

再審査報告書

令和 7 年 7 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① サムスカ顆粒 1% ② サムスカ OD 錠 7.5 mg ③ サムスカ OD 錠 15 mg ④ サムスカ OD 錠 30 mg
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	①②③ 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 ①② 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 ①～④ 3. <u>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</u> 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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 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。 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 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。 3. <u>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</u> <u>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。</u> 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 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。
承 認 年 月 日	平成 22 年 10 月 27 日（効能 1：サムスカ錠 15 mg） 平成 25 年 2 月 4 日（剤形追加：サムスカ錠 7.5 mg） 平成 25 年 9 月 13 日（効能 2 追加：サムスカ錠 7.5 mg） <u>平成 26 年 3 月 24 日（効能 3 追加：サムスカ錠 7.5 mg、同錠 15 mg、同錠 30 mg、剤形追加：サムスカ錠 30 mg）</u> ① <u>平成 29 年 3 月 14 日（剤形追加）</u> ②③④ <u>令和元年 8 月 27 日（剤形追加）</u> ①～④ <u>令和 2 年 6 月 29 日（効能 4 追加）</u>
再 審 査 期 間	1. 10 年※ ¹ 2. 1 の残余期間（平成 25 年 9 月 13 日～令和 2 年 10 月 26 日）

	3. 10 年 4. 10 年
承認条件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。※2 (2) 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※3 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	※1：「新医薬品の再審査期間の延長について」（平成 29 年 10 月 5 日付け薬生薬審発 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。 ※2：平成 26 年 3 月 24 日付けの承認事項一部変更承認時に医薬品リスク管理計画は策定されていたが、承認条件は令和 2 年 6 月 29 日付けの承認事項一部変更承認時に付された。 ※3：④には当該一文はない サムスカ錠 7.5 mg、同錠 15 mg 及び同錠 30 mg は令和 7 年 1 月 14 日付けで承認整理された。

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、カテゴリー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）。

また、今回の再審査対象である効能・効果、用法・用量の承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、本品目の特性及び適正使用の観点から、今後も承認条件（2）の 1 に基づき、追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材の作成と提供、患者向け資材の作成と提供、専門的知識・経験のある医師による使用の確保、投与対象の慎重な選定の促進、投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進、特定の検査の実施の促進）の実施が必要と考える。

[承認条件]

- (1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 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

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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

サムスカ顆粒 1%、同 OD 錠 7.5 mg、同 OD 錠 15 mg 及び同 OD 錠 30 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクに「急性肝不全」、「急激な血清ナトリウム濃度上昇」が追加され（それぞれ平成 30 年 6 月 [4.2 項参照]、令和 2 年 6 月¹⁾）、「橋中心髄鞘崩壊症」は「浸透圧性脱髄症候群」と名称を変更した上で重要な潜在的リスクから重要な特定されたリスクに変更された（令和 2 年 6 月¹⁾）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 - 肝性脳症 - 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 - 緑内障 - 失神・意識消失	- 薬物相互作用（チトクローム [以下、「CYP」] 3A4 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）	- 常染色体優性多発性のう胞腎（以下、「ADPKD」）の病態が進行（クレアチニンクリアランス [以下、「CLcr」] が 60 mL/min 未満）した患者 - ADPKD の高齢患者 - ADPKD に対する長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
- ADPKD 患者での長期投与時における有効性 - ADPKD の病態が進行（CLcr 60 mL/min 未満）した患者における有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） - 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（以下、「SIADH」）における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	- 医療従事者向け資料の作成と提供（サムスカを処方いただく前に [適応症：ADPKD、SIADH における低ナトリウム血症]） - 患者向け資料の作成と提供（サムスカを服用される患者さんへ [適応症：ADPKD、SIADH における低ナトリウム血症]） - 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表 - 専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD） - 投与対象の慎重な選定の促進

¹⁾ SIADH における低ナトリウム血症の効能・効果の審査による

		<u>(ADPKD)</u> ・投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進 (ADPKD) ・特定の検査の実施の促進 (ADPKD、SIADHにおける低ナトリウム血症)
--	--	---

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表3に示す使用成績調査が実施された。

表3 使用成績調査の概要

使用成績調査 (ADPKD に係る使用成績調査)	
目的	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 ADPKD の進行抑制を目的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。
安全性検討項目	<重要な特定されたリスク> 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、緑内障、失神・意識消失 <重要な潜在的リスク> 薬物相互作用 (CYP3A4 阻害剤との併用)、皮膚の新生物 (基底細胞癌・悪性黒色腫) <重要な不足情報> ADPKD の病態が進行した患者、ADPKD の高齢患者、ADPKD に対する長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項	ADPKD 患者での長期投与時における有効性 ADPKD の病態が進行した患者における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	「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」の適応症で 2014 年 3 月 24 日以降に本剤が投与された患者全例
実施期間	平成 26 年 3 月～令和 4 年 3 月
目標症例数	1,600 例
観察期間	本剤投与開始から令和 3 年 10 月 31 日まで
実施施設数	902 施設
収集症例数	1,676 例
安全性解析対象症例数	1,672 例
有効性解析対象症例数	1,672 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4から表10に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	安全性の包括的な情報、安全性検討事項の回避、早期検出、及び適切な治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	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、急性肝不全・肝機能障害、痛風・高尿酸血症、浮動性めまい、高カリウム血症、緑内障、失神・意識消失、薬物相互作用 (CYP3A4 阻害剤との併用)、ADPKD の病態が進行した患者
具体的な方法	本剤納入時等に医薬情報担当者 (以下、「MR」) が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。

実施期間（表 5～表 10 も同一内容）	平成 26 年 3 月～継続中
----------------------	-----------------

表 5 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材の作成と提供（サムスカを服用される患者さんへ）	
目的	患者、介護者等が疾患及び本剤の特性を正しく理解し、脱水や高ナトリウム血症などの発現を防止する方策や、急性肝不全・肝機能障害などの重篤な有害事象の早期発見のための自覚症状などについて理解を促す。
安全性検討事項	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、急性肝不全・肝機能障害、痛風・高尿酸血症、浮動性めまい、緑内障、失神・意識消失、薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）
具体的な方法	本剤納入時等に MR が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。

表 6 企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度等の公表	
目的	即時性のある情報提供のため
安全性検討事項	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、肝性脳症、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、緑内障、失神・意識消失
具体的な方法	企業ホームページにおいて、収集された副作用件数、本剤の情報や適正使用に係る注意喚起、副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。

表 7 専門的知識・経験のある医師による使用の確保の概要

専門的知識・経験のある医師による使用の確保	
目的	ADPKD の病態に精通し、本剤の安全性及び有効性プロファイルを熟知した医師により、適切な患者へのみ本剤の投与が行われること。
安全性検討事項（表 8 及び表 9 も同一内容）	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、急性肝不全・肝機能障害
具体的な方法	- ADPKD に本剤を処方する可能性があると考えられる対象医師へ適正使用情報の伝達を行うとともに、教育コースの受講、医師登録、患者からの書面でのインフォームドコンセント取得、及び全例調査への協力依頼を行い、教育受講状況を含めた医師登録状況を管理する。 - 本剤納入先の薬剤師へ、ADPKD の用法・用量と考えられる場合には、調剤時に登録医師からの処方であることを確認することを依頼する。

表 8 投与対象の慎重な選定の促進の概要

投与対象の慎重な選定の促進	
目的	本剤の投与が適切かつリスクを上回るベネフィットが得られると判断される患者へのみ、本剤の投与が行われること。
具体的な方法	- 医療従事者向け資材（サムスカを処方いただく前に〔適応症：ADPKD〕）を用いて、投与開始時の適格性判定基準を情報提供する。 - ADPKD に係る使用成績調査の症例登録票において、適格性を確認する。 - 本剤による治療を行っている医師に対し、投与対象の適格性の確認について毎月状況を確認する。

表 9 投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進の概要

投与に際しての患者への説明と理解の実施	
目的	長期間にわたる本剤服用により生じ得る重篤な急性肝不全・肝機能障害のリスク、適切な水分摂取の必要性、定期的な血液検査等によるモニタリングの必要性、副作用等につき、患者に十分な説明を行い、患者の理解と同意のもとで治療が行われること。
具体的な方法	- 本剤による治療の開始前に患者より書面でのインフォームドコンセントを取得するよう医師へ要請する。 - 本剤による治療を行っている医師に対し毎月実施状況を確認する。

表 10 特定の検査の実施の促進の概要

特定の検査の実施	
目的	重篤な急性肝不全・肝機能障害、高ナトリウム血症、及び急激な血清ナトリウム濃度上昇・浸透圧性脱髄症候群の発現を防止すること。

安全性検討事項	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、急性肝不全・肝機能障害
具体的な方法	- 適切な頻度での肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定の必要性につき、医療従事者向け資材（サムスカを処方いただく前に〔適応症：ADPKD〕）及び医師教育において伝達する。 - 本剤による治療を行っている医師に対し毎月実施状況を確認する。

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. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,672 例における副作用発現割合は 46.5% (777/1,672 例) であり、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：TEMPO 試験）における副作用発現割合 88.6% (851/961 例) を上回ることにはなかった。使用成績調査で認められた主な副作用は、肝機能異常 160 例、高尿酸血症 138 例、口渇 135 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は、表 11 のとおりであった。高ナトリウム血症、急性肝不全・肝機能障害、痛風・高尿酸血症は TEMPO 試験よりも発現割合が高かったが、それぞれ以下のとおり考察し、添付文書で注意喚起している内容を逸脱するものではなく、新たな安全対策措置は不要と判断した。

- 高ナトリウム血症：使用成績調査で高ナトリウム血症を発現した患者の投与前平均血中ナトリウム値は TEMPO 試験の該当患者よりも高く（使用成績調査：141.98 mEq/L、TEMPO 試験：140.54 mEq/L）、高ナトリウム血症に関連する副作用の発現リスクが高い患者集団が含まれたことが影響したものと判断した。
- 急性肝不全・肝機能障害：使用成績調査では肝疾患（肝のう胞）合併症例で重篤な当該副作用発現症例が多い傾向が認められたが、発現する副作用と肝のう胞の関連性は明らかにならなかった。
- 痛風・高尿酸血症：当該副作用は本剤投与による腎臓での尿酸クリアランスの減少により発現すると考えられ、使用成績調査で当該副作用を発現した患者では高尿酸血症の合併患者が多い（使用成績調査：44.4% [67/151 例]、TEMPO 試験：18.5% [10/54 例]）ことから、副作用発現リスクが高かったものと判断した。

血栓症・血栓塞栓症及び腎不全・腎機能障害については、TEMPO 試験で認められなかった重篤な副作用が認められたが、既に添付文書の重大な副作用で注意喚起しており、新たな対策措置は不要と判断した。また、緑内障については TEMPO 試験の発現割合 0.3% (3/961 例) と比べて高かったが、発現数は多くなく、いずれも非重篤であったことから、新たな対策措置は不要と判断した。その他の安全性検討事項については、重篤な事象及び非重篤な事象ともに TEMPO 試験と同程度以下の副作用発現割合であり、新たな対策措置は不要と判断した。

重要な不足情報及び本剤の ADPKD 効能承認時に製造販売後調査で検討することとされた、肝のう胞及び脾のう胞への影響、並びに脳動脈瘤及び脳出血の発現状況は、表 12 のとおりであった。

表 11 使用成績調査における重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの検討

安全性解析対象症例数	1,672 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク		
口渇	0	135 (8.1)
高ナトリウム血症	0	102 (6.1)
急激な血清ナトリウム濃度上昇	0	0
浸透圧性脱髄症候群	0	0
脱水	2 (0.1)	20 (1.2)
血栓症・血栓塞栓症	5 (0.3)	3 (0.2)
腎不全・腎機能障害	13 (0.8)	92 (5.5)
急性肝不全・肝機能障害	30 (1.8)	232 (13.9)
ショック・アナフィラキシー	0	0
過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍	1 (0.1)	6 (0.4)
痛風・高尿酸血症	0	151 (9.0)
浮動性めまい	0	25 (1.5)
高カリウム血症	0	29 (1.7)
糖尿病・高血糖	0	3 (0.2)
緑内障	0	10 (0.6)
失神・意識消失	0	1 (0.1)
重要な潜在的リスク		
皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）	0	0

MedDRA/J version 25.1

表 12 使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		1,672 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数（発現割合%）
投与前クレアチニン クリアランス (mL/min)	80 以上	331	157 (47.4)
	60 以上 80 未満	261	129 (49.4)
	60 未満	752	346 (46.0)
高齢者（年齢）	15 歳以上 65 歳未満	1,480	690 (46.6)
	65 歳以上	192	87 (45.3)
期間別 副作用発現割合	7 日以内	1,667	201 (12.1)
	8 日以上 14 日以下	1,656	45 (2.7)
	15 日以上 21 日以下	1,649	45 (2.7)
	21 日超 3 カ月以下	1,639	165 (10.1)
	3 カ月超 6 カ月以下	1,587	174 (11.0)
	6 カ月超 9 カ月以下	1,484	129 (8.7)
	9 カ月超 12 カ月以下	1,422	78 (5.5)
	12 カ月超 24 カ月以下	1,387	129 (9.3)
	24 カ月超 36 カ月以下	1,175	120 (10.2)
	36 カ月超 48 カ月以下	968	56 (5.8)
	48 カ月超 60 カ月以下	772	40 (5.2)
	60 カ月超 72 カ月以下	470	30 (6.4)
	72 カ月超	77	4 (5.2)
合併症：肝のう胞	なし	933	418 (44.8)
	あり	739	359 (48.6)
合併症：脾のう胞	なし	1,653	767 (46.4)
	あり	19	10 (52.6)
脳動脈瘤・脳出血		1,672	2 (0.1)

各検討事項において不明・未記載症例は除外している。

ADPKD が進行した（CLcr 60 mL/min 未満）患者、高齢者

該当の有無別で副作用発現割合が大きく異なることはなかったが、該当集団では重篤な副作用の発現割合が高かった。該当集団で特徴的に認められる副作用はなく、各副作用について添付文

書にて注意喚起済みであることから追加の安全対策は不要と判断した。

長期投与

承認時までの臨床試験の最長投与期間 3 年を超えて投与した場合も、投与期間の延長により副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、長期投与時に特徴的な副作用も確認されなかった。

肝のう胞・脾のう胞

肝のう胞又は脾のう胞の合併有無を問わず、新たな肝のう胞・脾のう胞の発現は認められなかった。また、肝のう胞・脾のう胞に関連する副作用²⁾についても合併の有無で明らかな発現状況の差は認められなかった。

脳動脈瘤・脳出血

該当する副作用としてくも膜下出血 2 例（発現割合 0.1%）が認められた。TEMPO 試験における有害事象発現状況（頭蓋内脳動脈瘤 0.7% [7/961 例]、脳出血及びくも膜下出血各 0.1% [1/961 例]）と異なる傾向はなかった。

以上の検討から、使用実態下における本剤の安全性に特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と判断した。また、重要な潜在的リスクである「皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）」、重要な不足情報である「ADPKD の病態が進行（CLcr が 60 mL/min 未満）した患者」、「ADPKD の高齢患者」、「ADPKD に対する長期投与時の安全性」については、使用成績調査における検討の結果、新たな対策措置は不要と判断し、医薬品リスク管理計画書からは削除可能と考える。

なお、本剤の適正使用が可能な医師によってのみ処方され、かつ、医療機関・薬局において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にする措置は今後も継続する必要があると考える。したがって、追加のリスク最小化活動のうち、「医療従事者向け資材の作成と提供」、「患者向け資材の作成と提供」、「専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）」、「投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）」、「投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）」、及び「特定の検査の実施の促進（ADPKD）」は、今後も継続する。

4.2. 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 630 例 773 件、予測できない重篤な副作用は 259 例 362 件、予測できない非重篤な副作用は 235 例 277 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

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 5 件以上収集された副作用は表 13 のとおりであった。なお、再審査期間中の国内症例の集積を踏まえ、「重大な副作用」の項への「汎血球減少、血小板減少」の追記と、「重大な副作用」の「肝機能障害」の項への「急性肝不全」の追記、及び医薬品リスク管理計画書の重要な特定され

²⁾ 肝のう胞：腹部膨満、腹部不快感、上腹部痛、側腹部痛、浮腫。脾のう胞：腹部不快感、腹痛、悪心、嘔吐、上部消化管出血、体重減少

たリスクへの「急性肝不全」追加の改訂を行った（それぞれ、平成 26 年 8 月 6 日付け薬食安発 0806 第 1 号、平成 30 年 3 月 20 日付け薬生安発 0320 第 1 号に基づく対応）。いずれの副作用に関しても、原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例又は情報不足により評価が困難な症例であり、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 13 「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	467	639	259	362	235	277
感染症および寄生虫症	50	64	30	39	22	25
膀胱炎	3	5	1	3	2	2
感染性嚢腫	8	12	5	7	4	5
腎膿疱感染	10	14	9	12	2	2
代謝および栄養障害	42	45	15	15	27	30
高ナトリウム血症	5	5	5	5	0	0
高リン血症	5	5	0	0	5	5
低カルシウム血症	7	7	0	0	7	7
水分摂取量減少	8	8	1	1	7	7
神経系障害	47	54	36	42	11	12
意識変容状態	9	9	8	8	1	1
脳梗塞	12	12	12	12	0	0
心臓障害	34	43	30	38	5	5
心不全	10	10	10	10	0	0
肝胆道系障害	28	33	22	27	6	6
黄疸	5	5	4	4	1	1
腎および尿路障害	36	38	20	21	16	17
蛋白尿	5	5	0	0	5	5
腎嚢胞出血	8	8	6	6	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	74	75	41	42	33	33
状態悪化	8	8	6	6	2	2
死亡	16	16	16	16	0	0
異常感	5	5	0	0	5	5
有害事象	6	6	1	1	5	5
疾患進行	7	7	5	5	2	2
臨床検査	68	71	12	14	56	57
眼圧上昇	6	6	1	1	5	5
白血球数減少	9	9	1	1	8	8

転帰死亡又は重篤性により使用上の注意から予測できないと評価した事象を含む。MedDRA/J version 26.1
同一症例に基本語が同一の重篤性が異なる副作用・感染症が発現した場合、重篤性ごとにそれぞれ 1 例として計上した。
使用理由が ADPKD 効能の症例の他、SIADH 効能、適応外使用及び適応不明症例に発現した副作用を含む。

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例 1,672 例のうち、腎容積が測定された 1,175 例における両側総腎容積変化率の推移は表 14 のとおりであり、いずれの測定方法においても本剤投与により両側総腎容積増大が抑制されていることが示された。承認時までの臨床試験（TEMPO 試験）における 1 年あたりの両側腎容積の変化率（傾きの推定値）は 2.80%/年（プラセボ群 5.51%/年）であり、使用成績調査の結果はそれよりも高値であったものの、患者背景の違い（TEMPO 試験の投与前両側総腎容積は 1704.8 ± 921.27 mL [使用成績調査は 2064.75 ± 1288.89 mL]、TEMPO 試験では CLcr 60 mL/min 未満の患者は除外された [使用成績調査は 45.0%の患者が CLcr 60 mL/min 未満]、使用

成績調査では臨床試験と比べて CKD 分類の stage 1/2 に該当する患者が少ない〔使用成績調査 22.2%、TEMPO 試験 83.0%〕等〕に起因するものと考えた。

重要な不足情報である ADPKD の病態が進行 (CLCr 60 mL/min 未満) した患者、長期投与時における有効性は表 14、表 15 のとおりであり、病態の進行した患者及び長期投与時においても本剤の有効性が示されたものと判断した。また、承認時に製造販売後調査で検討することとされた、腎機能の推移、腎不全や透析に至るまでの期間は、表 14 及び表 16 のとおりであり、一部の变化率の大きい症例の影響による数値の変動はあるものの、本剤の投与により腎容積の増大は概ね抑制傾向を示した。CLCr の変化率は投与前よりも悪化した、変化率の大きい症例での変動が影響したものと考えられ、臨床試験と同様の、個別症例の影響が少ない算出方法³⁾で求めた傾きは、投与前 $-8.27 \pm 0.77\%$ /年、投与中 $-6.67 \pm 0.09\%$ /年であり、本剤投与による CLCr 減少の抑制が示唆された。腎不全及び透析に至るまでの期間について、集団の背景の違い及び重症度の低い集団での腎不全及び透析開始症例が少ないことから、既存の文献等との比較検討は困難であった。

表 14 腎容積及び腎機能パラメータの推移

測定項目	検討項目		傾き（推定値）（%/年）※1（平均値±標準偏差〔評価例数〕）	
			本剤投与前※2	本剤投与中※3
両側 総腎容積	全測定法		6.75±0.22（826）	3.68±0.95（1,369）
	コンピュータ断層撮影（CT）		6.64±0.33（505）	3.63±1.42（922）
	核磁気共鳴画像法（MRI）		11.45±3.55（194）	4.27±4.30（345）
	エコー		388.92±158.66（4）	5.98±48.63（19）
	CLcr（mL/min）	60 以上	6.94±0.71（339）	3.84±1.24（526）
		60 未満	5.74±0.41（362）	3.81±1.99（603）
	CKD 分類	G1/G2	6.38±1.00（205）	2.68±1.54（319）
		G3a	9.87±2.43（175）	4.67±3.17（288）
		G3b	4.72±1.77（218）	4.88±2.68（375）
		G4	7.76±0.57（225）	4.50±2.82（380）
		G5	134.65±0（3）	9.01±0（5）
推算糸球体濾過量（e-GFR）		−3.63±0.36（1,034）	−3.26±0.06（1,626）	
CLcr（mL/min）		−2.29±43.66（359）	−6.67±121.64（1,107）	

※1：患者ごとに、腎容積の対数変換値を回帰モデル (投与群、時間 [年]、患者、投与群と時間の交互作用、患者と時間の交互作用を固定効果とし、各患者の時間軸の直線の切片と傾きを変量効果とした線形混合効果モデル) にあてはめ、回帰係数の指数関数が求められた。

※2：ベースラインとベースライン以前の測定日を 1 時点もつ症例

※3：ベースラインと投与中の測定日を 1 時点以上もつ症例

表 15 投与期間別の有効率

評価時期 (投与後)	症例数	有効率※2 (%)	総合評価※1 (例数 [割合%])				
			著効	有効	やや有効	無効	判定不能
6 カ月	891	90.0	14 (1.6)	158 (17.7)	207 (23.2)	42 (4.7)	470 (52.7)
1 年	982	91.8	43 (4.4)	326 (33.2)	318 (32.4)	61 (6.2)	234 (23.8)
2 年	852	92.3	37 (4.3)	335 (39.3)	311 (36.5)	57 (6.7)	112 (13.1)
3 年	747	91.3	31 (4.1)	291 (39.0)	308 (41.2)	60 (8.0)	57 (7.6)
4 年	594	89.1	16 (2.7)	222 (37.4)	243 (40.9)	59 (9.9)	54 (9.1)
5 年	430	92.6	10 (2.3)	163 (37.9)	200 (46.5)	30 (7.0)	27 (6.3)
6 年	159	92.3	8 (5.0)	58 (36.5)	77 (48.4)	12 (7.5)	4 (2.5)
7 年	20	100	1 (5.0)	11 (55.0)	7 (35.0)	0	1 (5.0)
8 年	1	100	0	1 (100)	0	0	0

※1：腎容積の判定結果、腎機能の推移、自覚症状等を参考に、担当医師が「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」、「不明」(該当なし) で判定した。

※2：(著効、有効、やや有効) / (著効、有効、やや有効、無効) ×100 (%)

³⁾ 全症例を線形効果モデルによる傾き推定値を算出する。

表 16 腎不全発現又は透析開始までの期間

	症例数	初回腎不全発現日までの期間	透析開始日までの期間
CKD 分類※ (全体)	1,672	748.7±593.5 (226)	1345.5±490.0 (236)
G1	63	124、353 (2)	—
G2	308	636.1±777.0 (16)	2,025、2,334 (2)
G3a	336	976.7±745.1 (15)	—
G3b	452	894.4±609.1 (65)	1763.5±391.1 (43)
G4	501	671.4±523.6 (126)	1250.9±453.0 (186)
G5	10	2、1,183 (2)	937.4±386.8 (5)

※：分類が不明な症例は全体にのみ含めている。

期間は平均値±標準偏差（発現例数）で記載。症例が2例の場合は各症例の発現日を記載。

—：該当症例なし

以上の検討から、本剤の使用実態下における有効性について新たな懸念はないと判断した。また、ADPKD 患者での長期投与時における有効性、ADPKD の病態が進行（CLcr 60 mL/min 未満）した患者における有効性についても確認されたことから、当該事項を有効性に関する検討事項から削除することは可能と考える。

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。

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 15 件、研究報告は 7 件であった（表 17）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 17 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① トルバブタン（以下、「本薬」）の肝障害の潜在リスクを踏まえた米国製剤の添付文書改訂、並びに米国の対応を踏まえた、欧州製品概要、韓国・オーストラリア・インドネシア・台湾の添付文書の改訂及びフィリピン・タイにおける低ナトリウム血症患者のうち肝硬変の適応症の削除（5 件、米国、平成 25 年 4 月～平成 26 年 5 月） ② 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を追記する米国添付文書の改訂（米国、平成 29 年 6 月） ③ 米国の本薬製剤の ADPKD 関連効能の承認に伴い、流通制限プログラムが導入され、当該プログラムへの登録なしに ADPKD 患者への使用を禁じるとともに、当該効能を取得していない本薬製剤について ADPKD 患者への使用を禁止する旨の添付文書の改訂が行われた（2 件、米国、平成 30 年 5 月）。 ④ EMA による、ADPKD 患者で生じた肝移植が必要となった急性肝不全の追記等の、欧州添付文書の改訂勧告（2 件、英国、平成 30 年 8 月及び同年 11 月） ⑤ 台湾における本剤効能 1 の承認申請の却下（台湾、平成 30 年 9 月） ⑥ カナダの本薬製剤の添付文書の改訂（低ナトリウム血症治療薬との併用非推奨、過敏症等）（2 件、カナダ、令和元年 7 月） ⑦ 米国添付文書の改訂（妊娠婦に関する記載ルールの変更）（米国、令和 3 年 5 月） ⑧ 欧州添付文書の改訂（本薬が P 糖蛋白質の基質であること、本薬が BCRP 及び OCT1 を阻害することによる併用薬の薬剤効果の増強等）（ドイツ、令和 4 年 7 月）
研究報告	① アジアレジストリの一部の日本人集団において、本薬治療群は非治療群と比べて心臓死が多い（平成 29 年 11 月） ② 超高齢者は非該当者よりも高ナトリウム血症及び腎障害の発現割合が高い（2 件、令和 3 年 12 月、令和 4 年 12 月） ③ ADHF 入院患者において、本薬と ARNI 併用群では、非併用群と比べて本薬の中止を要する高ナトリウム血症及び循環血液量減少が多い（令和 5 年 4 月） ④ 本薬投与後の血清ナトリウムの変化は、投与前の血清ナトリウム、BUN 及び eGFR と有意に関連する（令和 5 年 5 月）

	⑤ 投与前 uNGAL が本薬の有効性予測因子であり、本薬投与後の急性腎障害発現予測に有用である（令和 5 年 8 月） ⑥ 本薬投与開始時の相対的尿量増加は 45 歳未満及び eGFR 60 mL/min/1.73 m² 以上の患者で有意に高く、年齢と eGFR に相関した（令和 5 年 9 月）
--	---

ADHF：急性非代償性心不全、ARNI：アンギオテンシン受容体—ネプリライシン阻害薬、BUN：尿素窒素、uNGAL：尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン

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、申請者の提案する、今回の再審査対象における医薬品リスク計画の重要な潜在的リスク「皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）」、重要な不足情報及び有効性検討事項の削除についても可能と判断した。

また、機構は、今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量の承認条件について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施されているものと判断した。ただし、本剤の特性及び適正使用の観点から、申請者の説明のとおり、再審査期間終了後も承認条件「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。」に基づき追加のリスク最小化活動（医療従事者向け資材の作成と提供、患者向け資材の作成と提供、専門的知識・経験のある医師による使用の確保、投与対象の慎重な選定の促進、投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進、特定の検査の実施の促進）の実施が必要と考える。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位語を HLT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略した。定義は下記に包含される事象とした。なお、NEC は「他に分類されない」を意味する。
口渇	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
高ナトリウム血症	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
急激な血清ナトリウム濃度上昇	PT：低ナトリウム血症の急速補正
浸透圧性脱髄症候群	PT：浸透圧性脱髄症候群
脱水	SMQ：「血液量減少性ショック状態」(狭域)に包含される PT、又は PT：脱水、無尿、乏尿、尿流量減少、尿量減少、体重減少
血栓症・血栓塞栓症	SMQ：「塞栓および血栓」(狭域)に包含される PT
腎不全・腎機能障害	SMQ：「急性腎不全」(広域)又は HLT：「腎不全および腎機能障害」に包含される PT、及び PT：腎障害
急性肝不全・肝機能障害	SMQ：「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、SMQ 狭義「良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）」、「悪性肝臓腫瘍」、「悪性度不明の肝臓腫瘍」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」、「肝臓に関連する凝固および出血障害」(いずれも狭域)に包含される PT
ショック・アナフィラキシー	SMQ：「アナフィラキシー反応」(広域)、SMQ 狭義「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態」(狭義)に包含される PT
過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍	SMQ：「心室性頻脈性不整脈」(狭義)、HLT：低血圧性障害、PT：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
痛風・高尿酸血症	PT：血中尿酸、血中尿酸異常、血中尿酸増加、痛風、痛風性関節炎、痛風結節、高尿酸血症
浮動性めまい	PT：浮動性めまい、体位性めまい
高カリウム血症	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
糖尿病・高血糖	SMQ：「高血糖／糖尿病の発症」(狭義)に包含される PT
緑内障	PT：閉塞隅角緑内障、境界域緑内障、発達緑内障、糖尿病性緑内障、落屑緑内障、緑内障、緑内障薬物療法、緑内障手術、外傷性緑内障、緑内障性毛様体炎発症、緑内障性視神経乳頭萎縮、悪性緑内障、正常眼圧緑内障、開放隅角緑内障、水晶体融解性緑内障、色素性緑内障、偽水晶体緑内障、ぶどう膜炎性緑内障、ぶどう膜炎－緑内障－前房出血症候群
失神・意識消失	HLT：意識障害 NEC に包含される PT
皮膚の新生物（基底細胞癌、悪性黒色腫）	SMQ：「悪性および詳細不明の皮膚新生物」(狭域)に包含される PT