

再審査報告書

令和4年5月17日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	<p>① サムスカ錠 15 mg                  ② サムスカ錠 7.5 mg                  ③ サムスカ錠 30 mg                  ④ サムスカ顆粒 1%                  ⑤ サムスカ OD 錠 15 mg                  ⑥ サムスカ OD 錠 7.5 mg                  ⑦ サムスカ OD 錠 30 mg</p>
有 効 成 分 名	トルバプタン
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>1. 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                  (①②④⑤⑥)</p> <p>2. 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                  (②④⑥)</p> <p>3. 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 (①②③④⑤⑥⑦)</p> <p>4. 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 (①②③④⑤⑥⑦)</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>&lt;心不全における体液貯留&gt;                  通常、成人にはトルバプタンとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>&lt;肝硬変における体液貯留&gt;                  通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>&lt;常染色体優性多発性のう胞腎&gt;                  通常、成人にはトルバプタンとして 1 日 60 mg を 2 回 (朝 45 mg、夕方 15 mg) に分けて経口投与を開始する。1 日 60 mg の用量で 1 週間以上投与し、忍容性がある場合には、1 日 90 mg (朝 60 mg、夕方 30 mg)、1 日 120 mg (朝 90 mg、夕方 30 mg) と 1 週間以上の間隔を空けて段階的に増量する。なお、忍容性に応じて適宜増減するが、最高用量は 1 日 120 mg までとする。</p> <p>&lt;SIADH における低ナトリウム血症&gt;                  通常、成人にはトルバプタンとして 7.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。必要に応じて、望ましい血清ナトリウム濃度に達するまで段階的に増量できる。なお、患者の状態により適宜増減するが、最高用量は 1 日 60 mg までとする。</p>
承 認 年 月 日	<p>1. ① 平成 22 年 10 月 27 日*                  ② 平成 25 年 2 月 4 日 (剤形追加)                  ④ 平成 29 年 3 月 14 日 (剤形追加)                  ⑤⑥ 令和元年 8 月 27 日 (剤形追加)</p> <p>2. ② 平成 25 年 9 月 13 日 (効能・効果及び用法・用量の追加)                  ④ 平成 29 年 3 月 14 日 (剤形追加)                  ⑥ 令和元年 8 月 27 日 (剤形追加)</p> <p>3. ①②③ 平成 26 年 3 月 24 日 (効能・効果及び用法・用量の追加、剤形追加)                  ④ 平成 29 年 3 月 14 日 (剤形追加)                  ⑤⑥⑦ 令和元年 8 月 27 日 (剤形追加)</p> <p>4. ①～⑦ 令和 2 年 6 月 29 日** (効能・効果及び用法・用量の追加)</p>

再 審 査 期 間	<u>1. 10 年*</u> <u>2. 平成 25 年 9 月 13 日～令和 2 年 10 月 26 日</u> 3. 10 年 4. 10 年
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。 ** <常染色体優性多発性のう胞腎> 1) 常染色体優性多発性のう胞腎の治療及び本剤のリスクについて十分に理解し、投与対象の選択や肝機能や血清ナトリウム濃度の定期的な検査をはじめとする本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、さらに、医療機関・薬局においては調剤前に当該医師によって処方されたことを確認した上で調剤がなされるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。 2) 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。また、集積された結果については定期的に報告すること。
備 考	* 「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 29 年 10 月 5 日付薬生薬審発 1005 第 4 号）に基づき、再審査期間が 8 年から 10 年に延長された。 ** 当該承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリ-1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サムスカ錠 15 mg、同錠 7.5 mg、同顆粒 1%、同 OD 錠 15 mg 及び同 OD 錠 7.5 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す使用成績調査、並びに表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 使用成績調査 I の概要

心不全における体液貯留に係る使用成績調査	
目的	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本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認すること。
重点調査項目	高ナトリウム血症、血中ナトリウム増加
調査方法	中央登録方式
対象患者	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留を有する患者
実施期間	平成 23 年 7 月～平成 27 年 12 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始から 2 週間又は投与終了・中止日まで
実施施設数	492 施設
収集症例数	3,350 例
安全性解析対象症例数	3,349 例
有効性解析対象症例数	3,306 例

表 2 使用成績調査 II の概要

肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	
目的	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に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性、有効性を確認すること。
重点調査項目	肝機能障害、高ナトリウム血症
調査方法	中央登録方式
対象患者	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留を有する患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 29 年 12 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	観察期間は 2 週間とするが、2 週間の時点で投与継続の場合は、投与終了日もしくは投与中止日までとする。ただし、観察期間は最大 6 カ月間とする。
実施施設数	230 施設
収集症例数	1,111 例
安全性解析対象症例数	1,109 例
有効性解析対象症例数	1,098 例

表 3 製造販売後臨床試験の概要

心不全における体液貯留に係る製造販売後臨床試験	
目的	他の利尿薬で効果不十分な体液貯留のある心不全患者を対象に本剤を短期投与した際の、中長期的な予後に及ぼす影響について検討する。また、試験薬投与期間中の有効性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象患者	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留を有する患者
実施期間	平成 23 年 10 月～平成 25 年 5 月 <sup>*1</sup>
用法・用量	1 日 1 回、午前中に、本剤 15 mg 錠又はプラセボ錠 1 錠を最長 14 日間反復経口投与する。

観察期間	26 週間
予定症例数	100 例（本剤群、プラセボ群 各 50 例）
評価項目	<安全性> ・中長期的な予後 試験薬投与開始日からイベント（心血管系事象による死亡又は心不全の悪化）発生日までの期間（イベント発生期間） ・その他の安全性 有害事象、血清ナトリウム濃度、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図検査、心エコー（M モード法）、26 週時点での生存/死亡 <有効性> 体重、うっ血性所見（下肢浮腫、呼吸困難、頸静脈怒張、肝腫大、肺ラ音、III 音）、心胸郭比、肺うっ血、NYHA 心機能分類、血漿中 BNP 濃度
投与症例数	100 例（本剤群、プラセボ群 各 50 例）
安全性解析対象症例数	100 例（本剤群、プラセボ群 各 50 例）
有効性解析対象症例数	98 例（本剤群、プラセボ群 各 49 例）
備考	※ <sup>1</sup> 最後の被験者の経過観察期終了日

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 使用成績調査 I

##### 4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 3,349 例のうち、607 例に 815 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 例以上）は表 4 のとおりであった。副作用発現割合は 18.1%（607/3,349 例）であり、承認時までの国内臨床試験（心性浮腫を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 4 試験の併合解析）における副作用発現割合 67.1%（143/213 例）より高くなかった。

表 4 使用成績調査 I における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
代謝および栄養障害	211	(6.3)
脱水	27	(0.8)
高カリウム血症	14	(0.4)
高ナトリウム血症	147	(4.4)
高尿酸血症	22	(0.7)
心臓障害	30	(0.9)
心不全	10	(0.3)
肝胆道系障害	30	(0.9)
肝機能異常	21	(0.6)
腎および尿路障害	52	(1.6)
腎機能障害	29	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	290	(8.7)
口渇	282	(8.4)
臨床検査	85	(2.5)
血中クレアチニン増加	18	(0.5)

血中ナトリウム増加	16	(0.5)
血中尿素増加	36	(1.1)
外科および内科処置	11	(0.3)
低ナトリウム血症の急速補正	11	(0.3)

MedDRA/J version 20.0

#### 4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象症例において、高ナトリウム血症は147例、血中ナトリウム増加は16例に認められたが、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による意識障害や橋中心髄鞘崩壊症は認められなかった。投与量別の発現状況を検討するため、本剤の投与量を変更せずに15mgのみ、7.5mgのみ、3.75mgのみを投与した症例について高ナトリウム血症の発現割合を確認したところ、それぞれ15mg投与症例で6.3% (49/772例)、7.5mg投与症例で3.7% (65/1,760例)、3.75mg投与症例で2.8% (9/317例)で、副作用全体の発現割合と同様に、15mg投与症例より7.5mg投与症例又は3.75mg投与症例の方が低かった。また、承認時までの臨床試験では組み入れられなかった85歳以上の症例では、高ナトリウム血症関連<sup>1)</sup>の副作用の発現割合が高い傾向が示された(「20歳未満」で0.0% (0/6例)、「20歳以上85歳未満」で4.58% (107/2,334例)、「85歳以上」で6.64% (67/1,009例))。高ナトリウム血症の発現割合は、65歳以上の15mg投与群で15mg未満投与群よりも高いことも示された。さらに、本剤投与前血清ナトリウム値がより高値の方が高ナトリウム血症のリスクが高まることから、投与前血清ナトリウム値が得られている症例を対象に、カットオフ値を140mEq/Lとして検討したところ、高ナトリウム血症発現のオッズ比は4.311であった。これらの結果に基づき、平成30年10月に、添付文書を改訂し、半量(7.5mg)から本剤の投与開始を推奨する患者として、高齢者及び血清ナトリウム濃度が正常域内で高値の患者を追記して注意喚起を行うこととした。

## 4.2. 使用成績調査Ⅱ

### 4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象1,109例のうち、193例に262件の副作用が認められ、主な副作用(基本語別で5例以上)は表5のとおりであった。副作用発現割合は17.4% (193/1,109例)であり、承認時までの国内臨床試験(肝性浮腫を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験5試験の併合解析)における副作用発現割合60.9% (162/266例)より高くなかった。

表5 使用成績調査Ⅱにおける主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
代謝および栄養障害	47	(4.2)
脱水	17	(1.5)
高アンモニア血症	5	(0.5)
高カリウム血症	9	(0.8)
高ナトリウム血症	13	(1.2)
神経系障害	29	(2.6)
肝性脳症	25	(2.3)

<sup>1)</sup> MedDRA 基本語：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、低ナトリウム血症の急速補正

腎および尿路障害	22	(2.0)
腎機能障害	11	(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	75	(6.8)
口渇	73	(6.6)
臨床検査	25	(2.3)
アンモニア増加	5	(0.5)
血中クレアチニン増加	7	(0.6)
血中尿素増加	8	(0.7)

MedDRA/J version 20.1

#### 4.2.2 重点調査項目

安全性解析対象症例のうち、急性肝不全・肝機能障害関連の副作用<sup>2)</sup>は55例に62件認められ、主な副作用は肝性脳症25例、高アンモニア血症及びアンモニア増加各5例等であった。投与量別の発現状況を検討するため、本剤の投与量を変更せずに7.5 mgのみ、3.75 mgのみを投与した症例について急性肝不全・肝機能障害関連の副作用の発現割合を確認したところ、それぞれ7.5 mg投与症例で3.0% (14/468例)、3.75 mg投与症例で4.6% (18/390例)で、明確な違いはなかった。

安全性解析対象症例において、高ナトリウム血症は13例に認められたが、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による意識障害や橋中心髄鞘崩壊症は認められなかった。投与量別の発現状況を検討するため、本剤の投与量を変更せずに7.5 mgのみ、3.75 mgのみを投与した症例について高ナトリウム血症の発現割合を確認したところ、それぞれ7.5 mg投与症例で1.5% (7/468例)、3.75 mg投与症例で1.0% (4/390例)で、明確な違いはなかった。

#### 4.3. 製造販売後臨床試験

本試験では、中長期的な観察期間として26週間を設定し、中長期的な予後として試験薬投与開始日からイベント（心血管系事象による死亡又は心不全の悪化）発生日までの期間（イベント発生期間）を評価した。イベント発生例の割合は、本剤群で32.0% (16/50例)、プラセボ群で42.0% (21/50例)であった。26週時点累積イベント発生率は、本剤群で35.6%、プラセボ群で43.8%で、26週時点での死亡は、本剤群で4.0% (2/50例)、プラセボ群で6.0% (3/50例)であり、大きな差はなかったことから、本剤群がプラセボ群に比較して、心不全患者の中長期的な予後を悪化させている結果ではないと考える。

#### 4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は1,262例1,669件、予測できない重篤な副作用は583例858件、予測できない非重篤な副作用は379例433件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表6のとおりであった。いずれに関しても、原疾患や合併症、併用薬の影響が疑われる症例又は情報不足の症例であり、本剤との関連性が明確な症例は集積し

<sup>2)</sup> MedDRA 標準検索式：「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）

ていないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断したが、今後も継続して情報収集に努める。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	923	1,291	583	858	379	433
感染症および寄生虫症	83	94	59	67	25	27
肺炎	20	20	20	20	0	0
腎嚢胞感染	9	13	7	10	3	3
血液およびリンパ系障害	30	30	26	26	4	4
播種性血管内凝固	18	18	18	18	0	0
代謝および栄養障害	86	98	50	57	37	41
高アンモニア血症	13	13	6	6	7	7
高ナトリウム血症	23	23	23	23	0	0
神経系障害	128	149	104	122	25	27
意識変容状態	30	30	29	29	1	1
脳梗塞	23	23	23	23	0	0
意識レベルの低下	18	18	16	16	2	2
心臓障害	106	116	96	104	12	12
心房細動	12	12	7	7	5	5
心不全	49	50	49	50	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	69	74	55	59	14	15
間質性肺疾患	18	18	18	18	0	0
胃腸障害	60	65	37	39	24	26
胃腸出血	10	10	8	8	2	2
肝胆道系障害	86	98	78	90	8	8
肝不全	14	14	14	14	0	0
黄疸	11	11	8	8	3	3
腎および尿路障害	77	79	53	54	24	25
着色尿	10	10	0	0	10	10
急性腎障害	14	14	14	14	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	99	102	60	62	40	40
状態悪化	11	11	7	7	4	4
死亡	22	22	22	22	0	0
薬物相互作用	10	10	3	3	7	7
多臓器機能不全症候群	16	16	16	16	0	0
臨床検査	145	156	49	58	96	98
アンモニア増加	10	10	3	3	7	7
白血球数減少	20	20	7	7	13	13

MedDRA/J version 23.1

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査 I

有効性解析対象症例のうち、本剤投与前後の体重測定値がある症例における体重のベースライ

ン（投与前）からの変化量（平均値±標準偏差（症例数））は、本剤投与2日目で  $-0.94 \pm 1.36$  kg（1,889例）、投与7日目で  $-2.35 \pm 2.64$  kg（1,242例）、投与14日目で  $-3.54 \pm 3.81$  kg（721例）、最終投与時で  $-3.07 \pm 3.42$  kg（2,154例）であり、ベースラインからの継続した体重減少が認められた。承認時までの臨床試験（うっ血性心不全患者を対象とした1日1回7日間投与のプラセボ対照の国内第Ⅲ相試験）での最終投与時での体重のベースラインからの変化量は、本剤15 mg群で  $-1.54 \pm 1.61$  kg（53例）であり、本調査においても同様に、ベースラインからの体重の減少が認められたことから、特段の問題はないと考えた。

有効性解析対象症例3,306例から「判定不能」48例を除いた3,258例中の全般改善度<sup>3)</sup>の内訳は、「著明改善」22.4%（731/3,258例）、「改善」43.3%（1,411/3,258例）、「やや改善」19.6%（639/3,258例）、「不変」11.3%（367/3,258例）、「やや悪化」2.0%（65/3,258例）、「悪化」1.0%（34/3,258例）、「著明悪化」0.3%（11/3,258例）であり、「改善」以上の症例の割合（以下、「改善率」）は65.7%（2,142/3,258例）であった。本剤1日平均投与量が15 mgであった症例での改善率は64.5%（489/758例）であり、それより本剤1日平均投与量が低用量となる7.5 mgであった症例（改善率69.1%（1,179/1,705例））又は3.75 mgであった症例（改善率65.1%（200/307例））と明確な違いはなく、減量投与時の有効性に関して新たな問題は認められなかった。

## 5.2. 使用成績調査Ⅱ

有効性解析対象症例のうち、本剤投与前後の体重測定値がある症例（体重変化量等の有効性に直接影響する治療となる投与中の腹水穿刺症例を除く）における体重のベースライン（投与前）からの変化量（平均値±標準偏差（症例数））は、本剤投与2日目で  $-0.90 \pm 1.37$  kg（624例）、投与7日目で  $-2.55 \pm 2.73$  kg（490例）、投与14日目で  $-3.82 \pm 4.09$  kg（302例）、最終投与時で  $-3.51 \pm 5.29$  kg（711例）であり、ベースラインからの継続した体重減少が認められた。承認時までの臨床試験（肝硬変患者を対象とした1日1回7日間投与のプラセボ対照の国内第Ⅲ相試験）での最終投与時での体重のベースラインからの変化量は、本剤7.5 mg群で  $-1.95 \pm 1.77$  kg（75例）であり、本調査においても同様に、ベースラインからの体重の減少が認められたことから、特段の問題はないと考えた。

有効性解析対象症例のうち、最終投与時点の全般改善度<sup>4)</sup>結果がある1,083例から「判定不能」48例を除いた1,035例中の全般改善度の内訳は、「著明改善」15.8%（164/1,035例）、「改善」23.1%（239/1,035例）、「やや改善」19.2%（199/1,035例）、「不変」23.2%（240/1,035例）、「やや悪化」6.4%（66/1,035例）、「悪化」8.2%（85/1,035例）、「著明悪化」4.1%（42/1,035例）であり、「改善」以上の症例の割合（以下、「改善率」）は38.9%（403/1,035例）であった。本剤1日平均投与量が7.5 mgであった症例での改善率は43.1%（190/441例）であり、それより本剤1日平均投与量が低用量となる3.75 mgであった症例（改善率43.0%（151/351例））と明確な違いはなく、減量投与時の有効性に関して新たな問題は認められなかった。

<sup>3)</sup> 全般改善度は、調査担当医師により、本剤投与開始から14日目前後（投与終了・中止の場合はその時点）の観察日に、本剤投与前後の体重の変化量及び心性浮腫に伴う身体所見の推移に基づき総合的に、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「著明悪化」及び「判定不能」の7段階8区分で判定された。

<sup>4)</sup> 全般改善度は、本剤投与後の判定日に、調査担当医師により、本剤投与前後の体重の変化量及び腹水に伴う身体所見の推移に基づき総合的に、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「やや悪化」、「悪化」、「著明悪化」及び「判定不能」の7段階8区分で判定された。



### 5.3. 製造販売後臨床試験

本剤群における体重のベースライン（試験薬投与前）からの変化量（平均値±標準偏差（症例数））は、本剤投与2日目で  $-1.11 \pm 0.96$  kg（40例）、投与終了時（投与終了後1日）で  $-1.99 \pm 1.61$  kg（47例）であり、ベースラインからの体重の減少が認められた。なお、プラセボ群における体重の変化量は、試験薬投与2日目で  $-0.34 \pm 0.69$  kg（48例）、投与終了時（投与終了後1日）で  $-1.20 \pm 1.97$  kg（44例）であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。なお、申請者の自主的な適正使用確保措置として、高ナトリウム血症の回避及び処置に関する「適正使用のお願い」や、重大な肝機能障害の回避のための肝機能検査に関する「適正使用のお願い」を配布する等して、適正使用の徹底を推進した。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は8件、研究報告は2件であった（表7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① ドイツ及びイギリスの規制当局が、本剤による血清ナトリウムの急激な上昇のリスクに関する本剤製薬企業から医療専門家への連絡文書を公開（平成24年4月）</li><li>② 米国食品医薬品局（FDA）が、本剤による肝障害のリスクについて、本剤製薬企業から医療従事者へ Dear Health Care Provider（DHCP）letter を配布することを指示（平成25年1月）</li><li>③ 本剤の肝障害の潜在的リスクに関連して、低ナトリウム血症における米国添付文書が改訂され、次いで、欧州、韓国等の各国で添付文書が改訂（平成25年4月）</li><li>④ FDA が、利尿薬の併用に伴う血清ナトリウムの急速補正のリスクに関する本剤の米国添付文書の変更を承認したとの報告（平成29年6月）</li><li>⑤ トルパブタンの他剤承認に関連して、本剤の米国添付文書が改訂（平成30年5月）</li><li>⑥ 企業中核データシート（CCDS）の改訂等を受け、本剤の欧州添付文書が改訂（ADPKD患者で肝移植が必要となった急性肝不全の報告があったこと等）（平成30年8月）</li><li>⑦ 台湾の規制当局に、本剤の新たな適応症として心不全における体液貯留の補助療法を申請したが、却下されたとの報告（平成30年9月）</li><li>⑧ カナダにおいて添付文書が改訂（本剤と他の低ナトリウム血症の治療薬の併用は推奨されないことを追記する等）（令和元年7月）</li></ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"><li>① ADPKD患者を対象とした本剤の長期安全性及び有効性の検討を目的とした第Ⅲ相試験結果に関する報告（平成25年3月）</li><li>② Asian HF レジストリ（Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure (ASIAN-HF) Prospective Observational Study：アジアの11の地域44施設において収縮性心不全又は拡張性心不全の症候性心不全患者を対象に実施されている前向き観察試験）のうち、日本の5施設におけるデータ解析結果に関する報告（平成29年11月）</li></ul>

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上