

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 4 月 27 日

医薬品名	コニバプタン（米国での販売名：Vaprisol）
概要	アルギニン・バソプレシン受容体拮抗薬（注射剤）
対象疾病	低ナトリウム血症
外国承認状況	米国（体液正常型の低ナトリウム血症（入院患者））
<p>[対象疾病について]</p> <p>「体液正常型の低ナトリウム血症」は、脱水や浮腫といった細胞外液量の異常が臨床的に認められない状況における低ナトリウム血症全般を示す。原因疾患としては、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、甲状腺機能低下症、Addison病、糖質コルチコイド欠乏症に加え、抗利尿ホルモン（ADH）分泌あるいは作用を増強させる薬剤（ニコチン、バルビツール、SSRIを含む各種抗精神病薬など）の影響による場合などがある。さらにSIADHの原因疾患として、肺癌を初めとする悪性腫瘍（特に肺小細胞癌のようなADH分泌性腫瘍）、頭蓋内病変（腫瘍、出血、炎症など）などが知られているが、特発性のSIADHもみられることがある。すなわち、原因疾患は多岐に渡り、臨床現場では比較的良好に観察される病態といえる。なお、わが国では塩酸モザバプタン（大塚製薬）が平成13年8月に「バソプレシン分泌不適切症候群における低ナトリウム血症の改善」を効能効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、特発性のSIADHについては希少疾病と考えると良いと思われる。</p> <p>「体液正常型の低ナトリウム血症」の治療の基本は原疾患の治療もしくは原因と思われる薬剤の除去である。また、無症状の低ナトリウム血症は飲水制限、利尿薬投与、食塩摂取で治療可能なことが多い。但し、血清ナトリウム濃度が115mEq/L以下になると痙攣、昏睡等の中樞神経症状を起し、適切に治療されないと死に至る場合もあることから、中樞神経症状を伴う重篤あるいは急激な血清ナトリウムの低下を認める場合は、速やかな補正が必要である。</p> <p>一方、血清ナトリウムの補正にも危険が伴う。血清ナトリウム濃度の急速な上昇(&gt;12mEq/L)はcentral pontine myelolysis（橋中央ミエリン融解）を引き起こし、重篤な神経後遺症を起すことが報告されている。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤は抗利尿ホルモンであるバソプレシンのV1AおよびV2受容体のアンタゴニストである。現在、わが国で低ナトリウム血症を効能効果として上市されている医薬品はない。なお、前述の塩酸モザバプタンは非ペプチド性のバソプレシンV2受容体拮抗薬であり、本剤の同種同効薬といえる。</p> <p>米国添付文書によると、海外で実施されたプラセボ対照二重盲検試験は、悪性腫瘍、高血圧、急性心筋梗塞等様々な疾患などの種々の基礎疾患による、あるいは原因不明の体液正常型の低ナトリウム血症患者56名に対して実施された。治療前血清Naは115~130 mEq/L（平均値124 mEq/L）であった。被験者はプラセボ群（21名）、本剤40mg/day（18名）、本剤80mg/day（17名）の3群に割り付けられ、それぞれ4日間投与された。本剤40mg/day群では52%が、プラセボ群では28%がそれぞれ血清ナトリウム濃度4mEq/L以上の上昇を示し、本剤40mg/day</p>	

群における治療2日目および4日目の血清ナトリウム濃度の上昇はプラセボ群に比べて有意に高かった。また、本剤 20mg/day と 40mg/day のオープンラベル比較試験が実施されたが、20mg/day 群が 11 名に対して 40mg/day 群が 93 群であり、統計解析結果は示されていない。

治験中の有害事象として、投与部位の疼痛、静脈炎等が 15～20%報告された。また、本剤 20～40mg/day を投薬された患者の約 9%に急速な血清ナトリウム濃度の急激な上昇 (>12mEq/L) が認められた(神経症状の出現はみられず)。肝機能障害、腎機能障害および高齢者で血中濃度が上昇する可能性が指摘されている。また本剤と CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤およびジゴキシンとの相互作用が指摘されている。

なお、本剤のうっ血性心不全患者に対する有効性及び安全性は確立されなかったとの記載が米国添付文書にみられるが、その根拠となるべき詳細データは示されていない。

#### [検討結果]

本剤は非常に重篤な中枢神経症状を有する体液正常型の低ナトリウム血症の患者に対してナトリウム補正のために短期間(海外治験では4日間)投与する目的で開発、承認された。わが国においては同種同効薬である塩酸モザバプタン(経口剤)が近い将来に承認される見込みであり、本剤とは剤型が異なるものの、臨床現場のニーズはある程度塩酸モザバプタンによって満たされる可能性がある。但し、注射剤である本剤は意識障害等のある患者等にも投与できるという利点があることから、わが国における有効性、安全性を注意深く検討しつつ開発を進めるべきと考える。