審議結果報告書

令 和 ４ 年 ３ 月 ２ 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　サムタス点滴静注用8mg、同点滴静注用16mg
［一　般　名］　トルバプタンリン酸エステルナトリウム
［申 請 者 名］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和３年３月 22 日

［審 議 結 果］
令和４年２月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

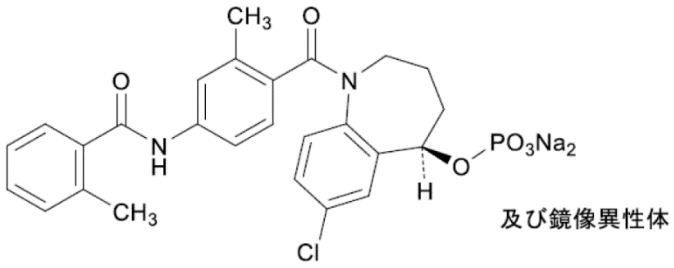
審査報告書

令和 4 年 2 月 3 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　サムタス点滴静注用 8 mg、同点滴静注用 16 mg
［一　般　名］　トルバプタンリン酸エステルナトリウム
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 3 月 22 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にトルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56 又は 17.12 mg を含有する用時溶解注射剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化 学 構 造］



分子式：$C_{26}H_{24}ClN_2Na_2O_6P$
分子量：572.88
化学名：
（日 本 名）(5*RS*)-7-クロロ-1-[2-メチル-4-(2-メチルベンズアミド)ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-ベンゾアゼピン-5-イルリン酸二ナトリウム
（英　　名）Disodium (5*RS*)-7-chloro-1-[2-methyl-4-(2-methylbenzamido)benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepin-5-yl phosphate

［特 記 事 項］　なし

［審査担当部］　新薬審査第二部

［審 査 結 果］

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、高カリウム血症、口渇、血栓症・血栓塞栓症、浮動性めまい、失神・意識消失、過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍、腎不全・腎機能障害等のリスクについては、さらに検討が必要と考える。

［効能又は効果］

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

［用法及び用量］

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和 3 年 12 月 15 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　サムタス点滴静注用 8 mg、同点滴静注用 16 mg
［一　般　名］　トルバプタンリン酸エステルナトリウム
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 3 月 22 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にトルバプタンリン酸エステルナトリウム 8.56 又は 17.12 mg を含有する用時溶解注射剤

［申請時の効能・効果］
ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして16 mgを1日1回1時間かけて点滴静注する。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 58
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 58

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、大塚製薬株式会社により開発された、既承認の V_2-受容体拮抗薬トルバプタンのプロドラッグであるトルバプタンリン酸エステルナトリウムを有効成分とする用時溶解注射剤であり、バソプレシンの V_2-受容体への結合を選択的かつ競合的に阻害し、腎集合管での水再吸収を阻害することで水利尿作用を示す。

本邦では、トルバプタンを有効成分とする経口剤のサムスカ錠が、2010 年 10 月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能・効果で承認され、2013 年 9 月に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」、2014 年 3 月に「腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」、2020 年 6 月に「抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善」の効能・効果が追加承認されている。トルバプタンの経口剤は、2021 年 10 月現在欧米を含む 47 の国又は地域で承認されている。

本剤は、静脈内投与可能な V_2-受容体拮抗薬として開発され、今般、申請者により国内臨床試験成績等に基づき、医薬品製造販売承認申請が行われた。なお、2021 年 10 月現在、本剤はいずれの国又は地域においても申請又は承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末及び粒であり、外観、溶解度、吸湿性、解離定数、分配係数、旋光性、熱分析及び結晶性について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV-VIS、IR、NMR（^{1}H-、^{13}C-NMR）、MS 及び[redacted]により確認されている。また、原薬は、不斉炭素を 1 個有するラセミ体である。

2.1.2 製造方法

原薬は[redacted]及び[redacted]を出発物質として合成される。

重要工程として、[redacted]、[redacted]、[redacted]工程が設定されている。また、重要中間体として、[redacted]及び粗トルバプタンリン酸エステルナトリウムが管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験［ナトリウム塩及びリン酸塩（定性反応）、トルバプタンリン酸エステルナトリウム（UV-VIS、IR）］、純度試験［溶状、類縁物質（HPLC）］、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。加えて、審査の過程において、水分及び純度試験［ 不純物A＊ （紫外可視吸光度測定法）］が設定された。

2.1.4　原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、基準ロットの長期保存試験及び加速試験の結果は安定であったが、PV ロットの長期保存試験及び加速試験の結果において　　不純物B＊含量が経時的に増加する OOT が確認された。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1　原薬の主な安定性試験

試験名	ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 基準ロット[a]、PV ロット[b]各 3 ロット	30℃	65%RH	低密度ポリエチレン袋＋アルミ袋＋ファイバードラム	24[a]又は 6[b]カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a：申請時の安定性試験に使用されたロット、b：PV のために製造されたロット

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に充填し、これをアルミ袋に入れ、ファイバードラムで室温保存するとき、[redacted]カ月と設定された。

2.2　製剤

2.2.1　製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 8.56 又は 17.12 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム及びリン酸が添加剤として含まれる。なお、原薬は、注射液調製及び投与時の損失を考慮し、点滴静注した際に原薬 8 又は 16 mg を投与できるよう、表示量に対して過量に充てんされている。

2.2.2　製造方法

製剤は[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、包装・表示工程により製造される。なお、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3　製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC-UV）、pH、類縁物質（HPLC）、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4　製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2　製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ガラス製バイアル＋塩素化ブチルゴム栓＋アルミキャップ	18 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

＊新薬承認情報提供時に置き換え

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ガラス製バイアルに充填し、塩素化ブチルゴム栓及びアルミキャップで施栓して室温保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　原薬の PV ロットの安定性試験で認められた OOT について

申請者より、承認申請後に、PV のために製造した原薬ロットの安定性試験（長期保存試験 6 カ月及び加速試験 6 カ月）において、　　不純物B＊　　が経時的に増加する OOT が確認された旨の報告、及び原薬中の■■■■■の制御により　不純物B＊　の生成を抑制できることが示唆されたことから、原薬の規格に■■■■■の上限値に加え下限値を設定した上で、原薬のリテスト期間を ■ カ月間としたい旨の申し出があった。

機構は、提示されたデータ等より、原薬中の■■■■■が申請者より提案されている範囲で管理される場合、原薬のリテスト期間を ■ カ月間と設定することで原薬の品質は担保されるものと判断した。

3.　非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1　効力を裏付ける試験

3.1.1　*In vitro* 試験

3.1.1.1　バソプレシン受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-01、02、03、04）

ヒト V_2-受容体、V_{1a}-受容体及び V_{1b}-受容体を安定発現させた HeLa 細胞を用いて、^{3}H-標識バソプレシンの各種受容体への結合に対する本薬[1)] の阻害作用を検討した結果、ヒト V_2-受容体及び V_{1a}-受容体に対する K_i 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 6.13±1.34 及び 54.2±16.8 nmol/L であり、V_{1b}-受容体に対しては 10 μmol/L でも 50%以上の阻害作用を示さなかった。

ラットの腎臓及び肝臓から調製した細胞膜標本を用いて、^{3}H-標識バソプレシンのラット V_2-受容体及び V_{1a}-受容体への結合に対する本薬[2)] の阻害作用を検討した結果、ラット V_2-受容体及び V_{1a}-受容体に対する本薬の K_i 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 5.62±1.75 及び 3601±385 nmol/L であった。

3.1.1.2　cAMP 産生に対する作用（CTD 4.2.1.1-05）

ヒト V_2-受容体を安定発現させた HeLa 細胞に、本薬（1 μmol/L）をバソプレシン（1 nmol/L）存在下で添加し、バソプレシンによる cAMP 産生に対する阻害作用を検討した結果、本薬添加時の cAMP 産生量は本薬非添加時と比較して有意に低かった。また、バソプレシン非存在下では、本薬添加による cAMP 産生量への影響は認められなかった。

1) V_2-受容体：1～100 nmol/L、V_{1a}-受容体：100 nmol/L～10 μmol/L、V_{1b}-受容体：10 μmol/L
2) V_2-受容体：1～300 nmol/L、V_{1a}-受容体：1～10 μmol/L

＊新薬承認情報提供時に置き換え

3.1.2 *In vivo* 試験

3.1.2.1 ラットにおける水利尿作用（CTD 4.2.1.1-06、08）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（0.1275、0.3825、1.275、3.825 又は 12.75 mg/kg）又は媒体（0% OPC-61815 製剤[3)] ）を単回静脈内投与し、投与 8 時間後まで 2 時間毎に尿量、尿浸透圧及び尿中電解質排泄量を測定した。その結果、投与 2 時間後までの尿量並びに尿中 Na、K 及び Cl 排泄量は本薬の用量依存的に増加し、尿浸透圧は本薬の用量依存的に低下した。いずれの指標についても投与 2 時間後までに最大の変化を示した。

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（1.275 又は 12.75 mg/kg）又は媒体（0% OPC-61815 製剤[3)] ）を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与し、投与 1、4 及び 7 日目に投与 2 及び 24 時間後までの尿量、尿浸透圧及び尿中電解質排泄量を測定した。その結果、いずれの投与日においても投与 2 及び 24 時間後までの尿量は本薬の用量依存的に増加し、尿浸透圧は本薬の用量依存的に低下した。尿中 Na、K 及び Cl 排泄量は、いずれの投与日においても投与 2 時間後までで本薬の用量依存的に増加したが、投与 24 時間後まででは本薬による影響は認められなかった。

3.1.2.2 イヌにおける水利尿作用（CTD 4.2.1.1-07）

雄性イヌ（各群 8 例）に本薬（0.1275、0.3825、1.275 又は 3.825 mg/kg）、フロセミド（1 mg/kg）又は媒体（0% OPC-61815 製剤[3)] ）を単回静脈内投与し、投与 3 時間後までの尿量、尿浸透圧、自由水クリアランス[4)] 及び尿中電解質排泄量、並びに投与 3 時間後の血漿中電解質濃度、血漿浸透圧及び血漿中ホルモン濃度を測定した。その結果、尿量は本薬の用量依存的に増加し、尿浸透圧は本薬の用量依存的に低下した。自由水クリアランスは本薬の用量依存的に増加し、正の値となった。フロセミド群でも尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められたが、自由水クリアランスは負の値のままであった。尿中 Na 及び Cl 排泄量は、本薬 0.3825 mg/kg 以上の群及びフロセミド群で、尿中 K 排泄量は、本薬 0.1275 mg/kg 以上の群及びフロセミド群で媒体群と比較して有意に高かった。血漿中 Na 濃度、血漿浸透圧及び血漿中バソプレシン濃度は、概ね本薬の用量依存的に増加したが、フロセミド群では変化は認められなかった。血漿中 K 濃度は、本薬のいずれの用量群でも変化が認められなかった一方で、フロセミド群で媒体群と比較して有意に低かった。血漿レニン活性は、本薬のいずれの用量群でも変化が認められなかった一方で、フロセミド群で媒体群と比較して有意に高かった。

3.1.2.3 ヒスタミン誘発血管透過性亢進モデルに対する作用（CTD 4.2.1.1-09）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（0.3825、1.275 又は 3.825 mg/kg）、フロセミド（3 mg/kg）又は媒体（0% OPC-61815 製剤[3)] ）を単回静脈内投与し、投与 2 時間後に 1%エバンスブルー溶液 0.5 mL を静脈内投与し、ヒスタミン（10 μg）を皮内投与した。ヒスタミン投与 1 時間後の投与部位における色素漏出面積は、本薬の用量依存的に減少し、本薬 1.275 mg/kg 群ではフロセミド群と同程度であった。

3.1.2.4 カラゲニン誘発足浮腫モデルに対する作用（CTD 4.2.1.1-10）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬（1.275、3.825 又は 12.75 mg/kg）、フロセミド（10 mg/kg）又は媒体

[3)] 5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水

[4)] 自由水クリアランスは以下の式により算出した。自由水クリアランス=尿量×（投与前の血漿浸透圧－尿浸透圧）/投与前の血漿浸透圧

（0% OPC-61815 製剤[3)]）を単回静脈内投与し、投与 1 時間後に 1%カラゲニン（100 μL）を足蹠皮下投与した。カラゲニン投与 5 時間後までの足容積の増加を測定した結果、本薬はカラゲニンによる足容積の増加を用量依存的に抑制し、本薬 3.825 mg/kg 群ではフロセミド群と同程度の抑制が認められた。

3.1.3　その他の薬理作用

3.1.3.1　各種受容体及びイオンチャネルに対する作用（CTD 4.2.1.1-12）

31 種類の受容体及び 4 種類のイオンチャネルに対する本薬（10 μmol/L）の阻害作用を放射性リガンド結合試験により検討した結果、本薬はいずれのリガンドの結合に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

3.2　安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 3 のとおりであった。

表 3　安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	SD ラット（雄 1 群 6 例）	Irwin 変法	0[a]、12.75、63.75、255 mg/kg 単回投与	静脈内	12.75 mg/kg 以上：尿量の増加 255 mg/kg：自発運動、触反応及び身体緊張度の低下、呼吸数の減少、体姿勢の異常	4.2.1.3-01
心血管系・呼吸系	hERG チャネル安定発現 CHO-K1 細胞	hERG 電流	0[b]、1、10、100 μmol/L	*in vitro*	影響なし	4.2.1.3-03
	ビーグルイヌ（雄 4 例）	血圧、心拍数、心電図、呼吸数、血液ガス	0[a]、12.75、38.25、127.5 mg/kg 単回投与	静脈内	12.75 mg/kg 以上：尿量の増加、血漿中 Na 及び Cl 濃度の増加、T 波振幅の減少 38.25 mg/kg 以上：心拍数の増加 127.5 mg/kg：平均血圧の低下、PR 間隔の短縮、嘔吐、排便、呼吸数の増加	4.2.1.3-02
	麻酔下ビーグルイヌ（雄 4 例）	血圧、心拍数、血漿中ヒスタミン濃度	①0[a]、②本薬 127.5 mg/kg、③DPH（3 mg/kg）＋CM（10 mg/kg）＋本薬 127.5 mg/kg		127.5 mg/kg：平均血圧の低下、心拍数の増加、血漿中ヒスタミン濃度の増加 DPH 及び CM の前処置による影響なし[c]。	4.2.1.3-04

a：0% OPC-61815 製剤[3)]
b：0.1%（v/v）DMSO
c：DPH 及び CM の前処置により血圧低下が抑制されなかったことから、本薬による血圧低下は内因性ヒスタミンレベルの上昇と関連しないと申請者は説明している。

3.R　機構における審査の概略

3.R.1　本薬の心不全における体液貯留に対する薬理作用について

申請者は、本薬投与による心不全における体液貯留の是正効果について、以下のように説明した。本薬は、トルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し、水溶性を向上させることで静脈内投与を可能とし

たトルバプタンのプロドラッグであり、リン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され、トルバプタンを生成する。

In vitro において本薬は V_2-受容体に対する拮抗作用を示すが、本薬のヒト V_2-受容体に対する K_i 値はトルバプタンの約 14 倍であり、ヒトで本薬の静脈内投与後に速やかにトルバプタンが生成することから、本剤投与後の V_2-受容体拮抗作用の活性の主体はトルバプタンと考える。ラット及びイヌにおいても本薬の静脈内投与後速やかにトルバプタンが生成することが示されており（「4.1　吸収」の項参照）、*in vivo* 試験では、本薬の静脈内投与によりトルバプタンの経口投与と同様に（「サムスカ錠 15 mg」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）、尿量及び自由水クリアランスの増加並びに尿浸透圧の低下を特徴とする水利尿作用が認められ、末梢浮腫モデルラットを用いた検討では、水利尿作用に伴う抗浮腫作用が認められた。ラット及びイヌにおいて、本薬の臨床用量をヒトに投与した際のトルバプタンの曝露量[5)]（C_{max}：282 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$：2830 ng･h/mL）と同程度又はより低い曝露量となる検討用量において水利尿作用が認められており、*in vivo* 試験の結果から本薬をヒトに投与した際の有効性を推定することは可能と考える。

以上より、本薬は静脈内投与後に生成されるトルバプタンが V_2-受容体拮抗作用を介して、水利尿作用を発揮することにより、心不全における体液貯留に対する是正効果を示すと考える。

機構は、以下のように考える。ラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験で本薬の静脈内投与による水利尿作用及びそれに伴う抗浮腫作用が示されたが、ラット及びイヌにおいてトルバプタンリン酸エステルは静脈内投与後速やかに消失し、トルバプタンが生成されること（「4.1　吸収」の項参照）から、ヒトにおいても同様の PK を示すのであれば、本薬の静脈内投与によりトルバプタンの経口投与と同様に、心不全における体液貯留に対する是正効果を発揮することが期待できると判断する。なお、トルバプタンと比較すると K_i 値は大きいものの、トルバプタンリン酸エステルも V_2-受容体拮抗作用を有すること、ヒトに本剤を静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの血中濃度推移を踏まえると、水利尿作用に伴う本剤投与後早期における安全性及び注意喚起の妥当性について、「7.R.3　安全性について」の項で引き続き検討する必要がある。

3.R.2　安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた所見について、以下のように説明した。本薬が中枢神経系に及ぼす影響について、ラットで本薬 255 mg/kg 投与時にトルバプタンの安全性薬理試験では認められなかった所見として、自発運動、触反応及び身体緊張度の低下、呼吸数の減少並びに体姿勢の異常が認められたが、トルバプタンの安全性薬理試験における最高用量投与時のトルバプタン曝露量の約 10 倍の曝露量による過剰な薬理作用（利尿作用）に起因した所見と考えられること、255 mg/kg 投与時のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの曝露量（C_{max}：709.1 及び 38.64 μg/mL、$AUC_{0-24\,h}$：326.1 及び 284.7 μg･h/mL）は臨床用量投与時の各成分の曝露量[5)]（C_{max}：1840 及び 282 ng/mL、$AUC_{0-24\,h}$：3400 及び 2400 ng･h/mL）の約 96～385 及び 119～137 倍に相当することから、これらの所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。呼吸系及び心血管系に及ぼす本薬の影響について、イヌで本薬 12.75 mg/kg 以上の用量を投与した際に T 波振幅の減少が認められたが、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの薬理作用（尿量並びに血漿中 Na 及び Cl 濃度の増加）に起因する変化と考えられ、

5) 日本人うっ血性心不全患者を対象とした反復静脈内投与試験（00001 試験）において、本剤 16 mg を単回静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの曝露量

12.75 mg/kg 投与時のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの曝露量（C_{max}：39.95 及び 1.218 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24\,h}$：18.99 及び 3.788 μg･h/mL）は臨床用量投与時の曝露量[5)]の約 6～22 及び 1.6～4 倍に相当する。また、38.25 mg/kg 以上の用量で心拍数の増加、127.5 mg/kg で呼吸数の増加、平均血圧の低下及び PR 間隔の短縮が認められたが、臨床用量投与時の各成分の曝露量よりも十分に高い曝露での発現であり、これらの所見が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の安全性薬理試験において認められ、トルバプタンの安全性薬理試験では認められなかった中枢神経系の所見に関する申請者の説明は妥当であり、各所見が認められた曝露量と臨床曝露量の差の大きさを考慮すると臨床上問題となる可能性は低いと判断する。心血管系の検討において認められた T 波振幅の減少や平均血圧の低下等の所見については、トルバプタンの安全性薬理試験でも認められた所見であり、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの薬理作用から想定される影響であることから、ヒトにおける安全性については「7.R.3　安全性について」の項で引き続き検討する。

4.　非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌにおけるトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの血漿中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、血漿中濃度の定量下限はいずれもトルバプタンリン酸エステルが 10 ng/mL、トルバプタンが 5 ng/mL であった。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1　吸収

4.1.1　単回投与（CTD 4.2.2.2-01、03）

雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4　雌雄ラットに本薬を単回静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量（mg/kg）	性別	例数/時点	C_{max}（μg/mL）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（μg･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（mL/h/kg）	V_z（mL/kg）
トルバプタンリン酸エステル								
1.275	雄	4	4.543[b]	—	0.5274	0.20	2231.7	658.7
3.825	雄	4	9.199[b]	—	1.4429	0.32	2447.2	1123.4
12.75	雄	4	47.633[b]	—	6.4345	0.23	1829.2	617.5
38.25	雄	4	240.566[b]	—	30.2112	0.37	1168.8	615.9
12.75	雌	4	30.628[b]	—	3.9265	0.89	2997.6	3847.6
トルバプタン								
1.275	雄	4	0.113	0.083	0.0847	0.40	—	—
3.825	雄	4	0.283	0.083	0.2508	0.57	—	—
12.75	雄	4	1.046	0.083	0.9064	0.54	—	—
38.25	雄	4	3.725	0.083	3.7711	0.67	—	—
12.75	雌	4	2.559	0.5	5.2472	1.28	—	—

—：算出せず

a：中央値、b：投与時間 0 に外挿して算出した血漿中濃度

雌雄イヌに本薬を単回静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5　雌雄イヌに本薬を単回静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_z (mL/kg)
トルバプタンリン酸エステル								
0.3825	雄	4	2.674±0.785[a]	—	0.3329±0.1166	0.17±0.05	1203.5±555.9	271.1±68.0
1.275	雄	4	12.290±3.833[a]	—	1.4883±0.4902	0.23±0.10	884.2±384.9	286.2±141.9
3.825	雄	4	29.135±3.868[a]	—	4.0356±0.6932	0.40±0.11	894.6±152.7	504.9±108.0
12.75	雄	4	79.550±38.522[a]	—	14.1391±5.2336	1.04±0.80	927.9±350.5	1365.9±952.0
3.825	雌	4	48.931±7.850[a]	—	6.3479±1.5710	0.33±0.06	585.9±163.0	276.4±82.8
トルバプタン								
0.3825	雄	4	0.070±0.008	0.25±0.00	0.1048±0.0123	1.01±0.24	—	—
1.275	雄	4	0.214±0.047	0.25±0.00	0.3882±0.0825	1.58±0.43	—	—
3.825	雄	4	0.477±0.037	0.40±0.41	1.1645±0.2679	2.35±0.68	—	—
12.75	雄	4	1.292±0.302	0.58±0.49	3.6613±0.3978	2.21±0.79	—	—
3.825	雌	4	0.415±0.071	0.31±0.13	0.9240±0.1708	1.72±0.35	—	—

—：算出せず
a：投与時間 0 に外挿して算出した血漿中濃度

4.1.2　反復投与（CTD 4.2.3.2-04、05）

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6　雌雄ラットに本薬を反復静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量 (mg/kg)	性別	測定時点	トルバプタンリン酸エステル			トルバプタン		
			C_{max}[a] (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg･h/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (μg･h/mL)
12.75	雄	1 日目	12.36	—	—	0.8009[a]	—	—
		4 週目	16.34	—	4.782	0.9929	0.083	1.244
	雌	1 日目	12.49	—	—	0.7976[a]	—	—
		4 週目	13.47	—	3.687	2.419	0.5	6.455
63.75	雄	1 日目	125.7	—	—	5.555[a]	—	—
		4 週目	104.9	—	35.86	6.287	1	13.65
	雌	1 日目	127.8	—	—	6.265[a]	—	—
		4 週目	129.3	—	36.48	14.17	1	41.12
255	雄	1 日目	667.0	—	—	20.42[a]	—	—
		4 週目	638.6	—	319.2	24.28	1	90.74
	雌	1 日目	644.6	—	—	26.54[a]	—	—
		4 週目	671.7	—	251.3	40.17	1	162.8

3 例/時点、—：算出せず
a：投与後 0.083 時間

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与したとき、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7　雌雄イヌに本薬を反復静脈内投与したときのトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量（mg/kg）	性別	測定時点（日目）	トルバプタンリン酸エステル			トルバプタン		
			C_{max}[a]（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg･h/mL）	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg･h/mL）
12.75	雄	1	39.04	—	—	1.127[a]	—	—
		29	54.09	—	29.04	1.761	1.0	6.136
	雌	1	47.53	—	—	0.8965[a]	—	—
		29	39.79	—	18.38	1.407	0.75	5.481
38.25	雄	1	130.4	—	—	4.436[a]	—	—
		29	116.6	—	68.49	5.029	0.63	19.65
	雌	1	140.4	—	—	3.513[a]	—	—
		29	134.1	—	73.98	6.288	0.50	22.92
127.5	雄	1	568.1	—	—	14.02[a]	—	—
		29	387.2	—	306.4	23.52	0.63	144.1
	雌	1	407.9	—	—	9.115[a]	—	—
		29	432.2	—	299.9	21.32	0.75	109.4

3 例/時点、—：算出せず
a：投与後 0.083 時間

4.2　分布

4.2.1　組織分布（CTD 4.2.2.2-02、4.2.2.3-01、02）

雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.083、1、4、8、24、72 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（雌雄各 3 例/時点）。雄性ラットでは、大部分の組織において投与 0.083～8 時間後に放射能濃度が高値を示し、最高放射能濃度が血漿（20.51 μg eq/mL）よりも高値を示したのは、肝臓（102.2 μg eq/g）、小腸（34.43 μg eq/g）、腎臓（30.46 μg eq/g）、副腎（21.34 μg eq/g）であった。投与 168 時間後には、血漿、血液、肝臓及び腎臓を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度は定量下限未満であった。雌性ラットでは、大部分の組織において投与 0.083～8 時間後に放射能濃度が高値を示し、最高放射能濃度が血漿中（15.13 μg eq/mL）よりも高値を示したのは、肝臓（96.68 μg eq/g）、小腸（40.93 μg eq/g）、副腎（25.85 μg eq/g）、ハーダー腺（22.29 μg eq/g）、腎臓（20.16 μg eq/g）であった。投与 168 時間後には、皮膚を除き、検討されたいずれの組織においても放射能濃度は定量下限未満であった。

雄性有色ラットに本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 0.083、1、4、8、24、72、168 及び 504 時間後における各組織の放射能濃度を測定した（3 例/時点）。メラニン含有組織のうち、眼球及び皮膚における放射能濃度の組織/血漿比は各測定時点で 0.090～0.683 と白色ラットの結果（0.090～0.635）と概ね類似していた。また、有色皮膚と白色皮膚の放射能濃度は同程度であった。

4.2.2　タンパク結合（CTD 4.2.2.2-04、4.2.2.3-04）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血清に本薬の ^{14}C-標識体 0.25～25 μg/mL を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 88.1%～89.8%、94.8%～95.1%、93.8%～94.4%及び 92.1%～93.6%であった。

雄性ラット（3 例/時点）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、1 及び 4 時間後における血漿タンパク結合率は 96.6%～98.4%であった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 3.825 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、0.5、1、4 及び 8 時間後における血漿タンパク結合率は 90.56%～97.94%であった。

4.2.3　血球移行性（CTD 4.2.2.2-02、04、4.2.2.3-01）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、1、4 及び 8 時間後における血中の総放射能に占める血球中の放射能の割合[6)] は、雄性ラットで 1.241%～14.69%、雌性ラットで 1.395%～26.04%であった。また、雌雄ラットともに投与 24、72 及び 168 時間後には放射能の血球移行が認められなかった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 3.825 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、0.5、1、4 及び 8 時間後における血中の総放射能に占める血球中の放射能の割合 [6)] は、0.49%～18.03%であった。

4.2.4　胎盤通過性（CTD 4.2.2.3-03）

妊娠 18 日目のラットに本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 1、8 及び 24 時間後に組織中の放射能濃度を測定した結果（1 例/時点）、放射能の胎児への移行が認められたが、いずれの時点においても、すべての胎児組織における放射能濃度は母動物の血液内放射能濃度よりも低かった。

4.3　代謝

4.3.1　*In vivo* 代謝

4.3.1.1　血漿中代謝物（CTD 4.2.2.4-04、05）

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.083、1 及び 4 時間後の血漿中にはトルバプタンリン酸エステル、トルバプタン、8 種類のトルバプタン由来の代謝物（DM-4103（開環ケトカルボン酸体）、DM-4104（開環ジオール体）、DM-4105（開環ヒドロキシケトン体）、DM-4107（開環ヒドロキシカルボン酸体）、DM-4110（4,5-トランスジオール体）、DM-4111（4,5-シスジオール体）、DM-4119（3,5-シスジオール体）及び DM-4121（3-ヒドロキシ-5-ケトン体））、並びに 5 種類の構造未決定の代謝物が検出された。なお、DM-4111 と構造未決定の代謝物の 1 つは共溶出された。

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬 255 mg/kg を 14 日間、雌雄イヌ（雌雄各 3 例）に本薬 127.5 mg/kg を 15 日間 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、投与 0.083、0.5、1、3 及び 6 時間後の血漿中には、ラットでは、トルバプタンリン酸エステル、トルバプタン、9 種類のトルバプタン由来の代謝物（DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111、DM-4119、DM-4121 及び MOP-21826（5-ケトン体））、並びに 7 種類の構造未決定の代謝物が検出され、イヌでは、トルバプタンリン酸エステル、トルバプタン、8 種類のトルバプタン由来の代謝物（DM-4103、DM-4104、DM-4105、DM-4107、DM-4110、DM-4111、DM-4119 及び DM-4121）、並びに 10 種類の構造未決定の代謝物が検出された。

4.4　排泄

4.4.1　尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-02、04、4.2.2.5-01）

雌雄ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、雄では 4.590%及び 91.08%であり、雌では 4.738%及び 93.26%であった。

雄性イヌ（3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 3.825 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率は 5.32%及び 89.50%であった。

---

6) ｛1－血漿中放射能濃度/血液中放射能濃度×（100－ヘマトクリット値）/100｝×100 で算出

胆管カニューレを留置した雌雄ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの放射能の尿中及び胆汁中排泄率は、雄では 4.8%及び 92.2%であり、雌では 5.0%及び 91.5%であった。

4.4.2　乳汁移行性（CTD 4.2.2.5-02）

分娩後 15～16 日目のラット（3 例）に本薬の ^{14}C-標識体 12.75 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.5～48 時間後において乳汁中の放射能濃度は血液中の放射能濃度より高く、血液中に対する乳汁中の放射能の $AUC_{0-\infty}$の比は 5.7 であった。

4.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1　組織分布について

機構は、組織分布試験（「4.2.1　組織分布」の項参照）において、放射能の高い集積が認められた肝臓、小腸、腎臓及び副腎にトルバプタンリン酸エステル又は代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）において、小腸及び腎臓に毒性所見は認められなかった。一方、ラットで肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大、並びに副腎重量の増加を伴う副腎束状帯及び網状帯の肥大が認められ、イヌでは肝臓重量の増加、副腎束状帯及び網状帯の肥大、並びに副腎束状帯及び網状帯における脂肪減少が認められた。ラット及びイヌで認められた肝臓における所見について、肝細胞に形態異常が認められなかったこと及びトルバプタンが肝臓において薬物代謝酵素誘導能を有すること（「サムスカ錠 15 mg」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）を踏まえると、肝代謝酵素誘導に対する適応性の反応によるものと考える。また、副腎における所見については、過剰な薬理作用に起因したストレスによる二次的な反応によるものと考え、肝臓及び副腎で認められた所見はいずれも毒性学的に意義のあるものではないと判断した。なお、トルバプタンの初回承認時にも肝臓、小腸、腎臓及び副腎に放射能の集積が認められ、ラットを用いた反復投与毒性試験では肝臓及び副腎において本薬と同様の所見が認められており、それぞれ肝代謝酵素誘導及びストレスに対する反応であると判断でき、いずれも病理組織学的変化を伴わないことから、毒性学的意義はないと判断された（「サムスカ 15 mg 錠」初回承認申請時添付資料）。

以上に加えて、いずれの反復投与毒性試験においても、トルバプタンリン酸エステルの無毒性量での曝露量は臨床用量投与時の曝露量[5)]よりも高く（「5.2　反復投与毒性試験」の項参照）、十分な安全域が確認されていることを踏まえると、本薬又は代謝物が肝臓、小腸、腎臓及び副腎に分布することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、非臨床試験の結果からは、組織分布試験において放射能の高い集積が認められた組織に本薬又は代謝物が分布することによる安全性上の懸念は示唆されていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（光毒性試験、溶血性試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 8）。

表 8　単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量（mg/kg）	主な所見	概略の致死量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄ラット（SD）	静脈内	0[a]、127.5、255、510	510：死亡（雌 1/3 例）、円背位、閉眼、腹這姿勢、振戦、痙攣、副腎大型化、胸腺萎縮、副腎の束状帯・網状帯肥大、胸腺の細胞壊死、神経細胞の虚血性変化、大脳皮質の海綿状変性 ≧127.5：体重減少、摂餌量の低値、自発運動低下 510：体表の冷感	510	4.2.3.1-01
雌雄イヌ（ビーグル）	静脈内	127.5、255	≧127.5：摂餌量の低値、自発運動低下、閉眼、流涎、嘔吐、呼吸不正（雄）等 255：舌なめずり、触反応の消失等	＞255	4.2.3.1-02

a：5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水

5.2 反復投与毒性試験

ラット（2 及び 4 週間）及びイヌ（2 及び 4 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施され（表 9）、トルバプタンの反復投与毒性試験と概ね同様の所見が認められた。本薬投与に起因した変化として、主にトルバプタンの水利尿作用に関連する変化（尿量・摂水量の増加、尿浸透圧の低値等）が認められ、薬理作用に起因するものであり毒性学的意義は低いと申請者は考察した。なお、ラット（4 週間）及びイヌ（4 週間）の反復投与毒性試験での無毒性量（ラット：雄 63.75 mg/kg/日、雌 12.75 mg/kg/日、イヌ：38.25 mg/kg/日）におけるトルバプタンリン酸エステルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、それぞれ 3.687～35.86 及び 68.49～73.98 μg･h/mL であり、臨床用量投与時の曝露量[5)]（$AUC_{0\text{-}24h}$：3400 ng･h/mL）と比較して、ラットで 1.1～10.5 倍及びイヌで 20.1～21.8 倍であった。

表 9　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 （mg/kg/日）	主な所見	無毒性量 （mg/kg/日）	添付資料 CTD
雌雄 ラット （SD）	静脈内	2 週間 （1 回/日） ＋ 2 週間休薬	0[a]、0[b]、12.75、63.75、255	≧12.75 : 摂水量の増加[c]、尿浸透圧・pH の低値[c]、尿タンパク・ケトン体陰性の増加[c]、Na の低値[c] ≧63.75 : 自発運動低下、Cl の低値[c]、ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値、肝臓の重量高値、肝細胞肥大 255 : 摂餌量の減少（雄）、体重増加抑制（雄）、摂餌量の増加（雌）、体重の増加（雌）、尿量の増加[c]、流涎、流涙（雌）、赤血球数の低値、血小板数・網赤血球数の高値、APTT 延長、総ビリルビンの高値（雄）、総コレステロールの低値（雌）、リン脂質の低値（雌）、骨髄・脾臓の赤血球増生、副腎重量の高値、副腎の束状帯・網状帯の肥大、投与部位血栓（雄）、肝細胞の有糸分裂像の増加（雌）、甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大（雌）、胸腺重量の低下（雄）、精巣重量の低値 回復性：あり（投与部位血栓の器質化を除く）	63.75（雄） 12.75（雌）	4.2.3.2-01
雌雄 ラット （SD）	静脈内	4 週間 （1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、63.75、255	≧12.75 : 尿量・摂水量の増加[c]、尿浸透圧の低値[c]、Na・Cl の低値[c] ≧63.75 : 自発運動低下 225 : 流涎、流涙（雌）、白血球数・リンパ球数の高値（雌）[d]、血小板数の高値[d]、網赤血球数の高値[d]、APTT 延長（雌）、トリグリセリドの高値、グルコースの低値、尿ケトン体陰性の増加[c]、副腎重量の高値、副腎の束状帯・網状帯の肥大、肝臓重量の高値、肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大（雌）、前立腺・精嚢重量の低値[d]、膀胱の平滑筋細胞肥大[c]	63.75（雄） 12.75（雌）	4.2.3.2-04
雌雄 イヌ （ビーグル）	静脈内	2 週間（1 回/日） ＋ 2 週間休薬	0[a]、0[b]、12.75、38.25、127.5	≧12.75 : 尿量・摂水量の増加[c]、尿浸透圧の低値[c] 127.5 : 流涎、嘔吐、排便、尿失禁、自発運動低下、呼吸不整、体重減少、心拍数の増加（雌）、肝臓重量の高値（雄）[d]、副腎の束状帯・網状帯の脂肪減少[e]、胸腺萎縮（雄）[e] 回復性：あり	38.25	4.2.3.2-02
雌雄 イヌ （ビーグル）	静脈内	4 週間（1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、38.25、127.5	≧12.75 : 尿量・摂水量の増加[c]、尿浸透圧の低値[c]、膀胱平滑筋細胞の肥大[c] 127.5 : 流涎、嘔吐、排便、尿失禁、自発運動低下、舌なめずり、起立不能、振戦、間代性痙攣、口蓋の変色、結膜充血、心拍数の増加、肝臓の重量高値（雌）[d]、副腎の束状帯・網状帯の脂肪減少[e]、副腎の束状帯・網状帯の肥大（雌）[e]、胸腺萎縮（雌）[e]	38.25	4.2.3.2-05

a：生理食塩水
b：5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水
c：本薬の水利尿作用に関連する所見であり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
d：関連する病理組織学的変化が見られないことから毒性学的意義は低いと申請者は判断した。
e：投与に起因するストレスによるものであり、毒性学的意義は低いと申請者は判断した。

5.3　遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施され、遺伝毒性は示されなかった（表 10）。

表 10　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度（μg/plate 又は μg/mL）又は用量（mg/kg/日）	試験成績	添付資料 CTD
In vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	S9 －／＋	0[a]、200、500、1000、2000、5000	陰性	4.2.3.3.1-01
	ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞	S9 －、3 時間	0[b]、200、500、1000、2000、3000	陰性	4.2.3.3.1-02
			S9 －、24 時間	0[b]、20、50、100、200、500、1000、2000、3000		
			S9 ＋、3 時間	0[b]、200、500、1000、2000、3000		
In vivo	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット（SD）骨髄		0[c]、63.75、127.5、255、510（雄）	陰性	4.2.3.3.2-01

a：3.125%（v/v）DMSO
b：1%（v/v）DMSO
c：5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水

5.4　がん原性試験

本薬は 6 カ月を超える臨床使用が想定されないことから、ICH S1 ガイドラインを踏まえがん原性試験は実施されなかった。以下の点から、本薬のがん原性リスクは低いと申請者は判断した。

- 本薬の遺伝毒性は示されていないこと（「5.3　遺伝毒性試験」の項参照）。
- トルバプタンのがん原性は示されていないこと（「サムスカ錠 15 mg」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）

5.5　生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表11）。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で胚・胎児死亡の増加及び骨化遅延が認められ、ウサギでは流産も認められた。これらの所見に加え、トルバプタンのウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で催奇形性を含む発生毒性が確認されていること（「サムスカ錠15 mg」審査報告書（平成22年7月14日）参照）から、申請者は本薬の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とし、添付文書で適切に情報提供する必要があると判断した。なお、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験での胚・胎児の無毒性量（ラット及びウサギ：63.75 mg/kg/日）における母動物でのトルバプタンリン酸エステルの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、それぞれ30.56 及び183.9 μg･h/mLであり、臨床用量投与時の曝露量[5)]（$AUC_{0\text{-}24h}$：3400 ng･h/mL）と比較して、ラットで9.0倍及びウサギで54.1倍であった。

表 11　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg/日）	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット（SD）	静脈内	（雄）交配前 14 日間～剖検前日（1 回/日）（雌）交配前 14 日間～妊娠 7 日（1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、63.75、255	親動物： 死亡：255（雌 2/20 例）、腹臥位、体温低下等 ≧63.75：水利尿作用関連所見等 受胎能、初期胚発生： ≧63.75：精嚢重量の低値 255：精巣上体・前立腺重量の低値、発情回数の減少（雌）	親動物 （一般毒性）：12.75 （雄授胎能）：255 （雌受胎能）：63.75 （初期胚発生）：255	4.2.3.5.1-01
胚・胎児発生試験	雌ラット（SD）	静脈内	妊娠 7 日～17 日（1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、63.75、255	母動物： 死亡：255（1/20 例）、閉眼、無摂餌等 ≧63.75：体重減少、摂餌量減少 255：膣出血、軟便等 胎児： 255：全胚吸収、着床後死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児体重減少、骨化遅延、胸椎体二分骨化の増加	母動物： （一般毒性）：12.75 （生殖能）：255 胚・胎児：63.75	4.2.3.5.2-03
	雌ウサギ（NZW）	静脈内	妊娠 6 日～18 日（1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、63.75、255	母動物： 死亡：255（2/19 例）、削痩等 ≧12.75：体重減少、摂餌量減少 255：流産、投与部位の変色・腫脹 胎児： 255：全胚吸収、着床後死亡率の高値、胎児体重減少、骨化遅延	母動物： （一般毒性）：＜12.75 （生殖能）：63.75 胚・胎児：63.75	4.2.3.5.2-04
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット（SD）	静脈内	妊娠 7 日～分娩 20 日（1 回/日）	0[a]、0[b]、12.75、63.75、127.5	母動物： 死亡：127.5（1/20 例）、難産 ≧63.75：体重減少、摂餌量減少、授乳中の全児死亡 63.75：未分娩 127.5：膣出血、出産時の全児死亡、妊娠期間の延長、出産率の低値 出生児： ≧63.75：体重の低値、生存率の低値	母動物：12.75 出生児：12.75	4.2.3.5.3-01

a：生理食塩水

b：5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水

5.6　局所刺激性試験

ウサギを用いた血管刺激性試験が実施された（表 12）。本薬は臨床用量投与時の 20.7 倍に相当する 0.6375%の濃度まで血管刺激性を有さず、臨床使用において問題となる可能性は低いと申請者は判断した。

表 12　局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
血管刺激性試験	雄ウサギ（NZW）	生理食塩水、本薬 0%[a]、0.6375%及び 2.55%を耳介静脈内に 1 日 1 回 3 日間、0.05 mL 投与し 3 分間貯留させ、血管刺激性を評価	本薬 2.55%で充血、硬結、血栓、血管周囲の浮腫・炎症性細胞浸潤・線維化 0.6375%まで刺激性なしと判断	4.2.3.6-01

a：5.5 g/100 mL 精製白糖、1.8 g/100 mL リン酸水素ナトリウム水和物、0.03 g/100 mL リン酸二水素ナトリウム水和物を含有する pH8.5 の注射用水

5.7　その他の試験

5.7.1　光毒性試験

In vitro 光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を有さないと申請者は判断した（表 13）。

表 13　光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 BALB/3T3	UV-A 照射あり・なしの条件下で本薬 0～1000 μg/mL を 60 分間曝露させ細胞生存率を算出	光毒性なし	4.2.3.6-02

5.7.2　溶血性試験（CTD 4.2.3.7.7-01）

ヒト血液を用いた溶血性試験が実施され、本薬は溶血性を有さないと申請者は判断した。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1　神経系への影響について

申請者は、本薬のラットを用いた単回投与毒性試験で認められた脳神経細胞への影響について、以下のように説明した。本薬のラットを用いた単回投与毒性試験では 510 mg/kg 群の死亡例で大脳皮質・尾状核・海馬及び視床の神経細胞の虚血性変化並びに大脳皮質の海綿状変性が認められた。これらの脳組織は虚血により特に障害を受けやすいことから（Exp Toxicol Pathol 2004; 56: 45-52）、これらの所見は過剰な薬理作用による急激な脱水に伴う循環障害により二次的に生じたものと考える。同様の所見がトルバプタンの光学異性体のラットを用いた単回投与毒性試験においても認められている（「サムスカ錠 15 mg」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）ことからも、本薬の過剰な薬理作用に起因するものと考察することが妥当と考える。

脳神経細胞への影響はラットを用いた反復投与毒性試験では認められておらず、最高用量である 255 mg/kg/日投与時のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの曝露量（C_{max}：638.6～671.7 及び 24.28～40.17 μg/mL）は臨床用量投与時の各成分の曝露量[5)]（C_{max}：1840 及び 282 ng/mL）と比較してそれぞれ約 347～365 及び約 86～142 倍に相当することから、本薬の臨床使用時に脳神経細胞への影響が問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、過剰な薬理作用による急激な脱水についてはトルバプタンと同様に添付文書で適切に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ラットを用いた単回投与毒性試験で認められた脳神経細胞への影響の発現機序に関する申請者の考察は妥当であるものの、当該所見の発現に関連したとされる急激な脱水はトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの薬理作用から想定される影響であることから、臨床使用において注意が必要と判断する。ヒトにおける安全性と注意喚起については「7.R.3　安全性について」の項で検討する。

6.　生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 1～46.2 ng/mL 及び 2 ng/mL であった。

6.2　臨床薬理試験

6.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1　タンパク結合（CTD 4.2.2.3-04）

ヒト血清に本薬の ^{14}C-標識体 0.25～25 μg/mL を添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 97.9%～98.3%であった。

6.2.1.2　*In vitro* 代謝

6.2.1.2.1　本薬の代謝（CTD 4.2.2.4-01～03）

ヒト血清、肝臓 S9、小腸 S9、肺 S9 及び腎臓 S9 に本薬の ^{14}C-標識体 10 μmol/L を添加し、37℃で 60 分間インキュベートしたとき、ヒト血清ではトルバプタンリン酸エステルの消失は認められなかったが、肝臓 S9、小腸 S9、肺 S9 及び腎臓 S9 ではトルバプタンリン酸エステルの 23.9%～72.7%がトルバプタンに代謝された。

ヒト肝臓 S9 に本薬の ^{14}C-標識体 50 μmol/L を添加し、37℃で 90 分間インキュベートしたとき、主な代謝物としてトルバプタン（4.13%（総放射能に対する割合、以下同様））が認められた。

凍結ヒト肝細胞に本薬の ^{14}C-標識体 50 μmol/L を添加し、37℃で 4 時間インキュベートしたとき、代謝物としてトルバプタン（20.73%）のみが認められた。

6.2.1.2.2　本薬の代謝に関与する代謝酵素の同定（CTD 4.2.2.4-01）

ホスファターゼ阻害剤存在下及び非存在下で、腎臓 S9 に本薬の ^{14}C-標識体 9.7 μmol/L を添加し、37℃で 60 分間インキュベートしたとき、ホスファターゼ阻害剤存在下ではトルバプタンリン酸エステルの消失は認められなかったが、ホスファターゼ阻害剤非存在下ではトルバプタンリン酸エステルの 35.8%がトルバプタンに代謝された。

ヒト由来 ACP 又は ALP に本薬の ^{14}C-標識体 10 μmol/L を添加し、37℃で 60 分間インキュベートしたとき、ACP ではトルバプタンリン酸エステルの 45.5%がトルバプタンに代謝され、ALP ではトルバプタンリン酸エステルの 96.5%がトルバプタンに代謝された。

6.2.1.3　酵素阻害（CTD 5.3.2.2-01）

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 1～100 μmol/L の阻害作用を検討した。本薬の CYP2C19 及び 2E1 に対する K_i 値は 217 及び 57.9 μmol/L であった。その他の CYP 分子種に対してはほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50}：100 μmol/L 超）。

6.2.1.4　酵素誘導（CTD 5.3.2.2-03、04）

ヒト初代培養肝細胞に本薬 1～100 μmol/L を添加し、37℃で 72 時間インキュベートしたとき、CYP1A2 の mRNA 発現量に増加は認められなかった一方、CYP2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量はコントロールと比較して 33%～144%及び 288%～805%増加した。

凍結ヒト肝細胞に本薬 1～100 μmol/L を添加し、37℃で 48 時間インキュベートしたとき、CYP2B6 の mRNA 発現量はコントロールと比較して 157%～405%増加した。

6.2.1.5　トランスポーターに関する検討（CTD 5.3.2.2-07～13）

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びそのコントロール細胞に、本薬 1 又は 10 μmol/L を添加したときの排出比（P_{app} B→A/P_{app} A→B）は、P-gp 発現細胞では 1.27 及び 1.05 であり、コントロール細胞では算出不能及び 0.994 であった。ベラパミル（P-gp 阻害剤）存在下において、本薬 1 又は 10 μmol/L を添加したときの排出比は、P-gp 発現細胞では 0.857 及び 1.00 であり、コントロール細胞では算出不能及び 1.09 であった。

BCRP を発現させた MDCKⅡ細胞及びそのコントロール細胞に、本薬 10～100 μmol/L を添加したときの排出比は、BCRP 発現細胞ではそれぞれ 0.836～1.33 であり、コントロール細胞ではそれぞれ 0.874～1.10 であった。Ko143（BCRP 阻害剤）存在下において、本薬 10～100 μmol/L を添加したときの排出比は、BCRP 発現細胞では 0.728～0.738 であり、コントロール細胞では 0.976～1.12 であった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞及びそのコントロール細胞に、本薬の ^{14}C-標識体 1 μmol/L を添加したとき、OATP1B1 又は OATP1B3 発現細胞における本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と比較してそれぞれ 1.7～4.3 及び 3.9～11.4 倍であった。リファンピシン（OATP1B1/OATP1B3 阻害剤）存在下において、本薬の ^{14}C-標識体 1 μmol/L を添加したとき、細胞内に取り込まれずに残存した放射能のリファンピシン非存在下に対する割合は OATP1B1 発現細胞では 15.1%であり、OATP1B3 発現細胞では 3.7%であった。

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞又は BCRP を発現させた MDCKⅡ細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬の阻害作用を検討した結果（検討濃度：P-gp では 0.3～100 μmol/L、BCRP では 1～100 μmol/L）、いずれのトランスポーターに対してもほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50}：100 μmol/L 超）。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬の阻害作用を検討した結果（検討濃度：0.3～100 μmol/L）、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示した（IC_{50}：9.36 及び 10.7 μmol/L）。

OAT1、OAT3、OCT1 若しくは OCT2 を発現させた HEK293 細胞、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた MDCKⅡ細胞、又は BSEP を発現させた昆虫細胞由来の膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質の輸送に対する本薬の阻害作用を検討した結果（検討濃度：0.3～100 μmol/L）、本薬は OAT1 に対

して阻害作用を示したが（IC_{50}：61.1 μmol/L）、その他のトランスポーターに対してはほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50}：100 μmol/L 超）。

6.2.2　健康被験者における検討

6.2.2.1　日本人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験（263-■-001 試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）

日本人健康成人男性を対象に本薬 0.3、1、3、7.5、15 又は 30 mg を単回静脈内投与（投与時間は 5 分間）したとき、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14　本薬を単回静脈内投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）
トルバプタンリン酸エステル						
0.3	6	53.02±29.28	0.020[b]	―	―	―
1	6	182.2±21.72	0.000	175.0[c]	0.7170[c]	5.280[c]
3	6	559.5±85.52	0.000	427.2±61.14	0.6335±0.1065	6.610±1.051
7.5	6	1832±294.0	0[d]	1242±182.2	1.172±0.2819	5.675±0.8755
15	6	3348±637.7	0.000	3008±416.6	1.730±0.3279	4.648±0.5539
30	6	7670±755.3	0[d]	4882±817.9	1.683±0.4837	5.820±1.032
トルバプタン						
0.3	6	3.843±0.6681	0.750	24.80±8.680	4.158±2.127[b]	―
1	6	11.98±3.212	1.000	51.55±15.90	2.207±0.6038	―
3	6	34.58±5.420	1.000	172.2±29.24	3.743±1.713	―
7.5	6	116.7±30.23	0.500	557.3±139.4	3.320±0.6282	―
15	6	268.8±52.66	1.000	1638±592.2	5.685±0.9334	―
30	6	442.5±64.87	0.500	2010±523.4	3.960±1.273	―

―：算出せず
a：中央値、b：5 例、c：1 例、d：全例で t_{max} が 0（投与終了時）であった。

6.2.2.2　日本人健康被験者を対象とした反復静脈内投与試験（263-■-001 試験、CTD 5.3.3.1-02、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）

日本人健康成人男性を対象に本薬 1.25、5 又は 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与（投与時間は 1 分間）したとき、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15　本薬を反復静脈内投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量（mg）	例数	測定時点（日目）	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a]	AUC[b]（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）
トルバプタンリン酸エステル							
1.25	9	1	371.8±78.15[c]	3.0[c]	167.3±32.55[c]	0.5308±0.1074	5.540±0.8344[c]
		7	320.0±89.42	3.0	169.0±33.05	0.5748±0.1549[c]	7.042±1.406
5	8	1	1165±394.4	3.0	784.0±150.2[d]	1.193±0.3741	5.321±0.8341[d]
		7	1375±368.4	3.0	924.8±136.9	1.329±0.4530	5.091±0.7657
20	9	1	4351±1496	3.0	3178±400.1[c]	2.510±1.927	5.574±0.7725[c]
		7	4137±955.7	3.0	3416±344.7	2.419±1.145	5.467±0.5627
トルバプタン							
1.25	9	1	16.37±3.463	1.00	62.08±14.64[c]	2.803±0.8142	—
		7	15.42±1.910	1.00	68.44±13.74	3.012±0.4045	—
5	8	1	70.25±15.61	1.00	312.1±73.41[d]	2.811±0.4467	—
		7	69.78±19.15	1.00	346.0±92.71	2.894±0.4030	—
20	9	1	252.2±23.15	1.00	1351±330.3[c]	5.159±1.344	—
		7	261.0±64.12	1.00	1384±453.4	5.228±0.6134	—

—：算出せず
a：中央値、トルバプタンリン酸エステルでは単位は min、トルバプタンでは単位は h、b：1 日目は AUC_{0-t}、7 日目は AUC_{0-24h}、c：8 例、d：7 例

6.2.2.3　日本人健康被験者を対象とした投与速度の影響検討試験（263-■-005 試験、CTD 5.3.3.1-03、実施期間 20■ 年 ■ 月～■ 月）

日本人健康成人男性を対象に、プラセボ又は本薬 7.5 若しくは 15 mg を第 1 期に単回静脈内投与（投与時間は 2 時間）、第 2 期（第 1 期開始後 72 時間）に単回静脈内投与（投与時間は 5 分間）、及び第 3 期（第 1 期開始後 144 時間）に単回静脈内投与（投与時間は 1 分間）した。投与群の構成は表 16 のとおりであり、トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータは表 17 のとおりであった。

表 16　263-■-005 試験における投与群の構成

	例数	第 1 期	第 2 期	第 3 期
A 群	3	本薬 7.5 mg	本薬 7.5 mg	プラセボ
B 群	3	本薬 7.5 mg	プラセボ	本薬 7.5 mg
C 群	3	プラセボ	本薬 7.5 mg	本薬 7.5 mg
D 群	3	本薬 15 mg	本薬 15 mg	プラセボ
E 群	3	本薬 15 mg	プラセボ	本薬 15 mg
F 群	3	プラセボ	本薬 15 mg	本薬 15 mg

表 17　本薬を単回静脈内投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与量（mg）	投与時間	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a]	$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）
トルバプタンリン酸エステル							
7.5	2 時間	6	511.0±74.25	105.0	1232±186.3[b]	1.034±0.2184	5.718±0.7965[b]
	5 分間	6	1860±733.8	5.0	―	―	―
	1 分間	6	2130±335.8[c]	5.0[c]	―	―	―
15	2 時間	6	1206±265.3	120.0	2932±780.5	1.306±0.6365	5.017±1.427
	5 分間	6	4392±1028	5.0	―	―	―
	1 分間	6	4405±804.0	5.0	―	―	―
トルバプタン							
7.5	2 時間	6	92.47±20.81	2.30	580.8±184.3[b]	4.585±0.8663	―
	5 分間	6	91.43±26.39	1.00	―	―	―
	1 分間	6	99.60±19.03[c]	0.50[c]	―	―	―
15	2 時間	6	157.7±23.98	2.30	912.7±244.9	3.922±0.7246	―
	5 分間	6	161.0±26.12	0.50	―	―	―
	1 分間	6	168.8±41.25	0.75	―	―	―

―：算出せず
a：中央値、トルバプタンリン酸エステルでは単位は min、トルバプタンでは単位は h、b：5 例、c：4 例

6.2.2.4　マスバランス試験（263-102-00006 試験、CTD 5.3.3.1-04、実施期間 2019 年 11 月～12 月）

日本人健康成人男性 8 例に、本薬の ^{14}C-標識体 15.2 mg を単回静脈内投与（投与時間は 1 時間）したとき、投与後 168 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）はそれぞれ 54.30%及び 40.80%であった。投与後 48 時間までの尿中、及び投与後 120 時間までの糞中には主にトルバプタン由来の代謝物である DM-4107（14.14%及び 7.82%）が排泄された。尿中及び糞中にトルバプタンリン酸エステルは認められず、トルバプタンはほとんど認められなかった。血漿中には、主に DM-4103 及びトルバプタンリン酸エステルが認められており、曝露量（AUC_{0-last}）の相対比較により算出された血漿中総放射能に対する割合は 31.8%及び 12.3%であった。

6.2.3　患者における検討

6.2.3.1　日本人うっ血性心不全患者を対象とした反復静脈内投与試験（263-102-00001 試験、CTD 5.3.3.2-01、実施期間 2017 年 11 月～2018 年 4 月）

日本人うっ血性心不全患者を対象に、本薬 2、4、8 若しくは 16 mg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与（投与時間は 1 時間）、又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した。本薬又はトルバプタンを単回投与後のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ、並びに初回投与時に対する反復投与時のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの C_{trough} 比は、それぞれ表 18 及び表 19 のとおりであった。

表 18　本薬又はトルバプタンを単回投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

投与薬	例数	C_{max}（ng/mL）	t_{max}[a]（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･h/mL）	$t_{1/2}$（h）	CL（L/h）
トルバプタンリン酸エステル							
本薬 2 mg	11	296±186	1.03	454±182	455±182	1.8±0.7	4.59±1.54
本薬 4 mg	12	524±130	1.04	980±384	986±393	2.8±1.1	4.29±1.64
本薬 8 mg	12	831±215	1.03	1440±429	1440±437	2.5±0.9	5.50±1.45
本薬 16 mg	11	1840±457[b]	1.03[b]	3400±735	3430±742	3.8±0.6	4.50±0.953
トルバプタン							
本薬 2 mg	11	41.4±11.4	1.48	356±157	453±250[b]	8.1±2.7[b]	―
本薬 4 mg	12	98.6±43.7	1.73	983±563	1210±778	8.6±2.2	―
本薬 8 mg	12	149±61.7	1.76	1340±522	1630±700	8.5±3.1	―
本薬 16 mg	11	282±96.0	1.52	2400±1030	2830±1400	7.4±2.5	―
トルバプタン 15 mg	12	325±194	4.07	2850±1580	4010±1760[c]	7.4±2.0[c]	5.01±3.47[c]

―：算出せず
a：中央値、b：10 例、c：8 例

表 19　本薬又はトルバプタンを反復投与したときの
初回投与時に対する反復投与時のトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの C_{trough} 比

投与薬	トルバプタンリン酸エステル	トルバプタン
本薬 2 mg	―	1.35±0.558[a]
本薬 4 mg	―	1.24±0.387[b]
本薬 8 mg	―	1.23±0.238[c]
本薬 16 mg	1.14±0.216[b]	1.41±0.659[c]
トルバプタン 15 mg	―	1.28±0.612[a]

―：算出せず
a：9 例、b：10 例、c：11 例

本薬又はトルバプタンを反復投与したときの最終投与時の体重のベースラインからの変化量及び 1 日尿量の推移は、表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20　本薬又はトルバプタンを反復投与したときの最終投与時の体重のベースラインからの変化量

投与薬	例数	ベースライン時の体重（kg）	最終投与時の体重（kg）	ベースラインからの変化量（kg）
本薬 2 mg	13	56.4±12.9	55.8±12.9	−0.6±0.6
本薬 4 mg	12	51.7±9.4	50.5±9.1	−1.1±0.8
本薬 8 mg	12	65.6±11.3	64.1±11.4	−1.5±1.1
本薬 16 mg	11	59.6±13.9	57.5±12.7	−2.1±1.8
トルバプタン 15 mg	12	59.6±15.9	57.9±15.2	−1.7±1.2

表 21　本薬又はトルバプタンを反復投与したときの 1 日尿量の推移

投与薬	例数	測定時期 [a]	1 日尿量（mL）	ベースラインからの変化量（mL）
本薬 2 mg	13	ベースライン	1552.7±329.2	—
	13	Day 1	1932.1±468.0	409.4±479.4
	13	Day 2	1846.2±483.7	323.5±405.2
	13	Day 3	1858.5±489.8	335.8±477.0
	13	Day 4	1782.3±519.6	259.6±477.4
	13	Day 5	2015.2±535.1	492.5±553.0
本薬 4 mg	12	ベースライン	1391.3±301.5	—
	12	Day 1	1863.3±717.4	472.1±560.1
	12	Day 2	1758.3±671.4	367.1±492.9
	9	Day 3	1916.7±611.2	452.2±488.6
	10	Day 4	2007.0±570.0	554.0±458.9
	10	Day 5	1963.0±497.9	510.0±505.5
本薬 8 mg	12	ベースライン	1536.9±403.5	—
	12	Day 1	2775.8±882.6	1238.8±681.9
	12	Day 2	2333.0±851.8	796.1±588.2
	12	Day 3	2116.3±729.8	579.3±495.2
	12	Day 4	2266.8±775.9	729.8±672.8
	12	Day 5	2106.5±607.2	569.6±449.3
本薬 16 mg	11	ベースライン	1725.5±531.6	—
	11	Day 1	2793.9±976.1	1068.5±892.4
	11	Day 2	2359.0±1080.6	633.5±1000.4
	10	Day 3	1983.0±694.0	270.0±739.3
	11	Day 4	2021.2±568.4	295.7±556.4
	11	Day 5	1923.0±529.1	122.5±509.2
トルバプタン 15 mg	12	ベースライン	1259.2±421.6	—
	10	Day 1	1955.8±736.3	674.6±437.9
	10	Day 2	1893.8±590.8	612.6±473.5
	9	Day 3	1849.6±420.0	501.6±496.1
	9	Day 4	1866.6±534.2	518.6±392.9
	9	Day 5	1796.6±663.2	448.6±440.0

a：初回の治験薬投与日を Day 1 とした。

6.2.4　内因性要因の検討

6.2.4.1　PPK 解析（263-102-0002J 解析、CTD 5.3.3.5-01）

日本人うっ血性心不全患者を対象とした第Ⅱ相試験（00001 試験、59 例）及び第Ⅲ相試験（00003 試験、291 例）における被験者 350 例のうち、197 例から得られた 918 点のトルバプタンリン酸エステル及び 349 例から得られた 1785 点のトルバプタンの血漿中濃度データを用いて PPK 解析を実施した。トルバプタンリン酸エステルの PK は一次消失を伴う 3-コンパートメントモデルで記述し、トルバプタンの PK は一次吸収及び一次消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述した（図 1）。

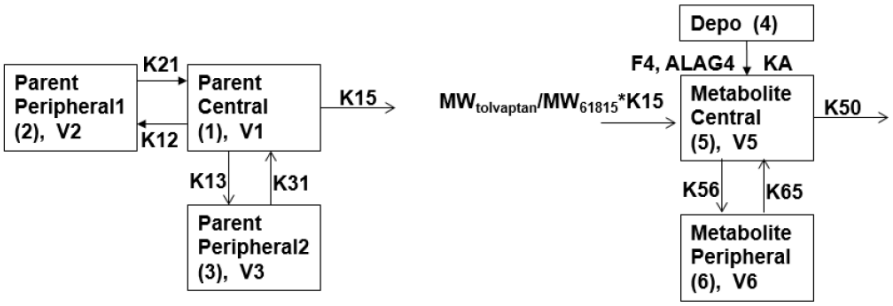


図 1　トルバプタンリン酸エステル（左）及びトルバプタン（右）における最終モデル

ALAG4 : トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収ラグタイム、F4 : トルバプタン経口投与時のトルバプタンの相対的バイオアベイラビリティ、K12, K21, K13, K31, K56, K65：コンパートメント間の速度定数、K15：トルバプタンリン酸エステルの消失速度定数、K50 : トルバプタンの消失速度定数、KA : トルバプタン経口投与時のトルバプタンの吸収速度定数、MW_{61815}：トルバプタンリン酸エステルの分子量、$MW_{tolvaptan}$：トルバプタンの分子量、V1, V2, V3, V4, V5, V6：各コンパートメントの分布容積

解析対象被験者の主な背景因子の分布は、性別は男性 249 例、女性 101 例、投与薬は本薬 197 例、トルバプタン 153 例、NYHA 心機能分類はⅠ度 39 例、Ⅱ度 234 例、Ⅲ度 75 例、Ⅳ度 2 例、腎機能分類（eGFR）は正常（90 mL/min 以上）5 例、軽度腎機能障害（60 mL/min 以上 89 mL/min 以下）59 例、中等度腎機能障害（30 mL/min 以上 59 mL/min 以下）210 例、重度腎機能障害（15 mL/min 以上 29 mL/min 以下）75 例、末期腎不全（15 mL/min 未満）1 例、肝機能分類（NCI ODWG による分類）はクラス A 281 例、クラス B1 14 例、クラス B2 40 例、クラス C 15 例、年齢は 77［40, 85］歳（中央値［最小値, 最大値］、以下同様）、体重は 59.9［31.7, 102］kg、ALP は 240［8.00, 831］U/L、PAP は 0.900［0.200, 6.50］ng/mL、TRACP-5b は 433［64.0, 3420］mU/dL であった。トルバプタンリン酸エステルの PK に影響を与える因子として体重、年齢、ALP、PAP、TRACP-5b、性別、年齢区分（65 歳未満、65 歳以上）、NYHA 心機能分類、肝機能分類及び腎機能分類について共変量探索を行い、トルバプタンリン酸エステルの最終モデルでは CL に有意な影響を及ぼす共変量として体重を選択した。また、トルバプタンの PK に影響を与える因子として CL、中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス、中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積に有意な影響を及ぼす共変量として体重を選択した。

トルバプタンリン酸エステルにおける最終モデルの PK パラメータの母集団平均（変動係数%）は、CL 4.53 L/h（26%）、中央コンパートメントの分布容積は 3.78 L（推定せず）であり、トルバプタンにおける最終モデルの PK パラメータの母集団平均（変動係数%）は、CL 4.81 L/h（61.3%）、中央コンパートメントの分布容積は 20.3 L（35.2%）であった。

トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの最終モデルを用いて、体重の異なるランダムな症例（各 1000 例）に本薬 16 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの PK パラメータをシミュレーションした結果は表 22 のとおりであった。

表 22　本薬を単回静脈内投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

	体重	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）
トルバプタンリン酸エステル	30 kg	2220±207	4520±1220
	60 kg	2020±234	3520±1010
	90 kg	1910±233	3080±869
トルバプタン	30 kg	492±173	4200±2010
	60 kg	313±107	2790±1240
	90 kg	229±77.0	2120±901

トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの最終モデルと、00001 試験及び 00003 試験において本薬が投与された症例（197 例）の患者情報を用いて、本薬 16 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの腎機能分類別及び肝機能分類別の PK パラメータをシミュレーションした結果は表 23 のとおりであった。

表 23　本薬を単回静脈内投与したときの
トルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの PK パラメータ

		例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･h/mL）
腎機能分類別（eGFR）（mL/min）				
トルバプタンリン酸エステル	90 以上	4	1900±103	3050±410
	60～89	36	1860±261	3080±1090
	30～59	116	1960±209	3400±922
	15～29	40	1980±220	3530±1070
	15 未満	1	2130	4060
トルバプタン	90 以上	4	372±206	4490±4390
	60～89	36	299±102	2670±1240
	30～59	116	299±88.7	3090±1610
	15～29	40	358±160	4410±3340
	15 未満	1	418	4710
肝機能分類別（NCI ODWG による分類）				
トルバプタンリン酸エステル	クラス A	154	1930±224	3310±993
	クラス B1	10	1930±254	3320±1020
	クラス B2	21	2030±179	3660±815
	クラス C	12	2000±229	3610±1110
トルバプタン	クラス A	154	321±119	3350±2320
	クラス B1	10	311±124	3340±1480
	クラス B2	21	274±74.3	2880±1530
	クラス C	12	286±67.7	3690±1510

6.2.5　薬物相互作用の検討

6.2.5.1　リファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-01、実施期間 2019 年 11 月～12 月）

日本人健康成人男性 14 例を対象に、本薬単独投与期には本薬 4 mg を単回静脈内投与（投与時間は 1 時間）、併用投与期にはリファンピシン 600 mg を単回経口投与し、同時に本薬 4 mg を単回静脈内投与（投与時間は 1 時間）した（休薬期間：2 日間）。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のトルバプタンリン酸エステルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均比［90%CI］は、1.2636［1.2254, 1.3029］及び 1.9226［1.8368, 2.0123］であり、トルバプタンではそれぞれ 0.8602［0.8151, 0.9077］及び 1.0141［0.9579, 1.0735］であった。

6.2.6　QT/QTc 評価試験（263-102-00005 試験、CTD 5.3.4.1-01、実施期間 2018 年 4 月～7 月）

日本人健康成人男性 48 例を対象に、プラセボ、本薬 16 若しくは 32 mg を単回静脈内投与（投与時間は 1 時間）、又はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与し、QT 間隔への影響を検討する 8 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

本薬 16 及び 32 mg を単回静脈内投与したとき、トルバプタンリン酸エステルの t_{max}（中央値）はいずれも 1.02 時間、C_{max} は 1760±240 及び 3560±460 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 2510±421 及び 5200±804 ng･h/mL であり、トルバプタンの t_{max}（中央値）はいずれも 1.52 時間、C_{max} は 209±45.5 及び 424±108 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 1230±384 及び 2540±790 ng･h/mL であった。

本薬 16 及び 32 mg 投与時における QTcF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値のプラセボ投与時との差（ΔΔQTcF）［90%CI］はそれぞれ最大で 2.7［0.4, 4.9］及び 2.0［－0.2, 4.2］ms であり、90%CI の上限値はいずれの評価時点においても 10 ms 未満であった。なお、モキシフロキサシン投与時における ΔΔQTcF［98%CI］は最大で 11.5［8.3, 14.7］ms であり、98%CI の下限値は、いずれの評価時点においても 0 ms を超えていた。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

申請者は、第Ⅲ相試験（00003 試験）における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

① 投与時間の設定

本薬の投与時間を 1 分間とした 263-[redacted]-001 試験では、投与時間を 5 分間とした 263-[redacted]-001 試験及びトルバプタン経口剤の健康成人対象の臨床薬理試験[7)] で認められなかった有害事象として、異常感（9/27 例）、そう痒症（5/27 例）、全身性そう痒症（3/27 例）及び紅斑（3/27 例）が投与中又は投与終了直後に高頻度で認められた。また、投与速度の影響を検討した 263-[redacted]-005 試験において、投与時間を 1 分間又は 5 分間とした場合に認められた異常感、そう痒症、紅斑、多汗症、熱感等の有害事象は、投与時間を 2 時間とした場合では認められなかったことから、一定程度時間をかけて本薬を投与することにより、上記の有害事象の発現リスクを低減できることが示唆された。一方、263-[redacted]-005 試験において、平均 1 日尿量及び平均尿排泄速度の最大値は投与時間によらず大きく異ならなかったことから（表 24）、本薬の水利尿作用の強さに及ぼす投与時間の影響は小さいと考えた。

表 24　本薬を単回静脈内投与したときの平均 1 日尿量及び平均尿排泄速度の最大値

投与量（mg）	投与時間	例数	平均 1 日尿量（mL）	平均尿排泄速度の最大値 [a]（mL/h）
7.5	2 時間	6	3353.0±861.8	444.7±138.6
	5 分間	6	3647.5±828.9	606.0±141.0
	1 分間	5	3276.8±614.1	563.2±104.3
15	2 時間	6	4765.2±1583.9	569.7±207.9
	5 分間	6	4818.3±1358.6	643.0±191.4
	1 分間	6	5584.8±953.0	677.7±199.8

a：投与終了 4 時間後までは 30 分間ごと、8 時間後までは 2 時間ごと、並びに投与終了後 8～12 時間及び 12～24 時間の平均尿排泄速度を算出した際の最大値

また、263-[redacted]-005 試験において、平均尿排泄速度の最大値は、各投与時間におけるトルバプタンの t_{max}

7) 156-[redacted]-001、156-[redacted]-002、156-[redacted]-003 及び 156-[redacted]-001 試験（「サムスカ錠 15 mg」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）

よりいずれもわずかに遅れた時点で認められており、異常感等の投与速度に関連したリスクを軽減しつつ、可能な限り早期に本薬の水利尿効果が発現する用法として、トルバプタン経口剤 15 mg 投与時（2 時間）よりも t_{max} を短くすることが可能と考えられる投与時間を検討した。健康成人を対象とした複数の臨床試験（263-■-001 試験、263-■-001 試験及び 263-■-005 試験）より得られたトルバプタンリン酸エステル及びトルバプタンの血漿中濃度データから構築した PK モデルに基づき、本薬 8 mg を各投与時間（1 分間、5 分間、1 時間及び 2 時間）で静脈内投与した場合に、トルバプタンの t_{max} はそれぞれ 1 時間、1 時間、1.5 時間及び 2.25 時間と推定されたことから、本薬の投与時間として 1 時間を選択した。

以上を踏まえ、第Ⅲ相試験における本剤の用法は、1 日 1 回 1 時間かけて持続静脈内投与とすることが適切と考えた。

② 投与量の設定

00001 試験において、うっ血性心不全患者を対象に本薬 16 mg を静脈内投与したときのトルバプタンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、トルバプタン 15 mg を経口投与したときのトルバプタンの曝露量と同程度であった（「6.2.3.1　日本人うっ血性心不全患者を対象とした反復静脈内投与試験」の項参照）。本薬の V_2-受容体に対する K_i 値はトルバプタンの約 14 倍であること（「3.R.1　本薬の心不全における体液貯留に対する薬理作用について」の項参照）、$AUC_{0\text{-}24h}$（モル換算）に基づく総活性に占める本薬の活性寄与率は 10%程度であること等から、用量設定において本薬の薬理作用による影響は考慮する必要がないと考えた。以上より、うっ血性心不全患者においてトルバプタン 15 mg 経口投与時のトルバプタンの曝露量に相当する曝露量が得られる用量（16 mg）を 00003 試験における本薬の検討用量としたことは適切と考える。

機構は、以下のように考える。投与時間について、本剤を短時間で静脈内投与した場合、緩徐に投与した場合と比べて有害事象の発現割合が増加する懸念と、トルバプタンの水利尿効果を早期に得ることとのバランスを勘案し、第Ⅲ相試験における本薬の用法を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与と設定したことには一定の合理性がある。投与量について、トルバプタンリン酸エステルも V_2-受容体拮抗作用を有するが、V_2-受容体拮抗作用の強さ及び曝露量のトルバプタンとの相対比を考慮すると、トルバプタンリン酸エステルが薬理作用の発現に寄与する度合いは大きくなく、活性の主体であると考えたトルバプタンの曝露量に基づき、トルバプタン経口剤 15 mg 投与時と同程度の有効性及び安全性が得られる用量として本剤 16 mg を選択したことは妥当と考える。本剤の用法・用量の妥当性については、第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の結果を踏まえ、「7.R.4　用法・用量について」の項で引き続き検討する。

6.R.2　本薬の CYP3A4 及び CYP2C9 の誘導作用について

申請者は、*in vitro* 試験で認められた本薬の CYP3A4 及び CYP2C9 の誘導作用について、以下のように説明した。263-■-001 試験では、CYP3A4 の基質であることが報告されているトルバプタン（「サムスカ 15 mg 錠」審査報告書（平成 22 年 7 月 14 日）参照）について、本薬の初回投与時（1 日目）の PK データから予測される定常状態での曝露量（C_{max} 及び AUC）と最終投与時（7 日目）での実際の曝露量が大きく異ならなかったこと（「6.2.2.2　日本人健康被験者を対象とした反復静脈内投与試験」の項参照）を踏まえると、本薬の CYP3A4 誘導作用は臨床的に大きな問題にならないと考える。また、本薬は体内で加水分解によりトルバプタンに代謝され、体内消失が早く曝露量は累積しないと考えること、トルバプタンとワルファリンの臨床薬物相互作用試験の結果から、トルバプタン及びその代謝物には臨床上問

題となるCYP2C9誘導作用はないことが示唆されていること（「サムスカ15 mg錠」審査報告書（平成22年7月14日）参照）、PBPKモデルを用いた検討から本薬がCYP2C9基質の薬物動態に与える影響は小さいと考えること等を踏まえると、本薬のCYP2C9誘導作用も臨床的に大きな問題にならないと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、*in vitro*の検討により示唆された本薬のCYP3A4及びCYP2C9の誘導作用は臨床的に大きな問題にならないと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表25に示す6試験が提出された（PKについては、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表25　主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	治験薬投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	263-■-001	I	健康成人	54例	本剤0.3、1、3、7.5、15及び30 mgまたはプラセボを単回静脈内投与	PK/PD 安全性
	国内	263-■-001	I	健康成人	36例	本剤1.25、5及び20 mgまたはプラセボを反復静脈内投与（7日間）	PK/PD 安全性
	国内	263-■-005	I	健康成人	18例	プラセボ又は本剤7.5若しくは15 mgを、2時間（第1期）、5分間（第2期）又は1分間（第3期）かけて単回静脈内投与	安全性 PK/PD
	国内	263-102-00001	II	うっ血性心不全患者	60例	本剤群：本剤2、4、8又は16 mgを1日1回静脈内投与＋プラセボを1日1回経口投与（5日間） トルバプタン経口剤群：プラセボを1日1回静脈内投与＋トルバプタン経口剤15 mgを1日1回経口投与（5日間）	有効性 PK/PD 安全性
	国内	263-102-00003	III	うっ血性心不全患者	294例	本剤群：本剤16 mgを1日1回静脈内投与＋プラセボを1日1回経口投与（5日間） トルバプタン経口剤群：プラセボを1日1回静脈内投与＋トルバプタン経口剤15 mgを1日1回経口投与（5日間）	有効性 安全性 PK/PD
	国内	263-102-00004	III	経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者	45例	本剤8 mgを1日1回1日間又は2日間静脈内投与後に、本剤8又は16 mgを1日1回静脈内投与（最長5日間）	安全性 有効性 PD

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 日本人健康被験者を対象とした単回静脈内投与試験（263-■-001試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間20■年■月～20■年■月）

本剤の単回静脈内投与における、PK、PD、安全性及び忍容性を検討する目的で、日本人健康成人男性54例（本剤36例、プラセボ18例）を対象に、本剤0.3、1、3、7.5、15及び30 mgまたはプラセボを単回静脈内投与（投与時間は5分間）する無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

フォローアップ検査日（Day 15～21）までに認められた有害事象の発現割合は、プラセボ群、本剤0.3 mg群、1 mg群、3 mg群、7.5 mg群、15 mg群及び30 mg群でそれぞれ27.8%（5/18例）、16.7%（1/6例）、16.7%（1/6例）、33.3%（2/6例）、50.0%（3/6例）、33.3%（2/6例）及び66.7%（4/6例）であり、本剤群全体で2例以上に認められた有害事象は、心室性期外収縮、腹痛、血中コレステロール増加各2例で

あった。このうちプラセボ群の 5 例（腹痛・下痢・硬便、熱感・多汗症、体温上昇・四肢不快感、悪心、末梢冷感各 1 例）、本剤 1 mg 群の 1 例（腹痛）、本剤 3 mg 群の 1 例（頭痛）、本剤 7.5 mg 群の 3 例（心室性期外収縮・血中コレステロール増加・血中トリグリセリド増加・白血球百分率数異常、倦怠感・発熱、心拍数増加各 1 例）、本剤 15 mg 群の 1 例（下痢）及び本剤 30 mg 群の 4 例（腹部不快感・感覚鈍麻、心室性期外収縮、ALT 増加、血中コレステロール増加各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2　日本人健康被験者を対象とした反復静脈内投与試験（263-■-001 試験、CTD 5.3.3.1-02、実施期間 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月）

本剤の反復静脈内投与における、PK、PD 及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 36 例（本剤 27 例、プラセボ 9 例）を対象に、本剤 1.25、5 及び 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与（投与時間は 1 分間）する無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

フォローアップ検査日（Day 23～29）までに認められた有害事象の発現割合は、プラセボ群、本剤 1.25 mg 群、5 mg 群及び 20 mg 群でそれぞれ 44.4%（4/9 例）、77.8%（7/9 例）、88.9%（8/9 例）及び 100%（9/9 例）であり、本剤群全体で 3 例以上に認められた有害事象は、異常感 9 例（本剤 1.25 mg 群 1 例、5 mg 群 7 例、20 mg 群 1 例）、そう痒症 5 例（いずれも本剤 20 mg 群）、血中尿酸増加 5 例（本剤 5 mg 群 3 例、20 mg 群 2 例）、下痢 4 例（本剤 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（いずれも本剤 20 mg 群）、紅斑 3 例（いずれも本剤 20 mg 群）、徐脈 3 例（本剤 1.25 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例）であった。有害事象のうちプラセボ群の 2 例（血中クレアチンホスホキナーゼ・皮下出血、口内炎各 1 例）、本剤 1.25 mg 群の 3 例（腹部不快感、下痢、ALT 増加）、本剤 5 mg 群の 8 例（異常感 4 例、異常感・血中尿酸増加 2 例、腹痛・下痢・異常感・血中尿酸増加、悪心各 1 例）、本剤 20 mg 群の 9 例（全身性そう痒症 2 例、眼充血・血中尿酸増加・感覚鈍麻・排尿困難、紅斑・悪心・そう痒症、動悸・血中尿酸増加・そう痒症・陰部そう痒症、紅斑・そう痒症、紅斑・全身性そう痒症、異常感・感覚鈍麻、そう痒症各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 5 mg 群の 1/9 例（異常感）に認められた。

7.1.3　日本人健康被験者を対象とした投与速度の影響検討試験（263-■-005 試験、CTD 5.3.3.1-03、実施期間 20■ 年 ■ 月～■ 月）

本剤の単回静脈内投与における、安全性、PK 及び PD に対する投与速度の影響を検討する目的で、日本人健康成人男性 18 例を対象に、プラセボ又は本剤 7.5 若しくは 15 mg を第 1 期に 2 時間かけて単回静脈内投与、第 2 期（第 1 期開始後 72 時間）に 5 分間かけて単回静脈内投与、及び第 3 期（第 1 期開始後 144 時間）に 1 分間かけて単回静脈内投与する 6 群 3 期の無作為化二重盲検比較試験が実施された。

有害事象の発現割合[8)]は、第 1 期のプラセボ群、本剤 7.5 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 83.3%（5/6 例）、66.7%（4/6 例）及び 33.3%（2/6 例）、第 2 期でそれぞれ 50.0%（3/6 例）、83.3%（5/6 例）及び 83.3%（5/6 例）、第 3 期でそれぞれ 66.7%（4/6 例）、100%（5/5 例）及び 83.3%（5/6 例）であった。各期のいずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、第 1 期では活性化トロンボプラスチン時間

8) 第 1 期及び第 2 期は治験薬投与後から投与 3 日後まで、第 3 期は第 3 期の治験薬投与からフォローアップ検査日（投与後 7～13 日後）まで有害事象を収集することとされた。

延長（プラセボ群 1/6 例、本剤 7.5 mg 群 2/6 例、15 mg 群 0/6 例、以下同順）、第 2 期では紅斑（2/6 例、3/6 例、4/6 例）、そう痒症（0/6 例、3/6 例、4/6 例）、異常感（0/6 例、1/6 例、4/6 例）、多汗症（0/6 例、2/6 例、2/6 例）、熱感（1/6 例、2/6 例、0/6 例）、第 3 期では紅斑（3/6 例、5/5 例、5/6 例）、異常感（0/6 例、3/5 例、5/6 例）、そう痒症（0/6 例、4/5 例、4/6 例）、熱感（1/6 例、2/5 例、0/6 例）、多汗症（1/6 例、0/5 例、2/6 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、第 1 期のプラセボ群、本剤 7.5 mg 群及び 15 mg 群でそれぞれ 66.7%（4/6 例：心室性期外収縮、そう痒症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血圧低下）、33.3%（2/6 例：活性化部分トロンボプラスチン時間延長 2 例）、16.7%（1/6 例：頭痛・下痢）、第 2 期でそれぞれ 33.3%（2/6 例：紅斑・熱感、紅斑各 1 例）、66.7%（4/6 例：紅斑・そう痒症・異常感・熱感、紅斑・そう痒症・熱感・多汗症、紅斑・そう痒症、多汗症各 1 例）、83.3%（5/6 例：紅斑・そう痒症・異常感 2 例、紅斑・多汗症・そう痒感・異常感、呼吸困難・多汗症・そう痒感・異常感、紅斑各 1 例）、第 3 期ではそれぞれ 66.7%（4/6 例：紅斑 2 例、紅斑・多汗症、熱感各 1 例）、100%（5/5 例：心窩部不快感・紅斑・そう痒症・異常感・熱感、紅斑・そう痒症・異常感、紅斑・そう痒症・熱感、悪心・紅斑・異常感、紅斑・そう痒症各 1 例）、83.3%（5/6 例：紅斑・多汗症・そう痒症・異常感、紅斑・そう痒症・異常感各 2 例、下痢・紅斑・異常感 1 例）に認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.4　うっ血性心不全患者を対象とした反復静脈内投与試験（263-102-00001 試験、CTD 5.3.3.2-01、実施期間 2017 年 11 月～2018 年 4 月）

V_2-受容体拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者を対象に、トルバプタン経口剤 15 mg 投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる本剤の用量を探索する目的で、本剤 2、4、8 若しくは 16 mg を静脈内投与、又はトルバプタン経口剤 15 mg を経口投与する、無作為化二重盲検並行群間比較試験が 41 施設で実施された（目標被験者数：55 例（各群 11 例））。

本試験は、①スクリーニング期、②導入期（3 日間）、③治療期（6 日間）及び④フォローアップ期から構成され、被験者は治療期開始時（Day 1）に各投与群に割り付けられた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下のうっ血性心不全患者とされた。

- フロセミド 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との併用（用量を問わない）又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬若しくはカリウム保持性利尿薬との併用（用量を問わない）のいずれかの利尿薬（経口剤）が投与されている（導入期から開始予定の患者を含む）。
- 過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる。
- 経口剤が服用可能である。

導入期に以下の基準を満たし、治療期への移行が妥当と治験担当医師が判断した被験者のみを治療期へ移行することとされた。

- 導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく服用している。
- 治療期開始前 2 日間の体重の差が 1.0 kg 以下である。
- 導入期の最終日に下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる。

なお、急性心不全患者、主因が非心原性のうっ血症状を有する患者、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者、血清ナトリウム 147 mEq/L 超及び血清カリウム 5.5 mEq/L 超の患者等は除外された。

用法・用量は、本剤 2、4、8 若しくは 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 5 日間とされた。治験薬の投与時期は、朝食後

とされた。V_2-受容体拮抗薬、心不全治療薬（注射剤）（hANP、PDEⅢ阻害薬、カテコールアミン製剤、コルホルシン製剤）、利尿薬（注射剤）、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等は併用禁止とされ、V_2-受容体拮抗薬以外の利尿薬（経口剤）、体液貯留状態や基礎疾患の病態に影響すると考えられる薬剤は導入期開始から投与終了時検査（Day 6）まで用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された 61 例のうち、治験薬が投与された 60 例（本剤 2 mg 群 13 例、4 mg 群 12 例、8 mg 群 12 例、16 mg 群 11 例、トルバプタン経口剤 15 mg 群 12 例）が安全性解析対象集団とされた。このうち、治験中止例は 5 例（本剤 4 mg 群：2 例、トルバプタン経口剤 15 mg 群：3 例、以下同順）であり、中止理由は有害事象 3 例（2 例、1 例）、AST 又は ALT の上昇 2 例（0 例、2 例）であった。

安全性について、治療期開始日（Day 1）からフォローアップ検査日（Day 12～15）までに認められた有害事象の発現割合は本剤 2 mg 群、4 mg 群、8 mg 群及び 16 mg 群並びにトルバプタン経口剤 15 mg 群でそれぞれ 53.8%（7/13 例）、58.3%（7/12 例）、33.3%（4/12 例）、72.7%（8/11 例）及び 83.3%（10/12 例）であり、このうち本剤 2 mg 群の 2 例（口内乾燥、心電図 QT 延長各 1 例）、4 mg 群の 2 例（心房細動・点状出血・上腹部痛・急性腎障害、高カリウム血症・腎機能障害各 1 例）、16 mg 群の 2 例（血中クレアチニン増加・血中尿素増加、頭痛各 1 例）及びトルバプタン経口剤 15 mg 群の 5 例（血中尿素増加・血中尿酸増加、肝障害、高ナトリウム血症、腎機能障害、低血圧各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 4 mg 群で 8.3%（1/12 例：心房細動・心内膜炎）に認められ、このうち心房細動は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 4 mg 群で 16.7%（2/12 例：心房細動、腎機能障害各 1 例）、トルバプタン経口剤 15 mg 群で 25.0%（3/12 例：肝臓うっ血、肝障害、腎機能障害各 1 例）に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 トルバプタン経口剤を対照とした非劣性試験（263-102-00003 試験、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 2019 年 1 月～2020 年 7 月）

V_2-受容体拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められるうっ血性心不全患者における体液貯留の改善（体重の変化量）について、トルバプタン経口剤 15 mg 1 日 1 回経口投与を対照に本剤 16 mg 1 日 1 回静脈内投与の非劣性を検証することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が 72 施設で実施された（目標被験者数：288 例[9)]（各群 144 例））。

本試験は、①スクリーニング期、②導入期（3 日間）、③治療期（6 日間）及び④フォローアップ期から構成され、被験者は治療期開始時に各投与群に割り付けられた。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下のうっ血性心不全患者とされた。

- フロセミド 40 mg/日相当量のループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬との併用（用量を問わない）又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬若しくはカリウム保持性利尿薬との併用（用量を問わない）のいずれかの利尿薬（経口剤）が投与されている（導入期から開始予定の患者を含む）。
- 過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる。

9) 本剤群及びトルバプタン経口剤群における体重（kg）のベースラインから最終投与時までの変化量の平均値を－1.30、標準偏差を 1.25 と仮定し、体重の変化量の群間差（本剤群－トルバプタン経口剤群）の両側 95%CI の上限が非劣性マージンの 0.48 を下回ることを検出力 90%で示すのに必要被験者数は 288 例（各群 144 例）となる。

- 経口剤が服用可能である。

導入期に以下の基準を満たし、治療期への移行が妥当と治験担当医師が判断した被験者のみを治療期へ移行することとされた。被験者は導入期の前日（Day －4）から少なくとも治療期終了日（Day 6）まで入院することとされた。

- 導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく服用している。
- 治療期開始前 2 日間の体重の差が 1.0 kg 以下である。
- 導入期の最終日に下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる。

なお、急性心不全患者、主因が非心原性のうっ血症状を有する患者、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者、血清ナトリウム 125 mEq/L 未満、血清ナトリウム 147 mEq/L 超及び血清カリウム 5.5 mEq/L 超の患者等は除外された。

用法・用量は、本剤 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 5 日間とされた。治験薬の投与時期は、朝食後とされた。V_2-受容体拮抗薬、心不全治療薬（注射剤）（hANP、PDEⅢ阻害薬、カテコールアミン製剤、コルホルシン製剤）、利尿薬（注射剤）、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等は併用禁止とされ、V_2-受容体拮抗薬以外の利尿薬（経口剤）、SGLT2 阻害薬、体液貯留状態や基礎疾患の病態に影響すると考えられる薬剤は導入期開始から投与終了時検査まで用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化された 294 例（本剤群 149 例、トルバプタン経口剤群 145 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち治験薬投与後の体重データを有する 294 例全例が FAS とされ、FAS が有効性の主な解析対象集団とされた。治験中止例は本剤群の 9.4%（14/149 例）及びトルバプタン経口剤群の 6.9%（10/145 例）に認められ、主な中止理由は有害事象 11 例（本剤群 8 例、トルバプタン経口剤群 3 例、以下同順）、プロトコル違反 6 例（4 例、2 例）、治験担当医師の判断 5 例（2 例、3 例）、同意撤回 2 例（0 例、2 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた体重のベースライン（Day 1 の治験薬投与前）から最終投与時（治験薬最終投与翌日）までの変化量は、表 26 のとおりであり、本剤群とトルバプタン経口剤群の差（本剤群－トルバプタン経口剤群）の両側 95%CI の上限は非劣性の許容限界とされた 0.48 を下回り、トルバプタン経口剤に対する本剤の非劣性が検証された。また、観察日ごとの体重のベースラインからの変化量は図 2 のとおりであった。

表 26　体重のベースラインから最終投与時までの変化量（FAS）

	本剤群 （149 例）	トルバプタン経口剤群 （145 例）
ベースライン（kg） （平均値±標準偏差）	149 例 61.68±14.28	145 例 59.48±13.20
最終投与時（kg） （平均値±標準偏差 [a]）	149 例 59.97±13.92	144 例 58.14±12.82
ベースラインからの変化量（kg） 最小二乗平均値［両側 95%CI］[a, b]	149 例 －1.67［－1.93, －1.41］	144 例 －1.36［－1.62, －1.10］
トルバプタン経口剤群との差（kg） 最小二乗平均値［両側 95%CI］[a, b]	－0.31 ［－0.68, 0.06］	－

a：治験薬最終投与翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。
b：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

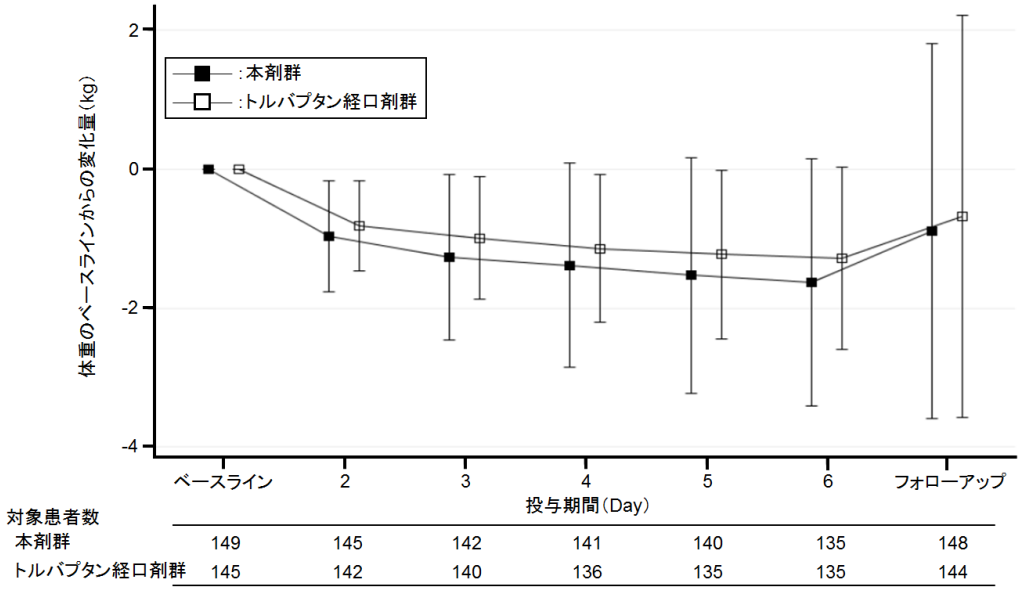


図 2　体重のベースラインからの変化量の推移（FAS、平均値±標準偏差）

主な副次評価項目の結果は、表 27 のとおりであった。

表 27　最終投与時のうっ血性所見及び NYHA 心機能分類（FAS）

		本剤群	トルバプタン経口剤群
下肢浮腫	改善率 [a, b]	68.9（84/122）	75.7（84/111）
	消失率 [a, c]	59.8（73/122）	58.6（65/111）
肺うっ血	改善率 [a, b]	56.1（69/123）	64.7（77/119）
	消失率 [a, c]	43.1（53/123）	52.9（63/119）
頸静脈怒張変化量（cm）[a, d] （最小二乗平均値［両側 95%CI］[a, e]）		52例 －2.89［－3.45, －2.33］	59例 －3.15［－3.68, －2.62］
心胸郭比変化量（%）[a, d] （最小二乗平均値［両側 95%CI］[a, e]）		148例 －2.06［－2.62, －1.51］	143例 －1.99［－2.56, －1.42］
NYHA 心機能分類改善率 [a, f]		44.9（61/136）	42.5（51/120）

a：治験薬最終投与翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。
b：ベースライン時に所見を有する被験者を対象とし、「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 4 段階で評価したとき、ベースライン時と比べて 1 段階以上の改善又は症状の消失が認められた被験者割合%（達成例数/解析対象例数）
c：ベースライン時に所見を有する被験者を対象とし、症状の消失が認められた被験者割合%（達成例数/解析対象例数）
d：ベースライン時に測定値を有する被験者を対象とし、ベースラインから治験薬最終投与翌日までの変化量
e：投与群を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル
f：ベースライン時にNYHA心機能分類がクラスⅡ以上の被験者を対象とし、治験薬最終投与翌日に1段階以上改善した被験者割合%（達成例数/解析対象例数）

安全性について、治療期開始日（Day 1）からフォローアップ検査日（最終投与 7～10 日後）までに認められた有害事象の発現割合は本剤群で 55.7%（83/149 例）、トルバプタン経口剤群で 58.6%（85/145 例）であり、いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象は、表 28 のとおりであった。

表 28　いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤群 （149 例）	トルバプタン経口剤群 （145 例）
口渇	8.7（13）	11.0（16）
脱水	10.1（15）	4.1（6）
便秘	6.0（9）	6.2（9）
口内乾燥	2.7（4）	5.5（8）
高カリウム血症	6.0（9）	2.1（3）
低血圧	2.0（3）	3.4（5）
貧血	2.0（3）	2.8（4）
高ナトリウム血症	2.7（4）	2.1（3）
発熱	2.7（4）	1.4（2）
発疹	2.0（3）	2.1（3）
腎機能障害	2.7（4）	1.4（2）
心房細動	1.3（2）	2.1（3）
心室性頻脈	2.0（3）	1.4（2）
高尿酸血症	2.7（4）	0.7（1）
血中カリウム増加	2.0（3）	0.7（1）
悪心	2.0（3）	0（0）
湿疹	2.0（3）	0（0）

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 4.0%（6/149 例：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）、トルバプタン経口剤群 3.4%（5/145 例：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）であり、このうち本剤群 1 例（高カリウム血症）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 5.4%（8/149 例：血中ナトリウム増加 2 例、脱水・高ナトリウム血症、脱水・血中クレアチニン増加、脱水、腎機能障害、低ナトリウム血症の緊急補正、うっ血性肝障害各 1 例）、トルバプタン経口剤群 2.1%（3/145 例：口内乾燥・血圧低下、高ナトリウム血症、慢性腎臓病各 1 例）であった。

7.2.2　経口摂取が困難又は不可能な患者における安全性試験（263-102-00004 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 2019 年 6 月～2020 年 6 月）

V_2-受容体拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められる、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に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が 30 施設で実施された（目標被験者数：40 例）。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上 85 歳以下のうっ血性心不全患者とされた。

- フロセミド（静注）20 mg/日相当量以上のループ利尿薬の注射剤が投与されている。
- 過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる。
- 治験担当医師により経口摂取が困難又は不可能と判断されている（治験担当医師により絶飲食管理が必要と判断された場合を含む）。

なお、自発呼吸が不能な患者又は鎮静下での気管挿管中の患者、高度な意識障害（昏睡、昏迷）のある患者、血清又は血漿ナトリウム 125 mEq/L 未満、血清又は血漿ナトリウム 147 mEq/L 超、血清又は血漿カリウム 5.5 mEq/L 超の患者等は除外された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与することとされ、本剤 8 mg から投与開始し、Day 2 又は Day 3 に表 29 に示す増量基準を満たした場合は、本剤 16 mg に増量（16 mg 増量例）、満たさない場合は本剤 8 mg を継続（8 mg 継続例）することとされた。また、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は、本剤 8 mg に減量することも可能とされ、減量後の再増量はしないこととされた。投与開始日は 3 回/日以上、増量日は 2 回/日以上、それ以外の投与日は 1 回/日以上、血圧・脈拍、体重、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、尿量及び水分摂取量等を確認し、輸液量を調整することとされた。投与期間は最長 5 日間とされ、治験担当医師が、①うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない、又は②経口摂取のみで体液管理が可能となったと判断した場合は、投与を終了することとされた。結果として、8 mg 継続例は 38 例、16 mg 増量例は 7 例であり、投与期間の内訳は、表 30 のとおりであった。16 mg 増量例はいずれも Day 2 に増量され、増量後に 8 mg に減量された被験者はいなかった。V_2-受容体拮抗薬、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等は併用禁止とされた。

表 29　増量基準

（1）Day 2 の増量基準	（2）Day 3 の増量基準
以下に示す 1）～4）の基準を全て満たす場合 1）　以下のいずれかを満たす場合 • 1 日尿量のベースラインからの増加が 500 mL 以下であり、うっ血性所見[a]のいずれかが認められる。 • 1 日尿量のベースラインからの増加が 500 mL 超である場合、又は 500 mL 以下と判断できない場合で、体重が治験薬投与前から減少しておらず、かつ、うっ血性所見[a]のいずれかが認められる。 2）　Day 2 の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度[b]が 147 mEq/L を超えていない。 3）　Day 1 の治験薬投与開始から 24 時間以内に、血清ナトリウム濃度[b]の 10 mEq/L を超える上昇が認められていない。 4）　Day 1 の治験薬投与開始後に治験責任又は担当医師が安全性に問題ないと判断した。	（1）Day 2 の増量基準の 2）のみを満たさなかった場合に適用する。 以下に示す 1）～4）の基準を全て満たす場合 1）　Day 2 の投与開始前と比べて体重が減少しておらず、かつ、うっ血性所見[a]のいずれかが認められる場合 2）　Day 3 の治験薬投与前の血清ナトリウム濃度[b]が 147 mEq/L を超えていない。 3）　Day 2 の治験薬投与開始から 24 時間以内に、血清ナトリウム濃度[b]の 10 mEq/L を超える上昇が認められていない。 4）　Day 2 の投与開始後に治験責任又は担当医師が安全性に問題がないと判断した。

a：下肢浮腫、肺うっ血、頸静脈怒張、肝腫大、心胸郭比、肺ラ音、Ⅲ音
b：各治験実施医療機関にて血清ナトリウム濃度の測定が困難な場合には血漿ナトリウム濃度を用いて判断した。

表 30　投与期間の内訳

	8 mg 継続例 （38 例）	16 mg 増量例 （7 例）	全体 （45 例）
1 日間	34.2（13）	－	28.9（13）
2 日間	36.8（14）	57.1（4）	40.0（18）
3 日間	13.2（5）	14.3（1）	13.3（6）
4 日間	0（0）	14.3（1）	2.2（1）
5 日間	15.8（6）	14.3（1）	15.6（7）

割合%（例数）

治験薬が投与された 45 例全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち治験薬投与後の有効性データを有する 45 例全例が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 8.9%（4/45 例）に認められ、中止理由は治験担当医師判断 2 例、有害事象、その他各 1 例であった。

有効性について、体重のベースライン（Day 1 の治験薬投与前）から最終投与時（治験薬最終投与翌日）までの変化量は表 31、うっ血性所見及び NYHA 心機能分類の結果は表 32 のとおりであった。

表 31　体重のベースラインから最終投与時までの変化量（有効性解析対象集団）

	8 mg 継続例 （38 例）	16 mg 増量例 （7 例）	全体 （45 例）
ベースライン 平均値±標準偏差	38 例 65.02±18.73	6 例 58.40±13.74	44 例 64.12±18.14
最終投与時 平均値±標準偏差 [a]	38 例 61.88±17.65	7 例 54.01±14.46	45 例 60.66±17.28
ベースラインからの変化量 平均値［両側 95%CI］[a]	38 例 −3.14［−4.03, −2.24］	6 例 −2.20［−3.12, −1.28］	44 例 −3.01［−3.79, −2.23］

a：治験薬最終投与翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

表 32　最終投与時のうっ血性所見及び NYHA 心機能分類（有効性解析対象集団）

		8 mg 継続例 （38例）	16 mg 増量例 （7例）	全体 （45例）
下肢浮腫	改善率 [a, b]	71.0（22/31）	85.7（6/7）	73.7（28/38）
	消失率 [a, c]	51.6（16/31）	42.9（3/7）	50.0（19/38）
肺うっ血	改善率 [a, b]	78.9（30/38）	100.0（6/6）	81.8（36/44）
	消失率 [a, c]	23.7（9/38）	16.7（1/6）	22.7（10/44）
頸静脈怒張変化量（cm） [a, d]		14例 −4.39［−5.92, −2.87］	5例 −3.14［−4.30, −1.98］	19例 −4.06［−5.20, −2.93］
呼吸困難	夜間発作性呼吸困難消失率 [a, c]	95.8（23/24）	80.0（4/5）	93.1（27/29）
	起座呼吸消失率 [a, c]	85.7（24/28）	80.0（4/5）	84.8（28/33）
	呼吸困難改善率 [a, e]	100.0（30/30）	83.3（5/6）	97.2（35/36）
心胸郭比変化量（%） [a, d]		38例 −1.83［−3.22, −0.45］	7例 −4.74［−8.00, −1.49］	45例 −2.29［−3.55, −1.02］
NYHA 心機能分類改善率 [a, f]		67.6（23/34）	85.7（6/7）	70.7（29/41）

a：治験薬最終投与翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。
b：ベースライン時に所見を有する被験者を対象とし、「なし」、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 4 段階で評価したとき、ベースライン時と比べて 1 段階以上の改善又は症状の消失が認められた被験者割合%（達成例数/解析対象例数）
c：ベースライン時に所見を有する被験者を対象とし、症状の消失が認められた被験者割合%（達成例数/解析対象例数）
d：ベースライン時に測定値を有する被験者を対象とし、ベースラインから最終投与時までの変化量
e：ベースライン時に所見を有する被験者を対象とし、スクリーニング期と比較した呼吸困難の症状を「著明な悪化」から「著明な改善」の 7 段階で評価したとき、「軽度の改善」、「中等度の改善」及び「著明な改善」のいずれかの被験者割合%（達成例数/解析対象例数）
f：ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラスⅡ以上の患者を対象とし、最終投与時に 1 段階以上改善した被験者割合%（達成例数/解析対象例数）

安全性について、治療期開始日（Day 1）からフォローアップ検査（最終投与 7〜10 日後）までに認められた有害事象の発現割合は 8 mg 継続例で 76.3%（29/38 例）、16 mg 増量例で 85.7%（6/7 例）であり、全体集団で 2 例以上に発現した有害事象は、表 33 のとおりであった。

表 33　2 例以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	8 mg 継続例 （38 例）	16 mg 増量例 （7 例）	全体 （45 例）
便秘	28.9（11）	14.3（1）	26.7（12）
肝機能障害	13.2（5）	0（0）	11.1（5）
低カリウム血症	5.3（2）	28.6（2）	8.9（4）
尿路感染	10.5（4）	0（0）	8.9（4）
不眠症	10.5（4）	0（0）	8.9（4）
譫妄	5.3（2）	14.3（1）	6.7（3）
心室性頻脈	7.9（3）	0（0）	6.7（3）
注射部位炎症	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
湿疹	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
皮膚乾燥	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
背部痛	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
口内乾燥	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
血便排泄	5.3（2）	0（0）	4.4（2）
静脈炎	5.3（2）	0（0）	4.4（2）

発現割合%（発現例数）

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 4.4%（2/45 例：心室性頻脈、胸水各 1 例、いずれも 8 mg 継続例）であり、このうち 1 例（心室性頻脈）は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.2%（1/45 例：心室性頻脈、8 mg 継続例）であった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　臨床的位置付けについて

申請者は本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。利尿薬は心不全における体液貯留の改善に有効であり、急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）において、うっ血に基づく症状の改善目的でループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の投与がクラス I [10] で推奨されている。V_2-受容体拮抗薬は、ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合に、心不全における体液貯留に基づく症状の改善を目的として投与することがクラスⅡa[11] で推奨されている。

急性心不全患者においては呼吸困難症状の軽減のためNPPVを使用している場合、又は酸素化不良により意識レベルが低下している場合、慢性心不全患者においては加齢、脳血管障害、神経変性疾患等で嚥下機能が低下している場合、又は胃瘻若しくは腸瘻を使用している場合等、経口投与の利尿薬が使用困難な状況では静脈内投与可能な利尿薬が用いられる。また、体液貯留のある心不全患者では、中心静脈圧上昇に伴う腸管浮腫を生じることも多く（Heart Vessels 2018; 33: 740-51）、腸管浮腫により消化管内腔から上皮細胞への薬物の透過と消化管上皮細胞から門脈血流への薬物の輸送が阻害され腸管からの吸収障害が生じる可能性があること（Clin Pharmacokinet 2014; 53: 1083-114）から、腸管浮腫により吸収障害が生じている可能性のある患者においては、経口投与が可能であっても、静脈内投与の利尿薬の使用が適することも想定される。現在国内では静脈内投与可能な利尿薬としてループ利尿薬及び抗アルドステロン薬が存在し、ループ利尿薬が第一選択とされ、ループ利尿薬で十分な効果が得られない場合や

[10] 手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
[11] エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。

血中カリウム等の電解質低下が問題となる場合には、抗アルドステロン薬の併用が推奨されている。しかしながら、これらの既存の静脈内投与可能な利尿薬だけでは十分な効果が得られない場合や電解質低下等の副作用によりこれらの薬剤を十分に増量できない場合がある。

本薬はトルバプタンをリン酸エステル化して水溶性を向上させたプロドラッグであり、静脈内投与が可能なV_2-受容体拮抗薬として開発された。本剤は、ループ利尿薬等の他の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全患者を対象とした臨床試験において、既承認のトルバプタン経口剤に劣らない体重減少作用が示され、うっ血性所見及びNYHA心機能分類を改善させることが確認された。加えて、経口摂取が困難又は不可能な心不全患者を対象とした臨床試験においても有効性が期待できる結果が示された（「7.R.2　有効性について」の項参照）。また、本剤の投与により、安全性に重大な問題は認められず（「7.R.3　安全性について」の項参照）、想定されるリスクも添付文書で注意喚起することで軽減又は回避することができると考えた。

以上より、本剤はトルバプタン経口剤と同様にループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する新たな治療選択肢になり、その中でも、急性心不全や慢性心不全の急性増悪期による呼吸困難又はその治療（NPPV、酸素吸入等）のために経口投与が困難又は不可能な心不全患者、並びに経口投与は可能であるものの、腸管浮腫等による吸収障害が生じている可能性のある心不全患者や、呼吸困難等の心不全症状が強くより早い効果発現が望まれる患者に対して有用な薬剤と位置付けられる。

機構は、以下のように考える。利尿薬は心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等の症状を軽減するために使用される。既承認のトルバプタン経口剤はループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な体液貯留に対して投与され、利尿薬抵抗性のために強いうっ血症状を呈する心不全患者の体液管理に有効と考えられている（急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版））。トルバプタンのプロドラッグであるトルバプタンリン酸エステルナトリウムを有効成分とする本剤は、既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全患者のうち、経口投与が可能な患者を対象として実施された 00003 試験において、トルバプタン経口剤に対する有効性の非劣性が検証され、経口摂取が困難又は不可能な患者を対象として実施された 00004 試験においても、有効性を示唆する結果が得られている（「7.R.2　有効性について」の項参照）。また、本剤投与時の安全性は、これらの臨床試験で示された有効性を踏まえれば、臨床的に許容可能と判断できる（「7.R.3　安全性について」及び「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項参照）。したがって、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な体液貯留を有する患者で、かつ経口剤の投与が困難又は不可能な心不全患者や、経口剤の投与が可能であるが注射剤の使用が適当と判断された心不全患者に対する新たな治療選択肢として本剤を臨床現場に提供する意義があるものと判断する（「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項参照）。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1　00003 試験デザインの妥当性と本剤の有効性について

申請者は、00003 試験の試験デザインの妥当性と本剤の有効性について、以下のように説明した。本剤の活性の主体はトルバプタンであり、トルバプタン経口剤と同様の有効性及び安全性を期待して開発したことから、トルバプタン経口剤を対照薬とし、トルバプタン経口剤の国内第Ⅲ相試験（156-06-002 試験）で主要評価項目とされたベースラインから最終投与時までの体重変化量を主要評価項目として非劣性を検証する計画とした。なお、トルバプタン経口剤のプラセボ対照試験（国内第Ⅱ相試験（156-03-001

試験）及び国内第Ⅲ相試験（156-006-002 試験））では投与期間は 7 日間とされたが、体重変化量の群間差は概ね投与開始 5 日後以降安定していたことを踏まえ、00003 試験では体重変化量を評価するための投与期間は 5 日間で十分であると判断した。非劣性マージンについて、156-03-001 試験及び 156-06-002 試験での投与開始 5 日後翌朝までの最終投与時の体重変化量についてベースライン値を共変量とした共分散分析を行ったところ、トルバプタン経口剤 15 mg 群とプラセボ群との差（群間差）の最小二乗平均［95%CI］はそれぞれの試験で－0.99［－1.57, －0.42］kg 及び－0.96［－1.37, －0.55］kg であったことから、156-06-002 試験における群間差 0.96 kg の 1/2 である 0.48 kg を非劣性マージンとした。浮腫に伴う体重増加は通常数 kg に達し、3 日以内に 2 kg 以上の体重増加を認める場合には利尿薬の増量が必要とされる（急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版））ことを踏まえると、利尿薬の増量を要する 2 kg より十分小さいと言える（約 1/4 に相当する）0.48 kg を臨床上許容可能な差とすることは妥当と考えた。

00003 試験では、主要評価項目の体重のベースラインから最終投与時までの変化量について、トルバプタン経口剤 15 mg に対する本剤 16 mg の非劣性が検証された（「7.2.1　トルバプタン経口剤を対照とした非劣性試験」の項参照）。また、副次評価項目としたうっ血性所見及び NYHA 心機能分類においても、最終投与時に本剤 16 mg 群とトルバプタン経口剤 15 mg 群では同程度の消失及び改善が認められた（表 27）。以上から、本剤 16 mg の心不全における体液貯留に対するトルバプタン経口剤 15 mg に劣らない有効性が示されたと考える。

なお、本申請にあたり日本人心不全患者の中長期的な予後を検討した臨床試験は実施していないが、予後に及ぼす影響については、トルバプタン経口剤のデータから以下のように考える。ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分なうっ血性心不全患者にトルバプタン経口剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回最長 14 日間経口投与した製造販売後臨床試験（156-10-005 試験[12)]）において、投与開始 26 週までの「心血管系事象による死亡又は心不全の悪化」の累積イベント発生率（Kaplan Meier 法に基づく推定値）はトルバプタン経口剤群で 35.6%、プラセボ群で 43.8%であり、トルバプタンが中長期的な予後を悪化させる可能性は低く、本剤投与後の予後に関しても現時点で大きな懸念はないと想定している。

機構は、以下のように考える。本剤の有効成分及び想定される臨床的位置付けを踏まえると、検証的試験である 00003 試験で設定された対象患者、対照薬及び主要評価項目はいずれも妥当であり、申請者の説明を踏まえると、非劣性マージンも妥当と判断する。本剤の有効性について、00003 試験において体重変化量について本剤 16 mg のトルバプタン経口剤 15 mg に対する非劣性が検証されたこと、副次評価項目とされたうっ血性所見や NYHA 心機能分類の結果についても大きな群間差はなかったことから、他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する本剤のトルバプタン経口剤に劣らない有効性は示されたと考える。また、申請者の説明を踏まえると、現時点でトルバプタンが心不全患者の中長期的予後に悪影響を及ぼす可能性は低いものと判断する。

12) ループ利尿薬等の他の利用薬で効果不十分なうっ血性心不全患者に対するトルバプタン経口剤短期投与の中長期的な予後に及ぼす影響を検討するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（各群 50 例）。用法・用量はトルバプタン経口剤 15 mg 又はプラセボを 1 日 1 回最長 14 日間投与することとされた（平均投与期間：トルバプタン経口剤群 4.8 日、プラセボ群 4.9 日）。

7.R.2.2　00004 試験デザインの妥当性と本剤の有効性について

申請者は、00004 試験の試験デザインの妥当性と本剤の有効性について、以下のように説明した。本剤は、既承認の利尿薬の注射剤と同様に、経口剤の投与が困難又は不可能な心不全患者における体液貯留に対しても使用が想定される一方で、検証的試験である 00003 試験ではトルバプタン経口剤と比較検討する上で当該患者集団は除外せざるを得なかったことから、「経口摂取が困難又は不可能な患者」を対象に本剤投与時の安全性及び有効性を確認することを目的として 00004 試験を実施した。なお、00004 試験の対象患者はトルバプタン経口剤の投与が困難であること、早急にうっ血症状を改善する必要がある患者が含まれること、00004 試験の主な目的は安全性の評価であること等から、プラセボ等の対照は設定しなかった。また、飲水による十分な水分補給ができない患者が対象となることを考慮し、投与開始直後の水利尿作用による高ナトリウム血症や脱水のリスクを低減するため、本剤 8 mg から投与を開始し、増量基準に準じて増量可否を判断する規定とした。

00004 試験に組み入れられた被験者において経口摂取が困難又は不可能と判断された理由の内訳は、NPPV 施行中が 26 例、誤嚥のリスク（心不全徴候に伴うもの）が 14 例、呼吸困難が 3 例、嚥下機能の低下（心不全徴候や治療に伴わないもの）、肺炎、呼吸器系の症状悪化の可能性、リザーバーマスクの継続的な使用の必要性が各々1 例ずつであり、重度の呼吸困難のため固形物を飲み込むことや飲水ができない患者、誤嚥リスクのためにできる限り経口剤の投与や飲水を回避したい患者、NPPV 施行中又は酸素吸入のために口渇時に患者自身のタイミングで飲水ができない患者等が含まれると考えた。00004 試験の被験者背景の特性を検討するため、00003 試験の被験者背景と比較した（表 34）。ベースライン時の NYHA 心機能分類によると 00003 試験に比べて 00004 試験では心不全状態がより進行した被験者が多く、ベースライン時の下肢浮腫及び肺うっ血の程度が中等度及び高度の被験者の割合、並びに頸静脈怒張、心胸郭比も 00004 試験の方が大きかった。また、00004 試験では呼吸困難の状態を評価し、ベースライン時の呼吸数は 21.2±5.0 回/分、ベースライン時に夜間発作性呼吸困難が認められた被験者は 64.4%（29/45 例）、起座呼吸が認められた被験者は 73.3%（33/45 例）、患者による呼吸困難の評価で呼吸困難が認められた被験者は 80.0%（33/45 例）であった。

表 34　00003 試験と 00004 試験の被験者背景の比較（安全性解析対象集団）

		00003 試験 （294 例）	00004試験 （45例）
NYHA 心機能分類 [a]	クラスⅠ	12.2（36）	0（0）
	クラスⅡ	66.7（196）	4.4（2）
	クラスⅢ	20.4（60）	26.7（12）
	クラスⅣ	0.7（2）	64.4（29）
	実施せず	0（0）	4.4（2）
下肢浮腫の 重症度 [a]	なし	20.7（61）	15.6（7）
	軽度	61.6（181）	44.4（20）
	中等度	12.9（38）	26.7（12）
	高度	4.8（14）	13.3（6）
肺うっ血の 重症度 [a]	なし	17.0（50）	2.2（1）
	軽度	66.3（195）	17.8（8）
	中等度	16.3（48）	51.1（23）
	高度	0.3（1）	28.9（13）
頸動脈怒張 [b]		4.2±3.3（111）	5.3±2.5（19）
心胸郭比 [c]		59.1±7.5（293）	62.7±6.5（45）

a：%（例数）
b：平均値±標準偏差（cm）（評価対象例数）
c：%（評価対象例数）

00004 試験での本剤の有効性の結果は表 31 及び表 32 のとおりであり、本剤投与後にベースラインと比較して体重減少が認められ、うっ血性所見や NYHA 心機能分類の改善傾向が認められた。非対照試験における有効性の評価には限界があるものの、ベースラインから最終投与時までの変化について、00003 試験の本剤群及びトルバプタン経口剤群の結果と概ね同程度以上であり、経口摂取が困難又は不可能な患者においても本剤の有効性が示唆されたものと判断する。

機構は、以下のように考える。経口剤の投与が可能な患者を対象としたトルバプタン経口剤との比較試験（00003 試験）で本剤の有効性を検証することに加えて、経口摂取が困難又は不可能な患者への本剤投与時の安全性及び有効性を確認するため、非盲検非対照試験（00004 試験）を実施した開発方針、及び 00004 試験のデザインは妥当である。また、異なる試験結果の比較であり結果の解釈に限界はあるが、00004 試験で認められた有効性は、00003 試験の本剤群及びトルバプタン経口剤群と概ね同程度以上と判断できることから、経口剤の投与が困難又は不可能な患者においても本剤が臨床的意義のある有効性を示すことが期待できると判断する。

7.R.3　安全性について

本申請において提出された臨床試験での有害事象の発現状況及び以下の検討結果より、本剤では血中カリウム濃度上昇に伴うリスクがトルバプタン経口剤と比較して高い可能性があるものの、適切な注意喚起を実施することで管理可能であり、「7.R.2　有効性について」の項で認められた本剤の有効性を踏まえると本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

7.R.3.1　血中ナトリウム濃度上昇に伴うリスクについて

申請者は、本剤の血中ナトリウム濃度上昇に伴うリスクについて、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析（00001 試験及び 00003 試験の併合解析、以降同様）及び 00004 試験に

おける高ナトリウム血症関連事象[13] 及び急激な血清ナトリウム濃度上昇関連事象[14] 並びに血清ナトリウム濃度上昇に関する臨床検査値異常の発現状況は、表 35 のとおりであった。いずれの臨床試験においても浸透圧性脱髄症候群は認められなかった。なお、いずれの臨床試験においても、血清ナトリウム濃度（中央検査又は施設検査）について、①治験薬投与開始後 24 時間以内に投与前値から 12 mEq/L 以上の上昇、又は②治療期において 155 mEq/L 以上の測定値が認められた場合には治験を中止することとされた。00003 試験の本剤群 4 例及びトルバプタン経口剤群 1 例が当該基準に合致して治験を中止したが、00001 試験及び 00004 試験では当該基準に合致して治験を中止した被験者はいなかった。

表 35　臨床試験における血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

	トルバプタン経口剤対照試験の併合解析		00004 試験（45 例）
	本剤 16 mg 群（160 例）	トルバプタン経口剤群（157 例）	
高ナトリウム血症関連事象	3.8（6）	2.5（4）	2.2（1）
高ナトリウム血症	2.5（4）	2.5（4）	2.2（1）
血中ナトリウム増加	1.3（2）	0（0）	0（0）
急激な血清ナトリウム濃度上昇関連事象	0.6（1）	0（0）	0（0）
低ナトリウム血症の急速補正	0.6（1）	0（0）	0（0）
臨床的に重要な血清ナトリウム濃度上昇[a]	1.9（3）	1.3（2）	0（0）
治験薬投与開始後 24 時間以内に 12 mEq/L 以上の血清ナトリウム濃度上昇	0.6（1）	0.6（1）	0（0）
治験薬投与開始後の血清ナトリウム濃度 147 mEq/L 超	10.0（16）	7.6（12）	4.4（2）

発現割合%（発現例数）

a：Grade0（145 mEq/L 以下）、Grade1（145 mEq/L 超 150 mEq/L 以下）、Grade2（150 mEq/L 超 157 mEq/L 以下）、Grade3（157 mEq/L 超 165 mEq/L 以下）及び Grade4（165 mEq/L 超）の 5 段階評価で、ベースライン時が Grade1 以下のときは 2 段階以上、Grade2 以上のときは 1 段階以上の悪化が認められることと定義された。

機構は、血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象が、本剤 16 mg 群でトルバプタン経口剤群より多く認められたことから、本剤の血中ナトリウム濃度上昇に関する注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析で発現した血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象について、以下を確認した。

- 治療期（Day 1～6）における有害事象又は臨床検査値異常の初発の発現時期は、本剤 16 mg 群では Day 1 が 1.3%（2/160 例）、Day 2 が 3.1%（5/160 例）、Day 3 が 5.8%（9/154 例）、Day 4 が 2.0%（3/153 例）、トルバプタン経口剤群では Day 2 が 3.2%（5/157 例）、Day 3 が 3.9%（6/152 例）、Day 5 が 0.7%（1/146 例）であり、本剤 16 mg 群では投与開始日から認められ、トルバプタン経口剤よりも早期に発現する可能性が示唆された。
- 高ナトリウム血症関連事象及び急激な血清ナトリウム濃度上昇関連事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度で、治験薬投与終了又は中止後に回復した。

[13] MedDRA PT「高ナトリウム血症」「血中ナトリウム増加」「血中ナトリウム異常」
[14] MedDRA PT「低ナトリウム血症の急速補正」「浸透圧性脱随症候群」「血中電解質異常」「血中電解質減少」「血液浸透圧異常」「血液浸透圧低下」

・ 血清ナトリウム濃度は、いずれの投与群においても初回投与 8～12 時間後から Day 2 にかけて上昇し、治療期を通じてその濃度付近を維持しており、上昇の時期や程度に明らかな群間差は認められなかった。
・ 治験薬投与開始後 24 時間以内に 12 mEq/L 以上の血清ナトリウム濃度の上昇（中止基準への該当）が認められた被験者 4 例（本剤 16 mg 群 3 例、トルバプタン経口剤群 1 例）では、いずれもベースラインから Day 2 にかけて血清ナトリウム濃度の上昇が認められた。
・ 治験薬投与開始後に血清ナトリウム濃度が 147 mEq/L 超となった被験者の血清ナトリウム濃度のベースラインからの上昇幅に投与群間で違いは認められなかった。

00004 試験では、Day 1 に高ナトリウム血症が 1 例（147 mEq/L、8 mg 継続例）で認められたものの、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無処置で Day 5 に回復し、試験期間を通じてその他に高ナトリウム血症関連事象及び急激な血清ナトリウム濃度上昇関連事象の発現は認められなかった。臨床検査値異常について、治験薬投与開始後の血清ナトリウム濃度が 147 mEq/L 超となった被験者が 2 例（いずれも 8 mg 継続例）に認められ、ベースラインからの上昇幅の最大値は 4～7 mEq/L、最初に 147 mEq/L を超えた時期は Day 1 及び Day 3 であり、トルバプタン経口剤対照試験の併合解析の本剤 16 mg 群と類似していた。

以上より、本剤投与後にトルバプタン経口剤よりも早期に血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象が発現する可能性はあるものの、00003 試験における規定に基づき血中ナトリウム濃度のモニタリングを実施することにより血中ナトリウム濃度上昇に伴うリスクは管理可能であり、添付文書（案）ではトルバプタン経口剤と同等の注意喚起（観察、臨床検査のタイミング等）を行うことが適切と考える。経口摂取が困難な患者においては、飲水による水分出納バランスの調節が困難であり、水利尿作用に基づく高ナトリウム血症の副作用リスクが高まることが懸念されるため、添付文書（案）において、00004 試験における規定に基づき、本剤投与開始後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えて上昇した翌日には本剤を増量しないことが望ましいこと、増量後は投与開始時と同様に、増量の 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定することを注意喚起する。

機構は、以下のように考える。トルバプタン経口剤では「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」及び「高ナトリウム血症の患者」への投与が禁忌とされ、添付文書の重要な基本的注意の項で「本剤投与開始後 24 時間以内に水利尿効果が強く発現するため、少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。投与開始翌日から 1 週間程度は毎日測定し、その後も投与を継続する場合には、適宜測定すること。」と注意喚起されている。本剤では、臨床試験において、血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象の発現割合、並びに血中ナトリウム濃度上昇を理由とした治験中止例がトルバプタン経口剤と比べて多く、また血中ナトリウム濃度上昇に関連する事象がトルバプタン経口剤よりも早期に発現する可能性があるものの、経口水分摂取が困難な患者を除き、00003 試験における規定に基づき血中ナトリウム濃度をモニタリングすることで管理可能であり、トルバプタン経口剤と同等の注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当と判断する。なお、経口水分摂取が困難な患者における血中ナトリウム濃度上昇のリスクに対する注意喚起の妥当性は、「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.2　水利尿作用によるリスクについて

申請者は、本剤の水利尿作用に基づくリスクについて、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析及び 00004 試験における水利尿作用関連事象[15)] の発現状況は表 36 のとおりであった。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析において、水利尿作用関連事象の発現割合に本剤 16 mg 群とトルバプタン経口剤群の間で違いはなく、事象別では口渇及び口内乾燥はトルバプタン経口剤群で、脱水は本剤 16 mg 群で多い傾向であった。いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は認められなかった。本剤 16 mg 群の 3 例が Day 1 又は Day 2 に脱水により治験薬の投与中止に至ったが、うち 2 例は治験薬との因果関係なし、その他 1 例は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰はいずれも未回復であった。トルバプタン経口剤群の 1 例が Day 3～4 に発現した血圧低下・口内乾燥により治験薬の投与中止に至った。意識消失はいずれの投与群においても認められず、本剤 16 mg 群の 1 例で、投与開始約 6 時間後に排尿前の立位への体勢変更時に発現したふらつき及びめまいを伴う失神を認めた。当該事象は血清ナトリウム濃度の異常を伴わず、失神の発現状況が立位への体位変更時であったこと、治験薬投与開始から症状発現までの水分収支より脱水とは考えにくいことから、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与を継続しながら無処置で翌日に回復した。00004 試験で認められた水利尿作用関連事象について、軽度の口渇が 8 mg 継続例の 1 例に（Day 2）、軽度の口内乾燥が 8 mg 継続例の 2 例に（Day 1 及び 2）認められたが、いずれも投与継続可能であった。

血栓・凝固亢進状態関連事象[16)] は、トルバプタン経口剤対照試験の併合解析のトルバプタン経口剤群の 0.6%（1/157 例：脳梗塞）に認められたのみであり、本剤 16 mg 群及び 00004 試験では認められなかった。

表 36　臨床試験における水利尿作用関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	トルバプタン経口剤対照試験の併合解析		00004 試験（45 例）
	本剤 16 mg 群（160 例）	トルバプタン経口剤群（157 例）	
水利尿作用関連事象	21.3（34）	24.8（39）	6.7（3）
口渇	8.1（13）	10.2（16）	2.2（1）
脱水	9.4（15）	3.8（6）	0（0）
体位性めまい	0（0）	0.6（1）	0（0）
失神	0.6（1）	0（0）	0（0）
浮動性めまい	0.6（1）	1.3（2）	0（0）
口内乾燥	2.5（4）	5.1（8）	4.4（2）
口唇乾燥	0.6（1）	0（0）	0（0）
血圧低下	0.6（1）	1.3（2）	0（0）
低血圧	1.9（3）	3.8（6）	0（0）
起立性低血圧	0.6（1）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）

機構は、本剤投与によりトルバプタン経口剤よりも早期に水利尿作用を発現する可能性があると申請者が説明していることも踏まえ、本剤の水利尿作用によるリスクに関する注意喚起の妥当性を説明するよう求めた。

---

15) MedDRA SMQ「血液量減少性ショック状態（狭域）」、MedDRA HLT「意識障害 NEC」「低血圧性障害」、MedDRA PT「口内乾燥」「咽喉乾燥」「口唇乾燥」「粘膜乾燥」「多飲症」「口渇」「舌乾燥」「脱水」「無尿」「乏尿」「尿流量減少」「尿量減少」「体重減少」「浮動性めまい」「体位性めまい」「血圧低下」「外来血圧低下」「収縮期血圧低下」「拡張期血圧低下」「吸気時収縮期血圧低下」「起立血圧低下」

16) MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」

申請者は、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析において、水利尿作用関連事象の発現割合及び重症度に本剤 16 mg 群とトルバプタン経口剤群間で大きな違いはなかったものの、事象別では脱水が本剤 16 mg 群で多く認められたことから（表 36）、添付文書（案）の重要な基本的注意において、口渇が持続する場合に加え、脱水の症状がみられた場合には減量を考慮する旨を注意喚起することとした。治療期（Day 1～6）に発現した水利尿作用関連事象の発現時期は、本剤 16 mg 群では Day 1 が 3.8%（6/160 例）、Day 2 が 5.6%（9/160 例）、Day 3 が 7.1%（11/154 例）、Day 4 が 2.0%（3/153 例）、Day 6 が 0.7%（1/151 例）、トルバプタン経口剤群では Day 1 が 6.4%（10/157 例）、Day 2 が 7.0%（11/157 例）、Day 3 が 2.6%（4/152 例）、Day 4 が 4.0%（6/150 例）、Day 6 が 0.7%（1/144 例）であり、投与群間で大きな違いはなかった。脱水の発現時期について、本剤 16 mg 群で Day 1 に発現した被験者が 1 例いたものの、それ以外の被験者ではいずれの投与群でも Day 2 以降に発現しており、本剤 16 mg 群で発現時期が必ずしも早いわけではなかった。上記の検討結果を踏まえると、経口水分摂取が困難な患者を除き、トルバプタン経口剤と同等の注意喚起（観察、臨床検査のタイミング等）を実施することで、脱水のリスクは管理可能と考える。

経口摂取が困難な患者においては、患者自身の飲水による水分出納バランスの調節が困難であり、水利尿作用に基づく高ナトリウム血症等の副作用リスクが高まることが懸念される。00004 試験では、本剤投与開始直後から尿排泄速度が増加し、特に投与開始 0～1 時間、1～2 時間における尿排泄速度の上昇が大きく、投与開始 2 時間後以降は尿排泄速度が低下するものの投与前の尿排泄速度を上回っていた。したがって、添付文書（案）において、投与初期及び増量時に過剰な利尿に伴う脱水や高ナトリウム血症等の副作用発現のおそれがあるため、体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定する必要がある旨、並びに 00004 試験における規定に基づき、投与開始 2 時間後までは 1 時間ごと、その後投与 8 時間後までは 2 時間ごと、増量時には投与開始 4 及び 8 時間後を目安に尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を観察し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節する必要がある旨を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。脱水の発現が本剤群で多かったことから、口渇が持続する場合に加え、脱水の症状がみられた場合には減量を考慮する旨を添付文書にて注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。また、脱水以外の本剤の水利尿作用に伴う有害事象の発現状況はトルバプタン経口剤と同様であったことから、水利尿作用に伴うリスクについてトルバプタン経口剤と同等の注意喚起を行うとの申請者の対応も妥当と判断する。なお、経口水分摂取が困難な患者における水利尿作用によるリスクに対する注意喚起の妥当性は、「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項で引き続き検討する。

7.R.3.3　血中カリウム濃度上昇に伴うリスクについて

申請者は、本剤の血中カリウム濃度上昇に伴うリスクについて、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析及び 00004 試験における高カリウム血症関連事象[17)]及び血清カリウム濃度上昇に関する臨床検査値異常の発現状況は、表 37 のとおりであった。

17) MedDRA PT「血中カリウム異常」「血中カリウム増加」「電解質失調」「高カリウム血症」「反射亢進」「易刺激性」「不随意性筋収縮」「筋拘縮」「筋固縮」「筋痙縮」「筋攣縮」

表 37　臨床試験における血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現状況

（安全性解析対象集団）

	トルバプタン経口剤対照試験の併合解析		00004 試験（45 例）
	本剤 16 mg 群（160 例）	トルバプタン経口剤群（157 例）	
高カリウム血症関連事象	8.8（14）	2.5（4）	2.2（1）
電解質失調	0.6（1）	0（0）	0（0）
高カリウム血症	5.6（9）	1.9（3）	2.2（1）
筋痙縮	0.6（1）	0（0）	0（0）
血中カリウム増加	1.9（3）	0.6（1）	0（0）
臨床的に重要な血清カリウム濃度上昇 [a]	13.1（21）	9.6（15）	0（0）

発現割合%（発現例数）

a：Grade0（ULN 以下）、Grade1（ULN 超 5.5 mEq/L 以下）、Grade2（5.5 mEq/L 超 6 mEq/L 以下）、Grade3（6 mEq/L 超 7 mEq/L 以下）及び Grade4（7 mEq/L 超）の 5 段階評価で、ベースライン時が Grade1 以下のときは 2 段階以上、Grade2 以上のときは 1 段階以上の悪化が認められることと定義された。

トルバプタン経口剤対照試験の併合解析において、高カリウム血症関連事象の発現割合は本剤 16 mg 群でトルバプタン経口剤群と比較して多く認められた。本剤 16 mg 群の高カリウム血症の 1 例が重篤かつ重症度が高度の事象と判断され、治験薬との関連ありと判断された。当該症例は 7[redacted] 歳女性で、ベースラインの血清カリウム濃度が高値（5.5 mEq/L）であり、投与期間中に抗アルドステロン薬（スピロノラクトン）及び ACE 阻害薬（エナラプリルマレイン酸塩）を併用していた。血清カリウム濃度は高カリウム血症発現日（Day 3）に 6.9 mEq/L に上昇し、最終投与翌日（Day 6）まで高値は持続（最大値は Day 5 及び Day 6 の 7.1 mEq/L）し、Day 15 までに回復した。その他の高カリウム血症関連事象の重症度はいずれも軽度で治験薬の投与継続可能であった。臨床的に重要な血清カリウム濃度上昇を発現した被験者 36 例のうち 8 例は高カリウム血症関連事象を発現した被験者で、その他の 28 例の内訳は、本剤 16 mg 群 15 例、トルバプタン経口剤群 13 例であった。これらのうち、赤血球の溶血により見かけ上高値を示した測定ポイント及び正常域上限から大きく乖離し測定までのプロセスにミスがあった可能性の高いと考えられた測定ポイントを除いた本剤 16 mg 群 11 例、トルバプタン経口剤群 9 例におけるベースライン値からの上昇幅の最大値は、本剤 16 mg 群では 0.4～1.6 mEq/L、トルバプタン経口剤群では 0.2～1.5 mEq/L であり、臨床的に重要な血清カリウム濃度上昇の発現割合及び上昇の程度に投与群間で大きな違いはなかった。治療期（Day 1～6）における有害事象又は臨床検査値異常の初発の発現時期は、本剤 16 mg 群では Day 1 が 4.4%（7/160 例）、Day 2 が 2.5%（4/160 例）、Day 3 が 0.6%（1/154 例）、Day 5 は 2.0%（3/152 例）、Day 6 は 0.7%（1/151 例）、トルバプタン経口剤群では Day 1 が 1.3%（2/157 例）、Day 2 が 1.9%（3/157 例）、Day 3 が 0.7%（1/152 例）、Day 4 が 0.7%（1/150 例）、Day 5 は 1.4%（2/146 例）、Day 6 は 0.7%（1/144 例）であり、本剤 16 mg 群でトルバプタン経口剤よりも早期に発現する可能性が示唆された。治療期（Day 1～6）に高カリウム血症関連事象を発現した 12 例（本剤 16 mg 群 10 例、トルバプタン経口剤群 2 例）では、いずれも投与終了又は中止後に回復した。00004 試験で認められた高カリウム血症は 1 例（8 mg 継続例、Day 7）のみで、重症度は軽度で治験薬との因果関係は否定され、同日中に回復した。

血中カリウム濃度上昇について特に注意喚起が必要な集団を検討するために、トルバプタン経口剤対照試験の併合解析集団におけるベースラインの血清カリウム濃度別（5.0 mEq/L 超／以下、及び 4.5 mEq/L 超／以下）、血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬剤（抗アルドステロン薬、ACE 阻害薬、ARB）の併用の有無別の部分集団解析を行った（表 38）。その結果、本剤 16 mg 群では、ベースラインの血清カリウム濃度（5.0 mEq/L 超、及び 4.5 mEq/L 超）、抗アルドステロン薬の併用あり、ACE 阻

害薬の併用あり、ARB の併用なしの部分集団でそれ以外の部分集団と比較して高カリウム血症関連事象の発現割合が高かった。

表 38　背景因子別の高カリウム血症関連事象の発現状況（トルバプタン経口剤対照試験の併合解析）

		本剤 16 mg 群	トルバプタン経口剤群
ベースラインの血清カリウム濃度	＞5.0 mEq/L	36.4（4/11）	14.3（1/7）
	≦5.0 mEq/L	6.7（10/149）	2.0（3/150）
ベースラインの血清カリウム濃度	＞4.5 mEq/L	18.0（9/50）	7.7（3/39）
	≦4.5 mEq/L	4.5（5/110）	0.8（1/118）
抗アルドステロン薬	併用あり	11.7（11/94）	4.8（4/84）
	併用なし	4.5（3/66）	0（0/73）
ACE 阻害薬	併用あり	16.0（8/50）	2.6（1/39）
	併用なし	5.5（6/110）	2.5（3/118）
ARB	併用あり	3.6（2/56）	3.1（2/64）
	併用なし	11.5（12/104）	2.2（2/93）

発現割合%（発現例数/評価対象例数）

以上の検討結果を踏まえ、本剤の添付文書（案）では、高カリウム血症についてトルバプタン経口剤よりも強い注意喚起をすべきと考え、高カリウム血症を重大な副作用として注意喚起するとともに、血清カリウム濃度の推移をトルバプタン経口剤よりも注意深くモニタリングする必要があると考えた。血清カリウム濃度の測定頻度について、00003 試験で重篤かつ治験薬との因果関係が否定されなかった高カリウム血症発現例において、投与開始後徐々に血清カリウム濃度が上昇し、Day 3 まで血清カリウム濃度が上昇した後は大きな上昇はみられなかったことから、投与開始日から 6 日間程度は血清カリウム濃度を毎日測定し、その後も継続して投与される場合には適宜測定することが適切と考えた。また、血清カリウム濃度を上昇させることが知られている薬剤（カリウム保持性利尿薬／抗アルドステロン薬及び ACE 阻害薬）との併用については、トルバプタン経口剤と同様、併用注意の項で注意喚起することとした。ベースラインの血清カリウム濃度が高値の患者について、トルバプタン経口剤と同様に、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項で高カリウム血症の患者を挙げるとともに、本剤では重要な基本的注意の項にベースラインの血清カリウム濃度が正常域を超える患者及び正常域内で高値の患者に対する注意喚起を追記する。

機構は、以下のように考える。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析において、高カリウム血症関連事象が本剤 16 mg 群でトルバプタン経口剤群と比較して多く認められたこと、本剤 16 mg 群でのみ重篤な高カリウム血症が認められたことを踏まえると、本剤による高カリウム血症関連事象の発現リスクはトルバプタン経口剤よりも高い可能性があり、本剤の添付文書では高カリウム血症を重大な副作用として注意喚起するとの申請者の対応は妥当と判断する。また、血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現時期、及び高カリウム血症関連事象が認められた患者背景等を踏まえると、本剤の添付文書では、トルバプタン経口剤の添付文書における注意喚起に加え、血清カリウム濃度の具体的な測定頻度を情報提供するとともに、血清カリウム濃度高値の患者では特に注意する旨を注意喚起するとした申請者の対応は妥当と判断する。ただし、測定頻度については、00003 試験の規定に基づき、少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後、並びに投与開始翌日から 5 日程度は毎日測定する旨を注意喚起することが適切と考える。なお、経口水分摂取が困難な患者における血中カリウム濃度上昇のリスクに対する注

意喚起の妥当性は、「7.R.5　効能・効果及び投与対象について」の項で引き続き検討する。以上の機構の判断の妥当性は、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3.4　その他の注目すべき有害事象について

申請者は、7.R.3.1～3 で検討したリスク以外のトルバプタン経口剤で既知のリスクに関連する本剤の臨床試験での発現状況について、以下のように説明した。

トルバプタン経口剤対照試験の併合解析における心室細動・心室頻拍関連事象[18)] の発現割合は、本剤 16 mg 群 1.9%（3/160 例：心室性頻脈 3 例）、トルバプタン経口剤群 1.9%（3/157 例：心室性頻脈 2 例、心室性期外収縮 1 例）であり、投与群間で大きな違いはなく、本剤 16 mg 群の心室性頻脈 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はトルバプタン経口剤群の 1 例（心室性頻脈）のみに認められ、治験薬との因果関係は否定された。本剤 16 mg 群の 1 例では心室性頻脈（Day 2）に加え、高カリウム血症関連事象（筋痙縮、Day 1）も認められ、いずれも重症度は軽度で治験薬との関連性は否定されなかった。このうち、筋痙縮は同日中に回復したが、心室性頻脈は試験終了時においても継続していた。その他の 5 例では高カリウム血症関連事象の発現は認めなかった。00004 試験では 6.7%（3/45 例：心室性頻脈 3 例）に認められ、同一症例で高カリウム血症関連事象の発現は認められなかった。このうち 1 例は Day 1 の投与開始約 4 時間後（8 mg 投与時）に 10～15 秒程度の無脈性心室頻拍を発現し、さらにその数分後に再度同不整脈が発現（持続時間不明）した。当該心室性頻脈は重篤な有害事象と判断され治験薬との因果関係が否定されなかったが、本剤の投与中止及びランジオロール塩酸塩が投与開始され、Day 15 までに回復した。当該症例では入院時の心電図で陰性 T 波を伴う QT 延長が認められ、心室性頻脈の発現前後に血清カリウム濃度の変動は認められず、フロセミド注 20 mg のボーラス投与の約 30 分後に発現したことから、治験担当医師により尿量の急増と循環血流量の著しい減少による心負荷が要因と判断された。その他の 2 例（それぞれ 8 mg 投与時、フォローアップ期に発現）の心室性頻脈の重症度は軽度で、治験薬との因果関係は否定された。

トルバプタン経口剤対照試験の併合解析における肝機能障害関連事象[19)] の発現割合は、本剤 16 mg 群 2.5%（4/160 例）、トルバプタン経口剤群 3.8%（6/157 例）と投与群間で違いはなかった。また、重症度はいずれも軽度で投与継続可能であった。00004 試験における肝機能障害関連事象は 17.8%（8/45 例：肝機能異常 5 例、薬物性肝障害、国際標準比増加、肝酵素上昇各 1 例）に認められ、トルバプタン経口剤対照試験の併合解析よりも発現割合が高かったが、00004 試験の対象患者は心不全の重症度がより重度で、ベースラインの肝機能検査値が基準値上限を超える患者が多く組み入れられていたことが影響した可能性がある。ほとんどの事象が投与終了後（フォローアップ期）に発現しており、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は薬物性肝障害の 1 例（中等度）を除き、軽度であった。なお、いずれの臨床試験においても肝性脳症は認められなかった。

トルバプタン経口剤対照試験の併合解析における腎機能障害関連事象[20)] の発現割合は、本剤 16 mg 群 3.8%（6/160 例）、トルバプタン経口剤群 4.5%（7/157 例）と投与群間で違いはなかった。また、重症度はいずれも軽度又は中等度で、本剤 16 mg 群で認められた血中クレアチニン増加の 1 例は脱水により投

18) MedDRA SMQ「心室性頻脈性不整脈（狭域）」

19) MedDRA SMQ「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）」「肝不全」「肝線維症」「肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」「非感染性肝炎（狭域）」「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（狭域）」「悪性肝臓腫瘍（狭域）」「悪性度不明の肝臓腫瘍（狭域）」「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）」「肝臓に関連する凝固および出血障害（狭域）」

20) MedDRA SMQ「急性腎不全（広域）」、MedDRA HLT「腎不全および腎機能障害」、MedDRA PT「腎障害」

与中止に至った被験者であり、また腎機能障害の 1 例が投与中止に至ったが、その他の事象は投与継続可能であった。00004 試験における腎機能障害関連事象は 2.2%（1/45 例、8 mg 投与時）に認められ、重症度は軽度で軽快した。

その他、痛風・高尿酸血症、糖尿病・高血糖、緑内障、消化管出血、皮膚の新生物に関連する有害事象の発現状況に特段の懸念は認められないことを確認した。

また、申請者は、静脈内投与製剤である本剤による注入反応関連事象[21)]の発現状況について以下のように説明した。トルバプタン対照試験の併合解析における注入反応関連事象の発現割合は、本剤 16 mg 群 8.8%（14/160 例）、トルバプタン経口剤群 7.0%（11/157 例）であり、投与群間で大きな違いはなかった。本剤 16 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、湿疹、発疹、注入部位血管外漏出、血管穿刺部位内出血であり、発疹以外は本剤 16 mg 群でのみ認められたが、トルバプタン経口剤群の 2 例（注射部位静脈炎、注入に伴う反応）を除き治験薬との因果関係は否定された。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった。00004 試験では、注入反応関連事象は 13.3%（6/45 例：湿疹、注射部位炎症各 2 例、注入部位腫脹、薬疹各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は軽度又は中等度であった。また、本剤の臨床試験において、ショック・アナフィラキシー[22)]の発現は認められなかった。

以上より、本剤について、注入反応関連事象に関する特段の注意喚起は不要であり、トルバプタン経口剤で既知のリスクについては、トルバプタン経口剤と同等の注意喚起を実施することで管理可能と考える。

機構は、本剤について、注入反応関連事象に関する特段の注意喚起は不要であり、7.R.3.1～3 で検討したリスク以外のトルバプタン経口剤で既知のリスクに関して、現時点でトルバプタン経口剤と同等の注意喚起を実施することで管理可能とする申請者の対応は妥当と考える。

7.R.4　用法・用量について

7.R.4.1　通常用量について

申請者は、本剤の通常用量について、以下のように説明した。本剤の通常用量は、トルバプタン経口剤の通常用量である 1 日 1 回 15 mg 投与時のトルバプタン曝露量と同等の曝露量が得られる用量として、本剤 1 日 1 回 16 mg を設定した（「6.R.1　第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について」の項参照）。00003 試験では、主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量において、本剤 16 mg のトルバプタン経口剤 15 mg に対する非劣性が検証され、安全性について本剤 16 mg でトルバプタン経口剤 15 mg と比較して発現割合が高い有害事象も認められたものの、臨床的に許容できない差異とまでは考えないことから、本剤の通常用量は 1 日 1 回 16 mg とすることが妥当と考える。

機構は、提出された臨床試験のデザインと有効性及び安全性の成績を踏まえると、申請者の説明は妥当であり、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する本剤の通常用量を 1 日 1 回 16 mg とすることは妥当と判断する。

---

21) MedDRA HLT「注入部位反応、注射部位反応、投与部位反応 NEC」、MedDRA PT「注入に伴う反応」

22) MedDRA 標準検索式（SMQ）「過敏症」「アナフィラキシー反応」「重症皮膚副反応」「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群（DRESS 症候群）」

7.R.4.2　低用量からの投与開始が必要となる集団について

申請者は、低用量からの投与開始の必要性及びその場合の増量方法について、以下のように説明した。トルバプタン経口剤の添付文書では高ナトリウム血症、脱水等への対応の一部として飲水量の十分な観察を行うことや適切な水分補給を行うよう指導する旨注意喚起されている。経口摂取が困難又は不可能な患者を対象とした 00004 試験では、患者自身の飲水による十分な水分補給が困難であると考え、本剤投与開始直後の過剰な水利尿作用によるリスクを低減するため、通常用量の半量である 8 mg から投与開始し、増量基準（表 29）に準じて 16 mg に増量するとともに、投与初期及び増量時には医療従事者による頻回の水分出納バランス、バイタルサイン、輸液量の確認及び調整を行うことを規定した。なお、増量基準は、1 日尿量増加量、体重、うっ血性所見等に基づき効果不十分と考えられ、かつ安全性に問題がないことを確認する観点から設定された。増量基準のうち血清ナトリウム濃度に関する規定については、治験薬投与前の血清ナトリウム濃度が基準値上限である 147 mEq/L を超えず、かつ血清ナトリウム濃度の急激な上昇に伴う浸透圧性脱髄症候群のリスクを回避する目的で、前日の投与開始から 24 時間以内の血清ナトリウム濃度の上昇が 10 mEq/L 以内である場合（Am J Med 2013; 126: S5-42、ハリソン内科学　第 5 版 2017; p1830、Nephrol Dial Transplant 2013; 29: ii1-39）に増量可能とされた。その結果、8 mg 継続例は 38 例（25 例は 8 mg で投与継続、11 例は Day 2 時点で症状改善により早期終了、2 例は Day 2 時点で中止）、16 mg 増量例は 7 例であり、16 mg 増量例はいずれも Day 2 に増量した。Day 2 以降に 8 mg が継続された 25 例のうち、24 例が増量基準 1）、8 例が増量基準 4）、1 例が増量基準 2）、1 例が増量基準 3）を満たさなかった（重複あり）。有効性について、8 mg 継続例及び 16 mg 増量例のいずれにおいても体重減少及びうっ血性所見の改善が認められた。8 mg 継続例と 16 mg 増量例で体重減少量に大きな違いはなかったものの、同一用量を継続投与した場合には尿量増加量及び体重減少量に関して投与初日に最大の効果を示す一方で、16 mg 増量例では増量後の Day 2 に最大の効果を示したことから、本剤 8 mg で効果不十分な場合には 16 mg への増量による効果が示唆されているものと考える。安全性について、8 mg で投与開始後、Day 1 に重篤な心室性頻脈により投与中止に至った 1 例を除き、その他に治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。8 mg 投与時の水利尿作用、血中ナトリウム濃度上昇、血中カリウム濃度上昇に伴うリスク、並びにその他の注目すべき有害事象等についても管理可能であった（「7.R.3　安全性について」の項参照）。16 mg 増量例における増量後（Day 2 以降）に発現した有害事象の発現割合は 85.7%（6/7 例）と、8 mg 継続例で Day 2 以降に発現した有害事象の発現割合（76.3%（29/38 例））よりも高かったが、16 mg 投与時に注目すべき有害事象の発現は認められず、特定の有害事象の発現が明らかに増える傾向はなかった。また、16 mg 増量例における増量後の血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度の推移を 8 mg 継続例のうち本剤を 2 日間以上投与した被験者と比較した結果は、表 39 のとおりであった。16 mg 増量例における増量後の Day 2 の血清ナトリウム濃度の増加量は 8 mg 継続例と比較して大きく、その差は Day 3 以降も同様であったことから、増量に伴い血清ナトリウム濃度上昇のリスクが増加する可能性があると考えた。血清カリウム濃度については、増量に伴う血清カリウム濃度の上昇リスクは認められなかった。

表 39　血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度のベースラインからの変化量の経時推移

		血清ナトリウム濃度（mEq/L）		血清カリウム濃度（mEq/L）	
		8 mg 継続例	16 mg 増量例	8 mg 継続例	16 mg 増量例
Day 1	投与前（ベースライン）	25 例 140.9±3.8	7 例 138.0±1.7	25 例 3.79±0.40	7 例 3.63±0.60
	4 時間後	25 例 1.4±2.2	7 例 0.9±1.6	25 例 0.02±0.26	7 例 0.01±0.68
	8 時間後	25 例 1.6±2.7	7 例 0.6±2.2	25 例 0.04±0.31	7 例 0.19±1.12
Day 2	投与前	25 例 1.4±2.5	7 例 1.9±2.7	25 例 0.12±0.37	7 例 −0.06±0.59
	4 時間後	—	7 例 2.6±4.0	—	7 例 −0.04±0.64
	8 時間後	—	7 例 2.7±4.5	—	7 例 −0.01±0.69
Day 3		24 例 1.5±2.8	7 例 3.1±4.5	24 例 0.05±0.51	7 例 0.14±0.86
Day 4		10 例 0.3±1.6	3 例 1.3±0.6	10 例 0.24±0.40	3 例 0.67±1.10
Day 5		6 例 0.5±2.4	2 例 4、6[a]	6 例 0.47±0.61	2 例 0.7、1.6[a]
Day 6		6 例 −2.0±2.4	1 例 5.0	6 例 0.53±0.87	1 例 0.50
Follow-up		25 例 −1.5±3.7	7 例 −0.1±3.4	25 例 0.40±0.60	7 例 0.70±1.03

平均値±標準偏差
a：個々の被験者の値

以上より、経口水分摂取が困難な患者に本剤を投与する場合は、本剤 8 mg から開始し、原則として 00004 試験で設定した増量基準に従い翌日以降に 16 mg に増量の可否を判断することが妥当であり、添付文書で適切に注意喚起する必要がある。ただし、本剤の投与対象には救急搬送直後の急性心不全患者等が含まれると想定され、実臨床では投与前日の尿量を測定することが困難な場合があると考えることから、00004 試験で設定された増量基準 1）（表 29）のうち、投与前日の尿量が得られなかった場合の基準（投与前と比較して体重が減少していないこと及びうっ血性所見が改善していないこと）を用いることが適切と考えた。体重及びうっ血性所見の改善状況の確認は利尿薬の有効性を判定する際の一般的な指標であることから、添付文書（案）では効果不十分な場合には翌日以降に増量する旨を簡潔に記載する。増量基準 2）及び 3）については、添付文書（案）の重大な副作用の項において正常域を超える血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には直ちに本剤の投与を中止する旨、用法・用量に関連する注意において本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えて上昇した翌日には増量しないことが望ましい旨を注意喚起する。

また、トルバプタン経口剤で通常用量の半量（7.5 mg）からの投与開始を推奨している患者（血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者）での本剤の開始用量について、PPK モデル（「6.2.4.1 PPK 解析」の項参照）を用いて本剤（2、4、8 及び 16 mg）静脈内投与時とトルバプタン経口剤 7.5 及び 15 mg 投与時のトルバプタン曝露量を推定した結果から、トルバプタン経口剤 7.5 mg と同程度、かつ本剤の臨床推奨用量投与時の 1/2 となる用量は本剤 8 mg であると判断し、当該患者においては本剤の通常用量の半量（8 mg）から投与開始することが望ましい旨を注意喚起することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。トルバプタンの水利尿作用に伴い、脱水、高ナトリウム血症等が発現するリスクがあるため、当該リスクを避ける方策としての経口水分摂取が困難な患者やそれら事象が発現し易くなる要因を有する患者では低用量での投与開始の要否を検討する必要がある。00004 試験における本剤 8 mg 投与時の安全性、本剤の最終用量別の有効性、並びに増量後の有効性及び安全性等を踏まえると、経口水分摂取が困難な患者においては、00004 試験で規定されたモニタリングと輸液による体液管理下において、開始用量を本剤 8 mg とすること、00004 試験の増量基準に準じ、体重、うっ血性所見等に基づき効果不十分と考えられ、かつ本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超える上昇が認められない場合に、本剤 16 mg に増量する旨を規定することが妥当と判断する。また、トルバプタン経口剤で通常用量の半量（7.5 mg）からの投与開始が望ましいとされている集団（血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者等）では、本剤の通常用量の半量（8 mg）から投与開始することが望ましい旨を注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.4.3　投与期間について

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明した。00003 試験における投与期間（5 日間）は、トルバプタン経口剤の臨床試験成績に基づき、体重変化量を評価する上で十分な期間として設定した。経口摂取が困難又は不可能な患者を対象とした 00004 試験における投与期間は、心不全の急性期症状による呼吸困難は既存治療で治療開始当日に改善することも多いこと、NPPV も 2～3 日で離脱することから、利尿薬の経口投与が困難な状況は長期間続かないと考えられたこと、また、注射剤の利尿薬の投与目的は速やかにうっ血性所見を改善することにあり、5 日以内に投与を終了することが多いこと等を踏まえ、最長 5 日間とし、うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない、又は経口摂取のみで体液管理が可能となったと判断した場合は、投与を終了することとした。結果として、00004 試験では、投与中止例 4 例を除く 41 例中 34 例（82.9%）が 5 日間未満の投与で症状改善により早期終了しており、早期終了の理由の内訳は、「経口摂取のみで体液管理が可能となった場合」が 88.2%（30/34 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場合」が 11.8%（4/34 例）であった。以上の結果から、多くの患者で経口摂取のみで体液管理が可能となり、経口剤に切り替えることが可能となる時期を踏まえ、治療上本剤の投与が必要となる期間は大半が 5 日間未満であると考える。一方で、一部の重症患者において 5 日間を超えた静脈経由での水分補給や栄養補給が行われることもあり、実臨床では 5 日間を超える本剤の投与が必要となる可能性は否定できない。本剤を 5 日間を超えて投与した経験はないが、トルバプタン経口剤では臨床試験において 7 日間投与での有効性及び安全性が確認されていること、また投与開始 14 日目までの継続的な投与による有効性が示唆され、5 日を超える投与においても安全に使用可能であることが示唆されていることから（Circ J 2019; 83: 1520-7、Circ J 2014; 78: 844-52）、本剤を 5 日間を超えて投与した際に許容できない安全性の問題が生じる可能性は低いと推測される。

本剤の投与終了時期については、経口摂取の可否にかかわらず、体重減少、うっ血性症状の改善状況等を総合的に判断し、うっ血性所見が消失し体液貯留の更なる改善が必要ないと判断された時点で投与を終了すべきであり、また本剤により体液貯留状態が改善しない場合にはさらに投与を継続しても効果が期待できないことから、添付文書（案）においては、トルバプタン経口剤と同様、体液貯留所見が消失した際には投与を中止する旨、症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない旨、体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しない旨を注意喚起する。加えて、経口摂取が困難な患者で

体液貯留の改善のため利尿薬投与の継続が必要と判断される場合でも、トルバプタン経口剤による治療が可能となった時点で、注射剤投与による患者への負担を考慮して本剤の投与を終了し、トルバプタン経口剤への切替えを検討すべきと考える（トルバプタン経口剤への切替えについては「7.R.4.4　本剤とトルバプタン経口剤の切替えについて」の項参照）。なお、本剤は侵襲性を伴う注射剤であること、投与前の調剤が必要かつ 1 時間かけた点滴静注が必要なこと、経口水分摂取が困難な患者では毎日の水分出納バランスの確認と輸液量の調整が必要であることを踏まえると、目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合にもかかわらず漫然と本剤の投与が継続される可能性は非常に低いと考えられることから、トルバプタン経口剤における当該注意喚起は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。本剤投与の目的は、利尿作用に基づく心不全急性期の症状改善を期待した対症的なものであることから、本剤の投与期間は、他の利尿薬で効果が不十分な場合に、体液貯留所見が改善するまでの必要最小限に留め、体重減少、うっ血性所見等の体液貯留の改善の観点から、本剤の投与継続の必要性を個別に判断すべきである。したがって、添付文書において、トルバプタン経口剤と同様に、体液貯留所見が消失した場合には投与を中止すること、症状消失後の維持に関する有効性は確認されていないこと、体液貯留状態が改善しない場合は漫然と投与を継続しないことを注意喚起するとの申請者の方針は妥当と判断する。また、経口剤の投与が可能となった患者では基本的には本剤は経口剤に切り替えることが想定されるが、本剤は経口剤の投与が可能な患者にも投与される可能性があり（「7.R.1　臨床的位置付けについて」の項参照）、患者の状態によってはトルバプタンの投与継続が必要な場合に経口剤ではなく本剤の投与継続が必要と判断される可能性も否定できないこと等を踏まえると、トルバプタン経口剤と同様に、目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は漫然と投与を継続しない旨も注意喚起することが適切と判断する。以上の機構の判断の妥当性は、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4.4　本剤とトルバプタン経口剤の切替えについて

申請者は、本剤とトルバプタン経口剤の切替えについて、以下のように説明した。トルバプタン経口剤から本剤への切替えは、トルバプタン経口剤を投与中に心不全の病態が悪化し、経口摂取が困難又は不可能になった場合や、腸管浮腫等の影響により経口吸収性が低下し、トルバプタン経口剤の有効性が減弱、又は得られなくなったと判断された場合に考慮され得る。切り替える際には、切替え前に投与されていたトルバプタン経口剤の用量（通常用量又は半量）に基づき、対応する用量（通常用量又は半量）の本剤を投与することも想定されるが、病態悪化時等は患者の状態を考慮してトルバプタン経口剤の用量によらず本剤の用量が決定されることもあり得る。一方、本剤からトルバプタン経口剤への切替えは、本剤を投与中に経口摂取が可能となり、トルバプタン経口剤による体液貯留の管理が適当と判断された場合が想定される。この場合は、切替え前の本剤と同様の有効性及び安全性が期待されるトルバプタン経口剤の用量を選択することが妥当であり、本剤 16 mg からトルバプタン経口剤 15 mg、本剤 8 mg からトルバプタン経口剤 7.5 mg への切替えが推奨される。いずれの切替えについても、本剤とトルバプタン経口剤の各用量の対応関係は医療現場で容易に推察可能であり、添付文書において本剤 16 mg 投与時のトルバプタン曝露量がトルバプタン経口剤 15 mg に相当することを情報提供した上で、切替えに際して特別な注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。トルバプタン経口剤から本剤への切替えは、心不全の病態増悪に伴い経口摂取が困難又は不可能な状況になった場合や経口剤の有効性が減弱した場合が想定されるという申請者の説明、並びに、本剤からトルバプタン経口剤への切替えは、本剤投与中に経口摂取が可能となった際に検討されるという申請者の説明は妥当と判断する。切替え時の用量について、経口摂取が困難又は不可能な状態により経口剤から本剤へ切り替える場合、基本的には経口水分摂取が困難な患者に対して推奨される本剤 8 mg から投与開始することが妥当であると考える。また、経口摂取が困難又は不可能な状態により経口剤から本剤へ切り替える場合以外であっても、一律に相当量への切替えをするのではなく、切替え時の患者の状態と切替え後の製剤の添付文書の内容等を確認して適切な切替えの用量を選択する必要があることから、添付文書において本剤 16 mg 及びトルバプタン経口剤 15 mg 投与時のトルバプタン曝露量を情報提供した上で、切替えに関する特別な注意喚起は不要との申請者の方針は妥当と判断する。

以上、機構は、7.R.4.1～4 の検討結果を踏まえて、本剤の用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のようにすることが妥当と判断するが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

［用法・用量］
通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

［用法・用量に関連する注意］（抜粋）（下線部は申請者案からの変更箇所、取消線部は申請者案からの削除箇所）
- 経口水分摂取~~による水分管理~~が困難な患者に投与する場合は、半量（8 mg）から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に 16 mg に増量~~すること~~できる。ただし、本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えて上昇した翌日には増量しないこと~~が望ましい~~。~~また、最大用量は 1 日 1 回 16 mg とすること。~~
- 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量（8 mg）から開始することが望ましい。
- 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

［重要な基本的注意］（抜粋）
- 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
- 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。

7.R.5　効能・効果及び投与対象について

申請者は、本剤の効能・効果及び投与対象の設定理由について以下のように説明した。本剤の臨床試験において、ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する本剤 16 mg の有効性はトルバプタン経口剤 15 mg に劣らず（「7.R.2.1　00003 試験のデザインの妥当性と本剤の有

効性について」の項参照）、認められた本剤の有効性を踏まえると安全性は許容可能と考えられたこと（「7.R.3　安全性について」の項参照）から、本剤の効能・効果はトルバプタン経口剤と同様、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」とすることが適切と考えた。

また、トルバプタン経口剤では、口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者、及び適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者は、経口摂取による水分補給が困難であり、高ナトリウム血症及び脱水のリスクが特に高いことから禁忌とされている。経口摂取が困難又は不可能な患者を対象とした 00004 試験では、飲水による十分な水分補給ができない患者が対象となると考えたことから、過剰な水利尿作用によるリスクを考慮し、通常用量の半量である 8 mg から投与開始するとともに、医療従事者による頻回の水分出納バランス、バイタルサイン、輸液量の確認及び調整を規定した。実際に 00004 試験に組み入れられた被験者には、重度の呼吸困難のため固形物を飲み込むことや飲水ができない患者、誤嚥リスクのためにできる限り経口剤の投与や飲水を回避したい患者、NPPV 施行中又は酸素吸入のために口渇時に患者自身のタイミングで飲水ができない患者が含まれていた。このような患者を対象に、本剤の有効性が示唆され、適切な注意喚起を実施した上であれば、安全性は許容可能と考えられたことから（「7.R.2.2　00004 試験のデザインの妥当性と本剤の有効性について」及び「7.R.3　安全性の項」の項参照）、本剤は、経口水分摂取が困難な患者に対しても使用可能と考える。なお、00004 試験には「口渇を感じない患者」も組入れ可能であったが、口渇の有無に関する情報を収集しておらず、どの程度組み入れられたか特定できなかった。また、肝性脳症を有する患者は除外されていた。しかしながら、患者による水分補給ができないという点でその他の「経口水分摂取が困難な患者」と同様と考えられることから、00004 試験で実施したように医療従事者が患者の体液管理を慎重に行うことにより、トルバプタン経口剤で禁忌とされている「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」や「適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者」も本剤の投与対象とすることは可能と考えた。以上より、添付文書（案）において、経口水分摂取が困難な患者に本剤を投与する場合には、通常用量の半量である 8 mg から投与開始し、効果不十分かつ本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えない場合に増量することに加え、水分出納バランスを適切に管理するため、00004 試験のモニタリング規定等に基づき以下の点を注意喚起することが妥当と考えた。

- 本剤の投与初期及び増量時には、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがある。
- 尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を投与開始 2 時間後までは 1 時間ごと、8 時間後までは 2 時間ごと、増量時には投与開始 4 時間後並びに 8 時間後を目安に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認すること。
- 体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し、患者の状態を観察すること。
- 増量時には少なくとも投与開始 4～6 時間後並びに 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度を測定すること。

機構は、以下のように考える。ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分なうっ血性心不全患者を対象とした 00003 試験の結果から、経口投与が可能な患者において、本剤のトルバプタン経口剤に対する有効性の非劣性が検証され許容可能な安全性が示されたこと、経口摂取が困難又は不可能と判断されたうっ血性心不全患者を対象とした 00004 試験において本剤の有効性が示唆され、規定されたモニタリング下において許容可能な安全性が示されたことから、医療従事者による適切なモニタリングと輸液による体液管理下であれば、経口水分摂取が困難な患者も投与対象とした上で、本申請に係る効能・効果を

トルバプタン経口剤と同様「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」とすることは妥当と判断する。

また、経口水分摂取が困難な患者では、7.R.3 における検討結果も踏まえ、添付文書（案）においては、00004 試験におけるモニタリング規定に基づき、水分出納バランスの観察・管理を行う旨を注意喚起するとの申請者の方針は概ね妥当と判断するが、増量後の血清カリウム濃度の測定頻度について、00004 試験及び血清ナトリウム濃度と同等の測定を行う旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6　製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクである高ナトリウム血症、急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群、脱水、高カリウム血症について、使用実態下における発現状況及びそのリスク因子（経口水分摂取の可否、水分収支状況、投与前血清ナトリウム濃度）の影響を確認することを目的とした追加の安全性監視活動として一般使用成績調査（観察期間：投与開始日から 2 週間、目標症例数：1300 例（安全性解析対象集団として））を実施する。目標症例数は、リスク因子を有する集団において高ナトリウム血症、脱水及び高カリウム血症のリスク上昇を検出することが可能な症例数であり、当該症例数で急激な血清ナトリウム濃度上昇に関する発現割合を一定の精度で推定可能である。また、安全性検討事項のうち、血栓症・血栓塞栓症、腎不全・腎機能障害、急性肝不全・肝機能障害、ショック・アナフィラキシー、過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍、痛風・高尿酸血症、浮動性めまい、糖尿病・高血糖、失神・意識消失、薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）、緑内障、消化管出血、皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）については、本剤の製造販売後に明らかにすべき懸念事項はなく、通常の安全性監視活動を実施する。

機構は、以下のように考える。本剤はトルバプタン経口剤と活性の主体が同一であることから、申請者が挙げた安全性検討事項に加え、トルバプタン経口剤の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項とされている口渇、肝性脳症、血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者、心不全の中長期予後に対する影響、腎機能障害患者、既存の心不全治療薬との併用についても、本剤の医薬品リスク管理計画における安全性検討事項に設定した上で、トルバプタン経口剤及び本剤の製造販売後の情報に基づき検討する必要がある。また、本剤の臨床試験における注目すべき有害事象の発現状況、経口水分摂取が困難な患者では、医療従事者による頻回な水分出納バランスの確認や輸液量の調整が必要と判断されること等を踏まえると、水利尿作用に関連するリスク（口渇、血栓症・血栓塞栓症、浮動性めまい、失神・意識消失、過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍等）については、使用実態下における発現状況及び体液管理状況を含むリスク因子を探索するために追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と考えるが、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け　薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤のループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は静脈内投与で使用する V_2-受容体を介する水利尿剤であり、経口投与が困難又は不可能な心不全患者及び経口投与可能であるが注射剤がより適切と判断される心不全患者において、体液貯留を改善する新たな治療選択肢として、臨床現場に提供する意義があると考える。また機構は、用法・用量、添付文書における注意喚起の内容、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 4 年 2 月 3 日

申請品目

［販　売　名］　サムタス点滴静注用 8 mg、同点滴静注用 16 mg
［一　般　名］　トルバプタンリン酸エステルナトリウム
［申　請　者］　大塚製薬株式会社
［申請年月日］　令和 3 年 3 月 22 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け　20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1　臨床的位置付けについて

本剤はループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な体液貯留を有する患者で、かつ経口剤の投与が困難又は不可能な心不全患者や、経口剤の投与が可能であるが注射剤の使用が適当と判断された心不全患者での新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義があるとの機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2　安全性について

血中カリウム濃度上昇に伴うリスクについて、専門委員より、以下の点も踏まえて注意喚起の充足性について追加の検討が必要である旨の意見が出され、機構は申請者に説明を求めた。

- 血中カリウム濃度上昇が認められた時点と同時期に、血中カリウム濃度上昇に起因した心電図変化が認められていないか
- 腎機能低下（特に eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満）が、本剤による血中カリウム濃度上昇に伴うリスクの発現に影響する可能性がないか

申請者は、以下のように説明した。トルバプタン経口剤対照試験の併合解析の本剤 16 mg 群及び 00004 試験において、血中カリウム濃度高値が認められた 21 例 28 時点のうち 9 例 12 時点で同日に心電図測定が実施され、当該症例ではテント状 T 波、P 波消失、QRS 延長等の心電図異常は認められなかった。また、トルバプタン経口剤対照試験の併合解析及び 00004 試験におけるベースラインの腎機能（eGFR）別の血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現割合は表 40 のとおりであり、eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の集団では 60 mL/min/1.73 m^2 以上の集団より血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現割合は高い傾向が示された。

表 40　ベースラインの腎機能（eGFR）別の血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現状況
（安全性解析対象集団）

	トルバプタン経口剤対照試験の併合解析						00004 試験（45 例）		
	60 以上		30 以上 60 未満		30 未満				
	本剤 16 mg 群（33 例）	トルバプタン経口剤群（25 例）	本剤 16 mg 群（98 例）	トルバプタン経口剤群（96 例）	本剤 16 mg 群（29 例）	トルバプタン経口剤群（36 例）	60 以上（13 例）	30 以上 60 未満（24 例）	30 未満（8 例）
高カリウム血症関連事象	6.1（2）	4.0（1）	9.2（9）	3.1（3）	10.3（3）	0（0）	0（0）	4.2（1）	0（0）
臨床的に重要な血清カリウム濃度上昇 [a]	6.1（2）	4.0（1）	16.3（16）	9.4（9）	10.3（3）	13.9（5）	0（0）	0（0）	0（0）

発現割合%（発現例数）

a：Grade0（ULN 以下）、Grade1（ULN 超 5.5 mEq/L 以下）、Grade2（5.5 mEq/L 超 6 mEq/L 以下）、Grade3（6 mEq/L 超 7 mEq/L 以下）及び Grade4（7 mEq/L 超）の 5 段階評価で、ベースライン時が Grade1 以下のときは 2 段階以上、Grade2 以上のときは 1 段階以上の悪化が認められることと定義された。

以上より、審査報告（1）における議論時に提案したとおり、添付文書で高カリウム血症を重大な副作用とし、血清カリウム濃度が正常域を超える若しくは正常域内で高値の患者で特に注意を要すること等に加え、機構の意見を踏まえ、血清カリウム濃度を臨床試験と同様の頻度で注意深く観察すること、及び腎機能障害（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 未満）のある患者において高カリウム血症の発現リスクが高まるおそれがある旨を注意喚起することとした。

提示されたデータから申請者の対応は妥当とした機構の判断は、最終的に専門委員に支持された。

また、専門委員より、血中ナトリウム濃度及び血中カリウム濃度上昇に関連する事象の発現割合や発現時期に関する本剤とトルバプタン経口剤との違いについては、医療従事者向け資材等で適切に情報提供する必要があるとの意見が出され、申請者は適切に対応した。

1.3　用法・用量について

審査報告（1）「7.R.4　用法・用量について」の項に示した機構の判断は、専門委員に支持された。

以上より、機構は、用法・用量及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［用法・用量］

通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

［用法・用量に関連する注意］（抜粋）

- 経口水分摂取が困難な患者に投与する場合は、半量（8 mg）から開始し、効果不十分な場合には翌日以降に 16 mg に増量できる。ただし、本剤投与後 24 時間以内に血清ナトリウム濃度が 10 mEq/L を超えて上昇した翌日には増量しないこと。
- 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、急激な循環血漿量の減少が好ましくないと判断される患者、高齢者、血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者に投与する場合は、半量（8 mg）から開始することが望ましい。

・ 体液貯留所見が消失した際には投与を中止すること。症状消失後の維持に関する有効性は確認されていない。

［重要な基本的注意］（抜粋）
・ 体液貯留状態が改善しない場合は、漫然と投与を継続しないこと。
・ 目標体重（体液貯留状態が良好にコントロールされているときの体重）に戻った場合は、漫然と投与を継続しないこと。

1.4 効能・効果及び投与対象について

本申請に係る効能・効果をトルバプタン経口剤と同様「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」とすること、トルバプタン経口剤で禁忌とされている「口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者」及び「適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者」を含め、経口水分摂取が困難な患者に対しても適切な注意喚起を行った上であれば本剤の投与を禁忌とする必要はないとの機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、経口水分摂取が困難な患者に対しては、本剤投与時の安全担保を徹底する上で、静脈路の確保等により体液管理が可能な状態で投与する旨を明記することが妥当との意見が出された。

以上より、機構は、効能・効果及び添付文書における関連する注意喚起は以下のとおりとすることが適切と判断した。

［効能・効果］
ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

［特定の背景を有する患者に関する注意］
・ 経口水分摂取が困難な患者

水分出納バランスを適切に管理するため、以下の点に注意すること。本剤の投与初期及び増量時には、過剰な利尿に伴う脱水、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがある。
・ 輸液等により体液管理すること。
・ 尿量と水分摂取量（輸液量を含む）を投与開始 2 時間後までは 1 時間ごと、8 時間後までは 2 時間ごと、増量時には投与開始後 4 時間後及び 8 時間後を目安に確認し、水分出納バランスに応じて輸液量を調節すること。その後も投与を継続する場合には、毎日水分出納バランスを確認すること。
・ 体重、血圧、脈拍数等を頻回に測定し、患者の状態を観察すること。
・ 増量時には少なくとも投与開始 4～6 時間後及び 8～12 時間後に血清ナトリウム濃度及び血清カリウム濃度を測定すること。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項を設定すること、表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、並びに表 43 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 41　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・口渇 ・高ナトリウム血症 ・急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群 ・脱水 ・血栓症・血栓塞栓症 ・腎不全・腎機能障害 ・急性肝不全・肝機能障害 ・ショック・アナフィラキシー ・過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍 ・痛風・高尿酸血症 ・浮動性めまい ・高カリウム血症 ・糖尿病・高血糖 ・失神・意識消失 ・肝性脳症 ・緑内障	・薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用） ・消化管出血 ・皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）	・血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者 ・心不全の中長期予後に対する影響 ・心不全における体液貯留での腎機能障害患者 ・心不全における体液貯留での既存の心不全治療薬との併用
有効性に関する検討事項		
該当せず		

表 42　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供［資材①：サムタス点滴静注用を処方いただく際に］ ・患者向け資材の作成と提供［資材②：サムタス点滴静注用を使用される患者さんおよびご家族（介護者）の方へ］

表 43　一般使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	使用実態下での安全性の検討
調査方法	連続登録方式
対象患者	本剤が投与された患者
観察期間	14 日間
登録期間	市販直後調査終了後から 3 年間
予定症例数	1600 例（安全性解析対象例数）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用療法（本剤以外の利尿剤、利尿剤以外の併用薬剤、非薬物療法）、水分収支状況、血清ナトリウム濃度、血清カリウム濃度、有害事象等

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

［効能・効果］

ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留

［用法・用量］
通常、成人にはトルバプタンリン酸エステルナトリウムとして 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注する。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
A→B	－	頂端膜側から基底膜側
ACE	Angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACP	Acid phosphatase	酸性ホスファターゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ARB	Angiotensin Ⅱ receptor blocker	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
AUC_{0-last}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to the time of last measurement	投与 0 時間後から最終定量可能時点までの AUC
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from zero to time t	投与 0 時間後から時間 t までの AUC
B→A	－	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排泄ポンプ
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CM	Cimetidine	シメチジン
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DPH	Diphenhydramine	ジフェンヒドラミン
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児腎細胞
HeLa	Human endocervical carcinoma cell line	ヒト子宮頸癌由来細胞株
hERG	Human ether a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	HPLC-Ultraviolet spectrum	HPLC-紫外吸収スペクトル
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け　医薬審発第 0603004 号）
ICH S1 ガイドライン	－	「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイドラインについて」（平成 9 年 4 月 14 日付け　薬審第 315 号）
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K_i	Inhibition constant	阻害定数

LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma pork kidney cell line	ルイス肺癌ブタ腎尿細管上皮細胞株
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒性化合物排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney	マディン-ダービーイヌ腎
MedDRA HLT	MedDRA High level Term	ICH 国際医薬用語集　高位用語
MedDRA PT	MedDRA Preferred Term	ICH 国際医薬用語集　基本語
MedDRA SMQ	MedDRA preferred term standardised MedDRA queries	ICH 国際医薬用語集　MedDRA 標準検索式
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NCI ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	－
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NPPV	Noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
NZW	New Zealand White	－
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OOT	Out of trend	－
PAP	Prostatic acid phosphatase	前立腺酸性ホスファターゼ
P_{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PBPK	Physiologically-based parmacokinetics	生理学的薬物速度論
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PV	Process validation	プロセスバリデーション
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	－
SGLT2	Sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送担体 2
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
t_{max}	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRACP-5b	Tartrate resistant acid phosphatase-5b	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
UV-A	Ultraviolet A	A 領域の紫外線（315～400 nm）
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V_{1a}-受容体	－	バソプレシン V_{1a} 受容体
V_{1b}-受容体	－	バソプレシン V_{1b} 受容体
V_2-受容体	－	バソプレシン V_2 受容体
V_z	Volume of distribution during terminal phase	終末相における分布容積
00001 試験	－	263-102-00001 試験
00003 試験	－	263-102-00003 試験
00004 試験	－	263-102-00004 試験

機構	－	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－	サムタス点滴静注用
本薬	－	トルバプタンリン酸エステルナトリウム