

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大塚製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-41
	成分名 (一般名)	トルバプタン
	販売名	サムスカ錠 7.5 mg, 15 mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	7.5 mg～15 mg, 最大 30 mg まで
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法につ	約 1700 人 (推計患者数) <推定方法>	

いても記載する。)	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. 総括研究報告. In:平成 11 年度研究業績集-最終報告書- ; 2000 :p10-14
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) SIADH の患者では、不適切に分泌された抗利尿ホルモンであるアルギニンバソプレシン (AVP) が水分貯留を起こし、その結果、希釈性低ナトリウム血症を来す。軽度の低ナトリウム血症は無症状である場合もあるが、放置すれば徐々に悪化し、中枢神経症状 (食欲低下, 頭痛, 傾眠, 嘔気・嘔吐, 昏睡, 痙攣) を呈するようになることから、経過は学会からの要望にあるように「その他日常生活に著しく影響を及ぼす疾患」と考えるが、低ナトリウム血症の程度が更に進むと、最終的には脳浮腫により死に至る事もあるため「ア」を選択した。

<p>該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医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考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>SIADH は、過剰に分泌された AVP が V₂ 受容体を介し、腎集合管での水再吸収を促進することにより水分貯留を生じ、希釈性の低ナトリウム血症をきたす症候群である。SIADH における低ナトリウム血症に対する有効な治療としては、主に水分制限および高張食塩水の投与があるが、それらの治療には限界がある。AVP V₂ 受容体拮抗作用を有する本剤は、SIADH における低ナトリウム血症患者において、電解質排泄の増加を伴わず水利尿を示すことから、有力な治療選択肢となる。トルバプタンは、これまで実施した臨床試験成績から速やかにかつ持続的な効果発現が期待でき、安全性に関しても大きな問題は認められていない。本薬は米国では SIADH を含む低ナトリウム血症の治療薬、欧州では SIADH による低ナトリウム血症の治療薬として認可されており、教科書、ガイドライン、Peer Review 等の記載状況から、海外では標準的治療法に位置づけられていると考えられる。本邦では、本剤は心不全における体液貯留や肝硬変における体液貯留など、他の適応での使用経験が蓄積されており、本剤の安全性に関する情報も豊富に存在する。</p> <p>国内外における SIADH における低ナトリウム血症に対する治療に関して、大きな環境の違いはなく、本邦においても、トルバプタンは SIADH における低ナトリウム血症に対する有用な治療薬になると考えられる。</p>
<p>備考</p>	<p>希少疾病医薬品の指定を要望する。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p> <p>学会要望以外に追加する情報はない。</p> <table border="1" data-bbox="405 1921 1378 2016"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> </table>		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)	
	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)						

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		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〕
 欧米等6か国では要望内容について承認されている。

	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	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （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	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (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	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (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	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (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			
加国	ガイドライ ン名		
	効能・効果 (または効 能・効果に関連		

		のある記載箇所)	
		用法・用量 (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	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (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>

検索方法：PubMed（キーワード：tolvaptan and SIADH，検索時期：2015年1月7日）

無作為化比較試験としては、学会要望に記載された SALT 試験（海外で実施されたトルバプタンの SIADH 患者を対象としたピポタル試験）に関する 2 報（Schrier RW, et al. : N Engl J Med 355:2099, 2006, Verbalis JG, et al. : Eur J Endocrinol 164:724, 2011）と、2014年に報告された下記文献 1）が該当する。また、非盲検の長期投与試験として、下記文献 2）が該当する。

<海外における臨床試験等>

1) Shi Chen, Jia-Jun Zhao, Nan-Wei Tong, Xiao-Hui Guo, Ming-Cai Qiu, Gang-Yi Yang, Zhi-Min Liu, Jian-Hua Ma, Zhen-Wen Zhang, Feng Gu (2014) Randomized, double blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tolvaptan in Chinese patients with hyponatremia caused by SIADH. J Clin Pharmacol 10:1002

【試験の概略】

中国において、非急性かつ細胞外液量減少を伴わない SIADH 患者（血清 Na 濃度 < 135 mEq/L を伴う 18 歳から 75 歳の被験者）に、トルバプタン（用量漸増：15 mg/day, 30 mg/day, 60 mg/day）又はプラセボを 7 日間投与した（プラセボ群 24 例<完了例 18 例>, トルバプタン群 21 例<完了例 19 例>）二重盲検試験。治験薬投与開始時には、水分制限は実施していない。

【試験結果】

- 主要評価項目は、投与 4 日目及び 7 日目における血清ナトリウム濃度のベースラインからの平均変化量（1 日 AUC）とした。投与 4 日目の血清ナトリウム濃度の変化量はプラセボ群 1.9 ± 2.9 mmol/L, トルバプタン群 8.1 ± 3.6 mmol/L であった。投与 7 日目の血清ナトリウム濃度の変化量は、プラセボ群 2.5 ± 3.9 mmol/L, トルバプタン群 8.6 ± 3.9 mmol/L であった(ANCOVA, $P < 0.001$)。
- 投与 4 日目及び 7 日目における血清ナトリウム濃度が正常化した患者の割合は、トルバプタン群で有意に優れていた。
- 治験薬投与期間中において、1 日尿量はプラセボ群よりもトルバプタン群で多かった。
- 最も高頻度に見られた有害事象は、口内乾燥と口渇であった。

以上の結果から、トルバプタン（15-60 mg/日）を低ナトリウム血症を有するアジア系（中国人）の SIADH 患者に投与した場合でも、安全性に特に問題はなく、欧米のデータと同程度に血清ナトリウム濃度を上昇させ、SIADH における低ナトリウム血症の治療において、有用であることが示された。

2) Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 2010;21:705-12.

【試験の概略】

SALT 試験 (SALI-1 及び SALT-2, N Engl J Med 355: 2099-2112) に参加した SIADH を含む低ナトリウム血症患者（111 例）に、トルバプタン（15-60 mg/日）を最長 214 週（平均 701 日）投与した非盲検の継続投与試験。

【試験結果】

- ・ 平均血清ナトリウム濃度は、ベースラインの 130.8 mmol/L から継続投与期間を通じて 135 mmol/L 以上に上昇した。
- ・ 最も高頻度に見られた副作用は、頻尿、口渇、疲労、口内乾燥、多飲、多尿であった。

以上の結果から、低ナトリウム患者にトルバプタンを長期投与するにより、安全性上大きな問題なく、血清ナトリウム濃度の上昇を維持できることが示された。

<日本における臨床試験等*>

- 1) 該当する情報はない。

※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

学会要望の記載内容に追加して、SIADH の病態やトルバプタンを含むバソプレシン受容体拮抗薬による治療に関して記載された総説 9 報を記載した

- 1) Peri A, Giuliani C. Management of euvoletic hyponatremia attributed to SIADH in the hospital setting. *Minerva Endocrinol.* 2014;39:33-41

低ナトリウム血症の発症原因、従来の治療法、バソプレシン受容体拮抗薬による治療等について解説されている。トルバプタンの臨床における使用は効果的であり、SIADH における低ナトリウム血症の補正に対して、一般的に安全な治療と認められていると記載されている。

- 2) Peter Gross. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012; 3(2):61-73

SIADH の病態、診断、治療等について要約されている。トルバプタンに関しては、臨床試験の結果について紹介され、安全性も許容される範囲内であり、血清ナトリウム濃度を上昇させる効果的な薬剤であると記載されている。

- 3) Pasquale Esposito, Giovanni Piotti, Stefania Bianzina, Yehuda Malul, Antonio Dal Canton. The syndrome of inappropriate antidiuresis: pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract.* 2011; 119: 62-73

トルバプタンの臨床試験結果について紹介されている。バソプレシン受容体拮

抗薬について、軽度から中等度の低ナトリウム血症に対する有効で安全な治療手段を臨床医に提供すると記載されている。

4) Claudia Petereit, Okan Zaba, Ishak Teber, Heike Lüders and Christian Grohé. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. BMC Pulmonary Medicine. 2013;13:55-60

トルバプタンは肺小細胞癌が原因のSIADHによる低ナトリウム血症患者の ECOG-performance (Eastern Cooperative Oncology Groupによって作成された全身症状の指標) を改善させる。重症な低ナトリウム血症において、不安定な臨床状態が原因による入院や入院期間の延長を回避でき、患者の効果的な管理を行える。これらのことは、胸部癌患者の管理における新しい洞察を与え、専門家にとっては興味深いと記載されている。

5) Alessandro Peri, Christian Combe. Considerations regarding the management of hyponatraemia secondary to SIADH. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.2012;26:16-26

SIAHD 患者に対する高張食塩水の治療は、急速な補正に伴う浸透圧性脱髄の原因となる。水分制限のような他の一般的な治療はあまり満足を得られない。トルバプタンのようなバソプレシン受容体拮抗薬は、SIADH による低ナトリウム患者のナトリウム濃度補正の選択肢になると記載されている。

6) Alessandro Peri. The Use of Vaptans in Clinical Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1321-1332

バソプレシン受容体拮抗薬は高い安全性プロファイルを持っているが、使用開始は入院下で行い、過度の急速な血清ナトリウム濃度の補正を避けるため、使用開始は入院下で行うべきである。バソプレシン受容体拮抗薬は体液正常及び体液過剰の低ナトリウム血症に対して、新しい効果的な手段として考えることができる」と記載されている。

7) Maurice Laville, Volker Burst, Alessandro Peri, Joseph G. Verbalis. Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): therapeutic decision-making in real-life cases. Clin Kidney J.2013;6(Suppl 1):1-20

水分制限や高張食塩水の投与など、これまで伝統的に行われてきた治療法の限

界と、それらの治療にバソプレシン受容体拮抗薬を治療に組み入れることにより、これまでの治療の限界を克服する可能性について事例を挙げて説明している。

8) Ruediger W. Lehrich, David I. Ortiz-Melo, Mehul B. Patel, Arthur Greenberg. Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2013; 62(2):364-376

低ナトリウム血症の病態およびトルバプタンを含むバソプレシン受容体拮抗薬に関して要約されている。また、事例として、肺小細胞癌が原因の SIADH にトルバプタンが投与され、血清ナトリウム濃度の改善が認められた症例に関して紹介されている。

9) Jorge J. Castillo, Marc Vincent, Eric Justice. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. The Oncologist. 2012; 17:756-765

水分制限が不十分な場合、薬理的な治療が必要となる。バソプレシン受容体拮抗薬であるトルバプタンは、その作用機序に基づき SIADH による低ナトリウム血症の補正を行う事が出来ると記載されている。

(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) 福井 次矢, 黒川 清 監修:ハリソン内科学 第4版 P.2515 (メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013): Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition 2011 (最新版) の邦訳版 (学会要望に記載済)

バソプレシン受容体拮抗薬は、自由水の尿中排泄の増加が用量依存的にみられ、軽度の水分制限と併用すると、体内の水分を減らし低ナトリウム血症を補正すると記載されている。

2) Glenn M. Chertow MD et al: Brenner and Rector's The Kidney Nine Edition Chapter 15 2011 P.583

これまで慣習的に行われてきた低ナトリウム血症の治療は、AVP 濃度上昇が認められる低ナトリウム血症に対して、直接的な治療を行うことが出来ないが、バソプレシン受容体拮抗薬の登場で治療が可能になったと記載されている。

3) Shlomo Melmed et al: Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition 2011 P.315

SIADH における低ナトリウム血症の治療薬として、バソプレシン受容体拮

抗薬の項が設けられており、その中でトルバプタンに関しても記載されている。急速な血清ナトリウム濃度の補正が必要ではない慢性の SIADH における低ナトリウム血症では、水分制限やバソプレシン受容体拮抗薬で治療すべきと記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 矢崎義雄 編集：内科学第 10 版 P.1587 (朝倉書店, 2013)
バソプレシン受容体拮抗薬は SIADH による低ナトリウム血症の補正に有効であることが記載されている。
- 2) 高久史麿, 尾形悦郎, 黒川清, 矢崎義雄 編集：新臨床内科学第 9 版 P.772 (医学書院, 2009)
バソプレシン拮抗薬は、バソプレシン V₂ 受容体に対する AVP の結合を特異的に阻害するので、SIADH における低ナトリウム血症の治療に極めて有用であると記載されている。
- 3) 山口 徹, 北原 光夫 監修：今日の治療指針 2015 年版 P.744 (医学書院, 2015)
異所性 AVP 産生腫瘍の低ナトリウム血症に対して、バソプレシン受容体拮抗薬が SIADH の治療薬として記載されている。
- 4) 小川 聡 総編集：内科学書 改訂第 8 版 Vol.5 P.73 (中山書店, 2013)
SIADH における低ナトリウム血症の治療として、トルバプタン等のバソプレシン受容体拮抗薬の投与が有効であると記載されている。
- 5) 中尾 一和 編集主幹：最新内分泌代謝学 P.146, P.297 (診断と治療社, 2013)
SIADH における低ナトリウム血症治療に関して、水制限, 食塩負荷, バソプレシン受容体拮抗薬などにより行うことが記載されている。

(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>

- 1) 米国 (学会要望に記載済) :

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns TH Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. Am J Med 2013; 126: S5-S42.

軽症から中等症の低ナトリウム血症は、伝統的にファーストライン治療として水分制限が行われるが、SIADH患者は口渇の閾値が下方へリセットされていることによりコンプライアンスが難しいとされる。水分制限が最適治療でないケースにおいては、バソプレシン受容体拮抗薬が水分制限に置き代わってファーストライン治療になりえると記載されている。

- 2) 欧州 :

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 0:1-39

欧州の低ナトリウム血症ガイドライン開発グループによって作成されたガイドライン。バソプレシン受容体拮抗薬（conivaptan, lixivaptan, satavaptan, tolvaptan）のプラセボ比較試験のメタ解析の結果から、これらの薬剤は血清ナトリウム濃度を上昇させるが、死亡率を低下させることはなく、ガイドライン開発グループはこれらの薬剤の使用を推奨しないと記載されている。

Runkle I, Navarro A, Pose A, Villabona C, Formiga F, Tejedor A, Poch E. The treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Medicina Clínica* 2013;141:507.e1–507.e10

スペインのグループによって作成されたガイドラインで、低ナトリウム血症の治療アルゴリズム中で、SIADHによる軽度あるいは中等度の低ナトリウム血症には、トルバプタン(15～60 mg/day)を使用することが記載されている。

3) 欧州・米国・豪州のガイドラインレビュー：

Nagler EV, Vanmassenhove J, van der Veer SN, Nistor I, Van Biesen W, Webster AC, Vanholder R Diagnosis and treatment of hyponatremia: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMC Med.* 2014;12:231

米国、欧州、豪州の低ナトリウム血症に関するガイドラインについて、MEDLINE、EMBASEやガイドライン作成組織等のWeb-siteの情報を用いて言語に関係なく検索し（2014年9月時点）、系統的にレビューしている。欧州、米国、豪州等で作成された10のガイドラインが対象となっており、上記3つの米国と欧州のガイドラインを含む。トルバプタンの欧州、米国、豪州での承認前に発刊された4報と上市直後に発刊された1報にはトルバプタンの記載はないが、残りの5報（欧州4報、米国1報）にはトルバプタンに関する記載がある。このうち、欧州の1報（前述の欧州低ナトリウム血症ガイドライン開発グループの論文）のみ使用を推奨しないと記載されているが、欧州の3報（スペイン、英国、オランダ）と米国の1報ではバソプレシン受容体拮抗薬を低ナトリウム血症（SIADHが原因のものを含む）の治療薬として使用することが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) バソプレシン不適切分泌症候群（SIADH）の診断の手引き：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：平成22年度 総括・分担研究報告書より引用

異所性バソプレシン産生腫瘍に原因し、既存の治療で効果不十分な場合に限られるが、バソプレシン受容体拮抗薬（モザバプタン塩酸塩）の使用が記載されている。

（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

トルバプタンは、SIADHにおける低ナトリウム血症の治療薬として未承認であり、またSIADHは患者数が非常に少ない疾患であることから、本邦において、SIADH患者に対するトルバプタンの使用実態に関するまとまった報告はなかった。

市場データベース（急性期病院のうち約10%をカバー）¹⁾を用いて、SIADH患者数およびSIADH患者に対するトルバプタンの投与例数を調査（調査期間：2010/4～2014/11）したところ、SIADH患者数1828例に対して、トルバプタン投与例数は63例であった。トルバプタンは適応外ながら、多くの症例に使用されており、これは欧米で唯一の既承認の経口SIADH治療薬として広く使用されていることが影響していると考えられる。

SIADH患者に対する治療としては、通常、水分制限、NaCl内服、高張食塩水輸液やフロセミドの投与が行われるが、軽度の血清ナトリウム濃度上昇しか見られず、低ナトリウム血症の症状（倦怠感、食欲低下、意識障害等）の改善が認められない症例も存在する。このような、従来の治療法で十分な治療効果が得られない症例に対して、トルバプタン投与により、血清ナトリウム濃度の正常化（ $>135\text{mEq/L}$ ）や症状改善が認められたことが国内で報告されている。下記に、学会要望の記載内容に追加して、学会等で報告されたSIADH患者にトルバプタンを投与した公表文献及び症例報告を記載した。

1) 市立岸和田市民病院 政次 健，トルバプタンが有効であったSIADHの4症例，2012年日本内分泌学会近畿支部学術集会

症例1は意識障害を伴う低ナトリウム血症患者であり、トルバプタン投与により低ナトリウム血症、臨床症状共に改善し、現在は 7.5mg/日 でコントロール良好である。症例2は血清ナトリウム濃度 117mEq/L まで低下したが、トルバプタン投与により低ナトリウム血症、臨床症状共に改善し、現在は 7.5mg/2日 でコントロール良好である。症例3は外傷性クモ膜下出血、脳出血の患者であり、血清ナトリウム濃度 117mEq/L まで低下し、痙攣出現した為トルバプタンを開始したところ低ナトリウム血症、臨床症状共に改善し32日後に 140mEq/L と安定、中止2週後も 144mEq/L であった。症例4はナトリウム濃度 114mEq/L のため胃管よりトルバプタン 3.75mg 投与後ナトリウム濃度上昇、2日後に 129mEq/L まで上昇した。

2) 大阪労災病院 内田 篤志, 肺癌術後に発症した SIADH に対してトルバプタンが著効した 1 例, 2013 年日本内科学会近畿地方会例会

飲水制限に加え, NaCl の内服も増量したが, 血清ナトリウム濃度 130mEq/L 程度で横ばいとなり, 高張食塩水, フロセミドの投与も併用したが同様であった。倦怠感も持続していたため, 一時的にトルバプタンの内服を行ったところ血清ナトリウム濃度は速やかに改善し倦怠感も消失した。

3) 独立行政法人国立循環器病研究センター 志波 幹夫, 心不全を合併した SIADH に対しトルバプタンが奏功した一例, 2013 年日本循環器学会近畿地方会

心不全を合併する肺腫瘍に伴う SIADH 患者に対し, 血清ナトリウム濃度の補正を行うため, 生理食塩水の投与が行われたが, 回復は十分でなかった。トルバプタンの内服を開始したところ良好な反応を示し, 体液貯留および低ナトリウム血症は改善し意識障害は軽快した。

4) 国立病院機構愛媛医療センター 藤田 鉄平, 冠動脈バイパス手術後の重症 SIADH にトルバプタンが奏功した 1 例, 2013 年日本循環器学会四国地方会

3%生理食塩水の投与を増量したが低ナトリウム血症が持続 (107mEq/L) し, 嘔吐を伴うようになった。トルバプタン 15mg 内服 2 時間後に血清ナトリウム濃度の上昇 (113mEq/L) と尿中ナトリウム排泄量の低下 (43mEq/L) を認めた。

5) 友松克充, 小熊剛, 友松裕美, 浦野哲哉, 浅野浩一郎, 阿部直, 肺小細胞癌による難治性抗利尿ホルモン不適合分泌症候群に対しトルバプタンが著効した 1 例 肺癌 2013 ; 53 : 42-46

飲水制限下に高張食塩水とフロセミドを約 3 週間投与したが十分な効果が得られず, 傾眠傾向も持続した。そこでトルバプタン 7.5mg を追加投与したところ, 開始 2 日目には傾眠傾向も消失し, 以降血清ナトリウム濃度は安定して推移した。

6) 東京都健康長寿医療センター 早船 美保子, 壊死性筋膜炎術後の SIADH 患者に対してトルバプタンの投与が有効であった 1 症例, 2013 年日本静脈経腸栄養学会学術集会

壊死性筋膜炎術後の SIADH 患者において, 低ナトリウム血症が認められたた

め飲水制限，ナトリウム負荷の治療を行ったが，血清ナトリウム濃度は111mEq/Lまで低下したため，トルバプタンを使用したところ140mEq/L前後まで回復し，下肢浮腫の改善が認められた。

7) 山梨大学 一條 紗耶花，脳挫傷後に発症した SIADH に対して少量のトルバプタンが奏功した 1 症例，2012 年日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会

入院中，水制限のみで血清ナトリウム濃度 129mEq/L までは改善したものの正常化しなかったため，トルバプタン 7.5mg/日を開始した。投与後 7 時間で血清ナトリウム濃度が 129→139mEq/L まで上昇した。

8) 庄原赤十字病院 上田 智宏，ADH 不適分泌症候群を合併した，うっ血性心不全に対するトルバプタンの使用経験，2012 年日本赤十字社医学会総会

血漿・尿浸透圧や尿中ナトリウム濃度などから，ADH 不適切分泌症候群と診断した。飲水制限や生理食塩水の投与を開始し，一旦は改善が認められたが生理食塩水の投与を中止したところ，血中ナトリウム濃度が下がり始め，ループ利尿薬であるアゾセミド (30mg/日) をトルバプタン (3.75mg/日) に変更することにより，徐々に血中ナトリウム濃度は上昇した。

9) 日野市立総合病院 重原 理宏，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 日本腎臓学会誌；2011；53 (6)：951

血清ナトリウム濃度が 118mEq/L で，悪性胸膜中皮腫に合併した SIADH 患者に生理食塩水とフロセミド静脈投与により，一時的に改善が認められたが，その後トルバプタン 1.5mg (0.1 錠) /日の内服を開始し，以後，0.2 錠/日,0.3 錠/日と漸増した。その後，悪性中皮腫に対して化学療法を行うが，0.1 錠の隔日～週 2 回内服で血清ナトリウム濃度はコントロール良好となった。

10) 済生会金沢病院 唐島 成宙，トルバプタンを使用し Na 正常化した肺小細胞癌による抗利尿ホルモン不適合分泌症候群の一例 日本内分泌学会雑誌 2014；90 (1)：365

水分制限とデメクロサイクリンを併用するも血清ナトリウム濃度は 122mEq/L と低下した。トルバプタン 7.5mg/日開始し，翌日には 136mEq/L と正常化した。

(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) 米国における効能・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」，欧州における効能・効果「成人における SIADH による低ナトリウム血症の治療」を考慮すると，要望のあった「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」は，妥当な効能・効果と考える。

<要望用法・用量について>

1) 本邦における用法・用量は「7.5mg/日～30mg/日，最大 60mg/日まで」としたい。

海外では臨床試験の結果に基づき，「1日1回 15mg で開始し，最大1日1回 60mg まで増量可能」となっている。しかし，「(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」において記載したとおり，本邦においては1日1回 15mg よりも低用量で使用して，安全かつ効果が得られている症例が報告されており，学会要望の用法・用量も1日1回 7.5mg での投与開始となっている。欧米で承認された用法・用量は，1日1回 15mg からの開始であるが，欧州において実施中の日常診療下での安全性情報収集を目的とした市販後調査（252例収集済み）では，トルバプタン投与期間中に1度でも 7.5 mg/日の投与が行われた症例の割合は 42.1%あり，欧州でも日常診療下では承認用量よりも低用量の投与が必要なケースが多いと考えられる。これらのことから，1日1回 7.5mg から投与を開始することが妥当と考えた。一方，欧米で実施された第Ⅲ相試験では，40%以上の被験者で最大1日1回 60mg までの用量が使用されていることから，本邦においても最大1日1回 60mg まで増量をするのが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

学会要望の記載のとおり，SIADH の病態生理は，不適切に分泌されたバソプレシンが腎集合尿細管のバソプレシン V₂ 受容体に結合して，水透過性を亢進させて低ナトリウム血症が発現する。トルバプタンは，このバソプレシン V₂ 受容体の特異的な拮抗薬であり，薬理的に理にかなった SIADH における低ナトリウム血症の治療薬と考えられる。

SIADH における低ナトリウム血症に対する治療としては，主に水分制限および高張食塩水の投与がある。水分制限に関しては，安全に血清ナトリウム濃度を補正できるメリットはあるが，効果発現までに時間がかかり，治療法として患者の忍容性の確保も難しい。一方，高張食塩水の投与は効果発現までの時間は早く急性期の治療には適しているが，血清ナトリウム濃度を持続的に正常に維持することは困難である。一方トルバプタンは，これまで海外（米国，欧州，中国）で実施された SIADH に伴う低ナトリウム血症患者を対象とした3つの無作為化二重盲検試験で，速やかにかつ持続的な効果発現を示し，安全性に関しても大きな問題は認められていない。

現在トルバプタンは、米国、欧州 31 ヶ国及びその他 10 の国と地域（アジア 7 ヶ国を含む）で SIADH における低ナトリウム血症を適応症として承認されている。本邦では、心不全における体液貯留（2010 年 10 月 27 日承認）、肝硬変における体液貯留（2013 年 9 月 13 日承認）、常染色体優性多発性嚢胞腎の進行抑制（2014 年 3 月 24 日承認）を適応症として市販されており、市販後の総暴露量としては、2010 年 10 月 27 日（日本の初回承認日）から 2014 年 11 月 18 日の間に、約 35149 人年の使用経験も蓄積されている（日本を除く世界での市販後の総暴露量は、2009 年 5 月 19 日（国際誕生日）～2014 年 11 月 18 日の間で約 6686 人年である）。このような状況下で、SIADH における低ナトリウム血症の改善が適応外である日本においても、「(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」に記載されているように、SIADH 患者に対してトルバプタンが投与され、低ナトリウム血症に伴う諸症状の改善が多数報告されている。

米国のガイドラインでは、バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬は、水分制限が適さない SIADH 患者における水分制限に置き換わるファーストラインの治療に成り得る治療と位置づけられており、欧州のいくつかの国で作成されたガイドラインでも、SIADH 患者の低ナトリウム血症の治療薬として記載されている。一方で、欧州低ナトリウム血症ガイドライン開発グループのガイドラインでは、死亡率を低下させないとの理由から使用を推奨されていない。これは、地域による本剤の使用経験の違いやエビデンスに対する解釈の違いから発生していると考えられる²⁾。しかしながら、バソプレシン受容体拮抗薬を低ナトリウム血症の治療薬として使用することを推奨していないのは欧州の 1 報（欧州低ナトリウム血症ガイドライン開発グループの論文）のみであり、ほとんどのガイドラインで低ナトリウム血症に対して有用な治療薬として記載されている。

これらのことから、SIADH における低ナトリウム血症治療において、水分制限は基本となるが、血清ナトリウム濃度を速やかに補正し、持続的に維持する観点から、トルバプタンを非常に有用な SIADH における低ナトリウム血症の治療薬として位置付けることは妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦においては新たな臨床試験は必要ないと考える。

トルバプタンの SIADH に対する有効性と安全性は、3 つの無作為化二重盲検試験で示され、既に米国、欧州 31 ヶ国及びその他 10 の国と地域で承認されており（3.（6）参照）、既に十分なエビデンスがある。また、SIADH における低ナトリウム血症の治療に関しても、国内外のガイドラインでは、大きな違いはなく（3.（4）参照）、国内でも有用性が期待できると考えられるため、本邦において新たな試験の実施は不要と考える。また、日本での SIADH の推計患者数は約 1700 人と極めて少ない。もし本邦において臨床試験を実施する

場合、対象となる患者は非常に限られているため、治験を実施するには長期間かかることが予想される。実際に SIADH 患者を対象として日本で実施されたモザバプタンの第Ⅱ相臨床試験（1994年～1996年）では、12例の被験者を登録するために24ヵ月を要した。

これらの状況を踏まえ、SIADH における低ナトリウム血症治療薬としてのトルバプタンに対する臨床現場からの要望に出来るだけ早く対応するため、海外での臨床試験結果、本邦での臨床報告に基づいて適応追加申請を行いたい。なお、日本人でのトルバプタンの SIADH 患者に対する有効性及び安全性に関する情報については、製造販売後調査等で収集し、本薬の日本での適正使用の確保に努めたい。

5. 備考

<その他>

- 1) 希少疾病医薬品の指定を希望する。

6. 参考文献一覧

- 1) 出典：メディカル・データビジョン株式会社 /MDV analyzer
- 2) Verbalis JG, Grossman A, Höybye C, Runkle I (2014) Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 30:1201-1207