

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>要望者<br/>(該当するものにチェックする。)</p>          | <p><input checked="" type="checkbox"/> 学会<br/>(学会名； 日本内分泌学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体<br/>(患者団体名； )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人<br/>(氏名； )</p>  |  |
| <p>優先順位</p>                              | <p>1 位 (全 1 要望中)</p>  |  |
| <p>要望する医薬品</p>                           | <p>成分名<br/>(一般名)</p>  | <p>トルバプタン</p>                                |
|  | <p>販売名</p>  | <p>サムスカ錠 7.5 mg、 15 mg</p>                   |
|  | <p>会社名</p>  | <p>大塚製薬株式会社</p>                              |
|  | <p>国内関連学会</p>   | <p>(選定理由)</p>                                |
| <p>未承認薬・適応外薬の分類<br/>(該当するものにチェックする。)</p> | <p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> |  |
| <p>要望内容</p>                              | <p>効能・効果<br/>(要望する効能・効果について記載)</p>  | <p>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</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | する。)   |  |
|   | 用法・用量<br>(要望する用法・<br>用量について記載<br>する。)  | 7.5 mg～15 mg, 最大 30 mg まで                    |
|   | 備 考<br>(該当する場合は<br>チェックする。)  | <input type="checkbox"/> 小児に関する要望<br>(特記事項等) |
| 希少疾病用<br>医薬品の該<br>当性 (推定対<br>象患者数、推定<br>方法について<br>も記載する。)                                 | 約 <u>1,700</u> 人 (推計患者数)<br><推定方法><br>厚生科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 特定疾患治療研究<br>事業未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究班. 総括研究<br>報告. In:平成 11 年度研究業績集-最終報告書- ; 2000 :p10-4  |  |
| 国内の承認<br>内容 (適応外<br>薬のみ)  | (効能・効果及び用法・用量を記載する)<br>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<br>貯留<br>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<br>貯留  |  |
| 「医療上の<br>必要性に係<br>る基準」への<br>該当性<br>(該当するも<br>のにチェック<br>し、該当すると<br>考えた根拠に<br>ついて記載す<br>る。) | 1. 適応疾病の重篤性<br><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)<br><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患<br>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br>SIADH による低 Na 血症は重篤な臨床徴候を引き起こす。血清 Na<br>値が 110mEq/l 以下では、意識障害、精神不穏、仮性球麻痺、低体<br>温、痙攣発作など重篤な中枢神経症状や所見がみられる。ときに<br>不可逆性の症候となりその治療は極めて重要である。<br><br>2. 医療上の有用性<br><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない<br><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比<br>べて明らかに優れている<br><br>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医<br><input checked="" type="checkbox"/> 療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると<br>考えられる<br>(上記の基準に該当すると考えた根拠)<br>SIADH は、いろいろな原因により非浸透圧性に抗利尿ホルモン (バソ<br>プレシン) の分泌を亢進させて体液貯留を引き起こし、著しい低 Na 血<br>症を招来する。バソプレシンは腎集合尿細管の V2 受容体に結合して、 |  |

|    |   |
|----|---|
|    | <p>水の透過性を亢進する。トルバプタンは、バソプレシンの V2 受容体結合を競合的に阻害して、水利尿を促進させる特異的なバソプレシン V2 受容体拮抗薬である。米国では SIADH を含む低 Na 血症の治療薬、欧州では SIADH の治療薬として認可され、その有用性は実証済みである。わが国では、トルバプタンはうっ血性心不全や肝硬変など浮腫性疾患の体液貯留の治療に用いられている。しかし、現況ではトルバプタンは SIADH の治療には未適応である。トルバプタンはその作用機序から SIADH の特効薬で国外での有用性を踏まえ、国内での適応拡大は SIADH 患者とともに内分泌学会会員の悲願である。</p> |
| 備考 |   |

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州 |   |   |
|  | [欧米等 6 か国での承認内容]  |   |   |
|  |   | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)   |   |
|  | 米国  | 販売名 (企業名)   | Samsca  |
|  |   | 効能・効果   | 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の治療 |
|  |   | 用法・用量   | 1 日 1 回 15 mg → 30 mg, 最大 60 mg                         |
|  |   | 備考  | 入院下で投与を開始又は再開し、血清ナトリウム濃度をモニタリングすること。                    |
|  | 英国  | 販売名 (企業名)   | Samsca  |
|  |   | 効能・効果   | 成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療                             |
|  |   | 用法・用量   | 1 日 1 回 15mg で開始, 最大 60mg                               |
| 備考   |   | 血清 Na 濃度を治療開始後 4~6 時間以内にモニターを開始すること。最初の 1~2 日および血清 Na 濃度と体液量が安定する用量になるまでは少なくとも 6 時間ごとにモニターすること。 |   |
| 独国   | 販売名 (企業名)   | Samsca  |   |
|  | 効能・効果   | 成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療   |   |
|  | 用法・用量   | 1 日 1 回 15mg で開始, 最大 60mg   |   |

|    |           |   |
|----|-----------|---|
|    | 備考        | 血清 Na 濃度を治療開始後 4~6 時間以内にモニターを開始すること。最初の 1~2 日および血清 Na 濃度と体液量が安定する用量になるまでは少なくとも 6 時間ごとにモニターすること。 |
| 仏国 | 販売名 (企業名) | Samsca  |
|    | 効能・効果     | 成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療   |
|    | 用法・用量     | 1 日 1 回 15mg で開始, 最大 60mg   |
|    | 備考        | 血清 Na 濃度を治療開始後 4~6 時間以内にモニターを開始すること。最初の 1~2 日および血清 Na 濃度と体液量が安定する用量になるまでは少なくとも 6 時間ごとにモニターすること。 |
| 加国 | 販売名 (企業名) | Samsca  |
|    | 効能・効果     | 血清ナトリウム濃度が 130 mEq/L 未満又は症候性の低ナトリウム血症などの臨床的に重大な非体液減少型の低ナトリウム血症の治療                               |
|    | 用法・用量     | 1 日 1 回 15 mg →30 mg, 最大 60 mg  |
|    | 備考        | 血清 Na 濃度を厳密にモニターできる施設で投与開始すること。   |
| 豪国 | 販売名 (企業名) | Samsca  |
|    | 効能・効果     | 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の治療  |
|    | 用法・用量     | 1 日 1 回 15 mg で開始, 最大 60 mg   |
|    | 備考        |   |

欧米等 6 か国での標準的使用状況  
 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国  英国  独国  仏国  加国  豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

| 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) |   |
|--------------------------------|---|
| 米国                             | <del>ガイドライン名</del>                        |
|                                | <del>効能・効果<br/>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</del> |
|                                | <del>用法・用量<br/>(または用法・用量に関連のあ</del>       |

|  |    |                                       |  |
|--|----|---------------------------------------|--|
|  |    | る記載箇所)                                |  |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|  |    | 備考                                    |  |
|  | 英国 | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|  |    | 備考                                    |  |
|  | 独国 | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|  |    | 備考                                    |  |
|  | 仏国 | ガイドライ<br>ン名                           |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所) |  |
|  |    | ガイドライン<br>の根拠論文                       |  |
|  |    | 備考                                    |  |
|  | 加国 | ガイドライ<br>ン名                           |  |

|  |    |                               |  |
|--|----|-------------------------------|--|
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  | 豪州 | ガイドライン名                       |  |
|  |    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  |
|  |    | ガイドラインの根拠論文                   |  |
|  |    | 備考                            |  |
|  |    |                               |  |

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 検索方法：Medline（キーワード：tolvaptan and SIADH，検索時期：2013年12月6日），

文献・成書等の選定理由：無作為化比較試験

<海外における臨床試験等>

(1) Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, et al. for the SALT investigators (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. N Engl J Med 355: 2099-2112.

多様な基礎疾患（心不全，肝硬変，SIADH 等）により生じた体液正常型又は体液貯留型の低ナトリウム血症患者（血清 Na 濃度 < 135 mEq/L を伴う 18 歳以上の被験者）に，トルバプタン（用量漸増）又はプラセボを 30 日間投与した（トルバプタン 225 例，プラセボ 223 例）。

・主要評価項目である血清 Na 濃度は、投与 4 日目および 30 日目までの平均

変化量（1日 AUC）で示した。トルバプタン群では、4日目、30日目いずれでも血清 Na 濃度がプラセボ群に比べて有意に増加した（ $p < 0.0001$ ）。

・低ナトリウム血症（135 mEq/L 未満）の患者では、プラセボ群と比較して、トルバプタン群で、初回投与の 8 時間後から統計的有意に血清 Na 濃度が上昇し、30 日間持続した。

(2) Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, et al. for the SALT investigators. (2011) Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 164: 725-732.

上記論文（*N Eng J Med* 355: 2099-2112）の対象患者の内、SIADH と診断された 110 例（トルバプタン 52 例、プラセボ 58 例）のサブグループ解析の結果により、以下のことが示された。

・主要評価項目である、血清 Na 濃度のベースラインから 4 日目まで及び 30 日目までの平均変化量（1日 AUC）について、トルバプタン群では、プラセボに比較して統計学的に有意に（ $p < 0.0001$ ）血清 Na が上昇した。

・プラセボ群と比較して、トルバプタン群で、初回投与の 8 時間後から統計的有意に血清 Na 濃度が上昇し、30 日間持続した。

<日本における臨床試験等\* >

1) 該当する試験はない。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

(3) Ruediger W. Lehrich, David I. Ortiz-Melo, Mehul B. Patel, and Arthur Greenberg, Role of Vaptans in the Management of Hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 62: 364-376.

低 Na 血症をきたす疾患におけるバソプレシン分泌過剰と、バソプレシン受容体拮抗薬の有用性を解説。

(4) 石川三衛： バソプレシン(AVP)の異常とその治療—AVP 製剤, AVP 受容体拮抗薬 *日本内科学会雑誌* 101: 993-999, 2012.

バソプレシン分泌過剰の疾患の治療におけるバソプレシン拮抗薬の位置付けを解説。現況と今後の課題を明確にした。

(5) 石川三衛： バソプレシン製剤と受容体拮抗薬の概要 *Fluid Management Renaissance* 1: 123-129, 2011.

バソプレシンの製剤と拮抗薬の現況を解説。バソプレシン受容体拮抗薬治療の適応について論じた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Harrison's Practice, SIADH

低 Na 血症、SIADH の治療。この中にトルバプタン治療を記載。

2) The Merck Manual (<http://www.merckmanuals.com/professional/>)

低 Na 血症の治療，SIADH の治療にトルバプタンの有用性を記載。

<日本における教科書等>

1) 該当する教科書はない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

(6)米国：

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns TH (2013) Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. Am J Med 126: S5-S41.

低 Na 血症をきたす疾患の診断とその治療についてのガイドライン。特に、バソプレシン受容体拮抗薬の適応と有用性を論じた。

<日本におけるガイドライン等>

1) 該当するガイドラインはない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 鹿児島市医師会病院 川添晋，SIADH を合併した難治性心不全に対してトルバプタンが著効した1例，2011年日本内科学会九州地方会例会

本邦では、心不全治療にトルバプタンは認可されているが、本例ではSIADH を併発した心不全にトルバプタンを使用し、有効であった。

2) 聖路加国際病院 小板橋賢一郎，聖路加国際病院でギラン・バレー症候群にSIADH を合併した症例の検討，2012年日本腎臓学会

SIADH をきたした症例にトルバプタンを使用した症例報告。

3) 日野市立病院 村上円人，悪性胸膜中皮腫に合併したSIADH にトルバプタン少量投与が有効であった1例，2011年日本腎臓学会

SIADH をきたした症例にトルバプタンを使用。低 Na 血症の改善に有用であった症例報告。

4) 自治医科大学附属さいたま医療センター 山下武志、胃動脈瘤破裂後のSIADH にトルバプタンが有効であった1例、2013年臨床内分泌代謝 Update、Intern Med (in press)

胃動脈破裂後、脳血管の攣縮からSIADH を発症。著しい低 Na 血症が少量のトルバプタンで正常化できた症例。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について



<要望効能・効果について>

1) SIADH による低 Na 血症。バソプレシンの分泌過剰症である本症はトルバプタンが最適の治療薬であり、本要望はきわめて妥当である。

<要望用法・用量について>

1) 1日1回 7.5 mg – 15 mg で開始、最大 30 mg。

<臨床的位置づけについて>

1) 前述したように SIADH の病態生理は、過剰に分泌されたバソプレシンが腎集合尿細管の V2 受容体に結合して、水透過性を亢進させる。トルバプタンは特異的なバソプレシン V2 受容体拮抗薬であるので、SIADH 治療の第 1 選択薬として位置づけるのがきわめて妥当と考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

血清 Na 濃度が 135 mEq/l 未満の SIADH 患者にトルバプタンを投与する。指標は、利尿の促進（尿量、尿浸透圧の変化）、血清 Na 濃度、血漿浸透圧の変化、体重の変化で評価する。副次項目として、尿中 Na 排泄の変化、臨床徴候の変化を調べる。投与期間は欧米の治験内容に従って 30 日間持続投与としたい。

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

(1) Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, et al. for the SALT investigators (2006) Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist for hyponatremia. N Engl J Med 355: 2099-2112.

(2) Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, et al. for the SALT investigators. (2011) Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol 164: 725-732.

(3) Ruediger W. Lehrich, David I. Ortiz-Melo, Mehul B. Patel, and Arthur Greenberg, Role of Vaptans in the Management of Hyponatremia. Am J Kidney Dis. 62: 364-376.

(4) 石川三衛： バソプレシン(AVP)の異常とその治療—AVP 製剤, AVP 受容体拮抗薬 日本内科学会雑誌 101: 993-999, 2012.

(5) 石川三衛： バソプレシン製剤と受容体拮抗薬の概要 Fluid Management Renaissance 1: 123-129, 2011.

(6) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns TH (2013)

Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. Am J Med 126: S5-S41.