サムスカに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は，大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

再審査申請資料概要

サムスカ（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）

大塚製薬株式会社

目次

1 資料概要 4
1.1 再審査申請品目の概要 4
1.2 承認時の状況 4
1.2.1 作用機序及び薬効薬理 4
1.2.1.1 作用機序 4
1.2.1.2 薬効薬理 4
1.2.2 薬物動態 6
1.2.2.1 吸収 6
1.2.2.2 分布 7
1.2.2.3 代謝 7
1.2.2.4 排泄 8
1.2.2.5 血中濃度 8
1.2.2.6 腎機能低下の影響 8
1.2.2.7 肝障害低下の影響 9
1.2.2.8 食事の影響 9
1.2.2.9 併用薬の影響 9
1.2.3 臨床試験の概要 10
1.2.3.1 安全性 14
1.2.3.2 有効性 15
1.2.4 承認条件 17
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯 19
1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯 19
1.3.1.1 承認事項の一部変更 19
1.3.1.2 剤形追加 20
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯 20
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 20
1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 25
1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要 25
1.3.4 国内における使用状況 26
1.3.4.1 出荷数量の推移 26

1.3.4.2 推定使用患者数 27
1.3.5 外国における承認，販売状況 27
1.4 安全性に関する検討 30
1.4.1 副作用・感染症発現状況 30
1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用 30
1.4.1.2 重篤な副作用 31
1.4.1.3 安全性検討事項に該当する副作用 32
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 41
1.4.2.1 副作用発現状況 41
1.4.2.2 副作用発現に影響を及ぼす要因 42
1.4.2.3 安全性検討事項 45
1.4.2.4 ALT 及び AST の推移 52
1.4.3 安全性に関する措置 55
1.4.4 安全性に関する研究報告 68
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 74
1.4.5.1 小児 74
1.4.5.2 高齢者 75
1.4.5.3 妊産婦 75
1.4.5.4 腎機能障害を有する患者 76
1.4.5.5 肝機能障害を有する患者 76
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 77
1.4.7 その他の安全性に関する事項 78
1.4.7.1 肝嚢胞及び膵嚢胞への影響 78
1.4.7.2 脳動脈瘤及び脳出血の発現状況 79
1.4.7.3 投薬過誤・薬物乱用 79
1.4.7.4 適応外使用 80
1.4.7.5 PSUR 80
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 80
1.5 有効性に関する検討 82
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 82
1.5.1.1 両側総腎容積 82

1.5.1.2 腎容積の変動 83
1.5.1.3 e-GFR の変化量 83
1.5.1.4 有効性の総合評価 83
1.5.1.5 病態が進行した患者における有効性 84
1.5.2 有効性に関する措置 85
1.5.3 有効性に関する研究報告 85
1.5.4 その他の有効性に関する事項 85
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 85
1.6 総合評価 86
1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否 86
1.6.2 承認条件の見直しの要否 86
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 86
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否 86
1.7 引用文献の一覧 90

略号一覧

略号	省略していない表現
ADHF	急性非代償性心不全
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease　常染色体優性多発性のう胞腎
ALT	Alanine Aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AQP2	アクアポリン-2
ARNI	アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬
ASIAN-HF	Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure
AST	Aspartate Aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC_{∞}	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{\infty,u}$	血漿中遊離型の AUC_{∞}
AUC_t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC
AVP	Arginine VasoPressin　アルギニンバソプレシン
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein　乳癌耐性蛋白質
BNP	Brain Natriuretic Peptide　脳性ナトリウム利尿ペプチド
B-Raf	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BUN	血中尿素窒素
cAMP	Cyclic Adenosine 3', 5'-Monophosphate　サイクリックアデノシン 3', 5'一リン酸
CCDS	Company Core Data Sheet　企業中核データシート
CDER	Center for Drug Evaluation and Research　医薬品評価研究センター
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHF	Congestive Heart Failure　うっ血性心不全
CI	Confidence Interval　信頼区間
CKD	Chronic Kidney Disease　慢性腎臓病
CL/F	血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL/F_u	遊離型の血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	遊離型の最高血漿中濃度
CrCL	Creatinine CLearance　クレアチニンクリアランス
CRISP	Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease
CRP	C 反応性タンパク質
CT	Computed (Computerized) Tomography　コンピューター断層撮影
CYP2C9	Cytochrome P450 2A9　チトクローム P450 2C9
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4　チトクローム P450 3A4
DHCP	Dear Health Care Provider
DM-4103	開環ケトカルボン酸体（主要代謝物）
DM-4104	開環ジオール体（代謝物）
DM-4105	開環ヒドロキシケトン体（代謝物）
DM-4107	開環ヒドロキシカルボン酸体（主要代謝物）
DM-4110	4,5-トランスジオール体（代謝物）
DM-4111	4,5-シスジオール体（代謝物）
DM-4119	3,5-シスジオール体（代謝物）
DM-4128	5-ヒドロキシ側鎖脱トルオイル体（代謝物）
DM-4129	4,5-シスジオール側鎖脱トルオイル体（代謝物）
DM-4130	開環ヒドロキシケトン側鎖脱トルオイル体（代謝物）

略号	省略していない表現
DM-4131	4,5-トランスジオール側鎖脱トルオイル体（代謝物）
DM-4132	3,5-シスジオール側鎖脱トルオイル体（代謝物）
DM-4133	開環ケトカルボン酸側鎖脱トルオイル体（代謝物）
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate　推算糸球体濾過量
$eGFR_{CKD-EPI}$	Estimated Glomerular Filtration Rate Using the CKD-EPI formula　CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量
$eGFR_{MDRD}$	Estimated Glomerular Filtration Rate Using the MDRD formula　MDRD 式を用いた推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
EU	European Union　欧州連合
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
f_u	遊離型分率
GFR	Glomerular Filtration Rate　糸球体濾過率
HAC	Hepatic Adjudication Committee
HeLa 細胞	ヒト子宮頸癌由来の株細胞
HLT	High Level Terms　高位語
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use　医薬品規制調和国際会議
IR	Immediate-Release　即放性
Ki	阻害定数
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease　腎臓病での食事の改善
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese　ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures　混合モデル反復測定法
MOP-21826	5-ケトン体（代謝物）
MR	Modified Release　徐放性
MRI	Magnetic Resonance Imaging　磁気共鳴画像法
NDA	New Drug Application　医薬品承認申請
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin　リポカリン 2
NYHA	New York Heart Association　ニューヨーク心臓協会
OAT3	有機アニオントランスポーター3
OATP1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OCT1	有機カチオントランスポーター1
OD 錠	Oral Disintegration 錠　口腔内崩壊錠
PASS	Post-Authorization Safety Study　製造販売後安全性試験
PC1	ポリシスチン 1
PC2	ポリシスチン 2
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen　核内増殖抗原
P-gp	P-糖蛋白質
PKA	Protein Kinase A　蛋白質キナーゼ A
PKD	Polycystic Kidney Disease　多発性嚢胞腎
PLLR	Pregnancy and Lactation Labeling Rule
PSUR	Periodic Safety Update Report　定期的安全性最新報告
PT	Preferred Terms　基本語
QoL	Quality of Life　生活の質
RMP	Risk Management Plan　医薬品リスク管理計画
S9	ホモジネート 9,000 g 上清分画

略号	省略していない表現
sCr	血清クレアチニン値
SE	Standard Error　標準誤差
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of AntiDiuretic Hormone　抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SmPC	Summary of Product Characteristics　欧州製品概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries　MedDRA 標準検索式
sNDA	Supplemental New Drug Application　医薬品承認事項変更申請
SOC	System Organ Class　器官別大分類
$t_{1/2,z}$	最終相の血漿中消失半減期
TEMPO	Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
uNGAL	尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン
USPI	米国添付文書
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

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 に示した。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

トルバプタンは，バソプレシン V_2-受容体拮抗作用を薬理学的特徴とする薬剤であり，腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより，選択的に水を排泄し，電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

バソプレシンは 9 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり，抗利尿ホルモンとも呼ばれるように，腎集合管に存在する V_2-受容体を介して水透過性を調節している。V_2-受容体にバソプレシンが結合すると，Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA 経路が活性化され，水チャンネルであるアクアポリン-2（AQP2）の発現亢進と管腔側への移行により水の透過性を亢進して再吸収を促進する。トルバプタンは V_2-受容体拮抗作用を有し，腎集合管でのバソプレシンによる水再吸収を阻害することにより，電解質排泄の増加を伴わない利尿作用（水利尿作用）を示す。

常染色体優性多発性のう胞腎（ADPKD）は PKD1 又は PKD2 の遺伝子変異により両側腎臓に多数の嚢胞が進行性に発生・増大する遺伝性疾患であり，遺伝子産物であるポリシスチン 1（PC1）とポリシスチン 2（PC2）の機能異常により細胞内 Ca 濃度の低下を引き起こす。このような環境で V_2-受容体にバソプレシンが結合すると Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP-PKA 経路が活性化し，尿細管細胞においては細胞増殖の亢進と嚢胞内への嚢胞液の分泌が亢進するなどして腎嚢胞の増大を促進する。

トルバプタンは V_2-受容体拮抗作用を有し，バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することで，腎容積及び腎嚢胞の増大を抑制する。

1.2.1.2 薬効薬理

1.2.1.2.1 バソプレシン受容体拮抗作用

トルバプタンのバソプレシン受容体に対する親和性を，[^{3}H]-バソプレシンを標識リガンドとして用いた受容体結合試験で検討した。さらに，バソプレシンによる V_2-受容体刺激により産生される cAMP 量を指標に V_2-受容体拮抗作用を検討した。トルバプタンはヒト V_2-受容体に対して高い親和性［阻害定数（Ki）値：0.43 ± 0.06 nmol/L（平均値 ± 標準誤差，以下同様）］を示すとともに，ラット V_2-受容体（Ki 値：1.33 ± 0.26 nmol/L）及びイヌ V_2-受容体（Ki 値：0.66 ± 0.09 nmol/L）に対しても同程度の親和性を示し，V_2-受容体に対する親和性に種差はみられなかった。一方，バソプレシン V_{1a}-受容体に対する親和性は V_2-受容体に比較して低く，ヒトでは 1/29，ラットでは 1/259，イヌでは 1/61 の親和性であった。また，トルバプタンはヒトバソプレシン V_{1b}-受容体に親和性を示さなかった。

トルバプタンはヒト V_2-受容体を安定して発現しているヒト子宮頸癌由来の株細胞（HeLa 細胞）において，バソプレシン刺激による細胞内 cAMP 産生を濃度依存的に抑制した。従来のペプチド性の V_2-受容体拮抗薬では，ヒトに投与されたときにバソプレシンと同様の抗利尿作用がみられることが報告され，この原因として内因性のアゴニスト作用の関与が考えられている[1,2]。そこで，トルバプタンの内因性 V_2-受容体アゴニスト作用の有無を，*in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した。トルバプタンは，ヒト V_2-受容体を安定して発現している HeLa 細胞において，それ自身では cAMP 産生量を増加させなかった。また，バソプレシンの分泌が抑制されている水負荷・アルコール麻酔ラットにおいて，抗利尿作用を示さなかった。これらの結果から，トルバプタンは内因性抗利尿作用を有しておらず，V_2-受容体に対して選択的に拮抗作用を示すことが明らかとなった。

1.2.1.2.2 各種動物における水利尿作用

トルバプタンの正常動物における利尿作用を，覚醒マウス，ラット，ウサギ及びイヌを用いて検討した。トルバプタンは単回経口投与（0.3～10 mg/kg）により，いずれの動物種においても用量依存的に尿量を増加させ，尿浸透圧を低下させた。トルバプタンは，マウス，ラット，及びウサギにおいて尿中電解質排泄量を軽度増加させるものの，イヌでは電解質排泄にほとんど影響を与えなかった。また，用量依存的に自由水クリアランスを増加させ，正の値に転じさせたことから，トルバプタンの利尿作用は従来の塩類排泄型利尿薬とは異なり，選択的に自由水の排泄を増加させる“水利尿作用”であることが示された。ラットで認められた尿中電解質排泄の増加は，太いヘンレ上行脚におけるナトリウムやクロールの再吸収にバソプレシンが関与していることから[3]，トルバプタンがこの作用を抑制した結果と考えられた。しかし，イヌやヒトではヘンレ上行脚におけるバソプレシンによるナトリウム再吸収促進はみられない[4,5]。また，トルバプタンの水利尿作用はラットに 4 週間反復経口投与（10 mg/kg）しても維持され，反復投与期間中に下垂体中のバソプレシン含量及び腎臓の V_2-受容体数に変化は認められなかった。トルバプタンと既存の塩類排泄型の利尿薬は作用部位が異なることから，両者の併用により利尿作用の上乗せが期待される。ラット及びイヌにおけるトルバプタンと既存の利尿薬であるフロセミドとの併用（単回経口投与）では，フロセミド単独投与時に比較して，尿量と自由水クリアランスの増加及び尿浸透圧の低下が認められ，トルバプタンはフロセミドの存在下においても水利尿作用を発現することが確認された。

神経体液因子に対しては，トルバプタン（単回経口投与）の水利尿作用による血清浸透圧の上昇を反映して，ラット及びイヌにおいて血中のバソプレシン濃度の上昇がみられたが，フロセミドとは異なりレニン活性やアルドステロン濃度の上昇はみられなかった。

1.2.1.2.3 多発性嚢胞腎モデル動物に対する作用

多発性嚢胞腎（PKD）モデル動物として知られる DBA/2:FG-*pcy* マウス[6]，PCK ラット[7]，及び $Pkd2^{WS25/-}$マウス[8]を用いて，トルバプタンの作用を検討した。トルバプタンは混餌投与によりこれらの 3 種の異なる PKD モデル動物において，腎重量（腎容積）の増加を抑制した。いずれのモデルにおいても腎嚢胞容積は低下傾向にあり，トルバプタンは腎嚢胞の増大を抑制して腎重量（腎容積）を低下させたと考えられた。また，組織学的には腎嚢胞の増大抑制に伴って，間質の線維化の抑制（DBA/2:FG-*pcy* マウス，PCK ラット，及び $Pkd2^{WS25/-}$マウス），細胞増殖の指標である

核内増殖抗原（PCNA）陽性細胞数の抑制（DBA/2:FG-*pcy* マウス，PCK ラット，及び Pkd2$^{WS25/-}$マウス）及びアポトーシスの抑制（PCK ラット及び Pkd2$^{WS25/-}$マウス）が認められた。

腎障害マーカーに対しては，DBA/2:FG-*pcy* マウスの長期投与試験で尿中アルブミン排泄の低下が，短期投与試験では尿中リポカリン 2（NGAL）の低下が認められた。DBA/2:FG-*pcy* マウス，PCK ラット，及び Pkd2$^{WS25/-}$マウスでは腎線維化容積の低下も認められており，トルバプタンは腎嚢胞の増大抑制に伴って腎障害マーカーの悪化を抑制した。また，DBA/2:FG-*pcy* マウスの長期投与試験ではトルバプタンにより有意な死亡率の改善も認められた。

トルバプタンは V_2-受容体拮抗薬であり，腎集合管の水の再吸収を抑制することで水利尿作用を示す。今回用いた PKD モデルにおいてもトルバプタンは，0.01%～0.1%の混餌投与により腎重量の抑制とともに，用量依存的な水利尿作用を示した。DBA/2:FG-*pcy* マウスを用いた用量依存性の検討では，トルバプタンの腎重量の抑制作用と水利尿作用はいずれも 0.1%でほぼ最大作用を示しており，この投与量における血清中トルバプタン濃度は日内変動があるものの，49.3～467.5 ng/mL の範囲であった。

トルバプタンは DBA/2:FG-*pcy* マウスの腎内 cAMP 含量を用量依存的に低下させた。さらに，cAMP の下流にあり細胞増殖に関与する extracellular signal-regulated kinase（ERK）活性も同様に抑制したことから，トルバプタンは V_2-受容体拮抗作用により，バソプレシンによる細胞内 cAMP の上昇を抑制することで腎嚢胞の増大を抑制するものと考えられた。

1.2.1.2.4 ヒト ADPKD 患者の腎嚢胞由来の培養細胞に対する作用

ヒト ADPKD 患者の嚢胞由来の培養細胞を用いて，トルバプタンの細胞増殖に対する作用とその作用機序について検討した。ヒト ADPKD 患者の嚢胞由来の培養細胞において，バソプレシンは細胞増殖を促進し嚢胞形成を促進した。この作用は細胞内 cAMP 量の増加とそれに続く B-rapidly accelerated fibrosarcoma（B-Raf）及び ERK の活性化を介していた。トルバプタンは濃度依存的にバソプレシンによる cAMP の上昇とその下流のシグナルを抑制したことから，V_2-受容体拮抗作用により嚢胞の細胞増殖を抑制することで，腎嚢胞の増大を抑制するものと考えられた。一方，嚢胞の増大には細胞増殖とともに，cAMP 依存的な cystic fibrosis transmembrane conductance regulator（CFTR）の活性化を介した嚢胞液の流入が関与することが知られている [9]。トルバプタンはヒト ADPKD 患者の腎嚢胞由来の培養細胞において，バソプレシンによる CFTR の活性化を抑制することが報告されており [10]，トルバプタンの嚢胞の増大抑制には cAMP 依存的な嚢胞液の流入の抑制作用も関与しているものと考えられた。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 吸収

トルバプタンの吸収は比較的速やかであり，健康成人男性にトルバプタン 15 mg を投与したときの t_{max} の中央値は 2.0 時間であった。

1.2.2.2 分布

トルバプタンは赤血球にはほとんど分布せず，*in vitro* でのヒト血漿における蛋白結合率は98.0%以上であった。

1.2.2.3 代謝

健康成人（外国人）を対象に ^{14}C-トルバプタン 60 mg（100 μCi）を用いた試験の結果，DM-4103は，血漿中放射能の投与後 AUC_{∞}の 52.47%を占めており，未変化体は 2.84%，ほかの代謝物の合計は 5.11%であった。ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒトチトクローム P450 を用いた *in vitro* 試験の結果から，トルバプタンは主に CYP3A4 により代謝されることが示された。ヒト肝ホモジネート 9,000 g 上清分画（S9）との反応により主要代謝物の DM-4107 はトルバプタンから DM-4104を経て生成され，主要代謝物 DM-4103 は，トルバプタンから MOP-21826 及び DM-4105 を経て生成されることが明らかとなった（図 1.2.2.3-1）。

発現系ヒトチトクローム P450 を用いた *in vitro* 試験においてトルバプタンは CYP2C9 の活性（Ki 値：6.7 μmol/L）及び CYP3A4 の活性（Ki 値：5.4～10.4 μmol/L）を競合的に阻害した。しかし，トルバプタンの平均 C_{max} は，120 mg 投与時でも 553.40 ng/mL（1.23 μmol/L）であり，阻害の Ki 値よりも数倍低く，ロバスタチン（CYP3A4 の基質）及びワルファリン（CYP2C9 の基質）を用いた臨床試験においてもトルバプタンによる阻害作用がないことが確認された。

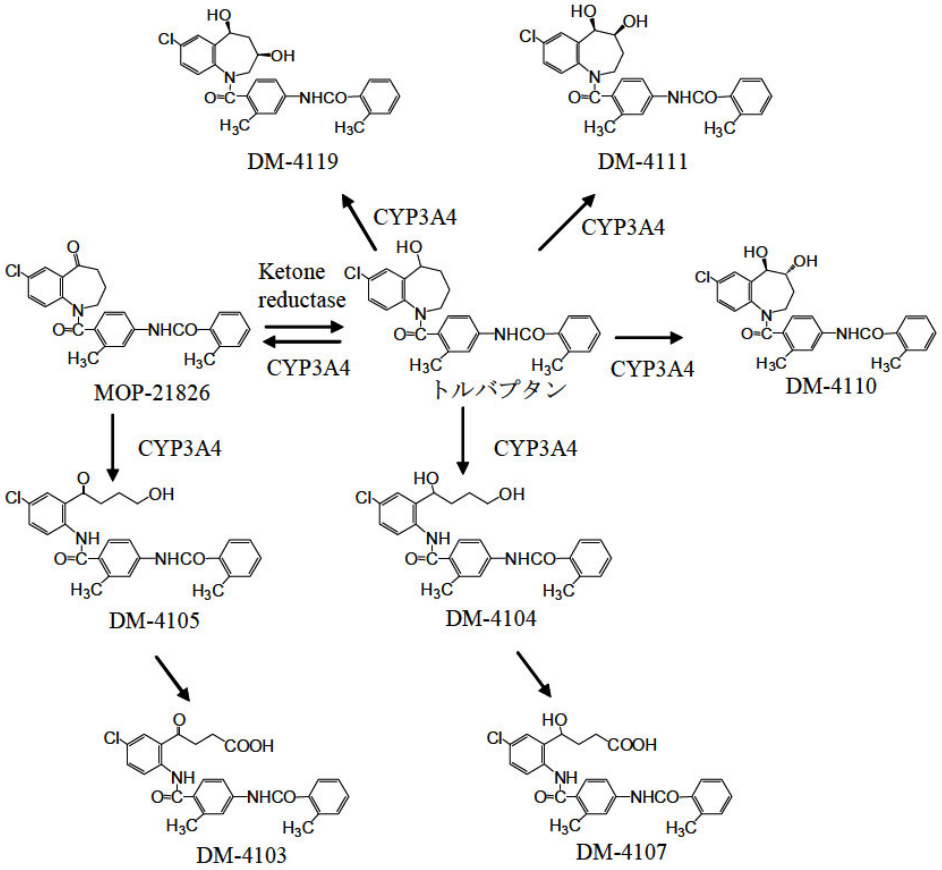


図 1.2.2.3-1 トルバプタンの推定主要代謝経路と代謝酵素

※DM-4110，DM-4111 及び DM-4119 は鏡像異性体を含む。

1.2.2.4 排泄

健康成人（外国人）を対象に ^{14}C-トルバプタン 60 mg（100 μCi）を用いた試験の結果，放射能の 40.2%が尿中から，58.7%が糞中から検出された。一方，未変化体の尿中排泄率は 1%未満と非常に少なかった。尿中に排泄された放射能の 72.7%は，未変化体及び同定されている代謝物（DM-4103，DM-4104，DM-4105，DM-4107，DM-4110，DM-4111，DM-4119，DM-4128，DM-4129，DM-4130，DM-4131，DM-4132，及び DM-4133）であった。尿中に多く排泄された化合物は，DM-4107 及び DM-4111 であり，尿中放射能のうちそれぞれ 23.3%及び 14.1%を占めた。未変化体又は同定されている代謝物のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。糞中に排泄された放射能の 74.8%が未変化体及び同定されている代謝物であり，糞中放射能のうち，未変化体が 31.9%，DM-4107 が 20.6%，その他の代謝物の合計が 22.4%を占めた。

1.2.2.5 血中濃度

1.2.2.5.1 健康成人

健康成人男性にトルバプタンを単回経口投与した後の，AUC_t は，15～120 mg の用量範囲で用量比例性を示したが，C_{max} は用量に比例した増加を示さなかった。最高用量である 120 mg 投与時の t_{max} の中央値は 2.0 時間，$t_{1/2,z}$ の平均は 9.3 時間であった。また，健康成人にトルバプタン 30～120 mg を空腹時 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときのトルバプタンの血漿中濃度には，累積はほとんどなく，蓄積性もないことが示された。トルバプタン 90 mg，120 mg を単回経口投与した後に 48 時間休薬し，その後 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときには主要代謝物 DM-4103 及び DM-4107 には累積が認められた。AUC_{24h} の累積係数は，DM-4103 では 90 mg で 8.5，120 mg で 9.7 であり，DM-4107 では 90 mg で 1.5，120 mg で 1.4 であった。

健康成人男性（外国人）に 1 日 1 回 28 日間反復経口投与後のトルバプタンの光学異性体 S(-)体の濃度は，光学異性体 R(+)体よりも高かった。また，両異性体に累積はみられなかった。なお，トルバプタンの光学異性体 R(+)体と S(-)体のヒト V_2-受容体に対する親和性は同等であった。

1.2.2.5.2 ADPKD 患者

ADPKD 患者でのトルバプタンの薬物動態は，主に腎機能が保持された患者［血清クレアチニンが 1.4 mg/dL 以下（男性）又は 1.2 mg/dL 以下（女性），又は $eGFR_{MDRD} > 60$ mL/min/1.73m^2］で検討した（156-04-248, 156-04-249, 156-04-001, 及び 156-09-285）。トルバプタンの薬物動態は ADPKD 患者と健康成人で大きく異ならないことが示された。

1.2.2.6 腎機能低下の影響

程度の異なる腎機能を有する被験者にトルバプタン 60 mg を単回経口投与時（156-09-282）のトルバプタンの C_{max} 及び AUC_∞ の平均値は，CrCL < 30 mL/min 群で CrCL > 60 mL/min 群のそれぞれ約 1.3 倍及び 1.9 倍であった。CrCL によって fu の違いは認められなかったため，血漿中遊離型トルバプタンの C_{max}，AUC_∞，及び CL/F（それぞれ $C_{max,u}$，$AUC_{\infty,u}$，及び CL/F_u）の腎機能群間の違いは，それぞれ C_{max}，AUC_∞，及び CL/F の違いと対応すると考えられた。

ADPKD 患者の母集団薬物動態解析の結果，$eGFR_{CKD\text{-}EPI}$ の CL/F への影響が認められた。$eGFR_{CKD\text{-}}$

$_{EPI}$が 72.2 mL/min/1.73m^{2}から 9.79 mL/min/1.73m^{2}に低下した場合，CL/F は 32%低下する。

1.2.2.7 肝障害低下の影響

肝性浮腫患者を対象とした母集団薬物動態解析でトルバプタン 15 mg を投与したときの AUC_∞は，中等度肝障害（Child-pugh 分類 A 又は B）の患者で 1,618 ng･h/mL，重度肝障害（Child-pugh 分類 C）の患者で 2,172 ng･h/mL であり，トルバプタンの AUC_∞は健康成人に比べ，中等度肝障害では 2.3 倍，重度肝障害では 3.1 倍になることが示された。

1.2.2.8 食事の影響

健康成人（外国人）を対象にトルバプタン 30 mg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 56%であった。トルバプタン 15 mg を食後（日本標準食）投与した場合，空腹下投与に比べ C_{max}は 1.3 倍，AUC_tは 1.1 倍になった。トルバプタン 30 mg 投与時の食事の影響も同様の傾向がみられ，高脂肪食摂取後投与でも影響は大きくなることはなかった。

健康成人（外国人）にトルバプタン 60 mg 又は 90 mg を単回経口投与したとき，空腹下投与に比べ食後投与では C_{max}はそれぞれ 1.4 倍及び 2.0 倍, AUC_tはそれぞれ 1.1 倍及び 1.0 倍であった。

1.2.2.9 併用薬の影響

1.2.2.9.1 CYP3A4 を介した相互作用

ケトコナゾール 200 mg との併用によってトルバプタン 30 mg 投与時の C_{max}及び AUC_∞はそれぞれ 3.5 倍及び 5.4 倍になり, フルコナゾール 200 mg との併用ではそれぞれ 1.8 倍及び 3.0 倍になった。グレープフルーツジュースとの併用によってトルバプタン 60 mg 投与時の C_{max}及び AUC_∞はそれぞれ 1.9 倍及び 1.6 倍になった。また，リファンピシン 600 mg との併用によってトルバプタン 240 mg 投与時の C_{max}は 83%，AUC_tは 87%低下を示した。以上から，CYP3A4 の阻害及び誘導によってトルバプタンの代謝は影響を受けることが示唆された。また，CYP3A4 の基質であるロバスタチン 80 mg とトルバプタン 60 mg の併用によりトルバプタンの C_{max}と AUC はいずれも 1.2 倍になった。

アミオダロン 200 mg との併用によってトルバプタン 30 mg 投与時の C_{max}及び AUC_{24h}は，アミオダロンを服用していないうっ血性心不全（CHF）患者で報告されている値の 1.6 倍及び 1.4 倍となり，アミオダロン併用によりトルバプタンの血漿中濃度は増加することが示唆された。アミオダロンは CYP3A4 及び P 糖蛋白を阻害することが報告されており，それらが要因の一つと考えられた。

1.2.2.9.2 P 糖蛋白を介した相互作用

トルバプタン 60 mg 投与時の C_{max}と AUC_{24h}は，ジゴキシン 0.25 mg との併用で，いずれも 1.1 倍になった。

1.2.2.9.3 利尿薬

フロセミド 80 mg との併用によりトルバプタン 30 mg 投与時の C_{max}及び AUC_∞はそれぞれ 18.0%及び 23.5%増加したが，ヒドロクロロチアジド 100 mg との併用によりトルバプタン 30 mg 投与時

の薬物動態は影響を受けなかった。

1.2.3 臨床試験の概要

本再審査対象の効能又は効果に対する承認事項一部変更承認申請に用いた安全性及び有効性の臨床試験一覧を表 1.2.3-1 に示した。

表 1.2.3-1　　臨床試験一覧

試験の種類	試験番号（実施国）	試験の目的 試験の略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法（投与例数/安全性解析対象例数）	投与期間	有効性評価項目（主要評価項目）	安全性評価項目	試験期間
生物薬剤学試験									
第I相試験	156-[redacted]-256（米国）	60 mg 錠の食事の影響 60 mg 錠の食事の影響試験	単施設 無作為化 非盲検 交叉法	健康成人	60 mg（14/14）	単回投与	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，身体所見	20[redacted]～20[redacted]
第I相試験	156-[redacted]-295（米国）	90 mg 錠の食事の影響及び同等性 90 mg 錠の食事の影響等検討試験	単施設 無作為化 非盲検 交叉法	健康成人	同等性： 90 mg 錠 ×1 錠 30 mg 錠 ×3 錠 （計 44/計 44） 食事の影響：90 mg （14/14）	単回投与	－	有害事象，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，臨床検査	20[redacted]～20[redacted]
臨床薬物動態試験									
第I相試験	156-[redacted]-282（米国）	薬物動態，薬力学的作用に対する腎機能の影響 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験	多施設共同 非盲検 並行群間	腎機能障害患者	60 mg（37/37）	単回投与	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン（脈拍数，血圧），12 誘導心電図	20[redacted]～20[redacted]
臨床薬力学試験									
第 II 相試験	156-[redacted]-001（日本）	用量探索 （薬力学的作用，薬物動態，安全性） 国内の用量探索試験	単施設 無作為化 非盲検	ADPKD 患者	単回：（I 期）15 mg，（II 期）30 mg 反復：15＋15 mg 1 日 2 回 30 mg 朝 1 回 （計 18/計 18）	I，II 期：単回投与 III 期：5 日間反復投与	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査	20[redacted]～20[redacted]
第 II 相試験	156-[redacted]-248（米国）	単回用量探索 （薬力学的作用，薬物動態，安全性） 海外の単回用量探索試験	単施設 無作為化 二重盲検 プラセボ対照	ADPKD 患者	15 mg，30 mg，60 mg，120 mg（計 8/計 8） プラセボ（3/3）	単回投与	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，身体所見	20[redacted]～20[redacted]
第 II 相試験	156-[redacted]-249（米国）	反復用量探索 （薬力学的作用，薬物動態，安全性） 海外の反復用量探索試験	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間	ADPKD 患者	15＋15 mg 1 日 2 回（9/9） 30 mg 朝 1 回（夕方はプラセボ）（9/9） 30＋15 mg 1 日 2 回（9/9） 30＋30 mg 1 日 2 回（10/10）	5 日間反復投与	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査	20[redacted]～20[redacted]

試験の種類	試験番号（実施国）	試験の目的 試験の略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法（投与例数/安全性解析対象例数）	投与期間	有効性評価項目（主要評価項目）	安全性評価項目	試験期間
第I相試験	156-[redacted]-260（米国）	腎機能への影響 腎機能への影響試験	単施設 非盲検	ADPKD患者	1～7日目：45＋15 mg 1日2回 8日目：45 mg 朝1回 （20/20）	8日間（7日間反復＋8日目単回）	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図検査	20[redacted]～20[redacted]
第II相試験	156-[redacted]-284（オランダ）	最大用量の腎機能への影響 最大用量の腎機能への影響試験	単施設 非盲検	ADPKD患者	45＋15 mg 1日2回（10/10） 60＋30 mg 1日2回（10/10） 90＋30 mg 1日2回（9/9）	最長12週	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図検査，身体検査	20[redacted]～20[redacted]
第II相試験	156-[redacted]-285（米国）	最大用量の薬物動態 最大用量の薬物動態試験	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間	ADPKD患者	MR 20 mg 朝1回 MR 20＋20 mg 1日2回 MR 60 mg 朝1回 MR 120 mg 朝1回 90＋30 mg 1日2回 （計25/計25）	7日間反復×3	－	有害事象，臨床検査，バイタルサイン	20[redacted]～20[redacted]
有効性及び安全性試験									
第III相試験	156-[redacted]-251（国際共同：米国，日本，ドイツ，英国，フランス，ロシアなど15ヵ国）	有効性の検証，安全性 TEMPO試験	多施設共同 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	ADPKD患者	漸増期： 45＋15 mg 1日2回 60＋30 mg 1日2回 90＋30 mg 1日2回 （計961/計961） プラセボ（483/483） 継続期： 上記4用量のいずれか	最長3年間	プラセボ群に対するトルバプタン群の両側腎容積の変化率	有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，心電図	20[redacted]～20[redacted]
第II相試験	156-[redacted]-250（米国）	用量設定，安全性 156-[redacted]-248及び156-[redacted]-249の継続投与試験 海外の用量設定・長期投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD患者	漸増/漸減期： 15＋15 mg 1日2回 30＋15 mg 1日2回 45＋15 mg 1日2回 60＋30 mg 1日2回 90＋30 mg 1日2回 （計46/計46） 固定用量期・継続期： 45＋15 mg 1日2回 60＋30 mg 1日2回 （計35/計35）	最長3年間	尿浸透圧（定常状態の朝投与前のトラフ値，平均トラフ値），両側腎容積（MRI測定）等[a]	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12誘導心電図検査，身体所見，ADPKDの合併症に関する情報，漸増/漸減期のWeek4までの被験者の自己申告に基づく忍容性	20[redacted]～20[redacted]

試験の種類	試験番号（実施国）	試験の目的 試験の略名	試験デザイン	対象	用量及び投与方法（投与例数/安全性解析対象例数）	投与期間	有効性評価項目（主要評価項目）	安全性評価項目	試験期間
第 III 相試験	156-[redacted]-003（日本）	安全性，有効性 156-[redacted]-251 の国内用継続投与試験 国内の TEMPO 継続投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 （計 108/計 108）	製造販売承認時まで	両側腎容積，腎機能検査（推定糸球体濾過率，血清シスタチン C 濃度），アルブミン尿 [b]	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，血漿中 AVP 濃度	20[redacted]～20[redacted]（データカットオフ）
第 II 相試験	156-[redacted]-002（日本）	安全性，有効性 156-[redacted]-001 の継続投与試験 国内の継続投与試験 I	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	15 + 15 mg 1 日 2 回（17/17）	最長 3 年間	両側腎容積，腎機能検査（CrCL，推定糸球体濾過率，シスタチン C）[b]	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，血漿中 AVP 濃度	20[redacted]～20[redacted]
第 III 相試験	156-[redacted]-003（日本）	安全性，有効性 156-[redacted]-002 の継続投与試験 国内の継続投与試験 II	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	5 + 15 mg 1 日 2 回（13/13）	製造販売承認時まで	両側腎容積，腎機能検査（CrCL，シスタチン C，推定糸球体濾過率）[b]	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査，血漿中 AVP 濃度	20[redacted]～20[redacted]（データカットオフ）
第 III 相試験	156-[redacted]-271（米国，ドイツ，英国，フランス，ロシアなど 13 ヵ国）	安全性，有効性 156-[redacted]-251 等の海外用継続投与試験 海外の継続投与試験	多施設共同 非盲検	ADPKD 患者	45 + 15 mg 1 日 2 回 60 + 30 mg 1 日 2 回 90 + 30 mg 1 日 2 回 （計 904/計 904）	最短 2 年間	156-04-251 試験のベースラインから本治験の Month24 までの両側腎容積の変化	有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図検査	20[redacted]～20[redacted]（データカットオフ）
第 II 相試験	156-[redacted]-290（米国）	安全性，有効性 申請製剤と徐放性製剤の比較試験	二重盲検 プラセボ対照 並行群間試験	ADPKD 患者	IR 60 + 30 mg MR 50 mg QD MR 80 mg QD プラセボ [c]	8 週間	Week3 までの両側腎容積のベースラインからの変化率	有害事象，心拍数，血圧，体重，臨床検査（凝固パネルを含む血液学検査，血液生化学検査，尿検査）	20[redacted]～20[redacted]（データカットオフ）

a 156-[redacted]-250 試験は有効性の主要評価項目を設定していないことから，副次的評価項目を記載した。

b 156-[redacted]-003 試験，156-[redacted]-002 試験，及び 156-[redacted]-003 試験は主要評価項目を設定していないことから，有効性の評価項目を記載した。

c 二重盲検下で進行中の試験のため，各群の例数は不明。

MR：modified release 徐放性，AVP：arginine vasopressin アルギニンバソプレシン，IR：Immediate-release 即放性

1.2.3.1 安全性

安全性評価は 3 年間投与のプラセボ対照二重盲検試験である TEMPO 試験（156-[redacted]-251）のデータを主に用いた。その他の試験は，TEMPO 試験の結果を補完する試験（サポート試験）として安全性を評価した。

TEMPO 試験における承認時までの副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に示した。また，承認時までの臨床試験で認められた安全性の概要を以下に示した。

TEMPO 試験で日本と海外の被験者で発現した有害事象の種類に大きな差はなかった。また，日本と海外の ADPKD 患者が受けている治療及び日本と海外の ADPKD 被験者の背景や薬物動態に大きな差はなく，TEMPO 試験全体の安全性の成績を日本人に外挿することは可能と考えた。

1.2.3.1.1 比較的よく認められた有害事象

TEMPO 試験で報告された比較的よく認められた有害事象は，基礎疾患，トルバプタンの作用機序から推測されるものが多かった。トルバプタン群で 10%を超えて発現し，少なくともプラセボ群の 2 倍の発現割合であった有害事象は，口渇，多尿，夜間頻尿，頻尿，及び多飲症であった。トルバプタン群の発現割合がプラセボ群に比べて 5%以上高かった事象は，口渇（トルバプタン群 55.3%，プラセボ群 20.5%，以下同様），多尿（38.3%，17.2%），夜間頻尿（29.1%，13.0%），頻尿（23.2%，5.4%），多飲症（10.4%，3.5%），便秘（8.4%，2.5%），食欲減退（7.2%，1.0%）であった。一方，プラセボ群より 5%以上低かった事象は，腎臓痛（27.1%，35.4%），血尿（7.8%，14.1%）であった。

長期のサポート試験でよく認められた有害事象は，TEMPO 試験と同様であった。短期のサポート試験でよく認められた有害事象も TEMPO 試験及び長期のサポート試験と同様であった。なお，健康成人を対象とした試験で報告されたよく認められた有害事象も，軽度な多尿，口渇，及び頭痛で，トルバプタン投与時によく認められた事象であった。

TEMPO 試験における副作用発現割合はトルバプタン群で 88.6%（851/961 例）であった。有害事象において，トルバプタン群での発現割合がプラセボ群に比べて 5%以上高かった事象を副作用でみると，口渇（54.6%，19.3%），多尿（38.1%，16.6%），夜間頻尿（29.1%，12.6%），頻尿（23.2%，5.2%），多飲症（10.4%，3.5%），便秘（5.4%，0.6%），食欲減退（5.7%，0.2%）であった。

1.2.3.1.2 重篤な有害事象

TEMPO 試験で，重篤な有害事象はトルバプタン群の 18.4%（177/961 例）で発現した。トルバプタン群で，プラセボ群に比べて 0.5%以上高い割合で発現した事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（トルバプタン群 0.9%，プラセボ群 0.4%，以降同様），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.9%，0.4%），頭痛（0.5%，0.0%）であった。プラセボ群で，トルバプタン群に比べて 0.5%以上高い割合で発現した事象は，虫垂炎，腎盂腎炎，尿路感染症，腎嚢胞出血，腎臓痛，高血圧であった。

長期のサポート試験で報告された重篤な有害事象も TEMPO 試験で報告された事象と同様の傾向で，その多くは ADPKD の病態に関連するものであった。

短期のサポート試験では，最大用量の腎機能への影響試験（156-[redacted]-284）で，トルバプタン群の2例に重篤な有害事象が発現した。1例で発現した事象は，中等度の多尿で，治験薬との関連性はあると判断され，治験薬の投与中止に至った。もう1例で発現した事象は狭心症で，発現時は非重篤と判定されたが，その後，冠動脈造影のために入院したことにより重篤と変更された。狭心症の発現後も，治験薬の投与は継続され，治験薬との関連性はないと判定された。

なお，健康成人を対象とした臨床試験では，重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.3.1.3 死亡

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（日本以外）及び20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（日本）のカットオフまでに入手したデータでは, ADPKD患者を対象とした試験に参加した被験者のうち2例が死亡した。1例はTEMPO試験に参加した4[redacted]歳の白人男性被験者で，TEMPO試験終了後に，海外の継続投与試験（156-[redacted]-271）に参加し，投与開始180日目に銃で自殺し（有害事象名：銃創），死亡した。治験責任医師はトルバプタンとの関連性はないと判断した。もう1例は国内の用量探索試験（156-[redacted]-001）に参加した3[redacted]歳の日本人女性被験者で，国内の用量探索試験終了後に国内の継続投与試験I（156-[redacted]-002）に参加し，投与74日目に高度なくも膜下出血で死亡した。治験責任医師はトルバプタンとの関連性はないと判断した。この被験者は，高血圧と高コレステロール血症を合併していた。

1.2.3.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

TEMPO試験で，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で11.4%（165/1,444例）であった。トルバプタン群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（15.0%，144/961例）はプラセボ群（4.3%，21/483例）より高かった。トルバプタン群で0.5%以上に発現した投与中止に至った有害事象は，多尿，頻尿，夜間頻尿，口渇，肝機能異常，疲労であった。いずれの事象の発現割合もプラセボ群に比べてトルバプタン群で高かった。一方，治験薬の投与中止に至った有害事象のうち，腎臓痛の発現割合はプラセボ群に比べてトルバプタン群で低かった。

長期及び短期のサポート試験で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，TEMPO試験と同様であった。なお，健康成人を対象とした試験では，治験薬の投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

1.2.3.2 有効性

有効性評価は主にTEMPO試験（156-[redacted]-251）の結果に基づいて評価した。海外の用量設定・長期投与試験（156-[redacted]-250），国内の継続投与試験I（156-[redacted]-002）は，有効性を補足するサポート試験として評価した。

TEMPO試験の主要評価項目，副次的複合評価項目の結果の概要を以下に示した。

TEMPO試験の主要評価項目，副次的複合評価項目，及び副次的評価項目で日本と海外の被験者間に大きな差はなかった。また，日本と海外のADPKD患者が受けている治療及び日本と海外のADPKD被験者の背景や薬物動態に大きな差はなく，TEMPO試験全体の有効性の成績を日本人に外挿することは可能と考えた。

1.2.3.2.1 両側腎容積

TEMPO 試験では，トルバプタンは両側腎容積の増加を半減させた。両側腎容積の増加率（両側腎容積の変化の傾きの推定値）は，トルバプタン群 2.80%/年，プラセボ群 5.51%/年で，群間差は −2.71%/年であった（$p < 0.0001$）。トルバプタンは，両側腎容積の増加率を 49.2%抑制した。

変化の傾きが非線形となる可能性があるため，混合モデル反復測定法（MMRM）解析を行った。MMRM 解析の結果，投与 3 年後の両側腎容積は，トルバプタン群で 9.56%，プラセボ群で 18.75%増加した。群間差は−9.19%［95%信頼区間（CI）：−11.1 - −7.32，$p < 0.0001$］で，主解析の結果と一致した。また，投与 1 年後の両側腎容積に対する作用が最も大きかった（増加率：トルバプタン群−1.65%，プラセボ群 4.62%，群間差：−6.27%，$p < 0.0001$）。投与 2 年後，3 年後では，両群とも両側腎容積が増加したが，プラセボ群に比べ，トルバプタン群の増加率は有意に低かった（2 年後：トルバプタン群 2.93%，プラセボ群 11.10%，群間差−8.17%，3 年後：それぞれ 9.56%，18.75%，群間差−9.19%，いずれも $p < 0.0001$）。トルバプタンの効果は 1 年ごとに持ち越され，年ごとにも効果が増加したため（増分効果），トルバプタン群とプラセボ群の群間差は，年々大きくなった。トルバプタンの増分効果は，2 年後で−1.92%（$p < 0.0001$），3 年後で−1.78%（$p = 0.0005$）であった。また，磁気共鳴画像法（MRI）測定時に治験薬を服用していた被験者の増分効果は，2 年後で−2.02%，3 年後で−1.87%（いずれも $p \leq 0.0001$）であった。

(1) 投与初期の効果

TEMPO 試験の長期投与時の両側腎容積の結果に，トルバプタンを 3 週間投与したときの両側腎容積の結果［最大用量の腎機能への影響試験，投与量：45 + 15 mg，60 + 30 mg，90 + 30 mg の 7 日ごとの漸増投与，3 週間投与（156-[redacted]-284）］を統合した。最大用量の腎機能への影響試験の投与 3 週目の両側腎容積は，腎機能の程度に関わらずベースラインから有意に減少し，全被験者の両側腎容積の増加率は−3.7 ± 3.0%（平均値 ± 標準偏差）であった。トルバプタン投与の 3 週後（156-[redacted]-284 のデータ）及び 1 年後（156-[redacted]-251 のデータ）では，ベースラインと比較し，両側腎容積が減少した。この投与初期の効果は，トルバプタンの即時型で可逆性の嚢胞への嚢胞液流入抑制作用から説明できた。

また，投与初期の効果は他の試験でも確認されており，両側腎容積のベースラインからの増加率は，ADPKD 患者を対象とした腎機能への影響試験（45 + 15 mg の 8 日間投与）では，投与 8 日目で−1.9 ± 2.4%（平均値 ± 標準偏差，以下同様，$p = 0.0040$），海外の用量設定・長期投与試験の固定用量期（45 + 15 mg 又は 60 + 30 mg）の投与 2 ヵ月目で−1.1 ± 5.2%であった。

(2) トルバプタン中断の影響

最大用量の腎機能への影響試験（156-[redacted]-284）では，投与終了 3 週後に測定した両側腎容積は，最終投与時より増加したが，ベースラインに比べ有意に減少していた。また，TEMPO 試験（156-[redacted]-251）の MMRM 解析では，MRI 測定時に治験薬のコンプライアンス不良と考えられた被験者データを除外すると，トルバプタンの両側腎容積の増加に対する増分効果は大きくなった。これらの結果は，治験薬を中断すると両側腎容積が急速に増加することを示した。

海外の用量設定・長期投与試験（156-[redacted]-250）では，3 年間のトルバプタン投与後に，4～12 ヵ

月の休薬期を設けて，1 年投与の継続期（任意参加）を設けた。休薬期間中（平均 126.5 日）は治験薬投与期間（漸増/漸減期，固定用量期，及び継続期）に比べて，腎容積が増加した。

(3) TEMPO 試験の成績を補足するデータ

海外の用量設定・長期投与試験（156-[redacted]-250）では，39 例の被験者が 45＋15 mg 又は 60＋30 mg の治療を 3 年間受けた。両側腎容積のベースラインからの増加率は 7.5 ± 11.0%（平均値 ± 標準偏差，以下同様），年間増加率は 2.2%/年で，TEMPO 試験（2.8%/年）より小さかった。また，海外の用量設定・長期投与試験（156-[redacted]-250）では，3 年間の投与後，4～6 ヵ月の休薬期間を置き，継続期として 4 年目の投与を開始した。35 例が 4 年目の投与を受け，投与 4 年後の両側腎容積のベースラインからの増加率は，45 + 15 mg 群では 15.7 ± 12.7%，60 + 30 mg 群では 10.7 ± 10.4%と高用量群の増加率が小さかった。

また，2 つのオープンラベル試験［海外の用量設定・長期投与試験（156-[redacted]-250）と国内の継続投与試験 I（156-[redacted]-002）］を統合した報告書で，コントロール群に Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease（CRISP）研究[11]及び Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）試験[12]から性別，高血圧の病状，年齢，及びベースライン時の両側腎容積，又は eGFR をマッチさせたデータを用いた試験では，1 年当たり両側腎容積の増加率は，トルバプタン群 1.7%/年，コントロールである CRISP 被験者群 5.8%/年であり（幾何平均比 0.96，95%CI 0.95 - 0.97），トルバプタン群ではコントロール群と比較して 71%減少した。コントロール群の両側腎容積の年間増加率（5.8%/年）は，TEMPO 試験のプラセボ群の年間増加率（5.5%/年）と同様であった。

1.2.3.2.2 副次的複合評価項目

腎嚢胞の増大に影響されると考えられる ADPKD の臨床症状（腎機能の悪化，臨床的に問題となる腎臓痛の発現，高血圧の発現/悪化，及びアルブミン尿の発現/悪化イベント発生）を副次的複合評価項目に含めた。

TEMPO 試験で設定した副次的複合評価項目では，トルバプタンによる有効性が認められた。副次的複合評価項目のイベント数は，トルバプタン群 43.94 イベント/100 観察人年，プラセボ群 50.04 イベント/100 観察人年で，ハザード比は 0.865 であった（95%CI 0.775 - 0.965，p＝0.0095）。これは，トルバプタンが副次的複合評価項目のイベント発生のリスクを 13.5%減少したことを示す。また，感度分析として実施した初発複合イベント発生までの時間をみると，ハザード比は 0.826（95%CI 0.722 -0.944，p＝0.0051）であった。また，独立イベント判定委員会により判定されたイベントを用いて解析した結果も同様であった（ハザード比 0.852，95%CI 0.764 -0.951，p＝0.0044）。

その他の感度分析及び主解析を補足する解析でも，トルバプタンは複合イベント数を減少させ，ほとんどの解析で，統計学的に有意な結果が認められた。

1.2.4 承認条件

本再審査対象の効能又は効果については，以下の承認条件が付された。

1) ADPKD 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。

また，本剤は 2020 年 6 月 29 日の承認事項一部変更承認時に，新たに医薬品リスク管理計画（RMP）の策定及び実施が承認条件に付された。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

本剤は「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能又は効果として，2010 年 10 月 27 日に製造販売承認を取得した。その後，2013 年 9 月 13 日に「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」の効能又は効果が追加され, 2014 年 3 月 24 日に本再審査対象の「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」の効能又は効果が追加された。本再審査期間中における承認事項の一部変更の経緯を表 1.3.1.1-1 に示した。なお，本再審査対象の効能又は効果，用法及び用量については下線で示した。

表 1.3.1.1-1 承認事項及び承認事項の一部変更の経緯

申請年月日	承認年月日	再審査期間	承認内容
2013 年 5 月 30 日	2014 年 3 月 24 日	10 年間 （2014 年 3 月 24 日 ～2024 年 3 月 23 日）	以下の効能又は効果，用法及び用量の追加 【効能又は効果】 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 【用法及び用量】 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。
―	2017 年 10 月 5 日	10 年間 （～2020 年 10 月 26 日）	再審査期間の延長 [a] 【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 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
2019 年 10 月 16 日	2020 年 6 月 29 日	10 年間 （2020 年 6 月 29 日 ～2030 年 6 月 28 日）	以下の効能又は効果，用法及び用量の追加 【効能又は効果】 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 【用法及び用量】 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。

a) 医薬品及び医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条の 4 第 2 項の規定に基づく

1.3.1.2 剤形追加

本剤は「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」の効能又は効果としてサムスカ錠 15mg が製造販売承認を取得した。その後，2013 年 2 月 4 日にサムスカ錠 7.5mg の剤形が追加され，2014 年 3 月 24 日に本再審査対象の「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」の効能又は効果が追加された際に同時にサムスカ錠 30mg の剤形が追加された。本再審査期間中における剤形追加の経緯を表 1.3.1.2-1 に示した。

表 1.3.1.2-1 剤形追加の経緯

申請年月日	承認年月日	剤形	販売名	臨床試験の実施状況
2016 年 2 月 22 日	2017 年 3 月 14 日	顆粒	サムスカ顆粒 1%	―
2018 年 8 月 30 日	2019 年 8 月 27 日	錠剤	サムスカ OD 錠 7.5mg サムスカ OD 錠 15mg サムスカ OD 錠 30mg	―

OD 錠：口腔内崩壊錠

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

RMP の実施状況を別紙様式 4 に示した。また，再審査期間中の RMP の変更の経緯を表 1.3.3-1 に示した。なお，初版は 2014 年 2 月の本再審査対象の効能又は効果の承認事項一部変更承認前に提出された。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
2014 年 2 月（初版）	―	―	初版作成
2014 年 5 月（第 2 版）	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	肝硬変における体液貯留に係る市販直後調査	「肝硬変における体液貯留に係る市販直後調査」の終了
2015 年 1 月（第 3 版）	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	ADPKD に係る市販直後調査	「ADPKD に係る市販直後調査」の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	実施期間及び登録期間を変更

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
		心不全における体液貯留に係る製造販売後臨床試験	「心不全における体液貯留に係る製造販売後臨床試験」の終了
		心不全における体液貯留に係る使用成績調査	報告書の作成予定日又は実施状況の変更
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	
		ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	
	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	資材の名称を追記（記載整備）
		患者向け資材の作成と提供	
	—	—	組織体制の変更
2017 年 3 月（第 4 版）	追加の医薬品安全性監視活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	「心不全における体液貯留に係る使用成績調査」の終了
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	実施期間の延長
			「肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査」の中間報告書作成
		ADPKD に係る製造販売後臨床試験（1）	「ADPKD に係る製造販売後臨床試験」の終了
		ADPKD に係る製造販売後臨床試験（2）	
	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	行頭文字更新，資材番号の追加（記載整備）
		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）	実施状況報告書の提出頻度を変更
		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）	
		特定の検査の実施の促進（ADPKD）	
2017 年 4 月（第 5 版）	—	—	剤形追加承認に伴い「品目の概要」に顆粒に関する記載を追記
	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	顆粒の剤形追加承認に伴い資材名を更新
		患者向け資材の作成と提供	
	—	—	組織体制の表を削除（記載整備）
	—	—	顆粒の剤形追加承認に伴い参考資料の資料の名称及び資料番号を更新
2017 年 12 月（第 6 版）	—	—	心不全における体液貯留の適応の再審査期間延長に伴い「品目の概要」の更新

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
	追加のリスク最小化活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	報告書の作成予定日の更新
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	
	—	—	参考資料の資料番号を更新
2018 年 6 月（第 7 版）	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「急性肝不全」を追記
	追加の医薬品安全性監視活動	ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	「急性肝不全」を追記
	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	「急性肝不全」を追記
		患者向け資材の作成と提供	
		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（ADPKD）	
		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）	
	—	—	参考資料を「7.添付資料」に修正
2019 年 8 月（第 8 版）	—	—	剤形追加承認に伴い「品目の概要」に OD 錠に関する記載を追記
	追加のリスク最小化活動	専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）	実施状況報告書の提出頻度を変更
		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）	
		特定の検査の実施の促進（ADPKD）	
	追加の医薬品安全性監視活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	実施状況と報告書の作成予定日を更新
	—	—	製造販売後調査等管理責任者の更新
	—	—	添付資料の資料番号を「提出済み」に更新
2019 年 12 月（第 9 版）	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	OD 錠の剤形追加承認に伴い添付文書改訂箇所に関する変更 医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に伴う変更

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
2020 年 6 月（第 10 版）	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	「急激な血清ナトリウム濃度上昇」を追記 「橋中心髄鞘崩壊症」を「浸透圧性脱髄症候群」に変更
			SIADH における低ナトリウム血症の改善の追加承認に伴う国内臨床試験結果及び市販後副作用発現例数の更新
	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る市販直後調査	「SIADH における低ナトリウム血症に係る市販直後調査」を追加
	追加の医薬品安全性監視活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	「急激な血清ナトリウム濃度上昇」を追記 「橋中心髄鞘崩壊症」を「浸透圧性脱髄症候群」に変更
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	
		ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	
		SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	「SIADH における低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査」を追加
	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	「急激な血清ナトリウム濃度上昇」を追記 「橋中心髄鞘崩壊症」を「浸透圧性脱髄症候群」に変更
		患者向け資材の作成と提供	
		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（ADPKD）	
		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）	
		医療従事者向け資材の作成と提供	SIADH における低ナトリウム血症に係る追加のリスク最小化活動を追加
		患者向け資材の作成と提供	
		特定の検査の実施の促進（SIADHにおける低ナトリウム血症）	
		医療従事者向け資材の作成と提供	RMP 内の記載内容の不整合の修正
	—	—	添付文書の新記載要領に関する変更
2020 年 10 月（第 11 版）	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	添付文書の記載箇所の不整合の修正

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る市販直後調査	実施状況の更新
	追加の医薬品安全性監視活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	実施計画書及び実施計画書の添付資料となる調査票見本の更新等
		心不全における体液貯留に係る使用成績調査	RMP 内の記載内容の不整合の修正
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	実施状況と報告日の作成予定日の更新
			RMP 内の記載内容の不整合の修正
2021 年 1 月（第 12 版）	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	監修医師の所属変更
2021 年 3 月（第 13 版）	追加の医薬品安全性監視活動 追加のリスク最小化活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る市販直後調査	「SIADH における低ナトリウム血症に係る市販直後調査」の終了
	追加の医薬品安全性監視活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	実施状況の更新
	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	添付文書との記載内容の不整合の修正
2021 年 6 月（第 14 版）	追加の医薬品安全性監視活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	実施期間の更新
	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	添付文書との記載内容の不整合の修正
2021 年 9 月（第 15 版）	—	—	「品目の概要」の不整合の修正
	追加の医薬品安全性監視活動	ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）	観察期間の変更，担当者の変更
2021 年 10 月（第 16 版）	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	添付文書との記載内容の不整合の修正
			監修医師の所属変更
2022 年 6 月（第 17 版）	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	添付文書との記載内容の不整合の修正
2022 年 7 月（第 18 版）	—	—	「品目の概要」に「心不全における体液貯留」，「肝硬変における体液貯留」に対する再審査終了の記載を追記
	追加の医薬品安全性監視活動	心不全における体液貯留に係る使用成績調査	「心不全における体液貯留」，「肝硬変における体液貯留」に関連する調査及び試験の削除
		心不全における体液貯留に係る製造販売後臨床試験	
		肝硬変における体液貯留に係る使用成績調査	
		ADPKD に係る製造販売後臨床試験（1）	終了した製造販売後臨床試験の削除

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
		ADPKD に係る製造販売後臨床試験（2）	
	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	「心不全における体液貯留」，「肝硬変における体液貯留」に関連する資材の削除
		患者向け資材の作成と提供	
2022 年 11 月（第 19 版）	追加の医薬品安全性監視活動	ADPKD に係る製造販売後臨床試験（1）	通知に基づく製造販売後臨床試験の削除
		ADPKD に係る製造販売後臨床試験（2）	
2023 年 12 月（第 20 版）	追加の医薬品安全性監視活動	SIADHにおける低ナトリウム血症に係る一般使用成績調査	ガイドライン公開に伴う SIADH 診断基準の変更等の実施計画書の改訂
	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	ガイドライン公開に伴う SIADH 診断基準の変更等の実施計画書の改訂
		患者向け資材の作成と提供	服用方法の記載内容を修正

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査の概要を別紙様式 5 に示した。製造販売後データベース調査は実施していないため，別紙様式 6 を作成していない。製造販売後臨床試験は通知に基づき，2022 年 11 月 24 日に RMP を改訂し，ADPKD に係る製造販売後臨床試験（1）（国内の継続投与試験 II の継続），ADPKD に係る製造販売後臨床試験（2）（国内の TEMPO 継続投与試験の継続）を RMP から削除したため，別紙様式 7 を作成していない。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

本再審査対象の効能又は効果に対する追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式 8 に示した。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

本剤の調査単位期間ごとの出荷数量の推移を表 1.3.4.1-1 に示した。

表 1.3.4.1-1 出荷数量の推移

調査期間	出荷数量						
	15 mg 錠	7.5 mg 錠	30 mg 錠	1%顆粒	OD 錠 7.5 mg	OD 錠 15 mg	OD 錠 30 mg
2014 年 3 月 24 日～2015 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2015 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2016 年 3 月 24 日～2017 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2017 年 3 月 24 日～2018 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2018 年 3 月 24 日～2019 年 3 月 23 日	[redacted]	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2019 年 3 月 24 日～2020 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2020 年 3 月 24 日～2021 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2021 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2022 年 3 月 24 日～2023 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
2023 年 3 月 24 日～2024 年 3 月 23 日	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
合計	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] g	[redacted] 錠	[redacted] 錠	[redacted] 錠
原体換算	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g

OD 錠：口腔内崩壊錠

1.3.4.2 推定使用患者数

[redacted]

1.3.5 外国における承認，販売状況

本剤は，36 ヵ国の国・地域で承認，販売されている。主な外国における承認，販売状況を表 1.3.5-1 に示した。

表 1.3.5-1　　主な外国における承認，販売状況（2024 年 3 月現在）

承認国	販売名	承認年月日	発売年月	効能・効果 用法・用量	販売状況
米国*	SAMSCA	2009 年 5 月 19 日	2009 年 6 月	<A>	販売中
	JYNARQUE	2018 年 4 月 23 日	2018 年 5 月	<B>	販売中
EU[a]	SAMSCA	2009 年 8 月 3 日（15 mg，30 mg） 2017 年 9 月 18 日（7.5 mg）	―	<C>	―
	JINARC	2015 年 5 月 27 日	―	<D>	―
ドイツ	SAMSCA	―	2009 年 8 月（15 mg，30 mg） 2019 年 1 月（7.5 mg）	<C>	販売中
	JINARC	―	2015 年 12 月（15 mg） 2015 年 10 月（30 mg） 2015 年 8 月（45 mg，60 mg） 2015 年 9 月（90 mg）	<D>	販売中
フランス	SAMSCA	―	未販売	<C>	未販売
	JINARC	―	2016 年 7 月（15 mg，30 mg，45 mg，60 mg，90 mg）	<D>	販売中
オーストラリア	SAMSCA	2012 年 3 月 15 日	2014 年 6 月（15 mg）	<E>	販売中
	JINARC	2017 年 3 月 10 日	2018 年 12 月（15 mg，45 mg） 2019 年 1 月（30 mg，60 mg，90 mg）	<F>	販売中
英国（Great Britain）	SAMSCA	2021 年 1 月 1 日	2009 年 8 月（15 mg，30 mg） 2019 年 1 月（7.5 mg）	<C>	販売中
	JINARC	2021 年 1 月 1 日	2016 年 1 月（15 mg） 2015 年 12 月（30 mg，45 mg，60 mg，90 mg）	<D>	販売中

*国際誕生日を有する国

EU：European Union 欧州連合

<A> 効能・効果：SAMSCA is indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvolemic hyponatremia [serum sodium < 125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction], including patients with heart failure and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).

用法・用量：The usual starting dose for SAMSCA is 15 mg administered once daily without regard to meals. Increase the dose to 30 mg once daily, after at least 24 hours, to a maximum of 60 mg once daily, as needed to achieve the desired level of serum sodium. Do not administer SAMSCA for more than 30 days to minimize the risk of liver injury.

<B> 効能・効果：JYNARQUE is indicated to slow kidney function decline in adults at risk of rapidly progressing autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD).

用法・用量：The initial dosage for JYNARQUE is 60 mg orally per day as 45 mg taken on waking and 15 mg taken 8hours later. Titrate to 60 mg plus 30 mg then to 90 mg plus 30 mg per day if tolerated with at least weekly intervals between titrations. Patients may down-titrate based on tolerability. Encourage patients to drink enough water to avoid thirst or dehydration.

<C> 効能・効果：SAMSCA is indicated in adults for the treatment of hyponatraemia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH).
用法・用量：Tolvaptan has to be initiated at a dose of 15 mg once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium.

<D> 効能・効果：JINARC is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 1 to 4 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease.
用法・用量：Jinarc is to be administered twice daily in split dose regimens of 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg or 90 mg + 30 mg. The morning dose is to be taken at least 30 minutes before the morning meal. The second daily dose can be taken with or without food. According to these split dose regimens the total daily doses are 60 mg, 90 mg, or 120 mg.

<E>効能・効果：SAMSCA is indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic or euvolemic hyponatraemia (serum sodium less than 125 mmol/L, or less marked hyponatraemia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction) including patients with heart failure and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH).
用法・用量：Treatment with SAMSCA should be initiated at a dose of 15 mg, orally, once daily. The dose may be increased to a maximum of 60 mg once daily as tolerated to achieve the desired level of serum sodium. Increase from the starting dose should be done incrementally (first to 30 mg and then to 60 mg if required) at intervals ≥ 24 hours. During titration, patients should be monitored for serum sodium and volume status.

<F>効能・効果：JINARC is indicated to slow the progression of cyst development and renal insufficiency of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 1 to 3 at initiation of treatment with evidence of rapidly progressing disease.
用法・用量：JINARC is to be administered twice daily in split dose regimens of 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg or 90 mg + 30 mg. The morning dose is to be taken at least 30 minutes before the morning meal. The second daily dose can be taken with or without food. According to these split dose regimens the total daily doses are 60, 90, or 120 mg.

a Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, United Kingdom (Northern Ireland), Sweden.

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

本再審査期間中に自発報告（文献学会情報等を含む）及び製造販売後調査にて収集した症例を集計対象とした。

副作用及び有害事象の集計は，以下の 2 つに分けて行った。

1) 使用理由が本再審査対象の効能又は効果である ADPKD の進行抑制の症例
2) 使用理由が心不全における体液貯留（以下，心性浮腫）及び肝硬変における体液貯留（以下，肝性浮腫）を除いた，ADPKD，SIADH，適応外使用及び適応不明の症例
（ただし，適応症が複数報告されている場合は，心性浮腫又は肝性浮腫以外の使用理由で集計した。）

収集した副作用及び有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version（26.1）でコーディングを行った。なお，本再審査期間中に感染症報告に該当する症例はなかった。

ADPKD の進行抑制の症例（以下，ADPKD）の副作用は 1,707 例 3,357 件であり，主な副作用（100 例以上）は，肝機能異常が 412 例 471 件，口渇が 181 例 184 件，高尿酸血症が 157 例 166 件，高ナトリウム血症が 126 例 178 件，肝障害が 126 例 136 件，腎機能障害が 107 例 119 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 516 例を除いて，1～3 日が 247 例，4～7 日が 55 例，8～14 日が 58 例，15～30 日が 88 例，31～90 日が 183 例，91～180 日が 214 例，181 日以上が 346 例であった。転帰は，不明の 369 例を除いて，回復が 615 例，軽快が 452 例，未回復が 245 例，後遺症ありが 8 例，死亡が 18 例であった。

心性浮腫及び肝性浮腫を除いた症例（以下，心・肝除く症例）の副作用は 2,340 例 4,309 件であり，主な副作用（100 例以上）は，肝機能異常が 454 例 513 件，高ナトリウム血症が 214 例 267 件，口渇が 204 例 207 件，高尿酸血症が 157 例 166 件，肝障害が 148 例 158 件，腎機能障害が 131 例 143 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 1,020 例を除いて，1～3 日が 302 例，4～7 日が 80 例，8～14 日が 72 例，15～30 日が 98 例，31～90 日が 197 例，91～180 日が 220 例，181 日以上が 351 例であった。転帰は，不明の 674 例を除いて，回復が 802 例，軽快が 514 例，未回復が 284 例，後遺症ありが 11 例，死亡が 55 例であった。

ADPKD の副作用は，心・肝除く症例の副作用の大半を占めた。さらに，高尿酸血症については，すべて ADPKD の症例であった。ADPKD の副作用の投与開始から発現までの日数は，181 日以上，1～3 日の順に多かった。181 日以上の副作用は，ADPKD で 346 例，心・肝除く症例で 351 例であることから，ほとんどが ADPKD の症例であった。ADPKD では長期投与が前提となることから，181 日以上の副作用が多かったと考える。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用

本再審査期間中に収集した集計対象とした副作用のうち，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ない副作用を別紙様式 9 に示した。なお，集計には転帰死亡のため未知又は重篤性により未知と評価した事象が含まれる。

ADPKD の使用上の注意から予測できない副作用は 299 例 409 件であり，このうち重篤な副作

用は 149 例 208 件であった。主な副作用（5 例以上）は，腎嚢胞感染が 10 例 14 件，感染性嚢腫が 8 例 12 件，腎嚢胞出血が 8 例 8 件，水分摂取量減少，脳梗塞，白血球数減少が各 7 例 7 件，低カルシウム血症が 6 例 6 件，高リン血症，蛋白尿，異常感，眼圧上昇が各 5 例 5 件であった。また，転帰死亡又は重篤性により未知とした副作用は 5 例 9 件であり，副作用の内訳は，腎性貧血，肝性脳症，不整脈，頻脈，心室性頻脈，急性肝不全，肝障害，急性腎障害，血小板数減少が各 1 例 1 件であった。

心・肝除く症例の使用上の注意から予測できない副作用は 467 例 639 件であり，このうち重篤な副作用は 259 例 362 件であった。主な副作用（10 例以上）は，死亡が 16 例 16 件，脳梗塞が 12 例 12 件，腎嚢胞感染が 10 例 14 件，心不全が 10 例 10 件であった。また，転帰死亡又は重篤性により未知とした副作用は 15 例 22 件であり，主な副作用（2 例以上）は高ナトリウム血症が 5 例 5 件，腎不全が 2 例 2 件であった。

使用上の注意から予測できない副作用のうち，ADPKD で収集した主な副作用である腎嚢胞感染，感染性嚢腫，腎嚢胞出血，低カルシウム血症，高リン血症，蛋白尿については，原疾患又は原疾患の悪化による腎機能の低下の影響が考えられた。水分摂取量減少，脳梗塞，白血球数減少，異常感，眼圧上昇は，いずれも合併症や併用薬の影響が疑われる又は情報不足の症例であり，本剤との関連性は明確でなかった。その他，ADPKD の転帰死亡又は重篤性により未知とした副作用はいずれも 1 例であり，これらの副作用はいずれも合併症，既往歴，又は併用薬が報告されている。死亡又は重篤性と本剤との関連性は明確でなかった。

1.4.1.2 重篤な副作用

本再審査期間中に収集した集計対象の重篤な副作用を別紙様式 10 に，死亡症例一覧を別添に示した。なお，総合機構への報告は本再審査期間中一貫して電子的に報告済みであるため，別紙様式 11 を作成していない。

ADPKD の重篤な副作用は 590 例 810 件であり，主な副作用（20 例以上）は，肝機能異常が 127 例 130 件，腎機能障害が 80 例 83 件，糸球体濾過率減少が 76 例 76 件，肝障害が 43 例 45 件，薬物性肝障害が 22 例 22 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 179 例を除いて，1～3 日が 18 例，4～7 日が 16 例，8～14 日が 10 例，15～30 日が 24 例，31～90 日が 69 例，91～180 日が 94 例，181 日以上が 180 例であった。転帰は，不明の 155 例を除いて，回復が 192 例，軽快が 129 例，未回復が 88 例，後遺症ありが 8 例，死亡が 18 例であった。ADPKD の転帰死亡の 18 例を年齢別にみると，成人（15 歳以上 65 歳未満）が 12 例，高齢者（65 歳以上）が 6 例であり，小児（15 歳未満）は認められなかった。

心・肝除く症例の重篤な副作用は 815 例 1,135 件であり，主な副作用（20 例以上）は，肝機能異常が 144 例 147 件，腎機能障害が 99 例 102 件，糸球体濾過率減少が 79 例 79 件，肝障害が 46 例 48 件，高ナトリウム血症が 36 例 36 件，薬物性肝障害が 25 例 25 件，低ナトリウム血症の急速補正が 20 例 20 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 330 例を除いて，1～3 日が 40 例，4～7 日が 31 例，8～14 日が 19 例，15～30 日が 33 例，31～90 日が 78 例，91～180 日が 99 例，181 日以上が 185 例であった。転帰は，不明の 238 例を除いて，回復が 252 例，軽快が 154 例，未回復が 105 例，後遺症ありが 11 例，死亡が 55 例であった。心・肝除く症例の転帰死亡の

55 例を年齢別にみると，不明の 3 例を除いて，成人（15 歳以上 65 歳未満）が 12 例，高齢者（65 歳以上）が 40 例であり，小児（15 歳未満）は認められなかった。

ADPKD, 適応外使用及び適応不明症例の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 595 例 727 件であり，主な副作用（20 例以上）は，肝機能異常が 142 例 145 件，腎機能障害が 95 例 98 件，糸球体濾過率減少が 79 例 79 件，肝障害が 45 例 47 件，高ナトリウム血症が 24 例 24 件，薬物性肝障害が 24 例 24 件であった。

心・肝除く症例の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 630 例 773 件であり，主な副作用（20 例以上）は，肝機能異常が 144 例 147 件，腎機能障害が 98 例 101 件，糸球体濾過率減少が 79 例 79 件，肝障害が 45 例 47 件，高ナトリウム血症が 31 例 31 件，薬物性肝障害が 24 例 24 件，低ナトリウム血症の急速補正が 20 例 20 件であった。

ADPKD で多く収集した重篤な副作用は，いずれも肝臓又は腎臓にかかわる副作用であり，添付文書の重大な副作用に腎不全及び急性肝不全，肝機能障害を，ADPKD に係る警告に投与中の肝機能検査の実施を記載し，注意喚起を行っている。重篤な副作用の投与開始から発現までの日数は，181 日以上，91～180 日の順に多かった。

1.4.1.3 安全性検討事項に該当する副作用

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

本再審査期間中に収集した集計対象とした副作用のうち，RMP の安全性検討事項において，重要な特定されたリスクとされた事象の副作用の発現状況は以下のとおりであった。

(1) 口渇

口渇関連の副作用は MedDRA 基本語（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」を検討した。

ADPKD の口渇関連の副作用は 187 例 192 件であり，このうち重篤な副作用は 1 例 1 件であった。副作用の内訳は，口渇が 181 例 184 件，多飲症が 5 例 5 件，口内乾燥，口唇乾燥，舌乾燥が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 32 例を除いて，1～3 日が 93 例，4～7 日が 12 例，8～14 日が 6 例，15～30 日が 15 例，31～90 日が 9 例，91～180 日が 12 例，181 日以上が 8 例であった。転帰は，不明の 29 例を除いて，回復が 72 例，軽快が 71 例，未回復が 15 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の口渇関連の副作用は 211 例 218 件であり，このうち重篤な副作用は 2 例 2 件であった。副作用の内訳は，口渇が 204 例 207 件，多飲症が 8 例 8 件，口内乾燥，口唇乾燥，舌乾燥が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 53 例を除いて，1～3 日が 94 例，4～7 日が 13 例，8～14 日が 6 例，15～30 日が 16 例，31～90 日が 9 例，91～180 日が 12 例，181 日以上が 8 例であった。転帰は，不明の 49 例を除いて，回復が 73 例，軽快が 72 例，未回復が 16 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した口渇関連の副作用は 1 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，多飲症であった。投与開始から発現までの日数は 1～3 日の投与初期が多かった。

(2) 高ナトリウム血症

高ナトリウム血症関連の副作用は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」を検討した。

ADPKDの高ナトリウム血症関連の副作用は146例205件であり，このうち重篤な副作用は3例3件であった。副作用の内訳は，高ナトリウム血症が126例178件，血中ナトリウム増加が25例27件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の16例を除いて，1～3日が49例，4～7日が5例，8～14日が7例，15～30日が8例，31～90日が9例，91～180日が11例，181日以上が41例であった。転帰は，不明の13例を除いて，回復が110例，軽快が20例，未回復が3例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の高ナトリウム血症関連の副作用は267例327件であり，このうち重篤な副作用は45例45件であった。副作用の内訳は，高ナトリウム血症が214例267件，血中ナトリウム増加が57例59件，血中ナトリウム異常が1例1件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の100例を除いて，1～3日が68例，4～7日が9例，8～14日が14例，15～30日が11例，31～90日が11例，91～180日が12例，181日以上が42例であった。転帰は，不明の55例を除いて，回復が168例，軽快が29例，未回復が7例，後遺症ありが2例，死亡が6例であった。

ADPKDで収集した高ナトリウム血症関連の副作用は3例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，いずれも高ナトリウム血症であった。心・肝除く症例の高ナトリウム血症関連の副作用では45例が重篤であり，ADPKDの3例に対し多く収集しており，SIADH患者での副作用が影響したと考えられた。投与開始から発現までの日数は，1～3日，181日以上の順に多かった。

(3) 急激な血清ナトリウム濃度上昇

急激な血清ナトリウム濃度上昇の副作用はMedDRA PT「低ナトリウム血症の急速補正」を検討した。

ADPKDの急激な血清ナトリウム濃度上昇の副作用は収集されなかった。

心・肝除く症例の急激な血清ナトリウム濃度上昇の副作用は23例23件であり，このうち重篤な副作用は20例20件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の15例を除いて，1～3日が8例であった。転帰は，不明の14例を除いて，回復が5例，軽快が4例であり，転帰死亡は認められなかった。

(4) 浸透圧性脱髄症候群

浸透圧性脱髄症候群の副作用はMedDRA PT「浸透圧性脱髄症候群」を検討した。

ADPKDの浸透圧性脱髄症候群の副作用は収集されなかった。

心・肝除く症例の浸透圧性脱髄症候群の副作用は4例4件であり，いずれも重篤であった。投与開始から発現までの日数は，不明の2例を除いて，8～14日が1例，15～30日が1例であった。転帰は，不明の1例を除いて，未回復が1例，後遺症ありが2例であり，転帰死亡は認められなかった。

(5) 脱水

脱水関連の副作用は「血液量減少性ショック状態［MedDRA 標準検索式（SMQ）］狭域」，

MedDRA PT「脱水，無尿，乏尿，尿流量減少，尿量減少，体重減少」を検討した。

ADPKD の脱水関連の副作用は 72 例 80 件であり，このうち重篤な副作用は 8 例 9 件であった。副作用の内訳は，脱水が 61 例 67 件，体重減少が 11 例 11 件，ショック，尿量減少が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 37 例を除いて，1～3 日が 6 例，4～7 日が 2 例，8～14 日が 1 例，15～30 日が 1 例，31～90 日が 2 例，91～180 日が 3 例，181 日以上が 20 例であった。転帰は，不明の 38 例を除いて，回復が 25 例，軽快が 7 例，未回復が 2 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の脱水関連の副作用は 106 例 114 件であり，このうち重篤な副作用は 15 例 16 件であった。副作用の内訳は，脱水が 88 例 94 件，体重減少が 15 例 15 件，尿量減少が 3 例 3 件，ショック，乏尿が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 64 例を除いて，1～3 日が 10 例，4～7 日が 3 例，8～14 日が 2 例，15～30 日が 2 例，31～90 日が 2 例，91～180 日が 3 例，181 日以上が 20 例であった。転帰は，不明の 56 例を除いて，回復が 38 例，軽快が 7 例，未回復が 4 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した脱水関連の副作用は 8 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，脱水が 8 例 8 件，ショックが 1 例 1 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。

(6) 血栓症・血栓塞栓症

血栓症・血栓塞栓症関連の副作用は「塞栓および血栓（SMQ）狭域」を検討した。

ADPKD の血栓症・血栓塞栓症関連の副作用は 16 例 18 件であり，いずれも重篤であった。副作用の内訳は，脳梗塞が 7 例 7 件，肺塞栓症が 3 例 3 件，一過性脳虚血発作，深部静脈血栓症が各 2 例 2 件，播種性血管内凝固，小脳梗塞，網膜動脈閉塞，ワクチン接種部位血栓が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 6 例を除いて，91～180 日が 4 例，181 日以上が 6 例であった。転帰は，不明の 3 例を除いて，回復が 8 例，軽快が 1 例，未回復が 3 例，後遺症ありが 1 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の血栓症・血栓塞栓症関連の副作用は 23 例 25 件であり，いずれも重篤であった。副作用の内訳は，脳梗塞が 12 例 12 件，肺塞栓症が 3 例 3 件，播種性血管内凝固，一過性脳虚血発作，深部静脈血栓症が各 2 例 2 件，小脳梗塞，網膜動脈閉塞，腕頭静脈血栓症，ワクチン接種部位血栓が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 10 例を除いて，4～7 日が 1 例，8～14 日が 1 例，31～90 日が 1 例，91～180 日が 4 例，181 日以上が 6 例であった。転帰は，不明の 5 例を除いて，回復が 10 例，軽快が 2 例，未回復が 4 例，後遺症ありが 1 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した血栓症・血栓塞栓症関連の副作用 16 例はいずれも重篤であった。副作用の投与開始から発現までの日数は，不明を除くと 91 日以降にのみ認められた。

(7) 腎不全・腎機能障害

腎不全・腎機能障害関連の副作用は「急性腎不全（SMQ）広域」，MedDRA 高位語（HLT）「腎不全および腎機能障害」，MedDRA PT「腎障害」を検討した。

ADPKD の腎不全・腎機能障害関連の副作用は 278 例 344 件であり，このうち重篤な副作用は

197 例 224 件であった。主な副作用（10 例以上）は，腎機能障害が 107 例 119 件，糸球体濾過率減少が 90 例 90 件，血中クレアチニン増加が 47 例 49 件，血中尿素増加が 25 例 25 件，腎不全が 15 例 16 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 133 例を除いて，1～3 日が 9 例，4～7 日が 5 例，8～14 日が 4 例，15～30 日が 10 例，31～90 日が 13 例，91～180 日が 10 例，181 日以上が 94 例であった。転帰は，不明の 140 例を除いて，回復が 34 例，軽快が 22 例，未回復が 79 例，後遺症ありが 2 例，死亡が 1 例であった。

心・肝除く症例の腎不全・腎機能障害関連の副作用は 341 例 413 件であり，このうち重篤な副作用は 237 例 264 件であった。主な副作用（10 例以上）は，腎機能障害が 131 例 143 件，糸球体濾過率減少が 96 例 96 件，血中クレアチニン増加が 59 例 61 件，血中尿素増加が 36 例 36 件，腎不全が 17 例 18 件，急性腎障害が 12 例 14 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 184 例を除いて，1～3 日が 11 例，4～7 日が 9 例，8～14 日が 6 例，15～30 日が 11 例，31～90 日が 14 例，91～180 日が 10 例，181 日以上が 96 例であった。転帰は，不明の 177 例を除いて，回復が 44 例，軽快が 28 例，未回復が 86 例，後遺症ありが 2 例，死亡が 4 例であった。

ADPKD で収集した腎不全・腎機能障害関連の副作用は 197 例が重篤であり，重篤な副作用の主な内訳（10 例以上）は，腎機能障害が 80 例 83 件，糸球体濾過率減少が 76 例 76 件，腎不全が 14 例 15 件，血中クレアチニン増加が 10 例 10 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。

(8) 急性肝不全・肝機能障害

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

ADPKD の急性肝不全・肝機能障害関連の副作用は 679 例 863 件であり，このうち重篤な副作用は 229 例 254 件であった。主な副作用（30 例以上）は，肝機能異常が 412 例 471 件，肝障害が 126 例 136 件，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 36 例 38 件，肝酵素上昇が 35 例 43 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 34 例 42 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 33 例 40 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 175 例を除いて，1～3 日が 11 例，4～7 日が 12 例，8～14 日が 11 例，15～30 日が 21 例，31～90 日が 115 例，91～180 日が 172 例，181 日以上が 162 例であった。転帰は，不明の 98 例を除いて，回復が 346 例，軽快が 175 例，未回復が 56 例，死亡が 4 例であった。

心・肝除く症例の急性肝不全・肝機能障害関連の副作用は 766 例 956 件であり，このうち重篤な副作用は 261 例 289 件であった。主な副作用（30 例以上）は，肝機能異常が 454 例 513 件，肝障害が 148 例 158 件，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 37 例 45 件，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 36 例 38 件，肝酵素上昇が 36 例 44 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 35 例 42 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 231 例を除いて，1～3 日が 15 例，4～7 日が 22 例，8～14 日が 15 例，15～30 日が 24 例，31～90 日が 120 例，91～180 日が 175 例，181 日以上が 164 例であった。転帰は，不明の 129 例を除いて，回復が 381

例，軽快が 189 例，未回復が 62 例，死亡が 5 例であった。

ADPKD で収集した急性肝不全・肝機能障害関連の副作用は 229 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳（5 例以上）は，肝機能異常が 127 例 130 件，肝障害が 43 例 45 件，薬物性肝障害が 22 例 22 件，肝酵素上昇が 9 例 10 件，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 6 例 6 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 31 日以降の期間に多かった。

(9) ショック・アナフィラキシー

ショック・アナフィラキシー関連の副作用は「アナフィラキシー反応（SMQ）広域」のうち，MedDRA PT「アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー性輸血反応，アナフィラキシー様反応，アナフィラキシー様ショック，処置によるショック，ショック，ショック症状」に加えて，「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）狭域」のうち，MedDRA PT「血液分布異常性ショック」，さらに MedDRA PT「血液量減少性ショック，出血性ショック，閉塞性ショック」を検討した。

ADPKD のショック・アナフィラキシー関連の副作用は 2 例 2 件であり，いずれも重篤であった。副作用の内訳は，アナフィラキシーショック，ショックが各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，1～3 日が 1 例，4～7 日が 1 例であった。転帰は回復が 2 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例のショック・アナフィラキシー関連の副作用は 2 例 2 件であり，ADPKD で収集した副作用と同じであった。

ショック・アナフィラキシー関連の副作用は ADPKD のみで収集しており，収集した 2 例はいずれも重篤であった。副作用の投与開始から発現までの日数に特定の傾向は確認できなかった。

(10) 過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍

過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍関連の副作用は「心室性頻脈性不整脈（SMQ）狭域」，MedDRA HLT「低血圧性障害」，MedDRA 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」を検討した。

ADPKD の過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍関連の副作用は 17 例 18 件であり，このうち重篤な副作用は 3 例 3 件であった。副作用の内訳は，血圧低下が 7 例 7 件，心室性期外収縮が 4 例 5 件，低血圧が 4 例 4 件，心室性頻脈，起立性低血圧が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 4 例を除いて，4～7 日が 1 例，31～90 日が 2 例，91～180 日が 1 例，181 日以上が 9 例であった。転帰は，不明の 4 例を除いて，回復が 9 例，未回復が 3 例，死亡が 1 例であった。

心・肝除く症例の過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍関連の副作用は 33 例 34 件であり，このうち重篤な副作用は 4 例 4 件であった。副作用の内訳は，血圧低下が 18 例 18 件，低血圧が 8 例 8 件，心室性期外収縮が 4 例 5 件，心室性頻脈，起立性低血圧，収縮期血圧低下が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 19 例を除いて，1～3 日が 1 例，4～7 日が 1 例，31～90 日が 2 例，91～180 日が 1 例，181 日以上が 9 例であった。転帰は，不明の 14 例を除いて，回復が 13 例，軽快が 2 例，未回復が 3 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍関連の副作用は 3 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，心室性頻脈，低血圧，血圧低下が各 1 例 1 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。

(11) 肝性脳症

肝性脳症関連の副作用は MedDRA PT「肝性脳症，肝性昏睡」を検討した。本事象は添付文書にて「肝硬変患者の場合，意識障害を伴う肝性脳症があらわれるおそれがある。なお，肝性脳症は，主に肝性浮腫患者において報告されているので，これらの患者に投与する場合は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。」と注意喚起を行っており，肝性浮腫患者の重要な特定されたリスクとして提起された。

ADPKD の肝性脳症関連の副作用は 2 例 2 件であり，いずれも重篤であった。副作用の内訳は，肝性脳症が 2 例 2 件であり，いずれも投与開始から発現までの日数は不明であった。転帰は，不明の 1 例を除いて，死亡が 1 例であった。

心・肝除く症例の肝性脳症関連の副作用は 3 例 3 件であり，いずれも重篤であった。副作用の内訳は，肝性脳症が 3 例 3 件であり，いずれも投与開始から発現までの日数は不明であった。転帰は，不明の 2 例を除いて，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した肝性脳症関連の副作用 2 例はいずれも重篤であり，投与開始から発現までの日数に特定の傾向は確認できなかった。

(12) 痛風・高尿酸血症

痛風・高尿酸血症関連の副作用は MedDRA 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」を検討した。

ADPKD の痛風・高尿酸血症関連の副作用は 176 例 189 件であり，このうち重篤な副作用は 8 例 8 件であった。副作用の内訳は，高尿酸血症が 157 例 166 件，血中尿酸増加が 18 例 18 件，痛風が 4 例 4 件，血中尿酸異常が 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 10 例を除いて，1～3 日が 24 例，4～7 日が 6 例，8～14 日が 12 例，15～30 日が 16 例，31～90 日が 32 例，91～180 日が 13 例，181 日以上が 63 例であった。転帰は，不明の 13 例を除いて，回復が 51 例，軽快が 99 例，未回復が 13 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の痛風・高尿酸血症関連の副作用は 184 例 198 件であり，このうち重篤な副作用は 8 例 8 件であった。副作用の内訳は，高尿酸血症が 157 例 166 件，血中尿酸増加が 26 例 26 件，痛風が 5 例 5 件，血中尿酸異常が 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 18 例を除いて，1～3 日が 24 例，4～7 日が 6 例，8～14 日が 12 例，15～30 日が 16 例，31～90 日が 32 例，91～180 日が 13 例，181 日以上が 63 例であった。転帰は，不明の 16 例を除いて，回復が 53 例，軽快が 101 例，未回復が 14 例であり，転帰死亡は認められなかった。

ADPKD で収集した痛風・高尿酸血症関連の副作用は 8 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，いずれも高尿酸血症であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。

(13) 浮動性めまい

浮動性めまい関連の副作用はMedDRA PT「浮動性めまい，体位性めまい」を検討した。

ADPKDの浮動性めまい関連の副作用は48例52件であり，いずれも非重篤であった。副作用の内訳は，浮動性めまいが41例44件，体位性めまいが8例8件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の16例を除いて，1～3日が2例，4～7日が1例，8～14日が2例，15～30日が2例，31～90日が5例，91～180日が3例，181日以上が17例であった。転帰は，不明の13例を除いて，回復が21例，軽快が9例，未回復が5例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の浮動性めまい関連の副作用は55例59件であり，いずれも非重篤であった。副作用の内訳は，浮動性めまいが47例50件，体位性めまいが9例9件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の23例を除いて，1～3日が2例，4～7日が1例，8～14日が2例，15～30日が2例，31～90日が5例，91～180日が3例，181日以上が17例であった。転帰は，不明の19例を除いて，回復が21例，軽快が9例，未回復が6例であり，転帰死亡は認められなかった。

ADPKDで収集した浮動性めまい関連の副作用はいずれも非重篤であり，投与開始から発現までの日数は181日以上に多かった。

(14) 高カリウム血症

高カリウム血症関連の副作用は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」を検討した。

ADPKDの高カリウム血症関連の副作用は42例48件であり，このうち重篤な副作用は11例11件であった。副作用の内訳は，高カリウム血症が24例27件，筋痙縮が11例11件，血中カリウム増加が7例9件，易刺激性が1例1件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の3例を除いて，1～3日が3例，8～14日が1例，15～30日が2例，31～90日が5例，91～180日が7例，181日以上が21例であった。転帰は，不明の2例を除いて，回復が18例，軽快が17例，未回復が5例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の高カリウム血症関連の副作用は57例64件であり，このうち重篤な副作用は15例16件であった。副作用の内訳は，高カリウム血症が29例33件，血中カリウム増加が12例14件，筋痙縮が12例12件，筋攣縮が2例2件，電解質失調，易刺激性，血中カリウム異常が各1例1件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の16例を除いて，1～3日が4例，8～14日が1例，15～30日が3例，31～90日が5例，91～180日が7例，181日以上が21例であった。転帰は，不明の8例を除いて，回復が22例，軽快が21例，未回復が6例であり，転帰死亡は認められなかった。

ADPKDで収集した高カリウム血症関連の副作用は11例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，いずれも高カリウム血症であった。副作用の投与開始から発現までの日数は181日以上に多かった。

(15) 糖尿病・高血糖

糖尿病・高血糖関連の副作用は「高血糖／糖尿病の発症（SMQ）狭域」を検討した。

ADPKD の糖尿病・高血糖関連の副作用は 8 例 9 件であり，このうち重篤な副作用は 1 例 1 件であった。副作用の内訳は，糖尿病，血中ブドウ糖増加が各 3 例 3 件，高血糖，尿中ブドウ糖陽性，グリコヘモグロビン増加が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 3 例を除いて，1～3 日が 1 例，91～180 日が 1 例，181 日以上が 3 例であった。転帰は，不明の 2 例を除いて，回復が 2 例，軽快が 2 例，未回復が 2 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の糖尿病・高血糖関連の副作用は 11 例 12 件であり，このうち重篤な副作用は 1 例 1 件であった。副作用の内訳は，高血糖が 4 例 4 件，糖尿病，血中ブドウ糖増加が各 3 例 3 件，尿中ブドウ糖陽性，グリコヘモグロビン増加が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 6 例を除いて，1～3 日が 1 例，91～180 日が 1 例，181 日以上が 3 例であった。転帰は，不明の 3 例を除いて，回復が 4 例，軽快が 2 例，未回復が 2 例であり，転帰死亡は認められなかった。

ADPKD で収集した糖尿病･高血糖関連の副作用は 1 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，糖尿病であった。副作用の投与開始から発現までの日数は，例数が少ないことから特定の傾向は確認できなかった。

(16) 緑内障

緑内障関連の副作用は MedDRA 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，緑内障性視神経症，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」を検討した。

ADPKD の緑内障関連の副作用は 14 例 14 件であり，このうち重篤な副作用は 7 例 7 件であった。副作用の内訳は，緑内障が 11 例 11 件，正常眼圧緑内障が 2 例 2 件，開放隅角緑内障が 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 6 例を除いて，4～7 日が 1 例，31～90 日が 1 例，91～180 日が 1 例，181 日以上が 5 例であった。転帰は，不明の 3 例を除いて，軽快が 5 例，未回復が 6 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の緑内障関連の副作用は 14 例 14 件であり，ADPKD で収集した副作用と同じであった。

緑内障関連の副作用は ADPKD のみで収集し，7 例が重篤であった。重篤な副作用の内訳は，緑内障が 5 例 5 件，開放隅角緑内障，正常眼圧緑内障が各 1 例 1 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。

(17) 失神・意識消失

失神・意識消失関連の副作用は MedDRA HLT「意識障害ＮＥＣ」を検討した。

ADPKD の失神・意識消失関連の副作用は 9 例 9 件であり，このうち重篤な副作用は 4 例 4 件であった。副作用の内訳は，傾眠が 4 例 4 件，失神が 2 例 2 件，意識変容状態，意識レベルの低

下，意識消失が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 4 例を除いて，1～3 日が 1 例，31～90 日が 1 例，181 日以上が 3 例であった。転帰は，不明の 5 例を除いて，回復が 4 例であり，転帰死亡は認められなかった。

心・肝除く症例の失神・意識消失関連の副作用は 23 例 24 件であり，このうち重篤な副作用は 15 例 16 件であった。副作用の内訳は，意識変容状態が 9 例 9 件，傾眠が 6 例 6 件，意識消失，失神が各 3 例 3 件，意識レベルの低下が 2 例 2 件，失外套症候群が 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 14 例を除いて，1～3 日が 3 例，15～30 日が 2 例，31～90 日が 1 例，181 日以上が 3 例あった。転帰は，不明の 11 例を除いて，回復が 9 例，軽快が 1 例，未回復が 1 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した失神･意識消失関連の副作用は 4 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，意識変容状態，意識レベルの低下，意識消失，失神が各 1 例 1 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数は，例数が少ないことから特定の傾向は確認できなかった。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

本再審査期間中に収集した集計対象とした副作用のうち，RMP の安全性検討事項において，重要な潜在的リスクとされた事象の副作用の発現状況は以下のとおりであった。

(1) 薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）

薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）関連の副作用は重要な CYP3A4 阻害剤を併用していた症例の MedDRA PT「抑制的薬物相互作用，増強的薬物相互作用，薬物相互作用」を検討した。

ADPKD 及び心・肝除く症例の薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）関連の副作用は収集されなかった。

(2) 消化管出血

消化管出血関連の副作用は「消化管の出血（SMQ）狭域」を検討した。本事象は添付文書にて「肝硬変患者では，本剤の投与により消化管出血のリスクが高まるおそれがあるため，消化管出血の兆候があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。」と注意喚起を行っており，肝性浮腫患者の重要な潜在的リスクとして提起された。

ADPKD の消化管出血関連の副作用は 3 例 4 件であり，このうち重篤な副作用は 2 例 3 件であった。副作用の内訳は，胃腸出血，吐血，上部消化管出血，痔出血が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，91～180 日が 1 例，181 日以上が 2 例であった。転帰は，回復が 1 例，軽快が 1 例，死亡が 1 例であった。

心・肝除く症例の消化管出血関連の副作用は 4 例 5 件であり，このうち重篤な副作用は 3 例 4 件であった。副作用の内訳は，胃腸出血，吐血，上部消化管出血，大腸出血，痔出血が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 1 例を除いて，91～180 日が 1 例，181 日以上が 2 例であった。転帰は，不明の 1 例を除いて，回復が 1 例，軽快が 1 例，死亡が 1 例であった。

ADPKD で収集した消化管出血関連の副作用は 2 例が重篤であり，重篤な副作用の内訳は，胃腸出血，吐血，上部消化管出血が各 1 例 1 件であった。副作用の投与開始から発現までの日数

は，例数が少ないことから特定の傾向は確認できなかった。

(3) 皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）

皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）関連の副作用は「悪性および詳細不明の皮膚新生物（SMQ）狭域」を検討した。

ADPKD 及び心・肝除く症例の皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）関連の副作用は収集されなかった。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

本再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動として，ADPKD 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を対象に使用成績調査（本調査）を実施した。

安全性は安全性解析対象 1,672 例を対象として検討した結果を以下に記載した。なお，副作用・有害事象発現状況の集計・検討には，調査担当医師が調査票に記載した事象及び判断（重篤性及び因果関係）を採用し，MedDRA/J version（25.1）でコーディングを行った。

1.4.2.1 副作用発現状況

副作用発現割合は 46.47%（777/1,672 例）であり，承認時までの臨床試験の発現割合 88.55%（851/961 例）を超えなかった。本調査と承認時までの臨床試験の副作用発現割合の違いは，臨床試験は治験責任医師による監視下にあるため発現割合が高くなること，観察期間を含む試験デザインや患者背景が違うことの影響が考えられた。

主な副作用は，肝機能異常が 9.57%（160/1,672 例），高尿酸血症が 8.25%（138/1,672 例），口渇が 8.07%（135/1,672 例），高ナトリウム血症が 5.56%（93/1,672 例），肝障害，腎機能障害が各 3.17%（53/1,672 例）であった。これらの副作用はいずれも承認時までの臨床試験で報告されている事象であり，添付文書で注意喚起を行っている副作用であった。

重篤な副作用発現割合は 4.96%（83/1,672 例）であり，主な重篤な副作用は，肝機能異常が 0.78%（13/1,672 例），肝障害が 0.48%（8/1,672 例），腎嚢胞感染，腎不全が各 0.30%（5/1,672 例），薬物性肝障害，腎嚢胞出血，腎機能障害が各 0.18%（3/1,672 例）であった。これらの重篤な副作用のうち腎嚢胞感染，薬物性肝障害，腎嚢胞出血以外は，添付文書で注意喚起を行っている副作用であった。

初回発現時期別の副作用発現割合は，投与開始日から 7 日以下が 12.06%（201/1,667 例），8 日以上 14 日以下が 2.23%（37/1,656 例），15 日以上 21 日以下が 2.18%（36/1,649 例），22 日超 3 ヵ月以下が 7.44%（122/1,639 例），3 ヵ月超 6 ヵ月以下が 7.44%（118/1,587 例），6 ヵ月超 9 ヵ月以下が 5.05%（75/1,484 例），9 ヵ月超 12 ヵ月以下が 2.11%（30/1,422 例），12 ヵ月超 15 ヵ月以下が 1.23%（17/1,387 例），15 ヵ月超 36 ヵ月以下が 6.87%（92/1,339 例），36 ヵ月超 48 ヵ月以下が 1.24%（12/968 例），48 ヵ月超が 2.72%（21/772 例）であり，投与開始日から 7 日以下の初期に初回発現した副作用が多く発現していた。口渇（7 日以下/全体の発現例数，以下同様：91 例/135 例），高ナトリウム血症（31 例/93 例），頻尿（17 例/31 例），夜間頻尿（9 例/20 例），多尿（7 例/15 例）のような本剤の水利尿作用による副作用が初期に発現したことが影響したと考えられた。

1.4.2.2 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例 1,672 例において，患者背景因子と治療因子別の各項目について，副作用発現割合をカテゴリ間で単変量解析（2 カテゴリ比較では Fisher 直接確率法，3 カテゴリ以上では Cochran-Armitage 傾向性検定）で検討した。さらに，臨床的に影響する可能性のある因子を説明変数，副作用発現の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析（フルモデル）で検討した。

単変量解析で副作用発現割合に有意な差があった患者背景因子及び治療因子は，本剤投与開始時の合併症（内訳：肝疾患，尿路感染），既往歴（全体），総投与期間，1 日平均投与量，1 日投与量（最頻用量），1 日投与量（最終用量），使用薬剤（併用薬）［内訳：CYP3A4 阻害剤，フェブキソスタット，アロプリノール，アセトアミノフェン，エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え），アルファカルシドール，ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え），レボフロキサシン水和物，酸化マグネシウム，ボノプラザンフマル酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤，非ピリン系感冒剤（４），ファモチジン，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，モサプリドクエン酸塩水和物，酪酸菌製剤，ルビプロストン，ピコスルファートナトリウム水和物，メトクロプラミド，ヘパリン類似物質］，使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）（内訳：ニフェジピン，フェブキソスタット）であった。

各因子及び多変量ロジスティック回帰分析の結果を以下に記載した。

1.4.2.2.1 本剤投与開始時の合併症（肝疾患）

本剤投与開始時の合併症（肝疾患）では，無 44.20%（404/914 例）と比較して有 49.21%（373/758 例）の副作用発現割合が高い傾向を認めた（Fisher 直接確率法：p＝0.043）。合併症（肝疾患）の内訳の肝疾患/肝のう胞では，有 48.58%（359/739 例）と無 44.80%（418/933 例）の副作用発現割合に有意な差は認められなかった（Fisher 直接確率法：p＝0.126）。また，合併症（肝疾患）の内訳の肝疾患/その他では，有 59.26%（32/54 例）と無 46.04%（745/1,618 例）の副作用発現割合に有意な差は認められなかった（Fisher 直接確率法：p＝0.071）。

肝疾患の合併については，添付文書の禁忌に「慢性肝炎，薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者」，特定の背景を有する患者に関する注意に「慢性肝炎，薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者投与しないこと。」と記載されている。本調査において，肝のう胞とその他の肝疾患を分けて副作用発現割合を検討した結果，肝のう胞を除いたその他の肝疾患では無と比較して有で発現割合が高かったが有意な差は認められなかった。肝のう胞を除いた肝疾患の有無の間で副作用発現割合に有意な差は認められなかったことから，新たな対策は不要と考えられた。

1.4.2.2.2 本剤投与開始時の合併症（尿路感染）

本剤投与開始時の合併症（尿路感染）では，有 0.00%（0/7 例）と比較して無 46.67%（777/1,665 例）の副作用発現割合が高い傾向を認めた（Fisher 直接確率法：p＝0.017）。

尿路感染の合併無の副作用発現割合が高く，尿路感染の合併が副作用発現に影響を及ぼすリスクではない可能性が示されたが，合併有の症例数が 7 例と少ないことから，明確な要因は確認できなかった。

1.4.2.2.3 既往歴（全体）

既往歴（全体）では，無 44.03%（439/997 例）と比較して有 50.77%（328/646 例）の副作用発現割合が高い傾向を認めた（Fisher 直接確率法：p = 0.008）。

既往歴の内訳である脳血管障害，肉眼的血尿，のう胞感染，肝疾患，肝疾患/肝のう胞，肝疾患/その他，尿路感染症については，それぞれ既往歴有無の副作用発現割合に有意な差は認められず，リスク要因となる既往歴は特定できなかった。なお，既往歴のある患者については，添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意に「重篤な冠動脈疾患又は脳血管疾患のある患者」，「高カリウム血症の患者」，「重篤な腎機能障害（eGFR 15mL/min/1.73m^2 未満）のある患者」，「重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30mL/min 未満）のある患者」，「腎機能が低下している患者」，「慢性肝炎，薬剤性肝機能障害等の肝機能障害（常染色体優性多発性のう胞腎に合併する肝のう胞を除く）又はその既往歴のある患者」と記載し注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。

1.4.2.2.4 総投与期間

総投与期間別の副作用発現割合では，総投与期間が短いほど発現割合が高い傾向を認めた（Cochran-Armitage 傾向性検定：p < 0.001）。総投与期間が短い区分（6 ヵ月以下）における症例数は，総投与期間が投与開始日から 7 日以下が 11 例，8 日以上 14 日以下が 7 例，15 日以上 21 日以下が 10 例，22 日超 3 ヵ月以下が 52 例，3 ヵ月超 6 ヵ月以下が 103 例であり，中止症例は投与開始日から 7 日以下が 11 例，8 日以上 14 日以下が 6 例，15 日以上 21 日以下が 9 例，22 日以上 1 ヵ月以下が 9 例，1 ヵ月超 3 ヵ月以下が 33 例，3 ヵ月超 6 ヵ月以下が 72 例であった。この結果は，総投与期間が短いほど投与中止症例の割合が高いことを示している。総投与期間が短い区分（6 ヵ月以下）に急性肝不全・肝機能障害に該当する副作用の占める割合が高かった。本調査では急性肝不全・肝機能障害に対する処置として約 7 割が休薬・中止を選択しており，急性肝不全・肝機能障害の副作用発現により総投与期間が短くなった症例が認められた可能性が考えられた。また，重篤な副作用発現割合は，総投与期間が投与開始日から 7 日以下は 27.27%，22 日超 3 ヵ月以下は 9.62%，3 ヵ月超 6 ヵ月以下は 11.65%と，総投与期間が短い区分（6 ヵ月以下）では，本調査全体の重篤な発現割合 4.96%（83/1,672 例）よりも高かった。重篤な副作用の発現により本剤投与初期に投与中止となった症例が認められた可能性が考えられた。

総投与期間別の症例数と投与中止症例数の比率，総投与期間が短い区分で急性肝不全・肝機能障害に該当する副作用の占める割合及び重篤な副作用発現割合が高いこと，重篤副作用の割合が多いことは，総投与期間が短い症例は治療終了による投与終了ではなく，副作用等による投与中止が多いことを示しており，これらの理由により総投与期間が短い区分の副作用発現割合が高いと考えられた。

1.4.2.2.5　1 日平均投与量，1 日投与量（最頻用量），1 日投与量（最終用量）

1 日平均投与量別，1 日投与量（最頻用量）別，1 日投与量（最終用量）別の副作用発現割合では，いずれも投与量が少ないほど発現割合が高い傾向を認めた（Cochran-Armitage 傾向性検定：各 $p<0.001$）。投与量が少ない区分（45 mg 未満）で特に副作用発現割合が高い副作用（全体の重篤・非重篤別で 5 例以上，かつ，45 mg 未満の各区分で全体の 3 割以上の発現が認められた副作用の PT）は，1 日平均投与量別では 15 mg 未満，15 mg 超 30 mg 未満の非重篤な腎不全，15 mg 超 30 mg 未満の非重篤なそう痒症，30 mg 超 45 mg 未満の重篤な肝機能異常，非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。1 日投与量（最頻用量）別では 15 mg，15 mg 超 30 mg 未満の非重篤な腎不全，30 mg の重篤な腎不全，非重篤な慢性腎臓病であった。1 日投与量（最終用量）別では 15 mg 未満の非重篤なそう痒症，15 mg，15 mg 超 30 mg 未満の非重篤な腎不全，30 mg の重篤な腎不全であった。

添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意に，重度の腎機能障害のある患者は減量することと記載があり，重度の腎機能障害のハイリスク症例に対しては添付文書どおり低用量が投与されていた可能性が考えられた。そのため，腎不全の発現割合も投与量が少ない区分（45 mg 未満）で高くなったと考えられ，投与量が少ない区分（45 mg 未満）で副作用発現割合が高いことに影響を与えた可能性が考えられた。

1.4.2.2.6　使用薬剤（併用薬）

使用薬剤（併用薬）有無別の副作用発現割合に有意な差があった内訳のうち，エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え），ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）については，無の発現割合が高かった（Fisher 直接確率法：$p=0.001$，$p=0.038$）。エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え），ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）は無の副作用発現割合が高かったことから，使用薬剤（併用薬）有が副作用発現に影響を及ぼすリスクではないと考えられた。

使用薬剤（併用薬）有の副作用発現割合が無より高く，有無の間に有意な差があった併用薬の内訳は，CYP3A4 阻害剤（Fisher 直接確率法：$p=0.046$），フェブキソスタット（Fisher 直接確率法：$p=0.017$），アロプリノール（Fisher 直接確率法：$p=0.011$），アセトアミノフェン（Fisher 直接確率法：$p<0.001$），アルファカルシドール（Fisher 直接確率法：$p=0.008$），レボフロキサシン水和物（Fisher 直接確率法：$p=0.004$），酸化マグネシウム（Fisher 直接確率法：$p=0.012$），ボノプラザンフマル酸塩（Fisher 直接確率法：$p=0.027$），ロキソプロフェンナトリウム水和物（Fisher 直接確率法：$p=0.020$），イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤（Fisher 直接確率法：$p=0.020$），非ピリン系感冒剤（４）（Fisher 直接確率法：$p=0.015$），ファモチジン（Fisher 直接確率法：$p=0.027$），カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物（Fisher 直接確率法：$p=0.041$），モサプリドクエン酸塩水和物（Fisher 直接確率法：$p=0.001$），酪酸菌製剤（Fisher 直接確率法：$p=0.010$），ルビプロストン（Fisher 直接確率法：$p=0.027$），ピコスルファートナトリウム水和物（Fisher 直接確率法：$p=0.042$），メトクロプラミド（Fisher 直接確率法：$p=0.002$），ヘパリン類似物質（Fisher 直接確率法：$p=0.033$）であった。なお，CYP3A4 阻害剤との併用の検討結果については，「1.4.2.3.2 重要な潜在的リスク」に記載した。

これら使用薬剤（併用薬）有の副作用発現割合が無より高く，有無の間に有意な差があった併

用薬について，本剤との併用により副作用が発現した可能性は否定できないが，使用薬剤（併用薬）の副作用が発現した又は使用薬剤（併用薬）の適応疾患が副作用発現に影響した可能性も考えられた。また，観察期間内の併用薬であることから，使用薬剤（併用薬）は本剤の副作用に対する処置として投与された薬剤である可能性も考えられた。

1.4.2.2.7 使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）

使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）は本剤の投与中止後に ADPKD に起因する症状に対して使用した薬剤であり, 2 薬剤が有無別の副作用発現割合に有意な差があった。

ニフェジピンは無の副作用発現割合が高かった（Fisher 直接確率法：p＝0.044）。本調査では本剤の投与中止後の副作用発現情報を収集しておらず，本剤の投与中止後に ADPKD に起因する症状に対してニフェジピンを投与することによる副作用発現があったかは確認できなかった。このため，無の副作用発現割合が高かったが，ニフェジピンの使用が副作用発現に影響を及ぼすかは考察できない。

フェブキソスタットは有の副作用発現割合が高かった（Fisher 直接確率法：p＝0.026）。本調査では本剤の投与中止後の副作用発現情報を収集しておらず，本剤の投与中止後に ADPKD に起因する症状に対してフェブキソスタットを投与することによる副作用発現があったかは確認できないため，本剤の投与中止後に ADPKD に起因する症状に対して使用したフェブキソスタットが副作用発現に影響を及ぼすリスクかは確認できなかった。

1.4.2.2.8 多変量ロジスティック回帰分析の結果

臨床的に影響する可能性のある因子を説明変数，副作用発現の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析（フルモデル）の結果，本剤投与開始時の肝疾患の合併有（無に対する有の調整済みオッズ比：1.612，95%CI：1.210 - 2.148），及び CYP3A4 阻害剤の併用有（無に対する有の調整済みオッズ比 : 2.995，95%CI : 1.052 - 8.527）が副作用発現に影響を及ぼす因子であった。

肝疾患の合併の検討結果については「1.4.2.2.1 本剤投与開始時の合併症（肝疾患）」に，CYP3A4 阻害剤との併用の検討結果については「1.4.2.3.2 重要な潜在的リスク」に記載した。

1.4.2.3 安全性検討事項

1.4.2.3.1 重要な特定されたリスク

本調査の重要な特定されたリスクの副作用発現状況を別紙様式 12 に示した。

(1) 高ナトリウム血症

高ナトリウム血症に関連する副作用発現割合は 6.10%（102/1,672 例）であり，重篤な副作用は認められなかった。承認時までの臨床試験における高ナトリウム血症に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，非重篤が 3.85%（37/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して高かった。高ナトリウム血症に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 7 日以下に 35 例発現しており，投与初期の発現が多かった。

臨床的に影響する可能性のある因子を説明変数, 高ナトリウム血症関連の副作用発現の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析（フルモデル）の結果，投与前の血清ナトリウム

値が副作用発現に影響を及ぼす因子であった（1 mEq/L ごとの調整済みオッズ比 : 1.284，95%CI : 1.120 - 1.472）。

投与前の血清ナトリウム値が高値であるほど高ナトリウム血症関連の副作用発現リスクが上がることが示された。それ以外に高ナトリウム血症に関連する副作用発現に影響を及ぼす因子は認められなかった。投与前の血清ナトリウム値が高値であるほど，本剤の水利尿作用により血液濃縮を来し，高ナトリウム血症関連の副作用が発現しやすくなったと考えられた。

高ナトリウム血症に関連する副作用はいずれも非重篤な副作用であり，添付文書の重大な副作用として注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。

(2) 急性肝不全・肝機能障害

急性肝不全・肝機能障害に関連する副作用発現割合は，重篤が 1.79%（30/1,672 例），非重篤が 13.88%（232/1,672 例）であった。主な重篤な副作用は，肝機能異常が 0.78%（13/1,672 例），肝障害が 0.48%（8/1,672 例），薬物性肝障害が 0.18%（3/1,672 例），肝酵素上昇が 0.12%（2/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における急性肝不全・肝機能障害に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.94%（9/961 例），非重篤が 12.07%（116/961 例）であり，本調査の重篤な発現割合は臨床試験と比較して高かった。急性肝不全・肝機能障害に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 3 ヵ月超 6 ヵ月以下に非重篤が 77 例発現した。また，投与開始日から 22 日超 3 ヵ月以下，6 ヵ月超 9 ヵ月以下，15 ヵ月超 36 ヵ月以下にそれぞれ 48 例が発現しており，中長期に初回発現の副作用が多く認められた。

(a) 発現時期別肝機能障害関連の副作用発現状況

初回発現時期別の肝機能障害関連副作用発現割合は，投与開始日から 7 日以下が 0.72%（12/1,667 例），8 日以上 14 日以下が 0.18%（3/1,656 例），15 日以上 21 日以下が 0.30%（5/1,649 例），22 日超 3 ヵ月以下が 3.29%（54/1,639 例），3 ヵ月超 6 ヵ月以下が 5.23%（83/1,587 例），6 ヵ月超 9 ヵ月以下が 2.83%（42/1,484 例），9 ヵ月超 12 ヵ月以下が 0.98%（14/1,422 例），12 ヵ月超 15 ヵ月以下が 0.50%（7/1,387 例），15 ヵ月超が 3.14%（42/1,339 例）であった。肝機能障害関連の副作用は 3 ヵ月超 6 ヵ月以下の時期に最も多く認められた。

(b) 肝機能障害関連副作用発現に影響を及ぼす要因

肝機能障害関連の有害事象を発現した症例 308 例において，患者背景因子と治療因子別の各項目について，副作用発現割合をカテゴリ間で単変量解析（2 カテゴリ比較では Fisher 直接確率法，3 カテゴリ以上では Cochran-Armitage 傾向性検定）で検討した。さらに，安全性解析対象症例 1,672 例において，臨床的に影響する可能性のある因子を説明変数，肝機能障害関連の副作用発現の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析（フルモデル）で検討した。

単変量解析で副作用発現割合に有意な差があった患者背景因子及び治療因子は，過敏性素因，総投与期間，1 日平均投与量，1 日投与量（最頻用量），1 日投与量（最終用量），使用薬剤（併用薬）（内訳：ビソプロロールフマル酸塩，セフトリアキソンナトリウム水和物，セファゾリンナトリウム），使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）［内訳：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）］，CrCL（投与前）であった。

各因子及び多変量ロジスティック回帰分析の結果を以下に記載した。

i) 過敏性素因

過敏性素因の有無別では，有 81.58%（31/38 例）と比較して無 94.64%（247/261 例）の副作用発現割合が高い傾向を認めた（Fisher 直接確率法：p = 0.009）。

過敏性素因無の副作用発現割合が高かったことから，過敏性素因が副作用発現に影響を及ぼすリスクではないと考えられた。

ii) 総投与期間

総投与期間別の副作用発現割合では，総投与期間が短いほど発現割合が高い傾向を認めた（Cochran-Armitage 傾向性検定：p = 0.015）。総投与期間が短い区分（6 ヵ月以下）のうち，総投与期間が 3 ヵ月超 6 ヵ月以下で重篤な肝機能異常，肝障害の副作用発現割合が高かった。

初回発現時期別の副作用発現割合より，肝機能障害に関連する副作用は 36 ヵ月超の発現割合が低いため（肝胆道系障害：15/221 例，肝機能障害に関する臨床検査値：3/68 例），総投与期間が長いほど発現割合が低い傾向であったと考えられた。

iii) 1 日平均投与量，1 日投与量（最頻用量），1 日投与量（最終用量）

1 日平均投与量別，1 日投与量（最頻用量）別，1 日投与量（最終用量）別の副作用発現割合では，いずれも投与量が少ないほど発現割合が高い傾向を認めた（Cochran-Armitage 傾向性検定：p = 0.024，p = 0.009，p = 0.002）。1 日投与量が少ない区分（45 mg 未満）で特に副作用発現割合が高い副作用（全体の重篤・非重篤別で 5 例以上，かつ，45 mg 未満の各区分で全体の 3 割以上の発現が認められた副作用の PT）は，1 日平均投与量別では 30 mg 超 45 mg 未満の重篤な肝機能異常，非重篤な腎機能障害，非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。1 日投与量（最頻用量）別では 30 mg の非重篤な便秘，非重篤な腎機能障害，非重篤な血中クレアチニン増加であった。1 日投与量（最終用量）別では 30 mg の非重篤な腎機能障害であった。

添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意に，重度の腎機能障害のある患者は減量することと記載があり，重度の腎機能障害のハイリスク症例に対しては添付文書どおり低用量が投与されていた可能性が考えられた。そのため，腎不全の発現割合も投与量が少ない区分（45 mg 未満）で高くなったと考えられ，投与量が少ない区分（45 mg 未満）で副作用発現割合が高いことに影響を与えた可能性が考えられた。

iv) 使用薬剤（併用薬）

使用薬剤（併用薬）有無別の副作用発現割合に有意な差があった，ビソプロロールフマル酸塩，セフトリアキソンナトリウム水和物，セファゾリンナトリウムは，いずれも無の発現割合が高かった（Fisher 直接確率法：p = 0.036，p = 0.009，p = 0.027）。無の副作用発現割合が高かったことから，使用薬剤（併用薬）有が副作用発現に影響を及ぼすリスクではないと考えられた。

v) 使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）

使用薬剤（追跡調査中に ADPKD を使用目的とした薬剤）の内訳のダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）では，無の副作用発現割合が高かった（Fisher 直接確率法：p = 0.047）。無の副作用発現割合が高かったことから，本剤の投与中止後の ADPKD 治療のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の使用が副作用発現に影響を及ぼすリスクではないと考えられた。

vi) クレアチニンクリアランス（投与前）

CrCL（投与前）別の副作用発現割合では，CrCL が低いほど発現割合が高い傾向を認めた（Cochran-Armitage 傾向性検定：p = 0.023）。CrCL（投与前）が低い区分（60 mL/min 未満）で特に副作用発現割合が高い副作用（全体の重篤・非重篤別で 5 例以上，かつ，60 mL/min 未満の各区分で全体の 5 割以上の発現が認められた副作用の PT）は，重篤な肝機能異常，肝障害，非重篤な腎機能障害，血中クレアチニン増加の副作用発現割合が高かった。

CrCL（投与前）が低い区分（60 mL/min 未満）で，他の区分より肝機能異常，肝障害の発現割合が高かったことから，CrCL（投与前）が低いほど肝機能障害関連の副作用発現割合が高い傾向であったと考えられた。

vii) 多変量ロジスティック回帰分析の結果

臨床的に影響する可能性のある因子を説明変数，肝機能障害関連の副作用発現の有無を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析（フルモデル）の結果，重症度（CKD Stage 分類）（1 単位ごとの調整済みオッズ比：0.772，95%CI：0.643 - 0.926），及び本剤投与開始時の肝疾患の合併有（無に対する有の調整済みオッズ比：1.683，95%CI：1.135 - 2.495）が副作用発現に影響を及ぼす因子であった。

腎重症度（CKD Stage 分類）のスコアが上がると肝障害発現のリスクが下がる傾向が認められ，腎重症度が高いほど肝障害発現のリスクが下がる可能性が示唆された。しかし，本調査において，腎重症度に関連する患者背景や診察状況等の詳細な検討は困難であるため，肝障害発現リスクに対する他の要因を含めた腎重症度の影響は不明である。

肝疾患の合併については，添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意に，肝障害を増悪させるおそれがあることを記載し注意喚起を行っている。

(c) 肝機能障害関連の副作用の本剤処置と転帰の関連

肝機能障害関連の副作用を発現した症例 262 例における副作用に対する本剤の処置は，継続が 24.0%（63/262 例），減量が 19.5%（51/262 例），休薬・中止が 66.8%（175/262 例）であり，半数以上が休薬・中止を選択していた。添付文書の警告に重篤な肝機能障害の発現について注意喚起を行っており，異常が認められた場合には直ちに投与を中止することを記載している。添付文書の注意喚起に沿って休薬・中止の処置を行った症例が半数以上含まれていたことが確認された。

肝機能障害関連の副作用を発現した症例の転帰は，回復・軽快が 91.6%（240/262 例），未回復が 6.9%（18/262 例），回復したが後遺症ありが 0.0%（0/262 例），死亡が 1.1%（3/262 例）であった。転帰が回復・軽快の症例での本剤の処置は，継続が 79.4%（50/63 例），減量が 94.1%

（48/51 例），休薬・中止が 96.0%（168/175 例）であり，本剤を減量又は中止・休薬することで肝機能障害関連の副作用が回復・軽快する傾向が確認された。ほとんどの症例が回復・軽快しているものの，未回復 18 例，死亡 3 例が確認された。未回復 18 例のうち，投与中止の処置を行った症例は 4 例であった。

急性肝不全・肝機能障害に関連する重篤な副作用が 30 例発現し，転帰死亡が 3 例であった。ほかの重要な特定されたリスクより副作用発現割合は高かったが，添付文書において，重篤な肝機能障害についての注意喚起を，警告，重要な基本的注意で行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。

(3) 高ナトリウム血症，急性肝不全・肝機能障害以外の重要な特定されたリスク

高ナトリウム血症，急性肝不全・肝機能障害以外の重要な特定されたリスクのうち，急激な血清ナトリウム濃度上昇，浸透圧性脱髄症候群，ショック・アナフィラキシーでは，本調査での副作用の発現はなかった。

高ナトリウム血症，急性肝不全・肝機能障害以外の重要な特定されたリスクのうち，副作用の発現があったリスクの発現状況は以下のとおりであった。口渇，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・意識消失では，重篤な副作用は認められなかった。

口渇に関連する副作用発現割合は 8.07%（135/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における口渇に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 4.68%（45/961 例），非重篤が 78.25%（752/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。口渇に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 7 日以下に 91 例発現しており，投与初期の初回発現が多かった。

脱水に関連する副作用発現割合は，重篤が 0.12%（2/1,672 例），非重篤が 1.20%（20/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における脱水に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.31%（3/961 例），非重篤が 4.16%（40/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。脱水に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 15 ヵ月超 36 ヵ月以下で非重篤が 7 例と最も発現が多かったが，15～36 ヵ月（21 ヵ月間）の発現例数であり，他の発現時期の区分の期間を考慮すると，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用発現割合は，重篤が 0.30%（5/1,672 例），非重篤が 0.18%（3/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，非重篤が 0.21%（2/961 例）であり，本調査では臨床試験で認められなかった重篤例が認められ，本調査の発現割合は臨床試験と比較して高かった。血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 3 ヵ月以下まで発現はなく，重篤な副作用は，3 ヵ月超 6 ヵ月以下に 3 例，6 ヵ月超 9 ヵ月以下に 2 例発現した。血栓症・血栓塞栓症に関連する副作用は例数が少なく，初回発現時期による副作用発現割合の違いは確認できなかった。

腎不全・腎機能障害に関連する副作用発現割合は，重篤が 0.78%（13/1,672 例），非重篤が 5.50%

（92/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における腎不全・腎機能障害に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は非重篤が 11.55%（111/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かったが，臨床試験で認められなかった重篤な副作用が本調査では認められた。腎不全・腎機能障害に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 15 ヵ月超 36 ヵ月以下で非重篤が 38 例と最も発現が多かったが，15～36 ヵ月（21 ヵ月間）の発現例数であり，他の発現時期の区分の期間を考慮すると，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する副作用発現割合は，重篤が 0.06%（1/1,672 例），非重篤が 0.36%（6/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.10%（1/961 例），非重篤が 2.19%（21/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 21 日以下まで発現はなく，その後の各期間に 0～2 例の発現が認められたが，初回発現時期に偏りはなかった。過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する副作用は例数が少なく，初回発現時期による副作用発現割合の違いは確認できなかった。

痛風・高尿酸血症に関連する副作用発現割合は 9.03%（151/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における痛風・高尿酸血症に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，非重篤が 5.62%（54/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して高かった。痛風・高尿酸血症に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 22 日超 3 ヵ月以下に 33 例と最も発現が多かったが，その他の発現時期でも 20 例以上認められている期間が複数あり，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

浮動性めまいに関連する副作用発現割合は 1.50%（25/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における浮動性めまいに関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.10%（1/961 例），非重篤が 7.60%（73/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。浮動性めまいに関連する副作用は，各期間 0～5 例発現しており，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

高カリウム血症に関連する副作用発現割合は 1.73%（29/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における高カリウム血症に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，非重篤が 3.02%（29/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。高カリウム血症に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 15 ヵ月超 36 ヵ月以下で 11 例と最も発現が多かったが，15～36 ヵ月（21 ヵ月間）の発現例数であり，他の発現時期の区分の期間を考慮すると，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

糖尿病・高血糖に関連する副作用発現割合は 0.18%（3/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における糖尿病・高血糖に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，非重篤が 0.73%（7/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。糖尿病・高血糖に関連する副作用の初回発現時期は，投与開始日から 6 ヵ月以下まで発現はなく，6 ヵ月超 9 ヵ月以下に 1 例，15 ヵ月超 36 ヵ月以下に 2 例発現した。糖尿病・高血糖に関連する副作用は例数が少なく，初回発現時期による副作用発現割合の違いは確認できなかった。

緑内障に関連する副作用発現割合は 0.60%（10/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における緑内障に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.10%（1/961 例），非重篤が 0.21%（2/961 例）であり，本調査では重篤な副作用の発現はなかったが，発現割合は臨床試験と比較して高かった。緑内障に関連する副作用は，各期間 0～2 例発現しており，初回発現時期による副作用発現割合の違いは認められなかった。

失神・意識消失に関連する副作用発現割合は 0.06%（1/1,672 例）であった。承認時までの臨床試験における失神・意識消失に関連する副作用発現割合（重複症例含む）は，重篤が 0.10%（1/961 例），非重篤が 1.56%（15/961 例）であり，本調査の発現割合は臨床試験と比較して低かった。失神・意識消失に関連する副作用は，初回発現時期が不明であった。

腎不全・腎機能障害に関連する重篤な副作用が 13 例発現したが，添付文書の重大な副作用に重度の腎障害についての注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。脱水，血栓症・血栓塞栓症，過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍に関連する重篤な副作用は 5 例以下であり，添付文書の重大な副作用で注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。また，口渇，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・意識消失ではいずれも非重篤な副作用であり，添付文書のその他の副作用として注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。

1.4.2.3.2 重要な潜在的リスク

本調査の重要な潜在的リスクの副作用発現状況を別紙様式 12 に示した。

重要な潜在的リスクのうち，皮膚の新生物（基底細胞癌・悪性黒色腫）は，本調査での副作用発現はなかった。

薬物相互作用（CYP3A4 阻害剤との併用）については，CYP3A4 阻害剤との併用無 46.13%（757/1,641 例）と比較して有 64.52%（20/31 例）の副作用発現割合が高い傾向を認めた（Fisher 直接確率法：$p = 0.046$）。本剤は主として肝代謝酵素 CYP3A4 によって代謝されることから，CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用した場合，代謝酵素の阻害により本剤の血漿中濃度が上昇し，本剤の作用が増強するおそれがある。CYP3A4 阻害剤との併用については，添付文書の用法及び用量に関する注意に「CYP3A4 阻害剤との併用は避けることが望ましい」と記載し，やむを得ず併用する場合の用量調節方法を記載し，併用注意とともに注意喚起を行っていることから，新たな対策は不要と考えられた。

1.4.2.3.3 重要な不足情報

(1) ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）した患者

ADPKD の病態が進行した患者（投与前の CrCL 60 mL/min 未満）の副作用発現割合は 46.01%（346/752 例）であり，投与前の CrCL 60 以上 80 mL/min 未満が 49.43%（129/261 例），80 mL/min 以上が 47.43%（157/331 例）と発現割合に有意な差は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向性検定：$p = 0.560$）。また，本剤投与開始時の重症度（CKD Stage 分類）別，投与前 e-GFR 値別の副作用発現割合にも有意な差は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向性検定：$p = 0.201$，

p = 0.337）。

承認時までの臨床試験では選択基準によって除外されていた投与前の CrCL 60 mL/min 未満の副作用発現割合 46.01%は，臨床試験に組入れられた 60 以上 80 mL/min 未満，80 mL/min 以上の発現割合 49.43%，47.43%と大きな違いはなく，ADPKD の病態が進行した患者において，本調査の結果から安全性上の問題は認められず，新たな対策は不要と考えられた。

(2) ADPKD の高齢患者

ADPKD の高齢患者（65 歳以上）の副作用発現割合は 45.31%（87/192 例）であり，15 歳以上 65 歳未満が 46.62%（690/1,480 例）と発現割合に有意な差は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向性検定：p = 0.732）。また，承認時までの臨床試験では選択基準によって除外されていた 50 歳以上の患者の副作用発現割合は，50 歳以上 60 歳未満が 46.03%（197/428 例），60 歳以上 70 歳未満が 40.08%（101/252 例），70 歳以上 80 歳未満が 52.44%（43/82 例），80 歳以上が 40.00%（2/5 例）であり，20 歳未満，20 歳以上から 10 歳区分の年齢別の副作用発現割合に有意な差は認められなかった（Cochran-Armitage 傾向性検定：p = 0.224）。

高齢者（65 歳以上）と非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現割合に有意な差はなく，ADPKD の高齢患者において，本調査の結果から安全性上の問題は認められず，新たな対策は不要と考えられた。

(3) ADPKD に対する長期投与時の安全性

初回発現時期別の副作用発現割合は，投与開始日から 7 日以下が 12.06%（201/1,667 例），8 日以上 14 日以下が 2.23%（37/1,656 例），15 日以上 21 日以下が 2.18%（36/1,649 例），22 日超 3 ヵ月以下が 7.44%（122/1,639 例），3 ヵ月超 6 ヵ月以下が 7.44%（118/1,587 例），6 ヵ月超 9 ヵ月以下が 5.05%（75/1,484 例），9 ヵ月超 12 ヵ月以下が 2.11%（30/1,422 例），12 ヵ月超 15 ヵ月以下が 1.23%（17/1,387 例），15 ヵ月超 36 ヵ月以下が 6.87%（92/1,339 例），36 ヵ月超 48 ヵ月以下が 1.24%（12/968 例），48 ヵ月超が 2.72%（21/772 例）であった。

初回発現の副作用発現までの日数（平均値 ± 標準偏差）は 236.2 ± 387.6 日（761 例），全副作用では 399.0 ± 504.8 日（1,578 件）であった。

承認時までの臨床試験の最長投与期間である 3 年を超える症例における初回発現時期別の副作用発現割合は，投与開始日から 36 ヵ月（3 年）以下と同程度であり，長期投与による副作用の増加は認められなかった。ADPKD に対する長期投与時の安全性について，本調査の結果から安全性上の問題は認められず，新たな対策は不要と考えられた。

1.4.2.4 ALT 及び AST の推移

投与前より ALT 又は AST が上昇した症例を推移図で検討した。また，投与開始日から ALT 又は AST が最初に基準値の上限（30 IU/L）の 3 倍以上になった日までの経過日数について，Kaplan-Meier 推定法により累積超過率を推定した。打ち切り日は本剤投与終了日とした。

投与前より ALT 又は AST が上昇した症例では，投与開始日からの期間が 2 年までの間は推移の変動が大きい症例が複数例確認された。2 年以降は推移の変動が小さく，長期投与において ALT，AST の推移に変化はなかった。

投与前よりALTが上昇した症例において,本剤の投与中にALTが一度も基準値の上限(30 IU/L)の3倍以上に上昇していない症例数は，本剤投与開始日からの期間500日が1,210例，1,000日が1,007例，1,500日が705例，2,000日が402例，2,500日が47例であった。Kaplan-Meier推定法による累積超過率は，本剤投与開始日からの期間300日にかけて大きく上昇し，その後は緩やかに上昇した。投与前よりASTが上昇した症例において，本剤の投与中にASTが一度も基準値の上限（30 IU/L）の3倍以上に上昇していない症例数は，本剤投与開始日からの期間500日が1,232例，1,000日が1,027例，1,500日が715例，2,000日が413例，2,500日が47例であった。Kaplan-Meier推定法による累積超過率は，ALTと同様，本剤投与開始日からの期間300日にかけて大きく上昇し，その後は緩やかに上昇した。承認時までの臨床試験では，本剤投与群における基準値上限の3倍を超えるALT上昇の多くは，投与開始3～14ヵ月の間に認められており，15ヵ月以降に上昇する症例はほとんどなかったが，本調査ではALT上昇症例のうち約2割が15ヵ月以降に上昇した。

投与中のALTが基準値の上限より3倍以上の症例において，ALTが最大値から基準値の上限（30 IU/L）の3倍以下に回復した期間は，継続症例では本剤投与開始日から800日までに，中止症例では本剤投与開始日から400日までにすべて回復した。承認時までの臨床試験では，基準値の上限3倍以下に回復した期間が最も長かったのは，継続症例で約15.5ヵ月（約470日），中止症例で約19ヵ月（約580日）であった。本調査の継続症例は回復までに承認時までの臨床試験より長い期間を必要とし，中止症例は臨床試験とほぼ同じ期間で回復した。

Kaplan-Meier推定法によるALTの累積回復率は本剤投与開始日からの期間90日までに，継続症例及び中止症例とも約0.8まで上昇しており，承認時までの臨床試験でKaplan-Meier推定法によるALTの累積回復率が約0.8まで上昇するのに要した期間が，継続症例で約4ヵ月（約120日），中止症例で約40日であった結果と比較して，本調査の継続症例は回復までに臨床試験より短い期間で回復し，中止症例は臨床試験より長い期間を必要とした。

また，投与前ALTが30 IU/L以下の症例1,492例において，投与中に最大ALTが投与前から上昇した症例は95.3%（1,422/1,492例）であったが，投与中の最大ALTが基準値の30 IU/L以下を持続した症例は61.5%（917/1,492例）あり，半数以上は基準値を超えなかった。投与前ALTが30 IU/L以下の症例において投与中の最大ALTが基準値を超えた症例は，最大ALTが30 IU/L超～90 IU/L以下が29.6%（442/1,492例），90 IU/L超～240 IU/L以下が6.1%（91/1,492例），240 IU/L超が2.5%（38/1,492例）であり，最大ALTが基準値を超えた症例でも90 IU/L超を超える症例は少なかった。

さらに，投与前ALTが30 IU/L以下の症例1,492例の1日平均投与量（60 mg以下，60 mg超）別のALTは，1日平均投与量60 mg以下では，投与中の最大ALT 30 IU/L以下が62.6%（498/795例），30 IU/L超～90 IU/L以下が25.4%（202/795例），90 IU/L超～240 IU/L以下が7.7%（61/795例），240 IU/L超が3.9%（31/795例）であった。1日平均投与量60 mg超では，投与中の最大ALT 30 IU/L以下が60.5%（418/691例），30 IU/L超～90 IU/L以下が34.3%（237/691例），90 IU/L超～240 IU/L以下が4.2%（29/691例），240 IU/L超が1.0%（7/691例）であった。1日平均投与量別では，投与中の最大ALTが30 IU/L超～90 IU/L以下の症例で，60 mg超の割合が高かったが（60 mg以下25.4%，60 mg超34.3%），よりALTが上昇した90 IU/L超～240 IU/L以下（60 mg

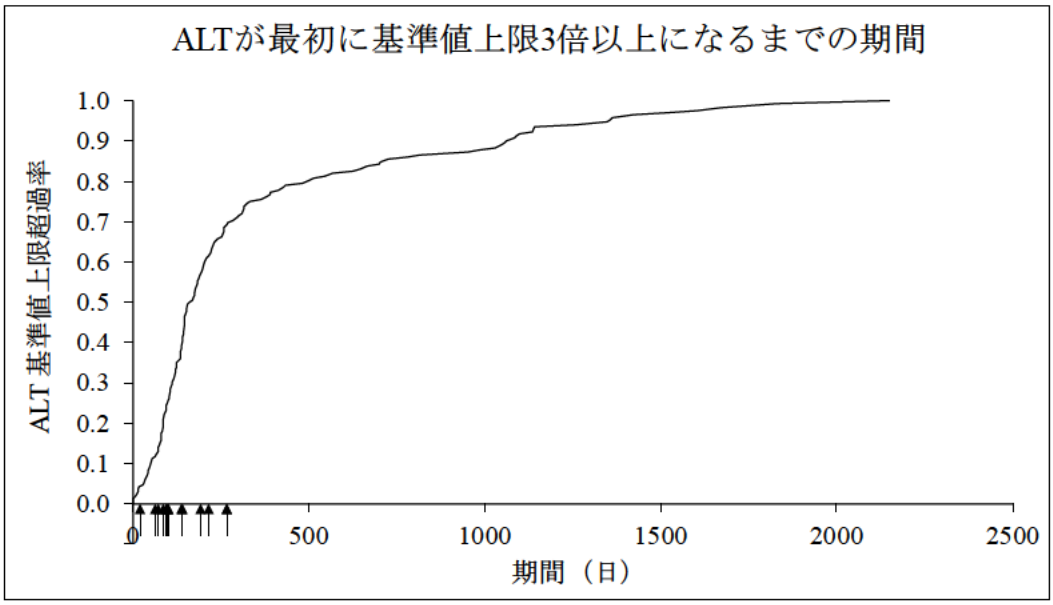
以下 7.7%，60 mg 超 4.2%），240 IU/L 超（60 mg 以下 3.9%，60 mg 超 1.0%）では大きな違いはなかった。1 日平均投与量と投与中の ALT 上昇に関係性はないと考えられた。

投与前より ALT 又は AST が上昇した症例では，長期投与による ALT，AST の推移に変化は認められなかった。ALT 及び AST の上昇については，添付文書の重大な副作用に急性肝不全，肝機能障害として記載し，肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施することと注意喚起を行っている。

本調査の ALT 上昇例の結果では，承認時までの臨床試験でほとんど認められなかった投与開始日から 15 ヵ月以降に ALT 基準値上限 3 倍を超える症例を約 2 割に認めた。

Hepatic adjudication committee（HAC）は当社が設立した外部委員会であるが，独立した肝臓病理学者を構成員とする組織である。委員会の役割は，定義された方法に基づき，本剤を使用した患者に発現した肝機能関連障害と本剤との関連性を再評価することであり，欧州連合（EU）RMP の追加の安全性監視活動の一環として実施されている。

本調査において ALT が基準値上限 3 倍以上となった症例，かつ調査担当医師が調査票に肝機能関連障害を有害事象として記載した症例を対象として評価を行い，そのうち 14 例が HAC により本剤との関連性が合理的に説明できるものと判断された。また，これらはいずれも投与開始日から 15 ヵ月内の症例であった。一方，15 ヵ月以降に認められた症例では，HAC により本剤との関連性が合理的に説明できるものと判断された症例はなく，これらの多くは本剤以外にも患者背景や併用薬による影響が考えられた症例であった。以上から，本調査の結果において，承認時までの臨床試験でほとんど認められなかった投与開始日から 15 ヵ月以降に ALT 基準値上限 3 倍を超える症例が約 2 割認められたものの，発現した肝機能関連障害は交絡因子の影響により本剤との関連性は明らかではないと考えられたことから，現行の添付文書（警告として月 1 回の肝機能検査の実施）の改訂は不要と判断した。今後も同様の安全性監視活動を継続する。なお，本評価は使用成績調査実施計画書において計画されたものではないことに留意する必要がある（図 1.4.2.4-1）。



時期 項目	500日	1000日	1500日	2000日	2500日
At Risk	35	21	6	1	0

図 1.4.2.4-1　ALT が最初に基準値上限 3 倍以上になるまでの期間（Kaplan-Meier 曲線）

※本調査で ALT が基準値上限 3 倍以上となった症例を抽出し，本剤投与後に最初に発現した日数を基に累積発生曲線を作成した。また，本剤を ADPKD 患者へ投与し，肝機能関連障害の発生と本剤投与との関連が HAC より Definite，Highly likely，Probable と判断された 14 症例（投与後発現日：22～267 日）を，参考のために本調査のリストから同定し Plot（↑）で示した。

1.4.3　安全性に関する措置

本再審査期間中に，国内において緊急安全性情報，安全性速報，安全性に起因する回収及び出荷停止等の措置に該当する事項はなかった。

また，本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 8 件の安全性に関する外国措置報告を別紙様式 13 に示した。別紙様式 13 に記載した外国措置報告の概要及び国内での対応について以下に示した。なお，以下の＜措置報告の概要＞及び＜国内での対応＞内の記載は，総合機構への報告時点での記載であるが，その後，再審査申請時点までに更新を行った対応はなかった。

識別番号：G-13000095（第 1 報報告日：2013 年 4 月 26 日，最新報告日：2014 年 5 月 27 日）
本報告は本再審査期間前から報告されていた措置報告であるが，本再審査期間中に追加報告があったことから，第 1 報からの報告概要を示した。
＜措置報告の概要＞
この度，2013 年 1 月 22 日に全米医療従事者に通知した，米国での低ナトリウム血症におけるトルバプタンの肝障害の潜在的リスクに関して米国食品医薬品局（FDA）と協議した結果，米国添付文書（USPI）の改訂を行うこととなった。以下に，米国低ナトリウム血症の適応におけ

る添付文書改訂に伴う，Dear Health Care Provider（DHCP）letter の内容を要約する；

【米国 低ナトリウム血症 添付文書改訂内容（要旨）】

薬剤に関する重要な警告

サムスカ使用による肝障害のリスク：

基礎疾患として肝硬変などの肝疾患を有する患者には，肝障害からの回復能力が損なわれている可能性があるため，サムスカの使用を避けること。

肝障害のリスクを最小限にするため，30 日間を超える期間サムスカを投与しないこと。

【米国 低ナトリウム血症 医師向けの連絡文書 記載内容】

米国において医療従事者に向けて，サムスカ添付文書の重要な変更をお知らせする。

2013 年 1 月 22 日，大塚製薬は医療従事者に向けて，サムスカ使用による肝障害の潜在的リスクに関する早期通知を行った。

通知には, 大塚製薬がこの問題について FDA と協議中であることが記載されており, その結果, 添付文書の変更を行うこととなった。

ADPKD の治療に対するトルバプタンの臨床試験（60～120 mg を 3 年間投与）において，肝障害のリスク上昇が認められた。ADPKD の治療に対するサムスカの使用は承認されていない。

承認された適応症（心不全，肝硬変，SIADH などの患者における体液貯留型及び正常体液型の低ナトリウム血症）を含むその他のサムスカ臨床試験では，潜在的な肝障害を示す臨床検査値のインバランスは認められなかった。ただし，これらのデータは，適応症である臨床的に問題となる体液貯留型及び正常体液型の低ナトリウム血症に対し，サムスカが投与されている患者が，不可逆で死に至るおそれのある肝障害を引き起こす潜在的なリスク上昇の可能性を完全に排除できる十分なエビデンスにはならないと FDA は判断した。サムスカによる治療期間を制限することで，すべての患者で肝障害を発症するリスクが減少する可能性があると考え，本剤投与期間を 30 日に制限した。また，肝予備能が低下している患者においては，肝障害からの回復能力が損なわれている可能性があると判断され，基礎疾患として肝硬変など肝疾患を有する患者へのサムスカの使用は避けるべきとの記載が追加になった。

今回の改訂では，米国低ナトリウム血症に対する添付文書のセクションに以下のような修正を行った；

1) 効能・効果－肝硬変患者における使用に関する記述を削除。サムスカの適応に関する記述は，現在，以下のように変更；
   心不全及び SIADH などの患者における, 臨床的に問題となる体液貯留型又は体液正常型の低ナトリウム血症（血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満又はそれより軽度であっても低ナトリウム血症の症状を有し，水分制限では補正できない）の治療。
2) 用法・用量－以下の記述を追加；
   肝障害のリスクを最小限にするため，30 日間を超える期間サムスカを投与しないこと。
3) 警告及び使用上の注意－以下の記述を追加；
   肝障害 サムスカの投与により, 重篤で死に至るおそれのある肝障害が起きる可能性がある。ADPKD 患者を対象としてトルバプタンを長期投与したプラセボ対照試験と，非盲検継続投与試験において，トルバプタンに起因する重篤な肝障害を発現した症例が報告された。

正常域上限の3倍を超えるALT上昇の発現割合の増加には,プラセボ投与(5/484例,1.0%)と比較して，トルバプタン投与（42/958例，4.4%）との関連が認められた。ALT上昇はトルバプタンの投与開始後3ヵ月以前から認められていたが，重篤な肝障害例は，投与開始からおおよそ3ヵ月以後に認められた。肝障害を示唆すると考えられる症状（疲労，食欲不振，右上腹部不快感，暗色尿，黄疸など）が認められる患者では，サムスカ投与を中止すること。治療期間は30日以内に制限すること。肝障害が回復する機能が損なわれていることがあるので，肝硬変など肝臓の基礎疾患を有する患者での使用は避けること。

4) 肝障害の患者における使用－記述を以下のように変更；
中等度から重度な肝障害によるトルバプタンの曝露量への臨床的に有意な影響はない。肝臓の基礎疾患を有する患者へのトルバプタンの使用は避けること。

5) 以下の記述を「警告及び使用上の注意」の項から「有害事象」の項に移動；
肝硬変患者における消化管出血
低ナトリウム血症患者を対象とした試験において，トルバプタンによる治療を行った肝硬変の患者のうち，トルバプタン投与群で63例中6例（10%），プラセボ投与群で57例中1例（2%）に消化管出血が報告された。

また，欧州製品概要（SmPC）が改訂され，本SmPC改訂に伴い，欧州医薬品庁（EMA）よりDear Healthcare Professionalsが出されることとなった。以下にSmPCの関連箇所を記載する；

4.4 警告

肝機能障害

既承認の適応症よりも高用量かつ長期に投与された異なる適応症（ADPKD）に対する治験において薬剤性肝障害が認められた。

これらの治験で，総ビリルビンの臨床的に意義のある上昇（基準値上限の2倍を超える）を伴う血清ALTの臨床的に意義のある上昇（基準値上限の3倍を超える）が，トルバプタンを投与した3例に認められた。さらに，臨床的に意義のあるALT上昇の頻度は，プラセボ投与患者（5/484例，1.0%）に比べ，トルバプタン投与患者（42/958例，4.4%）で高かった。血清ASTの（基準値上限の3倍を超える）上昇は，トルバプタン投与患者（30/958例，3.1%），プラセボ投与患者（4/484例，0.8%）に認められた。

ほとんどの肝酵素異常は投与開始18ヵ月間に認められた。トルバプタン中止後にこの上昇は徐々に改善した。これらの所見はトルバプタンが非可逆的で死亡に至る肝障害を惹起するおそれがあることを示唆している可能性がある。

トルバプタン投与患者に肝障害を示す可能性のある症状（疲労，食欲不振，右上腹部不快感，褐色尿，黄疸など）が認められた場合，肝機能検査を速やかに実施すること。肝障害が疑われる場合，トルバプタンを速やかに中止し，適切な処置を行うとともに，その原因を究明する検査を実施すること。肝障害の原因がトルバプタン投与とは無関係であることが確定しない限りトルバプタンを再開してはならない。

さらに，韓国において，米国での措置［上記 1)～5)］と同一内容を含む添付文書改訂がなされた。

加えて，オーストラリア及びインドネシアにおいて，30日間を超える期間のサムスカの投与を

制限する添付文書改訂がなされ，フィリピンにおいて，低ナトリウム血症患者のうち肝硬変が適応症から削除された。
さらに，タイにおいて，低ナトリウム血症患者のうち肝硬変が適応症から削除され，台湾において低ナトリウム血症患者のうち肝硬変が適応症から削除，及び 30 日間を超える期間のサムスカの投与を制限する添付文書改訂がなされた。
＜国内での対応＞
製造販売後臨床試験として，ADPKD 患者を対象としたトルバプタンの継続投与試験 2 試験を治験から切り替えて実施中である。
ADPKD の製造販売後臨床試験においては，月 1 回の肝機能検査を実施する旨，試験実施計画書，同意説明文書にも記載している。今回の措置を受けて，現在本剤投与中の被験者に，緊急に何らかの安全確保措置が必要とは考えていない。したがって実施中の ADPKD の臨床試験における試験実施計画書，同意説明文書の改訂を行う必要はないと考えている。
国内市販後の集積状況を踏まえ，重大な副作用に「肝機能障害」を追記済みである。今後も本剤の安全管理情報については十分に注意し，適切な対応を行っていく。

識別番号：G-17000295（第 1 報報告日：2017 年 6 月 20 日，最新報告日：2017 年 6 月 20 日）
＜措置報告の概要＞
問題点［FDA の医薬品評価研究センター（CDER）は，トルバプタンの USPI に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医薬品安全性に係る変更を承認した。］
FDA は，2016 年 11 月 15 日に当社米国関連会社が提出した医薬品承認事項変更申請（sNDA）について，サムスカの USPI の改訂を 2017 年 6 月 1 日に承認した。（米国適応症：心不全及び SIADH による低ナトリウム血症）この sNDA は，EU の 7 ヵ国でサムスカを使用する患者（EU の適応症：SIADH による低ナトリウム血症）を対象に行われた製造販売後安全性試験（PASS）156-09-101*において，利尿薬との併用に伴う「低ナトリウム血症」の急速補正の発現頻度上昇が認められたとの再解析結果に基づくものである。現行の USPI に本 PASS の再解析結果を追記することで，トルバプタンの安全性プロファイルを向上させることができると評価し，sNDA の提出に至った。
*https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01228682?term=NCT01228682&rank=1
本改訂により，USPI が以下のとおり改訂された。
5 Warnings and Precautions
5.1 Too Rapid Correction of Serum Sodium Can Cause Serious Neurologic Sequelae
Osmotic demyelination syndrome is a risk associated with too rapid correction of hyponatremia (e.g., >12 mEq/L/24 hours). Osmotic demyelination results in dysarthria, mutism, dysphagia, lethargy, affective changes, spastic quadriparesis, seizures, coma or death. In susceptible patients, including those with severe malnutrition, alcoholism or advanced liver disease, slower rates of correction may be advisable. In controlled clinical trials in which tolvaptan was administered in titrated doses starting at 15 mg once daily, 7% of tolvaptan-treated subjects with a serum sodium <130 mEq/L had an increase in serum sodium greater than 8 mEq/L at approximately 8 hours and 2% had an increase greater than 12 mEq/L at 24 hours.

Approximately 1% of placebo-treated subjects with a serum sodium <130 mEq/L had a rise greater than 8 mEq/L at 8 hours and no patient had a rise greater than 12 mEq/L/24 hours. Osmotic demyelination syndrome has been reported in association with SAMSCA therapy [see Adverse Reaction (6.2)]. Patients treated with SAMSCA should be monitored to assess serum sodium concentrations and neurologic status, especially during initiation and after titration. Subjects with SIADH or very low baseline serum sodium concentrations may be at greater risk for too-rapid correction of serum sodium. In patients receiving SAMSCA who develop too rapid a rise in serum sodium, discontinue or interrupt treatment with SAMSCA and consider administration of hypotonic fluid. Fluid restriction during the first 24 hours of therapy with SAMSCA may increase the likelihood of overly-rapid correction of serum sodium, and should generally be avoided. Co-administration of diuretics also increases the risk of too rapid correction of serum sodium and such patients should undergo close monitoring of serum sodium.

＜国内での対応＞

2017 年 4 月末時点で，MedDRA PT「低ナトリウム血症の急速補正」に該当する副作用症例は 29 例報告され，非重篤 5 例，重篤 24 例であった。このうち，転帰死亡例は 3 例であるが，いずれも直接的な死因ではない。なお，「ADPKD」を使用目的とする症例は含まれていない。

該当の PASS は，適応症とは異なる「SIADH による低ナトリウム血症」の承認下で行われたものであり，承認されている心性浮腫及び肝性浮腫においては，ループ系利尿薬等との併用を前提としている。

また，ADPKD 患者における「低ナトリウム血症の急速補正」の発現はなかった。現行の添付文書の警告欄及び重要な基本的注意に急激な血清ナトリウム濃度の上昇による橋中心髄鞘崩壊症を来すおそれがあり，血清ナトリウム濃度の頻回測定について注意喚起を行っていることから，現時点での添付文書改訂は不要と考える。

識別番号：G-18000068（第 1 報報告日：2018 年 5 月 7 日，最新報告日：2018 年 5 月 8 日）

＜措置報告の概要＞

問題点［FDA は，ジンアーク（一般名称 トルバプタン）の承認に伴い，JYNARQUE REMS（リスク評価・軽減対策）の導入を要請し，JYNARQUE REMS への登録なくジンアークの ADPKD 患者への使用を禁じた。これを受けて同化合物の別販売名サムスカ（一般名称 トルバプタン）の USPI の枠組み警告，禁忌，警告及び使用上の注意を改訂し，サムスカの ADPKD 患者への使用を禁ずる旨を追記した。］

FDA は，当社米国関連会社が提出したジンアークの医薬品承認申請（NDA）を 2018 年 4 月 23 日に承認した（米国適応症：ADPKD が急速に進行するリスクを有する成人における腎機能低下の抑制）。それに伴い，ジンアークを処方する医師及び薬局の登録を含む流通制限プログラム JYNARQUE REMS が導入され，JYNARQUE REMS への登録なくトルバプタンの ADPKD 患者への使用を禁じた。サムスカ［米国適応症：心不全及び SIADH による臨床的に重篤な低ナトリウム血症（兆候があり，飲水制限に抵抗性がある血清 Na 値 125 mEq/L 未満の低ナトリウム血症）］の添付文書についても，サムスカの ADPKD 患者への使用を禁ずる旨を追記することで，トルバプタンの安全性に対する注意喚起を適切に行えると評価し改訂に至った。また，警告及

び使用上の注意に，市販後に ADPKD 患者で認められた肝不全に関する情報が追記された。
本改訂により，USPI が以下のとおり改訂された。

Boxed Warning

WARNING: NOT FOR USE FOR AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE (ADPKD)

Because of the risk of hepatoxicity, tolvaptan should not be used for ADPKD outside of the FDA-approved REMS [see Contraindications (4.1)].

4 CONTRAINDICATIONS SAMSCA is contraindicated in the following conditions:

4.1 Use in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) outside of FDA approved REMS

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. Tolvaptan should not be prescribed or used outside of the FDA-approved Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) for ADPKD patients [see Warnings and Precautions (5.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.2 Liver Injury

Tolvaptan can cause serious and potentially fatal liver injury. In placebo-controlled studies and an open label extension study of chronically administered tolvaptan in patients with ADPKD, cases of serious liver injury attributed to tolvaptan, generally occuring during the first 18 months of therapy, were observed. In postmarketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute injury resulting in liver failure requiring liver transplantation has been reported. Tolvaptan should not be used to treat ADPKD outside of the FDA-approved risk evaluation and mitigation strategy (REMS) for ADPKD patients [see Contraindications (4.1)].

＜国内での対応＞

2018 年 3 月 20 日付けで改訂された本剤添付文書において急性肝不全の追記を行ったため，本報告を受けての添付文書改訂は不要と考える。

識別番号：G-18000355（第 1 報報告日：2018 年 8 月 27 日，最新報告日：2018 年 11 月 12 日）

＜措置報告の概要＞

問題点（サムスカの EU 添付文書の警告及び使用上の注意に，市販後の使用経験より，ADPKD 患者において肝移植が必要となった急性肝不全について追記が勧告された。また，禁忌，警告，及び使用上の注意に，ベンザゼピン化合物又はその誘導体に対する過敏症及びアナフィラキシーショックのおそれを追記した。）

企業中核データシート（CCDS）第 8 版の改訂を受け，EMA は，サムスカの EU 添付文書の警告及び使用上の注意に，市販後の使用経験より ADPKD 患者において肝移植が必要となった急性肝不全について追記する旨了承した。その際，「肝毒性」から「特異体質性肝毒性」と名称変更が行われた。

なお，アナフィラキシーショックに関する記載については，トルバプタンの治験において当該患者層を除外していたためサムスカ EU-RMP では当該患者層に対する投与を禁忌としていた。

この度，EU-RMP の記載を受けて EU 添付文書の禁忌，警告及び使用上の注意が改訂された。
本改訂により，EU 添付文書が以下のとおり改訂された。

4.4 Special warnings and precautions for use

Idiosyncratic hepatic toxicity

In post-marketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute liver failure requiring liver transplantation has been reported (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Under Unknown: Hepatic disorders2, Acute hepatic failure3 (Added)

Footnote: 2 from post-authorisation safety study in hyponatremia secondary to SIADH

3 observed in post-marketing with tolvaptan in ADPKD. Liver transplantation was necessary. (Added)

4.3 Contraindications

・Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to benzazepine or benzazepine derivatives (see section 4.4)

4.4 Special warnings and precautions for use

Anaphylaxis

In post-marketing experience, anaphylaxis (including anaphylactic shock and generalised rash) has been reported very rarely following administration of tolvaptan. Patients have to be carefully monitored during treatment. Patients with known hypersensitivity reactions to benzazepine or benzazepine derivatives (e.g. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate or mirtazapine) may be at risk for hypersensitivity reaction to tolvaptan (see section 4.3 Contraindications).

また，適応症が異なるがサムスカと同じ有効成分トルバプタンを含有するジンアークの EU 添付文書の警告及び使用上の注意に，市販後の使用経験より ADPKD 患者において肝移植が必要となった急性肝不全について掲載されたため追加報告を行う。
本改訂により，ジンアークの EU 添付文書が以下のとおり改訂された。

4.4 Special warnings and precautions for use

Idiosyncratic hepatic toxicity

In post-marketing experience with tolvaptan in ADPKD, acute liver failure requiring liver transplantation has been reported.

4.8 Undesirable effects

Under Not known: Acute hepatic failure1 (Added)

Footnote: 1 observed in post-marketing with tolvaptan in ADPKD. Liver transplantation was necessary. (Added)

＜国内での対応＞

今回の EU 添付文書改訂で追記された特異体質性肝毒性及びアナフィラキシーに関する注意喚起は既に本剤添付文書に記載されているため，本報告を受けての添付文書改訂は不要と考える。

識別番号：G-18000377（第 1 報報告日：2018 年 9 月 5 日，最新報告日：2018 年 9 月 5 日）
＜措置報告の概要＞
問題点（大塚製薬はサムスカ 15 mg 錠の新たな適応症として心性浮腫の補助療法を追加するため台湾当局に sNDA を提出した。台湾当局は，今回申請時に提出した試験データでは，心不全の治療に対する長期的な効果を検証する根拠が不十分として申請を却下した。）
現在，台湾ではサムスカ（トルバプタン）15 及び 30 mg を心不全及び SIADH による低ナトリウム血症患者の治療薬，別販売名ジンアーク（トルバプタン）15，30，45，60，及び 90 mg を ADPKD 患者の腎腫大の進行抑制に対する治療薬として販売されている。この度，心性浮腫の補助療法をサムスカ 15 mg の新たな適応症として追加承認申請した。台湾当局は，心不全治療における長期にわたる治療効果を承認条件として審査を行った。そのため，今回提出された試験データからはサムスカによる心不全の治療に対する長期的な効果は十分に示されていないため承認条件を満たさないとして申請を却下した。詳細を以下に示す。

1) 新たな適応症「心不全における体液貯留の補助療法：他の利尿剤で十分な反応が得られない場合」の有効性と安全性は，156-TWA-1101 試験，156-[redacted]-002 試験，及び EVEREST 試験で検討された。156-TWA-1101 試験及び 156-[redacted]-002 試験で示された短期間での体重減少は心不全の治療における臨床的意義は乏しく，EVEREST 試験では長期の有効性は示されていないと判断した。
2) オープン試験である 156-[redacted]-006 試験において，トルバプタン 15 mg/日で 7 日間以上治療した被験者は 16 名のみであり，トルバプタンの長期の有効性及び安全性を裏付けるのには十分でないと判断した。

＜国内での対応＞
7 日間の投与期間で心不全患者における本剤の体重減少効果を検証した 156-[redacted]-002 試験を含む試験データに基づいて，2010 年 10 月 27 日にサムスカ 15 mg に対して「他の利尿剤（ループ系利尿薬など）を使用しても改善の認められない心不全による体液貯留」の適応が承認された。
今回の台湾当局による申請却下は承認審査基準の差異に基づくものであり，本報告を受けての添付文書改訂は不要と考える。

識別番号：G-19100578（第 1 報報告日：2019 年 7 月 22 日，最新報告日：2019 年 7 月 26 日）
＜措置報告の概要＞
サムスカ及びジンアークのカナダ添付文書が以下のとおり改訂された。
サムスカ

1) 「Warning and Precautions」に「Co-administration of tolvaptan with other treatments for hyponatraemia, such as hypertonic saline or other therapies that may increase serum sodium levels is not recommended, particularly during initiation or in patients with fluctuating serum sodium, due to risk of developing hypernatremia」を追記。
2) 「Warning and Precautions：Anaphylaxis」に「This type of reaction occurred after the first administration of tolvaptan.」，「Since hypersensitivity is a contraindication, treatment must never be restarted after an anaphylactic reaction or other serious allergic reactions.」及び「Patients with

known hypersensitivity reactions to benzazepines or benzazepine derivatives (e.g. benazepril, conivaptan, fenoldopam mesylate or mirtazapine) may be at risk for hypersensitivity reaction to tolvaptan. If a hypersensitivity reaction is suspected, tolvaptan should be discontinued.」を追記。

ジンアーク

3) 「Indications and Clinical Use」を「JINARC treatment should be initiated and monitored under the supervision of by a physicians nephrologist or specialist with expertise in the management of patients with ADPKD and a full understanding of the benefits and risks of tolvaptan therapy including hepatic toxicity and monitoring requirements.」に修正。

4) 「CONTRAINDICATIONS」に「Patients who have been asked to permanently discontinue tolvaptan in the past」と，「Concomitant use of strong CYP3A inhibitors, e.g., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, nefazodone (see DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions)」を追記。

5) 「Pregnancy, nursing mothers」を「Pregnancy (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women)」及び「Nursing women (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations, Pregnant Women)」に変更。

6) 「Warning and Precautions：Anaphylaxis」にサムスカと同じ内容を追記。

7) 「Special Populations」に「Further, no clinical trial data are available in ADPKD patients on chronic dialysis or with a creatinine clearance < 10 mL/min or with severe renal insufficiency (e.g. a CKD-EPI eGFR <25 mL/min/1.73m^2), including those unable to make urine」を追記。

8) 「Drug Interactions」に「Administering JINARC with vasopressin analogues is not recommended.」を追記。

9) 「Drug-Food Interactions」に「JINARC should not be taken with grapefruit juice (see WARNINGS & PRECAUTIONS; Drugs metabolised by CYP-3A)」を追記。

＜国内での対応＞

今回のカナダ添付文書改訂を受けての添付文書改訂は不要と考える。

1) カナダで承認された適応症（the treatment of clinically important, non-hypovolemic, hyponatremia (e.g., serum sodium < 130 mEq/L, or symptomatic hyponatremia).）を日本では有していないため。

2) 及び 6) 「アナフィラキシー」に関する注意喚起は既に添付文書に記載されており，副作用情報の集積によりこれまでもこれ以上の添付文書の改訂まで至っていないため。

3) 「十分に理解した医師が処方する旨」は既に添付文書に記載されているため。

4)「永久的な中止例」はその後のカナダとのやり取りでも CCDS の改訂には至っていないため。

4) 「強力な CYP3A4 阻害剤との併用」に関する注意喚起は，添付文書に既に記載されており，副作用情報の集積によりこれまでも添付文書の改訂には至っていないため。

5) 「妊婦・授乳婦」に関する注意喚起は既に添付文書に記載されているため。

7) 記載内容は異なるものの，申請時の臨床試験での除外基準に該当する CrCL が既に添付文書に記載されているため。

8) 「バソプレシン誘導体」との併用に関する注意喚起は既に添付文書に記載されているため。

9) 「グレープフルーツジュース」との併用に関する注意喚起は，添付文書に既に記載されてお

り，副作用情報の集積によりこれまでも添付文書の改訂には至っていないため。
治験としては，今回のカナダ添付文書改訂で追記された内容は，CCDS や添付文書の改訂を伴うものではないため，治験薬概要書の変更等の措置は現時点では不要とする。

識別番号：G-21000170（第 1 報報告日：2021 年 5 月 11 日，最新報告日：2021 年 5 月 11 日）
＜措置報告の概要＞
US Pregnancy and Lactation Labeling Rule（PLLR）の記載ルールの変更に伴い，以下に変更された。
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary
Available data with SAMSCA use in pregnant women are insufficient to determine if there is a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. Tolvaptan did not cause any developmental toxicity in rats or in rabbits at exposures approximately 2.8 and 0.8 times, respectively, the exposure in congestive heart failure (CHF) patients at the maximum recommended human dose (MRHD) of 60 mg once daily. However, effects on embryo-fetal development occurred in both species at doses causing significant maternally toxic doses. In rats, reduced fetal weights and delayed fetal ossification occurred at 11 times the exposure in CHF patients, based on AUC. In rabbits, increased abortions, embryo-fetal death, fetal microphthalmia, open eyelids, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations occurred at approximately 1.6 times the exposure in CHF patients (see Data).
The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the U.S. general population is 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.
Data
Animal Data
Oral administration of tolvaptan during the period of organogenesis in Sprague-Dawley rats produced no evidence of teratogenesis at doses up to 100 mg/kg/day. Delayed ossification was seen at 1,000 mg/kg, which is approximately 11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg (AUC_{24h} 10,271 ng*h/mL). The fetal effects are likely secondary to maternal toxicity (decreased food intake and low body weights). In a prenatal and postnatal study in rats, tolvaptan had no effect on physical development, reflex function, learning ability or reproductive performance at doses up to 1,000 mg/kg/day (11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg).
In rabbits, teratogenicity (microphthalmia, embryo-fetal mortality, cleft palate, brachymelia and skeletal malformations) was observed in rabbits at 1,000 mg/kg (approximately 1.6 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg dose). This dose also caused maternal toxicity (lower body weight gains and food consumption).
8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tolvaptan or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Tolvaptan is present in rat milk (see Data). When a drug is present in animal milk, it is possible that the drug will be present in human milk, but relative levels may vary (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions, including electrolyte abnormalities (e.g., hypernatremia), hypotension, and volume depletion in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with SAMSCA.

Data

In lactating rats administered radiolabeled tolvaptan, lacteal radioactivity concentrations reached the highest level at 8 hours after administration and then decreased gradually with time with a half-life of 27.3 hours. The level of activity in milk ranged from 1.5-to 15.8-fold those in maternal blood over a period of 72 hours post-dose.

Increased perinatal death and decreased body weight of the offspring were observed during the lactation period and after weaning at approximately 11 times the exposure in CHF patients at the MRHD of 60 mg.

米国ジンアーク添付文書との記載の整合性をとるため，薬物相互作用関連の記載が主に以下に変更された。

5.5 Drug Interactions

Tolvaptan is a substrate of CYP3A. Moderate to strong CYP3A inhibitors can lead to a marked increase in tolvaptan concentrations [see Drug Interactions (7.1)]. Do not use SAMSCA with strong inhibitors of CYP3A [see Contraindications (4)] and avoid concomitant use with moderate CYP3A inhibitors.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A Inhibitors and Inducers

Strong CYP3A Inhibitors

Tolvaptan's AUC was 5.4 times as large and Cmax was 3.5 times as large after co-administration of tolvaptan and 200 mg ketoconazole [see Warnings and Precautions (5.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]. Larger doses of the strong CYP3A inhibitor would be expected to produce larger increases in tolvaptan exposure. Concomitant use of tolvaptan with strong CYP3A inhibitors is contraindicated [see Contraindications (4)].

Moderate CYP3A Inhibitors

A substantial increase in the exposure to tolvaptan would be expected when SAMSCA is co-administered with moderate CYP3A inhibitors. Avoid co-administration of SAMSCA with moderate CYP3A inhibitors [see Warnings and Precautions (5.5)].

Patients should avoid grapefruit juice beverages while taking SAMSCA [see Clinical Pharmacology (12.3)].

Strong CYP3A Inducers

Co-administration of SAMSCA with strong CYP3A inducers reduces exposure to SAMSCA [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Avoid concomitant use of SAMSCA with strong CYP3A inducers.

7.2 Angiotensin Receptor Blockers, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Potassium Sparing

Diuretics.

Although specific interaction studies were not performed, in clinical studies, tolvaptan was used concomitantly with beta-blockers, angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics. Adverse reactions of hyperkalemia were approximately 1 to 2% higher when tolvaptan was administered with angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and potassium sparing diuretics compared to administration of these medications with placebo. Serum potassium levels should be monitored during concomitant drug therapy.

7.3 V_2-Receptor Agonist

As a V_2-receptor antagonist, tolvaptan may interfere with the V_2-agonist activity of desmopressin (dDAVP). Avoid concomitant use of SAMSCA with a V_2-agonist.

米国ジンアーク添付文書との記載の整合性をとるため，以下の記載が追加された。

5.7 Acute Urinary Retention with Outflow Obstruction

Patients with partial obstruction of urinary outflow, for example, patients with prostatic hypertrophy or impairment of micturition, have an increased risk of developing acute retention.

Do not administer tolvaptan in patients with uncorrected urinary outflow obstruction.

＜国内での対応＞

今回の USPI 改訂は CCDS の改訂を伴うものではないことと，日本での添付文書改訂には既に該当する内容が記載されていることから，不要と考える。

妊婦・授乳婦については，米国での US PLLR の記載ルール改訂に伴う変更であり，既に日本添付文書には記載されているため。

薬物相互作用関連の記載は，CCDS「3.2.1.6 Co-administration with CYP3A4 Inhibitors/inducers：Tolvaptan is a substrate of CYP3A4 and co-administration with CYP3A4 inhibitors or CYP3A4 inducers may lead to a change in exposure. Patient response should be monitored and the dose adjusted accordingly.」及び「6.1.1 CYP3A4 inhibitors：Caution should be exercised in co-administration with strong CYP3A4 inhibitors as this may lead to a significant increase in tolvaptan exposure.」という記載から逸脱しない内容で，既に日本添付文書には記載されているため。

「urinary outflow obstruction」が包含される「無尿」の患者は，禁忌として既に日本添付文書には記載されているため。

識別番号：G-22000393（第 1 報報告日：2022 年 7 月 14 日，最新報告日：2022 年 7 月 14 日）

＜措置報告の概要＞

Tolvaptan CCDS Version 11 の改訂に伴い，SAMSCA の SmPC 改訂が行われた。主な改訂箇所として，「4.5 他の医薬品及び他の構造体との相互作用」及び「5.2 薬物動態学的特性」において *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験の結果に基づいた情報の追記がなされた。

【主な改訂内容】

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

＜旧版＞

・ジゴキシン

トルバプタンを 1 日 1 回 60 mg で反復投与した場合，定常状態のジゴキシン濃度が上昇した（C_{max} で 1.3 倍，投与間隔の AUC_t で 1.2 倍）。ジゴキシンの投与を受けている患者については，トルバプタンとの併用においてジゴキシンの過剰な効果を評価するべきである。

＜新版＞

・トランスポーター基質

P-糖蛋白質（P-gp）の基質

in vitro 試験においてトルバプタンは P-gp の基質及び競合的阻害剤であることが示されている。トルバプタンを 1 日 1 回 60 mg で反復投与した場合，定常状態のジゴキシン濃度が上昇した（C_{max} で 1.3 倍，AUC_t で 1.2 倍）。ジゴキシン又は他の狭い治療指数の P-gp 基質（例：ダビガトランエテキシレート）の投与を受けている患者については，トルバプタンとの併用において過剰な効果を評価し，慎重に管理しなければならない。

＜新設＞

乳癌耐性蛋白質（BCRP）と有機カチオントランスポーター1（OCT1）

トルバプタン（90 mg）と BCRP 基質であるロスバスタチン（5 mg）の併用により，ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_t はそれぞれ 54%及び 69%増加した。

BCRP 基質（例：サラゾスルファピリジン）をトルバプタンと併用する場合，患者を慎重に管理し，これらの薬剤の過剰な効果を評価しなければならない。

OCT1 基質（メトホルミン等）とトルバプタンを併用する場合，患者を慎重に管理し，これらの薬剤の過剰な効果を評価しなければならない。

5.2 薬物動態学的特性

・バイオトランスフォーメーション

トルバプタンは肝臓で主に代謝される。尿中には 1%未満が未変化体として排泄される。

<以下追加>

in vitro 試験においてトルバプタン又はそのオキソ酪酸代謝物は，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1），有機アニオントランスポーター3（OAT3），BCRP，及び OCT1 トランスポーターを阻害する可能性があることが示されている。オキソ酪酸代謝物（OATP1B1 及び OAT3 の阻害剤）の血中濃度が高い健康な被験者で，ロスバスタチン（OATP1B1 基質）又はフロセミド（OAT3 基質）の投与による，ロスバスタチン又はフロセミドの薬物動態に有意な変化は認めらなかった。4.5 参照。

＜国内での対応＞

EU 添付文書の薬物相互作用と薬物動態に関する改訂であった。即ち，薬物相互作用に関しては，P-gp 基質の項の新設と現行のジゴキシンとの相互作用の移設とともに，ダビガトランを例とした本剤併用時の P-gp 基質の作用増強の可能性が記載された。さらに，薬物排泄トランスポーターBCRP 及び有機カチオントランスポーターOCT1 の項が新設され，これらの基質であるロスバスタチンとサラゾスルファピリジン及びメトホルミンの作用増強についての注意が記載された。さらに薬物動態に関しては，*in vitro* 試験の結果を基に，本剤が BCRP，OCT1，OATP1B1，OAT3 の阻害作用を有する可能性が追記された。

現行の日本添付文書の併用注意の項にはジゴキシン及び P-gp 基質に対する記載が既になされ

ていること，CCDS には臨床試験の結果として BCRP，OATP1B1，及び OAT3 の薬物動態に有意な変化がなかったことが記載されていること，また CCDS に OCT1 に関する結果はまだ記載されていなかったことから，EU 添付文書の改訂を受けて，国内添付文書を改訂する対応は不要と考える。

1.4.4 安全性に関する研究報告

本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 6 件の安全性に関する研究報告を別紙様式 14 に示した。別紙様式 14 に記載した研究報告の概要及び国内での対応について以下に示した。なお，以下の＜研究報告の概要＞及び＜国内での対応＞内の記載は，総合機構への報告時点での記載としている。

識別番号：F-17000659（第 1 報報告日：2017 年 11 月 7 日，最新報告日：2017 年 11 月 7 日）
＜研究報告の概要＞
問題点［傾向スコアマッチング（1:2）にて，トルバプタン治療群はトルバプタン非治療群より心臓死が多かった。］
第 21 回日本心不全学会学術集会（2017 年 10 月 12～14 日）の演題要約より
011-6 トルバプタン投与患者の背景と予後－Asian Sudden Cardiac Death in Heart Failure（ASIAN-HF）Registry Japanese Cohort Data からの報告－
背景：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（Trial registration NCT01633398）］のうち，日本の 5 施設におけるリアルワールドデータを解析した。
方法：日本人集団において，トルバプタンが使用されていたのは 66 人（9.7%，TLV 群）とトルバプタンを使用していない 612 人（90.3%，非 TLV 群）の臨床的特徴を比較し，1 年間の死亡率を評価した。
結果：高血圧，腎機能不全，左室駆出率を含む臨床的特徴に関して，両群で差はなかった。また，TLV 群では年齢，ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP），及び心房細動の既往のいずれも非 TLV 群より有意に高かった（68.8 歳 vs 65.3 歳，2.3 vs 2.1，519.0 pg/mL vs 304.9 pg/mL，及び 62.1% vs 36.6%）。収縮期血圧と血清ナトリウム値は非 TLV 群よりも TLV 群の方が有意に低かった（108.7 mmHg vs 115.4 mmHg，138.3 mEq/L vs 139.7 mEq/L）。年齢，性別，NYHA 分類，左室駆出率について傾向スコアマッチング（1:2）を行った結果，TLV 群（n = 53）の心臓死の発現が非 TLV 群（n = 106）より高かった（9.4% vs 3.8%，$p < 0.05$ by log-rank test）。
結論：ASIAN-HF の日本人集団では，トルバプタンは重度の心不全患者に使用されていた。
＜国内での対応＞
本レジストリの終了時期は 2019 年 1 月を予定されており，その中で日本人集団での中間解析結果として捉えられ，レジストリ全体の解析結果については，まだ得られていない。
治験概要において，終了した心不全又は心性浮腫を対象とした試験において，トルバプタン群での死亡発現割合はプラセボ群より低く報告されている。

このことより，現時点で添付文書の改訂措置は不要と考える。引き続き十分に注意して情報収集を行う。

識別番号：F-21000754（第 1 報報告日：2021 年 12 月 27 日，最新報告日：2022 年 12 月 6 日）
＜研究報告の概要＞
第 1 報
背景：2015 年 8 月から，急性期の効率的な医療による入院期間の短縮のために，CHF の症例に独自のクリニカルパスを導入した。このクリニカルパスでは，トルバプタンを直ちに服用開始するため，入院後の早期利尿により寝たきりからの回復，また酸素吸入，持続注入，尿道カテーテル法などの治療からの脱却が早期に達成可能とされている。寝たきりからの早期の回復は，超高齢の CHF 患者にとって特に重要である。一方，超高齢の CHF 患者では，トルバプタンを積極的に使用すると脱水症状や腎障害，高ナトリウム血症などの特有の副作用が頻繁に発生することが懸念される。
方法：2014 年 4 月から 2015 年 7 月の間に当院クリニカルパス導入より前に当院に入院した（クリニカルパスが用いられていない）90 歳以上の CHF 患者からなる NE 群 37 名，2015 年 8 月から 2020 年 7 月の間のクリニカルパスを用いた 90 歳以上の CHF 患者からなる PE 群 130 名，及びクリニカルパスを用いた 90 歳未満の CHF 患者からなる PY 群 466 名の 3 つの群を設定した。各群で，入院後の急性期の様々な病状と発生頻度を調査した。トルバプタンの経口投与に関連する有害事象の評価，及び 3 つのグループ間の違いを調べた。
結果：NE 群と PE 群の間で，平均年齢，入院前の生活状態，又は入院時の臨床状態に有意差はなかった。しかし効率的な CHF ケアにより，平均入院期間は PE 群で有意に短縮した。また PE 群では PY 群と同様に各医療が効率的に行われたが，PE 群では予定外のトルバプタン使用中止を必要とする腎障害と高ナトリウム血症の進行が多発した。
結論：CHF の症例に対する当院独自のクリニカルパスにおける積極的なトルバプタンの使用は，超高齢患者でも有用であるように思われた。本研究の結果を考慮すると，超高齢患者に対するトルバプタンの積極的使用の安全性は十分に許容できると考えられたが，高ナトリウム血症などの有害事象の発現割合は，非超高齢患者よりも超高齢患者の方が明らかに高かった。トルバプタン導入後の超高齢患者の臨床データには細心の注意を払う必要がある。
第 2 報
背景：トルバプタン積極使用を規定した，独自の CHF 急性期用クリニカルパスの超高齢者例での有用性と安全性につき検討した。
目的：超高齢 CHF 患者について，独自のパス導入によるトルバプタンの積極的利用の有用性と安全性を検討した。
方法：パス導入前当院に CHF で初めて入院した 90 歳以上を NE 群，パス導入後初めて入院し，パスが適用された 90 歳以上を PE 群，90 歳未満を PY 群と設定した。そして各群の入院後急性期の種々の診療状況，トルバプタン内服に関連する有害事象発生率につき調査した。
結果：NE 群に比べて PE 群で心不全急性期の各診療行為（持続点滴，尿道カテーテル留置，心臓リハビリテーション）はより無駄なく効率的に実施できており，平均入院期間もより短かっ

た（28 ± 24 日 vs 21 ± 18 日，p < 0.05）。しかし PE 群では PY 群と比べ，トルバプタンの予定外中止を要するような腎障害の進行や高ナトリウム血症の発生がより高率に発生していた（それぞれ 5.0% vs 0.6%，p < 0.001，10.6% vs 2.4%，p < 0.001）。
考察 : 超高齢 CHF 症例においても強力な内服利尿薬であるトルバプタンの早期利用を規定したクリニカルパスにより，効率的な診療，及びそれによる早期離床が可能となり平均入院期間が短縮したと考えられた。ただし，高齢者でのトルバプタン中断を要するようなイベントは超高齢者の方が多かった。これら有害事象には注意が必要であると考えられた。
＜国内での対応＞
本報告では，独自のクリニカルパス（本研究で著者らが採用した方法で，入院が確定した段階でトルバプタンを投与する方法）を用いた CHF 患者において，有害事象としての高ナトリウム血症及び腎障害の発現割合は 90 歳未満の患者よりも 90 歳以上の超高齢患者の方が高くなることが示唆された。
しかし，トルバプタンの投与における高ナトリウム血症の発現因子に高年齢が交絡することは既に論文報告しており，新規性はない [13]。
また，90 歳未満の患者には高齢者だけでなく，より若年層の患者が含まれることが想定されるが，90 歳以上の超高齢患者を対象として本クリニカルパスの有効性と安全性の検討を目的とした本研究報告からは，90 歳以上の超高齢患者と 90 歳未満の患者に対する心不全重症度や腎機能の数値を含めた背景因子や，本クリニカルパスにおけるトルバプタンの用量に関する内容が提示されていないため，本報告の内容のみで 90 歳以上の超高齢患者へのリスクを断定するには情報不足であり，限界があると考えた。さらに，高ナトリウム血症や腎障害の発現の際には本剤を中止していることから，患者の状態をモニタリングしつつ本剤が用いられているものと思われる。
以上のことから，添付文書改訂等の特段の対応は不要と考える。

識別番号：F-23000055（第 1 報報告日：2023 年 4 月 26 日，最新報告日：2023 年 4 月 26 日）
＜研究報告の概要＞
背景 : トルバプタンはその有効性と安全性が期待されることから，急性非代償性心不全（ADHF）に対して使用されることがある。近年，アンジオテンシン受容体-ネプリライシン阻害薬（ARNI）の有効性も報告されており，ADHF の治療薬として注目されている。しかし，トルバプタンと ARNI を併用した場合の有効性と安全性は不明な点も多い。
方法：2012 年 8 月から 2022 年 7 月までに ADHF で入院し，初めてトルバプタン投与後治療を継続した 238 名の患者を対象に，単一施設の傾向スコアマッチングコホート研究を実施した。患者は ARNI の投与有無によって分けられ，傾向スコアを用いて対照群とマッチングされた。本研究の主要アウトカムは，入院中の死亡率とした。二次的アウトカムは，高ナトリウム血症や循環血液量減少によるトルバプタン中止，体重，eGFR，ループ利尿薬の投与量の変化，尿量，入院日数など，いくつかの臨床アウトカムとした。
結果：マッチングの結果，ベースラインが適切に揃った 70 例（ARNI 群 ＝35，ARNI なし群 ＝35）が組入れられ，47.8%が男性，平均年齢 86.0 歳，平均総ループ利尿薬用量 40.0 mg，平均 LVEF

が 41.0%，平均 eGFR が 43.6 mL/min/1.73m^2 となった。院内死亡率は ARNI 群と ARNI なし群で統計学的に有意な差はなかった（17.1% vs 20.6%，p = 0.77）。ARNI 群では，ループ利尿薬の減量が ARNI なし群より大きい結果となった（−40.0 mg vs −20 mg，p = 0.01）。しかし，ARNI 群では高ナトリウム血症や循環血液量減少によるトルバプタンの中止率が高値であった（25.7% vs 5.7%，p = 0.045）。その他のアウトカムについては両群間に有意な差はなかった。
結論 : ARNI 投与によりループ利尿薬の投与量を減らすことができるが，トルバプタン治療を受けている ADHF 患者では高ナトリウム血症及び循環血液量減少を増加させる。
＜国内での対応＞
ADHF の本剤と ARNI 併用治療に関する後向きケースコントロール研究である。本報告において，本剤と ARNI 併用群では ARNI 非併用群に比べてループ利尿薬の減量が大きく（−40 mg vs −20 mg），高ナトリウム血症及び循環血液量減少により本剤中止に至った症例が多かったことが示唆されている。
代表的なループ利尿薬であるフロセミドの臨床用量は 40～80 mg であることから，ARNI 併用群ではループ利尿薬が半量以下に減量又は中止されたことになる。ループ利尿薬は強力な尿中へのナトリウム･カリウム排泄促進作用を持ち，しばしば低ナトリウム血症を来す薬剤である。一方本剤は，V_2-受容体拮抗作用により選択的に尿中への水の排泄を増加させ，血中ナトリウムを増加させる効果を持つ。本剤とループ利尿薬の併用では，血中電解質濃度に対する相反する作用により，高ナトリウム血症の発現が抑制されうるものと考えられる。一方で，ARNI はナトリウム利尿ペプチドの分解抑制による腎糸球体血流量の増加等を介する利尿作用を持つが，血中電解質に与える影響はループ利尿薬に比べて小さい。今回の結果は，以上のようなループ利尿薬と ARNI の薬理作用の差の影響を受けたものである可能性が考えられる。
本剤による水排泄，ループ利尿薬による塩類利尿に加えて，ARNI という新たな薬剤をどのように組み合わせるかが重要な臨床的課題であると考えるが，本研究報告では ARNI の併用有無による層別解析を行っているものの，用量については検討されておらず，3 種の利尿薬の用量の組み合わせの適否についての検討が不十分であることから，現時点では添付文書改訂等の特段の措置は不要と考える。

識別番号 : F-23000150（第 1 報報告日 : 2023 年 5 月 30 日，最新報告日 : 2023 年 5 月 30 日）
＜研究報告の概要＞
背景 : トルバプタンは SIADH による低ナトリウム血症を速やかに改善することができるが，橋中心髄鞘崩壊症のリスクがある。著者らは，何らかの臨床パラメータ及び検査パラメータによって，トルバプタン治療中に生じる SIADH による低ナトリウム血症急速補正を予測できるのではないかと仮定した。
方法 : 2010 年から 2015 年の間に 3 つの大学病院でトルバプタン（1 回目 15 mg）を投与された SIADH の低ナトリウム血症（血清ナトリウム 130 mmol/L 以下）の成人からデータを抽出した。経口/静注ナトリウム又はデメクロシクリンを投与された患者は除外した。血清ナトリウムの変化を予測するベースラインパラメータの性能を，スピアマン相関と多変量線形混合モデルで評価した。

結果：合計 22 人の患者を解析に含めた。ベースラインの平均血清ナトリウムは 121.2 mmol/L で，最初の 24 時間における血清ナトリウムの平均上昇量は 8.4 mmol/L だった。24 時間の中で血清ナトリウム ＞ 12 mmol/L 又は ＞ 8 mmol/L の補正は，それぞれ 27%と 36%の症例で発生した。24 時間の血清ナトリウムの変化は，ベースラインの血清ナトリウム，BUN，eGFR と有意に相関していたが（それぞれ r＝−0.75，p＝0.0001，r＝−0.76，p＝0.0001，r＝0.58，p＝0.01），他のパラメータとは相関がなかった。時間とベースライン血清ナトリウム（p＜0.0001）を組み込んだモデルは，24 時間後の血清ナトリウムの変動の 64%を説明した。ベースライン BUN をモデルに加えた場合，有意差はなかったものの（p＝0.10），24 時間後の血清ナトリウムの変動の 75%を説明した。ベースライン血清ナトリウムが 120 mmol/L 未満で BUN が 7 mg/dL 未満の患者 4 人のうち全例で，24 時間以内に血清ナトリウムが 12 mmol/L 以上補正された（血清ナトリウムの平均上昇量：17.8 mmol/L/24 時間）。
結論：ベースラインにおけるパラメータのうち低血清ナトリウムは，SIADH に対するトルバプタンによる血清ナトリウムの急速補正を予測できる因子であり，また低 BUN も同様であることが示唆された。特に血清ナトリウムが低く（120 mmol/L 以下），BUN が低い（7 mg/dL 以下）患者に対してトルバプタンを投与する場合は，注意が必要である。
＜国内での対応＞
添付文書では，特定の背景を有する患者に関する注意に血清ナトリウム濃度 125 mEq/L 未満の患者の項を設け，急激な血清ナトリウムの上昇により浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることを注意喚起済みである。また，BUN と血清ナトリウム急速補正との関係について詳細な情報がないこと，本研究のサンプル数が少ないことを考慮すると現時点では，本研究の結果に基づく新たな注意喚起の必要はないものと考える。

識別番号：F-23000307（第 1 報報告日：2023 年 8 月 16 日，最新報告日：2023 年 8 月 16 日）
＜研究報告の概要＞
背景：急性腎障害は，肝硬変，水分貯留，水分貯留を治療するための利尿薬，及び予後不良に関連している。尿中好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン（uNGAL）は，非代償性肝硬変の予後不良を予測すると報告されている。本研究では，トルバプタンの短期的及び長期的な効果とトルバプタン投与後の急性腎障害の発現率を予測する上での投与前 uNGAL の有用性を調査した。
方法:水分貯留のある肝硬変症例のうち,投与前 uNGAL が利用可能であった 86 例を分析した。短期的反応は最初の 1 週間以内に 1.5 kg 以上の体重減少，長期的反応は早期（4 週間以内）のグレード 2 又は 3 の腹水又は胸水の再発を伴わない短期的反応と定義した。トルバプタン投与後の急性腎障害発現は，血清クレアチニン値（sCr）の 48 時間以内の 0.3 mg/dL 以上の増加又は 7 日以内の 50%以上の増加と定義した。多変量解析における連続変数のカットオフ値は ROC 曲線における Youden index 最大化法により定めた。
結果：トルバプタンの短期的効果は 52 例で観察された。うち 15 例が早期再発した。多変量解析における有意な短期的効果の予測因子は，C 反応性タンパク質（CRP）＜1.4 mg/dL，uNa/K 比 ≥ 3.51，及び uNGAL ＜ 50.2 ng/mL であった。患者をこれら 3 つの因子の保有数に基づいて分類

したところ, 3 因子のうち保有数がそれぞれ 3, 2, 1, 0 となる場合の短期反応率は 92.9%, 68.8%, 26.7%，及び 0%であった。CRP < 0.94 mg/dL 及び uNGAL < 50.2 ng/mL は，トルバプタンの長期的反応を予測するための有意な因子であった。トルバプタン投与後の急性腎障害発現率は 8.1%（n = 7）であり，uNGAL ≥ 38.1 ng/mL の患者で有意に高かった。
結論：投与前 uNGAL はトルバプタンの短期的及び長期的有効性の有用な予測因子であり，トルバプタン投与後の急性腎障害発現率の予測に有用である可能性がある。
＜国内での対応＞
本研究の投与前 uNGAL 値の高い患者で急性腎障害の発現率が高かったという結果は，投与前既に急性腎障害の早期兆候を認める患者において，本剤の投与が急性腎障害の発現に影響を与える可能性を示唆するものの，本剤の有無に関わらず自然経過により急性腎障害が悪化した可能性は否定できない。また，本研究の対象患者の約半数は急性腎障害のリスク因子と考えられている肝細胞癌を有する患者であり，本剤以外に患者背景の影響も考えられる。なお，添付文書では，「重篤な腎障害のある患者」について「利尿に伴う腎血流量の減少により腎機能が更に悪化するおそれがある」との注意喚起を行っている。よって，本研究結果を持って添付文書改訂等の新たな安全確保措置を行う必要はないものと考える。

識別番号：F-23000351（第 1 報報告日：2023 年 9 月 7 日，最新報告日：2023 年 9 月 7 日）
＜研究報告の概要＞
背景と目的 : ADPKD は最も有病率の高い遺伝性腎疾患である。トルバプタンは初めて実証された疾患修飾療法であるが，水利尿副作用を伴い，しばしば治療中止に至る。したがって，水利尿副作用を改善し，治療を円滑に進める因子を特定することは極めて重要である。これまでのデータでは，トルバプタン投与時の尿量の主要決定因子として，尿中 24 時間浸透圧排泄量又は GFR が報告されているが，対象となった患者は少数であった。本研究の目的は，尿量増加の修飾可能因子と非修飾可能因子を特定するために，適度なサンプルサイズと異なるサブグループを有するコホートにおいて，トルバプタン増量期の 24 時間尿量と尿浸透圧を前向きに検討することであった。最終的には，データが少なく，かつ治療負担に関する重要な洞察を与えうると考えられることから，トルバプタン投与中の生活の質（QoL）について，尿量との関連で検討した。
方法：75 例の患者（完全コホート）のベースライン時及びトルバプタン投与中の少なくとも 1 回における 24 時間採尿を分析した。その中で，35 例の患者（縦断的コホート）については，ベースライン時及び 3 回のトルバプタン投与（45/15 mg，60/30 mg，90/30 mg）すべてについて採尿が可能であった。全例ドイツの AD(H)PKD レジストリの参加者である。ナトリウム，タンパク質，カリウムの摂取量は 24 時間尿中の排泄量から算出し，QoL は Short Form-12 の質問票で評価した。統計解析には R 統計ソフトを用いた。p 値 < 0.05 を有意とした。
結果 : 完全コホートの患者の平均年齢は 41.3 ± 10.7 歳（18～64 歳）, 平均 eGFR は 67.3 ± 27.2 mL/分/1.73m^2 であり，平均年齢 41.8 ± 10.1 歳（23～64 歳），eGFR 69.4 ± 27.5 mL/分/1.73m^2 の縦断的コホートと同様であった。24 時間尿量の有意な増加（p < 0.0001）は治療開始直後のみ（138%）であり，完全コホート及び縦断的コホートでは増量中に更なる有意な増加はみられなかった。

これと同様に，24 時間尿浸透圧の有意な減少（p＜0.0001）は治療開始直後のみ（57%）で，増量後はほとんど変化しなかった。総溶質，タンパク質，ナトリウム摂取量はすべての用量において有意な変化を認めなかった。様々なサブグループによる検討において，性別，年齢層（45 歳未満対 45 歳以上），Mayo クラス間で尿量に有意差は認められなかった。修正可能な因子を考慮すると, 24 時間尿量はトルバプタン投与時の eGFR と正の相関があり, 45/15 mg（p＝0.013）及び 90/30 mg（p＝0.027）で有意であった。45 歳未満の患者及び eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 以上の患者では，全コホートにおいて開始時の相対尿量増加が有意に高かった（p = 0.0332 対 45 歳以上，p＝0.0097 対 eGFR 60 mL/分/1.73m^2 未満）。修正可能な共変量と修正不可能な共変量を含む多変量線形回帰分析では，トルバプタン未投与患者ではナトリウム摂取量のみが有意な影響を及ぼしたが（p = 0.0064），トルバプタン投与群では年齢（p = 0.0008）と体重（p = 0.0190）がナトリウム摂取量（p＝0.0008）とカリウム摂取量（p＝0.0040）とともに有意であった。3 種類のトルバプタン投与量において，事前に設定した浸透圧目標値（自発尿で 250 mosmoL/kg 未満，24 時間尿で 150 mosmoL/kg 未満）に達した患者数に有意差は認められなかった。トルバプタン投与前後において，精神的 QoL 及び身体的 QoL のいずれも有意な変化はみられなかった。
結論：本研究から，尿量の有意な増加は治療開始直後に起こり，増量しても有意な増加はわずかであることが示された。尿浸透圧はトルバプタン投与開始直後から有意に減少し，ほとんどの患者で尿浸透圧の十分な抑制が達成され，一定に保たれる。患者カウンセリングでは，若年患者や eGFR が良好な患者では，投与初期に尿量の増加が強くなる可能性があることを考慮する必要があり，塩分やカリウムの摂取を控えるように助言することで水利尿副作用を改善することができる。トルバプタン投与は QoL に悪影響を及ぼさなかったが，より大規模なコホートでの更なる調査が必要である。
＜国内での対応＞
水利尿作用は V_2-受容体拮抗作用による集合管の水再吸収阻害によるものであり，添付文書においては，ADPKD の適応に関連する重要な基本的注意の項に，水分補給の必要性，脱水症状・高ナトリウム血症に関する注意喚起等を記載し，急激な水利尿作用に関連する問題への対応を求めている。以上より，本研究について現時点では，特段の措置は不要と考える。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，小児（15 歳未満）における副作用を集計した。なお，年齢層のみ報告された場合は 10 歳代以下を集計に含めた。

ADPKD の小児における副作用は 2 例 3 件であり, このうち重篤な副作用は 1 例 1 件であった。副作用の内訳は，腎機能障害，血液浸透圧低下，不適切な年齢の患者への製品適用が各 1 例 1 件であった。投与開始から発現までの日数は不明が 2 例，転帰は不明の 1 例を除いて，軽快が 1 例であった。

心・肝除く症例の小児における副作用は 19 例 29 件であり，このうち重篤な副作用は 7 例 10 件であった。主な副作用（2 例以上）は，血中ナトリウム増加が 5 例 5 件，高ナトリウム血症，多尿

が各 4 例 4 件，不適切な年齢の患者への製品適用，低ナトリウム血症の急速補正が各 3 例 3 件，製品使用の問題が 2 例 2 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 18 例を除いて，1～3 日が 1 例であった。転帰は，不明の 16 例を除いて，回復が 2 例，軽快が 1 例であり，転帰死亡は認められなかった。

ADPKD の小児に発現した副作用の腎機能障害は，ADPKD 全体で 107 例収集しており，小児に特異な副作用ではなかった。血液浸透圧低下，不適切な年齢の患者への製品適用は，小児のみで発現したが，例数が少ないことから特定の傾向は確認できなかった。重篤な副作用の内訳は腎機能障害であった。

1.4.5.2 高齢者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，高齢者（65 歳以上）における副作用を集計した。なお，年齢層のみ報告された場合は 60 歳代以上を集計に含めた。

ADPKD の高齢者における副作用は 200 例 392 件であり，このうち重篤な副作用は 77 例 121 件であった。主な副作用（10 例以上）は，肝機能異常が 50 例 59 件，腎機能障害が 18 例 21 件，高尿酸血症が 17 例 17 件，高ナトリウム血症が 12 例 16 件，頻尿が 12 例 12 件，口渇が 11 例 11 件，肝障害が 10 例 11 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 67 例を除いて，1～3 日が 23 例，4～7 日が 9 例，8～14 日が 8 例，15～30 日が 6 例，31～90 日が 18 例，91～180 日が 25 例，181 日以上が 44 例であった。転帰は，不明の 41 例を除いて，回復が 63 例，軽快が 53 例，未回復が 35 例，後遺症ありが 2 例，死亡が 6 例であった。

心・肝除く症例の高齢者における副作用は 555 例 938 件であり，このうち重篤な副作用は 230 例 341 件であった。主な副作用（20 例以上）は，高ナトリウム血症が 78 例 83 件，肝機能異常が 69 例 78 件，腎機能障害が 35 例 38 件，脱水が 30 例 30 件，口渇が 24 例 24 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 325 例を除いて，1～3 日が 61 例，4～7 日が 28 例，8～14 日が 22 例，15～30 日が 14 例，31～90 日が 26 例，91～180 日が 30 例，181 日以上が 49 例であった。転帰は，不明の 179 例を除いて，回復が 179 例，軽快が 93 例，未回復が 61 例，後遺症ありが 3 例，死亡が 40 例であった。

ADPKD の高齢者に発現した副作用は 77 例が重篤であり，投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。高齢者に発現した主な副作用の頻尿は，ADPKD 全体で 66 例収集していた。また，その他の主な副作用は ADPKD 全体で多く収集された事象であり，高齢者に特異な副作用ではなかった。重篤な副作用の内訳（3 例以上）は，腎機能障害が 15 例 16 件，肝機能異常が 12 例 12 件，糸球体濾過率減少が 4 例 4 件であった。

1.4.5.3 妊産婦

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，妊産婦における症例は 15 例であった。このうち副作用が認められたのは，ADPKD の 1 例 1 件であった。副作用の内訳は非重篤の肝障害であり，投与開始から発現までの日数は 106 日，転帰は回復であった。本症例において，催奇形性に関する副作用は報告されなかった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，腎機能障害を有する患者における副作用を集計した。

ADPKD の腎機能障害を有する患者における副作用は 159 例 384 件であり，このうち重篤な副作用は 88 例 131 件であった。主な副作用（15 例以上）は，肝機能異常が 25 例 36 件，口渇が 24 例 24 件，腎機能障害が 20 例 23 件，糸球体濾過率減少が 17 例 17 件，高尿酸血症が 16 例 16 件，高ナトリウム血症が 15 例 16 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 21 例を除いて，1～3 日が 28 例，4～7 日が 6 例，8～14 日が 7 例，15～30 日が 12 例，31～90 日が 15 例，91～180 日が 22 例，181 日以上が 48 例であった。転帰は，不明の 19 例を除いて，回復が 50 例，軽快が 49 例，未回復が 38 例，後遺症ありが 1 例，死亡が 2 例であった。

心・肝除く症例の腎機能障害を有する患者における副作用は 207 例 484 件であり，このうち重篤な副作用は 110 例 171 件であった。主な副作用（15 例以上）は，肝機能異常が 30 例 41 件，腎機能障害が 29 例 32 件，口渇が 26 例 26 件，高ナトリウム血症が 21 例 22 件，糸球体濾過率減少が 19 例 19 件，高尿酸血症が 16 例 16 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 56 例を除いて，1～3 日が 31 例，4～7 日が 8 例，8～14 日が 10 例，15～30 日が 14 例，31～90 日が 16 例，91～180 日が 22 例，181 日以上が 50 例であった。転帰は，不明の 42 例を除いて，回復が 57 例，軽快が 58 例，未回復が 45 例，後遺症ありが 1 例，死亡が 4 例であった。

ADPKD の腎機能障害を有する患者に発現した副作用は 88 例が重篤であり，投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。腎機能障害を有する患者に発現した主な副作用の糸球体濾過率減少は，ADPKD 全体で 90 例収集していた。また，その他の主な副作用は ADPKD 全体で多く収集された事象であり，腎機能障害に特異な副作用ではなかった。重篤な副作用の内訳（10 例以上）は，糸球体濾過率減少が 16 例 16 件，腎機能障害が 15 例 16 件，肝機能異常が 10 例 11 件であった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，肝機能障害を有する患者における副作用を集計した。

ADPKD の肝機能障害を有する患者における副作用は 519 例 1,231 件であり，このうち重篤な副作用は 219 例 330 件であった。主な副作用（30 例以上）は，肝機能異常が 131 例 161 件，口渇が 76 例 77 件，高尿酸血症が 68 例 72 件，高ナトリウム血症が 54 例 82 件，腎機能障害が 46 例 53 件，肝障害が 32 例 36 件，糸球体濾過率減少が 31 例 31 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 50 例を除いて，1～3 日が 99 例，4～7 日が 12 例，8～14 日が 19 例，15～30 日が 39 例，31～90 日が 62 例，91～180 日が 84 例，181 日以上が 154 例であった。転帰は，不明の 57 例を除いて，回復が 200 例，軽快が 173 例，未回復が 78 例，後遺症ありが 2 例，死亡が 9 例であった。

心・肝除く症例の肝機能障害を有する患者における副作用は 550 例 1,289 件であり，このうち重篤な副作用は 234 例 350 件であった。主な副作用（30 例以上）は，肝機能異常が 135 例 165 件，口渇が 79 例 80 件，高尿酸血症が 68 例 72 件，高ナトリウム血症が 57 例 85 件，腎機能障害が 49

例 56 件，肝障害が 34 例 38 件，糸球体濾過率減少が 32 例 32 件，脱水が 30 例 35 件であった。投与開始から発現までの日数は，不明の 67 例を除いて，1～3 日が 104 例，4～7 日が 16 例，8～14 日が 21 例，15～30 日が 39 例，31～90 日が 65 例，91～180 日が 84 例，181 日以上が 154 例であった。転帰は，不明の 68 例を除いて，回復が 207 例，軽快が 181 例，未回復が 81 例，後遺症ありが 2 例，死亡が 11 例であった。

ADPKD の肝機能障害を有する患者に発現した副作用は 219 例が重篤であり，投与開始から発現までの日数は 181 日以上に多かった。肝機能障害を有する患者に発現した主な副作用の糸球体濾過率減少は，ADPKD 全体で 90 例収集していた。また，その他の主な副作用は ADPKD 全体で多く収集された事象であり，肝機能障害に特異な副作用ではなかった。重篤な副作用の内訳（10 例以上）は，肝機能異常が 52 例 54 件，腎機能障害が 34 例 37 件，糸球体濾過率減少が 27 例 27 件，肝障害が 12 例 13 件，薬物性肝障害が 10 例 10 件であった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

本再審査対象の効能又は効果に対する追加のリスク最小化計画の実施結果を表 1.4.6-1 に示した。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化活動の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
ADPKD に係る市販直後調査による情報提供	実施期間：2014 年 3 月～2014 年 9 月 評価の時期：2014 年 10 月 報告の時期：2014 年 11 月	本剤納入時より，医療機関へ適正使用情報の提供を実施した。新たな問題点は認められず，使用上の注意の改訂は実施していない。
医療従事者向け資材の作成と提供［サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）］	安全性定期報告時 添付文書改訂時 再審査申請時	本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
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（適応症：ADPKD）］	安全性定期報告時 添付文書改訂時 再審査申請時	本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
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	安全性定期報告時, 重要な情報が得られたとき, 適正使用上の新たな情報が得られたとき	企業ホームページにおいて，収集された副作用件数を公表した。

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の時期： 2017 年 3 月まで毎月 2017 年 3 月から 2019 年 8 月まで半年ごと 2019 年 8 月から 1 年ごと	本剤を処方する可能性がある対象医師へ，適正使用情報の伝達を行うとともに，教育受講，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った。本剤納入先の薬剤師へ，ADPKD の用法及び用量と考えられる場合には，登録医師からの処方であるかの確認を依頼した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の時期： 2017 年 3 月まで毎月 2017 年 3 月から 2019 年 8 月まで半年ごと 2019 年 8 月から 1 年ごと	医療従事者向け資材を用いて，投与開始時の適格性判定基準の情報を提供した。ADPKD に係る使用成績調査（全例調査）の症例登録票において，適格性を確認した。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確認した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の時期： 2017 年 3 月まで毎月 2017 年 3 月から 2019 年 8 月まで半年ごと 2019 年 8 月から 1 年ごと	治療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した。本剤による治療を行っている医師に対し実施状況を確認した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
特定の検査の実施の促進（ADPKD）	実施期間：本剤製造販売期間 報告の時期： 2017 年 3 月まで毎月 2017 年 3 月から 2019 年 8 月まで半年ごと 2019 年 8 月から 1 年ごと	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及び医師教育において伝達した。本剤による治療を行っている医師に対し実施状況を確認した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 肝嚢胞及び膵嚢胞への影響

本剤投与開始時の合併症として肝嚢胞あり，なしどちらの群も，副作用として肝嚢胞の発現はなかった。肝嚢胞の症状である腹部膨満，腹部不快感，上腹部痛，側腹部痛，浮腫の発現割合を肝嚢胞の合併症あり, なしで分けると, 肝嚢胞合併症あり群は, 腹部膨満が重篤 0.14%（1 /739 例），非重篤 0.95%（7 /739 例），腹部不快感が非重篤 0.14%（1 /739 例），上腹部痛が非重篤 0.68%（5 /739 例），側腹部痛が重篤 0.14%（1/739 例），浮腫が非重篤 0.27%（2/739 例）であった。肝嚢

胞合併症なし群は，腹部膨満が非重篤 0.11%（1/933 例），腹部不快感が非重篤 0.43%（4/933 例），上腹部痛が非重篤 0.32%（3/933 例），側腹部痛が非重篤 0.11%（1/933 例）であり，浮腫の発現はなかった。

肝嚢胞の合併症あり群の方が腹部膨満，上腹部痛，浮腫の発現割合が多いが，いずれも ADPKD の症状でもあり，原疾患又は原疾患の悪化の影響も考えられた。

本剤投与開始時の合併症として膵嚢胞あり，なしどちらの群も，副作用として膵嚢胞の発現はなかった。膵嚢胞合併症あり群において，膵嚢胞の症状である腹部不快感，腹痛，悪心，嘔吐，上部消化管出血，体重減少の発現もなかった。

1.4.7.2 脳動脈瘤及び脳出血の発現状況

脳動脈瘤及び脳出血関連副作用は，くも膜下出血の発現があり，発現割合は 0.12%（2/1,672 例）であった。TEMPO 試験で発現した脳動脈瘤及び脳出血関連有害事象は，頭蓋内動脈瘤 0.73%（7/961 例），脳出血 0.10%（1/961 例），くも膜下出血 0.10%（1/961 例）であり，使用成績調査における脳動脈瘤及び脳出血関連副作用発現割合は，TEMPO 試験における脳動脈瘤及び脳出血関連有害事象発現割合と比べて多くなかった。

1.4.7.3 投薬過誤・薬物乱用

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，投薬過誤・薬物乱用関連の有害事象は「投薬過誤（SMQ）広域」及び PT に“過量投与”又は“薬物乱用”を含む事象を検討した。なお，本再審査期間中に薬物乱用関連の有害事象はなかった。

有害事象での投薬過誤・薬物乱用関連の報告は 1,054 例であった。このうち ADPKD の症例は 560 例であった。

投与過誤・薬物乱用関連の主な有害事象（50 例以上）は，不適切な製品適用計画が 393 例，未承認の適応に対する製品使用が 187 例，薬剤漸増漸減過誤が 141 例，不適切な年齢の患者への製品適用が 90 例，薬剤モニタリング手順実施上の誤りが 84 例，用量漸増漸減非実施が 64 例，過少量投与が 52 例であった。

投薬過誤・薬物乱用関連の有害事象のうち，副作用を伴う症例（副作用の発現日が，投薬過誤・薬物乱用関連の有害事象の発現日と同日，又は発現日より遅い場合を集計）は 48 例であり，その内訳は，不適切な製品適用計画が 27 例，用量漸増漸減非実施が 8 例，過少量投与が 6 例，誤用量投与が 3 例，薬剤漸増漸減過誤が 2 例，未承認の適応に対する製品使用，誤った製品適用経路，製品処方過誤が各 1 例であった。副作用を伴う症例 48 例のうち，重篤な副作用を発現した症例は 7 例であり，7 例の内訳は，過少量投与の 3 例（自己免疫性肝炎と急性肝炎が発現の 1 例，低ナトリウム血症の急速補正が発現の 1 例，貧血が発現の 1 例），不適切な製品適用計画の 2 例（腎機能障害が発現の 1 例，腕頭静脈血栓症が発現の 1 例），製品処方過誤の 1 例（脳梗塞が発現），薬剤漸増漸減過誤の 1 例（高ナトリウム血症が発現）であった。

投薬過誤・薬物乱用関連の有害事象のうち副作用を伴った 48 例は，5 例を除いて ADPKD の症例であった。肝機能異常の発現が 12 例（いずれも ADPKD）で確認されたものの，それ以外の投薬過誤・薬物乱用関連に特異的に発現する副作用は認められなかった。

1.4.7.4 適応外使用

本再審査期間中に収集した集計対象とした副作用のうち，適応外使用の症例は[redacted]，適応症不明の症例は[redacted]であった。

[redacted]

適応外使用症例で発現した副作用のうち，重篤な症例は 151 例であった。副作用の種類を器官別大分類（SOC）別にみると，主な副作用（50 例以上）は，「代謝および栄養障害」が 111 例，「臨床検査」が 110 例，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 80 例，「腎および尿路障害」が 68 例，「肝胆道系障害」が 62 例であった。

適応症不明症例で発現した副作用のうち，重篤な症例は 20 例であった。副作用の種類を SOC 別にみると，主な副作用（5 例以上）は，「臨床検査」が 7 例，「代謝および栄養障害」，「腎および尿路障害」が各 5 例であった。

ADPKD で発現した副作用の種類を SOC 別にみると，主な副作用（200 例以上）は，「肝胆道系障害」が 564 例，「臨床検査」が 412 例，「代謝および栄養障害」が 393 例，「腎および尿路障害」が 348 例，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 271 例であった。

適応外使用症例に発現した副作用の種類は，ADPKD の副作用の種類と大きな違いは認められなかった。

1.4.7.5 PSUR

本再審査期間中に入手した最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（報告期間：2022 年 5 月 19 日～2023 年 5 月 18 日）において，新たな安全確保措置等を必要とする情報はなかった。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

本再審査期間中に収集した副作用・感染症自発報告，使用成績調査，措置報告，研究報告，及び PSUR 等の調査結果を検討した結果，安全性検討事項及びその他の安全性に関して，既に添付文書で注意喚起を行っている事象であったこと，又は本剤との関連性について明確な問題点が認められなかったことから，新たな懸念はなかった。

以上により，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 の進行抑制の患者に対し，製造販売後の使用実態下における本剤の安全性が確認されたことから，承認条件は満たされたと考える。一方，日本で本再審査対象の効能又は効果が承認事項一部変更承認された 2014 年以降，米国や欧州等の各国で製造販売承認を取得しており，現在，日本を含めこれら販売国で，本再審査対象の効能又は効果の重要な特定されたリスクである肝障害に対して追加のリスク最小化活動を実施するとともに監視活動を実施していることから，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。

よって，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）」は一部手順を変更の上，今後も継続する。そのほかの本再審査対象の効能又は効果に対する安全性検討事項は RMP から削除する。本剤の安全性については，今後も十分な情報を収集し適切な対応を行っていく。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

本再審査期間中に実施した有効性に関する調査として，ADPKD 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を対象に使用成績調査（本調査）を実施した。

本調査の有効性解析対象症例 1,672 例を対象として検討した結果を以下に記載した。

1.5.1.1 両側総腎容積

本調査の腎容積測定率は 70.3%（1,175/1,672 例）であった。

両側総腎容積は，分散の不均一性を軽減し，時間に対する線形性を得るため，データを対数変換（log10）した。両側総腎容積の変化率は，投与前グループ，投与中グループ別に Estimated Slope と Estimated 標準誤差（SE）を算出し，Estimated Slope の差と Wald 検定による検定を結果として，投与群と時間の固定効果の解によるパラメータの推定値と t 分布に基づく p 値を表示した。解析は，投与前グループ*1 又は投与中グループ*2 どちらかに該当する症例を対象として検討した。

*1：ベースラインとベースライン以前の測定日を 1 時点持つ症例
*2：ベースラインと投与中の測定日を 1 時点以上持つ症例

測定方法は問わない全測定方法での両側総腎容積の Estimated Slope ± Estimated SE は，投与前が 6.7517 ± 0.2183（n = 826），投与中が 3.6811 ± 0.9514（n = 1,369）であった。Treatment Difference は有意であり（Wald 検定 : p = 0.0011），本剤の両側総腎容積増大の抑制効果が確認された。なお，ベースラインの測定方法に基づいた測定方法別の値は，コンピューター断層撮影（CT）では投与前が 6.6427 ± 0.3278（n = 505），投与中が 3.6285 ± 1.4184（n = 922），Treatment Difference が 0.9717（Wald 検定 : p = 0.0317），MRI では投与前が 11.4479 ± 3.5514（n = 194），投与中が 4.2678 ± 4.3048（n = 345），Treatment Difference が 0.9356（Wald 検定：p = 0.0114），エコーでは対象となる症例数が少ないが，投与前が 388.9172 ± 158.6595（n = 4），投与中が 5.9821 ± 48.6344（n = 19），Treatment Difference が 0.2168（Wald 検定：p < 0.0001）であり，いずれの測定方法においても本剤の両側総腎容積増大の抑制効果が確認された。

また，投与中グループ（n = 1,639）の両側総腎容積の 1 年後推定値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は 2440.5475 ± 1309.3238 mL，両側総腎容積の変化率は 23.0726 ± 11.2677%であった。

承認時までの臨床試験の Estimated Slope は 0.0280 であり，1 年当たりの両側総腎容積の変化率（傾きの推定値）は 2.80%/年であった。本調査と承認時までの臨床試験での結果の違いについては，解析結果の値をそのまま表示している臨床試験の Estimated Slope に対して，本調査の Estimated Slope は年間変化率（%）として表示したため，Estimated Slope として求めた値を 100 倍しているためである。承認時までの臨床試験の Estimated Slope を本調査に合わせて 100 倍すると 2.80 となる。また，1 年当たりの両側総腎容積の変化率は，本調査では投与前値に対する変化率で算出した 23.0726%であるが，承認時までの臨床試験の変化率は傾きの推定値であり，Estimated Slope の値を%表示した 2.80%/年である。本調査の変化率を承認時までの臨床試験の算出方法に合わせると Estimated Slope の 3.6811%となる。両側総腎容積の Estimated Slope と変化率の表示方法を揃えることで，本調査と承認時までの臨床試験が同じ桁数となることを示したが，投与前の両側総腎容積が違うこと，臨床試験では選択基準によって除外されていた CrCL 60 mL/min 未満の患者が本調

査には含まれるといった患者背景が違うため，両側総腎容積の Estimated Slope と変化率を直接比較することはできない。

1.5.1.2 腎容積の変動

各評価時期別の腎容積の判定（「腎容積が減少した」，「腎容積は，本剤投与前と変わらなかった」，「腎容積は増大したが，増大速度が抑制された」，「腎容積の増大速度は，本剤投与前と変わらなかった」，「腎容積の増大速度は，本剤投与前より速くなった」，「腎容積の変動に関して判定できなかった」，「不明」）の結果のうち，「不明」を除いた判定別の割合を検討した。

「腎容積の変動に関して判定できなかった」の割合が 50%以下である投与開始 1～7 年後（n = 15～877）の間の腎容積の変動は，「腎容積が減少した」が 6.7%～30.0%，「腎容積は，本剤投与前と変わらなかった」が 0.0%～9.1%，「腎容積は増大したが，増大速度が抑制された」が 14.5%～40.2%，「腎容積の増大速度は，本剤投与前と変わらなかった」が 4.7%～11.6%，「腎容積の増大速度は，本剤投与前より速くなった」が 3.0%～13.3%であった。

本剤の腎容積増大の抑制効果があったと考えられる「腎容積が減少した」，「腎容積は，本剤投与前と変わらなかった」，「腎容積は増大したが，増大速度が抑制された」は，投与開始 7 年後以外の各評価時期で半数を超えており，長期での腎容積増大の抑制効果があったと考えられた。投与開始 7 年後については，症例数が 15 例と少なく，「腎容積の変動に関して判定できなかった」が 33.3%（5/15 例）であった。しかし，容積増大の抑制効果があったと考えられる「腎容積が減少した」が 6.7%（1/15 例），「腎容積は増大したが，増大速度が抑制された」が 40.0%（6/15 例）であり，半数は超えないものの，腎容積増大の抑制効果は認められたと考えられた。

1.5.1.3 e-GFR の変化量

e-GFR の変化量は，投与前グループ，投与中グループ別に Estimated Slope と Estimated SE を算出し，Estimated Slope の差と Wald 検定による検定を結果として，投与群と時間の固定効果の解によるパラメータの推定値と t 分布に基づく p 値を表示した。解析は，投与前グループ*1 又は投与中グループ*2 どちらかに該当する症例（ただし，ベースライン 1 時点とベースライン以前又は投与中の 1 時点，計 2 時点しか持たない症例を除く）を対象とした。

*1：ベースラインとベースライン以前の測定日を 1 時点持つ症例
*2：ベースラインと投与中の測定日を 1 時点以上持つ症例

e-GFR の Estimated Slope は，投与前が−3.6272（n = 1,034），投与中が−3.2561（n = 1,626）であり，Treatment Difference は有意ではなかったが（Wald 検定：p = 0.2728），Estimated Slope は増加しており，投与中の腎機能低下速度が遅くなる結果が得られた。

1.5.1.4 有効性の総合評価

各評価時期別の総合評価（著効，有効，やや有効，無効，判定不能，不明）の結果から，「判定不能，不明」を除いた症例数に対する有効率を検討した。

「著効，有効」を有効例とした有効率 1 の推移は，投与開始 6 ヵ月後（n = 891）が 40.9%，1 年後（n = 982）が 49.3%，2 年後（n = 852）が 50.3%，3 年後（n = 747）が 46.7%，4 年後（n = 594）が 44.1%，5 年後が 42.9%（n = 430），6 年後（n = 159）が 42.6%，7 年後（n = 20）が 63.2%，8 年

後（n = 1）が 100.0%であった。

また，「著効，有効，やや有効」を有効例とした有効率 2 の推移は，投与開始 6 ヵ月後が 90.0%, 1 年後が 91.8%, 2 年後が 92.3%, 3 年後が 91.3%, 4 年後が 89.1%, 5 年後が 92.6%, 6 年後が 92.3%, 7 年後が 100.0%，8 年後が 100.0%であった。

「著効，有効」を有効例とした有効率 1 では，投与開始 6 ヵ月後が 40.9%と最も低かったが，「やや有効」まで含めた有効率 2 では 90.0%であった。有効率 2 では，最も低い時点でも 89.1%（投与開始 4 年後）であり，各評価時期の有効性が認められた。承認時までの臨床試験の最長投与期間である 3 年を超える症例は，投与開始 4 年後が 594 例，5 年後が 430 例，6 年後が 159 例，7 年後が 20 例，8 年後が 1 例であり，7 年後以降は症例が少ないものの長期にわたる有効率が認められ，臨床試験の投与期間 3 年を超える長期での有効性が確認された。

1.5.1.5 病態が進行した患者における有効性

病態が進行した患者は，投与前 CrCL が 60 mL/min 未満の症例，又は投与前 CKD Stage が G4, G5 の症例のいずれかを対象として検討した。なお，投与前 CrCL が 60 mL/min 未満の症例は 752 例であった。

CrCL の変化率の推移を有効性解析対象症例と投与前 CrCL が 60 mL/min 未満の症例を比較したところ，推移図に大きな違いはなかったことから，CrCL を指標とした腎機能悪化抑制について病態が進行した患者における有効性は認められると考えられた。

また，投与前 CKD Stage が G4 の症例の両側総腎容積（投与前 n = 225，投与中 n = 380），e-GFR（投与前 n = 314，投与中 n = 483）の Estimated Slope の検討では，Treatment Difference は有意ではなかった（Wald 検定：p = 0.2445，p = 0.1224）。G5 の症例では両側総腎容積（投与前 n = 3，投与中 n = 5），e-GFR（投与前 n = 8，投与中 n = 9）ともに有意（Wald 検定：p < 0.0001，p = 0.0005）であったが症例数が少ないため，有効性の検討から除外した。

両側総腎容積の Estimated Slope では，投与前 CKD Stage が G1/G2（投与前 n = 205，投与中 n = 319），G3a（投与前 n = 175，投与中 n = 288）の Treatment Difference で有意であったことから（Wald 検定：p = 0.0024，p = 0.0200），投与開始時の慢性腎臓病の進行が両側総腎容積増大の抑制効果に影響を与えたと考えられた。G4 の Estimated Slope ± Estimated SE は，投与前 7.7634 ± 0.5652，投与中 4.4952 ± 2.8165 と減少しており，G4 でも両側総腎容積増大の抑制効果が得られたと考えられるものの，Treatment Difference は有意ではなかった。

e-GFR の Estimated Slope では，投与前 CKD Stage が G1/G2（投与前 n = 231，投与中 n = 360）の Treatment Difference で有意であったことから（Wald 検定：p = 0.0385），投与開始時の慢性腎臓病の進行が腎機能低下速度に影響を与えたと考えられた。G4 の Estimated Slope は，投与前−4.7245，投与中−4.0829 と増加しており，G4 でも腎機能低下速度が遅くなる結果が得られたが，Treatment Difference は有意ではなかった。

投与前の CrCL 60 mL/min 未満の症例における CrCL の変化率の推移は，有効性解析対象症例と大きな違いはなかったが，投与前 CKD Stage が両側総腎容積及び e-GFR の Estimated Slope に影響を及ぼした可能性があると考えられた。腎機能が低下している投与前 CKD Stage G4 の症例では，本剤の両側総腎容積増大の抑制効果，腎機能低下速度抑制が認められたが，Treatment Difference は有意ではなかった。

1.5.2 有効性に関する措置

本再審査期間中に，国内において有効性に関連する回収，出荷停止等の措置に該当する事項はなかった。

また，本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 1 件（G-18000377）の有効性に関する外国措置報告を別紙様式 13 に示した。別紙様式 13 に記載した外国措置報告の概要及び国内での対応については「1.4.3 安全性に関する措置」の項に前述したとおりである。

1.5.3 有効性に関する研究報告

本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 3 件（F-21000754，F-23000055，及び F-23000307）の有効性に関する研究報告を別紙様式 14 に示した。別紙様式 14 に記載した研究報告の概要及び国内での対応については「1.4.4 安全性に関する研究報告」の項に前述したとおりである。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本再審査期間中に収集した使用成績調査及び研究報告の調査結果を検討した結果，有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関して，新たな懸念はなかった。

以上により，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 の進行抑制の患者に対し，製造販売後の使用実態下における本剤の有効性が確認された。その結果より，本再審査対象の効能又は効果に対する有効性に関する検討事項を RMP から削除する。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，本再審査対象の用法及び用量，効能又は効果に対し，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，用法及び用量，効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，本再審査対象の効能又は効果に対し，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，承認条件は満たされたと考える。RMP の追加の安全対策は不要と判断するが，現在，日本を含め米国や欧州等の販売国で，本再審査対象の効能又は効果の重要な特定されたリスクである肝障害に対して追加のリスク最小化活動を実施するとともに監視活動を実施していることから，追加のリスク最小化活動については一部手順を変更の上，今後も継続する必要があると判断した。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，添付文書の改訂は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否

「1.6.2 承認条件の見直しの要否」に記載したとおり，承認条件は満たされたものと判断し，本再審査対象の効能又は効果に対する RMP は終了することが適切であると考えたが，追加のリスク最小化活動については一部手順を変更の上，今後も継続する必要があると判断した。RMP の変更案を表 1.6.4-1 に示した。

表 1.6.4-1　　医薬品リスク管理計画の変更案

頁	活動	項目	変更前	変更後	変更理由
3	―	備考	＜略＞	＜前略＞ 2024 年●月●日：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　再審査終了 ＜後略＞	再審査結果通知を受領したため。
23	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）	＜略＞	（削除）	ADPKD に係る使用成績調査の結果より，安全性に対し，特に問題となる知見がなかったと判断されたため。
25	重要な不足情報	ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）した患者	＜略＞	（削除）	ADPKD に係る使用成績調査の結果より，新たな対策は不要と判断されたため。
25		ADPKD の高齢患者	＜略＞	（削除）	
26		ADPKD に対する長期投与時の安全性	＜略＞	（削除）	
27	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	＜略＞	（削除）	ADPKD に係る使用成績調査の結果より，有効性に対し，特に問題となる知見がなかったと判断されたため。
27		ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満）した患者における有効性	＜略＞	（削除）	
34	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［資材①：サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）］	＜前略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 ＜中略＞ 報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時	＜前略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 ＜中略＞ 報告の予定時期：添付文書改訂時	これらの追加のリスク最小化活動については，今後も継続する必要があると判断したため。
34		患者向け資材の作成と提供［資材②：サムスカ®を服用される患者さんへ（適応症：ADPKD）］	＜前略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 ＜中略＞	＜前略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 ＜中略＞	

頁	活動	項目	変更前	変更後	変更理由
			報告の予定時期：安全性定期報告時，添付文書改訂時	報告の予定時期：添付文書改訂時	
36		専門的知識･経験のある医師による使用の確保（ADPKD）	＜前略＞ 【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。 ＜中略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 医師教育，登録について毎月実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	＜前略＞ 【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，継続教育コースの受講，患者からの書面でのインフォームドコンセント取得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。 ＜中略＞ 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 医師教育，登録について毎年実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	これらの追加のリスク最小化活動については一部手順を変更の上，今後も継続する必要があると判断したため。
36		投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）	＜前略＞ 【具体的な方法】 医療従事者向け資材［資材①：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（全例調査）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。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 投与対象の適格性の確認について毎月状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	＜前略＞ 【具体的な方法】 医療従事者向け資材［資材①：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。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メールで注意喚起を促すとともに，年次継続教育コースの受講への協力依頼を行い，教育受講状況にて理解度を確認する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 投与対象の適格性の確認について理解度を毎年教育受講状況にて確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	

頁	活動	項目	変更前	変更後	変更理由
37		投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）	＜前略＞ 【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状況を確認する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 インフォームドコンセント取得確認について毎月実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	＜前略＞ 【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メールで注意喚起を促すとともに，年次継続教育コースの受講への協力依頼を行い，教育受講状況にて理解度を確認する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 インフォームドコンセント取得確認について理解度を毎年教育受講状況にて確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	
37		特定の検査の実施の促進（ADPKD）	＜前略＞ 【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［資材①：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。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定につき毎月実施状況を確認し，規制当局へ報告する。必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	＜前略＞ 【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［資材①：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メールで注意喚起を促すとともに，年次継続教育コースの受講への協力依頼を行い，教育受講状況にて理解度を確認する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 肝機能検査及び血清ナトリウム濃度測定につき理解度を毎年教育受講状況にて確認し，規制当局へ報告する。また，必要に応じて，報告の頻度を再考する。 ＜後略＞	

1.7 引用文献の一覧

1 Mah SC, Hofbauer KG. Evaluation of the pharmacologic properties of a vasopressin antagonist in Brattleboro rats. J Pharmacol Exp Ther. 1988;245:1028-32.

2 Albrightson-Winslow CR, Caldwell N, Brooks DP, Huffman WF, Stassen FL, Kinter LB. Cyclooxygenase inhibition unmasks the full antidiuretic agonist activity of the vasopressin antagonist, SK&F 101926, in dogs. J Pharmacol Exp Ther. 1989;249:366-71.

3 Morel F. Sites of hormone action in the mammalian nephron. Am J Physiol. 1981;240:F159-64.

4 Ruggles BT, Murayama N, Werness JL, Gapstur SM, Bentley MD, Dousa TP. The vasopressin-sensitive adenylate cyclase in collecting tubules and in thick ascending limb of Henle's loop of human and canine kidney. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60:914-21.

5 Chabardes D, Gagnan-Brunette M, Imbert-Teboul M, Gontcharevskaia O, Montégut M, Clique A, et al. Adenylate cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. J Clin Invest. 1980;65:439-48.

6 Takahashi H, Calvet JP, Dittemore-Hoover D, Yoshida K, Grantham JJ, Gattone VH 2nd. A hereditary model of slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse. J Am Soc Nephrol. 1991;1:980-9.

7 Katsuyama M, Masuyama T, Komura I, Hibino T, Takahashi H. Characterization of a novel polycystic kidney rat model with accompanying polycystic liver. Exp Animals. 2000;49:51-5.

8 Wu G, D'Agati V, Cai Y, Markowitz G, Park JH, Somlo S, et al. Somatic inactivation of Pkd2 results in polycystic kidney disease. Cell. 1998;93:177-88.

9 Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, et al. Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. Kidney Int. 2004;66:964-73.

10 Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP. Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl- secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. Am J Physiol Renal Physiol. 2011;301:F1005-13.

11 Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Bae KT, Baumgarten DA, et al. Renal structure in early autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. Kidney Int. 2003;64:1035-45.

12 Levey AS, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG. Assessing the progression of renal disease in clinical studies: effects of duration of follow-up and regression to the mean. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. J Am Soc Nephrol. 1991;1:1087-94.

13 Kinugawa K, Sato N, Inomata T, Yasuda M, Shibasaki Y, Shimakawa T, et al. Novel risk score efficiently prevents Tolvaptan-induced hypernatremic events in patients with heart failure. Clic J. 2018;82:1344-50.

別紙様式１

再審査申請品目の概要

承認番号	① 22200AMX00956000 ② 22500AMX00010000 ③ 22600AMX00552000 ④ 22900AMX00508000 ⑤ 30100AMX00227000 ⑥ 30100AMX00226000 ⑦ 30100AMX00228000
承認年月日	① 2010 年 10 月 27 日（2014 年 3 月 24 日） ② 2013 年 2 月 4 日（2014 年 3 月 24 日） ③ 2014 年 3 月 24 日 ④ 2017 年 3 月 14 日 ⑤ 2019 年 8 月 27 日 ⑥ 2019 年 8 月 27 日 ⑦ 2019 年 8 月 27 日
薬効分類	87 2139 87 249
再審査期間	10 年（2014 年 3 月 24 日～2024 年 3 月 23 日）
販売名	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
有効成分名	トルバプタン（Tolvaptan）
申請者名	大塚製薬株式会社

含量及び剤形	① 1 錠中トルバプタン 15 mg　素錠 ② 1 錠中トルバプタン 7.5 mg　素錠 ③ 1 錠中トルバプタン 30 mg　素錠 ④ 1g 中トルバプタン 10 mg　顆粒剤 ⑤ 1 錠中トルバプタン 15 mg　口腔内崩壊錠 ⑥ 1 錠中トルバプタン 7.5 mg　口腔内崩壊錠 ⑦ 1 錠中トルバプタン 30 mg　口腔内崩壊錠
用法及び用量	【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 15mg を 1 日 1 回経口投与する。 【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 7.5mg を 1 日 1 回経口投与する。 【常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制】 通常，成人にはトルバプタンとして 1 日 60mg を 2 回（朝 45mg，夕方 15mg）に分けて経口投与を開始する。1 日 60mg の用量で 1 週間以上投与し，忍容性がある場合には，1 日 90mg（朝 60mg，夕方 30mg），1 日 120mg（朝 90mg，夕方 30mg）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 120mg までとする。 【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。
効能又は効果	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） 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） 3) 常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制（①②③④⑤⑥⑦） 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）
薬価収載年月日	① 2010 年 12 月 10 日 ② 2013 年 5 月 31 日 ③ 2014 年 5 月 23 日 ④ 2017 年 5 月 31 日 ⑤ 2019 年 11 月 27 日 ⑥ 2019 年 11 月 27 日 ⑦ 2019 年 11 月 27 日

発売年月日	① 2010 年 12 月 14 日 ② 2013 年 6 月 4 日 ③ 2014 年 5 月 29 日 ④ 2017 年 6 月 1 日 ⑤ 2019 年 11 月 27 日 ⑥ 2019 年 11 月 27 日 ⑦ 2019 年 11 月 27 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	2013 年 2 月 4 日：肝硬変における体液貯留 効能追加 2014 年 3 月 24 日：常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 効能追加 2020 年 6 月 29 日：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 効能追加
備考	・ 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） ・ 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） 再審査期間：2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日 2013 年 2 月 4 日～2020 年 10 月 26 日 再審査結果通知日：2022 年 6 月 24 日 ・ 再審査申請時点において，製造販売後調査「常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制」について，登録のみの調査を継続中である。 担当責任者：[redacted] 連絡先：[redacted]

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：156-[redacted]-251 注1)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	961
副作用等の発現症例数	851
副作用等の発現割合	88.55%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	39 (4.06%)
急性扁桃炎	1 (0.10%)
気管支炎	2 (0.21%)
膀胱炎	1 (0.10%)
憩室炎	2 (0.21%)
耳垂感染	1 (0.10%)
胃腸炎	1 (0.10%)
ウイルス性胃腸炎	2 (0.21%)
麦粒腫	1 (0.10%)
インフルエンザ	1 (0.10%)
腎感染	1 (0.10%)
鼻咽頭炎	9 (0.94%)
口腔カンジダ症	3 (0.31%)
中耳炎	1 (0.10%)
肺炎	1 (0.10%)
副鼻腔炎	2 (0.21%)
扁桃炎	1 (0.10%)
上気道感染	4 (0.42%)
尿路感染	4 (0.42%)
ウイルス感染	1 (0.10%)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.10%)
歯肉膿瘍	1 (0.10%)
ブドウ球菌感染	1 (0.10%)
口腔真菌感染	2 (0.21%)
口腔ヘルペス	1 (0.10%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.21%)
皮膚乳頭腫	1 (0.10%)
汗腺腫瘍	1 (0.10%)
血液およびリンパ系障害	6 (0.62%)
貧血	1 (0.10%)
好酸球増加症	1 (0.10%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.10%)
白血球増加症	1 (0.10%)
白血球減少症	1 (0.10%)
血小板減少症	1 (0.10%)
免疫系障害	2 (0.21%)
過敏症	1 (0.10%)
季節性アレルギー	1 (0.10%)
内分泌障害	1 (0.10%)
続発性副甲状腺機能低下症	1 (0.10%)

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	240 (24.97%)
脱水	15 (1.56%)
糖尿病	2 (0.21%)
耐糖能障害	1 (0.10%)
痛風	15 (1.56%)
高カルシウム血症	3 (0.31%)
高コレステロール血症	4 (0.42%)
高血糖	3 (0.31%)
高カリウム血症	3 (0.31%)
高ナトリウム血症	26 (2.71%)
高トリグリセリド血症	1 (0.10%)
高尿酸血症	23 (2.39%)
低カルシウム血症	1 (0.10%)
低血糖症	5 (0.52%)
低カリウム血症	4 (0.42%)
低ナトリウム血症	2 (0.21%)
低リン酸血症	2 (0.21%)
血液量減少症	2 (0.21%)
過体重	1 (0.10%)
多飲症	100 (10.41%)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.10%)
体重変動	2 (0.21%)
食物渇望	2 (0.21%)
脂質異常症	1 (0.10%)
食欲減退	55 (5.72%)
食物不耐性	1 (0.10%)
高脂血症	2 (0.21%)
精神障害	64 (6.66%)
異常な夢	1 (0.10%)
激越	1 (0.10%)
不安	4 (0.42%)
抑うつ気分	1 (0.10%)
うつ病	7 (0.73%)
初期不眠症	1 (0.10%)
不眠症	40 (4.16%)
リビドー減退	3 (0.31%)
リビド消失	1 (0.10%)
中期不眠症	1 (0.10%)
神経過敏	2 (0.21%)
パニック発作	2 (0.21%)
パニック反応	1 (0.10%)
睡眠障害	4 (0.42%)
夢遊症	1 (0.10%)
大うつ病	1 (0.10%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
神経系障害	221 (23.00%)
味覚消失	1 (0.10%)
脳梗塞	1 (0.10%)
協調運動異常	1 (0.10%)
注意力障害	7 (0.73%)
浮動性めまい	72 (7.49%)
労作性めまい	1 (0.10%)
体位性めまい	2 (0.21%)
異常感覚	1 (0.10%)
味覚異常	14 (1.46%)
頭部不快感	1 (0.10%)
頭痛	129 (13.42%)
感覚鈍麻	4 (0.42%)
嗜眠	2 (0.21%)
意識消失	4 (0.42%)
片頭痛	2 (0.21%)
前兆を伴う片頭痛	1 (0.10%)
不随意性筋収縮	2 (0.21%)
ナルコレプシー	3 (0.31%)
錯感覚	5 (0.52%)
嗅覚錯誤	1 (0.10%)
失神寸前の状態	2 (0.21%)
坐骨神経痛	1 (0.10%)
傾眠	2 (0.21%)
失神	8 (0.83%)
緊張性頭痛	2 (0.21%)
振戦	1 (0.10%)
平衡障害	1 (0.10%)
第７脳神経麻痺	1 (0.10%)
下肢静止不能症候群	1 (0.10%)
群発頭痛	1 (0.10%)
味覚過敏	1 (0.10%)
眼障害	22 (2.29%)
眼瞼炎	1 (0.10%)
霰粒腫	1 (0.10%)
結膜出血	1 (0.10%)
眼乾燥	10 (1.04%)
眼瞼浮腫	1 (0.10%)
緑内障	3 (0.31%)
眼充血	1 (0.10%)
羞明	1 (0.10%)
光視症	1 (0.10%)
網膜剥離	1 (0.10%)
霧視	2 (0.21%)
硝子体浮遊物	1 (0.10%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
耳および迷路障害	22 (2.29%)
難聴	1 (0.10%)
耳痛	1 (0.10%)
耳鳴	2 (0.21%)
回転性めまい	17 (1.77%)
頭位性回転性めまい	1 (0.10%)
心臓障害	33 (3.43%)
狭心症	1 (0.10%)
不整脈	2 (0.21%)
房室ブロック	1 (0.10%)
右脚ブロック	1 (0.10%)
左室不全	1 (0.10%)
動悸	22 (2.29%)
上室性頻脈	1 (0.10%)
頻脈	5 (0.52%)
心室性期外収縮	3 (0.31%)
左室機能不全	1 (0.10%)
左室肥大	1 (0.10%)
僧帽弁疾患	1 (0.10%)
血管障害	76 (7.91%)
潮紅	1 (0.10%)
高血圧	46 (4.79%)
高血圧クリーゼ	1 (0.10%)
低血圧	16 (1.66%)
不安定血圧	1 (0.10%)
起立性低血圧	2 (0.21%)
末梢冷感	5 (0.52%)
レイノー現象	1 (0.10%)
コントロール不良の血圧	1 (0.10%)
ほてり	4 (0.42%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43 (4.47%)
喘息	4 (0.42%)
慢性気管支炎	1 (0.10%)
咳嗽	15 (1.56%)
咽喉乾燥	5 (0.52%)
発声障害	2 (0.21%)
呼吸困難	7 (0.73%)
安静時呼吸困難	1 (0.10%)
労作性呼吸困難	3 (0.31%)
鼻出血	3 (0.31%)
鼻乾燥	2 (0.21%)
肺塞栓症	1 (0.10%)
肺線維症	1 (0.10%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.10%)
鼻漏	1 (0.10%)
くしゃみ	1 (0.10%)
いびき	1 (0.10%)
上気道の炎症	1 (0.10%)
口腔咽頭痛	3 (0.31%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
胃腸障害	322 (33.51%)
腹部不快感	8 (0.83%)
腹部膨満	25 (2.60%)
腹痛	13 (1.35%)
上腹部痛	23 (2.39%)
アフタ性口内炎	1 (0.10%)
呼気臭	2 (0.21%)
口唇炎	1 (0.10%)
結腸ポリープ	2 (0.21%)
便秘	52 (5.41%)
齲歯	1 (0.10%)
下痢	29 (3.02%)
口内乾燥	152 (15.82%)
十二指腸炎	1 (0.10%)
消化不良	31 (3.23%)
嚥下障害	3 (0.31%)
鼓腸	4 (0.42%)
胃炎	3 (0.31%)
胃食道逆流性疾患	12 (1.25%)
胃腸障害	1 (0.10%)
歯肉炎	1 (0.10%)
舌痛	3 (0.31%)
血便排泄	1 (0.10%)
痔核	2 (0.21%)
裂孔ヘルニア	1 (0.10%)
胃酸過多	1 (0.10%)
口唇乾燥	6 (0.62%)
悪心	39 (4.06%)
食道炎	2 (0.21%)
口腔扁平苔癬	1 (0.10%)
口腔内痛	1 (0.10%)
レッチング	1 (0.10%)
舌苔	2 (0.21%)
舌変色	2 (0.21%)
歯痛	1 (0.10%)
臍ヘルニア	3 (0.31%)
嘔吐	15 (1.56%)
口唇のひび割れ	1 (0.10%)
舌乾燥	1 (0.10%)
消化管運動過剰	1 (0.10%)
心窩部不快感	2 (0.21%)
痔出血	1 (0.10%)
胃障害	1 (0.10%)
口の感覚鈍麻	1 (0.10%)
口の錯感覚	1 (0.10%)
消化管運動障害	1 (0.10%)
弛緩歯	1 (0.10%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
肝胆道系障害	18 (1.87%)
胆管炎	1 (0.10%)
胆嚢痛	1 (0.10%)
肝嚢胞	1 (0.10%)
肝機能異常	11 (1.14%)
肝炎	1 (0.10%)
肝障害	4 (0.42%)
皮膚および皮下組織障害	82 (8.53%)
ざ瘡	4 (0.42%)
脱毛症	5 (0.52%)
血性水疱	1 (0.10%)
冷汗	1 (0.10%)
皮膚炎	1 (0.10%)
接触性皮膚炎	1 (0.10%)
皮膚乾燥	30 (3.12%)
斑状出血	1 (0.10%)
湿疹	3 (0.31%)
多汗症	2 (0.21%)
乏汗症	2 (0.21%)
爪の障害	3 (0.31%)
寝汗	2 (0.21%)
光線過敏性反応	1 (0.10%)
そう痒症	19 (1.98%)
乾癬	1 (0.10%)
発疹	10 (1.04%)
そう痒性皮疹	1 (0.10%)
皮膚色素脱失	1 (0.10%)
皮膚変色	1 (0.10%)
皮膚病変	1 (0.10%)
蕁麻疹	4 (0.42%)
乾皮症	1 (0.10%)
爪破損	1 (0.10%)
慢性蕁麻疹	2 (0.21%)
色素沈着障害	2 (0.21%)
機械性蕁麻疹	1 (0.10%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
筋骨格系および結合組織障害	66 (6.87%)
関節痛	11 (1.14%)
背部痛	12 (1.25%)
側腹部痛	2 (0.21%)
関節腫脹	2 (0.21%)
筋痙縮	19 (1.98%)
筋骨格痛	3 (0.31%)
筋肉痛	11 (1.14%)
頚部痛	1 (0.10%)
四肢痛	8 (0.83%)
重感	1 (0.10%)
腱炎	1 (0.10%)
筋肉疲労	1 (0.10%)
筋骨格硬直	3 (0.31%)
椎間板変性症	1 (0.10%)
腎および尿路障害	687 (71.49%)
膀胱刺激症状	1 (0.10%)
膀胱痛	2 (0.21%)
尿路結石	1 (0.10%)
排尿困難	5 (0.52%)
遺尿	2 (0.21%)
血尿	10 (1.04%)
緊張性膀胱	1 (0.10%)
失禁	1 (0.10%)
尿意切迫	6 (0.62%)
腎結石症	2 (0.21%)
夜間頻尿	280 (29.14%)
乏尿	2 (0.21%)
頻尿	223 (23.20%)
多尿	366 (38.09%)
腎仙痛	1 (0.10%)
急性腎不全	2 (0.21%)
腎臓痛	46 (4.79%)
尿失禁	3 (0.31%)
尿閉	1 (0.10%)
終末尿滴下	1 (0.10%)
腎機能障害	7 (0.73%)
生殖系および乳房障害	15 (1.56%)
無月経	1 (0.10%)
乳房嚢胞	1 (0.10%)
射精障害	1 (0.10%)
乳汁漏出症	1 (0.10%)
月経過多	2 (0.21%)
月経障害	1 (0.10%)
不規則月経	2 (0.21%)
性機能不全	1 (0.10%)
外陰腟乾燥	1 (0.10%)
勃起不全	4 (0.42%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	587 (61.08%)
無力症	41 (4.27%)
胸部不快感	6 (0.62%)
胸痛	11 (1.14%)
悪寒	1 (0.10%)
嚢胞	1 (0.10%)
疲労	94 (9.78%)
異常感	1 (0.10%)
冷感	7 (0.73%)
酩酊感	1 (0.10%)
熱感	2 (0.21%)
びくびく感	1 (0.10%)
易刺激性	3 (0.31%)
倦怠感	9 (0.94%)
粘膜乾燥	8 (0.83%)
浮腫	7 (0.73%)
末梢性浮腫	21 (2.19%)
疼痛	2 (0.21%)
発熱	3 (0.31%)
腫脹	1 (0.10%)
口渇	525 (54.63%)
腋窩痛	1 (0.10%)
運動耐性低下	1 (0.10%)
温度変化不耐症	1 (0.10%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
臨床検査	227 (23.62%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	35 (3.64%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (3.12%)
血中ビリルビン増加	2 (0.21%)
血中カルシウム増加	3 (0.31%)
血中コレステロール増加	3 (0.31%)
血中クレアチニン増加	95 (9.89%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.10%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.31%)
血中カリウム減少	1 (0.10%)
血中カリウム増加	2 (0.21%)
血圧低下	1 (0.10%)
血圧上昇	4 (0.42%)
血中ナトリウム増加	11 (1.14%)
血中尿素増加	5 (0.52%)
血中尿酸増加	16 (1.66%)
好酸球数増加	1 (0.10%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (1.66%)
ヘマトクリット減少	1 (0.10%)
ヘマトクリット増加	1 (0.10%)
ヘモグロビン減少	2 (0.21%)
ＩＮＲ増加	1 (0.10%)
肝機能検査異常	5 (0.52%)
平均赤血球容積増加	4 (0.42%)
尿浸透圧低下	8 (0.83%)
尿浸透圧上昇	1 (0.10%)
体重減少	28 (2.91%)
体重増加	16 (1.66%)
白血球数増加	1 (0.10%)
心電図異常Ｔ波	1 (0.10%)
トランスアミナーゼ上昇	9 (0.94%)
シスタチンＣ増加	3 (0.31%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.31%)
尿量増加	15 (1.56%)
肝酵素上昇	10 (1.04%)
肝酵素異常	1 (0.10%)
ウエスト周囲径増加	1 (0.10%)
ＱＯＬ低下	1 (0.10%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.42%)
熱疲労	1 (0.10%)
熱射病	1 (0.10%)
挫傷	1 (0.10%)
外傷後疼痛	1 (0.10%)
外科および内科処置	1 (0.10%)
収れん薬療法	1 (0.10%)

MedDRA/J version（14.1）

注1）常染色体優性多発性のう胞腎患者を対象とした第III 相プラセボ対照二重盲検比較試験

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2014 年 8 月	・「重大な副作用」の項に下線部を追記した。 8）汎血球減少、血小板減少（頻度不明*）：汎血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 *：自発報告又は海外で認められた副作用のため頻度不明。	2014 年 08 月 06 日付 薬食安発 0806 第 1 号 （二重下線） 自主改訂 （下線）
2018 年 3 月	・「重大な副作用」の項に下線部を追記した。 4）急性肝不全（頻度不明*）、肝機能障害（5%以上）：AST（GOT）、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれ、急性肝不全に至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、肝機能障害が回復するまでは頻回に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。（「2.重要な基本的注意Ⅰ-(7)、Ⅱ-(2)、Ⅲ-(3)」の項参照）	2018 年 03 月 20 日付 薬生安発 0320 第 1 号 （二重下線） 自主改訂 （下線）
2018 年 10 月	・「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に下線部を追記した。 Ⅰ-(4)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（7.5 mg）から開始することが望ましい。（「1.慎重投与Ⅰ-(1)、Ⅰ-(2)」の項及び「5.高齢者への投与」の項参照）	自主改訂 （下線）
	・「高齢者への投与」の項に下線部を追記した。 一般に高齢者では生理機能が低下しており、また、脱水症状を起こしやすいとされているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 心不全における体液貯留の場合、高ナトリウム血症発現のおそれがあるので高齢者は半量（7.5 mg）から開始することが望ましい。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	
2019 年 8 月	・「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に下線部を追記した。 Ⅰ.心不全における体液貯留の場合 ＜略＞ Ⅰ-(6)CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず	自主改訂 （下線）

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td rowspan="3"></td><td>併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。［本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。］（「3.相互作用」の項及び〔薬物動態〕の項参照）
＜略＞
Ⅱ.肝硬変における体液貯留の場合
＜略＞
Ⅱ-(6)CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等）との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量からの開始などを考慮すること。［本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある。］（「3.相互作用」の項及び〔薬物動態〕の項参照）</td><td rowspan="3"></td></tr>
<tr><td>・「相互作用（併用注意）」の項に下線部を追記した。
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>CYP3A4阻害作用を有する薬剤
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、イトラコナゾール、フルコナゾール、クラリスロマイシン等
グレープフルーツジュース</td><td>代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は避けることが望ましい。やむを得ず併用する場合は、本剤の減量あるいは低用量から開始すること。(《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)</td><td>本剤の代謝酵素であるCYP3A4を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。(〔薬物動態〕の項参照)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>・「適用上の注意」の項に下線部を追記した。
薬剤交付時の注意
＜略＞
〈OD 錠（口腔内崩壊錠）〉
(2)本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
(3)本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。</td></tr>
<tr><td>2020 年 6 月</td><td>・「警告」の項に下線部を追記した。
〈SIADH における低ナトリウム血症〉
1.2 本剤投与により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇による浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあることから、入院下で投与を開始、増量又は再開し、急激な血清ナトリウム濃度の上昇がみられた場合には適切な処置を行うこと。特に投与開始日、増量日又は再開日には水分制限を解除し、血清ナトリウム濃度を頻回に測定すること。［8.14、9.1.3、11.1.4 参照］
1.3 本剤投与中は血清ナトリウム濃度をモニタリングしながら、患者毎に飲水量を調節し、適切な水分制限を指導すること。［8.14、9.1.3、11.1.4 参照］</td><td>「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」の効能追加承認に伴う自主改訂（下線）</td></tr>
</table>

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	・「効能又は効果に関連する注意」の項に下線部を追記した。 〈SIADH における低ナトリウム血症〉 5.1 本剤は、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH)について十分な知識をもつ医師のもとで、SIADH と診断された患者に投与すること。診断にあたっては、最新の「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班バソプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断の手引き」等を参照すること。 5.2 水分制限を実施しても低ナトリウム血症が改善していない場合にのみ適用すること。	
	・「用法及び用量に関連する注意」の項に下線部を追記した。 〈SIADH における低ナトリウム血症〉 7.7 血清ナトリウム濃度が 125 mEq/L 未満の患者、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する必要のある患者（低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害等）、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に投与する場合は、半量（3.75 mg）から開始することが望ましい。［9.1.1、9.1.3、9.8.1 参照］ 7.8 前日の本剤投与前から当日の投与前までに血清ナトリウム濃度が 5 mEq/L 以上上昇した場合、当日は増量しないことが望ましい。	
	・「重要な基本的注意」の項に下線部を追記した。 〈SIADH における低ナトリウム血症〉 8.14 急激な血清ナトリウム濃度の上昇により、浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるので、以下の点に注意すること。［1.2、1.3、9.1.3、11.1.4 参照］ ・本剤投与開始又は増量後 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又は増量 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。投与開始又は増量翌日から血清ナトリウム濃度が安定するまでの 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。 ・本剤投与開始にあたり、急激に血清ナトリウム濃度を上昇させる可能性のある治療（高張食塩水等）がなされている場合は、その治療を中止することが望ましい。 ・必要に応じ、飲水量の増量あるいは輸液（5%ブドウ糖液）により、血清ナトリウム濃度の上昇が 24 時間以内に 10 mEq/L を超えないようにすること。 8.15 本剤の投与により、重篤な肝機能障害があらわれることがあること、また、低ナトリウム血症の程度は原疾患の進行や治癒の状	

改訂年月	改訂内容	改訂理由
	況により変化することから、定期的に本剤投与継続の要否について検討し、漫然と投与を継続しないこと。［11.1.5、15.1.1 参照］ 8.16 本剤の投与中止後、急激に血清ナトリウム濃度が低下するおそれがあるため、適切な水分制限の実施を考慮すること。	
	・「重大な副作用」の項に下線部を追記した。 11.1.4 急激な血清ナトリウム濃度上昇（1%未満） 本剤の水利尿作用により、急激な血清ナトリウム濃度の上昇があらわれることがある。これにより麻痺、発作、昏睡等に至るような浸透圧性脱髄症候群を来すおそれがあるため、投与中は、血清ナトリウム濃度及び体液量の観察を十分に行うこと。本剤投与後 24 時間以内に 12 mEq/L を超える等の血清ナトリウム濃度の急激な上昇がみられた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状に応じて、輸液を含めた水分補給等の適切な処置を行うこと。［1.1-1.3、8.4、8.8、8.12、8.14、8.22、9.1.3 参照］	
2022 年 5 月	・「禁忌」の項に下線部を追記した。 2.1 本剤の成分又は類似化合物（トルバプタンリン酸エステルナトリウム等）に対し過敏症の既往歴のある患者	自主改訂 （下線）

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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（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）	・ADPKD の病態が進行（クレアチニンクリアランスが 60mL/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（クレアチニンクリアランス 60 mL /min 未満）した患者における有効性		

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 に係る市販直後調査 ・SIADH における低ナトリウム血症に係る市販直後調査 ・ADPKD に係る使用成績調査（全例調査） ・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）	・ADPKD に係る市販直後調査による情報提供 ・SIADH における低ナトリウム血症に係る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［サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）］ ・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（適応症：ADPKD）］ ・医療従事者向け資材の作成と提供［サムスカ®を処方いただく前に（適応症：SIADH における低ナトリウム血症）］ ・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（適応症：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（ADPKD） ・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） ・特定の検査の実施の促進

		（SIADH における低ナトリウム血症）

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：サムスカ使用成績調査（ADPKD）	
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」を目的にサムスカ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を目的とする。
安全性検討事項	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（クレアチニンクリアランスが 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（クレアチニンクリアランス 60 mL/min 未満）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 日以降にサムスカが投与された患者全例
実施期間	2014 年 3 月 24 日～2022 年 3 月 23 日（8 年間） 調査票記載対象症例登録期間として 2014 年 3 月 24 日～2016 年 3 月 31 日
目標症例数	1600 例
観察期間	投与開始から 2021 年 10 月 31 日まで
実施施設数	902 施設
収集症例数	1676 例
安全性解析対象症例数	1672 例
有効性解析対象症例数	1672 例
備考	重点調査項目：急性肝不全・肝機能障害，高ナトリウム血症 調査の詳細な報告書：再審査申請添付資料：205_製造販売後調査等の報告書-1.pdf 実施計画書の変更： 2014 年 4 月 1 日（第 1.2 版） ・PMDA からの照会事項により，調査を行う事項等に「眼科受診」項目

	を追加 2014 年 5 月 23 日（第 1.4 版） ・剤形（30 mg）の追加承認に伴い，調査対象薬剤に「サムスカ錠 30mg」を追加 2017 年 4 月 18 日（第 5 版） ・剤形（顆粒 1%）の追加承認に伴い，調査対象薬剤に「サムスカ顆粒 1%」を追加 2019 年 12 月 2 日（第 7 版） ・剤形（OD 錠）の追加承認に伴い，調査対象薬剤に「サムスカ OD 錠」を追加 ・RMP との整合性のため，解析を行う項目及び方法の重点調査項目に「急性肝不全」を追加 2021 年 9 月 2 日（第 8 版） ・調査実施期間内に調査票の収集を終えることができるよう，観察期間を「2021 年 10 月 31 日まで」に変更

別紙様式６

製造販売後データベース調査の概要

該当資料なし

別紙様式７

製造販売後臨床試験の概要

該当資料なし

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：ADPKD に係る市販直後調査による情報提供	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し，必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため。
安全性検討事項	―
具体的な方法	医療機関に対して本剤の新効能（ADPKD）の説明を行う。 効能追加承認から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回，医薬情報担当者から納入先医療機関に対して本剤の説明を行った。さらに，因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降，概ね 1 ヵ月に 1 回程度，同様の活動を行った。
実施期間	2014 年 3 月 24 日～2014 年 9 月 23 日
備考	―

活動の名称：医療従事者向け資材の作成と提供［サムスカ®を処方いただく前に（適応症：ADPKD）］	
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（クレアチニンクリアランスが 60 mL/min 未満）した患者
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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-7.pdf

活動の名称：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（適応症：ADPKD）］	
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ために作成し提供する。
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，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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-8.pdf

活動の名称：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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-9.pdf

活動の名称：専門的知識・経験のある医師による使用の確保（ADPKD）	
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	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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-10.pdf

活動の名称：投与対象の慎重な選定の促進（ADPKD）	
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。
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
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（全例調査）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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-10.pdf

活動の名称：投与に際しての患者への説明と理解の実施の促進（ADPKD）	
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。
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
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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-10.pdf

活動の名称：特定の検査の実施の促進（ADPKD）	
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。
実施期間	ADPKD の効能追加承認後より継続中
備考	再審査申請添付資料：204_RMP-10.pdf

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況[注1)]

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
合計	467	639	259	362	235	277
感染症および寄生虫症	50	64	30	39	22	25
菌血症	2	2	2	2	0	0
結膜炎	1	1	0	0	1	1
膀胱炎	3	5	1	3	2	2
歯肉炎	1	1	0	0	1	1
帯状疱疹	2	2	1	1	1	1
感染	1	1	0	0	1	1
インフルエンザ	4	4	0	0	4	4
真菌性髄膜炎	1	1	1	1	0	0
腹膜炎	3	3	3	3	0	0
咽頭炎	3	3	0	0	3	3
肺炎	2	2	2	2	0	0
腎盂腎炎	2	2	2	2	0	0
急性腎盂腎炎	1	1	0	0	1	1
膿尿	1	1	0	0	1	1
敗血症	2	2	2	2	0	0
敗血症性ショック	1	1	1	1	0	0
感染性嚢腫	8	12	5	7	4	5
腎嚢胞感染	10	14	9	12	2	2
細菌感染	1	1	1	1	0	0
細菌性肺炎	1	1	1	1	0	0
細菌性膀胱炎	2	2	0	0	2	2
処置後肺炎	1	1	1	1	0	0
口腔ヘルペス	1	1	0	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	24	28	24	28	0	0
乳癌	1	1	1	1	0	0
結腸癌	3	3	3	3	0	0
胃癌	1	1	1	1	0	0
神経膠芽細胞腫	1	1	1	1	0	0
肝新生物	1	1	1	1	0	0
肺腺癌	1	1	1	1	0	0
リンパ腫	2	2	2	2	0	0
腎盂の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
肝転移	2	2	2	2	0	0
肺転移	1	1	1	1	0	0
骨髄異形成症候群	2	2	2	2	0	0
悪性新生物	2	2	2	2	0	0
膵癌	1	1	1	1	0	0
副甲状腺腫瘍	1	1	1	1	0	0
形質細胞性骨髄腫	1	1	1	1	0	0
子宮平滑筋腫	1	1	1	1	0	0
腹膜転移	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	2	2	2	2	0	0
中枢神経系転移	1	1	1	1	0	0
前立腺癌	1	1	1	1	0	0
肝癌	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	7	8	5	6	2	2
無顆粒球症	1	1	1	1	0	0
再生不良性貧血	1	1	1	1	0	0
播種性血管内凝固	2	2	2	2	0	0
脾腫	1	1	0	0	1	1
リンパ組織過形成	1	1	0	0	1	1
腎性貧血	1	1	1	1	0	0
失血性貧血	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	4	4	1	1	3	3
過敏症	1	1	0	0	1	1
季節性アレルギー	2	2	0	0	2	2
血球貪食性リンパ組織球症	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	10	10	5	5	5	5
尿崩症	1	1	1	1	0	0
続発性副甲状腺機能亢進症	3	3	0	0	3	3
甲状腺機能亢進症	2	2	2	2	0	0
甲状腺機能低下症	2	2	2	2	0	0
続発性副腎皮質機能不全	1	1	0	0	1	1
続発性副甲状腺機能低下症	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	42	45	15	15	27	30
アシドーシス	1	1	0	0	1	1
脱水	1	1	1	1	0	0
電解質失調	1	1	0	0	1	1
体液貯留	2	2	1	1	1	1
高アンモニア血症	3	3	3	3	0	0
高クロール血症	1	1	0	0	1	1
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
血液量増加症	1	1	0	0	1	1
低カルシウム血症	7	7	0	0	7	7
代謝性アシドーシス	3	3	1	1	2	2
代謝性アルカローシス	1	1	1	1	0	0
乏渇感症	1	1	0	0	1	1
水分摂取量減少	8	8	1	1	7	7
栄養補給障害	4	4	2	2	2	2
摂食障害症状	1	1	0	0	1	1
精神障害	7	8	2	2	5	6
無感情	2	2	0	0	2	2
譫妄	1	1	1	1	0	0
気力低下	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
強迫性障害	1	1	0	0	1	1
統合失調症	1	1	1	1	0	0
怠惰	1	1	0	0	1	1
気分の落ち込み	1	1	0	0	1	1
神経系障害	47	54	36	42	11	12
意識変容状態	9	9	8	8	1	1
失外套症候群	1	1	1	1	0	0
自律神経失調	1	1	0	0	1	1
脳幹出血	1	1	1	1	0	0
小脳梗塞	1	1	1	1	0	0
脳出血	3	3	3	3	0	0
脳梗塞	12	12	12	12	0	0
意識レベルの低下	2	2	2	2	0	0
構語障害	1	1	0	0	1	1
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1
構音障害	1	1	0	0	1	1
頭蓋内出血	1	1	1	1	0	0
肝性脳症	1	1	1	1	0	0
知覚過敏	1	1	0	0	1	1
頭蓋内動脈瘤	1	1	1	1	0	0
運動障害	1	1	0	0	1	1
神経痛	1	1	0	0	1	1
悪性症候群	1	1	1	1	0	0
嗅覚錯誤	1	1	0	0	1	1
破裂性脳動脈瘤	2	2	2	2	0	0
くも膜下出血	4	4	4	4	0	0
一過性脳虚血発作	2	2	2	2	0	0
振戦	2	2	0	0	2	2
突発的睡眠	1	1	1	1	0	0
起立障害	1	1	0	0	1	1
低酸素性虚血性脳症	1	1	1	1	0	0
眼障害	17	18	5	5	12	13
眼の異常感	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	1	1	0	0	1	1
白内障	2	2	2	2	0	0
眼痛	2	2	0	0	2	2
網膜動脈閉塞	1	1	1	1	0	0
網膜剥離	1	1	1	1	0	0
閃輝暗点	1	1	0	0	1	1
眼瞼腫脹	1	1	0	0	1	1
視力低下	3	3	1	1	2	2
視野欠損	1	1	0	0	1	1
視力障害	1	1	0	0	1	1
硝子体浮遊物	1	1	0	0	1	1
眼の異物感	1	1	0	0	1	1
視神経障害	1	1	0	0	1	1
耳および迷路障害	3	3	2	2	1	1
伝音難聴	1	1	1	1	0	0
耳の障害	1	1	0	0	1	1
突発性難聴	1	1	1	1	0	0
心臓障害	34	43	30	38	5	5
大動脈弁閉鎖不全症	1	1	1	1	0	0
不整脈	1	1	1	1	0	0
心房細動	4	4	4	4	0	0
第二度房室ブロック	1	1	1	1	0	0
徐脈	4	4	4	4	0	0
左脚ブロック	1	1	1	1	0	0
右脚ブロック	2	2	1	1	1	1
心不全	10	10	10	10	0	0
急性心不全	3	3	3	3	0	0
慢性心不全	1	1	1	1	0	0
うっ血性心不全	2	2	2	2	0	0
心原性ショック	1	1	1	1	0	0
心拡大	1	1	0	0	1	1
冠動脈疾患	1	1	1	1	0	0
左室不全	1	1	1	1	0	0
低心拍出量症候群	1	1	1	1	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1	1	1	1	0	0
洞性徐脈	2	2	0	0	2	2
頻脈	1	1	1	1	0	0
三尖弁閉鎖不全症	1	1	1	1	0	0
心室性頻脈	1	1	1	1	0	0
左室肥大	1	1	0	0	1	1
心室同期不全	1	1	1	1	0	0
血管障害	12	13	10	10	3	3
大動脈解離	2	2	2	2	0	0
拡張期高血圧	2	2	2	2	0	0
末梢循環不良	1	1	0	0	1	1
血管拡張	1	1	1	1	0	0
深部静脈血栓症	2	2	2	2	0	0
白衣性高血圧	1	1	0	0	1	1
出血	1	1	1	1	0	0
四肢壊死	1	1	1	1	0	0
腕頭静脈血栓症	1	1	1	1	0	0
内出血	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	26	16	17	8	9
急性呼吸窮迫症候群	1	1	1	1	0	0
好酸球性肺炎	1	1	1	1	0	0
高炭酸ガス血症	2	2	2	2	0	0
低酸素症	1	1	1	1	0	0
間質性肺疾患	3	3	3	3	0	0
胸水	4	4	2	2	2	2
肺うっ血	2	2	2	2	0	0

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
肺塞栓症	3	3	3	3	0	0
肺水腫	1	1	1	1	0	0
呼吸不全	1	1	1	1	0	0
鼻漏	1	1	0	0	1	1
くしゃみ	1	1	0	0	1	1
上気道の炎症	4	4	0	0	4	4
咳喘息	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	28	34	18	20	12	14
口角口唇炎	1	1	0	0	1	1
腹水	4	4	4	4	0	0
虚血性大腸炎	1	1	1	1	0	0
齲歯	1	1	0	0	1	1
腸炎	2	2	2	2	0	0
変色便	1	1	0	0	1	1
胃ポリープ	2	2	0	0	2	2
胃潰瘍	2	2	2	2	0	0
胃腸出血	1	1	1	1	0	0
歯肉出血	1	1	0	0	1	1
歯肉痛	1	1	0	0	1	1
歯肉腫脹	1	1	0	0	1	1
吐血	1	1	1	1	0	0
イレウス	1	1	1	1	0	0
麻痺性イレウス	2	2	2	2	0	0
大腸穿孔	1	1	1	1	0	0
口腔内痛	1	1	0	0	1	1
急性膵炎	1	1	1	1	0	0
上部消化管出血	1	1	1	1	0	0
舌乾燥	1	1	0	0	1	1
大腸出血	1	1	1	1	0	0
痔出血	1	1	0	0	1	1
胃狭窄	1	1	1	1	0	0
自己免疫性膵炎	1	1	1	1	0	0
口腔腫脹	1	1	0	0	1	1
肛門失禁	1	1	0	0	1	1
毛舌症	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	28	33	22	27	6	6
急性肝不全	1	1	1	1	0	0
自己免疫性肝炎	1	1	1	1	0	0
急性胆管炎	1	1	1	1	0	0
胆嚢炎	2	2	1	1	1	1
胆汁うっ滞	1	1	1	1	0	0
肝萎縮	1	1	1	1	0	0
肝嚢胞	2	2	1	1	1	1
肝不全	3	3	3	3	0	0
脂肪肝	4	4	2	2	2	2
急性肝炎	2	3	2	3	0	0
劇症肝炎	1	1	1	1	0	0
肝腎症候群	1	1	1	1	0	0
黄疸	5	5	4	4	1	1
肝障害	1	1	1	1	0	0
胆管狭窄	1	1	1	1	0	0
胆管拡張	1	1	1	1	0	0
肝胆道系疾患	1	1	1	1	0	0
出血性肝嚢胞	1	1	1	1	0	0
薬物性肝障害	1	1	1	1	0	0
原発性胆汁性胆管炎	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	13	14	2	2	12	12
アトピー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
多形紅斑	1	1	0	0	1	1
爪変色	1	1	0	0	1	1
紫斑	1	2	1	1	1	1
皮膚変色	1	1	0	0	1	1
皮膚剥脱	1	1	0	0	1	1
皮膚しわ	1	1	0	0	1	1
線状出血	1	1	0	0	1	1
うっ滞性皮膚炎	1	1	1	1	0	0
爪破損	1	1	0	0	1	1
皮膚腫脹	1	1	0	0	1	1
皮膚症状	2	2	0	0	2	2
筋骨格系および結合組織障害	11	12	5	6	6	6
関節炎	2	2	0	0	2	2
筋障害	1	1	0	0	1	1
骨粗鬆症	1	1	0	0	1	1
多発性関節炎	1	1	1	1	0	0
横紋筋融解症	3	4	3	4	0	0
関節リウマチ	1	1	0	0	1	1
滑膜炎	1	1	0	0	1	1
脊柱変形	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	36	38	20	21	16	17
着色尿	4	4	0	0	4	4
出血性膀胱炎	1	1	1	1	0	0
緊張性膀胱	2	2	0	0	2	2
腎性尿崩症	1	1	1	1	0	0
中毒性腎症	1	1	1	1	0	0
ネフローゼ症候群	1	1	1	1	0	0
蛋白尿	5	5	0	0	5	5
腎不全	2	2	2	2	0	0
腎出血	1	1	1	1	0	0
尿細管間質性腎炎	1	1	1	1	0	0
腎腫大	1	1	0	0	1	1
腎嚢胞破裂	1	1	1	1	0	0
高尿酸尿症	1	1	0	0	1	1
尿臭異常	2	2	0	0	2	2

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
腎嚢胞出血	8	8	6	6	2	2
腎機能障害	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
末期腎疾患	3	3	3	3	0	0
尿管結石症	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	6	7	1	1	5	6
良性前立腺肥大症	1	1	0	0	1	1
膀胱瘤	1	1	0	0	1	1
月経困難症	1	1	0	0	1	1
女性化乳房	1	1	0	0	1	1
過少月経	1	1	0	0	1	1
前立腺炎	1	1	1	1	0	0
子宮脱	1	1	0	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	4	4	2	2	2	2
あざ	2	2	0	0	2	2
家族性地中海熱	1	1	1	1	0	0
脳海綿状血管奇形	1	1	1	1	0	0
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
嚢胞	1	1	0	0	1	1
死亡	16	16	16	16	0	0
不快感	3	3	0	0	3	3
溺死	1	1	1	1	0	0
薬物相互作用	3	3	0	0	3	3
異常感	5	5	0	0	5	5
歩行障害	1	1	0	0	1	1
突然死	3	3	3	3	0	0
口渇	1	1	1	1	0	0
末梢腫脹	1	1	0	0	1	1
全身健康状態悪化	3	3	3	3	0	0
口渇感減少	1	1	0	0	1	1
出血性嚢胞	4	4	2	2	2	2
有害事象	6	6	1	1	5	5
不明確な障害	3	3	2	2	1	1
医薬品副作用	1	1	0	0	1	1
嚢胞破裂	1	1	0	0	1	1
疾患進行	7	7	5	5	2	2
副作用	3	3	0	0	3	3
ワクチン接種部位血栓	1	1	1	1	0	0
多臓器機能不全症候群	1	1	1	1	0	0
疾患	1	1	0	0	1	1
臨床検査	68	71	12	14	56	57
血中アルブミン減少	2	2	0	0	2	2
血中クロール増加	3	3	0	0	3	3
血中コルチコトロピン異常	1	1	0	0	1	1
血中クレアチン増加	1	1	0	0	1	1
血中クレアチニン異常	1	1	0	0	1	1
血中マグネシウム増加	1	1	0	0	1	1
血液浸透圧低下	1	1	0	0	1	1
血中ナトリウム異常	1	1	0	0	1	1
血中ナトリウム増加	1	1	1	1	0	0
血中トリグリセリド減少	1	1	0	0	1	1
血中亜鉛減少	1	1	0	0	1	1
Ｃ－反応性蛋白増加	2	3	2	3	0	0
薬物濃度減少	1	1	0	0	1	1
薬物濃度増加	2	2	0	0	2	2
心電図ＱＴ延長	2	2	1	1	1	1
尿中ブドウ糖陽性	1	1	0	0	1	1
グリコヘモグロビン増加	1	1	0	0	1	1
顆粒球数減少	1	1	0	0	1	1
国際標準比減少	1	1	0	0	1	1
眼圧上昇	6	6	1	1	5	5
臨床検査異常	1	1	0	0	1	1
好中球数減少	2	2	2	2	0	0
炭酸ガス分圧上昇	1	1	1	1	0	0
血小板数減少	1	1	1	1	0	0
プロトロンビン時間延長	2	2	0	0	2	2
血清フェリチン増加	1	1	0	0	1	1
尿中カリウム増加	1	1	0	0	1	1
体重減少	1	1	1	1	0	0
白血球数減少	9	9	1	1	8	8
尿比重減少	1	1	0	0	1	1
血小板数増加	1	1	0	0	1	1
心電図再分極異常	1	1	1	1	0	0
尿中蛋白陽性	3	3	0	0	3	3
ビタミンＫ欠乏時産生蛋白ＩＩ上昇	1	1	0	0	1	1
心機能検査異常	1	1	1	1	0	0
血中尿酸異常	1	1	0	0	1	1
胃スキャン異常	1	1	0	0	1	1
ウエスト周囲径増加	1	1	0	0	1	1
栄養状態異常	1	1	0	0	1	1
ＱＯＬ低下	2	2	0	0	2	2
残尿量増加	3	3	0	0	3	3
ヘリコバクター検査陽性	2	2	0	0	2	2
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	16	19	9	11	8	8
圧迫骨折	1	1	1	1	0	0
上顆炎	1	1	0	0	1	1
転倒	4	4	2	2	2	2
瘢痕ヘルニア	1	1	1	1	0	0
損傷	1	1	1	1	0	0
関節脱臼	1	1	1	1	0	0
末梢神経損傷	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数注2)		重篤注2)		非重篤注2)	
	症例数注3)	件数注4)	症例数注3)	件数注4)	症例数注3)	件数注4)
肋骨骨折	1	1	0	0	1	1
硬膜下血腫	2	2	2	2	0	0
血管損傷	1	1	1	1	0	0
気管支損傷	1	1	1	1	0	0
下肢骨折	1	1	1	1	0	0
熱中症	3	3	0	0	3	3
外科および内科処置	6	6	6	6	0	0
血液透析	1	1	1	1	0	0
子宮摘出	1	1	1	1	0	0
腎移植	2	2	2	2	0	0
透析	1	1	1	1	0	0
整形外科的処置	1	1	1	1	0	0
社会環境	2	2	0	0	2	2
ＱＯＬ障害	1	1	0	0	1	1
日常活動における個人の自立の喪失	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (26.1)

注1）転帰死亡または重篤性により未知（使用上の注意から予測できない副作用）と評価した事象を含む。
注2）各副作用等の種類の「重篤」及び「非重篤」の「症例数」，「件数」及び「総数」の「症例数」については，それぞれを計算した。
　「総数」の「件数」については，「重篤」と「非重篤」の件数の和とした。
注3）同一症例において，基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「症例数」は1例として計算した。
　・「重篤」及び「非重篤」の「症例数」では，重篤性ごとにそれぞれ1例として計算した。
注4）同一症例において，基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

CONFIDENTIAL

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	3	10	6	1	4	2	5	1	1	1	34
菌血症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
膀胱炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
憩室炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
真菌性髄膜炎	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腹膜炎	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3
肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
腎盂腎炎	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
敗血症	0	1[1]	0	0	0	0	1	0	0	0	2[1]
敗血症性ショック	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	1[1]
尿路感染	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
感染性嚢腫	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0	5
腎嚢胞感染	1	3	2	0	2	0	0	1	0	0	9
真菌性副鼻腔炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
細菌感染	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
細菌性肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
処置後肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	3	2	3	0	3	4	5	1	1	24
乳癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
結腸癌	0	0	0	0	0	1[1]	2[1]	0	0	0	3[2]
胃癌	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	1[1]
神経膠芽細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肝新生物	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]	1[1]
リンパ腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
腎盂の悪性新生物	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
肝転移	0	0	1[1]	0	0	0	1[1]	0	0	0	2[2]
肺転移	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
骨髄異形成症候群	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2
悪性新生物	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
膵癌	0	0	0	0	0	0	0	1[1]	0	0	1[1]
副甲状腺腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
形質細胞性骨髄腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
子宮平滑筋腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腹膜転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺の悪性新生物	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
中枢神経系転移	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
前立腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝癌	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
血液およびリンパ系障害	2	4	2	4	1	1	0	3	1	1	19
無顆粒球症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
貧血	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	4
再生不良性貧血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
播種性血管内凝固	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
汎血球減少症	0	1	0	1	0	0	0	1	1	0	4

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
腎性貧血	0	0	2	2[1]	1	1	0	1	0	0	7[1]
失血性貧血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
免疫系障害	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
血球貪食性リンパ組織球症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
内分泌障害	0	0	1	1	1	0	0	0	2	0	5
尿崩症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺機能亢進症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
代謝および栄養障害	13	14	23	12	6	3	3	7	11	13	105
脱水	3	0	4	1	0	0	0	1	1	3	13
糖尿病	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
体液貯留	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高アンモニア血症	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	3
高カリウム血症	1	3	4	2	1	0	0	1	1	2	15
高ナトリウム血症	5[1]	3	2[1]	6[1]	3[1]	2	1	2	5[1]	7	36[5]
高トリグリセリド血症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高尿酸血症	0	2	6	0	0	0	0	0	0	0	8
低血糖	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
低カリウム血症	0	1	1	0	1	0	0	0	1	2	6
低ナトリウム血症	2	1	4	1	0	1	2	1	1	0	13
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
多飲症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
水分摂取量減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脂質異常症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高アルカリホスファターゼ血症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
栄養補給障害	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
食欲減退	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
過小食	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
精神障害	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3
譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
うつ病	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
統合失調症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
神経系障害	4	4	11	7	8	3	3	4	2	3	49
意識変容状態	2[1]	1	0	1	1	1	0	1	1	0	8[1]
失外套症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
脳幹出血	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
小脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脳出血	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	3
脳梗塞	0	1	3	0	3	0	1	3	0	1[1]	12[1]
意識レベルの低下	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
頭痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肝性脳症	0	0	1[1]	1	0	0	1	0	0	0	3[1]
感覚鈍麻	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
頭蓋内動脈瘤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
意識消失	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3
悪性症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
破裂性脳動脈瘤	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
痙攣発作	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
くも膜下出血	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4
失神	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)] [注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
突発的睡眠	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
浸透圧性脱髄症候群	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0	4
低酸素性虚血性脳症	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
眼障害	0	5	0	1	2	0	1	2	1	0	12
白内障	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
緑内障	0	2	0	1	1	0	0	0	1	0	5
開放隅角緑内障	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜動脈閉塞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
視力低下	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
正常眼圧緑内障	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
耳および迷路障害	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	3
伝音難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
頭位性回転性めまい	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
突発性難聴	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	2	0	3	3	3	3	5	5	6	2	32
大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
不整脈	0	0	0	2[1]	0	1	0	0	0	0	3[1]
心房細動	0	0	1[1]	1	0	0	1	0	1	0	4[1]
第二度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
徐脈	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	4
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心不全	2[1]	0	1[1]	0	1	0	3[1]	2	1[1]	0	10[4]
急性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2[1]	1	3[1]
慢性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
心原性ショック	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
冠動脈疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
左室不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
低心拍出量症候群	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
頻脈	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
三尖弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心室性頻脈	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
心室同期不全	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
血管障害	2	5	3	0	1	0	2	1	1	1	16
大動脈解離	0	2[1]	0	0	0	0	0	0	0	0	2[1]
拡張期高血圧	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
高血圧	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	4
低血圧	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
ショック	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
四肢壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腕頭静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	1	0	1	1	3	4	1	1	1	18
急性呼吸窮迫症候群	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
呼吸困難	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	4
好酸球性肺炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
高炭酸ガス血症	0	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	1	2[1]

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)] [注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
低酸素症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
間質性肺疾患	2	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	3[1]
胸水	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
肺塞栓症	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3
肺水腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸不全	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胃腸障害	1	2	5	2	2	6	1	4	0	2	25
腹部膨満	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
腹痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腹水	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	4
虚血性大腸炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
下痢	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
腸炎	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
胃潰瘍	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
胃腸出血	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	1[1]
吐血	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	1[1]
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
麻痺性イレウス	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
大腸穿孔	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪心	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
急性膵炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
上部消化管出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大腸ポリープ	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大腸出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
胃狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
自己免疫性膵炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
軟便	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝胆道系障害	21	48	60	26	22	16	19	8	7	7	234
急性肝不全	0	1[1]	0	1	0	0	0	0	0	0	2[1]
自己免疫性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
急性胆管炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
胆嚢炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胆汁うっ滞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
肝萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肝不全	0	0	2[1]	0	0	0	0	1	0	0	3[1]
肝機能異常	15	30	38	16	16	10	11	4	1	3	144
脂肪肝	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
急性肝炎	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3
劇症肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝腎症候群	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高ビリルビン血症	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	3
黄疸	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	4
肝障害	3	16	10[1]	5	3	1	2	1	3	2	46[1]
胆管狭窄	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胆管拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肝胆道系疾患	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
出血性肝嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
薬物性肝障害	1	2	6	2	1	3	5	1	2[1]	2	25[1]
皮膚および皮下組織障害	1	3	1	0	1	0	0	2	1	1	10
薬疹	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	4

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)] [注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
紅斑	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
紫斑	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
うっ滞性皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
中毒性皮疹	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
筋骨格系および結合組織障害	1	2	1	2	0	3	0	0	0	0	9
背部痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
側腹部痛	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
筋力低下	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
筋肉痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
多発性関節炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
横紋筋融解症	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3
脊柱変形	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	11	33	31	10	20	8	8	11	11	11	154
高窒素血症	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血尿	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3
腎性尿崩症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
中毒性腎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
ネフローゼ症候群	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
乏尿	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎不全	1	2	5	2	4	0	0	0	2[2]	0	16[2]
腎出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
尿閉	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
尿細管間質性腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎嚢胞破裂	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎後性腎不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
腎嚢胞出血	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	6
腎機能障害	7[1]	22	19	7	12	5	7	8	7	5	99[1]
慢性腎臓病	0	1	2	0	2	3	0	1	0	0	9
急性腎障害	1	1[1]	3	0	1	0	1	2	0	3	12[1]
腎前性腎不全	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
末期腎疾患	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	3
尿管結石症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
生殖系および乳房障害	0	3	0	0	0	0	0	1	0	1	5
前立腺炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
勃起不全	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	3
重度月経出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
家族性地中海熱	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脳海綿状血管奇形	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	7	3	3	6	4	6	9	8	8	57
状態悪化	0	0	0	0	1	1[1]	0	1	1	2[1]	6[2]
死亡	1[1]	1[1]	1[1]	1[1]	0	1[1]	4[4]	2[2]	3[3]	2[2]	16[16]
溺死	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	1[1]
薬物相互作用	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
冷感	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
倦怠感	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
疼痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)] [注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
発熱	0	3	1	0	2	1	0	0	1	2	10
突然死	0	0	0	0	1[1]	0	0	1[1]	0	1[1]	3[3]
口渇	0	0	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	1[1]
全身健康状態悪化	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1[1]	3[1]
出血性嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
有害事象	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	0	0	1[1]
不明確な障害	0	0	0	0	0	1[1]	0	1	0	0	2[1]
疾患進行	0	0	0	0	1	0	0	3	1	0	5
ワクチン接種部位血栓	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1[1]	0	1[1]
臨床検査	19	27	27	28	12	13	10	8	7	12	163
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2	2	1	0	1	0	0	0	0	6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	6
血中ビリルビン増加	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	1	3	1	3	0	1	1	0	12
血中クレアチニン増加	4	4	2	0	2	1	0	0	0	0	13
血液浸透圧上昇	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
血中カリウム減少	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
血圧低下	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血圧上昇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
血中ナトリウム減少	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
血中ナトリウム増加	1	1	0	0	0	0	2[1]	0	1	4	9[1]
血中トリグリセリド増加	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
血中尿素増加	4	3	2	0	0	0	0	1	0	0	10
Ｃ－反応性蛋白増加	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
好酸球数増加	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	3
糸球体濾過率減少	7	14	15	16	6	5	6	3	1	6	79
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心拍数増加	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
眼圧上昇	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
好中球数減少	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
炭酸ガス分圧上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血小板数減少	0	1	0	2[1]	0	0	0	0	1	0	4[1]
体重減少	0	0	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	1[1]
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心電図再分極異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
尿量増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝酵素上昇	0	2	2	2	1	1	0	1	0	0	9
肝機能検査値上昇	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	3
傷害、中毒および処置合併症	1	2	2	1	2	2	0	0	0	0	10
圧迫骨折	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
転倒	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
瘢痕ヘルニア	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
損傷	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
関節脱臼	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
硬膜下血腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2
血管損傷	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	1[1]
気管支損傷	0	0	0	0	1[1]	0	0	0	0	0	1[1]

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1) 注2)]										
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日	再審査期間中の合計
下肢骨折	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
各種物質毒性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
外科および内科処置	3	2	0	2	0	1	1	1	8	8	26
血液透析	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
子宮摘出	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎移植	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
透析	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
低ナトリウム血症の急速補正	3	1	0	0	0	0	0	1	7	8	20
整形外科的処置	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

MedDRA/J version (26.1)

注1）集計は症例の初回入手日を含む調査期間に集約して表示している。
　初回入手日が再審査期間以前の場合は，2014年3月24日 ～ 2015年3月23日に集約して表示している。
注2）同一症例の中で同一の副作用・感染症が複数回発現している場合は，1 例として計算した。
　症例数横の[]内の数字は，死亡例数。

剤形	出荷数量									
	2014年3月24日～2015年3月23日	2015年3月24日～2016年3月23日	2016年3月24日～2017年3月23日	2017年3月24日～2018年3月23日	2018年3月24日～2019年3月23日	2019年3月24日～2020年3月23日	2020年3月24日～2021年3月23日	2021年3月24日～2022年3月23日	2022年3月24日～2023年3月23日	2023年3月24日～2024年3月23日
錠15mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
錠7.5mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
錠30mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
顆粒1%	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g	[redacted]g
OD錠7.5mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
OD錠15mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠
OD錠30mg	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠	[redacted]錠

別紙様式12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：サムスカ使用成績調査（ADPKD）

安全性解析対象例数	1672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※1	0 (0.00%)	135 (8.07%)
高ナトリウム血症※2	0 (0.00%)	102 (6.10%)
急激な血清ナトリウム濃度上昇※3	0 (0.00%)	0 (0.00%)
浸透圧性脱髄症候群※4	0 (0.00%)	0 (0.00%)
脱水※5	2 (0.12%)	20 (1.20%)
血栓症・血栓塞栓症※6	5 (0.30%)	3 (0.18%)
腎不全・腎機能障害※7	13 (0.78%)	92 (5.50%)
急性肝不全・肝機能障害※8	30 (1.79%)	232 (13.88%)
ショック・アナフィラキシー※9	0 (0.00%)	0 (0.00%)
過度の血圧低下・心室細動・心室頻拍※10	1 (0.06%)	6 (0.36%)
痛風・高尿酸血症※11	0 (0.00%)	151 (9.03%)
浮動性めまい※12	0 (0.00%)	25 (1.50%)
高カリウム血症※13	0 (0.00%)	29 (1.73%)
糖尿病・高血糖※14	0 (0.00%)	3 (0.18%)
緑内障※15	0 (0.00%)	10 (0.60%)
失神・意識消失※16	0 (0.00%)	1 (0.06%)
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）※17	0 (0.00%)	0 (0.00%)

MedDRA/J version (25.1)

※1：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】に包含される事象

※2：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】に包含される事象

※3：MedDRA　PT【低ナトリウム血症の急速補正】に包含される事象

※4：MedDRA　PT【浸透圧性脱髄症候群】に包含される事象

※5：MedDRA　SMQ狭義【血液量減少性ショック状態】，PT【脱水】【無尿】【乏尿】【尿流量減少】【尿量減少】【体重減少】に包含される事象

※6：MedDRA　SMQ狭義【塞栓および血栓】に包含される事象

※7：MedDRA　SMQ広義【急性腎不全】，HLT【腎不全および腎機能障害】，PT【腎障害】に包含される事象

※8：MedDRA　SMQ狭義【肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸】，SMQ狭義【肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害】，SMQ狭義【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）】，SMQ狭義【悪性肝臓腫瘍】，SMQ狭義【悪性度不明の肝臓腫瘍】，SMQ狭義【肝臓関連臨床検査，徴候および症状】，SMQ狭義【肝臓に関連する凝固および出血障害】に包含される事象

※9：MedDRA　SMQ広義【アナフィラキシー反応】，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】に包含される事象

※10：MedDRA　SMQ狭義【心室性頻脈性不整脈】，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】に包含される事象

※11：MedDRA　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】に包含される事象

※12：MedDRA　PT【浮動性めまい】【体位性めまい】に包含される事象

※13：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】に包含される事象

※14：MedDRA　SMQ狭義【高血糖／糖尿病の発症】に包含される事象

※15：MedDRA　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】に包含される事象

※16：MedDRA　HLT【意識障害ＮＥＣ】に包含される事象

※17：MedDRA　SMQ狭義【悪性および詳細不明の皮膚新生物】に包含される事象

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
低ナトリウム血症におけるトルバプタンの肝障害の潜在的リスクに関して，各国の添付文書の改訂を行った。	1) タイ 2) 台湾	1) タイにおいて，添付文書が改訂された。 2) 台湾において，添付文書が改訂された。	G-13000095	安全性
FDA の CDER は，トルバプタンの USPI に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医薬品安全性に係る変更を承認した。	アメリカ	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1097	G-17000295	安全性
FDA は，ジンアークの承認に伴い，JYNARQUE REMS の導入を要請し，JYNARQUE REMS への登録なくジンアークの ADPKD 患者への使用を禁じた。これを受けて同化合物の別販売名サムスカの USPI を改訂し，サムスカの ADPKD 患者への使用を禁ずる旨を追記した。	アメリカ	SAMSCA Labeling https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1097 JYNARQUE REMS https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/index.cfm?event=IndvRemsDetails.page&REMS=380	G-18000068	安全性
CCDS の改訂を受け，サムスカ及びジンアークの EU 添付文書に，市販後の使用経験より，ADPKD 患者において肝移植が必要となった急性肝不全について追記した。また，サムスカの EU 添付文書に，ベンザゼピン化合物又はその誘導体に対する過敏症及びアナフィラキシーショックのおそれを追記した。	イギリス	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000980/WC500098643.pdf	G-18000355	安全性

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
サムスカ 15mg 錠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追加するため台湾当局に医薬品承認事項変更申請を提出したが，心不全の治療に対する長期的な効果を検証する根拠が不十分として申請を却下された。	台湾	未公表	G-18000377	安全性/有効性
サムスカ及びジンアークの添付文書が改訂された。	カナダ	JINARC https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051992.PDF SAMSCA https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051954.PDF	G-19100578	安全性
US PLLR の記載ルールの変更に伴い，USPI が改訂された。	アメリカ	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1097	G-21000170	安全性
CCDS の改訂に伴い SmPC が改訂され，*in-vivo* 試験及び *in-vitro* 試験の結果に基づいた情報が追記された。	ドイツ	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/samsca	G-22000393	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
傾向スコアマッチング（1:2）にて，トルバプタン治療群はトルバプタン非治療群より心臓死が多かった。	Kubota Y, Asai K, Nakajima I, Noda T, Wada M, Ishibashi K, et.al. Clinical characteristics and outcomes in the heart failure patients with tolvaptan; from Asian HF registry Japanese cohort data. Journal of Cardiac Failure. 2017;23(10):S30 011-6	F-17000659	安全性
うっ血性心不全症例に対するトルバプタンの積極的使用は，超高齢患者でも有用であったが，高ナトリウム血症などの有害事象発現割合は，非超高齢患者よりも超高齢患者で明らかに高かった。	Takaishi A, Iida T, Kishinoue T, Mori H, Yamaji T, Tanimoto M, et al. Examination of the acute efficacy and safety about aggressive use of tolvaptan for early rising after admission in super-elder patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2021 Oct; 42 (Suppl 1).	F-21000754	安全性/有効性
急性非代償性心不全に対するトルバプタンと ARNI 併用治療において，トルバプタンと ARNI 併用群では ARNI 非併用群に比べてループ利尿薬の減量が大きく，高ナトリウム血症及び循環血液量減少により本剤中止に至った症例が多かった。	Makoto T, Tomoya S, Takahiro I, Hiroshi N, Sen Y, Tetsuya S, et al. Efficacy and Safety of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor to the Patients Treated with Tolvaptan: A Propensity-Score Matching Analysis. The 87th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS2023). 2023.	F-23000055	安全性/有効性
トルバプタン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 と有意に相関しており，特に血清ナトリウムと BUN が低値であることは，血清ナトリウムの急速補正を予測できる因子であった。	Morris JH, et al. Predictors of Rapid Correction of Hyponatremia Caused by the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone during Treatment with Tolvaptan. Journal of the American Society of Nephrology 2016; 27(00): 206A	F-23000150	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
投与前 uNGAL は，トルバプタンの短期的及び長期的有効性の有用な予測因子であり，トルバプタン投与後の急性腎障害発現率の予測に有用であった。	Nakai M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts the efficacy of tolvaptan for ascites in patients with liver cirrhosis. Journal of Gastroenterology 2023; 58(7):656-67	F-23000307	安全性/有効性
ADPKD 治療におけるトルバプタンによる水利尿は，治療の中止に至る要因となる可能性があり，トルバプタンによる相対的尿量増加は 45 歳未満及び eGFR が 60 mL/分/1.73m^2 以上の患者で有意に高く，多変量解析においては年齢と体重に相関していた。	Todorova P, et al. IMPACT OF TOLVAPTAN ON 24H-URINE VOLUME AND OSMOLALITY DURING THE UP-DOSING PHASE IN ADPKD PATIENTS: A SINGLE-CENTER STUDY. (Abstract Number: 4377) Nephrology Dialysis Transplantation 2023; 38(Supplement 1):i677	F-23000351	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：サムスカ使用成績調査（ADPKD）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	1672
副作用等の発現症例数	777
副作用等の発現割合	46.47%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	23 (1.38%)
菌血症	1 (0.06%)
膀胱炎	1 (0.06%)
上咽頭炎	2 (0.12%)
腹膜炎	2 (0.12%)
咽頭炎	1 (0.06%)
腎盂腎炎	2 (0.12%)
扁桃炎	1 (0.06%)
尿路感染	1 (0.06%)
感染性嚢腫	3 (0.18%)
腎嚢胞感染	7 (0.42%)
真菌性副鼻腔炎	1 (0.06%)
細菌性膀胱炎	1 (0.06%)
口腔ヘルペス	1 (0.06%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	4 (0.24%)
胃癌	1 (0.06%)
肺の悪性新生物	1 (0.06%)
前立腺癌	1 (0.06%)
肝癌	1 (0.06%)
血液およびリンパ系障害	9 (0.54%)
貧血	2 (0.12%)
播種性血管内凝固	1 (0.06%)
鉄欠乏性貧血	3 (0.18%)
汎血球減少症	1 (0.06%)
腎性貧血	3 (0.18%)
免疫系障害	1 (0.06%)
季節性アレルギー	1 (0.06%)
内分泌障害	2 (0.12%)
甲状腺機能亢進症	2 (0.12%)
代謝および栄養障害	268 (16.03%)
アシドーシス	1 (0.06%)
脱水	20 (1.20%)
糖尿病	1 (0.06%)
痛風	3 (0.18%)
高コレステロール血症	1 (0.06%)
高カリウム血症	18 (1.08%)
高ナトリウム血症	93 (5.56%)
高リン血症	4 (0.24%)
高トリグリセリド血症	3 (0.18%)
高尿酸血症	138 (8.25%)
低カルシウム血症	4 (0.24%)

低カリウム血症	2 (0.12%)
低ナトリウム血症	13 (0.78%)
代謝性アシドーシス	1 (0.06%)
脂質異常症	5 (0.30%)
高アルカリホスファターゼ血症	2 (0.12%)
食欲減退	7 (0.42%)
高脂血症	3 (0.18%)
精神障害	19 (1.14%)
不安	1 (0.06%)
うつ病	1 (0.06%)
不眠症	16 (0.96%)
中期不眠症	1 (0.06%)
統合失調症	1 (0.06%)
神経系障害	53 (3.17%)
自律神経失調	1 (0.06%)
小脳梗塞	1 (0.06%)
脳梗塞	3 (0.18%)
注意力障害	2 (0.12%)
浮動性めまい	21 (1.26%)
体位性めまい	4 (0.24%)
味覚不全	2 (0.12%)
頭部不快感	1 (0.06%)
頭痛	15 (0.90%)
感覚鈍麻	1 (0.06%)

くも膜下出血	2 (0.12%)
失神	1 (0.06%)
味覚障害	2 (0.12%)
眼障害	18 (1.08%)
眼精疲労	1 (0.06%)
白内障	1 (0.06%)
ドライアイ	2 (0.12%)
眼痛	2 (0.12%)
緑内障	7 (0.42%)
開放隅角緑内障	1 (0.06%)
網膜動脈閉塞	1 (0.06%)
視力低下	1 (0.06%)
正常眼圧緑内障	2 (0.12%)
耳および迷路障害	2 (0.12%)
耳鳴	1 (0.06%)
頭位性回転性めまい	1 (0.06%)
心臓障害	7 (0.42%)
不整脈	1 (0.06%)
上室性不整脈	1 (0.06%)
徐脈	1 (0.06%)
期外収縮	1 (0.06%)
動悸	1 (0.06%)
頻脈	1 (0.06%)
心室性期外収縮	1 (0.06%)
左室肥大	1 (0.06%)
血管障害	19 (1.14%)
大動脈解離	1 (0.06%)
拡張期高血圧	1 (0.06%)
高血圧	13 (0.78%)
低血圧	4 (0.24%)
起立性低血圧	1 (0.06%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (0.72%)
咳嗽	3 (0.18%)
発声障害	1 (0.06%)
呼吸困難	1 (0.06%)
肺塞栓症	2 (0.12%)
上気道の炎症	2 (0.12%)
咳喘息	1 (0.06%)
口腔咽頭痛	2 (0.12%)
胃腸障害	82 (4.90%)
腹部不快感	5 (0.30%)
腹部膨満	9 (0.54%)
腹痛	4 (0.24%)
下腹部痛	1 (0.06%)
上腹部痛	8 (0.48%)
便秘	19 (1.14%)
下痢	12 (0.72%)
消化不良	4 (0.24%)
鼓腸	1 (0.06%)
胃炎	1 (0.06%)
胃食道逆流性疾患	10 (0.60%)
舌炎	1 (0.06%)
舌痛	1 (0.06%)
大腸穿孔	1 (0.06%)

口唇乾燥	1 (0.06%)
悪心	16 (0.96%)
口腔内痛	1 (0.06%)
口内炎	2 (0.12%)
上部消化管出血	1 (0.06%)
嘔吐	3 (0.18%)
大腸ポリープ	1 (0.06%)
痔出血	1 (0.06%)
軟便	1 (0.06%)
肝胆道系障害	221 (13.22%)
急性肝不全	1 (0.06%)
肝機能異常	160 (9.57%)
脂肪肝	1 (0.06%)
急性肝炎	1 (0.06%)
高ビリルビン血症	2 (0.12%)

肝障害	53 (3.17%)
薬物性肝障害	11 (0.66%)
皮膚および皮下組織障害	23 (1.38%)
脱毛症	2 (0.12%)
皮膚炎	1 (0.06%)
薬疹	3 (0.18%)
皮膚乾燥	2 (0.12%)
湿疹	1 (0.06%)
爪の障害	1 (0.06%)
そう痒症	6 (0.36%)
発疹	4 (0.24%)
そう痒性皮疹	1 (0.06%)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.06%)
蕁麻疹	1 (0.06%)
中毒性皮疹	1 (0.06%)
筋骨格系および結合組織障害	27 (1.61%)
関節痛	2 (0.12%)
関節炎	2 (0.12%)
背部痛	11 (0.66%)
側腹部痛	2 (0.12%)
筋障害	1 (0.06%)
筋痙縮	7 (0.42%)
横紋筋融解症	2 (0.12%)
関節リウマチ	1 (0.06%)
筋骨格硬直	1 (0.06%)
腎および尿路障害	157 (9.39%)
排尿困難	1 (0.06%)
血尿	12 (0.72%)
緊張性膀胱	1 (0.06%)
夜間頻尿	20 (1.20%)
頻尿	31 (1.85%)
多尿	15 (0.9%)
蛋白尿	3 (0.18%)
腎障害	2 (0.12%)
腎不全	11 (0.66%)
腎臓痛	1 (0.06%)
尿閉	2 (0.12%)
腎後性腎不全	1 (0.06%)
腎嚢胞出血	5 (0.3%)
腎機能障害	53 (3.17%)
慢性腎臓病	7 (0.42%)
腹圧性尿失禁	1 (0.06%)
急性腎障害	3 (0.18%)
腎前性腎不全	2 (0.12%)
末期腎疾患	1 (0.06%)
尿管結石症	1 (0.06%)
生殖系および乳房障害	6 (0.36%)
良性前立腺肥大症	1 (0.06%)
膀胱瘤	1 (0.06%)
月経中間期出血	1 (0.06%)
前立腺炎	1 (0.06%)
子宮脱	1 (0.06%)
勃起不全	2 (0.12%)
重度月経出血	1 (0.06%)

一般・全身障害および投与部位の状態	158 (9.45%)
無力症	1 (0.06%)
胸部不快感	1 (0.06%)
胸痛	2 (0.12%)
状態悪化	1 (0.06%)
不快感	1 (0.06%)
疲労	2 (0.12%)
異常感	1 (0.06%)
倦怠感	12 (0.72%)
浮腫	2 (0.12%)
末梢性浮腫	4 (0.24%)
疼痛	1 (0.06%)
発熱	4 (0.24%)
口渇	135 (8.07%)

臨床検査	132 (7.89%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.06%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.54%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.06%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (0.78%)
血中アルブミン減少	2 (0.12%)
血中クロール増加	3 (0.18%)
血中コレステロール増加	1 (0.06%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (0.72%)
血中クレアチニン異常	1 (0.06%)
血中クレアチニン増加	21 (1.26%)
血中ブドウ糖増加	1 (0.06%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.18%)
血液浸透圧上昇	2 (0.12%)
血中カリウム増加	4 (0.24%)
血圧低下	1 (0.06%)
血圧上昇	2 (0.12%)
血中ナトリウム増加	10 (0.6%)
血中トリグリセリド減少	1 (0.06%)
血中トリグリセリド増加	8 (0.48%)
血中尿素増加	17 (1.02%)
血中尿酸増加	12 (0.72%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.06%)
心電図異常	1 (0.06%)
心電図ＱＴ延長	1 (0.06%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (1.32%)
糸球体濾過率減少	3 (0.18%)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.06%)
ヘマトクリット減少	2 (0.12%)
ヘモグロビン減少	2 (0.12%)
眼圧上昇	5 (0.3%)
臨床検査異常	1 (0.06%)
肝機能検査異常	2 (0.12%)
血小板数減少	2 (0.12%)
赤血球数減少	1 (0.06%)
体重減少	3 (0.18%)
体重増加	2 (0.12%)
白血球数減少	1 (0.06%)
尿中蛋白陽性	2 (0.12%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.06%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.12%)
尿量増加	3 (0.18%)
肝酵素上昇	16 (0.96%)
血中尿酸異常	1 (0.06%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.06%)
肝機能検査値上昇	3 (0.18%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (0.30%)
上顆炎	1 (0.06%)
転倒	1 (0.06%)
瘢痕ヘルニア	1 (0.06%)
関節脱臼	1 (0.06%)
肋骨骨折	1 (0.06%)
硬膜下血腫	1 (0.06%)

MedDRA/J version（25.1）