンシン受容体拮抗薬（OPC-61815 16 mg 群：34.2%，トルバプタン 15 mg 群：43.4%）であった。

表 2.7.6.4.1-4　ベースラインの病態の評価と治験薬投与開始日の併用薬の使用状況（FAS）

Baseline Disease/Characteristics		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)
Cardiothoracic ratio (%)	N	148	145	293
	Mean (SD)	59.1 (7.5)	59.1 (7.5)	59.1 (7.5)
	Median	58.0	58.0	58.0
	Range (min - max)	42.9 - 100.0	40.9 - 81.6	40.9 - 100.0
NYHA class	Class I	13 (8.7%)	23 (15.9%)	36 (12.2%)
	Class II	101 (67.8%)	95 (65.5%)	196 (66.7%)
	Class III	34 (22.8%)	26 (17.9%)	60 (20.4%)
	Class IV	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
Lower limb edema	None	27 (18.1%)	34 (23.4%)	61 (20.7%)
	Mild	97 (65.1%)	84 (57.9%)	181 (61.6%)
	Moderate	19 (12.8%)	19 (13.1%)	38 (12.9%)
	Severe	6 (4.0%)	8 (5.5%)	14 (4.8%)
Pulmonary congestion	None	26 (17.4%)	24 (16.6%)	50 (17.0%)
	Mild	97 (65.1%)	98 (67.6%)	195 (66.3%)
	Moderate	25 (16.8%)	23 (15.9%)	48 (16.3%)
	Severe	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Jugular venous distension	Yes	53 (35.6%)	59 (40.7%)	112 (38.1%)
	No	96 (64.4%)	86 (59.3%)	182 (61.9%)
Jugular venous distension[a]	Yes	52 (34.9%)	59 (40.7%)	111 (37.8%)
	No	96 (64.4%)	86 (59.3%)	182 (61.9%)
	Not done	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Jugular venous distension height (cm)[a]	N	52	59	111
	Mean (SD)	4.0 (3.0)	4.4 (3.6)	4.2 (3.3)
	Median	3.8	4.0	4.0
	Range (min - max)	0.3 - 13.0	0.3 - 14.0	0.3 - 14.0
Hepatomegaly	Yes	12 (8.1%)	10 (6.9%)	22 (7.5%)
	No	137 (91.9%)	135 (93.1%)	272 (92.5%)
Hepatomegaly[a]	Yes	12 (8.1%)	10 (6.9%)	22 (7.5%)

Baseline Disease/Characteristics		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)
	No	137 (91.9%)	135 (93.1%)	272 (92.5%)
Hepatomegaly (length)[a]	N	12	10	22
	Mean (SD)	2.1 (0.8)	1.5 (0.7)	1.8 (0.8)
	Median	2.0	1.3	2.0
	Range (min - max)	1.0 - 4.0	0.5 - 3.0	0.5 - 4.0
Pulmonary rales	Yes	35 (23.5%)	19 (13.1%)	54 (18.4%)
	No	114 (76.5%)	126 (86.9%)	240 (81.6%)
Third cardiac sound	Yes	41 (27.5%)	42 (29.0%)	83 (28.2%)
	No	108 (72.5%)	103 (71.0%)	211 (71.8%)
Daily urine volume	< 1500 mL	69 (46.3%)	82 (56.6%)	151 (51.4%)
	≥ 1500 mL	76 (51.0%)	57 (39.3%)	133 (45.2%)
	Not done	4 (2.7%)	6 (4.1%)	10 (3.4%)
Creatinine	< 2 mg/dL	135 (90.6%)	125 (86.2%)	260 (88.4%)
	≥ 2 mg/dL	14 (9.4%)	20 (13.8%)	34 (11.6%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AVP	≤ 3.1 ng/L	129 (86.6%)	114 (78.6%)	243 (82.7%)
	> 3.1 ng/L	20 (13.4%)	31 (21.4%)	51 (17.3%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Albumin	< 3 g/dL	9 (6.0%)	12 (8.3%)	21 (7.1%)
	≥ 3 g/dL	140 (94.0%)	133 (91.7%)	273 (92.9%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Use of loop diuretic	Monotherapy with loop diuretic	48 (32.2%)	59 (40.7%)	107 (36.4%)
	Loop diuretic + other diuretic	101 (67.8%)	86 (59.3%)	187 (63.6%)
Dose of loop diuretic[b]	< 40 mg/day	68 (45.6%)	46 (31.7%)	114 (38.8%)
	≥ 40 mg/day and < 80 mg/day	67 (45.0%)	89 (61.4%)	156 (53.1%)
	≥ 80 mg/day	14 (9.4%)	10 (6.9%)	24 (8.2%)
Category of diuretic	Monotherapy with loop diuretic[c]	50 (33.6%)	59 (40.7%)	109 (37.1%)
	Loop diuretic + thiazide diuretic	13 (8.7%)	10 (6.9%)	23 (7.8%)
	Loop diuretic + anti-aldosterone drug	83 (55.7%)	73 (50.3%)	156 (53.1%)
	Loop diuretic + thiazide diuretic + anti-aldosterone drug	3 (2.0%)	3 (2.1%)	6 (2.0%)
Thiazide diuretic	Yes	16 (10.7%)	13 (9.0%)	29 (9.9%)
	No	133 (89.3%)	132 (91.0%)	265 (90.1%)
Anti-aldosterone drug	Yes	86 (57.7%)	76 (52.4%)	162 (55.1%)
	No	63 (42.3%)	69 (47.6%)	132 (44.9%)
Drugs for heart failure	Yes	30 (20.1%)	29 (20.0%)	59 (20.1%)

Baseline Disease/Characteristics		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)
other than diuretics	No	119 (79.9%)	116 (80.0%)	235 (79.9%)
Digitalis product	Yes	7 (4.7%)	6 (4.1%)	13 (4.4%)
	No	142 (95.3%)	139 (95.9%)	281 (95.6%)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Yes	46 (30.9%)	35 (24.1%)	81 (27.6%)
	No	103 (69.1%)	110 (75.9%)	213 (72.4%)
β blocker	Yes	111 (74.5%)	105 (72.4%)	216 (73.5%)
	No	38 (25.5%)	40 (27.6%)	78 (26.5%)
Angiotensin receptor blocker	Yes	51 (34.2%)	63 (43.4%)	114 (38.8%)
	No	98 (65.8%)	82 (56.6%)	180 (61.2%)

Note: Baseline was defined as the run-in period for congestive symptoms, 24 hours before the start of IMP administration on Day 1 for daily urine volume, and before IMP administration on Day 1 for creatinine, AVP, and albumin.

[a] Subjects with a baseline value.

[b] Equivalent to dose of furosemide.

[c] Subject may have used a diuretic other than thiazide diuretic or anti-aldosterone drug.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 体重

最終投与時の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-5 に示した。

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，いずれの投与群もベースラインから減少した。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，95%信頼区間の上限は 0.48 以下であることから，OPC-61815 のトルバプタンに対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.4.1-5　最終投与時の体重（kg）のベースラインからの変化量（ANCOVA, FAS）

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	149	−1.67	−1.93	−1.41	−0.31	−0.68	0.06
Tolvaptan 15 mg	144	−1.36	−1.62	−1.10	-	-	-

Note: The ANCOVA used the baseline weight (before IMP administration on Day 1) as a covariate.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1＞

各時期の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-6 に，体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4.1-2 に示した。

体重は，いずれの投与群も Day 2（投与 1 日後）に大きく減少し，ベースラインからの変化量は OPC-61815 16 mg 群では，Day 2（投与 1 日後）−0.97 kg（平均値，以下同様）であった。

Day 3 以降も減少傾向が認められ，5 日間投与終了後の Day 6（投与 5 日後）の変化量は−1.63 kg であった。トルバプタン 15 mg 群では，それぞれ−0.82 kg，−1.28 kg であった。

表 2.7.6.4.1-6　　各時期の体重（kg）のベースラインからの変化量（FAS）

Treatment Group	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[c]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day −3	148	62.51	14.50	-	-	-
	Day −2	149	62.21	14.38	-	-	-
	Day −1	149	61.96	14.34	-	-	-
	Baseline	149	61.68	14.28	-	-	-
	Day 2	145	60.69	14.23	145	−0.97	0.80
	Day 3	142	60.78	13.99	142	−1.27	1.19
	Day 4	141	60.62	14.00	141	−1.38	1.47
	Day 5	140	60.55	13.97	140	−1.53	1.70
	Day 6	135	60.01	13.84	135	−1.63	1.78
	Follow-up	148	60.92	14.17	148	−0.89	2.70
	Time of final IMP administration	149	59.97	13.92	149	−1.71	1.92
Tolvaptan 15 mg	Day −3	145	60.18	13.24	-	-	-
	Day −2	145	59.93	13.20	-	-	-
	Day −1	145	59.70	13.20	-	-	-
	Baseline	145	59.48	13.20	-	-	-
	Day 2	142	58.75	13.08	142	−0.82	0.65
	Day 3	140	58.43	13.06	140	−0.99	0.88
	Day 4	136	58.18	12.83	136	−1.14	1.06
	Day 5	135	57.96	12.79	135	−1.23	1.21
	Day 6	135	57.90	12.73	135	−1.28	1.32
	Follow-up	144	58.68	12.52	144	−0.68	2.90
	Time of final IMP administration	144	58.14	12.82	144	−1.32	1.36

[a] Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-2＞

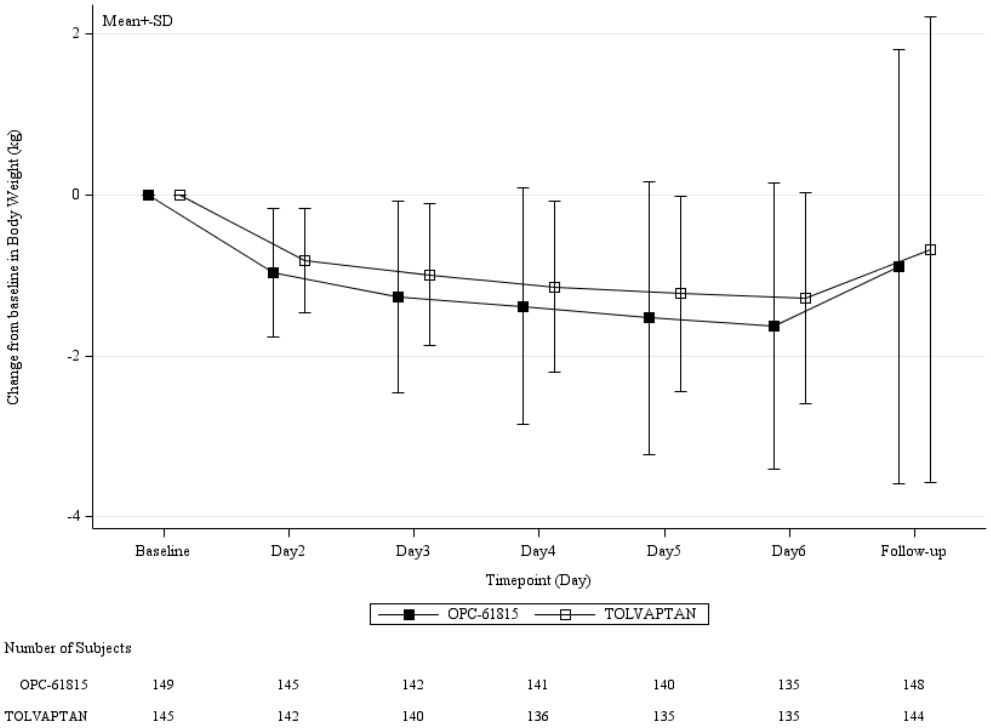


図 2.7.6.4.1-2　　体重のベースラインからの変化量の推移（FAS）

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.1.1-1＞

(b)　うっ血性所見

i)　下肢浮腫

ベースライン時に下肢浮腫を有する被験者での最終投与時の下肢浮腫の改善率を表 2.7.6.4.1-7 に示した。

最終投与時の下肢浮腫の改善率は OPC-61815 16 mg 群が 68.9%，トルバプタン 15 mg 群が 75.7%であった。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 −6.8%（−18.4，5.1）であった。最終投与時の下肢浮腫の改善率は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-7　　最終投与時の下肢浮腫の改善率（FAS）

Treatment Group	n[a]	Improved		Difference		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	122	84	(68.9)	−6.8	−18.4	5.1
Tolvaptan 15 mg	111	84	(75.7)	-	-	-

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

各時期の下肢浮腫の改善率を表 2.7.6.4.1-8 に，下肢浮腫の改善率の推移を図 2.7.6.4.1-3 に示した。

OPC-61815 16 mg 群では，Day 2 が 32.8%，Day 6 が 70.0%であった。トルバプタン 15 mg 群では，それぞれ 38.2%，74.5%であった。OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の下肢浮腫の改善率は治療期を通して同程度であった。いずれの群でも，下肢浮腫は治療期を通して改善した。

表 2.7.6.4.1-8　　各時期の下肢浮腫の改善率（FAS）

Treatment Group	Time Point	n[a]	Improved	
			n	(%)
OPC-61815 16 mg	Day 1	122	9	(7.4)
	Day 2	119	39	(32.8)
	Day 3	117	58	(49.6)
	Day 4	116	74	(63.8)
	Day 5	115	77	(67.0)
	Day 6	110	77	(70.0)
	Follow-up	122	89	(73.0)
	Time of final IMP administration	122	84	(68.9)
Tolvaptan 15 mg	Day 1	111	10	(9.0)
	Day 2	110	42	(38.2)
	Day 3	109	58	(53.2)
	Day 4	107	66	(61.7)
	Day 5	106	76	(71.7)
	Day 6	106	79	(74.5)
	Follow-up	110	82	(74.5)
	Time of final IMP administration	111	84	(75.7)

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.1-2＞

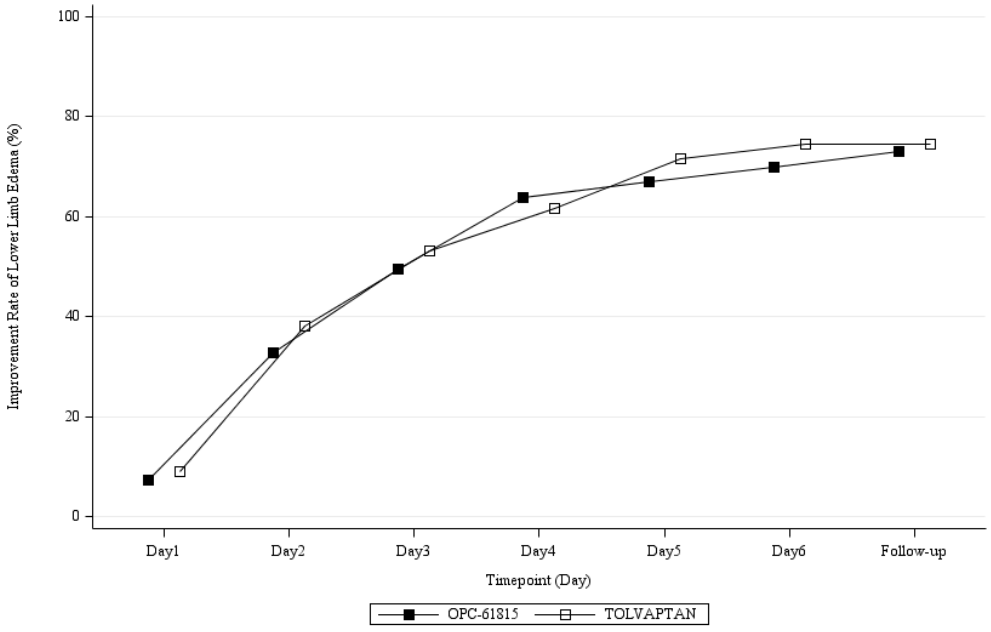


図 2.7.6.4.1-3　　下肢浮腫の改善率の推移（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.2.1.1-1＞

ベースライン時に下肢浮腫を有する被験者での最終投与時の下肢浮腫の消失率を表 2.7.6.4.1-9 に示した。

最終投与時の下肢浮腫の消失率は OPC-61815 16 mg 群が 59.8%，トルバプタン 15 mg 群が 58.6%であった。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 1.3%（−11.5，14.0）であった。最終投与時の下肢浮腫の消失率は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-9　　最終投与時の下肢浮腫の消失率（FAS）

Treatment Group	n[a]	Disappeared		Difference		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	122	73	(59.8)	1.3	−11.5	14.0
Tolvaptan 15 mg	111	65	(58.6)	-	-	-

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.1-3＞

ii)　頚静脈怒張

ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-10 に示した。

最終投与時の頚静脈怒張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 群が−2.89 cm（−3.45，−2.33），トルバプタン 15 mg 群が−3.15 cm（−3.68，−2.62）で，いずれの投与群もベースラインから減少した。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 0.26 cm（−0.52，1.03）であった。最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-10　最終投与時の頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量（FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	52	−2.89	−3.45	−2.33	0.26	−0.52	1.03
Tolvaptan 15 mg	59	−3.15	−3.68	−2.62	-	-	-

Note: The ANCOVA used the baseline value as a covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.2-1＞

ベースライン時に測定値がある被験者での各時期の頚静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-11 に，頚静脈怒張のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4.1-4 に示した。

OPC-61815 16 mg 群では，Day 2 が−1.17 cm（平均値，以下同様），Day 6 が−2.67 cm であった。トルバプタン 15 mg 群では，それぞれ−1.60 cm，−3.29 cm であった。OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群の頚静脈怒張のベースラインからの変化量は，治療期を通して同程度であった。いずれの群でも，頚静脈怒張は治療期を通して経時的に減少した。

表 2.7.6.4.1-11　各時期の頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量（FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

Treatment Group	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[c]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day −3	52	4.11	3.24	-	-	-
	Day −2	52	4.03	3.22	-	-	-
	Baseline	52	4.03	3.04	-	-	-
	Day 1	52	3.65	3.08	52	−0.38	1.47
	Day 2	50	2.76	2.76	50	−1.17	1.97
	Day 3	49	2.07	2.46	49	−1.89	2.74
	Day 4	49	1.51	2.22	49	−2.45	2.87
	Day 5	48	1.49	2.24	48	−2.49	3.04
	Day 6	45	1.24	2.19	45	−2.67	3.19
	Follow-up	51	1.23	2.40	51	−2.83	3.24
	Time of final IMP administration	52	1.27	2.14	52	−2.76	3.04

Treatment Group	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[c]	Mean	SD
Tolvaptan 15 mg	Day −3	59	4.56	3.90	-	-	-
	Day −2	59	4.38	3.83	-	-	-
	Baseline	59	4.36	3.57	-	-	-
	Day 1	59	3.91	3.61	59	−0.46	1.05
	Day 2	59	2.77	3.17	59	−1.60	2.36
	Day 3	58	2.07	2.65	58	−2.27	2.93
	Day 4	57	1.54	2.44	57	−2.80	3.16
	Day 5	55	1.42	2.31	55	−2.97	3.24
	Day 6	55	1.09	2.30	55	−3.29	3.41
	Follow-up	59	1.41	2.74	59	−2.96	3.61
	Time of final IMP administration	59	1.10	2.29	59	−3.26	3.31

[a] Baseline is defined as the run-in period.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.2-2＞

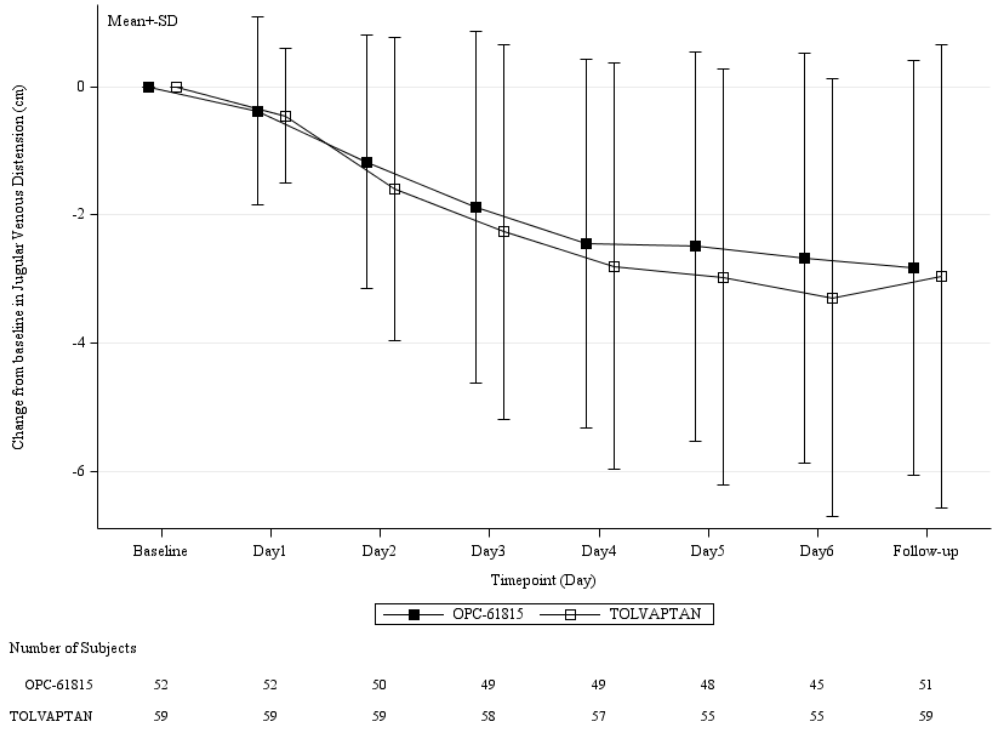


図 2.7.6.4.1-4　　頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量の推移（FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.2.1.2-1＞

iii) 肝腫大

ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-12 に示した。

最終投与時の肝腫大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 群が−0.93 cm（−1.44，−0.43），トルバプタン 15 mg 群が−0.88 cm（−1.43，−0.33）であり，ベースライン時に測定値がある被験者は少なかったが，いずれの投与群でも改善が認められた。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−0.06 cm（−0.83，0.71）であった。

表 2.7.6.4.1-12　最終投与時の肝腫大（cm）のベースラインからの変化量（ANCOVA，FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	12	−0.93	−1.44	−0.43	−0.06	−0.83	0.71
Tolvaptan 15 mg	10	−0.88	−1.43	−0.33	-	-	-

Note: The ANCOVA used the baseline value as a covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.3-1＞

ベースライン時に測定値がある被験者での各時期の肝腫大のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-13 に，肝腫大のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4.1-5 に示した。

OPC-61815 16 mg 群では，Day 2 が−0.33 cm（平均値，以下同様），Day 6 が−1.14 cm であった。トルバプタン 15 mg 群では，それぞれ−0.57 cm，−0.75 cm であった。肝腫大は，いずれの群でもベースライン時に測定値がある被験者は少なかったが，いずれの群でも治療期を通して経時的に減少した。

表 2.7.6.4.1-13　各時期の肝腫大（cm）のベースラインからの変化量（FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

Treatment Group	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[c]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Day −3	12	2.13	0.86	-	-	-
	Day −2	12	2.08	0.85	-	-	-
	Baseline	12	2.08	0.85	-	-	-
	Day 1	12	1.96	0.58	12	−0.13	0.31
	Day 2	12	1.75	0.58	12	−0.33	0.62
	Day 3	12	1.28	0.82	12	−0.81	0.67
	Day 4	12	1.08	0.82	12	−1.00	0.80
	Day 5	12	1.08	0.82	12	−1.00	0.80
	Day 6	11	0.95	0.79	11	−1.14	0.87
	Follow-up	12	0.79	0.86	12	−1.29	0.66
	Time of final IMP	12	1.04	0.81	12	−1.04	0.89

Treatment Group	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[c]	Mean	SD
	administration						
Tolvaptan 15 mg	Day −3	10	1.50	0.82	-	-	-
	Day −2	10	1.60	0.70	-	-	-
	Baseline	10	1.50	0.75	-	-	-
	Day 1	10	1.28	0.87	10	−0.22	0.63
	Day 2	10	0.93	0.96	10	−0.57	0.78
	Day 3	10	0.95	0.96	10	−0.55	0.90
	Day 4	10	0.83	0.97	10	−0.67	0.80
	Day 5	10	0.75	1.03	10	−0.75	0.86
	Day 6	10	0.75	1.03	10	−0.75	0.79
	Follow-up	10	0.60	1.07	10	−0.90	0.70
	Time of final IMP administration	10	0.75	1.03	10	−0.75	0.79

[a] Baseline is defined as the run-in period.

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

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.3-2＞

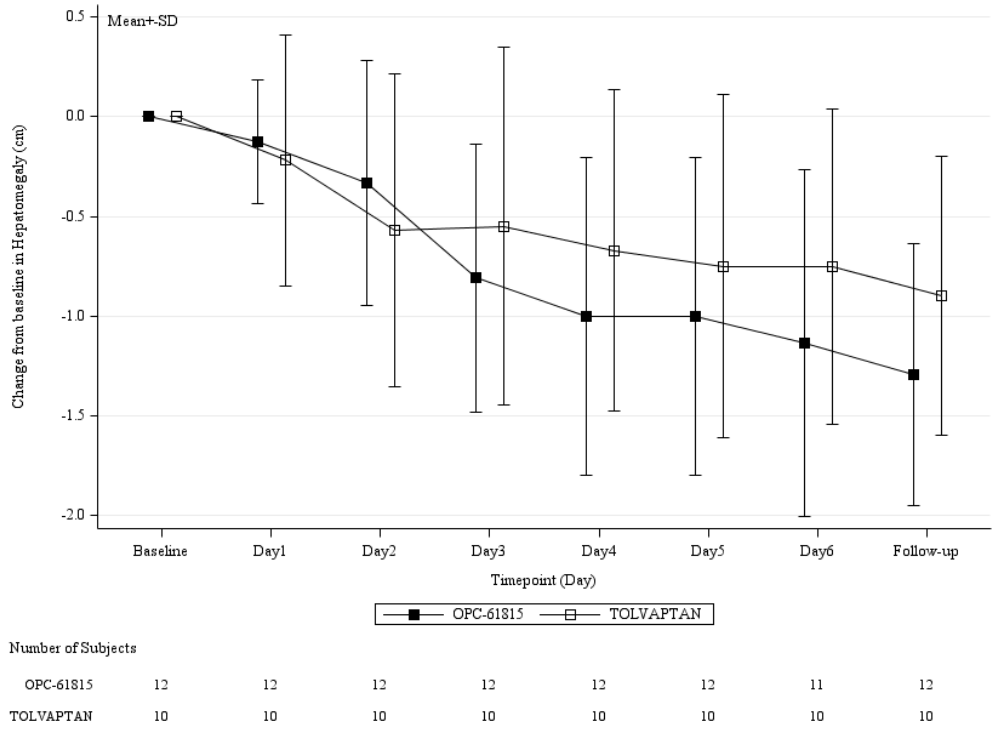


図 2.7.6.4.1-5　　肝腫大（cm）のベースラインからの変化量の推移（FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者）

平均値 ± 標準偏差

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.2.1.3-1＞

iv)　肺うっ血

ベースライン時に肺うっ血を有する被験者での最終投与時の肺うっ血の改善率を表 2.7.6.4.1-14 に，最終投与時の肺うっ血の消失率を表 2.7.6.4.1-15 に示した。

最終投与時の肺うっ血の改善率は，OPC-61815 16 mg 群が 56.1%，トルバプタン 15 mg 群が 64.7%であった。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 −8.6%（−21.0，4.0）であった。

最終投与時の肺うっ血の消失率は，OPC-61815 16 mg 群が 43.1%，トルバプタン 15 mg 群が 52.9%であった。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 −9.9%（−22.4，3.0）であった。

最終投与時の肺うっ血の改善率及び消失率は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-14　　最終投与時の肺うっ血の改善率（FAS）

Treatment Group	n[a]	Improved		Difference		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	123	69	(56.1)	−8.6	−21.0	4.0
Tolvaptan 15 mg	119	77	(64.7)	-	-	-

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.4-1＞

表 2.7.6.4.1-15　　最終投与時の肺うっ血の消失率（FAS）

Treatment Group	n[a]	Disappeared		Difference		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	123	53	(43.1)	−9.9	−22.4	3.0
Tolvaptan 15 mg	119	63	(52.9)	-	-	-

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.4-2＞

v)　肺ラ音

ベースライン時に肺ラ音を有する被験者での最終投与時の肺ラ音の消失率は，OPC-61815 16 mg 群が 74.3%，トルバプタン 15 mg 群が 78.9%であった。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−4.7%（−27.2，22.3）であった。最終投与時の肺ラ音の消失率は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.13 参照）。

vi)　III 音

ベースライン時に III 音を有する被験者での最終投与時の III 音の消失率は，OPC-61815 16

mg 群が 31.7%, トルバプタン 15 mg 群が 31.0%であった。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 0.8%（−19.5，21.2）であった。最終投与時の III 音の消失率は, OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.13 参照）。

vii) 心胸郭比

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-16 に示した。

最終投与時の心胸郭比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 群が−2.06%（−2.62，−1.51），トルバプタン 15 mg 群が−1.99%（−2.56，−1.42）であった。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−0.08%（−0.87，0.72）であった。最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.6.4.1-16　最終投与時の心胸郭比（%）のベースラインからの変化量（ANCOVA，FAS）

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	148	−2.06	−2.62	−1.51	−0.08	−0.87	0.72
Tolvaptan 15 mg	143	−1.99	−2.56	−1.42	-	-	-

Note: The ANCOVA used the baseline value as a covariate.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.7-1＞

(c) NYHA 心機能分類

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者での最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率を表 2.7.6.4.1-17 に示した。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上であった被験者のうち，最終投与時の NYHA 心機能分類がベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は，OPC-61815 16 mg 群が 44.9%（61 例/136 例），トルバプタン 15 mg 群が 42.5%（51 例/120 例）であった。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 2.4%（−10.2，14.6）であった。最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率は，OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち，3 段階改善した被験者は認められなかった。2 段階改善した被験者は，OPC-61815 16 mg 群で，3 例（クラス IV からクラス II：1 例，クラス III からクラス I：2 例），トルバプタン 15 mg 群で 4 例（クラス III からクラス I）であった。その他の被験者（OPC-61815 16 mg 群 58 例，トルバプタン 15 mg 群 47 例）は，1 段階改善した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-6.17 参照）。

表 2.7.6.4.1-17　　最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率（FAS）

Treatment Group	n[a]	Improved		Difference		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	136	61	(44.9)	2.4	−10.2	14.6
Tolvaptan 15 mg	120	51	(42.5)	-	-	-

[a] Number of subjects with a baseline of class II or more.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.2-1＞

(5)　薬物動態

(a)　血漿中薬物濃度

OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4.1-6 に示した。OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中 OPC-61815 フリー体濃度は，投与開始後 1 時間～1 時間 15 分で最も高い値を示し，その後低下した。

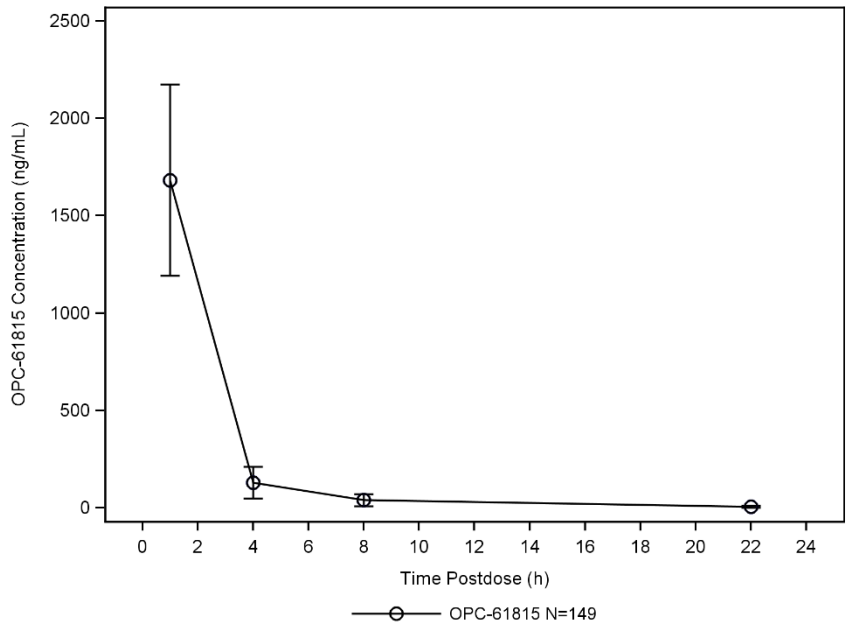


図 2.7.6.4.1-6　　OPC-61815 単回静脈内投与後の OPC-61815 フリー体の血漿中濃度推移（平均値 ± SD ）

Note: OPC-61815 indicates OPC-61815 free form.

The lower limit of quantification for OPC-61815 was 2.00 ng/mL.

For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below lower limit of quantification that occurred prior to and after the first measurable concentration were imputed to 0 (ng/mL) and missing.

Error bars indicate standard deviation (SD).

Pharmacokinetic sampling points of 1 to 1.25 h, 4 to 6 h, 8 to 12 h, and 22 to 24 h specified in the protocol are plotted at 1 h, 4 h, 8 h, and 22 h, respectively, in the figure.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.1-1＞

OPC-61815 単回静脈内投与及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与後のトルバプタンの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.4.1-7 に示した。OPC-61815 単回静脈内投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は，投与開始後 1 時間～1 時間 15 分で最も高い値を示し，その後低下した。トルバプタン 15 mg 単回経口投与後の平均血漿中トルバプタン濃度は投与後 4～6 時間で最も高い値を示し，その後低下した。

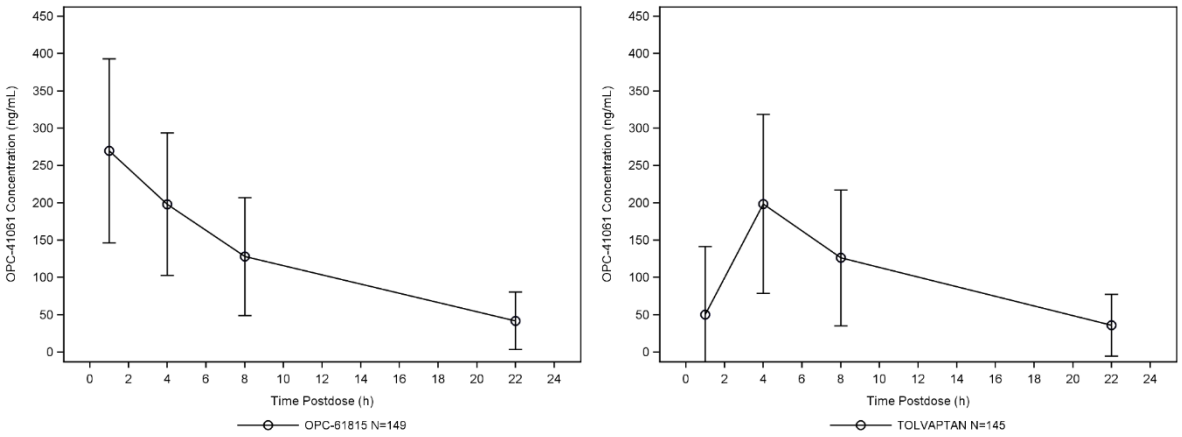


図 2.7.6.4.1-7　　OPC-61815 単回静脈内投与（左）及びトルバプタン 15 mg 単回経口投与（右）後のトルバプタンの血漿中濃度推移（平均値 ± SD）

Note: The lower limit of quantification for OPC-41061 was 2.00 ng/mL.
For calculation of descriptive statistics, plasma concentrations below lower limit of quantification that occurred prior to and after the first measurable concentration were imputed to 0 (ng/mL) and missing.
Error bars indicate standard deviation (SD).
Pharmacokinetic sampling points of 1 to 1.25 h, 4 to 6 h, 8 to 12 h, and 22 to 24 h specified in the protocol are plotted at 1 h, 4 h, 8 h, and 22 h, respectively, in the figure.
OPC-41061 = トルバプタン
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.2.3.1.2-1＞

(6)　薬力学的作用

(a)　1 日尿量，1 日飲水量，1 日水分収支

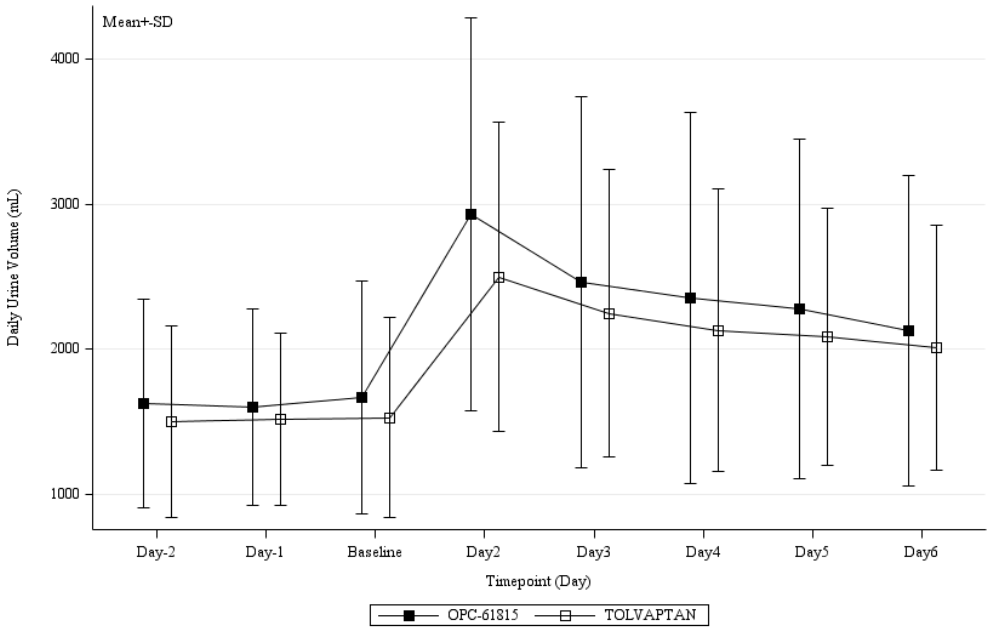
Day −2～6 の 1 日尿量の推移を図 2.7.6.4.1-8, 各時期の 1 日尿量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-18，各時期の 1 日飲水量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-19，各時期の 1 日水分収支のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-20 に示した。

1 日尿量は, OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通してベースラインから増加した。いずれの群でも 1 日尿量は Day 2 にベースラインから最も増加した。各時期の 1 日尿量及び 1 日尿量のベースラインからの変化量は，両群で同程度であった。

1 日飲水量は, OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の両群で治療期を通してベースラインから増加した。各時期の 1 日飲水量及び 1 日飲水量のベースラインからの変化量は，両群で同程度であった。

1 日水分収支のベースラインからの変化量は, OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群

の両群で治療期を通して負の値を示した。いずれの投与群でも，1 日水分収支は Day 2 にベースラインから最も減少した。各時期の 1 日水分収支のベースラインからの変化量は，両群で同程度であった。



Number of Subjects								
OPC-61815	140	142	145	137	139	140	135	129
TOLVAPTAN	138	141	139	136	135	133	132	132

図 2.7.6.4.1-8　　Day −2～6 の 1 日尿量の推移（薬力学的作用解析対象集団）

平均値 ± 標準偏差
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.5.3.3.1-1＞

表 2.7.6.4.1-18　各時期の 1 日尿量（mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	145	1666.8	799.2	-	-	-
	Day 2	137	2927.7	1356.0	135	1253.7	1085.0
	Day 3	139	2462.6	1280.6	136	779.3	1076.5
	Day 4	140	2352.5	1276.2	136	673.7	1066.3
	Day 5	135	2277.5	1169.0	133	578.1	977.7
	Day 6	129	2123.6	1070.0	128	457.2	960.3
Tolvaptan 15 mg	Baseline	139	1528.3	687.5	-	-	-
	Day 2	136	2497.6	1065.5	133	968.6	950.9
	Day 3	135	2246.5	990.4	131	728.0	928.6
	Day 4	133	2128.5	972.8	128	617.6	882.4
	Day 5	132	2087.9	885.3	127	582.5	744.0
	Day 6	132	2009.0	841.2	127	503.0	710.5

Note: Baseline was defined as during 24 hours before start of IMP administration on Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

表 2.7.6.4.1-19　各時期の 1 日飲水量（mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	149	1388.2	759.9	-	-	-
	Day 2	145	1852.4	971.9	145	446.9	641.9
	Day 3	142	1975.6	1007.0	142	560.2	676.7
	Day 4	141	1967.4	1053.1	141	553.7	804.5
	Day 5	140	1936.7	1039.2	140	517.2	758.9
	Day 6	135	1848.5	932.6	135	436.2	722.8
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	1318.1	802.7	-	-	-
	Day 2	142	1729.7	988.4	142	398.0	519.8
	Day 3	140	1858.9	1056.5	140	529.0	577.7
	Day 4	137	1832.9	1044.5	137	498.2	602.5
	Day 5	135	1811.7	1023.3	135	469.8	546.9
	Day 6	135	1765.5	1036.0	135	423.6	558.4

Note: Baseline was defined as during 24 hours before start of IMP administration on Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.1-2＞

表 2.7.6.4.1-20　各時期の 1 日水分収支（mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	145	−263.5	586.6	-	-	-
	Day 2	137	−1043.4	974.6	135	−780.0	886.7
	Day 3	139	−473.6	850.8	136	−212.1	778.4
	Day 4	140	−385.9	749.7	136	−113.9	641.3
	Day 5	135	−323.2	735.1	133	−48.5	590.5
	Day 6	129	−251.3	716.9	128	−1.6	669.9
Tolvaptan 15 mg	Baseline	139	−205.2	659.2	-	-	-
	Day 2	136	−776.5	935.9	133	−578.6	822.8
	Day 3	135	−379.6	872.8	131	−196.4	768.6
	Day 4	133	−287.3	743.3	128	−116.5	609.6
	Day 5	132	−261.8	742.1	127	−113.0	583.6
	Day 6	132	−221.1	725.3	127	−64.9	591.7

Note: Baseline was defined as during 24 hours before start of IMP administration on Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.1-3＞

(b)　尿浸透圧，1 日尿中電解質（Na，K）排泄量

各時期の尿浸透圧のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-21 に示した。

尿浸透圧は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で治療期を通してベースラインから低下した。両群の変化の程度は同様であった。

1 日尿中 Na 排泄量及び 1 日尿中 K 排泄量は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で治療期を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，PDT-12 及び PDT-13 参照）。

表 2.7.6.4.1-21　各時期の尿浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	144	367.8	128.3	-	-	-
	Day 2	135	219.4	61.4	134	−148.4	102.0
	Day 3	138	249.5	69.0	135	−116.8	104.7
	Day 4	139	265.2	81.4	135	−101.1	101.7
	Day 5	135	273.6	90.6	133	−91.2	104.8
	Day 6	129	274.8	80.5	128	−90.4	113.0
Tolvaptan 15 mg	Baseline	138	367.3	118.1	-	-	-
	Day 2	136	227.0	69.5	133	−139.3	93.7
	Day 3	134	254.9	81.8	130	−110.3	94.1
	Day 4	133	264.7	80.1	128	−100.4	95.2

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
	Day 5	131	263.7	82.3	126	−102.3	95.3
	Day 6	131	267.1	82.1	126	−99.3	108.2

Note: Baseline was defined as during 24 hours before start of IMP administration on Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.2-1＞

(c) 血清浸透圧，血清電解質（Na，K）濃度

血清浸透圧及び各時期の血清 Na 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-22，表 2.7.6.4.1-23 に示した。

Day 6 の血清浸透圧は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群でベースラインから上昇した。両群の変化の程度は同様であった。

血清 Na 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で Day 2 にベースラインから上昇し，治療期を通じてその濃度付近を維持した。両群の変化の程度は同様であった。

血清 K 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で治療期を通して注目すべき変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 11.5.3.3.3-3 参照）。

表 2.7.6.4.1-22　血清浸透圧（mOsm/kg）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	149	286.6	8.0	-	-	-
	Day 6	135	291.9	7.6	135	5.2	4.7
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	287.1	8.2	-	-	-
	Day 6	135	292.3	7.6	135	5.4	4.7

Note: Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.3-1＞

表 2.7.6.4.1-23　各時期の血清 Na 濃度（mEq/L）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point		n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
						n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	Predose	149	139.5	6.4	-	-	-
	Day 1	4 - 6 h postdose	149	139.4	3.8	149	0.0	5.9
		8 - 12 h postdose	149	139.6	3.9	149	0.1	6.0
	Day 2	-	146	141.0	3.6	146	1.4	5.8
	Day 3	-	141	141.4	3.7	141	1.9	6.0
	Day 4	-	141	141.2	3.5	141	1.7	6.1
	Day 5	-	140	140.6	3.5	140	1.1	6.4
	Day 6	-	135	140.4	3.3	135	0.9	6.4
	Follow-up	-	149	139.8	3.2	149	0.3	6.5
Tolvaptan 15 mg	Baseline	Predose	145	139.0	3.5	-	-	-
	Day 1	4 - 6 h postdose	144	139.0	3.7	144	0.0	1.9
		8 - 12 h postdose	144	139.7	3.9	144	0.8	2.4
	Day 2	-	143	141.3	3.7	143	2.3	2.1
	Day 3	-	140	141.5	3.6	140	2.6	2.1
	Day 4	-	137	141.1	3.7	137	2.2	2.2
	Day 5	-	135	140.7	3.4	135	1.8	2.3
	Day 6	-	135	140.8	3.4	135	1.9	2.5
	Follow-up	-	144	139.6	3.5	144	0.6	3.1

Note: Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.3-2＞

(d)　バイオマーカー

血漿中 AVP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-24，血漿中 BNP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-25，血清 NT-proBNP 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.1-26 に示した。

いずれのバイオマーカーも OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で変化の程度は同様であった。

Day 6 の血漿中 AVP 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群でベースラインからわずかに上昇した。

Day 6 の血漿中 BNP 濃度及び血清 NT-proBNP 濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群でベースラインから低下した。

Day 6 の血漿中レニン活性及び血清トロポニン濃度は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で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（資料番号 5.3.5.1-01，

Table 11.5.3.3.4-4，PDT-11 参照）。

表 2.7.6.4.1-24　血漿中 AVP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	149	2.03	2.12	-	-	-
	Day 6	135	5.80	4.48	135	3.85	3.45
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	2.47	3.08	-	-	-
	Day 6	135	5.69	4.55	135	3.22	3.68

Note: Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

Plasma AVP concentrations below the lower limit of quantification (< 0.4 ng/L) were set to 0.0 ng/L for calculation.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.4-1＞

表 2.7.6.4.1-25　血漿中 BNP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	148	290.42	412.70	-	-	-
	Day 6	135	219.38	261.21	134	−59.59	263.76
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	327.38	369.47	-	-	-
	Day 6	135	276.67	320.93	135	−50.80	131.24

Note: Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.4-2＞

表 2.7.6.4.1-26　血清 NT-proBNP 濃度（pg/mL）のベースラインからの変化量（薬力学的作用解析対象集団）

Treatment Group	Time point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
OPC-61815 16 mg	Baseline	148	2724.03	3201.37	-	-	-
	Day 6	135	2308.64	3152.45	134	−310.08	2104.58
Tolvaptan 15 mg	Baseline	145	2961.28	3727.70	-	-	-
	Day 6	135	2609.59	3446.85	135	−273.30	1593.14

Note: Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

[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.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.5.3.3.4-3＞

(7) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.4.1-27 に示した。

治験薬の平均投与期間は，OPC-61815 16 mg 群で 4.8 日，トルバプタン 15 mg 群で 4.8 日であり，いずれの投与群もほとんどの被験者が 5 日間投与された。

表 2.7.6.4.1-27　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

Extent of Exposure		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)
Duration of exposure (days)	Mean (SD)	4.8 (0.8)	4.8 (0.7)	4.8 (0.8)
	Median	5.0	5.0	5.0
	Range (min - max)	1.0 - 5.0	1.0 - 5.0	1.0 - 5.0
Duration of exposure	1 day	6 (4.0%)	3 (2.1%)	9 (3.1%)
	2 days	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (1.0%)
	3 days	1 (0.7%)	3 (2.1%)	4 (1.4%)
	4 days	1 (0.7%)	2 (1.4%)	3 (1.0%)
	5 days	140 (94.0%)	135 (93.1%)	275 (93.5%)

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.4.1-28 に，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.1-34 に示した。

有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群で 55.7%（83/149 例），トルバプタン 15 mg 群で 58.6%（85/145 例）であり，群間で類似していた。発現した有害事象の重症度は，OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症，心不全，心房細動，急性心不全，敗血症，胃前庭部毛細血管拡張症（各 1 例）及びトルバプタン 15 mg 群の僧帽弁閉鎖不全症，脳梗塞（各 1 例）が高度であったが，その他はいずれも軽度又は中等度であった。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は，OPC-61815 16 mg 群では脱水（10.1%，15 例），口渇（8.7%，13 例），高カリウム血症（6.0%，9 例），便秘（6.0%，9 例）であり，トルバプタン 15 mg 群では口渇（11.0%，16 例），便秘（6.2%，9 例），口内乾燥（5.5%，8 例）であった。このうち，OPC-61815 16 mg 群での発現割合がトルバプタン 15 mg 群よりも高かった有害事象は，脱水（OPC-61815 16 mg 群 10.1%，トルバプタン 15 mg 群 4.1%，以下同様），高カリウム血症（6.0%, 2.1%）であった。また，トルバプタン 15 mg 群での発現割合が OPC-61815 16 mg 群よりも高かった有害事象は，口渇（トルバプタン 15 mg 群 11.0%，OPC-61815 16 mg 群 8.7%，以下同様），口内乾燥（5.5%，2.7%）であった。

表 2.7.6.4.1-28　いずれかの群の 2%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 (N=149) n (%)		Tolvaptan (N=145) n (%)	
Subject With any TEAEs	83	(55.7)	85	(58.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	13	(8.7)	16	(11.0)
発熱	4	(2.7)	2	(1.4)
代謝および栄養障害				
脱水	15	(10.1)	6	(4.1)
高カリウム血症	9	(6.0)	3	(2.1)
高ナトリウム血症	4	(2.7)	3	(2.1)
高尿酸血症	4	(2.7)	1	(0.7)
心臓障害				
心室性頻脈	3	(2.0)	2	(1.4)
心房細動	2	(1.3)	3	(2.1)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	3	(2.0)	0	(0.0)
発疹	3	(2.0)	3	(2.1)
胃腸障害				
便秘	9	(6.0)	9	(6.2)
口内乾燥	4	(2.7)	8	(5.5)
悪心	3	(2.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害				
腎機能障害	4	(2.7)	2	(1.4)
臨床検査				
血中カリウム増加	3	(2.0)	1	(0.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	3	(2.0)	4	(2.8)
血管障害				
低血圧	3	(2.0)	5	(3.4)

Note: Adverse events are coded in MedDRA v23.0.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

いずれかの投与群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.4.1-29 に，重症度別副作用を表 2.7.6.4.1-35 に示した。

副作用の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群で 30.2%（45/149 例）であり，トルバプタン 15 mg 群の 30.3%（44/145 例）と同程度であった。副作用の重症度は，OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症（1 例）が高度，OPC-61815 16 mg 群の低血圧（2 例）及び脱水，高ナトリウム血症，起立性低血圧（各 1 例）及び，トルバプタン 15 mg 群の高尿酸血症及び慢性腎臓病（各 1 例）が中等度で，その他は軽度であった。

いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は，OPC-61815 16 mg 群では，口渇（8.7%，13

例），脱水（6.7%，10 例）であり，トルバプタン 15 mg 群では，口渇（10.3%，15 例），口内乾燥（5.5%，8 例）であった。このうち，OPC-61815 16 mg 群での発現割合がトルバプタン 15 mg 群よりも高かった副作用は，脱水（OPC-61815 16 mg 群 6.7%，トルバプタン 15 mg 群 4.1%）であった。トルバプタン 15 mg 群での発現割合が OPC-61815 16 mg よりも高かった副作用は，口渇（トルバプタン 15 mg 群 10.3%，OPC-61815 16 mg 群 8.7%，以下同様），口内乾燥（5.5%，2.7%）であった。

表 2.7.6.4.1-29　いずれかの群の 2%以上に発現した副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 (N=149) n (%)		Tolvaptan (N=145) n (%)	
Subject With any TEAEs	45	(30.2)	44	(30.3)
一般・全身障害および投与部位の状態				
口渇	13	(8.7)	15	(10.3)
代謝および栄養障害				
脱水	10	(6.7)	6	(4.1)
高カリウム血症	3	(2.0)	1	(0.7)
高ナトリウム血症	4	(2.7)	3	(2.1)
胃腸障害				
便秘	2	(1.3)	3	(2.1)
口内乾燥	4	(2.7)	8	(5.5)
腎および尿路障害				
腎機能障害	3	(2.0)	0	(0.0)

Note: Adverse events are coded in MedDRA v23.0.
＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.4.1-36，重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.1.5 に示した。

重篤な有害事象は，OPC-61815 16 mg 群の 4.0%（6 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 3.4%（5 例）に発現し，発現割合は両群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-01，Table 12.2.1-1 参照）。OPC-61815 16 mg 群で認められた重篤な有害事象は，高カリウム血症，心不全，急性心不全，敗血症，胃前庭部毛細血管拡張症，心房細動（各 1 例）であった。トルバプタン 15 mg 群で認められた重篤な有害事象は，冠動脈狭窄，心室性頻脈，洞結節機能不全，尿路感染，脳梗塞（各 1 例）であった。このうち，OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症は治験薬との関連性はあると判断された。高カリウム血症は Day 3 に発現したが，本被験者は投与中止することなく Day 5 まで治験薬が投与された。高カリウム血症は，フォローアップ検査時（Day 15）に

回復した。

(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 2.7.6.4.1-30 に示した。

投与中止に至った有害事象は，OPC-61815 16 mg 群 5.4%（8 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 2.1%（3 例）に発現し，発現割合は OPC-61815 16 mg 群がトルバプタン 15 mg 群よりも高かった。OPC-61815 16 mg 群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は，脱水（2.0%，3 例），血中ナトリウム増加（1.3%，2 例）であった。トルバプタン 15 mg 群では，2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は認められなかった。OPC-61815 16 mg 群での血中ナトリウム増加（2 例），脱水，高ナトリウム血症，低ナトリウム血症の急速補正，腎機能障害（各 1 例）及びトルバプタン 15 mg 群での高ナトリウム血症，口内乾燥，慢性腎臓病，血圧低下（各 1 例）は，治験薬との関連性はあると判断された。

表 2.7.6.4.1-30　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	OPC-61815 (N=149) n (%)		Tolvaptan (N=145) n (%)	
Subject With any TEAEs	8	(5.4)	3	(2.1)
代謝および栄養障害	3	(2.0)	1	(0.7)
脱水	3	(2.0)	0	(0.0)
高ナトリウム血症	1	(0.7)	1	(0.7)
外科および内科処置	1	(0.7)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)
うっ血性肝障害	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.7)
口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	1	(0.7)	1	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	1	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	3	(2.0)	1	(0.7)
血中クレアチニン増加	1	(0.7)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	1	(0.7)

Note: Adverse events are coded in MedDRA v23.0.

[a] Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA preferred term.

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f) 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として，脱水，ナトリウムに関連する有害事象（低ナトリウム血症の急速補正，高ナトリウム血症，血中ナトリウム増加），カリウムに関連する有害事象（高カリウム血症，血中カリウム増加）を抽出して検討した。

脱水は OPC-61815 16 mg 群の 10.1%（15 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 4.1%（6 例）に認められ，発現割合は OPC-61815 16 mg 群がトルバプタン 15 mg 群より高かった。重症度は OPC-61815 16 mg 群で中等度が 2 例（高ナトリウム血症又は血中クレアチニン増加を併発）であり，その他は軽度であった。OPC-61815 16 mg 群の 3 例（中等度の 2 例を含む）が脱水により治験薬の投与を中止した。

低ナトリウム血症の急速補正は，OPC-61815 16 mg 群の 0.7%（1 例）に認められた。高ナトリウム血症は，OPC-61815 16 mg 群の 2.7%（4 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 2.1%（3 例）に認められた。血中ナトリウム増加は，OPC-61815 16 mg 群の 1.3%（2 例）に認められた。これらの有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群がトルバプタン 15 mg 群より高かった。重症度は OPC-61815 16 mg 群の高ナトリウム血症の 1 例が中等度（脱水を併発）で，その他は軽度であった。OPC-61815 16 mg 群の 4 例（中等度の 1 例を含む）及びトルバプタン 15 mg 群の 1 例が，ナトリウムに関連する有害事象により治験薬の投与を中止した。

高カリウム血症は，OPC-61815 16 mg 群の 6.0%（9 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 2.1%（3 例）に認められた。血中カリウム増加は，OPC-61815 16 mg 群の 2.0%（3 例）及びトルバプタン 15 mg 群の 0.7%（1 例）に認められた。これらの有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群がトルバプタン 15 mg 群より高かった。重症度は OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症の 1 例（重篤な有害事象）が高度で，その他は軽度であった。

(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最終投与時の平均変化量は，OPC-61815 16 mg 群で ALT，BUN，好塩基球/白血球分画の上昇傾向及び CK の低下傾向，トルバプタン 15 mg 群で BUN，好塩基球/白血球分画の上昇傾向及び CK の低下傾向が認められたが，いずれの変化も軽微であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1～CT-10.1.3 参照）。

ii) 個々の被験者の変化

1) 血清 Na，K 濃度

血清 Na 濃度は，ベースライン時に「基準範囲未満」であった被験者（OPC-61815 16 mg 群 31 例，トルバプタン 15 mg 群 31 例）のうち，それぞれ 22 例及び 17 例が最終投与時に「基準範囲内」に変化した。その他の多くの被験者（OPC-61815 16 mg 群 117 例，トルバプタン 15 mg 群 123 例）は，ベースライン時と最終投与時の評価に変化はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.2 参照）。

血清 K 濃度は，ベースライン時に「基準範囲内」であった被験者（OPC-61815 16 mg 群 132 例，トルバプタン 15 mg 群 130 例）のうち，それぞれ 11 例及び 7 例が最終投与時に「基準範囲を超える」に変化した。その他の多くの被験者（OPC-61815 16 mg 群 127 例，トルバプタン 15 mg 群 131 例）は，ベースライン時と最終投与時の評価に変化はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.2 参照）。

OPC-61815 16 mg 群の 1 例（被験者番号 [redacted]）で，血清 K 濃度のベースラインが高値

（5.5 mEq/mL）であり，投与後さらに 6.9 mEq/mL まで上昇して重篤な有害事象と判断された。投与終了後，フォローアップ検査時には基準範囲内に回復した（資料番号 5.3.5.1-01，12.4.2.3.1 参照）。

2) その他の臨床検査項目

ベースライン時に「基準範囲内」で，最終投与時に「基準範囲を超える」に変化した被験者が多かった臨床検査項目は，OPC-61815 16 mg 群では血糖（16 例），中性脂肪（17 例），尿酸（17 例）であり，トルバプタン 15 mg 群では血糖（18 例），尿素窒素（18 例），クレアチニン（15 例），尿酸（18 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.1 参照）。

ベースライン時に「基準範囲内」で，最終投与時に「基準範囲未満」に変化した被験者が多かった臨床検査項目は，OPC-61815 16 mg 群の CK（17 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.1 参照）。

iii) 個々の臨床的に重要な異常

3) OPC-61815 16 mg 群

- 高カリウム血症が 7 例［重篤な有害事象の 1 例（[redacted]）を含む］に発現した。重症度は，高度が 1 例認められた以外は軽度であった。重症度が高度であった 1 例を含む 3 例が，治験薬との関連性はあると判断された。
- 軽度の血中ナトリウム増加が 2 例に発現し，治験薬との関連性はあると判断された。いずれの被験者も血清 Na 濃度が中止基準（治験薬投与開始後 24 時間以内に，血清 Na 又は血漿 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，治験薬の投与を中止した。いずれの被験者でも中止後の値は基準範囲内であり，いずれも特に臨床症状もなく被験者の安全性にも問題はなかった。

  被験者番号 028S00006：中央測定値はベースライン 137 mEq/L から 149 mEq/L に変化（12 mEq/L の上昇），院内測定値はベースライン 139 mEq/L から 148 mEq/L に変化（9 mEq/L の上昇）

  被験者番号 034S00002：院内測定値はベースライン 130 mEq/L から 143 mEq/L に変化（13 mEq/L の上昇），中央測定値はベースライン 129 mEq/L から 140 mEq/L に変化（11 mEq/L の上昇）
- 軽度の低ナトリウム血症の急速補正が 1 例に発現し，治験薬との関連性はあると判断された。血清 Na 濃度が中止基準（治験薬投与開始後 24 時間以内に，血清 Na 又は血漿 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，治験薬の投与を中止した。中止後の値は基準範囲内であり，本被験者に特に臨床症状や安全性の問題はなかった。

  被験者番号 044S00002：院内測定値はベースライン 129 mEq/L から 141 mEq/L に変化（12 mEq/L の上昇），中央測定値はベースライン 131 mEq/L から 139 mEq/L に変化（8 mEq/L の上昇）
- 高ナトリウム血症が 3 例に発現し，いずれも治験薬との関連性はあると判断された。重症度が中等度であった 1 例（脱水を併発）は，本事象により中止基準（治療期に各治験実施医療機関又は集中測定の血清 Na 又は血漿 Na 濃度が 155 mEq/L 以上となる）に合致し，

治験薬の投与を中止した。
被験者番号 [redacted]：院内測定値 Day 2 155 mEq/L，中央測定値 Day 2 156 mEq/L，中止時 155 mEq/L

- 血中クレアチニン増加，血中カリウム増加，電解質失調，低カリウム血症，低ナトリウム血症が各 1 例に発現し，いずれも治験薬との関連性はないと判断された。このうち重症度が中等度だったのは，血中クレアチニン増加及び電解質失調であった。

4) トルバプタン 15 mg 群

- 軽度の高カリウム血症が 3 例に発現し，1 例が治験薬との関連性はあると判断された。
- 軽度の高ナトリウム血症が 2 例に発現し，治験薬との関連性はあると判断された。そのうちの 1 例は，血清 Na 濃度が中止基準（治験薬投与開始後 24 時間以内に，血清 Na 又は血漿 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，治験薬の投与を中止した。中止後の値は基準範囲内であり，本被験者に特に臨床症状や安全性の問題はなかった。被験者番号 012S00001：院内測定値はベースライン 137 mEq/L から 140 mEq/L に変化（3 mEq/L の上昇），中央測定値はベースライン 138 mEq/L から 150 mEq/L に変化（12 mEq/L の上昇）
- 軽度の低カリウム血症が 2 例に発現し，1 例は治験薬との関連性はあると判断された。

(h) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの平均変化量は，両群でいずれのパラメータにおいても臨床的に重要な変動を認めなかった。

個々の臨床的に重要なバイタルサインパラメータの異常は，治験責任医師又は分担医師により有害事象として報告された。全体で，以下の 15 件の有害事象が報告された（資料番号 5.3.5.1-01，16.2.7 AE-1，16.4 PDATA-5.1 参照）。

- 軽度の発熱が OPC-61815 16 mg 群の 1 例及びトルバプタン 15 mg 群の 2 例に発現し，いずれも治験薬との関連性はないと判断された。
- 軽度の血圧低下がトルバプタン 15 mg 群の 2 例に発現し，1 例が治験薬との関連性はあると判断された。
- 軽度の高血圧がトルバプタン 15 mg 群の 1 例に発現し，治験薬との関連性はないと判断された。
- 中等度の低血圧が OPC-61815 16 mg 群の 2 例に発現し，いずれも治験薬との関連性はあると判断された。軽度の低血圧がトルバプタン 15 mg 群の 5 例に発現し，そのうちの 2 例が治験薬との関連性はあると判断された。
- 軽度の徐脈が OPC-61815 16 mg 群の 1 例及びトルバプタン 15 mg 群の 2 例に発現し，いずれも治験薬との関連性はないと判断された。

(i) 心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量は，両群でいずれのパラメータにおいて

も臨床的に重要な変動を認めなかった。

OPC-61815 16 mg 群の 124 例及びトルバプタン 15 mg 群の 125 例は，最終投与時に正異判定が異常と判定された。そのうち，OPC-61815 16 mg 群の 124 例及びトルバプタン 15 mg 群の 121 例は，治験薬投与前の時点で異常と判定されていた。

QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果，ベースライン時に QTcF 間隔が 480 msec を超えていた被験者は OPC-61815 16 mg 群で 18.2%（10/55 例），トルバプタン 15 mg 群で 21.8%（12/55 例），500 msec を超えていた被験者は OPC-61815 16 mg 群で 12.7%（7/55 例），トルバプタン 15 mg 群で 9.1%（5/55 例）であった。治験薬投与後から最終投与時までに 1 回でも QTcF 間隔が「> 480 msec」であった被験者の割合は，OPC-61815 16 mg 群で 31.7%（20/63 例），トルバプタン 15 mg 群で 23.9%（16/67 例），「> 500 msec」であった被験者の割合は，OPC-61815 16 mg 群で 14.3%（9/63 例），トルバプタン 15 mg 群で 10.4%（7/67 例）であり，両群で違いはなかった。また，治験薬投与後から最終投与時までに 1 回でもベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は OPC-61815 16 mg 群で 14.8%（8/54 例），トルバプタン 15 mg 群で 3.6%（2/55 例）であり，OPC-61815 16 mg 群の方が高かった。60 msec を超えた被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

OPC-61815 16 mg 群の 1 例に心電図 QT 延長が認められたが，治験薬の関連性はなしと判断された。

(8) 結論

バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全（心性浮腫）患者を対象として，OPC-61815 注 16 mg 又はトルバプタン 15 mg 錠を 5 日間投与し，以下の有効性，安全性に関する結果を得た。

- OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間投与後の体重変化量を主要評価項目として，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。いずれの投与群でも，体重は Day 2 で大きく減少し，Day 3 以降も治療期を通して減少した。
- OPC-61815 16 mg 群では，トルバプタン 15 mg 群と同程度にうっ血性所見（下肢浮腫，頚経静脈怒張など）及び NYHA 心機能分類が改善した。
- 1 日尿量は OPC-61815 16 mg 群で治療期を通してベースラインから増加し，各時期の 1 日尿量及び 1 日尿量のベースラインからの変化量はトルバプタン 15 mg 群と同程度であった。
- 許容できない安全性の問題は認められなかった。全体的な有害事象の発現割合は両群で同程度であった。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は便秘，口渇，口内乾燥，脱水，高カリウム血症であった。このうち，OPC-61815 16 mg 群での発現割合がトルバプタン 15 mg 群よりも高かった有害事象は，脱水（OPC-61815 16 mg 群 10.1%，トルバプタン 15 mg 群 4.1%，以下同様），高カリウム血症（6.0%，2.1%）であった。また，トルバプタン 15 mg 群での発現割合が OPC-61815 16 mg 群よりも高かった有害事象は，口渇（トルバプタン 15 mg 群 11.0%，OPC-61815 16 mg 群 8.7%，以下同様），口内乾燥（5.5%，2.7%），であった。有害事象の重症度は多くが軽度又は中等度であった。

2.7.6.4.1.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.4.1-31　　併用禁止薬等

No.	薬剤及び食品	時期
1	バソプレシン拮抗薬	スクリーニング検査 28 日前から
2	以下の心不全治療薬（注射剤） a) ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤 b) フォスフォジエステラーゼ III 阻害薬 c) カテコールアミン製剤 d) コルホルシン製剤	導入期から
3	利尿薬（注射剤）	
4	チトクローム P450（CYP）3A4 に対して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 2.7.6.4.1-32 参照）	
5	OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤	

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 表 4.1-1＞

表 2.7.6.4.1-32　　CYP3A4 の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 酵素阻害剤（外用剤除く）	
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，シプロフロキサシン
抗 HIV 薬	アタザナビル，インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，ロピナビル，テラプレビル，ホスアンプレナビル，コビシスタット，ダルナビル，エルビテグラビル
ウイルス性肝疾患薬	オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル
Ca 拮抗薬	ジルチアゼム，ベラパミル
抗うつ薬	フルボキサミン
消化性潰瘍治療薬	シメチジン
抗癌薬	イマチニブ，クリゾチニブ
免疫抑制剤	シクロスポリン
制吐剤	アプレピタント
その他	トフィソパム，イストラデフィリン，クロトリマゾール
食品	グレープフルーツ，スターフルーツ，セビリアオレンジ及びその加工品

分類	薬剤の種類
(2) CYP3A4 酵素誘導剤（外用剤除く）	
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，プリミドン
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン，ヒドロコルチゾン，プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，トリアムシノロン，デキサメタゾン，ベタメタゾン，パラメタゾン，フルドロコルチゾン
高血圧治療薬	ボセンタン
抗 HIV 薬	エファビレンツ，エトラビリン，ネビラピン
抗てんかん薬	カルバマゼピン，フェニトイン，オキシカルバゼピン
抗結核薬	リファンピシン，リファブチン
抗癌薬	エンザルタミド，ミトタン
その他	モダフィニル
食品	セントジョーンズワート含有食品

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 表 4.1-2＞

(2) 併用制限薬/療法

表 2.7.6.4.1-33 併用制限薬及び併用制限療法

1	輸液（他の薬剤の溶剤として使用する場合はこの限りでない）
2	カリウムを補充する目的の薬剤
3	キサンチン系薬剤
4	非ステロイド系抗炎症薬（頓用及び局所作用を目的としたものは除く）
5	降圧薬
6	併用禁止薬以外の心不全治療薬

＜資料番号 5.3.5.1-01：16.1.1 表 4.2-1＞

(3) 重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.6.4.1-34　　重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
Total	71	(47.7)	6	(4.0)	6	(4.0)	83	(55.7)	73	(50.3)	10	(6.9)	2	(1.4)	85	(58.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	(15.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	24	(16.1)	26	(17.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	26	(17.9)
倦怠感	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
口渇	13	(8.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(8.7)	16	(11.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(11.0)
廃用症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
穿刺部位腫脹	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血管穿刺部位内出血	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	27	(18.1)	2	(1.3)	1	(0.7)	30	(20.1)	16	(11.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	17	(11.7)
低カリウム血症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
低ナトリウム血症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
脱水	13	(8.7)	2	(1.3)	0	(0.0)	15	(10.1)	6	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
電解質失調	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
高カリウム血症	8	(5.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	9	(6.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
高ナトリウム血症	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.7)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
高尿酸血症	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
挫傷	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
殿部損傷	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
転倒	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
免疫系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)
咳嗽	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻出血	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
外科および内科処置	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	7	(4.7)	0	(0.0)	3	(2.0)	10	(6.7)	6	(4.1)	4	(2.8)	1	(0.7)	11	(7.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
徐脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心室性頻脈	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
心房細動	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.3)	2	(1.4)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)
急性心不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
感染症および寄生虫症	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
乳房痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	8	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.4)	8	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.5)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
湿疹	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発疹	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
皮下出血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
神経系障害	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	5	(3.4)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
失神	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
頭痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
筋痙縮	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
背部痛	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頚部痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
精神障害	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
譫妄	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
うっ血性肝障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	19	(12.8)	1	(0.7)	1	(0.7)	21	(14.1)	20	(13.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	21	(14.5)
上腹部痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
便秘	9	(6.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(6.0)	8	(5.5)	1	(0.7)	0	(0.0)	9	(6.2)
口内乾燥	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	8	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.5)
口唇乾燥	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
悪心	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	5	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.4)	6	(4.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	7	(4.8)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
臨床検査	9	(6.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	11	(7.4)	6	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
便潜血陽性	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中カリウム増加	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
血液およびリンパ系障害	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.7)	3	(2.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.8)
貧血	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(2.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.8)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	2	(1.3)	3	(2.0)	0	(0.0)	5	(3.4)	6	(4.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	7	(4.8)
低血圧	1	(0.7)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.0)	5	(3.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.4)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

MedDRA Version 23.0

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.4 より作成＞

表 2.7.6.4.1-35　　重症度別副作用（安全性解析対象集団）

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
Total	40	(26.8)	4	(2.7)	1	(0.7)	45	(30.2)	42	(29.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	44	(30.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(9.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(9.4)	17	(11.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(11.7)
倦怠感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
口渇	13	(8.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(8.7)	15	(10.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(10.3)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害	15	(10.1)	1	(0.7)	1	(0.7)	17	(11.4)	12	(8.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	13	(9.0)
低カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
脱水	9	(6.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	10	(6.7)	6	(4.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
高カリウム血症	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
高ナトリウム血症	3	(2.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	4	(2.7)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
高尿酸血症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
外科および内科処置	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

	OPC-61815 (N=149)								Tolvaptan (N=145)							
System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
胃腸障害	7	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.7)	11	(7.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(7.6)
便秘	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
口内乾燥	4	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	8	(5.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.5)
悪心	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	8	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.4)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中カリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中ナトリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血液およびリンパ系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	1	(0.7)	3	(2.0)	0	(0.0)	4	(2.7)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
低血圧	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

MedDRA Version 23.0

Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.5 より作成＞

(4) 重篤な有害事象一覧表

表 2.7.6.4.1-36　重篤な有害事象一覧表（無作為割付された被験者）

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE [MedDRA PT/Verbatim Term (AE #)]	System Organ Class	Start/ End	Study Day[a]	Dura Tion (Days)	Serious[b]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome
[redacted] 8[redacted]/M/Asian	Tolvaptan	*尿路感染/Urinary Tract Infection (#3)	感染症および寄生虫症	20[redacted] 16:50/ 20[redacted] 10:54	5	6	Y(4)	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 8[redacted]/M/Asian	OPC-618 15	*急性心不全/Acute on Chronic Heart Failure (#1)	心臓障害	20[redacted]/ 20[redacted]	7	8	Y(4)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 7[redacted]/F/Asian	OPC-618 15	*高カリウム血症/Hyperkalemia (#1)	代謝および栄養障害	20[redacted] 05:50/ 20[redacted]	3	13	Y(6)	Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
[redacted] 8[redacted]/F/Asian	OPC-618 15	*敗血症/Sepsis (#5)	感染症および寄生虫症	20[redacted] 08:30/ 20[redacted]	8	54	Y(2)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 8[redacted]/F/Asian	Tolvaptan	*冠動脈狭窄/Coronary Artery Stenosis (#2)	心臓障害	20[redacted] 16:28/ 20[redacted] 12:00	7	3	Y(4)	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 7[redacted]/M/Asian	OPC-618 15	*心不全/Worsening of Heart Failure (#2)	心臓障害	20[redacted]/ 20[redacted]	5	5	Y(6)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 5[redacted]/M/Asian	Tolvaptan	*脳梗塞/Cerebral Infarction (#2)	神経系障害	20[redacted] 15:30/ 20[redacted]	8	13	Y(3,4)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved With Sequelae
[redacted] 7[redacted]/M/Asian	Tolvaptan	*心室性頻脈/Non-Sustained Ventricular Tachycardia Aggravated (#2)	心臓障害	20[redacted] 01:30/ 20[redacted] 09:19	6	17	Y(4)	Not Related	Moderate	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 8[redacted]/M/Asian	OPC-618 15	*胃前庭部毛細血管拡張症/Bleeding Due to Gastric Antral Vascular Ectasia (#1)	胃腸障害	20[redacted]/ 20[redacted]	6	8	Y(4)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved
[redacted] 7[redacted]/F/Asian	Tolvaptan	*洞結節機能不全/Worsening of Sick Sinus Syndrome (#1)	心臓障害	20[redacted] 00:29/ 20[redacted] 12:44	3	11	Y(4)	Not Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE [MedDRA PT/Verbatim Term (AE #)]	System Organ Class	Start/ End	Study Day[a]	Dura Tion (Days)	Serious[b]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome
[redacted] 8[redacted]/M/Asian	OPC-618 15	*心房細動/Bradycardia Atrial Fibrillation (#2)	心臓障害	20[redacted] /20[redacted]	6	12	Y(2)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved

eCRF = electronic case report form.

Note: AE # is the AE number in eCRF.

Adverse events coded in MedDRA v23.0.

Asterisk before the MedDRA term indicate it is counted in these subsets of treatment-emergent adverse events.

[a] Study day = AE onset date − study drug start date + 1.

[b] 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 5.3.5.1-01：CT-9.8 より作成＞

2.7.6.4.1.5　死亡，その他の重篤な有害事象の叙述

(1) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
PLACEBO INJECTION	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
TOLVAPTAN TABLET	15 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Skin rash/ 発疹	No	No	[redacted] 20[redacted] (−1)	[redacted] 20[redacted] (3)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered, resolved
Constipation/ 便秘	No	No	[redacted] 20[redacted] (4)	[redacted] 20[redacted] (6)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered, resolved
Common cold/ 上咽頭炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (4)	[redacted] 20[redacted] (11)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered, resolved
Urinary tract infection/ 尿路感染	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (5)	[redacted] 20[redacted] (10)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered, resolved

Indication History	
Condition	**Details**
Congestive heart failure	Ongoing; bi-ventricular failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; atrial fibrillation, left anterior fascicular block, nonsustained ventricular tachycardia, right bundle branch block
Aortic valve regurgitation	Ongoing; Underlying disease: valvular disease
Combined valvular disease	Ongoing; Underlying disease: valvular disease
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: not specified
Mitral valve regurgitation	Ongoing; Underlying disease: not specified
Tricuspid valve regurgitation	Ongoing; Underlying disease: not specified
Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Cataract	Yes
Chronic kidney disease	Yes
Deafness	Yes
Diabetes mellitus	Yes
Dyslipidemia	Yes
Epiphora	Yes
Hyperuricaemia	Yes
Iron deficiency anemia	Yes
Knee osteoarthritis	Yes
Leucocytosis	Yes
Liver tumour	Yes

Pollakiuria	Yes
Prostatic hyperplasia	Yes
Pulmonary hypertension	Yes
Urinary occult blood	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳のアジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に重篤な有害事象の尿路感染が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加の同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），重篤な有害事象の尿路感染が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者は本治験に参加するため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −6）に入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4），体温が 38.5°C に上昇した。翌日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に臨床検査を実施し，血液検査で白血球及び CRP の増加（結果は報告されず），尿検査で亜硝酸塩（2+）及び細菌（2+）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）の体温は正常であり（結果は報告されず），20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）の尿検査では亜硝酸塩及び細菌ともに陰性であった。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アセトアミノフェン，アピキサバン，アゾセミド，ビソプロロールフマル酸塩，ファモチジン，フェブキソスタット，ヘパリン類似物質，リナグリプチン，メチルジゴキシン，オキシブプロカイン塩酸塩，ピレノキシン及びピコスルファートナトリウムであった。本事象に対する治療として，アセトアミノフェン及びセフトリアキソンナトリウムを投与した。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたことから，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）に回復したと判断され，同日に被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）のフォローアップでの尿検査の結果は，細菌及び亜硝酸塩陰性であった。

本事象の重症度は中等度と判定され，治験責任医師は，本事象は偶発的事象であることから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は偶発的感染であると考えられることから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する体温測定の結果を以下に示す。

Date (Day)	Body Temperature (°C)
[redacted] 20[redacted] (−1)	36.2
[redacted] 20[redacted] (1)	36.3
[redacted] 20[redacted] (2)	36.8
[redacted] 20[redacted] (3)	36.5
[redacted] 20[redacted] (4)	36.5
	38.5[a]
[redacted] 20[redacted] (5)	37.9
[redacted] 20[redacted] (6)	37.0
[redacted] 20[redacted] (9)	36.4[a]
[redacted] 20[redacted] (10)	36.9[a]
[redacted] 20[redacted] (12)	35.9

[a] Per CIOMs report.

関連する臨床検査結果を以下に示す。

	Test (Reference Range) Units	
Date (Day)	Hematology - leukocytes (Min - Max) 10^6/L	Urinalysis - occult blood
[redacted] 20[redacted] (1)	11100* (3300 - 9000)	2+
[redacted] 20[redacted] (6)	9900* (3300 - 9000)	2+
[redacted] 20[redacted] (12)	10400* (3300 - 9000)	-

* Out of range.

本事象に関連した心電図検査の結果は報告されなかった。

(2) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Acute on chronic heart failure/ 急性心不全	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (7)	[redacted] 20[redacted] (14)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, Resolved
Disuse syndrome/ 廃用症候群	No	No	[redacted] 20[redacted] (7)	Ongoing	Not related	Moderate	Not applicable	Not recovered, Not resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; biventricular failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; atrial fibrillation
Angina pectoris	Ongoing; Underlying disease: ischemic heart disease
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: not specified

Medical History

Preferred Term	Ongoing
Cataract	Yes

Chronic kidney disease	Yes
Constipation	Yes
Dyslipidaemia	Yes
Emphysema	Yes
Hyperuricaemia	Yes
Insomnia	Yes
Macular oedema	Yes
Nail tinea	Yes
Overactive bladder	Yes
Protein urine	Yes
Psychosomatic disease	Yes
Purpura senile	Yes
Skin dry	Yes
Skin peeling	Yes
Thoracic spinal stenosis	Yes
Toothache	Yes
Urinary occult blood positive	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に重篤な有害事象の急性心不全が発現した。

20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に重篤な有害事象の急性心不全が発現し，被験者は入院した（CIOMS 報告書によると入院日は不明）。BNP は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に 680 ng/L，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）には 1,290 ng/L であった。CIOMS 報告書によると，被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に退院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），呼吸困難，全身倦怠感，傾眠及び呂律困難の症状のため，被験者は病院に急行した。呂律困難は軽度であったが，頭部の CT 及び MRI を実施したところ，急性期病変は認められなかった。臨床検査を実施し，前回の入院時（結果は未入手）と比較して BNP 値の改善及び腎機能の悪化が認められた。体液貯留の徴候が認められたため，胸水穿刺を実施した（約 1,000 mL）。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アピキサバン，アセチルサリチル酸，アトルバスタチンカルシウム水和物，アゾセミド，カルベジロール，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ジメチルイソプロピルアズレン，ミラベグロン，レルベア（ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル），ブテナフィン塩酸塩，テルモゾール G（ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン），ジアゼパム，ドンペリドン，エナラプリルマレイン酸塩，ヘパリン類似物質，ケトプロフェン，酸化マグネシウム，アセトアミノフェン，テプレノン及びウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩であった。本事象に対する治療としてカルペリチドを投与した。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を終了していたことから，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。退院日は不明であったが，本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）に回復したと判断された。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は治験薬の特性に基づき，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象の原因は基礎疾患であり，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation, biphasic T-waves
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation, flat T-waves
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation, flat T-waves
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation, flat T-waves

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	98	147	79
[redacted] 20[redacted] (1)	99	154	94
[redacted] 20[redacted] (2)	83	106	73
[redacted] 20[redacted] (3)	93	135	91
[redacted] 20[redacted] (4)	92	161	89
[redacted] 20[redacted] (5)	95	148	89
[redacted] 20[redacted] (6)	115	149	98
[redacted] 20[redacted] (14)	96	142	69

関連する臨床検査結果を以下に示す。

	Test, Reference Range, Units
Date (Day)	BNP (Min - Max) ng/L
[redacted] 20[redacted] (1)	680* (≤ 18.4)
[redacted] 20[redacted] (6)	1290* (≤ 18.4)

* Out of range.

(3) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 7[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Hyperkalemia/ 高カリウム血症	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (3)	[redacted] 20[redacted] (15)	Related	Severe	Dose not changed	Recovered, Resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; biventricular failure, cardiac pacemaker insertion
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; atrial flutter
Dilated cardiomyopathy	Ongoing; Underlying disorder: cardiomyopathy

Medical History

Preferred Term	Ongoing
Dry eye	Yes
Glaucoma	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 7[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に重篤な有害事象の高カリウム血症が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3），重篤な有害事象の高カリウム血症が発現し，被験者は入院期間を延長した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）の治験薬投与前のカリウム値は 5.5 mEq/L（基準範囲 : 3.5～5.0 mEq/L）であった。同日の治験薬投与 4～6 時間後のカリウム値は 5.7 mEq/L であり，8～12 時間後の値は 6.3 mEq/L であった。CIOMS 報告書によると，高カリウム血症発現時に T 波がわずかに増高した。カリウム値は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）にわずかに減少し，5.7 mEq/L となったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）には 6.9 mEq/L に増加した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），治験責任医師は，Day 3 のカリウム値を確認し，高カリウム血症は重篤な有害事象であると判断した。カリウム値の持続的な増加が認められ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 4）には 7.0 mEq/L，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）には 7.1 mEq/L となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），カリウム値は 6.43 mEq/L に減少した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8），カリウム値はさらに 5.73 mEq/L に減少し，被験者は退院した。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，スピロノラクトン，アミオダロン塩酸塩，アゾセミド，ジクアホソルナトリウム，アピキサバン，トラセミド，ビソプロロールフマル酸塩，エナラプリルマレイン酸塩，ランソプラゾール及びタフルプロスト・チモロールマレイン酸塩であった。本事象に対する治療として，ポリスチレンスルホン酸カルシウム，ブドウ糖及びインスリンが投与された。本事象のため治験薬に対する措置を取ることはなく，治験薬の投与は予定とおりに終了した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15），カリウム値は 4.15 mEq/L と基準範囲内であり，本事象は回復したと判断された。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は，高カリウム血症はトルバプタンの既知の副作用であることから，本事象と治験薬との因果関係はありと判断した。治験依頼者は，時間的関連性及び治験薬投与から本事象発現までの期間が妥当であることから，本事象と治験薬との因果関係はありと判断したが，スピロノラクトン及びエナラプリルの併用が原因となるリスク因子であった。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial-paced rhythm, inverted T-waves, flat T-waves, QT interval prolonged (QTCF > 450 ms)
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial-paced rhythm, atrial premature complexes, QT interval prolonged (QTCF > 450 ms), inverted T-waves, flat T-waves
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial-paced rhythm, flat T-waves
	Not specified	Slight T-wave peaked at the onset of hyperkalemia[a]
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial-paced rhythm, flat T-waves, QT interval prolonged (QTCF > 450 ms),

[a] Per the CIOMS report.

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (1)	60	107	55
[redacted] 20[redacted] (2)	60	95	63
[redacted] 20[redacted] (3)	60	139	67
[redacted] 20[redacted] (4)	66	83	41
[redacted] 20[redacted] (5)	60	90	50
[redacted] 20[redacted] (6)	60	95	39
[redacted] 20[redacted] (15)	60	103	57

関連する臨床検査結果を以下に示す。

Date (Day)	Test, Reference Range, Units Potassium (min - max) mEq/L
[redacted] 20[redacted] (1) predose	5.5* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (1) 4 to 6 hours postdose	5.7* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (1) 8 to 12 hours postdose	6.3* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (2)	5.7* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (3)	6.9* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (4)	7.0* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (5)	7.1* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (6)	7.1* (3.5 - 5.0)
[redacted] 20[redacted] (7)	6.4* (3.5 - 5.0)[a]
[redacted] 20[redacted] (8)	5.7* (3.5 - 5.0)[a]
[redacted] 20[redacted] (15)	4.1 (3.5 - 5.0)

* Out of range.

[a] Per the CIOMS report.

(4) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (1)	Adverse event
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (1)	Adverse event

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Chelitis/ 口唇炎	No	No	[redacted] 20[redacted] (−4)	Ongoing	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered, Not resolved
Dehydration/ 脱水	No	Yes	[redacted] 20[redacted] (1)	Ongoing	Related	Moderate	Drug withdrawn	Not recovered, Not resolved
Hypernatraemia/ 高ナトリウム血症	No	Yes	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (8)	Related	Moderate	Drug withdrawn	Recovered, Resolved
Blood pressure decreased/ 血圧低下	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (2)	[redacted] 20[redacted] (5)	Related	Mild	Not applicable	Recovered, Resolved
Inappetence/ 食欲減退	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (2)	Ongoing	Not related	Mild	Not applicable	Not resolved, Not recovered
Blood pressure decreased/ 血圧低下	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (8)	[redacted] 20[redacted] (9)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered, Resolved
Sepsis/ 敗血症	Yes	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (8)	[redacted] 20[redacted] (61)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, Resolved

Electrolyte metabolism abnormal/ 電解質失調	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (10)	Ongoing	Not related	Moderate	Not applicable	Not recovered, Not resolved
Indication History								
Condition				**Details**				
Congestive heart failure				Ongoing; left heart failure				
Hypertension				Ongoing; Underlying disease: hypertensive heart disease				
Medical History								
Preferred Term				**Ongoing**				
Constipation				Yes				
Dementia				Yes				
Diabetes mellitus				Yes				
Dyslipidaemia				Yes				
Hypokalaemia				Yes				
Osteoporosis				Yes				
Pneumonia				Yes				
Productive cough				Yes				
Renal impairment				Yes				

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に重篤な有害事象の敗血症が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回かつ唯一の投与を実施し，有害事象である脱水及び高ナトリウム血症のため治験薬の投与を中止した。治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），非重篤な有害事象の脱水及び高ナトリウム血症が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者は肺炎及び心不全の治療のため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −9）に入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2），2 回目の治験薬投与前のナトリウム値は 156 mEq/L であり，155 mEq/L を超えていたことから，治験を中止した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8），重篤な有害事象の敗血症が発現した。CIOMS 報告書によると，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2）の夜に血圧が一時的に低下し，被験者の両下肢を挙上した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3），湿性咳嗽が認められ，多量の白色痰が吸引除去された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），

負荷心筋シンチグラフィーを実施し，被験者から気分不快の訴えなく終了した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8），07:30 の朝食配膳時に被験者は開眼しなかった。悪寒を伴う体温上昇及び酸素飽和度（SpO_2）70%が認められ，口唇及び足底にチアノーゼを伴っていた。血液培養を実施し，抗菌薬療法を開始した。白血球及び CRP が増加し，ナトリウム値は基準範囲下限をわずかに下回っていた。09:30，血圧は測定不能であり，輸液の全開投与が行われた（詳細は不明）。SpO_2 は改善し（84%～90%），脈拍数は 130～160 bpm であった。胸部 X 線検査，血液ガス分析及び採血を実施した。13:50，動脈ラインを介して右橈骨動脈に 22G の注射針を挿入した。14:10，右内頚動脈にトリプルルーメン中心静脈カテーテルを挿入した。14:59，血圧は不安定であり，16:15 に脈拍数は 130～139 bpm であった。18:00，茶褐色痰が吸引除去された。両上肢に動きが認められたが，開眼は認められなかった。脈拍数は 130～170 bpm であった。ショック状態であったことから，すべての経口薬を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）の 12:00，痛み刺激により開眼又は自発的な動作は認められなかったが，上下肢の反応が認められた。白色の粘稠痰が吸引除去された。SpO_2 は 98%であり，血圧は 150～159 bpm であった。18:11，血液培養の結果，ブドウ球菌が検出された。18:54，体位交換後，血圧が低下した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10），心拍数の一時的な増加が認められた。肝酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼ）上昇及び電解質失調が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11），経鼻により胃管を挿入して経管栄養を開始し，高カロリー輸液の投与を中止した。痛み刺激により開眼が認められ，また，黄色痰を伴う湿性咳嗽が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12），被験者は集中治療室から病棟に移された。肝酵素上昇が再度認められた（結果は未入手）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13），バイタルサインは安定していた（結果は未入手）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16），意識障害について，脳神経外科の診察を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17），CT，MRI 及び磁気共鳴血管造影検査を実施したが，意識障害を説明できる所見は認められず，脳波検査を実施する予定となった。同日，瞳孔反射及び睫毛反射がみられた。上肢及び足背部には浮腫が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19），両下肢浮腫が認められた。血圧は 110～149 mmHg，脈拍数は 70～79 bpm であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23），白色の粘稠痰及び腹部膨満がみられた。尿道カテーテルからの排尿が認められなかったため，カテーテルを変更した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28），体動時に開眼が認められた。血圧は 90～139 mmHg，体温は 37°C～37.9°C であった。痰のからみが認められ，多量の白色痰が吸引除去された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29），脈拍数は 90～109 bpm であった。体温が上昇したが，その後夜間には低下した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30），脳波検査の結果に基づき，敗血症性ショックによる低酸素脳症の可能性が最も高いと判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58），意識障害は遷延していたが，バイタルサインに大きな変動はみられなかった。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アルファカルシドール，アンブロキソール塩酸塩，ビーフリード［アミノ酸・糖・電解質・ビタミン（4）］，アムロジピン，アレンドロン酸ナトリウム，アトルバスタチンカルシウム水和物，デキサメタゾン，パンテノール，エプレレノン，フロセミド，ブドウ糖，イミダプリル塩酸塩，イトプリド塩酸塩，ラックビー［ビフィズス菌製剤（4）］，リナグリプチン，リメファー3B（チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤），酸化マグネシウム，モサプリドクエン酸塩水和物，ツムラ人参湯エキス顆粒，ピリドキシン塩酸塩，ピペラシリン・

タゾバクタム，アスパラギン酸カリウム（L-アスパラギン酸カリウム），アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，スピロノラクトン及びチアミン塩酸塩であった。本事象に対する治療として，エルネオパ NF1 号，アスコルビン酸，セフトリアキソン，ドリペネム水和物，ジゴキシン，ヘパリンカルシウム，ヒトアルブミン，ヒトインスリン，乳酸リンゲル液，スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム，塩化ナトリウム，リメファー3B（チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤），ノルアドレナリン，パンテノール，カンレノ酸カリウム，バンコマイシン塩酸塩及びバソプレシンを投与した。治験薬の投与はすでに中止していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。退院日は不明であったが，本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 61）に回復した。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は，本事象は感染に伴うものであったことから本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は感染が原因であると考えられることから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Body temperature (°C)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	36.6	89	103	67
[redacted] 20[redacted] (1)	36.7	85	106	72
[redacted] 20[redacted] (2)	36.4	68	84	61
	36.6	78	74	49
	-	87	89	64
[redacted] 20[redacted] (5)	-	77	104	68
[redacted] 20[redacted] (8)	38.3[a]	-	-	-
	37.3[a]	-	-	-
[redacted] 20[redacted] (9)	-	112	143	66
	-	-	78[a]	57[a]
	-	-	153[a]	93[a]
[redacted] 20[redacted] (10)	37.1	127	105	45
	-	150[a]	-	-
	-	120[a]	-	-
[redacted] 20[redacted] (28)	37.0[a]	-	-	-
[redacted] 20[redacted] (29)	38.7[a]	-	-	-

[a] Per CIOMS.

関連する臨床検査結果を以下に示す。

Date (Day)	Test (Reference Range) Units				
	ALP (Min - Max) U/L	ALT (Min - Max) U/L	AST (Min - Max) U/L	CRP mg/dL[a]	Leucocytes (Min - Max) 10^6/L
[redacted] 20[redacted] (1)	161 (100 - 325)	17 (5 - 45)	28 (10 - 40)	-	11800* (3300 - 9000)
[redacted] 20[redacted] (2)	154 (100 - 325)	19 (5 - 45)	24 (10 - 40)	-	11300* (3300 - 9000)
[redacted] 20[redacted] (8)	-	-	-	1.51	23980[b]
[redacted] 20[redacted] (9)	-	-	-	25.3	22600[b]
[redacted] 20[redacted] (10)	480* (100 - 325)	200* (5 - 45)	118* (10 - 40)	-	17500* (3300 - 9000)
[redacted] 20[redacted] (12)	-	-	-	6.39	8170[b]
[redacted] 20[redacted] (43)	-	-	-	2.22	6340[b]

* Out of range.

[a] Per CIOMS (reference range not provided).

[b] Per CIOMS (units: µl and reference range not provided).

Date (Day)	Test (Reference Range) Units		
	Calcium (Min - Max) mg/dL	Potassium (Min - Max) mmol/L	Sodium (Min - Max) mEq/L
[redacted] 20[redacted] (1)	9.4 (8.4 - 10.4)	3.2* (3.5 - 5.0)	147 (137 - 147)
	-	3.2* (3.5 - 5.0)	148* (137 - 147)
	-	3.0* (3.5 - 5.0)	150* (137 - 147)
[redacted] 20[redacted] (2)	10.4 (8.4 - 10.4)	3.1* (3.5 - 5.0)	156* (137 - 147)
	-	3.0* (3.5 - 5.0)	155* (137 - 147)
[redacted] 20[redacted] (8)	-	-	133[a]
[redacted] 20[redacted] (9)	-	-	-
[redacted] 20[redacted] (10)	8.0* (8.4 - 10.4)	3.5 (3.5 - 5.0)	146 (137 - 147)
[redacted] 20[redacted] (11)	-	-	-
[redacted] 20[redacted] (43)	-	-	-

* Out of range.

[a] Per CIOMS (reference range not provided).

本事象に関連した心電図検査の結果は報告されなかった。

(5) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
PLACEBO INJECTION	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
TOLVAPTAN TABLET	15 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Worsening of dry mouth/ 口内乾燥	No	No	[redacted] 20[redacted] (2)	[redacted] 20[redacted] (6)	Related	Mild	Dose not changed	Recovered, Resolved
Skin itching/ そう痒症	No	No	[redacted] 20[redacted] (2)	[redacted] 20[redacted] (4)	Not related	Mild	Dose not changed	Recovered, Resolved
Coronary artery stenosis/ 冠動脈狭窄	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (7)	[redacted] 20[redacted] (9)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered, Resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; left heart failure, pacemaker insertion
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; complete atrioventricular block, sick sinus syndrome
Angina pectoris	Ongoing; Underlying disease: not specified
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: hypertensive heart disease

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Diabetes mellitus	Yes
Dry mouth	Yes
Reflux esophagitis	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に重篤な有害事象の冠動脈狭窄が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），重篤な有害事象の冠動脈狭窄が発現し，被験者は入院期間を延長した。CIOMS 報告書によると，被験者は左冠動脈主幹部及び左冠動脈前下行枝近位部病変に対する経皮的冠インターベンションの既往歴を有していた。被験者はうっ血性心不全のため入院した（入院日は不明）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），予定されていた退院前の冠動脈造影検査で，左冠動脈主幹部の遠位側から左冠動脈前下行枝#7 にかけて有意な狭窄（75%～90%）が認められた。狭窄は#8（50%），左回旋枝（90%）及び右冠動脈（低形成性）#2（90%）にも認められ，経皮的冠インターベンションを実施した（実施日は不明）。手技中の造影で良好な血管拡張が認められ，手技を終了する前に病変部の前後に薬剤（詳細は不明）を塗布した。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アセチルサリチル酸，Aprovasc（イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩），カルベジロール，フロセミド，ランソプラゾール，セファゾリンナトリウム，プラスグレル塩酸塩及びシタグリプチンリン酸塩水和物であった。本事象に対する治療として，経皮的冠インターベンションを実施した。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に回復し，同日に被験者は退院した。

本事象の重症度は中等度と判定され，治験責任医師は被験者が本治験に参加する前から狭窄が認められていたことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，被験者が本治験に参加する前から狭窄が認められていたことから，本事象は併発疾患に関連している可能性が最も高く，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrioventricular dual-paced rhythm, flat T-waves, inverted T-waves
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrioventricular dual-paced rhythm, inverted T-waves
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial-paced rhythm, nonspecific intraventricular conduction delay, flat T-waves,
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrioventricular dual-paced rhythm, flat T-waves

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (BPM)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	69	136	60
[redacted] 20[redacted] (1)	66	122	60
[redacted] 20[redacted] (2)	70	131	65
[redacted] 20[redacted] (3)	69	144	69
[redacted] 20[redacted] (4)	70	132	64
[redacted] 20[redacted] (5)	69	123	68
[redacted] 20[redacted] (6)	69	118	64
[redacted] 20[redacted] (14)	70	126	50

本事象に関連した臨床検査結果は報告されなかった。

(6) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 7[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted]r 20[redacted] (5)	Per protocol
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Worsening of paroxysmal atrial fibrillation/ 心房細動	No	No	[redacted] 20[redacted] (−1)	Ongoing	Not related	Mild	Dose not changed	Not recovered, Not resolved
Worsening of heart failure/ 心不全	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (5)	[redacted] 20[redacted] (9)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; left heart failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; complete left bundle branch block, paroxysmal atrial fibrillation, premature ventricular contractions
Hypertension	Ongoing: Underlying disease: hypertensive heart disease
Premature ventricular contractions	Ongoing; Underlying disease: not specified

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Constipation	Yes
Gonarthrosis	Yes
Hyperlipidemia	Yes
Hyperuricaemia	Yes
Old cerebral infarction	Yes
Pruritus	Yes
Reflux oesophagitis	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 7[redacted] 歳アジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に重篤な有害事象の心不全が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），重篤な有害事象の心不全が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者はうっ血性心不全のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −3），呼吸苦が認められたが，体液貯留の増加はみられなかった。同日に実施した X 線検査でわずかなうっ血（+）が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −1），強い心房細動症状がみられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1），BNP は 721 ng/L（下表参照）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2），被験者は体を動かした際の不調を訴えた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），BNP は 542.7 ng/L であり，10:04 に治験薬を投与した。同日 16:30 頃の被験者からの報告によると，15:00 から呼吸困難が認められていた。同日のその後，高度の呼吸苦，喘鳴及び発汗が認められ，血圧も上昇した。X 線検査でうっ血（+++）が認められ，心不全の悪化と判断された。非侵襲的陽圧換気装置を装着後に喘鳴は消失し，被験者の状態は安定した。膀胱カテーテルも挿入した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），血圧は改善した（99/57）。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），X 線検査で心胸郭比の縮小及び胸水が認められた。BNP は 311.8 ng/L であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9），排尿に支障がなかったことから，膀胱カテーテルを抜去した。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アロプリノール，アミオダロン塩酸塩，アピキサバン，アトルバスタチンカルシウム水和物，アゾセミド，ビソプロロールフマル酸塩，カルベジロール，エナラプリルマレイン酸塩，ランソプラゾール，ルビプロストン，アセトアミノフェン，ピコスルファートナトリウム（ピコスルファートナトリウム水和物），スピロノラクトン及び亜鉛華であった。本事象に対する治療として，ニトログリセリン注及び乳酸リンゲル液の投与，並びに酸素療法，非侵襲的陽圧換気療法及び順応性自動制御換気療法を行った。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。退院日は不明であったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に本事象は回復

したと判断された。

本事象の重症度は高度と判定された。治験責任医師は，本事象は高血圧性心不全の増悪が原因で発現し，被験者の状態は治験薬投与 5 日後には改善したこと，治験薬投与により電解質の変化はみられず，治験薬が本事象の発現を助長させたとは判断し難いことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は併発疾患と関連している可能性が最も高いことから，治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation, flat T-waves, ventricular premature complexes
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation, inverted T-waves, ventricular premature complexes
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, inverted T-waves, ventricular premature complexes
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, ventricular premature complexes

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	81	120	75
[redacted] 20[redacted] (1)	111	102	77
[redacted] 20[redacted] (2)	106	101	80
[redacted] 20[redacted] (3)	68	101	73
[redacted] 20[redacted] (4)	109	95	75
[redacted] 20[redacted] (5)	106	101	79
	-	163[a]	111[a]
[redacted] 20[redacted] (6)	60	99	64
[redacted] 20[redacted] (14)	65	101	57

[a] Per CIOMS.

関連する臨床検査結果を以下に示す。

Date (Day)	Test, Reference Range, Units BNP (Min - Max) ng/L
[redacted] 20[redacted] (1)	721* (≤ 18.4) 542.3* (≤ 18.4)[a]
[redacted] 20[redacted] (5)	542.7* (≤ 18.4)[a]
[redacted] 20[redacted] (6)	670* (≤ 18.4)
[redacted] 20[redacted] (7)	311.8* (≤ 18.4)[a]

* Out of range.

[a] Per CIOMS (units: pg/mL).

(7) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 5[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
PLACEBO INJECTION	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
TOLVAPTAN TABLET	15 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Abdominal pain/	No	No	[redacted] 20[redacted] (3)	[redacted] 20[redacted] (7)	Related	Mild	Dose not changed	Recovered, Resolved
Cerebral infarction/ 脳梗塞	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (8)	[redacted] 20[redacted] (20)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, Resolved with sequelae
Hepatic enzyme increased/ 肝酵素上昇	No	No	[redacted] 20[redacted] (15)	Ongoing	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered, Not resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; left heart failure
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: hypertensive heart disease

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Chronic kidney disease	Yes
Dyslipidaemia	Yes
Hepatic steatosis	Yes
Hyperuricaemia	Yes
Reflux oesophagitis	Yes
Sleep apnoea syndrome	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 5[redacted] 歳のアジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に重篤な有害事象の脳梗塞が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8），重篤な有害事象の脳梗塞が発現し，被験者は入院期間を延長した。CIOMS 報告書によると，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8）に両心カテーテル検査を実施した（カテーテルを挿入した日は不明）。検査後の 12:25，問題はみられず，被験者は部屋に戻った。15:30，点滴交換時に見当識障害が認められ，主治医及び神経内科医の診察を受けた。17:00 に頭部の MRI を実施し，左中大脳動脈及び大脳皮質に高信号（+），左頭頂葉にも微小高信号（+）が認められた。MRI の結果を基に脳梗塞の診断が下された。右上肢の徒手筋力テスト（実施日は不明）の結果は約 4/5，両下肢の結果は 5/5 であった。被験者は集中治療室で本事象に対する治療を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9），言語療法及び作業療法を開始した。簡単な会話は成立し，日付及び名前に関する質問には回答できた。頭部の磁気共鳴血管造影検査を実施し，両内頚動脈起始部に高度の狭窄は認められなかったが，左内頚動脈が途中から細くなっており（プラークが原因と考えられる），左中大脳動脈の分枝には改善がみられた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 10），被験者は会話に困難はなく，スムーズな対話及び歯磨きが可能であり，体位を調整すれば自己で食事を摂取することができた。被験者は集中治療室から病棟に移された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11），神経学的症状及び所見の改善を示す兆候がさらに認められたが，自分のいる場所の名前を答えることはできなかった。歩行訓練を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12），少し考えた後に場所の名前を答えることができた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13），失語症はさらに改善し，携帯電話でスムーズな会話が可能であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14），見当識障害又は失語の徴候は認められず，読解能力は良好であり，聴覚的理解と比較して視覚的理解の方が良好であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15），日常活動に介助を必要としなかった。同日，治験の追跡調査評価時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの軽度の増加が

認められた（下表参照）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 17），Stroke Drivers Screening Assessment（脳卒中ドライバーのスクリーニング評価）の結果，運転合格となったが，退院後すぐの運転は推奨されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20），残薬の確認及び管理が自身でできていた。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アモキシシリン水和物，アゾセミド，カルベジロール，エナラプリルマレイン酸塩，エサキセレノン，エソメプラゾールマグネシウム水和物，フェブキソスタット，アセトアミノフェン及びレバミピドであった。本事象に対する治療として，アセチルサリチル酸，アルテプラーゼ，ヘパリンナトリウム，組織プラスミノーゲンアクチベーター及びオザグレルナトリウムの投与，並びに言語療法及び作業療法を行った。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）に本事象は後遺症を残して回復し，同日に被験者は退院した。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は，本事象の原因は検査合併症である可能性が高いことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象が心カテーテル検査の直後に発現したことから検査合併症が原因である可能性が高く，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted]20[redacted] (−1)	108	94
[redacted]20[redacted] (1)	108	94
[redacted]20[redacted] (2)	110	87
[redacted]20[redacted] (3)	101	75
[redacted]20[redacted] (4)	118	94
[redacted]20[redacted] (5)	112	85
[redacted]20[redacted] (6)	120	95
[redacted]20[redacted] (15)	124	99

関連する臨床検査結果を以下に示す。

Date (Day)	Test, Reference Range, Units	
	ALT (Min - Max) U/L	AST (Min - Max) U/L
[redacted]20[redacted] (1)	41 (5 - 45)	38 (10 - 40)
[redacted]20[redacted] (6)	31 (5 - 45)	26 (10 - 40)
[redacted]20[redacted] (15)	87* (5 - 45)	90* (10 - 40)

* Out of range.

本事象に関連した心電図検査の結果は報告されなかった。

(8) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 7[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
PLACEBO INJECTION	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
TOLVAPTAN TABLET	15 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Thirst/ 口渇	No	No	[redacted] 20[redacted] (3)	[redacted] 20[redacted] (12)	Related	Mild	Dose not changed	Recovered, Resolved
Nonsustained ventricular tachycardia aggravated/ 心室性頻脈	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (6)	[redacted] 20[redacted] (22)	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered, Resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; bi-ventricular failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; atrioventricular block first degree, complete left bundle branch block, paroxysmal atrial fibrillation, nonsustained ventricular tachycardia
Angina pectoris	Ongoing; Underlying disease: ischemic heart disease
Chronic dissected aortic aneurysm	Ongoing; Underlying disease: not specified
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: not specified

Mitral regurgitation	Ongoing; Underlying disease: valvular disease
Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Benign prostatic hyperplasia	Yes
Cataract	Yes
Chronic kidney disease	Yes
Chronic pain	Yes
Constipation	Yes
Hyperlipidaemia	Yes
Insomnia	Yes
Type 2 diabetes mellitus	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 7[redacted] 歳のアジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に重篤な有害事象の心室性頻脈が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に重篤な有害事象の心室性頻脈が発現し，被験者は入院期間を延長した。CIOMS 報告書によると，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に心室性頻脈（最大 9 連発）が認められた。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7）に退院予定であったが，ホルター心電図検査を実施したところ心室性頻脈の散発が認められたため，退院は延期となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）に除細動器による待機的心臓再同期療法を施行した。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アセチルサリチル酸，アトルバスタチンカルシウム水和物，ビソプロロールフマル酸塩，ブロチゾラム，プラスグレル塩酸塩，フロセミド，フルスルチアミン，ルビプロストン，ミラベグロン，アセトアミノフェン，テルミサルタン，シロドシン，スピロノラクトン，ランソプラゾール及びワルファリンカリウムであった。本事象に対する治療として，ビソプロロールフマル酸塩の投与及び除細動器による心臓再同期療法を行った。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 22）に本事象は回復し，同日に被験者は退院した。

本事象の重症度は中等度と判定された。治験責任医師は，治験薬の投与はすでに完了していたこと，カリウム値が基準範囲内であったこと，元来心機能が低く（駆出率 25%），致死性不整脈のリスクが高かったことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象と治

験薬との因果関係はなしと判断し，本事象は併発疾患及び不整脈の既往歴と関連している可能性が最も高いと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	First-degree atrioventricular block, sinus rhythm, complete right bundle branch block, atrial premature complexes, inverted T-waves, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms)
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	First-degree atrioventricular block, sinus rhythm, complete right bundle branch block, atrial premature complexes inverted T-waves, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms)
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	First-degree atrioventricular block, sinus rhythm, complete right bundle branch block, atrial premature complexes, inverted T-waves, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms)
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	First-degree atrioventricular block, sinus rhythm, complete right bundle branch block, atrial premature complexes, flat T-waves, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms), ventricular premature complexes

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (BPM)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	60	104	66
[redacted] 20[redacted] (1)	69	112	77
[redacted] 20[redacted] (2)	61	113	60
[redacted] 20[redacted] (3)	51	122	84
[redacted] 20[redacted] (4)	61	99	67
[redacted] 20[redacted] (5)	45	102	67
[redacted] 20[redacted] (6)	65	108	72
[redacted] 20[redacted] (12)	58	117	72

本事象に関連した臨床検査結果は報告されなかった。

(9) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Low back pain/	No	No	[redacted] 20[redacted] (5)	Ongoing	Not related	Mild	Dose not changed	Recovering, Resolving
Bleeding due to gastric antral vascular ectasia/ 胃前庭部毛細血管拡張症	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (6)	[redacted] 20[redacted] (13)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, Resolved
Iron deficiency anaemia/ 鉄欠乏性貧血	No	No	[redacted] 20[redacted] (6)	Ongoing	Not related	Moderate	Not applicable	Recovering, Resolving

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; bi-ventricular failure, cardiac pacemaker insertion
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; chronic atrial fibrillation
Angina pectoris	Ongoing; Underlying disease: ischemic heart disease
Thoracic aortic aneurysm	Ongoing; Underlying disease: not specified
Mitral regurgitation	Ongoing;

	Underlying disease: valvular disease
Tricuspid regurgitation	Ongoing; Underlying disease: valvular disease
Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Chronic kidney disease	Yes
Diabetes mellitus	Yes
Hyperuricemia	Yes
Renal anemia	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人男性。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に重篤な有害事象の胃前庭部毛細血管拡張症が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6），重篤な有害事象の胃前庭部毛細血管拡張症が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者はうっ血性心不全治療のため，内服薬調整目的で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −2），高度の下肢浮腫及び軽度の肺うっ血がうっ血性所見として認められ，ニューヨーク心臓協会分類は III であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3），倦怠感及び傾眠が認められた。同日，脱水の可能性が考えられたため，水分摂取の制限を解除した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4），被験者は「ふらつき感」を訴えた。収縮期血圧は 90 台であったが（結果は未入手），血圧は治験開始前から低い状態であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5），労作時に軽度の息切れが認められたが，呼吸苦はなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6），ヘモグロビンの著しい減少，血中尿素窒素の増加及び鉄値の低下が認められたため，上部消化管出血が疑われた。同日，消化器内科の診察を受け，上部内視鏡検査を実施したところ，毛細血管拡張症が認められた。微小な毛細血管性出血が認められた部位にアルゴンプラズマ凝固法による焼灼止血を実施した。小腸から大腸にかけての出血による出血再発の可能性が高かったため，臨床検査値の改善が乏しい場合は消化器内科の診察を再度受けることとした。また，被験者が服用していたアセチルサリチル酸を中止することとした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7），午前中に実施された臨床検査の結果，ヘモグロビン値の改善が認められた。しかし，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）にわずかな改善しか認められなかったため，消化器内科の診察を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9），上部内視鏡検査を実施したところ，前回の焼灼部位は潰瘍化していたが，微小毛細血管性出血が認められた。アルゴンプラズマ凝固法による焼灼止血を実施し，被験者は経過観察下に置かれた。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アセチルサリチル酸，クレメジン（球形吸着炭），アゾセミド，カンデサルタン シレキセチル，

カルベジロール，エドキサバントシル酸水和物，フェブキソスタット，フロセミド，ケトプロフェン，ランソプラゾール，リナグリプチン，メコバラミン及びニコランジルであった。本事象に対する治療として，輸血，ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）及びボノプラザンフマル酸塩の投与，並びにアルゴンプラズマ凝固療法を行った。鉄欠乏性貧血に対する治療として，クエン酸第一鉄ナトリウムを投与した。被験者は，5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に本事象は回復し，同日に被験者は退院した。

本事象の重症度は高度と判定された。治験責任医師は，被験者がアセチルサリチル酸及びエドキサバントシル酸水和物を服用しており，出血しやすい状況であったことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断し，考えられる他の原因として，被験者の状態，本事象の特性は報告当時に把握されていた治験薬の作用機序に一致しないこと，並びに併用被疑薬であるアセチルサリチル酸及びエドキサバントシル酸水和物を挙げた。

関連する臨床検査結果を以下に示す。

	Test, Reference Range, Units		
Date (Day)	**Iron (Min - Max) µg/dL**	**Blood Urea Nitrogen (Min - Max) mg/dL**	**Hemoglobin (Min - Max) g/dL**
[redacted] 20[redacted] (1)	-	76.4* (8.0 - 20.0)	7.1* (13.5 - 17.5)
[redacted] 20[redacted] (6)	16* (40 - 188)[a]	111.8* (8.0 - 20.0)	4.4* (13.5 - 17.5)
[redacted] 20[redacted] (7)	-	114.6* (8.0 - 20.0)[a]	7.8* (13.7 - 16.8)[a]
[redacted] 20[redacted] (8)	-	-	7.9* (13.7 - 16.8)[a]
[redacted] 20[redacted] (9)	-	-	7.6* (13.7 - 16.8)[a]
[redacted] 20[redacted] (10)	-	86.7* (8.0 - 20.0)[a]	7.4* (13.7 - 16.8)[a]
[redacted] 20[redacted] (13)	-	66.1* (8.0 - 20.0)	7.6* (13.5 - 17.5)

* Out of range.

[a] Per CIOMS.

本事象に関連したバイタルサイン及び心電図検査の結果は報告されなかった。

(10) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 7[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
PLACEBO INJECTION	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
TOLVAPTAN TABLET	15 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Worsening of sick sinus syndrome/ 洞結節機能不全	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (3)	[redacted] 20[redacted] (13)	Not related	Moderate	Dose not changed	Recovered, Resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; right heart failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; paroxysmal atrial fibrillation, sick sinus syndrome
Atrioventricular block	Ongoing; Underlying disease: not specified
Hypertension	Ongoing: Underlying disease: hypertensive heart disease

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Abdominal distension	Yes
Cramp	Yes
Fatty liver	Yes
Hypothyroidism	Yes
Large intestine polyp	Yes
Varicose veins of left lower extremities	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 7[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3）に重篤な有害事象の洞結節機能不全が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3），重篤な有害事象の洞結節機能不全が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者はうっ血性心不全のため 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に入院した。ホルター心電図にて 2～2.5 秒のポーズが認められ，洞不全症候群が判明した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 3），ホルター心電図にて最大 10 秒のポーズが認められ，その際にめまいの症状がみられた。洞不全症候群の悪化が発現し，緊急処置は不要と判断したが，ペースメーカーの植込みを行うこととした。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 8），心臓カテーテル検査を実施した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13），フォローアップ検査を実施し，ペースメーカーを植込んだ。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アムロジピンベシル酸塩，アピキサバン，アゾセミド，大建中湯，エソメプラゾールマグネシウム水和物，イミダプリル塩酸塩，レボチロキシンナトリウム及び芍薬甘草湯であった。本事象に対する治療として，心臓カテーテル検査及びペースメーカー植込み術を行った。本事象のため治験薬に対する措置は取られなかった。退院日は不明であったが，本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 13）に回復した。

本事象の重症度は中等度と判定され，治験責任医師は，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は併発疾患と関連している可能性が最も高いことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus arrest or pause, ectopic atrial rhythm, junctional escape complexes or rhythm
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, QT interval prolonged (QTCF > 450 ms)
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Atrial fibrillation

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	47	131	83
[redacted] 20[redacted] (1)	41	123	99
[redacted] 20[redacted] (2)	46	112	79
[redacted] 20[redacted] (3)	68	137	77
[redacted] 20[redacted] (4)	71	155	87
[redacted] 20[redacted] (5)	69	149	81
[redacted] 20[redacted] (6)	59	116	73
[redacted] 20[redacted] (13)	54	135	99

本事象に関連した臨床検査結果は報告されなかった。

(11) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol:** 263-102-00003	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Male	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Active Treatment

Investigational Medicinal Product	Dose Assigned	Dose Taken	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	16 mg	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol
PLACEBO TABLET	Not applicable	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Hyperkalemia/ 高カリウム血症	No	No	[redacted] 20[redacted] (3)	[redacted] 20[redacted] (15)	Related	Mild	Dose not changed	Recovered, Resolved
Bradycardia atrial fibrillation/ 心房細動	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (6)	[redacted] 20[redacted] (17)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, Resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; left heart failure
Concomitant arrhythmia history	Ongoing; paroxysmal atrial fibrillation
Bradycardia	Ongoing; Underlying disease: not specified
Hypertension	Ongoing; Underlying disease: hypertensive heart disease

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Anemia	Yes
Insomnia	Yes
Neuropathy peripheral	Yes
Osteoarthritis knees	Yes
Overactive bladder	Yes
Prostate cancer	Yes
Pseudogout	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人男性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に重篤な有害事象の心房細動が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 月（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），重篤な有害事象の心房細動が発現し，被験者は入院期間を延長した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）の投与前及び投与 1～2 時間後に実施した心電図検査で心房細動が認められていた。CIOMS 報告書によると，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）の心電図検査で心房細動が認められ，心拍数は 15 bpm（徐脈性心房細動の発現）であった。同日，体外式ペースメーカーを挿入した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 11），再度徐脈が認められ，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 15）にペースメーカーの植込みを実施した。ペースメーカー植込み後，被験者の脈拍数は 2 日間連続［20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）］で安定していた。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，スピロノラクトン，ミラベグロン，ブロチゾラム，ビカルタミド，セレコキシブ，アゾセミド，フマル酸第一鉄，リューブロレリン酢酸塩，メコバラミン，ラベプラゾールナトリウム，オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン及びワーファリン（ワルファリンカリウム）であった。本事象に対する治療として，ツロブテロール及びシロスタゾールの投与，並びに一時的ペースメーカーの挿入及び永久ペースメーカーの植込みを実施した。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたことから，本事象のため治験薬に対して取られた措置はなかった。退院日は不明であったが，本事象は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に回復した。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は，被験者が徐脈の既往歴を有していたことから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は併発疾患と関連している可能性が最も高く，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall Interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation
[redacted] 20[redacted] (1) 1 to 2 hours postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	Nonspecific intraventricular conduction delay, atrial fibrillation, inverted T-waves

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart Rate (bpm)	Systolic Blood Pressure (mmHg)	Diastolic Blood Pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1)	43	148	73
[redacted] 20[redacted] (1)	46	157	84
[redacted] 20[redacted] (2)	60	144	73
[redacted] 20[redacted] (3)	45	135	71
[redacted] 20[redacted] (4)	41	132	61
[redacted] 20[redacted] (5)	46	142	77
[redacted] 20[redacted] (6)	44	121	55
	15[a]	-	-
[redacted] 20[redacted] (11)	40[a]	-	-
[redacted] 20[redacted] (15)	68	94	56
[redacted] 20[redacted] (16)	69[a]	-	-
[redacted] 20[redacted] (17)	69[a]	-	-

[a] Per the CIOMS report.

心房細動に関連した臨床検査結果は報告されなかった。

2.7.6.4.2　経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者を対象とした安全性試験（日本人：263-102-00004 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

項目	内容
試験の目的	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬（注射剤）を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者のうち，経口摂取が困難又は不可能な患者を対象に，OPC-61815 8 mg 又は 16 mg を 1 日 1 回最長 5 日間，静脈内投与したときの忍容性を確認する。
試験デザイン	多施設共同，非盲検，非対照試験
対象	バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者
選択基準	以下の基準をすべて満たす者を組入れた。 1) ループ利尿薬（注射剤かつフロセミド静脈注射換算で 20 mg/日以上）を投与している患者 2) 過剰な体液貯留により下肢浮腫，肺うっ血，又は頚静脈怒張のいずれかが認められるうっ血性心不全患者 3) 20 歳以上 85 歳以下の男女（同意取得時点） 4) 治験責任又は分担医師により経口摂取が困難又は不可能と判断された患者（治験責任又は分担医師により絶飲食管理が必要と判断された場合を含む） 5) 入院患者又は同意取得時から治療期終了まで入院可能な患者 6) 同意能力のある患者
除外基準	以下の基準のいずれかに抵触する者は除外した。 1) 補助循環装置を装着している患者 2) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • 循環血液量の減少が疑われる患者 • 肥大型心筋症（拡張相を除く） • 弁狭窄が有意な弁膜疾患 • 肝性脳症 3) スクリーニング検査前 30 日以内に急性心筋梗塞を発症した患者 4) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症の患者 5) 以下の既往症を有する患者 • 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前 30 日以内の持続性心室頻拍又は心室細動の既往 • スクリーニング検査前 6 ヵ月以内の脳血管障害の既往（無症候性の脳梗塞を除く）

項目	内容
	• ベンザゼピン系薬物（本剤の成分，トルバプタン，モザバプタン塩酸塩，塩酸ベナゼプリル）に対する過敏症又は特異反応の既往 6) 以下の疾患，合併症又は症状を有する患者 • コントロール不良の糖尿病 • 無尿 • 尿路の狭窄，結石，腫瘍などによる尿排泄障害 7) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者 8) 以下のいずれかの臨床検査異常値が認められる患者 • 総ビリルビン > 3.0 mg/dL • 血清又は血漿クレアチニン > 3.0 mg/dL • 血清又は血漿 Na 濃度 < 125 mEq/L • 血清又は血漿 Na 濃度 > 147 mEq/L • 血清又は血漿 K 濃度 > 5.5 mEq/L 9) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む） 10) スクリーニング検査前 30 日以内に開心術（例：弁膜症手術，冠動脈バイパス術，胸部大動脈手術）を受けた患者 11) 自発呼吸が不能な患者又は鎮静下で気管挿管中の患者 12) 高度な意識障害（昏睡，昏迷）のある患者 13) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性 14) 生殖可能で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，本治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない患者 15) 上記以外で，治験責任又は分担医師が不適と判断した患者
使用薬剤， ロット番号	**被験薬** OPC-61815 凍結乾燥バイアル 8 mg（[redacted]8），16 mg（[redacted]） **対照薬** 該当なし
用量及び投与方法	OPC-61815 を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与した。開始用量は 8 mg とした。Day 2（該当する場合は Day 3 にも）に増量判定を行い，増量基準を満たす場合は 16 mg に増量し，満たさない場合は 8 mg を継続投与した。また，16 mg 増量後に水利尿作用に基づく有害事象により減量が必要な場合，8 mg へ減量した。減量後の 16 mg への再増量は許容しなかった。

項目	内容
投与期間	最長 5 日間 以下のいずれかに該当すると治験責任又は分担医師が判断した場合，投与期間が 5 日未満でも投与を終了することとした。 • 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場合 • 経口摂取のみで体液管理が可能となった場合
目標被験者数	40 例
目標被験者数の設定根拠	目標被験者数（OPC-61815 の投与開始例数）を 40 例とした。目標被験者数を 40 例と設定した場合，発現割合 5%及び 4%の有害事象が本治験において発現する確率はそれぞれ 87%及び 80%である。
主な併用薬の規定	**併用禁止薬/療法** 同意取得後から Day 6（又は治験薬の最終投与翌日）の終了時・中止時検査までの間，表 2.7.6.4.2-30 及び表 2.7.6.4.2-31 に示す薬剤などの使用を禁止した。
評価項目	**安全性** 有害事象，臨床検査，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図 **薬力学** 尿量，水分摂取量，水分収支，血清 Na 濃度，血清 K 濃度，血清浸透圧，尿中 Na 排泄量，尿中 K 排泄量，尿浸透圧，バイオマーカー（血漿中 AVP 濃度，血漿中 BNP 濃度，血漿中レニン活性，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン I 濃度） **有効性** 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
解析方法	**安全性**： 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。安全性解析対象集団を対象とし，有害事象の集計を行った。また，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図に対して，記述統計量を用いて要約した。 **有効性**： 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を有効性解析対象集団とした。体重に関しては，最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量について，記述統計量及び両側 95%信頼区間を求め，変化率について記述統計量を求めた。うっ血性所見及び呼吸困難に関しては，改善率，消失率，記述統計量及び両側 95%信頼区間などを用いて要約した。NYHA 心機能分類に関しては，シフト

項目	内容
	テーブル及び改善率を用いて要約した。 **薬力学的作用**： 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集団とした。各評価項目の各時期における実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。 安全性，有効性，薬力学的作用の解析では，増量有無別［16 mg に増量した被験者（以下，16 mg 増量例）及び開始用量 8 mg のまま増量しなかった被験者（以下，8 mg 継続例）］で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 30 施設
治験期間	2019 年 6 月 17 日～2020 年 6 月 30 日

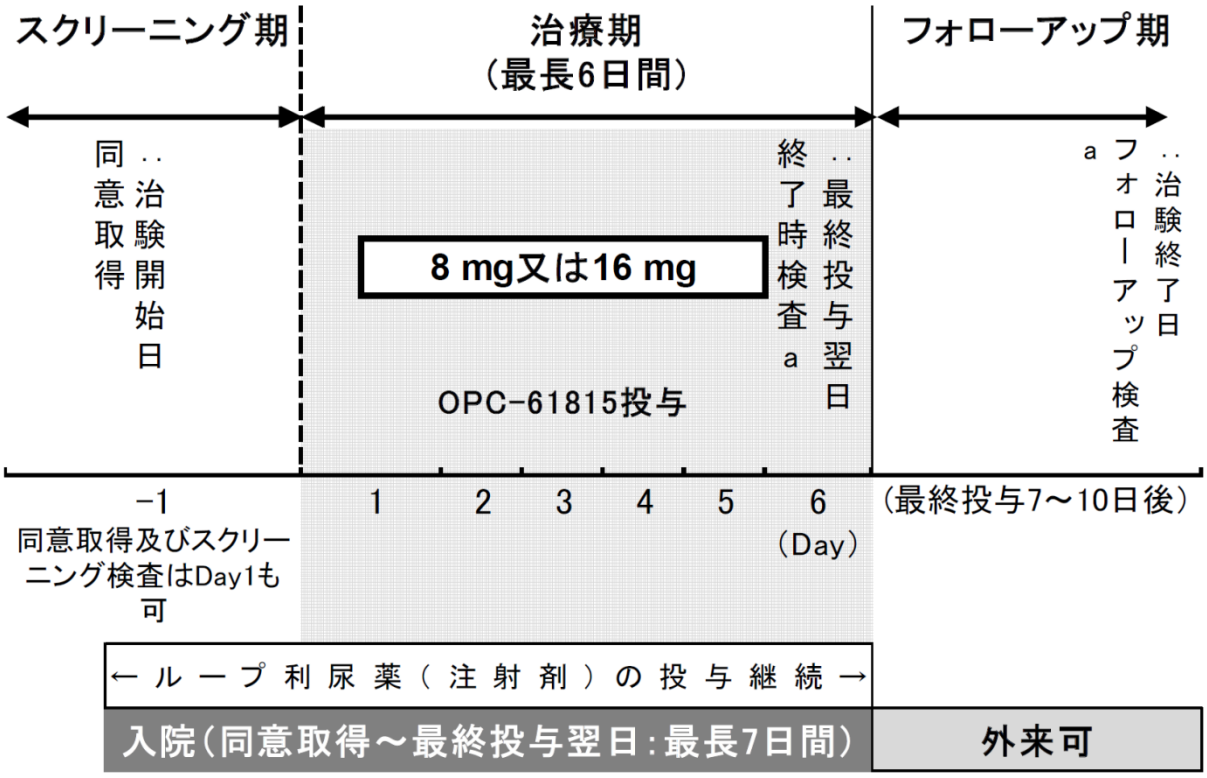


図 2.7.6.4.2-1　　試験デザイン

[a] 5 日未満で治験薬の投与を終了した場合も，治験薬最終投与翌日に Day 6 の終了時検査と同様の検査を実施し，治験薬最終投与後 7～10 日の間にフォローアップ検査を行った。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 図 3.1-1 より作成＞

2.7.6.4.2.2　治験スケジュール

治験スケジュールを表 2.7.6.4.2-1 に示した。

表 2.7.6.4.2-1　　治験スケジュール

時期（Day） 項目	Screening	治療期						Follow-up
	Day −1～Day 1 投与開始前	1	2	3	4	5	Day 6 /中止時（最終投与翌日）	Day 12～15 /最終投与後 7～10 日
同意取得	◆							
DNA 保存の同意取得	○							
被験者背景	◆							
選択/除外基準	◆	●						
併用薬/併用療法の確認	←	―	―	―	―	―	―	→
被験者登録	◆							
入院	←	―	―	―	―	―	→	
治験薬投与		◎	◎	◎	◎	◎		
利尿薬投与		◎	◎	◎	◎	◎	◎	
増量判定 [a]			●	●				
治験薬投与状況の確認		◆	◆	◆	◆	◆		
蓄尿 [b]	←	―	―	―	―	―	→	
尿量，水分摂取量 [b]	←	―	―	―	―	―	→	
尿中 Na，K 濃度， 尿浸透圧 [c]	←	―	―	―	―	―	→	
血清 Na 濃度 [d]， 血清 K 濃度 [d]	◆	●[e]■	●■[f]	●■[f]	●	●	◆	◆
血清浸透圧		●■	●■[f]	●■[f]	●	●	◆	
体重	◆	●[e]	●	●	●	●	◆	◆
呼吸困難 [g]	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
うっ血性所見 [h]	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
胸部 X 線撮影 [i] （心胸郭比，肺うっ血）	◆	●					◆	
有害事象	←	―	―	―	―	―	―	→
臨床検査	◆[j]	●					◆	◆
身体所見	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
バイタルサイン （血圧，脈拍，体温）	◆	●[e]■	●■[f]	●■[f]	●	●	◆	◆
12 誘導心電図 [k]		●■		◆			◆	
NYHA 心機能分類	◆						◆	
バイオマーカー[l]		●					◆	
尿妊娠検査（妊娠の可能性のある女性被験者のみ）	◆							◆
DNA 保存用血液採取 [m]		○						
輸液の調整 [n]		←	―	―	―	→		

◎：各日の実施時刻が大きく異ならないように投与した。

●：治験薬投与開始前

■：Day 1 及び治験薬増量日の測定は，治験薬投与開始後の規定の時期

◆：可能な時刻（Day 1 は治験薬投与開始後の可能な時刻）

○：任意項目（事前に DNA 保存用検体採取に合意した医療機関で，DNA 保存の同意を得た被験者を対象に実施した）

[a] 増量判定：Day 2 判定必須，Day 3 は該当する場合のみ判定した。

[b] 蓄尿，尿量及び水分摂取量（経口飲水，輸液，経鼻胃管又は胃瘻などからの摂取）の測定：
Day 1 及び治験薬増量日は，蓄尿区間と尿量測定区間をそれぞれ設定した。既定の時期ごとに蓄尿及び尿量などを測定した。Day 2 以降の増量日以外の日は，治験薬投与開始直前の完全排尿を起点として，1 日尿を蓄尿するとともに同区間の 1 日尿量などを測定した。

[c] 尿中 Na 濃度，尿中 K 濃度，尿浸透圧：
蓄尿区間ごとに検体を採取し，臨床検査関連業務受託機関で集中測定した。

[d] 血清 Na 濃度，血清 K 濃度：
体液管理を適切に行うため，臨床検査関連業務受託機関での集中測定とともに各治験実施医療機関でも測定した。各治験実施医療機関で血清 Na 及び K 濃度の測定が困難な場合には血漿 Na 及び K 濃度を測定した。同一被験者において，Na 及び K 濃度の測定に用いる検体は血清又は血漿のいずれかに統一した。ただし，この場合も集中測定では血清 Na 及び K 濃度を測定した。（スクリーニング期には各実施医療機関でのみ測定した。）

[e] 血清 Na 濃度（院内測定），血清 K 濃度（院内測定），体重，バイタルサイン（血圧，脈拍，体温）：
Day 1 当日にスクリーニング検査として既に実施された場合，治験薬投与開始前に再度実施する必要はないこととした。

[f] 治験薬を 16 mg に増量した日に実施した。

[g] 呼吸困難：
呼吸数，夜間発作性呼吸困難，起座呼吸，及び患者による呼吸困難の評価（スクリーニング検査時は患者による症状の有無の評価）。

[h] うっ血性所見：下肢浮腫，肝腫大，頚静脈怒張，肺ラ音，III 音

[i] 胸部 X 線撮影：
同意取得前 24 時間以内に胸部 X 線撮影が実施された場合，スクリーニング検査として再度実施することなく，同意取得前の結果をもとに適格性判定を行うことができた。

[j] 臨床検査：スクリーニング時は，各治験実施医療機関における院内測定を実施した。

[k] 12 誘導心電図の規定の測定がない時期に，各治験実施医療機関又は集中測定の血清 K 濃度が 5.5 mEq/L を超えたことを確認した場合は，規定外検査として 12 誘導心電図を測定した。

[l] 血漿中 AVP 濃度，血漿中レニン活性，血漿中 BNP 濃度，血清 NT-proBNP 濃度，血清トロポニン I 濃度

[m] DNA 保存：
原則として投与初日（Day 1）の投与前に採血を行った。同意は DNA 保存用採血までに取得した。採血できなかった場合又は再採血が必要な場合は，治験期間中の可能な時期に再採血を実施した。

[n] 各日の規定に従って輸液を確認/調整した。

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 表 3.7-1 より作成＞

2.7.6.4.2.3 試験結果

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳，中止理由の内訳，及び早期終了例の内訳を表 2.7.6.4.2-2 に示した。

スクリーニング検査が実施された 54 例のうち，45 例に治験薬が投与された。91.1%（41 例）が治験を完了し，8.9%（4 例）が治験薬の投与を中止した。治験を完了した被験者のうち，投与期間の規定（2.7.6.4.2.1 投与期間）に従い，75.6%（34 例）は投与期間が 5 日未満であり，5 日未満であった理由は，「経口摂取のみで体液管理が可能となった」が 88.2%（30 例），「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」が 11.8%（4 例）であった。中止理由の内訳は，治験責任又は分担医師の判断が 4.4%（2 例），有害事象が 2.2%（1 例），その他（医学的事由ではない）が 2.2%（1 例）であった。

8 mg 継続例は 38 例，16 mg 増量例は 7 例であり，16 mg への増量後に 8 mg へ減量した被験者はいなかった（表 2.7.6.4.2-23，表 2.7.6.4.2-25，資料番号 5.3.5.2-01，16.2.5 SMED-1 参照）。

表 2.7.6.4.2-2　　被験者の内訳，中止理由の内訳，早期終了例の内訳

Subjects	Total N (%)[a]
Screened	54
IMP administered	45
Completed	41 (91.1)
Early completed	34 (75.6)
All congestive findings resolved, and no further improvement of volume overload required	4 (11.8)
Subject became capable of fluid management by oral intake alone	30 (88.2)
Discontinued	4 (8.9)
Adverse event	1 (2.2)
Physician decision	2 (4.4)
Other (not related to medical events)	1 (2.2)
Safety analysis set[b]	45 (100.0)
Efficacy analysis set[c]	45 (100.0)
PD analysis set[d]	45 (100.0)

[a] Percentages are based on the total number of subjects administered IMP. Percentages provided for reasons for early completion are based on the number of early completion subjects.
[b] Subjects who recieved at least one dose of IMP are included in the safety analysis.
[c] Subjects who recieved at least one dose of IMP and had at least one postbaseline efficacy measurement are included in the efficacy analysis.
[d] Subjects who recieved at least one dose of IMP and had at least one postbaseline PD measurement are included in the PD analysis.
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 10.1-1＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団，有効性解析対象集団，薬力学解析対象集団にはいずれも 45 例が採用された（表 2.7.6.4.2-2）。

(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 2.7.6.4.2-3，ベースラインの病態の評価を表 2.7.6.4.2-4 に示した。

被験者の男性の割合は 51.1%であった。平均年齢は 73.7 歳であり，範囲は 39～85 歳であった。平均体重は 64.5 kg であった。

NYHA 心機能分類では，クラス IV の被験者が 64.4%で最も多く，次いでクラス III の被験者が 26.7%であった。下肢浮腫の程度は，軽度が最も多く 44.4%，次いで中等度が 26.7%であった。頚静脈怒張の症状が認められた被験者は 51.1%で，測定値が得られた被験者は 42.2%，測定値（平均値 ± SD）は 5.3 ± 2.5 cm であった。肝腫大の症状が認められた被験者は 8.9%で全員から

測定値が得られ，測定値（平均値 ± SD ）は 2.6 ± 1.1 cm であった。肺うっ血の程度は，中等度が最も多く 51.1%，次いで高度が 28.9%であった。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%であった。心胸郭比の測定値（平均値 ± SD）は 62.7 ± 6.5%であった。呼吸数は 21.2 ± 5.0 回/分，夜間発作性呼吸困難が認められた被験者は 64.4%，起座呼吸が認められた被験者は 73.3%，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%であった。

経口摂取が困難又は不可能と判断された理由は，NPPV 療法実施中が最も多く 57.8%であり，次いで誤嚥のリスクが 31.1%であった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 11.2-3 参照）。

表 2.7.6.4.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristics		OPC-61815 (N = 45)
Sex (n [%])	Male	23 (51.1)
	Female	22 (48.9)
Age (years)	Mean (SD)	73.7 (11.1)
	Median	77.0
	Range (min - max)	39 - 85
Age group 1 (n [%])	20 - 29	0 (0.0)
	30 - 39	1 (2.2)
	40 - 49	2 (4.4)
	50 - 59	2 (4.4)
	60 - 69	6 (13.3)
	70 - 79	17 (37.8)
	80 - 85	17 (37.8)
Age group 2 (n [%])	< 65	6 (13.3)
	≥ 65	39 (86.7)
Weight (kg)[a,b]	Mean (SD)	64.5 (18.1)
	Median	62.7
	Range (min - max)	28.0 - 124.5
Height (cm)	Mean (SD)	157.3 (10.0)
	Median	157.0
	Range (min - max)	140.0 - 179.0
BMI (kg/m^2)[b]	Mean	25.8 (5.7)
	Median (SD)	24.9
	Range (min - max)	14.3 - 40.7

[a] Weight at screening.

[b] For weight and BMI, N = 44.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.4.2-4　　ベースラインの病態の評価（安全性解析対象集団）

Baseline Disease		OPC-61815 (N = 45)
Cardiothoracic ratio (%)	N	45
	Mean (SD)	62.7 (6.5)
	Median	62.2
	Range (min - max)	47.0 - 80.0
NYHA class	Class I	0 (0.0%)
	Class II	2 (4.4%)
	Class III	12 (26.7%)
	Class IV	29 (64.4%)
	Not done	2 (4.4%)
Lower limb edema	None	7 (15.6%)
	Mild	20 (44.4%)
	Moderate	12 (26.7%)
	Severe	6 (13.3%)
Pulmonary congestion	None	1 (2.2%)
	Mild	8 (17.8%)
	Moderate	23 (51.1%)
	Severe	13 (28.9%)
Jugular venous distention	Yes	23 (51.1%)
	No	21 (46.7%)
	Not done	1 (2.2%)
Jugular venous distention (subjects with baseline value)	Yes	19 (42.2%)
	No	21 (46.7%)
	Not done	5 (11.1%)
Jugular venous distension height (cm; subjects with baseline value)	N	19
	Mean (SD)	5.3 (2.5)
	Median	5.0
	Range (min - max)	2.0 - 10.0
Hepatomegaly	Yes	4 (8.9%)
	No	40 (88.9%)
	Not done	1 (2.2%)
Hepatomegaly (subjects with baseline value)	Yes	4 (8.9%)
	No	40 (88.9%)
	Not done	1 (2.2%)
Hepatomegaly (length, cm; subjects with baseline value)	N	4
	Mean (SD)	2.6 (1.1)
	Median	2.5
	Range (min - max)	1.5 - 4.0
Pulmonary rales	Yes	36 (80.0%)
	No	9 (20.0%)
Third cardiac sound	Yes	18 (40.0%)
	No	27 (60.0%)
Respiratory rate (breaths/min)	N	45
	Mean (SD)	21.2 (5.0)

Baseline Disease		OPC-61815 (N = 45)
	Median	20.0
	Range (min - max)	13.0 - 36.0
Paroxysmal nocturnal dyspnea	Present	29 (64.4%)
	Absent	16 (35.6%)
Orthopnea	Present	33 (73.3%)
	Absent	12 (26.7%)
Subject-assessed dyspnea status	Present	36 (80.0%)
	Absent	9 (20.0%)
Daily urine volume	< 1500 mL	6 (13.3%)
	≥ 1500 mL	15 (33.3%)
	Not done	24 (53.3%)
Creatinine	< 2 mg/dL	40 (88.9%)
	≥ 2 mg/dL	5 (11.1%)
	Not done	0 (0.0%)
AVP	≤ 3.1 ng/L	20 (44.4%)
	> 3.1 ng/L	25 (55.6%)
	Not done	0 (0.0%)
Albumin	< 3 g/dL	21 (46.7%)
	≥ 3 g/dL	24 (53.3%)
	Not done	0 (0.0%)

Notes: Baseline was defined as the screening period for congestive symptoms, as 24 hours before the start of IMP administration on Day 1 for daily urine volume, and as Day 1 before IMP administration for creatinine, AVP, and albumin.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 体重

被験者全体での各時期の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-5 に，増量有無別での最終投与時の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-6 に示した。

被験者全体での最終投与時（治験薬最終投与翌日）の体重のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は，−3.01 kg（−3.79，−2.23）であった。最終投与時の体重はベースラインと比較して減少した。投与日ごとでは，Day 2 から Day 6 まで経時的にベースラインから減少した。

最終投与時の体重のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ−3.14 kg（−4.03，−2.24）及び−2.20 kg（−3.12，−1.28）であった。

表 2.7.6.4.2-5　　被験者全体での各時期の体重（kg）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline				
					n[c]	Mean	SD	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	44	64.12	18.14	-	-	-	-	-
	Day 2	43	62.34	17.80	42	−1.50	1.17	-	-
	Day 3	31	61.73	18.02	30	−2.64	2.12	-	-
	Day 4	13	59.95	21.51	12	−3.03	1.72	-	-
	Day 5	8	51.78	11.41	7	−4.41	2.85	-	-
	Day 6	7	54.30	8.87	6	−4.58	3.18	-	-
	Day after final IMP administration	45	60.66	17.28	44	−3.01	2.57	−3.79	−2.23

[a] Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

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

[c] 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 11.4.1.1-1＞

表 2.7.6.4.2-6　　増量有無別での最終投与時の体重（kg）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline			
					n[c]	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Dose Maintained at 8 mg	Baseline	38	65.02	18.73	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	38	61.88	17.65	38	−3.14	−4.03	−2.24
Dose Increased to 16 mg	Baseline	6	58.40	13.74	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	7	54.01	14.46	6	−2.20	−3.12	−1.28

[a] Baseline was defined as Day 1 before IMP administration.

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

[c] 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 11.4.2.8.1-1＞

(b)　うっ血性所見

i)　下肢浮腫

ベースライン時に下肢浮腫を有する被験者での最終投与時の下肢浮腫の改善率を表 2.7.6.4.2-7 に，消失率を表 2.7.6.4.2-8 に示した。

被験者全体での最終投与時の下肢浮腫の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，73.7%（56.9，86.6）及び 50.0%（33.4，66.6）であった。

8 mg 継続例での最終投与時の下肢浮腫の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，71.0%（52.0，85.8）及び 51.6%（33.1，69.8）であった。16 mg 増量例での最終投与時の

下肢浮腫の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，85.7%（42.1，99.6）及び42.9%（9.9，81.6）であった。

表 2.7.6.4.2-7　　最終投与時の下肢浮腫の改善率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	38	28	(73.7)	56.9	86.6
Dose Maintained at 8 mg	31	22	(71.0)	52.0	85.8
Dose Increased to 16 mg	7	6	(85.7)	42.1	99.6

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.1-1，Table 11.4.2.8.2.1-1＞

表 2.7.6.4.2-8　　最終投与時の下肢浮腫の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	38	19	(50.0)	33.4	66.6
Dose Maintained at 8 mg	31	16	(51.6)	33.1	69.8
Dose Increased to 16 mg	7	3	(42.9)	9.9	81.6

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.1-2，Table 11.4.2.8.2.1-2＞

ii)　頚静脈怒張

ベースライン時に測定値がある被験者 19 例での各時期の頚静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-9 に，増量有無別での最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-10 に示した。

最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は，−4.06 cm（−5.20，−2.93）であった。最終投与時の頚静脈怒張はベースラインと比較して減少した。投与日ごとでは，Day 1 から Day 4 まで経時的にベースラインから減少した。

最終投与時の頚静脈怒張のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ−4.39 cm（−5.92，−2.87）及び−3.14 cm（−4.30，−1.98）であった。

表 2.7.6.4.2-9　各時期の頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団のうちベースライン時に測定値がある被験者）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline				
					n[c]	Mean	SD	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	19	5.29	2.46	-	-	-	-	-
	Day 1	18	3.74	2.82	18	−1.57	1.65	-	-
	Day 2	18	2.28	2.37	18	−3.02	2.55	-	-
	Day 3	16	1.32	1.66	16	−3.87	2.90	-	-
	Day 4	7	1.46	3.36	7	−4.83	2.95	-	-
	Day 5	5	1.20	2.68	5	−4.70	1.54	-	-
	Day 6	4	1.25	2.50	4	−5.43	1.06	-	-
	Day after final IMP administration	19	1.23	1.85	19	−4.06	2.36	−5.20	−2.93

[a] Baseline is defined as screening.

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

[c] 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 11.4.1.2.2-1＞

表 2.7.6.4.2-10　増量有無別での最終投与時の頚静脈怒張（cm）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団のうちベースライン時に測定値がある被験者）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline			
					n[c]	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Dose Maintained at 8 mg	Baseline	14	5.36	2.59	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	14	0.96	1.65	14	−4.39	−5.92	−2.87
Dose Increased to 16 mg	Baseline	5	5.10	2.34	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	5	1.96	2.37	5	−3.14	−4.30	−1.98

[a] Baseline is defined as screening.

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

[c] 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 11.4.2.8.2.2-1＞

iii)　肝腫大

ベースライン時に測定値がある被験者 4 例での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-11 に示した。

最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は−2.13 cm（−4.91，0.66）であった。ベースライン時に肝腫大の測定値がある被験者は 4 例と少なかったものの，最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量はベースラインと比較して減少した。

8 mg 継続例（3 例）での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量［平均値（95%信

頼区間）］は，−1.50 cm（−5.23，2.23）であった。16 mg 増量例（1 例）での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量は−4.00 cm であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.6.2，CT-6.9.2 参照）。

表 2.7.6.4.2-11　最終投与時の肝腫大（cm）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団のうちベースライン時に測定値がある被験者）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline			
					n[c]	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	4	2.63	1.11	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	4	0.50	1.00	4	−2.13	−4.91	0.66

[a] Baseline is defined as screening.
[b] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.
[c] 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 11.4.1.2.3-1＞

iv)　呼吸困難

1)　呼吸数

被験者全体での最終投与時の呼吸数のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-12 に示した。

被験者全体での最終投与時の呼吸数のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は−3.24 回/分（−4.72，−1.77）であった。最終投与時の呼吸数はベースラインと比較して減少した。

最終投与時の呼吸数のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は 8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ−3.71 回/分（−5.42，−2.00）及び−0.71 回/分（−2.20，0.77）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.16 及び CT-6.17 参照）。

表 2.7.6.4.2-12　最終投与時の呼吸数（回/分）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline			
					n[c]	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	45	21.18	4.99	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	45	17.93	3.19	45	−3.24	−4.72	−1.77

[a] Baseline is defined as screening.
[b] n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.
[c] 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 11.4.1.2.4.1-1＞

2)　夜間発作性呼吸困難

ベースライン時に夜間発作性呼吸困難を有する被験者全体での最終投与時の夜間発作性呼吸困難の消失率を表 2.7.6.4.2-13 に示した。

被験者全体での最終投与時の夜間発作性呼吸困難の消失率（95%信頼区間）は 93.1%（77.2, 99.2）であった。

最終投与時の夜間発作性呼吸困難の消失率（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 95.8%（78.9，99.9）及び 80.0%（28.4，99.5）であった（資料番号 5.3.5.2-01, CT-6.18 参照）。

表 2.7.6.4.2-13　　最終投与時の夜間発作性呼吸困難の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	29	27	(93.1)	77.2	99.2

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.4.2-1＞

3)　起座呼吸

ベースライン時に起座呼吸を有する被験者全体での最終投与時の起座呼吸の消失率を表 2.7.6.4.2-14 に示した。

被験者全体での最終投与時の起座呼吸の消失率（95%信頼区間）は 84.8%（68.1，94.9）であった。

最終投与時の起座呼吸の消失率（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 85.7%（67.3，96.0）及び 80.0%（28.4，99.5）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.18 参照）。

表 2.7.6.4.2-14　　最終投与時の起座呼吸の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	33	28	(84.8)	68.1	94.9

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.4.3-1＞

4)　患者による呼吸困難の評価

最終投与時の患者による呼吸困難の評価を表 2.7.6.4.2-15 に示した。

被験者全体での最終投与時の患者による呼吸困難の改善率（95%信頼区間）は，97.2%（85.5，99.9）であった。

最終投与時の患者による呼吸困難の改善率（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 100.0%（88.4，100.0）及び 83.3%（35.9，99.6）であった。

表 2.7.6.4.2-15　最終投与時の患者による呼吸困難の評価（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	36	35	(97.2)	85.5	99.9
Dose Maintained at 8 mg	30	30	(100.0)	88.4	100.0
Dose Increased to 16 mg	6	5	(83.3)	35.9	99.6

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.4.4-1，Table 11.4.2.8.2.4.4-1＞

v)　肺うっ血

ベースライン時に肺うっ血を有する被験者全体での最終投与時の肺うっ血の改善率を表 2.7.6.4.2-16 に，消失率を表 2.7.6.4.2-17 に示した。

被験者全体での最終投与時の肺うっ血の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，81.8%（67.3，91.8）及び 22.7%（11.5，37.8）であった。

8 mg 継続例での最終投与時の肺うっ血の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，78.9%（62.7，90.4）及び 23.7%（11.4，40.2）であった。16 mg 増量例での最終投与時の肺うっ血の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は，100.0%（54.1，100.0）及び 16.7%（0.4，64.1）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.1 及び CT-6.2 参照）。

表 2.7.6.4.2-16　最終投与時の肺うっ血の改善率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	44	36	(81.8)	67.3	91.8

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.5-1＞

表 2.7.6.4.2-17　最終投与時の肺うっ血の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	44	10	(22.7)	11.5	37.8

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.5-2＞

vi)　肺ラ音

ベースライン時に肺ラ音を有する被験者全体での最終投与時の肺ラ音の消失率を表 2.7.6.4.2-18 に示した。

被験者全体での最終投与時の肺ラ音の消失率（95%信頼区間）は 72.2%（54.8，85.8）であ

った。

最終投与時の肺ラ音の消失率（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 76.7%（57.7，90.1）及び 50.0%（11.8，88.2）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.13 参照）。

表 2.7.6.4.2-18　　最終投与時の肺ラ音の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	36	26	(72.2)	54.8	85.8

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.6-1＞

vii)　III 音

ベースライン時に III 音を有する被験者全体での最終投与時の III 音の消失率を表 2.7.6.4.2-19 に示した。

被験者全体での最終投与時の III 音の消失率（95%信頼区間）は 72.2%（46.5，90.3）であった。

最終投与時の III 音の消失率（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 64.3%（35.1，87.2）及び 100.0%（39.8，100.0）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.13 参照）。

表 2.7.6.4.2-19　　最終投与時の III 音の消失率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	18	13	(72.2)	46.5	90.3

[a] Number of subjects with baseline symptoms.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.7-1＞

viii)　心胸郭比

被験者全体での最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-20 に示した。

被験者全体での最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は−2.29%（−3.55，−1.02）であった。最終投与時の心胸郭比はベースラインと比較して減少した。

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量［平均値（95%信頼区間）］は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ−1.83%（−3.22，−0.45）及び−4.74%（−8.00，−1.49）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.7 及び CT-6.10 参照）。

表 2.7.6.4.2-20　最終投与時の心胸郭比（%）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	Time Point[a]	n[b]	Mean	SD	Change from Baseline			
					n[c]	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	45	62.66	6.51	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	45	60.37	6.81	45	−2.29	−3.55	−1.02

[a] Baseline is defined as screening.

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

[c] 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 11.4.1.2.8-1＞

(c)　NYHA 心機能分類

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者全体での最終投与時の改善率を表 2.7.6.4.2-21 に示した。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者全体のうち, 最終投与時の NYHA 心機能分類がベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合（95%信頼区間）は 70.7%（54.5，83.9）であった。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち, 最終投与時にベースラインから 3 段階改善した被験者は 1 例（クラス IV からクラス I），2 段階改善した被験者は 12 例（クラス IV からクラス II：11 例，クラス III からクラス I：1 例），そのほかの被験者（16 例）は 1 段階改善した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.24 参照）。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち, 最終投与時の NYHA 心機能分類がベースラインと比較して 1 段階以上改善した被験者の割合（95%信頼区間）は，8 mg 継続例及び 16 mg 増量例でそれぞれ 67.6%（49.5，82.6）及び 85.7%（42.1，99.6）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-6.23 参照）。

表 2.7.6.4.2-21　　最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率（有効性解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	n[a]	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	41	29	(70.7)	54.5	83.9

[a] Number of subjects with baseline of class II or more.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.3-1＞

(5)　薬力学的作用

(a)　1 日尿量，1 日水分摂取量，1 日水分収支

各時期の 1 日尿量のベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-22 に示した。

1 日尿量はベースラインと比較して Day 1 及び Day 2 に増加した。1 日水分摂取量は，ベースラインと比較して Day 1 から Day 4 に増加した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-2.1 参照）。1 日水分収支（水分摂取量 − 尿量）はベースラインと比較して Day 1 で負の値を示した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-3.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-22　　各時期の 1 日尿量のベースラインからの変化量（薬力学解析対象集団）

OPC-61815 Subjects	Time Point	n[a]	Mean	SD	Change From Baseline		
					n[b]	Mean	SD
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	21	2126.2	819.2	-	-	-
	Day 1	41	2733.2	1072.8	21	581.5	989.8
	Day 2	30	2578.0	1418.7	16	414.6	1651.7
	Day 3	13	2157.6	1221.1	6	−369.8	970.1
	Day 4	8	2386.8	1251.1	3	−70.0	1567.9
	Day 5	6	2254.2	1031.3	1	−280.0	-

Baseline is defined as 24 hours before start of IMP administration on Day 1.

[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.

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.5.3.3.1-1＞

(b)　尿浸透圧，尿中電解質（Na，K）排泄量

尿浸透圧のベースラインからの低下が, Day 1 及び Day 2 の投与直後から認められた（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-14.1 参照）。

1 日尿中 Na 排泄量及び 1 日尿中 K 排泄量は, ベースラインからの変化量と平均値の推移を考慮すると，治療期を通して注目すべき変化を認めなかった（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-12.1，PDT-13.1 参照）。

(c) 血清浸透圧，血清電解質（Na，K）濃度

血清浸透圧は，治療期を通してベースラインから上昇した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-6.1 参照）。

血清 Na 濃度は，Day 1 投与後 4 時間でベースラインから上昇し，Day 5 投与前までその濃度付近を推移した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-4.1 参照）。

血清 K 濃度は，治療期を通して注目すべき変化を認めなかった（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-5.1 参照）。

(d) バイオマーカー

最終投与時の血漿中 AVP 濃度は，ベースラインからわずかに上昇した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-7 参照）。

最終投与時の血漿中 BNP 濃度，血清 NT-proBNP 濃度及び血清トロポニン濃度は，ベースラインから低下した（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-8，PDT-10，PDT-11 参照）。

最終投与時の血漿中レニン活性は，注目すべき変化を認めなかった（資料番号 5.3.5.2-01，PDT-9 参照）。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の投与期間を表 2.7.6.4.2-23 に，1 日用量別の各投与日の例数を表 2.7.6.4.2-24 に，1 日用量ごとの投与日数の組合わせを表 2.7.6.4.2-25 に示した。

被験者全体での OPC-61815 の平均投与期間は 2.4 日（中央値は 2.0 日）であった。被験者個別の投与期間は，2 日間投与した被験者が 40.0%（18/45 例）で最も多く，次いで 1 日間が 28.9%（13/45 例），5 日間が 15.6%（7/45 例），3 日間が 13.3%（6/45 例），4 日間が 2.2%（1/45 例）であり，多くの被験者が 3 日未満であった。治療期に 8 mg のみが投与された被験者は 38 例であった。また，治療期に 16 mg へ増量した被験者は 7 例であり，いずれも Day 2 に増量した。16 mg 増量後に 8 mg へ減量した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，16.2.5 SMED-1 参照）。増量有無別での OPC-61815 の平均投与期間は，8 mg 継続例で 2.3 日（中央値は 2.0 日），16 mg 増量例で 2.9 日（中央値は 2.0 日）であった。また，5 日間投与した被験者は，8 mg 継続例で 6 例，16 mg 増量例で 1 例であった。

表 2.7.6.4.2-23　　治験薬の投与期間（安全性解析対象集団）

Extent of Exposure		Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N = 38)	Subjects With Dose Increased to 16 mg (N = 7)	All Subjects Treated With OPC-61815 (N = 45)
Duration of exposure (days)	Mean (SD)	2.3 (1.4)	2.9 (1.2)	2.4 (1.4)
	Median	2.0	2.0	2.0
	Range (min - max)	1.0 - 5.0	2.0 - 5.0	1.0 - 5.0
Duration of exposure	1 day	13 (34.2%)	0 (0.0%)	13 (28.9%)
	2 days	14 (36.8%)	4 (57.1%)	18 (40.0%)
	3 days	5 (13.2%)	1 (14.3%)	6 (13.3%)
	4 days	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (2.2%)
	5 days	6 (15.8%)	1 (14.3%)	7 (15.6%)

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.1-1＞

表 2.7.6.4.2-24　　1 日用量別の各投与日の例数（安全性解析対象集団）

Extent of Exposure		8 mg	16 mg
Day of exposure	Day 1	45	0
	Day 2	25	7
	Day 3	11	3
	Day 4	6	2
	Day 5	6	1

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.1-2＞

表 2.7.6.4.2-25　　1 日用量ごとの投与日数の組合わせ（安全性解析対象集団）

		16 mg				
		0 Day	1 Day	2 Days	3 Days	4 Days
8 mg	1 Day	13	4	1	1	1
	2 Days	14	0	0	0	0
	3 Days	5	0	0	0	0
	4 Days	0	0	0	0	0
	5 Days	6	0	0	0	0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.1-3＞

(b)　有害事象

被験者全体で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.7.6.4.2-26，重症度別有害事象を表 2.7.6.4.2-32 に示した。

有害事象の発現割合は，77.8%（35/45 例）であった。発現した有害事象の重症度は心室性頻脈，ヘモグロビン減少，胸水の各 1 例が高度であり，その他はいずれも軽度又は中等度であった。

被験者全体で 5 例以上に発現した有害事象は，便秘が 26.7%（12/45 例），肝機能異常が 11.1%

（5/45 例）であった。なお，肝機能異常はいずれも治験薬投与終了後に発現しており，治験薬との関連性はなしと判断された。

8 mg 継続例で最も多く認められた有害事象は便秘（28.9%，11/38 例）であった。

16 mg 増量例で最も多く認められた有害事象は低カリウム血症（28.6%，2/7 例）であった。

表 2.7.6.4.2-26　　被験者全体で 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 Preferred Term	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38) n (%)		Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7) n (%)		All Subjects Treated With OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	29	(76.3)	6	(85.7)	35	(77.8)
一般・全身障害および投与部位の状態						
注射部位炎症	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
代謝および栄養障害						
低カリウム血症	2	(5.3)	2	(28.6)	4	(8.9)
心臓障害						
心室性頻脈	3	(7.9)	0	(0.0)	3	(6.7)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	4	(10.5)	0	(0.0)	4	(8.9)
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
皮膚乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
精神障害						
不眠症	4	(10.5)	0	(0.0)	4	(8.9)
譫妄	2	(5.3)	1	(14.3)	3	(6.7)
肝胆道系障害						
肝機能異常	5	(13.2)	0	(0.0)	5	(11.1)
胃腸障害						
便秘	11	(28.9)	1	(14.3)	12	(26.7)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
血便排泄	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
血管障害						
静脈炎	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)

MedDRA Version 23.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.2.2.1-1 より作成＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

すべての副作用を表 2.7.6.4.2-27，重症度別副作用を表 2.7.6.4.2-33 に示した。

副作用の発現割合は，13.3%（6/45 例）であった。副作用の重症度は，心室性頻脈（1 例）が高度，悪心（1 例）が中等度で，その他はすべて軽度であった。

被験者全体で 2 例以上に発現した副作用は，口内乾燥（2 例）のみであった。

表 2.7.6.4.2-27　すべての副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38) n (%)		Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7) n (%)		All Subjects Treated With OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	5	(13.2)	1	(14.3)	6	(13.3)
代謝および栄養障害	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
高カルシウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
高ナトリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
心臓障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
心室性頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
胃腸障害	2	(5.3)	1	(14.3)	3	(6.7)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
悪心	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
腎および尿路障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)

MedDRA Version 23.0
＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.2.2.2-1 より作成＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧表を表 2.7.6.4.2-28，重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.4.2.5 に示した。

重篤な有害事象は，2 例（4.4%）に発現した。いずれも 8 mg 継続例で，心室性頻脈及び胸水が各 1 例であった。いずれも重症度は高度で，このうち心室性頻脈は投与中止に至り，治験薬との関連性はあると判断された。胸水は投与終了後の発現であった。いずれも転帰は回復であった。

表 2.7.6.4.2-28　　重篤な有害事象一覧表（治験薬を投与された被験者）

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE ［MedDRA PT[a]/Verbatim Term (AE #)］	System Organ Class	Start/ End	Study Day[b]	Duration (Days)	Serious[c]	IMP Causality	Severity	Action Regarding IMP	Outcome
[redacted] 8[redacted]/F/ASIAN	Subjects With Dose Maintained at 8 mg	*心室性頻脈/Pulseless Ventricular Tachycardia (#1)	心臓障害	20[redacted] 18:43/ 20[redacted]	1	15	Y(2)	Related	Severe	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
[redacted] 8[redacted]/F/ASIAN	Subjects With Dose Maintained at 8 mg	*胸水/Worsening of Bilateral Pleural Effusion (#1)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/ 20[redacted]	6	4	Y(6)	Not Related	Severe	Not Applicable	Recovered/ Resolved

[a] Adverse events coded in MedDRA Version 23.0. 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-9.8 より作成＞

(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 2.7.6.4.2-29 に示した。

投与中止に至った有害事象は，1 例（2.2%）に発現した。8 mg 継続例の 1 例が心室性頻脈を発現し，本事象は治験薬との関連性はあると判断された。

表 2.7.6.4.2-29　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38) n (%)		Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7) n (%)		All Subjects Treated With OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
心臓障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
心室性頻脈	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)

MedDRA Version 23.0

＜資料番号 5.3.5.2-01：Table 12.3.1.3-1 より作成＞

(f)　注目すべき有害事象

8 mg 継続例の 1 例（2.2%，1/45 例）が治験薬投与開始日に軽度の高ナトリウム血症を発現した。本被験者の治験薬投与は継続され，Day 3 に早期終了例として治験を終了した。高ナトリウム血症は Day 5 に回復した。治験薬との関連性はあると判断された（表 2.7.6.4.2-33）。

(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平均変化量は，被験者全体では血糖，中性脂肪，白血球分画（好酸球，好塩基球）が上昇傾向，ALT，総ビリルビン，LDH，CK，白血球数が低下傾向，8 mg 継続例では血糖，中性脂肪，白血球分画（好酸球）が上昇傾向，ALT，総ビリルビン，CK が低下傾向，16 mg 増量例では CK，コレステロール，中性脂肪，白血球分画（好酸球，好塩基球，リンパ球），血小板数が上昇傾向，LDH，白血球数，白血球分画（単球）が低下傾向を認めたが，いずれのパラメータも臨床的に重要な変動ではなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1～CT-10.1.3 参照）。

ii)　個々の被験者の変化

1)　血清 Na，K 濃度

治験薬投与後に血清 Na 濃度が 147 mEq/L を超えた被験者が，8 mg 継続例に 2 例認められた。いずれの被験者も 147 mEq/L を超えたのは 1 時点のみ（被験者番号 [redacted]：Day 3 149 mEq/L，被験者番号 [redacted]：Day 1 投与開始後 8 時間 148 mEq/L）であった。これらの被

験者のベースライン時の血清Na濃度は142 mEq/Lと144 mEq/Lであった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.4.1，CT-10.6参照）。

治験薬投与開始後に血清Na濃度の上昇が10 mEq/Lを超えた被験者は認められなかった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.6参照）。

血清Na濃度及び血清K濃度のシフトテーブルの結果では，ベースライン時に「基準範囲内」で，最終投与時に「基準範囲を超える」に変化した被験者はいずれも認められず，最終投与時に「基準範囲未満」に変化した被験者も，全体で血清Na濃度1例及び血清K濃度5例であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3.2参照）。

2) その他の臨床検査項目

ベースライン時に「基準範囲内」で，最終投与時に「基準範囲を超える」に変化した被験者が多かった臨床検査項目は，血糖（10例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3.1参照）。

ベースライン時に「基準範囲内」で，最終投与時に「基準範囲未満」に変化した被験者が多かった臨床検査項目は，CK（14例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-10.3.1参照）。

iii) 個々の臨床的に重要な異常

軽度の低カリウム血症が，8 mg継続例2例及び16 mg増量例1例の計3例に発現し，治験薬との関連性はないと判断された。軽度の高カルシウム血症が，8 mg継続例1例に発現し，治験薬との関連性はないと判断された。

(h) バイタルサイン

被験者全体，8 mg継続例，16 mg増量例のバイタルサインのベースラインからの平均変化量は，いずれのパラメータにおいても臨床的に重要な変動を認めなかった。

軽度の血圧上昇が，8 mg継続例の1例に発現し，治験薬との関連性はないと判断された（資料番号5.3.5.2-01，16.2.7 AE-1，16.4 PDATA-5.1参照）。

(i) 心電図検査

被験者全体，8 mg継続例，16 mg増量例の心電図のいずれのパラメータにおいても，ベースラインからの平均変化量が臨床的に重要な変動と判断されるものは認められなかった。

最終投与時に心電図検査結果が異常と判定された被験者は，治験薬投与前の時点でも異常と判定されていた。

ベースライン時にQTcF間隔が450 msecを超えていた被験者は76.2%（16/21例），480 msecを超えていた被験者は47.6%（10/21例），500 msecを超えていた被験者は33.3%（7/21例）であった（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.3.2参照）。治験薬投与後から最終投与時までに1回でもQTcF間隔が「> 450 msec」，「> 480 msec」，「> 500 msec」であった被験者の割合は69.0%（20/29例），55.2%（16/29例），41.4%（12/29例）であった（資料番号5.3.5.2-01，Table 12.5.3-1参照）。また，治験薬投与後から最終投与時までに1回でもベースラインからの変化量が30 msecを超えた被験者の割合は9.5%（2/21例）で，Day 1（2例）及びDay 3又は最終投与時（各1例）にベースラインからの変化量が30 msecを超えていた（資料番号5.3.5.2-01，CT-12.3.2参照）。治験薬投与後から最終投与時までにベースラインからの変化量が60 msecを

超えた被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，Table 12.5.3-1 参照）。

重篤な有害事象の心室性頻脈が 1 例で認められ，治験薬との関連性はあると判断された（2.7.6.4.2.3(6)(d)ii)参照）。

(7) 結論

バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬（注射剤）を投与していても過剰な体液貯留を有するうっ血性心不全患者のうち，経口摂取が困難又は不可能な患者を対象に，OPC-61815 8 mg 又は 16 mg を 1 日 1 回最長 5 日間，静脈内投与したときの忍容性を確認し，以下の結論を得た。

- 体重は投与開始翌日からベースラインと比較して減少が認められ，治療期を通して体重減少は継続した。1 日尿量はベースラインと比較して Day 1 及び Day 2 に増加した。うっ血性所見及び呼吸困難の消失及び/又は改善，NYHA 心機能分類のベースラインからの改善が認められた。
- 8 mg から投与を開始し，本治験の増量基準に従って 16 mg に増量することにより，許容できない安全性上の問題は認められなかった。

以上のことから，水分の経口摂取が困難な患者においても，適宜水分収支を確認しながら輸液による水分補給を行うことによって，有効かつ安全に OPC-61815 を投与できることが確認された。

2.7.6.4.2.4　付録

(1)　併用禁止薬/療法

表 2.7.6.4.2-30　　併用禁止薬など

No.	薬剤及び食品
1	バソプレシン拮抗薬
2	チトクローム P450（CYP）3A4 に対して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 2.7.6.4.2-31 参照）
3	OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 表 4.1-1＞

表 2.7.6.4.2-31　　CYP3A4 の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 酵素阻害剤（外用剤除く）	
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，シプロフロキサシン
抗 HIV 薬	アタザナビル，インジナビル，ネルフィナビル，リトナビル，サキナビル，ロピナビル，テラプレビル，ホスアンプレナビル，コビシスタット，ダルナビル，エルビテグラビル
ウイルス性肝疾患薬	オムビタスビル，パリタプレビル，リトナビル
Ca 拮抗薬	ジルチアゼム，ベラパミル
抗うつ薬	フルボキサミン
消化性潰瘍治療薬	シメチジン
抗癌薬	イマチニブ，クリゾチニブ
免疫抑制剤	シクロスポリン
制吐剤	アプレピタント
その他	トフィソパム，イストラデフィリン，クロトリマゾール
食品	グレープフルーツ，スターフルーツ，セビリアオレンジ及びその加工品
(2) CYP3A4 酵素誘導剤（外用剤除く）	
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，プリミドン
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン，ヒドロコルチゾン，プレドニゾロン，メチルプレドニゾロン，トリアムシノロン，デキサメタゾン，ベタメタゾン，パラメタゾン，フルドロコルチゾン
高血圧治療薬	ボセンタン
抗 HIV 薬	エファビレンツ，エトラビリン，ネビラピン
抗てんかん薬	カルバマゼピン，フェニトイン，オキシカルバゼピン
抗結核薬	リファンピシン，リファブチン
抗癌薬	エンザルタミド，ミトタン
その他	モダフィニル
食品	セントジョーンズワート含有食品

＜資料番号 5.3.5.2-01：16.1.1 表 4.1-2＞

(2) 重症度別有害事象及び副作用

表 2.7.6.4.2-32　　重症度別有害事象（安全性解析対象集団）

	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38)								Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7)								Total (N=45)							
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
Total	23	(60.5)	4	(10.5)	2	(5.3)	29	(76.3)	2	(28.6)	3	(42.9)	1	(14.3)	6	(85.7)	25	(55.6)	7	(15.6)	3	(6.7)	35	(77.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(11.1)
口渇	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
末梢腫脹	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
注入部位腫脹	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
注射部位炎症	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
発熱	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
胸痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
代謝および栄養障害	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(15.8)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	7	(15.6)	1	(2.2)	0	(0.0)	8	(17.8)
低カリウム血症	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	3	(6.7)	1	(2.2)	0	(0.0)	4	(8.9)
低血糖	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血液量減少症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
高カリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
高カルシウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
高ナトリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	2	(4.4)	1	(2.2)	0	(0.0)	3	(6.7)
皮下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
硬膜下血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
術後譫妄	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)

	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38)								Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7)								Total (N=45)							
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(6.7)
呼吸障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
胸水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)
鼻出血	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
心臓障害	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(6.7)
心室性頻脈	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	1	(2.2)	3	(6.7)
感染症および寄生虫症	5	(13.2)	1	(2.6)	0	(0.0)	6	(15.8)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	6	(13.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	7	(15.6)
医療機器関連感染	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
単純ヘルペス	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
尿路感染	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.9)
白癬感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	4	(10.5)	1	(2.6)	0	(0.0)	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.9)	1	(2.2)	0	(0.0)	5	(11.1)
湿疹	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
皮膚乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
薬疹	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
褥瘡性潰瘍	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
神経系障害	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
顔面麻痺	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)

	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38)								Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7)								Total (N=45)							
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(10.5)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	5	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(11.1)
四肢痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
背部痛	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
頚部痛	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
精神障害	5	(13.2)	1	(2.6)	0	(0.0)	6	(15.8)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	6	(13.3)	2	(4.4)	0	(0.0)	8	(17.8)
不安	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
不眠症	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(8.9)
譫妄	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	2	(4.4)	1	(2.2)	0	(0.0)	3	(6.7)
肝胆道系障害	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(13.2)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	5	(11.1)	1	(2.2)	0	(0.0)	6	(13.3)
肝機能異常	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(13.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(11.1)
薬物性肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
胃腸障害	14	(36.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(36.8)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	15	(33.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	16	(35.6)
下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
便秘	11	(28.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(28.9)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	12	(26.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(26.7)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
嘔吐	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
血便排泄	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
腎および尿路障害	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	2	(4.4)	1	(2.2)	0	(0.0)	3	(6.7)
糖尿病性腎症	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)

	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38)								Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7)								Total (N=45)							
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
臨床検査	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(15.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	6	(13.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	7	(15.6)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
肝酵素上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血中カリウム減少	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血圧上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
血管障害	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(4.4)
静脈炎	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)	0	(0.0)	2	(4.4)

MedDRA Version 23.0

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 より作成＞

表 2.7.6.4.2-33　　重症度別副作用（安全性解析対象集団）

	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38)								Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7)								Total (N=45)							
System Organ Class Preferred Term	Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)		Mild n (%)		Moderate n (%)		Severe n (%)		Total n (%)	
Total	4	(10.5)	0	(0.0)	1	(2.6)	5	(13.2)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	4	(8.9)	1	(2.2)	1	(2.2)	6	(13.3)
代謝および栄養障害	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
高カルシウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
高ナトリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)
心室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(2.2)
胃腸障害	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	2	(4.4)	1	(2.2)	0	(0.0)	3	(6.7)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.4)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	1	(2.2)
腎および尿路障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.2)

MedDRA Version 23.0

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 より作成＞

2.7.6.4.2.5　重篤な有害事象の叙述

(1) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol** 263-102-00004	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☒ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Dose Assigned	Dose Taken	Dose Titrated	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	Not applicable	8 mg	No	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (1)	Adverse Event

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Pulseless ventricular tachycardia/ 心室性頻脈	Yes	Yes	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (15)	Related	Severe	Discontinued	Recovered, resolved
Constipation/ 便秘	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (4)	Ongoing	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered, not resolved
Herpes simplex/ 単純ヘルペス	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (6)	Ongoing	Not related	Mild	Not applicable	Recovering, resolving
Insomnia/ 不眠症	No	Not applicable	[redacted] 20[redacted] (7)	Ongoing	Not related	Mild	Not applicable	Recovering, resolving

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; left heart failure

Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Glaucoma	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に重篤な有害事象の心室性頻脈が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回及び唯一の投与を実施した。治験終了日（最終観察日）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1），重篤な有害事象の心室性頻脈が発現した。CIOMS 報告書によると，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day −1）に被験者は afterload mismatch による急性心不全のため入院した。心不全のため虚血性心疾患の関与が疑われたが，心不全の治療を最優先し，被験者の全身状態が改善した後に心不全の原因を精査する方針とした。入院 2 日目の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1），治験薬 8 mg を投与した。投与 4 時間後に心室性頻脈が発現した。心室性頻脈は 10〜15 秒ほどで自然停止した。

その後，再び心室性頻脈が出現した。不整脈の原因として虚血性心疾患による不整脈イベント又は過剰な volume reduction が関与しているかどうかは不明であった。しかし，治験薬の投与後に尿量増加とともに心室性期外収縮も発現した。

また，下表に示すように，陰性 T 波，治験薬投与前の QT 間隔延長（QTcF 645 msec）及び本事象発現中の心拍数増加を含む異常心電図所見も認められた。下表の臨床検査結果に示すように，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニング及び Day 1）の治験薬投与前にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加も認められたが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）には基準範囲内であった。治験期間をとおして γ-グルタミルトランスペプチダーゼ高値が認められた。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，フロセミド，ヘパリンナトリウム，塩化ナトリウム，ソルデム 3A（維持液）及びカンレノ酸カリウムであった。心室性頻脈に対する治療として，ランジオロール塩酸塩を投与した。大半の治療は主にうっ血性心不全に対して又は虚血疾患の予防として行い，酸素，フロセミド，ヘパリンナトリウム，カンレノ酸カリウム，アセチルサリチル酸，バファリン（アスピリン・アルミニウムグリシネート・炭酸マグネシウム），アピキサバン，エナラプリルマレイン酸塩，ランソプラゾール，スピロノラクトン及びロスバスタチンカルシウムを投与した。本事象のため，治験薬の投与を中止した。退院日は不明であったが，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）に本事象は回復したと判断された。

本事象の重症度は高度と判定された。治験責任医師は，治験薬の効果が認められはじめており（尿量が増加），心室性頻脈の直接的な原因はフロセミドの静脈内投与であるが，本事象と治験薬との因果関係はありと判断した。治験依頼者は，基礎疾患である心不全及びフロセミドの使用が交絡因子であるが，本事象発現までの期間を考慮し，また，本事象は体液量減少による病態と考えられることから，本事象と治験薬との因果関係はありと判断

した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	Overall interpretation	Findings
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, atrial premature complexes, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms), inverted T-waves
[redacted] 20[redacted] (1) 1 h postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms), inverted T-waves
[redacted] 20[redacted](2) discontinuation	Abnormal ECG, possibly significant	QT/QTc unmeasurable/undeterminable, atrial fibrillation, inverted T-waves, rhythm and conduction Comments: atrial fibrillation with rapid ventricular response

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart rate (BPM)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (1) baseline	76	103	69
[redacted] 20[redacted] (1) 1 h postdose	73	106	68
[redacted] 20[redacted] (1) 4 h postdose	86	87	60
[redacted] 20[redacted] (1) 8 h postdose	126*	91	68
[redacted] 20[redacted] (1) 18:46[a]	150 - 180*	-	-
[redacted] 20[redacted] (1) 18:52[a]	150 - 160*	-	-
[redacted] 20[redacted] (2) discontinuation	144*	99	81
[redacted] 20[redacted] (2) 02:39[a]	130 - 140*	-	-
[redacted] 20[redacted] (8) follow-up	69	76*	60

[a] Ranges and time from CIOMS.

* out of range

関連する臨床検査結果を以下に示す。

Date (Day)	Test, Reference Range, Units		
	ALT (Min - Max) U/L	AST (Min - Max) U/L	GGT (Min - Max) U/L
[redacted] 20[redacted] (1) screening	61* (7 - 23)	56* (13 - 30)	54* (9 – 32)
[redacted] 20[redacted] (1) baseline	58* (5 - 45)	53* (10 - 40)	51* (≤ 30)
[redacted] 20[redacted] (2) discontinuation	43 (5 - 45)	34 (10 - 40)	48* (≤ 30)
[redacted] 20[redacted] (8) follow-up	23 (5 - 45)	25 (10 - 40)	44* (≤ 30)

* out of range

(2) [redacted]

Subject [redacted]	**Protocol** 263-102-00004	**Category of Event:** ☐ Death ☒ Nonfatal SAE ☐ AE Leading to Discontinuation ☐ AE of Special Interest ☐ Pregnancy	
Age: 8[redacted] years	**Sex:** Female	**Race:** Asian	**Ethnicity:** Not Hispanic or Latino

Treatment

IMP	Dose Assigned	Dose Taken	Dose Titrated	Start Date (Day)	Stop Date (Day)	Explanation
OPC-61815 INJECTION	Not applicable	8 mg	No	[redacted] 20[redacted] (1)	[redacted] 20[redacted] (5)	Per protocol

Adverse Events

Reported Term/ Preferred Term	Serious	Withdrawn from Trial	Start Date (Day)	End Date (Day)	Causality	Severity	Action	Outcome
Worsening of bilateral pleural effusion/ 胸水	Yes	No	[redacted] 20[redacted] (6)	[redacted] 20[redacted] (9)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered, resolved

Indication History

Condition	Details
Congestive heart failure	Ongoing; Left heart failure
Concomitant arrhythmia history	Before; Nonsustained ventricular tachycardia
Angina pectoris	Before; Underlying disease: ischemic heart disease
Bilateral pleural effusion	Ongoing
Hypertension	Ongoing; Complication: hypertension; Underlying disease: hypertensive heart disease
Ischemic cardiomyopathy	Before; Underlying disease: ischemic heart disease

Myocardial infarction old	Ongoing; Underlying disease: ischemic heart disease
Medical History	
Preferred Term	**Ongoing**
Diabetes mellitus	Yes
Hyperlipidemia	Yes
Insomnia	Yes
Late effects of cerebral infarction	Yes
Pneumonia aspiration	Yes
Reflux oesophagitis	Yes
Retinopathy	Yes
Urinary tract infection	Yes

本被験者は，うっ血性心不全を有する 8[redacted] 歳アジア人女性。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に重篤な有害事象の胸水が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，被験者より治験参加への同意を取得し，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）に治験薬の初回投与を実施した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5），治験終了日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 12）であり，被験者は治験を完了した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），重篤な有害事象の胸水が発現した。CIOMS 報告書によると，被験者は誤嚥性肺炎の疑いのため，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −6）に治験実施医療機関に入院した。入院時の CT で胸水が認められた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 2），低用量のドパミンを静脈内持続投与したが，胸水は継続した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6），投与終了時評価を実施したところ，胸水の悪化が顕著となり，高度の胸水が発現した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 7），左胸腔穿刺を実施した。右胸水は継続した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9），右胸腔穿刺を実施し，胸水は回復した。

下表に示すように，治験期間中に心拍数の増加及び異常心電図所見が認められたが，これらは有害事象とは判断されなかった。

本事象発現前 14 日以内に使用していた併用薬は，アムロジピンベシル酸塩，ビオスリー［ラクトミン（乳酸菌）・酪酸菌・糖化菌］，ブロチゾラム，フロセミド，ブドウ糖，ヘパリンナトリウム，インスリン ヒト（遺伝子組換え），酸化マグネシウム，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ニトログリセリン，ピタバスタチンカルシウム，カンレノ酸カリウム，塩化ナトリウム，ソルデム 1（開始液），大建中湯，ユナシン S（アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム）及び注射用水であった。本事象発現前 14 日以内に使用した治療法は，非侵襲的陽圧換気及び酸素療法であった。治療として，左胸腔穿刺及び右胸腔穿刺を実施した。被験者は 5 日間すべての治験薬投与を完了していたため，本事象のため治験薬に対する措

置は取られなかった。退院日は不明であったが，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 9）に本事象は回復したと判断された。

本事象の重症度は高度と判定され，治験責任医師は，基礎疾患である虚血性心筋症に対する治療が実施されていなかったこと及び本事象はその進行が原因で発現したと考えられることから，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。治験依頼者は，本事象は基礎疾患と関連している可能性が最も高く，本事象と治験薬との因果関係はなしと判断した。

関連する心電図検査の結果を以下に示す。

Date (Day)	**Overall interpretation**	**Findings**
[redacted] 20[redacted] (1) predose	Abnormal ECG, possibly significant	QT/QTc unmeasurable/undeterminable, sinus rhythm, intraventricular conduction delay, nonspecific, flat T-waves, biphasic T-waves, nonspecific ST segment abnormality
[redacted] 20[redacted] (1) 1 h postdose	Abnormal ECG, possibly significant	Sinus rhythm, QT interval prolonged (QTcF > 450 ms), flat T-waves, biphasic T-waves, nonspecific ST segment abnormality
[redacted] 20[redacted] (3)	Abnormal ECG, possibly significant	QT/QTc unmeasurable/undeterminable, sinus rhythm, nonspecific ST segment, biphasic T-waves, flat T-waves
[redacted] 20[redacted] (6)	Abnormal ECG, possibly significant	QT/QTc unmeasurable/undeterminable, sinus rhythm, intraventricular conduction delay, nonspecific, nonspecific ST segment abnormality, flat T-waves; Supraventricular arrhythmias results: atrial premature complexes

関連するバイタルサインの測定結果を以下に示す。

Date (Day)	Heart rate (BPM)	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg)
[redacted] 20[redacted] (−1) screening	101*	131*	90
[redacted] 20[redacted] (1) baseline	89	119	79
[redacted] 20[redacted] (1) 1 h postdose	89	119	79
[redacted] 20[redacted] (1) 4 h postdose	81	111	69
[redacted] 20[redacted] (1) 8 h postdose	85	112	80
[redacted] 20[redacted] (2) predose	85	119	82
[redacted] 20[redacted] (3) predose	103*	104	75
[redacted] 20[redacted] (4) predose	103*	116	85
[redacted] 20[redacted] (5) predose	89	128	82
[redacted] 20[redacted] (6) day after final IMP administration	81	99	74
[redacted] 20[redacted] (12) follow-up	84	105	69

* out of range

関連する臨床検査結果は報告されなかった。